

# JOURNAL READING

Deaths From *Plasmodium knowlesi* Malaria: Case Series And  
Systematic Review

Presentan:  
Iksan Pratama Alam Sedayu

Pembimbing:  
dr. Soroy Lardo, Sp.PD

**Stase Ilmu Penyakit Dalam  
FK UPN Veteran Jakarta**



# PENDAHULUAN

## Introduksi

- *Plasmodium knowlesi* menyebabkan malaria parah dan fatal, dan insiden di Asia Tenggara meningkat. Faktor-faktor yang terkait dengan kematian tidak diketahui dengan jelas.

## Metode

- Semua kematian akibat malaria di Sabah, Malaysia, dari 2015 hingga 2017 diidentifikasi dari pelaporan wajib ke Departemen Kesehatan Sabah. Catatan kasus ditinjau, dan tinjauan sistematis terhadap semua ini dan semua kasus *P. knowlesi* fatal yang dilaporkan sebelumnya telah dilakukan. Angka fatalitas kasus (CFR) selama 2010-2017 dihitung dengan menggunakan data kejadian dari Departemen Kesehatan Sabah.

## Hasil & Analisis

- Enam kematian malaria terjadi di Sabah selama 2015-2017, semua dari *P. knowlesi*. Usia rata-rata adalah 40 (kisaran, 23-58) tahun; 4 kasus (67%) adalah laki-laki. Tiga (50%) memiliki komorbid kardiovaskular yang signifikan dan 1 hamil. Keterlambatan dalam pemberian terapi yang tepat berkontribusi terhadap 3 (50%) kematian. Tambahan 26 kasus fatal dimasukkan dalam tinjauan sistematis. Di antara semuanya 32 kasus, 18 (56%) adalah laki-laki; usia rata-rata adalah 56 (kisaran, 23-84) tahun. Penyakit kardiovaskular-metabolik, misdiagnosis mikroskopis, dan keterlambatan memulai pengobatan intravena diidentifikasi masing-masing dalam 11 dari 32 (34%), 26 dari 29 (90%), dan 11 dari 31 (36%) kasus. CFR keseluruhan selama 2010-2017 adalah 2,5 / 1000: 6,0 / 1000 untuk wanita dan 1,7 / 1000 untuk pria ( $P = 0,01$ ). Faktor risiko independent untuk kematian termasuk jenis kelamin perempuan (rasio odds, 2,6;  $P = 0,04$ ), dan usia  $\geq 45$  tahun (rasio odds, 4,7;  $P < 0,01$ ).

## Kesimpulan.

- Gejala lebih awal, diagnosis yang lebih cepat, dan pemberian artesunat intravena dapat menghindari hasil yang fatal, terutama pada wanita, orang dewasa, dan pasien dengan komorbiditas kardiovaskular

# Metode

## Serial Kasus

- Semua kematian malaria di Sabah dari 2015-2017 diidentifikasi dari Departemen Kesehatan Sabah. Di Sabah, admisi ke rumah sakit dan pemberitahuan ke Departemen Kesehatan wajib untuk semua kasus malaria, seperti halnya pelaporan kematian.
- Sejak 2015 juga diwajibkan mengambil sampel darah dari semua kasus malaria untuk dikirim ke laboratorium untuk konfirmasi spesies *Plasmodium* dengan PCR.

## Tinjauan Literatur Sistematis

- Dilakukan pencarian artikel di Medline, PubMed, dan Science Direct yang diterbitkan hingga Agustus 2018 dengan kata kunci "knowlesi DAN kematian, "" pengetahuan DAN kematian, "atau" pengetahuan DAN hasil, "termasuk sinonim istilah medis.
- Referensi yang dikutip dalam artikel ini juga ditinjau.

