

INDONESIAN JOURNAL OF
**CLINICAL PATHOLOGY AND
 MEDICAL LABORATORY**

Majalah Patologi Klinik Indonesia dan Laboratorium Medik

DAFTAR ISI

PENELITIAN

| | |
|---|----------------|
| Hubungan Antara Kadar Hemoglobin dengan Kadar Kreatinin Serum Penderita Penyakit Ginjal Menahun (Kronis) (<i>The Relationship between Haemoglobine and Creatinine Serum Concentration in Chronical Kidney Disease Patients</i>) Rosnety, M. Arif, Hardjoeno | 97-99 |
| Nilai Ureum, Kreatinin, dan Penyingkiran Kreatinin di Penderita Penyakit Ginjal Menahun (Kronik) (<i>Values of Ureum, Creatinine and Creatine Clearance in Chronically Kidney Disease Patients</i>) I. Ismail, Mutmainnah, Hardjoeno | 100-103 |
| Kajian Keluarga Thalassemia β -Hemoglobin E (<i>Family Study of β-Hemoglobin E Thalassemia</i>) Nurul A, Adi K Aman, Ratna A.G | 104-108 |
| Antigen OMP (<i>Outer Membrane Protein</i>) <i>Salmonella typhi</i> FAGA Lokal yang Imunodominan dan Spesifik terhadap Antibodi Penderita Demam Tifoid (<i>Immunodominant Parts of OMP from Local Phage Strain S. Typhi Which React Specifically with Antibody of Typhoid Fever Patients</i>) J Nugraha, Rahayu Anggraini, Prihatini, I Handojo, SP Edijanto | 109-113 |
| TELAAH PUSTAKA | |
| Trombositopenia pada Pengobatan dengan Heparin (<i>Trombocytopenia in Heparin Therapy</i>) B. Mulyadi, J. Soemarsono | 114-123 |
| LAPORAN KASUS | |
| Infestasi Plasmodium dalam Sumsum Tulang Penderita Malaria (<i>Plasmodium Infestation in Malarian Patient's Bone Marrow</i>) M. I. Diah P, Tonang D.A, Lusi O.W, J.B. Suparyatmo, Yuwono H.S. | 124-128 |
| MENGENAL PRODUK BARU | |
| Identifikasi Cepat Mikroorganisme Menggunakan Alat Vitek-2 (<i>Rapid Identification of Microorganism by Vitek-2</i>) Prihatini, Aryati, Hetty | 129-132 |
| MANAJEMEN LABORATORIUM | |
| Survei Turn Around Time pada Pelayanan Laboratorium (<i>Turn Around Time Survey on The Laboratory Services</i>) Linda Rosita, O. Sianipar | 133-136 |
| INFORMASI LABORATORIUM MEDIK TERBARU | 137-140 |

LAPORAN KASUS

INFESTASI PLASMODIUM DALAM SUMSUM TULANG PENDERITA MALARIA

(*Plasmodium Infestation in Malarian Patient's Bone Marrow*)

M.I. Diah P,* Tonang DA,* Lusi OW,* J.B. Suparyatmo,* Yuwono HS*

ABSTRACT

A 26-years-old man, was admitted to the hospital with the symptom of fever for 2 weeks. Differential diagnosis were pneumonia and lung tuberculosis, microcytic hypochromic anemia, and hyperglycemic stress. Blood smear and bone marrow puncture showed infestation of *Plasmodium falciparum* and *Plasmodium vivax*. In this case, malaria infestation caused pancytopenia. Bone marrow aspiration in malaria was useful for diagnostic and treatment monitoring.

