

Infeksi Malaria *Plasmodium knowlesi* pada Manusia

Infection of Plasmodium knowlesi Malaria in Human

I Gede Yasa Asmara

Bagian Ilmu Penyakit Dalam, Fakultas Kedokteran Universitas Mataram/Rumah Sakit Umum Daerah
Provinsi Nusa Tenggara Barat

Korespondensi:

I Gede Yasa Asmara. Bagian Ilmu Penyakit Dalam, Fakultas Kedokteran Universitas Mataram/Rumah Sakit Umum Daerah Provinsi Nusa Tenggara Barat. Email: yasa.asmara@unram.ac.id

ABSTRAK

Plasmodium knowlesi (*P. knowlesi*) telah dikenal sebagai penyebab kelima infeksi malaria pada manusia setelah *P. vivax*, *P. falciparum*, *P. malariae*, dan *P. ovale*. Epidemiologi dan gambaran klinis penyakit ini telah banyak dibahas, namun hanya pada beberapa studi, sejak kasusnya meningkat di Divisi Kapit, Sarawak, Malaysia pada tahun 2004. Penelitian skala besar mengenai angka pasti kejadian penyakit ini di Asia Tenggara penting untuk dilakukan. Oleh karena siklus hidupnya yang singkat, jumlah parasit dalam darah dapat cepat meningkat, sehingga infeksi *P. knowlesi* berpotensi menjadi penyakit yang berat. Aspek patofisiologi penyakit ini masih belum begitu jelas terutama terkait bagaimana sampai timbulnya malaria berat seperti yang terjadi pada infeksi *P. falciparum*. Deteksi dini menggunakan pemeriksaan molekuler merupakan baku emas diagnosis malaria *knowlesi*. Walaupun berbagai macam obat antimalaria masih sensitif terhadap infeksi *P. knowlesi*, tatalaksana segera sangat penting mengingat penyakit dapat memburuk dengan cepat.

Kata Kunci: Infeksi, Malaria, Manusia, *Plasmodium knowlesi*

ABSTRACT

Plasmodium knowlesi (*P. knowlesi*) has been recognised as the fifth of malaria infections in human after *P. vivax*, *P. falciparum*, *P. malariae* and *P. ovale*. Epidemiology and clinical features of the disease have much been discussed only in several literatures since the incidence increased in Kapit Division, Sarawak, Malaysia in 2004. A large-scale research investigating real incidence of the infection in South East Asia is important. Because of rapid life cycle, the number of parasite in the blood can increase significantly, result in potential severe malaria. Pathophysiology aspect of the disease has not been clear yet, particularly on how severe malaria can be occurred as similar as in *P. falciparum* infections. Early detection using molecular technique is the gold standar of the diagnosis of *knowlesi* malaria. Although *P. knowlesi* infection is still sensitive to many anti-malaria drugs, prompt treatment is crucial since the infection might deteriorate fast.

Keywords: Human, Infection, Malaria, *Plasmodium knowlesi*

PENDAHULUAN

Malaria adalah infeksi protozoa yang disebabkan oleh genus plasmodium. Saat ini terdapat lebih dari 150 spesies plasmodium yang menginfeksi mamalia, burung dan reptil. Dari 20 jenis plasmodium yang menginfeksi kera, terdapat 5 spesies yang bisa menginfeksi manusia pada kondisi alamiah ataupun eksperimental yaitu *P. simium*, *P. brazilianum*, *P. cynomolgi*, *P. inui* dan *P. knowlesi*.^{1,2} *Plasmodium knowlesi* (*P. knowlesi*) pertama kali diisolasi pada tahun 1931 di India pada kera ekor panjang yang diimpor dari Singapura. Gambaran morfologi pertama kali dipelajari oleh Sinton dan Mulligan pada infeksi eksperimental pada kera.³ Sekitar tahun 1920-1950, *P. knowlesi* mulai menggantikan peran *P. vivax* dalam pengobatan neurosifilis yang dilakukan dengan cara menginduksi demam. Metode pengobatan ini dulu disebut dengan Malarioterapi.^{4,5}

Kasus pertama infeksi malaria *P. knowlesi* pada

manusia terjadi tahun 1965 pada seorang warga negara Amerika yang baru pulang bekerja di hutan semenanjung Malaysia, awalnya penderita diduga menderita infeksi malaria *falciparum*. Kasus kedua terjadi tahun 1971 pada seorang warga negara Malaysia yang didiagnosis dengan menggunakan metode molekuler, awalnya penderita diduga menderita infeksi malaria *malariae* secara mikroskopis. Sejak saat itu belum ada lagi kasus infeksi alamiah *P. knowlesi* pada manusia sampai dengan tahun 2004. Hal ini terjadi mungkin karena diagnosis infeksi *P. knowlesi* masih sulit ditegakkan dan memerlukan *rhesus monkey* sebagai binatang coba sehingga jarang diteliti lagi.⁶⁻⁸

Plasmodium knowlesi adalah plasmodium yang umum menginfeksi kera ekor panjang, *Macaca fascicularis* (*long tail*) dan kera ekor babi, *Macaca nemestrina* (*pig tail*) di wilayah Asia Tenggara. *Plasmodium knowlesi* biasanya menyebabkan infeksi ringan pada *Macaca fascicularis*

dan infeksi berat pada *rhesus monkey* (*Macaca mulatta*). Sejak tahun 2004, Balbir Singh dan kawan-kawan mulai meneliti infeksi alamiah *P. knowlesi* yang meningkat kejadiannya di Divisi Kapit, Sarawak, Malaysia.⁵ Sejak saat itu banyak laporan kasus infeksi plasmodium ini di negara lain di wilayah Asia Tenggara. Di Indonesia, ada beberapa laporan kasus infeksi malaria *P. knowlesi* terutama di Pulau Kalimantan. Sampai saat ini baru ada 4 kasus infeksi malaria *knowlesi* berat dan fatal yang terjadi pada manusia di dunia.^{9,10}

SIKLUS HIDUP DAN VEKTOR

Secara umum siklus hidup *P. knowlesi* tidak berbeda dengan plasmodium lainnya, hanya saja plasmodium ini memiliki siklus eritrosit yang paling singkat yaitu setiap 24 jam.⁵ Masa inkubasi *P. knowlesi* pada vektor nyamuk *Anopheles* sekitar 10 hari sehingga membutuhkan vektor yang relatif berumur panjang atau sama dengan vektor *P. malariae*. Begitu berada di dalam tubuh nyamuk, pembentukan sporogoni berlangsung selama 9-10 hari pada suhu 25° celcius. Pada saat nyamuk menggigit manusia, kurang lebih 100 sporozoit diinjeksikan melalui gigitannya. Siklus eksoeritosit membutuhkan waktu kurang lebih 5 hari untuk pematangan *P. knowlesi* tetapi parasit ini tidak membentuk hipnozoit di dalam sel hati.^{6,9,11} Dalam siklus hidup *P. knowlesi*, pembentukan gametosit terjadi belakangan setelah beberapa kali siklus aseksual, biasanya 3-5 kali. Pembentukan gametosit *P. knowlesi* relatif lambat, membutuhkan waktu sekitar 48 jam.⁹

