



TINJAUAN PUSTAKA — LITERATURE REVIEW

Brain Injury and Neurocognitive Problem in Cerebral Malaria

Eriska Hidayati^{1*}, Ilsa Hunaifi¹

¹ Fakultas Kedokteran Universitas Mataram

*Korespondensi:
eriskahidayati@gmail.com

Abstrak

Malaria serebral (CM), hasil dari infeksi *Plasmodium falciparum*, dan memiliki angka kematian yang tinggi. Penyintas CM dapat mempertahankan gejala sisa pasca CM seumur hidup, termasuk kejang dan defisit neurokognitif yang sangat mempengaruhi kualitas hidup mereka. Karena parasit *Plasmodium* tidak masuk ke otak, tetapi berada di dalam eritrosit dan terbatas pada lumen pembuluh darah otak, neuropatogenesis yang menyebabkan gejala sisa neurologis ini tidak jelas dan kurang diteliti lebih lanjut. Menariknya, patologi CM postmortem berbeda di daerah otak, seperti munculnya *punctae* hemoragik dalam warna putih versus materi abu-abu. Berbagai faktor inang dan parasit berkontribusi pada risiko CM, termasuk paparan pada usia muda, genetika terkait parasit dan inang, penyerapan parasit dan tingkat respons inflamasi inang. Sejauh ini, beberapa perawatan tambahan yang diusulkan belum berhasil dalam pengobatan CM. Perhatian lebih pada hal ini dapat mengarah pada pengembangan pengobatan tambahan yang efektif untuk mengatasi gejala sisa neurologis CM.

Kata kunci: Malaria Cerebral, Brain Injury, *Plasmodium Falciparum*

PENDAHULUAN

Terhindar dari suatu penyakit, keadaan lingkungan, sosial ekonomi dan gizi yang baik merupakan beberapa faktor penting yang mempengaruhi tingkat kesehatan (1). Saat tubuh dalam kondisi gizi yang baik, seseorang dapat terhindar dari suatu penyakit infeksi maupun degeneratif (2). Status gizi merupakan hasil jumlah asupan makanan yang digunakan untuk kebutuhan tubuh sehari-hari (2,3). Jika terjadi gangguan keseimbangan gizi dapat mempengaruhi pertumbuhan dan perkembangan seseorang terutama pada anak-anak usia 1 - 5 tahun karena anak-anak rentan terhadap gangguan status gizi. Pada saat tersebut anak sudah dapat bermain di luar rumah sehingga lebih mudah terpapar dengan lingkungan yang kotor dan anak juga belum dapat mengurus dirinya sendiri termasuk dalam memilih makanan (3).

Penilaian status gizi dapat diukur menggunakan indikator berat badan menurut umur (BB/U), berat badan menurut tinggi badan (BB/TB), tinggi badan menurut umur (TB/U), dan indeks masa tubuh menurut umur (IMT/U) (4). Indikator status gizi berdasarkan BB/U menunjukkan masalah gizi bersifat kronis (pada keadaan yang berlangsung lama) ataupun akut (akibat dari peristiwa yang terjadi singkat), indikator TB/U menunjukkan indikasi masalah gizi yang bersifat kronis, dan indikator BB/TB menunjukkan masalah gizi yang akut. Pengukuran menggunakan BB/TB diketahui lebih sensitif dan spesifik untuk mengetahui status gizi saat ini, pengukuran ini juga baik digunakan karena tidak membutuhkan data umur, terlebih data umur akurat sulit diperoleh (5).

Salah satu masalah status gizi yang masih sering dijumpai di Indonesia yaitu stunting. Kejadian stunting di Indonesia lebih tinggi



dibandingkan negara lain di Asia Tenggara. Pada tahun 2018 proporsi status gizi di Indonesia mengalami perbaikan yaitu jumlah kejadian stunting mengalami penurunan menjadi 30,8% dan proporsi status gizi buruk serta gizi kurang menurun dari 19,6% menjadi 17,7% (6). Pada tahun 2019 rata-rata kejadian stunting di Indonesia menurun hingga 27,67 %, hal ini menunjukkan terdapat perbaikan status gizi, namun angka ini masih cukup tinggi karena melewati batas yang disyaratkan oleh *World Health Organisation* (WHO) yaitu untuk kasus minimal stunting di suatu negara sebesar 20% (7).

Menurut data hasil RISKESDAS tahun 2019 provinsi NTB berada pada urutan ketiga kejadian status gizi kurang (8,9). Kabupaten Sumbawa Besar memiliki angka kejadian gizi buruk dan kematian akibat gangguan gizi yang cukup tinggi yaitu mencapai 37,2% (10). Hal ini menunjukkan masalah status gizi masih cukup tinggi dan masih ditemukan kematian akibat gangguan gizi di Kabupaten Sumbawa Besar. Masalah gizi dapat terjadi karena dua faktor utama yaitu faktor langsung dan tidak langsung. Berdasarkan konsep yang dikembangkan oleh *United Nation Children's Fund* (UNICEF) yang termasuk faktor langsung yaitu kurangnya asupan makanan dan penyakit yang diderita (2).

Dalam mengatasi masalah status gizi salah satu upaya pemerintah yaitu dengan membuat program prioritas pembangunan 2015-2019, salah satu isi program tersebut adalah dengan melaksanakan imunisasi dasar lengkap pada bayi (11). Tujuan imunisasi yaitu untuk memberikan sistem kekebalan tubuh agar terbentuk antibodi yang spesifik terhadap patogen sehingga bisa memberikan perlindungan dari serangan penyakit, meningkatkan imunitas secara umum dan mengurangi penyebaran infeksi (12).