## Tingkat Fatalitas Kasus (CFR)

- CFR *Plasmodium knowlesi* di Sabah dihitung dari 2010 hingga 2017 menggunakan data kejadian malaria dan kematian dari Departemen Kesehatan Sabah.
- Laki-laki dan perempuan CFR dibandingkan menggunakan uji eksak Fisher. Regresi logistik digunakan untuk mengevaluasi usia dan jenis kelamin sebagai faktor risiko independen untuk kematian

# Hasil

## KASUS I

- Seorang wanita hamil, 32 tahun, usia kehamilan 35 minggu (G6P5) datang dengan penurunan pergerakan janin, 14 hari demam, dan 2 hari sakit perut dan dispnea intermiten.
- Pasien ini hipotensi, takikardik, hipoksik, dan takipneik. Pasien juga hiponatremia, trombositopenia, dan cedera ginjal akut (AKI).
- Pasien diintubasi, diventilasi, dan diberikan seftriakson IV, natrium bikarbonat, dan ionotropik.
- Foto toraks menunjukkan infiltrat interstitial difus konsisten dengan sindrom gangguan pernapasan akut (ARDS).
- Apusan darah yang diambil 4 jam setelah masuk dilaporkan sebagai P. knowlesi, dengan 22.400 parasit /  $\mu\text{L}$ .
- Artemeter-lumefantrine oral dan doksisisiklin diberikan, dan transfer rumah sakit tersier diatur untuk artesunat IV; Namun, pasien mengalami serangan jantung saat menunggu transfer.
- Kultur darah saat masuk adalah negatif

## KASUS II

- Seorang pekerja perkebunan kelapa sawit, laki-laki, WN Indonesia, 50 tahun
- Datang ke rumah sakit kabupaten dengan 1 minggu demam, rigor, sakit kepala, nyeri epigastrium, dan diare.
- Pemeriksaan fisik: hepatomegali (3 cm), lain-lain normal.
- Pasien menderita AKI parah, hiponatremia, dan trombositopenia.
- Apusan darah dilaporkan sebagai P. knowlesi dengan 71.939 parasit /  $\mu\text{L}$ .
- Radiografi toraks menunjukkan infiltrat interstitial umum.
- Pasien didiagnosis malaria berat dan diberikan IV artesunat, dan rencana transfer rumah sakit tersier;
- Namun, pasien meninggal dalam perjalanan.

# Hasil

## KASUS III

- Seorang wanita, 37 tahun dengan riwayat hipertensi gestasional diberikan ke rumah sakit kabupaten dengan 4 hari demam, kekakuan, nyeri epigastrium, pusing, dan muntah.
- Pasien hipotensi, takikardik, dan nyeri epigastrium.
- Diagnosis awal: dispepsia, dan pasien mendapat ranitidin, proklorperazin, dan resusitasi cairan. AKI dicatat 2 jam setelah masuk, dan ceftriaxone IV dimulai untuk dugaan sepsis.
- Dua belas jam setelah dirawat di rumah sakit, ia menjadi takipneik kesadaran berkurang (GCS 9/15) dan asidosis metabolik berat (pH arteri, 7,02; bikarbonat, 2,5 mEq / L).
- Pasien menjalani intubasi, ventilasi, dan hemodialisis dan menerima IV natrium bikarbonat dan imipenem.
- Pasien memburuk lebih lanjut pada hari ke 2, dengan [ALT] level, 426 U / L; tingkat aspartate aminotransferase [AST], 1481 U / L), asidosis metabolik, dan koagulopati (rasio normalisasi internasional [INR], 1,9; waktu protrombin, 52 detik) yang membutuhkan FFP.
- Pasien meninggal 43 jam setelah masuk.
- Apusan darah diambil sebelum kematian dilaporkan sebagai *P. malariae* dengan 2285 parasit /  $\mu$ L. Kemudian dicatat bahwa film darah masuk telah dilaporkan sebagai "*P. falciparum* 3+."
- Tidak ada pengobatan antimalaria yang diberikan. Kultur darah negatif