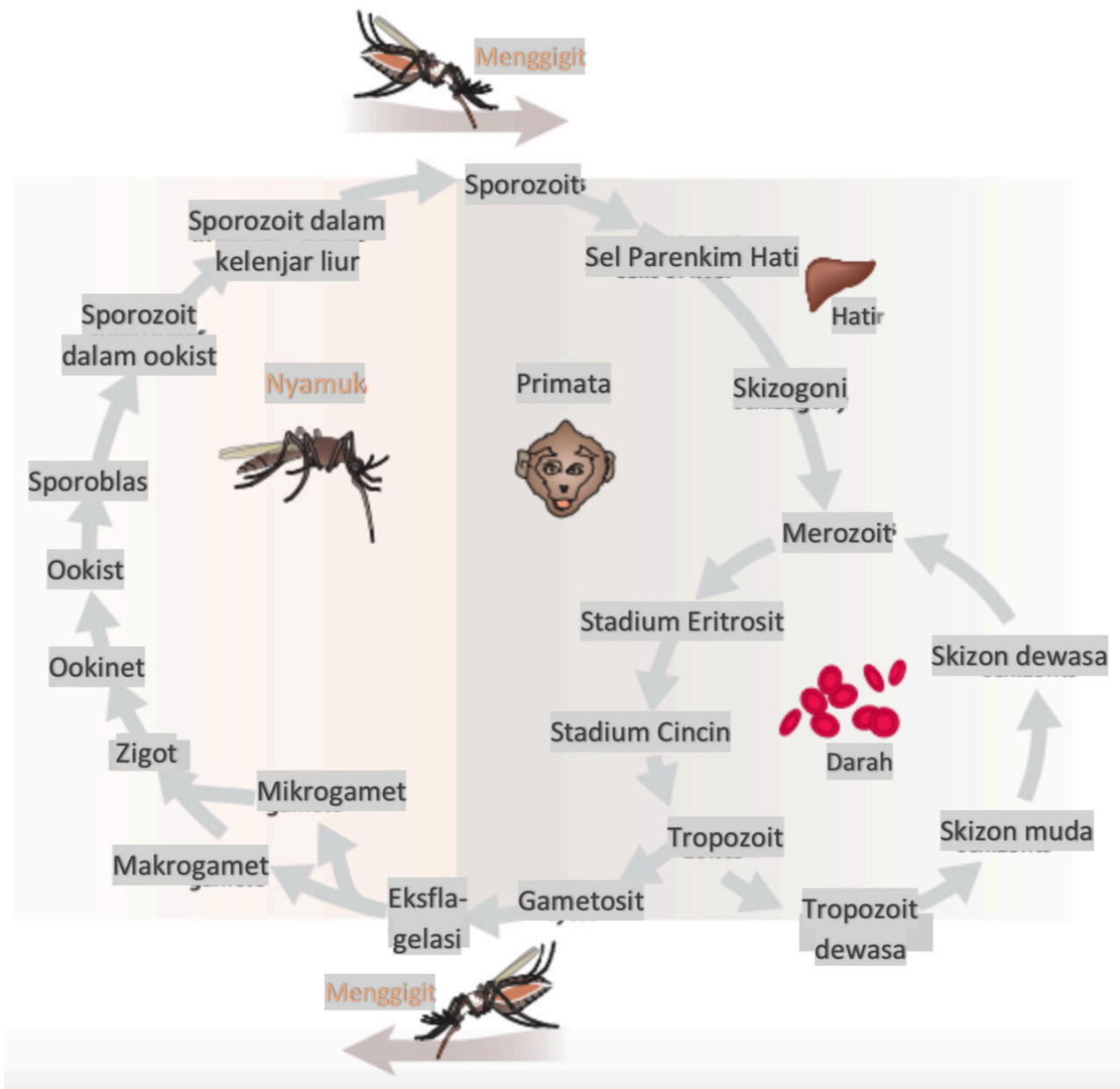
Vektor utama *P. knowlesi* adalah nyamuk grup *Anopheles leucosphyrus*. Vektor nyamuk golongan *Leucosphyrus* terdiri dari dua kelompok yaitu *Dirus* (7 spesies) dan *Leucosphyrus* (4 spesies). Selanjutnya kelompok *Leucosphyrus* dibagi lagi menjadi 3 subgrup yaitu *Leucosphyrus*, *Hackeri* dan *Riparis*. Habitat nyamuk ini umumnya di dalam hutan belantara, namun kadang ada juga di area terbuka di pinggir hutan.^{6,8,12,13} Intensitas gigitan nyamuk grup *Leucosphyrus* berbeda tergantung lokasi habitatnya yaitu tinggi di tepi hutan (6,74%), sedang di dalam hutan (1,85%) dan rendah di dalam rumah adat Malaysia (0,28%).² Contoh nyamuk grup *Leucosphyrus* antara lain *A. hackeri*, *A. balabacensis*, *A. latens*, *A. cracens* dan *A. dirus*. Semua jenis *Anopheles* tersebut tidak bisa terinfeksi oleh empat jenis plasmodium yang umum menginfeksi manusia, kecuali *A. dirus* yang habitatnya baru ditemukan di negara Vietnam. Nyamuk ini biasa menggigit pada malam hari sekitar pukul 19.00-22.00.⁵ Untuk menimbulkan infeksi pada kera hanya diperlukan satu gigitan, tetapi dua gigitan nyamuk pada manusia belum

tentu menimbulkan penyakit.¹⁴ Studi vektor menunjukkan bahwa 94% kera yang ditangkap di Divisi Kapit, Sarawak, Malaysia terinfeksi *P. knowlesi* dan sebagian besar juga mengalami ko-infeksi dengan plasmodium jenis lainnya.⁸ Studi di Vietnam juga melaporkan bahwa seekor nyamuk *Anopheles* mampu membawa tiga jenis sporozoit yang berbeda yaitu *P. knowlesi*, *P. falciparum* dan *P. vivax*.¹⁴

