

ARTIKEL TINJAUAN PUSTAKA

MALARIA *KNOWLESI* PADA MANUSIA

KNOWLESI MALARIA IN HUMAN

Patricia Angelika¹, Felicia Kurniawan^{2,*}, Bryany Titi Santi²

¹ Fakultas Kedokteran dan Ilmu Kesehatan Unika Atma Jaya, Jl. Pluit Raya no. 2, Jakarta, 14440

² Departemen Ilmu Kesehatan Masyarakat dan Gizi, Fakultas Kedokteran dan Ilmu Kesehatan Unika Atma Jaya, Jl. Pluit Raya no. 2, Jakarta, 14440

* **Korespondensi:** felicia.kurniawan@atmajaya.ac.id

ABSTRACT

Introduction: *Plasmodium knowlesi* (*P. knowlesi*) is a malaria agent that initially infect monkeys, *Macaca fascicularis* and *Macaca nemestrina*. *P. knowlesi* infects humans zoonotically through female *Anopheles mosquito* as vector. Since the first *knowlesi* malaria endemic in Sarawak, Malaysia 2004, its cases has expanded to most regions in Southeast Asia, including Indonesia. The increasing *P. knowlesi* infections are results from complex interactions between humans, agents, and environment. Individual and environmental factors are risk factors for *knowlesi* malaria. The life cycle of *P. knowlesi* is concise and tends to infect all erythrocyte types along with other *Plasmodium* species. The *P. knowlesi* morphology and clinical features are very similar to the other *Plasmodium* species, making them difficult to differentiate and contributing to the increase of infected cases. Currently, PCR molecular diagnosis technique is the most accurate method to diagnose *knowlesi* malaria. Immediate treatment is needed to prevent severe malaria and death.

Objective: This article aims to study epidemiology, risk factors, life cycle, morphology, clinical symptoms, diagnosis, and the latest management of *knowlesi* malaria cases, especially in Indonesia.

Method: This article uses a literature review method from various literature on *knowlesi* malaria, such as guidelines and studies. There are no restrictions on the type and location of studies included in this article.

Discussion: Knowledge of epidemiology, risk factors, life cycle, morphology, clinical symptoms, diagnosis, and management of malaria cases can add information to the development of research on the distribution and control of *knowlesi* malaria. This article can help accelerate the target of malaria elimination in Indonesia by 2030.

Key Words: human, infection, *knowlesi* malaria, *Plasmodium knowlesi*

ABSTRAK

Pendahuluan: *Plasmodium knowlesi* (*P. knowlesi*) mulanya menginfeksi kera, yakni kera ekor panjang (*Macaca fascicularis*) dan ekor babi (*Macaca nemestrina*). *P. knowlesi* telah berkembang untuk menginfeksi secara zoonotik melalui vektor nyamuk *Anopheles* betina. Sejak endemik malaria *knowlesi* pertama pada tahun 2004 di Sarawak, Malaysia, jumlah kasus infeksi *P. knowlesi* meluas dan meningkat hampir ke seluruh wilayah di Asia Tenggara, termasuk Indonesia. Interaksi yang kompleks antara manusia, agen, dan lingkungan menghasilkan peningkatan kasus infeksi *P. knowlesi*. Faktor individu dan lingkungan merupakan faktor risiko malaria *knowlesi*. Siklus hidup *P. knowlesi* sangat singkat dan cenderung menginfeksi semua jenis eritrosit bersama dengan spesies *Plasmodium* lainnya (infeksi campuran). Morfologi dan gejala klinis *P. knowlesi* sangat mirip dengan spesies *Plasmodium* lain, membuatnya sulit didiferensiasi dan turut memengaruhi peningkatan kasus infeksi. Teknik molekuler PCR merupakan metode diagnosis malaria *knowlesi* yang paling akurat saat ini. Pengobatan terhadap malaria *knowlesi* harus segera dilakukan untuk mencegah progresivitas menjadi malaria berat hingga kematian.

Tujuan: Artikel ini bertujuan untuk mempelajari epidemiologi, faktor risiko, siklus hidup, morfologi, gejala klinis, diagnosis dan tatalaksana terbaru terhadap kasus malaria *knowlesi*, terutama di Indonesia.

Metode: Artikel menggunakan metode tinjauan pustaka dari berbagai literatur mengenai malaria *knowlesi* seperti *guideline* dan studi. Tidak ada pembatasan jenis dan lokasi studi referensi artikel ini.

Diskusi: Pengetahuan akan epidemiologi, faktor risiko, siklus hidup, morfologi, gejala klinis, diagnosis, dan tatalaksana terhadap kasus malaria *knowlesi* dapat menambah informasi untuk perkembangan penelitian terhadap distribusi dan pengendalian kasus malaria *knowlesi*. Artikel ini diharapkan dapat membantu mempercepat target eliminasi malaria di Indonesia pada tahun 2030.

Kata Kunci: infeksi, malaria *knowlesi*, manusia, *Plasmodium knowlesi*

PENDAHULUAN

Malaria adalah penyakit hemoparasit yang disebabkan oleh infeksi protozoa. Protozoa penyebab malaria tergabung dalam kelas Sporozoa, genus *Plasmodium*. Terdapat 5 (lima) spesies yang dapat menginfeksi manusia, yaitu *Plasmodium falciparum*, *Plasmodium ovale*, *Plasmodium malariae*, *Plasmodium vivax*, dan *Plasmodium knowlesi*. Malaria merupakan *mosquito-borne disease*, disebabkan oleh gigitan nyamuk *Anopheles* betina, dengan *Plasmodium* di dalam tubuhnya.¹⁻³

Plasmodium knowlesi (*P. knowlesi*) adalah parasit malaria yang secara alami menjadikan kera ekor panjang (*Macaca fascicularis*) dan kera ekor babi (*Macaca nemestrina*) sebagai hospes perantara.^{1,2,4-9} Sejak kejadian endemik malaria *knowlesi* pertama pada manusia tahun 2004 di wilayah Serawak, Malaysia, *P. knowlesi* mulai resmi dianggap sebagai spesies *Plasmodium* kelima yang dapat menginfeksi manusia. Infeksi *P. knowlesi* bersifat zoonotik, yaitu ditransmisikan dari hewan kepada manusia.^{1,2,4,7} Transmisi zoonotik ini dilakukan oleh nyamuk *Anopheles* betina, khususnya nyamuk grup *Anopheles leucosphyrus* sebagai vektor nyamuk utama di Asia Tenggara. Hal ini disebabkan karena sporozoit dari *P. knowlesi* tidak mampu menginvasi kelenjar air liur dari spesies nyamuk lainnya.^{4,7,10}

Data mengenai distribusi kasus malaria *knowlesi* di Indonesia masih kurang dan cenderung terbatas di wilayah Kalimantan, terutama di Kalimantan Tengah dan Kalimantan Selatan. Distribusi dan intensitas kasus infeksi

P. knowlesi ini perlu dieksplorasi lebih lanjut di masa mendatang. Pengetahuan mengenai berbagai faktor risiko malaria seperti faktor individu (jenis kelamin, usia, pekerjaan) dan faktor lingkungan (lokasi tempat tinggal, status endemisitas, riwayat dekat dengan *Macaca*) bermakna dengan sebaran kasus malaria *knowlesi*, sehingga penelitian lebih lanjut tentang hubungan faktor risiko tersebut dengan kejadian infeksi *P. knowlesi* penting dilakukan untuk mengendalikan faktor risiko yang mempengaruhi peningkatan kasus malaria *knowlesi*.^{1,2,5-9}

