

HUBUNGAN KEPADATAN PARASIT DENGAN MANIFESTASI KLINIS PADA MALARIA *Plasmodium* *FALCIPARUM* DAN *Plasmodium VIVAX*

Rossa Avrina,* Yenni Risniati,* Hadjar Siswantoro,*
Armedy Ronny Hasugian,* Emiliana Tjitra,* Delima*

THE RELATIONSHIP BETWEEN PARASITES DENSITY WITH THE CLINICAL MANIFESTATION ON MALARIA *PLASMODIUM FALCIPARUM* AND *PLASMODIUM VIVAX*

Abstract

Malaria is still a public health problem in Indonesia. The clinical manifestation of malaria is varied, and many factors may influence its clinical manifestation. Despite the species of malaria, density of parasitemia is known related to the severity or malignancy of malaria. It is worth to analyse the clinical and laboratory data of malaria cases in monitoring dihydroartemisinin-piperaquine (DHP) treatment. The extended analysed was done to assess the relationship between density of parasitemia and clinical manifestations. A subset data of monitoring DHP treatment in subjects with uncomplicated falciparum and vivax malaria in Kalimantan and Sulawesi which were consist of clinical and laboratory day-0 data was used in analysing. Clinical data were recorded through anamnesis and physical examination. Parasite density was counted by health centre microscopist and then cross-checked by certified microscopists of the National Institute of Health Reseach and Development. Haemoglobin level was also measured by health centre analyst using the existing Sahli hemoglobinmeter. For parasite density category, median is used for cut off point. In *P.falciparum* malaria, the cut off point is 5588/ μ l and in *P.vivax* malaria is 3375/ μ l. The relationship between parasite density and clinical manifestation in falciparum and vivax malaria was determined by bivariate and multivariate analysis with logistic regression using SPSS 17 software. The most of subject with *P.falciparum* and *P.vivax* malaria are children (<15 yeras old), male, and non indigenous. From analysis bivariate, variabels that can be analyzed by multivariate in *P.falciparum* malaria ($p < 0,25$) are children under 15 years old ($p = 0,012$) and Sulawesi island where subject live ($p = 0,163$) and In *P.vivax* malaria is children under 15 years old ($p = 0,218$). Because of other variables are considered biologicaly related to parasite density, therefore all variabel are analyzed with multivariate. From multivariate analysis, there is significant relationship between parasite density and chidren under 15 years old in *P.falciparum* malaria (OR = 0,4, CI95% = 0,2-1,0). In *P.vivax* malaria, parasite density is related to children under 15 years old (OR = 0,6, CI 95% = 0,2-1,9), haemoglobin level under 11gr/dl (OR = 1,4, CI 95% = 0,5-3,8), non indigenous OR = 0,3, CI 95% = 0,1-1,2) and the sum of clinical symptom <7 (OR = 0,7, CI 95% = 0,3-1,9). Parasite density is not related with clinical manifestation in *P.falciparum* malaria.. Parasite density is related to children under 15 years old significantly in *P.falciparum* malaria. In *P.vivax* malaria, parasite density are related to children under 15 years old, anemia, non indigenous, and the sum of clinical symptom <7. But the relationship isn't significant.

Key word : malaria, *Plasmodium falciparum*, *Plasmodium vivax*, clinical manifestation

