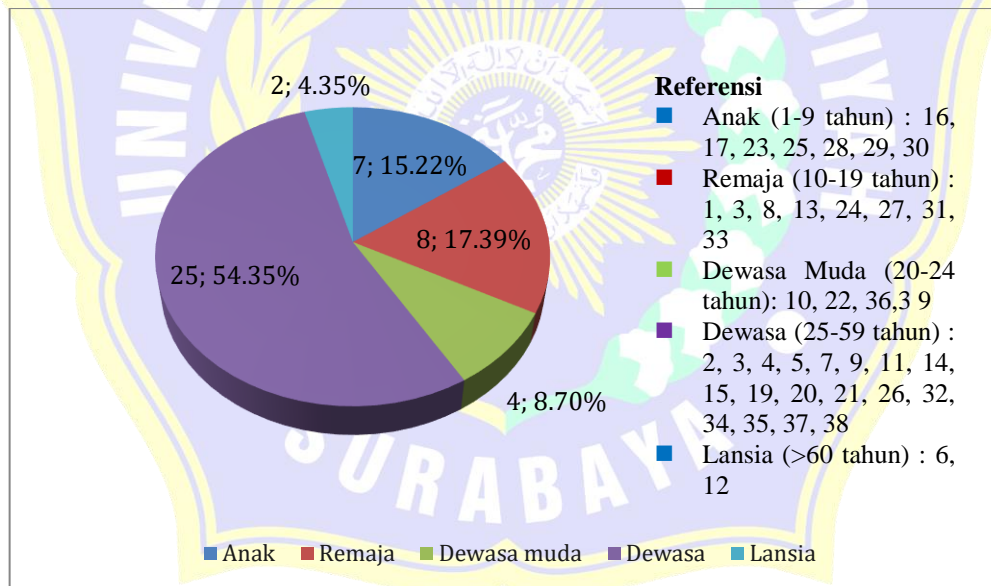


## BAB III

### HASIL

#### 3.1 Karakteristik Penderita PMNS

Karakteristik penderita PMNS dilihat dari usia dan jenis kelamin serta wilayah sumber paparan malaria. Berdasarkan kategori usia, referensi yang memenuhi syarat terdapat 35 literatur. Kategori usia dikelompokkan berdasarkan standar WHO yaitu bayi <1 tahun, anak-anak 1-9 tahun, remaja 10-19 tahun, dewasa muda 20-24 tahun, dewasa 25-59 tahun, dan lansia >60 tahun (Morbey *et al.*, 2025). Distribusi PMNS berdasarkan usia disajikan pada Gambar 3.1 di bawah ini.