Kasus malaria *knowlesi* yang meningkat juga dipengaruhi oleh kesulitan dalam mendiagnosis malaria *knowlesi*, terutama di daerah terpencil yang hanya mengandalkan pemeriksaan fisik dan pemeriksaan mikroskopis. Berdasarkan gejala klinisnya, malaria *knowlesi* bersifat simtomatik dan tidak spesifik, serta memiliki tingkat parasitemia yang sangat tinggi karena terasosiasi dengan siklus eritrosit terpendek di antara *Plasmodium spp.* lainnya, yakni selama 24 jam (demam kuotidian). Gejala klinis dan morfologi dari *P. knowlesi* ini sangat mirip dengan spesies *Plasmodium* lainnya, sehingga sulit untuk dibedakan dengan *Plasmodium spp.* lainnya. Adapun *P. knowlesi* dapat menyebabkan kerusakan klinis yang terjadi dengan sangat cepat karena siklus eritrosit parasit yang sangat singkat dan sifat parasit untuk menyerang semua jenis eritrosit (eritrosit muda dan tua) bersama dengan *Plasmodium, spp.* lainnya; sehingga diagnosis dengan metode *Polymerase Chain Reaction* (PCR) yang merupakan metode paling akurat saat ini untuk

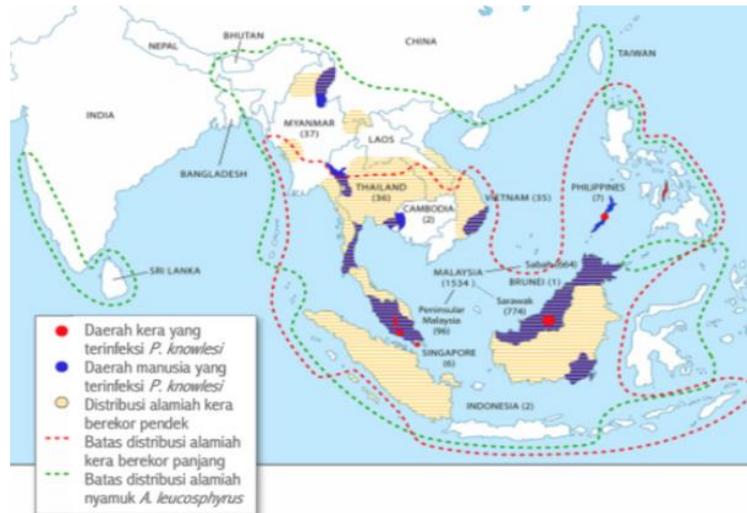
menegakkan malaria *knowlesi* agar dapat segera memulai terapi. Pemberian terapi anti malaria seperti ACT (*Artemisin-based Combination Therapy*), primaquin, atau klorokuin harus segera diberikan untuk mencegah perkembangan penyakit menjadi fatal, seperti malaria berat (7-10%) hingga kematian.^{1,2,5-7}

Artikel ini bertujuan untuk mempelajari dan merangkum epidemiologi, faktor risiko, siklus hidup, morfologi, gejala klinis, diagnosis dan tatalaksana terbaru terhadap kasus malaria *knowlesi*, terutama di Indonesia. Tinjauan pustaka ini diharapkan dapat membantu mempercepat target eliminasi malaria di Indonesia pada tahun 2030.

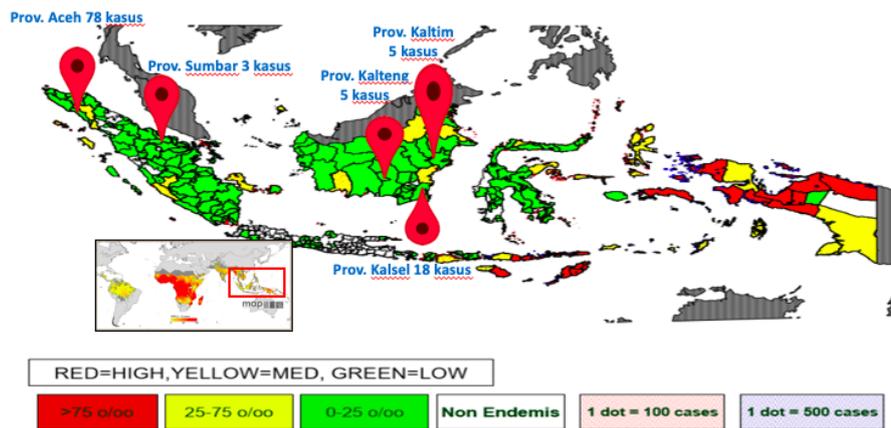
EPIDEMIOLOGI

Semenjak kejadian endemik pertama di Malaysia, infeksi *P. knowlesi* pada manusia terus mengalami peningkatan dan meluas ke beberapa negara di wilayah Asia Tenggara seperti Indonesia, Thailand, Filipina, Myanmar, Singapura, Vietnam, Brunei Darussalam, dan Kamboja (kecuali Laos dan Timor Leste) (Gambar 1, area berwarna biru tua).^{1,2,6-8} Ada empat faktor yang mendasari peningkatan dan perluasan infeksi ini. Pertama, persebaran habitat hospes dan vektor *P. knowlesi* saling tumpang tindih, yakni di tepi hingga dalam hutan belantara yang banyak dimiliki oleh sebagian besar negara-negara beriklim tropis dan subtropis di wilayah Asia Tenggara (Gambar 1; area berwarna kuning untuk distribusi *M. nemestrina*, garis putus-putus ber-

warna merah untuk distribusi *M. fascicularis*, dan garis putus-putus berwarna hijau untuk distribusi *An. leucosphyrus*). Kedua, area dengan *Macaca* yang terinfeksi *P. knowlesi* letaknya sangat berdekatan dengan tempat tinggal manusia akibat maraknya perubahan penggunaan lahan manusia. Prevalensi tertinggi infeksi *P. knowlesi* pada kera teridentifikasi di Serawak, Malaysia, dengan 87% dari 83 ekor *M. fascicularis* dan 50% dari 26 ekor *M. nemestrina* (Gambar 1, area warna merah).² Hal ini akan meningkatkan peluang terjadinya transmisi zoonotik oleh vektor, karena nyamuk *Anopheles* betina (terutama *An. latens* dan *An. Leucosphyrus*) yang merupakan vektor utama untuk *P. knowlesi*, lebih senang menggigit manusia daripada kera, dengan rasio 1,3:1. Peluang infeksi juga meningkat karena jarak terbang maksimal nyamuk *Anopheles* pada kondisi normal adalah 200 m.¹¹ Ketiga, maraknya eksploitasi hutan untuk perkembangan industri atau kegiatan pariwisata seperti menginap di hutan menyebabkan manusia mendekati habitat kera dan nyamuk *Anopheles*. Keempat, kapasitas diagnostik sudah lebih baik dengan adanya teknik PCR sehingga jumlah kasus *P. knowlesi* yang sebelumnya tidak terdeteksi dapat dilaporkan lebih banyak dan meningkatkan kesadaran masyarakat dan peneliti, terutama pakar kesehatan masyarakat bahwa malaria *knowlesi* merupakan salah satu masalah kesehatan yang perlu diperhatikan.^{2,5-7,9,12}



Gambar 1. Peta epidemiologi jumlah kasus infeksi *P. knowlesi* pada manusia dan kera hingga tahun 2013, serta batas penyebaran alami vektor nyamuk dan kera. Angka dalam tanda kurung mewakili jumlah kasus infeksi *P. knowlesi* yang dilaporkan dari setiap negara di Asia Tenggara atau negara bagian di Malaysia.⁷



Gambar 2. Peta persebaran kasus malaria *knowlesi* tahun 2017-2018 berdasarkan data Litbangkes, Kemenkes RI¹³

Indonesia sebagai salah satu negara endemis malaria di Asia Tenggara, juga sudah terpapar infeksi *P. knowlesi* dan jumlah kasusnya terus meningkat. Infeksi *P. knowlesi* di Indonesia pertama kali ditemukan pada tahun 2010 pada seorang WNA asal Australia dengan riwayat bekerja dalam hutan di Kalimantan Selatan. Pada tahun 2012 telah dilaporkan terdapat empat kasus dan pada tahun 2014 sebanyak tujuh kasus terkonfirmasi positif infeksi *P. knowlesi*.^{6,7} Hingga

tahun 2018 yang lalu, Pusat Biomedis dan Teknologi Dasar Kesehatan (PBTDK), Kemenkes RI melaporkan terdapat 109 kasus malaria di Indonesia yang diduga disebabkan oleh infeksi *P. knowlesi* dengan 70% kasus terkonfirmasi infeksi campuran dengan spesies *Plasmodium* lainnya dan tersebar di provinsi Aceh (78 kasus), Sumatera Barat (3 kasus), Kalimantan Timur (5 kasus), Kalimantan Tengah (5 kasus), dan Kalimantan Selatan (18 kasus) (Gambar 2).^{9,13}

