



**GAMBARAN INFEKSI *Plasmodium Sp.* ASIMPTOMATIK PADA MAHASISWA
SEMESTER III FAKULTAS KEDOKTERAN UNIVERSITAS CENDERAWASIH
JAYAPURA TAHUN 2019**

Oleh:

Agnes S Rahayu & Elieser

Staf Pengajar Fakultas Kedokteran Universitas Cenderawasih Jayapura

Email: visusdoc@yahoo.com

ABSTRACT

Malaria is a tropical disease that has bad impact because it can reduce productivity and quality of life. Jayapura is a malaria endemic area that has the potential to become an area with high malaria sufferers. The purpose of this study was to determine patients with malaria or *Plasmodium Sp.* asymptomatic for students of Medicine Faculty Cenderawasih University in semester III of 2019. The method used for malaria testing is peripheral blood smear which is the gold standard of malaria examination according to WHO and data be examined with statistic descriptive analysis. The results showed a total of 31 positive respondents infected with malaria as many as 11 (3,5%) consisted of 7 (2,2%) positive of *Plasmodium vivax* and 4 (1,2%) positive of *Plasmodium falciparum* and 20 people (65 %) is negative. *P. vivax* infection was found in all stages of malaria consisting of 1 ring stage, 2 trophozoites, 3 schizonts and 1 gametocyte stage. Whereas at the *P. falciparum* stage, only three stages were found, consisting of 2 ring stages, 1 trophozoite and 1 gametocyte. This finding indicates that asymptomatic malaria is an undetectable transmission so that follow-up is needed for the complete treatment of malaria.

Key word : asimptomatic, malaria, Falciparum, viva

PENDAHULUAN

Malaria tetap menjadi beban kesehatan global yang serius, dengan sebuah insiden tahunan 247 juta kasus dan hampir satu juta kematian di Afrika (WHO, 2008). Selain itu, malaria masih merupakan penyebab penting kematian dan morbiditas di banyak bagian dunia. Hal ini menimbulkan dampak buruk pada populasi, baik dari segi kesehatan dan sosio-ekonomi. Jumlah spesies parasit malaria manusia ada empat jenis, dari keempat tersebut *Plasmodium falciparum* dilaporkan menyebabkan morbiditas tertinggi dan kematian. Anak-anak muda dan wanita hamil

sangat rentan terhadap penyakit ini dan dianggap menjadi populasi risiko tertinggi untuk kematian terkait malaria (UNICEF, 2000). Namun, tingkat kematian malaria telah berkurang hingga 45% secara global, dan sebesar 49% di Afrika sejak tahun 2000 (WHO, 2013).

Penelitian lain menyebutkan bahwa malaria tetap merupakan penyebab penting kematian dan morbiditas di banyak bagian dunia dan menimbulkan dampak buruk pada populasi, dari aspek kesehatan dan sikap sosio-ekonomi. Di daerah endemis malaria, manifestasi klinis infeksi *Plasmodium* bervariasi dari

asimptomatik sampai malaria berat dan fatal. Di daerah tertentu, paparan terus menerus oleh *Plasmodium* menyebabkan kekebalan parsial dan akibatnya, akan menyebabkan menjadi pembawa tanpa gejala (asimptomatik) yang diberikan dalam suatu populasi (Staalsoe & Hviid, 1998). Pada kasus malaria kehadiran kasus asimptomatik merupakan tantangan besar bagi manajemen program eliminasi di daerah endemis malaria. Untuk mencapai eliminasi yang sukses, deteksi semua pembawa parasit dengan deteksi kasus aktif patut dipertimbangkan untuk mengurangi jumlah infeksi malaria (Zoghi & Ahmad, 2012).

