

Faktor-faktor Prediktor Luaran Malaria Berat pada Anak Predictor Factors of Severe Malaria Outcomes in Children

Mohammad F. D. Sineke,¹ Suryadi N. N. Tatura,² Novie H. Rampengan²

¹Program Studi Pendidikan Dokter Fakultas Kedokteran Universitas Sam Ratulangi Manado, Indonesia

²Bagian Ilmu Kesehatan Anak Fakultas Kedokteran Universitas Sam Ratulangi – RSUP Prof. Dr. R. D. Kandou, Manado, Indonesia

Email: faridzdhafa@gmail.com

Received: January 10, 2023; Accepted: July 17, 2023; Published online: July 19, 2023

Abstract: Symptoms and severity of malaria infection differ between adults and children. Severe malaria is more common in children than in adults. Severe malaria cases in children can give clinical manifestations that are more fatal, severe and even death. This study aimed to determine the predictor factors of severe malaria outcomes in children. This was a literature review study using Google Scholar database. The results obtained 11 articles that met the inclusion and exclusion criteria. It was found that the clinical form and/or complications of severe malaria, co-infection and severe acute malnutrition could be negative predictors. Conversely, the administration of artemisinin and its derivatives can be positive predictors. The intensity of transmission, levels of heme, free hemoglobin, hemopexin, haptoglobin, and sociodemographic factors can also be predictors of severe malaria outcomes in children. In conclusion, there are predictor factors of the outcome of severe malaria in children. Understanding the predictor factors can guide the immediate intervention to avoid poor outcomes and strive for good outcomes or prognosis.

Keywords: predictor factors; severe malaria; signs and symptoms; outcome of malaria in children

Abstrak: Gejala dan keparahan infeksi malaria berbeda pada dewasa dan anak. Infeksi malaria berat lebih sering terjadi pada anak dibandingkan dengan dewasa. Kasus malaria berat pada anak dapat memberikan manifestasi klinis yang lebih fatal, parah bahkan kematian. Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui faktor-faktor yang dapat menjadi prediktor terhadap luaran malaria berat pada anak. Jenis penelitian ialah studi literatur yang diambil dari database Google Scholar. Hasil penelitian mendapatkan bahwa bentuk klinis dan/atau komplikasi dari malaria berat, koinfeksi dan malnutrisi akut yang berat dapat menjadi prediktor yang negatif. Sebaliknya, pemberian artemisinin dan derivatnya dapat menjadi prediktor yang positif. Intensitas penularan, kadar heme, hemoglobin bebas, hemopexin, haptoglobin dan faktor sosiodemografi juga dapat menjadi faktor prediktor luaran malaria berat pada anak. Simpulan penelitian ini ialah terdapat faktor-faktor yang dapat menjadi prediktor terhadap luaran malaria berat pada anak. Pemahaman terhadap faktor-faktor prediktor dapat menjadi pedoman pada intervensi segera untuk menghindari luaran yang buruk dan mengupayakan luaran atau prognosis yang baik.

Kata kunci: faktor prediktor; malaria berat; gejala dan keparahan infeksi; luaran malaria pada anak

PENDAHULUAN

Secara global, 4 orang meninggal karena malaria setiap 3 menit.¹ menurut *World Health Organization* (WHO), pada tahun 2020 hampir setengah dari populasi di dunia berisiko terkena malaria. Sebagian besar kasus dan kematian terjadi wilayah Sub-Sahara Afrika, diikuti Asia Tenggara, Mediterania Timur, Pasifik Barat dan Amerika. Terdapat 241 juta kasus dengan perkiraan mortalitas akibat malaria mencapai angka 627.000 orang. Anak-anak menjadi kelompok yang paling rentan terinfeksi malaria.^{2,3}

Asia Tenggara menjadi kawasan penyumbang kasus malaria terbesar kedua setelah Afrika. Di antara negara-negara Asia, India menempati posisi pertama diikuti Indonesia dan Myanmar dengan kasus infeksi malaria terbanyak. Di Indonesia sendiri, kasus infeksi malaria masih dominan terkonsentrasi di kawasan Indonesia bagian Timur, yakni Provinsi Papua, Nusa Tenggara Timur, dan Papua Barat. Kota Manado menjadi kota dengan kasus infeksi malaria tertinggi di Provinsi Sulawesi Utara, diikuti Kota Bitung dan Kabupaten Minahasa Tenggara.^{1,4,5,6}

Infeksi *Plasmodium Falciparum* yang sebagian besar menjadi penyebab infeksi malaria berat lebih sering terjadi pada anak-anak dibandingkan dengan dewasa. Infeksi malaria berat pada anak dapat memberikan bentuk manifestasi klinis yang lebih fatal, parah bahkan dapat mengakibatkan kematian.^{7,8} Oleh karena itu, peneliti tertarik untuk menelusuri faktor-faktor apa saja yang dapat menjadi prediktor luaran malaria berat pada anak, agar dapat memprediksi dini dan melakukan intervensi segera sehingga dapat menghindari luaran yang buruk dan mengupayakan luaran atau prognosis yang baik.

METODE PENELITIAN

Penelitian ini adalah penelitian dengan menggunakan metode *literature review* yang dilakukan dengan cara identifikasi dan evaluasi terhadap semua hasil penelitian tertentu, masalah dan topic yang memiliki relevansi dan asosiasi dengan yang menjadi perhatian pada penelitian ini. Kemudian hasil tersebut diintegrasikan menjadi suatu rangkuman yang dapat membantu mencapai tujuan dari penelitian ini.

Penelitian dilakukan pada bulan Oktober hingga Desember tahun 2022. Penelusuran literatur menggunakan *database Google Scholar* dengan menelusuri kata kunci *predictor factors AND outcome AND severe malaria AND children OR pediatric/faktor prediktor AND luaran AND malaria berat AND anak OR pediatric*.