FAKTOR RISIKO

Infeksi *P. knowlesi* yang bersifat zoonotik pada manusia dapat dipengaruhi oleh jenis kelamin, usia, dan pekerjaan. Pria berusia dewasa (15-64 tahun) dan produktif cenderung mudah terinfeksi oleh *P. knowlesi*. Hal ini diperkirakan karena ada asosiasi yang kuat dengan pekerjaan di luar gedung, terutama dalam bidang pertanian, perkebunan atau perhutanan pada waktu malam hari dan musim hujan. Faktor individu ini dapat mendekatkan seseorang dengan habitat *Macaca* dan meningkatkan kemungkinan tergigit oleh vektor *Anopheles*.^{2,5-7,11,14-17}

Malaria *knowlesi* banyak terjadi pada pria.^{11,16,18} Penelitian yang dilakukan oleh William, *et al.* pada tahun 2014 di Sabah, Malaysia, melaporkan hasil pemeriksaan mikroskopis sebanyak 82% infeksi *P. malariae*/*P. knowlesi* pada pria.¹⁸ Studi oleh Grigg MJ, *et al.* pada tahun 2017 di Sabah, Malaysia, memaparkan bahwa kejadian malaria *knowlesi* lebih banyak pada pria (76%) dibandingkan wanita (24%), serta terdapat hubungan signifikan antara jenis kelamin dengan infeksi *P. knowlesi* secara statistik ($p < 0,0001$). Studi tersebut juga mendapatkan hasil bahwa pria berisiko 4,20 kali lebih besar untuk terinfeksi malaria *knowlesi* dibandingkan dengan wanita.¹⁶

Mayoritas infeksi *P. knowlesi* terjadi pada orang dewasa produktif (15-64 tahun).¹⁵ Grigg MJ, *et al.* memaparkan bahwa orang dewasa (≥ 15 tahun) berisiko 4,16 kali lebih besar terinfeksi malaria *knowlesi* dibandingkan anak-anak (< 15 tahun), dan terdapat hubungan signifikan antara usia dengan

infeksi *P. knowlesi* ($p < 0,0001$). Pada anak lebih sering didapatkan infeksi oleh *Plasmodium spp.* lainnya.¹⁶ Hasil penelitian Grigg MJ, *et al.*, Barber, *et al.* dalam studi di Sabah, Malaysia tahun 2012 menyatakan bahwa anak usia < 15 tahun lebih jarang beraktivitas di dalam hutan sehingga risiko untuk berkontak dengan kera dan atau vektor nyamuk menjadi lebih rendah.¹²

Pria berusia dewasa dan produktif cenderung untuk lebih banyak menderita malaria *knowlesi* terkait dengan beberapa jenis pekerjaan berisiko, terutama terkait agrikultur dan perhutanan seperti petani, pekerja kebun sawit, penebang hutan, dan lain sebagainya.^{5,16} Penelitian Grigg MJ, *et al.* mendapatkan bahwa petani berisiko 1,89 kali lebih besar untuk terinfeksi *P. knowlesi* dibandingkan dengan aktivitas pekerjaan di dalam gedung seperti ibu rumah tangga dan kegiatan belajar-mengajar ($p = 0,028$). Selain petani, pekerja kebun kelapa sawit ($p = 0,011$) dan pembuka vegetasi atau hutan ($p = 0,020$) juga berisiko tinggi untuk terinfeksi *P. knowlesi*. Pekerja kebun kelapa sawit memiliki risiko 3,50 kali lebih besar untuk terinfeksi malaria *knowlesi*, sedangkan pembuka vegetasi atau hutan memiliki risiko 1,89 kali lebih besar untuk terinfeksi malaria *knowlesi*.¹⁶ Penelitian Grigg MJ, *et al.* dan Herdiana, *et al.* pada tahun 2016 mendapatkan hasil bahwa pekerjaan memiliki hubungan signifikan dengan kasus infeksi *P. knowlesi* ($p = 0,001$), dengan pekerjaan terkait hutan berisiko 28,87 kali lebih besar dibandingkan dengan pekerjaan tidak terkait hutan untuk terinfeksi malaria *knowlesi*.¹⁷ Berbagai literatur menyatakan

bahwa hal ini berkaitan dengan perubahan pemakaian lahan yang membuat lokasi tempat tinggal manusia semakin menepi mendekati hutan dan atau dalam hutan yang merupakan habitat *Macaca* sebagai *natural host* dan tempat perkembangbiakan nyamuk *Anopheles* betina sebagai vektor *P. knowlesi*, seperti rawa, *ground pools*, atau tempat dengan aliran air yang bergerak lambat.^{3,4,7,9,16,19}

Kondisi lingkungan lain dari jenis pekerjaan tersebut yang juga memengaruhi untuk terjadinya infeksi oleh *P. knowlesi* adalah waktu dan musim, yakni pergi ke perkebunan atau hutan pada malam hari, bermalam di hutan, atau tinggal di dalam hutan selama musim penghujan (seperti kegiatan deforestasi). Berdasarkan hasil penelitian Wardani dan Arifah tahun 2016 di Lampung, kondisi lingkungan seperti demikian dapat menimbulkan infeksi *P. knowlesi* sebanyak 53,4% dengan risiko 1,04 kali lebih besar dibandingkan dengan pekerja yang melakukan aktivitasnya di pagi hingga siang hari dan bukan di musim penghujan sebanyak 51,9%. Data ini sesuai dengan sifat nyamuk *Anopheles* yang eksofilik (istirahat di luar rumah) dan eksofagik (menggigit di dalam rumah).¹¹ Selain itu, nyamuk *Anopheles*, terutama *An. dirus* dan *An. latens* juga lebih sering menggigit pada malam hari sekitar pukul 19.00 hingga 22.00 dengan laju perkembangbiakan yang meningkat di musim penghujan.^{2,7} Pernyataan ini didukung pula oleh studi William, *et al.*, yang menyatakan bahwa terdapat korelasi antara jumlah infeksi *P. malariae/P. knowlesi* dengan curah hujan di Sabah, Malaysia pada tahun 2014;

yang dalam periode 2007-2013 jumlahnya mencapai puncak antara bulan Mei hingga Agustus.¹⁸

Faktor lingkungan seperti lokasi tempat tinggal, status endemisitas malaria, dan riwayat berdekatan dengan *Macaca* dapat menunjang penyebaran infeksi *P. knowlesi* pada kera (*M. nemestrina* dan *M. fascicularis*) dan manusia melalui vektor nyamuk *Anopheles* betina. Lokasi tempat tinggal merupakan faktor yang penting, mengingat bahwa lingkungan tempat tinggal manusia semakin mendekati daerah hunian kera dan vektor. Singh, *et al.* dalam studinya pada tahun 2013 mengenai infeksi dan deteksi *P. knowlesi* pada manusia, menyatakan bahwa nyamuk kelompok *Leucosphyrus* biasa ditemukan di dalam dan tepi hutan, sehingga populasi yang paling berisiko untuk terinfeksi *P. knowlesi* adalah orang yang tinggal, bekerja, atau bersantai di dalam hutan/tepi hutan.² Hasil studi tersebut didukung juga oleh penelitian yang dilakukan oleh Herdiana, *et al.* pada tahun 2016 di Kabupaten Aceh Besar, Indonesia periode 2014 hingga 2015. Dalam penelitiannya, didapatkan 20 kasus malaria *knowlesi* dengan 54,2% responden yang tinggal di dalam/dekat hutan. Adapun jumlah kasus responden yang paling banyak adalah yang tempat tinggalnya berjarak <1 km dari hutan (57,1%). Selain itu, dilaporkan pula sebanyak 57,8% responden tinggal di dekat sumber air (dalam radius 100 m) yang merupakan salah satu sarang nyamuk *Anopheles* betina, yakni *An. leucosphyrus* yang diketahui sebagai vektor *P. knowlesi* di perhutanan Aceh Besar.¹⁷