Di negara-negara yang aktif melakukan pengendalian malaria menunjukkan hasil yang membaik secara signifikan, tingkat kematian anak secara keseluruhan turun sampai 20% (WHO, 2012). Tingkat keparahan infeksi *Plasmodium falciparum* berkisar dari berat dan kompleks, ringan dan tidak kompleks, hingga asimptomatik/tanpa gejala (Forster, 1995). Indonesia merupakan salah satu negara dengan penderita malaria yang tinggi, terutama pada daerah kepulauan wilayah timur seperti Propinsi Papua. Data menunjukkan bahwa pada tahun 2001, ditemukan bahwa kira-kira sebanyak 15 juta orang terjangkit

malaria, dan tiga puluh ribu dilaporkan mengalami kematian. Studi yang dilakukan dalam beberapa tahun terakhir di berbagai daerah di Papua mendokumentasikan prevalensi malaria berkisar dari status mesoke holoendemik di pantai timur laut dan bagian dataran tinggi provinsi (Syafuddin, 2001).

Umumnya, orang mencari obat malaria ketika mengalami gejala seperti panas, demam, kedinginan, sakit kepala, splenomegali dan muntah. Hal tersebut dikonfirmasi dengan pemeriksaan metode Giemsa dengan apus tebal dan apus darah tepi serta hasilnya dinyatakan positif ditemukan parasit dalam darah. Namun di daerah endemis malaria, manifestasi klinis infeksi *Plasmodium* bervariasi dari asimptomatik sampai malaria berat dan fatal. Di daerah transmisi tinggi, paparan terus menerus oleh parasit *Plasmodium* menyebabkan kekebalan parsial dan akibatnya membuat pembawa tanpa gejala di dalam suatu populasi (Staalsoe & Hviid, 1998).

Gejala malaria asimptomatik merupakan sumber data fundamental sumber parasit yang berpotensi menjadi *carrier*/pembawa gametosit dan memiliki kontribusi dalam persistensi penularan malaria. Oleh karena itu, kehadiran kasus malaria asimptomatik merupakan tantangan besar bagi

manajemen program eliminasi di daerah endemik malaria. Kesuksesan eliminasi malaria dapat didukung oleh deteksi semua pembawa parasit aktif di suatu populasi (Gouagna & Boudin , 2004). Upaya eliminasi malaria di daerah endemik dapat berupa program. Salah satu program nyata adalah dengan deteksi asimtomatik malaria pada kelompok kelompok tertentu di daerah tersebut seperti kelompok mahasiswa.

Mahasiswa Fakultas Kedokteran Universitas Cenderawasih merupakan kelompok yang berpotensi sebagai agen penular malaria, karena mereka berasal dari berbagai daerah di Papua maupun luar Papua. Pada saat datang ke Kota Jayapura untuk belajar mereka akan terpapar oleh *Plasmodium Sp.* karena Jayapura merupakan salah satu daerah endemik malaria di Propinsi Papua. Khususnya mahasiswa semester III FK Uncen termasuk masih dalam fase tahap adaptasi dengan lingkungan. Dugaan adanya infeksi *Plasmodium Sp.* sangat kuat karena mereka bermukim di berbagai tempat yang berbeda seperti asrama, kost, kontrakan, dan ikut bersama keluarga atau kerabatnya. Memahami dampak dari malaria pada host manusia merupakan hal yang sangat penting untuk meningkatkan manajemen dan penanganan malaria oleh karena itu peneliti tertarik untuk melakukan kajian

tentang malaria asimtomatik pada mahasiswa semester III di lingkungan FK Universitas Cenderawasih Jayapura.

METODOLOGI PENELITIAN

Waktu dan Tempat Penelitian

Penelitian dilakukan di Laboratorium Parasitologi Fakultas Kedokteran Universitas Cenderawasih Jayapura pada bulan Mei sampai Juni tahun 2019.

Populasi dan Sampel

1. Populasi

Populasi penelitian dibatasi hanya pada mahasiswa FK Universitas Cenderawasih khusus semester III tahun 2019, alasan pemilihan subjek penelitian tersebut karena mahasiswa dalam waktu satu setengah tahun berada di Kota Jayapura atau telah lama tinggal di Jayapura patut untuk diduga akan terinfeksi *Plasmodium,Sp.* karena Jayapura merupakan salah satu daerah endemik malaria yang ada di Propinsi Papua.

2. Sampel

Sampel penelitian adalah mahasiswa aktif yang terdaftar di bagian akademik FK Uncen pada tahun 2019 sebanyak 53 orang yang berasal dari berbagai daerah Luar Papua atau dari Papua.

