

Laporan Kasus Pansitopenia Pada Infeksi Malaria Falsiparum

Luh Dina Yulita¹, Yusuf Aulia Rahman²

¹Fakultas Kedokteran, Universitas Lampung

²Bagian Penyakit Dalam, RSUD Dr. H. Abdul Moeloek Lampung

Abstrak

Malaria merupakan suatu penyakit infeksi yang dapat mengancam nyawa yang disebabkan oleh parasit genus *Plasmodium* yang ditransmisikan oleh gigitan nyamuk *Anopheles* betina atau melalui transfusi darah. Malaria adalah penyakit endemis yang masih menjadi permasalahan kesehatan global. Pada laporan kasus ini dilaporkan seorang pria usia 21 tahun dengan demam intermiten dan pansitopenia tanpa tanda-tanda perdarahan spontan yang memiliki riwayat perjalanan ke daerah endemis malaria. Diagnosis malaria pada kasus ini ditegakkan melalui pemeriksaan morfologi darah tepi. Temuan-temuan pada kasus ini dapat menjadi dasar pemikiran untuk mempertimbangkan diagnosis malaria tropis pada pasien dengan infeksi akut dengan pansitopenia. Penatalaksanaan pada pasien berupa pemberian anti malaria, transfusi PRC, nutrisi enteral, pemberian cairan yang adekuat, antibiotik pada kondisi leukopenia, dan pemberian terapi simptomatik lainnya. Pasien mengalami perbaikan klinis dan laboratorium setelah enam hari perawatan.

Kata kunci: Anopheles Sp, malaria, pansitopenia

A Case Report of Pancytopenia Secondary to Falciparum Malaria Infection

Abstract

Malaria is a life-threatening infectious disease caused by parasites that are transmitted to people through the bites of infected female *Anopheles* mosquitoes or through blood transfusion. Malaria is an endemic disease that still remains a major health problem in the world. The authors report a case of 21-years old man who presented with intermittent fever and pancytopenia without any signs of spontaneous bleeding that had a history of travel to a malaria endemic area. The diagnosis of malaria is made through examination of peripheral blood morphology. These findings highlights the importance for clinicians to consider tropical malaria diagnosis in patients with acute infection and presented with pancytopenia. Management of this patient included administration of anti-malaria drugs, transfusion of PRC, enteral nutrition, adequate fluids administration, antibiotics in the condition of leukopenia, and administration of other symptomatic therapies. The clinical condition and laboratory findings gradually improved after six days of hospitality.

Keywords: Anopheles Sp, malaria, pancytopenia

Korespondensi: Luh Dina Yulita, alamat Jl. Bougenvil No.32 Labuhan Dalam, HP 085269398456, e-mail luhdinay@gmail.com

Pendahuluan

Malaria merupakan suatu penyakit infeksi menular yang disebabkan oleh parasit genus *Plasmodium* yang ditransmisikan oleh gigitan nyamuk *Anopheles* betina yang mengandung *Plasmodium* di dalamnya atau melalui transfusi darah. Malaria adalah penyakit endemis yang masih menjadi permasalahan kesehatan global, setidaknya terdapat 219 juta kasus malaria yang tersebar di 89 negara di dunia pada tahun 2017. Menurut data WHO tahun 2017 setidaknya terdapat 435 ribu kasus kematian yang disebabkan oleh infeksi malaria di seluruh dunia.¹ Jumlah kasus positif kasus malaria di Indonesia adalah 0.85% per 1000 penduduk Indonesia tahun 2015.