Abstrak

Malaria merupakan salah satu masalah kesehatan di Indonesia. Gejala/manifestasiklinis malaria bervariasi dan banyak faktor yang dapat mempengaruhi beratnya manifestasi tersebut. Selain spesies dari malaria, kepadatan parasit diketahui berhubungan dengan berat atau keparahan malaria. Untuk itu penting menganalisa data klinik dan laboratorium dari subyek malaria pada monitoring pengobatan DHP. Bagian Data dari Monitoring drug resistance in subject with *P.falciparum* and *P.vivax* malaria in Kalimantan and Sulawesi, Indonesia yang terdiri dari klinis dan laboratorium hari 0 dianalisa. Data klinik diambil melalui anamnesa dan pemeriksaan fisik. Kepadatan parasit diperiksa oleh petugas mikroskopis Puskesmas dan di cek silang oleh petugas mikroskopis bersertifikasi di Badan Litbangkes. Data laboratorium lain yaitu kadar hemoglobin diperiksa oleh analis di Puskesmas menggunakan hemoglobinmeter Sahli. Untuk pengelompokan variabel kepadatan parasit, nilai median diambil sebagai cut off. Pada malaria *P.falciparum* cut off nya adalah 5588/ul, dan pada malaria *P.vivax* adalah 3375/ul. Hubungan antara kepadatan parasit dan manifestasi klinis pada malaria *P.falciparum* dan *P.vivax* ditentukan dengan analisis bivariat dan multivariat menggunakan regresi logistik dengan program SPSS 17. Subyek terbanyak pada malaria *P.falciparum* dan *P.vivax* adalah anak-anak (<15 tahun), berjenis kelamin laki-laki, dan merupakan pendatang. Pada analisis bivariat, variabel yang dapat dianalisis multivariat pada malaria *P.falciparum* ($p < 0,25$) adalah anak-anak yang berusia kurang 15 tahun ($p = 0,012$) dan pulau Sulawesi sebagai tempat tinggal subyek ($p = 0,163$), sedangkan pada malaria *P.vivax* adalah anak-anak yang berusia kurang dari 15 tahun ($p = 0,218$). Namun karena variabel-variabel lainnya dianggap berpengaruh secara biologis terhadap kepadatan parasit, maka semua variabel masuk kedalam analisis multivariat. Hasil dari analisis multivariat terlihat bahwa kepadatan parasit pada malaria *P.falciparum* berhubungan signifikan dengan anak-anak yang berusia kurang dari 15 tahun ($OR = 0,4$, $CI_{95\%} = 0,2-1,0$). Pada malaria *P.vivax*, kepadatan parasit berhubungan dengan anak-anak yang berusia kurang dari 15 tahun ($OR = 0,6$, $CI_{95\%} = 0,2-1,9$), kadar hemoglobin kurang dari 11gr/dl ($OR = 1,4$, $CI_{95\%} = 0,5-3,8$), pendatang ($OR = 0,3$, $CI_{95\%} = 0,1-1,2$) dan jumlah gejala klinik sedikit ($OR = 0,7$, $CI_{95\%} = 0,3-1,9$). Namun hubungannya tidak bermakna. Pada malaria *P.falciparum*, kepadatan parasit tidak berhubungan dengan manifestasi klinis. Kepadatan parasit berhubungan bermakna dengan anak-anak yang berusia kurang dari 15 tahun pada malaria *P.falciparum*. Pada malaria *P.vivax*, kepadatan parasit berhubungan dengan anak-anak yang berusia kurang dari 15 tahun, anemia, pendatang, dan jumlah gejala klinik. Namun hubungan variabel-variabel tersebut tidak bermakna.

Kata kunci : malaria, *Plasmodium falciparum*, *Plasmodium vivax*, manifestasi klinis

Submit: 5 Juli 2011, Review 1: 6 Juli 2011, Review 2: 6 Juli 2011, Eligible article: 9 September 2011

Latar belakang

Malaria salah satu masalah kesehatan di dunia terutama untuk daerah tropis dan dapat menyebabkan kematian. Indonesia merupakan salah satu wilayah endemis malaria di dunia. Pada Riskesdas 2010 didapatkan laporan angka kesakitan malaria adalah 22,9 per mil.¹ Berdasarkan data program pengendalian malaria tahun 2009, beberapa provinsi di Kalimantan dan Sulawesi merupakan wilayah hiperendemis malaria ($AMI > 10$ per mil),

yaitu Kalimantan Tengah 12.2 per mil, Sulawesi Utara 16.5 per mil dan Sulawesi Tengah 20.4 per mil, sementara provinsi Kalimantan Barat dengan AMI 2.7 per mil.²

Gejala/manifestasi klinis malaria beragam. Banyak faktor yang dapat mempengaruhi beratnya manifestasi klinis tersebut, faktor-faktor tersebut adalah agen, *host* (penjamu) dan lingkungan. Spesies parasit *Plasmodium*, kepadatan parasit pada penderita merupakan salah satu faktor agen dan *host* yang mempengaruhi tingkat keparahan

* Pusat Teknologi Terapan Kesehatan dan Epidemiologi Klinik, Badan Litbangkes, Jakarta

penyakit. Parasit malaria dapat menimbulkan gejala klinis antara lain demam yang disertai menggigil, berkeringat, dan dapat disertai sakit kepala, mual, muntah, diare dan nyeri otot atau pegal-pegal. Namun di daerah endemis, dapat ditemui orang dengan parasitemia namun tidak menimbulkan gejala (asimtomatis).

