

## REVIEW

ASPEK BIOMOLEKULER DAN *UPDATE* TERAPI MALARIA SEREBRAL**BIOMOLECULAR ASPECTS AND UPDATE ON TREATMENT OF CEREBRAL MALARIA***Machlusil Husna\*, Bowo Hery Prasetyo\**

\*Laboratorium Neurologi Fakultas Kedokteran Universitas Brawijaya, Malang, Indonesia

pISSN : 2407-6724 • eISSN : 2442-5001 • <http://dx.doi.org/10.21776/ub.mnj.2016.002.02.6> • MNJ.2016;2(2):79-88

• Received 4 November 2015 • Reviewed 4 December 2015 • Accepted 4 January 2016

## ABSTRAK

Malaria masih menjadi masalah kesehatan di dunia maupun di Indonesia. Malaria serebral merupakan salah satu gambaran malaria berat yang mengancam nyawa. Banyak hipotesis patofisiologi yang melatarbelakangi malaria serebral telah diungkapkan. Tetapi yang berkembang sampai saat ini adalah hipotesis mekanikal, permeabilitas, humoral, dan MMPs. Dalam hipotesis-hipotesis ini terlibat aspek biomolekuler yang dikemukakan dan masih banyak yang belum dipahami. Pemahaman hal ini akan membantu dalam penanganan malaria serebral. Dasar terapi malaria serebral saat ini adalah menggunakan obat ACT (*artemisinin base combination treatment*). Penanganan suportif dan komplikasi juga sangat diperlukan. Banyak penelitian yang telah dan masih terus dikerjakan untuk penanganan yang optimal dari malaria serebral ini.

**Kata kunci:** Biomolekuler, malaria serebral, update terapi

## ABSTRACT

*Malaria is still becoming a health problem in the world and in Indonesia. Cerebral malaria is one of many features of severe and life threatening malaria. Many hypotheses underlying the pathophysiology of cerebral malaria have been disclosed, but the one that evolved nowadays is the hypothesis of mechanical, permeability, humoral, and MMPs. These hypotheses proposed about biomolecular aspects of cerebral malaria and the mechanism is still not well understood. The understanding of this pathophysiology will aid the treatment of cerebral malaria. Current basic treatment of cerebral malaria is the ACT (artemisinin base combination treatment) drugs, supportive treatment and the management of its complications which is indispensable. Many research has been conducted and still in progress for finding the best optimal treatment.*

**Keywords:** Biomolecular, cerebral malaria, therapy update

---

**Korespondensi:** bowo\_ckm@yahoo.com

## PENDAHULUAN

Malaria masih menjadi masalah global. Di dunia, sekitar 3 miliar penduduk berisiko terkena infeksi malaria, terdapat sekitar 219 juta kasus dan mendekati 1 juta kematian setiap tahun.<sup>1</sup> Malaria serebral merupakan komplikasi infeksi *P. falciparum* yang mengancam nyawa dan merupakan salah satu gambaran malaria berat.<sup>2,3</sup> Angka kematian sekitar 20 % dan sekitar 20.000 mengalami sekuele neurologis di sub-Sahara Afrika.<sup>4</sup> WHO memperkirakan ada 2,5 juta kasus malaria dan lebih dari 3000 kematian terjadi pada tahun 2006 di Indonesia.<sup>5,6</sup>

Sampai saat ini, patofisiologi malaria serebral masih belum dimengerti dengan baik terutama aspek biomolekuler. Terdapat beberapa hipotesis yaitu hipotesis mekanikal, permeabilitas, humoral, dan hipotesis lainnya.<sup>7</sup> Sedangkan penanganan malaria saat ini menggunakan obat ACT (*artemisinin base combination treatment*), seiring dengan pedoman WHO.<sup>8</sup> Banyak penelitian dikerjakan tentang terapi malaria serebral ini, sehingga *update* terapi sangat diperlukan.

## MALARIA SEREBRAL

### Definisi

Malaria serebral adalah suatu akut ensefalopati yang memenuhi 3 kriteria, yaitu koma yang tidak dapat dibangun atau koma yang menetap > 30 menit setelah kejang (GCS < 11, Blantyre coma scale < 3) disertai adanya *P. falciparum* yang ditunjukkan dengan hapusan darah dan penyebab lain dari akut ensefalopati telah disingkirkan.<sup>9</sup>

### Etiologi

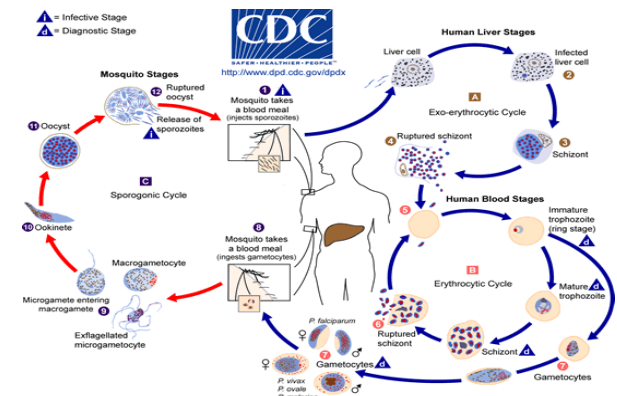
Lima spesies *Plasmodium* yang menginfeksi manusia adalah: *P. falciparum*, *P. vivax*, *P. ovale*, *P. malariae*, *P. knowlesi*.<sup>6,9,10,11</sup> Penyebab malaria serebral terutama *P. falciparum*, sedangkan *P. vivax* dan *P. knowlesi* juga bisa, meskipun jarang.<sup>1</sup>

