

Analisis Hubungan Status Leukosit dengan Jenis Infeksi Malaria Menggunakan Pendekatan Cross Sectional di Daerah Endemis Tinggi Kabupaten Sarmi, Jayapura, Papua

Trajanus Laurens Jembise^{*1}, Izak Yesaya Samay², Elieser³, Dais Iswanto^{*4}

^{1,2,3,4}Fakultas kedokteran, Universitas Cenderawasih Jayapura, Papua, Indonesia
Email: ⁴yabansay@gmail.com

Abstrak

Perubahan kadar leukosit merupakan indikasi penting dalam kasus malaria karena memiliki kaitan dengan respon imun pasien menghadapi infeksi parasit malaria. Setiap jenis infeksi malaria memberikan informasi klinik yang bermanfaat untuk program eliminasi di daerah endemis tinggi seperti Kabupaten Sarmi, Papua. Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui hubungan status leukosit terhadap jenis infeksi malaria di daerah Sarmi, Jayapura, Papua. Penelitian ini merupakan studi observasional dengan desain *cross sectional* menggunakan data rekam medik di Laboratorium Micro Lab Kota Sarmi pada periode Januari–Desember 2024 dengan total sampel sebanyak 260 pasien. Data yang dikumpulkan meliputi jenis infeksi malaria oleh *Plasmodium falciparum*, *P. vivax*, dan infeksi gabungan *P. falciparum* dan *P. vivax*, jumlah leukosit, jenis kelamin, dan kelompok usia pasien. Analisis data penelitian menggunakan statistik deskriptif dan uji *chi-square* untuk mengetahui hubungan antara status leukosit dan jenis infeksi malaria. Hasil penelitian menunjukkan distribusi jenis infeksi malaria: *P. falciparum* 45,4%, *P. vivax* 39,6%, dan infeksi campuran 15,0%, dengan pasien laki-laki mendominasi sebesar 65,5%. Status leukosit pasien menunjukkan 52,33% normal, 33,33% leukopenia, dan 62,50% mengalami leukositosis pada infeksi *P. falciparum*. Hasil dari uji *chi-square* menunjukkan belum cukup bukti adanya hubungan signifikan antara status leukosit dan jenis infeksi malaria dengan nilai ($p = 0,336$). Kontribusi temuan penelitian ini penting dalam pemahaman respon imun hematologi terhadap jenis infeksi malaria. Selain itu, hasil riset dapat digunakan sebagai dasar pertimbangan dalam penyusunan strategi pencegahan, pengendalian dan eliminasi malaria di daerah endemis tinggi serta mendukung pengembangan kajian hematologi terkait malaria.

Kata kunci: Cross Sectional, Hematologi, Leukosit, Malaria, *P. falciparum*, *P. vivax*

Abstract

Changes in leukocyte levels are an important indicator in malaria cases because they are related to the patient's immune response to malaria parasite infection. Each type of malaria infection provides useful clinical information for elimination programs in highly endemic areas such as Sarmi Regency, Papua. This study aims to determine the relationship between leukocyte status and the type of malaria infection in the Sarmi area, Jayapura, Papua. This study is an observational study with a cross-sectional design using medical record data at the Sarmi City Micro Lab Laboratory during the period January–December 2024 with a total sample of 260 patients. Data collected included the type of malaria infection by *Plasmodium falciparum*, *P. vivax*, and combined infection of *P. falciparum* and *P. vivax*, leukocyte count, gender, and age group of patients. Data analysis used descriptive statistics and the chi-square test to determine the relationship between leukocyte status and the type of malaria infection. The results showed the distribution of malaria infection types: *P. falciparum* 45.4%, *P. vivax* 39.6%, and mixed infections 15.0%, with male patients dominating at 65.5%. The patient's leukocyte status showed 52.33% normal, 33.33% leukopenia, and 62.50% experiencing leukocytosis in *P. falciparum* infection. The results of the chi-square test showed insufficient evidence of a significant relationship between leukocyte status and the type of malaria infection with a value ($p = 0.336$). The contribution of this research finding is important in understanding the hematological immune response to the type of malaria infection. In addition, the research results can be used as a basis for consideration in developing strategies for prevention, control, and elimination of malaria in high endemic areas and support the development of hematological studies related to malaria.