Demam merupakan salah satu keluhan utama pada malaria. Demam ini biasanya disertai menggigil dan berkeringat (trias malaria). Demam terjadi bersamaan dengan pecahnya bentuk parasit dalam fase *schizon* yang mengeluarkan bermacam-macam antigen yang menghasilkan berbagai sitokin.³ Pada malaria *P.vivax*, “trias malaria” ini lebih sering terjadi, sedangkan pada malaria *P.falciparum* menggigil dapat berlangsung berat atau tidak ada.⁴

Parasit pada malaria juga mempengaruhi perubahan pada hematologi. Hal ini dapat terlihat dengan adanya gejala anemia, yang dikonfirmasi dengan pemeriksaan kadar hemoglobin (Hb). Terjadinya keadaan ini disebabkan oleh beberapa mekanisme antara lain faktor hemolisis, kerusakan erosit oleh parasit, hambatan eritropoesis sementara, eritrofagositosis, dan penghambatan pengeluaran retikulosit.⁵ Pada penelitian sebelumnya ditemukan bahwa karakteristik *host* seperti umur dan ras dapat mempengaruhi kepadatan parasit malaria berupa peningkatan jumlah parasit aseksual. Tingkat keparahan penyakit biasanya terjadi pada anak-anak, hal ini berkaitan dengan adanya imunitas yang dimiliki oleh individu terutama imunitas individu dewasa dan yang betempat tinggal di daerah endemis.^{5,6}

Pentingnya menganalisa data klinik dan laboratorium dari subyek malaria *P.falciparum* dan *P.vivax* pada monitoring pengobatan DHP. Analisis lanjut diperlukan untuk mendapatkan hubungan antara parasitemia dan manifestasi klinis, dan menentukan hubungan kepadatan parasit dengan karakteristik penderita seperti umur, ras, dan pulau tempat tinggal subyek malaria *Plasmodium falciparum* dan *Plasmodium vivax*.

Metoda

Data pada penelitian ini merupakan bagian dari data penelitian *Monitoring drug resistance in subject with P.falciparum and P.vivax malaria in Kalimantan and Sulawesi, Indonesia tahun 2010*. Data penelitian tersebut di atas digunakan untuk

menilai hubungan kepadatan parasit malaria dengan manifestasi klinis subyek. Penelitian tersebut merupakan penelitian potong lintang dengan jenis penelitian evaluasi prospektif terhadap angka kesembuhan penggunaan Dihydroartemisinin Piperaquine (DHP) pada hari ke-42 subyek malaria *P.falciparum* dan *P.vivax* berdasarkan protokol WHO tahun 2003 dan keamanan serta kepatuhan penggunaan Artesuanat-Amodiaquine (AAQ). Penelitian ini dilakukan pada Juni- November 2010, di Puskesmas Kasongan dan Puskesmas Tumbang Samba di Kabupaten Katingan, Kalimantan Tengah; Puskesmas Toho dan Puskesmas Anjongan di Kabupaten Pontianak, Kalimantan Barat; Puskesmas Banpres dan Puskesmas Baluase di Kabupaten Sigi, Sulawesi Tengah dan Puskesmas Toluaan dan Puskesmas Tambelang di Kabupaten Minahasa Tenggara, Sulawesi Utara. Jenis penelitian ini adalah penelitian potong lintang.

Data yang dianalisis terdiri dari klinik dan laboratorium pada hari 0. Data klinik diambil melalui anamnesa dan pemeriksaan fisik. Subyek penelitian adalah pasien yang datang ke Puskesmas dengan gejala dan tanda klinis malaria tanpa komplikasi dan konfirmasi positif malaria mikroskopis. Subyek berumur ≥ 6 bulan dengan riwayat panas 48 jam terakhir atau suhu aksila $\geq 37,5^{\circ}\text{C}$. Spesimen penelitian adalah darah tepi yang diambil dari ujung jari yang dibuat sediaan hapus darah tebal dan tipis untuk mendiagnosa penyakit dan menilai kepadatan parasit. Kepadatan parasit diperiksa oleh petugas mikroskopis Puskesmas dan dicek silang oleh petugas mikroskopis bersertifikasi di Badan Litbangkes. Data laboratorium lainnya adalah kadar hemoglobin (Hb) yang diukur oleh analis Puskesmas menggunakan hemoglobinmeter Sahli. Hubungan antara kepadatan parasit dan manifestasi klinis pada malaria *falciparum* dan *vivax* ditentukan dengan analisis bivariat dan multivariat dengan regresi logistik menggunakan program SPSS 17.