Imunisasi dasar lengkap wajib mulai diberikan sejak bayi lahir hingga usia 11 bulan yang terdiri dari imunisasi BCG, polio 1, 2, 3, 4,

DPT/HB 1, 2, 3, dan campak/MR (13). Keberhasilan pelaksanaan imunisasi dapat dilihat berdasarkan pencapaian *Universal Child Immunization* (UCI). UCI menunjukkan cakupan imunisasi dasar lengkap $\geq 80\%$ dari jumlah bayi (0-11 bulan) yang ada di desa/kelurahan (14). Capaian UCI Kabupaten Sumbawa besar masih cukup rendah yaitu 69,7% dan belum mencapai target UCI kabupaten/kota yaitu sebesar 75% (15,16).

Penelitian ini dilakukan untuk mengetahui hubungan antara kelengkapan imunisasi dasar terhadap status gizi bayi di wilayah kerja Puskesmas Labuhan Sumbawa Kabupaten Sumbawa Besar.

LATAR BELAKANG

Malaria adalah suatu penyakit yang umum terjadi pada beberapa daerah tropis maupun subtropis dan sering mengancam jiwa (16). Pada sekala global malaria beresiko menginfeksi sekitar 3 miliar penduduk, sekitar 219 juta kasus pada malaria dan sekitar 1 juta kematian terjadi setiap tahunnya (17). Indonesia sendiri menjadi salah satu negara dengan angka kejadian malaria yang cukup tinggi (16). Diperkirakan di Indonesia sekitar 46,2% juta penduduk berada pada daerah endemic malaria dan dan sekitar 56,3 juta penduduk berada pada daerah yang memiliki risiko sedang sampai tinggi. Kasus malaria dilaporkan lebih dari 3 juta kasus, terutama pada daerah-daerah yang dikategorikan daerah miskin (3). Malaria disebabkan parasite dari genus *plasmodium*, beberapa jenis *plasmodium* antara lain *plasmodium falsifarum*, *vivax*, *malariae*, dan *ovale*. Dari seluruh spesies *plasmodium*, yang paling umum dan yang paling sering ditemukan di Indonesia adalah spesies *plasmodium falciparum* (14). Survei dari 2366 lokasi sekitar 68% atau di 1606 lokasi dikonfirmasi terinfeksi *plasmodium falciparum*. Infeksi dari *plasmodium falciparum* bisa mengakibatkan kelainan neurologis yang fatal yaitu malaria serebral (16).



Gejala pada malaria serebral menunjukkan beberapa gejala seperti sakit kepala, fotofobia atau rasa tidak nyaman pada mata ketika melihat cahaya yang terang, kejang, gangguan kesadaran, dan *upper motor neuron* (UMN) simetris (17). Malaria serebral selalu mengakibatkan kematian terutama ketidaksiatan pada anak-anak yang tinggi tetapi pada orang dewasa kematian akibat malaria serebral lebih rendah (15). Pada beberapa studi menunjukkan pasien anak yang berhasil sembuh tetapi setelah 20 tahun terlihat mengalami cedera otak, sekitar 11% mengalami defisit neurologis, 25% dengan gangguan jangka panjang yaitu gangguan kognisi, fungsi motorik, dan perilaku sementara 10% mengalami epilepsi (15).

DEFINISI

Malaria berat, merupakan salah satu kedaruratan infeksi yang paling serius, sebagian besar disebabkan oleh *plasmodium falciparum*. Sebagian besar kasus disebabkan oleh malaria serebral, yang merupakan komplikasi neurologis paling parah dari infeksi *plasmodium falciparum* yang menyerang terutama anak-anak di bawah usia 5 tahun. *World Health Organization*, mendefinisikan malaria serebral sebagai sindrom klinis yang ditandai dengan koma setidaknya 1 jam setelah penghentian kejang atau koreksi hipoglikemi dan ditemukan parasit *plasmodium falciparum* pada apusan darah tepi (3).

Malaria serebral adalah kriteria klinis pertama yang menunjukkan malaria berat dan berhubungan dengan "gangguan kesadaran" yang didefinisikan sebagai koma dengan skor *Glasgow Coma Scale* (GCS) < 11 pada orang dewasa dan skor *Blantyre* < 3 pada anak-anak (6). Gejala klinis utama malaria serebral yaitu dispnea, demam, perdarahan mendadak, disorientasi, kejang, koma, dan kematian. Pada pasien penyintas malaria serebral dapat mengalami gangguan neurokognitif jangka panjang seperti kebutaan kortikal, gangguan pendengaran, ataksia, dan gangguan memori dan perhatian, yang sebagian disebabkan oleh obat

antimalaria tidak dapat mencegah kerusakan pada parenkim sistem saraf pusat (SSP) (2).

EPIDEMIOLOGI

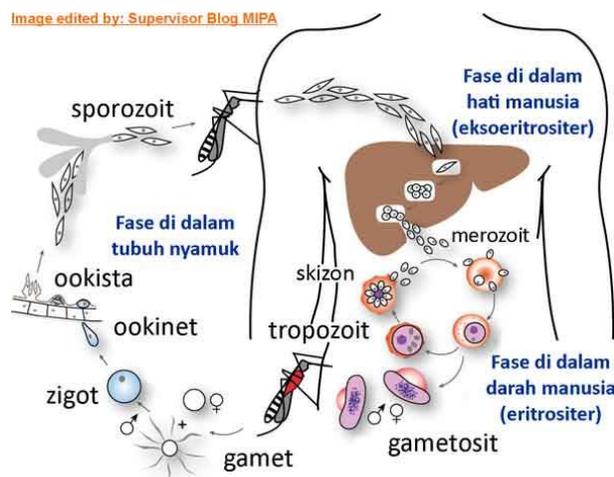
Malaria adalah salah satu penyakit menular yang paling umum di seluruh dunia. *World Health Organization* (WHO) mengatakan, bahwa 50% dari populasi dunia tinggal di negara yang berisiko malaria. Diperkirakan ada sekitar 300 juta kasus dan satu juta kematian setiap tahunnya disebabkan oleh malaria. Perkembangan penyakit ini, tidak hanya berada di daerah endemik, tetapi semakin menjadi perhatian di negara-negara non-endemik, karena arus migrasi dan kemudahan bepergian. Malaria serebral merupakan komplikasi yang paling parah dari malaria dan sering disebabkan oleh infeksi *plasmodium falciparum* (4). Malaria merupakan penyebab utama morbiditas dan mortalitas di daerah endemik, dengan 219 juta kasus dan hampir setengah juta kematian pada tahun 2017. Sekitar 93% pasien yang meninggal karena malaria hidup di sub-Sahara Afrika, terutama yang terkait dengan *plasmodium falciparum* (99%), dan banyak di antaranya adalah anak-anak di bawah usia 5 tahun (6).

