

[Literature review]

## MALARIA KNOWLESI PADA MANUSIA KNOWLESS MALARIA IN HUMANS

Dahlia Winda Nurarifah<sup>1</sup>, Iin Novita Nurhidayati Mahmuda<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Fakultas Kedokteran Umum, Universitas Muhammadiyah Surakarta

<sup>2</sup>Departemen Ilmu Penyakit Dalam RS PKU Muhammadiyah Surakarta

Korespondensi: author 1. Alamat email: [j510215357@student.ums.ac.id](mailto:j510215357@student.ums.ac.id)

### ABSTRAK

*Malaria adalah masalah kesehatan masyarakat yang serius yang terus menyebabkan penyakit dan kematian. Plasmodium knowlesi merupakan parasit malaria yang ditemukan di alam pada kera ekor panjang dan ekor babi. Plasmodium knowlesi, yang awalnya diketahui menyebabkan malaria simian, kini diakui sebagai parasit malaria kelima pada manusia. Infeksi pengetahuan pada manusia telah dilaporkan di hampir semua negara di Asia Tenggara dan pada wisatawan yang kembali dari negara-negara tersebut. Kasus kumulatif malaria pengetahuan di wilayah Asia Tenggara pada tahun 2004 hingga 2015 adalah 3413 kasus dengan 91,47% diantaranya terdapat di Kalimantan Malaysia. Spektrum penyakit klinis akibat infeksi Plasmodium knowlesi berkisar dari infeksi tanpa gejala, hingga malaria berat dan kematian. Kematian akibat malaria Knowlesi telah terdokumentasi dengan baik, dan P. Knowlesi kini menjadi penyebab kematian terbanyak akibat malaria di Malaysia. Tujuan penulisan agar semua orang mengetahui bahwa terdapat jenis malaria lain yang tersebar di wilayah tertentu yang sama membahayakan dengan jenis lain dan segera mendapat terapi.*

**Kata Kunci:** epidemiologi, malaria, plasmodium knowlesi

### ABSTRACT

*Malaria is a serious public health problem that continues to cause illness and death. Plasmodium knowlesi is a malaria parasite found in nature in long-tailed macaques and pigs. Plasmodium knowlesi, originally known to cause simian malaria, is now recognized as the fifth malaria parasite in humans. Knowledge infections in humans have been reported in almost all countries in Southeast Asia and in travelers returning from these countries. The cumulative cases of malaria in the Southeast Asia region from 2004 to 2015 were 3413 cases, with 91.47% of them occurring in Malaysian Kalimantan. The spectrum of clinical disease due to Plasmodium knowlesi infection ranges from asymptomatic infection, to severe malaria and death. Deaths from Knowlesi malaria have been well documented, and P. Knowlesi is now the leading cause of malaria deaths in Malaysia. The purpose of writing is so that everyone knows that there are other types of malaria spread in certain areas that are just as dangerous as other types and can immediately receive therapy.*

**Keywords:** epidemiologi, malaria, plasmodium knowlesi

### PENDAHULUAN

Malaria adalah masalah kesehatan masyarakat yang serius yang terus menyebabkan penyakit dan kematian. Berdasarkan data dari 85 negara endemis malaria, beban malaria di seluruh dunia meningkat dari 227 juta kasus pada tahun 2019 menjadi 241 juta kasus pada tahun 2020, dengan mayoritas peningkatan tersebut berasal dari negara-negara di Kawasan Afrika (Ahmed *et al.*,

2015).

Karena gangguan layanan selama pandemi virus corona, wilayah-wilayah ini bertanggung jawab atas sekitar 95% kasus malaria, dengan peningkatan 14 juta kasus dan 47.000 kematian lebih banyak dilaporkan di seluruh dunia dibandingkan tahun sebelumnya. Malaria adalah salah satu penyakit yang paling umum menyerang masyarakat miskin di negara-negara berkembang.

Afrika Sub-Sahara menanggung beban terbesar akibat penyakit malaria secara global, dengan jumlah penyakit dan kematian di dunia yang berada pada titik tertinggi sepanjang masa. Hal ini merugikan kesehatan masyarakat serta pembangunan ekonomi di banyak negara berkembang, terutama di Afrika Sub-Sahara (Amir *et al.*, 2018; Anstey *et al.*, 2021).

Sebagai salah satu negara tersebut, Ethiopia dilanda penyakit malaria, yang merupakan ancaman serius bagi kesehatan dan perekonomian negara tersebut. Pola penyebaran penyakit ini bervariasi berdasarkan iklim, pola curah hujan, dan ketinggian di seluruh negeri.

*Plasmodium vivax*, *Plasmodium falciparum*, *Plasmodium malariae*, dan *Plasmodium ovale* adalah empat spesies yang paling sering menyebabkan malaria pada manusia, serta spesies parasit kelima, *Plasmodium Knowles*, parasit monyet. *Plasmodium vivax* bertanggung jawab atas sebagian besar infeksi malaria karena penyebarannya yang luas.<sup>3</sup> Satu-satunya dari empat spesies yang dapat ditemukan di daerah beriklim tropis, subtropis, dan sedang adalah *P. vivax*. *Plasmodium falciparum* terus menginfeksi orang-orang di daerah tropis dan subtropis, dan merupakan penyebab paling umum dari jenis

malaria yang fatal (Barber *et al.*, 2017).