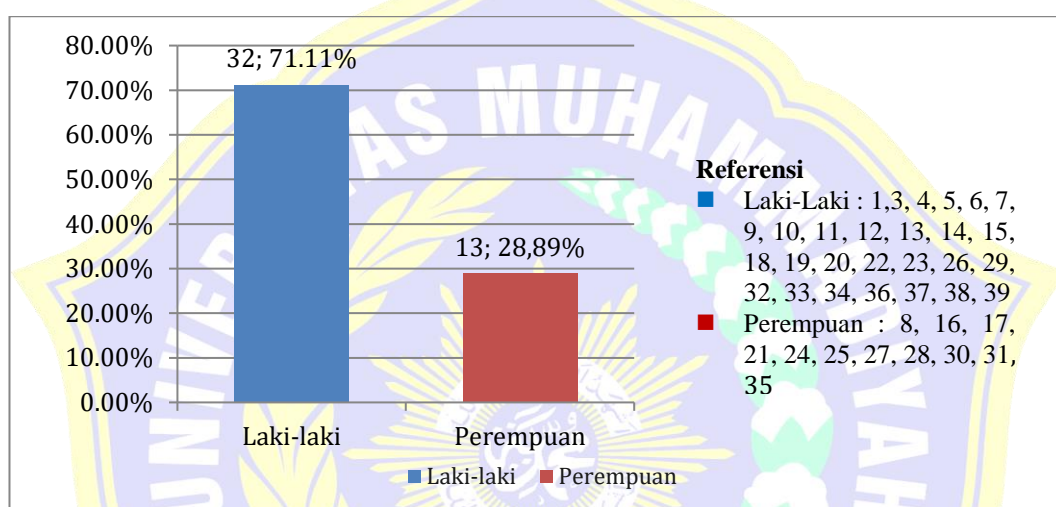


**Gambar 3.1** Penderita PMNS Berdasarkan Usia

Hasil dari analisis 46 penderita PMNS pada 35 referensi berdasarkan klasifikasi usia, menunjukkan bahwa semua usia dapat mengalami PMNS namun dengan perbedaan yang signifikan. Persentase PMNS terbanyak dialami oleh

kelompok usia dewasa (25-59 tahun) yaitu lebih dari setengah penderita mengalami PMNS (54,35%). Kemudian diikuti dengan remaja (10-19 tahun) dan anak (1-9 tahun) yang hasilnya tidak jauh berbeda yaitu 17,39% dan 15,22%. Pada usia dewasa muda (20-24 tahun) dan lansia memiliki persentase yang kecil yaitu 8,70% dan 4,76%.

Distribusi penderita PMNS berdasarkan jenis kelamin dari hasil analisis 38 literatur disajikan pada Gambar 3.2 di bawah ini.



**Gambar 3.2** Penderita PMNS Berdasarkan Jenis Kelamin

Berdasarkan 38 literatur yang terdiri dari 45 penderita yang mengalami PMNS, sebagian besar diantaranya berjenis kelamin laki-laki yang memiliki persentase hampir tigaperempat dari total penderita yaitu 71,11% dan 28,89% sisanya berjenis kelamin perempuan.

Hasil distribusi berdasarkan wilayah sumber paparan malaria pada penderita PMNS terdapat 21 literatur yang disajikan pada tabel 3.1 di bawah ini.

**Tabel 3.1** Penderita PMNS Berdasarkan Wilayah Sumber Paparan Malaria

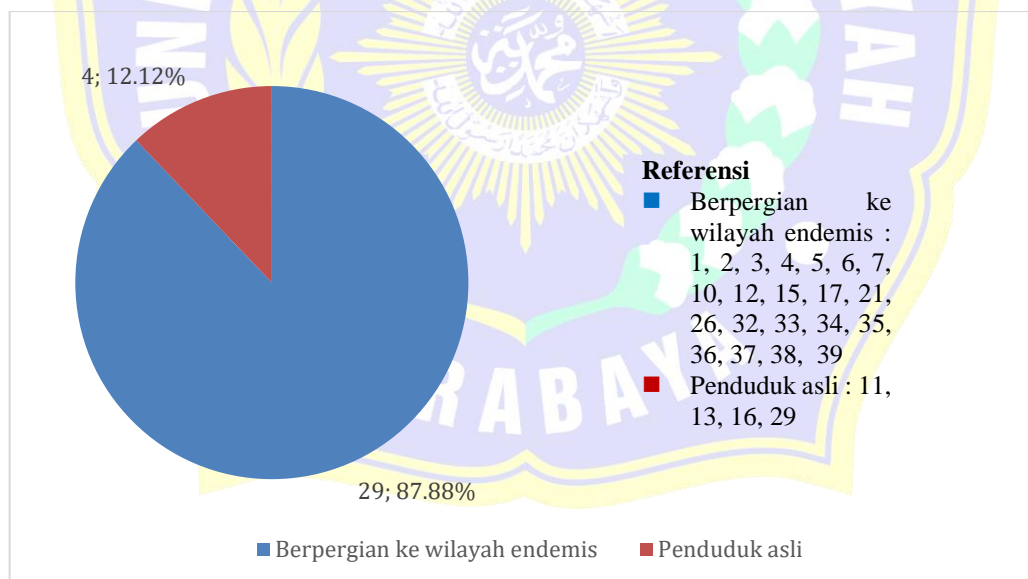
Sub-wilayah	Frekuensi Penderita (%)	Referensi
Afrika Barat	20 (60,61%)	1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 10, 11, 13, 15, 17, 21, 34
Afrika Tengah	9 (27,27%)	3, 9, 12, 16

