

## Tatalaksana Kasus Malaria Berat

Sema Gigaramadan<sup>1</sup>, Hanna Mutiara<sup>2</sup>, Tri Umiana Soleha<sup>3</sup>

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

<sup>2</sup>Bagian Parasitologi, Fakultas Kedokteran, Universitas Lampung

<sup>3</sup>Bagian Mikrobiologi, Fakultas Kedokteran, Universitas Lampung

### Abstrak

Malaria adalah penyakit yang disebabkan oleh infeksi parasit *Plasmodium*. Malaria berat adalah Malaria yang disertai dengan komplikasi seperti Malaria serebral, kejang, gagal ginjal akut, syok hemodinamik, dan lain sebagainya. Artesunat intravena adalah pengobatan lini pertama untuk Malaria berat yang disebabkan semua spesies *Plasmodium*. Terapi RRT dini perlu dilakukan untuk menangani gagal ginjal akut, dan resusitasi cairan secara hati-hati dilakukan untuk mencegah edema paru yang letal. *Delayed-onset hemolysis* setelah pemberian artesunat mengharuskan pemeriksaan hemoglobin dan pemantauan pasca pengobatan. Pengobatan ACT setelah komplikasi mereda menjadi lini pertama, dilanjutkan dengan pemberian primaquine untuk mengatasi kasus relaps. Pemeriksaan G6PD diperlukan sebelum pemberian primaquine untuk mencegah hemolisis.

**Kata kunci:** Komplikasi, malaria, tatalaksana

## Management of Severe Malaria Cases

### Abstract

Malaria is a disease caused by the infection of *Plasmodium* parasite. Severe Malaria is accompanied by complications such as cerebral Malaria, seizures, acute kidney failure, hemodynamic shock, and so on. intravenous artesunate is the first-line treatment for severe Malaria caused by all *Plasmodium* species. Early RRT therapy is necessary to manage acute renal failure, also careful fluid resuscitation is important to prevent lethal pulmonary edema. Delayed-onset hemolysis following Artesunate administration necessitate hemoglobin checks and post-treatment monitoring. ACT treatment is the first line treatment after complications have subsided, followed by primaquine administration to treat relapse cases. G6PD testing is required before primaquine administration to prevent hemolysis.

**Keywords:** Complication, malaria, management

Korespondensi: Sema Gigaramadan, alamat Jl. Imam Bonjol Gg. Randu No. 13 B, Kelurahan Sumber Rejo, Kecamatan Kemiling, Kota Bandar Lampung, HP 083177980018, e-mail [gigaramadan@gmail.com](mailto:gigaramadan@gmail.com)

### Pendahuluan

Malaria adalah penyakit dengan morbiditas tinggi dan mortalitas tertinggi ke-3 di dunia. Pada tahun 2019 diperkirakan 229 juta kasus Malaria terjadi di seluruh dunia dan 409.000 orang diantaranya meninggal, dimana sebagian besar penderitanya adalah anak-anak di kawasan Afrika.<sup>1</sup>

Manifestasi klinis penderita Malaria dapat dibagi menjadi Malaria ringan dan Malaria berat. Malaria berat ditandai dengan *Disseminated Intravascular Coagulation* (DIC), asidosis metabolik, anemia berat, hipoglikemia, syok, ikterus,

gangguan kesadaran, kejang multipel, gagal ginjal akut, atau edema paru.<sup>2</sup>

Malaria berat paling banyak disebabkan oleh infeksi *Plasmodium falciparum* tetapi dapat juga disebabkan oleh *Plasmodium vivax* dan *Plasmodium knowlesi*. Malaria berat merupakan kondisi emergensi yang memerlukan penanganan segera dengan obat antiMalaria efektif dan tatalaksana suportif, idealnya dilakukan pada ruangan *Intensive Care Unit* (ICU).