Key words: malaria, *plasmodium falciparum*, *plasmodium vivax*, bone marrow

PENDAHULUAN

Malaria merupakan masalah kesehatan masyarakat yang penting terutama di Indonesia bagian timur. Berdasarkan data dari Depkes RI, jumlah kasus malaria di Indonesia tahun 2006 masih cukup tinggi yaitu sekitar 10 juta kasus klinik dan 3 juta kasus positif, tetapi yang dilaporkan hanya 340.400 kasus positif.¹

Malaria adalah infeksi yang disebabkan oleh parasit malaria genus Plasmodium. Empat spesies malaria yang menjangkiti manusia adalah *Plasmodium malariae*, *Plasmodium vivax*, *Plasmodium falciparum*, dan *Plasmodium ovale*. *Plasmodium vivax* dan *Plasmodium falciparum* merupakan penyebab infeksi yang luas di seluruh dunia.² *Plasmodium falciparum* adalah yang terpenting, selain penyebarannya luas, juga berangka kesakitan tinggi serta bersifat ganas, sehingga sering menyebabkan malaria yang parah, menimbulkan kematian lebih dari 2 juta per tahun di seluruh dunia.^{3,4} Seorang penderita dapat dihinggapi lebih dari satu jenis parasit pada saat yang bersamaan, disebut infeksi campuran.

Berat ringannya malaria bergantung jenis malaria yang menyebabkan infeksi. Gejala klinis malaria meliputi demam periodik, menggilir, dan anemia. Demam timbul setelah masa pemeraman (inkubasi), masa inkubasi beragam antara 9 sampai 30 hari, bergantung jenis parasit dan cara menular. Jika malaria berlangsung menahun (kronis) gejala di atas disertai splenomegali.⁵ Organ dan jaringan yang

primer terjangkit (terinfeksi) adalah limpa, hati, sumsum tulang, otak dan paru, jarang pada ginjal, usus kecil, jantung dan testis.⁶ Eritrosit berparasit dari berbagai tingkat perkembangan aseksual dan biasanya terlihat di sumsum tulang sebagai tempat lepasnya bagian yang mati (sekuestrasi). Gametosit dari infeksi *malaria falciparum* sering ditemukan di apusan sumsum tulang penderita parasitemia dan nonparasitemia. Perusakan (Dekstruksi) eritrosit oleh parasit dan otoantibodi menghambat pertumbuhan kembali (regenerasi) sel darah merah di sumsum tulang,^{6,7} juga hiperfungsi limpa (lien) menyebabkan anemia yang berkembang (progresif), leukopenia, dan trombositopeni, sehingga kadang-kadang terlihat pancytopenia.^{5,8}

Malaria pada anak sering menyebabkan gangguan pertumbuhan dan perkembangan akil balig (pubertas) yang terhambat, sedangkan pada ibu hamil terjadi anemia, keguguran (abortus), kejang (eklamsi) dan kadang kemandulan (sterilitas).^{6,9,10} Pada malaria berat/berpenyulit dapat terjadi gangguan kesadaran, kejang, kurang berkemih (oligouri), kulit menguning (ikterik) dan sesak napas.^{11,12}

Malaria merupakan penyakit kambuhan (*re-emerging disease*), suatu saat pernah teratas, tetapi muncul lagi disebabkan banyak faktor. Antara lain faktor sosial ekonomi, perubahan/perpindahan (mutasi) gen, perubahan iklim dan lingkungan.

Laporan ini merupakan studi kasus malaria dengan kepenuhan (infestasi) plasmodium dalam sumsum tulang.

* Laboratorium Patologi Klinik Fakultas Kedokteran UNS / RSUD Dr. Moewardi Surakarta, M. I. Diah P, dr., e-mail: pkrsdm@gmail.com

KASUS

Seorang laki-laki dewasa, 26 tahun, asal Sragen, datang ke rumah sakit tanggal 15 April 2007 dengan keluhan utama panas.

ANAMNESIS

Sejak 14 hari yang lalu penderita mengeluhkan badan panas, pusing, sulit tidur, kadang berdebar-debar, ada perasaan takut/cemas memikirkan penyakitnya, kegiatan buang air besar, buang air kecil, dan nafsu makan baik.

Riwayat Penyakit Dahulu

Tujuh tahun yang lalu menderita tuberkulosis, diberi obat minum Oral Anti Tuberculosa (OAT) selama 6 bulan yang kemudian dinyatakan sembuh. Ia juga pernah menderita pneumonia pada Februari 2007 dan dirawat di BP4 (Balai Pengobatan Penyakit Paru-paru), sampai sekarang demam tersebut masih suka kambuh. Satu bulan yang lalu ia menderita panas dan rawat inap di rumah sakit (RS) lain, dan didiagnosis *Dengue Hemhoragic Fever* (DHF).

