

LAPORAN KASUS

KETIDAKSESUAIAN KONDISI KLINIS DAN DIAGNOSIS MALARIA
(CASE REPORT INAPPROPRIATE CLINICAL CONDITION AND DIAGNOSIS OF
MALARIA)

Lambok Siahaan^{1,2,3*}, Restuty H Saragih⁴

¹Program Studi Parasitologi Klinis Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia

²Departemen Parasitologi Fakultas Kedokteran Universitas Sumatera Utara, Indonesia

³Program Studi Magister Kedokteran Tropis Fakultas Kedokteran Universitas Sumatera
Utara, Indonesia

⁴Divisi Penyakit Tropis dan Infeksi Departemen Ilmu Penyakit Dalam Fakultas Kedokteran
Universitas Sumatera Utara, Indonesia

Email korespondensi: lamboksiahaan_fkusu@yahoo.com

ABSTRAK

Malaria masih merupakan masalah kesehatan di Indonesia. Ketidaksesuaian hasil pemeriksaan laboratorium merupakan salah satu masalah diagnosis yang sering dijumpai dalam praktik klinis. Pemeriksaan mikroskopis apusan darah pasien merupakan standar diagnosis malaria. Hasil pemeriksaan tersebut dapat memberikan informasi lebih lanjut mengenai spesies dan kepadatan parasit yang secara umum berkorelasi dengan kondisi klinis pasien. Manifestasi klinis penderita malaria bervariasi, bergantung pada beberapa faktor, seperti endemisitas daerah dan sistem imunitas tubuh penderita. Kepadatan parasit dan keterampilan pemeriksa sangat berpengaruh dalam mendeteksi parasit pada sampel darah penderita malaria tanpa gejala. Kami melaporkan kasus seorang pria Indonesia berusia 45 tahun yang dirujuk ke Rumah Sakit Haji Adam Malik, Medan pada tahun 2019, dengan demam intermiten, anemia dan beberapa keluhan lainnya. Pemeriksaan mikroskopis pada apusan darah secara serial tidak ditemukan adanya parasit. Namun pada pemeriksaan mikroskopis pada sediaan biopsi sumsum tulang menemukan benda yang diduga sebagai "*plasmodium*". Pasien dinyatakan menderita penyakit malaria berdasarkan hasil biopsi sumsum tulang dan kondisi klinis pasien serta mendapatkan obat antimalaria. Namun kondisi klinis pasien tidak mengalami perubahan yang signifikan. Tatalaksana penyakit lain juga diberikan berdasarkan diagnosis penyakit penyerta lainnya dan menunjukkan perbaikan, walaupun lambat. Perbedaan hasil pemeriksaan laboratorium dan kondisi klinis pasien bisa saja terjadi dalam praktik klinis. Keputusan klinis suatu penyakit sebaiknya dibuat berdasarkan standar diagnosis penyakit tersebut.

Kata kunci: apus darah tepi, biopsi sumsum tulang, *plasmodium*

ABSTRACT

Malaria is still a health problem in Indonesia. The discrepancy in examination results is one of the diagnostic problems. These problems need more attention, so that services can be improved. Microscopic examination of a patient's blood is part of malaria's standard diagnosis examination. The examination result may give further information regarding species and parasite density, which generally correlated with the patient's clinical condition. Clinical manifestations of malaria patients are varied, depending on some factors, such as area endemicity and patient's immunity. Parasite density and examiner's skill are highly influential in detecting parasite in asymptomatic malaria patient's blood samples. We report case a 45-year-old Indonesian man who was referred to the Haji Adam Malik Hospital, Medan, in 2019, with intermittent fever, anemia and several other complaints. Serial blood tests found no parasites, but "plasmodium" was found in the bone marrow from the biopsy. The patient was declared malaria based on the results of the bone marrow biopsy and the patient's clinical condition. The patient received antimalarials but his complaints have not been resolved. Other treatments were given based on the diagnosis of other comorbidities and showed slow improvement. In the event of discrepancies in the results of the examination, clinical decisions should be made based on the standard of diagnosis while performing a repeat examination.

