

# 47. Patogenesis Malaria

*by* Heny Arwati

---

**Submission date:** 04-May-2023 09:22AM (UTC+0800)

**Submission ID:** 2083580152

**File name:** 47.\_Patogenesis\_Malaria.pdf (6.06M)

**Word count:** 4387

**Character count:** 27869

# Patogenesis Malaria

Heny Ananti

## Pendahuluan

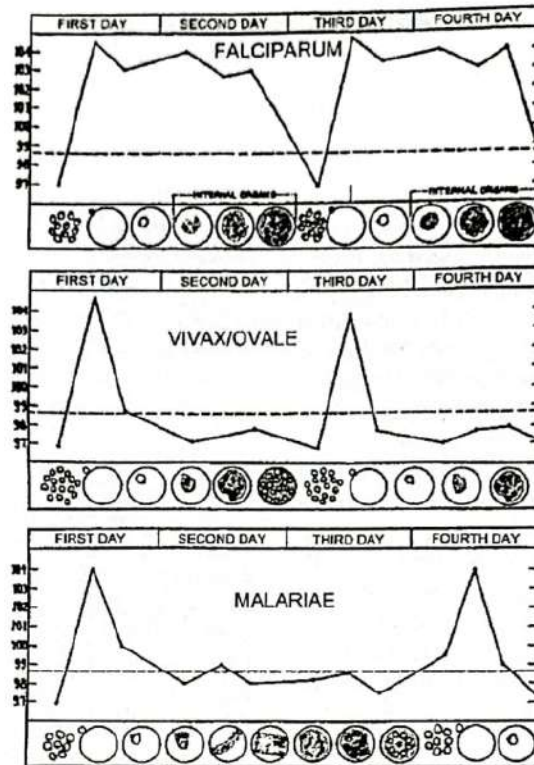
Malaria merupakan suatu infeksi intrafaskuler. *Plasmodium falciparum*, *P. vivax*, *P. ovale* dan *P. malariae* secara filogenetik berhubungan dan terletak relative dekat dengan *P. knowlesi* dan *P. fragile* (White and Ho, 1992). Manifestasi klinis dan patogenesis malaria berhubungan dengan invasi stadium aseksual ke dalam eritrosit dan pertahanan hospes. Siklus hidup parasit malaria menggambarkan pengaruh interaksi antara parasit dengan hospes (Buffet et al, 2011; Milner et al, 2013). Semua patologi malaria disebabkan oleh multiplikasi parasit di dalam eritrosit (<http://dna.kdnu.ucla.edu/parasite>). Parasit di dalam hepatosit (stadium eksoeritrositik) dan stadium seksual (gametosit) tidak menimbulkan kerusakan organ (Sherman, 1998). Proses patofisiologi malaria merupakan akibat dari kerusakan eritrosit, terbebasnya merozoit dari skison dan material eritrositik yang dikeluarkan ke dalam sirkulasi, dan juga reaksi hospes terhadap proses ini. Fenomena sequestrasi dari eritrosit terinfeksi *P. falciparum* dalam otak dan organ-organ visceral mempengaruhi sirkulasi mikro dan metabolisme (White and Ho, 1992). Ketertlibatan eritrosit dalam penyakit malaria menjadikan malaria sebagai *multisystem disease*, karena setiap organ dialiri darah (<http://www.malariasite.com>, 2013).

Semua tipe malaria ditandai dengan gejala umum, yaitu demam, dan dapat berkembang menjadi malaria berat maupun malaria dengan komplikasi baik malaria

*falciparum* maupun malaria yang lain (<http://www.malariasite.com>). Patogenesis malaria *falciparum* merupakan area yang penting untuk dipelajari selain malaria yang disebabkan oleh *P. vivax*, *P. malariae*, *P. ovale* dan *P. knowlesi* (Milner et al, 2013). Oleh karena itu dalam penjelasan pathogenesis malaria ini akan lebih difokuskan pada infeksi *P. falciparum*.

## Patogenesis Demam Malaria

*Uncomplicated* malaria (malaria tanpa komplikasi) adalah febril yang berhubungan dengan sakit kepala, demam, anorexia, malaise dan myalgia, diikuti dengan paroxisma dengan periode dingin, demam dan berkeringat. Kadang-kadang mual, muntah dan diare. Gejala tersebut kadang juga terlihat pada penyakit influenza atau infeksi lain, oleh karena itu malaria disebut juga sebagai *The great imitator*. Apabila tidak diobati, infeksi menjadi tersinkronisasi dan demam menjadi paroxisma periodik sesuai dengan jenis spesies parasit malaria. Infeksi *P. falciparum*, *P. vivax* dan *P. ovale* mempunyai periodisitas demam setiap 48 jam, sedangkan periodisitas demam pada infeksi *P. malariae* adalah 72 jam. Terjadinya demam berhubungan dengan pecahnya eritrositik skison dan keluarnya merozoit (<http://dna.kdnu.ucla.edu/parasite>), diikuti dengan munculnya stadium *ring form* pada darah perifer seperti terlihat pada grafik pola demam di bawah ini:



Gambar 1. Pola demam pada malaria. Suhu badan penderita malaria meningkat seiring dengan pecahnya skiso, dan diikuti dengan ditemukannya stadium *ring form* pada darah perifer (<http://www.tulane.edu>).

