

MALARIA SEREBRAL

CEREBRAL MALARIA

Arthur H.P. Mawuntu^{*)}

sinapsunsrat@gmail.com

^{*)} Staf, Divisi Neuroinfeksi, Neuroimunologi, dan Neuro-AIDS. Bagian/KSM Neurologi Fakultas Kedokteran Universitas Sam Ratulangi/RSUP Prof. Dr. R.D. Kandou Manado, Sulawesi Utara, Indonesia.

ABSTRAK

Malaria serebral sering memberikan luaran yang fatal. Beberapa kasus masih sering ditemui di seluruh Indonesia meskipun insidens penyakit secara nasional sudah menurun. Penyakit ini membutuhkan keahlian klinis yang tepat dalam mendiagnosis dan memberi terapi pada pasien. Saat ini, penatalaksanaan malaria serebral di Indonesia berpedoman pada Buku Tata Laksana Kasus Malaria Tahun 2017. Peran neurolog penting untuk menduga serta mengeksklusi malaria serebral pada pasien dengan demam dan penurunan kesadaran, terutama di daerah endemik dengan angka hiperparasitemia asimtomatik yang tinggi. Pemeriksaan neurologis yang teliti, mencakup deteksi tanda-tanda rangsangan meningeal, retinopati malaria, papiledema pada pemeriksaan funduskopi, dan bangkitan tersamar atau nonkonvulsif, serta pemeriksaan pungsi lumbal, dan pemeriksaan elektroensefalografi, berperan besar dalam deteksi dan terapi malaria serebral. Lebih jauh, neurolog juga akan menangani sekuele neurologis atau sindrom pascamalaria setelah fase akut selesai.

Kata Kunci: Malaria serebral, Indonesia.

ABSTRACT

The outcome of cerebral malaria is often fatal. Although the national incidence is decreased, some cases are still found in Indonesia and required appropriate clinical skills in diagnosing and treating the patients. The current management of cerebral malaria in Indonesia is based on 2017 Book for the Treatment of Malaria Cases. The role of neurologists to suspect or exclude cerebral malaria cases in patients with fever and altered consciousness is essential, especially in endemic areas where the asymptomatic hyper-parasitemia rate is high. A detailed neurological examination including detection of meningeal signs, malaria retinopathy, papilledema on funduscopic examination, and subtle or non-convulsive seizure, and lumbar puncture and electroencephalographic examination, provides a significant contribution in detecting and treating cerebral malaria. Furthermore, neurologists will also deal with neurological sequel or post-malaria syndrome after the acute phase is over.

Keywords: Cerebral malaria, Indonesia.

1. ETIOLOGI

Penyebab infeksi malaria ialah parasit plasmodium, suatu parasit yang termasuk dalam dalam filum *apicomplexa*. Seperti halnya parasit toksoplasma. Sekitar 100 spesies plasmodium telah diidentifikasi tetapi hanya ada lima spesies yang dilaporkan menginfeksi manusia, yaitu:^{1,2}

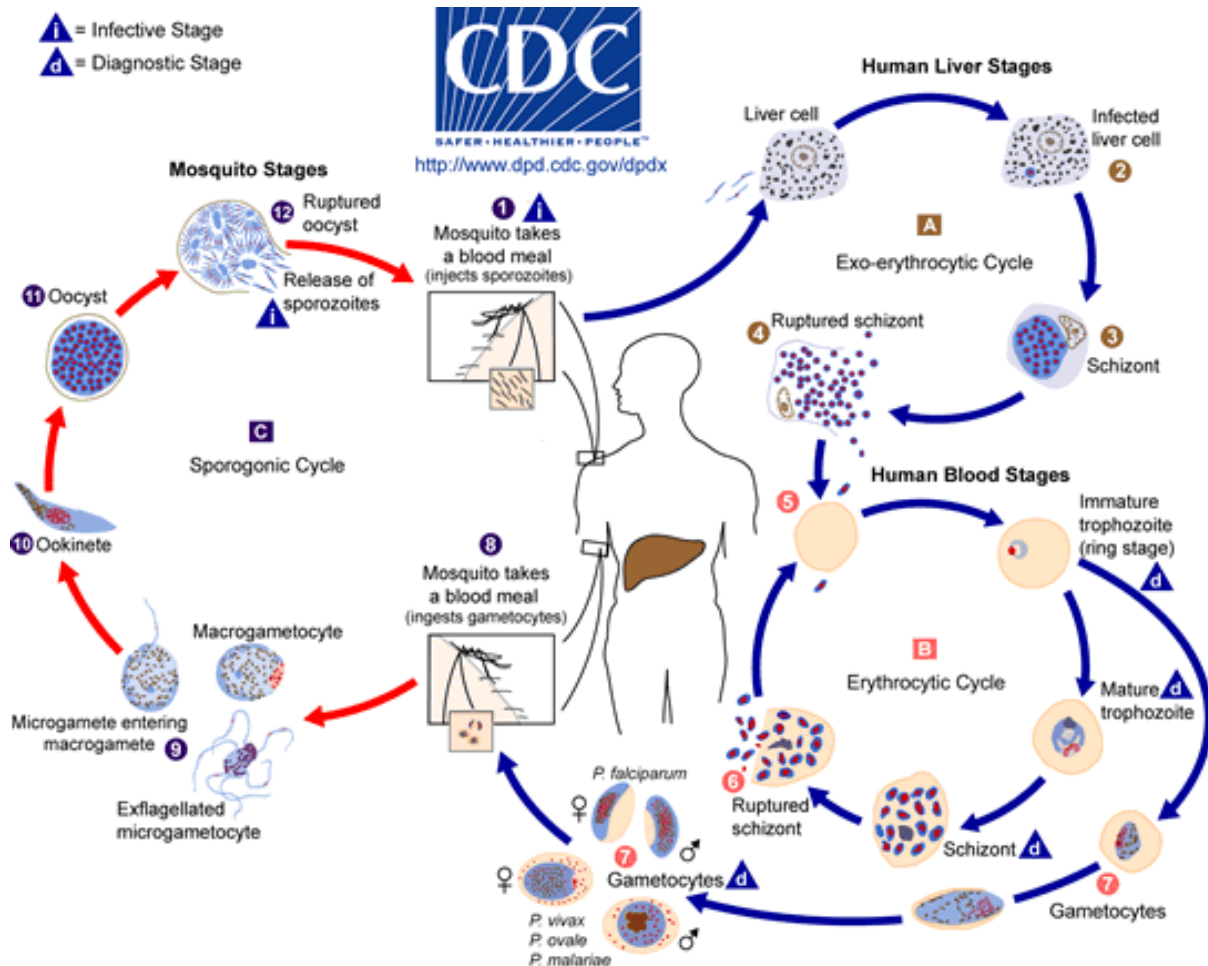
- *Plasmodium falciparum*.
- *Plasmodium vivax*.

- *Plasmodium ovale*.
- *Plasmodium malariae*.
- *Plasmodium knowlesi*.

Jenis plasmodium yang banyak ditemukan di Indonesia adalah *P. falciparum* dan *P. vivax*. *Plasmodium falciparum* adalah penyebab utama malaria berat, termasuk malaria serebral. Namun demikian, akhir-akhir ini di Indonesia mulai banyak dilaporkan kasus-kasus malaria berat akibat *P. vivax*.

Selain itu, *Plasmodium knowlesi* yang awalnya dianggap hanya menginfeksi primata tetapi kemudian pada tahun 2004 dilaporkan sudah menginfeksi manusia. Gambaran klinis infeksi

P. knowlesi mirip dengan *P. falciparum*. Siklus hidup Plasmodium secara umum diperlihatkan dalam Gambar 1.³



Gambar 1. Daur hidup parasit malaria

(Sumber : CDC (2017)³)

2. PATOGENESIS

Patogenesis malaria yang akan kita bahas adalah patogenesis malaria tropika atau yang juga disebut malaria falsiparum (sesuai nama spesies plasmodium yang menyebabkannya). Penyakit malaria tipe ini yang banyak menyebabkan timbulnya malaria berat, termasuk malaria serebral. Patogenesis malaria tropika dipengaruhi oleh parasit dan pejamu. Faktor parasit yang mempengaruhi

patogenesis adalah intensitas transmisi, densitas parasit, dan virulensi parasit. Sedangkan faktor pejamu adalah tingkat endemisitas daerah tempat tinggal, genetik, umur, status nutrisi, dan status imunologi.²

2.1. Sekuestrasi Parasit di Dalam Darah

Hipotesis yang paling banyak diterima untuk menjelaskan patogenesis malaria serebral adalah teori mekanik. Menurut teori ini

terdapat beberapa fenomena penting dalam rangkaian patogenesis malaria berat.²

2.1.1. Sitoadherensi

Sitoadherensi adalah peristiwa melekatnya parasit dalam eritrosit stadium matur pada permukaan endotel vaskular. Permukaan eritrosit yang terinfeksi parasit akan membentuk *knob* (dikenal dengan peristiwa *knobbing*). Pada permukaan *knob* terdapat molekul-molekul adhesif yang secara kolektif disebut *P. 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 seperti *cluster of differentiation 36* (CD36), trombospondin, *intercellular-adhesion molecule-1* (ICAM-1), *vascular cell adhesion molecule-1* (VCAM-1), *endothel leucocyte adhesion molecule-1* (ELAM-1), asam hialuronat, dan kondroitin sulfat A.²