Tempat tinggal manusia yang semakin dekat dengan habitat *Macaca* dan vektor nyamuk *Anopheles* merupakan akibat dari maraknya penggeseran fungsi lahan yang antropogenik, seperti kegiatan deforestasi, pembuatan bendungan, pembuatan jalan, pertambangan, urbanisasi atau transmigrasi.^{7,16} Berbagai kegiatan tersebut mengubah keseimbangan lingkungan dan iklim, yang menjadi salah satu alasan Indonesia termasuk wilayah endemis untuk malaria. Afrane Yaw A., *et al.* di Afrika Timur pada tahun 2012 menjelaskan bahwa perubahan lingkungan dan iklim meliputi perubahan temperatur dan kelembapan, akan memperpendek siklus gonotropik nyamuk dari 4,6 hari menjadi 2,9 hari. Siklus ini penting untuk menggambarkan durasi perkembangbiakan nyamuk. Maka, semakin dekat lokasi tempat tinggal seseorang dengan habitat perkembangbiakan nyamuk dan hutan, akan semakin singkat siklus gonotropiknya. Perubahan iklim dan kelembapan akan berujung membuat nyamuk semakin sering untuk menggigit manusia (setiap 5 hari menjadi 3 hari). Gigitan nyamuk yang lebih sering ini akan mempermudah dan mempercepat transmisi malaria.¹⁹ Mendukung studi Afrane Yaw A., *et al.*, studi oleh Sabbatani, *et al.* mengenai kasus infeksi *P. knowlesi* di Malaysia pada tahun 2012 juga menyatakan bahwa intensitas gigitan nyamuk kelompok *An. leucosphyrus* adalah tinggi di tepi hutan (6,74%) dan sedang di dalam hutan (1,85%).²⁰

Perubahan lingkungan dan iklim terhadap transmisi zoonotik malaria oleh nyamuk *Anopheles* betina di Indonesia dapat terlihat

pada kasus malaria *knowlesi* di Provinsi Aceh. Menurut data Litbangkes, Kemenkes RI tahun 2017-2018 kasus infeksi *P. knowlesi* tertinggi di Provinsi Aceh sebanyak 78 kasus.^{9,13} Data ini didukung oleh data penyusutan hutan di Pulau Sumatera tahun 2017-2018 dalam buku "Laporan Kinerja Tahun 2019" oleh Kementerian Lingkungan Hidup dan Kehutanan RI, bahwa deforestasi kawasan hutan di Aceh adalah seluas 3.216,4 Ha dan areal penggunaan lahan seluas 4.285,8 Ha, sehingga total luas deforestasi mencapai 7.502,2 Ha.²¹ Penggundulan hutan dan perubahan penggunaan lahan ini telah mendorong vektor nyamuk *Anopheles* betina untuk memperluas jangkauan terbangnya ke area pertanian, desa, dan area hutan bekas tebangan; begitu juga dengan *Macaca* yang semakin terdorong untuk berpindah dari hutan ke area perdesaan hingga area perkotaan. Hal ini menyebabkan parasit *P. knowlesi* memiliki akses untuk memperluas jangkauan infeksi dan beradaptasi dalam sistem kekebalan tubuh manusia, menimbulkan transmisi zoonotik dengan jumlah kasus yang semakin meningkat.^{7,10,12,14,16,19,21}

Nyamuk *Anopheles* betina, terutama grup *An. leucosphyrus* sebagai vektor utama penyebaran infeksi *P. knowlesi* yang merupakan agen baru dari kasus malaria di Indonesia. Hal ini disebabkan karena sporozoit dari *P. knowlesi* tidak mampu menginvasi kelenjar air liur dari spesies nyamuk lainnya. Terdapat dua kelompok besar dari *An. leucosphyrus*, yakni kelompok *Dirus* dan kelompok *Leucosphyrus*. Kelompok *Dirus* terdiri dari *An. dirus* dan *An. cracens*

yang terletak di wilayah lebih utara dari Asia Tenggara seperti Myanmar, Thailand, Kamboja dan Vietnam; sedangkan Kelompok *Leucosphyrus* terdiri dari *An. latens*, *An. balabacensis*, dan *An. introlatus* yang biasa ditemukan di Malaysia, Singapura, Indonesia, Brunei, dan beberapa bagian dari Filipina. *An. Leucosphyrus* melakukan *blood feeding* terhadap monyet dan manusia, sedangkan *An. cracens* menunjukkan kecenderungan *blood feeding* yang lebih jelas terhadap manusia.^{4,7,10}

Infeksi *P. knowlesi* pada kera bersifat asimtomatik dan tingkat parasitemianya rendah, namun pada manusia tingkat parasitemianya menjadi sangat tinggi dan mampu berakibat fatal menjadi malaria berat hingga kematian.^{1,2,10} Dalam suatu tinjauan literatur oleh Davidson, *et al.* pada tahun 2019 mengenai berbagai penggerak ekologis dan evolusioner dari transmisi *P. knowlesi*, dijelaskan bahwa *Macaca* adalah spesies yang sangat *mobile*, sehingga sangat memungkinkan bagi *Macaca* untuk berdekatan dengan manusia; didukung dengan alokasi tempat tinggal manusia yang semakin mendekati habitat *Macaca*.¹⁰ Amir, *et al.* pada tahun 2018 juga mencatat bahwa keberadaan kera merupakan salah satu faktor risiko kuat untuk terjadinya transmisi zoonotik dari kera ke manusia.⁵ Grigg MJ, *et al.* dalam studinya juga melaporkan 148/244 kasus positif *P. knowlesi* dengan riwayat dekat *Macaca* dalam kurun waktu 4 (empat) minggu terakhir sebelum pemeriksaan.¹⁶ Hingga saat ini, beberapa studi mengatakan bahwa transmisi antar manusia dapat terjadi dalam penelitian,

dipengaruhi oleh infeksi campuran antara *P. knowlesi* dengan *Plasmodium, spp.* lainnya. Walaupun demikian, pada kenyataannya di lapangan belum ditemukan bukti bahwa transmisi tersebut dapat benar-benar terjadi.^{1,2,5,9,10,12}

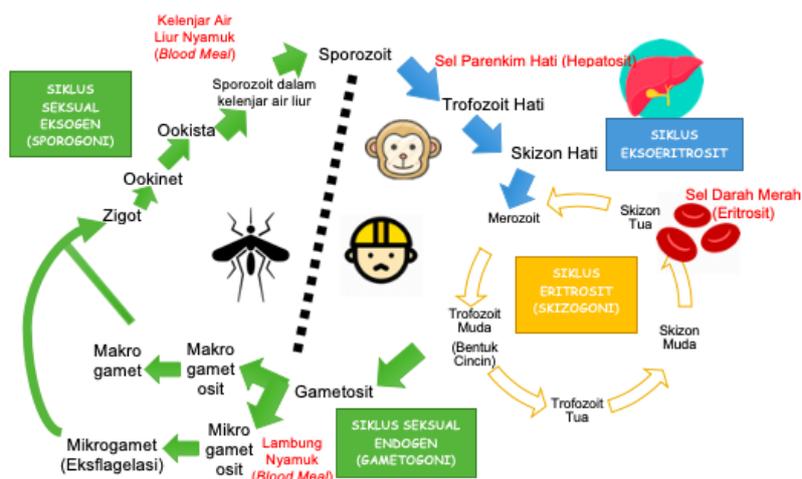
SIKLUS HIDUP

Siklus hidup parasit *P. knowlesi* melibatkan nyamuk *An. leucosphyrus* dan *An. latens* sebagai vektor dan hospes definitif, serta kera (*M. fascicularis*, *M. nemestrina*) dan manusia sebagai hospes perantara. Di dalam tubuh nyamuk, parasit akan mengalami fase seksual eksogen/ membentuk sporozoit (sporogoni), sedangkan di dalam tubuh kera dan manusia, parasit akan mengalami fase aseksual/membentuk skizon (skizogoni) dan fase seksual endogen/membentuk gamet (gametogoni) (Gambar 3).^{7,22,23}