### Siklus Hidup *Plasmodium Falciparum*

#### Pada manusia

Pada gambar 1 dijelaskan infeksi parasit malaria dimulai bila nyamuk *Anopheles* betina menggigit manusia dan melepaskan sporozoit ke dalam pembuluh darah. Sporozoit akan hidup dan masuk di hati. Sebagian *Plasmodium* akan dirusak sistem kekebalan tubuh, yang lain tetap bertahan hidup. Di dalam sel parenkim hati, mulailah perkembangan aseksual (*intrahepatic schizogony*),

dinamakan stadium pre-eritrosit atau ekso-eritrositik.<sup>10,12,13,14,15,16</sup> Setelah itu parasit masuk sirkulasi menginfeksi eritrosit dan merusak eritrosit sehingga merozoit dilepaskan ke dalam sirkulasi, ini dinamakan stadium eritrositik.<sup>10,12,13,14</sup> Kemudian parasit berubah menjadi sizont, dan bila sizont pecah akan mengeluarkan 6-36 merozoit dan siap menginfeksi eritrosit yang lain.<sup>13,15,16,17</sup>



Gambar 1. Siklus hidup Malaria (*Plasmodium spp.*).<sup>16</sup>

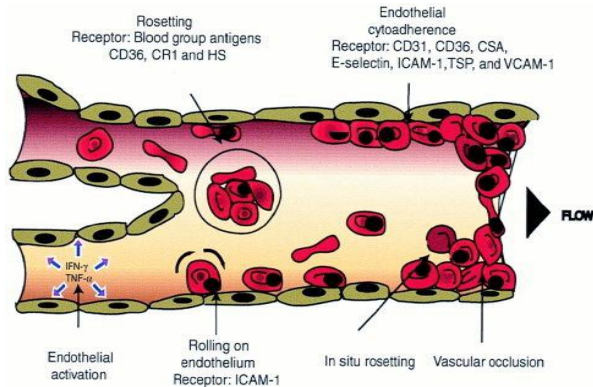
#### Pada nyamuk *Anopheles*

Di dalam darah sebagian parasit akan membentuk mikrogametosit dan makrogametosit, bila nyamuk menghisap darah manusia yang sakit akan terjadi siklus seksual dalam tubuh nyamuk. Multiplikasi parasit di dalam nyamuk dikenal sebagai siklus sporogenik. Saat di dalam lambung nyamuk mikrogamet mengadakan perkawinan dengan makrogamet menghasilkan zigot. Zigot lebih bergerak menjadi ookinet yang menembus dinding perut nyamuk dan akhirnya akan membentuk oocyst yang akan tumbuh, pecah, dan mengeluarkan sporozoit yang akan bermigrasi ke kelenjar ludah nyamuk dan siap menginfeksi manusia.<sup>1,15,16,17,18</sup>

#### Patogenesis

Eritrosit yang terinfeksi *P. falciparum* akan mengalami proses sekuestrasi, yaitu tersebarnya eritrosit yang berparasit ke pembuluh kapiler organ dalam tubuh. Eritrosit yang mengandung parasit muda (bentuk cincin) bersirkulasi dalam darah perifer tetapi eritrosit berparasit matang terlokalisasi pada pembuluh darah organ. Pada permukaan eritrosit yang terinfeksi akan membentuk knob yang berisi berbagai antigen *P. falciparum*. Sitokin (TNF, IL-6 dan lain-lain) yang diproduksi oleh sel makrofag, monosit, dan limfosit akan menyebabkan terekspresinya reseptor

endotel kapiler.<sup>17,18,19,20,21</sup> Pada saat *knob* tersebut berikatan dengan reseptor sel endotel kapiler terjadilah proses *cytoadherence*. Akibatnya terjadi obstruksi pembuluh kapiler yang menyebabkan iskemia jaringan. Terjadinya sumbatan ini didukung terbentuknya “*rosette*”, yaitu bergerombolnya sel darah merah yang berparasit dengan sel darah merah lainnya (gambar 2).<sup>17,18,19,21,22,23</sup>



Gambar 2. *Cytoadherence* dan *resetting*.<sup>22</sup>

### Manifestasi Klinis Malaria Serebral

Malaria serebral menunjukkan gejala sakit kepala, fotofobia, agitasi, psikosis, kejang, gangguan kesadaran.<sup>7,24</sup> Bisa terjadi spastik, meningismus, tanda *upper motor neuron* (UMN) simetris, tanda batang otak atau tanda neurologi fokal, pada koma lebih dalam disertai dekortikasi, deserebrasi, opistotonus, tekanan intrakranial meningkat, pupil ukuran normal dan reaktif, funduskopi bisa normal atau papiledema atau dapat terjadi perdarahan retina, *cortical blindness* jarang, gejala motorik (tremor, mioklonus, korea, athetosis), ataksia serebelar jarang, kejang biasanya kejang umum.<sup>7,19,24,25</sup>

### Pemeriksaan Penunjang

#### Laboratorium

Pemeriksaan mikroskopis, ditemukan bentuk aseksual parasit pada hapusan darah tepi.<sup>6,10,26</sup>

Kimia darah, pada malaria berat didapatkan hipoglikemia, asidosis metabolik, anemia normositik, haemoglobinuria, hiperparasitemia, hiperlaktatemia, gangguan renal, trombositopenia dan hiperbilirubinemia.<sup>9,27</sup>

*Quantitative buffy coat* (QBC), prinsip dasar berdasarkan tes fluoresensi, cepat tapi tidak dapat membedakan jenis *plasmodium* dan hitung parasit.<sup>10,21</sup>

*Rapid Manual Test* (RMT), mendeteksi antigen *P. falciparum* dengan *dipstick*. Hasilnya diketahui dalam 10 menit, bisa mendeteksi antigen spesifik *P. falciparum histidine-rich protein 2/PfHRP-2* atau *lactate dehydrogenase*.<sup>10,21</sup>

*Polymerase Chain Reaction* (PCR), pemeriksaan biomolekuler untuk mendeteksi DNA spesifik parasit *plasmodium* dalam darah, sangat efektif mendeteksi jenis *plasmodium* walaupun parasitemia rendah.<sup>11</sup>

Cairan *Liquor Cerebrospinal* (LCS), Tekanan pembukaan pungsi lumbal mendekati 160 mmCSF, warna jernih, sel < 10 lekosit/ml, protein normal atau sedikit meningkat, kadar laktat meningkat, yaitu > 2,2 mmol (19,6 mg/dl).<sup>10,21,28</sup>