EPIDEMIOLOGI

Sebagian besar kasus infeksi *P. knowlesi* pada manusia terjadi di Sabah dan Sarawak, Malaysia serta beberapa negara di Asia Tenggara. Sejak tahun 2004, infeksi malaria *knowlesi* terus dilaporkan di luar Malaysia seperti di Thailand, Filipina, Myanmar, Singapura, Vietnam, Indonesia, Brunei dan Kamboja. Sampai saat ini seluruh negara Asia Tenggara pernah melaporkan adanya kasus infeksi malaria *P. knowlesi* pada manusia kecuali Laos dan Timor Leste.^{5,15} Diperkirakan sekitar 500 juta penduduk berisiko untuk terinfeksi.^{16,17} Suatu studi di Sabah menunjukkan bahwa prevalensi infeksi malaria *knowlesi* sekitar 6,9% dengan metode pemeriksaan molekuler. Angka prevalensi ini tentu tidak serta merta dapat diekstrapolasikan ke dalam populasi. Secara genetik telah dibuktikan bahwa infeksi *P. knowlesi* adalah penyakit zoonosis dan belum ada bukti kuat terjadi penularan dari manusia ke manusia. Malaria *knowlesi* terutama terjadi pada usia dewasa dan infeksi pada anak dibawah 15 tahun dilaporkan hanya 10% (6-14%). Laki-laki (sekitar 74%) lebih sering terinfeksi penyakit ini dibandingkan perempuan karena aktivitasnya yang lebih sering diluar rumah, pergi ke hutan atau kontak dengan kera. Studi menunjukkan bahwa puncak insiden terjadinya infeksi *P. knowlesi* pada pertengahan tahun yaitu bulan Juni.¹⁴ Infeksi *P. knowlesi* berbeda dengan infeksi *P. malariae*, dimana malaria *malariae* biasanya asimtomatik, dapat menyerang semua umur dan kadar parasitemia yang rendah.¹³ Selama kurun waktu 2005-2012 telah dilaporkan 15 kasus impor malaria *knowlesi* pada wisatawan yang berkunjung di wilayah Asia Tenggara dengan faktor risiko jenis kelamin laki-laki dan riwayat bepergian ke hutan atau kontak dengan kera.^{15,18} Peningkatan kasus malaria *P. knowlesi* di Asia tenggara mungkin disebabkan karena semakin dekatnya hunian penduduk dengan hutan dan meningkatnya eksploitasi hutan baik untuk industri maupun pariwisata.^{5,10,12,19} Saat ini diperkirakan sekitar 70% kasus malaria yang membutuhkan rawat inap di Malaysia disebabkan oleh infeksi *P. knowlesi*.²⁰

Prevalensi dan distribusi infeksi *P. knowlesi* pada manusia di Indonesia belum dipelajari dengan baik. Satu

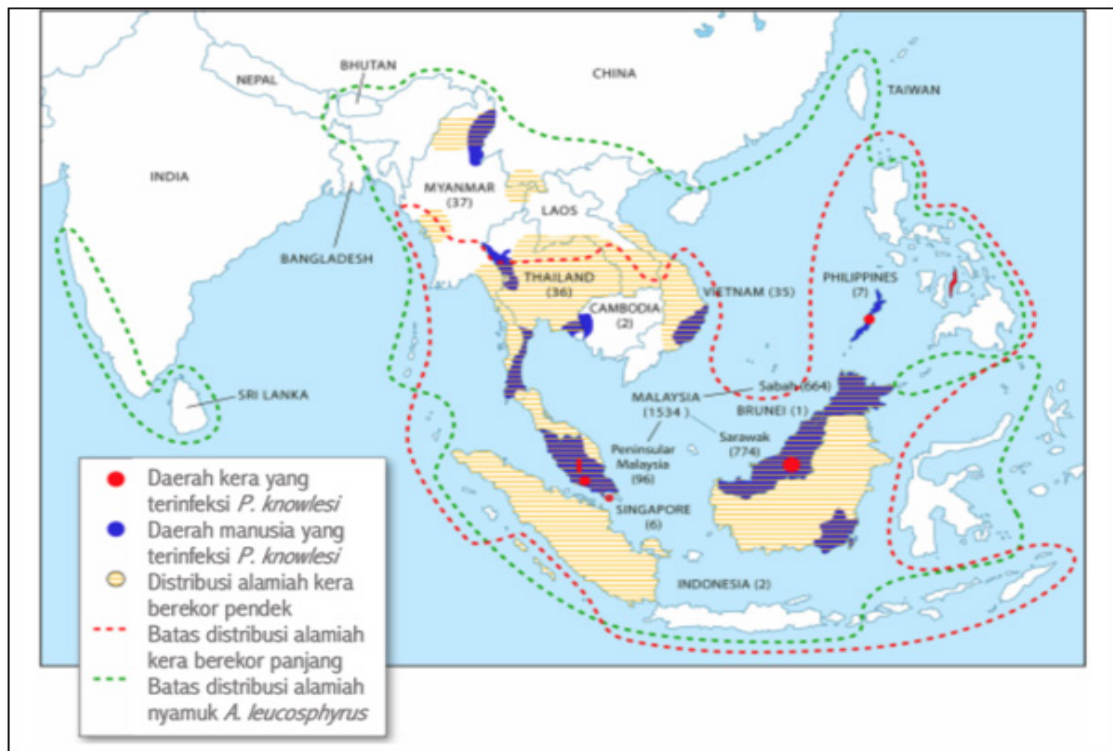
Gambar 1. Siklus hidup *Plasmodium knowlesi*⁶

studi di Kalimantan menyebutkan ada 4 dari 22 sampel yang terdeteksi sebagai infeksi *P. knowlesi*. Satu sampel dikonfirmasi sebagai infeksi tunggal dan tiga lainnya infeksi campuran *P. falciparum*, *P. vivax* dan *P. knowlesi* dengan pemeriksaan molekuler. Sampai tahun 2014 telah dilaporkan 7 kasus malaria *knowlesi* pada manusia di Indonesia dan semua penularannya terjadi secara lokal di sekitar hutan di Kalimantan. Kasus pertama adalah turis asal Australia berumur 39 tahun yang berkerja di hutan Kalimantan Selatan tahun 2010. Klinis pasien membaik setelah diberikan terapi *atovaquone* 250mg/proguanil 100mg.²⁰ Kasus kedua tahun 2011, lalu 2 kasus tahun 2012 dan terakhir 3 kasus tahun 2015 dimana salah

satunya merupakan kasus pertama di Kalimantan Tengah. Perkiraan prevalensi infeksi *P. knowlesi* di Indonesia sekitar 1% dimana angka ini jauh lebih rendah dari prevalensi di Malaysia yaitu berkisar 27,7-58%. Baru-baru ini peneliti dari Universitas Airlangga menemukan adanya infeksi *P. knowlesi* pada pekerja perkebunan kelapa sawit di Kalimantan Tengah. Nampaknya secara epidemiologi, malaria *knowlesi* di Indonesia masih terbatas di Pulau Kalimantan.^{8,9,19}