Keywords: Cross Sectional Study, Hematology, Leukocytes, Malaria, *P. falciparum*, *P. vivax*

1. PENDAHULUAN

Malaria merupakan penyakit menular yang mengakibatkan beban sosial ekonomi (Khattoon & Ali Khan, 2020), gangguan kualitas kehidupan, komplikasi penyakit lainnya bahkan kematian terutama di daerah endemis tinggi (Munasinghe et al., 2020). Penyakit tersebut sampai saat ini belum menunjukkan arah penurunan jumlah kasus bahkan memiliki trend peningkatan dari waktu ke waktu sehingga menjadi permasalahan kesehatan serius (Hakizayezu et al., 2022). Selain itu, khusus di Kabupaten Sarmi, Papua, angka kejadian malaria tercatat jumlah penderita malaria di Kabupaten Sarmi pada tahun 2019 dan 2020 masing masing mencapai 582 orang dan 1054 orang. Penderita malaria paling banyak jenis kelamin laki laki dengan rentang usia 15-64 tahun (Gabriela & Sudharmono, 2021). Kajian lain menyebutkan Kabupaten Sarmi merupakan daerah endemis malaria tinggi dengan 29 jenis habitat sebagai tempat berkembang biak nyamuk yang didominasi oleh genangan air sebesar 69.9 % (Sesanti et al., 2021). Studi sebelumnya menunjukkan vector spesies nyamuk di Kabupaten Sarmi, Papua meliputi *Anopheles koliensis*, *Anopheles punctulatus*, dan *Anopheles farauti*, dengan *Anopheles farauti* lebih banyak ditemukan di daerah pesisir. Vektor-vektor ini menggigit baik di dalam maupun di luar ruangan, sehingga menyebabkan penularan terus-menerus meskipun ada upaya pengendalian (Rozi et al., 2024). Data lokal ini menunjukkan urgensi penelitian yang lebih fokus pada wilayah Sarmi dibandingkan hanya melihat kondisi Papua secara umum. Data terbaru Propinsi Papua mencatat 89 % penyumbang kasus malaria secara Nasional. Jumlah kematian akibat malaria pada tahun 2021 sebanyak 1.412 jiwa dari total kasus baru sebesar 811.636 secara Nasional. Data API tentang malaria menunjukkan 2,2 per 1000 populasi pada tahun 2023 di wilayah Kabupaten Fak Fak (Untari et al., 2024). Hal paling buruk penyakit malaria adalah kematian pasien karena komplikasi seperti pneumonia (Mala et al., 2022), kajian sebelumnya mencatat wilayah endemik malaria terdapat 14,8 % pasien yang dirawat meninggal dunia (Kpagoi et al., 2024).

Wilayah Indonesia dengan endemisitas tinggi malaria terletak di beberapa bagian wilayah timur seperti nusa Tenggara Timur, Papua Barat dan Papua (Marina et al., 2024). Khusus wilayah Papua memiliki beban malaria paling tinggi dibandingkan wilayah endemis lainnya di Indonesia, karena kondisi geografis, sosial budaya, dan vektor nyamuk, serta faktor unik lainnya. Pada tahun 2019 jumlah kasus mencapai 86 % dari kasus malaria nasional sebesar 250.644 kasus (Sroyer et al., 2022). Angka kejadian malaria yang tinggi mengakibatkan masalah masalah baru bagi pasien dan keluarganya. Persoalan yang muncul akibat malaria berupa penurunan produktivitas (Kuschnig & Vashold, 2024), gangguan status ekonomi sosial, perubahan gaya hidup yang lebih buruk (Xu et al., 2020), bahkan penurunan kognitif pada kelompok anak anak karena waktu tidur dan belajar mereka terganggu (Babamale et al., 2022). Riset sebelumnya menegaskan dampak nyata malaria bervariasi tergantung respon pasien masing masing seperti kejang, anemia berat, disfungsi organ, gangguan neurologis, instabilitas kognitif, sampai pada mortalitas (Trivedi & Chakravarty, 2022).