Keywords: bone marrow biopsy, peripheral blood smear, plasmodium

PENDAHULUAN

Plasmodium vivax secara geografis merupakan penyebab malaria yang paling banyak, namun sering "terabaikan" karena dianggap tidak sehebat *Plasmodium falciparum* dalam menyebabkan kematian.¹ Banyak hal yang membedakannya dari *Plasmodium falciparum*, antara lain terbentuknya *hypnozoite* di dalam hati yang dapat menyebabkan kekambuhan penyakit.^{1,2} Aktivasi *hypnozoite* dapat terjadi dalam waktu beberapa bulan sampai dengan tahun.³ Preferensi infeksi *Plasmodium vivax* lebih kepada retikulosit,^{1,2,4,5} serta berkembangnya gametosit *Plasmodium vivax* yang pada awal infeksi dapat terlihat pada darah perifer sebelum atau pada awal gejala klinis, sehingga dapat menjadi reservoir

bagi penularan infeksi ke nyamuk.^{1,2}

Transfusi berbagai produk darah yang telah terinfeksi oleh *plasmodium sp* juga merupakan salah satu cara penularan penyakit malaria.⁶

Pemeriksaan mikroskopis pada darah penderita merupakan standar diagnosis penyakit malaria.⁷ Pemeriksaan tersebut dapat memberikan informasi tentang spesies dan kepadatan parasit, yang umumnya berkorelasi dengan kondisi klinis.⁶ Manifestasi klinis penderita malaria sangat bervariasi, bergantung pada beberapa faktor antara lain endemisitas daerah dan imunitas penderita. Tingkat kepadatan parasit dan kemahiran pemeriksa sangat berpengaruh pada deteksi parasit di dalam darah penderita *asymptomatic malaria*.³ Laporan kasus ini

bertujuan melaporkan ketidaksesuaian kondisi klinis dengan diagnosis malaria.

LAPORAN KASUS

Laki-laki berumur 45 tahun datang ke rumah sakit dengan keluhan utama demam yang dialaminya sejak 1 bulan terakhir. Demam bersifat hilang timbul serta turun apabila meminum obat ant demam. Keluhan lain yang dialaminya adalah batuk tidak berdahak, berkeringat pada malam hari, mual, muntah, dan malas makan. Beberapa waktu sebelumnya, pasien mendapatkan transfusi darah di rumah sakit lain dengan keluhan yang hampir sama. Pasien bekerja sebagai seorang petani dan sering keluar masuk hutan di sekitar lahan pertaniannya untuk mencari kayu bakar. Riwayat bepergian ke daerah endemis malaria disangkal oleh pasien.

Pada pemeriksaan fisik dijumpai kulit terlihat pucat, pembesaran kelenjar getah bening (KGB) pada leher, palpebra terlihat anemis. Hati teraba 5 jari di bawah *arcus costae* (BAC) dan 3 jari di bawah *prosessus xiphoideus* (BPX). Limpa teraba pada Scuffner 1 serta dijumpai edema pada *extremitas inferior*. Pada pemeriksaan gizi diperoleh hasil status gizi pasien adalah *underweight*.

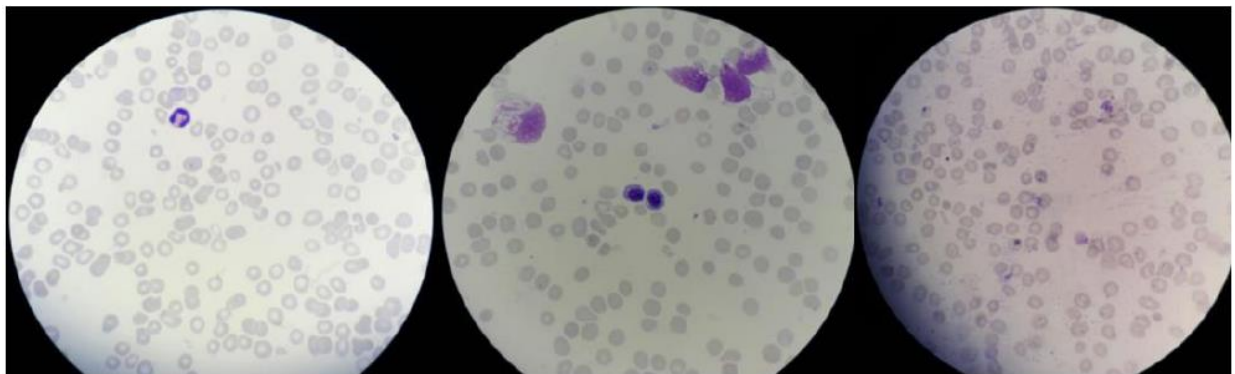
Pada pemeriksaan dijumpai hasil sebagai berikut: Hemoglobin: 7.1 g/dL,