Pasien dengan Malaria berat perlu dirujuk dan dipindahkan ke faskes kesehatan yang lebih tinggi, terutama apabila memerlukan ventilasi mekanik,

*Renal Replacement Therapy* (RRT), atau pemantauan hemodinamik. Mortalitas Malaria berat mencapai 100%, menurun dalam kisaran 10-20% jika ditangani dengan baik. Mortalitas pada pasien hamil mencapai 50%.<sup>3</sup>

Target tatalaksana Malaria berat adalah untuk mencegah progresi penyakit dan kematian, dengan memastikan

## Isi

Artesunat intravena adalah obat lini pertama untuk penanganan Malaria berat. Artesunat intravena diberikan setidaknya 24 jam pertama sampai pasien dapat diberikan obat oral.<sup>3</sup> Artesunat ditoleransi dengan baik, mengalami metabolisme cepat (10 menit), dan dieliminasi dari tubuh dengan cepat (waktu paruh 45 menit).<sup>34</sup> Artesunat dapat membunuh parasit dari tahap sirkulasi trophozoit hingga tahap akhir parasit yang tersekustrasi, sehingga sebagian besar parasit dapat dieliminasi sebelum sekustrasi terjadi pada pembuluh darah kecil.<sup>34</sup> Eliminasi parasit oleh artesunat biasanya terjadi dalam 72 jam, dipantau melalui pemeriksaan apusan darah tebal dan tipis setiap 6-12 jam. Dosis artesunat yang direkomendasikan adalah 2,4 mg/kg setiap 12 jam, kemudian setiap 24 jam setelah hari pertama. Dosis ditingkatkan menjadi 3 mg/kg jika berat badan pasien <20 kg.<sup>3</sup>

Obat alternatif yang dapat diberikan selain artesunat adalah artemeter dan

penyembuhan gejala klinis yang cepat dan eliminasi parasit. Target tatalaksana lainnya yaitu penurunan penularan dari infeksi yang ditangani, terutama di daerah endemis. Pemberian terapi tambahan *hypnozoitocidal* diindikasikan untuk mencegah relaps infeksi Malaria akibat *Plasmodium vivax* dan *Plasmodium ovale*.<sup>4</sup>

kuinina. Artemeter diberikan secara intramuskular pada otot *quadriceps femoris* dengan dosis awal 3,2 mg/kg, kemudian 1,6 mg/kg setiap 24 jam. Efek artemeter dalam menangani Malaria berat lebih buruk daripada artesunat, karena absorpsi intramuskularnya yang kurang baik.<sup>5</sup> Kuinina diberikan secara infus intravena dengan dosis awal 20 mg/kg selama 4 jam, kemudian dilanjutkan dengan dosis 10 mg/kg dalam 2 jam setiap 8 jam. Pasien anak-anak dengan usia kurang dari 6 tahun dapat diberikan Artesunat rektal apabila tidak dapat diberikan obat oral.<sup>3,4</sup>

Kuinina memiliki beberapa efek samping, yaitu hipoglikemia, hiperinsulinemia, kardi toksik, dan hipotensi terutama jika diberikan secara injeksi cepat.<sup>23</sup> Penyesuaian dosis Kuinina dilakukan setiap 48 jam pada pasien dengan penurunan fungsi ginjal.<sup>3</sup>

**Tabel 1.** Pengobatan anti-malaria pada malaria berat

Terapi awal <i>first-line</i>	Terapi awal alternatif	Terapi setelah 24 jam
Artesunat IV 2,4 mg/kg setiap 12 jam, kemudian setiap 24 jam setelah hari pertama	Kuinina dihydrochloride infus IV 20 mg/kg selama 4 jam, kemudian 10 mg/kg dalam 2 jam setiap 8 jam	<i>Artemisinin-based combination therapy</i> (ACT) oral selama 3 hari
Artesunat IV 3 mg/kg jika berat badan <20 kg	Artemeter IM 3,2 mg/kg, kemudian 1,6 mg/kg setiap 24 jam	