Penyakit malaria memiliki hubungan yang erat terhadap status hematologi pasien selama sakit. Infeksi malaria disebabkan oleh Plasmodium dan menimbulkan interaksi imun dalam darah. Proses infeksi berawal dari sporozoit Plasmodium berada dalam darah karena gigitan nyamuk *Anopheles Sp.* Selanjutnya sporozoit menuju organ hati untuk replikasi dormant sebelum menginfeksi eritrosit. Ketika fase lanjutan parasit menyebar dan menyerang eritrosit akan mengalami perubahan hematologi termasuk kadar leukosit (Antinori et al., 2012; Kori et al., 2018). Respon imun dan dinamika leukosit ketika terjadi infeksi malaria dapat dijelaskan sebagai berikut, pasca infeksi, sistem imun inang menunjukkan respon bawaan dan adaptif. Dalam imunitas bawaan melibatkan sel makrofag, sel dendritik, dan sel pembunuh alami yang berfungsi mengenali dan merespon parasit malaria. Keadaan tersebut menyebabkan pelepasan sitokin inflamasi untuk mengkoordinasikan dengan respon imun (Antwi-Baffour et al., 2025; Götz et al., 2017). Selanjutnya respon imun adaptif yang melibatkan sel limfosit T dan B bertugas dalam pengendalian dan membunuh parasit, sel T menghancurkan parasit sedangkan sel B memproduksi antibodi yang menargetkan parasit (Achtman et al., 2003; Antwi-Baffour et al., 2025).

Bukti penelitian menunjukkan infeksi malaria secara umum menimbulkan perubahan parameter hematologi seperti sampai 71,79 % pasien mengalami anemia khususnya tipe normokromik (Babariya & Parmar, 2020). Sedangkan kajian terpisah menunjukkan infeksi malaria menyebabkan trombositopenia dan anemia dengan nilai masing masing sebesar 84 % dan 67 % (Awoke & Arota,

2019). Secara khusus kajian perubahan parameter leukosit pada penderita malaria mengungkapkan bahwa terdapat inkonsistensi perubahan leukosit dalam darah pasien malaria. Jumlah sel T dan B sangat rendah sedangkan jumlah limfosit meningkat dan memiliki korelasi negatif. Kondisi tersebut menunjukkan dinamika leukosit pada pasien malaria khususnya kelompok usia anak - anak (Prah et al., 2020). Penderita malaria akan mengalami peningkatan monositosis, hal ini disebabkan mekanisme pertahanan tubuh dalam melawan parasit malaria. Secara biologis, infeksi malaria menyebabkan aktivasi komprehensif pada sistem imun dengan pelepasan sitokinin pro-inflamasi. Keadaan tersebut mempengaruhi monosit, neutrophil, sel NK, dan sel T $\gamma\delta$. Infeksi *Plasmodium falciparum* monosit diaktifkan dengan jalur inflamasi NLRP3 yang memicu produksi interleukin-1 β dan berpotensi mempengaruhi sawar darah bagian otak sehingga peningkatan resiko malaria serebral. Sedangkan infeksi *Plasmodium vivax*, monosit menjadi sumber utama sitokinin pro-inflamasi dengan aktivasi reseptor Toll-like (TLR) (Storm et al., 2023). Peningkatan leukosit menandakan produksi faktor inflamasi yang berperan dalam mempertahankan metabolisme tubuh agar normal kembali selama terkena infeksi malaria *Plasmodium Falciparum* (Salih et al., 2018).

Kajian sebelumnya membuktikan infeksi malaria mempengaruhi jumlah leukosit secara signifikan karena pasien malaria memiliki kadar leukosit lebih rendah dibandingkan kelompok orang sehat (Manas Kotepui et al., 2020). Kadar leukosit populasi orang yang hamil memiliki perbedaan jumlah sesuai asal pengambilan sampelnya. Jumlah leukosit dalam darah plasenta lebih tinggi dibandingkan leukosit yang berasal dari darah tepi (Okamgba & Ifeanyichukwu, 2018). Kasus malaria berat, peran leukosit berpindah ke arah absorpsi parasit sehingga memperburuk kondisi organ yang mengalami peradangan. Hal ini menghasilkan kemokin inflamasi yang berfungsi dalam proses penyembuhan sakit malaria (Ioannidis et al., 2014). Penderita malaria mengalami leukopenia khususnya tahap metabolisme hati dan mengalami penurunan setelah tahap dalam darah (Marlies E Van Wolfswinkel et al., 2017).

