

## Komplikasi Malaria Berat pada Infeksi *Plasmodium vivax* Jhons Fatriyadi Suwandi<sup>1</sup>, Martin Paskal Giovani<sup>1</sup>, Ronald David Martua N<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Fakultas Kedokteran Universitas Lampung

<sup>2</sup>RSUDA. Yani Metro/Fakultas Kedokteran Universitas Lampung

### Abstrak

Malaria merupakan penyakit yang mengancam jiwa yang disebabkan oleh parasit protozoa genus *Plasmodium* dan ditularkan pada manusia oleh gigitan nyamuk anopheles betina yang bertindak sebagai vektor malaria. Seorang wanita berusia 19 tahun datang ke UGD Rumah Sakit Jendral Ahmad Yani Metro dengan keluhan utama demam sejak 1 minggu sebelum masuk rumah sakit. Demamnya memiliki pola intermitten yang disertai menggigil. Keluarga pasien mengatakan sudah pernah dirawat di RS selama 5 hari dengan diagnosis akhir *viral infection*. Pasien mengaku sering naik gunung dan terakhir kali naik gunung 2 minggu yang lalu. Pada pemeriksaan fisik didapatkan tekanan darah 120/70 mmHg, nadi 104 x/menit, pernapasan 24 x/menit, suhu 38,8°C, dan didapatkan splenomegali. Pada pemeriksaan SADT didapatkan hasil yaitu ditemukannya anemia dan *Plasmodium vivax*. Pada pasien dilakukan terapi berupa artesunat 2,4 mg/kgBB/12 jam, obat-obatan simtomatik, transfusi PRC dan terapi cairan berupa infus RL 2000 cc/ 24 jam. Pasien diperbolehkan pulang pada hari ke tujuh perawatan dengan obat pulang ACT oral dan obat-obatan simtomatik. Simpulan, komplikasi malaria berat dapat terjadi pada infeksi *Plasmodium vivax* dan pengobatan dengan menggunakan artesunat injeksi yang dilanjutkan dengan ACT oral cukup efektif.

**Kata kunci:** malaria berat, plasmodium vivax

## Complication of Severe Malaria on *Plasmodium vivax* Infection

### Abstract

Malaria is life threatening disease caused by parasitic protozoa the genus *Plasmodium* and transmitted in humans by the bite the anopheles species act as vector malaria. A woman 19 years old come to the emergency room of the general hospital Ahmad Yani Metro with the main complaint of fever from 1 week before to the hospital. Pattern fever having a pattern intermitten and shiver. The patient's family said he had ever treated in the hospital for five days with the diagnosis is viral infection. Patients admitted often the mountains rose and the last time the mountains rose two weeks ago. On physical examination was obtained patient blood pressure 120/70 mmHg, pulse 104x/minute, breathing 24 x/minute, temperature 38,8°C and splenomegali. The examination of her blood is anemia and finding *Plasmodium vivax*. The patient's therapy is artesunat 2,4 mg/kg/12 hours, simtomatikdrugs, PRC transfusion, and therapeutic a liquid of infusion RL 2000 cc/24 hours. Patients permitted to go home on seven day treatment with an oral ACT and simtomatikdrugs. Conclusions, complication of severe malaria can happen on infection of a *Plasmodium vivax* and treatment by using artesunat injection and an oral ACT are effective.

**Keywords:** plasmodium vivax, severe malaria

**Korespondensi:** Martin Paskal Giovani, alamat Jl. Domba No.2 Hadimulyo Timur Metro Lampung, HP: 082176073220, e-mail:mpgiovani20@gmail.com

### Pendahuluan

Malaria adalah suatu penyakit yang disebabkan oleh protozoa obligat intraseluler dari genus *Plasmodium*. Penyakit ini secara alami ditularkan melalui gigitan nyamuk *Anopheles betina*.<sup>1</sup> *Plasmodium* pada malaria terdiri dari 5 spesies, yaitu *Plasmodium falciparum*, *Plasmodium vivax*, *Plasmodium malariae*, *Plasmodium ovale* dan *Plasmodium knowlesi*.<sup>2</sup>

