



RETINOPATI SEBAGAI PENANDA PROGNOSTIK GANGGUAN NEUROLOGIS PADA PENDERITA MALARIA SEREBRAL YANG BERTAHAN HIDUP: SEBUAH TINJAUAN SISTEMATIK MINI

Indra Febryan Gosal, Adam Prabata

Rumah Sakit Permata Depok, Jawa Barat, Indonesia

Diterima 22 Oktober 2018
Disetujui 14 Maret 2019
Publikasi 28 Maret 2019
Korespondensi: indra_gosal@yahoo.co.id

Cara merujuk artikel ini: Febryan Gosal (et al). 2019. Retinopati sebagai penanda prognostik gangguan neurologis pada penderita malaria serebral yang bertahan hidup: sebuah tinjauan sistematis mini. Callosum Neurology Journal 2(1): 7-12. DOI: 10.29342/cnj.v2i1.49

ABSTRAK

Latar Belakang: Malaria serebral merupakan komplikasi infeksi Plasmodium falciparum yang menyebabkan gangguan neurologis bagi penderitanya yang bertahan hidup.

Tujuan: Untuk menentukan apakah retinopati dapat menjadi penanda prognostik gangguan neurologis pada penderita malaria serebral yang bertahan hidup.

Metode: Pencarian terstruktur di beberapa sumber untuk studi kohort. Studi prognosis yang dipilih telah melalui penilaian kritis berdasarkan studi prognosis Oxford CEEBM.

Hasil: Tiga penelitian kohort prospektif yang terdiri dari 458 dinilai secara kritis. Gangguan neurologis yang mungkin muncul adalah, epilepsi, neurodisabilitas baru atau pemeriksaan neurologis abnormal, dan gangguan perilaku yang mengganggu. Odds Ratio berkisar dari 31,8-37,2.

Simpulan: Temuan tidak konsisten membuat retinopati masih dipertanyakan sebagai penanda prognostik dari gangguan neurologis pada malaria serebral.

Kata Kunci: Retinopati, Malaria Serebral, Gangguan Neurologis

ABSTRACT

Background: Cerebral malaria is a complication of Plasmodium falciparum infection which lead to neurological disorder for the survivors.

Aim: to establish whether retinopathy can be a prognostic marker of neurological disorder in cerebral malaria survivors.

Methods: We conducted structured search in several databases for cohort studies. The selected prognosis studies underwent critical appraisal based on Oxford CEEBM prognosis study.

Results: Three prospective cohort study comprising of 458 subjects were

critically appraised. Neurological disorder which possibly appeared are epilepsy, new neurodisabilities or abnormal neurological examination, and disruptive behavioural disorder. Odds ratio was ranged from 31,8-37,2.

Conclusion: Inconsistent findings rendered retinopathy questionable as a prognostic marker of neurological disorder in cerebral malaria.

Keywords: Retinopathy, Cerebral Malaria, Neurological Disorder

Latar Belakang

Malaria merupakan penyakit yang umum dan mengancam nyawa di beberapa area tropis dan subtropis. Terdapat lebih dari 100 negara dan wilayah dimana di dalamnya terdapat risiko penularan malaria, dan negara tersebut juga dikunjungi oleh lebih dari 125 juta pengunjung mancanegara setiap tahunnya.¹ Indonesia sebagai salah satu negara tropis, tidak luput dari salah satu negara dengan angka penderita malaria yang cukup tinggi. Diantara seluruh spesies Plasmodium, Plasmodium falciparum merupakan spesies Plasmodium yang paling umum ditemukan di Indonesia. Beberapa data yang telah dikumpulkan di Indonesia, mengungkapkan bahwa infeksi Plasmodium falciparum dan Plasmodium vivax sering terjadi secara bersamaan. Dari 2366 lokasi survei, keberadaan kedua spesies ini dikonfirmasi di 1606 lokasi (68%), dengan Plasmodium falciparum sebagai penyebab paling dominan.²