Morbiditas malaria di Indonesia pada suatu wilayah ditentukan dengan Annual Parasite Incidence (API) per tahun. API merupakan jumlah kasus positif malaria per 1.000 penduduk dalam satu tahun. Tren API secara nasional pada tahun 2011 hingga 2015 terus mengalami penurunan. Jika dilihat secara provinsi pada tahun 2015, wilayah timur Indonesia masih memiliki angka API tertinggi. Sedangkan DKI Jakarta dan Bali memiliki angka API nol dan sudah dalam kategori provinsi bebas malaria. Hal ini menunjukkan keberhasilan program pengendalian malaria yang dilakukan baik oleh pemerintah pusat, daerah, dan masyarakat (5).

Malaria serebral adalah komplikasi neurologis yang paling parah dari infeksi dengan *plasmodium falciparum*. Dengan kejadian 1.120/100.000 orang per tahun di daerah endemik Afrika. Insiden puncak pada anak-anak prasekolah

didapatkan 575.000 anak-anak di Afrika mengalami malaria serebral setiap tahun. Namun, laporan terbaru menunjukkan bahwa kejadian malaria berat sedang menurun (2). Pada penelitian yang dilakukan di rumah sakit di Uganda didapatkan dari 173 anak yang mengalami malaria serebral 18 anak mengalami gangguan mental, 6 anak mengalami gangguan perilaku, 35 anak mengalami gangguan motorik, 9 anak mengalami gangguan visual, 17 anak mengalami gangguan bicara dan bahasa, dan 25 anak mengalami gangguan gait dan ataksia (7).

PATOGENESIS MEKANISME CEDERA OTAK PADA MALARIA SEREBRAL



Gambar 1. Patogenesis malaria

Patologi dan patogenesis malaria serebral *plasmodium falciparum* mempunyai masa inkubasi 9 – 14 hari (rata-rata 2 minggu) bahkan gejala yang timbul bisa lebih awal. *Plasmodium* ini mempunyai siklus hidup dalam tubuh nyamuk *Anopheles* ataupun manusia. *Anopheles* menggigit penderita yang terinfeksi yang mengandung mikro dan makrogametosit. Gametosit dalam tubuh nyamuk mengalami multiplikasi seksual (sporogoni), yang memproduksi sporozoid akan masuk ke dalam sel-sel hepar dan mengalami multiplikasi aseksual menjadi schizogoni. Rupturnya sel hepar akan melepaskan merozoid, dan akan penetrasi ke dalam

eritrosit menjadi shizogoni intra eritrosit. Eritrosit yang ruptur akan melepaskan hemoglobin, debris sel darah merah, dan eritrosit (22).

Pada malaria serebral eritrosit yang berparasit (shizogoni) akan mudah melekat pada pembuluh kapiler otak. Perlekatan ini menyebabkan penderita mempunyai sedikit parasit dalam sirkulasi. Kapiler-kapiler pembuluh darah otak mengalami obstruksi dengan akibat hipoksia sampai anoksia, sehingga sel-sel neuron menjadi iskemia, nekrosis dan bisa berakibat fatal (22).

Gangguan kesadaran pada malaria serebral dapat disebabkan adanya berbagai teori mekanisme, yaitu sekuestrasi dan rosetting, peningkatan asam laktat, dan peningkatan sitokin dalam darah yang menyebabkan gangguan metabolisme di otak. Patogenesis malaria dengan komplikasi meliputi sitoaderensi pada mikrovaskular terhadap eritrosit terinfeksi parasit, adherens antara eritrosit normal dengan eritrosit yang mengandung parasit (rosetting), dan pengeluaran sitokin sebagai respons terhadap substansi toksik yang dikeluarkan oleh *plasmodium falciparum* yang menyebabkan kerusakan jaringan. Namun, pada keadaan tertentu pengeluaran sitokin sebagai respons terhadap substansi toksik dari *plasmodium falciparum* terjadi secara berlebihan sehingga menyebabkan kerusakan jaringan yang sangat berat dan fatal (19).