Daerah endemis malaria tersebar di hampir seluruh provinsi di Indonesia dengan konsentrasi terbanyak di wilayah timur Indonesia.² Lampung merupakan salah satu provinsi yang memiliki daerah endemis. Terdapat setidaknya 233 desa endemis malaria di Provinsi Lampung dengan jumlah total kasus positif sebanyak 28.856 pada tahun 2016 dimana kabupaten Pesawaran merupakan penyumbang terbanyak kasus yang ditemukan di provinsi Lampung.³ Terdapat lima spesies dari genus *Plasmodium* yang dapat menyebabkan infeksi malaria pada manusia, kasus malaria yang berat sering disebabkan oleh infeksi spesies *P. falsiparum*.¹

Malaria dengan infeksi yang berat dapat jatuh pada beberapa kondisi seperti gangguan kesadaran, kelemahan otot, kejang berulang, distres pernafasan, perdarahan abnormal, syok, edema paru, anemia berat, asidosis metabolik, gangguan fungsi ginjal. Malaria yang terjadi pada kelompok beresiko seperti ibu hamil dapat menyebabkan keguguran, lahir kurang bulan, berat badan lahir rendah, dan kematian. Prognosis malaria bergantung pada kecepatan dan ketepatan dalam diagnosis dan pengobatan malaria.⁴

Anemia merupakan komplikasi yang sering terjadi pada infeksi malaria. Patomekanisme anemia pada infeksi malaria terjadi akibat peningkatan lisis baik pada eritrosit yang mengandung parasit maupun eritrosit yang tidak mengandung parasit. Beberapa studi juga melaporkan adanya penurunan dari sintesis eritrosit pada sel germinal eritroid. Abnormalitas hematologi lain seperti leukopenia dan trombositopenia juga pernah dilaporkan terjadi pada infeksi malaria. Studi ini memaparkan sebuah laporan kasus mengenai infeksi malaria dengan pansitopenia pada laki-laki dewasa muda dengan riwayat berpergian ke daerah endemis di Provinsi Lampung.

Kasus

Pasien laki-laki usia 21 tahun datang dengan keluhan utama demam sejak 2 minggu yang lalu. Demam terjadi terus menerus, beberapa kali disertai dengan periode badan menggigil selama 20-30 menit, berkeringat dingin lalu suhu kembali ke normal. Keluhan lain seperti nyeri kepala, nyeri otot, badan terasa lemas, dan nafsu makan berkurang juga dirasakan oleh pasien. Keluhan seperti mual, muntah, buang air besar cair/ kesulitan buang air besar, tinja berwarna hitam, gusi berdarah, muncul ruam pada kulit disangkal oleh pasien. Terdapat riwayat berpergian ke pantai di daerah endemis malaria (Hanura, Lampung) 2 minggu sebelum demam muncul. Riwayat penurunan berat badan drastis disangkal oleh pasien. Pada pemeriksaan fisik pasien lemah tampak sakit sedang, kesadaran somnolen, febris dengan

temperatur 40°C, tekanan darah 100/50, denyut nadi 109x/menit isi cukup teratur, frekuensi nafas 24x/menit, dan saturasi oksigen 98%. Pada pemeriksaan fisik lebih lanjut ditemukan konjungtiva anemis, hepatosplenomegaly dan pallor pada palmar.

Pada pemeriksaan laboratorium ditemukan anemia normositik normokrom, trombositopenia, leukopenia, retikulositosis, dan peningkatan enzim *Lactate dehydrogenase*. Pada morfologi darah tepi memberikan kesan anisopoikilositosis dengan parasit malaria *P.falsiparum* stadium trofozoit. Pemeriksaan ultrasonografi abdomen kesan hepatosplenomegali, asites minimal, dan efusi pleura minimal.

Berdasarkan hasil anamnesis, pemeriksaan fisik, dan pemeriksaan laboratorium pasien ditatalaksana sebagai malaria falsiparum dan mendapat terapi anti malaria ACT (*Artemisinin Combination Therapy*) dengan regimen DHP (Dihydroartemisinin-Piperaquine) dan primakuin, pemberian transfusi PRC, terapi suportif *intravenous fluid drip* KAEN 3B, serta terapi simptomatik berupa anatagonis H2 dan antipiretik. Pada pasien juga diberikan antibiotik empiris spektrum luas dalam keadaan leukopenia selama tiga hari. Pasien menunjukkan perbaikan gejala klinis dan laboratorium setelah menjalani pengobatan malaria, transfusi PRC, dan terapi suportif yang diberikan di rumah sakit selama enam hari.