PATOGENESIS TERJADINYA MALARIA BERAT

Secara patogenesis, infeksi malaria *P. knowlesi* pada manusia bisa terjadi di suatu daerah bila memenuhi



Gambar 2. Peta epidemiologi infeksi *P. knowlesi* pada kera dan manusia di Asia Tenggara.⁵

kondisi yaitu terdapat kera yang terinfeksi sebagai penjamu alamiah, manusia yang berisiko untuk terpapar dan vektor alamiah nyamuk *Anopheles* yang sesuai. Ketiga hal tersebut wajib ada sehingga tidak di semua daerah yang ada populasi kera bisa terjadi kasus malaria *knowlesi* pada manusia.^{8,21} Secara filogenetik, *P. knowlesi* sangat mirip dengan *P. vivax* dan sama-sama menggunakan antigen *Duffy* dari sel darah merah sebagai reseptor untuk invasi sel.¹⁸ Patofisiologi terjadinya malaria berat pada infeksi *P. knowlesi* belum sepenuhnya diketahui. Manifestasi malaria berat pada infeksi *P. knowlesi* berhubungan dengan kadar parasitemia yang lebih tinggi. Kadar rata-rata parasitemia pasien yang terinfeksi *P. knowlesi* sebenarnya cukup rendah yaitu 1.387/μL (rentang 1-764.720/μL) dibandingkan dengan *P. vivax* yang rata-ratanya mencapai 26.781/μL.^{7,12} Walaupun infeksi *P. knowlesi* tidak bisa *relaps* karena tidak ada stadium hipnozoit, infeksi rekuren dengan *strain* parasit yang berbeda masih mungkin terjadi.¹⁸

Patogenesis infeksi malaria berat *P. knowlesi* diduga mirip dengan yang terjadi pada *P. falciparum* yaitu sekuestrasi parasit dan perdarahan organ vital. Kadar sitokin pro-inflamasi dan sitokin lain yang berasal dari makrofag lebih tinggi pada pasien malaria *knowlesi* berat dibandingkan dengan yang tanpa komplikasi. Gen yang bertanggungjawab terhadap virulensi dan daya invasi eritrosit *P. knowlesi* adalah *Plasmodium knowlesi* *normoctye binding protein xa* (*Pknbpax*).^{12,22} Studi

molekuler menunjukkan bahwa infeksi *P. knowlesi* berbeda dengan *P. falciparum* dimana kadar *IL-6*, *TNF alfa* dan *MIP1b* lebih tinggi pada pasien yang terinfeksi *P. knowlesi*. Studi lain juga menunjukkan adanya peran *sitoadheren* pada patogenesis *P. knowlesi* yang melibatkan eritrosit yang terinfeksi dengan *ICAM-1* dan *VCAM* tetapi tidak dengan *CD36*. Terjadinya malaria serebral pada infeksi *P. falciparum* diperantari oleh sekuestrasi yang dimediasi oleh perlekatan antara protein *PfEMP1* pada permukaan eritrosit terinfeksi dengan *CD36* pada permukaan endotel pembuluh darah. Pada infeksi *P. knowlesi*, juga terjadi sekuestrasi dan *sitoadheren* yang diperantari oleh perlekatan protein *Schizont-Infected Cell Agglutination variant* (*SICAv*) dengan *ICAM-1* pada permukaan endotel, tetapi tidak dengan *CD36*. Saat ini masih banyak hal yang belum jelas tentang patogenesis malaria *knowlesi* yang mungkin berbeda dengan malaria lainnya sehingga diperlukan penelitian lebih lanjut.^{5,12}

GEJALA DAN TANDA KLINIS

Masa inkubasi infeksi *P. knowlesi* berlangsung sekitar 11 hari. Manifestasi klinis malaria *knowlesi* sebagian besar bersifat ringan, 10% berat dan hanya 1-2% fatal.¹² Siklus aseksual eritrosit *P. knowlesi* berlangsung sangat singkat yaitu setiap 24 jam sehingga demam yang timbul berlangsung setiap hari yang disebut dengan *quotidian fever*.^{7,23} Demam diawali dengan menggigil

yang berlangsung 4-5 hari disertai gejala prodromal sakit kepala, nyeri otot dan sendi, lemah, penurunan nafsu makan, gangguan saluran pernafasan dan saluran cerna. Kadang disertai batuk (56%), nyeri perut (52%) dan diare (29%).^{4,5} Gejala lain seperti muntah dan sesak nafas sering berkaitan dengan jumlah parasit yang tinggi dalam darah. Trias infeksi *P. knowlesi* adalah riwayat berkunjung atau melakukan aktivitas di hutan, kontak dengan kera dan kadar parasit lebih dari 5000/μL.³ Gejala infeksi *P. knowlesi* di Indonesia sebagian besar bersifat ringan dimana 100% mengeluh demam dan 83,2% ngilu-ngilu.⁹ Tanda klinis yang umum dijumpai adalah peningkatan suhu badan, takikardi dan takipneu. Hepatomegali didapatkan pada 25-40% kasus dan splenomegali hanya 15-33% kasus. Tanda defisit neurologis fokal pada infeksi *P. knowlesi* lebih jarang didapatkan dibandingkan infeksi malaria *falciparum*.¹⁰

Pada pemeriksaan penunjang didapatkan trombositopenia pada hampir semua kasus. Jumlah trombosit <45.000/μL didapatkan pada 71% kasus malaria *knowlesi* berat.¹⁰ Trombositopenia merupakan salah satu tanda yang khas pada infeksi *P. knowlesi*, dimana angka kejadiannya lebih tinggi dibandingkan pada infeksi *P. vivax* atau *P. falciparum*. Walaupun kadar trombosit bisa sangat rendah, hal ini tidak berkaitan dengan kejadian koagulopati seperti yang terjadi pada infeksi plasmodium lainnya.²³ Studi di Kapit, Sarawak menunjukkan bahwa 98% pasien malaria *knowlesi* yang masuk rumah sakit ditandai dengan trombositopenia, tetapi hanya sepertiga dengan jumlah trombosit dibawah 50.000/μL. Seperti diketahui bahwa pasien dengan demam dan trombositopenia merupakan ciri khas pasien infeksi dengue di Asia Tenggara sehingga dengue merupakan diagnosis banding utama. Sebagai gambaran, data di RS Kapit menunjukkan bahwa 10% pasien yang datang dengan trombositopenia didiagnosis malaria *knowlesi*.⁵ Sekitar 62-75% pasien malaria *knowlesi* mengalami anemia selama perawatan sampai dengan 28 hari setelah pulang. Studi lain mendapatkan anemia dengan gambaran normokromik normositer jarang terjadi pada kasus malaria *knowlesi* dengan prevalensi <5%. Kejadian gangguan ginjal terjadi pada 6,9-14,5% kasus malaria *knowlesi* dan biasanya bersifat reversibel setelah diberikan terapi yang adekuat. *Acute Kidney Injury* merupakan salah satu gambaran malaria *knowlesi* berat yang terjadi pada 24% kasus. Hiponatremia ringan sampai sedang dilaporkan pada 29% kasus. Hepatitis terjadi pada 47% kasus disertai peningkatan bilirubin ringan akibat hemolisis yang berkaitan dengan malaria.^{5,10,11}