Malaria merupakan salah satu masalah kesehatan masyarakat yang dapat menyebabkan kematian terutama pada risiko tinggi yaitu bayi, anak balita, ibu hamil, serta dapat secara langsung menyebabkan anemia dan menurunkan produktivitas kerja. Penyakit

ini masih endemis di sebagian besar wilayah Indonesia.<sup>3</sup>

Indonesia merupakan salah satu negara yang masih terjadi transmisi malaria atau berisiko malaria, karena hingga tahun 2011, terdapat 374 kabupaten endemis malaria. Pada 2011, jumlah kasus malaria di Indonesia sebanyak 256.592 orang dari 1.322.451 kasus suspek malaria yang diperiksa sediaan darahnya, dengan *Annual Parasite Incidence* (API) 1,75 per seribu penduduk. Hal ini berarti setiap 1000 penduduk terdapat 2 orang terkena malaria.<sup>4</sup> Tahun 2010 terdapat 544.470 kasus malaria di Indonesia, dimana tahun 2009 terdapat 1.100.000 kasus klinis dan tahun 2010 meningkat lagi menjadi

1.800.000 kasus dan telah mendapat pengobatan.<sup>4</sup>

*Global Malaria Programme (GMP)* menyatakan bahwa malaria merupakan penyakit yang harus terus menerus dilakukan pengamatan, monitoring dan evaluasi, serta diperlukan formulasi kebijakan dan strategi yang tepat. Didalam GMP ditargetkan 80% penduduk terlindungi dan penderita mendapat pengobatan *Arthemisin based Combination Therapy (ACT)*.<sup>5,6</sup>

Penderita malaria dengan komplikasi umumnya digolongkan sebagai malaria berat yang menurut WHO didefinisikan sebagai infeksi *Plasmodium falciparum* dengan salah satu lebih komplikasi yang terdiri dari malaria serebral (koma), *acidemia/asidosis*, anemia berat, gagal ginjal akut dan hipoglikemia.<sup>7,8</sup> Patogenesis malaria akibat dari interaksi kompleks antara parasit, inang dan lingkungan. Patogenesis lebih ditekankan pada terjadinya peningkatan permeabilitas pembuluh darah. Oleh karena skizogoni menyebabkan kerusakan eritrosit maka akan menyebabkan anemia. Beratnya anemia tidak sebanding dengan parasitemia, hal ini menunjukkan adanya kelainan eritrosit selain yang mengandung parasit. Diduga terdapat toksin malaria yang menyebabkan gangguan fungsi eritrosit dan sebagian eritrosit pecah saat melalui limpa sehingga parasit keluar. Faktor lain yang menyebabkan anemia mungkin karena terbentuknya antibodi terhadap eritrosit.<sup>9</sup>

Apabila dibandingkan dengan *Plasmodium falciparum*, *Plasmodium vivax* memiliki waktu inkubasi yang lebih panjang (12 hari sampai beberapa bulan), memiliki siklus eritrosit yang serupa (42-48 jam) dan memproduksi merozoit yang lebih sedikit per skizon. Secara umum diketahui bahwa *Plasmodium vivax* membutuhkan *duffy* antigen yaitu sebuah reseptor yang diperlukan untuk menginvasi eritrosit pejamu. Pada manusia yang tidak mempunyai antigen ini, akan menjadi resisten terhadap infeksi tersebut. Selain itu *Plasmodium vivax* lebih menyerang sel darah merah muda apabila dibandingkan dengan *Plasmodium falciparum* yang menyerang eritrosit pada semua usia.<sup>10</sup>