## TINJUAN PUSTAKA

### Definisi

Malaria Knowlesi adalah salah satu penyakit parasit yang disebabkan oleh *Plasmodium malariae*. *Plasmodium knowlesi* merupakan parasit malaria yang ditemukan di alam pada kera ekor panjang dan ekor babi (Anstey *et al.*, 2021).

### Epidemiologi

*Plasmodium knowlesi*, yang awalnya diketahui menyebabkan malaria simian, kini diakui sebagai parasit malaria kelima pada manusia. Infeksi pengetahuan pada manusia telah dilaporkan di hampir semua negara di Asia Tenggara dan pada wisatawan yang kembali dari negara-negara tersebut. Kasus kumulatif malaria pengetahuan di wilayah Asia Tenggara pada tahun 2004 hingga 2015 adalah 3413 kasus dengan 91,47% diantaranya terdapat di Kalimantan Malaysia. Inang reservoir alami parasit ini adalah kera ekor panjang (*Macaca fascicularis*), kera ekor babi (*Macaca nemestrina*), dan kera daun pita (*Presbytis melalophos*). Selama ini beberapa jenis nyamuk yang termasuk dalam kelompok *Leucosphyrus* telah diduga sebagai vektor penyakit malaria pengetahuan, yaitu *Anopheles hackeri*, *Anopheles latens*, *Anopheles cracens*, *Anopheles*

balabacensis, *Anopheles dirus*, dan *Anopheles introlatus*. Tidak mengherankan jika sebaran geografis *P. knowlesi* hanya terbatas di Asia Tenggara karena ia mengikuti batas sebaran alami baik inang alami maupun vektornya (Ahmed *et al.*, 2015; Amir *et al.*, 2018; Anstey *et al.*, 2021).

### **Etiologi**

*P. knowlesi* sebagian besar merupakan infeksi zoonosis, dan manusia dianggap tertular secara tidak sengaja ketika digigit oleh vektor nyamuk yang memakan inang reservoir kera ekor panjang atau kera ekor babi yang terinfeksi. Meskipun penularan dari manusia ke nyamuk ke manusia telah dibuktikan di laboratorium, namun belum terbukti terjadi di lingkungan alami. Dominasi *P. knowlesi* sebagai zoonosis lebih lanjut didukung oleh: data sekuens gen protein sirkumsporozoit (csp) dan mtDNA yang menunjukkan polimorfisme bersama antara manusia dan kera di Sarawak, dan tidak ada haplotipe yang unik untuk kedua spesies; pemodelan matematika; dan kurangnya mutasi yang resistan terhadap obat yang terdeteksi pada isolat manusia. Meskipun demikian, kasus *P. knowlesi* pada manusia telah dilaporkan terjadi di kelompok rumah tangga, dengan individu dari segala usia terkena dampaknya, dan masih ada

kemungkinan bahwa di daerah endemik, penularan dari manusia ke nyamuk ke manusia mungkin terjadi setidaknya sampai tingkat tertentu. Siklus hidup infeksi *P. knowlesi* tahap aseksual pada manusia mirip dengan *P. falciparum*, kecuali siklus eritrositiknya yang 24 jam. Penularan terjadi ketika nyamuk *Anopheles betina* menyuntikkan air liur yang mengandung sporozoit, yang berjalan melalui aliran darah inang ke hati tempat mereka menyerang hepatosit, mengalami replikasi aseksual dan berkembang menjadi skizon. Skizon hati pecah dan melepaskan ribuan merozoit anak ke dalam aliran darah. Merozoit kemudian menyerang eritrosit di mana mereka berkembang menjadi parasit cincin muda dan kemudian trofozoit, yang mengalami penggandaan aseksual lebih lanjut untuk membentuk skizon, yang mengandung banyak merozoit. Eritrosit yang terinfeksi kemudian pecah, menyebabkan demam dan respon inflamasi pada inang, dengan pelepasan merozoit yang menyerang kembali eritrosit yang tidak terinfeksi, menyelesaikan siklus replikasi eritrosit pertama. Siklus eritrosit 24 jam *P. knowlesi* adalah yang terpendek di antara spesies *Plasmodium* yang menyebabkan malaria pada manusia. Oleh karena itu, pasien *P. knowlesi* biasanya mengalami lonjakan demam setiap hari. Meskipun parasitemia

tinggi dapat berkembang dengan cepat pada sebagian kecil pasien, sebagian besar manusia memiliki sirkulasi parasitemia yang relatif rendah. *Plasmodium knowlesi* tidak memiliki tahap hipnozoit hepatic laten seperti yang terlihat pada *P. vivax*, *P. ovale*, dan *P. cynomolgi*, sehingga tidak terjadi kekambuhan. Di dalam eritrosit beberapa merozoit berkembang menjadi gametosit jantan dan betina. Berbeda dengan kemunculannya di kemudian hari pada infeksi *P. falciparum*, gametosit muncul pada awal infeksi *P. knowlesi* pada manusia. Dalam uji klinis baru-baru ini, 85% (82/97) pasien dengan malaria pengetahuan memiliki transkrip mRNA gametosit yang terdeteksi oleh PCR pada saat pendaftaran. Setelah menghisap darah dari inang kera, gametosit diambil oleh nyamuk betina dan menjalani replikasi seksual di dalam usus tengah nyamuk, untuk melengkapi siklus hidup *Plasmodium* (Lee *et al.*, 2022; Naserrudin *et al.*, 2022).