PEMERIKSAAN FISIK

Saat datang ke rumah sakit pada tanggal 15 April 2007

Keadaan penderita sadar (*composmentis*), tekanan darah: 130/80 mmHg, nadi: 140 ×/menit, kisaran pernapasan (respirasi rate): 80 ×/menit, suhu: 38,5 °C.

Kepala/leher: selaput mata pucat, selaput keras/sklera tidak menguning, mukosa pucat, tidak ada perdarahan gusi, tekanan vena leher tidak meningkat, kelenjar getah bening tidak teraba.

Bentuk dada: normal, simetrik, tidak ada retraksi.

Jantung: bunyi jantung I-II kekuatan fungsi (intensitas) normal, tidak didapatkan bising.

Paru-paru: suara dasar vesikuler normal, tidak didapatkan rongki basah kasar dan rongki basah halus, tidak didapatkan napas tersengal-sengal (*wheezing*).

Perut (abdomen): lunak, hati tidak teraba, limpa tidak teraba, peristaltik normal, tympani normal.

Ekstremitas: akral hangat, tidak didapatkan bengkak.

Pemeriksaan Penunjang

Hasil pemeriksaan hematologik

| Parameter | Tanggal | | | | | | |
|---|---------|---------|---------|---------|---------|---------|---------|
| | 15/4/07 | 16/4/07 | 17/4/07 | 18/4/07 | 19/4/07 | 21/4/07 | 23/4/07 |
| Hemoglobin (gr/dl) | 8,4 | 7,0 | 7,6 | 7,0 | 9,8 | 10,5 | 10,6 |
| Hitung Eritrosit ($10^3/\mu\text{L}$) | 3,42 | 2,87 | 3,11 | 2,6 | 3,87 | | 4,03 |
| Hitung Leukosit ($10^3/\mu\text{L}$) | 2,7 | 2,6 | 1,9 | 2,87 | 3,7 | | 3,5 |
| Hitung jenis leukosit | | | | | | | |
| Limfosit ($10^3/\mu\text{L}$) | 0,9 | | 0,5 | 1,0 | 0,9 | | 1,1 |
| Monosit ($10^3/\mu\text{L}$) | 0,4 | | 0,2 | 0,3 | 0,3 | | 0,3 |
| Granulosit ($10^3/\mu\text{L}$) | 1,4 | | 1,2 | 1,3 | 2,5 | | 2,1 |
| Hematokrit (%) | 26 | 22 | 23 | 22 | 22 | | 31 |
| Hitung Trombosit ($10^3/\mu\text{L}$) | 140 | 177 | 152 | 177 | 188 | | 180 |
| MCV (fl) | 74,8 | | 74,9 | 75,2 | 75,4 | | 77,9 |
| MCH (pg) | 24,5 | | 24,4 | 24,3 | 25,3 | | 26,3 |
| MCHC (pg) | 32,8 | | 32,6 | 32,4 | 33,5 | | 33,7 |
| RDW (%) | 15,3 | | 15,8 | 15,5 | 15,6 | | 16,3 |
| Retikulosit (%) | 1,8 | | | | | | |
| Laju Endap Darah 1 jam (mm/jam) | | 121 | | | | | |

Hasil pemeriksaan Widal

| Widal | 15/4/07 |
|-----------------|---------|
| Typhi O | negatif |
| Typhi H | negatif |
| Paratyphi A - H | negatif |
| Paratyphi B - H | negatif |
| Paratyphi C - H | negatif |

Hasil pemeriksaan kimia klinik

| Kimia Klinik | 15/4/07 |
|-----------------------------------|------------|
| GDS (glukosa darah setelah makan) | 218 mg/dl |
| SGOT | 35 mg/dl |
| SGPT | 39 mg/dl |
| Ureum | 26,3 mg/dl |
| Kreatinin | 1,0 mg/dl |

Hasil pemeriksaan Tinja

| Tinja (Feses) | 16/4/07 |
|---------------|---------|
| Warna | Coklat |
| Konsistensi | Lunak |
| Lendir | Positif |
| Eritrosit | 0-1 |
| Leukosit | 0-2 |
| Telur cacing | Negatif |

Hasil pemeriksaan imunologi

| Immunologik | |
|-------------|---------|
| HbSAg | negatif |

Sinar tembus toraks PA {Thorax Postero-anterior (PA)} tanggal 15/4/07

Tidak didapatkan pembesaran jantung, dugaan tuberkulosis minimalis lesi kiri, parakardial, meningkat di puncak (apeks), perlu penguatan (konfirmasi) radiologis.