3. Teknik Sampling

Dalam penelitian ini teknik sampling yang digunakan adalah dengan teknik *Total Sampling*.

Prosedur Penelitian

1. Persiapan

Persiapan penelitian dilakukan setelah melengkapi semua kebutuhan peralatan dan bahan kimia yang mendukung pelaksanaan pemeriksaan malaria di Laboratorium Parasitologi FK Uncen.

2. Pelaksanaan

Pemeriksaan malaria menggunakan metode Giemsa 15 % yang merupakan *gold standart* WHO dalam pemeriksaan malaria. Sampel darah yang digunakan dalam pemeriksaan berasal dari darah perifer untuk dibuat apusan darah tepi. Selanjutnya dilakukan pemeriksaan mikroskopis dengan perbesaran 1000X dengan minyak immersi.

3. Pencatatan data

Semua hasil pemeriksaan dicatat dalam tabel pemeriksaan, termasuk subjek mengisi lembar biodata yang telah disediakan peneliti meliputi jenis kelamin, jenis tempat tinggal, asal, suku, agama, golongan darah, berat badan.

Analisis Data

Data selanjutnya dilakukan dengan analisis statistik deskriptif untuk menjelaskan karakteristik data dengan menggunakan program SPSS v.21. Statistik deskriptif adalah metode-metode yang berkaitan dengan pengumpulan dan penyajian suatu gugus data sehingga memberikan informasi yang berguna. Pengklasifikasian menjadi statistika deskriptif

dan statistika inferensia dilakukan berdasarkan aktivitas yang dilakukan.

Hasil

Menurut rentang usia semua responden memiliki umur yang hampir sama kebanyakan lahir pada tahun 1998 -1999. Seluruh responden merupakan mahasiswa aktif yang terdaftar pada semester III Fakultas Kedokteran Universitas Cenderawasih. Jumlah total responden 31 mahasiswa yang terbagi menjadi laki - laki dan perempuan. Kesamaan usia disebabkan syrata masuk Fakultas kedokteran pertama kali dibatasi hanya boleh setahun setelah *fresh graduate*. Berdasarkan asal suku responden seluruhnya berasal dari kota dan kabupaten yang tesebar di Papua.

Sedangkan distribusi responden berdasarkan jenis kelamin menunjukkan bahwa jumlah perempuan (64,52 %) lebih besar dibandingkan dengan responden laki - laki (35,48 %). Jumlah mahasiswa yang terdaftar pada semester tersebut tidak seluruhnya hadir pada waktu pemeriksaan malaria dan terdapat beberapa yang tidak ersedia dilakukan pemeriksaan.

Figure 2. Distribusi responden berdasarkan jenis kelamin

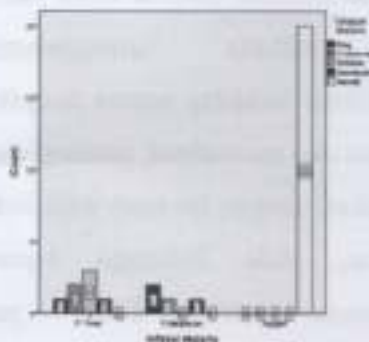
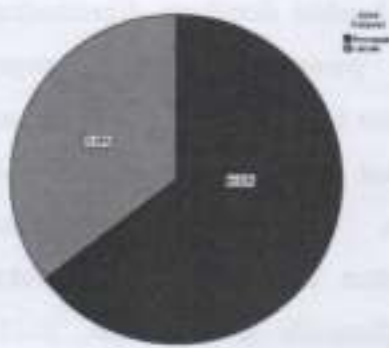


Figure 3. Distribusi jenis infeksi Plasmodium dan tahapannya

Berdasarkan jenis *Plasmodium* didapatkan distribusi insiden malaria seperti pada gambar di atas. Jenis *Plasmodium* yang ditemukan pada data penelitian ini adalah *Plasmodium falciparum*, dan *Plasmodium vivax*, sedangkan spesies *Plasmodium ovale* dan *Plasmodium malariae* tidak ditemukan.