### Faktor Risiko

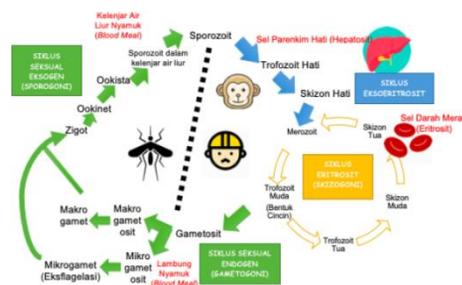
Beberapa faktor menyebabkan peningkatan pelaporan kasus *P. knowlesi*. Hal ini mencakup kapasitas diagnostik yang lebih baik, penurunan kasus malaria pada manusia yang pada gilirannya mengurangi kekebalan relatif, peningkatan kesadaran terhadap *P. knowlesi*, dan kedekatan

manusia dengan inang reservoir alami atau vektor yang terinfeksi karena perubahan penggunaan lahan oleh manusia. Faktor risiko yang terkait dengan infeksi *P. knowlesi* telah menjadi perhatian selama beberapa tahun terakhir karena para peneliti mulai menyelidiki hubungan antara faktor lingkungan, pekerjaan, sosiodemografi, dan rumah tangga yang mungkin berkontribusi terhadap peningkatan risiko infeksi. Pemahaman dan identifikasi faktor-faktor risiko ini akan sangat berharga dalam merancang intervensi kesehatan masyarakat yang tepat dan efektif untuk malaria pengetahuan. Faktor sosiodemografi dan tingkat individu juga dapat meningkatkan risiko infeksi malaria (Naserrudin *et al.*, 2022).

### Siklus hidup

Siklus hidup parasit *P. knowlesi* melibatkan nyamuk *An. leucosphyrus* dan *An. latens* sebagai vektor dan hospes definitif, serta kera (*M. fascicularis*, *M. nemestrina*) dan manusia sebagai hospes perantara. Di dalam tubuh nyamuk, parasit akan mengalami fase seksual eksogen/membentuk sporozoit (sporogoni), sedangkan di dalam tubuh kera dan manusia, parasit akan mengalami fase aseksual/membentuk skizon (skizogoni) dan fase seksual endogen/membentuk gamet. Siklus hidup *P. knowlesi* secara umum sama

seperti spesies Plasmodium lainnya, hanya terdapat sedikit perbedaan, seperti lama waktu suatu fase dalam siklus. Pada *P. knowlesi*, masa inkubasi ekstrinsik yang dibutuhkan di dalam tubuh nyamuk *Anopheles* ialah sekitar 9–10 hari dan pada suhu 25°C, kurang lebih sama dengan *P. malariae*; keduanya merupakan agen yang berumur panjang. Memasuki tubuh hospes perantara, *P. knowlesi* pertama-tama akan mengalami siklus eksoeritrosit di organ hati dan hanya akan membentuk sporozoit yang langsung aktif di dalam hepatosit; hipnozoit tidak dibentuk. Hal ini berarti bahwa *P. knowlesi* tidak dapat menimbulkan kekambuhan/ relaps. Kemudian, parasit akan memasuki siklus eritrosit, yakni di dalam sel darah merah. Siklus eritrosit pada *P. knowlesi* berlangsung paling singkat, yaitu setiap 24 jam. Ketika siklus eritrosit inilah, gejala klinis pada pasien mulai muncul dan membentuk pola demam. Pada *P. knowlesi*, pola demam yang terbentuk adalah demam quotidian (tiap 24 jam). Pembentukan gametosit akan terjadi setelah beberapa kali mengalami siklus aseksual (sprogoni), sekitar 3-5 kali. Pembentukan gametosit *P. knowlesi* berjalan dalam waktu relatif lambat, yakni selama kurang lebih 48 jam (Angelika *et al.*, 2021).



Gambar. Siklus hidup malaria *P. knowlesi*

### Tanda dan Gejala

Spektrum penyakit klinis akibat infeksi Plasmodium knowlesi berkisar dari infeksi tanpa gejala, hingga malaria berat dan kematian. Semua studi prospektif klinis dan patofisiologi malaria pengetahuan telah dilakukan di Malaysia dimana insiden penyakit klinis paling tinggi, koinfeksi lebih jarang terjadi dibandingkan di tempat lain, dan dimana faktor inang dan parasit kemungkinan berbeda dari daerah lain di wilayah tersebut. Oleh karena itu, spektrum klinis mungkin berbeda antar wilayah endemik pengetahuan. Dalam penelitian mengenai gejala malaria yang dilaporkan dari Malaysia dan laporan mengenai wisatawan yang kembali dari seluruh wilayah, mayoritas menderita penyakit tanpa komplikasi. Namun, kasus yang parah dan fatal dapat terjadi, terutama jika pengobatan antimalaria tertunda (Kotepui *et al.*, 2020; Lee *et al.*, 2022; Naserrudin *et al.*, 2022).