Kriteria inklusi dan eksklusi yang digunakan berdasarkan strategi *Population, Intervension, Comparison, Outcomes dan Study* (PICOS). Populasi yang digunakan adalah anak-anak yang menderita malaria berat. Desain penelitian yang digunakan adalah *Cross-sectional, cohort, case control dan randomized controlled trial study*. Rentang tahun publikasi artikel yang digunakan adalah 10 tahun terakhir (2012-2022) dan menggunakan bahasa Inggris dan Indonesia.

Berdasarkan penelusuran kata kunci peneliti mendapatkan 17.600 jurnal dari *Google Scholar*. Dari 17.600 jurnal tersebut dilakukan skrining berdasarkan kesesuaian dengan tema menjadi 230 jurnal. Dari 230 jurnal dilakukan skrining full text menjadi 47 jurnal. Selanjutnya 47 jurnal dilakukan skrining abstrak berdasarkan kriteria inklusi dan eksklusi, sehingga didapatkan 11 jurnal yang akan dilakukan *review*.

HASIL PENELITIAN

Tabel 1 memperlihatkan hasil penelusuran dan *review* literatur dari 11 literatur yang membahas faktor-faktor yang dapat menjadi prediktor luaran malaria berat pada anak.

BAHASAN

Faktor-faktor yang dapat menjadi prediktor luaran malaria berat pada anak ialah: bentuk klinis dan komplikasi dari malaria berat, intensitas transmisi atau penularan malaria, kadar heme, hemoglobin bebas, hemopexin, haptoglobin, malnutrisi akut yang berat, faktor sosiodemografi, dan faktor protektif.

Bentuk klinis dan komplikasi dari malaria berat mencakup malaria serebral, anemia malaria berat, hiperparasitemia, hipoglikemik, prostrasi, asidosis metabolik, gagal ginjal, gangguan pernapasan, kejang berulang, ikterus, dan malaria berat dengan koinfeksi

Malaria serebral adalah bentuk komplikasi klinis dari malaria berat pada anak yang paling ditakuti karena dapat memberikan luaran yang buruk bahkan kematian. Anak yang selamat dari malaria serebral memiliki risiko gangguan neurologik/gejala sisa neurologik jangka panjang seperti penurunan fungsi kognitif, fungsi motorik dan/atau sensorik.²⁰ Malaria serebral merupakan penyebab paling sering dari koma non-traumatik yang berhubungan dengan tingginya tingkat mortalitas.^{12,21} Malaria serebral ditandai pada setiap anak yang mengalami koma dan gejala neurologik. Secara signifikan faktor prediktor kematian yang kuat ialah koma dan kejang berulang.^{9,18} Malaria serebral didefinisikan dengan *Blantyre coma scale* (BCS) ≤ 2 dengan berapapun densitas parasitnya. Koma (BCS <3) berhubungan dengan peningkatan risiko kematian. Nilai BCS ≤ 2 memiliki sensitivitas 74% dan spesifisitas 67% untuk memprediksi kematian. Malaria serebral yang disertai gangguan pernapasan akan lebih meningkatkan risiko kematian.¹⁴ Malaria serebral menjadi indikator kematian pada kasus gagal ginjal akut pada anak yang menderita malaria berat.¹⁵

Anemia malaria berat ditetapkan sebagai prediktor yang kuat terhadap kematian pada anak dengan malaria berat.¹³ Anemia malaria berat memiliki hubungan bermakna dengan luaran atau hasil yang buruk bahkan kematian pada kasus malaria berat pada anak.¹⁴ Anemia malaria berat dapat muncul secara kronis dari infeksi berulang, terus menerus, atau dapat juga secara akut oleh hemolisis yang parah. Bersamaan dengan terjadinya hemolisis eritrosit yang terinfeksi parasit, terjadi juga peningkatan penghancuran eritrosit yang tidak terinfeksi sehingga terjadinya peningkatan keparahan penyakit. Risiko kematian pada anemia malaria berat tergantung pada beberapa faktor termasuk derajat atau tingkat keparahan anemia, intensitas penularan, akses dan kualitas layanan kesehatan dan ketersediaan transfusi darah yang cepat, tetapi pengaruhnya tidak terkuantifikasi dengan baik. Jika anemia malaria berat disertai dengan bentuk klinis atau komplikasi lainnya maka tingkat mortalitasnya dapat meningkat.²⁰

Hiperparasitemia memiliki hubungan bermakna dengan kematian.¹⁴ Pada kasus malaria, hiperparasitemia dapat menunjukkan tingkat replikasi parasit yang tinggi, pembersihan parasit yang tidak memadai oleh inangnya dan/atau durasi infeksi yang lebih lama. Hiperparasitemia telah dikaitkan dengan kemungkinan peningkatan bentuk klinis terkait infeksi malaria serta kematian akibat malaria berat. Sebaliknya, dalam penelitian kohort analisis multivariabel, hiperparasitemia dikaitkan dengan kematian di Banjul (Gambia), tetapi tidak pada empat lokasi penelitian lainnya.²⁰ Penelitian lainnya juga menemukan signifikansi prognostik dari hiperparasitemia berkurang ketika disertai dengan faktor prognostik lainnya.²⁰ Menariknya, pada penelitian yang dilakukan di Kenya oleh Njuguna et al, menemukan bahwa selama periode 27 tahun pengamatan, terjadi penurunan kejadian malaria berat dimana hiperparasitemia hanya menjadi prediktor kematian selama periode dengan insiden terendah. Ini menunjukkan bahwa hiperparasitemia hanya signifikan pada intensitas penularan terendah.²¹ Dengan demikian hiperparasitemia masih menjadi prediktor luaran malaria berat pada anak yang relatif buruk.²⁰

Hipoglikemik yang menjadi manifestasi klinis pada keadaan asidosis metabolik berhubungan secara bermakna dengan tingkat keparahan pada anak yang menderita malaria berat.¹² Hipoglikemik secara bermakna dan independen berhubungan dengan luaran atau hasil yang buruk termasuk kematian.^{14,18}