Elektrokardiografi (EKG) tanggal 15/4/07

sinus tachicardi, dugaan ischemia inferior, laju jantung (Heart Rate): $150 \times \text{mnt}$

Pemeriksaan Laboratorik tanggal 17/4/07

Analisis air kemih (Urinalisis)

| | | | |
|-----------|---------|-----------------|-------------|
| Warna | Kuning | Urobilinogen | 0,2 mg/dl |
| Kekaruan | Jernih | Nitrit | Negatif |
| Reduksi | Negatif | Sedimen : | |
| Bilirubin | Negatif | leukosit | : 0-1/LPB |
| Keton | Negatif | eritrosit | : 1-2/LPB |
| BJ | 1,010 | epitel squamous | : 0-1/LPB |
| pH | 8,0 | Bakteri | Positif (+) |
| Protein | Negatif | | |

Hasil Pemeriksaan sel Lupus Eritematosus

17/4/07

Negatif

Pemeriksaan Gambaran Darah Tepi (GDT) 16/4/07

Eritrosit : normokrom, anisositosis, penuhan (infestasi) plasmodium (+), sel muda (-)

Leukosit : jumlah menurun, sel muda (-)

Trombosit : jumlah menurun, penyebaran tidak merata, penggumpalan trombosit (clumping platelet) (-)

Simpulan : Pansitopenia dengan penuhan (infestasi) *Plasmodium falciparum* dan *Plasmodium vivax*.

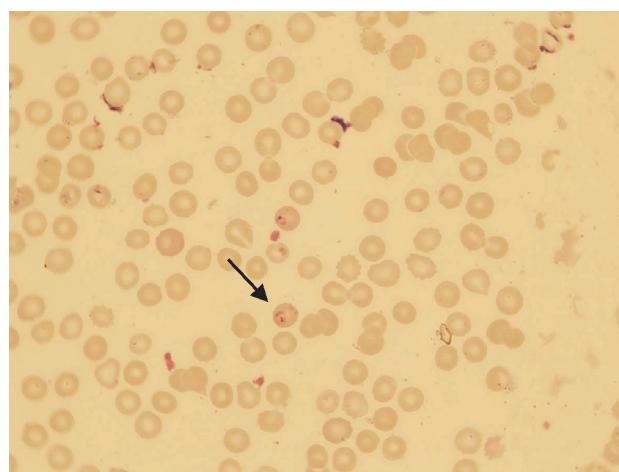
HASIL DAN PEMBAHASAN

Fungsi sumsum tulang {Bone Marrow Puncture (BMP)} tanggal 18/14/07:

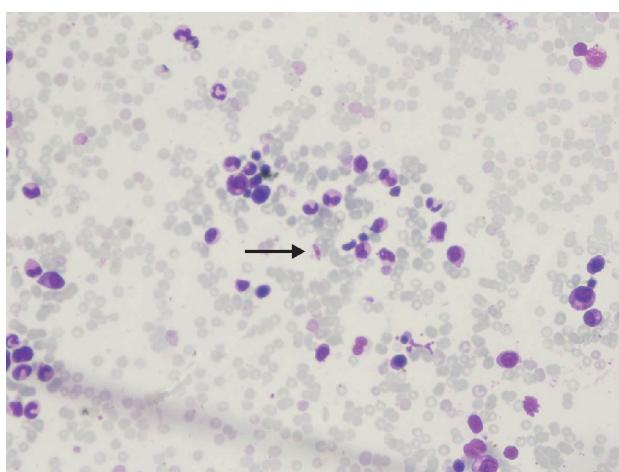
Tempat (lokasi) : Spina Iliaca Posterior Superior (SIPS) sinistra

Selularitas : normoseluler
Kepadatan (konsistensi) tulang : padat keras
Rasio Mieloid/Eritroid : dalam batas normal
Morfologi:

