

HUBUNGAN TROMBOSITOPENIA DENGAN DERAJAT ANEMIA PADA PASIEN MALARIA FALCIPARUM DI RSUD PANGLIMA SEBAYA PASER

Elisa Purba¹, Carta A Gunawan², Verry Asfirizal³

¹*Program Studi Kedokteran, Fakultas Kedokteran, Universitas Mulawarman*

²*Laboratorium Ilmu Penyakit Dalam, Fakultas Kedokteran Universitas Mulawarman*

³*Laboratorium Parasitologi Fakultas Kedokteran Universitas Mulawarman*

Email : elisapurba13@gmail.com

Dikirim : 26 Juni 2021
Diterima : 30 Agustus 2021
Diterbitkan : 30 September 2021

ABSTRACT

Malaria is an infectious disease which is considered as a health issue in Indonesia. Plasmodium falciparum, a type of plasmodium species, causes the worst manifestation and considerably high mortality rate of patients with malaria. Thrombocytopenia and anemia are two most common hematological abnormalities observed in patients with malaria. Several studies have reported that thrombocytopenia and anemia are associated with level of malaria. This study aims to find the correlation between thrombocytopenia and anemia level among patients with falciparum malaria at RSUD Panglima Sebaya Paser. It used analytical observational method with cross sectional design. The subjects were selected based on patient's medical record at Panglima Sebaya Paser Hospital Installation from 2015 to 2019. A total of 40 patients with falciparum malaria were divided into 20 patients without complications and 20 patients with complications. The research data were tested using chi square bivariate analysis. The results showed that 37 patients (92.5%) were diagnosed with thrombocytopenia and 29 patients (72.5%) were diagnosed with anemia. Chi-square analysis result toward falciparum malaria patients without any complications was $p=0,438$ ($p<0,05$) which statistically indicated that thrombocytopenia and anemia level had no correlation. Meanwhile, chi-square analysis toward falciparum malaria patients with complications was $p=0,024$ ($p<0,05$). Next, correlation test was carried out and resulted in $r = 0,525$. Based on the findings, it can be concluded that there is a moderately significant correlation between thrombocytopenia and level of anemia among falciparum malaria patients with complications at RSUD Panglima Sebaya Paser.

Keywords: Malaria, falciparum malaria, anemia, thrombocytopenia

PENDAHULUAN

Malaria merupakan salah satu penyakit infeksi yang memberikan morbiditas yang cukup tinggi di dunia dan merupakan penyebab mortalitas ke-3 tertinggi di dunia (Setiati et al, 2017). *World Malaria Report 2020* menyebutkan pada tahun 2019 terdapat sebanyak 229 juta kasus malaria dengan angka kematian 409.000 jiwa dari seluruh dunia dan tercatat masih ada 87 negara yang endemik

malaria. Malaria disebabkan oleh infeksi dari Plasmodium, yaitu makhluk hidup bersel satu yang termasuk kedalam kelompok protozoa (Kemenkes RI, 2016). Plasmodium Falciparum merupakan salah satu plasmodium yang menyebabkan malaria, dan merupakan jenis plasmodium yang sering menyebabkan malaria berat hingga kematian (Siagian *et al*, 2018). Malaria dapat menyebabkan perubahan hematologi diantaranya anemia, trombositopenia, dan leukopenia hingga leukositosis sebagai akibat dari aktivitas parasit malaria (Survei *et al*, 2017).

Trombositopenia merupakan komplikasi malaria terkait hematologi yang paling sering, dan mendapat banyak perhatian pada literatur ilmiah karena berhubungan dengan mortalitas (Natalia, 2015). Menurut Hasugian dkk., (2018) Kejadian trombositopenia disebabkan oleh adanya proses peningkatan penghancuran platelet ataupun penurunan produksi platelet. Pada penelitian Annisa (2021) terdapat 87,5% pasien malaria mengalami trombositopenia dengan 90,6% merupakan malaria falciparum. Plasmodium falciparum merupakan penyebab terbanyak pada trombositopenia yang diduga berkaitan dengan mekanisme sekuestrasi dan sitoaderens (Sari, 2017). Berdasarkan Penelitian Riski Ayu (2018) di Balikpapan didapatkan *P.falciparum* adalah plasmodium yang sangat sering menyebabkan trombositopenia dengan 46,80% pasien mengalami trombositopenia berat dan berhubungan dengan malaria berat.

