

SPEIES MALARIA DAN PERANANNYA DALAM POST-MALARIA NEUROLOGICAL SYNDROME (PMNS): TINJAUAN LITERATUR SISTEMATIS

Hilyatul Auliya Sifarani^{1*}, Syafarinah Nur Hidayah Akil², Nina Devi Indrawati³

¹⁻³Faculty of Medicine, Universitas Muhammadiyah Surabaya

Email Korespondensi: hilyatul.sf@gmail.com

Disubmit: 25 Mei 2026 Diterima: 10 September 2026 Diterbitkan: 01 Oktober 2026
Doi: <https://doi.org/10.33024/mahesa.v6i10.26207>

ABSTRACT

Post-Malaria Neurological Syndrome (PMNS) is a rare complication that occurs after recovery from malaria. The clinical spectrum includes delayed cerebellar ataxia, acute disseminated encephalomyelitis, and acute inflammatory demyelinating polyneuropathy. Currently, PMNS cases are still rarely reported, especially in Indonesia. The syndrome is more common in patients with severe malaria, and there is currently no research identifying the predominant species in PMNS. This study aims to analyze the role of malaria species in PMNS by presenting case data on post-malaria neurological syndrome that has not been previously studied in Indonesia. The research methodology uses PRISMA to collect literature from databases like PubMed, ScienceDirect, Gale Journal, ProQuest, and Google Scholar. The selected articles were those published between 2010 and 2015, using the keywords "malaria," "DCA," "ADEM," "AIDP," and "neurological complications". A total of 39 articles that satisfied the inclusion criteria were utilized. The Result indicate that PMNS can occur in infections caused by various Plasmodium species, with a higher prevalence observed in Plasmodium falciparum. Clinical manifestations are varied, with commonly reported symptoms including motor disturbances, impairments in balance and coordination, and confusion. Abnormal results in supporting examination, such as EEG, CSF analysis, MRI, and antibody studies, suggest a potential role of immune dysregulation within the nervous system. Differences in species characteristics are thought to contribute to variations in clinical manifestations and the severity of PMNS. The type of malaria significantly affects the characteristics and manifestations of PMNS. This systematic literature review may improve the existing comprehension of PMNS and establish a foundation for future investigations in diagnostics and therapeutic approaches.

Keywords: Malaria, Tropical Disease, Neurological Complication, Plasmodium.

ABSTRAK

*Post-Malaria Neurological Syndrome (PMNS) merupakan komplikasi langka yang terjadi setelah sembuh dari malaria. Spektrum klinis yang dipresentasikan bervariasi, meliputi *delayed cerebellar ataxia*, *acute disseminated encephalomyelitis*, dan *acute inflammatory demyelinating polyneuropathy*. Hingga saat ini, laporan kasus PMNS masih terbatas terutama di Indonesia. PMNS lebih umum terjadi pada pasien dengan malaria berat, dan belum ada literatur*

yang menyebutkan spesies yang paling berperan dalam PMNS. Studi ini bertujuan untuk menganalisis peran spesies malaria dalam PMNS dengan menyajikan data kasus PMNS yang belum pernah diteliti sebelumnya di Indonesia. Metode penelitian menggunakan PRISMA dengan mengumpulkan literatur dari basis data seperti PubMed, ScienceDirect, Gale Journal, ProQuest, dan Google Scholar. Artikel yang dipilih adalah artikel yang diterbitkan antara tahun 2010 dan 2025, menggunakan kata kunci "malaria," "DCA," "ADEM," "AIDP," dan "komplikasi neurologis". Total artikel yang digunakan sebanyak 39 artikel yang memenuhi kriteria inklusi. Hasil analisis menunjukkan PMNS dapat terjadi pada infeksi yang disebabkan oleh berbagai spesies Plasmodium, dengan kecenderungan lebih sering pada *Plasmodium falciparum*. Manifestasi klinis yang ditemukan bervariasi dengan gejala yang sering muncul berupa gejala motorik, gangguan keseimbangan dan koordinasi, serta *confusion*. Pada hasil pemeriksaan penunjang yang abnormal pada EEG, CSF, MRI, dan antibodi menunjukkan adanya keterlibatan disregulasi imun terhadap sistem saraf. Perbedaan karakteristik antar spesies diduga berperan dalam variasi manifestasi klinis dan tingkat keparahan PMNS. Spesies malaria memiliki peran dalam menentukan karakteristik dan manifestasi PMNS. Tinjauan literatur sistematis ini dapat memperkaya pemahaman terhadap PMNS dan dapat menjadi dasar untuk penelitian lebih lanjut dalam aspek diagnosis dan penatalaksanaan.

Kata Kunci: Malaria, Penyakit Tropis, Komplikasi Neurologis, Plasmodium.

PENDAHULUAN

Post Malaria Neurological Syndrome (PMNS) merupakan salah satu komplikasi langka yang terjadi setelah pemulihan dari malaria dan relatif jarang dilaporkan. PMNS terjadi dalam dua bulan setelah sembuh dari infeksi malaria dengan aparitemia (Yadava, Laleker & Fazili, 2019). Spektrum klinis yang dipresentasikan PMNS bervariasi, mulai dari *Delayed Cerebellar Ataxia* (DCA) onset akut hingga ensefalopati signifikan dengan defisit fokal yang menyerupai *Acute Disseminated Encephalomyelitis* (ADEM). Manifestasi lain dapat berupa *Acute Inflammatory Demyelinating Polyneuropathy* (AIDP) atau sindrom *Guillain-Barre*, tremor postural, kebingungan, dan gejala neuropsikiatri (Panda, Sharawat & Panda, 2020).

PMNS pertama kali dilaporkan pada tahun 1996, dan hingga saat ini tidak lebih dari 200 kasus yang dilaporkan (Cabrera *et al.*, 2023). Hingga tahun 2020, PMNS telah

dilaporkan dalam literatur sebanyak 55 kasus. Kejadian PMNS terjadi 300 kali lebih umum pada pasien dengan malaria berat daripada malaria tanpa komplikasi (Panda, Sharawat & Panda, 2020). Insidensi PMNS tidak diketahui karena beberapa faktor seperti kesalahan diagnosis dan pelaporan yang kurang, dan tidak umumnya PMNS. Dalam studi prospektif terbesar yang dilakukan hingga saat ini di Vietnam, risiko PMNS dilaporkan sebesar 1,2 per 1000 kasus malaria (Kalbitz *et al.*, 2024a). Infeksi malaria masih menjadi penyakit yang endemis di Indonesia. Berdasarkan data dari World Health Organization (WHO), Indonesia menempati urutan kedua setelah India yang menyumbang kasus malaria terbanyak di Asia dengan angka 1.090.000 pada tahun 2023 (World Health Organization, 2023). Berdasarkan data dari Kementerian Kesehatan Republik Indonesia, angka kejadian positif malaria sebanyak 418.546 dengan

angka mortalitas sebanyak 120 kasus (Kemenkes, 2024). Di Indonesia, terdapat 5 provinsi dengan status endemis malaria yang sebagian besar terletak di wilayah timur dengan berdasarkan *Annual Parasite Index* (API) terbesar yaitu Papua (31.93), Papua Barat (31.29), NTT (7.04), Maluku (5.08), dan Maluku Utara (2.77) (Akil, 2019). Endemisitas malaria di Indonesia menjadi faktor risiko terjadinya PMNS. Namun, hingga saat ini belum terdapat literatur yang melaporkan kasus PMNS di Indonesia, yang kemungkinan disebabkan kurangnya kesadaran klinis karena PMNS dapat bersifat *self-limiting* yang sembuh dalam beberapa minggu (Tamzali *et al.*, 2018), kurangnya fasilitas diagnostik neurologis di daerah endemis, dan belum adanya laporan ilmiah resmi.

PMNS dapat terjadi setelah kelanjutan dari malaria berat dan malaria cerebral yang merupakan bentuk gejala malaria yang mematikan. Sejumlah literatur melaporkan bahwa gejala neurologis akut pada pasien dengan hasil pemeriksaan apusan darahnya negatif. Hingga kini belum terdapat literatur yang menjelaskan spesies mana yang paling sering menimbulkan PMNS. Kasus pertama yang dilaporkan pada tahun 1996, menunjukkan PMNS terdapat keterkaitan dengan *Plasmodium falciparum* (Ekeh *et al.*, 2023). Sementara itu, dalam sebuah literatur (Tamzali *et al.*, 2018a) melaporkan terdapat empat kasus PMNS setelah infeksi *Plasmodium vivax* serta dua kasus PMNS setelah infeksi campuran *Plasmodium falciparum* dan *Plasmodium Vivax*. Informasi ini penting agar penderita malaria memperoleh edukasi mengenai kemungkinan timbulnya PMNS pasca infeksi malaria.

Berdasarkan uraian yang telah dijabarkan di atas, penulis tertarik untuk melakukan penelitian yang berjudul 'Spesies Malaria dan Peranannya dalam *Post Malaria Neurological Syndrome* (PMNS) : Tinjauan Literatur Sistematis'. *Literature review* ini bertujuan untuk mengetahui peranan spesies dari malaria terhadap sindrom neurologis pasca malaria dengan menyajikan data-data kasus sindrom neurologis pasca malaria yang sebelumnya tidak pernah ada penelitian kasus tersebut di Indonesia sehingga dapat menjadi informasi tambahan untuk penelitian lebih lanjut. Pertanyaan penelitian dalam studi ini adalah: Bagaimana peranan spesies malaria terhadap terjadinya *Post Malaria Neurological Syndrome* (PMNS)?