## KASUS IV

- Seorang pria Filipina, 32 tahun, demam selama 5 hari, batuk, dan gejala coryzal. Pasien takikardi, tetapi pemeriksaan fisik dbn. Pasien diberi cairan dan asetaminofen (parasetamol).
- Apusan darah dilaporkan sebagai "*P. malariae* I+ "dengan AKI, hiponatremia, dan trombositopenia. Artemeter-lumefantrine oral diberikan.
- Dua puluh dua jam setelah masuk, pasien mengalami hemoptisis dengan takipnea dan hipoksia. Rontgen dada menunjukkan infiltrat interstitial umum. Diagnosis *P. malariae* berat dengan ARDS dibuat dan IV artesunat dimulai.
- Hemoptisis berlanjut, USG bedside menunjukkan efusi pleura dan perikardial dan ventilasi noninvasif dimulai.
- Pada 48 jam, hemoptisis masif terjadi. Pasien memerlukan intubasi, ventilasi, dukungan inotropik, hemodialisis untuk asidosis metabolik dan uremia, transfuse RBC dan FFP. EKG menunjukkan stenosis mitral yang parah.
- Kultur darah masuk negatif. Pasien meninggal pada hari ke 4, dengan penyebab kematian malaria berat dengan pendarahan paru dan stenosis mitral

# Hasil

## KASUS V

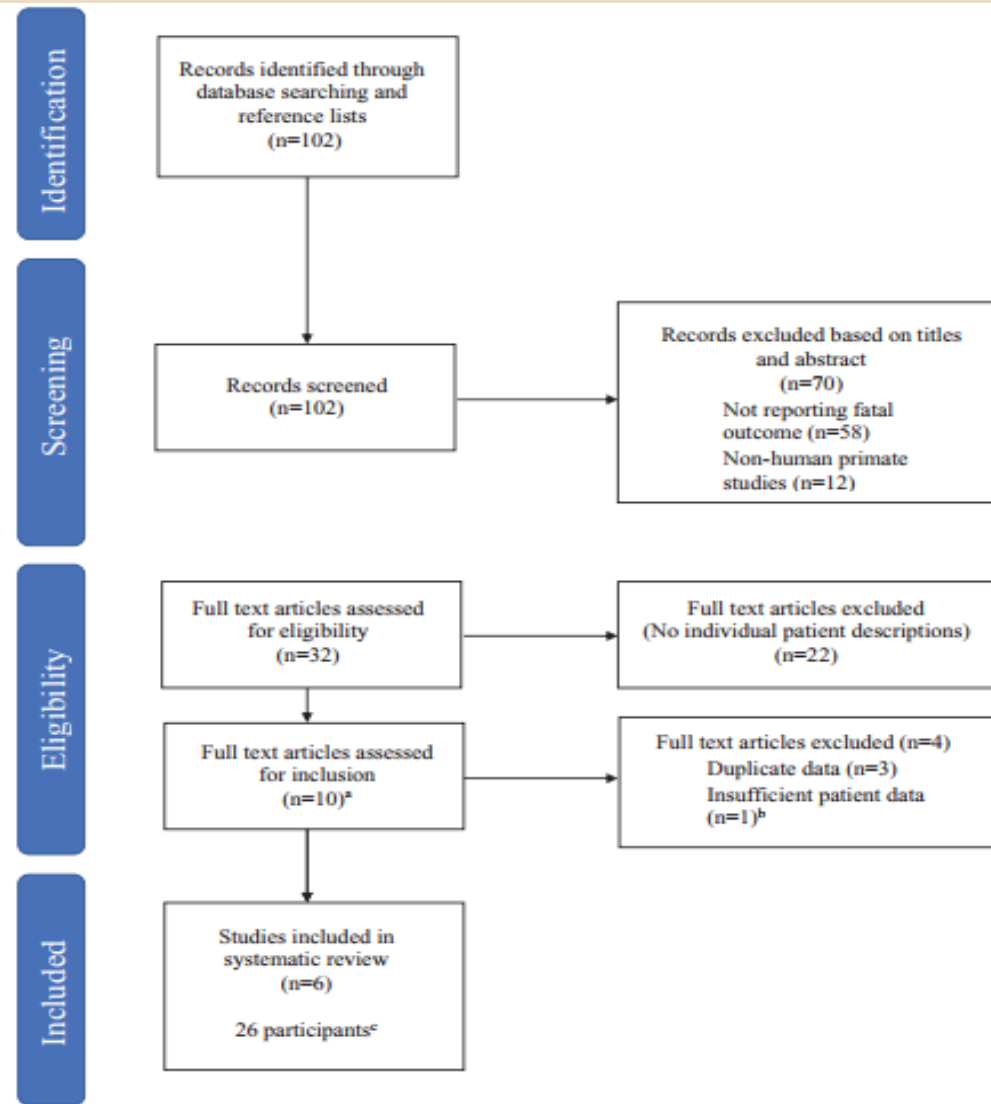
- Seorang nelayan, 42 tahun dengan obesitas, OSA, dan CHF dirujuk ke RS distrik dari klinik perifer dengan demam 9 hari, 3 hari dispnea, nyeri epigastrium, dan muntah. Apusan darah dilaporkan sebagai “malaria komplikasi dengan hiperparasitemia”; spesies Plasmodium tidak ditentukan.
- Saat masuk pasien dalam keadaan takikardi, hipotensi, dan hipoksia. EKG menunjukkan fibrilasi atrium pada 160bpm.
- Pasien diberi artesunat IV, resusitasi cairan, dan oksigen aliran tinggi.
- Pasien hiponatremik, dengan AKI, hiperglikemia, dan metabolisme kompensasi asidosis.
- Apusan darah dilaporkan sebagai “*P. malariae* 4+.”
- Pasien diintubasi, hemodialisis, insulin IV, digoksin, dan obat inotropik. Tujuh jam pascatransfer, EKG menunjukkan jantung iskemia, dan setelah 15 jam pasien meninggal.
- Kultur Darah masuk negatif.
- Penyebab kematian dicatat sebagai (1) malaria dengan hiperparasitemia, dan (2) gagal jantung terkompensasi dengan kemungkinan kardiomiopati