### Elektroensefalografi (EEG)

EEG pada 65 anak di Kenya menunjukkan aktifitas kejang konsisten muncul di daerah temporo-parietal posterior, yang merupakan area “*watershead*”.<sup>25,29</sup> Tetapi, secara umum menyebutkan pemeriksaan EEG memperlihatkan abnormalitas non spesifik.<sup>19,21</sup>

### Radiologis

Penelitian kohort 126 pasien malaria serebral di India menunjukkan edema serebri adalah temuan paling sering.<sup>30</sup> MRI kasus pasien Perancis usia 37 tahun dengan malaria setelah perjalanan pulang dari Equatorial Guinea, menunjukkan adanya *posterior reversible encephalopathy syndrome*.<sup>31</sup>

### Kriteria Diagnosis Malaria Serebral

Kriteria diagnosis malaria serebral, sebagai berikut:<sup>9</sup>

Penderita berasal dari daerah endemis atau berada di daerah endemis, Demam atau riwayat demam yang tinggi, Manifestasi serebral berupa penurunan kesadaran dengan atau tanpa gejala neurologis lain, sedangkan penyebab lain telah disingkirkan, Ditemukan parasit malaria dalam sediaan darah tepi, dan Tidak ditemukan kelainan cairan serebrospinal yang berarti.

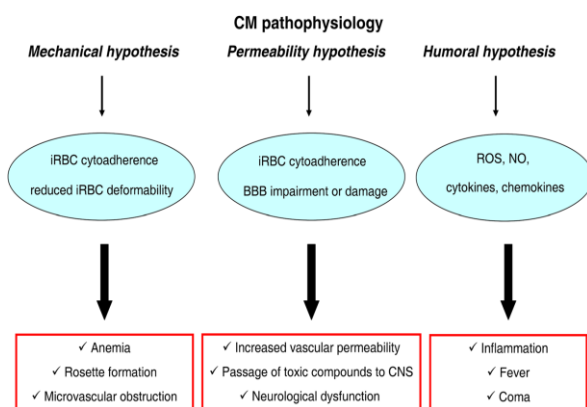
### Prognosis

Prognosis malaria serebral tergantung pada kecepatan dan ketepatan diagnosis dan penanganan yang tepat. Pada koma dalam, tanda-tanda herniasi, kejang berulang, hipoglikemia berulang dan hiperparasitemia berisiko kematian tinggi. Prognosis juga tergantung dari jumlah dan

berat kegagalan fungsi organ.<sup>19,32</sup> Pada cairan serebrospinal, bila kadar laktat > 6 mmol/l mempunyai prognosis fatal.<sup>19</sup> Hasil CT scan edema otak difus dihubungkan dengan prognosis yang jelek.<sup>33</sup>

### ASPEK BIOMOLEKULER

Mekanisme patofisiologi yang mendasari malaria serebral tidak sepenuhnya dipahami. Beberapa teori terbaru yang jelas pada malaria serebral, yaitu hipotesis mekanikal, permeabilitas, dan humoral. Gambar 3 menjelaskan i) Hipotesis mekanikal berhubungan dengan *infected red blood cells* (iRBC) *cytoadherence* dan penurunan deformabilitas, menyebabkan anemia, bentukan *rosette* dan obstruksi mikrovaskuler; ii) Hipotesis permeabilitas didasarkan pada gangguan *blood brain barrier* (BBB) dan peningkatan permeabilitas vaskuler, diikuti dengan senyawa toksik yang mencapai parenkim otak dan menyebabkan gangguan neurologis; iii) Hipotesis humoral fokus pada peningkatan produksi molekul pro-inflamasi, termasuk sitokin dan kemokin, dan faktor terlarut lainnya seperti *reactive oxygen species* (ROS), yang bertanggungjawab terhadap inflamasi, demam dan koma selama malaria serebral.<sup>7</sup>



**Gambar 3.** Hipotesis patofisiologi yang melatarbelakangi malaria serebral.<sup>7</sup>

### Hipotesis Mekanikal

#### Cytoadherence

Pada infeksi *P. falciparum*, di permukaan eritrosit akan dijumpai *knob membrane* yang disebut PfEMP-1 yang memediasi melekatnya eritrosit pada reseptor endotel kapiler dan venula, yang disebut *cytoadherence*.<sup>7,12,33</sup> *Cytoadherence* ini merupakan mekanisme parasit menghindari respon imun *host* dan dibersihkan dari limpa.<sup>7</sup> Reseptor sel endotel pembuluh darah yang

berikatan dengan PfEMP-1 adalah CD-36, *Intercellular adhesion molecular-1* (ICAM-1), *Vascular cell adhesion molecular-1* (VCAM-1), PECAM-1, ELAM-1, *thrombospondine* dan *Chondroitin sulfat*.<sup>7,34</sup> Dari beberapa protein reseptor endotel kapiler dan venula yang teridentifikasi, ICAM-1 dianggap paling berperan penting dalam patogenesis malaria serebral.<sup>12</sup>

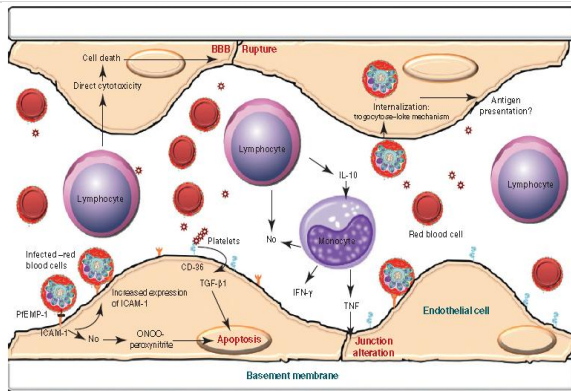
#### Bentukan Rosette

Eritrosit yang terinfeksi akan mengalami perlekatan dengan eritrosit yang tidak terinfeksi (membentuk *rosette*) dan juga akan mengalami perlekatan dengan eritrosit lain yang terinfeksi (*autoagglutination*).<sup>7,12</sup> Selain proses *cytoadherence* yang mengakibatkan obstruksi pembuluh kapiler, sumbatan ini juga didukung oleh terbentuknya *rosette*.<sup>17,18,19,22, 23</sup>