Pada teori toksik, dianggap bahwa pada infeksi *plasmodium* terhadap eritrosit, maka makrofag akan menghasilkan TNF (*Tumor Nekrosis Faktor*), yaitu suatu mediator nonspesifik yang amat berperan dalam timbulnya malaria serebral. Pelepasan TNF akan memicu lepasnya toksin lain yaitu sitokin dan interleukin. Disamping itu terjadinya hemolisis, terbentuknya radikal bebas yang menyebabkan rusaknya endotel sehingga memicu terjadinya malaria serebral. Pada hipotesis permeabilitas didasari karena berkurangnya deformabilitas eritrosit, serta terjadinya adhesi parasit pada endothel, vaskular, serta banyaknya faktor-faktor toksik yang lepas sewaktu lisis dari EP,

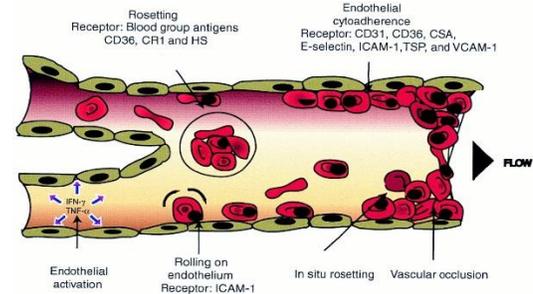
toksik produk serta radikal bebas terutama *nitric oxide* (NO). Produksi NO diinduksi oleh sitokin dan schizon squester. Ada yang berpendapat bahwa NO inilah yang berperan utama terjadinya koma pada malaria serebral. Semua ini menyebabkan permeabilitas vaskular meningkat tajam serta terganggunya *blood brain barrier* (BBB), sehingga terjadi edema serebri, penurunan kesadaran dan malaria serebral.

Penelitian yang dilakukan oleh Linares et al (2013) menemukan bahwa semakin meningkatnya gejala malaria serebral, maka BDNF mRNA semakin berkurang di beberapa bagian otak, yang paling awal adalah di talamus hipotalamus, otak kecil, batang otak, dan korteks. Data ini menunjukkan bahwa perubahan dalam ketersediaan BDNF bisa terlibat dalam patogenesis malaria serebral. Sekuestrasi eritrosit terinfeksi parasit dalam sistem mikrosirkulasi saraf pusat adalah yang menonjol dari malaria serebral yang mengakibatkan obstruksi mekanik dan iskemia (19).

- Sekuestrasi

Sekuestrasi parasit dalam mikrovaskular serebral dianggap sebagai faktor sentral dalam patogenesis dan perubahan patofisiologis yang dihasilkan dalam jaringan di sekitar parasit. Hasil sekuestrasi dari perlekatan pRBCs ke lapisan endotel (sitoadherensi) menggunakan protein turunan parasit yang terpapar pada permukaan eritrosit. Permukaan eritrosit yang terinfeksi parasit akan membentuk *knob* (dikenal dengan peristiwa *knobbing*). Pada permukaan *knob* terdapat molekul-molekul adhesif yang secara kolektif disebut *plasmodium falciparum erythrocyte membrane protein-1* (PfEMP-1). Molekul-molekul adhesif ini akan melekat dengan molekul-molekul adhesif yang berada di permukaan endotel pembuluh darah kapiler. Eritrosit yang bersirkulasi seharusnya masuk ke dalam vena dan terus beredar ke dalam sirkulasi

darah. Sitoadherensi menyebabkan eritrosit tertinggal di pembuluh kapiler sehingga menyebabkan perfusi dari jaringan otak menurun (21).



Gambar2. Rosetting, perlekatan antara sebuah eritrosit yang diselubungi oleh 10 atau lebih eritrosit non parasit

Pembentukan roset ini menyebabkan obstruksi atau perlambatan sirkulasi darah dalam jaringan sehingga mempermudah terjadinya sitoadherensi (18).

- Peningkatan sitokin dan kemokin

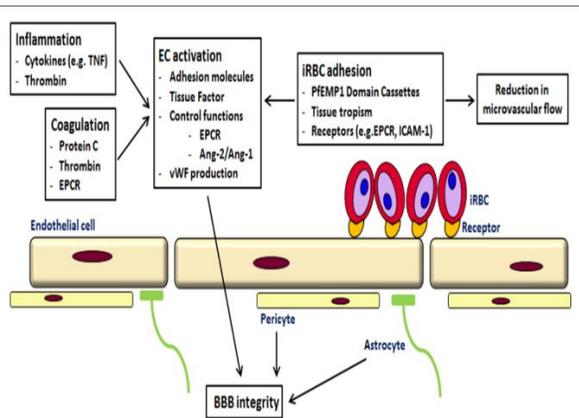
Produksi sitokin berkorelasi dengan parasitemia dan rosetting. Semakin tinggi parasitemia dan rosetting semakin tinggi kadar sitokin proinflamasi yang diproduksi. Sitokin dan kemokin memainkan peran kompleks dalam patogenesis dan memiliki efek protektif dan merusak. Sitokin-sitokin proinflamasi meningkatkan aktivitas *cytokine inducible nitric oxide synthase* (iNOS, NOS2), suatu enzim yang berperan dalam sintesis NO dalam sitosol yang aktivitasnya dipengaruhi oleh sitokin, di sel-sel endotel pembuluh darah otak. Hal ini menyebabkan peningkatan sintesis NO. NO dapat melintasi sawar darah otak dan masuk ke jaringan otak. Seperti yang telah disebutkan sebelumnya, NO dapat mengganggu proses neurotransmisi. Diduga, hal tersebut yang bertanggung jawab terhadap koma reversibel yang terjadi. Meskipun begitu, beberapa penelitian yang meneliti hal ini

belum memberikan hasil yang konklusif (21).

- Cedera endotel, apoptosis, disfungsi sawar darah otak, dan hipertensi intrakranial

Sitodherensi selain menyebabkan sekuestrasi, juga akan menyebabkan EP berkontak dengan sel endotel. Setelah di endotel, apoptosis selanjutnya terjadi pada neuron dan sel glia oleh berbagai mekanisme. Neuron dan sel glia akan terpapar langsung dengan sitokin-sitokin proinflamasi. Mikroglia dan neuron juga mensekresikan NO pada keadaan iskemia yang turut memicu apoptosis (21).