Hasil pemeriksaan malaria asimtomatik menunjukkan bahwa *P. Vivax* hanya terdapat empat tahapan malaria (*Ring, trophozoit, schizon dan gametosit*) sedangkan pada *P. Falciparum* lengkap hanya tiga tahapan yang berhasil ditemukan dalam pengamatan. Jumlah infeksi *Plasmodium Vivax* seluruhnya terdapat 7

orang jumlah tertinggi pada tahap Schizon ditemukan pada 3 orang selanjutnya tahap Ring pada 1 orang, Trophozoit terdapat 2 orang dan tahap gametosit sebanyak 1 orang. Responden yang terinfeksi *P. Falciparum* ditemukan pada 4 responden dengan distribusi yang berbeda – beda. Jumlah tertinggi pada infeksi tahapan ring sebanyak 2 responden, tahap trophozoit terdapat 1 responden, sedangkan schizon tidak ditemukan dan gametosit 1 orang. (Figure.2).

Tabel 4. Crosstabulasi jenis kelamin dan jenis infeksi Plasmodium

Count		Jenis Kelamin * Infeksi Malaria Crosstabulation			Total
		Infeksi Malaria			
		<i>P. Vivax</i>	<i>P. falciparu</i>	Negatif	
		x	m	f	i
Jenis	laki laki	4	4	12	20
	Kelam perempuan	3	0	8	11
i n					
Total		7	4	20	31

Distribusi antara jenis kelamin dan jenis infeksi malaria dapat diperhatikan tabel.1. Jumlah total responden penelitian sebanyak 31 orang terdiri laki laki dan perempuan, dan perbedaan total jenis infeksi lebih banyak pada *P. vivax* terdapat 7 orang yang terdiri 4 orang laki laki dan sisanya 3 perempuan dan negatif sebanyak 20 orang. Sedangkan infeksi *P. Falciparum* sebanyak 4 orang

seluruhnya laki laki dan terdapat 8 orang dinyatakan negatif.

Tabel 5. Crosstabulasi Jenis malaria dan tahapannya

Infeksi Malaria * Tahapan Malaria Crosstabulation

Case		Tahapan Malaria					Total
		Ring	Trophoz	Schiz	Gameto	Heam	
		g	oz	oz	oz	oz	oz
Infeksi	<i>P.Vivax</i>	1	2	2	1	0	7
	<i>P.falciparum</i>	2	1	0	1	0	4
Malaria	is						
*	Negatif	0	0	0	0	20	20
	Total	3	3	2	2	20	31

Hasil uji *crosstabulasi* jenis infeksi dan tahapan malaria pada sampel penelitian menunjukkan angka perbedaan yang tidak besar antara infeksi *P.Vivax* dan *P.Falciparum* (Tabel.2). Jumlah infeksi tahap ring, trophozoit dan schizon masing masing 3 dan gametosit terdapat 2 sampel. Infeksi *P.Vivax* paling banyak pada tahap schizon ditemukan pada 3 sampel, trophozoit 2 sampel dan masing masing 1 sampel pada tahap ring dan gametosit. Sedangkn pada infeksi *P.Falciprum* distribusi tahapan ring terdapat 2 sampel, tidak ditemukan schizon dan masing masing ditemukan 1 sampel pada tahap trophozoit dan gametosit.

Pembahasan

Tidak ada definisi standar untuk infeksi malaria "*asimptomatik*", secara

umum kondisi demikian digambarkan sebagai parasitemia malaria dengan kepadatan rendah, tanpa gejala demam atau akut lainnya yang terjadi pada individu yang belum menerima pengobatan antimalaria dalam waktu dekat (Samuels & Lindblade, 2013). Meskipun terdapat banyak bukti bahwa infeksi malaria "*asimptomatik*" berkontribusi terhadap semua penyebab mortalitas dan morbiditas, patologi dasar yang terkait dengan ini tetap sulit untuk dijelaskan. Ada beberapa laporan menjelaskan bahwa faktor yang berhubungan dengan gejala tersebut berkaitan dengan respon imun yang tidak teratur pada individu terhadap malaria pada semua tingkat infeksi (Langhorne & Marsh, 2008).