### Hipotesis Permeabilitas

#### Gangguan Blood Brain Barrier (BBB)

Salah satu struktur yang penting dalam perlindungan sistem saraf otak adalah *blood brain barrier* (BBB) atau sawar darah otak. Komponen penyusun BBB: sel endotel kapiler, perisit, *foot processes of astrocytes* dan *basal membrane* serta neuron yang membentuk unit neurovaskular.<sup>35</sup> Selama infeksi, patogen menginvasi sel endotel dan memodulasi permeabilitas vaskular. Sel endotel adalah *semiprofessional antigen-presenting cells*, memicu kostimulasi sel T dan aktivasi sel imun spesifik. Hal ini menimbulkan pelepasan mediator inflamasi dan kerusakan sel yang terinfeksi oleh efektor seperti sel T CD8<sup>+</sup> yang berperan utama pada malaria serebral.<sup>7,36</sup> Gangguan barrier ini dapat menyebabkan patologi melalui edema dan inflamasi.<sup>2</sup> Selama infeksi, gangguan *barrier* dapat disebabkan oleh pelepasan mediator aktif, interaksi komponen mikrobial dengan reseptor sel endotel (*immunoglobulin; Toll-like receptor, TLR*), dan interaksi dengan patogen dan leukosit yang dapat diikuti oleh aktivasi jalur transmigrasi. Selama infeksi malaria terjadi transfer antigen parasit ke sel endotel (gambar 4).<sup>36</sup>



**Gambar 4.** Interaksi *Plasmodium falciparum*, sel imun, dan sel endotel selama kerusakan BBB.<sup>35</sup>

### Senyawa Toksik

Adam dkk mendukung bahwa *cytoadherence* iRBC dapat mengaktifkan kejadian *signaling* sekunder serupa yang terjadi pada leukosit. Kejadian *signaling* sekunder ini menyebabkan perubahan fungsional BBB, yang menyebabkan senyawa toksik masuk ke dalam SSP.<sup>7</sup> Selama malaria serebral, peningkatan *cytoadherence*, kerusakan BBB meliputi protein *glycosylphosphatidylinositol* (GPI). Toksin utama interaksi GPI *P. falciparum* dengan TLR2 bertanggungjawab terhadap produksi NO dalam sel endotel yang menyebabkan apoptosis.<sup>36</sup>

### Disfungsi Neurologi (Kejang)

Manifestasi klinis kejang dan penurunan kesadaran disebabkan oleh abnormalitas mikrovaskular yang menyebabkan peningkatan sitokin dan produk metabolit yang merusak neuron. Parasit yang tersekustrasi memproduksi toksin lokal dan iskemia atau mempengaruhi produk inflamasi seperti sitokin dan menghasilkan kejang multipel dan kerusakan neuronal.<sup>12</sup> Peran TNF- $\alpha$  dan interleukin lain memediasi pelepasan nitrit oksida pada jaringan. Beberapa interleukin terlibat dalam bangkitan kejang demam dan *epileptogenesis*.<sup>4</sup>

### Hipotesis Humoral

Hipotesis ini menunjukkan bahwa faktor host seperti *leukocyte-derived cytokines* dan *chemokines* dapat masuk parenkim otak setelah peningkatan permeabilitas BBB, yang menyebabkan gejala malaria serebral seperti demam dan koma.<sup>7</sup>

### Sitokin

Sitokin diproduksi sebagai respon terhadap mikroba dan parasit. Hasil berupa peningkatan TNF

$\alpha$ , IFN  $\gamma$ , IL-1, IL-3, dan IL-6.<sup>14</sup> TNF  $\alpha$  bertanggung jawab terhadap timbulnya manifestasi klinik malaria serebral, antara lain peningkatan permeabilitas vaskuler, gangguan metabolisme glukosa (transport glukosa, glukoneogenesis di hepar, dan glikolisis), dan sekuestrasi.<sup>37</sup> TNF  $\alpha$  bersama IL-1 dapat meningkatkan ekspresi faktor jaringan pada sel endotel dan sel mononuklear. Selanjutnya akan mengawali jalur aktivasi trombin, yaitu molekul yang berperan dalam proses kaskade inflamasi dan koagulasi.<sup>38</sup> TNF- $\alpha$  bekerja melalui peningkatan ICAM-1, VCAM, *P-selectin*, dan *E-selectin* pada sel endotel, yang akan menyebabkan peningkatan adhesi leukosit, eritrosit yang terinfeksi parasit, atau platelet, sehingga mengganggu mikrosirkulasi.<sup>14,37,39,40</sup>

### Radikal Bebas

Selama infeksi malaria antara *host* dan parasit mengalami stress oksidatif, yang menimbulkan peningkatan produksi *reactive oxygen species* (ROS) dan selanjutnya peroksidasi lipid dan protein.<sup>7</sup> Hal ini terjadi karena parasit hidup dalam lingkungan prooksidan yang mengandung besi dan oksigen. Keadaan ini memungkinkan terbentuknya ROS melalui reaksi Fenton. Sel darah merah yang terinfeksi parasit akan menstimulasi respon imun sehingga sel *T helper* (Th1) memproduksi IFN- $\alpha$ . IFN- $\alpha$  menstimulasi makrofag untuk menghasilkan TNF- $\alpha$ . TNF- $\alpha$  akan meningkatkan ekspresi reseptor *brain endothelial cell* seperti ICAM-1. ICAM-1 selanjutnya akan berikatan dengan PfEMP-1 dan menyebabkan *cytoadherence* pada sel endotel otak. *Cytoadherence* menyebabkan obstruksi pembuluh darah dan iskemia. TNF- $\alpha$  juga menstimulasi pembentukan radikal bebas *nitric oxide* (NO) dengan bantuan enzim iNOS.<sup>41</sup>