Infeksi dari Plasmodium falciparum ini, dapat menimbulkan manifestasi kelainan neurologis yang mematikan dan berpotensi fatal, yakni malaria serebral. Plasmodium falciparum merupakan agen penyebab utama dari malaria serebral pada manusia, dan bertanggung jawab terhadap kematian 1 juta anak di daerah Afrika Sub-Sahara setiap tahunnya.³ Untuk mendiagnosis kasus malaria serebral, bukanlah perkara yang mudah, dikarenakan banyaknya karakteristik yang tidak spesifik dari penyakit ini. Selama 30 tahun terakhir, retinopati menjadi salah satu indikator diagnostik pada anak-anak, maupun orang dewasa dengan malaria serebral, karena keparahannya berkorelasi dengan penandaan serebrovaskuler Plasmodium falciparum Red Blood Cell (PfrBC), serta membantu membedakan koma akibat malaria serebral, dengan koma non-malaria. Gambaran umum retinopati, yang meliputi pemutihan retina, perdarahan, dan perubahan yang disebabkan oleh abnormalitas pada warna pembuluh darah, kemungkinan hasil dalam bagian dari obstruksi mekanik karena sekuestrasi dari PfrBC dan perfusi yang berkurang.³⁻⁶ Selain berfungsi sebagai salah satu indikator diagnostik, studi terbaru menunjukkan bahwa penemuan retinopati pada kasus malaria serebral juga menunjukkan bahwa penderitanya lebih mungkin untuk menderita berbagai macam gangguan neurologis.

Metode

Kami melakukan pencarian terstruktur di beberapa sumber data, termasuk Pubmed, Ebscohost, Ovid, dan Proquest, untuk studi kohort tentang topik ini. Kemudian, studi prognosis yang dipilih telah melalui penilaian kritis berdasarkan penilaian kritis studi prognosis Oxford Clinical Epidemiology and Evidence-Based Medicine (CEEEM).

Dimana proses pencarian data, diawali dengan menggunakan kata kunci berupa retinopati, malaria serebral dan gangguan neurologis, dalam bahasa Inggris pada sumber data yang kami gunakan. Kemudian, pada tahap selanjutnya, kami membatasi ketentuan pencarian data yang diperlukan pada masing-masing sumber data, dimana pada seluruh sumber data yang kami gunakan, kami membatasi data yang kami cari dengan ketentuan data yang dipublikasikan selama 10 tahun terakhir, studi harus dilakukan pada manusia, berbahasa Inggris, dan juga data berbentuk artikel atau jurnal.