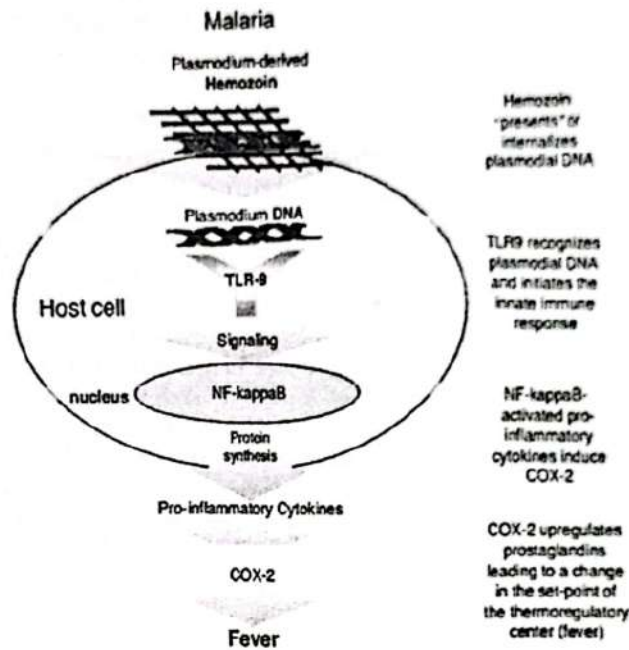
Apabila parasit tidak tumbuh secara bersamaan (*asynchronous*), maka periodisitas demam pada infeksi *P. falciparum*, *P. vivax* dan *P. ovale* dapat terjadi setiap 24 jam (<http://dna.kdna.ucla.edu/parasite>). Bahkan terjadi beberapa puncak demam dalam 48 jam, atau terjadi satu puncak demam dalam waktu 24 jam terus menerus.

Fase skisogoni eritrositik menghasilkan skison matang yang akan pecah dan mengeluarkan merozoit, hemozoin dan produk toksik lain, yaitu *glycosylphosphatidylinositol* (GPI) ke dalam sirkulasi darah. Kemudian GPI akan mengaktifasi makrofag and sel endotel kapiler untuk mensekresi sitokin dan mediator

inflamasi seperti **tumor necrosis factor (TNF)**, **interferon- $\gamma$** , **IL-1**, **IL-6**, **IL-8**, **macrophage colony-stimulating factor**, **limfotoksin**, **superoxide** dan **nitric oxide (NO)** (Mackintosh, 2004; Chakravorty, 2008). Manifestasi systemic, malaria seperti sakit kepala, demam, rigor, mual, muntah, diare, anorexia, merasa lelah, nyeri sendi dan otot trombositopenia, immunosupresi, coagulopathy dan manifestasi *central nervous system* merupakan tanda beberapa sitokin dalam merespons parasit malaria dan produk membrane eritrosit (Clark et al, 2006). DNA parasit juga merupakan proinflammatory yang dapat mengakibatkan sitokinemia dan demam. *Novel mechanism*

Paroche et al (2007), bahwa langkah kuncinya adalah hospes menggunakan DNA parasit melalui Toll-like receptor -9 (TLR-9) untuk menimbulkan demam. DNA parasit dipresentasikan oleh hemozoin untuk berinteraksi secara intraseluler dengan TLR-9, yang kemudian memicu signal kepada factor

NF-kappa-β di dalam nucleus untuk mensekresi sitokin proinflamatori untuk mengaktifasi cyclooxygenase (COX)-2, dan akan meningkatkan sintesis prostaglandin untuk mengubah setting pusat pengatur suhu badan dan timbullah demam (Paroche et al, 2007; Schumann, 2007).



Gambar 2. Mekanisme demam malaria yang diperantarai oleh hemozoin (Paroche et al, 2007; Schumann, 2007)

TNF berperan penting dalam pathogenesis malaria, terutama malaria berat dengan komplikasi, seperti malaria serebral. Manifestasi klinis yang paling sering dari respons TNF adalah demam. TNF berperan sebagai regulator demam. Malaria mengeluarkan semacam endotoksin yang menstimulasi makrofag untuk mengeluarkan mediator-mediator penting yang bersifat antiparasit dan bertanggung jawab terhadap patologi malaria berat. Demam dan TNF bekerja mempertahankan densitas parasit

dalam batas aman dan hal ini merupakan mekanisme pertahanan hospes tergantung pada densitas parasit. Pada waktu densitas parasit rendah, maka jumlah toksin yang dilepaskan adalah kecil, sehingga respon TNF akan rendah. Tetapi apabila parasitemia meningkat, maka lebih banyak toksin yang dilepaskan dan respons TNF meningkat sehingga menghambat pertumbuhan parasit (Kwiatkowski, 1989; 1991; 1994).

### Mekanisme Patogenesis Malaria

Invasi eritrosit oleh parasit malaria menimbulkan gangguan 1) hemodinamik, 2) imunologik dan 3) metabolik (Sutanto et al, 2008)

#### 1. Perubahan hemodinamik

Seiring dengan tumbuhnya parasit di dalam eritrosit, mengakibatkan eritrosit yang semula berbentuk *flexible biconcave disc* berubah menjadi spheris, kaku dengan permukaan ireguler dan timbul tonjolan-tonjolan kecil (Paulitsche and Nash, 1993) yang disebut *knob*. Eritrosit terinfeksi menjadi bersifat mudah melekat, sehingga menimbulkan fenomena: a) rosette formation dan b) sequestration.