Pada saat gejala demam, nilai parasitemia pada *Plasmodium vivax* lebih rendah dari pada *Plasmodium falciparum*. Hal

ini berkaitan dengan respon inflamasi dari pejamu yang teraktivasi lebih besar saat terinfeksi dengan *Plasmodium vivax*, dengan kadar TNF- $\alpha$  yang lebih tinggi dibandingkan dengan infeksi *Plasmodium falciparum* dengan kadar parasitemia yang sama. Selain itu, *Plasmodium vivax* juga dapat lebih mudah ditemukan pada apusan darah tepi pada semua stadium. Perbedaan dengan *Plasmodium falciparum* yaitu pada stadium lanjut sulit ditemukan pada darah perifer. Hal ini menunjukkan terjadinya *cytoadherence* pada venule pos-kapiler. Proses tersebut merupakan faktor fundamental terjadinya malaria berat. *Plasmodium vivax* pada stadium dewasa cenderung menjadi tidak berbentuk dan biasanya tidak akan terjadi *cytoadherence* atau sekueter di mikrovaskular. Hal ini menunjukkan alasan bahwa *Plasmodium vivax* lebih jarang menimbulkan malaria berat dari pada infeksi *Plasmodium falciparum*. Hal-hal yang baru ini ditemukan cukup menarik adalah sel darah merah yang terinfeksi *Plasmodium vivax* akan menjadi sekueter di beberapa organ, salah satunya adalah paru.<sup>10</sup>

Salah satu yang paling penting dalam membedakan spesies plasmodium yang menginfeksi manusia adalah kemampuan untuk relaps pada *Plasmodium vivax* dan *Plasmodium ovale* setelah diobati dari infeksi awalnya. Sebagian sporozoit tidak langsung berkembang secara cepat untuk menginvasi hepatosit. Sporozoit tersebut cenderung dorman dalam hati dalam bentuk hipnozoit, dalam waktu yang cukup lama dan menyebabkan infeksi yang rekuren.<sup>10</sup>

Pada malaria berat mekanisme patogenesisnya berkaitan dengan invasi merozoit ke dalam eritrosit sehingga menyebabkan eritrosit yang mengandung parasit mengalami perubahan struktur dan biomolekuler sel untuk mempertahankan kehidupan parasit.<sup>11</sup>

Diagnosis malaria yang cepat dan tepat merupakan hal yang sangat diperlukan dalam penatalaksanaan kasus malaria. Hal tersebut terutama berhubungan dengan infeksinya yang dapat menyebabkan malaria berat ataupun malaria dengan komplikasi. Diagnosis malaria ditegakkan seperti diagnosis penyakit lainnya berdasarkan anamnesis, pemeriksaan fisik, dan pemeriksaan laboratorium.<sup>7</sup> Penderita malaria berat sebaiknya ditangani di

rumah sakit (RS) Kabupaten. Bila fasilitas maupun tenaga di RS Kabupaten kurang memadai segera rujuk ke RS Provinsi. Pengobatan malaria berat secara garis besar terdiri atas 3 komponen penting, yaitu pengobatan spesifik yaitu antimalaria, pengobatan suportif termasuk perawatan umum dan pengobatan simptomatik, dan pengobatan terhadap komplikasi.<sup>12</sup> Prognosis malaria berat tergantung pada kecepatan dan ketepatan diagnosis serta pengobatan.<sup>2,5,13</sup>

Kasus malaria vivax diseluruh dunia jika dibandingkan dengan jenis malaria yang lain, adalah sekitar 70 – 80 juta per tahun.<sup>14</sup> Menurut WHO, sekitar 40% kasus malaria di dunia disebabkan oleh *Plasmodium vivax*. Kasus malaria vivax walaupun jarang fatal tapi merupakan penyebab utama morbiditas dan mempengaruhi ekonomi baik tingkat individu maupun nasional.<sup>15</sup> *Plasmodium vivax* merupakan spesies parasit yang paling dominan di Asia Tenggara, Eropa Timur, Asia Utara, Amerika tengah dan Selatan.<sup>16</sup>

### Kasus

Seorang wanita berusia 19 tahun datang ke UGD Rumah Sakit Jendral Ahmad Yani kota Metro dengan keluhan utama demam sejak 1 minggu sebelum masuk rumah sakit (SMRS) secara tiba-tiba, demamnya memiliki pola intermitten selama satu hari. Keluhan demam disertai menggigil selama 30 menit. Pasien juga mengeluh mual yang munculnya tidak menentu, nyeri sendi. Keluarga pasien mengatakan sudah pernah dirawat di RS selama 5 hari dengan diagnosis akhir *viral infection*. Pasien mengaku sering mendaki gunung dan terakhir kali mendaki gunung Betung, Kecamatan Gedongtataan, Kabupaten Pesawaran 2 minggu yang lalu. Keluarga pasien tidak ada yang memiliki penyakit serupa. Pasien mengatakan sejak timbul keluhan, nafsu makannya sedikit menurun. Riwayat minum alkohol, merokok, dan konsumsi obat-obat narkotika disangkal.