Temuan penelitian infeksi *Plasmodium Falciparum* dan *P.Vivax* mengungkapkan bahwa infeksi plasmodium dapat bersifat tunggal dan campuran serta memiliki masa infeksi atau umur yang panjang (Felger & Bretscher, 2012). Malaria asimptomatik menjadi masalah penting karena dapat menjadi sumber penularan malaria ke dalam populasi sehat secara umum. Pemeriksaan mikroskopis dapat menjadi cara efektif untuk mengetahui kepadatan gametosit yang selanjutnya dapat dilakukan pengobatan malaria untuk

mengurangi potensi penularan lebih lanjut (Okell & Ghani, 2012).

Penelitian tentang infeksi malaria asimtomatik yang persisten atau berulang kadang-kadang dipandang bermanfaat bagi infeksi individu, karena membantu mempertahankan keadaan premunisi (kekebalan parsial) seseorang, sehingga dapat mengurangi risiko keparahan dari infeksi penyakit malaria (Doolan & Dobano, 2009).

Berdasarkan jenis kelamin hasil penelitian menunjukkan bahwa jumlah responden perempuan terinfeksi plasmodium lebih tinggi dibandingkan laki-laki. Temuan tersebut masih relevan dengan Atma (2015) yang menyatakan bahwa dari uji analisis *Chi-Square* menunjukkan ada hubungan yang signifikan ($p < 0,05$) antara umur, jenis kelamin, dan jenis pekerjaan dengan prevalensi malaria (Atma, 2015). Penelitian lain yang serupa menunjukkan bahwa variabel jenis kelamin penderita malaria terbanyak pada jenis kelamin perempuan yakni sebanyak 40 responden (57,1%) (Manumpa, 2016).

Hal ini berbeda dengan penelitian Riskesdas 2007 yang dilakukan oleh badan penelitian dan pengembangan kesehatan dan Ramadhani (2005) tentang penderita malaria dominan laki - laki

dibandingkan perempuan. Hal ini berhubungan dengan paparan oleh nyamuk vektor malaria (Ramadhani, 2015). Perbedaan jumlah infeksi malaria antara laki laki dan perempuan pada penelitian ini disebabkan oleh beberapa faktor penyebabnya. Faktor tersebut diantaranya adalah jumlah mahasiswa semester III aktif FK Universitas Cenderawasih mayoritas perempuan. Hal tersebut dapat terjadi karena masa remaja hemoglobin awal lebih rendah pada perempuan dibanding laki-laki, sehingga perempuan cenderung lebih besar menderita anemia berat dalam menanggapi *Plasmodium vivax*, sementara Hormon seks, termasuk *dehydroepiandrosteran (DHEAS)* dikaitkan dapat mengurangi risiko infeksi *Plasmodium falcifarum*, namun perbedaan itu tidak terjadi pada anak-anak (Tjitra & Nicolas, 2008).

Penelitian lain menjelaskan bahwa terdapat faktor resiko pada malaria. Faktor resiko yang berhubungan dengan infeksi malaria asimtomatik adalah umur, jenis kelamin, penggunaan kelambu, kondisi tempat tinggal, jarak ke klinik dan jalan raya serta kemiringan daerah geografis. Hasil ini menunjukkan bahwa laki laki lebih tinggi persentasenya dibanding perempuan, dan umur <15 tahun lebih banyak terkena malaria *asimptomatik*. Malaria

asimptomatik dulunya dianggap sebagai malaria yang 'dilupakan', perlu diingat bahwa malaria *asimptomatik* merupakan reservoir gametosit utama untuk konduksi infeksi nyamuk dan dengan demikian merupakan penghalang utama untuk eliminasi malaria (Alves, 2005).