Bentuk malaria berat pada infeksi *P. knowlesi* terjadi pada 7,5-10% kasus dan ditandai dengan adanya hiperparasitemia karena kemampuannya menginfeksi

sel darah merah muda dan tua. Suatu studi di Malaysia menunjukkan bahwa sekitar 29% pasien yang terinfeksi *P. knowlesi* berpotensi menjadi berat. Angka ini tiga kali lipat lebih tinggi dari kemungkinan infeksi *P. falciparum* menjadi berat di daerah endemis.¹⁸ Manifestasi berat dari malaria ini biasanya dalam bentuk sindrom distres pernafasan akut dan sindrom hepatorenal. Pasien dapat datang dengan keluhan takipneu, hipoksemia dan infiltrat pada kedua lapang paru. Angka kejadian Sindrom Distres Pernafasan Akut dilaporkan sekitar 5,6-10,7% dengan angka kematian 37%. Komplikasi lain seperti *Acute Kidney Injury*, *Black Water Fever* dan hipotensi refrakter pernah dilaporkan terjadi pada malaria berat akibat *P. knowlesi*, sedangkan malaria serebral yang sering terjadi pada *P. falciparum* relatif jarang didapatkan.^{13,23} Diagnosis malaria berat akibat infeksi *P. knowlesi* sama dengan kriteria malaria berat pada umumnya yang memenuhi kriteria WHO kecuali untuk anemia berat, koma dan batasan jumlah parasit yang lebih rendah dari 100.000/μL.^{12,16} Petanda malaria berat pada infeksi *P. knowlesi* antara lain parasitemia >35.000/μL, bilirubin >43/μL, serum kreatinin >256μmol/l dan trombosit <45.000/μL (18). Ada beberapa faktor yang berkaitan dengan prognosis yang buruk antara lain leukositosis >12.000/μL, kreatinin >265μmol/l, urea >21,5mmol/l, Hb <7,1mg/dL dan glukosa darah <2,2mmol/l. *Case Fatality Rate* malaria berat akibat *P. knowlesi* yaitu 1,8%.^{5,22} Sampai saat ini baru ada 4 kasus malaria berat akibat infeksi *P. knowlesi*. Semua kasus dengan riwayat demam dan menggigil disertai nyeri perut yang hebat. Terdapat gambaran sindrom hepatorenal dan hipotensi yang refrakter mirip malaria algida pada satu kasus dan hipoglikemia berulang yang mungkin akibat terapi kina pada kasus lainnya.¹

Tabel 1. Kriteria malaria berat *P. knowlesi* pada manusia.¹⁶

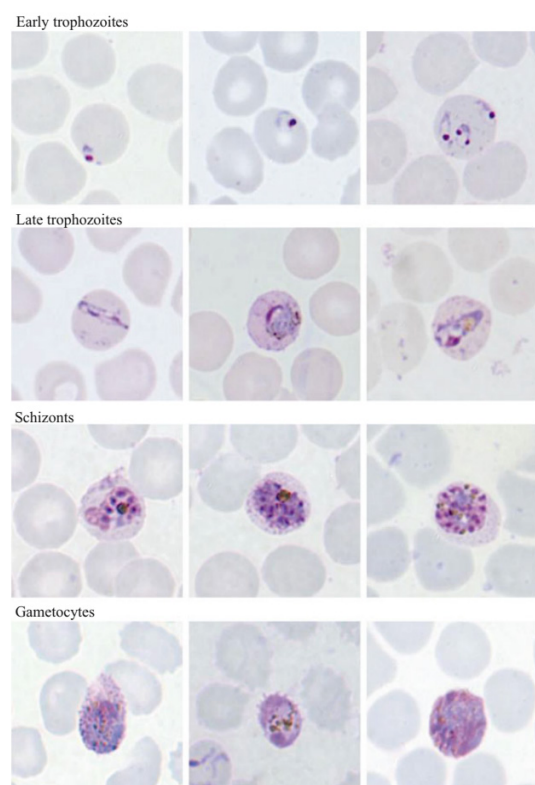
Kriteria	Penjelasan
Koma	GCS < 11 (belum pernah dilaporkan pada infeksi <i>P. knowlesi</i>)
Distres Pernafasan	Saturasi oksigen <92% dengan laju respirasi > 30 kali/menit
Syok	Tekanan darah sistolik < 80 mmHg dengan akral dingin atau gangguan pengisian kapiler
Ikterus	Bilirubin > 50 µmol/L dengan parasitemia > 20.000/µL dan atau kreatinin > 132 µmol/L
Anemia berat	Hb < 7 g/dL (dewasa)
	Hb < 5 g/dL (anak)
Perdarahan abnormal	-
Hipoglikemia	Glukosa darah < 2,2 mmol/L
Asidosis metabolik	Bikarbonat < 15 mmol/L atau laktat > 5 mmol/L
Acute Kidney Injury	Kreatinin > 265 µmol/L
Hiperparasitemia	Jumlah parasit > 100.000/µL atau >2% eritrosit terinfeksi