##### a. Rosette formation

Dengan adanya sifat mudah melekat pada eritrosit terinfeksi parasit malaria membuat eritrosit terinfeksi cenderung melekat pada eritrosit di sekitarnya yang tidak terinfeksi, sel trombosit dan juga sel endotel kapiler darah. Hal ini mengakibatkan terjadinya pembentukan roset *rosette formation* dan gumpalan dalam darah yang dapat memperlambat sirkulasi darah (<http://www.tulane.edu/~wiser/malaria/cmb.html>). *Rosetting* dapat merupakan suatu cara bagi parasit untuk menghindari dari sistem imun (Sherman, 1998). *Rosetting* ditemukan bersama *sequestration* parasit di dalam organ visceral. *Rosetting* dan *sequestration* ditemukan pada infeksi *P. falciparum* dan *P. knowlesi*, sedangkan pada infeksi *P. vivax*, *P. malariae* dan *P. ovale* tidak terdapat *rosette formation* (White and Ho, 1992).

*Rosette formation* dapat divisualisasi langsung menggunakan mikroskop cahaya. Berdasarkan visualisasi mikroskopis, roset dibagi menjadi tiga tipe roset, yaitu *flower-like rosette*, *giant rosette* atau autoaglutinasi dan *outskirt rosette* (Carlson et al, 1990;

Scholander et al, 1998). Analisis TEM pada *rosetting in vitro* menunjukkan bahwa *rosetting* dapat terjadi pada eritrosit terinfeksi yang mempunyai *knob* maupun yang tidak mempunyai *knob* (*knobless*). *Rosetting* terjadi dengan cara membrane eritrosit terinfeksi menempel eritrosit normal di sekitarnya pada *knob* atau pada permukaan eritrosit dan eritrosit terinfeksi yang *knobless* (Wahlgren et al, 1994). *Rosette* juga dapat terbentuk antara eritrosit terinfeksi dengan eritrosit terinfeksi dan membentuk *clump* (gumpalan) (<http://www.immunopaedia.org.za>).

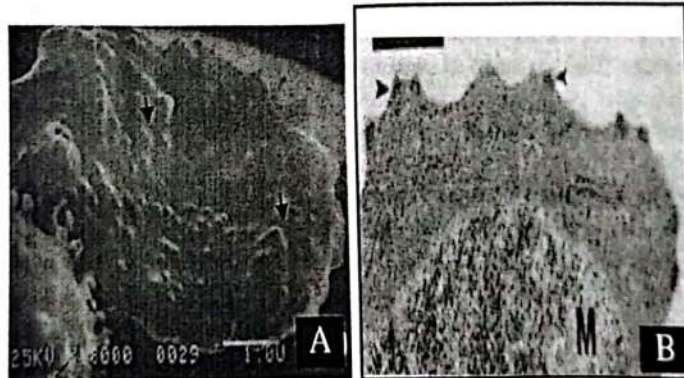
*Knob* terdiri dari KHARP (*knob-associated histidin-rich protein*) pada permukaan sitoplasma menghadap ke membrane (Culvenor et al, 1987; Pologe et al, 1987). KHARP diperlukan dalam pembentukan *knob* (Crabb et al, 1997). KHARP mempunyai sequence signal, yaitu tempat *hydrophobic core* yang menghubungkan protein tersebut ke dalam vakuola parasitoforus melalui system endomembran (Wickham et al, 2001). Signal kedua adalah PEXEL (*Plasmodium export element*) yang diperlukan untuk mentransport protein dari membrane vakuola parasitoforus ke dalam sitosol ((Martí et al, 2004). KHARP juga berinteraksi dengan komponen sitoskeleton eritrosit, yaitu *spectrin*, *actin* dan *spectrin-actin band 4.1 complex*. Interaksi ini bertanggung jawab terhadap perubahan sifat fisik eritrosit (Kilejian et al, 1991; Pei et al, 2005). *Knob* juga mengandung muatan listrik positif sebesar +20mV, tetapi *endothelial plasma membrane* dan reseptor-reseptor mempunyai listrik negative (Aikawa et al, 1996), Kontribusi dari muatan listrik ini adalah bahwa PfEMP1 mempunyai variasi yang tinggi sebagai reseptor (Dondorp, 2005).

Ligand pada permukaan eritrosit terinfeksi adalah PfEMP1 (*P. falciparum-infected erythrocyte membrane protein 1*) dengan berat molekul 20-40 kDa (Baruch et al, 1995) dan *rosettin* dengan berat molekul 22 kDa yang berperan dalam *rosetting*

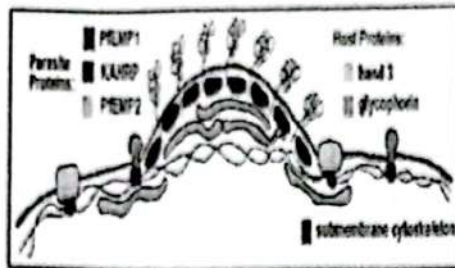
Carlson et al, 1990; Wahlgren et al, 1994). Reseptor pada permukaan eritrosit normal, trombosit dan sel endotel yang berperan dalam *rosetting* adalah heparan sulfat, CR1/CD35, PECAM-1/CD31, E-selectin, P-selectin, ICAM-1, VCAM-1 dan CD 36. Reseptor CD36 terdapat pada permukaan sel endotel kapiler dan trombosit. Pada sel endotel yang tidak mempunyai CD36, khususnya pada kapiler di otak, *rosette formation* antara eritrosit terinfeksi dengan trombosit diperantarai *citoadherence* pada sel endotel kapiler ini (Faham et al, 1996; Rowe et al, 1997; Handunnetti, 1992; Dorsey et al, 2003; Kremsner et al, 2004). Ligand PfEMP1 selain dapat berikatan dengan reseptor CD36 pada sel endotel kapiler organ-organ vital, juga dapat berikatan dengan reseptor pada sel endotel plasenta, yaitu *chondroitin sulfate A* (CSA) (Baruch et al, 2002). Pada infeksi *P. knowlesi* ligand *reticulocyte binding-like protein* (RBL), yaitu PkNBPXa dan PkNBPXb

berperan dalam *rosetting* dengan eritrosit manusia dan eritrosit kera *Macaca* (Semenya et al, 2012).