Leukosit: 2.510 sel/mm³, Hematokrit: 19 %, Trombosit : 86.000 sel/mm³, *Mean Corpuscular Volume (MCV)*: 95 fL, *Mean Corpuscular Hemoglobin (MCH)*: 30.5 µg, *Mean Corpuscular Hemoglobin Concentration (MCHC)*: 32,0 g/dL. *Differential cell count (Diftel count)*: Neutrofil/Limfosit/Monosit/Eosinofil/Basofil: 17.5/72.1/10,4/0/0 % (Kesan: Pansitopenia). Kalium: 3.0 mmol/L, Albumin: 2,2 g/dL. Morfologi darah: Eritrosit: Normokrom, Anisopoikilositosis (fragmentosit, ovalosit, *burr cell*), *Ferritin*: >2.000 mcg/L; *Serum Iron* (Besi): 45 µg/dl; *Total Iron-Binding Capacity Test (TIBC)*: 203 mcg/dL; *Reticulocyte count*: *Reticulocyte*: 7,39%; *Reticulocyte Hemoglobin Content (RET-He)*: 29,5 pg; *Immature Reticulocyte Fraction (IRF)*: 28,5%. Pada foto toraks dijumpai infiltrat minimal dan perihiler dan parakardial kanan dan kiri (bronchopneumonia). Hasil Urinalisis: Protein: (+3), Leukosit (+) ; Darah (-); *Flow Cytometry (FCM)*: Eritrosit 0-1/LPB (Lapangan Pandang Besar), Leukosit 8-10/LPB (Lapangan Pandang Besar), Epitel 0-1/LPB (Lapangan Pandang Besar). Hasil Feses Rutin: Telur Cacing (-); Amoeba (-); Eritrosit: 0-1 LPB (Lapangan Pandang Besar); Leukosit: 0-1 LPB (Lapangan Pandang Besar). Pemeriksaan *Enzyme-linked*

immunosorbent assay (Elisa) dengan 3 metode: Non Reaktif.

Pemeriksaan lanjutan dilakukan pada hari berikutnya. *Ultrasonography (USG)* Abdomen: Splenomegali dan Kolelitiasis. Tes Comb: Direk (-) dan Indirek (-). Hasil pemeriksaan *Bone Marrow Puncture (BMP)*: *Plasmodium vivax* di dalam *bone marrow* dengan

background myelodysplasia (Gambar 1.). Apusan darah tepi: *plasmodium* negatif. Kultur bakteri: *Aerob Enterococcus faecali* >100.000 *cfu (colony forming units)*/ml pada urine. Sidik Etambutol: gambaran patologis yang sesuai untuk infeksi tuberkulosis. Pemeriksaan Elisa 3 metode: Non Reaktif.



Gambar 1 Pemeriksaan mikroskopis sediaan *Bone Marrow Puncture*.

Diagnosis malaria pada kasus ini ditegakkan berdasarkan adanya hasil pemeriksaan mikroskopis pada hasil BMP dan kondisi klinis pasien, walaupun tidak ditemukan sama sekali parasit pada pemeriksaan mikroskopis apusan darah serial yang dilakukan pada saat diagnosis (H0) sampai dengan hari ke-7 pengobatan (H7) dan serta hari ke-14 pengobatan (H14). Diagnosis tersebut juga diperkuat dengan adanya riwayat transfusi darah (kemungkinan tertular dari darah donor) serta faktor risiko beraktivitas di hutan (kemungkinan mengalami gigitan nyamuk

di sekitar hutan). Antimalaria diberikan secara lengkap dan pasien dirawat selama 15 hari di rumah sakit.