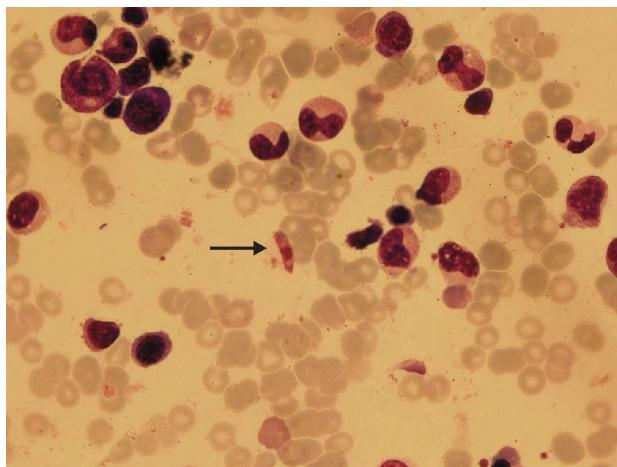
Sistem eritropoetik, kegiatan (aktivitas) cenderung meningkat, terlihat penuhan (infestasi) plasmodium, sel eritroblas mendominasi deret eritropoetik.
Sistem granulopoetik, kegiatan (aktivitas) dalam batas normal, kematangan (maturasi) normal.
Sistem limfopoetik, aktivitas tidak meningkat.
Sistem trombopoetik, kegiatan (aktivitas) cenderung meningkat, megakariosit mudah didapat, banyak sel blas berlobus kurang dari 4.



Gambar 1. *Plasmodium falciparum* dalam darah tepi perbesaran 10×10 dengan pengecatan Wright dan Giemsa terlihat trofozoit *Plasmodium falciparum* bentuk cincin (ring)



Gambar 2. *Plasmodium falciparum* dalam sumsum tulang perbesaran 10×40 dengan pengecatan Wright dan Giemsa terlihat gametosit *Plasmodium falciparum* berbentuk crescent (bulan sabit)



Gambar 3. *Plasmodium falciparum* dalam sumsum tulang perbesaran 10×100 dengan pengecatan Wright and Giemsa terlihat gametosit *Plasmodium falciparum* berbentuk crescent (bulan sabit)

Simpulan: Gambaran sumsum tulang dalam batas normal, terlihat penuhan (infestasi) *Plasmodium falciparum* dan *Plasmodium vivax*. Kecenderungan kegiatan (aktivitas) meningkat sebagai tanggapan/respon darah tepi/perifer.

Konsultasi

Saran (Konsul) Bagian Ilmu Penyakit Paru tanggal 16/4/07: rawat bersama

Saran (Konsul) Bagian Ilmu Penyakit Telinga Hidung dan Tenggorokan (THT) tanggal 16/4/07:

THT tak ada kelainan

Tak ada kelainan yang menyebabkan demam.

Perbenihan (Kultur) darah tanggal 16/4/07

Bahan : Darah

Kuman : *Staphylococcus epidermidis*

Kepakaan (zona diameter dalam mm):

Cefuroxime (patent) (32), *Amoxicillin+Clavulanic acid A* (30), *Ceftriaxone* (29), *Chloramphenicol* (23), *Ciprofloxacin* (28), *Clindamycine* (24), *Doxycycline* (27), *Gentamicin* (23), *Linezolid* (29), *Meropenem* (33), *Oxacillin* (22), *Trimethoprim-sulfamethoxazole* (28), *Tetracycline* (27), *Vancomycin* (17).

Kerentanan (Resistant): *Azithromycin* (6), *Erythromycin* (6), *Penicilin* (17)

Pengantara (Intermediate) : (-)

Pemeriksaan Laboratorik tgl 20/4/07

| Kimia klinik | Hasil | Harga rujukan |
|------------------|-------|---------------|
| Gamma GT | 21,7 | 11–49 U/L |
| Alkali Fosfatase | 55 | 53–128 U/L |

| Hematologi | Hasil | Harga rujukan |
|------------|-------|-----------------|
| PT | 15,2 | 10,8–14,4 detik |
| INR | 1,3 | |

Demam adalah peningkatan suhu tubuh di atas normal. Demam yang berlangsung kurang dari satu minggu biasanya berhubungan dengan suatu infeksi, sedangkan demam lebih dari satu minggu menyatakan suatu penyakit yang serius di antaranya malaria, demam tifoid, hepatitis, lupus eritematosus dan lain-lain.