Pembahasan

Patogenesis malaria dipengaruhi oleh parasit dan pejamu. Faktor parasit yang mempengaruhi patogenesis adalah intensitas transmisi, densitas parasit, dan virulensi parasit. Sedangkan faktor pejamu adalah tingkat endemisitas daerah tempat tinggal, genetik, umur, status nutrisi, dan status imunologi.⁵ Malaria didiagnosis melalui tahapan anamnesis, pemeriksaan fisik, dan pemeriksaan laboratorium. Seringkali malaria memberikan gejala klinis yang mirip dengan penyakit infeksi tropis lainnya seperti demam thypoid, demam *dengue*, leptospirosis, chikungunya, dan infeksi saluran nafas. Diagnosis pasti malaria harus

ditegakkan melalui pemeriksaan sediaan darah mikroskopis atau uji diagnostik cepat RDT (*Rapid Diagnostic Test*).^{4,6} Pada kasus ini diagnosis malaria ditegakkan melalui pemeriksaan morfologi darah tepi dengan ditemukannya *P.falsiparum* pada eritrosit pasien. Selain ditemukannya parasit, pemeriksaan morfologi darah tepi juga menunjukkan kesan pansitopenia perifer berupa penurunan jumlah eritrosit, leukosit, dan trombosit.

Anemia sering terjadi pada pasien dengan infeksi malaria, literatur menyebutkan bahwa malaria merupakan penyebab tersering terjadinya anemia dan kebutuhan transfusi pada daerah dengan transmisi penularan yang tinggi.⁸ Anemia secara langsung disebabkan oleh lisis eritrosit pada fase aseksual intraeritrosit *Plasmodium* saat skizon ruptur melepaskan merozoit ke sirukulasi sehingga menyebabkan lisis pada sel darah merah. Selain mengalami lisis langsung, eritrosit juga mengalami kerusakan membran karena peroksidasi lipid akibat pelepasan heme dari hemoglobin yang dicerna oleh parasit saat proses skizogoni intraeritrosit. Eritrosit yang berisi parasit juga mengekspresikan antigen *Plasmodium falciparum erythrocyte membrane protein 1* (PfEMP-1) pada permukaan eritrosit yang akan diopsonisasi oleh antibodi spesifik yang selanjutnya akan dikenali dan fagosit oleh makrofag.^{9,10}

Penyebab lain kondisi anemia pada pasien malaria adalah lisis eritrosit lain yang tidak terinfeksi oleh plasmodium, diperkirakan terdapat sepuluh eritrosit yang tidak mengandung parasit ikut lisis pada setiap satu eritrosit yang terinfeksi plasmodium. Peningkatan lisis eritrosit yang tidak mengandung parasit berkaitan dengan perubahan intrinsik dan ekstrinsik eritrosit yang meningkatkan pengenalan eritrosit oleh sel fagosit. Pada infeksi malaria juga terjadi peningkatan sitokin pro-inflamasi yang menyebabkan peningkatan peroksidasi lemak dan penurunan antioksidan alpha-tocopherol yang berakibat pada perubahan struktur membran eritrosit yang meningkatkan

degradasi eritrosit di limpa. Deposisi imunoglobulin (Ig) dan komplemen pada eritrosit yang tidak terinfeksi parasite menyebabkan perubahan pada permukaan sel eritrosit sehingga meningkatkan kerentanan pengenalan dan fagosit eritrosit oleh makrofag.