Tatalaksana Malaria serebral dan kejang terdiri atas tatalaksana suportif. Pasien diposisikan dalam posisi mantap atau *lateral recovery position*, dengan sisi bergantian setiap 2 jam untuk menurunkan risiko pneumonia aspirasi.<sup>6</sup> Jalur napas secara orofaring atau endotrakeal dapat diberikan jika pasien tidak dapat mempertahankan jalan napas. *Nasogastric tube* (NGT) dengan *suction* dapat mencegah aspirasi, namun hanya dapat dipasang setelah 60 jam untuk menghindari pneumonia aspirasi akibat pemberian makan secara enteral.<sup>7</sup>

Tatalaksana suportif lainnya termasuk glukosa untuk mempertahankan kadar gula darah, dan parasetamol untuk menangani demam. Pasien kejang sebaiknya diberikan obat golongan benzodiazepine sebanyak 2 dosis dengan jarak 10 menit dan pemantauan pernapasan.<sup>4</sup> Kejang rekuren dalam kurun waktu 5 menit atau kejang yang tidak berhenti selama lebih dari 30 menit kemungkinan besar menunjukkan kondisi *status epilepticus*, sehingga perlu ditangani dengan fenitoin atau fenobarbital.<sup>4</sup>

Terdapat beberapa terapi tambahan yang tidak memberikan perbaikan kondisi pasien. Mannitol tidak direkomendasikan untuk menurunkan tekanan intrakranial karena tidak memberikan manfaat signifikan dan dapat memperpanjang waktu pemulihan koma.<sup>8</sup>

Pemberian dexamethasone untuk mengurangi edema vasogenik tidak memberikan manfaat dalam pemulihan koma atau kelangsungan hidup pasien sehingga tidak direkomendasikan.<sup>4</sup> Kortikosteroid meningkatkan risiko perdarahan gastrointestinal, kejang, dan memperpanjang waktu resolusi koma.<sup>36</sup> Profilaksis kejang dengan fenobarbital atau fosfenitoin tidak memberikan manfaat dalam mencegah kejang.<sup>9</sup>

Pasien Malaria berat berisiko mengalami kebocoran kapiler paru dan *Acute Respiratory Distress Syndrome* (ARDS) apabila terapi cairan diberikan terlalu cepat. Terapi cairan yang diberikan harus dibatasi dan dikontrol berdasarkan

kondisi klinis dan volume cairan yang hilang.<sup>4</sup>

Terapi cairan diberikan dengan menggunakan larutan kristaloid isotonik. Cairan dengan glukosa sebaiknya diberikan pada pasien yang tidak sadar untuk mempertahankan konsentrasi glukosa >4 mmol/L. Transfusi darah dapat diberikan pada pasien anak dengan hemoglobin <5 g/dL dan <7g/dL pada pasien dewasa.<sup>6</sup>

Pemberian terapi cairan 2,5 mg/kg/jam pada 6 jam pertama tidak menunjukkan efek samping atau komplikasi penyakit.<sup>10</sup> Cairan alternatif yang dapat diberikan pada anak adalah larutan 0,45% saline/5% dextrose.<sup>6</sup>

Hematokrit perlu dipantau setiap 6-12 jam karena anemia dapat memburuk dengan cepat. Persiapan transfusi darah perlu dilakukan terutama pada pasien dengan hiperparasitemia dan *blackwater fever* karena penurunan hemoglobin yang signifikan.<sup>4</sup>

*Output* urin perlu dipantau dengan pemasangan kateter urin untuk menilai respon pasien terhadap terapi cairan. Apabila pasien tidak merespon terapi maka obat-obatan *vasopressor* harus segera diberikan. *Vasopressor* yang menjadi rekomendasi adalah norepinefrin.<sup>35</sup>

Antibiotik perlu diberikan pada pasien anak dengan Malaria berat dan seluruh pasien dengan syok, dengan menggunakan antibiotik non-nefrotoksik.<sup>6</sup>