Pada pemeriksaan fisik pasien didapatkan tekanan darah 120/70 mmHg nadi 104 x/menit, pernapasan 24 x/menit, suhu 38,8°C. Pada pemeriksaan thoraks pasien didapatkan inspeksi gerakan dinding dada simetris dan tidak ada retraksi, fremitus vokal simetris pada paru kiri dan kanan, perkusi sonordi semua lapang paru, auskultasi suara napas vesikuler dengan ekspirasi memanjang

yang disertai suara *wheezing*, tidak terdapat suara ronkhi dan bunyi jantung I dan II normal tanpa disertai suara murmur.

Pada pemeriksaan abdomen didapatkan kesan normal pada inspeksi, bising usus normal, nyeri pada palpasi regio epigastrium, pada palpasi limpa juga teraba pada schuffner 3 dengan konsistensi keras. Pada pemeriksaan laboratorium hari pertama didapatkan hemoglobin (Hb) 5,4 g/dL, leukosit 2.880/UL, hematokrit (Ht) 14,2%, trombosit 99.000. Pasien didiagnosis dengan *viral infection* lalu dilakukan terapi infus RL 2000 cc/24jam, ranitidine 2x1, ondansentron 2x1, dan paracetamol 3x1 inf.

Hari kedua pada pasien dilakukan cek SADT dan dilakukan perencanaan tranfusi *Packed Red Cells* (PRC). Pada hari keempat, didapatkan splenomegali dan hasil SADT yaitu: anemia normositik normokromik dengan leukopeni et causa parasitemia oleh *Plasmodium vivax* stadium trophozoit, skizon, dan gametosit. Pasien didiagnosis dengan *malaria tersiana benigna, vivax* dan pasien mulai diberikan artesunat 2,4 mg/kgBB/12 jam. Pada hari kelima, pada pasien didapatkan BAB hitam seperti ter dan pasien didiagnosis sebagai malaria berat dengan komplikasi melena. Pada hari ketujuh didapatkan tekanan darah 100/80 mmHg nadi 88x/menit, pernapasan 18x/menit, suhu 35,7°C dan sudah tidak ditemukan adanya BAB kehitaman seperti ter. Oleh dokter Spesialis Penyakit Dalam, pasien diperbolehkan pulang dengan obat pulang ACT, paracetamol 3x500mg, omeprazol 1x20 mg, dan kontrol ke Poli Penyakit Dalam 1 minggu kemudian.

### Pembahasan

Pasien datang dengan keluhan demam selama 1 minggu SMRS dan diikuti dengan menggigil dalam 30 menit saat kontrol ke Poli Dalam. Lalu, pasien dirawat di ruang rawat inap Penyakit Dalam A dengan diagnosis masuk infeksi virus akut. Sebelum ini, seminggu lalu, pasien sempat dirawat di ruang Pavillium Umum dengan diagnosis keluar infeksi virus akut. Pasien mengalami anemia berat pada hari pertama rawat dengan klinis konjungtiva anemis, mukosa pucat dan diperoleh Hb 5,4 g/dL (nilai acuan perempuan dewasa: 12-16 g/dL). Saat anamnesis pasien mengaku sering mendaki gunung dan terakhir kali mendaki gunung Betung, Kecamatan

Gedongtataan, Kabupaten Pesawaran 2 minggu yang lalu. Hal tersebut merupakan faktor yang dapat menjadi faktor resiko pada pasien dikarenakan beberapa lokasi di provinsi Lampung masih menunjukkan tingkat endemisitas sedang sampai tinggi.<sup>17</sup>