**Tabel 3.1 Lanjutan**

Afrika Timur	3 (9,09%)	29, 35, 36
Amerika Utara	1 (3,03%)	39
<b>Total</b>		<b>33 (100%)</b>

Hasil analisis dari 33 penderita PMNS berdasarkan wilayah sumber paparan malaria, sebagian besar PMNS terjadi di Benua Afrika dengan sub-wilayah Afrika Barat yang mendominasi terjadinya PMNS yaitu 60,61%. Sub-wilayah Afrika Tengah menempati urutan kedua dengan persentase seperempat dari total penderita PMNS yaitu (27,27%). Sub-wilayah Afrika Timur dan Amerika Utara hanya memiliki persentase yang cukup kecil yaitu 9,09% dan 3,03%.

Distribusi penderita PMNS berdasarkan cara sumber paparan malaria yang ditemukan pada 21 literatur didapatkan bahwa persentase riwayat berpergian ke wilayah endemis lebih besar dibandingkan dengan penduduk asli wilayah tersebut yaitu sebesar 87,88%. disajikan pada Gambar 3.3 di bawah ini.

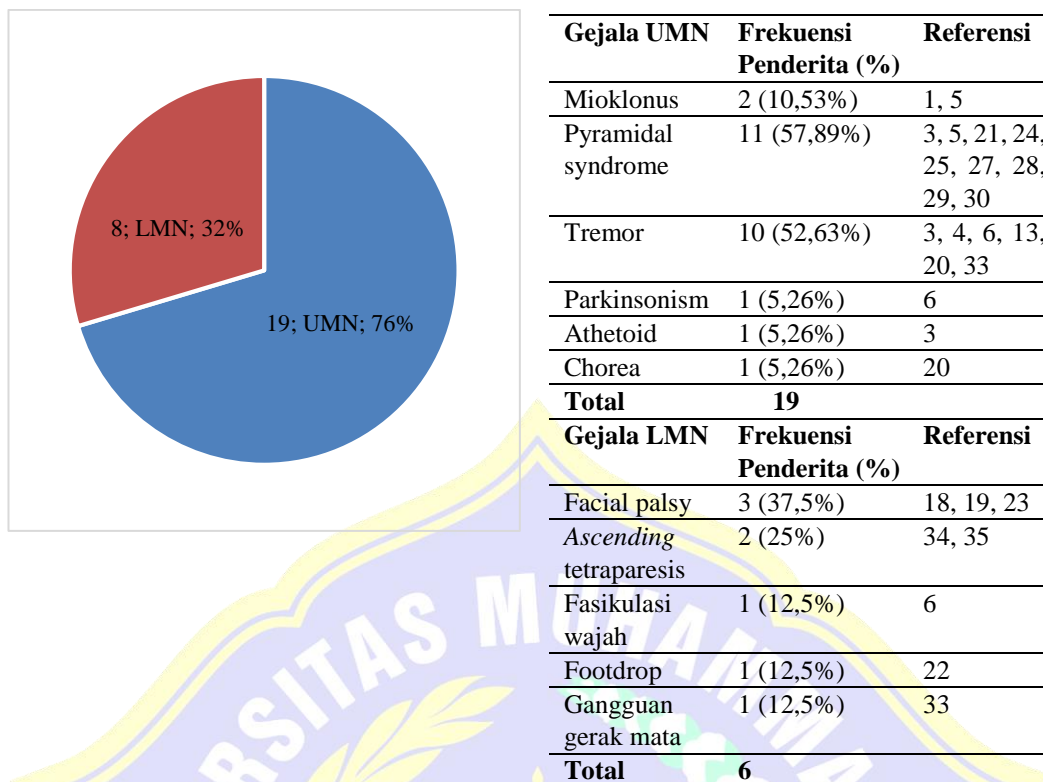
**Gambar 3.3** Penderita PMNS Berdasarkan Cara Sumber Paparan Malaria