PEMERIKSAAN PENUNJANG

Pemeriksaan darah tepi merupakan alat diagnostik sederhana yang wajib dikerjakan pada kasus dugaan malaria. Sulit membedakan *P. knowlesi* dengan plasmodium lainnya karena secara morfologi sangat mirip dan kadar parasitemianya yang rendah.^{10,23} Laboran yang ahli di negara Asia Tenggara mampu dan biasa mengidentifikasi tiga jenis plasmodium yaitu *P. falciparum*, *P. vivax* dan *P. malariae*. Pada infeksi *P. falciparum* dan *P. malariae* tidak didapatkan pembesaran eritrosit yang terinfeksi. Pada infeksi *P. falciparum* dapat ditemukan bentuk cincin, tropozoit awal dan *crescent-shape gametocytes* pada hapusan darah tepi akibat adanya sekuestrasi. Semua stadium *P. malariae* ditemukan di darah tepi, bahkan ada yang bentuk *band forms*. Bentuk awal tropozoit *P. vivax* dan *P. falciparum* kadang sulit dibedakan pada kadar parasitemia yang rendah. Bentuk stadium awal tropozoit *P. knowlesi* mirip dengan *P. falciparum* yaitu didapatkan eritrosit tidak membesar, *double chromatin dots* dan infeksi multipel per eritrosit, sedangkan bentuk akhir tropozoit, skizon dan gametosit *P. knowlesi* lebih mirip dengan *P. malariae* yaitu ditemukan tropozoit dengan sitoplasma berbentuk pita selebar diameter eritrosit yang terinfeksi. Perbedaan morfologi *P. knowlesi* dan *P. malariae* yaitu skizon *P. knowlesi* maksimal mengandung 16 merozoit dan tidak memiliki *rosette pattern*. Oleh sebab itu, diagnosis mikroskopis di negara Asia Tenggara merekomendasikan untuk melaporkan infeksi *P. malariae* sebagai *P. malariae/P. knowlesi*.^{5,8-10,12,23}

Tes cepat berbasis imunokromatografi untuk mendeteksi infeksi malaria telah rutin digunakan di dunia karena kelebihanannya antara lain mudah, cepat, *cost effective* dan dapat dilakukan dimana saja (*point of care testing*). Pemeriksaan ini menggunakan antibodi monoklonal terhadap *pvLDH* untuk *P. vivax*, *pflDH* dan *Histidine Rich Protein-2* untuk *P. falciparum* atau LDH dan *Aldolase* untuk semua jenis plasmodium. Diagnosis

serologi untuk infeksi *P. knowlesi* belum banyak diteliti. Penggunaan tes cepat ini tidak begitu memuaskan untuk diagnosis infeksi *P. knowlesi* mengingat sensitivitasnya hanya 23% untuk *Aldolase* dan 25% untuk LDH. Sensitivitasnya sedikit meningkat pada kasus dengan hiperparasitemia.^{5,23} Secara umum penggunaan *Rapid Diagnostic Test* (RDT) untuk diagnosis infeksi malaria *P. knowlesi* pada manusia memiliki sensitivitas yang bervariasi antara 26-74% dan bahkan lebih rendah sekitar 0-45% bila jumlah parasit kurang dari 1000 /µL (13). Saat ini ada dua RDT yang menunjukkan hasil positif terhadap *P. knowlesi* yaitu tes *OptiMal* yang mendeteksi *P. falciparum* dan *Entebe* yang mendeteksi *P. vivax*.⁴



Gambar 3. Morfologi *P. knowlesi* pada berbagai stadium eritrositer dengan pengecatan giemsa⁸

Tabel 2. Gambaran morfologi *P. knowlesi* dari berbagai stadium eritrosit²³

Ciri-ciri	Tropozoit awal	Tropozoit lanjut	Tropozoit dewasa	Skizon	Gametosit
Kekerapan	Semua pasien	Semua pasien	Semua pasien	80% pasien	40% pasien
Jumlah dalam Eritrosit	Biasanya 1, maksimal 3	Biasanya 1, maksimal 3	Biasanya 1, maksimal 3	Biasanya 1	Satu
Ukuran	2.5-4 µm	3-5 µm	5-6 µm	5-6 µm	2.5-4 µm
Bentuk	Menyerupai cincin	Menyerupai cincin	Menyerupai cincin	Berbentuk bola	Berbentuk bola
Sitoplasma	Menyerupai cincin dengan vakuola	Menyerupai cincin dengan vakuola, padat, amoeboid	Lebih padat, vakuola kecil atau tidak ada	Dipenuhi merozoit dan pigmen	Mikrogamet: Ungu agak pink Makrogamet: Kebiruan
Kromatin inti	Paling sering berupa 1 titik. Dua titik letak berlawanan (38% hapusan)	Sama seperti pada tropozoit awal tapi lebih besar	Lebih menyolok tapi tidak terbagi	Terbagi; maksimal mengandung 16 merozoit, tersebar atau tersusun seperti buah anggur	Mikrogamet: Massa besar yang gelap dan tersebar Makrogamet: Padat warna pink letak dipinggir
Pigmen	Tidak ada	Sangat sedikit atau tidak ada	Butiran halus warna coklat gelap tersebar merata atau gumpalan padat warna coklat emas	Banyak; butiran kecil bergerombol atau gumpalan padat	Tersebar tidak teratur, butiran coklat gelap
Lainnya	Kromatin tambahan dalam bercorak	Bentuk seperti pita (60%)		Titik halus tidak teratur (Sinton-Mulligan stippling)	

Tabel 3. Perbedaan morfologi infeksi *P. malariae* dan *P. knowlesi*⁸

	<i>P. malariae</i>	<i>P. knowlesi</i>
Eritrosit penjamu		
Ukuran	Tidak membesar	Tidak membesar
Bentuk	Bulat, tidak berubah	Bulat, umumnya tidak berubah
Stippling	Ziemen's stippling dengan pengecatan tertentu	Titik tidak teratur atau stippling pada beberapa eritrosit dengan tropozoit dewasa, skizon dan gametosit
Parasit		
Tropozoit awal (bentuk cincin)	Bentuk cincin dengan sitoplasma padat dan kromatin tunggal; kadang dengan titik tambahan	Bentuk cincin dengan sitoplasma padat; kromatin tunggal atau ganda kadang triple; bercorak; banyak parasit dalam satu eritrosit
Tropozoit lanjut	Sitoplasma teratur dan rapat; tampak pigmen	Sitoplasma padat dan kental; Sitoplasma agak amoeboid dan tidak teratur; bentuk pita; pigmen bervariasi
Tropozoit dewasa	Rapat, bulat, banyak pigmen; bentuk pita; tidak amoeboid	Sitoplasma rapat dan padat, bentuk bulat dengan pigmen coklat gelap; bentuk pita; tidak amoeboid
Skizon	Memenuhi eritrosit, mengandung 6-12 merozoit, biasanya 8; merozoit berkelompok mengelilingi pigmen coklat gelap malaria berbentuk rosette	Memenuhi eritrosit; mengandung maksimal 16 merozoit; merozoit tersebar tidak merata atau menyerupai anggur; pigmen malaria tersebar atau membentuk massa tunggal
Gametosit	Bulat, rapat, memenuhi eritrosit, pigmen malaria tersebar; bentuk awal sangat mirip dengan tropozoit dewasa	Bulat, rapat, mengisi seluruh eritrosit, pigmen malaria tersebar atau menggumpal; bentuk awal sangat mirip dengan tropozoit dewasa