KAJIAN PUSTAKA

Penyakit infeksi malaria disebabkan oleh spesies plasmodium yang menyerang eritrosit dengan ditemukannya bentuk aseksual didalam darah. Spesies plasmodium ditularkan pada manusia melalui gigitan nyamuk *Anopheles* betina. *Plasmodium* yang dapat menyebabkan infeksi pada manusia yaitu: *Plasmodium falciparum*, *Plasmodium vivax*, *Plasmodium ovale*, dan *Plasmodium malariae* (Nur *et al.*, 2025).

Siklus hidup terjadinya malaria terdapat 2 fase yaitu seksual dan aseksual (Sugianto *et al.*, 2019). Pada fase seksual mikrogametosit dan makrogametosit masuk ke tubuh nyamuk *anopheles* betina yang menggigit pejamu. Pada fase aseksual, setelah sporozoit masuk di pembuluh darah pejamu akan menuju hepar atau yang disebut siklus ekstraeritrositik untuk memulai stadium aseksual. Di akhir siklus ekstraeritrositik, trofozoit berkembang menjadi skizon yang berisi merozoit. Saat skizon pecah,

merozoit akan dilepaskan ke sirkulasi darah. Pada *P. vivax* dan *P. ovale*, sebagian parasit akan menjadi hipnozoit di dalam sel hepar yang dapat bertahan bertahun-tahun dan menyebabkan relaps pada malaria. Skizon yang pecah mengeluarkan Trofozoit akan menginfeksi eritrosit dan membentuk *ring stage* yang kemudian berkembang menjadi skizon pada eritrosit. Skizon akan pecah dan mengeluarkan merozoit yang siap menginfeksi eritrosit lainnya (timbulnya gejala terjadi pada fase intraeritrositik). Beberapa parasit setelah membentuk cincin akan berdiferensiasi menjadi gametosit (CDC, 2024).

Pada *P. falciparum* setelah memasuki eritrosit, *infected red blood cell* (iRBC) akan membentuk knob yang berperan dalam terjadinya adhesi dan sekuestrasi (Sugianto *et al.*, 2019). Fenomena sekuestrasi akibat sitoaderensi menyebabkan eritrosit tidak beredar ke sirkulasi darah dan tertinggal di pembuluh kapiler sehingga menurunkan perfusi jaringan otak dan peningkatan aliran darah otak sebagai respon adaptif. *Rosetting* atau melekatnya iRBC dengan eritrosit normal dan membentuk roset juga berperan dalam virulensi parasit sehingga mempermudah terjadinya sitoaderensi. *Rosetting* juga terjadi pada spesies *Plasmodium* yang lain (Mawuntu, 2018).

Sindrom neurologis yang muncul setelah pembersihan parasit malaria meliputi PMNS klasik, ADEM, DCA, dan AIDP, dengan perbedaan utama ditentukan oleh manifestasi klinis masing-masing. ADEM ditandai sebagai autoimun dengan demyelinisasi multifokal, yang juga menimbulkan ensefalitis autoimun beserta kejang, serta temuan MRI berupa hipersinyal (Muigg *et al.*, 2021). DCA memiliki khas *self-*

limiting gait ataxia dan gejala serebelar tanpa gejala neurologis lain (Davoli *et al.*, 2024). AIDP menonjolkan kelemahan motorik dengan pola *ascending areflexia*, yang mungkin disertai atau tanpa gangguan sensorik. Sementara itu, PMNS klasik bersifat ensefalopati dengan gejala yang tidak termasuk dalam kategori diatas, mencakup manifestasi motorik, sensorik, dan psikis. Namun, identifikasi gejala ini seringkali sulit dibedakan karenanya adanya tumpang tindih antar jenis PMNS (Castaldo *et al.*, 2020).

METODOLOGI PENELITIAN

Telaah artikel dilakukan oleh peneliti secara sistematis melalui tahapan identifikasi, skrining, penilaian kelayakan, dan inklusi artikel berdasarkan kriteria yang telah ditetapkan. Prosedur pengambilan dan pengumpulan informasi pada penulisan *systematic literature review* ini dilakukan dengan cara mencari atau menggali informasi dari literatur yang sesuai rumusan masalah. Kriteria inklusi yang digunakan yaitu: 1) Artikel ilmiah *fulltext* dan Bahasa Inggris. 2) Jenis studi berupa *research article* seperti *case-report*, *case-series*, *clinical report*, dan *review article* yang relevan. 3) Studi mendeskripsikan yang terkait dengan PMNS. Sedangkan untuk kriteria eksklusi yaitu: 1) Artikel tidak *fulltext* atau tidak dapat diakses. 2). Jenis artikel berupa *correspondence*, *letter*, *discussion* atau *editorial*. 3). Abstrak tidak membahas terkait dengan PMNS.

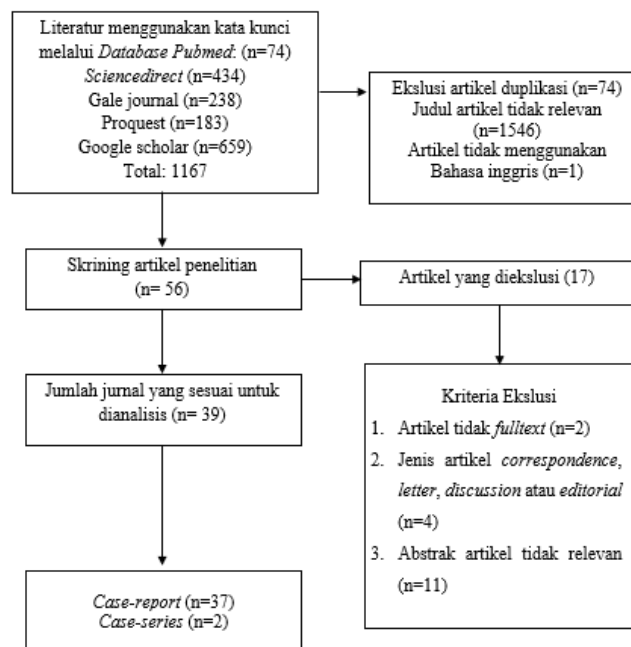
Pertanyaan klinis yang digunakan yaitu: Bagaimana peranan spesies malaria terhadap terjadinya *Post Malaria Neurological Syndrome* (PMNS)? Strategi pencarian disusun berdasarkan analisis PICO yang dapat dilihat pada Tabel 1.

Tabel 1. Analisis PICO

Komponen	Uraian
Population	Pasien <i>Post-Malaria Infection</i>
Intervention	<i>Plasmodium Sp.</i>
Comparators	-
Outcome	<i>Post Malaria neurological syndrome (PMNS), delayed cerebellar ataxia (DCA), acute inflammatory demyelinating polyneuropathy (AIDP), acute disseminated encephalomyelitis (ADEM),</i>

Pencarian artikel sebagai referensi menggunakan mesin pencarian seperti PubMed, Sciencedirect, Google Scholar, Proquest, dan Gale Journal. *Literature review* ini menggunakan literatur terbitan tahun 2010-2025 yang diakses menggunakan kata kunci (((((Neurological

Complication) AND (Post Malaria Neurological Syndrome)) OR (Delayed Cerebellar Ataxia)) OR (Acute Inflammatory Demyelinating Polyradiculoneuropathy)) OR (Acute Disseminated Encephalomyelitis)) AND (Malaria). Algoritma pencarian tinjauan literatur dapat dilihat pada Gambar 1.



Gambar 1. Bagan Algoritma Pencarian

Tinjauan *systematic literature review* yang digunakan terdapat 39 artikel berupa *case-report* dan *case-*

series yang dianalisis yang dapat dilihat pada Tabel 2.

Tabel 2. Analisis informasi

No.	Penulis	Judul	Spesies	Temuan utama
1	(Lev et al., 2020)	<i>Opsoclonus-myoclonus as a presentation of post-malaria neurological syndrome</i>	<i>P. falciparum</i>	Setelah sembuh dari malaria berat terdapat gejala <i>opsoclonus-myoclonus syndrome</i> dengan elektroensefalogram (EEG) menunjukkan ensefalopati difus tanpa aktivitas epileptiform, MRI normal, dan CSF normal. Sembuh total dalam enam minggu.
2	(Siriez et al., 2017)	<i>Post-Malaria Neurologic Syndrome: A Rare Pediatric Case report</i>	<i>P. falciparum</i>	Remaja 14 tahun muncul gejala PMNS setelah 10 hari sembuh dari malaria. Pada CSF ditemukan pleositosis limfositik dan protein meningkat.
3	(Poulet et al., 2019)	<i>Post-malaria neurological syndrome: Imported case series and literature review to unscramble the auto-immune hypothesis</i>	<i>P. falciparum</i>	Manifestasi PMNS berupa ensefalitis : kejang, ataxia, mioklonus, dan tanda pyramidal. Pada CSF ditemukan protein meningkat, pleositosis limfositik, sintesis IgM intratekal dan oligoklonal band. Ditemukan anti-VGKC yang mendukung autoimmune ensefalitis.
4	(Tamzali et al., 2018)	<i>Post-malaria neurological syndrome: four cases, review of the literature and clarification of the nosological framework</i>	<i>P. falciparum</i>	Manifestasi utama berupa kejang, demam, ataksia, pikosis, dan gangguan motorik. CSF protein meningkat & pleositosis limfositik, EEG abnormal, dan MRI abnormal terutama di <i>white matter</i> . Waktu pemulihan rata-rata 17 hari.
5	(Bellazreg et al., 2021)	<i>Neurological manifestations following cured malaria: don't forget post-malaria neurological syndrome</i>	<i>P. falciparum</i>	Gejala utama berupa kejang tonik-klonik, tetraparesis, dan mioklonus. Hasil MRI terdapat lesi hiperintens multiple terutama pada frontal dan oksipital. Terapi dengan kortikosteroid membaik.