### 3.2 Manifestasi Klinis dan Pemeriksaan Penunjang pada Penderita PMNS

Hasil dari sintesis 39 literatur terkait manifestasi klinis pada penderita PMNS dapat dilihat pada Tabel 3.2 dan Gambar 3.4 dibawah ini.

**Tabel 3.2** Manifestasi Klinis PMNS

Manifestasi Klinis	Frekuensi Penderita (%)	Referensi
Bingung ( <i>Confusion</i> )	21 (45,65%)	3, 4, 6, 7, 10, 11, 12, 13, 14, 16, 20, 24, 26, 37, 38, 39
Demam	17 (36,96%)	3, 4, 6, 9, 10, 14, 25, 26, 27, 30, 33, 37
Sakit kepala	6 (13,04%)	4, 6, 11, 17, 24
Kejang	15 (32,61%)	3, 4, 5, 10, 11, 12, 14, 24, 26, 27, 33, 39
Gangguan kesadaran	13 (28,26%)	2, 3, 4, 9, 10, 24, 25, 26, 27, 30, 33, 37, 39
Perubahan perilaku dan kognitif	16 (34,78%)	4, 6, 8, 12, 13, 14, 15, 16, 20, 26, 34, 37, 38, 39
Pusing	4 (8,7%)	3, 4, 36
Gangguan bicara	20 (43,48%)	3, 4, 6, 8, 9, 10, 12, 13, 14, 15, 16, 19, 20, 26, 31, 33, 34, 36, 38
Gangguan motorik	25 (54,35%)	1, 3, 4, 5, 6, 13, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 27, 28, 29, 30, 33, 34, 35
Gangguan sensorik	3 (6,52%)	21, 29, 35
Gangguan keseimbangan dan koordinasi	22 (47,83%)	2, 3, 4, 6, 12, 13, 14, 15, 17, 20, 21, 28, 31, 32, 33, 36
Gangguan sfingter	2 (4,35%)	21, 29
<b>Total</b>	<b>46</b>	



**Gambar 3.4** Rincian Gejala Motorik PMNS

Berdasarkan Tabel 3.2 yang memuat hasil analisis terhadap 39 literatur dengan total 46 penderita PMNS, diperoleh gambaran bahwa manifestasi klinis yang paling dominan adalah gangguan motorik, yang ditemukan pada setengah dari keseluruhan kasus (54,35%). Selain itu, gejala dengan persentase tidak jauh berbeda yaitu gangguan keseimbangan dan koordinasi (47,83%) serta kebingungan atau *confusion* (45,65%).

Hasil dari 21 literatur pada Gambar 3.4, gangguan motorik memiliki spektrum yang bervariasi baik *Upper Motor Neuron* (UMN) dan *Lower Motor Neuron* (LMN). Persentase terbanyak dengan persentase hampir tigaperempat dari total gejala motorik adalah lesi UMN (76%) dengan dominasi gejala *pyramidal syndrome* dan tremor dengan proporsi masing-masing 57,89% dan 52,63% dari

total gejala UMN. Sedangkan, untuk lesi LMN lebih sedikit (24%) dengan gejala yang dipresentasikan paling banyak adalah *facial palsy* (37,5%).

Hasil sintesis data pemeriksaan penunjang, sebagian besar literatur melakukan pemeriksaan penunjang berupa pemeriksaan CSF, MRI, EEG, dan antibodi. Distribusi hasil pemeriksaan penunjang pada PMNS dapat dilihat pada Tabel 3.3 dibawah ini.