### Mekanisme Demam dan Koma

Beberapa penelitian mengimplikasikan GPI sebagai toksin parasit kunci. DNA *plasmodium* juga merupakan proinflamasi yang tinggi dan dapat menginduksi sitokinemia dan demam. DNA *plasmodium* ditimbulkan oleh *hemozoin* untuk berinteraksi secara intraseluler dengan TLR-9, menyebabkan pelepasan sitokin proinflamasi yang menginduksi *COX-2-upregulating prostaglandins*, yang menginduksi demam.<sup>42</sup> Sedangkan mekanisme koma karena *P.falciparum* disebabkan oleh beberapa faktor seperti terlihat pada tabel 1.<sup>12</sup>



**Tabel 1.** Mekanisme koma pada malaria serebral.<sup>12</sup>

|  |
|--|
| <b>Obstruction of cerebral microvascular flow</b>  |
| Parasite-induced sequestration of infected and uninfected erythrocytes mediated through cytoadherence, rosette formation, autoagglutination and reduced red cell deformability |
| <b>Seizures</b>  |
| Overt seizures   |
| Subtle and electrographic seizures   |
| Postictal state  |
| <b>Impaired delivery of substrate</b>  |
| Hypoglycemia   |
| Anaemia  |
| Hypoxia  |
| <b>Impaired perfusion</b>  |
| Hypovolemia  |
| Shock  |
| Acidosis   |
| <b>Raised intracranial pressure and brain swelling</b>   |
| Disruption of the blood-brain barrier  |
| Raised intracranial pressure   |
| Cerebral oedema  |
| <b>Toxins</b>  |
| Nitric oxide   |
| Reactive oxygen species  |
| Excitotoxin  |
| Malaria toxin  |
| <b>Clotting</b>  |
| Intravascular coagulation as a minor mechanism   |

### Hipotesis lain

#### Peran *Matrix Metalloproteinases* (MMP)

MMPs dapat berperan aktif selama perkembangan malaria serebral melalui beberapa mekanisme, yaitu: i) Gangguan *endothelial tight junctions* setelah degradasi protein ZO-1, claudins and occludin, hal ini menyebabkan peningkatan permeabilitas BBB; ii) Mempromosikan TNF- $\alpha$ , aktivasi IL-1 $\beta$  dan potensiasi CXCL8/IL-8 setelah perpecahan proteolisis, oleh karena itu menginduksi respon eksaserbasi proinflamasi; iii) Proses beberapa faktor hemostatik yang berkaitan dengan CM, seperti tPA, upA, dan PAI-1, yang meningkatkan risiko kejadian thrombosis.<sup>7</sup>

### UPDATE TERAPI MALARIA SEREBRAL

#### Pengobatan Spesifik dengan Obat Anti-Malaria

##### Artesunate

Dosis artesunate 2,4 mg/kgBB intravena 3 kali jam 0, 12, 24. Selanjutnya diberikan 2,4 mg/kgBB intravena setiap 24 jam sampai penderita mampu minum obat.<sup>43</sup> Bila sadar diganti dengan tablet artesunate oral 2 mg/kgBB sampai hari ke-7 mulai pemberian parenteral. Untuk mencegah rekrudensi dikombinasikan dengan tetrasiklin atau doksisisiklin 2 x 100 mg/hari selama 7 hari atau pada wanita hamil/anak diberikan klindamisin 2 x 10 mg/kgBB.<sup>8,17,18,19,21,43,44</sup> Pengobatan malaria berat untuk ibu hamil trimester 2 dan 3 dengan artesunate/artemeter injeksi.<sup>43</sup>

##### Artemeter

Dosis: Artemeter 3,2 mg/kgBB intramuskular sebagai dosis awal, dibagi dua dosis, diikuti 1,6 mg/kgBB/24 jam selama 4 hari.<sup>8,17,18,19,21,43,44</sup>

##### Artemisinin

Dalam bentuk supositoria, yang ada ialah artesunate, dihidroartemisinin dan artemisinin. Bentuk supositoria ini dapat dipakai sebagai obat malaria berat khususnya pada anak-anak atau keadaan lain dimana tidak memungkinkan pemakaian parenteral.<sup>8,17,18,19,21</sup>

##### Kina (Kina HCl/Kinin Antipirin/Kuinin HCl)

Obat ini diberikan pada daerah yang tidak tersedia artesunate intravena/artemeter intramuskular dan pada ibu hamil trimester pertama. Dosis loading: 20 mg garam/kgBB dalam 500 ml dekstrose 5 % atau NaCl 0,9 % selama 4 jam pertama → 4 jam kedua hanya diberikan dekstrose 5 % atau NaCl 0,9 % → 4 jam berikutnya dosis rumatan 10 mg/kgBB dalam 500 ml dekstrose 5 % atau NaCl → 4 jam selanjutnya hanya dekstrose 5 % atau NaCl 0,9 %; setelah itu diberikan lagi dosis rumatan seperti diatas sampai penderita dapat minum kina peroral. Bila sudah dapat minum diganti dengan kina tablet per-oral dengan dosis 10 mg/kgBB/kali setiap 8 jam. Kina oral diberikan bersama doksisisiklin atau tetrasiklin pada orang dewasa atau klindamisin pada ibu hamil. Dosis total kina selama 7 hari dihitung sejak pemberian kina perinfus yang pertama. Kina tidak boleh diberikan secara bolus intra vena, karena toksik bagi jantung dan dapat menimbulkan kematian, dosis kina maksimum dewasa dewasa 2000 mg/hari, pengobatan malaria berat untuk ibu hamil trimester 1 dengan memberikan kina HCl drip intravena.<sup>43</sup>

##### Kinidin

Dosis: loading 15 mg basa/kgBB dalam 250 ml cairan isotonic diberikan selama 4 jam, dilanjutkan 7,5 mg basa/kgBB dalam 4 jam, tiap 8 jam, dilanjutkan per oral setelah penderita sadar.<sup>10,17,18,19,21</sup>