Siklus hidup *P. knowlesi* secara umum sama seperti spesies *Plasmodium* lainnya, hanya terdapat sedikit perbedaan, seperti lama waktu suatu fase dalam siklus. Pada *P. knowlesi*, masa inkubasi ekstrinsik yang dibutuhkan di dalam tubuh nyamuk *Anopheles* ialah sekitar 9–10 hari dan pada suhu 25°C, kurang lebih sama dengan *P. malariae*; keduanya merupakan agen yang berumur panjang. Memasuki tubuh hospes perantara, *P. knowlesi* pertama-tama akan mengalami siklus eksoeritrosit di organ hati dan hanya akan membentuk sporozoit yang langsung aktif di dalam hepatosit; hipnozoit tidak dibentuk. Hal ini berarti bahwa *P. knowlesi* tidak dapat menimbulkan kekambuhan/ *relaps*. Kemudian, parasit akan memasuki siklus

eritrosit, yakni di dalam sel darah merah. Siklus eritrosit pada *P. knowlesi* berlangsung paling singkat, yaitu setiap 24 jam. Ketika siklus eritrosit inilah, gejala klinis pada pasien mulai muncul dan membentuk pola demam. Pada *P. knowlesi*, pola demam yang terbentuk adalah demam *quotidian* (tiap 24 jam).

Pembentukan gametosit akan terjadi setelah beberapa kali mengalami siklus aseksual (sprogoni), sekitar 3-5 kali. Pembentukan gametosit *P. knowlesi* berjalan dalam waktu relatif lambat, yakni selama kurang lebih 48 jam.^{2,6,7}



Gambar 3. Siklus hidup *P. knowlesi*^{7,22,23}

MORFOLOGI

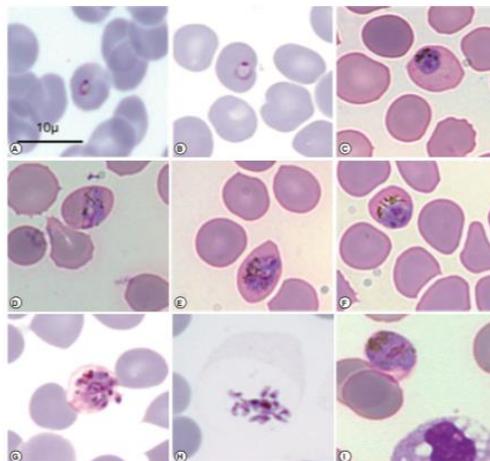
Plasmodium knowlesi memiliki morfologi yang sangat mirip dengan parasit *Plasmodium* lainnya, sehingga sulit untuk dibedakan apabila hanya mengandalkan pemeriksaan mikroskopis yang mengamati preparat apusan darah. Pada pemeriksaan apusan darah, terdapat 3 (tiga) stadium yang dapat diidentifikasi, yakni stadium trofozoit, skizon, dan gametosit.^{1,2,7,24}

Stadium trofozoit muda *P. knowlesi* sangat mirip dengan *P. falciparum*, sedangkan untuk stadium lainnya mirip dengan *P. malariae*. Stadium gametosit *P. knowlesi* jarang ditemukan (hanya sekitar 40%) karena dipengaruhi oleh pembentukan gametosit yang terjadi belakangan, yakni setelah

melewati 3-5 siklus eritrosit; ditambah lagi perkembangan gametosit yang terjadi dalam waktu cukup lama sekitar 48 jam untuk matang dalam eritrosit. Bila pasien terlambat diterapi, barulah gametosit ini akan terbentuk dan dapat ditemukan dalam pemeriksaan apusan darah. Oleh karena semua kemiripan ini dan untuk mengurangi terjadinya kesalahan diagnosis, dalam pemeriksaan mikroskopis apabila ditemukan parasit *P. malariae*, maka akan ditulis sebagai "*P. malariae/ P. knowlesi*". Saat ini, pemeriksaan tambahan dengan teknik molekuler seperti PCR, dapat digunakan untuk mendeteksi spesies parasit malaria dengan lebih akurat dan pasti.^{1,2,7,24}

Tabel 1. Deskripsi Morfologi Stadium *P. knowlesi*⁷

Ciri-ciri	Stadium Trofozoit			Stadium Skizon	Stadium Gametosit
	Muda	Lanjut	Tua		
Keberadaan dalam preparat apusan darah tepi pasien	100% Ada	100% Ada	100% Ada	80% Ada	40% Ada
Jumlah dalam eritrosit	Biasanya 1 (maks. 3)	Biasanya 1 (maks. 3)	Biasanya 1 (maks. 3)	1	1
Ukuran eritrosit	Tidak Membesar	Tidak Membesar	Tidak Membesar	Tidak Membesar	Tidak Membesar
Bentuk parasit	<i>Ring-form</i>	<i>Ring-form</i>	<i>Ring-form</i>	Bulat	Bulat
Sitoplasma parasit	<i>Ring-form</i> dengan vakuola	<i>Ring-form</i> dengan vakuola, padat, & amuboid (tidak teratur)	<i>Ring-form</i> dengan vakuola mengecil & sitoplasma memadat	Banyak merozoit	Mikrogamet: pink-ungu Makrogamet: kebiruan
Kromatin inti	Berupa 1 titik, bisa 2 titik dengan letak berlawanan (pada 38% apusan darah tepi)	Berupa 1 titik (ukuran membesar)	Inti jelas dan menyolok	Inti membelah menjadi 16 merozoit yang tersusun seperti anggur	Mikrogamet: besar, gelap, dan tersebar Makrogamet: padat, berwarna pink, letak di perifer
Pigmen malaria	Tidak ada	Sedikit/ tidak ada	Nampak sebagai butiran halus berwarna cokelat	Banyak, bergerombol, & padat	Berwarna cokelat gelap dan tersebar
Lainnya	Kromatin tambahan di dalam vakuola & bercorak	Membentuk pita/ <i>band-form</i> (60%)	Membentuk pita/ <i>band-form</i> (60%)	Titik Mulligan (halus & tidak teratur)	-



Gambar 4. Morfologi *P. knowlesi* pada berbagai stadium dengan pewarnaan May-Grunwald Giemsa
Ket: A,B: trofozoit muda; C: trofozoit tua; D: trofozoit matur; E, F, G: skizon; H: merozoit; I: gametosit¹

PERJALANAN PENYAKIT DAN GEJALA KLINIS MALARIA KNOWLESI

Malaria *knowlesi* bersifat kronik dan simtomatik, namun memiliki gejala yang tidak spesifik (atipikal). Terdapat trias infeksi *P. knowlesi*, yaitu riwayat berkunjung atau beraktivitas di hutan, berkontak dengan kera, dan kadar parasit $>5000/\mu\text{l}$. Masa inkubasi intrinsik dari *P. knowlesi* adalah 11 hari.^{1,7}

Demam merupakan gejala utama pada malaria. Demam pada malaria *knowlesi* dimulai dengan fase menggigil selama 4-5 hari yang disertai dengan gejala atipikal seperti sakit kepala, penurunan nafsu makan, lemah, nyeri otot dan sendi (*myalgia*), takikardia, takipneu, dan gangguan saluran pencernaan (nyeri perut, mual, dan muntah). Adapun puncak demam terjadi setiap kali skizon baru ruptur dan mengeluarkan banyak merozoit untuk menginvasi eritrosit lainnya. Gejala lain seperti hepatomegali dan splenomegali jarang ditemukan, masing-masing hanya sebesar 25-40% kasus dan 15-33% kasus.^{2,7}

