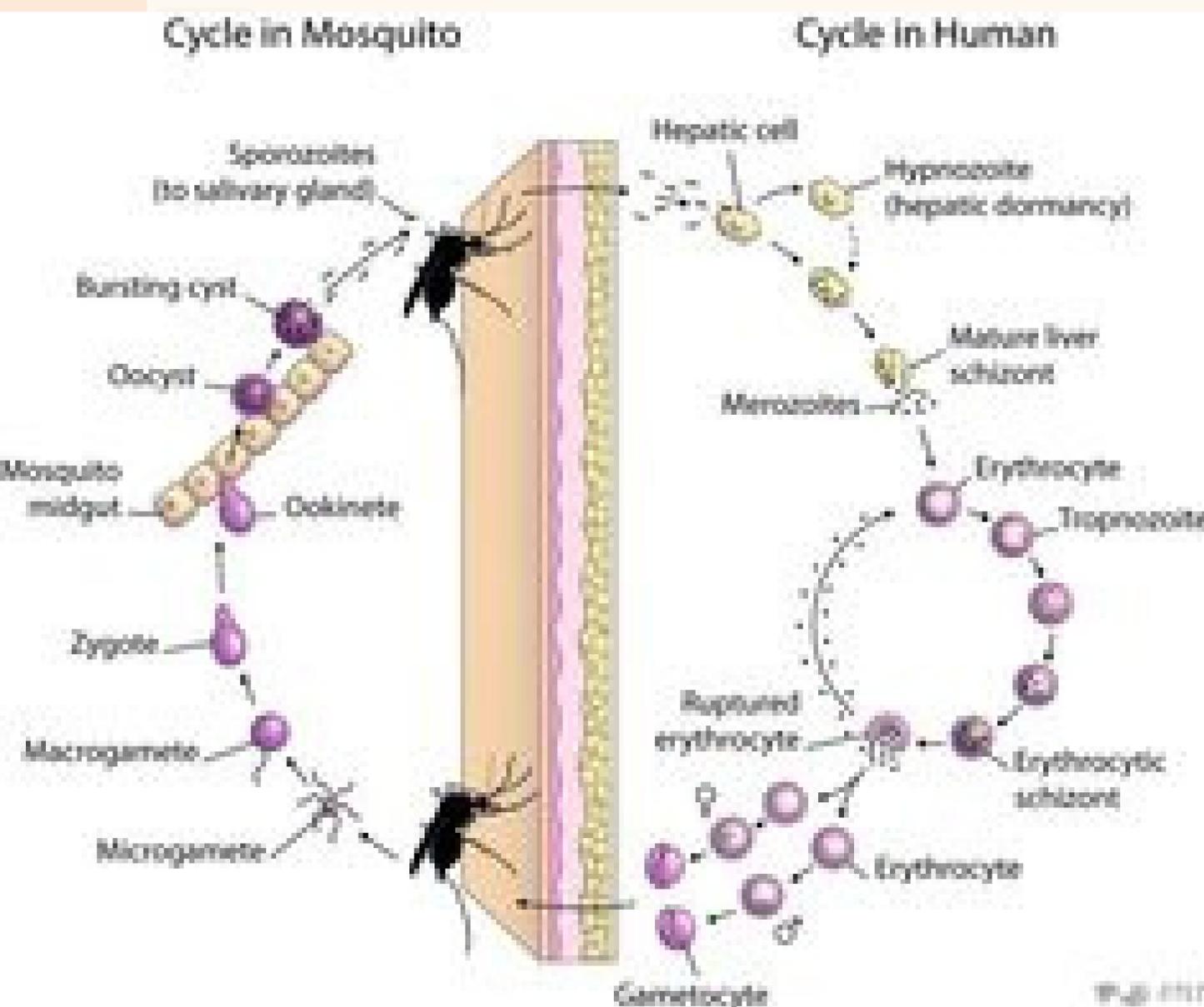


DASAR-DASAR MALARIA KNOWLESI



DASAR – DASAR MALARIA KNOWLESI

FK-UMPR

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.

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.

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 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 Tengah dan Selatan. 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 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/ μ L (rentang 1-764.720/ μ L) dibandingkan dengan *P. vivax* yang rata-ratanya mencapai 26.781/ μ L.^{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 (Pknbp_{xa})**.^{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 diperantarai oleh perlekatan protein Schizont-Infected Cell Agglutination variant (SICAvar) 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/ μ L.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 35.000/ μ L, bilirubin >43/ μ L, serum kreatinin >256 μ mol/l dan trombosit 12.000/ μ L, kreatinin >265 μ mol/l, urea >21,5mmol/l, Hb 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/ μ L.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 35.000/ μ L, bilirubin >43/ μ L, serum kreatinin >256 μ mol/l dan trombosit 12.000/ μ L, kreatinin >265 μ mol/l, urea >21,5mmol/l, Hb

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, trophozoit 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 trophozoit *P. vivax* dan *P. falciparum* kadang sulit dibedakan pada kadar parasitemia yang rendah.

Bentuk **stadium awal trophozoit *P. knowlesi*** mirip dengan *P. falciparum* yaitu didapatkan eritrosit tidak membesar, double chromatin dots dan infeksi multipel per eritrosit,

Bentuk akhir trophozoit, skizon dan gametosit *P. knowlesi* lebih mirip dengan *P. malariae* yaitu ditemukan trophozoit 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 / μ L (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

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/mikroliter⁸

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 **Loopmediated 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 dikembangbiakan 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*.

PENUTUP .

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 parasite 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 danantisipasi 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, Siswanto 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