Kondisi klinis pasien pada saat pulang atas permintaan sendiri antara lain: kulit pucat, teraba pembesaran KGB pada leher, Palpebra anemis, Hati teraba 5 jari BAC 3 jari BPX, Limpa teraba Scuffner 1 serta dijumpai edema pada *extremitas inferior*. Sementara itu hasil laboratorium yang diperoleh antara lain: Hb: 6,9 g/dL, Leukosit: 4,280 sel/mm³, Trombosit: 99.000 sel/mm³, MCV: 91 fL, MCH: 28,3 pg, MCHC: 31,2 g/dL, Diftel count:

Neutrofil/Limfosit/Monosit/Eosinofil/Basofil: 25,30/65,90/8,60/0.00/0.20 %. Albumin 2,3 g/dL, Na/K/Cl: 131/4.4/96 mmol/L. Untuk selanjutnya pasien berobat jalan dengan fokus pengobatan pada penyakit Pneumonia (DD Tuberkulosis Paru), Infeksi Saluran Kemih (ISK) komplikata dan Hipoalbuminemia.

Beberapa hal yang dapat menjadi pembahasan pada kasus ini antara lain adalah ketidaksesuaian hasil pemeriksaan mikroskopis dari sediaan BMP dan pemeriksaan mikroskopis pada apusan darah. Begitu pula dengan kondisi klinis pasien sebelum dan sesudah pemberian obat antimalaria yang tidak banyak mengalami perubahan yang signifikan. Walaupun dari sisi kondisi klinis secara keseluruhan ditemukan adanya perubahan sesudah perawatan.

PEMBAHASAN

Perubahan profil hematologis terjadi pada penderita malaria, termasuk anemia, neutropenia, limfositosis reaktif, monositosis, eosinopenia, leukositosis neutrofil, dan trombositopenia.^{8,9,10} Anemia merupakan perubahan yang paling penting dan sering dikaitkan dengan morbiditas.¹⁰ Seorang dewasa dinyatakan anemia malaria berat (*severe anemia*), apabila memiliki konsentrasi Hb <7 g/dl atau hematokrit <20 % dengan jumlah

parasit > 10.000 parasit/ μ l di dalam darah perifer.¹¹ Pada anemia berat jumlah retikulositosis juga tidak adekuat.^{11,12,13}

Pada dasarnya *Plasmodium vivax* juga dapat menyebabkan malaria berat. Hal ini terbukti dengan besarnya angka kesakitan dan kematian yang pernah dilaporkan sebelumnya. Keparahan ini diduga terjadi karena fase *hypnozoite* yang lama maupun karena kegagalan proses pengobatan. Kekambuhan berulang dan kegagalan pengobatan akan meningkatkan *load parasite* yang berdampak pada kerusakan organ.¹⁴ Gejala klinis *severe vivax malaria* umumnya berupa *severe anemia* dan *respiratory distress*.¹⁵ Akumulasi parasit dalam jaringan dianggap sebagai kontributor penting pada patogenesis *severe vivax malaria*. Kasus ini belum dapat dikategorikan sebagai malaria berat, terutama karena tidak ditemukannya parasit pada apusan darah serta profil hematologi yang belum sesuai.

Plasmodium vivax juga ditemukan pada organ limpa, paru-paru dan sumsum tulang.¹⁶ Keberadaan parasit ini pada organ tersebut sejalan dengan adanya laporan transmisi malaria melalui transplantasi.³ Bahkan seorang donor (yang telah meninggal) dilaporkan menularkan parasit malaria kepada semua pasien penerima organnya. Pasien penerima organ hati dan ginjal menunjukkan gejala klinis pada

minggu pertama post-transplantasi. Sementara itu, hal yang lebih tragis terjadi pada pasien penerima organ jantung yang menunjukkan gejala klinis pada hari ke-5 post-transplantasi dan tidak tertolong sama sekali. Pada kasus tersebut ditemukan adanya kesesuaian kondisi klinis dan temuan *plasmodium* pada pemeriksaan mikroskopis apusan darah pasien.¹⁷

Beberapa laporan lain juga menyatakan adanya temuan kasus malaria pada transplantasi sumsum tulang. Timbulnya gejala klinis malaria pada kasus tersebut berbeda-beda, mulai dari satu minggu¹⁸ sampai dengan hari ke-40 setelah proses transplantasi.¹⁹ Semua kasus tersebut terkonfirmasi dengan temuan parasit pada pemeriksaan mikroskopis apusan darah perifer dan sumsum tulang.