Prostrasi memiliki hubungan bermakna dengan kematian.¹⁴ Prostrasi didefinisikan dengan kelemahan generalisata yang ditandai dengan ketidakmampuan seseorang untuk duduk maupun minum tanpa bantuan.²² Kondisi ini dapat meningkatkan risiko kematian tingkat kecil hingga sedang, dan biasanya peningkatan risiko lebih kecil dibandingkan dengan bentuk klinis malaria berat pada anak lainnya.²⁰

Dalam hal asidosis metabolik, pada malaria berat asidosis memiliki hubungan dengan manifestasi klinis anemia berat dan gangguan pernapasan atau pernapasan dalam yang ditetapkan

sebagai prediktor kuat terhadap kematian baik pada dewasa dan anak dengan malaria berat.¹³ Di antara anak yang meninggal akibat malaria berat, 82% mengalami asidosis metabolik berat. Dari 81% anak yang selamat lebih kecil kemungkinan mengalami asidosis metabolik berat dibandingkan yang meninggal. Gambaran klinis yang memiliki hubungan terkuat dengan asidosis metabolik berat ialah pernapasan dalam dan hipoglikemia. Dalam analisis multivariabel, anak dengan koma 1,72 kali lebih mungkin mengalami asidosis metabolik berat bila dibandingkan dengan yang tidak koma. Sebaliknya, anak yang mengalami kejang 30% lebih kecil kemungkinannya mengalami asidosis metabolik berat dibandingkan dengan yang tidak kejang. Anak dengan gangguan pernapasan dan prostrasi lebih mungkin mengalami asidosis metabolik dibandingkan dengan yang tidak memiliki tanda-tanda tersebut.¹¹ Kejadian asidosis (bikarbonat plasma <15 mmol/L) pada anak meninggal lebih tinggi dibandingkan anak yang selamat; hiperlaktasemia pada anak meninggal lebih tinggi dibandingkan anak yang selamat; dan hipoglikemik pada anak meninggal lebih mungkin terjadi dibandingkan anak yang selamat dimana masing-masing memiliki nilai bermakna.¹² Asidosis secara bermakna berhubungan dengan peningkatan risiko kematian.¹⁴

Anak yang menderita malaria berat dapat ditandai dengan klinis gagal ginjal atau cedera ginjal. Gagal ginjal dinilai dengan menggunakan uremia yang didefinisikan dengan kadar nitrogen urea dalam darah yang lebih dari 20 mg/dl. Pada penelitian tersebut, mereka yang selamat 71% lebih kecil kemungkinan mengalami uremia dibandingkan dengan yang meninggal. Setelah analisis multivariabel dan pemilihan prediktor luaran ke depan, faktor terkait dengan uremia saat masuk ialah; bertambahnya usia, koma, prostrasi, syok dekompensasi, *black water fever*, penyakit kuning, anemia ringan, anemia berat, dan hipoglikemia.¹¹ Gagal ginjal menjadi fitur klinis pada anak yang menderita malaria berat yang secara independen berhubungan dengan luaran fatal bahkan berhubungan dengan kematian.¹⁴ Anak yang menderita malaria berat dengan klinis *acute kidney injury* (AKI) mengalami peningkatan kematian di seluruh stadium AKI dengan tingkat kematian tertinggi pada anak dengan AKI stadium 3. Biomarker gagal ginjal dalam hal ini *blood urea nitrogen* (BUN) dan *cystatin C* (CysC) lebih tinggi pada yang tidak selamat dibandingkan dengan yang selamat. Kadar BUN dan CysC meningkat pada anak yang meninggal setelah dilakukan *follow-up* selama enam bulan. AKI dan seluruh stadium AKI berhubungan dengan peningkatan durasi rawat inap. Pada kelompok plasebo, AKI berhubungan dengan neurodisabilitas pada anak dengan AKI dibandingkan dengan anak tanpa AKI pada saat pemulangan. Terdapat juga hubungan biomarker gagal ginjal (kreatinin (Cr) dan penurunan eGFR) dengan neurodisabilitas pada saat pemulangan.¹⁷

Distres pernapasan atau pernapasan dalam ditetapkan sebagai prediktor kuat terhadap kematian pada anak dengan malaria berat.¹³ Gangguan pernapasan atau pernapasan asidosis yang menjadi manifestasi klinis keadaan asidosis metabolik secara bermakna berhubungan dengan tingkat keparahan pada anak yang menderita malaria berat.¹² Gangguan pernapasan secara bermakna dan independen berhubungan dengan luaran atau hasil yang buruk termasuk kematian.^{14,18}

Kejang berulang menjadi prediktor kematian pada anak yang menderita malaria berat.^{9,18}

Ikterus memiliki hubungan luaran atau hasil yang buruk termasuk kematian pada anak dengan malaria berat.¹⁴ Ikterus atau hiperbilirubinemia menjadi indikator kematian pada kasus gagal ginjal akut anak dengan malaria berat.¹⁵