Pada hari keempat, pada anamnesis dan pemeriksaan fisik tidak dijumpai adanya perdarahan akut atau *intake* zat besi yang kurang (keterangan pasien: diet pasien masih baik, makan 3 kali sehari dengan lauk pauk kaya zat besi). Pada pasien yang menjadi permasalahan adalah kecurigaan adanya penyakit infeksi yang menyebabkan pasien anemia khususnya anemia hemolitik. Pada pasien dijumpai gejala anemia hemolitik seperti: *jaundice* dan hepatosplenomegali (hepar teraba membesar dan lien teraba di S3). Hal ini disebabkan oleh fungsi limpa sebagai organ retikuloendotelial yang memproduksi sel-sel makrofag dan limfosit yang bertugas untuk menghancurkan parasit mengalami peningkatan, sehingga limpa membesar oleh bertambahnya produksi sel-sel tersebut.<sup>18</sup>

Pasien didiagnosis sementara malaria, dan tindakan yang telah dilakukan pada hari kedua adalah transfusi PRC, pengambilan sampel darah untuk dilakukan Analisis Darah Tepi (ADT) yang dilakukan di Laboratorium di luar RSAY dan didapatkan hasilnya adalah: anemia normositik normokromik dengan leukopeni *et causa* parasitemia oleh *Plasmodium vivax* stadium trophozoit, skizon, dan gametosit.

Manifestasi klinis dari malaria awalnya seperti infeksi virus akut, yaitu demam, gangguan cerna, sakit kepala, malaise, mialgia, anoreksia, muntah-muntah, dan lain-lain. Pada anak-anak dapat ditemukan batuk, letargi dan tidak nafsu makan. Pada stadium awal malaria, walaupun beberapa gejala tidak mengancam nyawa akan tetapi, setelah diagnosis dipastikan, kita harus segera memberikan antimalaria. Kualitas pemberian obat yang inadekuat, pemberian antimalaria yang terlambat, dapat meningkatkan progresivitas penyakit menjadi malaria berat.<sup>2</sup>

*Plasmodium vivax* adalah infeksi yang telah lama dianggap penyakit jinak dan sembuh dengan sendirinya, terutama bila dibandingkan dengan *Plasmodium falciparum* infeksi di negara-negara Afrika. Meskipun

demikian, *Plasmodium vivax* bertanggung jawab hingga 400 juta infeksi setiap tahun, mewakili spesies plasmodium paling luas. Secara historis, malaria berat akibat *plasmodium vivax* sangat langka, dan didokumentasikan secara eksklusif oleh laporan kasus atau serangkaian kasus kecil.<sup>10</sup>

Bukti terbaru dari penelitian yang lebih besar dilakukan di Melanesia telah diperkuat asosiasi antara malaria vivax yang ditemukan komplikasi parah dan juga kematian. Komplikasi berat yang terkait dengan vivax malaria juga telah dilaporkan di wilayah Amazon. Pada penelitian ditemukan kaitan yang kuat antara peningkatan *C-Reactive Protein* (CRP) plasma, serum kreatinin, bilirubin, dengan tingkat keparahan penyakit. Pada pasien yang skor HIP (*Hepatic-Inflammatory Parasitic*) tinggi ditemukan peningkatan rasio IFN-gamma/IL-10. Hal ini menunjukkan tingginya tingkat inflamasi secara general yang terjadi secara sistemik pada beberapa kasus malaria vivax yang menjelaskan keparahan dari gejala klinis tersebut. Hal ini menunjukkan proses inflamasi terjadi seimbang dengan derajat keparahan dari gejala klinisnya.<sup>10</sup>