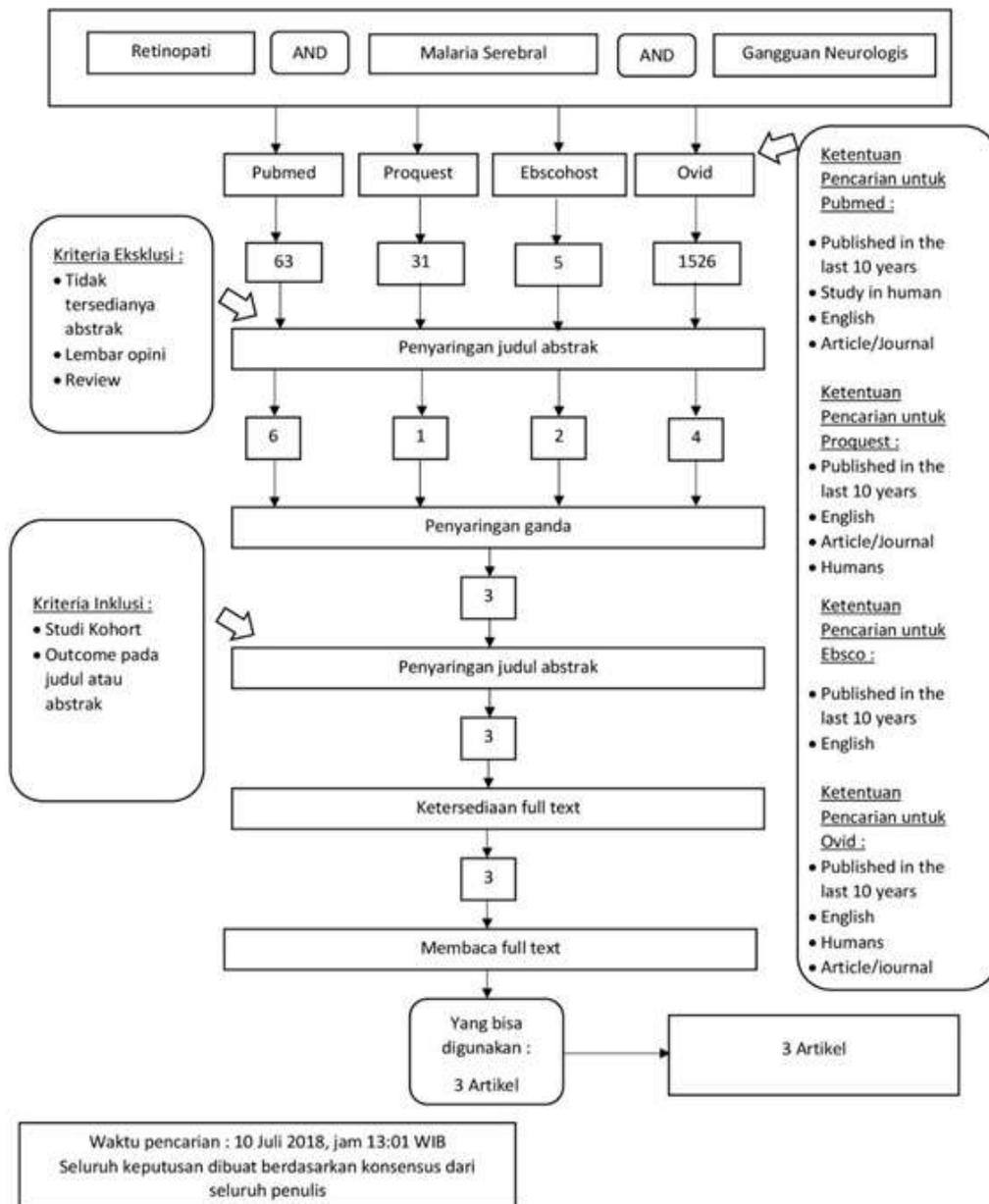
Dari pencarian terhadap empat sumber data yang kami gunakan, diperoleh total artikel atau jurnal sebanyak 1625 artikel atau jurnal, dimana setelah melalui proses penyaringan judul abstrak yang sesuai dengan topik yang kami bahas, diperoleh 13 judul artikel atau jurnal. Setelah itu, dari 13 judul tersebut, kami lakukan kembali penyaringan tahap kedua, dimana diperoleh 3 judul artikel atau jurnal yang dapat kami gunakan. Setelah itu, kami lakukan pencarian untuk memastikan ketersediaan naskah lengkap dari 3 judul artikel atau jurnal tersebut. Setelah diperoleh naskah lengkap dari 3 judul artikel atau jurnal tersebut, kami membaca naskah lengkapnya, dan kemudian kami gunakan dalam pembuatan tinjauan sistematis sederhana.

Hasil

Dari proses pencarian data, diperoleh 3 judul artikel atau jurnal yang dapat digunakan sebagai data dalam pembuatan tinjauan sistematis sederhana kami. Tiga penelitian kohort prospektif yang terdiri dari 458 subjek yang memenuhi semua kriteria inklusi, dinilai secara kritis. Gangguan neurologis yang mungkin muncul berdasarkan data yang diperoleh, dapat disimpulkan bahwa pada salah satu data yang kami dapatkan, terdapat hubungan antara penemuan retinopati pada pasien dengan malaria serebral yang bertahan hidup, dimana pada penderitanya mempunyai risiko untuk mengalami gangguan neurologis, dibandingkan dengan kontrol. Dari salah satu hasil penelitian yang kami

pilih ditemukan adanya kemungkinan, dimana penemuan retinopati pada penderita malaria serebral yang bertahan hidup, memiliki kemungkinan sekitar 31,2-37,8 kali untuk mengalami kelainan neurologis. Dimana waktu observasi yang diperlukan, hingga munculnya gejala neurologis, membutuhkan waktu paling cepat 23 hari, dan paling lambat 524 hari, dengan rata-rata gangguan neurologis akan muncul dengan observasi selama 190 adalah epilepsi (9-10%), neurodisabilitas baru atau pemeriksaan

neurologis abnormal (7,2-23,1%), dan gangguan perilaku yang mengganggu (10,6%). Odds Ratio berkisar dari 31,2-37,8. Berikut kami sertakan tabel yang menunjukkan gangguan neurologis yang dapat ditemukan pada penderita malaria serebral yang bertahan hidup (Tabel 1). Hal tersebut juga menandakan bahwa adanya hubungan atau korelasi antara retinopati dengan gangguan neurologis pada penderita malaria serebral yang bertahan hidup.