6	(Castaldo et al., 2020)	<i>Clinical presentation and immunological features of Post-Malaria Neurologic Syndrome: a case report and review of literature</i>	<i>P. falciparum</i>	PMNS umumnya terjadi dalam rentang 2-60 hari setelah pasien dinyatakan sembuh dari malaria. Patofisiologi pada PMNS diduga keterlibatan mekanisme imun atau autoimun <i>post-infectious</i> dengan gambaran inflamasi ringan di sistem saraf pusat.
7	(O'Brien & Jagathesan, 2016)	<i>Lesson of the month 1: Post-malaria neurological syndromes</i>	<i>P. falciparum</i>	Gejala utama konfusi dan disorientasi yang disertai lesi luas pada <i>white matter</i> dan struktur lain meliputi basal ganglia, thalamus, batang otak, dan serebelum. Penderita didiagnosis ADEM.
8	(Panda, Sharawat & Panda, 2020)	<i>Case report: An Adolescent Girl with Isolated Neuropsychiatric Features and Apparent Post-Malaria Neurological Syndrome</i>	<i>P. falciparum</i>	PMNS pada anak usia 12 tahun dengan gejala dominan neuropsikiatri tanpa disertai gejala neurologis fokal dan pemeriksaan penunjang normal.
9	(Kalbitz et al., 2024)	<i>Anti-septin complex positive autoimmune encephalitis after severe falciparum malaria: a case report</i>	<i>P. falciparum</i>	Manifestasi berupa ensefalitis autoimun yaitu afasia motorik, apraxia, dan ensefalopati. Pemeriksaan antibodi terdapat anti-septin complex yang merupakan kasus pertama yang melaporkan pada PMNS.
10	(Yadava, Laleker & Fazili, 2019)	<i>Post-malaria neurological syndrome: a rare neurological complication of malaria</i>	<i>P. falciparum</i>	Manifestasi berupa demam, penurunan kesadaran, kejang, disartria, konfusi, agitasi dan tidak responsif. Pada MRI terdapat lesi non-spesifik di kapsula interna.

11	(Alawad et al., 2023)	<i>Post-malaria neurological syndrome (PMNS): a rare case report with brain biopsy findings</i>	Tidak ada data spesies	Gejala yang dialami kejang, konfusi, dan sakit kepala. Hasil MRI lesi multiple pada subkortikal dan kortikal disertai edema vasogenik. Pada histopatologi terdapat inflamasi difus limfositik, gemistocytes, kerusakan parenkim, dan infiltrasi perivaskular dominan venula.
12	(Caetano et al., 2016)	<i>Post-malaria neurological syndrome or viral encephalitis?</i>	<i>P. falciparum</i>	Gejala terdiri dari perubahan perilaku, disorientasi, gangguan bicara, ataxia, kejang, dan demam. Temuan penunjang pleositosis limfositik dan protein meningkat. Pada EEG gelombang lambat temporal kiri.
13	(Ekeh et al., 2023)	<i>Post-malarial neurological syndrome in a Gambian adult residing in the Gambia: a case report and a review of literature</i>	Tidak ada data spesies	Tipe PMNS bisa terjadi bersamaan. Pada kasus ini terdapat gejala disorientasi, gangguan kognitif, tremor, dan ataksia cerebellar.
14	(Fane et al., 2021)	<i>Post-Malaria Neurological Syndrome: A Case and Review of The Literature</i>	<i>P. falciparum</i>	PMNS dengan gangguan psikosis, demam, disorientasi, afasia, ataksia, dan demam disertai temuan EEG perlambatan di temporal kiri. Pada pemeriksaan <i>white blood cell</i> limfositosis ringan dan pada CSF pleositosis limfositik dan protein meningkat.
15	(Cabrera et al., 2023)	<i>Post Malaria Neurological Syndrome: Unknown, Underestimated, or Underdiagnosed? First Report Done in Gambia</i>	<i>P. falciparum</i>	Gejala yang dialami berupa ensefalopati dan cerebellar syndrome serta gangguan motorik halus. CRP meningkat ringan pada laboratorium. Perbaikan terjadi pada fungsi otak kemudian diikuti perbaikan koordinasi motorik.

16	(Chiabi et al., 2017)	<i>Post malaria neurological syndrome in a Cameroonian child after a Plasmodium falciparum malaria infection</i>	<i>P. falciparum</i>	Gejala neuropsikiatri pada anak usia 7 tahun muncul hari ke-6 dan <i>self-limiting</i> pada hari ke-9.
17	(Faivre et al., 2020)	<i>A Case of Postmalaria Neurologic Syndrome and Pediatric Literature Review</i>	<i>P. falciparum</i>	Gangguan campuran serebelum dan ensefalopati yang berkembang progresif tetapi kemudian membaik perlahan pada hari ke-19 tanpa adanya sekuel residual.
18	(Sengupta et al., 2018)	<i>Facial palsy: An unusual complication of vivax malaria</i>	<i>P. vivax</i>	Pasien mengalami <i>left lower motor neuron facial palsy</i> namun reversible dan <i>self-limiting</i> .
19	(Sawardekar et al., 2016)	<i>Bilateral facial palsy: post vivax malaria scenario</i>	<i>P. vivax</i>	Gejala yang dialami berupa bilateral lower motor neuron facial palsy dengan perbaikan parsial setelah dua bulan dan terdapat residual setelah tiga tahun
20	(Lui, 2019)	<i>Rehabilitation of Severe Post-Malaria Neurological Syndrome</i>	<i>P. falciparum</i>	Bentuk PMNS yang dialami berupa konfusi, afasia, chorea, ataxia, gangguan serebelum, dan neuropsikiatri. Setelah dilakukan rehabilitasi masih terdapat gejala residual berupa choreiform dan ataxia.
21	(Adrian A Pace, Edwards & Weatherby, 2013)	<i>A new clinical variant of the post-malaria neurological syndrome</i>	<i>P. falciparum</i>	Manifestasi neurologis berupa paraplegia flaksid, sensory level T4, retensi urin, dan <i>upbeat</i> nystagmus. Pada MRI terdapat inflamasi pada <i>brainstem</i> dan spinal cord. Pengobatan dengan methylprednisolone perbaikan neurologis cepat.

22	(Nayak, 2013)	<i>Post-malaria neurological syndrome: a rare manifestation of common disease</i>	<i>P. falciparum</i>	Terdapat gejala neuropati bilateral <i>footdrop</i> dengan perubahan pada axonal N. peroneus bilateral yang dengan rehabilitasi kembali normal dalam 3 bulan.
23	(Singh, Chakraborti & Subhranga, 2013)	<i>Post-Malaria Neurological Syndrome - A Case of Bell's Palsy After Plasmodium Vivax Malaria</i>	<i>P. vivax</i>	Setelah 10 hari sembuh dari malaria mengalami <i>right lower motor neuron facial palsy</i> dan pulih total dalam 2 minggu.
24	(Agrawal & Goyal, 2012)	<i>Acute demyelinating encephalomyelitis in a child following malaria</i>	<i>P. falciparum</i>	MRI menunjukkan lesi demielinisasi pada <i>bilateral periventricular white matter, centrum semiovale, dan genu corpus callosum</i> yang merupakan khas ADEM.
25	(Goyal, Shah & Parmar, 2012)	<i>Acute disseminated encephalomyelitis after treatment of Plasmodium vivax malaria</i>	<i>P. vivax</i>	Gejala yang dialami berupa penurunan kesadaran dan hemiparesis dengan hasil MRI terdapat lesi pada subcortex, <i>deep and periventricular white matter</i> , dan capsula externa. Resolusi motorik membaik setelah 6 bulan.
26	(Carreira et al., 2019)	<i>Acute disseminated encephalomyelitis, a rare post-malaria neurological complication : Case report and review of the literature</i>	<i>P. falciparum</i>	PMNS dengan gejala kejang, demam, konfusi, dan agitasi psikomotor dengan MRI terdapat lesi di cortex dan subcortex. Pasien mengalami gejala sisa berupa kesulitan penamaan kata.
27	(Purkait et al., 2015)	<i>Acute Disseminated Encephalomyelitis in a Child Following Plasmodium vivax Malaria</i>	<i>P. vivax</i>	Setelah malaria vivax seorang anak 11 tahun mempresentasikan ADEM dengan gejala penurunan kesadaran, kejang, hemiparesis, dan lesi demielinisasi multifokal pada MRI.