### Klorokuin

Dengan meluasnya resistensi terhadap klorokuin, maka saat ini klorokuin sudah jarang dipakai untuk pengobatan malaria berat. Dosis loading: klorokuin basa 50 mg/kgBB dalam 500 ml NaCl 0,9% selama 8 jam, dilanjutkan 5 mg/kgBB per infus selama 8 jam dan diulang 3 kali (dosis total 25 mg/kgBB selama 32 jam). Bila secara intravena per infus tidak memungkinkan, dapat diberikan intramuskular atau subkutan dengan cara 3,5 mg/kgBB klorokuin basa dengan interval setiap 6 jam atau 2,5 mg/kgBB klorokuin basa dengan interval setiap 4 jam. Bila penderita sudah dapat minum oral, pengobatan parenteral segera dihentikan.<sup>17,18,19,21</sup>

### Pengobatan Supportif

#### Transfusi Ganti (*Exchange Transfusion*)

Tindakan transfusi ganti dapat menurunkan secara cepat keadaan parasitemia. Tindakan ini berguna untuk mengeluarkan eritrosit yang berparasit, menurunkan toksin hasil parasit dan metabolismenya (sitokin dan radikal bebas) serta memperbaiki anemia.<sup>17,18,19,21</sup>

#### Obat yang Dihindari

Pengobatan yang tidak berguna atau berbahaya dan tidak diberikan: kortikosteroid dan obat anti inflamasi lainnya, obat untuk edema serebri (urea, manitol), *low-relative-molecular-mass dextran*, epinephrine (adrenaline), heparin, epoprostenol (prostacyclin), cyclosporin (cyclosporin A), deferoxamine (desferrioxamine), oxpentifylline, bolus besar cairan kristaloid atau koloid.<sup>28</sup>

#### Perawatan Umum

Tindakan yang dilakukan pada penderita malaria berat di ICU, yaitu: pertahankan fungsi vital (sirkulasi, kebutuhan oksigen, temperatur, cairan dan nutrisi harus adekuat), hindarkan trauma (dekubitus, jatuh dari tempat tidur), hati-hati komplikasi (kateterisasi, defekasi, edema paru karena over hidrasi), monitoring (ukuran dan reaksi pupil, kejang dan tonus otot), perawatan anak (hati-hati aspirasi, hisap lender), dan sebagainya.<sup>21</sup>

### Penanganan Komplikasi

#### Kejang

Diazepam: intravena 10 mg (0,15 mg/kgBB); atau intra rectal 0,5-1,0 mg/kgBB jika injeksi tidak memungkinkan. Bila tidak berhenti dengan dua dosis diazepam ditetapkan sebagai status epileptikus dan diberikan phenitoin (18 mg/kgBB dosis loading dan selanjutnya dosis maintenance 5 mg/kgBB per hari selama 48 jam). Jika tidak tersedia atau gagal untuk mengontrol kejang, phenobarbital 15 mg/kgBB intramuskular atau dosis loading intravena pelan, selanjutnya dosis maintenance 5 mg/kgBB per hari selama 48 jam.<sup>17,19,21,28</sup>

#### Hipoglikemia

Bila kadar gula darah kurang dari 50 % beri 50 ml dekstrose 40 % intravena dilanjutkan glukosa 10 % per infus 4-6 jam dan monitor gula darah tiap 4-6 jam. Bila perlu berikan obat yang menekan produksi insulin seperti diazoxide, glucagon atau analog somatostatin.<sup>17,19,21</sup>

#### Hiperpireksi

Dengan pendinginan fisik; kipas angin, kompres air/es, selimut dingin dan ruangan sejuk. Berikan parasetamol 15 mg/kgBB setiap 4 jam atau aspirin 10 mg/kgBB.<sup>17,19,21</sup>

#### Anemia

Berikan whole blood atau packed cells.<sup>17,19,21</sup>

#### Gangguan fungsi ginjal

Mengatur keseimbangan elektrolit.<sup>17,19,21</sup>

#### Hiperparasitemia

Lakukan *exchange transfusion* terutama pada penderita parasitemia berat.<sup>17,19,21</sup>

### Terapi dalam Penelitian

#### Modulasi Respon Imun

Pemberian anti-TNF pernah dicoba pada malaria serebral dan tidak terbukti manfaatnya, sedangkan hiperimunoglobulin tidak terbukti menurunkan mortalitas.<sup>17,19,21</sup>

#### Antikoagulan

Infus antikoagulan antitrombin III (AT III) dan protein C yang diaktifkan mempunyai efek anti inflamasi dan efek protektif pada endotel *in vitro*.<sup>2</sup>

**Interleukin-10 (IL-10)**

IL 10 berperan penting dalam penekanan eksperimen malaria serebral oleh koinfeksi parasit malaria *non lethal*, kemungkinan karena efek penekanan pada induksi TNF  $\alpha$  dan IFN  $\gamma$ .<sup>20</sup>

**Antioksidan**

Antioksidan berperan dalam melawan efek radikal bebas dengan cara menghambat peroksidasi lemak sehingga dinding sel eritrosit menjadi lebih kuat dan tidak mudah *rupture*.<sup>41</sup> Linares dkk menunjukkan bahwa *glutathione peroxidase* dan *heme oxygenase-1 up regulation* bekerja bersama menekan *superoxide dismutase*, *catalase*, *heat shock protein-70* dan *thioredoxin-1 down regulation* pada tikus malaria serebral, meniadakan kerusakan oksidatif dan mempertahankan keseimbangan redok.<sup>7</sup>

**Nitric Oxide (NO) Eksogen**

Profilaksis dengan NO inhalasi pada tikus malaria serebral secara signifikan mengurangi inflamasi sistemik dan aktivasi endotel dengan menurunkan TNF- $\alpha$ , IFN- $\gamma$ , *monocyte chemotactic protein-1* (MCP-1), sICAM-1 dan faktor von Willebrand, dan dengan meningkatkan kadar Ang-1 di darah perifer.<sup>7</sup>