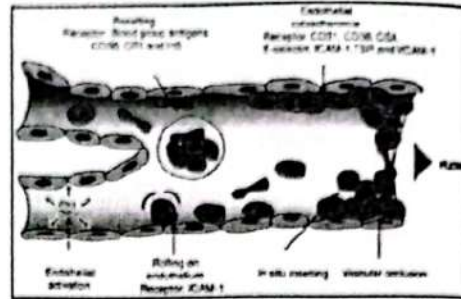
Antigen pada golongan darah A, B dan AB merupakan reseptor yang penting pada *rosetting*, sedangkan antigen pada golongan O tidak memperantarai *rosetting* (Carlson and Wahlgren, 1992). Oleh karena itu penderita dengan golongan darah O kemungkinan terhindar dari malaria berat (Rowe et al, 2007; Cserti et al, 2007). Eritrosit terinfeksi pada penderita *sickle cell* ataupun thalasemia tidak membentuk roset dan tidak memblokir kapiler darah, oleh karena itu penderita dengan kelainan inipun dapat terhindar dari malaria berat (Carlson et al, 1994). Dari gambaran in vitro tersebut, menunjukkan bahwa *rosetting* dapat mengakibatkan *disseminated intravascular coagulation* dan trombositopenia. Secara klinis mengakibatkan gangguan fungsi ginjal, otak dan syok (Sutanto et al, 2008).



Gambar 3. A dan B. Elektronmicrograph dari eritrosit terinfeksi, nampak permukaan penuh dengan knob (Gruenberg et al, 1983). C. Knob (arrowhead) pada permukaan eritrosit (Leech et al, 1984).



Gambar 4. Protein ligand pada knob eritrosit yang terinfeksi oleh *P. falciparum*, yaitu PFEMP1, KAHRP dan PFEMP2 yang berperan dalam cytoadherence (<http://www.tulane.edu>, 2013).



Gambar 5. *Rosette formation* antara eritrosit terinfeksi dengan trombosit dan eritrosit normal dalam kapiler, mengakibatkan penyumbatan vaskuler (*vascular occlusion*) (<http://www.malaria-site.com>, 2013).

### b. Sequestration

Pada infeksi *P. falciparum* fenomena *sequestration* adalah merupakan suatu cara parasit menghindari dari sistem imun tubuh penderita dan menghilang dari sirkulasi darah. *Sequestration* terjadi karena adanya *cytoadherence* eritrosit yang mengandung stadium trofosoit dan skison matang melekat (*cytoadher*) pada sel endotel kapiler darah. Oleh karena itu, stadium ini tidak ditemukan dalam darah perifer, dan pada pemeriksaan darah perifer dari penderita malaria falciparum hanya ditemukan stadium *ring form* dan gametosit yang tidak mengalami *sequestration*. Fenomena *sequestration* ini bertanggung jawab pada terjadinya malria serebral dan malaria berat dengan komplikasi. *Sequestration* dijumpai pada infeksi *P. falciparum* (Berendt et al, 1994) dan *P. knowlesi* (Fatih et al, 2012). *Sequestration* terjadi pada eritrosit terinfeksi yang mempunyai knob dan diperantarai oleh ligand KAHRP, dengan reseptor pada sel endotel adalah ICAM-1, VCAM-1 dan CD36. Reseptor lain yang berperan dalam *cytoadherence* pada sel endotel adalah rifyn (Kyes et al, 1999) dan sequestrin (Ockenhouse et al, 1991). Eritrosit dari penderita yang terinfeksi *P. knowlesi* melekat pada sel endotel yang mengekspresikan reseptor ICAM-1 dan

VCAM, tetapi tidak melekat pada sel endotel yang mengekspresikan reseptor CD36 secara in vitro (Fatih et al, 2012).

Pada malaria falciparum, *sequestration* paling banyak ditemukan pada otak, jantung, ginjal, intestine dan jaringan adipose, dan yang paling sedikit adalah pada kulit (Sein et al, 1993; Mc Pherson et al, 1985). Pada pengamatan *post mortem* kasus fatal malaria knowlesi berat tanpa *coma* menunjukkan bahwa kapiler dan venular pada otak dipenuhi oleh eritrosit terinfeksi (Fatih et al, 2012). Penyumbatan mikrosirkulasi pada kapiler dan venular oleh *rosetting* dan *cytoadherence*, mengakibatkan berkurangnya *supply* oksigen dan substrat dan menimbulkan glikolisis anaerob dan lactic acidosis, akhirnya mengakibatkan kegagalan fungsi organ (malaria dengan komplikasi) dan malaria serebral (White and Ho, 1992). Oleh karena itu, dipercaya bahwa *sequestration* merupakan sebab utama pada *vital organ dysfunction* (White, 1986), dan memberikan kontribusi terhadap timbulnya anemia pada malaria berat (Philips et al, 1986).