28	(Sidhu et al., 2015)	<i>Acute disseminated encephalomyelitis after Plasmodium vivax infection: case report and review of literature</i>	<i>P. vivax</i>	ADEM pasca infeksi <i>P. vivax</i> pada anak usia 8 tahun dengan gejala choreo-athetoid movements, ataksia, perubahan kesadaran, hiperrefleksia dan Babinski positif. Pada MRI didapatkan lesi multiple pada <i>white matter</i> , pons, dan area subcortex. Pengobatan dengan kortikosteroid menunjukkan perbaikan sempurna.
29	(Jhd & Giang, 2022)	<i>A Rare Case of Acute Disseminated Encephalomyelitis (ADEM) after Plasmodium Falciparum Infection</i>	<i>P. falciparum</i>	Manifestasi neurologis utama menunjukkan keterlibatan traktus reticulospinal dan jalur miksi yang ditemukan pada MRI terdapat lesi pada supratentorial, brainstem, cervicullomedullary junction, dan conus medullaris.
30	(Rachita et al., 2013)	<i>Acute disseminated encephalomyelitis (ADEM)--a rare complication of falciparum malaria</i>	<i>P. falciparum</i>	ADEM dengan koma, decerebration, afasia motoric, dan lesi <i>white matter</i> multifokal. Respon terhadap methylprednisolone baik tanpa defisit neurologis.
31	(Kasundra et al., 2015)	<i>Post-Plasmodium vivax malaria cerebellar ataxia and optic neuritis: A new form of delayed cerebellar ataxia or cerebellar variant of acute disseminated encephalomyelitis?</i>	<i>P. vivax</i>	Mengalami ataksia, disartria, dan neuritis optic bilateral. MRI menunjukkan lesi pada serebelum dan vermis bilateral. Pada CSF terdapat pleositosis limfositik dan protein meningkat. Pengobatan dengan steroid dengan pemulihan parsial pada lesi setelah <i>follow up</i> 3 bulan.

32	(Muigg et al., 2021)	<i>Delayed cerebellar ataxia, A rare post-malaria neurological complication : Case report and review of the literature</i>	<i>P. falciparum</i>	Pasien didiagnosis DCA dengan klinis gait ataksia, vertigo, disartria, dan dismetria. Hasil CSF peningkatan protein ringan dengan pemulihan sempurna dalam 12 minggu.
33	(Duque et al., 2011)	<i>Plasmodium falciparum malaria, bilateral sixth cranial nerve palsy and delayed cerebellar ataxia</i>	<i>P. falciparum</i>	Setelah 12 hari timbul gejala demam, somnolen, kesulitan bicara, tremor, ataksia, dan kejang umum, serta gejala bilateral N. Abdusen palsy. EEG dan CSF menunjukkan hasil abnormal.
34	(Zayet et al., 2022)	<i>Post malaria acute motor axonal neuropathy</i>	<i>P. falciparum</i>	Temuan kasus dengan gejala AMAN yang ditandai tetraplegia progresif dan arefleksia difus. Kadar neurofilament light chain (NfL) CSF meningkat, menandakan cedera aksonal berat. Setelah terapi imunoglobulin intravena (IVIG), pasien menunjukkan perbaikan neurologis.
35	(Berkowitz & Thakur, 2014)	<i>Acute inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy following malaria</i>	<i>P. falciparum</i>	Gejala AIDP disertai dengan parestesia nyeri pada telapak kaki dan menjalar ke tungkai proksimal dan kedua tangan yang disertai kesulitan perjalanan. Analisis CSF menunjukkan protein meningkat.
36	(Davoli et al., 2024)	<i>Post-malaria delayed cerebellar ataxia in a traveller</i>	<i>Mixed P. falciparum & P. malariae</i>	DCA yang terjadi pasca malaria campuran yang mengalami perbaikan spontan setelah empat minggu.

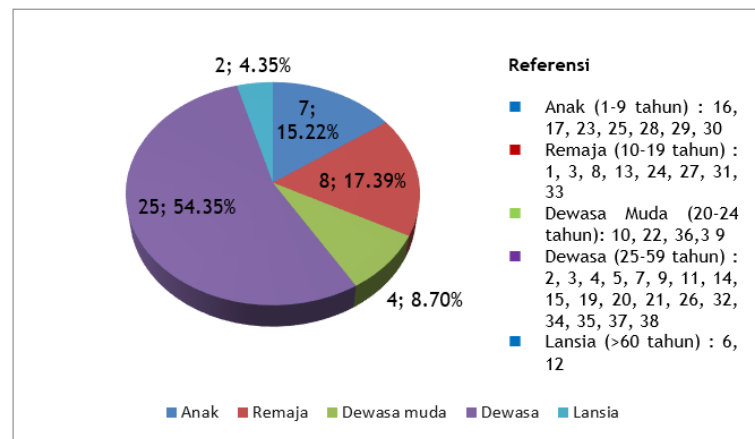
37	(Costa et al., 2017)	<i>Postmalaria Neurologic Syndrome Associated With Neurexin-3a Antibodies</i>	<i>P. falciparum</i>	Gejala yang dialami demam, apatis, somnolen, dan defisit kognitif. EEG menunjukkan ensefalopati subkortikal difus, CSF pleositosis dan protein meningkat serta antibodi neurexin-3α. MRI pada regio caudate-capsule-lenticular terdapat lesi. Perbaikan dengan methylprednisolone.
38	(Fernandes et al., 2019)	<i>Post-Malaria Neurological Syndrome: A Rare Complication Following Plasmodium falciparum Infection</i>	<i>P. falciparum</i>	Timbul gejala neuropsikiatri berupa disorientasi temporal-spasial, gangguan perhatian, serta gangguan pemahaman dan produksi bahasa. CSF protein meningkat dan pleositosis limfositik. Hasil EEG menunjukkan ensefalopati difus dan frontal intermittent rhythmic delta activity.
39	(Motta et al., 2011)	<i>Postmalaria neurological syndrome: a case report</i>	<i>P. falciparum</i>	PMNS timbul setelah 51 hari dengan gejala kejang, konfusi, delirium, psikosis, spasme generalisata, penurunan kesadaran, dan sindrom serebelar. CSF pleositosis limfositik dan peningkatan protein. Pulih sempurna tanpa sekuel dengan methylprednisolone.

HASIL PENELITIAN

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). Hasil dari analisis 46 penderita PMNS dari 35 referensi

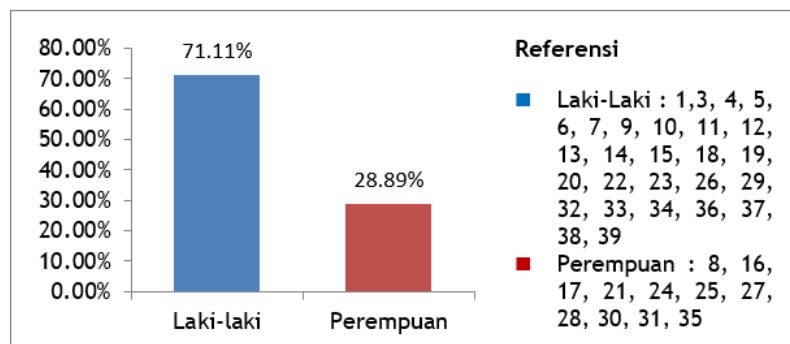
berdasarkan klasifikasi usia, menunjukkan bahwa semua usia dapat mengalami PMNS. Persentase PMNS terbanyak dialami oleh kelompok usia dewasa (25-59 tahun) yaitu lebih dari setengah penderita yang mengalami PMNS (54,35%). Kemudian diikuti dengan remaja (10-19 tahun) dan anak (1-9 tahun) yang hasilnya 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% (Gambar 2).



Gambar 2. Penderita PMNS Berdasarkan Usia

Gambar 3 menunjukkan distribusi penderita PMNS berdasarkan jenis kelamin. Hasil analisis 38 literatur dengan total 45

penderita menunjukkan berjenis kelamin laki-laki dengan persentase hampir tiga perempat dari total penderita (71,11%).



Gambar 3. Penderita PMNS Berdasarkan Jenis Kelamin

Tabel 3 merupakan data 33 penderita PMNS berdasarkan wilayah sumber paparan malaria. Sebagian besar PMNS terjadi di Benua Afrika dengan sub-wilayah Afrika Barat yang mendominasi (60,61%). Sub-wilayah Afrika Tengah menempati

urutan kedua dengan persentase seperempat dari total penderita PMNS (27,27%). Sub-wilayah Afrika Timur dan Amerika Utara hanya memiliki persentase yang cukup kecil yaitu 9,09% dan 3,03% (Tabel 3).