Preferensi *Plasmodium vivax* pada retikulosit memiliki implikasi dalam dinamika infeksi, reservoir parasit, dan potensi mekanisme pemusnahan parasit.²⁰ Walaupun reseptor spesifik-retikulosit-spesifik yang sesuai belum diketahui, namun protein *merozoite plasmodium* (protein pengikat retikulosit) telah diidentifikasi.⁵ Sedikitnya ada tiga pendapat mengenai hal tersebut. Pendapat pertama menyatakan bahwa CD71⁺ sulit bermigrasi sehingga meningkatkan dugaan bahwa invasi *Plasmodium vivax* terutama terjadi di sumsum tulang. Akumulasi

infeksi *Plasmodium vivax* di sumsum tulang inilah yang dapat menjelaskan keberadaan parasit tersebut.⁴ Proses peningkatan deformabilitas karena penuaan retikulosit serta perkembangan parasit menjadi awal keluarnya retikulosit yang terinfeksi ke dalam sirkulasi. Waktu perubahan CD71⁺ menjadi CD71⁻ diperkirakan sekitar 20 jam dan hampir 60% retikulosit yang beredar dalam darah adalah CD71⁻.⁵

Pendapat kedua menyatakan bahwa hanya CD71⁻ yang tersedia untuk diinvasi oleh *merozoite vivax*.⁵ Sementara pendapat terakhir menyatakan bahwa terjadi migrasi dua arah *merozoite vivax* dan retikulosit yang baru diinvasi melalui kapiler sinusoidal sumsum tulang. Semua pendapat tersebut menunjukkan bahwa sumsum tulang berpotensi sebagai ceruk tempat invasi *Plasmodium vivax*, tempat persembunyian dan mempertahankan bahkan tempat perkembangan parasit sebelum kembali ke dalam sirkulasi.⁴ Oleh karena itu, penemuan *Plasmodium vivax* pada sumsum tulang menunjukkan bahwa *merozoite vivax* telah menginvasi CD71⁺ sehingga minimal 24 jam kemudian, retikulosit tersebut telah berkembang menjadi CD71⁻ dan bermigrasi ke sirkulasi darah tepi. Perpindahan retikulosit yang terinfeksi tersebut tentunya bersamaan dengan perkembangan parasit menjadi

merozoite baru (minimal 48 jam)²¹ yang dapat kembali menginvasi eritrosit lainnya. Semakin banyak sel darah merah yang terinfeksi di dalam sirkulasi semakin memungkinkan untuk terlihat pada pemeriksaan darah (serial).

Kesesuaian temuan parasit, baik pada sumsum tulang maupun pada darah tepi, telah banyak dilaporkan. Bahkan dalam suatu penelitian dinyatakan bahwa stadium cincin, *schizont* matang, dan gametosit muda *Plasmodium vivax* lebih banyak ditemukan pada sumsum tulang. Sementara stadium lainnya lebih banyak ditemukan pada darah tepi.^{22,23} Penelitian lain juga menunjukkan kesesuaian kondisi klinis dan profil hematologi (pansitopenia) dengan temuan parasit pada sumsum tulang dan darah tepi, serta adanya perbaikan klinis dan perubahan profil hematologi yang signifikan setelah proses pengobatannya.²⁴ Sementara itu, mayoritas sumsum tulang yang terinfeksi *Plasmodium vivax* menunjukkan adanya gambaran hiperplasia, normoblastik, dan megaloblastik.^{10,25} Pada kasus ini, tidak ditemukan kesesuaian antara temuan *plasmodium* di dalam sumsum tulang dan darah tepi. Dan dijumpai perbedaan gambaran pada sumsum tulang jika dibandingkan dengan laporan yang pernah ada. Sementara itu, kondisi klinis dan profil hematologi yang belum berubah

dapat saja terjadi akibat penyakit penyerta lain yang belum dapat diatasi.