NEUROPATHOGENESIS MALARIA SEREBRAL



Gambar 3. neuropatogenesis malaria serebral

Dua teori utama "hipotesis mekanis" dan hipotesis "badai sitokin" memberikan penjelasan yang mendasari neuropatogenesis malaria serebral. hipotesis mekanis didasarkan pada kontribusi penyerapan intravaskular dari PRC yang menghasilkan beberapa konsekuensi, termasuk terhambatnya vaskular, hipoperfusi dan hipoksia lokal. Selain itu, perbedaan aliran darah lokal dapat berkontribusi pada peningkatan tekanan intrakranial pada malaria serebral dan perbedaan lobular. Hal ini mungkin disebabkan oleh perbedaan

suplai vaskular, misalnya lobus oksipital melalui arteri serebral posterior versus lobus lain melalui lingkaran Willis, karena sekuestrasi PRBC atau karena kombinasi faktor-faktor lain. Faktor-faktor ini pada akhirnya menyebabkan kerusakan BBB, edema serebral dan keadaan pro-trombotik *plasmodium falciparum* yang dikodekan parasitprotein membran eritrosit-I (PfEMP-I) diekspresikan pada permukaan PRBC dan berinteraksi dengan reseptor inang. PfEMP-I dirancang untuk menyelamatkan PRBC dari pembersihan oleh limpa dan bertanggung jawab untuk penyerapan PRBC intravaskular. PfEMP-I dikodekan oleh gen variabel (*var-gen*) dan tergantung pada *var-gen* yang diekspresikan, berinteraksi dengan berbagai reseptor adhesi host, seperti ICAM-I, EPCR dan CD36. Pengikatan PRBC yang mengekspresikan diferensial PfEMP-I, seperti yang dikodekan oleh *var-gen* ke reseptor masing-masing mengarah ke pensinyalan host hilir, termasuk aktivasi jalur inflamasi dan koagulasi, yang akhirnya menyebabkan hilangnya integritas BBB dan ensefalopati. Selain itu, seperti yang dinilai dalam percobaan in vitro dengan sel endotel otak, respon endotel host diferensial dapat memengaruhi perkembangan malaria serebral pada pasien. Data post-mortem, model hewan untuk malaria serebral dan data in vitro, menunjukkan bahwa penyerapan PRBC berkorelasi dengan aktivasi pembuluh darah otak. Hal ini ditunjukkan dengan adanya besar vesikular inti, kerusakan endotel, aktivasi faktor transkripsi NF-kB, peningkatan ekspresi molekul adhesi sel, seperti ICAM-I, VCAM-I, E-selectin, pelepasan sitokin, dan kerusakan BBB. Kerusakan endotel pada malaria serebral juga ditunjukkan oleh perubahan glikokaliks endotel saat terpapar PRBC, baik in vitro dan in vivo malaria serebral pada manusia dan malaria serebral eksperimental murine (eCM) dan pelepasan vesikel endotel ke dalam sirkulasi (12).

Seperti yang diusulkan oleh "hipotesis badai sitokin", peradangan perifer, aktivasi neutrofil dan peningkatan sirkulasi beberapa sitokin serum



seperti TNF, IFN γ , dan IL-2, IL-6, IL-8, dan IL-10 berkontribusi pada patogenesis malaria serebral. Bila dibandingkan dengan pasien dengan malaria tanpa komplikasi, sirkulasi IL-6, MCP-1 dan ekspresi endotel vaskular CD61 diregulasi. Peningkatan penanda inflamasi merupakan indikasi dari kedua sel imun dan inflamasi endotel yang terkait dengan sekuestrasi PRBC. Peningkatan kadar protein neutrofil plasma terlarut dan gangguan kemotaksis neutrofil ditemukan pada penderita malaria serebral pediatrik retinopati positif yang mengindikasikan aktivasi neutrofil. Neutrofil mirip dengan monosit intravaskular lokal berkontribusi pada aktivasi vaskular. Selain itu, sel T CD8 telah ditemukan terkait dengan pembuluh darah otak, baik intravaskular dan perivaskular dan dengan lamina basal endotel di mana mereka dapat berkontribusi pada aktivasi pembuluh darah otak, baik dalam studi manusia dan murine. Studi eCM murine menunjukkan bahwa sel T yang bertransmigrasi lebih jauh ke dalam neuropil sehingga dapat merusak neuron melalui pelepasan Granzyme B dan/atau perforin (12). Integritas pembuluh darah dan transmigrasi limfosit juga dapat dipengaruhi oleh perubahan sphingolipid. Misalnya, agen penghambat terapi sphingosine-1-phosphate (S1P), seperti FTY720 menurunkan transmisi limfosit ke otak dan menurunkan tingkat IFN γ perifer (12).

Secara bersama-sama, sekuestrasi dan inflamasi, dalam hubungannya dengan peningkatan faktor koagulasi dan perubahan metabolit darah semuanya berkontribusi pada neuropatogenesis malaria serebral yang mungkin terjadi di bagian-bagian tertentu. Terlepas dari hipotesis malaria serebral yang dimediasi badai sitokin atau sekuestrasi, efek aktivasi endotel dapat dilihat secara bertahap bahkan dalam presentasi subklinis parasitemia seperti yang ditunjukkan oleh peningkatan kadar serum *Von Willebrand Factor* (VWF), ICAM-1 yang larut, dan faktor *von willebrand* yang larut. VCAM-1 ini menandakan

pentingnya kontribusi endotelium BBB dalam patogenesis malaria serebral dan hubungan tepat antara edema serebral dan peradangan perifer belum sepenuhnya dijelaskan, kemungkinan mereka juga berkorelasi dengan proses perbaikan sel induk saraf hilir (12).