Data dianalisa dengan analisa bivariat untuk menentukan pengaruh variabel independen (umur, suhu tubuh, kadar hemoglobin, jumlah gejala klinis yang dialami, ras, dan geografis) terhadap variabel dependen (kepadatan parasit), serta menentukan variabel yang akan dianalisis multivariat.

Gejala klinis yang dicatat adalah keadaan tidak sehat, gangguan tidur, menggigil, berkeringat, nyeri otot dan sendi, lemah, sakit kepala, pusing, batuk, berdebar-debar, tidak nafsu makan, mual, muntah, sakit perut dan daire. Untuk pengkategorian variabel dependent kepadatan parasit, *cut off* yang digunakan adalah nilai median dari masing –masing spesies. Pada malaria *P.falciparum* nilai mediannya adalah 5588/ μ L dan pada malaria *P.vivax* sebesar 3375/ μ L. Hal yang sama juga digunakan untuk pengkategorian jumlah gejala klinik. Pada malaria *P.falciparum* nilai median untuk jumlah gejala klinik adalah 8 gejala dan malaria *P.vivax* adalah 7 gejala klinik.

Hasil Penelitian

Jumlah subyek saat rekrutmen oleh Puskesmas sebanyak 229 subyek. Setelah dilakukan spesiasi PCR, Jumlah subyek yang dianalisis adalah sebanyak 206 subyek yang terdiri dari 119 subyek malaria *P.falciparum* dan 87 subyek malaria *P.vivax*. Sedangkan sebanyak 23 subyek lainnya mempunyai spesies *P.falciparum* dan *P.vivax* (mix) sehingga tidak

dianalisis pada penelitian ini. Subyek sebagian besar adalah anak-anak, berjenis kelamin laki-laki, dan sebagian besar merupakan suku asli setempat. Subyek yang direkrut mempunyai riwayat demam 48 jam, namun saat perekrutan dengan suhu tubuhnya demam pada malaria *P.falciparum* sebanyak 63 subyek (52,9%) dan pada malaria *P.vivax* sebanyak 31 subyek (35,6%). Subyek terinfeksi *P.falciparum* dan *P.vivax* mempunyai kadar hemoglobin kurang dari 11 gr/dl adalah sebanyak 37,1% dan 66,3%. Karakteristik subyek dapat dilihat pada tabel 1.

Analisis bivariat malaria *P. falciparum*, pada umur ($p=0,012$) dan pulau tempat tinggal subyek ($p=0,163$) dianalisis dengan multivariat ($p<0,25$). Pada malaria *P.vivax*, umur dianalisis secara multivariat ($p=0,218$), hasil uji bivariat disajikan pada tabel 2 dan 3. Variabel lain yang tidak dapat masuk ke dalam analisis multivariat (kadar hemoglobin, suhu tubuh, ras, jumlah gejala klinik), namun menurut literatur dianggap berperan secara patofisiologis, terhadap kepadatan parasit, sehingga variabel tersebut, tetap dianalisis secara multivariat.

Tabel 1. Karakteristik Subyek Malaria *P.falciparum* dan *P.vivax*

Karakteristik	<i>P.falciparum</i>	<i>P.vivax</i>
Median umur (range) tahun	12 (0-67)	7 (0-60)
Laki-laki : Perempuan (%)	64(53,8) : 55(46,2)	45(51,7) : 42(48,3)
Ras Pendatang (%) : Asli setempat (%)	6(5) : 113 (95)	12 (13,8): 75 (86,2)
Rata -rata berat badan (CI 95%) kg	35,4 (32,3-38,9)	18,5 (7,5-70)
Rata -rata suhu (CI 95%) $^{\circ}$ C	37,3 (37,2-37,6)	37,1 (36,9-37,1)
Median Kadar Haemoglobin (range) gr/dl	10 (7,6-17,6)	10 (7,5-19)
Median Kepadatan Parasit aseksual (range) / μ L	5588 (20-122413)	3375 (59-49575)