Kita perlu memahami tentang kompleks molekul adhesif PfEMP-1. Kompleks ini merupakan protein-protein hasil ekspresi genetik oleh sekelompok gen yang berada di permukaan *knob*. Kelompok gen ini disebut gen VAR. Gen VAR mempunyai kapasitas variasi antigenik yang sangat besar. Luasnya variasi antigenik ini membawa konsekuensi sulitnya *P. falciparum* lolos dari penghancuran sistem imun dan sulitnya mengembangkan vaksin dan obat untuk parasit ini.²

2.1.2. Sekuestrasi

Eritrosit yang bersirkulasi hingga ke tingkat kapilar seharusnya masuk ke vena dan terus beredar dalam sirkulasi darah. Namun demikian, sitoadherensi menyebabkan eritrosit tidak beredar kembali dan tertinggal di pembuluh kapilar. Sekuestrasi menurunkan perfusi jaringan otak dan dapat menyebabkan penurunan kesadaran melalui hipoksia. Penurunan perfusi jaringan otak juga menyebabkan peningkatan aliran darah otak sebagai respons adaptif terhadap penurunan perfusi jaringan.^{2,4}

Fenomena sekuestrasi hanya terjadi pada eritrosit terinfeksi *P. falciparum*. Hal inilah yang paling bertanggung jawab terhadap timbulnya malaria berat termasuk malaria serebral. Sekuestrasi terjadi pada organ-organ vital dan hampir semua jaringan dalam tubuh. Sekuestrasi tertinggi terdapat di otak. Selanjutnya hepar dan ginjal, paru jantung, usus, dan kulit.^{2,4}

2.1.3. Roseting

Selain melakukan sitoadherensi, parasit dalam eritrosit stadium matur dapat juga membentuk kelompok dengan eritrosit-eritrosit lain yang tidak terinfeksi plasmodium. Fenomena ini disebut pembentukan roset/roseting. Roseting berperan penting dalam virulensi parasit dan ditemukan juga pada infeksi plasmodium yang lain.²

Pada fenomena roseting, satu eritrosit terinfeksi akan diselubungi 10 atau lebih eritrosit yang tidak terinfeksi. Pembentukan roset ini menyebabkan obstruksi atau perlambatan sirkulasi darah setempat (dalam

jaringan) sehingga mempermudah terjadinya sitoadherensi. Pembentukan roset sendiri dapat dihambat oleh antibodi *Plasmodium falciparum histidine rich protein-1* (Pf.HRP-1).²

Selain roseting, kita juga mengenal istilah lain dalam patogenesis malaria tropika yaitu aglutinasi. Aglutinasi adalah perlekatan dua atau lebih eritrosit yang sudah terinfeksi parasit.²

KOTAK. TEORI MEKANIK PATOGENESIS MALARIA SEREBRAL

1. **Sekuestrasi:** Eritrosit terinfeksi yang matur tidak beredar kembali dalam sirkulasi. Dipengaruhi oleh sitoadherensi. Menyebabkan obstruksi aliran darah.
2. **Sitoadherensi:** Melekatnya eritrosit yang mengandung parasit pada permukaan endotel pembuluh darah dengan perantaraan tonjolan-tonjolan (knobs) yang timbul di permukaan membran eritrosit yang terinfeksi tersebut. Terdapat molekul adhesif yang berperan sebagai ligan di permukaan knob yang dinamakan *Plasmodium falciparum erythrocyte membrane protein-1* (PfEMP-1).
3. **Rosetting:** Perlekatan sebuah eritrosit terinfeksi parasit dengan beberapa eritrosit tidak terinfeksi sehingga berbentuk seperti bunga (roset) → obstruksi aliran darah lokal → mempermudah sitoadherensi pada infeksi *P. falciparum*.

2.2. Sitokin dan Kemokin

Selain hipotesis mekanik, kita juga mengenal hipotesis sitokin dan kemokin. Kedua teori ini dapat saling melengkapi. Sitokin dan kemokin memiliki peran yang rumit dalam patogenesis malaria serebral. Efek inflamasi dan eksitotoksitas kelompok ini menjadi dasar teori sitokin/toksin dalam malaria serebral. Sitokin-sitokin penting yang diproduksi pada infeksi malaria tropika adalah *tumor necrosis factor α* (TNF- α), interleukin 1 (Il-1), interleukin-3 (Il-3), interleukin 6 (Il-6), leukotrien, dan interferon γ (IFN- γ). Salah satu kemokin yang penting adalah *regulated on activation normal T cell expressed and secreted* (RANTES). Produksi sitokin berkorelasi dengan parasitemia dan roseting. Semakin tinggi parasitemia dan roseting semakin tinggi kadar sitokin proinflamasi yang diproduksi.⁴⁻⁶

Sebenarnya, selain efek merusak, sitokin dan kemokin juga memiliki efek protektif. Dengan demikian, keseimbangan

antara mediator-mediator inflamasi ini penting dalam pengendalian parasit.

Peran oksida nitrat (*nitric oxide* = NO), yang dalam lingkup pembicaraan ini disebut sebagai *endothelial-derived relaxing factor* (EDRF), masih kontroversial. Pada patogenesis malaria serebral, NO berperan dalam imunitas pejamu, mempertahankan status vaskular, proses neurotransmisi, dan menjadi efektor TNF. Sitokin-sitokin proinflamasi meningkatkan aktivitas *cytokine inducible nitric oxide synthase* (iNOS, NOS-2), 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 melintas 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.^{5,6}

Zat toksin yang penting dalam patogenesis malaria serebral adalah sejenis glikolipid bernama *glycosylphosphatidylinositols* (GPI). GPI berasal dari parasit. Glikolipid ini akan berikatan dengan reseptornya (CD14). Pengikatan GPI dengan CD14 mengaktifkan makrofag dan sel-sel imun lain untuk menghasilkan TNF- α .^{2,5,6}

2.3. Cedera Endotel, Apoptosis, Disfungsi Sawar Darah Otak, dan Hipertensi Intrakranial

Sitoadherensi selain menyebabkan sekuestrasi, juga akan menyebabkan EP berkontak dengan sel endotel. Kontak ini akan memicu cedera/disfungsi endotel lalu mengaktifasi endotel. Aktivasi endotel ini memulai suatu kaskade peristiwa yang salah satunya akan berujung pada apoptosis sel pejamu dengan diawali oleh apoptosis sel-sel endotel sendiri. Selain interaksi dengan endotel, EP juga berinteraksi dengan platelet. Interaksi ini memperparah cedera endotel melalui efek sitotoksik langsung.^{5,6}

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. Hal ini dimungkinkan karena reaksi inflamasi juga menyebabkan gangguan sawar darah otak. Selain itu, seperti yang sudah disebutkan sebelumnya, keadaan iskemia yang disebabkan oleh sekuestrasi akan menyebabkan fenomena eksitotoksitas.

Fenomena ini dipicu oleh peningkatan sekresi glutamat (yang memang akan meningkat pada keadaan iskemia otak) dan aktivasi reseptor-reseptor patologisnya di neuron seperti NMDA maupun karena adanya produk reaksi inflamasi seperti asam kuinolinat yang bersifat eksitotoksik. Mikroglia dan neuron juga mensekresikan NO pada keadaan iskemia yang turut memicu apoptosis.^{5,6}

Anak-anak memiliki akson saraf yang lebih rentan terhadap keadaan ini. Jadi, akson pada anak akan lebih cepat rusak pada keadaan iskemia dan inflamasi daripada akson orang dewasa. Hal tersebut mungkin menjelaskan secara sebagian tentang lebih tingginya kejadian bangkitan maupun sekuele neurologis pada pasien anak daripada orang dewasa.^{5,6}

Gangguan sawar darah otak yang telah disebutkan tadi terjadi karena reaksi inflamasi yang merenggangkan taut kedap pada sawar darah otak. Perenggangan ini terutama terjadi pada pasien anak. Gangguan ini terjadi di daerah yang mengalami sitoadherensi. Meskipun belum begitu jelas, namun paparan sitokin-sitokin dari plasma ke jaringan otak akan menyebabkan inflamasi jaringan otak yang diikuti edema otak dan penurunan perfusi otak. Hal ini juga menyebabkan iskemia yang akan direspons dengan peningkatan aliran darah otak. Edema dan peningkatan aliran darah otak menyebabkan hipertensi intrakranial.⁵⁻⁷

Hipertensi intrakranial makin memperberat penurunan perfusi otak sehingga mengganggu penghantaran nutrisi dan oksigen. Hal ini turut memperparah cedera iskemik global. Selanjutnya hipertensi

intrakranial juga mampu menyebabkan herniasi dan kompresi batang otak yang berakibat fatal.⁶⁻⁸

3. MANIFESTASI KLINIS

Malaria serebral tentu ditandai oleh manifestasi neuropsikiatrik. Manifestasi neuropsikiatrik malaria serebral umumnya diklasifikasikan menjadi tiga kelompok utama, yaitu:⁹⁻¹¹

- Gambaran neuropsikiatrik yang menonjol pada fase akut seperti psikosis, ataksia serebelar, bangkitan, gangguan ekstrapiramidal, dll.
- Sekuele malaria serebral seperti hemiparesis, paresis nervus-nervus kranial, sindrom medula spinalis, gangguan serebelar, dan psikosis.
- Sindrom neurologis pascamalaria seperti ataksia serebelar, psikosis, dan tremor.