Infeksi malaria berdasarkan jenis parasit diketahui berasal dari *Plasmodium falciparum*, *P.vivax*, *P.malariae* dan *P.ovale* dengan tingkat keparahan masing masing (Lalremruata et al., 2017). Hasil penelitian jumlah infeksi bervariasi antara spesies satu dengan lainnya, *P.falciparum* menunjukkan infeksi terbanyak sampai 99,2 %, *P.malariae* 1,5 %, dan *P. vivax* sebanyak 2,0 % (Kavunga-membo et al., 2018). Sedangkan penelitian terpisah menunjukkan jumlah yang beredar bahwa *p.vivax* lebih banyak dibandingkan *p.falciparum* dengan rasio 50,7 % : 48,9 % di Kolombia (Arévalo-herrera et al., 2015).

Perbedaan jumlah infeksi setiap wilayah berbeda beda karena dipengaruhi oleh berbagai faktor seperti kompleksitas interaksi genetik, lingkungan dan imunologis (Milne et al., 2020). Infeksi malaria menimbulkan respon yang berbeda beda pada setiap orang. Kabupaten Sarmi di Papua termasuk wilayah endemis tinggi malaria memiliki jumlah kasus malaria yang sangat tinggi. Kondisi tersebut mempengaruhi hematologi darah pasien malaria khususnya kadar leukosit. Sampai saat ini, kajian tentang hubungan status leukosit dan jenis infeksi malaria di Kabupaten Sarmi masih sangat terbatas dan belum ada publikasi ilmiahnya, sehingga penelitian ini penting untuk mengisi kesenjangan tersebut. Sehingga eksplorasi kajian ini penting untuk menjadi dasar pertimbangan kajian serupa malaria dan bahan penting untuk penanganan malaria yang lebih berkelanjutan. Leukosit sebagai komponen dalam sistem imun untuk melawan parasit dalam tubuh dengan cara pelepasan sitokinin inflamasi guna kontrol infeksi (Aitken et al., 2018). Kelompok leukosit seperti sel T, sel NK dan monosit dan neutrophil (Oyong et al., 2019) memiliki tugas dalam merespon parasit malaria. Adanya infeksi malaria mendorong monosit imunosupresif dan bertindak untuk mengaktifkan sel NK dan sel T $\gamma\delta$ (Dooley et al., 2022). Penelitian ini bertujuan untuk menganalisis hubungan status leukosit dengan jenis infeksi malaria di Kabupaten Sarmi, Jayapura, Papua menggunakan pendekatan cross sectional.

2. METODE PENELITIAN

Desain penelitian menggunakan analitik observasional dengan cross sectional untuk menguji hubungan leukosit dan jenis malaria selama Januari sampai Desember tahun 2024 di Kota Sarmi, Jayapura, Papua. Data penelitian diperoleh dari laboratorium klinik microlab sarmi berupa jenis kelamin, kadar leukosit dan jenis malaria (Tropika, tertiana dan gabungan). Penentuan status leukosit diberikan kategorisasi menjadi normal, leukopenia dan leukositosis, sedangkan penentuan jenis malaria berdasarkan infeksi parasit. Infeksi *Plasmodium falciparum* merupakan malaria Tropika, infeksi *p.vivax*

disebut sebagai malaria tertiana dan malaria gabungan adalah infeksi dari kedua parasit tersebut. Populasi data berupa seluruh data yang lengkap dalam periode penelitian yang tersedia dalam rekam medik laboratorium. Metode penelitian menggunakan statistik deskriptif dan uji korelasi chi Square untuk melihat hubungan setiap variabel yang diteliti. Selain itu menggunakan uji anova untuk melihat perbedaan jumlah leukosit berdasarkan jenis infeksi malaria. Analisis data menggunakan aplikasi excel dan spss versi 27.00 untuk menggambarkan hubungan variabel yang diteliti.