Tabel 2. Hasil Uji Bivariat Variabel Independen Berkaitan dengan Kepadatan Parasit *P. falciparum*

Variabel	Kepadatan Parasit (%)		<i>p-value</i>	<i>OR_c</i> (95% CI)
	≤ 5588	>5588		
Umur				
< 15 tahun	28 (40)	42(60)	0,012*	1,00 (referens)
≥ 15 tahun	31 (63,3)	18(36,7)		
Kadar haemoglobin (gr/dl)				
< 11 gr/dl	21 (48,8)	22 (51,2)	0,848	0,964 (0,6-1,4)
≥ 11 gr/dl	37 (50,7)	36 (49,3)		

Lanjutan Tabel 2.

Suhu Tubuh				
< 37,5°C	29 (53,7)	25(46,3)	0,412	1,00 (referens)
≥ 37,5°C	30 (46,2)	35 (53,8)		0,860 (0,6-1,2)
Ras				
Pendatang	3 (50)	3 (50)	1,000	1,00 (referens)
Asli penduduk	56 (49,6)	57 (50,4)		0,991 (0,4-2,2)
Jumlah Gejala Klinis :				
<8 gejala	23 (47,9)	25 (52,1)	0,765	1,00 (referens)
≥8 gejala	36 (50,7)	36 (49,3)		1,057 (0,7-1,5)
Pulau:				
Sulawesi	53 (47,7)	58 (52,3)	0,163*	1,00 (referens)
Kalimantan	6 (75)	2 (25)		2,090 (0,6-7,0)

*= variabel yang dapat dianalisis dengan multivariate (p<0,025)

Tabel 3. Hasil Uji Bivariat Variabel Independen Berkaitan dengan Kepadatan Parasit *P. vivax*

Variabel	Kepadatan Parasit (%)		p-value	OR _c (95% CI)
	≤ 3375	>3375		
Umur				
< 15 tahun	27 (45)	33 (55)	0,218*	1,00 (referens)
≥ 15 tahun	16 (59,3)	11 (40,7)		1,350 (0,8-2,2)
Kadar haemoglobin (gr/dl)				
< 11 gr/dl	26 (45,6)	31 (54,4)	0,254	0,761 (0,5-1,2)
≥ 11 gr/dl	17 (58,6)	12 (41,1)		1,00 (referens)
Suhu Tubuh				
< 37,5°C	27 (49,1)	28 (50,9)	0,935	1,00 (referens)
≥ 37,5°C	16 (50)	16 (50)		1,018 (0,7-1,6)
Ras				
Pendatang	4 (33,3)	8 (66,7)	0,352	1,00 (referens)
Asli setempat	39 (52)	36 (48)		1,389 (0,8-2,2)
Jumlah Gejala Klinis :				
<7 gejala	19 (45,2)	23 (54,8)	0,450	1,00 (referens)
≥7 gejala	24 (53,3)	21 (46,7)		1,173 (0,8-1,8)
Pulau:				
Sulawesi	38 (49,4)	39 (50,6)	1,000	1,00 (referens)
Kalimantan	5 (50)	5 (50)		1,013 (0,5-2,0)

*= variabel yang dapat dianalisis dengan multivariate (p<0,025)

Tabel 4. Hasil Uji Multivariat Variabel Independen Berkaitan dengan Kepadatan Parasit *P. falciparum*

Parameter	p	OR (95%)
Umur	0,013	0,387 (0,182-0,821)

Tabel 5. Hasil Uji Multivariat Variabel Independen Berkaitan dengan Kepadatan Parasit *P.vivax*

Parameter	p	OR (95%)
Umur	0,367	0,576 (0,2-1,9)
kadar Hb	0,519	1,389 (0,5-3,8)
Ras	0,099	0,304 (0,1-1,2)
Jml.Gejala klinik	0,495	0,706 (0,3-1,9)

Hasil uji analisis multivariat (tabel 4) pada malaria *P.falciparum*, didapatkan bahwa pada anak-anak (<15 tahun) berhubungan dengan kepadatan parasit signifikan ($p=0,013$). Pada malaria *P.vivax* (tabel 5) terlihat bahwa pendatang, anak-anak, anemi (kadar Hb < 11 gr/dl), jumlah gejala klinik yang sedikit (< 7) berhubungan dengan kepadatan parasit pada subyek dengan malaria *P.vivax*, namun tidak signifikan ($p>0,05$).