Diagnosis molekuler merupakan pilihan pada pusat rujukan dengan fasilitas yang memadai.⁵ *Polymerase Chain Reaction* (PCR) merupakan metode yang paling akurat saat ini untuk diagnosis *P. knowlesi*. Penggunaan PCR untuk diagnosis keempat jenis plasmodium telah berkembang sejak tahun 1990an. *Nested PCR* lebih sensitif dan spesifik dibandingkan pemeriksaan mikroskopis. Metode ini menggunakan target subunit kecil gen *ribosomal RNA* dengan *primer* genus spesifik, kemudian diamplifikasi dengan *primer* yang spesies spesifik dengan target *variable regions*. *Primer* spesifik untuk *P. knowlesi* adalah *Pmk8* dan *Pmkr9*, walaupun *primer* ini kadang mengalami reaksi silang dengan DNA *P. vivax*. Studi infeksi *P. knowlesi* pada pekerja tambang di Kalimantan Tengah menggunakan

primer mtCOI yang nampaknya lebih spesifik dibandingkan *Pmk8* dan *Pmkr9*.¹⁹ *Nested PCR* dapat meningkatkan sensitivitas diagnosis pada pasien dengan kadar parasit yang rendah. Teknologi PCR terus berkembang dari deteksi *end-point* ke deteksi *real-time* dalam diagnosis malaria *knowlesi*. Dasar deteksi *P. knowlesi* dengan *real-time PCR* adalah menggunakan *primer small subunit ribosomal RNA gene*. Metode ini mampu mendeteksi kadar parasit antara 5-100 kopi *template*/mikroliter.⁸ *Multiplex quantitative qPCR* juga sudah dikembangkan untuk mendeteksi *P. knowlesi* dengan nama komersial *PlasmoNex multiplex PCR*. Metode ini menggunakan *primer* spesifik dan gel elektroforesis, namun kurang praktis untuk diagnosis pada daerah dengan sarana yang terbatas.¹² Metode amplifikasi

materi asam nukleat baru sedang berkembang yaitu *Loop-mediated Isothermal Amplification* (LAMP). Metode ini berbeda dengan PCR dimana LAMP menggunakan *DNA polimerase* dan 4 primer yang berbeda untuk mentarget enam area spesifik dari target genom. Metode LAMP sangat spesifik dan sensitivitasnya sama dengan PCR konvensional. Metode ini mudah, sederhana dan lebih singkat karena tidak membutuhkan *thermocycler*. Metode LAMP untuk mendeteksi *P. knowlesi* menggunakan gen β -*tubulin* dan *antigen 1* (AMA-1).⁸ *Loop-mediated Isothermal Amplification* bisa digunakan sebagai alternatif pengganti PCR untuk daerah dengan sumber daya yang terbatas karena hanya membutuhkan *heating block* sederhana, primer, kontrol positif dan negatif serta hasilnya didapatkan dalam waktu relatif singkat yaitu 60 menit.¹²

TERAPI ANTIMALARIA

Secara umum semua jenis antimalaria efektif diberikan pada pasien dengan infeksi *P. knowlesi*. *Plasmodium knowlesi* memiliki siklus eritrosit yang pendek sehingga kadar parasitemianya dapat meningkat dengan cepat. Oleh karena itu, pemberian antimalaria secepat mungkin merupakan tindakan yang paling tepat. Berdasarkan studi ACT-KNOW, malaria *knowlesi* memiliki respon terapi yang baik terhadap kombinasi klorokuin dan primakuin. Studi menunjukkan bahwa setelah pemberian terapi antimalaria yang adekuat, pasien biasanya membaik dalam waktu 24 jam dengan *median fever clearance* 26 jam dan *median parasite clearance* 2,4 hari (1-5 hari). Waktu yang dibutuhkan klorokuin untuk membunuh 50% jumlah parasit dalam darah (*PCT50*) dan 90% jumlah parasit dalam darah (*PCT90*) masing-masing 3,1 dan 10,3 jam. Belum ada laporan mengenai kasus resisten, rekrudensi atau reinfeksi dalam 28 hari *follow-up*.⁴

Studi di Kapit menunjukkan bahwa malaria *knowlesi* efektif diterapi dengan klorokuin, primakuin, kina dan sulfadoksin-pirimetamin. Dosis yang diberikan pada studi itu adalah klorokuin 25mg/kgBB yang terbagi menjadi 10mg/kgBB dosis awal dilanjutkan dengan 5mg/kgBB pada jam ke-6, 24 dan 48. Primakuin diberikan 2 dosis masing-masing 15mg/kgBB pada jam ke-24 dan 48 (2). Berdasarkan rekomendasi WHO, pada daerah dengan angka kejadian malaria *falciparum* yang tinggi, daerah dengan situasi resisten klorokuin atau daerah dengan sumber daya yang tidak memungkinkan untuk membedakan infeksi malaria *falciparum* dan *knowlesi* maka antimalaria yang direkomendasikan yaitu derivat artemisinin.^{5,7,10,13}

Beberapa kombinasi obat berbasis artesunat telah diujicoba diberikan pada kasus malaria *knowlesi*

diantaranya artesunat, meflokuin, artemeter lumefantrin, dan dihidroartemisinin piperakuin. Data menunjukkan bahwa pemberian kombinasi artesunat meflokuin lebih baik dibandingkan klorokuin dalam hal *parasite clearance* dalam 24 jam pertama yaitu 84% dan 55%. Penggunaan meflokuin sebagai monoterapi tidak direkomendasikan dan hanya diberikan dalam kombinasi dengan artesunat. Efek samping meflokuin yang serius yaitu psikosis dan keinginan bunuh diri, dengan angka kejadian 1 dari 1217 penderita ras Asia usia dewasa. Penggunaan obat lain seperti *Atovaquone-proguanil* telah dilaporkan diberikan pada wisatawan yang terinfeksi malaria *knowlesi* dan memberikan hasil yang optimal. Malaysia, negara yang melaporkan infeksi malaria *knowlesi* terbanyak di dunia, saat ini menggunakan artemeter lumefantrin sebagai terapi lini pertama pada kasus malaria *knowlesi* tanpa komplikasi.¹⁶ Pada kasus malaria *knowlesi* berat, penggunaan kina atau artesunat memberikan efek yang memuaskan dalam hal masa bebas demam dan *parasite clearance*.^{5,7,10} Studi lain menyatakan bahwa pemberian injeksi artesunat memiliki kemampuan untuk membersihkan parasit di dalam darah lebih cepat dibandingkan dengan injeksi kina.¹²