Kita akan membahas beberapa manifestasi klinis tersebut dalam beberapa bagian dari tulisan ini. Dalam bagian ini, kita akan membahas manifestasi klinis di fase akut.

3.1. Gangguan Kesadaran

Penurunan kesadaran merupakan salah satu kriteria diagnosis malaria serebral. Walaupun begitu, penurunan kesadaran pada malaria serebral dapat juga merupakan akibat dari suatu status pascaiktal yang memanjang, status epileptikus nonkonvulsif, ensefalopati karena gangguan metabolik berat, dan atau suatu sindrom neurologis primer. Tekanan tinggi intrakranial yang terjadi pada edema otak menyebabkan penurunan kesadaran yang

disertai tanda-tanda disfungsi batang otak.^{2,8,10,12}

Pada pasien dengan penurunan kesadaran akibat status pascaiktal yang memanjang, penurunan kesadarannya terjadi setelah suatu bangkitan. Pasien umumnya mulai siaman setelah enam jam dan memiliki pemulihan neurologis yang baik. Di lain pihak, pasien dengan status epileptikus nonkonvulsif, akan tetap berada dalam keadaan koma meski tanda-tanda fisik bangkitan tidak terlihat.^{10,12}

Pasien dengan gangguan metabolik berat dapat kembali pulih setelah dilakukan koreksi gangguan metabolik dan upaya resusitasi. Pemulihannya terutama tergantung pada durasi gangguan metabolik sampai terkoreksi. Hipoglikemia dan asidosis merupakan penyebab gangguan metabolik yang sering dijumpai pada malaria serebral dan perlu dikoreksi secepatnya.^{2,10,12}

Sindrom neurologis primer dapat terjadi karena beberapa hal seperti perdarahan intrakranial dan oklusi arteri serebral. Mekanisme imunologis dan gangguan koagulasi darah berperan dalam menyebabkan sindrom neurologis primer ini.^{5,6,10}

Selain itu, penurunan kesadaran dapat juga disebabkan karena salah diagnosis malaria serebral. Keadaan ini sering ditemukan pada daerah endemik dengan angka parasitemia asimtomatik tinggi. Penurunan kesadaran pada pasien ini disebabkan oleh penyebab lain dan pemberian OAM tidak akan memperbaiki penurunan kesadarannya.¹³

Penurunan kesadaran umumnya hingga ke tahap sopor atau koma. Penurunan kesadaran pada malaria serebral bersifat akut

dan dapat disertai tanda-tanda kelumpuhan *upper motor neuron* simetris. Tonus dan refleks tendon meningkat dan dapat ditemukan klonus maupun refleks patologis. Adanya lateralisasi seperti hemiparesis atau deviasi konjugat bola mata menandakan telah terjadi suatu sindrom neurologis primer seperti infark atau perdarahan. Selain itu, tanda lateralisasi berupa anisokoritas pupil mungkin menandakan adanya herniasi otak.¹⁰

Pada pasien malaria serebral dengan penurunan kesadaran, tanda-tanda rangsangan meningeal jarang ditemukan. Papiledema juga jarang ditemukan pada orang dewasa tetapi cukup sering ditemukan pada anak. Jika ditemukan, maka papiledema berhubungan dengan tekanan tinggi intrakranial yang memiliki prognosis buruk.⁷

Pada kasus yang berat, penurunan kesadaran dapat disertai tanda-tanda desebrasi berupa sikap ekstensi. Hal ini merupakan tanda disfungsi batang otak. Dapat juga ditemukan deviasi mata ke atas, gerakan seperti mengunyah (mirip bruksisme), atau refleks mencucu. Umumnya pola nafas mendengkur periodik namun jika telah terjadi disfungsi batang otak maka pola nafas akan menjadi lebih kacau.¹⁰

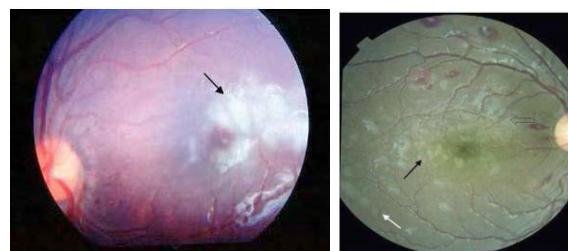
Manifestasi psikiatrik merupakan gambaran klinis yang dapat ditemui pada malaria serebral. Salah satu manifestasi psikiatrik malaria serebral yaitu psikosis, manifestasinya meliputi paranoia, depresi, dan mania pada fase akut. Bisa juga timbul halusinasi, kebingungan, dan delirium. Lebih lanjut, agitasi dan kebingungan dapat timbul setelah pasien pulih dari koma. Manifestasi di

fase akut dapat berlanjut menjadi sekuele psikiatrik seperti demensia dan perubahan kepribadian.^{5,10,12}

3.2. Retinopati

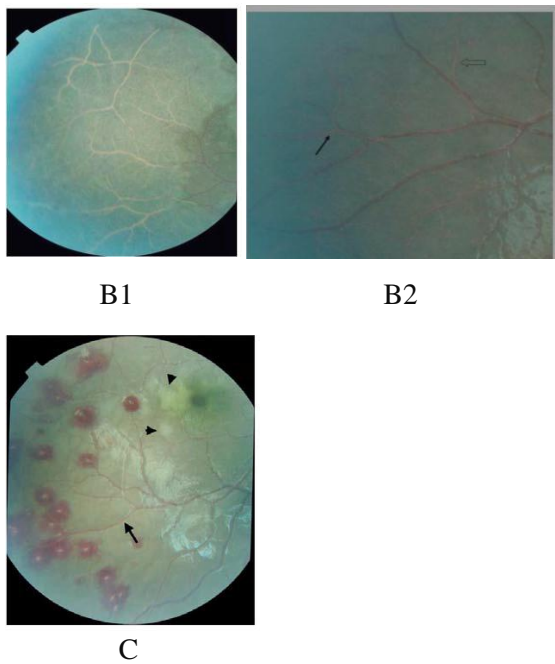
Malaria tropika menyebabkan gambaran unik pada retina yang disebabkan oleh fenomena sekuestrasi. Beberapa literatur bahkan menyebutkan bahwa adanya retinopati malaria merupakan tanda patognomonik malaria serebral. Oleh karena itu, adanya retinopati malaria pada pasien penurunan kesadaran dengan hiperparasitemia *P. falciparum* stadium aseksual mengarahkan diagnosis ke malaria serebral. Sebaliknya, tidak adanya retinopati malaria mengarahkan kita ke alternatif diagnosis yang lain. Walaupun demikian, perlu diingat bahwa retinopati malaria lebih banyak ditemukan pada anak dan lebih jarang pada orang dewasa.

Retinopati malaria terdiri dari empat komponen, yaitu adanya bercak-bercak putih yang khas di retina, pemudaran warna pembuluh darah retina, perdarahan retina, dan papiledema. Selain empat komponen ini, bercak-bercak *cotton wool* juga dapat ditemukan tetapi sangat berbeda dengan bercak-bercak putih yang khas untuk retinopati malaria (Gambar 2). Dua komponen pertama dianggap khas pada malaria.¹³⁻¹⁶



A1

A2



Gambar 2. A. Pemutihan makula dan pemutihan perifer: A.1: Pemutihan makula berat (panah padat) yang telah melingkari foveola secara keseluruhan; A.2: Pemutihan makula di sekitar bagian inferior fovea dan makula bagian temporal (panah hitam padat). Bercak-bercak Roth terlihat di sisi temporal diskus dan makula superior. Pemutihan perifer terlihat di luar alur-alur vaskular (panah putih padat). Panah berongga menunjukkan kilau cahaya.

B. Pemudaran warna pembuluh darah retina: B.1: Pembuluh darah retina berubah warna menjadi putih dalam daerah-daerah pemutihan perifer retina yang sudah berkonfluensi; B.2: Fenomena *tramlining* dan pembuluh darah berwarna oranye (panah berongga).

C. Perdarahan retina: Tampak bercak-bercak Roth, pemutihan makula (kepala panah), dan pemudaran warna pembuluh darah menjadi oranye (panah).