Gambar 1. Diagram hasil pencarian sederhana

Pembahasan

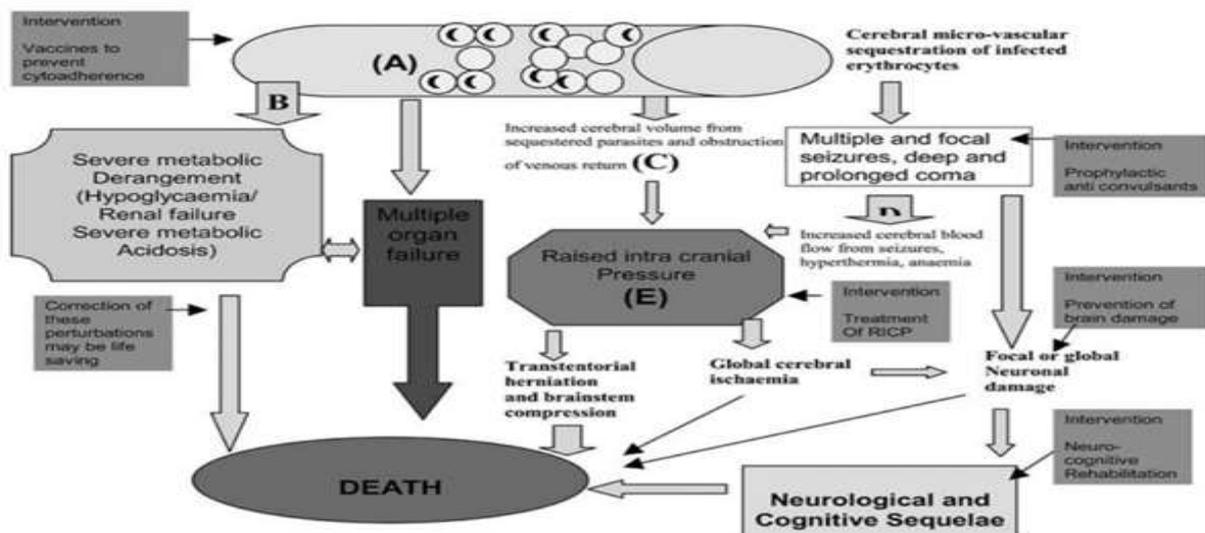
Pada tinjauan sistematik sederhana yang kami lakukan, diperoleh satu penelitian yang menggambarkan hasil signifikan yang menunjukkan hubungan retinopati dan gangguan neurologis, tetapi tidak pada dua penelitian lainnya. Dimana hal ini menunjukkan bahwa penemuan retinopati pada pasien dengan malaria serebral tidak hanya dapat digunakan sebagai salah satu indikator diagnostik, akan tetapi dapat juga digunakan sebagai salah satu indikator penanda prognostik gangguan neurologis pada penderita malaria serebral. Perlu diketahui bahwa, retinopati malaria memiliki tiga komponen utama, dua yang pertama adalah khas untuk malaria, yakni pemutihan retina, perubahan pembuluh darah, dan perdarahan retina. Papilledema dapat timbul bersamaan dengan salah satu atau semua dari tiga gejala tersebut, namun papilledema tidak spesifik untuk malaria, bahkan papilledema sendiri juga tidak memiliki nilai diagnostik pada malaria serebral. Retinopati pada malaria, paling mudah diketahui melalui pupil yang sepenuhnya membesar, baik dengan menggunakan pemeriksaan oftalmoskopi langsung maupun tidak langsung.⁴ Pada studi otopsi yang dilakukan di Malawi, pada anak-anak dengan malaria serebral sesuai dengan kriteria World Health Organization, salah satu fitur klinis atau laboratorium yang dapat membedakan antara koma yang disebabkan malaria, maupun non malaria adalah kemunculan dari retinopati. Saat ini, retinopati malaria merupakan indikator klinis yang paling sensitif dan spesifik dari sekuestrasi serebral. Dan retinopati ini juga ditemukan pada dua pertiga anak-anak dengan malaria serebral. Atas dasar itulah, penilaian untuk retinopati malaria, dapat memberikan informasi prognostik, serta diagnostik.^{4,6}