**Tabel 3.3** Pemeriksaan Penunjang Pada Penderita PMNS

Pemeriksaan penunjang	Total Penderita		Referensi
	Normal	Abnormal	
MRI	20 (52,63%)	18 (47,37%)	1, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 14, 17, 18, 19, 20, 21, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30, 31, 32, 33, 34, 36, 37, 38
<b>Total pasien</b>	<b>38 (100%)</b>		
EEG	1 (5,56%)	17 (94,44%)	1, 3, 4, 6, 12, 14, 17, 20, 26, 29, 33, 37, 38
<b>Total pasien</b>	<b>18 (100%)</b>		
CSF	6 (16,7%)	30 (83,33%)	2, 3, 4, 5, 6, 8, 9, 10, 11, 12, 14, 17, 18, 19, 20, 22, 25, 26, 27, 29, 30, 31, 32, 33, 34, 35, 37, 38, 39
<b>Total pasien</b>	<b>36 (100%)</b>		
Antibodi	7 (50%)	7 (50%)	3, 4, 6, 8, 9, 11, 21, 26, 31, 32, 33, 34, 37
<b>Total pasien</b>	<b>14 (100%)</b>		

Berdasarkan hasil dari Tabel 3.3 Pada hampir keseluruhan dari 18 penderita yang dilakukan pemeriksaan EEG didapatkan hasil abnormal berupa perlambatan gelombang yaitu 94,44%. Diikuti dengan pemeriksaan CSF menunjukkan hasil abnormal berupa sel darah putih yang meningkat atau protein meningkat dan atau keduanya meningkat dengan persentase yang cukup tinggi yaitu 83,33% dari 36 penderita. Hasil MRI abnormal dengan MRI normal memiliki persentase yang tidak jauh berbeda yaitu 47,37% dan 52,63% dari 38 pasien. Sebanyak 7 literatur menunjukkan hasil antibodi yang positif yang berbeda-beda seperti anti-VGKC, anti-neurexin- $\alpha$ , anti-septin complex, serta IgM dan IgG positif tidak spesifik.

### 3.3 Analisis Spesies Malaria yang Dapat Menyebabkan PMNS

Data PMNS berdasarkan Spesies Malaria didapatkan data analisis 37 literatur yang dapat dilihat pada tabel 3.4 di bawah ini.

**Tabel 3.4** Spesies Malaria Penyebab PMNS

Spesies Malaria	Total Penderita	Referensi
<i>P. falciparum</i>	37 (81,82%)	1,2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 12, 14, 15, 16, 17, 20, 21, 22, 24, 26, 29, 30, 32, 33, 34, 35, 37, 38, 39
<i>P. vivax</i>	7 (15,91%)	18, 19, 23, 25, 27, 28, 31
Mixed infection <i>P. falciparum</i> + <i>P. malariae</i>	1 (2,27%)	36
<b>Total</b>	<b>44 (100%)</b>	

Dari hasil analisis 37 literatur, spesies yang menyebabkan PMNS dengan persentase lebih dari tiga perempat yaitu *P. falciparum* (84,09%), sedangkan untuk spesies *P. vivax* dan infeksi campuran *P. falciparum* dan *P. malariae* memiliki persentase tidak cukup banyak yaitu 15,91% dan 2,27%.

Spektrum klinis yang dapat dimanifestasikan oleh spesies malaria dapat dilihat pada tabel 3.5 di bawah ini.