Sebuah studi memaparkan bahwa terdapat peningkatan IgG dan defisiensi CR1 and CD55 pada permukaan eritrosit pasien yang terinfeksi malaria dibandingkan dengan kelompok kontrol. Proses eritrosit akan ini diperantarai oleh opsonisasi *P. falciparum Ring Surface Protein 2 (RSP-2)* yang akan berikatan dengan antibodi yang selanjutnya menyebabkan fagosit eritrosit yang tidak berisi parasit oleh makrofag.⁹ Anemia yang terjadi pada malaria dapat diperberat apabila terjadi disfungsi eritropoiesis, hipersplenisme dan ko-infeksi dengan penyakit infeksi lain seperti HIV atau cacing tambang.¹¹ Gambaran anemia yang terjadi pada pasien adalah normositik normokrom terjadi akibat proses hemolisis intravaskular yang ditandai enzim LDH dan retikulosis. Peningkatan retikulosit merupakan suatu kompensasi berupa peningkatan eritropoiesis akibat adanya destruksi eritrosit di darah tepi, hal ini akan merangsang peningkatan produksi eritropoietin (*biofeedback*) sehingga akan terjadi peningkatan eritropoiesis.¹²

Selain anemia kelainan hematologi lain yang sering ditemukan pada malaria adalah trombositopenia. Trombositopenia merupakan suatu keadaan dimana nilai hitung berada dibawah rata-rata normal 150.000/mL.¹³ Beberapa studi observasional memaparkan kecenderungan terjadinya trombositopenia pada pasien dengan infeksi malaria. Sebuah studi deskriptif retrospektif yang dilakukan di Kalimantan dengan data sekunder yang diperoleh dari tujuh rumah sakit di wilayah kalimantan menyebutkan bahwa terdapat 885 pasien (89.66%) dari 1041 pasien yang terdiagnosis malaria dalam kurun waktu lima tahun (2011-2016). Sebanyak 100 pasien lainnya memiliki kisaran nilai hitung trombosit di bawah normal dan 2 orang dengan trombositosis. Pada studi ini *P.falciparum* merupakan genus

Plasmodium yang paling banyak menyebabkan trombositopenia.¹⁴ Hal serupa juga terjadi pada pasien malaria di wilayah Indonesia Timur, dari sebuah studi surveilans yang dilakukan di Timika Papua memaparkan bahwa sepertiga pasien dengan malaria akut mengalami trombositopenia dimana 13% di antaranya dengan trombositopenia berat <30.000/uL. Resiko terjadinya trombositopenia lebih besar terjadi pada infeksi *P.falciparum* (OR 5,4-6,1).¹⁵

Pasien pada laporan kasus ini masuk dalam kategori trombositopenia berat dengan nilai hitung trombosit 46.000/mL (<50.000/mL). Pada pasien tidak ditemukan adanya tanda-tanda perdarahan baik pada mukosa maupun perdarahan pada saluran cerna. Perdarahan dapat bermanifestasi sebagai purpura, petekiae, atau ekimosis. Pemberian transfusi konsentrat trombosit pada pasien malaria hanya diindikasikan pada pasien yang mengalami perdarahan aktif. Pemberian terapi anti malaria lebih diutamakan pada pasien malaria dengan trombositopenia tanpa perdarahan aktif dan tidak memiliki riwayat gangguan perdarahan sebelumnya.¹³

Mekanisme terjadinya trombositopenia pada malaria belum diketahui secara jelas. Trombositopenia pada malaria diduga terjadi akibat efek lisis parasit pada trombosit baik secara langsung maupun melalui proses imunologi. Sebuah studi yang dilakukan di India mengukur kadar sitokin pada pasien malaria dengan berbagai derajat trombositopenia, studi ini menyimpulkan bahwa trombositopenia terjadi melalui dua mekanisme yaitu peningkatan destruksi trombosit dan penurunan produksi trombosit. Pada studi ini terdapat peningkatan TNF-alpha yang diduga berperan dalam peningkatan konsumsi trombosit dan peningkatan IL-10 yang menurunkan sitokin proinflamasi dari makrofag dan monosit yang menyebabkan penurunan dari progenitor sel hematopoietik seperti *megakaryocyte colony-forming units* (CFU-MKs) yang akan menyebabkan penurunan produksi trombosit. Studi ini juga memaparkan adanya penurunan nilai IL-6 yang berperan dalam regulasi peningkatan produksi trombopoietin.^{16,17}