## KASUS VI

- Seorang pria ekspatriat, Kaukasia, 58 tahun dengan riwayat Ischemic heart disease, LBBB, hipertensi, dan fibrilasi atrium paroksismal datang ke rumah sakit swasta dengan 9 hari demam, jantung berdebar, dan kelesuan.
- Pasien dengan hipotensi, hipoksia, takipneu, anemia, hiperbilirubinemik, dan hiponatremik, dengan AKI dan asidosis metabolik
- Apusan darah dilaporkan sebagai "infeksi berat, kemungkinan *P. falciparum*." Pasien diberi ionotropik dan dipindahkan ke rumah sakit umum tersier untuk artesunat IV.
- Di sana pasien juga mendapat ceftriaxone; hidrokortison; infus insulin untuk hiperglikemia; kardioversi untuk takikardia ventrikel; dan, kemudian, intubasi, ventilasi, dan hemofiltrasi venovenous terus menerus.
- Film darah pada hari 1 dilaporkan sebagai *P. knowlesi*
- dengan 246 100 parasit /  $\mu\text{L}$ . Pada hari ke 2, ia mengalami asidosis metabolik yang memburuk (laktat, 11,7 mmol / L; pH, 7,13; bikarbonat, 10,4
- mEq / L), koagulopati (INR, 4,53), dan transaminitis (AST >4200 U / L; ALT, 1820 U / L), dengan bilirubin 247  $\mu\text{mol}$  / L, dan anuria.
- Pasien meninggal pada hari ke 3, dengan penyebab kematian tercatat sebagai malaria *knowlesi* berat dengan kegagalan multiorgan.