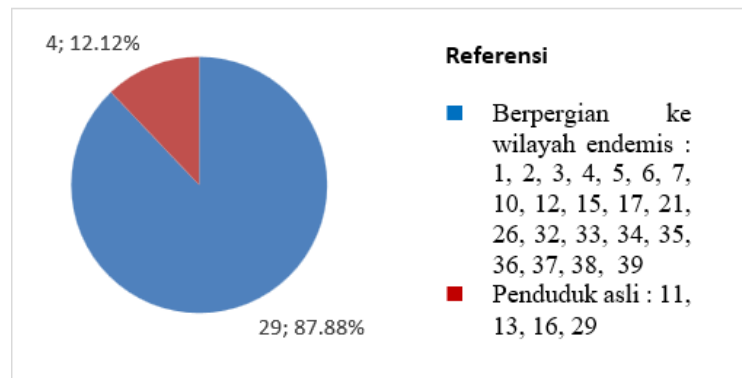
Tabel 3. Penderita PMNS Berdasarkan Wilayah Sumber Paparan Malaria

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
Afrika Timur	3 (9,09%)	29, 35, 36

Amerika Utara	1 (3,03%)	39
Total	33 (100%)	

Gambar 4 menunjukkan distribusi penderita PMNS berdasarkan cara sumber paparan malaria. Pada 21 literatur didapatkan bahwa persentase

riwayat berpergian ke wilayah endemis lebih besar dibandingkan dengan penduduk asli wilayah tersebut yaitu sebesar 87,88%.



Gambar 4. Penderita PMNS Berdasarkan Cara Sumber Paparan Malaria

2. Manifestasi Klinis dan Pemeriksaan Penunjang pada Penderita PMNS

Hasil dari 39 literatur terkait manifestasi klinis PMNS sangat bervariasi mulai dari gejala ringan seperti demam, pusing, dan nyeri kepala hingga ke gejala berat seperti perubahan kesadaran, gangguan motorik, kejang, gangguan keseimbangan dan koordinasi, serta gejala lainnya yang dapat dilihat pada Tabel 4. Pada PMNS, gejala yang paling dominan adalah gangguan motorik, yang ditemukan pada setengah dari keseluruhan kasus (54,35%). Selain itu, gejala kebingungan (*confusion*) serta

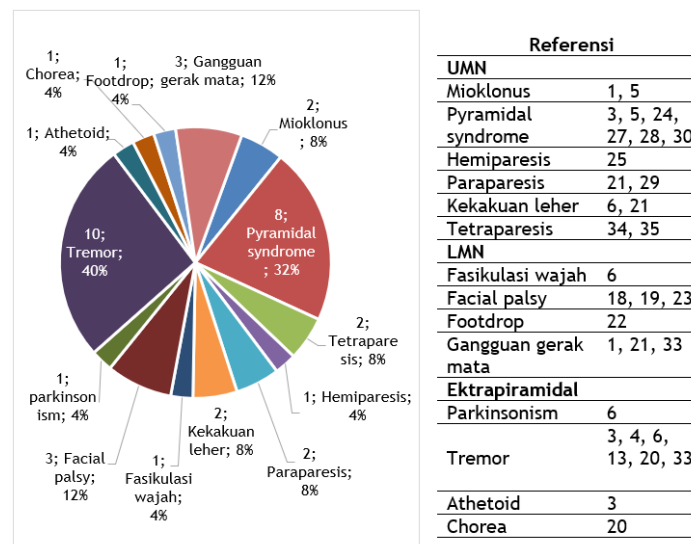
gangguan keseimbangan dan koordinasi juga menunjukkan proporsi yang tinggi dan identik, masing-masing sebesar (45,65%) (Tabel 4).

Gambar 5 menjelaskan gejala motorik yang paling banyak dilaporkan adalah tremor dengan persentase mendekati separuh dari total gejala motorik (40%), kemudian diikuti dengan gejala *pyramidal syndrome* dengan hasil lebih dari seperempat total penderita dengan gejala motorik (32%). Gejala motorik lain yaitu gangguan gerak mata dan *bell's palsy* memiliki persentase yang sama besar (13,04%).

Tabel 4. 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
Gangguan bicara	20 (43,48%)	3, 4, 6, 8, 9, 10, 12, 13, 14, 15, 16, 19, 20, 26, 31, 33, 34, 36, 38
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 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	21 (45,65%)	2, 3, 4, 6, 12, 13, 14, 15, 17, 20, 28, 31, 32, 33, 36
Gangguan sfingter	2 (4,35%)	21, 29
Total	46	



Gambar 5. Rincian Gejala Motorik PMNS

Hasil sintesis data pemeriksaan penunjang, sebagian besar literatur melakukan pemeriksaan penunjang berupa pemeriksaan CSF, MRI, EEG, dan antibodi. 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 dan protein meningkat dengan persentase yang cukup tinggi yaitu 83,33% dari 36 penderita. Hasil MRI abnormal tidak terlalu signifikan terhadap PMNS (47,37%). Sebanyak 7 literatur menunjukkan hasil antibodi

yang positif yang berbeda-beda seperti anti-VGKC, anti-neurexin- α ,

anti-septin complex, serta IgM dan IgG positif tidak spesifik (Tabel 5).

Tabel 5. Pemeriksaan Penunjang Pada Penderita PMNS

Pemeriksaan penunjang	Total Penderita	Referensi
MRI abnormal	18 (47,37%)	3, 4, 5, 7, 10, 11, 20, 21, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30, 31, 37
MRI normal	20 (52,63%)	1, 3, 4, 6, 8, 9, 12, 14, 17, 18, 19, 32, 33, 34, 36, 38
Total pasien	38 (100%)	
EEG abnormal	17 (94,44%)	1, 3, 4, 6, 12, 14, 17, 20, 26, 33, 37, 38
EEG normal	1 (5,56%)	29
Total pasien	18 (100%)	
CSF abnormal	30 (83,33%)	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	6 (16,7%)	5, 8, 11, 18, 20
Total pasien	36 (100%)	
Antibodi (+)	7 (50%)	3, 4, 6, 9, 21, 26, 37
Antibodi (-)	7 (50%)	4, 8, 11, 31, 32, 33, 34
Total	14 (100%)	

3. Analisis Spesies Malaria yang Dapat Menyebabkan PMNS

Spesies yang paling banyak menyebabkan PMNS dari hasil analisis 37 literatur adalah *P. falciparum* yang memiliki persentase lebih dari tiga

perempat penderita (84,09%). PMNS juga dilaporkan pasca infeksi *P. vivax* dan infeksi campuran *P. falciparum* dan *P. malariae* dengan persentase yang tidak cukup banyak yaitu 15,91% dan 2,27% (Tabel 6).

Tabel 6. 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
<i>Mixed infection P. falciparum + P. malariae</i>	1 (2,27%)	36
Total	44 (100%)	

Manifestasi yang dipresentasikan oleh *P. falciparum* lebih bervariasi pada

36 penderita PMNS. Gejala yang paling banyak dipresentasikan berupa kebingungan (*confusion*)

dengan lebih dari setengah jumlah pasien PMNS yang disebabkan oleh spesies ini (52,78%), diikuti dengan gangguan motorik (50%), dan gangguan keseimbangan dan koordinasi (47,22%). Gangguan motorik yang terlibat terdiri dari *upper motor neuron*, *lower motor neuron*, dan ekstrapiramidal dengan gejala dominan berupa tremor (50%) dan *pyramidal syndrome* (33,33%) dari semua gejala motorik. Temuan penunjang EEG dan antibodi menunjukkan hasil abnormalitas hanya pada *P. falciparum*. Pada *P. vivax* gejala yang paling sering dipresentasikan adalah gangguan motorik dengan hasil persentase yang cukup tinggi (85,71%), gangguan keseimbangan dan koordinasi (28,57%), serta gangguan kesadaran (28,57%). Gejala yang paling banyak ditemukan adalah *facial palsy* (50%).

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.

PEMBAHASAN

Post-Malaria Neurological Syndrome (PMNS) merupakan salah satu komplikasi neuropsikiatri yang dapat muncul setelah fase akut infeksi malaria teratasi, yang ditandai dengan tidak ditemukannya parasit pada pemeriksaan apusan darah tebal maupun tipis (Alawad et

al., 2023). PMNS dapat terjadi dalam rentang 0-60 hari setelah parasite clearance. Median durasi gejala PMNS sebagian besar penelitian adalah 13 hari dengan rentang 3-25 hari (Yadava, Laleker & Fazili, 2019). Faktor sosiodemografis, geografis, dan epidemiologi secara Bersama-

sama memengaruhi distribusi dan dinamika penularan malaria (Villena *et al.*, 2024).

PMNS dapat terjadi pada berbagai kelompok usia, baik anak hingga lansia. Meskipun demikian, kelompok usia dewasa, khususnya rentang usia 25-59 tahun, merupakan kelompok yang paling banyak dilaporkan mengalami PMNS. Rata-rata usia penderita dengan PMNS adalah sekitar 33 tahun (Tamzali *et al.*, 2018). Temuan penderita PMNS berdasarkan usia menunjukkan pola yang berbeda apabila dibandingkan dengan epidemiologi infeksi malaria secara umum dari hasil analisis literatur penulis. Malaria di Afrika menyumbang 94% dari semua kasus dan 95% kematian secara global dengan (Ranjha *et al.*, 2023). Anak-anak usia di bawah 5 tahun lebih rentan terhadap malaria karena sistem kekebalan tubuh belum berkembang secara optimal dibandingkan dengan orang dewasa (Roosihermatie *et al.*, 2024). PMNS lebih banyak terjadi pada kelompok usia dewasa dengan mekanisme yang belum diketahui oleh penulis. Mekanisme kerusakan neuronal yang terjadi pada PMNS diduga dimediasi oleh imun setelah fase infeksi akut, adanya jeda waktu terjadinya demam malaria dan timbulnya gejala neurologis, serta responnya terhadap kortikosteroid mendukung hipotesis autoimun (Panda, Sharawat & Panda, 2020).