(Sumber: Sithole (2011)¹⁶)

3.3. Bangkitan/Kejang

Bangkitan atau kejang terjadi pada sekitar 40% pasien malaria serebral dewasa dan lebih banyak lagi pada pasien anak. Pada pasien anak dengan malaria serebral, lebih daripada 80% kasus masuk rumah sakit dengan

bangkitan. Bangkitan ini berulang pada lebih daripada 60% kasus selang perawatan.^{5,10,12}

Adanya bangkitan atau kejang berulang meningkatkan risiko sekuele neurologis dan memperburuk prognosis. Penyebab bangkitan pada malaria serebral dapat akibat hipoksia serebral, demam, hipoglikemia, dan atau asidosis laktat. *Plasmodium falciparum* sendiri bersifat epileptogenik dan risiko bangkitan meningkat pada hiperparasitemia parasit ini.^{5,9,10}

Tipe bangkitan umum pada malaria serebral lebih banyak daripada bangkitan parsial. Bangkitan umumnya lebih sulit dikendalikan dengan pemberian obat antiepilepsi dan dapat menjadi status epileptikus baik konvulsif atau nonkonvulsif. Serangan tidak hanya terjadi saat fase demam.¹⁰

Kita perlu berhati-hati dalam menganalisis etiologi bangkitan atau kejang pada beberapa kelompok pasien seperti ibu hamil, anak-anak, pasien dengan epilepsi, atau pasien dengan komorbiditas lain yang berpotensi menyebabkan bangkitan. Kejang pada ibu hamil dapat terjadi karena eklamsi. Kejang pada anak dengan demam dapat disebabkan oleh kejang demam. Sindrom Reye pada anak, meski jarang ditemui saat ini, dapat juga memberikan gambaran klinis kejang.^{5,10,12}

Obat antimalaria sendiri juga dapat menyebabkan bangkitan. Salah satu obat malaria yaitu meflokuin bersifat epileptogenik. Oleh karena itu, obat ini dikontraindikasikan secara relatif pada pasien dengan riwayat epilepsi.¹²

3.4. Manifestasi Neurologis dan Neuropsikiatrik Obat Antimalaria

Obat-obat antimalaria juga dapat memberikan manifestasi neurologis dan neuropsikiatrik. Preparat kina dan kuinidin dari golongan kuinolin merupakan OAM yang sudah kita kenal baik. Termasuk juga efek neurotoksisitasnya. Kina dan kuinidin menyebabkan gejala neurotoksisitas berupa gangguan pendengaran, tinitus, vertigo, konfusi, delirium, dan koma. Efek hiperinsulinemianya juga dapat menyebabkan hipoglikemia dan penurunan kesadaran.^{7,10}

Klorokuin dapat menyebabkan hipotensi postural, gangguan serebelar, halusinasi, bahkan psikosis. Umumnya gejala ini berlangsung sementara. Pemberian meflokuin harus dilakukan dengan hati-hati pada pasien epilepsi karena sifatnya yang epileptogenik. Meflokuin juga pernah dilaporkan mencetuskan reaksi neuropsikiatrik berat tetapi hanya berlangsung sementara.^{7,10}

Pemberian artersunat dari golongan artemisinin dapat memberikan efek samping ataksia dan bicara pelo. Efek neuropsikiatrik golongan artemisinin belum diteliti dengan baik karena penggunaannya yang begitu luas saat ini dan karena seringnya obat ini dikombinasikan dengan OAM lain. Namun demikian efek samping neuropsikiatrik mungkin saja terjadi.¹⁰

4. PEMERIKSAAN PENUNJANG

Pemeriksaan penunjang dilakukan untuk menegakkan diagnosis, menyingkirkan diagnosis banding, memantau komplikasi, dan melihat keberhasilan terapi. Tidak semua

pemeriksaan penunjang akan didiskusikan di sini. sebagai neurolog, selain memahami tentang pemeriksaan mikroskopik malaria, kita juga perlu memahami tentang elektroensefalografi, pencitraan radiologis, dan analisis CSS.

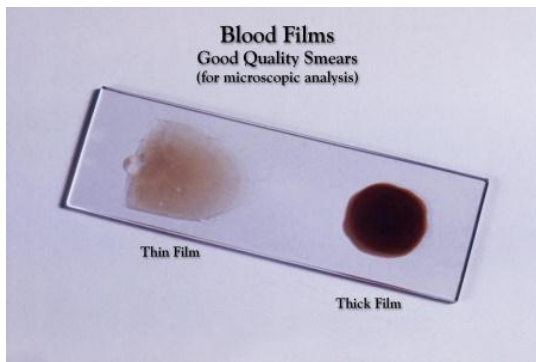
4.1. Pemeriksaan Hapusan Darah Untuk Malaria

Pemeriksaan mikroskopik darah tepi untuk menemukan adanya parasit malaria sangat penting untuk menegakkan diagnosis. Pemeriksaan darah tepi perlu dibuat tiga kali dengan hasil negatif untuk menyingkirkan diagnosis malaria. Pemeriksaan sebaiknya dilakukan oleh tenaga laboratorium yang berpengalaman dalam pemeriksaan parasit malaria. Pemeriksaan pada saat pasien demam atau panas dapat meningkatkan kemungkinan ditemukannya parasit. Adapun pemeriksaan darah tepi dapat dilakukan melalui:^{2,17}

1. **Tetes/hapusan darah tebal:** Merupakan cara terbaik untuk menemukan parasit malaria karena tetesan darah cukup banyak dibandingkan preparat darah tipis. Sediaan mudah dibuat khususnya untuk penelitian di lapangan. Membuat ketebalan sediaan yang ideal sangat penting guna memudahkan identifikasi parasit (Gambar 3). Pemeriksaan parasit dilakukan selama lima menit (diperkirakan 100 lapangan pandang dengan pembesaran kuat). Preparat dinyatakan negatif bila setelah diperiksa 200 lapangan pandang dengan pembesaran kuat tidak ditemukan parasit. Hitung parasit dapat dilakukan pada tetes tebal dengan menghitung

jumlah parasit per 200 leukosit. Bila leukosit 10.000/ μ l (mikroliter) darah maka jumlah parasit dikalikan 50 merupakan jumlah parasit per mikroliter darah.^{2,17}

2. **Tetes/hapusan darah tipis:** Digunakan untuk identifikasi jenis plasmodium (Gambar 3) bila dengan preparat darah tebal sulit ditentukan. Pengecatan yang digunakan adalah pengecatan Giemsa. Pengecatan ini merupakan pengecatan spesimen yang umum dipakai pada beberapa laboratorium dan merupakan pengecatan yang mudah dengan hasil yang cukup baik. Kepadatan parasit dinyatakan sebagai hitung parasit (*parasite count*). Kepadatan parasit dapat dilakukan berdasar jumlah eritrosit yang mengandung parasit per 1000 eritrosit. Jumlah parasit $>100.000/\mu$ l darah menandakan infeksi yang berat.^{2,17}



Gambar 3. Hapusan darah yang baik. Sebelah kiri adalah hapusan tipis dan kanan hapusan tebal.

(Sumber: Hadjichristodoulou, dkk (2012)¹⁷)

4.2. Tes Antigen

Ada dua jenis antigen yang digunakan yaitu *histidine rich protein II* untuk mendeteksi antigen dari *P. falciparum* dan antigen

terhadap *lactate dehydrogenase* (LDH) yang terdapat pada plasmodium lainnya. Waktu deteksi sangat cepat. Hanya 3-5 menit. Pemeriksaan ini juga tidak memerlukan latihan khusus, tidak memerlukan alat khusus, dan sensitivitasnya baik. Tes ini sekarang dikenal sebagai tes diagnostik cepat (*rapid diagnostic test* = RDT). Tes ini bermanfaat sebagai penyaring karena sensitivitas dan spesifisitasnya tinggi. Tes ini juga dapat dipakai sebagai tes deteksi parasit untuk pemberian terapi kombinasi berbasis artemisin (*artemisin combination therapy* = ACT). Keterbatasannya adalah, tes ini tidak dapat dipakai dalam pemantauan lanjut maupun mendeteksi jumlah parasit.²

4.3. Tes Serologi

Tes ini berguna untuk mendeteksi adanya antibodi spesifik terhadap malaria atau pada keadaan jumlah parasit sangat minimal. Tes ini kurang bermanfaat sebagai alat diagnostik sebab antibodi baru terjadi setelah dua minggu terjadinya infeksi dan menetap 3 – 6 bulan. Namun demikian, tes ini sangat spesifik dan sensitif sehingga bermanfaat terutama untuk penelitian epidemiologi atau alat uji saring donor darah.²

4.4. Tes Molekular

Pemeriksaan ini dianggap sangat baik karena menggunakan teknologi amplifikasi asam deoksiribonukleat (*deoxyribonucleic acid* = DNA). Sensitivitas maupun spesifitasnya tinggi. Keunggulan tes ini adalah walaupun jumlah parasitnya sangat sedikit, masih dapat memberikan hasil positif. Tes ini baru dipakai

sebagai sarana penelitian dan belum untuk pemeriksaan rutin.²

4.5. Pungsi Lumbal dan Analisis Cairan Serebrospinal

Pungsi lumbal dan analisis CSS bermanfaat terutama untuk menyingkirkan diagnosis banding seperti infeksi otak. Pemeriksaan ini perlu dikerjakan jika kita mendiagnosis banding malaria serebral dengan infeksi otak. Tentu pemeriksaan ini harus memperhatikan adanya kontraindikasi.

Secara umum, dikerjakan pemeriksaan analisis CSS umum dan mikrobiologis. Walaupun demikian, beberapa literatur menyebutkan peran pengukuran asam laktat CSS untuk menentukan prognosis. Pemeriksaan tersebut belum dapat dikerjakan di tempat kami.¹⁸

4.6. Pencitraan Neurologis

Pencitraan otak dikerjakan untuk membantu menyingkirkan diagnosis banding pada keadaan-keadaan tertentu, mencari kelainan otak primer yang dapat terjadi pada malaria serebral, dan membantu mencari kontraindikasi pungsi lumbal. Pemeriksaan MRI otak adalah pemeriksaan terpilih. Hasil MRI otak juga mampu memperlihatkan tanda-tanda infark awal, penyngatan parenkim dan leptomeningen, edema otak, hidrosefalus,

maupun herniasi otak dengan baik. Namun demikian, pemeriksaan MRI otak berlangsung lebih lama dan cukup mahal. Pemeriksaan CT scan kepala dapat menjadi pilihan jika MRI otak tidak memungkinkan.^{2,19} Pemeriksaan Doppler bermanfaat untuk mengevaluasi aliran darah regional otak maupun memantau tanda-tanda hipertensi intrakranial progresif.