**Tabel 3.5** Manifestasi Klinis PMNS Berdasarkan Spesies Malaria

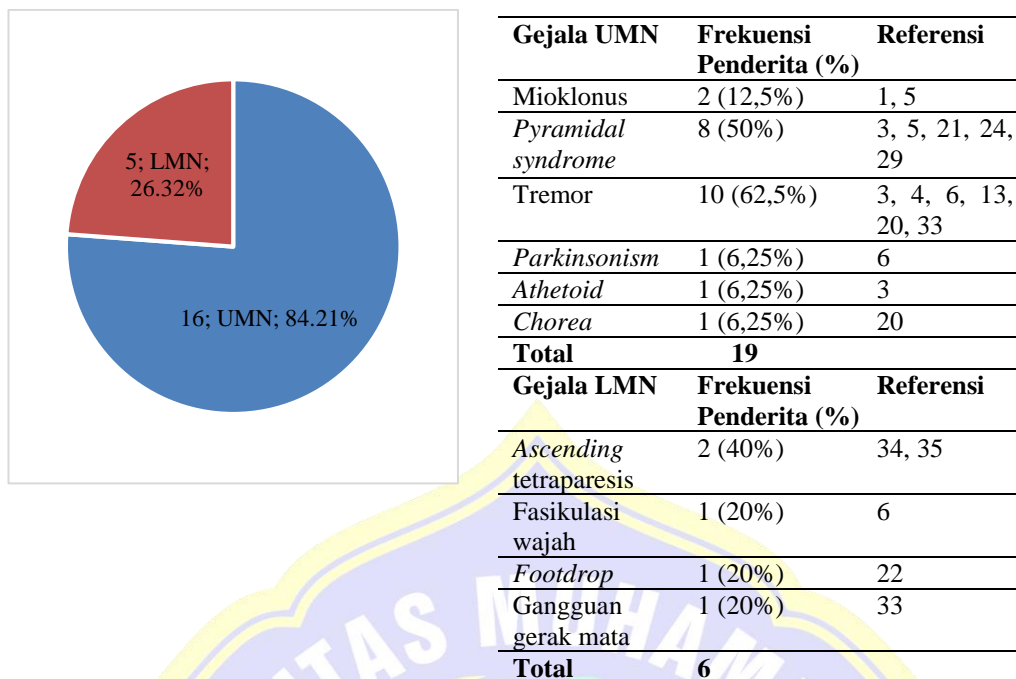
Manifestasi Klinis	<i>P. falciparum</i>	<i>P. vivax</i>	Referensi	
Global atau sistemik	Bingung	19 (52,78%)	-	3, 4, 6, 7, 10, 12, 14, 16, 20, 24, 25, 26, 27 37, 38,39
	Demam	15 (41,67%)	2 (28,57%)	3, 4, 6, 9, 10, 14, 26, 30, 33, 37
	Sakit kepala	5 (13,89%)	-	4, 6, 17, 24, 38
	Kejang	12 (33,33%)	1 (14,29%)	3, 4, 5, 10, 12, 14, 24, 26, 27, 33, 39
	Gangguan kesadaran	11 (30,56%)	2 (28,57%)	2, 3, 4, 9, 10, 24,25, 26, 27, 30, 33, 37, 39
	Gangguan perilaku	15 (41,67%)	-	4, 6, 8, 12, 14, 15, 16, 20, 26, 34, 37, 38, 39
	Pusing	3 (8,33%)		3, 4
Fokal	Gangguan bicara	16 (44,44%)	2 (28,57%)	3, 4, 6, 8, 9, 10, 12, 14, 15, 16, 19, 20, 26, 31, 33, 34, 38
	Gangguan motorik	18 (50%)	6 (85,71%)	1, 3, 4, 5, 6, 15, 18, 19, 20, 21, 22,