Didasari data yang ada, belum dapat diketahui secara pasti penyebab demam (febris) di penderita ini. Kemudian untuk mencari etiologi anemia, dilakukan pemeriksaan Gambaran Darah Tepi (GDT) dengan pengecatan Wright and Giemsa, dan didapatkan hasil pansitopenia dengan penuhan (infestasi) *Plasmodium falciparum* dan *Plasmodium vivax* (Gambar 1). Didasari GDT ini diketahui penyebab demam (febris) penderita ini, yaitu malaria. Namun, pada umumnya penuhan (infestasi) plasmodium tidak menyebabkan pansitopenia, jadi perlu dipastikan asal penyebab pansitopenia.

Pansitopeni yang terjadi di penderita ini kemudian diperkuat (konfirmasi) dengan pemeriksaan Bone Marrow Puncture. Hasil BMP menyimpulkan gambaran sumsum tulang dalam batas normal, terlihat pemenuhan (infestasi) *Plasmodium falciparum* dan *Plasmodium vivax* (Gambar 2 dan Gambar 3) dan kecenderungan peningkatan kegiatan (aktivitas) sebagai tanggapan/respon perifer.

Bakuan emas (Gold standard) pemeriksaan parasit malaria adalah dengan memeriksa gambaran darah tepi di mikroskop, pemeriksaan ini seharusnya dilakukan rutin terutama pada penderita febris, hal ini disebabkan gambaran klinis malaria dapat sangat beragam (variasi).

Penyebab terjadinya penurunan hemoglobin di penderita malaria antara lain disebabkan hemolisis eritrosit yang berparasit maupun tidak berparasit oleh karena sistem imun dan non-imun, meningkatnya pembersihan/klearans limpa akibat eritrosit berparasit maupun tidak berparasit. Menurunnya daya tahan eritrosit bahkan terjadi setelah menghilangnya parasitemia, diseritropoiesis di sumsum tulang, dan hemolisis yang diinduksi obat. Anemia yang terjadi biasanya normositik dan normokromik. Leukosit cenderung merendah ke normal, apabila didapatkan leukositosis kemungkinan disebabkan oleh infeksi yang berat atau infeksi bakteri sekunder, sedangkan leukopeni dan trombositopeni disebabkan oleh hipersplenisme atau pelepasan (sekuestrasi) lien.⁶

Sumsum tulang di penderita *Plasmodium falciparum* akut menunjukkan diseritropoiesis, pelepasan (sekuestrasi) besi dan eritrophagositosis.

Cacat kematangan (defek maturasi) masih tetap ada setelah 3 minggu parasitemia hilang. Megakariosit besar dan abnormal, demikian juga trombosit membesar, terjadi distrombopoesis.⁸

Pansitopenia merupakan penurunan tiga (3) parameter hematologis meliputi eritrosit, lekosit, dan trombosit. Mekanisme pansitopenia disebabkan antara lain oleh penurunan produksi sumsum tulang karena proses perusakan (destruksi) jaringan sumsum tulang oleh toksin, penggantian jaringan abnormal atau keganasan, penekanan (supresi) dan perubahan (diferensiasi) pertumbuhan sumsum tulang.⁸

Pungsi sumsum tulang (*BMP = Bone marrow puncture*) di penderita malaria dilakukan untuk mengetahui sejauh mana pemenuhan (infestasi) malaria di sumsum tulang terjadi dan penyebab pansitopenia di penderita ini.

Pada kasus ini setelah diketahui bahwa penyebab panas adalah pemenuhan (infestasi) malaria, hari pertama penderita langsung diterapi dengan kloroquin 4 tab, hari kedua 4 tablet dan hari ketiga 2 tablet, digabung dengan primaquin 1 tablet setiap hari selama 14 hari. Penderita juga ditransfusi *PRP* (*Platelet Rich Plasma*) tiga botol (3 kolf), sehingga Hb meningkat dari 8,4 gr/dl menjadi 10,6 gr/dl. Tiga hari setelah diterapi obat antimalaria, penderita sudah tidak panas lagi, dan 2 hari kemudian ia dipulangkan.

