

Cerebral Malaria

Dinda Salsabila^{1*}, Alfia Mawaddah¹, Althalita Andhera Nabil¹, Baiq Ramdhani Amelia Negara¹, Herdiana Nurul Utami¹, Indri Setiawati¹, Ni Nyoman Geriputri¹

¹Program Studi Pendidikan Dokter, Fakultas Kedokteran Universitas Mataram, Mataram, Nusa Tenggara Barat, Indonesia;

Article History

Received : September 22th, 2023

Revised : October 18th, 2023

Accepted : October 24th, 2023

*Corresponding Author:

Dinda Salsabila,

Program Studi Pendidikan

Dokter, Fakultas Kedokteran

Universitas Mataram, Mataram,

Nusa Tenggara Barat, Indonesia;

Email: dsalsabila62@gmail.com

Abstract: Cerebral malaria is the worst complication of malaria caused by *Plasmodium spp.* This disease is spread in tropical and subtropical countries and can attack all age groups and genders. The peak incidence occurs in preschool children and very often causes death in children. The endemic areas of malaria in Indonesia include NTT, Maluku, West Papua and Papua. Every year, as much as 40% of the total global population lives in or visits endemic areas every year. Cerebral malaria can cause long-term neurocognitive complications that can reduce quality of life. The speed of treatment determines the patient's prognosis. Therefore, it is necessary to understand the signs of malaria and the complications that can arise. This article was written to discuss cerebral malaria as a whole based on existing literature.

Keywords: Cerebral malaria, clinical manifestation, complication, definition, epidemiology, pathophysiology, treatment.

Pendahuluan

Malaria tersebar di negara tropis dan subtropis. Penyakit ini dapat menyerang siapapun, tidak mengenal usia dan jenis kelamin (Liwang *et al.*, 2020). Pada malaria, eritrosit terinfeksi oleh *Plasmodium spp* (Santika *et al.*, 2022). Genus *Plasmodium* yang menginfeksi manusia di antaranya *P. falciparum*, *P. vivax*, *P. ovale*, *P. malariae*, dan *P. knowlesi* (Liwang *et al.*, 2020). *Plasmodium spp.* menular melalui gigitan nyamuk *Anopheles* betina dari manusia yang terinfeksi ke manusia sehat. Transmisi melalui transfusi darah diketahui jarang terjadi. Malaria serebral merupakan jenis komplikasi terparah dari malaria yang harus segera mendapatkan penanganan. Malaria serebral ditandai oleh adanya manifestasi neurologis yang berat dan berpotensi fatal.

Malaria paling banyak menyerang anak-anak prasekolah. Setiap tahun, terdapat 575.000 anak yang mengalami malaria serebral dengan kejadian 1.120/100.000 orang per tahun di daerah endemik. Kematian anak akibat malaria yang disebabkan oleh *P. falciparum* mencapai total 1 juta kematian di setiap tahun. Wilayah endemis malaria di Indonesia meliputi NTT,

Maluku, Papua Barat, dan Papua. Setiap tahunnya terdapat sebanyak 40% dari total populasi global yang tinggal atau berkunjung ke daerah endemis tersebut (Santika *et al.*, 2022). Ketepatan serta kecepatan diagnosis dan pengobatan menentukan prognosis dari malaria serebral (Kementerian Kesehatan, 2020). Oleh karena itu, diperlukan pemahaman mengenai definisi, patogenesis, patofisiologi, manifestasi klinis, tatalaksana dan komplikasi malaria serebral. Penulisan artikel ini bertujuan untuk membahas malaria serebral secara keseluruhan dengan mengacu pada literatur yang ada.

Bahan dan Metode

Metode yang digunakan dalam penulisan ini adalah studi literatur dengan cara mengumpulkan literatur yang relevan dari berbagai referensi dan terfokus pada topik yang diangkat yaitu malaria serebral. Pencarian literatur dilakukan melalui website *Google Scholar*, *National Center for Biotechnology Information* (NCBI), dan *ProQuest* dengan kata kunci pencarian yaitu malaria serebral, epidemiologi, patofisiologi, manifestasi klinis, tatalaksana, dan komplikasi. Dalam studi literatur

ini, penulis memilih artikel dan buku berbahasa Indonesia dan Inggris yang memiliki tahun terbit antara 2013-2023. Artikel yang dipilih dan dimasukkan berjumlah 19 artikel, sedangkan buku yang dipilih berjumlah 3 buku.