**NP046**

NP046 merupakan suatu sintesis *amino-alkylated chalcones* dan analognya, yang secara *in vitro* menunjukkan aktifitas antimalaria melawan strain *P. falciparum* yang sensitif dan resisten klorokuin.<sup>45</sup>

**Matrix Metalloproteinases (MMP) Inhibitor**

Secara *in vitro*, penggunaan inhibitor sintetik khusus MMP-9 menunjukkan membatalkan peningkatan TNF- $\alpha$  *Hz-dependent* pada monosit manusia. *Inhibitor* MMP dapat mencegah kebocoran BBB dan mengurangi respon inflamasi eksaserbasi, yang dapat menurunkan angka mortalitas yang tinggi pasien malaria serebral, sekaligus sekuele neurologis.<sup>46</sup>

**Terapi Profilaksis (vaksin ensefalopati malaria serebral)****RTS,S/AS01E**

RTS,S mengandung vaksin menginduksi imunitas pre-eritrosit, yang target nya luas pada stadium darah parasit. Vaksin RTS,S/AS01E menurunkan konsentrasi antibodi terhadap antigen merozoit,

yang mungkin merefleksikan penurunan paparan terhadap infeksi stadium darah.<sup>46</sup>

**Merozoite surface protein 2 (MSP 2)**

*Merozoite surface protein 2* menginduksi antibodi spesifik (Abs) yang aktif secara *in vitro* melawan merozoite parasit. MSP 2 merupakan kandidat vaksin yang menjanjikan.<sup>47</sup>

**SIMPULAN**

Malaria serebral masih merupakan masalah kesehatan di masyarakat baik di dunia maupun di Indonesia khususnya di wilayah Indonesia bagian Timur. Angka kesakitan dan kematian pun juga masih tinggi. Patofisiologi malaria serebral ditinjau dari aspek biomolekuler yang terkini meliputi: hipotesis mekanikal, permeabilitas, humoral, dan hipotesis lain (peran MMP). Penatalaksanaan pun sampai saat ini berkembang dan banyak penelitian dilakukan untuk mendapatkan terapi malaria serebral yang tepat dan efektif baik profilaksis, obat anti malaria dan terapi tambahan, dengan harapan dapat menurunkan morbiditas dan mortalitas akibat malaria serebral ini.

**DAFTAR PUSTAKA**

1. Scheld MW, Whitley RJ, Marra CM. Infections of The Central Nervous System. Fourth edition. Chapter 42 Cerebral Malaria. *Wolter Kluwer*. 2014. 729-742.
2. Moxon CA, Heyderman RS, Wassmer SC. Review: Dysregulation of coagulation in cerebral malaria. *Molecular & biochemical Parasitology* 166. 2009. 99-108.
3. Bilal M, Khan Y, Naeem A. Effectiveness of Intravenous Artesunate in the Treatment of Cerebral Malaria Due to Falciparum Malaria. *Ann. Pak. Inst. Med. Sci.* 2014; 10(2): 71-74.
4. Ngoungou EB, Preux PM. Supplement-Central Nervous System infections. Cerebral malaria and epilepsy. *Epilepsia*. 2008. Suppl. 49.19-24.
5. Dale P, Sipe N, Anto S, Hutajulu B, Ndoen E, Papayungan M, Saikhu A, Prabowa Y.T. Malaria In Indonesia: a Summary of Recent Research into its Environmental Relationships. *Southeast Asian J Trop Med Public Health*. 2005; 36(1): 1-11.
6. Elyazar IRF, Hay SI, Baird JK. Malaria Distribution, Prevalence, Drug Resistance and Controls in Indonesia. *Advances in Parasitology*. 2011; 74: 41-175.