Desain penelitian menggunakan analitik observasional dengan cross sectional untuk menguji hubungan leukosit dan jenis malaria selama Januari sampai Desember tahun 2024 di Kota Sarmi, Jayapura, Papua. Kabupaten Sarmi memiliki jumlah penduduk sekitar 44.200 jiwa, iklim tropis dengan curah hujan tinggi. Selain itu, Sarmi merupakan wilayah endemis tinggi malaria karena dukungan lingkungan geografis yang cocok untuk tempat berkembang biak nyamuk malaria. Data penelitian diperoleh dari laboratorium klinik Microlab Sarmi berupa jenis kelamin, kadar leukosit dan jenis malaria (Tropika, tertiana dan gabungan). Kriteria inklusi penelitian ini adalah seluruh pasien dengan diagnosis positif malaria berdasarkan pemeriksaan mikroskopis/rapid test yang memiliki data rekam medik lengkap terkait jumlah leukosit. Kriteria eksklusi adalah pasien dengan komorbid berat seperti HIV/AIDS, TBC, infeksi bakteri akut), pasien dengan riwayat terapi imunosupresif, pasien hamil, serta data rekam medik yang tidak lengkap. Penentuan status leukosit diberikan kategorisasi menjadi normal, leukopenia dan leukositosis, dengan nilai rujukan laboratorium: leukopenia $<4.000/\mu\text{L}$, normal $5.000\text{--}10.000/\mu\text{L}$, dan leukositosis $>10.000/\mu\text{L}$ sesuai standar WHO (Lewis & Kumari, 2000).

Penentuan jenis malaria berdasarkan infeksi parasit. Infeksi *Plasmodium falciparum* merupakan malaria Tropika, infeksi *P. vivax* disebut sebagai malaria tertiana dan malaria gabungan adalah infeksi dari kedua parasit tersebut. Populasi data berupa seluruh data yang lengkap dalam periode penelitian yang tersedia dalam rekam medik laboratorium. Data laboratorium diperiksa menggunakan hematology analyzer merek Zybion Z3 CRP dengan metode pemeriksaan standar, dan kualitas data dijamin melalui prosedur kontrol kualitas internal laboratorium.

Metode penelitian menggunakan statistik deskriptif dan uji korelasi chi Square untuk melihat hubungan setiap variabel yang diteliti. Pemilihan uji chi square karena variabel yang diuji bersifat kategorikal yaitu jenis kelamin dan kategorikal leukosit. Sementara itu, uji anova menggunakan uji chi-square dipilih karena variabel leukosit dan jenis malaria bersifat kategorikal, sedangkan uji ANOVA digunakan untuk membandingkan rata-rata jumlah leukosit antar kelompok infeksi malaria. Uji asumsi normalitas dilakukan terlebih dahulu sebelum ANOVA dengan menggunakan uji Kolmogorov-Smirnov/Shapiro-Wilk. Tingkat signifikansi ditetapkan pada $p < 0,05$. Selain itu menggunakan uji ANOVA untuk melihat perbedaan jumlah leukosit berdasarkan jenis infeksi malaria. Analisis data menggunakan aplikasi Excel dan SPSS versi 27.00 untuk menggambarkan hubungan variabel yang diteliti. Penelitian ini juga memperhatikan faktor perancu (confounding factors) seperti status gizi, riwayat pengobatan, dan penyakit penyerta, dengan melakukan pencatatan variabel ini meskipun tidak seluruhnya dianalisis dalam model statistik.