**Tabel 3.5** Lanjutan

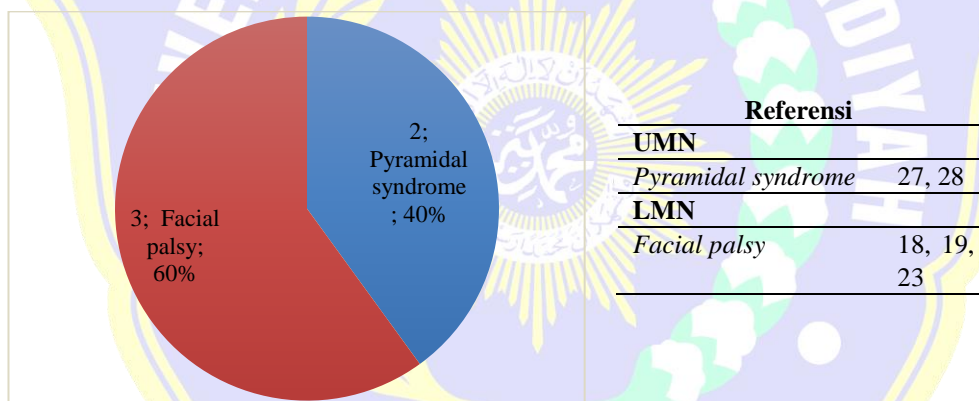
<b>Manifestasi Klinis</b>	<b><i>P. falciparum</i></b>	<b><i>P. vivax</i></b>	<b>Referensi</b>
			23, 24, 25, 27, 28, 29, 30, 33, 34, 35
Gangguan sensorik	3 (8,33%)	-	21, 29,35
Gangguan keseimbangan dan koordinasi	18 (50%)	2 (28,57%)	2, 3, 4, 6, 12, 14, 15, 17, 20, 21, 28, 31, 32, 33
Gangguan sfingter	2 (5,56%)	-	21, 29
<b>Total</b>	<b>36</b>	<b>15</b>	

Hasil dari analisis berdasarkan Tabel 3.5, *P. falciparum* mempresentasikan variasi gejala dengan urutan terbanyak yaitu gejala global berupa kebingungan (*confusion*) dengan lebih dari setengah jumlah pasien PMNS yang disebabkan oleh spesies ini (52,78%), kemudian diikuti dengan gejala fokal berupa gangguan keseimbangan dan koordinasi serta gangguan motorik dengan proporsi masing-masing 50%. Pada spesies *P. vivax* gejala yang paling sering dipresentasikan adalah gejala fokal dengan gangguan motorik yang memiliki persentase cukup tinggi (85,71%).

Gejala motorik pada *P. falciparum* dan *P. vivax* memiliki presentase tinggi pada hasil analisis 20 literatur, namun gejala yang paling sering dialami berbeda. Pada *P. falciparum* gejala motorik yang mendominasi berasal dari UMN yaitu tremor (62,5%) dan *pyramidal syndrome* (50%). Sedangkan pada *P. vivax* gejala motorik dengan presentase tinggi berasal dari LMN berupa *facial palsy* (60%) dan diikuti dengan gejala UMN berupa *pyramidal syndrome* (40%). Perbandingan data gejala motorik pada PMNS berdasarkan spesies dapat dilihat pada gambar 3.5 dan gambar 3.6 di bawah ini.



**Gambar 3.5** Rincian Gejala Motorik PMNS pada *P. falciparum*



**Gambar 3.6** Rincian Gejala Motorik PMNS pada *P. vivax*

Distribusi hasil pemeriksaan penunjang pada PMNS berdasarkan 36 literatur dapat dilihat pada Tabel 3.6 dibawah ini.

**Tabel 3.6** Pemeriksaan Penunjang PMNS Berdasarkan Spesies Malaria

Pemeriksaan Penunjang	<i>P. falciparum</i>	<i>P. vivax</i>	Referensi
MRI abnormal	13 (44,83%)	5(71,43%)	3, 4, 5, 7, 10, 20, 21, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30, 31, 37
MRI normal	16 (53,33%)	2 (28,57%)	1, 3, 4, 6, 8, 9, 12, 14, 17, 18, 19, 32, 33, 34, 38
<b>Total</b>	<b>29 (100%)</b>	<b>7 (100%)</b>	