Jenis *Plasmodium* yang ditemukan pada penelitian hanya dua spesies yakni *Plasmodium falciparum* dan *Plasmodium vivax*. Hasil tersebut tidak sesuai dengan teori yang menyatakan bahwa spesies yang banyak dijumpai di Indonesia bagian Timur adalah *Plasmodium malariae*, sedangkan *Plasmodium ovale* pernah ditemukan di Papua dan Nusa Tenggara serta pulau-pulau di sekitarnya (Azis, 1990). Dalam penelitian lain menjelaskan bahwa infeksi malaria dapat didukung oleh berbagai sebab. Malaria parasitaemia biasanya ditekan atau dihilangkan di host manusia oleh sistem kekebalan tubuh dan obat antimalarial. Dinamika dan prevalensi, serta penularan malaria asimptomatik bervariasi secara geografis dan dipengaruhi oleh faktor-faktor kompleks melibatkan parasit, inang dan lingkungan (Cotter & Hwang, 2013). Nilai Prevalensi infeksi *Plasmodium* asimptomatik adalah 23,3% oleh nRT-PCR, secara signifikan lebih tinggi daripada yang dideteksi dengan

mikroskop (1,5%). Proporsi *Plasmodium vivax*, *Plasmodium falciparum* dan spesies campuran infeksi yang 89,6, 8,1 dan 2,3% masing-masing.

Intervensi berbasis vektor, termasuk penggunaan kelambu dan sisa semprot dalam ruangan, ditemukan memiliki dampak signifikan pada infeksi *Plasmodium asimptomatik*, dibandingkan dengan tidak melakukan hal hal tersebut akan mengakibatkan terkena resiko yang lebih tinggi terkena infeksi *Plasmodium*. Selain itu, individu yang tinggal di rumah tangga yang dibangun dengan buruk atau lebih jauh dari klinik adalah lebih rentan terhadap infeksi *asimptomatik* (Zhao & Jie, 2018). Bukti terkuat tentang manfaat pengobatan pada malaria simptomatik maupun "asimptomatik" berdampak pada kinerja kognitif. Di Sri Lanka, secara acak percobaan menunjukkan bahwa sembilan bulan profilaksis klorokuin diberikan di sekolah yang dipimpin untuk meningkatkan pencapaian pendidikan dan mengurangi ketidakhadiran (Fernando & Wickremasinghe, 2006).

Penelitian lain menunjukkan prevalensi infeksi malaria *asimptomatik* yang lebih tinggi pada anak usia sekolah mungkin dihasilkan dari peningkatan paparan *Plasmodium* karena tempat tidur yang tidak menggunakan kelambu dan

perawatan obat. Sebuah studi dilakukan di Papua New Guinea menunjukkan bahwa kekebalan terhadap *P. vivax* mungkin diperoleh pada usia yang lebih muda dibandingkan paparan infeksi *P. Falciparum* (Lin & Laumaea , 2010).

Limitasi studi ini adalah pengumpulan data yang bersifat satu waktu, dan belum memperhitungkan pengaruh migrasi manusia pada penularan malaria. Ini penting untuk mengetahui apakah dan berapa banyak migrasi orang dari lebih banyak daerah pedalaman atau wilayah endemis malaria ke tempat kota tertentu yang memiliki berkontribusi signifikan pada penularan malaria. Papua merupakan daerah yang menjadi target pemerintah untuk zero malaria. Maka sangat dibutuhkan model penyediaan layanan pengendalian malaria yang berkualitas bagi seluruh populasi akan memastikan tercapainya suatu tujuan.

Kesimpulan

Pada penelitian ini dapat ditarik kesimpulan sebagai berikut :

1. Jumlah responden positif terinfeksi malaria sebanyak 11 (3,5%) orang terdiri 7 (2,2 %) orang positif *Plasmodium Vivax*.
2. Responden yang dinyatakan positive terinfeksi *Plasmodium Falciparum* 4 orang (1,2%).
3. Terdapat 20 orang (65 %) dinyatakan negatif.

4. Infeksi *P. Vivax* ditemukan semua tahapan malaria terdiri dari 1 tahap ring, 2 trophozoit, 3 schizon dan 1 orang tahap gametosit.

5. Sedangkan pada tahap *P. Falciparum* ditemukan hanya tiga tahap yang terdiri 2 tahap ring, 1 trophozoit dan 1 gametosit.