#### a. Infeksi tanpa gejala

Mirip dengan laporan abad ke-20 mengenai

infeksi tanpa gejala dalam penelitian malarioterapi, infeksi tanpa gejala telah dilaporkan pada infeksi alami di sejumlah daerah endemis pengetahuan, Vietnam, Malaysia Timur, Malaysia Barat, Indonesia, Myanmar dan Kamboja. Dalam rangkaian laporan yang dilaporkan di bagian utara Malaysia, koinfeksi merupakan hal yang umum terjadi, sehingga berkontribusi pada tingginya proporsi infeksi tanpa gejala yang dijelaskan. Dengan terbatasnya jumlah studi prevalensi komunitas yang dilakukan dan penggunaan metode molekuler dengan sensitivitas berbeda, prevalensi sebenarnya di wilayah endemik pengetahuan tidak dapat dikarakterisasi dengan baik. Dalam sebuah penelitian terhadap kontak rumah tangga tanpa gejala dari kasus bergejala di timur laut Sabah, Malaysia, prevalensi infeksi tanpa gejala adalah 6,9%. Menariknya, anak-anak berusia <15 tahun dan perempuan mempunyai proporsi infeksi tanpa gejala yang lebih tinggi dibandingkan dengan infeksi tanpa gejala. Studi cross-sectional yang lebih besar di Sabah menemukan proporsi infeksi tanpa gejala yang lebih rendah. Pertanyaan yang belum terjawab mencakup berapa lama infeksi tanpa gejala ini bertahan, seberapa sering infeksi

parasitemia rendah ini sembuh secara spontan, kontribusinya terhadap anemia di daerah endemis pengetahuan, dan proporsi penyakit yang kemudian berkembang menjadi penyakit bergejala (Kotepui *et al.*, 2020; Lee *et al.*, 2022; Naserrudin *et al.*, 2022).

b. Gejala pada orang dewasa

Gejala umum yang muncul pada malaria pengetahuan dalam tiga seri prospektif terbesar hingga saat ini meliputi demam (100%), menggigil, sakit kepala (89–94%), mialgia (47–88%), mual, muntah (24–34%), batuk (35–56%) dan sakit perut (23–52%). Durasi rata-rata demam adalah 5 hari, sebanding dengan malaria akibat malaria falciparum dan vivax. Gejala malaria knowlesi tidak spesifik dan frekuensinya sama pada malaria falciparum dan vivax. Gejala yang tidak spesifik juga dapat disebabkan oleh infeksi lain di daerah endemis pengetahuan seperti demam berdarah, leptospirosis, COVID-19, tifus, dan tifus. Indeks kecurigaan yang tinggi terhadap malaria knowlesi diperlukan di daerah endemik, karena gejala nyeri perut, diare, atau batuk dapat salah didiagnosis sebagai infeksi spesifik organ. Sakit perut telah menyebabkan kesalahan

diagnosis malaria pengetahuan sebagai gastroenteritis akut, yang mengakibatkan tertundanya pengobatan antimalaria, terkadang berakibat fatal (Kotepui *et al.*, 2020; Lee *et al.*, 2022; Naserrudin *et al.*, 2022).

## Diagnosis

### 1. Hematologi

Trombositopenia hampir bersifat universal pada malaria pengetahuan dewasa. Dalam tiga seri prospektif terbesar, trombositopenia (trombosit  $<150 \times 10^3/\mu\text{L}$ ) terjadi pada 634/674 (94%) orang dewasa yang dirawat di rumah sakit karena malaria pengetahuan, dengan 29% dan 60% pasien dirawat di rumah sakit rujukan kabupaten dan tersier, masing-masing, memiliki jumlah trombosit  $<50 \times 10^3/\mu\text{L}$ . Jumlah trombosit dengan cepat, dan perdarahan jarang terjadi, hanya terjadi pada 5% penderita malaria berat. Tidak adanya trombositopenia telah dilaporkan pada 3 dari 7 pasien yang menjalani splenektomi. Anemia (berdasarkan kriteria WHO (WHO, 2011)) ditemukan pada 36% orang dewasa dengan malaria pengetahuan, dan dapat berkembang setelah pengobatan. Dalam dua uji coba terkontrol secara acak, 63% (95% CI 55-71%)

pasien yang diobati dengan terapi kombinasi artemisinin dengan malaria tanpa komplikasi mengalami anemia pada suatu waktu selama 28 hari masa tindak lanjut. Anemia berat ( $<7\text{g/dL}$ ) jarang terjadi pada malaria pengetahuan dewasa, dilaporkan hanya terjadi pada 1,7% dan 1,5% secara keseluruhan di rumah sakit kabupaten dan rujukan, namun dapat terjadi pada 28% penderita malaria berat. Jumlah sel darah putih total biasanya normal meskipun neutrofilia sering terlihat pada penyakit yang parah dan fatal. Studi koagulasi juga bisa menjadi abnormal. Pada salah satu seri malaria pengetahuan berat, 32% pasien mengalami peningkatan waktu protrombin dan tromboplastin parsial yang signifikan, meskipun tidak ada yang dilaporkan mengalami perdarahan penting secara klinis (Bin *et al.*, 2022; Jajosky *et al.*, 2023)