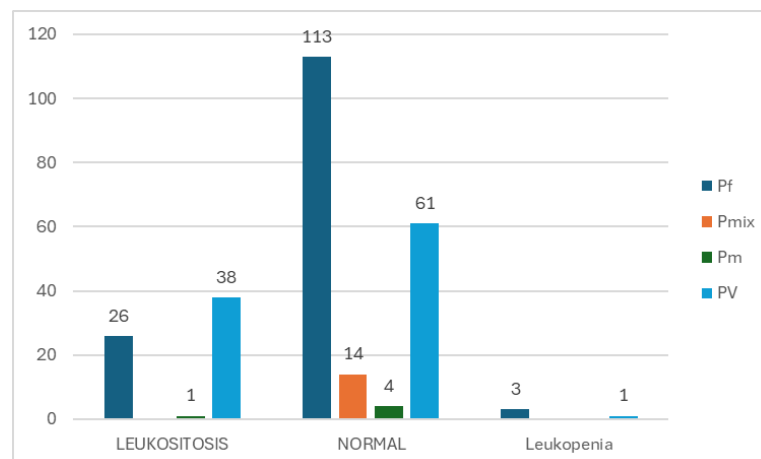
3. HASIL DAN PEMBAHASAN

3.1. Hasil Penelitian

Penelitian ini melibatkan 261 sampel total memiliki karakteristik pada Tabel 1 diketahui jumlah pasien malaria tropika (karena infeksi *P. falciparum*) sebesar 142 orang atau 54,4 %. Sedangkan pasien malaria tertiana karena infeksi *P. vivax* sebanyak 105 orang atau 40,2 % dan diikuti malaria gabungan sebesar 14 orang atau 5,4 %. Menurut jenis kelamin mayoritas pasien malaria adalah laki laki yang ditemukan 65,5 % atau 171 orang dan sisanya perempuan terdapat 90 orang atau 34,5 %. Karakteristik pasien berdasarkan usia dikelompokkan menjadi tiga kategori yang terdiri kelompok usia 1-15 tahun sebanyak 84 anak atau 32,2 %, 16-30 tahun terdapat 86 orang atau 33% dan di susul usia lebih dari 31 tahun sebanyak 90 orang atau 34,5 %. Sementara itu, karakteristik pasien malaria yang memiliki status leukosit menunjukkan 193 orang dengan leukosit normal (73,9 %), sedangkan pasien dengan leukosit leukopenia ada 3 orang (1,1%) dan sisanya mengalami leukositosis sebanyak 64 orang (24,5 %).

Tabel 1. Karakteristik pasien malaria

		Frequency	Percent	Valid Percent	Cumulative Percent
status leukosit	Leukositosis	64	24.5	24.6	24.6
	Normal	193	73.9	74.2	98.8
	Leukopenia	3	1.1	1.2	100
	Total	260	99.6	100	
Missing	System Missing	1	0.4		
Total		261	100		
Infeksi malaria	Falciparum	142	54.4	54.4	54.4
	Mix Vf	14	5.4	5.4	59.8
	P. Vivax	105	40.2	40.2	100
	Total	261	100	100	
Jenis kelamin	Laki Laki	171	65.5	65.5	65.5
	Perempuan	90	34.5	34.5	100
	Total	261	100	100	
usia kelompok	1-15 tahun	84	32.2	32.3	32.3
	16-30 Tahun	86	33	33.1	65.4
	> 31 Tahun	90	34.5	34.6	100
	Total	260	99.6	100	
Missing	System Missing	1	0.4		
Total		261	100		



Gambar 1. Jumlah jenis Infeksi dan status Leukosit penderita malaria

Hasil perhitungan menunjukkan perbedaan status leukosit dengan jenis infeksi malaria dalam periode penelitian tersebut. Jenis infeksi paling banyak adalah Plasmodium falciparum sebanyak 113 orang dengan status leukosit Normal. Hasil penelitian menggambarkan jumlah pasien malaria dengan status leukositosis dimiliki oleh penderita P vivax sebanyak 38 orang dan P falciparum 26 orang dan sisanya hanya 1 orang menderita P malariae (Gambar.1).