# Tinjauan Sistematis *P.knowlesi*

- Sepuluh artikel penelitian asli melaporkan kematian *P. knowlesi* diidentifikasi (Gambar 1).
- Tiga puluh kematian karena *P. knowlesi*-terkonfirmasi PCR dilaporkan: 19 dari Sabah dan 11 dari Sarawak, Malaysia, semua terjadi selama 2001-2014.
- Empat kematian dari Sarawak dikeluarkan dari pemeriksaan lebih lanjut karena data pasien tidak lengkap



**Figure 1.** Flow diagram of systematic review. <sup>a</sup>Four retrospective case series or studies [4, 9, 12, 14], 2 prospective observational studies [10, 11], 1 case-control study [15], 2 case reports [13, 16], and 1 review of autopsies [35]. <sup>b</sup>Four reported deaths were excluded from further review as sufficient individual patient data were not available [15]. <sup>c</sup>Nineteen deaths occurred in Sabah and 7 in Sarawak, Malaysia, all during 2001–2014.

**Table 1. Article Summary, Demographics, and Treatment**

Author	Case
Coxe-Singh et al	A1
	A2
	A3
Daneshvar et al	A4
	B1
Coxe-Singh et al	B2
William et al [1]	C1
	D1
	D2
	D3
	D4
	D5
Rajahram et al	D6
	E1
	E2
	E3
	E4
	E5
Rajahram et al	E6
	F1
	F2
	F3
	F4
	F5
	F6
Newly reported	F7
	G1
	G2
	G3
	G4
	G5
	G6
Total (%)	Median

Case	Case
A1	A1
A2	A2
A3	A3
A4	A4
B1	B1
B2	B2
C1	C1
D1	D1
D2	D2
D3	D3
D4	D4
D5	D5
D6	D6
E1	E1
E2	E2
E3	E3
E4	E4
E5	E5
E6	E6
F1	F1
F2	F2
F3	F3
F4	F4
F5	F5
F6	F6
F7	F7
G1	G1
G2	G2
G3	G3
G4	G4
G5	G5
G6	G6
Median	Median

Abbreviations: A primaquine; C, c  
 \*Diagnosed as n  
 \*Diagnosed as s  
 Blood cult  
 Abbreviati  
 senum bic  
 Plasmodi  
 \*Plasmodi

Case	Anemia	AKI	Hypoglycemia	Acidosis	Hyperparasitemia	Jaundice	Coma <sup>a</sup>	Shock	Bleeding	Respiratory Distress	Total
A1	N	Y	NR	NR	Y	Y	N	N	N	N	3
A2	N	NR	NR	NR	N	Y	N	N	N	Y	2
A3	N	NR	NR	NR	Y	Y	N	N	N	N	2
A4	N	Y	NR	NR	Y	Y	N	N	N	N	3
B1	N	Y	Y	Y	Y	Y	NR	Y	NR	Y	7
B2	N	N	N	N	Y	Y	NR	N	NR	Y	3
C1	N	NR	NR	NR	Y	NR	N	Y	N	Y	3
D1	N	Y	Y	Y	NR	Y	N	Y	N	Y	6
D2	N	Y	N	Y	NR	Y	N	Y	N	Y	5
D3	N	Y	Y	Y	NR	Y	N	Y	N	Y	6
D4	N	Y	N	N	NR	N	N	N	N	Y	2
D5	N	N	N	N	NR	N	N	Y	N	Y	2
D6	N	Y	N	N	NR	Y	N	N	N	Y	3
E1	N	Y	NR	NR	NR	NR	N	Y	NR	Y	3
E2	N	NR	NR	NR	NR	NR	N	N	N	N	0
E3	N	Y	NR	Y	NR	Y	N	Y	N	Y	5
E4	N	Y	NR	Y	NR	Y	N	N	N	Y	4
E5	N	Y	NR	Y	NR	N	N	N	N	Y	3
E6	N	NR	NR	Y	N	NR	N	N	N	N	1
F1	N	Y	NR	Y	N	Y	N	N	N	N	3
F2	N	Y	Y	Y	Y	Y	N	N	N	N	5
F3	N	Y	NR	Y	Y	Y	N	N	N	Y	5
F4	N	N	NR	Y	N	N	Y <sup>b</sup>	N	N	Y	3
F5	N	N	NR	NR	N	Y	N	N	N	N	1
F6	N	N	NR	N	NR	Y	N	Y	N	N	2
F7	N	N	NR	NR	Y	NR	N	N	N	N	1
G1	N	N	NR	NR	N	NR	N	Y	N	Y	3
G2	N	Y	NR	NR	Y	NR	N	N	N	N	2
G3	N	Y	NR	Y	NR	N	N	N	N	N	2
G4	N	Y	NR	Y	NR	N	N	Y	N	Y	4
G5	N	N	Hyper	N	N	N	N	N	N	N	0
G6	N	Y	Hyper	Y	Y	Y	N	Y	N	Y	6