*Sequestration* pada plasenta sangat umum dijumpai pada ibu hamil di daerah endemic tinggi malaria. *Placental malaria* ini beresiko tinggi terhadap kelahiran premature dan berat

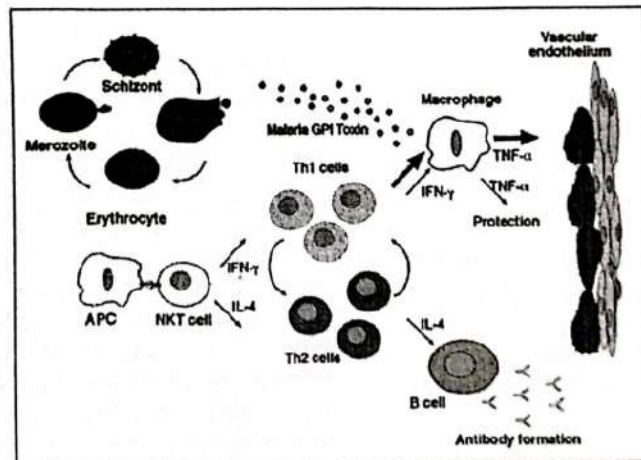
rendah (Sullivan et al, 1999; Luxumburger et al, 2001), peningkatan mortalitas neonatal (Lamer et al, 2003), dan infant anemia (Le Messie et al, 2002). *Placental malaria* berpengaruh pada menurunnya imun respon utama setelah bayi berumur 12 bulan yang tampak sehat, terbukti dengan menurunnya jumlah CD4T cell terhadap tuberculin PPD 12 (puan protein derivative) setelah vaksinasi dengan BCG Walther et al, 2012).

**Perubahan imunologik**

Pada saat *P. falciparum* skison pecah, jumlah merozoit keluar dan bersamaan dengan itu juga dilepaskan *glycosylphosphatidylinositol* (GPI) karena GPI terdapat pada permukaan merozoit. GPI merupakan malaria toxin yang akan dikenali oleh reseptor pada sel fagosit, terutama sel dendrit dan makrofag, yaitu *toll-like receptor* (TLR). Interaksi antara GPI dan TLR akan meningkatkan kadar TNF- $\alpha$ . Makrofag sebagai *antigen presenting cell* (APC) akan mengaktifasi sel T untuk mengeluarkan IFN- $\gamma$ . Kedua sitokin TNF- $\alpha$  dan IFN- $\gamma$  sangat berperan dalam imunopatologi malaria maupun *parasitecyto toxicity*. GPI merupakan komposisi parasit yang dalam *innate immunity*

terwujud sebagai *pathogen-associated microbial pattern* (PAMP) dan berfungsi sebagai ligand yang penting dalam berinteraksi dengan TLR pada sel fagosit. Konsekwensi dari interaksi antara GPI dan TLR ini adalah peningkatan (*up regulation*) factor transkripsi, antara lain *nuclear factor kappa B* (NFkB) melalui beberapa cara, yaitu fagositosis, transkripsi gen yang menyandi sitokin pro atau anti inflamatori, *co-stimulator molecule*, maturasi APC dan maturasi sel dendrit naif. Dengan demikian *innate immunity* memiliki sistem yang trampil untuk mengetahui adanya invasi mikroba melalui TLR (De Souza and Riley, 2002).

Sel Th2 juga teraktivasi sehingga terjadi pengeluaran IL4 yang akan menginduksi proliferasi sel limfosit B untuk menghasilkan IgG4 dan IgE (WHO, 2001). *P. falciparum* GPI dapat meningkatkan ekspresi ICAM-1, VCAM-1 dan E-selectin pada sel endotel vaskuler, yang berperan dalam *cytoadherence*. Proses ini terjadi karena meningkatnya kadar TNF- $\alpha$  dan IL-1 (Schofield et al, 1996). Manifestasi dari proses ini adalah terjadinya malaria serebral, yaitu terjadi *cytoadherence* pada sel endotel kapiler pada otak dan meningkatnya kadar IgE (Sutanto, 2008).



Gambar 6. GPI berperan dalam penyumbatan mikrovaskuler dan mengakibatkan terjadinya malaria serebral dan malaria berat (Hansen and Schofield, 2004)



Keberadaan hemozoin pada penderita malaria dapat terlihat telah difagositosis oleh makrofag dan neutrofil pada hapusan darah tipis yang diwarnai dengan Giemsa. Hemozoin merupakan katabolit yang penting, dan mampu mengakibatkan kerusakan dalam mempresentasikan antigen pada antigen presenting cells (APC) (Morakote and Justus, 1988). Pada malaria falciparum, ekspresi MHC Class II pada makrofag meningkat oleh adanya peningkatan IFN- $\gamma$ , TNF, IL-4 dan granulocyte-macrophage colony stimulating factor (GM-CSF), tetapi pada makrofag yang mengandung hemozoin tidak ada peningkatan ekspresi MHC Class II (Swarzer et al, 1998). Swarzer et al (1998) menyatakan bahwa terdapat hubungan antara sel-sel fagosit yang mengandung hemozoin dengan penurunan respons IFN- $\gamma$ , kegagalan peningkatan MHC Class II, terganggunya *antigen presentation* dan immunosupresi pada malaria. Rendahnya ekspresi pada permukaan sel-sel MHC Class II mengikuti turunnya IFN- $\gamma$  menerangkan kerusakan dalam aktivasi *T cell* pada malaria dan konsisten dengan manifestasi perubahan *altered T-cell-dependent immune reactivity*. Monosit yang bersirkulasi berfungsi menyerupai *resident macrophages* dan *professional dendritic leukocytes* yang mengekspresikan MHC Class II dan *adhesive protein*. Sel-sel tersebut dapat berperan sebagai APC dan *T-cell immunostimulating cells* dalam organ filter seperti limpa, liver dan *bone marrow* (Janeway and Travers, 1996). Makrofag yang berada pada organ-organ tersebut dan juga monosit muda juga dapat memfagosit hemozoin bebas maupun parasit yang mengandung hemozoin. Sel dendrit pada *marginal zone (red pulp)* dan *lymphoid (white pulp)* dari limpa, juga dapat memfagositosis hemozoin yang dapat mengakibatkan menurunnya fungsi *immunostimulating T-cell target* (Swarzer et al, 1998).