Artemisinin merupakan antimalaria yang kuat, bekerja dengan onset yang cepat dan saat ini digunakan untuk pengobatan malaria berat. Beberapa kasus infeksi *P. knowlesi* yang terjadi di Indonesia diterapi dengan obat program yaitu *Artemisinin Combination Therapy* (ACT) dan primakuin. Semua pasien yang terinfeksi *P. knowlesi* di Indonesia menunjukkan perbaikan yang nyata dengan pemberian ACT.^{9,19,20} Beberapa laporan menyebutkan bahwa penderita *P. knowlesi* sembuh dengan obat lain yang beberapa diantaranya tidak digunakan lagi di Indonesia seperti klorokuin, meflokuin, kombinasi sulfadoksin-pirimetamin dan kina.⁹ *Plasmodium knowlesi* merupakan kandidat target untuk pembuatan vaksin malaria yang ideal karena parasit ini mampu dikembangkan dengan kultur, antigennya mirip dengan parasit malaria lain yang menginfeksi manusia dan infeksi plasmodium ini mudah diinduksi dengan berbagai cara seperti injeksi sporozoit atau eritrosit yang terinfeksi pada percobaan binatang. Sampai saat ini belum ada vaksin untuk infeksi malaria *P. knowlesi*.⁶

SIMPULAN

Plasmodium knowlesi merupakan malaria yang umum menginfeksi kera dan dapat menular pada manusia. Angka kejadian penyakit ini terus meningkat sejak tahun 2004 namun belum ada penelitian skala besar mengenai angka pasti kejadian penyakit ini di Asia Tenggara. Karena siklus hidupnya singkat, jumlah parasit

dalam darah dapat cepat meningkat, sehingga infeksi *P. knowlesi* berpotensi menjadi penyakit yang berat. Aspek patofisiologi penyakit ini masih belum begitu jelas terutama mengenai bagaimana timbulnya malaria berat seperti yang terjadi pada *P. falciparum*. Diagnosis dini, stratifikasi beratnya penyakit, pemberian antimalaria segera, resusitasi, monitoring dan antisipasi komplikasi merupakan hal yang penting dilakukan pada manajemen infeksi malaria *P. knowlesi* pada manusia. Walaupun saat ini belum ada panduan rekomendasi khusus pengobatan malaria akibat infeksi *P. knowlesi*, semua jenis antimalaria termasuk artemisinin masih efektif.

DAFTAR PUSTAKA

1. Cox-Singh J, Davis TME, Lee KS, Shamsul SS, Matusop A, Ratnam S, et al. Plasmodium knowlesi malaria in humans is widely distributed and potentially life threatening. Clin Infect Dis. 2008;46(2):165-71.
2. Sabbatani S, Fiorino S, and Manfredi R. Plasmodium knowlesi: from Malaysia, a novel health care threat. Infez Med. 2012;20(1):5-11.
3. Lee KS, Cox-Singh J, Singh B. Morphological features and differential counts of Plasmodium knowlesi parasites in naturally acquired human infections. Malar J. 2009;8:73-82.
4. Singh B, Daneshvar C. Plasmodium knowlesi malaria in Malaysia. Med J Malaysia. 2010;65(3):166-72.
5. Singh B, Daneshvar C. Human infections and detection of Plasmodium knowlesi. Clin Microbiol Rev. 2013;26(2):165-84.
6. Collins WE. Plasmodium knowlesi: a malaria parasite of monkeys and humans. Annu Rev Entomol. 2012;57:107-21.
7. Nelwan RHH. Malaria Plasmodium knowlesi. Cermin Dunia Kedokteran. 2013;40(5):327-9.
8. Lee KS, Vythilingam I. Plasmodium knowlesi: emergent human malaria in Southeast Asia. In: Lim YAL, Vythilingam I, editors. Parasites and their vectors. New York: Springer-Verlag Wien; 2013. p.5-31.
9. Ompusunggu S, Dewi RM, Yuliaty R, Sihite BA, Ekowatiningsih R, Siswantoro H, et al. Penemuan baru Plasmodium knowlesi pada manusia di Kalimantan Tengah. Buletin Penelitian Kesehatan. 2015;43(2):63-76.
10. Daneshvar C, William T, Davis TME. Clinical features and management of Plasmodium knowlesi infections in humans. Parasitology. 2018;145(1):18-31.
11. Antinori S, Galimberti L, Milazzo L, Corbellino M. Plasmodium knowlesi: the emerging zoonotic malaria parasite. Acta Trop. 2013;125(2):191-201.
12. Millar SB, Cox-Singh J. Human infections with Plasmodium knowlesi – zoonotic malaria. Clin Microbiol Infect. 2015;21(7):640-8.
13. Singh B. Plasmodium knowlesi: an update. Microbiol Aust. 2016;3:39-42.
14. Wesolowski R, Wozniak A, Mila-Kierzenkowska C, Szewczyk-Golec K. Plasmodium knowlesi as a threat to global public health. Korean J Parasitol. 2015;53(5):575-81.
15. Muller M, Schlagenhauf P. Plasmodium knowlesi in travellers, update 2014. Int J Infect Dis. 2014;22:55-64.
16. Barber BE, Grigg MJ, William T, Yeo TW, Anstey NM. The treatment of Plasmodium knowlesi malaria. Trends Parasitol. 2017;33(3):242-53.
17. Barber BE, Rajahram GS, Grigg MJ, William T, Anstey NM. World malaria report: time to acknowledge Plasmodium knowlesi malaria. Malaria J. 2017;16:135-7.
18. Cramer JP. Plasmodium knowlesi malaria: overview focussing on travel-associated infections. Curr Infect Dis Rep. 2015;17(3):469.
19. Setiadi W, Sudoyo H, Trimarsanto H, Sihite BA, Saragih RJ, Juliawaty R, et al. A zoonotic human infection with simian malaria, Plasmodium knowlesi, in Central Kalimantan, Indonesia. Malaria J. 2016;15:218-23.
20. Figtree M, Lee R, Bain L, Mackertich S, Urban M, Cheng Q, et al. Plasmodium knowlesi in human, Indonesian Borneo. Emerg Infect Dis. 2010;16(4):672-4.
21. Sabbatani S, Fiorino S, Manfredi R. The emerging of the fifth malaria parasite (Plasmodium knowlesi): a public health concern? Braz J Infect Dis. 2010;14(3):299-309.
22. Ahmed MA, Cox-Singh J. Plasmodium knowlesi – an emerging pathogen. ISBT Sci Ser. 2015;10(Suppl 1):134-40.
23. Jeremiah SS, Janagond AB, Parija SC. Challenges in diagnosis of Plasmodium knowlesi infections. Trop Parasitol. 2014;4(1):25-30.