Kasus ini memiliki sedikit kemiripan dengan laporan kasus di Brazil, yaitu pasien suspek malaria dengan kondisi klinis hepato-splenomegali dan pansitopenia tetapi tidak ditemukan parasit pada beberapa kali pemeriksaan apusan darah dan sumsum tulang. Namun pada pemeriksaan ulangan yang dilakukan di bulan ketiga berhasil menemukan *schizont Plasmodium vivax* pada sumsum tulang dan terkonfirmasi dengan pemeriksaan *Polymerase Chain Reaction* (PCR) dari spesimen darah. Pasien mengalami perubahan klinis yang signifikan setelah pemberian obat antimalaria.²⁶ Sehingga pada dasarnya harus ada kesesuaian temuan parasit pada sumsum tulang dan darah, terutama pada pemeriksaan ulangan.

KESIMPULAN

Keberadaan *plasmodium* dalam sumsum tulang (yang berfungsi sebagai reservoir parasit) akan selalu diawali dengan terjadinya *parasitemia* (adanya parasit di dalam darah). Parasit yang telah berkembang dan bertambah banyak tersebut dapat bermigrasi bukan saja ke dalam sumsum tulang, namun juga dapat bermigrasi kepada organ lainnya melalui sirkulasi darah. Tidak ditemukannya parasit pada pemeriksaan mikroskopis

apusan darah dapat dipengaruhi oleh kepadatan parasit yang rendah dan kemampuan pemeriksa. Akan tetapi tidak ditemukannya parasit pada beberapa kali pemeriksaan serial bisa saja karena memang ketidakadaan parasit tersebut di dalam darah. Keputusan klinis yang baik harus didukung dengan pemeriksaan standar dan komprehensif. Diagnosis standar malaria sampai saat ini masih berdasarkan pemeriksaan mikroskopis apusan darah.

KONFLIK KEPENTINGAN

Penulis menyatakan bahwa tidak ada konflik kepentingan dalam laporan kasus ini.

UCAPAN TERIMA KASIH

Penulis mengucapkan terima kasih kepada semua pihak yang telah membantu penulisan laporan kasus ini.

DAFTAR PUSTAKA

1. Ivo M, Mary RG, Kevin B, Jane MC, Dhanpat KK, et al. Key gaps in the knowledge of *Plasmodium vivax*, a neglected human malaria parasite. *Lancet Infect Dis.*, 2009; 9: 555–66.
2. Fabio TMC, Stefanie CPL, Mireia F, Juliana AL, Lorena M, et al. On cytoadhesion of *Plasmodium vivax*: *raison d'être?* *Mem Inst Oswaldo Cruz*, Rio de Janeiro 2011, Vol. 106 (Suppl. I): 79-84.
3. Juliana I, Clarisse M, Giselle F, Maria de JC, Vergílio R, et al. The Monitoring of Hematopoietic Stem Cell Transplant Donors and Recipients from endemic areas for Malaria. *Rev. Inst. Med. Trop. Sao Paulo* 52(5):281-284, September-October, 2010 doi: 10.1590/S0036-46652010000500012
4. Alfredo M and Pietro A. Bone marrow reticulocytes: a *Plasmodium vivax* affair?. *Blood*, 2015; 125 (8).
5. Benoit M, Ang L, Rou Z, Kevin SWT, Rossarin S, et al. *Plasmodium vivax*: restricted tropism and rapid remodeling of CD71-positive reticulocytes. *Blood*, 2015; 125 (8).
6. Kitchen AD and PL Chiodini. Malaria and blood transfusion. *Vox Sanguinis*, 2006; 90; 77–84.
7. World Health Organization . Guideline for the treatment of malaria, Third Edition. 2015, World Health Organization
8. Shiraz J, Yasir A, and Mumtaz AM. Thrombocytopenia as an Indicator of Malaria in Adult Population Hindawi Publishing Corporation Malaria Research and Treatment Volume 2012, Article ID 405981, 4 pages doi:10.1155/2012/405981