7. Polimeni M, Prato M. Review: Host Matrix Metalloproteinases in Cerebral Malaria: New Kids on the Block Against Blood–Brain Barrier Integrity?. *Fluids and Barriers of the CNS*. 2014, 11:1.
8. Harijanto P. Eliminasi malaria pada era desentralisasi. Pusat data dan informasi. Direktorat pengendalian penyakit bersumber binatang. *Buletin Jendela Data & Informasi Kesehatan Kemenkes RI*. 2011. Volume 1. Triwulan 1.
9. WHO. Guidelines for the treatment of malaria. *WHO library cataloguing in publication data*. 2010. 2<sup>nd</sup> edition.
10. White NJ, Breman JG. Malaria In: Braunwald E., et al. *Harrison's Principles of Internal Medicine*. 17th Edition. New York: McGraw-Hill Inc. 2008. p 1280-3.
11. Lee KS, Cox-Singh J, Singh B. Morphological features and differential counts of *Plasmodium knowlesi* parasites in naturally acquired human infections. *Malaria Journal*. 2009, 8:73.
12. Idro R, Jenkins NE, Newton NE. Pathogenesis, clinical features, and neurological outcome of cerebral malaria. *Lancet Neurol*. 2005;4:827-40.
13. Mitsuda H. Malaria control as a global challenge. *Mataram University Press*; 2009.
14. Haryanto PN, Nugroho A, Gunawan CA. Malaria dari Molekuler ke Klinis. Edisi 2. Jakarta, 2010.
15. Milner DA, Daily J, Baron EL. Pathogenesis of malaria. <http://www.uptodate.com> 2011. Diakses pada 10 Oktober 2014.
16. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Malaria. Biology. 2012. Full text at <http://www.cdc.gov/Globalhealth>.
17. Harijanto P. Malaria, dalam : Buku ajar Ilmu Penyakit Dalam. *Pusat Penerbitan Departemen Ilmu Penyakit Dalam FKUI*. Jakarta. 2006. 1754-1766.
18. Zulkarnain I, Setiawan B. Malaria berat dalam Buku Ajar Ilmu Penyakit Dalam. *Pusat Penerbitan Departemen Ilmu Penyakit Dalam FKUI*. Jakarta. 2006.1767-1770.
19. Kakkilaya BS. Central Nervus System Involvement in P. Falciparum Malaria. Last update. June 9, 2009. <http://www.malariasite.com/malaria/complication 3.htm>. Diakses pada 31 Desember 2014.
20. Niikura M, Kamiya S, Nakane A, Kita K, Kobayashi F. IL-10 plays a crucial role for the protection of experimental cerebral malaria by co-infection with non-lethal malaria parasites. *International Journal of Parasitology*. 2010. 40 :101-108.
21. Runtuwene T. Clinical aspect and management of cerebral malaria. Infeksi pada system saraf. *Kelompok Studi Neuro Infeksi*. 2011. 103-117.
22. Chen Q, Schlichtherle M, Wahlgren. Molecular Aspects of Severe Malaria. *Clinical Microbiology Reviews*. July 2000; 13 (3); 439-450. Full text at <http://cmr.asm.org/cgi/content/full/13/3/439>
23. Kemkes RI. Pedoman Tata Laksana Malaria. 2012.
24. Maloba B, Moonasar D, Furumele T, Misiani E, Benson F, Zeeman H, Willers N, Groepe MA. Guidelines for the Treatment of Malaria in South Africa. *The National Departement of Health*. 2009.
25. Birbeck GL, Molyneux ME, Kaplan PW, Seydel KB, Chimalizeni YF, Kawaza K, Taylor TE. Blantyre Malaria Project Epilepsy Study (BMPES) of Neurological outcomes in retinopathy-positive Paediatric Cerebral Malaria survivors: a prospective cohort study. *Lancet Neuro J*. 2010: 9:1173-81
26. McPhee SJ, Papadakis MA. Current Medical Diagnosis & Treatment. Fourty-eighth edition. USA: *McGraw-Hill Companies, Inc*. 2009.
27. Wasnik PN, et al. Study of clinical profile of Falciparum malaria in a tertiary referral centre in central India. *JAPI*. 2012;60:33-6.
28. WHO. A Practical Handbook. Management of Severe Malaria. WHO. Third edition. 2012.
29. Crawley J, Smith S, Muthinji P, Marsh K, Kirkham F. Electroencephalographic and clinical features of cerebral malaria. *Arch Dis Child*. 2001. 84: 247-253.
30. Mohanty S, Taylor TE, Kampondeni S, Potchen MJ, Panda P, Majhi M, Mishra SK, Wassmer S. Magnetic resonance imaging during life: the key to unlock cerebral malaria pathogenesis ?. *Malaria Journal*. 2014.13:276.
31. Maude RJ, Barkhof F, Hassan MU, Ghose A, Hossain A, et al. Magnetic resonance imaging of the brain in adults with severe falciparum malaria. *Malaria Journal*. 2014. 13: 177.

32. Lengeler C. Insecticide-treated bed nets and curtains for preventing malaria. *Cochrane Database Syst Rev*. 2004; 2: CD000363.
33. Kawai S, Sugiyama M. Imaging analysis of the brain in primate model of cerebral malaria. *Acta Tropica* 114. 2010. 152-156.
34. Engwerda C, Belnoue E, Grüner AC, Renia L. Experimental models of cerebral malaria. *Current Trends in Immunology*. 2005; 297: 103-43.
35. Bellet D, Chabra R, van Doorn R, et al. The Blood Brain Barrier (BBB). *Springer-Verlag Berlin*. 2014.
36. Razankadrainibe, R., Pelleau, S., Grau, G.E., Jambou, R., Review: Antigen presentation by endothelial cells: what role in the pathophysiology of malaria?. *Trends in Parasitology*. 2012. Vol.28. No.4.
37. Piguet PF, Kan CD, Vesin C. Role of the Tumor Necrosis Factor Receptor 2 (TNFR2) in Cerebral Malaria in Mice. *Laboratory Investigation*. 2002; 82(9):1155-64.
38. Clark IA, Budd AC, Alleva LM, Cowden WB. Human malarial disease: a consequence of inflammatory cytokine release. *Malaria Journal*. 2006; 5:85.
39. Chandrasekharan UM, et al. Tumor necrosis factor- $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ) receptor-II is required for TNF- $\alpha$ -induced leukocyte-endothelial interaction in vivo. *BLOOD* 2007; 109(5): 1938-44.
40. Dondorp AM. Pathophysiology, clinical presentation and treatment of cerebral malaria. *Neurology Asia*. 2005;10:67-77.
41. Tjahjani S, Khiong K. Potensi Buah Merah Sebagai Antioksidan dalam Mengatasi Malaria Berghei pada Mencit Strain Balb/C. *Majalah Kedokteran Indonesia*. 2010. Volum: 60. No.12.
42. Schumann R. Malarial fever: Hemozoin is involved but Toll-free. *PNAS* 6 february. 2007; 104 (6) : 1743-1744. Full text at <http://www.pnas.org/content/104/6/1743.full.pdf+html>.
43. Kemkes RI. Buku Saku Penatalaksanaan Kasus Malaria. 2013.
44. Anvikar A, Arora U, Chattopadhyaya D, Das B, Dash AP, Dhariwal AC, et al. Guidelines for Diagnosis and Treatment of Malaria in India. *National Institute of Malaria Research ch*. June 2011.
45. Abay ET, Westuizen JH, Swart KJ, Gibhard L, Lawrence N, Dambuza N, Wilhelm A, Pravin K, Wiesner L. E. Efficacy and pharmacokinetic evaluation of a novel anti-malarial compound (NP046) in a mouse model. *Malaria Journal*. 2015. 14:8.
46. Liu L, Huq S, Xu W. Targeting Cyclooxygenase and Nitric Oxide Pathway Cross-Talk: A New Signal Transduction Pathway for Developing More Effective Anti- Inflammatory Drugs. *Current Signal Transduction Therapy*. 2009; 4: 66-75.
47. Balam S, Olugbile S, Servis C, et al. Plasmodium falciparum merozoite surface protein 2: epitope mapping and fine specificity of human antibody response against non-polymorphic domains. *Malaria Journal*. 2014. 13:510.