Distribusi PMNS berdasarkan jenis kelamin, diketahui bahwa sebagian besar penderita berjenis kelamin laki-laki. Dominasi kasus pada laki-laki tersebut juga konsisten dengan pola epidemiologi infeksi malaria secara umum. Penelitian yang dilakukan di Puskesmas Yausakor, Kabupaten Asmat, Provinsi Papua Selatan melaporkan bahwa kasus malaria lebih banyak ditemukan pada laki-

laki, yaitu sebanyak 50 orang (55,6%), dibandingkan dengan perempuan yang berjumlah 40 orang (44,4%). Laki-laki umumnya lebih sering melakukan aktivitas di luar ruangan, terutama pada daerah endemis malaria. Selain itu, variasi kejadian malaria antara laki-laki dan perempuan juga dapat dipengaruhi oleh faktor lain seperti jenis pekerjaan, mobilitas atau migrasi penduduk, serta perbedaan respons imun (Safi, Solikah & Putri, 2024).

Kejadian PMNS dipengaruhi oleh riwayat berpergian ke wilayah endemis, dengan mayoritas kasus berasal dari Sub-Sahara Afrika, terutama Afrika Barat. Perjalanan ke wilayah endemis malaria dapat terjadi karena berbagai alasan, seperti berwisata, mengunjungi kerabat atau teman, kepentingan bisnis, bantuan kemanusiaan, kegiatan sukarela di luar negeri, pekerjaan, dan migrasi. Riwayat berpergian tersebut merupakan faktor yang meningkatkan risiko paparan terhadap penyakit menular (CDC, 2026).

PMNS merupakan komplikasi neuropsikiatri yang sebagian besar dapat sembuh sendiri (Siriez *et al.*, 2017). Klasifikasi PMNS dibagi menjadi 3 kategori berdasarkan tingkat keparahannya, yaitu : 1) Ringan, ditandai dengan *isolated cerebellar ataxia* atau postural tremor, 2) Sedang atau *diffuse*, ensefalopati ringan dengan *confusion* atau kejang, dan 3) Berat, ensefalopati berat yang ditandai dengan afasia motorik, myoclonus generalisata, postural tremor, cerebellar ataxia. Pada kondisi yang berat PMNS membutuhkan steroid untuk penyembuhannya (Yadava, Laleker & Fazili, 2019).

Manifestasi klinis yang dipresentasikan oleh PMNS sangat bervariasi. Gejala motorik mendominasi dengan persentase tertinggi dari penderita PMNS.

Gejala motorik meliputi tremor, *pyramidal syndrome*, gangguan gerak mata, dan *bell's palsy* merupakan gejala yang paling banyak dipresentasikan. Gangguan motorik pada PMNS menunjukkan bahwa adanya keterlibatan terhadap jalur motorik baik di *upper motor neuron* (UMN) atau *lower motor neuron* (LMN) dan traktus ekstrapiramidal. Apabila dikaitkan dengan ADEM dan AIDP, mekanisme yang terjadi berupa adanya demielinisasi pada jaringan saraf karena adanya respon autoimun akibat *molecular mimicry* terhadap antigen sistem saraf (Castaldo *et al.*, 2020).

Selain gejala motorik pada PMNS terdapat gejala gangguan keseimbangan dan koordinasi serta konfusi. Manifestasi serebelar pada malaria bisa terjadi saat *cerebral malaria* (CM), sekuel dari CM, dan komplikasi neurologis pasca malaria. Gejala yang dialami pada DCA berupa gait ataxia, disartria, disdiadokokinesia, dysmetria, tremor, dan nystagmus (Davoli *et al.*, 2024) (Ekeh *et al.*, 2023). Konfusi atau kebingungan yang merupakan salah satu bentuk ensefalopati ditandai dengan adanya disorientasi baik waktu, tempat, dan orang serta gangguan perhatian dan konsentrasi. Ensefalopati merupakan disfungsi cerebral difus dengan tipikal adanya perubahan pada fungsi cortex dan kesadaran (Khan *et al.*, 2026). Berdasarkan spesies malaria, *P. falciparum* memiliki manifestasi klinis konfusi yang banyak di laporkan.

Pemeriksaan penunjang yang dilakukan pada PMNS dengan hasil paling banyak abnormalitas adalah pemeriksaan elektroensefalogram (EEG). EEG merupakan salah satu pemeriksaan PMNS yang paling banyak memiliki hasil abnormalitas berupa perlambatan gelombang difus tanpa disertai sinyal

epileptiform. Gambaran ini mencerminkan adanya disfungsi serebral yang menyeluruh yang bersifat post-infeksi (Caetano *et al.*, 2016). Pemeriksaan *cerebrospinal fluid* (CSF) merupakan temuan abnormal kedua terbanyak dengan hasil yang sering ditemukan berupa peningkatan protein ringan dan pleositosis ringan. Peningkatan sitokin pada CSF dan serum seperti TNF- α , IL-2, dan IL-6 ditemukan pada kasus post-malaria DCA. Pada pemeriksaan histologis menunjukkan inflamasi limfohistiolitik yang difus di cerebral cortex dan *white matter* dengan infiltrasi makrofag, mikroglia, dan T limfosit. Hanya sedikit sel B yang teridentifikasi (Alawad *et al.*, 2023).

Pencitraan yang sering digunakan pada PMNS adalah MRI dengan dominan hasil terdapat hipersinyal atau hiperintens pada sekuens T2 weighted dan *fluid-Attenuated Inversion Recovery* (FLAIR). Lesi ini seringkali menunjukkan pola ADEM yang ditandai dengan keterlibatan *white matter* yang luas dan asimetris ((Tamzali *et al.*, 2018). PMNS terjadi karena adanya keterlibatan autoimun terhadap protein neuronal dan sinaptik. Beberapa studi melaporkan adanya *antinuclear antibody* (ANA) positif dan peningkatan immunoglobulin intratekal. Namun, temuan tersebut diinterpretasikan hasil *false positive* yang kemungkinan disebabkan adanya reaksi silang akibat aktivasi berlebihan sel B poliklonal (Castaldo *et al.*, 2020). Antibodi seperti anti-septin complex, anti-VGKC, anti-NMDAR dan anti-neurexin-3 α juga ditemukan pada kasus PMNS, yang menunjukkan keterkaitannya dengan ensefalitis autoimun pasca infeksi malaria (Poulet *et al.*, 2019).

Spesies malaria yang dapat menyebabkan PMNS berdasarkan literatur ini adalah *P. falciparum*

dan *P. vivax* dengan yang paling dominan menyebabkan PMNS adalah *P. falciparum*. Spesies ini memiliki kemampuan khas berupa sitoaderensi. Mekanisme ini menyebabkan sekuestrasi yang memicu terjadinya hipoksia serebral dan infark pada otak. Mekanisme lain terdapat juga fenomena *rosetting* yaitu eritrosit yang terinfeksi juga membentuk kelompok dengan eritrosit yang normal yang juga terjadi pada spesies *Plasmodium* yang lain (Sugianto *et al.*, 2019).

Antigen HRP2 yang diproduksi oleh *P. falciparum* dapat bertahan >28 hari setelah aparitemia. Antigen ini memicu aktivasi imun yang berkepanjangan sehingga berisiko terjadinya *molecular mimicry* yang menyebabkan autoimunitas sekunder terhadap struktur sinaptik (Poulet *et al.*, 2019). Adanya PfEMP1 yang merupakan *immunoglobulin binding proteins* (IBPs) dapat mengikat immunoglobulin secara luas yang memicu aktivasi limfosit B secara langsung dan menghasilkan positif antibodi yang berbeda-beda meskipun parasitnya sudah hilang (Castaldo *et al.*, 2020).

Pada PMNS akibat *P. vivax*, manifestasi klinis yang paling menonjol berupa gejala motorik berupa *facial palsy*. Secara umum, mekanisme kerusakan multi-organ pada *P. vivax* mirip dengan *P. falciparum*, namun *P. vivax* sitoaderensinya lebih lemah. *P. vivax* dapat menyebabkan perubahan metabolik di otak (Mogall *et al.*, 2015). Lesi pada MRI baik pada infeksi *P. vivax* dan *P. falciparum* diduga terjadi melalui mekanisme yang serupa dengan ADEM (Kasundra *et al.*, 2015). Mekanisme ini melibatkan respon imun yang abnormal terhadap antigen serebral setelah infeksi yang dipicu oleh mimikri molekuler antara antigen parasit dengan myelin

serebral, serta aktivasi sel T yang menyerang jaringan otak. Namun demikian, hubungan antara infeksi dengan *P. falciparum* maupun *P. vivax* dengan ADEM bersifat tidak langsung karena kerusakan yang terjadi bukan akibat invasi langsung parasit, melainkan akibat respon imun tubuh yang berlebihan (Trivedi & Chakravarty, 2022).