Pada hari kelima perawatan, pasien mengeluh lemah, letih, lesu, dan buang air besar kehitaman seperti ter. Pasien ini didapatkan gejala-gejala malaria berat seperti anemia berat, telapak tangan pucat dan perdarahan saluran cerna bagian atas. Penatalaksanaan malaria berat secara umum adalah memperbaiki kegawatdaruratan, keadaan umum, etiologi dan komplikasi. Pada pasien ini diberikan artesunat intravena (IV) dengan *loading dose* secara bolus 2,4 mg/kgBB per IV selama kurang lebih 2 menit dan diulang dengan interval 12 jam dengan dosis yang sama. Anemia berat dapat terjadi karena banyaknya sel darah merah yang lisis. Mekanisme lain dari anemia pada malaria adalah *dyserithropoiesis* dan *hypersplenism* sehingga anemia pada malaria cenderung berat dan dapat menyebabkan kematian. Berkurangnya umur sel darah merah yang beredar diikuti dengan penekanan sumsum tulang yang ditunjukkan dengan trombositopenia yang mengganggu koagulasi intravaskular sehingga dapat mengarah pada perdarahan sistemik.<sup>13</sup>

Artesunat yang digunakan adalah serbuk asam artesunat yang telah dicampurkan dengan natrium bikarbonat 5% menjadi natrium artesunat. Lalu dilarutkan dengan dekstrosa 5% kurang lebih 5 mL dan diberikan via injeksi intravena atau intramuskular pada paha anterior. Artesunat secara cepat akan terhidrolisis *in vivo* menjadi dihidroartemisinin dimana akan memberikan efek antimalaria. Pemberian artesunat tanpa kombinasi dengan obat antimalaria lainnya tidak sesuai dengan ketentuan Kemenkes RI dimana berdasarkan penatalaksanaan kasus malaria Peraturan Menteri Kesehatan Republik Indonesia (Kemenkes RI) Nomor 5 Tahun 2013, bahwa pengobatan lini pertama pada pasien malaria vivax diberikan artesunat+amodiakuin selama 3 hari dan ditambah primakuin selama 14 hari.<sup>19</sup>

Pada penelitian tahun 2009 dengan metode *systematic review* pada pengobatan artesunat bagi malaria berat, dengan 8 *Randomized Controlled Trials* (RCTs) dengan total sampel 1664 dewasa dan 5765 anak dan dibandingkan antara artesunat parenteral dan kina parenteral, diperoleh:<sup>13</sup>

- Pada pemberian artesunat parenteral terbukti mengurangi angka mortalitas sebesar 40% dibandingkan dengan kina (dewasa).
- Pada pemberian artesunat parenteral terbukti mengurangi angka mortalitas sebesar 25% dibandingkan dengan kina (anak).

Artesunat merupakan salah satu derivat dari artemisinin. Artemisinin merupakan obat antimalaria kelompok seskuiterpen lakton. Artemisinin dan derivatnya merupakan skizontosida darah yang sangat poten terhadap semua spesies *Plasmodium*, onset kerja sangat cepat dan dapat mematikan bentuk aseksual *Plasmodium* pada semua stadium dari bentuk ring muda sampai skizon.<sup>13</sup>

Pengobatan dengan menggunakan artesunat secara intravena atau intramuskular pada pasien dewasa dan anak-anak atau kelompok beresiko (bayi, ibu hamil trimester 1,2 dan 3 serta ibu menyusui) dalam waktu minimal 24 jam terbukti mengurangi kematian pada kasus malaria berat. Apabila pasien sudah diberikan terapi parenteral minimal 24

jam, perlahan ganti terapi menjadi terapi oral ACT dalam 3 hari.<sup>2</sup>

Pasien pulang dengan rekomendasi pulang oleh dokter Spesialis Penyakit Dalam dengan keadaan yang membaik. Hal tersebut sesuai dengan tingkat mortalitas pasien dengan malaria berat yang berhubungan dengan usia. Insiden mortalitas dan perawatan di rumah sakit menurun seiring dengan meningkatnya usia. Kematian banyak terjadi pada anak di bawah usia 5 tahun, dimana mortalitas mencapai 2,5 per 1000 orang tahun.<sup>13</sup>

### Simpulan

Komplikasi malaria berat dapat terjadi pada infeksi *Plasmodium vivax*. Pengobatan malaria berat pada infeksi *Plasmodium vivax* dengan menggunakan artesunat injeksi yang dilanjutkan dengan ACT oral cukup efektif.