Hasil dan Pembahasan

Definisi dan epidemiologi

Malaria serebral merupakan kondisi akut ensefalopati yang memiliki tiga kriteria, yaitu gangguan kesadaran (koma) dengan skor *Glasgow Coma Scale* (GCS) <11 pada orang dewasa dan skor *Blantyre* <3 pada anak-anak disertai infeksi *Plasmodium spp.* yang terkonfirmasi dengan hapusan darah serta penyebab lainnya dari koma telah disingkirkan (Bruneel, 2019; Luzolo & Ngoyi, 2019). Malaria serebral merupakan salah satu manifestasi utama dari malaria berat selain anemia berat dan gangguan pernapasan (Dunst *et al.*, 2017). Kondisi malaria serebral rentan terjadi pada kelompok anak-anak berusia di bawah 5 tahun serta pada wanita hamil (World Health Organization, 2021).

Angka kejadian malaria secara global mencapai 219 juta kasus dengan mayoritas berusia di bawah 5 tahun (Bruneel, 2019). Pada tahun 2020, diperkirakan terdapat 241 juta kasus malaria dengan 627.000 kematian dimana 77% persen pasien berusia di bawah usia 5 tahun (Song *et al.*, 2022). *P. falciparum* bertanggung jawab atas 80% kasus di daerah endemik (Valentim, 2018). Berdasarkan kejadian malaria secara global, diperkirakan sekitar 1% anak yang terinfeksi *P. falciparum* akan mengalami malaria serebral dengan kematian mencapai 20% pada anak-anak dan 30% pada dewasa (Luzolo & Ngoyi, 2019; Song *et al.*, 2022). Pada tahun 2021, Indonesia menduduki peringkat ke-2 dengan kasus malaria terbanyak (World Health Organization, 2022). Tahun 2010, berdasarkan Riskesdas, kejadian malaria di Indonesia mencapai 0,6% dengan provinsi yang memiliki API (*Annual Parasite Incidence*) di atas rata-rata nasional mencakup Papua Barat (10,6%), Papua (10,1%), dan NTT (4,4%) (Kemenkes, 2013). Selain itu, berdasarkan data Dinas Kesehatan Provinsi NTB, didapatkan jumlah kasus positif malaria tertinggi pada wilayah Lombok Barat (66 orang), Sumbawa Barat (40 orang), dan

Sumbawa (35 orang) (Dinas Kesehatan Provinsi NTB, 2023).

Patofisiologi

Beberapa hipotesis yang menjelaskan mekanisme perkembangan dari malaria serebral. Salah satunya yaitu sel darah merah yang telah terinfeksi menempel pada endotelium otak menyebabkan penyumbatan di pembuluh darah sehingga jaringan di otak mengalami hipoksia dan kekurangan nutrisi. Akibat dari hal tersebut, jaringan otak tidak dapat mempertahankan potensial membran yang menyebabkan cairan masuk dari ekstraseluler ke dalam kompartemen intraseluler yang berakibat pada kematian sel dan kerusakan jaringan (Chaudhary *et al.*, 2022).

Menurut penjelasan lain, sekuestrasi sel darah merah yang terinfeksi akan meningkatkan pembentukan roset dari pengikatan sel darah merah yang terinfeksi dengan yang tidak terinfeksi (Chaudhary *et al.*, 2022). Ketika berlangsungnya proses sekuestrasi dari sel darah merah yang terinfeksi, terjadi adhesi trombosit pada permukaan sel endotel yang menyebabkan penggumpalan dari sel darah merah. Selain itu, sel-sel imun bersamaan dengan trombosit mengaktifasi sel endotel dan memicu pelepasan sitokin (TNF, IL-1, ET-1 dan IFN- γ) dan kemokin (MCP-1/CCL-2, dan angiopoietin 1/2). ET-1 meningkatkan rekrutmen sel darah merah terinfeksi, leukosit, dan trombosit sehingga terjadi obstruksi mikrovaskular dan vasokonstriksi. Mekanisme proinflamasi ini menyebabkan kerusakan sawar darah otak dan meningkatkan permeabilitasnya sehingga menyebabkan perdarahan dan *petechiae* (Chaudhary *et al.*, 2022; Ndunge *et al.*, 2022). Terganggunya integritas sawar darah otak dapat menyebabkan masuknya faktor plasma seperti albumin yang beracun bagi neuron (Schiess *et al.*, 2020). Pembentukan roset di endotel pembuluh darah juga merupakan mekanisme dari *Plasmodium* untuk menghindari sistem kekebalan tubuh, yakni pembersihan di limpa (Riggle *et al.*, 2020).