Pembahasan

Berdasarkan tabel 4 dan 5, karakteristik subyek yang berhubungan dengan kepadatan parasit pada malaria *P. falciparum* dan *P. vivax* adalah umur subyek. Dimana kepadatan parasit tinggi pada anak-anak (<15 tahun). Hal ini terjadi, karena a bias, di mana subyek yang direkrut adalah anak-anak. Pada penelitian sebelumnya dilaporkan bahwa kepadatan parasit menurun pada orang dewasa.⁵ Hal ini terkait dengan imunitas antiparasit yang didapat pada dewasa yang tinggi sehingga sulit terpapar dengan penyakit. tetapi hubungan umur terhadap kepadatan parasit ini sangat kompleks dan dipengaruhi oleh berbagai faktor, antara lain musim penyakit.⁷

Pada malaria *P.vivax* variabel karakteristik lain yang berhubungan dengan kepadatan parasit adalah ras (tabel 5). Tinggi parasit berhubungan dengan pendatang, namun faktor tersebut tidak signifikan. Faktor ini dapat dikaitkan dengan adanya imunitas seperti imunitas antiparasit, imunitas anti toksik, dan lain lain yang dimiliki oleh penduduk asli (daerah endemis). Hal ini dapat menyebabkan penularan yang terus menerus dan berat sepanjang tahun pada penduduk asli, menyebabkan asimtomatik meskipun terdapat parasit didalam darahnya. Banyaknya jumlah

subyek suku asli yang dianalisa dibandingkan dengan jumlah subyek pendatang yang sangat sedikit, merupakan bias dalam menilai hubungan ini.^{8,9}

Manifestasi klinis yang berpengaruh terhadap parasit malaria adalah anemia. Kepadatan parasit meningkat pada anemia (kadar Hb \leq 11gr/dl). Parasit pada malaria *P.vivax* menyerang sel darah merah muda.^{3,5,10} Hal ini menyebabkan terjadinya hemolisis intravaskuler pada eritrost berparasit dan tidak berparasit. Sebagai hasil hemolisis terjadilah keadaan anemia. Pada malaria *P.vivax* dapat dilihat hubungan antara kadar hemoglobin dengan kepadatan parasit, meskipun tidak signifikan.

Pada malaria *P.falciparum*, parasit menyerang sel darah tua. Tetapi berdasarkan data tidak terdapat hubungan antara kadar hemoglobin dan kepadatan parasit. Hal ini disebabkan oleh anemia pada malaria tidak hanya dipengaruhi oleh parasit, tetapi banyak faktor. Faktor-faktor tersebut antara lain status gizi, co infeksi, demografi, hemoglobinopathy.^{5,10}

Pengambilan data kadar Hemoglobin pada H0, dan jumlah sampel yang sedikit juga dapat menyebabkan tidak terlihatnya hubungan yang signifikan antara kepadatan parasit dan anemia. Karena untuk memperlihatkan hubungan ini diperlukan data yang berkepanjangan (*cohort study*).¹¹

Penelitian sebelumnya menunjukkan bahwa gejala klinis malaria seperti demam, menggigil, sakit kepala dan splenomegali berhubungan dengan kepadatan parasit.¹² Berdasarkan analisis data, pada malaria *P.vivax* terdapat hubungan antara jumlah gejala klinis subyek yang sedikit (<7) dengan kepadatan parasit, meskipun tidak signifikan. hal ini sesuai dengan literatur yang menyatakan bahwa keluhan prodromal sering

terjadi pada *P.vivax*. bila dibandingkan dengan *P.falciparum* yang gejala prodromalnya tidak jelas.⁴ Selain itu, adanya faktor imunitas yang dimiliki oleh inividu juga mempengaruhi munculnya gejala klinis pada penderita.^{8,9} Namun perlu diperhatikan bahwa data tentang jumlah gejala klinis ini pun bersifat subyektif, sehingga menjadi bias.

Kesimpulan

Pada malaria *P.falciparum*, kepadatan parasit tidak berhubungan dengan manifestasi klinis. Kepadatan parasit berhubungan bermakna dengan anak-anak yang berusia kurang dari 15 tahun pada malaria *P.falciparum*. Pada malaria *P.vivax*, kepadatan parasit berhubungan dengan anak-anak yang berusia kurang dari 15 tahun, anemia, pendatang, dan jumlah gejala klinik <7. Namun hubungan variabel-variabel tersebut tidak bermakna.