Gagal ginjal akut terjadi ketika serum kreatinin meningkat  $\geq 1,5$  kali *baseline* atau peningkatan 26,5  $\mu\text{mol/L}$  dalam 48 jam.<sup>11</sup> Gagal ginjal akut ditemukan pada 40% kasus Malaria falciparum, 55% Malaria knowlesi, dan 6% Malaria vivax.<sup>4,12</sup> Sekitar 50% anak dengan Malaria falciparum mengalami gagal ginjal akut.<sup>13</sup> Perlu dilakukan pemeriksaan kadar kreatinin dan output urin pada seluruh pasien yang dirawat.<sup>4</sup>

Gagal ginjal akut dapat terjadi akibat Malaria karena sekuestrasi parasit yang berkontribusi pada nekrosis akut tubulus ginjal.<sup>14</sup> Nekrosis tubulus dapat terjadi akibat *cell-free hemoglobin* yang menyebabkan kerusakan endotel.<sup>15,16</sup>

**Tabel 2.** Terapi cairan malaria berat pada dewasa dan anak

Kondisi klinis	Dewasa	Anak
Dehidrasi ringan-sedang, tidak anuria, tidak syok	Awal: 0,9 saline IV 2-4 mL/kg/jam selama 6 jam <i>Maintenance</i> : 5% dextrose atau 0,9% saline IV 2-3 mL/kg/jam Pemantauan: setiap 2 jam pada 6 jam pertama	Awal: 0,9% saline IV 3-5 mL/kg/jam selama 3-4 jam <i>Maintenance</i> : 5% dextrose IV 2-3 mL/kg/jam Pemantauan: setiap 2 jam dalam 6 jam pertama
Dehidrasi berat, output urin <0,5 mL/kg/jam	Awal: 0,9% saline IV 10 mL/kg/jam selama 2 jam Ulang: 5% dextrose atau 0,9% saline IV 5 mL/kg/jam selama 4 jam Pemantauan: setiap 2 jam	
Syok hemodinamik	Awal: 0,9% saline IV 20 mL/kg bolus Ulangi dosis awal jika tekanan darah tidak membaik Pemantauan: setiap 30 menit	

Pasien dengan gagal ginjal akut sedang (kreatinin > 175  $\mu\text{mol/L}$ ) perlu dipantau kadar kreatininnya setiap hari setelah diberikan terapi cairan. Pasien dengan gagal ginjal akut berat (kreatinin >175-300  $\mu\text{mol/L}$ ) dan/atau anuria cenderung tidak merespon pemberian terapi cairan sehingga perlu dipertimbangkan untuk melakukan RRT.<sup>17,18</sup>

Hemodialisis dini pada gagal ginjal akut dapat menurunkan mortalitas dari 75% menjadi 26%.<sup>37</sup> Pasien dengan anuria, peningkatan kreatinin cepat (>220  $\mu\text{mol/L/hari}$ ), atau asidosis metabolik berat (pH <7,1) harus segera melakukan RRT karena pemulihan fungsi ginjal tidak akan berjalan dengan cepat.<sup>18</sup> Hemodialisis lebih baik daripada dialisis peritoneal dalam menurunkan mortalitas.<sup>19,20</sup>

Furosemide tidak efektif dalam mencegah atau menangani gagal ginjal akut, begitu juga tidak ditemukan manfaat dari pemberian Dopamin dosis rendah.<sup>4</sup> Dopamin dosis rendah dapat meningkatkan aliran darah renal namun tidak memperbaiki konsumsi oksigen jaringan atau kadar kreatinin.<sup>35</sup>

*Randomized Controlled Trial* baru-baru ini menemukan bahwa paracetamol dapat meningkatkan fungsi ginjal dan menurunkan perburukan gagal ginjal akut, terutama pada pasien dengan kadar *cell-free hemoglobin* yang tinggi.<sup>22</sup> Penelitian

lebih lanjut perlu dilakukan untuk menilai efek renoprotektif dari paracetamol.