### 3. Perubahan metabolik

Pada keadaan sehat, autoregulasi menyajikan aliran darah yang memberikan oksigen dan substrat yang cukup untuk keperluan metabolisme di seluruh tubuh. Tetapi pada infeksi *Plasmodium* terjadi perubahan metabolik yang secara umum adalah akibat dari: a) gangguan pada membrane eritrosit, b) nutrisi parasit dan c) hipoksia jaringan.

#### a. Gangguan pada membrane eritrosit

Pada aliran mikrosirkulasi, eritrosit terinfeksi mengalami deformasi supaya dapat melalui kapiler. Deformabilitas eritrosit menjadi semakin menurun secara proporsional dengan semakin berkembangnya parasit (Cranston et al, 1984). Semakin besar dan semakin matang parasit, maka eritrosit terinfeksi menjadi semakin kaku. Distribusi phospholipida menjadi abnormal. Ekspresi phosphatidylserine dan phosphatidylethanolamine pada membrane terluar dari eritrosit yang mengandung trofozoit menjadi semakin meningkat, tetapi ekspresi phosphatidylcholine semakin menurun. Eritrosit yang mengandung skison menunjukkan ekspresi sphingomyelin yang menurun (Maguire et al, 1991). Hal ini disebabkan oleh adanya *depletion* adenosine triphosphat (ATP), oxidative stress dan perubahan pada sitoskeleton, yang semuanya mempengaruhi sifat-sifat permukaan eritrosit. Faktor lain yang mempengaruhi menurunnya deformabilitas eritrosit adalah meningkatnya kekerasan membrane, meningkatnya viskositas sitoplasma yang terjadi akibat perubahan permeabilitas eritrosit, menurunnya rasio antara area permukaan sel dan volume, dan kekakuan parasit itu sendiri. Faktor berkurangnya deformabilitas eritrosit terinfeksi ini tidak dapat menjelaskan fenomena sequestration ataupun derajat keparahan penyakit malaria berat, tetapi banyak faktor yang saling berhubungan. Eritrosit yang tidak terinfeksi pun mengalami

perubahan sehingga terjadi *rosette formation* (White and Ho, 1992).

#### b. Nutrisi parasit

Parasit membutuhkan glukosa dalam jumlah besar untuk memenuhi keperluan energinya. Hal ini mengakibatkan terjadinya hipoglikemia. Biasanya hipoglikemia disertai dengan akumulasi asam laktat (*lactic acidosis*). Kedua hal ini merupakan manifestasi yang penting pada malaria *falciparum*, terutama malaria berat. *Metabolic acidosis* merupakan salah satu penyebab kematian pada malaria berat. Konsentrasi asam laktat dalam darah arteri, vena dan cairan serebrospinal meningkat seiring dengan meningkatnya derajat keparahan penyakit, dan akan menurun seiring dengan kesembuhan secara klinis. Peningkatan konsentrasi asam laktat berasal dari glikolisis anaerobik pada hospes dan parasit. Pada malaria serebral, asam laktat yang merupakan produk *metabolic serebral*, akan meningkat pada saat *coma*, tetapi akan menurun sampai normal saat sembuh dari ketidaksadaran. Hipoglikemia merupakan salah satu penyebab *nervous system dysfunction* pada malaria serebral (White and Ho, 1992; Sherman, 1998).

#### c. Hipoksia jaringan

Aktifitas eritrosit terinfeksi *P. falciparum* trofosoit dan skisont dalam *rosette formation*, *clumping* dan *cytoadherence* mengakibatkan obstruksi kapiler dalam organ-organ visceral, yang menyebabkan menurunnya *supply* oksigen ke dalam mitokondria. Hal ini mengakibatkan peningkatan asam laktat dan rasio laktat/piruvat, diikuti dengan depresi respirasi mitokondria dan peningkatan molekul oksigen yang bersifat reaktif. Kadar laktat dalam darah berhubungan dengan TNF dan Interleukin-1, yaitu sitokin inflamatory yang berperan dalam malaria berat. Salah satu efek sitokin dalam inflamasi sistemik adalah

membuat mitokondria tidak dapat memanfaatkan oksigen yang ada sehingga fosforilasi oksidatif tidak dapat berlangsung (efek inflamasi primer) dan tidak terjadi pembentukan ATP (efek inflamasi sekunder) (Clark et al, 2006).

#### Patogenesis Malaria Serebral

##### *Cytoadherence*

Malaria serebral merupakan penyakit yang fatal. Gambaran umum dari malaria serebral adalah *coma*. Sebab langsung dari terjadinya *coma* belum diketahui dengan jelas. Disebut malaria serebral karena aliran darah dalam mikrovaskuler otak tersumbat oleh eritrosit terinfeksi oleh stadium trofosoit dan skisont baik yang membentuk *rosette* dengan eritrosit normal, *rosette* dengan trombosit maupun *cytoadherence* pada sel endotel mikrovaskuler otak. Sebagai akibatnya adalah *P. falciparum* stadium tersebut tidak terlihat pada darah perifer (White and Ho, 1992). Tetapi tidak demikian dengan *P. knowlesi*, walaupun terjadi *cytoadherence* stadium matang masih dapat ditemukan pada darah perifer (Fatih et al, 2012). Pada sel endotel kapiler darah otak ICAM-1 merupakan reseptor yang paling penting yang dapat dikenali oleh PfEMP1. Ekspresi ICAM-1 akan meningkat dengan adanya sitokin proinflamasi TNF- (Turner et al, 1994). Reseptor CD 36 pada trombosit merupakan reseptor yang penting pada sel endotel otak, karena sel endotel kapiler darah otak tidak memiliki CD36, sehingga *cytoadherence* diperantarai oleh *rosette formation* antara eritrosit terinfeksi dengan trombosit (Wassmer et al, 2004).