Namun, pemeriksaan untuk menemukan adanya retinopati pada malaria serebral bukanlah tanpa kekurangan. Terdapat kekurangan yang paling signifikan, yakni berada pada tingkat klinisi, dimana kurangnya pelatihan, kurangnya pengalaman, dan kepercayaan diri untuk melakukan tindakan funduskopi. Ada sedikit perdebatan mengenai penggunaan pilihan oftalmoskopi langsung maupun tidak langsung untuk menemukan retinopati pada pasien, dimana pada oftalmoskopi tidak langsung tergolong mahal, dan membutuhkan lebih banyak waktu untuk menguasainya, namun disamping itu, oftalmoskopi tidak langsung memiliki

kelebihan dalam menampilkan bidang pandang yang lebih luas dengan proyeksi dua dimensi, lebih cepat serta lebih dapat diandalkan daripada oftalmoskopi langsung. Namun bila biaya dan ketersediaan dari oftalmoskopi tidak langsung merupakan rintangan yang tidak dapat diatasi, maka pemeriksaan oftalmoskopi langsung menyeluruh, akan mencukupi untuk mengidentifikasi sekitar 90% retinopati pada malaria serebral, tentunya dengan kondisi pupil harus dilatasi sepenuhnya, serta membutuhkan latihan dalam aplikasinya.⁴

Tentunya penemuan retinopati pada malaria serebral dapat menjadi indikator diagnostik, serta berpotensi digunakan sebagai indikator prognostik. Gambar 2 dapat menjelaskan adanya hubungan antara retinopati dengan kelainan neurologis pada pasien malaria serebral.⁵

Pada gambar tersebut, dibagian awal Plasmodium falciparum infected erythrocytes (IE) melekat pada pembuluh darah endotel, terserap dalam jumlah yang besar ke otak (A). Perubahan lokal dan sistemik menghasilkan disfungsi organ vital yang signifikan yang menyebabkan gangguan metabolik yang berat (B) yang dapat dengan cepat mengakibatkan kematian kecuali adanya koreksi yang mendesak (misalnya koreksi glukosa darah, dialisis, atau ventilasi) dimulai. Penyerapan IE dalam pembuluh serebral meningkatkan volume serebral (C). Yang bersamaan dengan meningkatnya aliran darah otak, menimbulkan gejala kejang, anemia, dan hipertermia (D). Fungsi dari sawar darah otak berubah, sehingga menyebabkan pembengkakan otak, dan membuat tekanan intrakranial menjadi meningkat (E). Hal ini juga dapat menyebabkan kematian yang disebabkan karena adanya herniasi transtentorial, kompresi batang otak, atau iskemia serebral luas, atau menyebabkan kerusakan saraf dengan konsekuensi adanya kerusakan neuro-kognitif. Parasit yang masih tersisa, juga dapat menghasilkan racun secara lokal, dan menyebabkan iskemia, atau mempengaruhi produksi dari produk-produk inflamasi seperti sitokin yang menyebabkan kejang berulang, dan kerusakan neuronal. Gangguan metabolik lebih sering terjadi pada orang dewasa ketika terjadi peningkatan tekanan intrakranial dan sementara kejang merupakan hal yang umum terjadi pada anak-anak.⁵



Gambar 2. Kemungkinan Mekanisme Kematian dan Gangguan Neuro-kognitif pada Malaria Serebral dan Area untuk Intervensi

Dari gambar tersebut, dapat dikatakan bahwa, penemuan retinopati pada penderita malaria serebral yang masih bertahan hidup, dapat disertai dengan adanya kelainan neurologis pada penderitanya, hal ini disebabkan karena adanya proses infeksi dari *Plasmodium falciparum* di dalam otak penderitanya, dan kemudian menyebabkan perubahan fisiologis dari fungsi otak, seperti adanya peningkatan tekanan intrakranial, pembengkakan otak, kemudian adanya produk-produk inflamasi seperti sitokin, yang menyebabkan timbulnya berbagai kelainan neurologis pada penderitanya.