### 2. Serologi

Mikroskopi adalah standar emas untuk diagnosis malaria, namun memiliki keterbatasan karena bentuk cincin *P. knowlesi* menyerupai *P. falciparum* dan trofozoit serta skizon menyerupai *P. malariae* sehingga tidak dapat dibedakan secara pasti. Sebagian besar

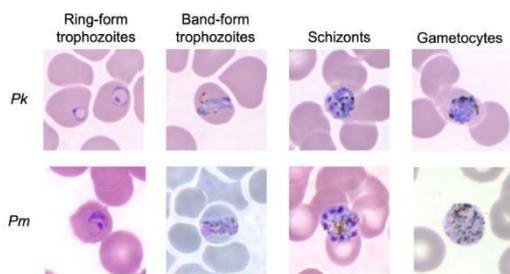
infeksi *P. knowlesi* telah diidentifikasi sebagai infeksi *P. malariae* yang lebih jinak, yang dikaitkan dengan kegagalan dalam mendiagnosis malaria berat dan akibatnya tertundanya pemberian artesunat parenteral, yang berakibat fatal. Di daerah endemis *P. Knowlesi*, diagnosis mikroskopis *P. malariae* harus dilaporkan dan diperlakukan sebagai *P. Knowlesi* untuk mengurangi angka kematian kasus *P. Knowlesi*. Parasitemia rendah cukup umum terjadi pada malaria pengetahuan dan dapat menyebabkan demam. Malaria *Knowlesi* dengan parasitemia rendah mungkin tidak terdeteksi secara mikroskopis. Diperlukan metode yang lebih baik untuk diagnosis malaria pengetahuan seperti metode molekuler. Sampai saat ini, belum ada tes diagnostik cepat imunokromatografi (RDT) yang dirancang khusus untuk mendeteksi *P. knowlesi*. RDT malaria yang tersedia saat ini terutama digunakan untuk mendeteksi infeksi *P. falciparum* dan *P. vivax*. OptiMAL-IT, salah satu RDT pertama yang dapat mendeteksi *P. knowlesi*, dapat salah mengidentifikasinya sebagai *P. falciparum*, karena antibodi monoklonal yang digunakan untuk mendeteksi *P. falciparum* histidine rich

protein II (HRP-2) bereaksi silang dengan *P. pengetahuan*. Di antara semua RDT lainnya, OptiMAL-IT memiliki sensitivitas tertinggi untuk mendeteksi *P. knowlesi*, meskipun persentasenya masih rendah (32%–72%). RDT lainnya termasuk BinaxNow yang mengukur respons antibodi terhadap aldolase malaria pan nonspesifik, dan Paramax-3 dan Kaset Malaria Entebe khusus untuk *P. vivax* laktat dehidrogenase, yang dapat mendeteksi *P. knowlesi* sebagai *P. vivax*, sebagian besar masih belum dapat membedakan *P. knowlesi* dari *P. vivax*. Sensitivitas RDT terhadap pengetahuan malaria buruk, terutama pada kepadatan parasit yang rendah, dan saat ini RDT tidak sesuai untuk penggunaan klinis. Namun, RDT sejauh ini merupakan satu-satunya alat diagnostik di tempat layanan kesehatan yang tersedia secara komersial karena mudah digunakan, cepat, dan hemat biaya. Keterbatasan lain dari RDT termasuk penghapusan HRP2, kontrol kualitas RDT yang tidak memadai, dan stabilitas panas yang terbatas untuk digunakan di lapangan. Meskipun mikroskop tetap menjadi standar emas untuk diagnosis malaria dan RDT sebagai tes tambahan, metode diagnostik

untuk tujuan klinis harus mempertimbangkan potensi ketidakakuratan dari kedua hal tersebut; oleh karena itu, metode molekuler seperti PCR diperlukan untuk mengkonfirmasi dan membedakan lebih lanjut spesies Plasmodium manusia. Konfirmasi spesies dengan PCR juga akan memungkinkan pemberian primaquine yang tepat kepada pasien dengan infeksi *P. vivax* atau *P. ovale*. Metode molekuler, seperti PCR dan PCR real-time, lebih akurat dalam mendeteksi *P. knowlesi* dan berguna untuk identifikasi spesies pada kasus infeksi malaria campuran. PCR bersarang dan real-time berdasarkan gen 18S rRNA dapat mendeteksi *P. knowlesi* hanya pada 1 parasit/ $\mu$ L darah. Namun karena kurangnya fasilitas dan prosedur yang panjang, PCR tidak banyak digunakan di semua wilayah endemis. Amplifikasi isothermal yang dimediasi loop (LAMP) adalah teknik diagnostik molekuler menjanjikan lainnya yang dapat diterapkan untuk penggunaan di samping tempat tidur karena sensitif, spesifik, cepat (60-90 menit), dan mudah digunakan. LAMP tidak memerlukan mesin dan keahlian yang mahal. Kit Deteksi MALARIA Eiken Loopamp<sup>TM</sup> yang