Anemia merupakan penyebab kematian nomor satu pada pasien malaria anak (White, 2018). Anemia merupakan suatu kondisi dimana konsentrasi hemoglobin dan atau sel darah merah didalam darah lebih rendah dari biasanya dan tidak mampu memenuhi kebutuhan fisiologis individu. Di India dilaporkan terdapat 79% pasien malaria mengalami anemia dengan 9% merupakan anemia berat yang disebabkan oleh *P.falciparum* (Survei *et al*, 2017).

Tujuan penelitian ini adalah untuk mengetahui hubungan trombositopenia dengan derajat anemia pada pasien malaria falciparum di RSUD Panglima sebaya Paser.

METODE PENELITIAN

Penelitian ini merupakan penelitian observasional analitik dengan pendekatan *cross sectional* yang dilaksanakan di RSUD Panglima Sebaya Paser pada bulan April 2021. Populasi dalam penelitian adalah semua pasien yang didiagnosis malaria di Paser dengan sampel penelitian adalah semua pasien rawat inap yang didiagnosis malaria falciparum di RSUD Panglima Sebaya Paser pada periode 2015-2019. Besar sampel dalam penelitian ini adalah ditentukan dengan rumus penelitian analitik tidak berpasangan dan didapatkan minimal sampel dalam penelitian ini sebanyak 17 pasien. Pengambilan sampel pada penelitian ini dilakukan dengan cara *purposive sampling*, yaitu teknik pengambilan sampel berdasarkan beberapa pertimbangan tertentu yang ditentukan. Besar sampel dalam penelitian ini adalah sebanyak 40 sampel yang terdiri dari 20 pasien malaria falciparum dengan komplikasi dan 20 pasien yang mengalami malaria falciparum tanpa komplikasi. Data yang digunakan dalam penelitian ini bersumber dari data sekunder dari rekam medik pasien malaria yang di rawat di RSUD Panglima Sebaya Paser periode 2015-2019. Uji statistik yang akan digunakan adalah uji *chi-square* untuk menguji hubungan antara variabel bebas dan terikat.

HASIL DAN PEMBAHASAN

Tabel 1. Tabel distribusi pasien malaria falciparum berdasarkan trombositopenia dan anemia di RSUD Panglima Sebaya Paser

		Malaria Falciparum		Jumlah
		Tanpa Komplikasi N(%)	Dengan Komplikasi N(%)	
Trombositopenia	Tidak	2 (10%)	1 (5%)	3 (7,5%)
	Ya	18 (90%)	19 (95%)	37 (92,5%)
Anemia	Tidak	9 (45%)	2 (10%)	11 (27,5%)
	Ringan	6 (30%)	2 (10%)	8 (15%)
	Sedang	2 (10%)	4 (20%)	6 (10%)
	Berat	3 (15%)	12 (60%)	15 (37,5%)

Berdasarkan penelitian yang dilakukan di RSUD Panglima Sebaya Paser pada pasien malaria falciparum tanpa komplikasi ditemukan lebih banyak yang menderita trombositopenia dibandingkan dengan pasien yang kadar trombositnya normal. Ditemukan sebanyak 90% (n = 18) mengalami trombositopenia dan 10% (n = 2) dengan kadar trombosit normal. Pada pasien malaria falciparum dengan komplikasi ditemukan hampir semua sampel penelitian ini mengalami trombositopenia. Sebanyak 95% (n = 19) yang mengalami trombositopenia dan 5% (n = 1) dengan kadar trombosit normal. Pada pasien malaria falciparum tanpa komplikasi ditemukan lebih banyak pasien dengan anemia ringan adalah sebanyak 30% (n = 6). Pada kelompok pasien malaria falciparum dengan komplikasi ditemukan banyak pasien yang disertai anemia dengan derajat berat sebesar 60% (n = 12).

Tabel 2. Tabel silang pasien malaria falcifarum antara trombositopenia dengan derajat anemia pada pasien malaria falciparum tanpa komplikasi di RSUD Panglima Sebaya Paser.