5. DIAGNOSIS DAN DIAGNOSIS BANDING

Diagnosis malaria serebral secara umum dibuat jika ditemukan penurunan kesadaran atau bangkitan pada pasien malaria (terutama falsiparum). Namun demikian, perlu diingat bahwa pada daerah-daerah endemik dengan angka hiperparasitemia asimtomatik yang tinggi, harus dipertimbangkan juga penurunan kesadaran atau bangkitan karena sebab yang lain. Terutama pada pasien-pasien yang datang dengan penurunan kesadaran atau bangkitan tanpa episode demam-menggigil-berkeringat. Selain itu, perlu diingat bahwa penyebab gangguan otak dapat terjadi akibat berbagai hal. Sebagai contoh, demam tinggi saja sudah dapat menyebabkan penurunan kesadaran dan bangkitan, terutama pada anak-anak. Hipoglikemia, cedera ginjal, gangguan hepar, sepsis, dan syok juga dapat menyebabkan penurunan kesadaran.¹³

KOTAK. DASAR DIAGNOSIS MALARIA

"Diagnosis malaria didasarkan pada temuan klinis DAN parasitologis"

Diagnosis Klinis

Anamnesis

Keluhan utama: ada keluhan demam, menggigil, berkeringat DAN

dapat disertai sakit kepala, mual, muntah, diare dan nyeri otot atau pegal-pegal.

Adanya salah satu dari faktor-faktor risiko berikut dapat mengarahkan diagnosis ke arah malaria:

1. riwayat berkunjung ke daerah endemik malaria;
2. riwayat tinggal di daerah endemik malaria;
3. riwayat sakit malaria/riwayat demam;
4. riwayat minum obat malaria satu bulan terakhir; dan atau
5. riwayat mendapat transfusi darah

Pemeriksaan Fisik

1. Demam (suhu badan $\geq 37,5$ °C pada pengukuran di aksila)
2. Konjungtiva atau telapak tangan pucat (pada keadaan kronis)
3. Pembesaran limpa/splenomegali (pada keadaan kronis)
4. Pembesaran hepar/hepatomegali (pada keadaan kronis)
5. Manifestasi malaria berat dapat berupa penurunan kesadaran, demam tinggi, ikterik, oliguria, urin berwarna coklat kehitaman (*Black Water Fever*), kejang, dan sangat lemah (*prostration*).

Ditambah Diagnosis Parasitologis

Pemeriksaan Laboratorium

1. Pemeriksaan mikroskopik untuk parasit malaria positif.
2. Pemeriksaan diagnostik cepat untuk malaria positif.

Definisi malaria serebral yang lebih ketat biasanya kita gunakan dalam penelitian. Definisinya adalah ditemukan butir ke-1 sampai 3 dan bisa ditambah butir ke-4 dari kriteria diagnosis sebagai berikut:^{2,20}

1. Koma yang tidak dapat dibangunkan: GCS < 10 pada orang dewasa atau *Blantyre Coma Scale* ≤ 2 pada anak-anak (dan tidak dialami setelah suatu bangkitan umum dan tidak membaik dengan koreksi hipoglikemia).
2. Ditemukannya bentuk aseksual *P. falciparum* dalam hapusan darah.
3. Penyebab koma yang lain telah dieksklusi melalui pemeriksaan klinis (mis. spektrum ensefalitis, ensefalopati metabolik, ensefalopati septik, lesi desak ruang intrakranial, toksisitas, dan trauma), analisis CSS, atau pemeriksaan lain yang relevan.

4. Pada kasus kematian: Konfirmasi dengan menemukan gambaran histopatologi khas dari spesimen yang diambil dari otak melalui biopsi jarum, berupa eritrosit-eritrosit yang mengalami sekuestrasi.

Diagnosis banding malaria serebral adalah:

1. Infeksi susunan saraf pusat.
2. Stroke.
3. Ensefalopati tifoid.
4. Sepsis.
5. Demam berdarah dengue atau *Dengue shock syndrome*.

6. PENATALAKSANAAN

Pengobatan yang diberikan adalah pengobatan radikal malaria dengan membunuh semua stadium parasit yang ada di dalam tubuh manusia, termasuk stadium gametosit. Adapun tujuan pengobatan radikal adalah untuk

mendapat kesembuhan klinis dan parasitologis serta memutuskan rantai penularan.²⁰

Prinsip pengobatan malaria:²⁰

1. Pasien tergolong malaria biasa (tanpa komplikasi) diobati dengan terapi kombinasi berbasis artemisinin (*artemisinin based combination therapy* = ACT).
2. Pasien malaria berat/dengan komplikasi diobati dengan artesunat intravena/intramuskular atau artemeter intramuskular. Bila keduanya tidak tersedia bisa langsung diberikan Kina HCl.
3. Pemberian pengobatan dengan ACT harus berdasarkan hasil pemeriksaan darah mikroskopis atau tes diagnostik cepat yang positif.
4. Pengobatan harus radikal dengan penambahan primakuin.

Penatalaksanaan kasus malaria berat secara umum mencakup:²⁰

1. Pemberian obat antimalaria.
2. Penanganan komplikasi.
3. Pengobatan simptomatik.

6.1. Pemberian Obat Antimalaria

6.1.1. Lini Pertama

Pada kasus malaria berat, OAM yang diberikan ialah artesunat intravena dengan dosis 2,4 mg/kgBB, pada jam ke-0, jam ke-12, dan jam ke-24 lalu dapat diteruskan setiap 24 jam sampai pasien sadar/membaik. Apabila pasien sudah mampu minum obat, obat suntikan dihentikan (tetapi setelah menerima minimal tiga kali suntikan), dan dilanjutkan dengan obat ACT oral dosis lengkap tiga hari. Pada ibu hamil dengan malaria berat, pengobatan sama dengan memakai artesunat dari trimester 1 sampai trimester 3.^{2,20}

Artemeter injeksi intramuskular adalah obat pilihan ke dua setelah artesunat. Dosisnya 3,2 mg/kgBB pada hari ke-1, dan setelah 24 jam menjadi 1,6 mg/kgBB. Dosis artesunat pada anak dengan berat badan lebih kurang daripada 20kg diharuskan menggunakan dosis 3 mg/kgBB hari.²⁰

Pengobatan malaria berat di tingkat Puskesmas dilakukan dengan memberikan artesunat injeksi sebagai dosis awal sebelum merujuk ke rumah sakit rujukan. Obat kina HCl per infus dipakai bila tidak ada obat artesunat ataupun artemeter.²⁰

KOTAK. KEMASAN DAN CARA PEMBERIAN ARTESUNAT

- Sediaan artesunat parenteral adalah dalam bentuk vial yang berisi 60mg serbuk kering asam artesunik ditambah pelarutnya dalam ampul yang berisi 0,6ml natrium bikarbonat 5%.
- Larutan obat dibuat dengan mencampur 60mg serbuk kering dengan pelarutnya. Selanjutnya, tambahkan 3 – 5ml cairan dekstrosa 5%.
- Artesunat diberikan dengan dosis 2,4 mg/kgBB intravena sebanyak tiga kali, yaitu pada jam ke-0, 12, dan 24. Selanjutnya diberikan 2,4 mg/kgBB intravena setiap 24 jam sampai pasien mampu minum obat.
- Larutan artesunat ini juga bisa diberikan secara intramuskular dengan dosis yang sama.
- Apabila pasien sudah dapat minum obat, maka pengobatan dilanjutkan dengan regimen dihidroartemisinin + piperakuin atau ACT lainnya selama 3 hari.
- Pada pasien anak di bawah 20kg dosis artesunatnya menjadi 3mg/kgBB/kali.

6.1.2. Lini ke dua

Kina per infus merupakan obat lini ke dua untuk malaria berat. Obat ini dikemas dalam bentuk ampul kina hidroklorida 25%.²

KOTAK. KEMASAN DAN CARA PEMBERIAN KINA PARENTERAL

Dosis dan cara pemberian kina pada orang dewasa termasuk untuk ibu hamil :

- Dosis awal: 20 mg/kgBB dilarutkan dalam 500ml dekstrosa 5% atau NaCl 0,9% diberikan selama 4 jam pertama.
- Selanjutnya selama 4 jam ke dua hanya diberikan cairan dekstrosa 5% atau NaCl 0,9%.
- Setelah itu, diberikan kina dengan dosis rumatan 10mg/kgBB dalam larutan 500ml dekstrosa 5% atau NaCl 0,9% selama 4 jam.
- Empat jam selanjutnya, hanya diberikan lagi cairan dekstrosa 5% atau NaCl 0,9%.
- Setelah itu diberikan lagi dosis rumatan seperti di atas sampai pasien mampu minum kina per oral.
- Apabila sudah sadar atau dapat minum, obat pemberian kina intravena diganti dengan kina tablet per oral dengan dosis 10 mg/kgBB/kali, pemberian tiga kali per hari (dengan dosis total 7 hari dihitung sejak pemberian kina perinfus yang pertama).

Dosis anak-anak :

- Dosis 10mg/kgBB (jika umur <2bulan dosis menjadi 6 – 8 mg/kgBB) diencerkan dengan dekstrosa 5% atau NaCl 0,9% sebanyak 5 – 10ml/kgBB diberikan selama 4 jam.
- Diulang setiap 8 jam sampai penderita sadar dan dapat minum obat.