Sedangkan Pulau tempat tinggal penderita tidak berhubungan dengan kepadatan parasit. Pada malaria *P.falciparum*, variabel ras dan pulau tempat tinggal penderita tidak berhubungan dengan kepadatan parasit. Kelemahan pada analisa data ini adalah banyak bias pada data yang didapatkan dan jumlah sampel yang sedikit.

Ucapan terimakasih

Ucapan terima kasih ditujukan pada Global Fund round 8 komponen malaria dan Ditjen P2PL yang telah memfasilitasi terlaksananya penelitian ini. Ucapan ini juga ditujukan kepada Kepala Badan Litbangkes, tim peneliti pusat, Dinas kesehatan Propinsi Sulawesi Tenggara, Sulawesi Tengah, Kalimantan Barat, dan Kalimantan Tengah. Kabupaten yang terpilih sebagai lokasi penelitian yaitu Kabupaten Minahasa Tenggara, Kabupaten Sigi, Kabupaten Pontianak, Kabupaten Katingan. Tim peneliti daerah (Puskesmas yang terpilih sebagai sentinel penelitian) dan pihak-pihak yang telah bekerjasama hingga terlaksananya penelitian ini.

Daftar Pustaka

1. Laporan Riskesdas 2010. Badan Litbangkes Kementerian Kesehatan.
2. Siswanto H, Hasugian AR, Risniati Y, Avrina R, Tjitra E. Laporan *in vivo* penelitian monitoring ACT pada subyek malaria tanpa

komplikasi di Kalimantan dan Sulawesi, 2010

3. Dirjen P2PL. Pedoman penatalaksanaan kasus malaria di Indonesia. 2009. Depkes RI
4. Hoffman SL. Diagnosis, treatment, and prevention of malaria. *Medical Clinics of North America*. 1992(6) ; 76; 1327-1355
5. Zamora F, Ramirez O, Vergara J, Myriam AH, Herrera S. . Hemoglobin level related to days of illness, race and *Plasmodium* species in colombian patient with uncomplicated malaria. *Am J Trop Med Hyg*. 2005 ;75 (suppl 5): 50-54
6. Que´draogo AL et al. The plasticity of *Plasmodium falciparum* gametocytaemia in relation to age in Burkina Faso. *Malaria Journal*. 2010 ; 9: 281
7. Boisier P, Jambou R, Rahalimalala, Roux J. . Relationship between parasite density and fever risk in a community exposed to a low level of malaria transmission in Madagascar highland. *Am J Trop Med Hyg*. 2002 ; 67(2) : 137-140
8. White NJ. Malaria. In Cook GC. (ED). *Mansons Tropical medicine*. 20th ed. 1996, WB Saunders Company Ltd. London, 1087-1164
9. Cruz cubas AB, Gentlini M, Monjour L. Cytokines and T cell response in malaria. *Biomed & Pharmacother* 1994; 48; 27-33.
10. Maina RN et al. Impact of *Plasmodium falciparum* infection on haematological parameters in children living in westren Kenya. *Malaria Journal*. 2010 ; 9(suppl 3) : 54 Ngole SIU, Theresa Nkou-Akenji, Moses S, Thomas N, Manka NE, K.VP Titanji. Haematological changes and recovery associated with treated and untreated *Plasmodium falciparum* infection in children in the Mount Cameroon region. *Journal of Clinical Medicine and Research*. 2010 ; 2(9) : 143-151
11. Ngole SIU, Theresa Nkou-Akenji, Moses S, Thomas N, Manka NE, K.VP Titanji. Haematological changes and recovery associated with treated and untreated *Plasmodium falciparum* infection in children in the Mount Cameroon region. *Journal of Clinical Medicine and Research*. 2010 ; 2(9) : 143-151

12. Pryblyski D, Khaliq A, Fox E, Sarwari AR, Strickland GT. . Parasite density and morbidity in the Pakistani Punjab. *Am J Trop Med Hyg.*1999 ; 61(5): 791-801

13. Okiro EA, Snow RW.. The relationship between reported fever and *Plasmodium falciparum* infection in Africa children. *Malaria Journal.* 2010; 9:9