Pada pengamatan dengan mikroskop cahaya dan mikroskop elektron ditemukan bahwa *sequestration* lebih banyak ditemukan pada otak penderita yang meninggal karena malaria serebral dengan *coma* dari pada penderita malaria berat tanpa *coma* (Silamut et al, 1999; Pongponratn, 2003). *Sequestration*

terutama ditemukan pada cerebrum, cerebellum dan medulla oblongata. Autopsi anak-anak penderita malaria serebral di Malawi menemukan bahwa terjadi akumulasi intravaskuler trombosit pada otak yang memberikan kontribusi terjadinya *cytoadherence* pada otak (Grau et al, 2003; Taylor et al, 2004).

#### Permeabilitas vaskuler

Permeabilitas vaskuler sistemik secara umum sedikit meningkat pada malaria berat, demikian juga dengan permeabilitas *blood brain barrier* (BBB) terutama ditemukan pada anak-anak penderita malaria serebral di Afrika (Warrel et al, 1986; Davis et al, 1992; Brown et al, 2001). Pembengkakan otak juga lebih sering ditemukan pada anak-anak dari pada orang dewasa penderita malaria serebral di Afrika (Looaresuwan et al, 1983; 1995). Tekanan intracranial meningkat akibat peningkatan volume *sequestration* dalam kapiler darah otak (Okoromah et al, 2004). Peran tekanan intracranial sebagai penyebab *coma* belum dipahami dengan jelas. Nampaknya sebab utama *coma* adalah merupakan gambaran perkembangan stadium lanjut pada malaria serebral (Dondorp, 2005).

#### Peran sitokin

Pada malaria berat, kadar sitokin proinflamatory dalam darah, yaitu TNF- $\alpha$ , IL-1, IL-6 dan IL-8 meningkat, demikian juga dengan sitokin anti inflamatori Th2 seperti IL-4 dan IL-10 (Day et al, 1999). Suatu stimulator produksi sitokin proinflamatory, yaitu GPI akan menstimulasi produksi TNF- $\alpha$  dan *limphotoxin* yang akan meningkatkan ekspresi ICAM-1 dan VCAM-1 pada sel endotel dan berperan dalam *sequestration* dan *coma*. Kadar TNF- $\alpha$  yang tinggi pada plasma penderita malaria *falciparum* berhubungan dengan derajat keparahan penyakit, termasuk *coma*, hipoglikemia, hiperparasitemia dan kematian

(Grau et al, 1989; Kwiatkowski et al, 1990). Konsentrasi TNF- $\alpha$  juga tinggi pada penderita *vivax* malaria tanpa komplikasi. Produksi *nitric oxide* (NO) meningkat melalui *inducible NO synthase* (iNOS) pada penderita malaria berat. NO telah dianggap sebagai penyebab *coma* karena kemampuannya dalam menyebabkan *impair neurotransmission* (Clark et al, 1992). Ekspresi iNOS meningkat pada penderita malaria serebral (Meneerat, 2000). Sitokin lain yaitu high-mobility group box protein 1 (HMGB1) dinyatakan berperan dalam pathogenesis malaria serebral, tetapi masih dalam status penelitian lebih lanjut (Alleva, 2005).

#### Daftar Pustaka

- Aikawa, M. 1988. , Morphological changes in erythrocytes induced by malarial parasites. *Biology of the Cell*, 64: 173-181.
- Awandare, GA., Ouma, Y., Ouma, C et al. 2007. Role of Monocyte-Acquired Hemozoin in Suppression of Macrophage Migration Inhibitory Factor in Children with Severe Malarial Anemia. *Infection And Immunity*. 75(1):201-210. Full Text at <http://iai.asm.org/cgi/reprint/75/1/201.pdf>
- Chakravorty, SJ., Hughes, KR., and Craig, AG. 2008. Host response to cytoadherence in *Plasmodium falciparum*. *Biochem. Soc. Trans.*36:221-228; doi:10.1042/BST0360221 Full text at <http://www.biochemsoctrans.org/bst/0360221/0360221.pdf>
- Clark, IA., Budd, AC., Alleva, LM., and Cowden, WB 2006. Human malarial disease: a consequence of inflammatory cytokine release. *Malaria Journal* 2006;5:85. doi:10.1186/1475-2875-5-85. Full Text at <http://www.malariajournal.com/content/pdf/1475-2875-5-85.pdf>
- Cserti, CM., and Dzik, WH 2007. The ABO blood group system and *Plasmodium falciparum* malaria. *Blood*. 110(7):2250-2258. Full text