Patofisiologi terjadinya PMNS pada *P. falciparum* berkaitan dengan fenomena sekuestrasi dan disregulasi imun. Sitokin proinflamasi seperti TNF, IL-6, dan IL-2 terdeteksi pada serum dan CSF penderita DCA *post-malaria*. Kadar TNF yang tinggi memiliki peran terhadap derajat keparahan malaria dan serebral malaria dengan melalui mekanisme sekuestrasi dan aktivasi endotel. Peran TNF yang merusak otak pada malaria diduga juga terjadi pada PMNS (Castaldo *et al.*, 2020). Paparan antigen neuronal yang sebelumnya terlindungi selama proses infeksi memicu perkembangan autoimunitas sekunder terhadap sinaps (Poulet *et al.*, 2019). *Molecular mimicry* dan aktivasi non-spesifik memicu sel T autoreaktif yang kemudian memicu respon autoimun terhadap antigen sistem saraf pusat. Mekanisme ini juga dimediasi oleh antibodi neuronal terhadap kanal ion dan protein sinaptik (Kalbitz *et al.*, 2024).

PMNS pada infeksi *P. vivax* diduga terutama dimediasi oleh mekanisme imunologis dibandingkan kerusakan mikrovaskular langsung. Spesies ini tidak memiliki kemampuan sitoaderensi yang signifikan sehingga tidak menyebabkan sekuestrasi eritrosit pada mikrovaskular otak. Ditemukannya hasil CSF dan MRI abnormal pada beberapa literatur mendukung mekanisme dimediasi oleh imun. ADEM juga terjadi *P. vivax* karena hasil temuan MRI yang

abnormal. ADEM ditandai oleh inflamasi perivenular yang luas dan proses demielinisasi melalui mekanisme *molecular mimicry* dan aktivasi sel-T non-spesifik (Kasundra *et al.*, 2015).

Berdasarkan hasil sintesis literatur, penulis berasumsi bahwa dominasi *P. falciparum* sebagai penyebab PMNS tidak hanya disebabkan oleh tingginya prevalensi spesies tersebut, tetapi juga karena kemampuannya menimbulkan sitoadherensi, sekuestrasi mikrovaskular, dan aktivasi imun yang lebih kuat dibandingkan spesies malaria lainnya. Mekanisme tersebut diduga meningkatkan risiko terjadinya komplikasi neurologis pasca infeksi.

KESIMPULAN

Spesies malaria memiliki peranan terhadap risiko terjadinya PMNS terutama *P. falciparum*. Penderita PMNS lebih sering terjadi pada laki-laki, kelompok usia dewasa yaitu 25-59 tahun, dan berpergian ke wilayah endemis malaria terutama di wilayah Afrika Barat.

Manifestasi klinis yang paling umum terjadi pada PMNS adalah gangguan motorik, kemudian gangguan keseimbangan dan koordinasi serta kebingungan (*confusion*). Pemeriksaan penunjang yang paling banyak menunjukkan abnormalitas terhadap PMNS adalah pemeriksaan EEG yaitu hasil perlambatan gelombang difus. Patofisiologi yang terjadi pada PMNS baik *P. falciparum* dan *P. vivax* diduga karena adanya keterlibatan disregulasi imun dan autoimunitas.

Penelitian selanjutnya diharapkan dapat mengkaji secara lebih mendalam hubungan antara spesies malaria dengan mekanisme terjadinya PMNS. Kajian tersebut diperlukan untuk memperjelas jalur

imunopatologis yang mendasari munculnya komplikasi neurologis pasca malaria.

DAFTAR PUSTAKA

- Agrawal, A., & Goyal, S. (2012). Acute Demyelinating Encephalomyelitis In A Child Following Malaria. In *Indian Pediatrics* (Vol. 922).
- Akil, S. N. H. (2019). The Clinical And Histopathological Aspect Of The Liver, Lung, And Kidney In Malaria. *Qanun Medika - Medical Journal Faculty Of Medicine Muhammadiyah Surabaya*, 3(2), 123. <https://doi.org/10.30651/Jq.m.V3i2.2833>
- Alawad, M. J., Almayoof, M., Al Bozom, A., Alkhidir, T., Emam, S. S., & Farfar, K. (2023). Post-Malaria Neurological Syndrome (Pmns): A Rare Case Report With Brain Biopsy Findings. *Bmc Infectious Diseases*, 23(1), 886. <https://doi.org/10.1186/s12879-023-08704-z>
- Bellazreg, F., Slama, D., Lasfar, N. Ben, Abid, M., Zaghouani, H., Rouis, S., Hachfi, W., & Letaief, A. (2021). Neurological Manifestations Following Cured Malaria: Don't Forget Post-Malaria Neurological Syndrome. *African Health Sciences*, 21(1), 273-276. <https://doi.org/10.4314/Ahs.V21i1.35>
- Berkowitz, A. L., & Thakur, K. T. (2014). Acute Inflammatory Demyelinating Polyradiculoneuropathy Following Malaria. *Journal Of Clinical Neuroscience: Official Journal Of The Neurosurgical Society Of*

- Australasia*, 21(4), 704-706.
<https://doi.org/10.1016/J.Jocn.2013.07.031>
- Cabrera, A. R., Kehide, K., Enmanuel, J., Paulino, R., Correa, Y., & Estrada, W. (2023). Post Malaria Neurological Syndrome: Unknown, Underestimated, Or Underdiagnosed? First Report Done In Gambia. *Medicine And Clinical Science*, 5(1).
<https://doi.org/10.33425/2690-5191.1069>
- Caetano, A., Mendonça, M. D., Ferreira, N. R., & Alves, L. (2016b). Post-Malaria Neurological Syndrome Or Viral Encephalitis? *Bmj Case Reports*, Bcr2015213591.
<https://doi.org/10.1136/Bcr-2015-213591>
- Carreira, J., Casella, M. I., Ascensão, B. B., Luis, N. P., Gonçalves, A. C., Brito, A. P., Sá, J. E., Parreira, M., Lopes, D., & Poças, J. (2019). Acute Disseminated Encephalomyelitis, A Rare Post-Malaria Neurological Complication: Case Report And Review Of The Literature. *Travel Medicine And Infectious Disease*, 28, 81-85.
<https://doi.org/10.1016/J.Tmaid.2018.03.005>
- Castaldo, N., Tascini, C., Della Siega, P., Peghin, M., & Pecori, D. (2020b). Clinical Presentation And Immunological Features Of Post-Malaria Neurologic Syndrome: A Case Report And Review Of Literature. *Malaria Journal*, 19(1), 419.
<https://doi.org/10.1186/S12936-020-03476-2>
- Cdc. (2024). *Malaria*.
<https://www.cdc.gov/dpdx/Malaria/Index.html>
- Cdc. (2026). *Post-Travel Evaluation Of The Ill Traveler*. Cdc Yellow Book: Health Information For International Travel.
https://www.cdc.gov/yellow-book/hcp/post-travel-evaluation/post-travel-evaluation-of-the-ill-traveler.html?utm_source
- Chiabi, A., Bogne, J. B., Nguefack, S., Mah, E., Siyou, H., Djimafo, A., Defo, A., & Angwafo Iii, F. (2017). Post Malaria Neurological Syndrome In A Cameroonian Child After A Plasmodium Falciparum Malaria Infection. *Journal Of Public Health And Emergency*, 1, 6-6.
<https://doi.org/10.21037/Jphe.2016.12.07>
- Costa, A., Silva-Pinto, A., Alves, J., Neves, N., Martínez-Hernández, E., Abreu, P., & Sarmiento, A. (2017). Postmalaria Neurologic Syndrome Associated With Neurexin-3α Antibodies. In *Neurology: Neuroimmunology And Neuroinflammation* (Vol. 4, Number 5). Lippincott Williams And Wilkins.
<https://doi.org/10.1212/Nxi.0000000000000392>
- Davoli, C., Sponga, P., Angheben, A., & Gobbi, F. G. (2024). Post-Malaria Delayed Cerebellar Ataxia In A Traveller. *Journal Of Travel Medicine*, 31(8).
<https://doi.org/10.1093/Jtm/Taae083>
- Duque, V., Seixas, D., Ventura, C., Da Cunha, S., & Meliço-Silvestre, A. (2011). Plasmodium Falciparum Malaria, Bilateral Sixth Cranial Nerve Palsy And Delayed Cerebellar Ataxia. *The Journal Of Infection In Developing Countries*, 6(03), 290-294.