MALARIA BERAT PADA MALARIA KNOWLESI

Malaria berat pada malaria *knowlesi* terjadi \pm 5-10% kasus, ditandai dengan hiperparasitemia oleh karena kemampuan *P. knowlesi* menginvasi eritrosit muda dan tua. *Case fatality rate* (CFR) dari malaria berat pada malaria *knowlesi* adalah sebesar 1,8%.⁷ Kriteria diagnosis untuk malaria berat oleh infeksi *P. knowlesi* adalah didapatkan stadium aseksual parasit dengan minimal satu dari manifestasi klinis seperti: perubahan kesadaran (*Glasgow Coma Scale* <11 pada dewa-

sa, Blantyre <3 pada anak), kelemahan otot (tidak dapat duduk, tidak dapat berdiri atau berjalan tanpa bantuan), kejang berulang >2 episode dalam 24 jam, asidosis metabolik (bikarbonat plasma <15 mmol/L), edema paru (menurut gambaran radiologi atau SaO_2 $<92\%$ dan laju napas >30 kali/menit), gagal sirkulasi atau syok dengan *Capillary Refill Time* >3 detik dan tekanan sistolik <80 mmHg (pada anak tekanan sistolik dapat <70 mmHg), *jaundice* (bilirubin >3 mg/dL dan kepadatan parasit $>20.000/\mu\text{L}$), perdarahan spontan abnormal, hipoglikemia (gula darah <40 mg%), anemia berat pada anak <12 tahun (endemis tinggi: Hb <5 g/dL, Ht $<15\%$; endemis sedang-rendah: Hb <7 g/dL, Ht $<21\%$) dan pada dewasa Hb <7 g/dL atau Ht $<21\%$, hiperparasitemia (parasit $>2\%$ eritrosit atau 100.000 parasit/ μL pada daerah endemis rendah atau $>5\%$ eritrosit atau >250.000 parasit/ μL pada daerah endemis tinggi), hiperlaktemia (asam laktat >5 mmol/L), dan gangguan fungsi ginjal (keratin serum >3 mg/dL atau ureum darah >20 mmol/L).²⁵ Beberapa komplikasi dari malaria berat juga dapat muncul, seperti malaria serebral, *acute kidney injury*, *black water fever*, dan hipotensi refrakter.^{7,26} Pada penderita tersangka malaria berat, terapi harus segera diberikan berdasarkan hasil pemeriksaan *Rapid Diagnostic Test* (RDT).²⁵

DIAGNOSIS

Anamnesis, pemeriksaan fisik, dan pemeriksaan penunjang yang baik dan terstruktur penting untuk mendiagnosis malaria *knowlesi* dengan tepat. Melalui

anamnesis, klinisi dapat menemukan keluhan berupa demam, menggigil, atau berkeringat; diikuti sakit kepala, mual, muntah, diare serta nyeri otot. Demam merupakan gejala utama dari malaria, dan harus selalu ditanyakan riwayat berkunjung ke daerah endemis malaria. Perlu juga untuk menanyakan riwayat sakit malaria, riwayat minum obat malaria dan riwayat tinggal di daerah fokus atau endemis tinggi malaria.²⁵

Melalui pemeriksaan fisik, didapatkan peningkatan suhu tubuh aksiler ($\geq 37,5^{\circ}\text{C}$), takikardia, takipneu, dan gangguan saluran pencernaan (nyeri perut, mual, dan muntah).^{2,7} Anamnesis dan pemeriksaan fisik saja tidak cukup untuk menegakkan diagnosis malaria *knowlesi*, dikarenakan gejala klinis yang atipikal. Oleh karena itu, dibutuhkan pemeriksaan penunjang, seperti pemeriksaan mikroskopis.^{3,27}

Pemeriksaan mikroskopis merupakan teknik yang relatif murah, cepat, bersifat kuantitatif dan sensitif, serta merupakan “gold standard” untuk menegakkan diagnosis malaria dan menentukan spesies parasit.^{1,2,5-7} Sebelum melakukan pemeriksaan mikroskopis, perlu membuat sediaan apusan darah tebal dan tipis terlebih dahulu. Apusan darah tebal bertujuan untuk menemukan parasit *Plasmodium* (tanda mutlak penderita malaria), sedangkan apusan darah tipis bertujuan untuk mengidentifikasi spesies *Plasmodium* spesifik.^{1,2,25} *Plasmodium* spp. dibedakan per stadium (stadium trofozoit, skizon, dan gametosit) berdasarkan morfologi masing-masing parasit. *P. knowlesi* sulit untuk diidentifikasi dan dibedakan dengan *Plasmo-*

dium spp. lainnya karena memiliki morfologi yang sangat mirip dan tidak khas, terutama dengan *P. malariae*. Oleh karena itu, untuk menghindari kesalahan penetapan diagnosis, WHO merekomendasikan untuk daerah endemis *P. knowlesi*, setiap kasus infeksi positif (+) *P. malariae*, sebaiknya dilaporkan sebagai “infeksi positif (+) malaria *P. malariae/P. knowlesi*”.^{1,2,5,6,18}

Selain pemeriksaan mikroskopis yang kurang sensitif dan spesifik untuk *P. knowlesi*, terdapat teknik pemeriksaan laboratorium lain, seperti tes diagnosis cepat RDT. RDT adalah metode berbasis imunokromatografi pada kertas *nitrocellulose* untuk mendeteksi antigen parasit malaria. Tes ini bersifat cepat ($\pm 15-30$ menit), mudah, dan murah untuk dilakukan, serta dapat dilakukan di berbagai tempat, bahkan di daerah perdesaan yang tidak memiliki listrik atau laboratorium.²⁵ RDT mengandung antibodi monoklonal yang spesifik terhadap antigen/protein tertentu dari setiap spesies parasit *Plasmodium*, misalnya untuk *pvLDH* pada *P. vivax*, *pfLDH* dan *HRP-2* pada *P. falciparum*, atau *LDH* dan *Aldolase* pada semua jenis parasit *Plasmodium* (“*pan-malarial antibodies*”).

Saat ini, OptiMAL-IT merupakan RDT pertama yang dapat mendeteksi *P. knowlesi*. Walaupun demikian, alat ini masih sering salah mengidentifikasinya menjadi *P. falciparum* karena *HRP-2* dapat bereaksi silang dengan *P. knowlesi*. OptiMAL-IT juga memiliki sensitivitas yang cukup rendah untuk mendeteksi *P. knowlesi*, dengan rentang 32%-72%. RDT lainnya seperti BinaxNow yang mengukur antibodi terhadap *nonspecific pan*

malaria aldolase, Paramax-3 dan *Entebe Malaria Cassette* yang spesifik untuk antigen *lactate dehydrogenase* pada *P. vivax*; dapat pula bereaksi silang dengan *P. knowlesi*. Oleh karena inilah, penggunaan RDT dalam mendiagnosis *P. knowlesi* masih belum banyak diaplikasikan, serta memerlukan studi lebih lanjut.^{2,5,7,8,28}

Setiap diagnosis infeksi positif (+) malaria *knowlesi* dari pemeriksaan mikroskopis dan RDT harus dipastikan lagi dengan teknik molekuler, yaitu dengan PCR. Saat ini, PCR merupakan metode yang paling akurat, sensitif dan spesifik untuk menetapkan diagnosis malaria, terutama untuk malaria *knowlesi*.^{1,2,5,7,8}

Beberapa teknik PCR untuk mendeteksi *P. knowlesi* adalah *Nested PCR (N-PCR)*. Teknik tersebut dapat mendeteksi gen 18S rRNA pada *P. knowlesi* dalam jumlah parasit yang sangat sedikit hingga 1 parasit/ μ L darah. Terdapat berbagai macam primer yang didesain oleh peneliti untuk mengamplifikasi gen tersebut, salah satunya adalah primer yang didesain oleh Singh, *et al.* Pertama, gen 18S rRNA akan diamplifikasi oleh *genus-specific primers* (rPLU1 dan rPLU5) untuk menghasilkan *strand* DNA spesifik yang diinginkan (*amplicon*). *Amplicon* tersebut kemudian akan melewati proses amplifikasi putaran kedua oleh *species-specific primers* untuk mengidentifikasi spesies *Plasmodium*. *Species-specific primers* untuk *P. knowlesi* adalah Pmk8 dan Pmkr9. Metode *N-PCR* dapat dikatakan sebagai *molecular gold standard* dalam mendiagnosis malaria, namun metode ini masih memiliki beberapa

kekurangan dalam mendeteksi *Plasmodium spp.* Beberapa kekurangan tersebut antara lain diperlukan reagen dan bahan sekali pakai lainnya dalam jumlah yang cukup banyak, serta memerlukan waktu dan tenaga kerja yang ahli dalam bidang PCR untuk mencegah terjadinya *human error* dan kontaminasi.^{2,7,24,28}