Proses transfer antigen *Plasmodium falciparum* dari sel darah merah yang terinfeksi ke sel endotel otak melalui kontak langsung (i) atau melalui vesikel ekstraseluler pembawa antigen (ii). Antigen *Plasmodium falciparum* ditangkap dan diekspresikan oleh MHC I (iii). Selanjutnya, terjadi interaksi antara limfosit T

sitotoksik (CTL) dengan sel endotel yang mengekspresikan antigen melalui CD8 dan reseptor TCR (iv), sel limfosit sitotoksik mensekresikan granzyme B (v), sel darah merah yang terinfeksi berikatan dengan yang tidak terinfeksi menginisiasi terbentuknya roset (vi), terbentuk gumpalan yang dimediasi oleh trombosit (vii), dan semua faktor tersebut menyebabkan terganggunya keseimbangan dari sawar darah otak yang menginisiasi terjadinya vasogenik edema (viii) (Chaudhary *et al.*, 2022).

Manifestasi Klinis

Malaria serebral merupakan sekumpulan gejala yang dikarakteristikan dengan kehilangan kesadaran setidaknya satu jam setelah kejang terjadi atau koreksi hipoglikemia. Kehilangan kesadaran yang dimaksud adalah kehilangan kesadaran yang disebabkan oleh sebab yang tidak pasti atau disebabkan oleh ensefalopati, abnormalitas neurologi yang memiliki parasitemia insidental. Penderita malaria serebral juga dapat memiliki riwayat demam selama 2-3 hari. Manifestasi klinis pada usia anak-anak dan dewasa berbeda tergantung usia dan status imunitas. Gejala yang paling sering terjadi pada anak-anak adalah kehilangan kesadaran, kejang, dan anemia berat sedangkan pada usia dewasa gejala yang timbul biasanya disertai dengan komplikasi berbagai organ tubuh seperti gangguan sistem saraf pusat, gangguan hati, gagal ginjal akut, dan gangguan pernapasan (Song *et al.*, 2022).

Menurut (Song *et al.*, 2022), manifestasi klinis malaria berbeda antara anak-anak dan dewasa. Pada anak-anak, gejala awal yang timbul berupa demam, penurunan nafsu makan, muntah, batuk, dan kejang. Penurunan kesadaran berat dapat muncul tiba-tiba setelah kejang dan membaik 1-2 hari kemudian. Pada anak-anak, gangguan neurologis ditandai dengan ataxia, hemiplegi, dan gangguan berbicara. Kejang dan status epileptikus biasa terjadi pada anak dengan jenis kejang partial motor. Selain itu, dapat disertai perilaku abnormal berupa hiperaktif. Berbeda dengan anak-anak, gejala awal pada dewasa dapat berupa lemas, sakit kepala, anoreksia, muntah dan diare ringan. Penurunan kesadaran berlangsung progresif yang diawali dengan delirium, disorientasi dan agitasi selama 2-3 hari. Kejang jarang dan status epileptikus jarang terjadi pada dewasa. Jika terjadi kejang, jenis kejang yang biasanya terjadi yaitu kejang *generalized*. Gangguan neurologis pada

dewasa dapat bermanifestasi sebagai ataksia, polineuropati, tremor ekstrapiramidal, dan dismetria.