Trombositopenia	Derajat Anemia				Total	Nilai P
	Tidak	Ringan	Sedang	Berat		
Tidak	2(10%)	0(0%)	0(0%)	0(0%)	2(10%)	
Ya	7(35%)	6(30%)	2(10%)	3(15%)	18(90%)	0,438
Jumlah	9(45%)	6(30%)	2(10%)	3(15%)	20(100%)	

Hasil penelitian menunjukkan bahwa pasien malaria falcifarum tanpa komplikasi lebih banyak yang mengalami trombositopenia dengan anemia yang dibagi menjadi derajat ringan, sedang dan berat. Dimana anemia ringan menduduki peringkat pertama pada pasien malaria falciparum tanpa komplikasi yang mengalami trombositopenia. Analisis *Chi-Square* didapatkan hasil berupa signifikansi sebesar 0,438 ($p < 0,05$). Dengan demikian hipotesis alternatif (H_1) yaitu hubungan trombositopenia dengan derajat anemia pada malaria falciparum tanpa komplikasi ditolak

Tabel 3. Tabel silang pasien malaria falciparum antara trombositopenia dengan derajat anemia pada pasien malaria falciparum dengan komplikasi di RSUD Panglima Sebaya Paser

Trombositopenia	Derajat Anemia				Total	Nilai P	Nilai r
	Tidak	Ringan	Sedang	Berat			
Tidak	1(5%)	0(0%)	0(0%)	0(0%)	1(5%)	0,024	0,525
Ya	1(5%)	2(10%)	4(20%)	12(60%)	19(95%)		
Jumlah	2(10%)	2(10%)	4(20%)	12(60%)	20(100%)		

Hasil penelitian menunjukkan bahwa pasien malaria falciparum dengan komplikasi lebih banyak mengalami yang mengalami trombositopenia dengan anemia yang dibagi menjadi derajat ringan, sedang dan berat. Dimana pasien dengan anemia berat lebih banyak ditemukan pada pasien malaria falciparum dengan komplikasi yang mengalami trombositopenia. Berdasarkan hasil penelitian terdapat 5% (n = 1) pasien dengan kadar trombosit normal dan tidak mengalami anemia. Terdapat 5% (n = 1) pasien malaria falciparum dengan trombositopenia dan tidak mengalami anemia. Pasien malaria falciparum dengan komplikasi yang mengalami trombositopenia yang diikuti anemia ringan, sedang dan berat secara berturut-turut 2(10%), 4(20%) dan 12(60%). Uji hipotesis pada penelitian ini menggunakan uji *Chi-Square*. Analisis *Chi-Square* didapatkan hasil berupa signifikansi sebesar 0,024 ($p < 0,05$). Dengan demikian hipotesis alternatif (H_1) yaitu hubungan trombositopenia dengan derajat anemia pada malaria falciparum diterima dengan $r = 0,525$ yang menunjukkan korelasi sedang pada hubungan trombositopenia dengan derajat anemia pada malaria falciparum dengan komplikasi.

Anemia adalah kejadian yang bisa ditemukan pada pasien malaria, penyebab infeksi malaria adalah parasit intraeritrositik sehingga harus ada penghancuran sel darah merah yang mengandung parasit untuk memulai patogenesis dari malaria (White, 2018). Terdapat 2 mekanisme terjadinya anemia pada pasien malaria, yaitu penghancuran eritrosit yang terinfeksi dan tidak terinfeksi oleh parasit sirkulasi dan gangguan produksi prekursor eritrosit atau supresi pada respon eritropoiesis (Rotty, 2018).

Dahulu anemia diduga karena penghancuran sel darah merah yang mengandung parasit pada saat pecahnya skizon. Namun, kontributor yang lebih penting adalah adanya sel darah merah non-parasit yang ikut lisis pada pasien malaria yang akan berdampak pada rendahnya kadar hemoglobin tubuh (White, 2018).

Proses invasi parasit ke eritrosit merupakan awal mula terjadinya infeksi stadium eritrosit di dalam darah, dimana parasit mulai masuk ke fase obligat intraeritrosit, disini parasit bermultiplikasi dengan mengambil nutrisi dari eritrosit. Setelah merozoit darah matang maka eritrosit akan pecah (Nugroho, 2015).

Mekanisme lain yang juga berperan dalam penghancuran eritrosit adalah fenomena rigiditas eritrosit. Rigiditas diinduksi oleh transpor antigen parasit ke membran eritrosit yang terinfeksi. Yang akan diikuti oleh proses *deformability* membran, opsonisasi membran eritrosit dan komplemen, juga aktivasi makrofag. Eritrosit yang mengandung parasit *Plasmodium falciparum* akan kehilangan fleksibilitas membrannya, sehingga kemampuan untuk melewati celah pembuluh darah yang sempit pada dinding sinus limpa akan menghilang. Jumlah eritrosit yang terinfeksi akan berkurang karena adanya sekuestrasi eritrosit saat melewati limpa (White, 2018).