Kelainan hematologi lain yang terjadi pada pasien adalah leukopenia (<1700/ μ L). Leukosit memegang peran penting dalam kemampuan tubuh melawan infeksi. Hubungan antara perubahan jumlah leukosit dan malaria belum diketahui dengan pasti. Hal ini dapat berkaitan dengan sindrom splenomegali masif dengan pansitopenia atau titer IgM anti malaria yang tinggi yang dapat sembuh dengan pengobatan anti malaria. Penelusuran secara menyeluruh dibutuhkan untuk mengetahui keterlibatan hal ini dalam menyebabkan kondisi leukopenia pada pasien malaria. Leukopenia dengan peningkatan suhu oral (>38°C) harus dipikirkan sebagai suatu kondisi yang disebabkan oleh infeksi dan membutuhkan pemberian antibiotik selain pemberian antimalaria.¹⁸

Penatalaksanaan kausatif pada pasien didasarkan atas protokol terapi anti malaria yang ditetapkan oleh Depkes tahun 2017 yang merujuk pada WHO *Guideline for The Treatment of Malaria* edisi ke-3 tahun 2015, yaitu artemisinin yang memiliki kerja cepat yang dikombinasikan dengan obat yang memiliki kerja lebih lama. Penggunaan artemisinin sebagai monoterapi mudah mengakibatkan terjadinya rekurensi sehingga WHO memberikan petunjuk dengan mengkombinasikan dengan obat anti malaria lain yang disebut *Artemisinin base Combination Therapy* (ACT). Kombinasi ini dapat berupa kombinasi fosis tetap (*fixed dose combination*=FDC) atau dosis tidak tetap. WHO merekomendasikan lima jenis ACT yaitu Artemether-Lumefantrine (FDC), Artesunate-Mefloquine, Artesunate-Amodiaquine, Artesunate-sulfadoksin-primetamine, dan Dihidroartemisinin-Piperakuin (FDC). Kombinasi yang tersedia di Indonesia saat ini adalah kombinasi artesunate-amodiakuin, dihydroartemisinin-piperakuin, dan artemeter + lumefantrine. Obat anti malaria tersedia dalam bentuk tablet dengan sediaan artesunate 50 mg, amodiakuin 200 mg, dihydroartemisinin-piperakuin (DHP) yang merupakan kombinasi tetap dimana tiap tablet terdiri dari dihydroartemisinin 40 mg dan piperakuin 320

mg, serta artemeter 20 mg dan lumefantrine 120 mg. Artemisinin secara cepat dapat mengeradikasi parasit dari darah (10.000 parasit pada setiap siklus selama 48 jam) dan secara aktif melawan stadium aseksual parasit mencegah transmisi infeksi yang ditularkan melalui gigitan nyamuk.

Obat yang dikombinasikan dengan artemisinin memiliki waktu kerja yang lebih lama bertindak untuk mengeradikasi sisa-sisa parasit dan mencegah perkembangan resistensi terhadap derivat artemisinin. Obat kombinasi dengan waktu paruh yang lebih lama juga bertindak sebagai profilaksis setelah pengobatan. Pemberian primakuin selama 14 hari pada kasus ini dipertimbangkan untuk mencegah rekurensi akibat infeksi *P.ovale* yang dorman dan tidak terdeteksi pada pemeriksaan morfologi darah tepi.^{4,6,19}

Artemisinin dan derivatnya memiliki tingkat keamanan dan toleransi yang tinggi. Efek samping jarang ditemukan pada derivat artemisinin. Pada sebuah studi prospektif dari 3500 pasien di Thailand tidak terdapat efek samping yang berat pada penggunaan derivat artemisinin. Laporan mengenai gangguan gastrointestinal ringan, pusing, tinitus, dan bradikardi pernah dilaporkan namun tidak terdapat asosiasi yang bermakna dengan penggunaan derivat artemisinin. Satu-satunya efek samping yang berpotensi serius yang telah dilaporkan pada penggunaan obat golongan ini dalam uji klinis adalah reaksi hipersensitivitas tipe 1 pada 1 dari 3.000 pasien. Artemisinin dan derivatnya terbukti tidak memiliki efek yang merugikan pada kardiovaskular.^{18,19} Pedoman penggunaan obat anti malaria yang tersedia di Indonesia tertera pada tabel 1-4.