Tatalaksana

Penatalaksanaan malaria serebral dimulai dengan menghilangkan kemungkinan perubahan kesadaran akibat faktor lain antara lain hipoglikemia, meningitis/ensefalitis dan asidosis metabolik dengan pemeriksaan GDS, pengambilan cairan lumbal, dan analisis gas darah. Selain itu, *airway, vital sign*, dan sirkulasi harus dipertahankan. Perlu dilakukan pemasangan infus yang kemudian dilanjutkan dengan pemberian artesunat intravena, pemberian antikonvulsan jika pasien mengalami kejang, pemasangan nasogastric tube untuk mengurangi risiko aspirasi, pemasangan kateter urin, pemeriksaan berkala cairan yang masuk dan keluar, serta pemeriksaan gula darah untuk mengantisipasi hipoglikemia. Untuk mencegah dekubitus, posisi pasien perlu diubah setiap dua jam (Santika *et al.*, 2022). Penatalaksanaan kejang merupakan pengobatan penting karena 70% anak-anak penderita malaria berat dan malaria serebral mengalami kejang, yang jika diobati dengan benzodiazepin, kecil kemungkinannya untuk menyebabkan kerusakan neurologis sekunder (Albrecht-Schgoer *et al.*, 2022).

Jika malaria berat ini ditemukan di puskesmas/klinik non-perawatan, maka harus segera dilakukan rujukan ke fasilitas yang lengkap dan memadai. Pemberian artesunat dilakukan dengan mengencerkan artesunat beserta pelarutnya dengan 5 mL larutan dextrose 5% atau NaCl 0,9% sehingga didapatkan konsentrasi 60 mg/6 mL. Artesunat IV diberikan tiga kali mulai pada jam ke-0 dan dilanjutkan setiap 12 jam dengan dosis 2,4 mg/kgBB. Selanjutnya, pemberian dilakukan dengan interval 24 jam dengan dosis yang sama hingga pasien dapat pemberian peroral dapat dilakukan (Santika *et al.*, 2022). Pengobatan oral dilanjutkan dengan regimen DHP atau ACT selama tiga hari sesuai dengan plasmodium yang menginfeksi (Albrecht-Schgoer *et al.*, 2022; Santika *et al.*, 2022).

Jika artesunat tidak tersedia, maka dapat diganti dengan kina yang diberikan secara drip. Pada empat jam pertama, dilakukan loading dose sebanyak 20 mg/kgBB yang dilarutkan dalam 50

ml dextrose 5% atau NaCl 0,9%. Selanjutnya, diberikan larutan kosong (dextrose 5% atau NaCl 0,9 %) pada empat jam kedua. Pada empat jam ketiga, diberikan dosis rumatan sebanyak 10 mg/kgBB yang dilarutkan. Siklus ini diulangi setiap empat jam dengan dosis rumatan dan larutan kosong hingga pemberian peroral dapat dilakukan. Kina tablet diberikan dengan dosis 10 mg/kgBB/8 jam. Pada orang dewasa, kina diberikan bersama doksisisiklin atau tetrasiklin, sedangkan pada ibu hamil diberikan klindamisin. Kina diberikan 7 hari terhitung dari pemberian secara intravena. Dosis maksimum kina adalah 2000 mg/hari pada orang dewasa. Pasien yang dievaluasi setiap hari dengan memeriksa kondisi klinis dan hasil pemeriksaan apusan darah. Selanjutnya, evaluasi dilakukan pada hari ke 7,14, 21, dan 28(Santika *et al.*, 2022).

Daerah pedesaan di mana pengobatan intravena tidak tersedia, WHO merekomendasikan artesunat pra-rujukan, yaitu pemberian artesunat dosis tunggal secara intrarektal kepada anak kecil (<6 tahun) yang berisiko terkena malaria berat ketika rute oral tidak tersedia (Kouakou *et al.*, 2022). Artesunat juga dapat diberikan melalui nasal. Menurut (Kouakou *et al.*, 2022), pemberian melalui jalur nasal lebih baik diterima dibandingkan melalui rektal dan dapat terhindar dari metabolisme di hepar. Jalur nasal memungkinkan obat untuk melewati sawar darah otak dan memfasilitasi difusi obat langsung di dalam mikrovaskular otak.