Anak yang menderita malaria berat dengan koinfeksi *human immunodeficiency virus* (HIV) terjadi pada anak yang lebih tua dan memiliki presentasi klinis yang berbeda dengan anak yang menderita malaria berat tanpa koinfeksi HIV, dimana terjadi peningkatan frekuensi asidosis yang berat, anemia berat dan gangguan pernapasan pada anak dengan koinfeksi HIV. Konsentrasi *blood urea nitrogen* (BUN) juga lebih tinggi pada anak dengan koinfeksi HIV. Pada anak dengan koinfeksi HIV secara bermakna memiliki *z-score* berat badan menurut usia yang lebih rendah dan memiliki frekuensi yang lebih sering terkena kandidiasis oral dan *lymphadenopathy*. Komorbid yang terjadi selama rawat inap lebih sering terjadi pada anak dengan koinfeksi HIV dibandingkan dengan anak tanpa koinfeksi HIV. *Pneumonia* juga teridentifikasi hanya 3% lebih

sedikit pada anak tanpa koinfeksi HIV dibandingkan dengan 12% pada anak dengan koinfeksi HIV. Sepsis klinis juga lebih umum terjadi pada anak dengan koinfeksi HIV sebagai komorbid lainnya. Anak dengan koinfeksi HIV memiliki lebih banyak komplikasi terkait malaria berat dibandingkan anak tanpa koinfeksi HIV. Anak dengan koinfeksi HIV lebih banyak yang menerima transfusi darah dan antibiotik dibandingkan anak tanpa koinfeksi HIV. Pada anak yang selamat tanpa gejala sisa neurologik, anak dengan koinfeksi HIV memiliki rreata lama rawat inap lebih lama dibandingkan dengan anak tanpa koinfeksi HIV. Persentase mortalitas pada anak dengan koinfeksi HIV lebih tinggi 26% dibandingkan dengan 9% pada anak tanpa koinfeksi HIV. Total beban parasit dalam tubuh yang diukur dengan plasma *PfHRP2* lebih tinggi pada anak dengan koinfeksi HIV dan berkorelasi positif dengan tingkat keparahan immunosupresi. Hasil ini menunjukkan bahwa lemahnya imunitas yang didapat karena infeksi atau koinfeksi HIV pada anak yang menderita malaria berat menyebabkan penurunan kemampuan untuk mengendalikan parasitemia, dan meningkatkan risiko berkembangnya malaria berat yang dapat berhubungan dengan tingginya angka kematian.¹³ Selain itu, terdapat hubungan dari koinfeksi bakteri pada anak dengan malaria berat terhadap kematian, khususnya pada septikemia dan koinfeksi *pneumonia*.³⁶ Anak dengan malaria berat memiliki prevalensi bakteremia yang lebih tinggi. Konfeksi bakteri pada pasien dengan infeksi malaria berat berasosiasi dengan risiko kematian yang lebih tinggi tetapi tidak pada semua penelitian.²⁰

Terkait intensitas transmisi atau penularan malaria, anak yang menderita malaria berat ditandai dengan klinis anemia malaria berat. Anak yang menderita malaria berat di daerah dengan intensitas penularan lebih rendah memiliki usia lebih tua dibandingkan dengan yang di daerah dengan intensitas penularan lebih tinggi. Kadar hemoglobin pada anak yang menderita malaria berat meningkat seiring dengan penurunan intensitas penularan, dan secara bermakna lebih tinggi pada anak di daerah dengan penularan lebih rendah dibandingkan dengan anak di daerah dengan penularan lebih tinggi. Tingkat parasitemia secara bermakna lebih tinggi di daerah dengan intensitas penularan lebih tinggi dibandingkan dengan daerah dengan intensitas penularan lebih rendah.¹⁰

Intensitas penularan berhubungan secara bermakna dengan tingkat keparahan malaria berat dalam hal ini anemia malaria berat, dimana tingkat keparahan lebih rendah pada daerah dengan intensitas penularan lebih rendah dan tingkat keparahan lebih tinggi pada daerah dengan intensitas penularan lebih tinggi.¹⁰

Mengenai kadar heme, hemoglobin bebas, hemopexin, dan haptoglobin, secara bermakna anak dengan anemia malaria berat memiliki 11 kali lipat dan malaria serebral memiliki 15 kali lipat median kadar *heme* plasma yang lebih tinggi dibandingkan dengan anak dengan malaria tanpa komplikasi. Anak dengan malaria tanpa komplikasi memiliki tingkat *hemopexin* yang secara bermakna lebih tinggi dibandingkan anak dengan anemia malaria berat dan malaria serebral. Demikian pula dengan kadar *haptoglobin* yang secara bermakna lebih tinggi pada anak dengan malaria tanpa komplikasi dibandingkan anak dengan anemia malaria berat dan malaria serebral. Anak dengan malaria berat memiliki kadar plasma *heme* dan kadar *haemoglobin* bebas yang secara bermakna lebih tinggi pada mereka yang meninggal dibandingkan dengan yang selamat.¹⁶

Malnutrisi yang terjadi secara akut dan berat menjadi prediktor kematian pada anak yang menderita malaria berat.⁹

Sehubungan dengan factor sosiodemografi, tingkat pendidikan ayah serta pekerjaan kedua orang tua merupakan prediktor bermakna dari kadar hemoglobin pada kasus anemia malaria berat. Anak yang ayahnya berpendidikan sekolah menengah, atau lebih tinggi, memiliki kadar hemoglobin yang lebih tinggi. Selain itu, anak yang ibunya ialah guru, dan yang ayahnya memiliki pekerjaan apapun, lebih kecil kemungkinannya untuk menderita anemia malaria berat.¹⁰

Terdapat faktor protektif terhadap kematian pada anak dengan malaria berat, yaitu pemberian artesunat dan antibiotik. Kematian pasien rawat inap pasca pemulangan ialah 8,4% pada anak yang menerima kina dibandingkan dengan 3,9% anak yang menerima derivat artemisinin. Setelah penyesuaian untuk usia, jenis kelamin, keparahan penyakit, dan studi zat besi, anak yang diobati dengan derivat artemisinin mengalami penurunan kematian dibandingkan dengan anak yang diobati dengan kina. Evaluasi morbiditas dan mortalitas pasca-pemulangan dengan melihat terapi

obat individu, anak yang diobati dengan artemeter saja memiliki kemungkinan 3,88 kali lipat peningkatan kematian atau rawat inap kembali dalam tindak lanjut dibandingkan anak yang diobati dengan kina, sedangkan anak yang diobati dengan artesunat memiliki 70% pengurangan kemungkinan kematian atau rawat inap kembali.¹⁹ Frekuensi defisit neurologik pada anak yang menerima turunan artemisinin ialah 24,0% dibandingkan dengan 41,9% pada anak yang menerima kina. Anak yang menerima turunan artemisinin memiliki kemungkinan kecil untuk terjadi defisit neurologik. Pada *follow-up* enam bulan, tidak terdapat perbedaan dalam frekuensi defisit neurologik berdasarkan terapi antimalaria.¹⁹