Keterangan:

- Kina tidak boleh diberikan secara bolus intravena karena toksik bagi jantung dan dapat menimbulkan kematian.
- Pada penderita dengan gagal ginjal, dosis rumatan kina diturunkan 1/3 - 1/2 nya.
- Pada hari pertama pemberian kina oral, berikan primakuin dengan dosis 0,25 mg/kgBB.
- Dosis kina maksimum untuk orang dewasa adalah 2000 mg/hari.
- Hipoglikemia dapat terjadi pada pemberian kina parenteral oleh karena itu dianjurkan pemberiannya dalam dekstrosa 5%.

6.2. Penatalaksanaan Supportif

Penatalaksanaan malaria serebral mirip dengan penatalaksanaan malaria berat lainnya. Kebanyakan malaria berat melibatkan beberapa organ. Dengan demikian saat kita menemukan malaria serebral, kita perlu juga mencari organ lain yang terganggu lalu melakukan penanganan secara menyeluruh.^{2,20} Meskipun demikian, yang menjadi fokus kita kali ini adalah pasien malaria serebral yang mengalami penurunan kesadaran, inflamasi di otak, dan mungkin mengalami tekanan tinggi intrakranial. Oleh karena itu, ada beberapa hal yang perlu dikerjakan terkait dengan masalah-masalah tadi, yaitu.^{2,5,20}

1. Memperhatikan aspek asuhan keperawatan pasien dengan gangguan kesadaran. Hal ini akan dibicarakan lebih lanjut.
2. Deteksi dini dan pengobatan komplikasi berat lainnya seperti bangkitan/kejang, syok, cedera ginjal, pneumonia, gangguan elektrolit, gangguan asam-basa, gangguan oksigenasi jaringan, koagulasi intravaskular diseminata, dll.
3. Waspada infeksi iatrogenik, terutama pada pasien dengan pemasangan kateter intravena, pipa endotrakeal, atau kateter saluran kemih, dan waspada juga kemungkinan terjadinya pneumonia aspirasi.

4. Pengawasan terhadap tanda-tanda tekanan tinggi intrakranial dan ancaman herniasi otak. Upaya deteksi tekanan tinggi intrakranial dilakukan dengan pemeriksaan neurologis berkala (pemantauan skala koma Glasgow atau skala evaluasi tingkat kesadaran lain, pemeriksaan pupil, funduskopi, dan mencari paresis *nervi occulares*, dll) maupun pencitraan otak pada pasien dengan klinis penurunan kesadaran, kejang, dan atau nyeri kepala.
5. Pungsi lumbal dan pemeriksaan untuk menyingkirkan diagnosis banding kelainan otak primer.

7. PENANGANAN KOMPLIKASI

7.1. Tekanan Tinggi Intrakranial

Seperti yang telah disebutkan sebelumnya, upaya deteksi tekanan tinggi intrakranial dilakukan dengan pemeriksaan neurologis berkala (pemantauan skala koma Glasgow atau skala evaluasi tingkat kesadaran lain, pemeriksaan pupil, funduskopi, dan mencari paresis *nervi occulares*, dll) maupun pencitraan otak pada pasien dengan klinis penurunan kesadaran, kejang, dan atau nyeri kepala. Selain itu, mengurangi nyeri, kegelisahan, serta batuk dan mencedan juga perlu dikerjakan.⁷

Jika terdapat tanda-tanda tekanan tinggi intrakranial maka diupayakan penurunan tekanan tinggi intrakranial. Berbagai penelitian tentang modalitas penurunan tekanan tinggi intrakranial memperlihatkan bahwa upaya penurunan dengan steroid terbukti berbahaya dan upaya

penurunan dengan manitol belum cukup bukti. Meskipun demikian, beberapa protokol penanganan tekanan tinggi intrakranial pada malaria serebral masih mencantumkan manitol. Termasuk di tempat kami. Tindakan hiperventilasi dibantu di *intensive care unit* (ICU) mungkin memberikan manfaat untuk jangka pendek.^{20,21}

7.2. Delirium dan Agitasi

Delirium adalah keadaan kebingungan mental yang ekstrem karena orang mengalami kesulitan berkonsentrasi dan bicara secara jelas dan masuk akal. Delirium ditandai dengan kesadaran berkabut yang dimanifestasikan oleh lama konsentrasi yang rendah, persepsi yang salah, dan gangguan pikiran, gangguan pola tidur bangun, gangguan persepsi, serta halusinasi. Agitasi adalah gejala perilaku berupa aktivitas motorik berlebihan terkait dengan perasaan gelisah. Pasien agitasi akan memperlihatkan gejala verbal (seperti memaki atau berteriak-teriak), fisik (melempar, merusak barang, atau menyerang orang), atau nonagresif (seperti berjalan mondar-mandir, sedikit-sedikit bertanya, tidak bisa diam, atau banyak bicara). Delirium dan agitasi sering ditemukan pada pasien malaria serebral. Kita akan membahas lebih khusus untuk kedua keadaan ini.

Jika diagnosis delirium telah ditegakkan maka kondisi medis penyebab, dalam hal ini malaria, juga harus diobati. Hal yang menarik adalah, beberapa OAM seperti derivat artemisinin dan kina juga memiliki efek samping gangguan psikiatrik seperti halusinasi.²²

Pastikan komunikasi yang efektif dan reorientasi pada pasien (misalnya dengan memperkenalkan diri Anda, menjelaskan identitas pasien kepada dirinya, di mana dia berada, dan mengapa dia berada di sini). Mungkin keluarga dan teman dapat membantu. Hindari memindahkan pasien kecuali memang diperlukan.

Jika pasien menjadi agitatif sehingga berisiko menyakiti diri sendiri atau orang lain, terlebih dahulu gunakan teknik verbal dan nonverbal untuk meredakan situasi. Jika upaya tersebut gagal, dapat diberikan haloperidol, risperidone, clozapine, atau olanzapine jangka pendek. Umumnya dosis dititrasi dari dosis rendah dahulu. Pada pasien yang sangat agitatif, pemberian penenang seperti haloperidol 5-10mg intravena/intramuskular, haloperidol 10mg + prometazin 50mg intramuskular, atau olanzapin 10mg intramuskular dapat dipertimbangkan. Pemberiannya harus dalam pemantauan ketat, terutama karena efek sindrom ekstrapiramidal atau sindrom neuroleptik maligna.²²

7.3. Bangkitan/Kejang

Timbulnya bangkitan dapat memperburuk prognosis. Oleh karena itu bangkitan harus dieliminasi secepatnya. Pemberian golongan benzodiazepin seperti diazepam dapat diberikan sebagai lini pertama untuk penanganan bangkitan. Namun demikian, perlu diingat bahwa efek antikonvulsi benzodiazepin, yang merupakan agonis asam gama aminobutirat, mungkin berkurang pada

infeksi malaria karena malaria sepertinya meregulasi turun (*down regulate*) reseptor asam gama aminobutirat. Jika penanganan dengan benzodiazepin gagal atau pasien mengalami status epileptikus, maka dapat digunakan protokol penanganan status epileptikus (Tabel I).^{12,23}

Pemberian antikonvulsan profilaktik mungkin akan mengurangi sekuele neurokognitif pasien malaria serebral. Meskipun demikian, beberapa penelitian memperlihatkan bahwa pemberian fosfenitoin tidak mencegah bangkitan atau mengurangi sekuele bahkan pemberian fenobarbital intramuskular dosis tunggal dapat meningkatkan mortalitas. Peningkatan mortalitas ini mungkin disebabkan efek supresi terhadap takipnu. Padahal takipnu sebenarnya bertujuan mengkompensasi asidosis dan peningkatan laktat.^{5,12}

TABEL I.
PROTOKOL PENANGANAN STATUS EPILEPTIKUS

Durasi	Stadium	Tindakan	Obat Antiepilepsi
Pramonitor	Pramonitor	Pemeriksaan umum	Diazepam 10 – 20mg per rektal, dapat diulangi 15 menit kemudian bila kejang masih berlanjut.
SE Dini	Stadium 1 (0 – 10 menit)	<ul style="list-style-type: none"> - Pertahankan patensi jalan napas dan resusitasi - Berikan oksigen - Periksa fungsi kardiorespirasi - Pasang akses intravena 	Bila bangkitan berlanjut, berikan: Lorazepam (intravena) 0,1 mg/kgBB (dapat diberikan 4mg bolus, diulang satu kali setelah 10 – 20 menit).
	Stadium 2 (0 – 30 menit)	<ul style="list-style-type: none"> - Pantau keadaan pasien secara ketat - Pertimbangkan kemungkinan kondisi nonepileptik - Terapi antiepilepsi emergensi - Pemeriksaan emergensi* - Berikan glukosa (D50% 50ml) dan/atau tiamin 250mg intravena bila ada kecurigaan penyalahgunaan alkohol atau defisiensi nutrisi - Terapi asidosis bila terdapat asidosis 	
SE Menetap	Stadium 3 (0 – 60 menit)	<ul style="list-style-type: none"> - Pastikan etiologi - Siapkan untuk rujuk ke ICU - Identifikasi dan terapi komplikasi medis yang terjadi - Vasopresor bila diperlukan 	Bila bangkitan masih berlanjut, berikan: Fenitoin intravena dosis 15 – 18mg/kgBB dengan kecepatan pemberian 50mg/menit dan/atau bolus fenobarbital 10 – 15mg/kgBB intravena dengan kecepatan pemberian 100 mg/menit
	Stadium 4 (30 – 90 menit)	<ul style="list-style-type: none"> - Pindahkan ke ICU - Pengawasan** - Perawatan intensif dan monitor EEG - Monitor tekanan intrakranial bila dibutuhkan - Berikan antiepilepsi rumatan jangka panjang 	
SE Refrakter		Anestesi umum dilakukan 60/90 menit setelah terapi awal gagal	Anestesi umum dengan salah satu obat di bawah ini: - Propofol dosis 1 – 2mg/KgBB bolus intravena, dilanjutkan dengan dosis 2 – 10 mg/kgBB/jam, dititrasi naik sampai SE terkontrol - Midazolam 0,1 – 0,2mg/kgBB bolus intravena, dilanjutkan 0,05 – 0,5mg/kgBB/jam, dititrasi naik sampai SE terkontrol - Natrium tiopental dosis 3 – 5mg/kgBB bolus intravena, dilanjutkan dengan dosis 3 – 5mg/kgBB/jam, dititrasi naik sampai SE terkontrol. Setelah penggunaan 2-3 hari kecepatan harus diturunkan karena saturasi pada lemak. Anestesi dilanjutkan sampai 12 – 24 jam setelah bangkitan klinis atau elektrografis terakhir, kemudian dosis diturunkan perlahan.