Komplikasi

Penyakit ini dapat berkembang lebih parah dan menimbulkan berbagai komplikasi jika tidak cepat ditangani. Komplikasi sistemik yang dapat terjadi pada anak-anak di antaranya hipotermia, anemia, hipoglikemia, jaundice, asidosis metabolik, gangguan pernapasan, hepatosplenomegaly, dan peningkatan tekanan intrakranial. Pada dewasa, komplikasi sistemik yang terjadi dapat berupa anemia, hipoglikemia, hemoglobinuria, jaundice, syok, gagal ginjal, asidosis laktat berat, perdarahan abnormal, dan edema paru (Song *et al.*, 2022). Tekanan intrakranial yang tinggi dapat menyebabkan terjadinya herniasi otak (Bruneel, 2019). Tekanan intrakranial yang tinggi serta rusaknya pembuluh darah di otak dapat berujung pada cedera otak yang dapat bermanifestasi sebagai gangguan neurokognitif jangka panjang seperti

gangguan berbicara, gangguan memori, keterampilan visual spasial, rentang perhatian dan fungsi eksekutif (Yusuf *et al.*, 2017). Selain itu, malaria serebral juga dapat menyebabkan retinopati yang disebabkan oleh fenomena sequestrasi di mikrovaskular (Mawuntu, 2018). Retinopati termasuk perdarahan retina, pemutihan retina, dan perubahan warna pembuluh retina lebih sering terjadi pada anak-anak (Ghazanfari *et al.*, 2018). Pada dewasa, retinopati ditandai dengan perdarahan retina dan pemutihan retina (Hora *et al.*, 2016). Retinopati pada malaria serebral berhubungan dengan prognosis yang buruk (Valentim, 2018).

Kesimpulan

Malaria serebral merupakan salah satu komplikasi malaria yang paling berbahaya. Penyakit ini disebabkan oleh rusaknya pembuluh darah otak akibat adhesi sel darah merah yang terinfeksi *P. falciparum* dan aktivasi mediator inflamasi. Malaria serebral menimbulkan beragam gejala mulai dari gejala neurologis, gejala motorik, hingga sistemik. Pengobatan yang dilakukan meliputi pemberian antimalaria dan pengobatan simptomatik. Malaria serebral tergolong ke dalam kasus malaria berat, memiliki angka mortalitas yang tinggi, dan dapat menyebabkan komplikasi gangguan neurokognitif jangka panjang. Oleh karena itu, jika ditemukan di puskesmas atau klinik non-perawatan harus segera dilakukan rujukan ke fasilitas yang lebih memadai.

Ucapan Terima Kasih

Terima kasih peneliti ucapkan kepada dosen pembimbing yang telah memberikan bimbingan serta motivasi dalam menyelesaikan tulisan ini.

Referensi

- Albrecht-Schgoer, K., Lackner, P., Schmutzhard, E., & Baier, G. (2022). Cerebral Malaria: Current Clinical and Immunological Aspects. *Frontiers in Immunology*, 13(863568), 1–11. DOI: <https://doi.org/10.3389/fimmu.2022.863568>
- Bruneel, F. (2019). Human cerebral malaria: 2019 mini review. *Revue Neurologique*,