ditargetkan pada genus Plasmodium dapat mendeteksi semua spesies malaria. Telah terbukti sangat sensitif terhadap *P. falciparum*, *P. vivax*, dan *P. knowlesi*. Namun, metode ini tidak dapat mengidentifikasi spesies Plasmodium yang menginfeksi dan menghitung sampel positif juga tidak mungkin dilakukan. Uji LAMP spesifik spesies untuk kelima spesies malaria pada manusia telah dikembangkan dan sangat sensitif dan spesifik. Namun karena sifat sensitivitas LAMP yang tinggi, kontaminasi silang dapat terjadi dengan mudah. Meskipun *P. knowlesi* dapat menyebabkan tingkat parasitemia yang tinggi, jumlah parasit pada sebagian besar kasus malaria pengetahuan rendah.. Parasitemia sangat berkorelasi dengan usia. Parasitemia berhubungan secara independen dengan penyakit berat pada infeksi *P. knowlesi*, dengan median parasitemia pada malaria berat sebesar 42.224 parasit/ $\mu$ L dibandingkan dengan tahun 2044 pada malaria *knowlesi* tidak parah. Dalam penelitian di rumah sakit tersier, parasitemia yang terlihat pada malaria pengetahuan berat sebanding dengan parasitemia yang terlihat pada malaria *falciparum* berat (Bin *et al.*, 2022; Huber *et*

*al.*, 2023; Jajosky *et al.*, 2023).



Gambar. Mikroskopik *Plasmodium knowlesi*

### 3. Fungsi hati

Peningkatan ringan transaminase hati sering terjadi. Hiperbilirubinemia ( $>42\mu\text{mol/L}$ ) diamati pada 3% pasien yang datang ke rumah sakit daerah dan pada 53% pasien dengan malaria pengetahuan berat. Hipoalbuminemia lebih sering terjadi pada penyakit yang parah dibandingkan dengan penyakit tanpa komplikasi dan bersifat universal pada kasus yang fatal. Transaminase juga dapat meningkat setelah pengobatan, seperti yang diamati pada malaria falciparum dan vivax (Bin *et al.*, 2022; Huber *et al.*, 2023; Jajosky *et al.*, 2023).

### 4. Fungsi ginjal

Cedera ginjal akut (AKI) sering terjadi pada malaria knowlesi. Dalam studi prospektif terbesar hingga saat ini, AKI dengan tingkat keparahan apa pun, yang ditentukan oleh kriteria KDIGO, terjadi pada 83/437 (19%) orang dewasa dengan penyakit malaria yang diketahui datang ke rumah sakit daerah. Dalam

penelitian di rumah sakit rujukan tersier, AKI dengan tingkat keparahan apa pun, berdasarkan kriteria KDIGO (dengan perkiraan kreatinin awal dengan persamaan MDRD), muncul pada 44/154 (29%) kasus tidak parah, dan 40/48 (83%) ) kasus yang parah. Sebuah tinjauan sistematis terhadap kasus-kasus fatal, menunjukkan bahwa 100% kasus-kasus fatal mengalami peningkatan kreatinin pada saat presentasi. Kreatinin yang lebih tinggi berhubungan positif dengan parasitemia dan neutrofilia. Hiponatremia juga umum terjadi pada malaria berat, dan bersifat universal pada kasus-kasus fata (Bin *et al.*, 2022; Huber *et al.*, 2023; Jajosky *et al.*, 2023).

### Tatalaksana

Di Indonesia, pasien pertama yang terinfeksi *P. knowlesi* sembuh setelah pengobatan dengan klorokuin-primakuin. Beberapa kombinasi pengobatan telah digunakan, termasuk klorokuin diikuti dengan primakuin, terapi kombinasi berbasis artemisinin (ACTs) (artemether/lumefantrine; artesunate/amodiaquine; dihydroartemisinin/piperaquine), dan primaquine. Semua kombinasi obat yang digunakan di Indonesia di atas telah memberikan hasil yang sukses untuk malaria *P. knowlesi*. ACT nampaknya efektif melawan *P.*

knowlesi, walaupun data yang tersedia masih sedikit, dan belum ada studi efikasi terapi klinis dan biologis yang dilakukan secara prospektif di Indonesia. Kementerian Kesehatan Indonesia merekomendasikan dihydroartemisinin + piperazine (DHP) selama 3 hari + primaquine (0,25 mg/kg pada hari pertama untuk *P. falciparum*, dan 14 hari untuk kasus infeksi *P. vivax* dan *P. ovale*) sebagai obat lini pertama. pengobatan malaria tanpa komplikasi. Pada kasus kekambuhan malaria *P. vivax*, kadar primaquin ditingkatkan menjadi 0,5 mg/kg per hari. Pengobatan *Plasmodium malariae* berdasarkan DHP selama 3 hari dengan dosis yang sama. Untuk pasien dengan infeksi multi-spesies (*P. falciparum* + *P. vivax* atau *P. ovale*), pengobatan diterapkan sesuai dengan pedoman pengobatan infeksi *P. vivax* atau *P. ovale* tunggal. Pada kasus suspek malaria *P. knowlesi*, pengobatannya sama dengan pengobatan malaria *P. falciparum*. (Bin *et al.*, 2022; Mohammad *et al.*, 2022).