Selain *N-PCR*, teknik PCR lain seperti *Loop-Mediated Isothermal Amplification (LAMP)* juga mudah digunakan, sensitif dan spesifik, cepat ($\pm 1-1,5$ jam), murah, serta tidak memerlukan keahlian khusus untuk menjalankannya. LAMP memiliki sensitivitas yang sangat tinggi terhadap *P. knowlesi*, *P. falciparum*, dan *P. vivax*; namun kontaminasi silang masih dapat terjadi. Meskipun teknik molekuler PCR saat ini banyak dipakai untuk konfirmasi *P. knowlesi*, pada prakteknya penggunaan PCR masih terbatas dan prosedur pemeriksaannya panjang. Adapun teknik PCR yang paling ideal untuk menegakkan diagnosis malaria belum ditemukan, dan memerlukan studi lebih lanjut.⁵

Kemenkes RI dalam buku saku tentang "Tatalaksana Kasus Malaria" tahun 2019, memaparkan langkah standar untuk mendiagnosis malaria.²⁵ Berikut standar diagnosis malaria:

- a. Setiap individu yang berdomisili di daerah endemis malaria dan menderita demam atau memiliki riwayat demam dalam 48 jam terakhir atau tampak anemia, wajib untuk dicurigai menderita malaria tanpa mengesampingkan penyebab demam yang lain.
- b. Setiap individu yang berdomisili di daerah yang bukan endemis malaria yang

menderita demam atau terdapat riwayat demam dalam 7 hari terakhir serta memiliki risiko tertular malaria, wajib untuk dicurigai menderita malaria. Risiko tertular malaria termasuk: riwayat berpergian ke daerah endemis malaria atau adanya kunjungan individu dari daerah endemis malaria di lingkungan tempat tinggal penderita, atau memiliki riwayat transfusi darah.

- c. Setiap individu yang diduga menderita malaria harus melakukan pemeriksaan darah untuk diagnosis malaria dengan menggunakan mikroskop atau RDT.
- d. Pengobatan yang cepat terhadap malaria dapat diberikan jika hasil diagnosis malaria bisa segera didapatkan (<24 jam), terhitung sejak pasien memeriksakan diri.

TERAPI ANTIMALARIA PADA MALARIA *KNOWLESI*

Secara umum, malaria *knowlesi* dapat diterapi dengan semua jenis obat antimalaria. Infeksi *P. knowlesi* dapat menimbulkan malaria berat hingga kematian, terasosiasi dengan siklus hidupnya yang sangat cepat dan menimbulkan parasitemia yang sangat tinggi pada manusia. *P. knowlesi* dapat menginvasi semua jenis eritrosit, serta cenderung menyebabkan infeksi campuran dengan *Plasmodium spp.* lainnya sehingga memicu kerusakan multiorgan. Maka, WHO dalam panduan terapi malaria menyebut 4 (empat) prinsip terapi: penegakkan diagnosis malaria dan terapi dilakukan sesegera mungkin, penggunaan agen antimalaria secara rasional, terapi kombinasi, dan

penghitungan dosis sesuai berdasarkan berat badan.⁵

Rekomendasi WHO untuk pasien dewasa (kecuali wanita hamil trimester I) dan anak-anak dengan malaria *knowlesi* tanpa komplikasi di area infeksi rentan terhadap antimalaria golongan klorokuin adalah pemberian ACT (*Artemisin-based Combination Therapy*) atau klorokuin. Sementara untuk area infeksi resisten terhadap antimalaria golongan klorokuin, pada pasien dewasa (kecuali wanita hamil trimester I) dan anak-anak dengan malaria *knowlesi* tanpa komplikasi dapat diberikan ACT saja.²⁶

Grigg MJ, *et al.* pada tahun 2016 melakukan uji coba terkontrol secara acak (*Randomized Controlled Trial*) dengan label terbuka di Sabah, Malaysia, untuk membandingkan penggunaan antimalaria artesunat-mefloquine dengan klorokuin untuk terapi malaria *knowlesi* tanpa komplikasi. Dalam studinya didapatkan hasil bahwa kombinasi artesunat-mefloquine sangat efektif dibandingkan dengan klorokuin, dengan *parasite clearance* yang lebih cepat (artesunat-mefloquine dalam 18 jam, klorokuin dalam 24 jam; $p < 0,0001$) dan *fever clearance* yang lebih cepat pula (artesunat-mefloquine dalam 11,5 jam, klorokuin dalam 14,8 jam; $p = 0,034$). Respon terapi ini memperlihatkan keuntungan signifikan dari penggunaan kombinasi artesunat-mefloquine dibandingkan monoterapi klorokuin, serta mendukung kebijakan pengobatan dengan ACT untuk *Plasmodium spp.* di area ko-endemik.²⁹ Berdasarkan buku saku "Tatalaksana Kasus Malaria" tahun 2019, pengobatan malaria

knowlesi tanpa komplikasi di Indonesia sama dengan malaria *falciparum* tanpa komplikasi, yaitu menggunakan DHP (*Dihydroartemisinin-Piperakuin*) dan primakuin. Kombinasi kedua obat ini diharapkan dapat meningkatkan

efektifitas dan mencegah resistensi terapi terhadap *P. knowlesi*.²⁵ Adapun dosis DHP dan primakuin diberikan berdasarkan berat badan atau usia apabila penimbangan berat badan tidak dapat dilakukan (Gambar 5).

Hari	Jenis obat	Jumlah tablet per hari menurut berat badan								
		≤5 kg	>5-6 kg	>6-10 kg	>10-17 kg	>17-30 kg	>30-40 kg	>40-60 kg	>60-80 kg	>80 kg
		0-1 bulan	2-<6 bulan	6-12 bulan	<5 tahun	5-9 tahun	10-14 tahun	≥15 tahun	≥15 tahun	≥15 tahun
1-3	DHP	½	½	½	1	1½	2	3	4	5
1	Primakuin	-	-	¼	¼	½	¾	1	1	1

Gambar 5. Terapi malaria *knowlesi* (dan *falciparum*) menurut berat badan dan usia dengan DHP dan Primakuin²⁵

Studi terbaru pada tahun 2020 oleh Lubis, *et al.*, melakukan perbandingan prospektif antara penggunaan DHP dengan *Artemeter-Lumefantrine* (AL) untuk mengobati malaria *falciparum* tanpa komplikasi di kabupaten Batubara, Langkat, dan Nias Selatan di provinsi Sumatera Utara. Dipilih pasien demam berusia >6 bulan dengan malaria *falciparum* tanpa komplikasi secara acak lalu diberikan kombinasi DHP atau AL dengan primakuin dosis tunggal lalu diikuti selama 42 hari. Kedua preparat dapat ditoleransi dengan baik, dan perbaikan klinis cepat pada semua responden untuk parasitemia awal. Hanya pada beberapa individu, infeksi *P. falciparum* dan *P. malariae* dapat bertahan.³⁰

Infeksi *P. knowlesi* dapat memburuk menjadi malaria berat. Pada kasus ini, penderita wajib ditangani di RS atau puskesmas perawatan dengan fasilitas lengkap untuk terapi dengan injeksi artesunat (per IV), kemudian dilanjutkan dengan pemberian DHP

per oral.²⁵ WHO juga merekomendasikan hal yang serupa, bahwa pada pasien dewasa dan anak (termasuk pada bayi, ibu hamil trimester I-III, dan ibu menyusui) dengan malaria berat diberikan injeksi parenteral artesunat (per IV atau IM) minimal selama 24 jam. Injeksi diberikan hingga pasien dapat mentoleransi terapi per oral, yaitu dengan ACT selama 3 hari, baik untuk pasien dewasa dan anak.²⁶

SIMPULAN

Malaria *knowlesi* disebabkan oleh parasit *P. knowlesi* yang secara alami menginfeksi *Macaca* dan menularkan secara zoonotik kepada manusia lewat gigitan vektor nyamuk *Anopheles* betina. Jumlah kasus malaria *knowlesi* terus meningkat dan meluas hingga ke sebagian besar negara di Asia Tenggara. Pria berusia dewasa dan produktif cenderung mudah terinfeksi oleh *P. knowlesi*, karena memiliki asosiasi yang cukup kuat dengan jenis pekerjaan berisiko dalam bidang agrikultur dan perhutanan, terutama kegiatan

deforestasi dan penggantian penggunaan lahan yang menyebabkan manusia semakin dekat dengan habitat *Macaca* dan nyamuk *Anopheles* betina. Pemahaman dan pengendalian faktor risiko individu dan lingkungan ini menjadi penting, untuk mengendalikan perluasan transmisi zoonotik dari *P. knowlesi*.