- 175(7–8), 445–450. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.neurol.2019.07.008>
- Chaudhary, A., Kataria, P., Surela, N., & Das, J. (2022). Pathophysiology of Cerebral Malaria: Implications of MSCs as A Regenerative Medicinal Tool. *Bioengineering*, 9(6), 1–12. DOI: <https://doi.org/10.3390/bioengineering9060263>
- Dinas Kesehatan Provinsi NTB. (2023). *Jumlah Kasus Malaria Positif di Provinsi NTB*. <https://data.ntbprov.go.id/dataset/jumlah-kasus-malaria-positif-di-provinsi-ntb>
- Dunst, J., Kamena, F., & Matuschewski, K. (2017). Cytokines and Chemokines in Cerebral Malaria Pathogenesis. *Frontiers in Cellular and Infection Microbiology*, 7(324), 1–16. DOI: <https://doi.org/10.3389/fcimb.2017.00324>
- Ghazanfari, N., Mueller, S. N., & Heath, W. R. (2018). Cerebral Malaria in Mouse and Man. *Frontiers in Immunology*, 9(2016), 1–11. DOI: <https://doi.org/10.3389/fimmu.2018.02016>
- Hora, R., Kapoor, P., Thind, K. K., & Mishra, P. C. (2016). Cerebral Malaria – Clinical Manifestations and Pathogenesis. *Metabolic Brain Disease*, 31(2), 225–237. DOI: <https://doi.org/10.1007/s11011-015-9787-5>
- Kemendes. (2013). *Peraturan Menteri Kesehatan Republik Indonesia Nomor 5 Tahun 2013 Tentang Pedoman Tata Laksana Malaria*. <https://platform.who.int/docs/default-source/mca-documents/policy-documents/guideline/IDN-CH-33-01-GUIDELINE-2013-ind-Attachment-of-MoH-Regulation-5-2013---Guideline-of-Malaria-Management.pdf>
- Kementerian Kesehatan. (2020). *Buku Saku Tatalaksana Kasus Malaria*. <https://p2pm.kemkes.go.id/pages/publikasi/media>
- Kouakou, Y. I., Millet, A., Fromentin, E., Hauchard, N., Farias, G., Fieux, M., Coudert, A., Omorou, R., Bin Sa'id, I., Lavoignat, A., Bonnot, G., Bienvenu, A. L., & Picot, S. (2022). Pre-Referral Intranasal Artesunate Powder for Cerebral Malaria: A Proof-of-Concept Study. *Malaria Journal*, 21(291), 1–12. DOI: <https://doi.org/10.1186/s12936-022-04309-0>
- Liwang, F., Wijaya, E., Yuswar, P. W., & Sanjaya, N. P. (2020). Malaria. In *Kapita Selekta Kedokteran* (5th ed., Vol. 1, pp. 350–355). Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia.
- Luzolo, A. L., & Ngoyi, D. M. (2019). Cerebral Malaria. In *Brain Research Bulletin* (Vol. 145, pp. 53–58). Elsevier Inc. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.brainresbull.2019.01.010>
- Mawuntu, A. H. P. (2018). Malaria Serebral. *Jurnal Sinaps*, 1(3), 1–21. URL: <https://jurnalsinaps.com/index.php/sinaps/article/view/32>
- Ndunge, O. B. A., Kilian, N., & Salman, M. M. (2022). Cerebral Malaria and Neuronal Implications of Plasmodium Falciparum Infection: From Mechanisms to Advanced Models. *Advanced Science*, 9(36), 1–23. DOI: <https://doi.org/10.1002/advs.202202944>
- Riggle, B. A., Miller, L. H., & Pierce, S. K. (2020). Desperately Seeking Therapies for Cerebral Malaria. *The Journal of Immunology*, 204(2), 327–334. DOI: <https://doi.org/10.4049/jimmunol.1900829>
- Santika, N. T., Suwandi, J. F., & Nasution, S. H. (2022). Malaria Serebral. *Agromedicine*, 9(1), 60–64. URL: <https://juke.kedokteran.unila.ac.id/index.php/agro/article/view/3087>
- Schiess, N., Villabona-Rueda, A., Cottier, K. E., Huether, K., Chipeta, J., & Stins, M. F. (2020). Pathophysiology and Neurologic Sequelae of Cerebral Malaria. *Malaria Journal*, 19(266), 1–12. DOI: <https://doi.org/10.1186/s12936-020-03336-z>
- Song, X., Wei, W., Cheng, W., Zhu, H., Wang, W., Dong, H., & Li, J. (2022). Cerebral malaria induced by plasmodium falciparum: clinical features, pathogenesis, diagnosis, and treatment. *Frontiers in Cellular and Infection Microbiology*, 12, 1–14. DOI: <https://doi.org/10.3389/fcimb.2022.939532>

-
- Valentim, M. (2018). Cerebral Malaria. *Journal of Neurology & Stroke*, 8(4), 216–221. DOI: <https://doi.org/10.15406/jnsk.2018.08.00313>
- World Health Organization. (2021). *World Malaria Report 2021*. <https://www.who.int/teams/global-malaria-programme/reports/world-malaria-report-2021>
- World Health Organization. (2022). *World Malaria Report 2022*. <https://www.who.int/teams/global-malaria-programme>
- Yusuf, F. H., Hafiz, M. Y., Shoaib, M., & Ahmed, S. A. (2017). Cerebral malaria: Insight into pathogenesis, complications and molecular biomarkers. *Infection and Drug Resistance*, 10, 57–59. DOI: <https://doi.org/10.2147/IDR.S125436>