Shear stress adalah salah satu faktor penting untuk terjadinya kejadian kehilangan eritrosit pada infeksi malaria *falciparum*. Pada malaria akan terjadi sekuestrasi mikrovaskuler yang dapat menghambat aliran eritrosit dalam sirkulasi dan menimbulkan poses rosetting. *4-hydroxynonemal* merupakan suatu produk

membran lipid peroxidation yang menyebabkan eritrosit yang terinfeksi plasmodium falciparum cenderung berdifusi dengan eritrosit yang tidak terinfeksi, sehingga menyebabkan proses penghancuran oleh makrofag (Rotty, 2018).

Aktivasi sistem imun alami juga akan berespon terhadap infeksi plasmodium yang ditandainya dengan adanya antigen Plasmodium. Makrofag yang terdiri dari Sel B dan sel T juga berperan dalam mekanisme anemia pada malaria. Kedua sel ini akan menjadi teraktivasi bahkan hingga menjadi hiperaktif disebut *Macrophage Activation Syndrome* (MAS) saat terjadi infeksi malaria. MAS ini akan mengarah pada pembersihan eritrosit secara masif dari sirkulasi sehingga dapat menimbulkan anemia (Rivera, 2019)

Gangguan atau eritropoiesis yang tidak efektif juga dapat terjadi pada pasien malaria yang akan berpengaruh pada kadar hemoglobin tubuh. Gangguan terjadi pada sumsum tulang yang menyebabkan eritropoiesis yang tidak efektif, *disertropoiesis* dan *erythroblast proliferative rates* yang rendah. Hipoksemia sumsum tulang akibat obstruksi sinusoid sumsum tulang oleh eritrosit yang terinfeksi plasmodium yang berakibat pada produksi eritropoietin yang tidak adekuat juga bisa menyebabkan penurunan produksi eritrosit (White, 2018)

Malaria falciparum adalah salah satu penyebab paling umum dari anemia. Spesies Plasmodium lainnya jarang menyebabkan anemia karena hanya populasi sel darah merah tertentu yang diserang. Berbagai mekanisme menyebabkan anemia pada malaria berat, yang paling penting adalah hemolisis sel darah merah yang terinfeksi dan tidak terinfeksi (eritrosit), sekuestrasi sel darah merah di limpa, disertropoiesis, dan supresi sumsum tulang; faktor-faktor tersebut dapat berujung pada nilai hemoglobin rendah kronis yang diamati pada pasien yang tinggal di daerah holoendemik. Studi menemukan bahwa anemia juga berkorelasi dengan tingkat keparahan infeksi malaria (Bakhubaira S, 2013)

Pada pasien malaria falciparum ditemukan adanya mekanisme sitoadhesi eritrosit yang diperantarai oleh trombosit karena adanya tumor necrosis factor (TNF). Dengan adanya TNF yang tinggi dalam darah trombosit akan melakukan

adhesi ke endotelium pembuluh darah dan akan memfasilitasi adhesi dari eritrosit yang terinfeksi plasmodium melalui perantara CD 36 yang ditemukan pada dinding endotelium dan trombosit itu sendiri (Haroen, 2018). Pada plasmodium falciparum terdapat peran multimer faktor von Willebrand (VWF) dan perubahan dari bentuk eritrosit menjadi memiliki knob yang akan memudahkan terjadinya perlekatan eritrosit (O' Sullivan, 2018)

Plasmodium falciparum dapat memodifikasi permukaan eritrosit sehingga terdapat tonjolan-tonjolan, yang disebut knob, sehingga eritrosit terinfeksi parasit akan bersifat mudah melekat, terutama pada eritrosit sekitarnya yang tidak terinfeksi, trombosit dan endotel kapiler. Hal tersebut akan menyebabkan pembentukan roset dan gumpalan dalam pembuluh darah yang dapat memperlambat mikrosirkulasi. Akibatnya secara klinis dapat terjadi gangguan fungsi ginjal, otak dan syok (White, 2018)..