SIMPULAN

Diagnosa malaria dapat ditetapkan dengan penemuan penuhan (infestasi) *Plasmodium falciparum* dan *Plasmodium vivax* di dalam darah tepi dan sumsum tulang. Di dalam kasus ini ditemukan pemenuhan (infestasi) plasmodium malaria di sumsum tulang, yang dalam hal ini jarang ditemukan dalam pemeriksaan penderita malaria pada umumnya, oleh karena itu perlu dilakukan pemeriksaan sumsum tulang penderita yang diduga malaria. Pemeriksaan tersebut dilakukan terutama untuk kasus dugaan malaria yang disertai dengan

pansitopenia. Pansitopenia dalam kasus ini dapat disimpulkan sebagai akibat penuhan (infestasi) penderita malaria. Aspirasi sumsum tulang dapat merupakan petunjuk (indikasi) untuk kasus malaria guna kepentingan diagnosis dan pemantauan tata pengobatannya (monitoring terapi).

DAFTAR PUSTAKA

1. Departemen Kesehatan Republik Indonesia. Persentase Penduduk Tinggal di Daerah Penularan Malaria, <http://www.depkes.go.id>, 2007, 49 (update Agust 19, 2007, 10:00).
2. WHO Regional Office of South-East Asia, Malaria, What is Malaria?, <http://www.searo.who.int/en/section1081/section1090.htm> 2007, (update Juni 15, 2007, 13:21).
3. Centers for Disease Control and Prevention, Malaria Parasites, <http://www.cdc.gov/malaria/biology/parasites/indexs.htm> 2007, (update Juni 09, 2007, 09:27)
4. Martiney JA, Sherry B, Metz CN, Espinola M. Macrophage Migration Inhibitory Factor Release by Macrophages after Ingestion of Plasmodium chabaudi-Infected Erythrocytes: Possible Role in the Pathogenesis of Malarial Anemia, Infection and Immunity, 2000; 68(4): 2259-67.
5. Volovskaya ML. Epidemiology and Fundamentals of Infectious Diseases, Moscow, Mir Publisher, 1990; 237-44.
6. Tambajong EH. Patobiologi Malaria, dalam: Harijanto PN. Malaria Epidemiologi, Patogenesi, Manifestasi Klinis, & Penanganan, Jakarta, EGC, 2000; 55-117.
7. Helleberg M, Goka BQ, Akanmori BD, Obeng-Adjei G, Rodrigues O, Kurtzhals JAL. Bone Marrow Suppression and Severe Anaemia Associated with Persistent Plasmodium falciparum Infection in African Children with Microscopically Undetectable Parasitaemia, Malaria Journal, 2005; 4: 56.
8. Kakkilaya BS. Pathology of Malaria, in Malaria Site all about Malaria, <http://www.malariaSite.com>, 2007, (accesed Juni 16, 2007, 14:00).
9. Dreyfuss ML, Stoltzfus RJ, Shrestha JB. Hookworms, Malaria and Vitamin A Deficiency Contribute to Anemia and Iron Deficiency among Pregnant Women in the Plains of Nepal, J. Nutr., 2000; 130: 2527-36.
10. Perlmann P, Troye-Bloomberg M. Malaria and the Immune System in Human, in Perlmann P, Troye-Bloomberg M.(eds), Malaria Immunology, Chem Immunol. 2nd, revised, and enlarged edition, Switzerland, Basel, Karger, 2002; 80: 229-42.
11. English M, Newton CRJC. Malaria: Pathogenicity and Disease, in Perlmann P, Troye-Bloomberg M.(eds), Malaria Immunology, Chem Immunol. 2nd, revised, and enlarged edition, Switzerland, Basel, Karger, 2002; 80: 50-69.
12. Harijanto PN. Gejala Klinik Malaria Berat, dalam Harijanto PN. Malaria Epidemiologi, Patogenesi, Manifestasi Klinis, & Penanganan, Jakarta, EGC, 2000; 166-84.