Pasca malaria serebral neuro-sequelae dan mekanisme potensial

Pasca malaria serebral, gejala sisa neurologis persisten, termasuk gangguan kognitif, keterampilan motorik, koordinasi visual, kejang, gangguan hiperaktif, dan defisit perhatian, terjadi pada hingga 25% dari anak yang selamat. Risiko tertinggi untuk defisit motorik, bahasa, dan perkembangan sosial adalah untuk anak usia di bawah 5 tahun. Antara 3 dan 6 bulan pasca infeksi, defisit kognitif khusus untuk memori kerja dapat meningkat dengan perkembangan bahasa yang paling konsisten terpengaruh pada anak yang selamat. Gangguan kognitif, termasuk memori dan perhatian, dapat bertahan selama sembilan tahun pasca malaria serebral. Pasca malaria serebral, pasien dengan peningkatan perilaku eksternalisasi (yaitu perhatian dan agresi yang buruk) juga dilaporkan (12).

Kejang sering terjadi pada anak-anak dengan malaria serebral dan sebagai konsekuensi jangka panjang, gangguan kejang dapat berkelanjutan, sering refrakter terhadap setidaknya satu obat antiepilepsi dapat berkembang, bahkan berbulan-bulan. Kehadiran kejang dapat berkontribusi pada perkembangan gejala sisa neurologis pasca malaria serebral lainnya, termasuk keterlambatan perkembangan. Secara khusus, kejang akut selama episode malaria serebral merupakan indikator untuk cacat perkembangan masa depan menimbulkan pertanyaan apakah kejang akut mungkin mempromosikan epileptogenesis dan peningkatan risiko epilepsi kronis (12).



GAMBARAN KLINIS

Malaria serebral adalah komplikasi neurologis paling parah yang disebabkan oleh parasit *plasmodium falciparum* dan merupakan sindrom klinis yang ciri khasnya adalah gangguan kesadaran, yang didefinisikan sebagai koma dengan skor GCS < 11 pada orang dewasa dan skor *Blantyre* < 3 pada anak-anak (8,6). Pada tahap akhir penyakit, anak-anak sering menunjukkan adanya tanda-tanda disfungsi batang otak, seperti refleks pupil dan kornea yang abnormal, tatapan yang tidak terkonjugasi dan pola pernapasan yang tidak teratur. Meskipun beberapa gejala sisa, seperti kebutaan kortikal dapat membaik seiring waktu, namun penilaian tindak lanjut klinis jangka panjang pada pasien malaria serebral anak yang selamat menunjukkan peningkatan persistensi gejala sisa neurologis, berupa hemiplegia, quadriplegia, ataksia, paresis, kejang, defisit bahasa, perubahan perilaku, gangguan otak berat, kelumpuhan dan gangguan kognitif (9,10,12).

Pada orang dewasa gejala awal malaria serebral berupa demam, sakit kepala, nyeri sendi dan tubuh, mialgia, malaise diikuti kantuk progresif, delirium, pingsan dan koma. Gejala-gejala ini biasanya berkembang selama 1-3 hari tetapi dapat terjadi dalam < 24 jam. Kejang dapat terjadi lebih dari 50% pada anak-anak dan sekitar 20% pada orang dewasa, baik pada saat onset atau sepanjang perjalanan penyakit (11). Gambaran neurologis yang umum terlihat pada orang dewasa dengan malaria serebral yaitu adanya lesi *upper motor neuron* (UMN), pandangan diskonjugasi, defisit neurologis fokal, kekakuan dekortikasi, kekakuan deserebrasi, hilang atau tidak adanya refleks kornea, psikosis, ataksia serebelar, hipertonia, hemiplegia, dan kekakuan ekstra piramidal (10,11).

Gambaran klinis malaria serebral dapat berbeda di kalangan anak-anak dan orang dewasa, biasanya defisit neurologis terjadi lebih tinggi pada anak-anak. Perbandingan gejala klinis pada anak dan orang dewasa ditunjukkan pada tabel 1 (10).

Tabel 1. Gejala klinis malaria serebral pada anak usia < 5 tahun dan dewasa

Gejala Klinis	Anak < 5 th	Dewasa
Koma	Berlangsung selama 1-2 hari	Berlangsung lebih lama (2 hari)
Kejang	Insiden tinggi (kebanyakan parsial)	Insiden rendah (kebanyakan umum)
Status epileptikus	Sering	Jarang
Komplikasi sistemik	Anemia berat, hipoglikemia, penyakit kuning, asidosis metabolik, gangguan pernapasan, dan peningkatan tekanan intrakranial	Anemia, hemoglobinuria, penyakit kuning, syok, gagal ginjal, asidosis laktat, perdarahan abnormal, edema paru, dan sindrom gangguan pernapasan
Defisit neurologi	<ul style="list-style-type: none"> Defisit neurologis jangka panjang sering terjadi Sequale termasuk ataksia, paresis, kebutaan kortikal, epilepsi, tuli, hemiplegia, palsy serebral, perilaku mengganggu, gangguan kognitif, defisit bahasa dan kurangnya atensi 	<ul style="list-style-type: none"> Jarang terjadi gejala sisa Lesi UMN, tatapan diskonjugasi, defisit fokal, kekakuan dekortikasi dan deserebrasi, hilangnya refleks kornea, psikosis, ataksia serebelar, hemiplegia, kekakuan ekstra piramidal
Retinopati	Pemutihan retina, perubahan warna pembuluh darah retina, perdarahan retina	Perdarahan retina dan pemutihan retina (jarang)