Terdapat beberapa reseptor yang dapat berikatan pada protein PfEMP (Plasmodium falciparum Erythrocyte Membrane Protein) yang terdapat pada knob eritrosit terinfeksi parasit. Salah satunya adalah reseptor CD36 yang terdapat pada trombosit dan endotel pembuluh darah. Penggumpalan dari eritrosit terinfeksi parasit, yang berhubungan dengan keparahan penyakit, terutama dimediasi oleh reseptor CD36 yang diekspresikan oleh trombosit. Penempelan dan agregasi trombosit dapat menyebabkan kegagalan perfusi organ dan hipoksia jaringan. Penempelan dan agregasi trombosit pada malaria berhubungan dengan peningkatan kadar faktor von Willebrand (vWF) dan defisiensi ADAMTS13 (O'Sullivan J, 2016). Pada saat terjadi jejas, endotel vaskuler menghasilkan vWF, yang akan mengaktifasi sistem koagulasi dan meningkatkan penggunaan trombosit. Selain itu, vWF yang berada di sirkulasi menjadi hiperaktif, yang dikenal sebagai konformasi aktif dari domain vWF A1 yang dapat mengikat trombosit secara spontan. ADAMTS13 merupakan metalloprotease yang bertanggung jawab untuk proteolisis dari multimer *ultralarge and prothrombogenic* vWF (UL-vWF). Pada pasien malaria, terjadi penurunan aktivitas ADAMTS 13 yang mengakibatkan peredaran UL-vWF, yang selanjutnya

akan berikatan dengan trombosit, dan mengakibatkan trombositopenia di perifer (Natalia, 2014).

Dengan adanya hiperaktivitas trombosit dan trombosit yang menempel pada dinding endotel akan meningkatkan kecenderungan sekuestrasi mikrovaskuler yang dapat menghambat aliran eritrosit dalam sirkulasi dan menimbulkan poses rosetting, yang menyebabkan eritrosit yang terinfeksi maupun tidak terinfeksi akan menempel sehingga menyebabkan proses penghancuran oleh makrofag akan meningkat (Rotty, 2018).

Penelitian ini sejalan dengan penelitian yang dilakukan oleh Mboya *et all* di Kisumu County-Kenya Barat. Melalui penelitian cross sectional pada 228 pasien malaria falciparum menggunakan analisis *Rank Spearman* menunjukkan korelasi positif antara jumlah trombosit dan kadar hemoglobin pada pasien malaria falciparum ($r = 0.26$, $p < 0,001$) (Mboya et all, 2016). Penelitian di Bandar Lampung juga menunjukan hasil yang serupa dimana dilakukan penelitian pada 80 pasien malaria, dengan uji korelasi Spearman menunjukkan hasil korelasi dengan $p=0,004$ ($p < 0,05$). Kekuatan hubungan koefisien korelasi yaitu: $r=0,396$ berarti terdapat hubungan sedang/menengah antara kadar hemoglobin dengan jumlah trombosit (Azhari, 2014).

SIMPULAN

Simpulan dari penelitian ini adalah terdapat hubungan trombositopenia dengan derajat anemia pada pasien malaria falciparum pada kelompok malaria berat di RSUD Panglima Sebaya Paser ($p=0,024$) dan dengan $r = 0,525$ yang menandakan korelasi sedang