- <https://doi.org/10.3855/Jidc.2177>
- Ekeh, B. C., Bah, E., Jobe, Y. F. B. M., Daboer, A. F., Gomez, M., & Lanlokun, R. A. (2023). Post-Malarial Neurological Syndrome In A Gambian Adult Residing In The Gambia: A Case Report And A Review Of Literature. In *Malaria Journal* (Vol. 22, Number 1). Biomed Central Ltd. <https://doi.org/10.1186/S12936-023-04579-2>
- Faivre, B., Bessis, S., Bergounioux, J., Duran, C., Dinh, A., & Essid, A. (2020). A Case Of Postmalaria Neurologic Syndrome And Pediatric Literature Review. *Pediatric Infectious Disease Journal*, 39(10), E325-E327. <https://doi.org/10.1097/Inf.0000000000002803>
- Fane, M. El, Adali, N., Sellam, I., Abouhali, I., & Lemkhente, Z. (2021). Post-Malaria Neurological Syndrome: A Case And Review Of The Literature. *Page 1 Journal Of Neuroscience Research And Alzheimer's Disease*, 1(1).
- Fernandes, A., Melancia, D., Calado, A., Dias, M., & Henriques, I. (2019). Post-Malaria Neurological Syndrome: A Rare Complication Following Plasmodium Falciparum Infection. *Sinapse*, 19(1-2), 36-40.
- Goyal, J. P., Shah, V. B., & Parmar, S. (2012). Acute Disseminated Encephalomyelitis After Treatment Of Plasmodium Vivax Malaria. In *J Vector Borne Dis* (Vol. 49). <http://nvbdcp.gov.in/doc/Technical-Guidelines-Malaria->
- Jhd, G., & Giang, D. (2022). Journal Of Clinical And Medical Images Case Report A Rare Case Of Acute Disseminated Encephalomyelitis (Adem) After Plasmodium Falciparum Infection. *J Clin Med Img*, 6(19), 1-5.
- Kalbitz, S., Arlt, F. A., Wolf, J., Corty, M., Prüss, H., & Lübbert, C. (2024). Anti-Septin Complex Positive Autoimmune Encephalitis After Severe Falciparum Malaria: A Case Report. *Malaria Journal*, 23(1). <https://doi.org/10.1186/S12936-024-05207-3>
- Kasundra, G., Bhargava, A., Bhushan, B., Shubhakaran, K., & Sood, I. (2015). Post-Plasmodium Vivax Malaria Cerebellar Ataxia And Optic Neuritis: A New Form Of Delayed Cerebellar Ataxia Or Cerebellar Variant Of Acute Disseminated Encephalomyelitis? *From: Journal Of Pediatric Neurosciences*, 10(1). <http://www.pediatricneurosciences.com/>
- Khan, A. F., Teeli, M. Ul I., Wani, A., Rather, Q. Un N., Teeli, I. S., & Manzoor, S. (2026). Clinical, Laboratory, Etiological Profile And Outcome Of Encephalopathy In Elderly. *The Egyptian Journal Of Internal Medicine*, 38(1), 16. <https://doi.org/10.1186/S43162-026-00596-0>
- Lev, D., Yahalom, G., Rabinowicz, S., Leshem, E., & Schwartz, E. (2020). Opsoclonus-Myoclonus As A Presentation Of Post-Malaria Neurological Syndrome. *Journal Of Travel Medicine*, 27(4). <https://doi.org/10.1093/Jtm/Taaa051>
- Lui, S. K. (2019). Rehabilitation Of Severe Postmalaria Neurological Syndrome. *American Journal Of Physical Medicine & Rehabilitation*,

- 98(5), E47-E50.
<https://doi.org/10.1097/Phm.0000000000001050>
- Mawuntu, A. H. P. (2018). Malaria Serebral. *Jurnal Sinaps*, 1(3), 1-21.
- Mogall, V., Pawar, V., Hegde, R., & Jadhav, A. (2015). Post Malarial Neurological Syndrome : A Rare Case Report And A Brief Review Of Literature. *Open Access Journal Indian Journal Of Medical Research And Pharmaceutical Sciences*, 2(11).
<http://www.ijmprs.com/>
- Motta, L. P. Da, Costa, M. A. Da, Gouvea, M. B., & Tibúrcio, A. S. (2011). Postmalaria Neurological Syndrome: A Case Report. *Revista Da Sociedade Brasileira De Medicina Tropical*, 44(6), 787-788.
- Muigg, V., Maier, M. I., Kuenzli, E., & Neumayr, A. (2021). Delayed Cerebellar Ataxia, A Rare Post-Malaria Neurological Complication: Case Report And Review Of The Literature. *Travel Medicine And Infectious Disease*, 44, 102177.
<https://doi.org/10.1016/j.tmaid.2021.102177>
- Nayak, R. (2013). Post-Malaria Neurological Syndrome: A Rare Manifestation Of Common Disease. *Tropical Doctor*, 43(2), 86-87.
<https://doi.org/10.1177/0049475513486643>
- Nur, A., Umar, F., Sabir, M., Towidjojo, V. D., & Agni, F. (2025). Malaria : Laporan Kasus Malaria : Case Report. In *Jurnal Medical Profession (Medpro)* (Vol. 7, Number 3).
- O'brien, M. D., & Jagathesan, T. (2016). Lesson Of The Month 1: Post-Malaria Neurological Syndromes. *Clinical Medicine*, 16(3), 292-293.
<https://doi.org/10.7861/clinmedicine.16-3-292>
- Pace, A. A., Edwards, S., & Weatherby, S. (2013). A New Clinical Variant Of The Post-Malaria Neurological Syndrome. *Journal Of The Neurological Sciences*, 334(1-2), 183-185.
<https://doi.org/10.1016/j.jns.2013.08.012>
- Panda, P. K., Sharawat, I. K., & Panda, P. K. (2020). Case Report: An Adolescent Girl With Isolated Neuropsychiatric Features And Apparent Post-Malaria Neurological Syndrome. *American Journal Of Tropical Medicine And Hygiene*, 102(5), 1030-1032.
<https://doi.org/10.4269/ajtmh.19-0791>
- Poulet, A., Bou Ali, H., Savini, H., Kaphan, E., & Parola, P. (2019). Post-Malaria Neurological Syndrome: Imported Case Series And Literature Review To Unscramble The Auto-Immune Hypothesis. *Travel Medicine And Infectious Disease*, 29, 16-20.
<https://doi.org/10.1016/j.tmaid.2018.09.003>
- Purkait, R., Mukherji, A., Sinhamahapatra, T., & Bhadra, R. (2015). Acute Disseminated Encephalomyelitis In A Child Following Plasmodium Vivax Malaria. *Journal Of The College Of Physicians And Surgeons Pakistan*, 25(7), 538-540.
- Rachita, S., Satyasundar, M., Mrutunjaya, D., & Birakishore, R. (2013). Acute Disseminated Encephalomyelitis (Adem)--A Rare Complication Of Falciparum Malaria. *Indian*

- Journal Of Pediatrics*, 80(6), 499-501.
<https://doi.org/10.1007/S12098-012-0814-9>
- Sawardekar, V., Patil, R., Badgujar, A., Nawade, S., & Krishna Joglekar, V. (2016). Bilateral Facial Palsy: Post Vivax Malaria Scenario. *Journal Of Evolution Of Medical And Dental Sciences*, 5(62), 4400-4401.
<https://doi.org/10.14260/Jemds/2016/1005>
- Sengupta, R., Datta, J., Ghosh, A., Chakraborty, S., & Sarkar, A. (2018). Facial Palsy: An Unusual Complication Of Vivax Malaria. *Neurology India*, 66(5), 1483.
<https://doi.org/10.4103/0028-3886.241337>
- Sidhu, J., Maheshwari, A., Gupta, R., & Devgan, V. (2015). Acute Disseminated Encephalomyelitis After Plasmodium Vivax Infection: Case Report And Review Of Literature. *Pediatric Reports*, 7(2), 5859.
<https://doi.org/10.4081/Pr.2015.5859>
- Singh, A., Chakraborti, S., & Subhranag, S. (2013). Post-Malaria Neurological Syndrome - A Case Of Bell's Palsy After Plasmodium Vivax Malaria. *Journal Of Nepal Paediatric Society*, 33(1), 66-67.
<https://doi.org/10.3126/Jnp.s.V33i1.6893>
- Siriez, J.-Y., Prendki, V., Dager, S., Michel, J.-F., Blondé, R., Faye, A., Houzé, S., & Mercier, J.-C. (2017). Post-Malaria Neurologic Syndrome: A Rare Pediatric Case Report. *Pediatric Infectious Disease Journal*, 36(12), 1217-1219.
<https://doi.org/10.1097/Inf.0000000000001661>
- Sugianto, P., Ganiem, A. R., & Munir, B. (2019). *Modul Neuroinfeksi : Kelompok Studi Neuroinfeksi Perhimpunan Dokter Saraf Indonesia*. Ub Press.
- Tamzali, Y., Demeret, S., Haddad, E., Guillot, H., Caumes, E., & Jauréguiberry, S. (2018). Post-Malaria Neurological Syndrome: Four Cases, Review Of The Literature And Clarification Of The Nosological Framework. *Malaria Journal*, 17(1).
<https://doi.org/10.1186/S12936-018-2542-8>
- Trivedi, S., & Chakravarty, A. (2022). Neurological Complications Of Malaria. *Current Neurology And Neuroscience Reports*, 22(8), 499-513.
<https://doi.org/10.1007/S11910-022-01214-6>
- Yadava, S. K., Laleker, A., & Fazili, T. (2019a). Post-Malaria Neurological Syndrome: A Rare Neurological Complication Of Malaria. *Infection*, 47(2), 183-193.
<https://doi.org/10.1007/S15010-019-01267-9>
- Zayet, S., Klopfenstein, T., Quadrio, I., Clerc, M., Vossah, E., Gendrin, V., & Hagenkötter, B. (2022). Post Malaria Acute Motor Axonal Neuropathy. *Journal Of Travel Medicine*, 29(4).
<https://doi.org/10.1093/Jtm/Taac056>