### Daftar Pustaka

1. Arsin AA. Malaria di Indonesia tinjauan aspek epidemiologi. Makassar: Masagena Press; 2012.
2. Departemen Kesehatan RI. Pedoman penatalaksanaan malaria di Indonesia. Jakarta: Depkes RI; 2008.
3. WHO. Guidelines for the treatment of malaria. Geneva: WHO; 2012.
4. Departemen Kesehatan RI. Gebrak malaria. Jakarta: Depkes RI; 2012.
5. Kementerian Kesehatan RI. Tatalaksana malaria untuk Indonesia dalam epidemiologi malaria di Indonesia. Jakarta: Buletin Jendela Data dan Informasi Kesehatan; 2011.
6. Kim D. Guidelines for employer-based malaria control programmes. USA: World Economic Forum Global Health Initiative; 2006.
7. Hofman SL. Diagnosis, treatment and prevention of malaria. Medical Clinic of North America. 1992;76(6):1327-55.
8. Depkes RI. Malaria epidemiologi 1. Jakarta: Direktorat Jenderal Pencegahan dan Pemberantasan Penyakit Menular dan Lingkungan Pemukiman; 2005.
9. World Health Organization. Guidelines for the treatment of malaria. Edisi ke-3. Geneva: WHO Library Cataloguing in Publication Data; 2015.



10. Andrade BB, Antonio RF, Sebastiao MS, Jorge C, Luis MA, Aldina B, et al. Severe *Plasmodium vivax* malaria exhibits marked inflammatory imbalance. *Malaria journal* [internet]. 2010 [diakses tanggal 16 Juni 2017];9(13):1-8. Tersedia dari: <https://malariajournal.biomedcentral.com/articles/10.1186/1475-2875-9-13>
11. Pribadi W. Parasit malaria. Dalam: Gandahusada S, Ilahude HD, Pribadi W, editor. Parasitologi kedokteran. Edisi ke-3. Jakarta: Fakultas Kedokteran UI; 2000. hlm 171-97.
12. Sudoyo AW, Setiyohadi B, Alwi I, Simadibrata M, Setiati S, editor. Buku ajar ilmu penyakit dalam jilid II. Edisi ke-V. Jakarta: Pusat Penerbitan Ilmu Penyakit Dalam Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia; 2006.
13. Harijanto PN, Nugroho A, Gunawan CA. Malaria dari molekuler ke klinis. Edisi ke-2. Jakarta: Penerbit Buku Kedokteran EGC; 2009.
14. Rodrigues MHC, Cunha MG, Machado RLD, Ferreira OC, Rodrigues MM, Soares IS. Serological detection of *Plasmodium vivax* malaria using recombinant proteins corresponding to the 19-kDA C-terminal region of the merozoite surface protein-I. *Malaria Journal* [internet]. 2003 [diakses tanggal 16 Juni 2017];2:1-7. Tersedia dari: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14617378>
15. Leslie T, Mayan MI, Hasan MA, Safi MH, Klinkenberg E, Whitty CJ, et al. Sulfadoxine-pyrimethamine, chlorpraguanil-dapson, or chloroquine for the treatment of plasmodium vivax malaria in afganistan and pakistan: a randomized controlled trial. *JAMA* [internet]. 2007 [diakses tanggal 16 Juni 2017];297(20):2201-9. Tersedia dari: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17519409>
16. Griffith KS, Lewis LS, Mali S, Parise ME. Treatment of malaria in the United States: a systematic review. *JAMA* [internet]. 2007 [diakses tanggal 16 Juni 2017]; 297(20):2264–77. Tersedia dari: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17519416>
17. Dinas Kesehatan Kabupaten Pesawaran. Jumlah kasus malaria. Pesawaran: Dinkes Kabupaten Pesawaran;2012.
18. Dhaliwal G, Cornett PA, Tierney LM. Hemolytic anemia. *Am Fam Physician* [internet]. 2004 [diakses tanggal 16 Juni 2017];69(11):2599-2606. Tersedia dari: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15202694>
19. Kemenkes RI. Pedoman tatalaksana malaria. Jakarta: Kemenkes RI; 2013