**Tabel 3.6** Lanjutan

<b>Pemeriksaan Penunjang</b>	<b><i>P. falciparum</i></b>	<b><i>P. vivax</i></b>	<b>Referensi</b>
CSF abnormal	26 (86,67%)	4 (80%)	2, 3, 4, 6, 9, 10, 12, 14, 17, 19, 22, 25, 26, 27, 29, 30, 31, 32, 33, 34, 35, 37, 38, 39
CSF normal	4 (13,33%)	1 (20%)	5, 8, 18, 20, 24
<b>Total</b>	<b>30 (100%)</b>	<b>5 (100%)</b>	
EEG abnormal	17 (94,44%)	-	1, 3, 4, 6, 12, 14, 17, 20, 26, 33, 37, 38
EEG normal	1 (5,56%)	-	29
<b>Total</b>	<b>18 (100%)</b>	-	
Antibodi (+)	7 (58,33%)	-	3, 4, 6, 9, 21, 26, 37
Antibodi (-)	5 (41,67%)	-	4, 8, 32, 33, 34
<b>Total</b>	<b>13 (100%)</b>	-	

Pada hasil pemeriksaan penunjang berdasarkan Tabel 3.6, spesies *P. falciparum* memiliki hasil pemeriksaan yang lebih bervariasi dibandingkan dengan spesies lainnya. Pemeriksaan EEG pada PMNS spesies *P. falciparum* memiliki presentase yang sangat tinggi yaitu 94,44% mengalami perlambatan gelombang. Pada pemeriksaan CSF menunjukkan hasil abnormal berupa pleositosis atau protein meningkat dan atau keduanya lebih dari tigaperempat dari total pasien (86,67%), Hasil pemeriksaan antibodi (58,33%) dan MRI (44,83%) yang menunjukkan hasil abnormal tidak terlalu signifikan perbedaannya dengan hasil yang normal. Pada *P. vivax* hasil pemeriksaan penunjang didapatkan presentase CSF abnormal (80%) dan MRI abnormal (71,43%). Sedangkan, pada hasil pemeriksaan penunjang infeksi campuran *P. falciparum* dan *P. malariae* hanya dilakukan pemeriksaan MRI dengan hasil yang normal.

### 3.4 Patofisiologi PMNS Berdasarkan Spesies

Berdasarkan hasil telaah literatur mengenai patofisiologi Post-Malaria Neurological Syndrome (PMNS) berdasarkan spesies *Plasmodium*, spesies *P. falciparum* dan *P. vivax* memiliki mekanisme yang dominan berkaitan dengan

respons imun. Pada *P. falciparum* mekanisme autoimunitas merupakan mekanisme yang paling sering dilaporkan dengan jumlah 12 literatur. Selain itu, peningkatan sitokin pro-inflamasi dilaporkan pada 9 literatur, sedangkan aktivasi poliklonal sel B dilaporkan pada 3 literatur. Temuan ini menunjukkan bahwa respons imun memiliki peran penting dalam patogenesis PMNS pada infeksi *P. falciparum*.

Selain mekanisme imunologis, beberapa literatur juga melaporkan keterlibatan mekanisme mikrovaskular pada *P. falciparum*. Fenomena *microvascular cytoadherence* dilaporkan berhubungan dengan aktivasi reaksi imunologis pada 7 literatur serta obstruksi mikrovaskular pada 4 literatur. Mekanisme ini menunjukkan adanya keterlibatan gangguan mikrosirkulasi yang dapat berkontribusi terhadap manifestasi neurologis yang muncul setelah infeksi malaria.

Sementara itu, pada infeksi *Plasmodium vivax* jumlah literatur yang melaporkan mekanisme patofisiologi PMNS lebih terbatas. Mekanisme yang dilaporkan terutama berkaitan dengan respons imun, yaitu autoimunitas pada 1 literatur serta peningkatan sitokin pro-inflamasi pada 4 literatur. Selain itu, beberapa literatur juga melaporkan adanya kemungkinan obstruksi pada vasa nervosa yang diduga berperan dalam timbulnya gejala neurologis pasca infeksi malaria.