Tidak terdapat perbedaan dalam kognisi, perhatian, atau memori pada anak usia prasekolah (<5 tahun) atau usia sekolah (≥5 tahun) berdasarkan pengobatan antimalaria. Anak usia prasekolah (<6 tahun) yang diobati dengan turunan artemisinin menunjukkan bukti peningkatan dalam internalisasi, eksternalisasi, dan total perilaku menggunakan *Child Behavior Checklist* (CBCL) dan telah meningkatkan fungsi eksekutif menggunakan *Behavior Rating Inventory of Executive Function* (BRIEF). Anak usia sekolah (≥6 tahun) yang diobati dengan turunan artemisinin mengalami peningkatan internalisasi perilaku, total perilaku, dan fungsi eksekutif dibandingkan anak yang diobati dengan kina, tetapi efeknya tidak bermakna setelah penyesuaian dengan beberapa perbandingan. Anak yang diobati dengan turunan artemisinin parenteral mengalami peradangan yang lebih rendah pada *follow-up* satu bulan. Tingkat CRP lebih rendah pada anak yang diobati dengan turunan artemisinin dibandingkan anak yang diobati dengan kina dan paling rendah pada anak yang diobati dengan artesunat intravena. Turunan artemisinin secara independen dikaitkan dengan penurunan kadar CRP pada *follow-up* satu bulan dibandingkan dengan anak yang diobati dengan kina.¹⁹

SIMPULAN

Terdapat faktor-faktor yang dapat menjadi prediktor luaran dari kejadian malaria berat pada anak, baik luaran yang negatif atau positif. Bentuk klinis dan komplikasi dari malaria berat itu sendiri (malaria serebral, anemia malaria berat, hiperparasitemia, hipoglikemik, prostrasi, asidosis metabolik, gagal ginjal, gangguan pernapasan, kejang berulang, dan ikterus), koinfeksi, dan malnutrisi akut yang berat dapat menjadi faktor-faktor prediktor luaran yang negatif, sedangkan yang menjadi faktor-faktor prediktor luaran positif ialah pemberian artemisinin, derivat artemisinin dan antibiotik. Intensitas penularan, kadar *heme*, hemoglobin bebas, *hemopexin*, *haptoglobin* dan faktor sosiodemografi juga ditemukan dapat menjadi faktor-faktor prediktor luaran malaria berat pada anak.

Konflik Kepentingan

Penulis menyatakan dalam penelitian ini tidak terdapat konflik kepentingan.

DAFTAR PUSTAKA

1. The Lancet Regional Health – Southeast Asia. 2030 – Countdown to malaria elimination in India and southeast Asia. *Lancet Reg Heal - Southeast Asia*. 2022;2:100033.
2. WHO. Malaria [Internet]. 2022. Available from: https://www.who.int/health-topics/malaria#tab=tab_1
3. White NJ, Watson JA, Uyoga S, Williams TN, Maitland KM. Substantial misdiagnosis of severe malaria in African children. *Lancet* [Internet]. 2022;400(10355):807. Available from: [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(22\)01600-2](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(22)01600-2)
4. Kementerian Kesehatan Republik Indonesia. Malaria: Penyebab Kematian Tertinggi di Dunia [Internet]. 2022. Available from: <https://www.malaria.id/profil>
5. Kementerian Kesehatan Republik Indonesia. Wilayah-wilayah endemis malaria tinggi di Indonesia [Internet]. 2021. Available from: <https://www.malaria.id/artikel/wilayah-wilayah-endemis-malaria-tinggi-di-indonesia>
6. Kementerian Kesehatan Republik Indonesia. Program Pencegahan dan Pengendalian Penyakit Dinas Kesehatan Provinsi Sulawesi Utara tahun 2019.
7. Cohee LM, Opondo C, Clarke SE, Halliday KE, Cano J, Shipper AG, et al. Preventive malaria treatment