ACT	Presentation	Dosage
artemether/lumefantrine (AL)	Coformulated tablets of 20 mg artemether/120 mg lumefantrine	On D1, the first dose is given at 0 hour and the 2 <sup>nd</sup> dose at 8-12 hours. Subsequent doses on D2 and D3 are given 2 times daily (morning and evening).
	Blister child 5 to < 15 kg, 6 tab/blister Blister child 15 to < 25 kg, 12 tab/blister Blister child 25 to < 35 kg, 18 tab/blister Blister child ≥ 35 kg and adult, 24 tab/blister	==> 1 tab 2 times daily on D1, D2, D3 ==> 2 tab 2 times daily on D1, D2, D3 ==> 3 tab 2 times daily on D1, D2, D3 ==> 4 tab 2 times daily on D1, D2, D3
artemetelemodiaquine (AS/AQ)	Coformulated tablets Blister child 4.5 to < 9 kg, tab of AS 25 mg/AQ base 67.5 mg, 3 tab/blister Blister child 9 to < 18 kg, tab of AS 50 mg/AQ base 135 mg, 3 tab/blister Blister child 18 to < 36 kg, tab of AS 100 mg/AQ base 270 mg, 3 tab/blister Blister child ≥ 36 kg and adult, tab of AS 100 mg/AQ base 270 mg, 6 tab/blister	==> 1 tab once daily on D1, D2, D3 ==> 1 tab once daily on D1, D2, D3 ==> 1 tab once daily on D1, D2, D3 ==> 2 tab once daily on D1, D2, D3
	Coformulated tablets Blister child, tab of DHA 20 mg/PPQ 160 mg, 3 tab/blister Blister child, tab of DHA 40 mg/PPQ 320 mg, 3 tab/blister Blister child, tab of DHA 40 mg/PPQ 320 mg, 6 tab/blister Blister adolescent-adult, tab of DHA 40 mg/PPQ 320 mg, 9 tab/blister Blister adolescent-adult, tab of DHA 40 mg/PPQ 320 mg, 12 tab/blister	5 to < 8 kg: 1 tab 20/160 mg once daily on D1, D2, D3 8 to < 11 kg: 1½ tab 20/160 mg once daily on D1, D2, D3 11 to < 17 kg: 1 tab 40/320 mg once daily on D1, D2, D3 17 to < 25 kg: 1½ tab 40/320 mg once daily on D1, D2, D3 25 to < 36 kg: 2 tab 40/320 mg once daily on D1, D2, D3 36 to < 60 kg: 3 tab 40/320 mg once daily on D1, D2, D3 60 to < 80 kg: 4 tab 40/320 mg once daily on D1, D2, D3 ≥ 80 kg: 5 tab 40/320 mg once daily on D1, D2, D3

Hari	Jenis obat	Jumlah tablet perhari menurut berat badan								
		≤5 kg	>5-6 kg	>6-10 kg	>10-17 kg	>17-30 kg	>30-40 kg	>40-60 kg	>60-80 kg	>80 kg
		0-1 bln	2- <6 bln	6-11 bln	1-4 thn	5-9 thn	10-14 thn	>15 thn	>15 thn	>15 thn
1-3	DHP	1/3	½	½	1	1½	2	3	4	5
1-14	Primaquin	-	-	¼	¼	½	¾	1	1	1

Gambar. Pengobatan Malaria yang dicurigai Knowlesi

### Komplikasi

Lebih dari sepertiga (34%) kasus fatal dalam seri ini menderita penyakit kronis kardiovaskular-metabolik, termasuk hipertensi, diabetes, obesitas morbid, penyakit jantung iskemik, dan penyakit jantung rematik (Rajahram dkk., 2019). Nyeri perut dilaporkan terjadi pada lebih dari separuh kasus, dan peningkatan kreatinin serum, hiponatremia, dan trombositopenia terlihat pada seluruh kasus. Dari manifestasi yang parah, cedera ginjal akut yang parah, penyakit kuning dan asidosis metabolik ditemukan pada >70% kasus

yang fatal (Anstey *et al.*, 2022; Mohammad *et al.*, 2022; Rajahram *et al.*, 2019)

### Prognosis

Kematian akibat malaria Knowlesi telah terdokumentasi dengan baik, dan *P. Knowlesi* kini menjadi penyebab kematian terbanyak akibat malaria di Malaysia. Berdasarkan analisis data kejadian dan kematian malaria dari Departemen Kesehatan Sabah dari tahun 2010 hingga 2017, angka kematian kasus malaria pengetahuan secara keseluruhan adalah 2,5/1000 kasus. Pada perempuan, angka ini adalah 6,0/000 dibandingkan dengan 1,7/1000 pada laki-laki ( $p = 0,01$ ). Usia  $\geq 45$  tahun dikaitkan dengan peningkatan risiko kematian sebanyak lima kali lipat, dengan angka kematian sebesar 5,8/1000 pada kelompok usia ini, dibandingkan dengan 1,1/1000 pada kelompok usia  $<45$  tahun ( $p > 0,001$ ). Berdasarkan analisis multivariat, usia  $>45$  tahun dan jenis kelamin perempuan merupakan faktor risiko independen terhadap penyakit fatal (Ahmed *et al.*, 2015; Amir *et al.*, 2018; Anstey *et al.*, 2021).