9. Anita BS, Dinesh US, Deepak K, Veena M, Vidhisha A. Hematological Parameters in Plasmodium Vivax and Falciparum Malaria-A Study At Tertiary Care Centre in North Karnataka. National Journal of Laboratory Medicine. 2013; 2(4): 23-26
10. Nupur R and Neha R. Changes in bone marrow in malaria-a prospective study of 47 cases International Journal of Research in Medical Sciences *Rastogi N et al. Int J Res Med Sci.* 2018 ; 6(1):232-235
11. Greanious A and Mayibongwe L (2018). Severe Malarial Anemia (SMA) Pathophysiology and the Use of Phytotherapeutics as Treatment Options. Current Topics in Anemia <http://dx.doi.org/10.5772/intechopen.70411>©
12. Vrushali AP and Kanjaksha G. Erythropoiesis in Malaria Infections and Factors Modifying the Erythropoietic Response Hindawi Publishing Corporation Anemia Volume 2016, Article ID 9310905, 8 pages <http://dx.doi.org/10.1155/2016/9310905>
13. Nicholas JW. Anaemia and malaria White *Malar J* 2018, 17:371 <https://doi.org/10.1186/s12936-018-2509-9>
14. Naing C, Whittaker MA, Nyunt Wai V, Mak JW. Is Plasmodium vivax Malaria a Severe Malaria?: A Systematic Review and Meta-Analysis. PLoS Negl Trop Dis., 2014; 8(8): e3071. doi:10.1371/journal.pntd.0003071
15. World Health Organization. Management of severe malaria, 2012, World Health Organization
16. Obaldia N, Meibalan E, Sa JM, Ma S, Clark MA, et al. Bone marrow is a major parasite reservoir in *Plasmodium vivax* infection. mBio 2018. 9:e00625-18. <https://doi.org/10.1128/mBio.00625-18>.
17. Chiche L, Lesage A, Duhamel C, Salame E, Malet M, et al. Post Transplant Malaria: First Case of Transmission of *Plasmodium falciparum* from a white Multiorgan Donor to four Recipients. Transplantation. 2003; 75(1): 166–168
18. Tran VB and Lin KH. Malaria infection after allogeneic bone marrow transplantation in a child with thalassemia. Bone Marrow Transplantation, 1997; 19: 1259–1260
19. O'Donnell J, Goldman JM, Wagner K, Ehinger G, Martin N, et al. Donor-

- derived *Plasmodium vivax* infection following volunteer unrelated bone marrow transplantation Bone Marrow Transplantation, 1998; 21: 313–314
20. Chan LJ, Melanie HD, Wang N, Wai HT. *Plasmodium vivax* Reticulocyte Binding Proteins for invasion into reticulocytes. *Cellular Microbiology*. 2020;22:e13110.
21. Mary RG, Esmeralda VS Meyer, John WB. *Plasmodium vivax*: Modern Strategies to Study a Persistent Parasite's Life
22. Baro B, Deroost K, Raiol T, Brito M, Almeida ACG, et al. *Plasmodium vivax* gametocytes in the bone marrow of an acute malaria patient and changes in the erythroid miRNA profile. *PLoS Negl Trop Dis.*, 2017; 11(4): e0005365. <https://doi.org/10.1371/journal.pntd.0005365>
23. Caeul L, Ligia P, Kathryn SS, Anjali M, Jennifer N, et al. Reticulocyte Preference and Stage Development of *Plasmodium vivax* Isolates. *The Journal of Infectious Diseases®* 2016;214:1081–4
24. Sriram P & Banupriya K. Hemophagocytic syndrome in *Plasmodium vivax* malaria. *J Vector Borne Dis.* 2014; 51: 144–146
25. Abdus Salam KG, Salman AM, Fazal Raziq Bone Marrow Changes in Human Malaria: A Retrospective Study. *Infect. Immun.*, 1995;63:1173-75.
26. Marcus VG de Lacerda, Janayna RH and Leny N da MP. Chronic *Plasmodium vivax* infection in a patient with splenomegaly and severe thrombocytopenia. *Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical.* 2008; 41(5):522-523