Siklus hidup *P. knowlesi* sangat pendek, disebabkan oleh siklus eritrosit yang berlangsung setiap 24 jam (demam kuotidian). *Plasmodium knowlesi* cenderung untuk menginvasi semua jenis eritrosit. Bila tidak segera didiagnosis dan diterapi, malaria *knowlesi* dapat berkembang menimbulkan malaria berat hingga kematian.

Penegakkan diagnosis malaria *knowlesi* meliputi anamnesis, pemeriksaan fisik, hingga pemeriksaan penunjang. Saat ini, PCR merupakan metode yang paling akurat untuk mendiagnosis malaria *knowlesi*, namun teknik yang paling ideal masih terus dipertimbangkan dan dipelajari. Malaria *knowlesi* dapat diterapi dengan hampir semua golongan obat anti-malaria, sesuai dengan indikasinya. Walaupun demikian, pengobatan terhadap malaria *knowlesi* tetap harus dilakukan sesegera mungkin, untuk mencegah progresivitas yang cepat dari penyakit.

DAFTAR PUSTAKA

1. Wesolowski R, Wozniak A, Mila-Kierzenkowska C, Szewczyk-Golec K. Plasmodium knowlesi as a threat to global public health. Korean J Parasitol. 2015 Oct;53(5):575–81.
2. Singh B, Daneshvar C. Human infections and detection of Plasmodium knowlesi. Clin Microbiol Rev. 2013 Apr;26(2):165–84.
3. Nurmaulina W. Hubungan pengetahuan, sikap, dan perilaku penderita malaria falciparum dengan derajat infeksi di wilayah kerja Puskesmas Hanura Kecamatan Teluk Pandan Kabupaten Pesawaran Provinsi Lampung. 2017;
4. Abeyasinghe R. Plasmodium knowlesi current status and the request for review by an Evidence Review Group. Malaria Policy Advisory Committee; 2016 Sep 14; Geneva, Switzerland.
5. Amir A, Cheong FW, de Silva JR, Wee Kent Liew J, Ling Lau Y. Plasmodium knowlesi malaria: current research perspectives. Infect Drug Resist. 2018;11:1145–55.
6. Ompusunggu S, Dewi RM, Yuliawaty R, Sihite BA, Ekowatiningsih R, Siswantoro H, et al. Penemuan baru Plasmodium knowlesi pada manusia di Kalimantan Tengah. Bul Penelit Kesehat. 2015 Jun;4(2):63–76.
7. Asmara IGY. Infection of Plasmodium knowlesi malaria in human. J Penyakit Dalam Indones. 2018 Oct;5(4):200–8.
8. Moyes CL, Henry AJ, Golding N, Huang Z, Singh B, Baird JK, et al. Defining the geographical range of the Plasmodium knowlesi reservoir. PLoS Negl Trop Dis. 2014 Mar;8(3):e2780.
9. Hutagalung J. Identification of genotyping Plasmodium knowlesi isolate from stored samples. 2019 Mar 26.
10. Davidson G, Chua TH, Cook A, Speldewinde P, Weinstein P. Defining the ecological and evolutionary drivers of Plasmodium knowlesi transmission within a multi-scale framework. Malar J. 2019;18:66.
11. Wardani DWSR, Arifah N. Hubungan antara faktor individu dan faktor lingkungan dengan kejadian malaria. Majority. 2016 Feb;5(1):86.
12. Barber BE, William T, Dhararaj P, Anderios F, Grigg MJ, Yeo TW, et al. Epidemiology of Plasmodium knowlesi malaria in North-East Sabah, Malaysia: family clusters and wide age distribution. Malar J. 11:401.
13. Kementerian Kesehatan RI. Situasi terkini perkembangan program pengendalian malaria di Indonesia Tahun 2018. Kementerian Kesehatan RI; 2018.
14. Lubis IND, Wijaya H, Lubis M, Lubis CP, Divis PCS, Beshir KB, et al. Contribution of Plasmodium knowlesi to multispecies human malaria infections in North Sumatera, Indonesia. J Infect Dis. 2017;215: 1148–55.

15. Paisal, Indriyati L. Gambaran Plasmodium knowlesi pada manusia. *J Epidemiol.* 2014 Desember;5(2):87–94.
16. Grigg MJ, Cox J, William T, Jelip J, Fornace KM, Brock PM, et al. Individual-level factors associated with the risk of acquiring human Plasmodium knowlesi malaria in Malaysia: a case-control study. *Lancet Planet Health* 2017. 2017 Jun;1:97–104.
17. Herdiana H, Cotter C, Zelman BW, Coutrier FN, Zarlinda I, Zelman BW, et al. Malaria risk factor assessment using active and passive surveillance data from Aceh Besar, Indonesia, a low endemic, malaria elimination setting with Plasmodium knowlesi, Plasmodium vivax, and Plasmodium falciparum. *Malar J.* 2016;15:468.
18. William T, Jelip J, Menon J, Anderios F, Mohammad R, Mohammad TAA, et al. Changing epidemiology of malaria in Sabah, Malaysia: increasing incidence of Plasmodium knowlesi. *Malar J.* 2014;13:390.
19. Afrane YA, Githeko AK, Yan G. The ecology of Anopheles mosquitoes under climate change: Case studies from the effects of environmental changes in East Africa Highlands. *Ann N Acad Sci.* 2012 Feb;1294:204–10.
20. Sabbatani S, Fiorino S, Manfredi R. Plasmodium knowlesi: from Malaysia, a novel health care threat. *Infez Med.* 2012;1:5–11.
21. Kementerian Lingkungan Hidup dan Kehutanan. Laporan kinerja tahun 2019. Kementerian Lingkungan Hidup dan Kehutanan; 2020. 22 p.
22. Malaria. DPDx-laboratory identification of parasites of public health concern. 2020.
23. Sutanto I, Ismid IS, Sjarifuddin PK, Sungkar S. Buku ajar parasitologi kedokteran. 4th ed. Jakarta, Indonesia: Badan Penerbit Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia; 2009.
24. Jeremiah S, Janagond AB, Parija SC. Challenges in diagnosis of Plasmodium knowlesi infections. *Trop Parasitol.* 2014;4(1):25–30.
25. Kementerian Kesehatan RI. Buku saku tatalaksana kasus malaria. Kementerian Kesehatan RI; 2019.
26. World Health Organization. Guidelines for the treatment of malaria. 3rd edition. Geneva, Switzerland: World Health Organization; 2015.
27. Setiani NRW. Gambaran klinis dan tatalaksana pasien rawat inap malaria falciparum di RSUP Dr. Kariadi Semarang Periode 2009 - 2013. 2014;
28. Malaria: Laboratory Diagnosis [Internet]. Integrated surveillance and control programme for West Nile virus and malaria in Greece. Available from: <http://www.malwest.gr/en-us/malaria/informationforhealthcareprofessionals/laboratorydiagnosis.aspx>
29. Grigg MJ, William T, Menon J, Dhararaj P, Barber BE, Wilkes CS, et al. Artesunate-mefloquine versus chloroquine for treatment of uncomplicated Plasmodium knowlesi malaria in Malaysia (ACT KNOW): an open-label, randomised controlled trial. *Lancet Infect Dis.* 2016 Feb;16(2):180–8.
30. Lubis IND, Wijaya H, Lubis M, Lubis CP, Beshir KB, Staedke SG, et al. Recurrence of Plasmodium malariae and P. falciparum following treatment of uncomplicated malaria in North Sumatera with dihydroartemisinin-piperazine or artemether-lumefantrine. 2020;