*Artemisinin-based combination therapy* (ACT) adalah obat lini pertama pada Malaria falciparum dan Malaria lainnya.<sup>3</sup> Obat ACT terdiri atas obat golongan artemisinin (artesunat, artemeter, dihydroartemisinin) yang dapat mengurangi parasitemia dengan cepat, dan obat anti-Malaria dengan efek lambat untuk mengeleminasi parasit yang tersisa. Efek samping ACT yaitu risiko rendah terjadi kardi toksisitas (dihydroartemisinin-piperazine), namun selain itu efek samping ACT minimal.<sup>23</sup>

Obat anti-Malaria dengan eliminasi lambat seperti mefloquine dan piperazine dapat melindungi pasien hingga 4-6 minggu, sementara obat dengan eliminasi cepat seperti lumefantrine hanya dapat melindungi selama 1 bulan.<sup>26</sup>

Obat kombinasi lain seperti atovaquone-proguanil sangat efektif pada pasien tanpa hiperparasitemia yang kembali dari daerah endemis dan pada pasien yang sebelumnya tidak mengonsumsi profilaksis.<sup>3</sup> Obat kombinasi ini memiliki resistensi yang tinggi di daerah endemis sehingga tidak direkomendasikan di daerah tersebut.

Pasien hamil pada trimester pertama tidak direkomendasikan mengonsumsi ACT karena risiko defek lahir, sehingga

digunakan Kuinina dan Klindamisin selama 7 hari sebagai penanganan utama.<sup>3</sup> Efek samping obat golongan quinoline (mefloquine, kuinina, chloroquine) diantaranya yaitu muntah dan hipotensi ortostatik sehingga dapat membuat pasien sulit menyelesaikan terapi.<sup>4</sup> Pasien yang mengalami gagal terapi ACT dapat diberikan obat kombinasi Artesunat dan primaquine, atau Kuinina dan clindamycin/doxycycline sebagai obat lini kedua.<sup>3</sup>

Malaria vivax, ovale, dan Malariae tanpa komplikasi dapat ditangani dengan chloroquine pada daerah sensitif chloroquine. Penggunaan ACT masih menjadi pilihan pertama karena risiko misdiagnosis Malaria falsiparum, dan Malaria vivax resisten chloroquine. ACT juga lebih cepat mengeliminasi parasit dari sirkulasi.<sup>27-29</sup> Infeksi Malaria campuran juga dapat diatasi dengan ACT.<sup>3</sup>

Eliminasi *hypnozoite* hepar pada Malaria vivax atau ovale perlu dilakukan untuk mencegah terjadinya relaps. Obat yang digunakan untuk mencapai hal tersebut adalah primaquine dan tafenoquine.<sup>3</sup>

Primaquine dapat menyebabkan hemolisis pada penderita defisiensi G6PD sehingga perlu dilakukan pemeriksaan

G6PD sebelum pemberian. Primaquine hanya boleh diberikan dengan dosis 0,5 mg/kg satu kali setiap minggu selama 8 minggu pada pasien defisiensi G6PD.<sup>30,31</sup> Tafenoquine menjadi alternatif primaquine dengan waktu kerja obat lebih lama, diberikan dengan dosis tunggal. Namun obat ini juga dapat menyebabkan hemolisis.<sup>32</sup>

Terapi gametosidal bertujuan untuk mencegah penularan lebih lanjut dengan membunuh gametosit fase dewasa terutama di daerah dengan transmisi rendah.<sup>33</sup> Primaquine dosis tunggal 0,25 mg/kg dapat diberikan bersama dengan regimen ACT kecuali pada anak dan ibu hamil.<sup>3</sup> Primaquine dosis rendah ini juga aman digunakan pada penderita defisiensi G6PD.