- among school-aged children in sub-Saharan Africa: a systematic review and meta-analyses. *Lancet Glob Heal.* 2020;8(12):e1499–511.
8. Forgie EME, Brooks HM, Barton M, Hawkes MT. Pediatric Malaria: Global and North American Perspectives. *Pediatric Clinic Of North America.* 2022;69(1):47–64.
 9. Mutombo AMT, Luboya ON, Kakoma J, Wembonyama SO. (2018). Severe malaria and death risk factors among children under 5 years at Jason Sendwe Hospital in Democratic Republic of Congo. *Pan Afr Med.* 2018;29:184. Available from: <https://doi.org/10.11604/pamj.2018.29.184.15235>
 10. Mensah BHE, Abugri J, Asante KP, Dwomoh D, Dosoo D, Atuguba F, et al. Assessing the impact of differences in malaria transmission intensity on clinical and haematological indices in children with malaria. *Malaria Journal.* 2017;16(1):1-11. Available from: <https://doi.org/10.1186/s12936-017-1745-8>.
 11. Mzumara G, Leopold S, Marsh K, Dondorp A, Ohuma EO, Mukaka M. Identifying prognostic factors of severe metabolic acidosis and uraemia in African children with severe falciparum malaria: a secondary analysis of a randomized trial. *Malaria Journal.* 2021;20(1):1-10. Available from: <https://doi.org/10.1186/s12936-021-03785-0>
 12. Brisset J, Angendu BK, Watier L, Kinkpé E, Bailly J, Ayédadjou L, et al. Non-traumatic coma in young children in Benin: are viral and bacterial infections gaining ground on cerebral malaria? *Infectious Diseases of Poverty.* 2022;11(1):1-10. Available from: <https://doi.org/10.1186/s40249-022-00956-2>.
 13. Hendriksen ICE, Ferro J, Montoya P, Chhaganlal KD, Seni A, Gomes E, et al. Diagnosis, clinical presentation, and in-hospital mortality of severe malaria in HIV-coinfected children and adults in mozambique. *Clinical Infectious Diseases.* 2012;55(8):1144-53. Available from: <https://doi.org/10.1093/cid/cis590>.
 14. Jallow M, Casals-Pascual C, Ackerman H, Walther B, Walther M, Pinder M, et al. Clinical features of severe malaria associated with death: a 13-year observational study in the Gambia. *PLoS ONE.* 2012;7(9):1-8. Available from: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0045645>
 15. Zaki SA, Shenoy P, Shanbag P, Mauskar A, Patil A, Nagotkar L. Acute renal failure associated with malaria in children. *Saudi Journal of Kidney Diseases and Transplantation .* 2013;24(2):303-8. Available from: <https://doi.org/10.4103/1319-2442.109585>.
 16. Elphinstone RE, Riley F, Lin T, Higgins S, Dhabangi A, Musoke C, et al. Dysregulation of the haem-haemopexin axis is associated with severe malaria in a case-control study of Ugandan children. *Malaria Journal.* 2015;14(1):1-10. Available from: <https://doi.org/10.1186/s12936-015-1028-1>
 17. Conroy AL, Hawkes M, Elphinstone RE, Morgan C, Hermann L, Barker KR, et al. Acute kidney injury is common in pediatric severe malaria and is associated with increased mortality. *Open Forum Infectious Diseases.* 2016;3(2):1-9. Available from: <https://doi.org/10.1093/ofid/ofw046>.
 18. Sagbo GG, Alihonou F, Alao MJ, Tohodjèdé Y, Zohoun L, Bognon G, et al. (2017). The determinants of fatal outcomes during severe malaria in children at the HKM University Teaching Hospital of Cotonou-Benin. *Open Journal of Pediatrics.* 2017;07(04):245-53. Available from: <https://doi.org/10.4236/ojped.2017.74028>.
 19. Conroy AL, Opoka RO, Bangirana P, Namazzi R, Okullo AE, Georgieff MK, et al. Parenteral artemisinins are associated with reduced mortality and neurologic deficits and improved long-term behavioral outcomes in children with severe malaria. *BMC Medicine.* 2021;19(1):1-12. Available from: <https://doi.org/10.1186/s12916-021-02033-1>.
 20. Patel H, Dunican C, Cunningham AJ. Predictors of outcome in childhood Plasmodium falciparum malaria. *Virulence [Internet].* 2020;11(1):199–221. Available from: <https://doi.org/10.1080/21505594.2020.1726570>.
 21. Njuguna P, Maitland K, Nyaguara A, Mwangi D, Mogeni P, Mturi N, et al. Observational study: 27 years of severe malaria surveillance in Kilifi, Kenya. *BMC Medicine.* 2019;17(1):1-9. Available from: <https://doi.org/10.1186/s12916-019-1359-9>.
 22. Saskia TI, Mutiara H. Sistem skoring baru untuk menentukan prognosis malaria berat. *Journal Agromedicine Unila.* 2017;4(2):361-6.