Berbagai kelainan neurologis pada pasien dengan malaria serebral yang dapat muncul antara lain adalah epilepsi, neurodisabilitas baru, dan juga gangguan perilaku yang mengganggu. Dari hasil penemuan tersebut, menunjukkan bahwa retinopati dengan malaria serebral menjadi faktor risiko untuk beberapa kelainan neurologis yang merugikan, termasuk epilepsi, gangguan perilaku yang mengganggu, dan neurodisabilitas yang dicirikan dengan gangguan motorik, sensorik, atau defisiensi bahasa. Kemudian sebagian besar gejala sisa, kemunculannya tertunda, dan tidak jelas pada saat keluar dari rumah sakit. Penyerapan parasit otak, juga merupakan ciri khas malaria serebral, dan satu-satunya metode yang tersedia untuk mengonfirmasi penyerapan di susunan saraf pusat, memerlukan analisa dari jaringan otak. Namun demikian, sulit untuk mengetahui bagaimana perwakilan populasi anak-anak dengan retinopati-

positif malaria serebral adalah semua anak-anak dengan malaria serebral.

Maka dari itu, penemuan retinopati pada kasus malaria serebral, yang sejak tahun 1993 diketahui dari studi pada anak-anak di Malawi, tetap memerlukan penelitian lebih lanjut, terkait dengan penemuan retinopati sebagai penanda prognostik pada penderita malaria serebral yang bertahan hidup.⁷⁻⁸ Perbedaan antara hasil tersebut mungkin dihasilkan dari perbedaan lokasi, subjek total, dan metode untuk menilai gangguan neurologis.

Simpulan

Retinopati merupakan salah satu pemeriksaan yang dapat digunakan untuk menegakkan diagnosis dari malaria serebral. Namun, temuan yang tidak konsisten dalam penelitian yang kami pilih membuat retinopati masih dapat dipertanyakan sebagai penanda prognostik dari gangguan neurologis pada malaria serebral. Hal tersebut masih bisa menjadi penanda penting di masa depan dengan penelitian yang luas dan lebih baik di masa depan.

Laporan tinjauan sistematik mini ini diajukan dalam sesi ilmiah presentasi poster pada Bali Neurology Update 6th yang diselenggarakan oleh Perhimpunan Dokter Spesialis Saraf Indonesia cabang Denpasar, bekerja sama dengan Fakultas Kedokteran Universitas Udayana, dan Rumah Sakit Umum Pusat Sanglah Denpasar tanggal 6-9 September 2018 di Sanur, Bali.

Daftar Rujukan

1. World Health Organization. Malaria [Internet]. WHO. 2018 [cited 19 Agustus 2018]. Available from: http://www.who.int/ith/ITH_chapter_7.pdf
2. Elyazar IRF, Hay SI, Baird JK. Malaria distribution, prevalence, drug resistance, and control in Indonesia. *Advances in Parasitology*. 2011; 74:41-175.
3. Shikani HJ, et al. Cerebral malaria. *The American Journal of Pathology*. 2012; 181(5):1484-92.
4. Beare NA, et al. Redefining cerebral malaria by including malaria retinopathy. *Future Microbiology*. 2011; 6(3):349-55.
5. Idro R, Jenkins NE, Newton C. Pathogenesis, clinical features, and neurological outcomes of cerebral malaria. *The Lancet Neurology*. 2005; 4(12):827-40.
6. Villaverde C, et al. Clinical comparison of retinopathy-positive and retinopathy-negative cerebral malaria. *Am J Trop Med Hyg*. 2017; 96(5):1176-84.
7. Birbeck GL, et al. Blantyre Malaria Project Epilepsy Study (BMPEs) of neurological outcomes in retinopathy-positive paediatric cerebral malaria survivors: a prospective cohort study. *The Lancet Neurology*. 2010; 9(12):1173-81.
8. Boivin MH, et al. Developmental outcomes in Malawian children with retinopathy-positive cerebral malaria. *Tropical Medicine and International Health*. 2011; 16(3):263-71