Artesunat membunuh tropozoit pada eritrosit dengan cepat dan tropozoit menjadi piknotik. Tropozoit kemudian dieliminasi di lien, dan eritrosit yang terinfeksi sebelumnya dapat bersirkulasi kembali.<sup>24</sup> Namun eritrosit ini masa hidupnya lebih pendek, sehingga menyebabkan *delayed hemolisis* dan anemia. Pasien yang menerima ACT perlu dilakukan pemantauan kadar hemoglobin dan kreatinin hingga 2 minggu jika terjadi hemolisis.<sup>3,4</sup>

**Tabel 3.** Pilihan pengobatan farmakologis untuk malaria tanpa komplikasi

Malaria falciparum dan knowlesi	Malaria vivax, ovale, dan Malariae
Regimen 3 hari	Tanpa komplikasi, sensitive chloroquine
1. Artemeter-Lumefantrine (1,4-4,4/10-16 mg/kg) 2 kali sehari	1. Chloroquine (10 mg/kg) 1 kali sehari, 5 mg/kg setelah 48 jam.
2. Dihydroartemisinin-Piperaquine (4/18 mg/kg) 1 kali sehari	
3. Artesunat (4 mg/kg) 1 kali sehari	Resisten Chloroquine
4. Artesunat (4 mg/kg) 1 kali sehari	1. ACT oral (kecuali Sulfadoxine-Pyrimethamine) selama 3 hari
5. Artesunat (4 mg/kg) 1 kali sehari	2. Kuinina (10 mg/kg) dan Tetrasiklin atau Doksisisiklin atau Klindamisin selama 7 hari
Regimen 7 hari	Profilaksis relaps
1. Artesunat (2 mg/kg) 1 kali sehari	1. Primaquine (0,25-0,5 mg/kg) 1 hari sekali selama 14 hari
2. Artesunat (2 mg/kg) 1 kali sehari	
Doksisisiklin 100 mg 2 kali sehari	

### Ringkasan

Manajemen Malaria berat kini bertumpu kepada ACT karena manfaatnya dalam menurunkan angka kematian kasus, aman, dan minim efek samping. Pengobatan ACT dan non-ACT berbasis berat badan menjadi fondasi penanganan Malaria. Pemberian artesunat intravena telah menurunkan angka kematian kasus secara signifikan. Terapi cairan dengan kristaloid yang dibatasi dan dikontrol menjadi standar dalam menangani dehidrasi dan syok hemodinamik dalam Malaria berat. Perkembangan terapi adjuvan lainnya masih belum pesat, namun paracetamol terbukti dapat mengurangi perburukan gagal ginjal akut. Kasus relaps yang ditemukan pada Malaria vivax dan ovale dapat ditangani dengan pemberian primaquine. Kurangnya fasilitas dan sumber daya untuk melakukan pemeriksaan G6PD menjadi tantangan dalam penggunaan primaquine pada skala besar. Terapi cairan dengan kristaloid yang dibatasi dan dikontrol menjadi standar dalam menangani dehidrasi dan syok hemodinamik pada Malaria berat. Perkembangan terapi adjuvant lainnya belum pesat, namun paracetamol dapat mengurangi perburukan gagal ginjal akut.

### Daftar Pustaka

- World Health Organization. Malaria Key Facts. Geneva: World Health Organization; 2021.
- Kotepui M, Kotepui KU, Milanez GDJ, Masangkay FR. Plasmodium spp. mixed infection leading to severe Malaria: A systematic review and meta-analysis. *Scientific Reports* 2021;10(1):1-12.
- World Health Organization. World Health Organization Guidelines for the treatment of Malaria. Edisi ke-3. Geneva: World Health Organization; 2015.
- Plewes K, Leopold SJ, Kingston HWF, Dondorp AM. Malaria: What's New in the Management of Malaria?. *Infectious Disease Clinics* 2019;33(1):39-60.
- Esu EB, Effa EE, Opie ON, Meremikwu MM. Artemether for severe Malaria. *Cochrane Database Syst Rev*. 2019;6(6):CD010678.
- World Health Organization. Severe Malaria. *Trop Med Int Health* 2014;19(Suppl 1):7-131.
- Maude RJ, Hoque G, Hasan MU, Sayeed A, Akter S, Samad R, dkk. Timing of enteral feeding in cerebral Malaria in resource-poor settings: a randomized trial. *PloS one* 2011;6(11):e27273.
- Mohanty S, Mishra SK, Patnaik R, Dutt AK, Pradhan S, Das B, dkk. Brain swelling and mannitol therapy in adult cerebral Malaria: a randomized trial. *Clinical infectious diseases* 2011;53(4):349-355.
- Gwer SA, Idro RI, Fegan G, Chengo EM, Mpoya A, Kivaya E, dkk. Fosphenytoin for seizure prevention in childhood coma in Africa: a randomized clinical trial. *Journal of critical care* 2013;28(6):1086-1092.
- Aung NM, Kaung M, Kyi TT, Kyaw MP, Min M, Htet ZW, dkk. The safety of a conservative fluid replacement strategy in adults hospitalised with Malaria. *PLoS One* 2015;10(11):e0143062.
- Kellum JA, Lameire N, Aspelin P, Barsoum RS, Burdmann EA, Goldstein SL, dkk. Kidney disease: improving global outcomes (KDIGO) acute kidney injury work group. KDIGO clinical practice guideline for acute kidney injury. *Kidney international supplements* 2012;2(1):1-138.
- William T, Menon J, Rajahram G, Chan L, Ma G, Donaldson S, dkk. Severe Plasmodium knowlesi Malaria in a tertiary care hospital, Sabah, Malaysia. *Emerging infectious diseases* 2011;17(7):1248.
- Conroy AL, Hawkes M, Elphinstone RE, Morgan C, Hermann L, Barker KR, dkk. Acute kidney injury is common in pediatric severe Malaria and is associated with increased mortality.