Tabel 1. Hasil kajian literatur penelitian

No.	Penulis dan tahun	Judul	Metode penelitian	Jumlah sampel	Hasil penelitian
1.	Mutombo et al, 2018 ⁹	<i>Severe malaria and death risk factors among children under 5 years at Jason Sendwe Hospital in Democratic Republic of Congo</i>	<i>Cross-sectional study</i>	452 anak yang didiagnosis malaria berat.	Bentuk keparahan yang paling sering terjadi pada anak dengan malaria berat ialah malaria serebral (48,23%) dan anemia malaria berat (46,90%). Faktor prediktif kematian adalah: kejang berulang (OR=2,27; 95% CI: 1,47-3,48), koma (OR =3,55; 95% CI: 2,19-5,74) dan malnutrisi akut berat (OR=3,32 ; 95% CI: 1,56-7,06).
2.	Mensah-Brown et al, 2017 ¹⁰	<i>Assessing the impact of differences in malaria transmission intensity on clinic and haematological indices in children with malaria</i>	<i>Cohort observational study</i>	568 anak dengan positif malaria usia 2-14 tahun, yang terpajan berbagai intensitas penularan <i>P. Falciparum</i>	Anak-anak dengan malaria berat ditandai dengan klinis anemia malaria berat dan hiperparasitemia. Kadar hemoglobin yang lebih tinggi pada anak dikaitkan dengan faktor sosial ekonomi tertentu, seperti mempunyai ayah yang bekerja dalam bentuk apapun (P<0,05) dan ibu yang bekerja sebagai guru (P<0,05). Kadar hemoglobin meningkat dan secara bermakna lebih tinggi pada anak di daerah dengan intensitas penularan malaria yang lebih rendah dibanding dengan anak-anak di daerah dengan intensitas penularan malaria yang lebih tinggi (P<0,001). Tingkat parasitemia meningkat seiring dengan peningkatan intensitas penularan (P<0,001). Jumlah sel darah merah lebih tinggi di daerah dengan transmisi yang lebih rendah (P<0,001). MCV terendah di daerah transmisi terendah (P<0,001). Keparahan malaria berat dalam hal ini anemia malaria berat, lebih rendah pada daerah dengan intensitas penularan yang lebih rendah dan tingkat keparahan lebih tinggi pada daerah dengan intensitas penularan yang lebih tinggi (P=0,002 & P<0,001).
3.	Mzumara et al, 2021 ¹¹	<i>Identifying prognostic factors of severe metabolic acidosis and uraemia in African children with severe Falciparum Malaria: a secondary analysis of a randomized trial</i>	<i>Cohort retrospective study</i>	2296 anak yang menderita malaria berat dengan asidosis metabolik berat dan 1110 dengan uremia	Anak yang menderita malaria berat dengan asidosis metabolik berat memiliki kemungkinan meninggal lebih besar daripada anak tanpa asidosis metabolik berat (OR=0,19, 95% CI 0,15-0,24, P<0,001). Klinis yang berhubungan kuat dengan asidosis metabolik pada anak dengan malaria berat yaitu pemapasan dalam (OR:3,94, CI 2,51-6,2); hipoglikemik (OR:5,16, CI 2,74-9,75); gangguan pemapasan (OR:1,46, CI 1,02-2,1); prostrasi (OR:1,88, CI 1,35-2,59). Anak yang menderita malaria berat dengan uremia memiliki kemungkinan meninggal lebih besar daripada anak tanpa uremia (OR:0,29, CI 0,23-0,35, P<0,001). Klinis yang berhubungan dengan uremia pada anak dengan malaria berat yaitu: koma (OR:3,18, CI 2,36-4,27); prostrasi (OR:1,78, CI 1,37-2,30); syok dekompensasi (OR:1,89, CI 1,31-2,74); <i>black water fever</i> (OR:1,58, CI 1,09-2,27); ikterus (OR:3,46, CI 2,21-5,43); anemia ringan (OR: 1,28, CI 1,01-1,62); anemia berat (OR: 1,77, CI 1,36-2,29); hipoglikemia (OR: 2,77, CI 2,22-3,46).
4.	Brisset et al, 2022 ¹²	<i>Non-traumatic coma in young children in benin: are viral and bacterial infections gaining ground on cerebral malaria?</i>	<i>Cohort prospective study</i>	3244 anak HIV negatif berusia 2-6 tahun, dengan <i>Blantyre Coma Scale 2</i>	Perbandingan manifestasi klinis dan indeks laboratorium pada anak yang menderita malaria berat yang meninggal dengan yang selamat saat masuk RS masing-masing sebagai berikut: BCS \leq 2 (P=0,004); distres pemapasan atau pemapasan asidosis (P=0,04); ikterus atau peningkatan bilirubin (P=0,002); hipoglikemik (P=0,0007); asidosis (P=0,0001); hiperlaktatemia (P=0,002); prostrasi (P=0,87); anemia berat (P=0,81); gangguan ginjal (P=0,07).
5.	Hendriksen et al, 2012 ¹³	<i>Diagnosis, clinical presentation, and in-hospital mortality of severe malaria in hiv-coinfected children and adults in Mozambique</i>	<i>Cohort prospective study</i>	74/655 anak yang menderita malaria berat dengan ko-infeksi HIV	Perbandingan pada anak yang menderita malaria berat dengan koinfeksi HIV dengan yang tidak memiliki koinfeksi HIV ialah: Selama rawat inap, terjadi penurunan <i>coma score</i> , kejang, gangguan pemapasan dan pneumonia yang lebih sering pada anak dengan koinfeksi HIV [26% (19/74)] dibanding dengan anak tanpa koinfeksi [9% (53/581)] (P<0,001). Komorbid selama rawat inap, lebih sering terjadi pada anak dengan koinfeksi HIV dibanding anak tanpa koinfeksi (P=0,002). <i>Pneumonia</i> teridentifikasi pada 3% anak tanpa koinfeksi HIV dibanding 12% pada anak dengan koinfeksi HIV (P<0,001). Anak dengan koinfeksi HIV lebih banyak menerima transfusi darah (P=0,034) dan antibiotik (P=0,33) dibanding dengan anak tanpa koinfeksi HIV. Anak yang selamat tanpa gejala sisa neurologis, memiliki rata-rata lama rawat inap 5 (4-7) hari pada