TATALAKSANA

Pengobatan farmakologis terhadap agen

Malaria serebral merupakan kedaruratan neurologis yang memerlukan penanganan yang cepat, oleh karena itu pasien dengan malaria serebral harus di rawat di ICU (*Intensive care unit*), yang dapat dilakukan pemantauan, pengawasan dan pengobatan pendukung (1). Malaria serebral ditandai dengan gangguan kognitif permanen pada anak yang terinfeksi plasmodium. Terapi antimalaria menunjukkan sedikit efektivitas untuk menghindari defisit neurologis dan perubahan jaringan otak yang ditimbulkan oleh malaria berat (2). Pengobatan farmakologis terhadap agen pada pasien malaria serebral dilakukan dengan pemberian obat intravena turunan artemisinin, seperti artesunat dan kina. Pemberian klorokuin telah ditinggalkan karena terkait resistensi obat. Artesunat dianggap sebagai obat pilihan karena memiliki toksisitas yang rendah, kemudahan pemberian, dan kemanjuran yang lebih besar, karena bekerja di semua tahap siklus parasit, selain mengurangi episode kejang, koma dan hipoglikemia, artesunat pada beberapa penelitian dapat mengurangi kematian sebesar 34,7%, akibatnya, pedoman WHO baru-baru ini merekomendasikan artesunat sebagai pilihan pertama pada malaria berat. Kina memiliki jendela terapi yang sempit dan hanya memiliki aktivitas pada parasit pada tahap terakhir dari siklus eritrosit. Pemberian kina harus dilakukan dengan pemantauan yang ketat karena dapat menginduksi hipoglikemia dengan meningkatkan sekresi insulin. Pemberian cepat secara intravena dapat menyebabkan hipotensi, pemanjangan interval QT. dan harus dihentikan jika intervalnya melebihi 25% dari nilai dasar pasien. Kedua obat tersebut biasanya dikombinasikan untuk mempersingkat durasi pengobatan dan mencegah resistensi. Jadi dimungkinkan untuk memprioritaskan rute oral (1,13).

Perawatan suportif gangguan neurologis

Bersamaan dengan pengobatan antimalaria, manajemen suportif intensif harus diberikan di ICU untuk pasien malaria. Koma dapat terjadi dalam 48-72 jam pertama pengobatan, atau ketika pengobatan baru dimulai. Oleh karena itu, keadaan kesadaran pasien harus dipantau secara ketat dengan pengukuran skor GCS berulang. Pada pasien dengan kegagalan neurologis, hipoglikemia harus disingkirkan, dan kesadaran harus dinilai kembali setelah koreksi. Beberapa pemeriksaan penunjang seperti pungsi lumbal dapat dipertimbangkan pada pasien koma untuk menyingkirkan meningitis bakteri, pemeriksaan funduskopi. CT scan, MRI juga diperlukan dalam kasus tanda-tanda fokal, kejang, atau gangguan kesadaran bahkan dengan intensitas ringan (6).

Penatalaksanaan koma meliputi intubasi orotrakeal dini dan pencegahan edema serebral dan lesi otak sekunder yang berasal dari sistemik. Pencegahan tersebut dapat dilakukan dengan tindakan sederhana untuk perlindungan saraf dengan meninggikan kepala pasien sebesar 30-45 derajat, mempertahankan normonatremia, normocapnia, normotermia, normoglikemia, normo-pH, dan SpO₂ >95%. Pemantauan tekanan intrakranial dengan tekanan intrakranial captor dikontraindikasikan karena dapat berisiko terjadi perdarahan. Jika diperlukan, hipertensi intrakranial dapat dipantau dengan pencitraan Doppler transkraniial secara berulang. Pemberian manitol pada pasien dengan edema serebral tidak direkomendasikan pada orang dewasa, kecuali dalam kasus herniasi otak, pemberiannya dapat diberikan satu kali, dan sambil menunggu dilakukannya pengobatan agresif untuk hipertensi intrakranial. Kejang klinis jarang terjadi pada orang dewasa, Pengobatan kejang harus mengikuti pedoman tatalaksana, namun, pemberian fosfenitoin dikontraindikasikan karena kardiotositasnya (6).



Terapi neuro-protektif dan adjuvant

Cedera otak pada pasien malaria serebral dapat berkembang setelah berjam-jam atau berhari-hari tanpa dilakukan interpretasi. Hal ini juga dapat didukung oleh sebagian besar intervensi neuroprotektif yang kurang tepat, pemahaman yang buruk tentang mekanisme patofisiologi, dan studi pada malaria serebral yang masih minim (7). Termasuk Banyaknya penelitian uji klinis yang mempelajari perawatan adjuvant, namun tidak banyak yang menunjukkan kemanjuran (1). Beberapa penelitian adjuvant yang telah dilakukan seperti penelitian Kortikosteroid, belum menunjukkan manfaat apa pun yang pada kenyataannya, deksametason dikaitkan dengan peningkatan komplikasi (perdarahan gastrointestinal, sepsis, dan waktu pemulihan koma yang berkepanjangan). Eritropoietin, memiliki peran neuroprotektif telah ditunjukkan bahwa anak-anak dengan malaria serebral dan tingkat eritropoietin tinggi memiliki kemungkinan lebih tinggi untuk bertahan hidup tanpa sequelae neurologis. Obat N-acetylcysteine dapat menormalkan kadar laktat serum pada orang dewasa dengan malaria berat dan saat ini sedang diuji pada orang dewasa dengan malaria serebral. Penggunaan antikonvulsan profilaksis, manitol, imunoglobulin, albumin, pentoxifylline, heparin, antibodi anti-TNF, tampaknya tidak meningkatkan hasil pada malaria serebral. Ada banyak keraguan sampai saat ini, karena studi yang tersedia adalah terbatas, dengan sampel kecil dan tidak acak (1). Pemberian tiol dengan berat molekul rendah, pantetin pro-vitamin kompleks B5, dapat mencegah perkembangan malaria serebral. Pantethine pada penelitian dapat memberi perlindungan dengan menurunkan reaktivitas trombosit dan pelepasan partikel mikro dari endotelium yang diaktifkan (7).