### KESIMPULAN

Parasit zoonosis *P. knowlesi* telah muncul sebagai penyebab utama malaria pada manusia di Asia Tenggara, khususnya di

Malaysia bagian timur. Diagnosis dengan mikroskop dapat menjadi tantangan, dan untuk tujuan pengobatan, di daerah endemik pengetahuan, setiap pasien dengan parasit yang menyerupai *P. malariae* harus dianggap mengidap *P. knowlesi*. Pengakuan atas kemampuan *P. knowlesi* dalam menyebabkan penyakit parah sangat penting untuk memastikan dimulainya pengobatan yang efektif untuk mencegah dampak buruk. Mengingat sifat parasit yang bersifat zoonosis, resistensi obat belum menjadi kekhawatiran, dan obat lini pertama ACT artesunat -mefloquine dan artemether-lumefantrine telah terbukti sangat efektif untuk pengobatan penyakit tanpa komplikasi. Untuk penyakit yang parah, artesunat intravena harus segera diberikan.

### REFERENSI

- Ahmed MA, Cox-Singh J. Plasmodium knowlesi – an emerging pathogen. ISBT Sci Ser. 2015 Apr;10(Suppl 1):134–40.
- Amir A, Cheong FW, de Silva JR, Liew JWK, Lau YL. Plasmodium knowlesi malaria: current research perspectives. Infect Drug Resist. 2018 Aug 10;11:1145–55.
- Anstey NM, Grigg MJ, Rajahram GS, Cooper DJ, William T, Kho S, et al. Knowlesi malaria: Human risk factors, clinical spectrum, and pathophysiology. Adv Parasitol. 2021;113:1–43.

- Barber BE, Rajahram GS, Grigg MJ, William T, Anstey NM. World Malaria Report: time to acknowledge Plasmodium knowlesi malaria. *Malaria Journal*. 2017 Mar 31;16(1):135.
- Bin Said I, Kouakou YI, Omorou R, Bienvenu AL, Ahmed K, Culleton R, et al. Systematic review of Plasmodium knowlesi in Indonesia: a risk of emergence in the context of capital relocation to Borneo? *Parasit Vectors*. 2022 Jul 18;15:258.
- Huber JH, Elliott M, Koepfli C, Perkins TA. The Impact of Emerging Plasmodium knowlesi on Accurate Diagnosis by Light Microscopy: A Systematic Review and Modeling Analysis. *Am J Trop Med Hyg*. 2023 Jan;108(1):61–8.
- Jajosky RP, Wu SC, Jajosky PG, Stowell SR. Plasmodium knowlesi (Pk) Malaria: A Review & Proposal of Therapeutically Rational Exchange (T-REX) of Pk-Resistant Red Blood Cells. *Trop Med Infect Dis*. 2023 Oct 20;8(10):478.
- Kotepui M, Kotepui KU, Milanez GD, Masangkay FR. Prevalence of severe Plasmodium knowlesi infection and risk factors related to severe complications compared with non-severe P. knowlesi and severe P. falciparum malaria: a systematic review and meta-analysis. *Infect Dis Poverty*. 2020 Jul 29;9:106.
- Lee WC, Cheong FW, Amir A, Lai MY, Tan JH, Phang WK, et al. Plasmodium knowlesi: the game changer for malaria eradication. *Malar J*. 2022 May 3;21:140.
- Mohammad AH, Naserrudin NA, Syed Abdul Rahim SS, Jelip J, Atil A, Sazali MF, et al. Narrative Review of the Control and Prevention of Knowlesi Malaria. *Trop Med Infect Dis*. 2022 Aug 11;7(8):178.
- Naserrudin NA, Hod R, Jeffree MS, Ahmed K, Culleton R, Hassan MR. The Role of Human Behavior in Plasmodium knowlesi Malaria Infection: A Systematic Review. *Int J Environ Res Public Health*. 2022 Mar 19;19(6):3675.
- Naserrudin NA, Hod R, Jeffree MS, Ahmed K, Hassan MR. The Emerging Threat of Plasmodium knowlesi Malaria Infection: A Concept Paper on the Vulnerable Factors in Human. *Int J Environ Res Public Health*. 2022 Apr 6;19(7):4419.
- Rajahram GS, Cooper DJ, William T, Grigg MJ, Anstey NM, Barber BE. Deaths From Plasmodium knowlesi Malaria: Case Series and Systematic Review. *Clin Infect Dis*. 2019 Nov 15;69(10):1703–11.
- Yanmanee S, Seethamchai S, Kuamsab N, Karaphan S, Suwonkerd W, Jongwutiwes S, et al. Natural vectors of Plasmodium knowlesi and other primate, avian and ungulate malaria parasites in Narathiwat Province, Southern Thailand. *Sci Rep*. 2023 Jun 1;13(1):8875.
- Angelika, P., Kurniawan, F. and Santi, B.T., 2021. Malaria Knowlesi Pada Manusia. *Damianus Journal of Medicine*, 20(1), pp.72-88