*) Pemeriksaan emergensi:
 Pemeriksaan gas darah, glukosa, fungsi liver, fungsi ginjal, kalsium, magnesium, darah lengkap, faal hemostasis, kadar obat antiepilepsi. Bila diperlukan pemeriksaan toksikologi bila penyebab status epileptikus tidak jelas. Foto toraks diperlukan untuk evaluasi kemungkinan aspirasi. Pemeriksaan lain, tergantung kondisi klinis, bisa meliputi pencitraan otak dan pungsi lumbal

**) Pengawasan:
 Observasi status neurologis, tanda-tanda vital, EKG, kimia klinis, analisis gas darah, fungsi pembekuan darah, dan kadar OAE. Pasien memerlukan fasilitas ICU dan dirawat oleh ahli anestesi bersama ahli neurologi.
 Monitor EEG perlu pada status epileptikus refrakter. Tujuan utama adalah supresi aktivitas epileptik pada EEG, dengan tujuan sekunder adalah munculnya pola *burst suppression*.

(Sumber: Kusumastuti dkk (2014) dengan modifikasi.²³)

7.4. Hipoglikemia

Hipoglikemia (glukosa darah sewaktu <40mg/dl) terjadi pada sekitar 3% orang dewasa dengan malaria berat. Komplikasi ini lebih tinggi lagi pada pasien anak-anak, perempuan hamil, dan pasien dalam terapi kina. Hipoglikemia dapat disebabkan oleh berbagai penyebab seperti efek hiperinsulinemia pada terapi kina, peningkatan

ambilan glukosa oleh parasit, maupun penyebab lain.^{2,5,12}

Hipoglikemia dapat menyebabkan perburukan kesadaran, bangkitan umum, posisi deserebrasi, syok, dan koma. Namun demikian hipoglikemia dapat juga terjadi tanpa gejala klinis. Dengan demikian, kadar glukosa darah harus diperiksa secara teratur pada pasien dengan malaria serebral. Pada pasien yang menerima terapi kina, perlu dilakukan

pemeriksaan glukosa darah segera jika terjadi penurunan kesadaran.

Umumnya, hipoglikemia berespons baik terhadap terapi standar berupa pemberian cairan glukosa. Berikan bolus glukosa 40% intravena sebanyak 50 – 100ml. Pada anak-anak, diberikan 2 – 4 ml/kgBB dengan pengenceran 1:1 dengan akuades. Untuk neonatus, konsentrasi maksimum glukosa adalah 12,5%. Setelah diberikan bolus, lanjutkan dengan infus glukosa 10% perlahan-lahan untuk mencegah hipoglikemia berulang. Jika sudah terjadi hipoglikemia, lanjutkan pemantauan kadar glukosa darah tiap 4 – 6 jam. Hentikan pemberian kina bila memungkinkan dan ganti dengan OAM lain dari golongan artemisinin.^{2,12}

Perlu diingat bahwa hipoglikemia dapat terjadi karena hiperinsulinemia akibat terapi kina. Pada kasus hiperinsulinemia pada terapi kina mungkin perlu diberikan analog

somatostatin kerja panjang selain pemberian glukosa.²

8. PEMANTAUAN RESPON PENGOBATAN

Evaluasi pengobatan dilakukan setiap hari dengan memantau gejala klinis dan pemeriksaan mikroskopik. Evaluasi dilakukan sampai bebas demam dan tidak ditemukan parasit aseksual dalam darah selama tiga hari berturut-turut. Setelah pasien dipulangkan, dia harus kembali untuk kontrol pada hari ke-7, ke-14, ke-21, dan ke-28 sejak hari pertama mendapatkan OAM untuk dipantau kadar haemoglobin darah dan pemeriksaan mikroskopik.^{1,2}

9. KEBERHASILAN PENGOBATAN

9.1. Kriteria Keberhasilan Pengobatan

Semua pengobatan malaria harus dilakukan pemantauan sesuai dengan pedoman WHO 2001, 2003, dan 2009 (Tabel II).¹

TABEL II.
KLASIFIKASI RESPON PENGOBATAN MENURUT WHO 2001, 2003, 2009

Respon	Keterangan
Kegagalan Pengobatan Dini (ETF= <i>Early Treatment Failure</i>)	Bila pasien berkembang dengan salah satu dari keadaan berikut: 1. Menjadi malaria berat pada hari ke-1 sampai hari ke-3 dengan parasitemia 2. Hitung parasit pada hari ke-2 > hari ke-0 3. Hitung parasit pada hari ke-3 > 25% hari ke-0 4. Ditemukan parasit aseksual dalam hari ke-3 disertai demam
Kegagalan Pengobatan Kasep (LTF= <i>Late Treatment Failure</i>)	Bila pasien berkembang dengan salah satu dari keadaan berikut pada hari ke-4 sampai dengan hari ke-28, yang sebelumnya tidak memenuhi kriteria ETF: 1. Gagal kasep pengobatan klinis dan parasitologis: a. Menjadi malaria berat pada hari ke-4 sampai ke-28 dan parasitemia. b. Ditemukan kembali parasit aseksual antara hari ke-4 sampai hari ke-28 disertai demam. 2. Gagal kasep Parasitologis: Ditemukan kembali parasit aseksual dalam hari ke-7, 14, 21, dan 28 tanpa demam.
Respon Klinis Memadai (ACR= <i>Appropriate Clinical Response</i>)	Gejala klinis (demam) hilang dan parasit aseksual tidak ditemukan pada hari ke-4 pengobatan sampai dengan hari ke-28.

(Sumber: WHO (2017)¹)

9.2. Rekurensi

Rekurensi adalah ditemukannya kembali parasit aseksual dalam darah setelah

pengobatan selesai. Rekurensi dapat disebabkan oleh.^{1,2}

1. Relaps : rekurensi dari parasit aseksual setelah 28 hari pengobatan.

Parasit tersebut berasal dari hipnozoit *P. vivax* atau *P. ovale*.

2. Rekrudensi : rekurensi dari parasit aseksual selama 28 hari pemantauan pengobatan. Parasit tersebut berasal dari parasit sebelumnya (aseksual lama).
3. Reinfeksi : rekurensi dari parasit aseksual setelah 28 hari pemantauan pengobatan dan pasien dinyatakan sembuh. Parasit tersebut berasal dari infeksi baru (sporozoit).

Dalam pedoman WHO 2010, dituliskan bahwa sejak digunakannya ACT sebagai pengobatan malaria belum pernah ditemukan kegagalan obat dini (dalam tiga hari pertama). Mayoritas kegagalan pengobatan dengan ACT terjadi setelah 14 hari. Dari 39 studi pengobatan dengan artemisinin yang melibatkan 6.124 subjek, didapatkan bahwa pada 32 studi dengan 4917 pasien tidak pernah terjadi kegagalan pengobatan sampai hari ke-14. Pada tujuh studi sisanya terjadi kegagalan pada hari ke-14 yang berkisar 1 – 7%.¹

9.3. Tindak Lanjut Kegagalan Pengobatan

Apabila dijumpai gejala klinis memburuk dan disertai parasit aseksual positif maka pasien segera dirujuk. Apabila dijumpai gejala klinis tidak memburuk tetapi parasit aseksual tidak berkurang dibandingkan pemeriksaan pertama atau parasit menghilang kemudian timbul kembali selama periode pemantauan maka diberi pengobatan lini ke dua. Kedua keadaan ini harus dilaporkan melalui sistem surveilans malaria.¹

10. PENATALAKSANAAN SEKUELE DAN SINDROM NEUROLOGIS PASCAMALARIA

Awalnya, kasus malaria serebral dianggap sembuh sempurna tetapi kemudian terbukti banyak pasien, terutama anak yang mengalami cedera otak bermakna setelah sembuh. Sekitar 11% mengalami sekuele neurokognitif yang jelas setelah keluar rumah sakit seperti kebutaan, ataksia, dan hipotonia sentral. Sebagian besar sekuele ini memang membaik dengan berjalannya waktu tetapi ada sekitar 25% dari pasien yang sekuelanya berlangsung lama atau menetap. Sekuele jangka panjang ini terutama mencakup gangguan kognitif, fungsi motorik, dan perilaku sedangkan epilepsi terjadi pada sekitar 10% kasus. Sekuele neurokognitif diperlihatkan pada Tabel III. Prevalensi dan pola defisit neurologis pada orang dewasa berbeda dengan anak.^{2,9,10}