Pada penelitian dengan Melatonin menunjukkan untuk pertama kalinya peran neuroprotektif melatonin terhadap kerusakan BBB dan gangguan perilaku yang ditimbulkan oleh malaria serebral. Dengan cara ini, data saat ini

mewakili bukti pra-klinis penting lebih lanjut bahwa melatonin bisa menjadi bahan pembantu yang efisien untuk pengobatan malaria serebral (2).

KESIMPULAN

Malaria serebral merupakan komplikasi yang paling parah dari malaria dan sering disebabkan oleh infeksi *plasmodium falciparum*. Gejala klinis utama malaria cerebral yaitu dispnea, demam, perdarahan mendadak, disorientasi, kejang, koma, dan kematian. Malaria serebral dapat menyebabkan terjadinya cedera otak dan gangguan neurokognitif jangka panjang seperti kebutaan kortikal, gangguan pendengaran, ataksia, dan gangguan memori dan perhatian. Karena tingginya angka kematian yang terkait dengan penyakit malaria serebral, maka diperlukan pemantauan, pengawasan dan pengobatan pendukung.

DAFTAR PUSTAKA

1. Valentim M. Cerebral malaria. *Journal of Neurology & Stroke*. 2018;8(4).
2. Ataide B, Kauffmann N, Mendes N, Torres M, dos Anjos L, Passos A et al. Melatonin Prevents Brain Damage and Neurocognitive Impairment Induced by Plasmodium Berghei ANKA Infection in Murine Model of Cerebral Malaria. *Frontiers in Cellular and Infection Microbiology*. 2020;10.
3. Rénia L, Howland S, Claser C, Gruner A, Suwanarusk R, Teo T et al. Cerebral malaria. *Virulence*. 2012;3(2):193-201.
4. WHO. 2021 [cited 21 September 2021]. Available from: <https://www.who.int/en/news-room/fact-sheets/detail/malaria>
5. Kementerian Kesehatan Republik Indonesia. Inilah Fakta Keberhasilan Pengendalian Malaria. 2016. <http://www.depkes.go.id/article/print/16050200003/inilah-fakta-keberhasilan-pengendalian-malaria.html>
6. Bruneel F. Human cerebral malaria: 2019 mini review. *Revue Neurologique*. 2019;175(7-8):445-450.
7. Idro R, Kakooza-Mwesige A, Asea B, Ssebyala K, Bangirana P, Opoka R et al. Cerebral malaria is associated with long-term mental health disorders: a cross sectional survey of a long-term cohort. *Malaria Journal*. 2016;15(1).



8. Rénia L, Howland S, Claser C, Gruner A, Suwanarusk R, Teo T et al. Cerebral malaria. *Virulence*. 2012;3(2):193-201.
9. Bangirana P, Opoka RO, Boivin MJ, Idro R, Hodges JS, John CC. Neurocognitive domains affected by cerebral malaria and severe malarial anemia in children. *Learn Individ Differ*. 2016;46:38–44.
10. Hora R, Kapoor P, Thind KK, Mishra PC. Cerebral malaria – clinical manifestations and pathogenesis. *Metab Brain Dis*. 2016;31(2):225–37.
11. Howlett W. *Neurology in Africa Neurological Disorders*. 2012. Available from: https://w2.uib.no/filearchive/neurologyinafrica_bora-complete-book.pdf
12. Schiess N, Rueda AV, Cottier KE, Huether K, Chipeta J, Stins MF. Pathophysiology and neurologic sequelae of cerebral malaria. *Malar J*. 2020;1–12.
13. World Health Organization. Severe Malaria. *Trop Med Int Health* 2014;19(Suppl. 1):7–131.
14. Depkes RI. *Epidemiologi Malaria di Indonesia* eds. *Buletin Jendela Data Dan Informasi Kesehatan Epidemiologi Malaria Di Indonesia*. Kementerian Kesehat RI. 2011;1–40.
15. Idro R, Marsh K, John CC, Newton CR. Cerebral malaria: mechanisms of brain injury and strategies for improved neurocognitive outcome. *Pediatr Res*. 2010;68(4):267-274.
doi:10.1203/PDR.0b013e3181eee738
16. Gosal IF, Prabata A. Retinopati Sebagai Penanda Prognostik Gangguan Neurologis Pada Penderita Malaria Serebral Yang Bertahan Hidup: Sebuah Tinjauan Sistematik Mini. *Callosum Neurol*. 2019;2(1):8–13.
17. usna M, Prasetyo BH. Aspek Biomolekuler dan update terapi Malaria Serebral. *J MNJ [Internet]*. 2016;(02)(02):79–88. Available from: <https://mnj.ub.ac.id/index.php/mnj/article/view/145/270>
18. Fitriany, J., A. Sabiq. MALARIA. Pediatric, faculty of Medicine, Malikussaleh University. *Jurnal Aveorus* Vol.4 No.2 (2018)
19. Juliani. C.T. PENGARUH PEMBERIAN FRAKSI METANOL BANGLE (Zingiber cassumunar Roxb.) TERHADAP KADAR SERUM BDNF MENCIT SEBAGAI TERAPI KOMPLEMENTER MALARIA SEREBRAL [skripsi]. Jember: Fakultas Kedokteran Universitas Jember; 2016
20. Linares, M., P. Marin-Garcia, dan Perez-Benavente. 2013. Brain-Derived Neurotrophic Factor and the course of experimental cerebral malaria. *Brain Res*. 1490: 210–224.
21. Mawuntu, Arthur HP. "MALARIA SEREBRAL: CEREBRAL MALARIA." *Jurnal Sinaps* 1.3 (2018): 1-21.
22. Rahayu. 2011. Malaria Serebral. *Ejournal UMM*. 7(15): 1-5