- Open forum infectious diseases 2016;3:1-9.
14. Plewes K, Royakkers AA, Hanson J, Hasan MMU, Alam S, Ghose A, dkk. Correlation of biomarkers for parasite burden and immune activation with acute kidney injury in severe falciparum Malaria. *Malaria Journal* 2014;13(1):1-10.
  15. Plewes K, Kingston HW, Ghose A, Maude RJ, Herdman MT, Leopold SJ, dkk. Cell-free hemoglobin mediated oxidative stress is associated with acute kidney injury and renal replacement therapy in severe falciparum Malaria: an observational study. *BMC infectious diseases* 2017;17(1):1-12.
  16. Barber BE, Grigg MJ, Piera KA, William T, Cooper DJ, Plewes K, dkk. Intravascular haemolysis in severe Plasmodium knowlesi Malaria: association with endothelial activation, microvascular dysfunction, and acute kidney injury. *Emerging microbes & infections* 2018;7(1):1-10.
  17. Hanson JP, Lam SW, Mohanty S, Alam S, Pattnaik R, Mahanta KC. Fluid resuscitation of adults with severe falciparum Malaria: effects on acid-base status, renal function, and extravascular lung water. *Critical care medicine* 2013;41(4):972-981.
  18. Phu NH, Hanson J, Bethell D, Mai NTH, Chau TTH, Chuong LV, dkk. A retrospective analysis of the haemodynamic and metabolic effects of fluid resuscitation in Vietnamese adults with severe falciparum Malaria. *PLoS One* 2011;6(10):e25523.
  19. Mishra OP, Gupta AK, Pooniya V, Prasad R, Tiwary NK, Schaefer F. Peritoneal dialysis in children with acute kidney injury: a developing country experience. *Peritoneal dialysis international* 2012;32(4):431-436.
  20. Asinobi AO, Ademola AD, Alao MA. Haemodialysis for paediatric acute kidney injury in a low resource setting: experience from a tertiary hospital in South West Nigeria. *Clinical Kidney Journal* 2016;9(1):63-68.
  21. Hanson J, Hasan MMU, Royakkers AA, Alam S, Charunwatthana P, Maude RJ, dkk. Laboratory prediction of the requirement for renal replacement in acute falciparum Malaria. *Malaria journal* 2011;10(1):1-9.
  22. Plewes K, Kingston HW, Ghose A, Wattanakul T, Hassan MMU, Haider MS, dkk. Acetaminophen as a renoprotective adjunctive treatment in patients with severe and moderately severe falciparum Malaria: a randomized, controlled, open-label trial. *Clinical Infectious Diseases* 2018;67(7):991-999.
  23. Chan XHS, Win YN, Mawer LJ, Tan JY, Brugada J, White NJ, dkk. Risk of sudden unexplained death after use of dihydroartemisinin-piperazine for Malaria: a systematic review and Bayesian meta-analysis. *The Lancet Infectious Diseases* 2018;18(8):913-923.
  24. Jauréguiberry S, Ndour PA, Roussel C, Ader F, Safeukui I, Nguyen M, dkk. Postartesunate delayed hemolysis is a predictable event related to the lifesaving effect of artemisinins. *Blood, The Journal of the American Society of Hematology* 2014;124(2):167-175.
  25. Ndour PA, Larréché S, Mouri O, Argy N, Gay F, Roussel C, dkk. Measuring the Plasmodium falciparum HRP2 protein in blood from artesunate-treated Malaria patients predicts post-artesunate delayed hemolysis. *Science translational medicine* 2017;9(397):eaaf9377.
  26. Nayyar GM, Breman JG, Newton PN, Herrington J. Poor-quality antiMalarial drugs in southeast Asia and sub-Saharan Africa. *The Lancet infectious diseases* 2012;12(6):488-496.
  27. Barber BE, Grigg MJ, William T, Yeo TW, Anstey NM. The treatment of Plasmodium knowlesi Malaria. *Trends in parasitology* 2017;33(3):242-253.
  28. Grigg MJ, William T, Barber BE, Rajahram GS, Menon J, Schimann E,