Daftar Pustaka

- Alves, K. (2005). Asymptomatic carriers of Plasmodium spp. as infection source for malaria vector mosquitoes in the Brazilian Amazon. *J Med Entomol*, ;42:777-9.
- Atma, W. (2015). Distribusi Prevalensi Malaria di Puskesmas Kokap I dan Girimulyo I Kabuapten Kulonprogo Tahun 2002-2004 dan Hubungannya dengan Faktor-faktor Risiko . *Medika*, 108-114.
- Azis, D. (1990). Epidemiologi Malaria di Sipora Kepulauan Mentawai Sumatera Barat. *Laporan Penelitian FK Universitas Andalas Sumatera barat Padang*.
- Cotter, & Hwang , J. (2013). The changing epidemiology of malaria elimination: new strategies for new challenges. *Lancet*, ;382:900-11.

- Doolan, D., & Dobano, C. (2009). Acquired immunity to malaria. *Clin Microbiol Rev.*, ; 22(1):13–36.
- Felger, I., & Bretscher, M. (2012). The dynamics of natural Plasmodium falciparum infections. *PLoS One*, 7: e45542.
- Fernando, D., & Wickremasinghe, R. (2006). A randomized, double-blind, placebo-controlled, clinical trial of the impact of malaria prevention on the educational attainment of school children. *Am J Trop Med Hyg.*, ; 74(3):386–93.
- Forster, D. (1995). Indicators of life-threatening malaria in African children. *N Engl J Med*, 332, 1399-1404.
- Gouagna, & Boudin, C. (2004). Stage-specific effects of host plasma factors on the early sporogony of autologous Plasmodium falciparum isolates within Anopheles gambiae. *Trop. Med. Int. Health*. 2004.; 9:937–948.
- Langhorne, J., & Marsh, K. (2008). Immunity to malaria: more questions than answers. *Nature Immunology.*, ; 9(7):725–32.
- Lin, E., & Laumaea, A. (2010). Differential patterns of infection and disease with *P. falciparum* and *P. vivax* in young Papua New Guinean children. *PLoS ONE*, ;5:e9047.
- Manumpa, S. (2016). Pengaruh Faktor Demografi Dan Riwayat Malaria Terhadap Kejadian Malaria. *Jurnal Berkala Epidemiologi*, Vol. 4 No. 3, September 2016.
- Okell, L., & Ghani, A. (2012). Factors determining the occurrence of submicroscopic malaria infections and their relevance for control. *Nat Commun*, ; 3: 1237.
- Ramadhani. (2015). Status Parasitologi dan Hematologi Malaria Cerebral dan Malaria Ringan. *Skripsi*, 68-71.
- Samuels, A., & Lindblade, K. (2013). The silent threat: asymptomatic parasitemia and malaria transmission. *Expert Rev Anti Infect.*, ; 11(6):623–39.
- Staalsoe, & Hviid, L. (1998). The role of variant-specific immunity in asymptomatic malaria infections: maintaining a fine balance. *Parasitol Today*, , 14:177–178.
- Syafruddin, D. (2001). Mutations in the pfmdr-1, dhfr and dhps genes of Plasmodium falciparum are associated with in vivo drug resistance in Irian Jaya,

- Indonesia. *Trans R Soc Trop Med Hyg.*, 95:43-9.
- Tjitra, E., & Nicolas, M. (2008). Multidrug-Resistant *Plasmodium vivax* Associate with Severe and Fatal Malaria A Prospective Study in Papua, Indonesia. *Health and Medical Research.*
- UNICEF. (2000). *The Global Malaria Burden. The Prescriber.* New York: <http://www.unicef.org/>.
- WHO. (2008). *World Malaria Report 2008.* Geneva: WHO <http://www.who.int/malaria/publications/atoz/978924>.
- WHO. (2012). *World Malaria Report 2012.* Geneva: www.who.int/malaria/publications/world_malaria_rep.
- WHO. (2013). *World Malaria Report 2013.* Geneva: www.who.int/mediacentre/news/releases/2013/world.
- Zhao, Y., & Jie, Z. (2018). Risk factors for asymptomatic malaria infections from seasonal cross-sectional surveys along the China–Myanmar border. *Malaria Journal*, 17:247(02-13); <https://doi.org/10.1186/s12936-018-2398-y>.
- Zoghi, S., & Ahmad, R. (2012). Survey for asymptomatic malaria cases in low transmission settings of Iran under elimination programme. *Malaria Journal*, 11:126.