Tabel 1. Pengobatan Lini Pertama Malaria Falsiparum dengan Artesunat-Amodiakuin²⁰

Hari	Jenis Obat	Jumlah tablet per hari menurut umur dan berat badan					
		0-4 kg 0-1 bulan	4-10 kg 2-11 bulan	10-20 kg 1-4 tahun	20-40 kg 5-9 tahun	40-60 kg 10-14 tahun	>60 kg > 15 tahun
1	Artesunat	¼	½	1	2	3	4
	Amodiakuin	¼	½	1	2	3	4
	Primakuin	-	-	¾	1 ½	2	2-3
2	Artesunat	¼	½	1	2	3	4
	Amodiakuin	¼	½	1	2	3	4
3	Artesunat	¼	½	1	2	3	4
	Amodiakuin	¼	½	1	2	3	4

Tabel 2. Pengobatan Malaria Falsiparum dengan Artemeter-Lumefantrine²⁰

Hari	Jenis Obat	Jumlah tablet per hari menurut umur dan berat badan				
		Jam	5-14 kg < 3 tahun	15-24 kg ≥ 3-8 tahun	25-34 kg ≥ 9-14 tahun	>34 kg > 14 tahun
1	Artemeter-Lumefantrine	0 jam	1	2	3	4
	Artemeter-Lumefantrine	8 jam	1	2	3	4
	Primakuin	12 jam	¾	1 ½	2	2-3
2	Artemeter-Lumefantrine	24 jam	1	2	3	4
	Artemeter-Lumefantrine	36 jam	1	2	3	4
3	Artemeter-Lumefantrine	48 jam	1	2	3	4
	Artemeter-Lumefantrine	60 jam	1	2	3	4

Tabel 3. Pengobatan Malaria Falsiparum dengan DHP dan Primakuin^{4,20}

Hari	Jenis Obat	Jumlah tablet per hari menurut berat badan							
		<4 kg 0-1 bulan	4-6 kg 2-5 bulan	6-10 kg < 6-11 bulan	11-17 kg 1-4 tahun	18-30 kg 5-9 tahun	31-50 kg 10-14 tahun	41-59 kg ≥ 15 tahun	>60kg ≥ 15 tahun
1-3	DHP	½	½	½	1	1½	2	3	4
1	Primakuin	-	-	¼	¼	½	½	¾	1

Selain pengobatan kausatif, pada pasien juga dilakukan pengobatan suportif berupa pemberian cairan intravena, transfusi PRC, suplementasi nutrisi, dan pengobatan simptomatik berupa pemberian anatagonis H2 dan antipiretik. Pemberian cairan pada pasien dengan infeksi malaria disesuaikan dengan kebutuhan cairan berdasarkan berat badan melalui oral dan intravena. Transfusi PRC diindikasikan pada nilai hemoglobin <7 g/dl pada pasien malaria dengan kondisi anemia yang tinggal di daerah non endemis malaria.^{10,21}

Simpulan

1. Malaria merupakan suatu penyakit infeksi menular yang disebabkan oleh parasit genus *Plasmodium* yang ditransmisikan oleh gigitan nyamuk *Anopheles*.
2. Malaria seringkali memberikan gejala klinis yang mirip dengan penyakit tropis lainnya sehingga dibutuhkan penalaran klinis dalam menggali riwayat perjalanan penyakit yang diperlukan untuk diagnosis malaria.
3. Selain gejala klinis berbagai kelainan hematologi juga dapat ditemui pada pasien malaria.
4. Pengobatan kausatif efektif dalam penatalaksanaan kasus ini.