- dkk. Artemether-lumefantrine versus chloroquine for the treatment of uncomplicated Plasmodium knowlesi Malaria: an open-label randomized controlled trial CAN KNOW. *Clinical Infectious Diseases* 2018;66(2):229-236.
29. Grigg MJ, William T, Menon J, Dhanaraj P, Barber BE, Wilkes CS, dkk. Artesunate–mefloquine versus chloroquine for treatment of uncomplicated Plasmodium knowlesi Malaria in Malaysia (ACT KNOW): an open-label, randomised controlled trial. *The Lancet infectious diseases* 2016;16(2):180-188.
  30. Galappaththy GN, Tharyan P, Kirubakaran R. Primaquine for preventing relapse in people with Plasmodium vivax Malaria treated with chloroquine. *Cochrane Database Syst Rev* 2013;(10):CD004389.
  31. Chu CS, Bancone G, Moore KA, Win HH, Thitipanawan N, Po C, dkk. Haemolysis in G6PD heterozygous females treated with primaquine for Plasmodium vivax Malaria: a nested cohort in a trial of radical curative regimens. *PLoS medicine* 2017;14(2):e1002224.
  32. Watson J, Taylor WR, Bancone G, Chu CS, Jittamala P, White NJ. Implications of current therapeutic restrictions for primaquine and tafenoquine in the radical cure of vivax Malaria. *PLoS neglected tropical diseases* 2018;12(4):e0006440.
  33. World Health Organization Global Malaria Programme. Single dose primaquine as a gametocytocide in Plasmodium falciparum Malaria. Geneva: World Health Organization; 2012.
  34. Kouakou YI, Tod M, Leboucher G, Lavoignat, A., Bonnot, G., Bienvenu, A. L., & Picot, S. Systematic review of artesunate pharmacokinetics: implication for treatment of resistant Malaria. *International Journal of Infectious Diseases* 2019;89:30-44.
  35. Bruneel F, Raffetin A, Corne P, Llitjos JF, Mourvillier B, Argaud L, dkk. Management of severe imported Malaria in adults. *Médecine et Maladies Infectieuses* 2020;50(2):213-225.
  36. Vandermosten L, Pham TT, Knoops S, De Geest C, Lays N, Van der Molen K, dkk. Adrenal hormones mediate disease tolerance in Malaria. *Nature communications* 2018;9(1):1-18.
  37. Igiraneza G, Ndayishimiye B, Nkeshimana M, Dusabejamba V, Ogbuagu O. 2018. Clinical profile and outcome of patients with acute kidney injury requiring hemodialysis. *BioMed research international*; 2018.