DAFTAR PUSTAKA

1. Arsin,A, A, (2012). *Malaria di Indonesia Tinjauan Aspek Epidemiologi*. Makassar. MASAGENA PRESS
2. Bakhubaira S. (2013). Hematological Parameters in Severe Complicated Plasmodium falciparum Malaria among Adults in Aden. *Turkish journal of haematology : official journal of Turkish Society of Haematology*, 30(4), 394–399. <https://doi.org/10.4274/Tjh.2012.0086>
3. Bisoffi.Zeno , at all. (2015). Early hyperreactive malarial splenomegaly and risk factors for evolution into the full-blown syndrome: a single- centre, retrospective, longitudinal study. *Malaria Journal*. Bisoffi et al. Malar J (2015) 14:487 DOI 10.1186/s12936-015-1015-6
4. Bouyou-Akotet, MK, Dzeing-Ella, A., Kendjo, E. *dkk*. Dampak infeksi *Plasmodium falciparum* terhadap frekuensi anemia sedang sampai berat pada anak di bawah 10 tahun di Gabon. *Malar J* 8, 166 (2009). <https://doi.org/10.1186/1475-2875-8-166>
5. CDC. (2018) About Malaria Retrieved February 3, 2021
6. Daniel A. Lampah, Tsin W. Yeo, Michael Malloy, Enny Kenangalem, Nicholas M. Douglas, Donny Ronaldo, Paulus Sugiarto, Julie A. Simpson, Jeanne Rini Poespoprodjo, Nicholas M. Anstey, Ric N. Price, Severe Malarial Thrombocytopenia: A Risk Factor for Mortality in Papua, Indonesia, *The Journal of Infectious Diseases*, Volume 211, Issue 4, 15 February 2015, Pages 623-634, <https://doi.org/10.1093/infdis/jiu487>
7. Dinas Kesehatan Kaltim. (2018). *Profil Kesehatan Kaltim*. Samarinda
8. Duong, MC, Pham, OKN, Nguyen, PT *dkk*. Prediktor kegagalan pengobatan malaria *plasmodium falciparum* di Vietnam: studi retrospektif pusat tunggal 4 tahun. *Malar J* 20, 205 (2021). <https://doi.org/10.1186/s12936-021-03720-3>
9. Fowkes FJ, Boeuf P, Beeson JG. Immunity to malaria in an era of declining malaria transmission. *Parasitology*. 2016 Feb;143(2):139-53. doi: 10.1017/S0031182015001249. Epub 2016 Jan 7. PMID: 26741253.
10. Gunawan, C. A. (2018). Patogenesis Malaria Berat. In P. N Harijanto, C.A Gunawan, & A. Nugrohi (Eds.) *Malaria Tata Laksana Klinis & Terapi* (3rd ed., pp. 8-23). Jakarta
11. Gupta, NK, Bansal, SB, Jain, UC, & Sahare, K. (2013). Studi trombositopenia pada pasien malaria. *Parasitologi tropis* , 3 (1), 58–61. <https://doi.org/10.4103/2229-5070.113914>
12. Hanson, J., Phu, NH, Hasan, MU *dkk*. Implikasi klinis trombositopenia pada orang dewasa dengan malaria falciparum berat: analisis retrospektif. *BMC Med* 13, 97 (2015). <https://doi.org/10.1186/s12916-015-0324-5>
13. Harijanto, P.N. (2015). Malaria In S. Setiati, I. Alwi, A.W Sudoyo, M. Simadibrata, B. Setiyohadi, & A. F. Syam (Eds.) *Buku Ajar Penyakit Dalam* (6th ed., pp 595-611). Jakarta : InternalPublishing.
14. Harijanto, P. N. (2018b). Manifestasi Klinik Malaria Ringan. In P. N Harijanto, C.A Gunawan, & A. Nugrohi (Eds.) *Malaria Tata Laksana Klinis & Terapi* (3rd ed., pp. 59-75). Jakarta : EGC