Daftar Pustaka

1. World Health Organization. Malaria [Internet]. WHO. 2019 [diakses pada 10 November 2019]. Tersedia dari: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/malaria>
2. Pusat Data dan Informasi Kementerian Kesehatan RI. InfoDatin Malaria. Infodatin Malaria; 2016.
3. Dinas Kesehatan Provinsi Lampung. Profil Kesehatan Provinsi Lampung Tahun 2016.

Teluk Betung: Dinkes Provinsi Lampung; 2016.

4. Kementerian Kesehatan Republik Indonesia. Buku Saku Malaria 2017. Jakarta: Subdit Malaria Direktorat P2PTVZ; 2017.
5. Harijanto PN, Nugriho H GC. Malaria: dari molekuler ke klinis. Edisi ke-2. Jakarta: EGC; 2008.
6. WHO. Guideline for The Treatment of Malaria. Edisi Ketiga. Geneva: WHO Publication; 2015.
7. Joel G Bream, MD D. Malaria: Epidemiology, prevention, and control [Internet]. UpToDate. 2018 [diakses pada 15 November 2019]. Tersedia dari: <https://www.uptodate.com/contents/malaria-epidemiology-prevention-and-control>
8. CDC. Malaria Biology [Internet]. CDC. 2018 [diakses pada 15 November 2019]. Tersedia dari: <https://www.cdc.gov/malaria/about/biology/index.html>
9. Daily J, Baron EL. Anemia in Malaria. Wolters Kluwer; 2018.
10. Perkins DJ, Were T, Davenport GC, Kempaiah P, Hittner JB, Ong'echa JM. Severe malarial anemia: Innate immunity and pathogenesis. *Int J Biol Sci.* 2011;7(9):1427–42.
11. Bakta IM. Anemia Hemolitik. Hematologi Klinik Ringkas. Jakarta: Penerbit Buku Kedokteran EGC; 2015.
12. Arnold DM, Cuker A. Approach to the adult with unexplained thrombocytopenia Approach to the adult with unexplained thrombocytopenia. Wolters Kluwer. 2019.
13. Siagian LRD, Asfirizal V, Toruan VDL, Hasanah N. Thrombocyte counts in malaria patients at East Kalimantan. *IOP Conf Ser Earth Environ Sci.* 2018;144(1):0–5.
14. Lampah DA, Yeo TW, Malloy M,

- Kenangalem E, Douglas NM, Ronaldo D, et al. Severe malarial thrombocytopenia: A risk factor for mortality in Papua, Indonesia. *J Infect Dis.* 2015;211(4):623–34.
15. Punnath K, Dayanand KK, Chandrashekar VN, Achur RN, Kakkilaya SB, Ghosh SK, et al. Association between Inflammatory Cytokine Levels and Thrombocytopenia during *Plasmodium falciparum* and *P. vivax* Infections in South-Western Coastal Region of India. *Malar Res Treat.*;2019:1–10.
 16. Michael S. Gordon, John Nemunaitis, Ron Hoffman, Ronald L. Paquette, Craig Rosenfeld, Sheryl Manfreda, Randi Isaacs SDN. A phase I trial of recombinant human interleukin-6 in patients with myelodysplastic syndromes and thrombocytopenia. *Am Soc Hematol.* 1995;85(11):3066–76.
 17. Coates D Thomas. Infectious causes of neutropenia. Wolters Kluwer [Internet]. 2018 [diakses pada 15 November 2019]. Tersedia dari: <https://www.uptodate.com/contents/infectious-causes-of-neutropenia>
 18. Meshnick SR. Artemisinin: Mechanisms of action, resistance and toxicity. *Int J Parasitol.* 2002;32(13):1655–60.
 19. Nosten F, White NJ. Artemisinin-based combination treatment of falciparum malaria. *Am J Trop Med Hyg.* 2007;77(SUPPL. 6):181–92.
 20. Paul N.Harijanto. Malaria. Buku Ajar Ilmu Penyakit Dalam. Interna Publishing; 2014.
 21. Taylor TE. Treatment of severe malaria. Wolters Kluwer. 2019;82(17):44–51.