Frequency, No. (%) 0/32 (0) 19/27 (70) 4/11 (36) 15/21 (71) 11/18 (61) 18/25 (72) 1/30 (3) 12/32 (38) 0 (0) 19/32 (59)

Demografi, klinis, dan detil laboratorium untuk masing-masing kasus tercantum dalam [Tablel 1–3](#), dengan kriteria keparahan pada [Tabel 4](#).



# CFR

- CFR *P. knowlesi* CFR di Sabah: 1,70 / 1000 (CI 95%, 1,66-1,75; 6/3524) selama 2015–2017.
- Pada perempuan: 3,6 / 1000 (95% CI, 3,4-3,8; 2/558), dibandingkan dengan 1,4 / 1000 (95% CI 1,3-1,4; 4/2966) pada laki-laki ( $p = 0,24$ ).
- Digabungkan dengan data yang dilaporkan sebelumnya dari 2010 hingga 2014 (6 kematian di antaranya 783 kasus *P. knowlesi* pada perempuan; 7 kematian di antara 3443 kasus pada laki-laki) [4], CFR keseluruhan selama 2010-2017 adalah 2,45 / 1000 kasus (95% CI, 2.42–2.49; 19/7750): 6.0 / 1000 (95% CI 5.9–6.1; 8/1341) untuk wanita dan 1,7 / 1000 (95% CI, 1,7-1,8; 11/6409) untuk laki-laki ( $P = 0,01$ )

# Pembahasan

- Peningkatan proporsi kasus fatal antara 2015-2017 dibandingkan dengan 2010-2014 terkait dengan penurunan malaria falciparum dan vivax di Sabah, dan peningkatan berkelanjutan dalam kasus P. knowlesi
- Semua kasus fatal adalah pada dewasa, konsisten dengan tidak adanya malaria knowlesi yang parah pada anak-anak.
- Usia yang lebih tua adalah faktor risiko mengalami malaria berat.
- Wanita lebih dari dua kali lebih mungkin meninggal akibat malaria knowlesi bahkan setelah disesuaikan dengan usia.
- Distres pernapasan dan AKI adalah komplikasi yang paling umum dalam kasus fatal.
- Nyeri perut dilaporkan sebagai faktor risiko malaria knowlesi berat.
- Hiponatremia ditemukan pada semua kasus fatal.
- Hipoglikemia terjadi pada 15% dari kasus; namun, dalam serial ini, 2 kasus hiperglikemia yang terkait dengan kematian juga terjadi.
- Komorbiditas (termasuk stenosis mitral yang berat, jantung kegagalan, dan obesitas) adalah ciri yang menonjol pada malaria knowlesi yang fatal.
- Beberapa masalah sistem kesehatan berkontribusi pada kematian dalam serial kasus yang baru dilaporkan.
- Keterbatasan penelitian ini adalah sifat retrospektif dari seri kasus, menghasilkan data yang tidak lengkap atau tidak divalidasi.

---

## Kesimpulan

Jenis kelamin wanita, usia  $\geq 45$  tahun, dan komorbiditas sebagai faktor penting yang terkait dengan malaria berat