15. Haroen, H.(2018). Trombositopenia Pada Malaria. In P. N Harijanto, C.A Gunawan, & A. Nugrohi (Eds.) *Malaria Tata Laksana Klinis & Terapi* (3rd ed., p. 51). Jakarta : EGC
16. Hasugian, A. R., Wibowo, H., & Tjitra, E.(2018). Hubungan Trombositopenia, Parasitemia serta Mediator Pro dan Anti Inflamsi pada Infeksi Malria, Timika 2010. *Media Litbangkes*, 28(3), 183-190.
17. Hoffbrand, P ., & Moss, P. A. .(2013). *Kapita Selekta Hematologi* (6th ed.; S. Ferdy, ed.). Jakarta ; EGC
18. Hoffmeister, B., Aguilar Valdez, A.D. Hypertension is associated with an increased risk for severe imported falciparum malaria: a tertiary care hospital based observational study from Berlin,Germany. *Malar J* **18**, 410 (2019). <https://doi.org/10.1186/s12936-019-3007-4>
19. Jairajpuri, Z. S., I,Rana, S., Hassan, M. J., Nabi, F., Jetle, S., (2014). An Analysis of Hematological Parameters as a Diagnostic test for Malaria in Patients with Acute Febrile Illness: An Institutional Experience. *National Library of Madicine*, 1222. <https://doi.org/10.5001/omj.2014.04>
20. Kar NP, Kumar A, Singh OP, Carlton JM, Nanda N. A review of malaria transmission dynamics in forest ecosystems. *Parasit Vectors*. 2014 Jun 9;7:265. doi: 10.1186/1756-3305-7-265. PMID: 24912923; PMCID: PMC4057614.
21. Kemenkes RI. (2017). *Buku Saku Penatalaksanaan Kasus Malaria*. Jakarta, I, 38
22. Lacerda, M., Mourao, M., Coelho, H. & Santos, J. 2011, 'Thrombocytopenia in malaria', *Mem Inst Oswaldo Cruz*, vol. 106, no. 1, hal. 52–63. doi: 10.1590/S0074-02762011000900007
23. Mwandagalirwa, MK, Levitz, L., Thwai, KL *et al.*Karakteristik individu dan rumah tangga penderita malaria *Plasmodium falciparum* di lokasi dengan berbagai endemisitas di Provinsi Kinshasa, Republik Demokratik Kongo. *Malar J* **16**, 456 (2017). <https://doi.org/10.1186/s12936-017-2110-7>
24. Natalia, D. (2015). Peranan Trombosit Dalam Patogenesis Malaria. *Majalah Kedokteran Andalas*, 37(3), 219. <https://doi.org/10.22338/mka.v37.i3.p219-225.2014>
25. Nugroho A.(2015) Patogenesis Malaria Berat. In Harijanto PN, Nugroho A, Gunawan CA, (Eds). *Malari dari Molekuler ke Klinis* (2nd ed., pp. 38-61).Jakarta:EGC
26. O ' Sullivan JM, Preston RJ, O ' Regan N, HAI ' Emerging roles for hemostatic dysfunction in malaria pathogenesis. *Blood.* 2016; 127 (19): 2281-2288.doi: 10.1182/blood-2015-11-636464
27. Punnath, K., Dayanand, K. K., Chandrashekar, V. N., Achur, R. N., Kakkilaya, S. B., Ghosh, S. K., ...Gowda, D.C. (2019) Association Between Inflammatory Cytokin Levels and Trombocytopenia during Plasmodium falcifarum and P. vivax Infactions in South-Westren CoastalRegion Of India. *Malaria Reasrech and Treatment*, 2019, 1-10<https://doi.org/10.1155/2019/4296523>
28. Rivera-Correa, J ., & Rodriguez, A. (2019). Autoimmune Anemia in Malaria. *Trends in Parasitology*, 36(2), 91-97<https://doi.org/10.1016/j.pt.2019.12.002>

29. Roberts, CH, Armstrong, M., Zatyka, E. *dkk.* Pengangkutan gametosit pada pelancong yang terinfeksi *Plasmodium falciparum*. *Malar J* **12**, 31 (2013). <https://doi.org/10.1186/1475-2875-12-31>
30. Rotty, L., (2018) Anemia Pada Malaria. In P. N Harijanto, C.A Gunawan, & A. Nugrohi (Eds.) *Malaria Tata Laksana Klinis & Terapi* (3rd ed., pp. 59-75). Jakarta : EGC
31. Siagian, Loly R. D., Lumbantoruan, V.M., Hasanah, N. Sihotang, F. A. & Gunawan, C. (2019) Association of Trombocytopenia with splenomegaly in malaria patients in East Kalimantan: A cross-sectional, restropective study. *F1000Research*,7, 1832<https://doi.org/10.12688/f1000research.16606.2>
32. Soedarto.(2011).*Malaria*.Jakarta: Sagung Seto
32. Surve, K. M., Kulkarni, A. S., Rathod, S. g., & Bindu , R. S. (2017). Study of haematological paramaters in malaria. *International Journal of Research in Medical Sciences*, 5(6), 2552. <https://doi.org/10.18203/2320-6012.ijrms20172446>
33. White, N. J. (2018). Anemia and malaria 1 1 *Medical and Healt Sciences* 1108 *Medical Microbiology* 11 *Medical and Healt Sciences* 1103. *Clinical Sciences. Malaria Journal*, 17(1), 1-17. <https://doi.org/10.1186/s12936-018-2509-9>
34. WHO (2020) World Malaria Report. 2020
35. Zoleko Manego, R., Koehne, E., Kreidenweiss, A. *et al.* Deskripsi infeksi *Plasmodium falciparum* di Gabon tengah menunjukkan kepadatan parasit yang tinggi di antara remaja dan orang dewasa yang bergejala. *Malar J* **18**, 371 (2019).<https://doi.org/10.1186/s12936-019-3002-9>