- at <http://bloodjournal.hematologylibrary.org/content/110/7/2250.long>
- Culvenor JG, Langford CJ, Crewther PE, et al. 1987 *Plasmodium falciparum*: identification and localization of a knob protein antigen expressed by a cDNA clone. *Exp Parasitol* 63: 58-67. [PubMed: 3542549].
- Fatih, FA., Siner, A., Ahmed, A., Woon, LC., Craig, AG., Singh, B., Krishna, S and Cox Singh, J. 2012. Cytoadherence and virulence - the case of *Plasmodium knowlesi* malaria. *Malaria Journal* 2012, 11:33. <http://www.malariajournal.com/content/11/1/33>.
- [http://dna.kdna.ucla.edu/parasite\\_course-old/malaria\\_files/subchapters/pathogenesis.htm](http://dna.kdna.ucla.edu/parasite_course-old/malaria_files/subchapters/pathogenesis.htm). Diakses tanggal 21 Maret 2013.
- <http://www.malariasite.com/malaria/Evolution.htm>. Pathogenesis of malaria. Diakses tanggal 21 Maret 2013.
- <http://www.tulane.edu/~wiser/malaria/cmb.html>. Cellular and molecular biology of *Plasmodium*. Diakses tanggal 21 Maret 2013.
- Lamikanra AA, Theron M, Kooij TWA and Roberts DJ. 2009. Hemozoin (Malarial Pigment) Directly Promotes Apoptosis of Erythroid Precursors. *PLoS ONE*. 4(12):e8446. doi:10.1371/journal.pone.0008446. Full Text at <http://www.plosone.org/article/info:doi%2F10.1371%2Fjournal.pone.0008446>
- Lee, KS., Cox-Singh, J., Singh, B. 2009. Morphological features and differential counts of *Plasmodium knowlesi* parasites in naturally acquired human infections. *Malaria Journal* 2009, 8:73
- Leech, JL., Barnwell, JW., Aikawa, M., Miller, LH., and Howard, R. 1984. *Plasmodium falciparum* Malaria : Association of Knobs on the Surface of Infected Erythrocytes with a Histidine-rich Protein and the Erythrocyte Skeleton. *The Journal of Cell Biology*. 98:1256-1264
- Mackintosh, CL., Beeson, JG., and Marsh, K. 2004. Clinical features and pathogenesis of severe malaria. *Trends in Parasitology*. 20(12): 597-603
- Parroche, P., Lauw, FN., Goutagny, N., Latz, E., Monks, BG., Visintin, A., Halmen, KA.,
- Lamphier, M., Olivier, M., Bartholomeu, DC., Gazzinelli, TR., and Golenbock, DT. 2007. Malaria hemozoin is immunologically inert but radically enhances innate responses by presenting malaria DNA to Toll-like receptor 9. *PNAS* 104:1919-1924. Full Text at <http://www.pnas.org/content/104/6/1919.full.pdf+html>
- Phillips, R. E., S. Loareesuwan, D. A. Warrell, S. H. Lee, J. Karbwang, M. J. Warrell, N. J.
- White, C. Swasdichai, and D. J. Weatherall. 1986. The importance of anemia in cerebral and uncomplicated falciparum malaria: role of complications, dyserythropoiesis and iron sequestration. *Q. J. Med.* 58:305-323.
- Rowe, JA., Handel, IG., Mahamadou A. and Thera et al. 2007. Blood group O protects against severe *Plasmodium falciparum* malaria through the mechanism of reduced rosetting. *PNAS* 30 October, 2007;104(44):17471-17476. Full Text at <http://www.pnas.org/content/104/44/17471.full.pdf+html>
- Schumann, RR. 2007. Malarial fever: Hemozoin is involved but Toll-free. *NAS*. 104(6):1743-1744. Full text at <http://www.pnas.org/content/104/6/1743.full.pdf+html>
- Singh, B., Lee, KS., Matusop, A., Radhakrisnan, A., Shamsul, SSG., Cox-Singh, J., Thomas, A., Conway, DJ. 2004. A large focus of naturally acquired *Plasmodium knowlesi* infections in human beings. *The Lancet* • Vol 363 • March 27, 2004 • [www.thelancet.com](http://www.thelancet.com)
- Sutanto, I., Ismid, IS., Sjarifuddin, PK., Sungkar, S (Ed). 2008. *Parasitologi Kedokteran*. Edisi keempat, hal: 189-341. Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia. Jakarta.

**Imunologi Malaria**

**Torii, M and Aikawa, M. 1998. Ultra structure of asexual stages. Malaria parasite biology, pathogenesis and protection (Ed. Sherman, IW): 123-134.**

**White, NJ., and Ho, M. 1992. The Pathophysiology of Malaria. Advance in Parasitology, 31: 84-173.**

--- oOo ---

# 47. Patogenesis Malaria

---

## ORIGINALITY REPORT

---

2%

SIMILARITY INDEX

2%

INTERNET SOURCES

0%

PUBLICATIONS

0%

STUDENT PAPERS

---

## PRIMARY SOURCES

---

1

[pt.scribd.com](https://pt.scribd.com)

Internet Source

1%

2

[edoc.ub.uni-muenchen.de](https://edoc.ub.uni-muenchen.de)

Internet Source

<1%

3

[www.coursehero.com](https://www.coursehero.com)

Internet Source

<1%

4

[coek.info](https://coek.info)

Internet Source

<1%

---

Exclude quotes On

Exclude matches Off

Exclude bibliography On

# 47. Patogenesis Malaria

---

## GRADEMARK REPORT

---

FINAL GRADE

**/100**

GENERAL COMMENTS

**Instructor**

---

PAGE 1

---

PAGE 2

---

PAGE 3

---

PAGE 4

---

PAGE 5

---

PAGE 6

---

PAGE 7

---

PAGE 8

---

PAGE 9

---

PAGE 10

---

PAGE 11

---

PAGE 12

---