6.	Jallow et al, 2012 ¹⁴	<i>Clinical features of severe malaria associated with death: a 13-year observational study in the Gambia</i>	Cohort observational study	2.901 anak berusia 4 bulan hingga 15 tahu	anak-anak dengan koinfeksi HIV dibandingkan 4 (3-5) hari pada anak tanpa koinfeksi HIV (P=0,0012). Mortalitas anak dengan koinfeksi HIV adalah 26% dibanding 9% pada anak tanpa koinfeksi HIV (P<0,001). Pada anak dengan malaria berat memiliki klinis berupa gangguan kesadaran (OR: 4,4 [95% CI, 2,7-7,3]), gangguan pernapasan (OR: 2,4 [95% CI, 1,7-3,2]), hipoglikemia (OR 1,7 [95%CI, 1,2 -2,3]), penyakit kuning (OR 1,9 [95% CI, 1,2-2,9]) dan gagal ginjal (OR 11,1 [95%CI, 3,3-36,5]) yang secara independen terkait dengan kematian. Gambaran klinis yang menunjukkan sensitivitas dan spesifisitas tertinggi untuk memprediksi kematian pada anak yang menderita malaria berat adalah gangguan pernapasan (area di bawah kurva 0,63 [95%CI, 0,60-0,65]) dan gangguan kesadaran (AUC 0,61[95%CI, 0,59-0,63]), yang sebanding dengan hiperlaktatemia (laktat darah > 5 mM) untuk memprediksi kematian (AUC 0,64 [95% CI, 0,55-0,72]). <i>Blantyre Coma Score</i> (BCS) ≤ 2 pada anak yang menderita malaria berat memiliki sensitivitas 74% dan spesifisitas 67% untuk memprediksi kematian (AUC 0,70 [95% CI 0,68-0,72]), dan dengan sensitivitas dan spesifisitas masing-masing 74% dan 69% untuk memprediksi perkembangan gejala sisa neurologis pada anak yang menderita malaria berat (AUC 0,72 [95% CI, 0,67-0,76]).
7.	Zaki et al, 2013 ¹⁵	<i>Acute renal failure associated with malaria in children</i>	Cohort retrospective study	12 anak	Anak yang menderita malaria berat dengan gagal ginjal akut (GGA) memiliki indikator kematian, yaitu: malaria serebral (P=0,045), hiperbilirubinemia (P=0,04), dan <i>Disseminated Intravascular Coagulation</i> (DIC)(P=0,0045).
8.	Elphinstone et al, 2015 ¹⁶	<i>Dysregulation of the haem-haemopexin axis is associated with severe malaria in a case-control study of Ugandan children.</i>	Case-control Study	Anak dengan kasus malaria berat (SM), baik CM (n=31) atau SMA (n=27), dan anak dengan malaria tanpa komplikasi (UM) (n=29) sebagai kontrol	Anak dengan anemia malaria berat memiliki 11x lipat (P<0,01) dan malaria serebral memiliki 15x lipat (P<0,001) median kadar <i>haemin</i> plasma lebih tinggi dibandingkan anak dengan malaria tanpa komplikasi. Anak dengan malaria tanpa komplikasi memiliki kadar <i>hemopexin</i> yang secara bermakna lebih tinggi dibandingkan dengan anak yang menderita anemia malaria berat (P<0,0001) dan malaria serebral (P<0,0001). Kadar <i>haptoglobin</i> secara bermakna lebih tinggi pada anak dengan malaria tanpa komplikasi dibandingkan dengan yang menderita anemia malaria berat (P<0,0001) atau malaria serebral (P<0,05). Anak dengan malaria berat memiliki kadar plasma <i>haemin</i> (P=0,03) dan kadar <i>haemoglobin</i> bebas (P=0,01) secara bermakna lebih tinggi pada mereka yang meninggal dibandingkan dengan yang selamat.
9.	Conroy et al, 2016 ¹⁷	<i>Acute kidney injury is common in pediatric severe malaria and is associated with increased mortality</i>	Randomized controlled trial Study	180 anak penderita malaria berat usia 1-10 tahun	Pada anak dengan malaria berat dapat memiliki klinis <i>acute kidney injury</i> (AKI) yaitu: terdapat peningkatan mortalitas diseluruh stadium AKI (P=0,004); terdapat penurunan <i>z-scores</i> tinggi badan menurut usia, tekanan darah sistolik, kelebihan basa, dan bikarbonat, dan denyut nadi yang lebih tinggi, laktat, sodium, potassium dan klorida pada seluruh stadium AKI (P<0,05); hubungan stadium AKI dengan mortalitas terlihat pada kelompok <i>placebo</i> saja (P=0,006); hubungan stadium AKI dengan mortalitas pada kelompok yang diberi iNO tidak signifikan (P=0,136); tingkat rerata <i>blood urea nitrogen</i> (BUN) dan CysC pada saat masuk RS lebih tinggi pada anak yang tidak selamat dibandingkan dengan yang selamat (masing-masing, P=0,0066 dan P=0,0001); AKI dan stadium AKI berhubungan dengan peningkatan durasi rawat inap (masing-masing, P=0,001 dan P=0,002) dan tetap bermakna pada kelompok <i>placebo</i> dan iNO (keduanya P<0,0001). Pada kelompok <i>placebo</i> , AKI berhubungan dengan neurodisabilitas pada anak dengan AKI dibandingkan dengan anak tanpa AKI pada saat pemulangan (P=0,002). Tidak terdapat perbedaan pada tingkat neurodisabilitas yang berhubungan dengan AKI pada kelompok anak dengan AKI yang menerima iNO dibandingkan dengan anak tanpa AKI pada saat pemulangan (P=1,00).
10.	Sagbo et al, 2017 ¹⁸	<i>The determinants of fatal outcomes during severe malaria in children at the HKM</i>	Cohort, descriptive and analytical	449 anak menderita malaria berat	Pada anak yang menderita malaria berat memiliki faktor yang berhubungan dengan kematian yaitu: koma (P<0,0001), kejang (P=0,005), hipoglikemik (P=0,005); gangguan pernapasan (P<0,001); koinfeksi bakteri (<i>Septikemia</i>) (P<0,001); koinfeksi bakteri (<i>Pneumonia</i>) (P=0,014)

11.	Conroy et al, 2021 ¹⁹	University Teaching Hospital of Cotonou-Benin <i>Parenteral artemisinins are associated with reduced mortality and neurologic deficit and improved long-term behavioral outcomes in children with severe malaria</i>	study Cohort observational prospective study	502 anak	Faktor protektif terhadap kematian, yaitu: penggunaan artesunat (P<0,001), antikonvulsan (P<0,001), antibiotik (P=0,012), dan transfusi darah (P=0,019). Perbandingan dan hasil yang didapatkan pada anak yang menderita malaria berat yang diberikan antimalaria, ialah: Kematian pasien rawat inap pasca pemulangan adalah 8,4% pada anak-anak yang menerima kina dibandingkan dengan 3,9% anak yang menerima derivat artemisinin (OR: 0,51 (95% CI 0,22,0,10); setelah penyesuaian untuk usia, jenis kelamin, keparahan penyakit, dan studi zat besi, anak-anak yang diobati dengan derivat artemisinin mengalami penurunan kematian dibandingkan dengan anak-anak yang diobati dengan kina (OR 0,22 (95% CI 0,07, 0,67); frekuensi defisit neurologis pada anak yang menerima turunan artemisinin adalah 24,0% dibandingkan dengan 41,9% pada anak yang menerima kina (P=0,008); anak prasekolah yang diobati dengan turunan artemisinin menunjukkan bukti peningkatan dalam internalisasi, eksternalisasi, dan total perilaku menggunakan <i>Child Behavior Checklist</i> (CBCL) dan telah meningkatkan fungsi eksekutif menggunakan <i>Behavior Rating Inventory of Executive function</i> (BRIEF) (P<0,05).
-----	----------------------------------	---	---	----------	---