Sindrom neurologis pascamalaria adalah kumpulan manifestasi neurologis yang terjadi setelah pemulihan dari infeksi malaria berat. Kriterianya adalah timbulnya manifestasi neurologis atau neuropsikiatrik dalam dua bulan setelah fase akut malaria, pada pasien yang terbukti ada infeksi malaria simtomatik yang baru saja dialami tetapi tidak ditemukan lagi parasit di dalam darah, serta kesadaran telah pulih sempurna. Sindrom ini pada umumnya sembuh sendiri dan pada beberapa kasus berhubungan dengan penggunaan meflokuin. Gejala-gejala yang paling sering adalah kebingungan, psikosis, bangkitan umum, dan tremor.^{5,9,10,22}

Beberapa metode untuk memperbaiki luaran neurokognitif pada malaria, baik untuk

sekuele maupun sindrom neurologis pascamalaria, telah diteliti. Pemberian steroid, imunoglobulin, asam asetil salisilat, heparin, anti-TNF, manitol, agen pengikat besi, mikronutrien, dan antikonvulsan profilaktik tidak memberikan hasil yang baik. Penggunaan pantetin dan glatiramer asetat belum diketahui hasilnya. Pemberian eritropoietin sedang diteliti juga dan telah melewati uji klinis fase I.^{2,5}

Dengan demikian, sampai saat ini, penatalaksanaan sekuele lebih ke arah pemberian obat-obat simtomatik dan neurorestorasi. Oleh karena itu, penatalaksanaan awal yang baik dan pencegahan tampaknya tetap berperan penting dalam penatalaksanaan malaria secara umum dan serebral.

TABEL III.
SEKUELE NEUROKOGNITIF MALARIA SEREBRAL

Tipe sekuele	Sekuele saat pulang	Sekuele jangka panjang
Gangguan motorik	Spastisitas (hemiparesis dan tetraparesis), paresis nervus-nervus kranial, dan hipotonia sentral.	Spastisitas (hemiparesis dan tetraparesis) dan paresis nervus-nervus kranial. Hipotonia sentral kebanyakan pulih.
Gangguan gerak	Ataksia, tremor, dan distonia.	Distonia. Ataksia dan tremor pulih.
Gangguan visus	Kebutaan dan gangguan visus yang lebih ringan.	Kebanyakan gangguan visus pulih.
Gangguan bicara dan bahasa	Afasia.	Afasia, gangguan pragmatik (penggunaan bahasa), gangguan bahasa reseptif dan ekspresif, gangguan menemukan kata, gangguan isi bahasa, gangguan vokabulari, dan gangguan fonologi.
Defisit kognitif	Gangguan memori kerja, atensi, dan belajar.	Gangguan atensi, gangguan fungsi eksekutif dan memori kerja, gangguan fungsi nonverbal, dan gangguan belajar.
Epilepsi	Bangkitan tonik klonik umum dan bangkitan umum sekunder.	Kebanyakan bangkitan tonik klonik umum dan bangkitan umum sekunder.
Gangguan perilaku dan sekuele neuropsikiatrik	-	Gangguan atensi, impulsivitas dan hiperaktivitas, gangguan bertindak, perilaku menyakiti diri sendiri dan destruktif pada anak, dan sindrom neurologis pascamalaria (psikosis akut, bahasa dan perilaku tidak layak, halusinasi, katatonian, dan bangkitan) pada orang dewasa.

(Sumber: Idro dkk (2016)⁶)

11. PROGNOSIS

Prognosis malaria serebral tanpa terapi umumnya fatal. Pada anak, angka kematian akibat malaria serebral masih mencapai 15-20% meskipun sudah diberikan OAM (golongan kuinolin atau artemisinin). Mortalitasnya lebih rendah pada orang dewasa yang menerima terapi artesunat.

Terdapat beberapa faktor risiko prognosis buruk malaria serebral, yaitu:^{2,5,10}

1. Gangguan kesadaran berat dan lama.
2. Ada hipertensi intrakranial.
3. Ada gangguan organ lain.

4. Ada bangkitan berulang.
5. Ada tanda deserebrasi.
6. Ada perdarahan retina.
7. Umur muda (prognosis lebih buruk pada umur kurang daripada 3 tahun).
8. Ada parasitemia berat (>20%).
9. Ada asidosis laktat.
10. Ada hipoglikemia.
11. Ada peningkatan kadar laktat CSS.
12. Ada peningkatan kadar enzim-enzim transaminase serum.

KEPUSTAKAAN

1. WHO. World malaria 2017. Zurich. WHO:217.
2. Harijanto PN, Nugroho A, Gunawan CA. Editor. Malaria: dari molekuler ke klinis. Edisi ke-2. Jakarta. EGC:2008.
3. CDC. Malaria: Biology. Updated 20 December 2017. [dikutip 4 Januari 2018]. Tersedia dari: <https://www.cdc.gov/malaria/about/biology/>.
4. Miller LH, Baruch DI, Marsk K, Doumbo O. The pathogenesis basis of malaria. 2002;Nature:415:673.
5. Dondorp AM. Pathophysiology, clinical presentation and treatment of cerebral malaria. Neurology Asia 2005; 10 : 67 – 77.
6. Idro R, Marsh K, John CC, Newton CRJ. Cerebral malaria: mechanisms of brain injury and strategies for improved neurocognitive outcome. Pediatr Res 2010;68:267–274.
7. Newton CRJ, Crawley J, Sowumni A, Waruiru C, Mwangi I, English M, dkk. Intracranial hypertension in africans with cerebral malaria. Archives of Disease in Childhood 1997;76:219–226.
8. Waller D, Crawley J, Nosten F, Chapman D, Krishna S, Craddock C, dkk. Intracranial pressure in childhood cerebral malaria. The transactions of the Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene 1991;85:362 – 4.
9. Brown R, Ropper AH. Adams and Victor’s principles of neurology. Edisi ke-8. Infections of the nervous system (bacterial, fungal, spirochetal, parasitic) and sarcoidosis. New York.McGraw-Hill:2005. hal. 592 – 630.
10. Garg R K, Karak B, Misra S. Neurological manifestations of malaria : an update. Neurol India [serial online] 1999 [cited 2018 Jan 8];47:85-91. Available from: <http://www.neurologyindia.com/text.asp?1999/47/2/85/1647>.
11. Shubhakaran, Sharma CM. Acute inflammatory demyelinating polyneuropathy with *P. falciparum* malaria. JAPI 2003;51:223 – 4.
12. White NJ. Malaria. Dalam : Cook, GC (Ed). Manson’s Tropical Disease. Edisi ke-20. London. Saunders:1996. hal 1087 – 64.
13. Postels DG, Taylor TE, Molyneux M, Mannor K, Kaplan PW, Seydel KB, dkk. Neurologic outcomes in retinopathy-negative cerebral malaria survivors. Neurology 2012; 79(12):1268 – 72.
14. Maude RJ, Beare NAV, Sayeed AA, Chang CC, Charunwatthana P, Faiz MA, dkk. The spectrum of retinopathy in adults with *Plasmodium falciparum* malaria. The transactions of the Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene 2009;103:665 – 71.
15. Beare NAV, Taylor TE, Harding SP, Lewallen S, Molyneux ME. Malarial retinopathy: a newly established diagnostic sign in severe malaria. Am J Trop Med Hyg 2006;75(5):790 – 7.
16. Sithole HL. A review of malarial retinopathy in severe malaria. S Afr Optom 2011;70(3):129-35.
17. Hadjichristodoulou C, Kremastinou J, Vakalis N, Tsakris A, Papa A, Papadopoulos N, dkk. Integrated surveillance and control programme for west Nile virus and malaria in Greece. Malaria. Information for healthcare professionals. Laboratory diagnosis. 2012. [dikutip 17 Desember 2017]. Tersedia dari: <http://www.malwest.gr/en-us/malaria/informationforhealthcareprofessionals/laboratorydiagnosis.aspx>.
18. van Crevel H, Hijdra A, de Gans J. Lumbar puncture and the risk of herniation: when should we first perform CT? J Neurol 2002;249:129 – 37.
19. Looareesuwan S, Wilairatana P, Krishna S, Kendall B, Vannaphan S, Viravan C, dkk. Magnetic resonance imaging of the brain in patients with cerebral malaria. Clin Infect Dis 1995; 21(2):300 – 9.
20. Subdit Malaria Direktorat P2PTVZ. Buku saku tata laksana kasus malaria. Jakarta. Ditjen Pencegahan dan Pengendalian Penyakit Kementerian Kesehatan R.I.:2017.
21. Okoromah CAN, Afolabi BB, Wall ECB. Mannitol and other osmotic diuretics as adjuncts for treating cerebral malaria (review). Cochrane Database of Systematic Reviews 2011 [dikutip 17 Desember 2017];4:CD004615. Tersedia dari: www.cochranelibrary.com.
22. Nevin RL, Croft AM. Psychiatric effects of malaria and anti- malarial drugs: historical and modern perspectives. Malar J 2016;15:332 – 45.
23. Kusumastuti K, Gunadharma S, Kustiowati E. Editor. Pedoman tata laksana epilepsi. Edisi ke-5. Surabaya. Airlangga University Press:2014.