Hubungan antara status leukosit pasien malaria sekaligus dengan jenis infeksi diketahui pasien paling banyak menderita Tropika totalnya 142 orang terdistribusi dengan status leukosit, leukositosi sebanyak 40 orang (62,50%), kadar normal sebesar 101 (52,33%) dan sisanya leukopenia hanya 1 orang (33,33%). Diketahui total pasien malaria yang mengalami leukositosis adalah 64 orang, 193 orang terdeteksi kadar leukosit normal dan sebanyak 3 orang yang mengalami leukopenia. Dilihat dari jenis infeksi paling banyak Plasmodium falciparum dan posisi kedua adalah P.vivax terdapat 104 pasien (Tabel 2).

Tabel 2. distribusi infeksi malaria dengan status leukosit pasien

		Status Leukosit						Total
		Leukositosis	%	Normal	%	Leukopenia	%	
Infeksi Malaria	Falciparum	40	62.50	101	52.33	1	33.33	142
	Mix Vf	1	1.563	13	6.736	0	0.00	14
	P. Vivax	23	35.94	79	40.93	2	66.67	104
Total		64		193		3		261

Hasil analisis uji chi-square menunjukkan variabel status leukosit dan jenis infeksi malaria membuktikan bahwa tidak ada hubungan signifikan antara kedua variabel yang diuji. Angka signifikansi pada chi square menunjukkan 0,336 lebih besar dari P Value ($P > 0,05$), hal ini memberikan makna bahwa jenis malaria yang disebabkan oleh *P.falciparum*, *P.vivax* dan *infeksi gabungan* tidak memiliki hubungan yang signifikan dengan status leukosit (normal, leukositosis dan leukopenia) (Tabel 3).

Tabel 3. Hasil uji Chi Square antara status leukosit dengan jenis malaria

		status leukosit			Total	p-value
		Leukositosis	Normal	Leukopenia		
Infeksi Malaria	Falciparum	40	100	2	142	0.336
	MIX VF	1	13	0	14	
	P. VIVAX	23	79	2	104	
Total		64	192	4	260	

Analisis hasil Anova menunjukkan perbedaan secara signifikan antara jenis infeksi malaria (*Plasmodium falciparum*, *P.vivax* dan *P.Mix*) dengan jumlah leukosit penderita malaria dengan nilai sig 0.007 ($P < 0.05$) tersaji dalam Tabel 4. Temuan tersebut memberikan informasi bahwa jumlah leukosit dengan jenis infeksi tidak memiliki hubungan secara signifikan. Untuk mengetahui kelompok yang berbeda maka dibutuhkan uji lanjut BSD/uji Beda Signifikan Duncan (Tabel 4).

Tabel 4. Hasil Anova one way jenis infeksi malaria dan jumlah leukosit (μL)

Variasi Infeksi Malaria	Nilai Sig	Hasil
<i>Plasmodium Falciparum</i> , <i>P.Vivax</i> , <i>P Mix</i>	0.007	$P < 0.05$

Hasil uji lanjut menggunakan BSD diperoleh kelompok infeksi malaria yang memiliki perbedaan jumlah leukosit secara signifikan adalah kelompok infeksi Plasmodium Falciparum dengan kelompok infeksi P.Vivax dengan nilai signifikansi 0.003. sedangkan kelompok P.falciparum dengan kelompok Plasmodium mix (P. Falciparum dan P. Vivax) menunjukkan nilai signifikansi 0.635 atau memiliki makna tidak terdapat cukup bukti dua kelompok tersebut berbeda secara statistik pada level 0.05. Di samping itu, untuk kelompok infeksi P.mix dengan kelompok P.vivax menunjukkan nilai signifikansi 0.069 yang memiliki makna kedua kelompok tersebut tidak berbeda nyata (Tabel 5).

Tabel.5. uji Beda Signifikan Duncan

Multiple Comparisons						
Dependent Variable: Jumlah Leukosit						
LSD						
(I) INFEKSI MALARIA	(J) INFEKSI MALARIA	Mean Difference (I-J)	Std. Error	Significance	95% Confidence Interval	
P.Falciparum	MIX VF	530.6298	1115.5066	.635	-1666.027	2727.287
	P. Vivax	-1536.5131*	512.5399	.003	-2545.807	-527.219
MIX VF	Falciparum	-530.6298	1115.5066	.635	-2727.287	1666.027
	P. Vivax	-2067.1429	1133.0077	.069	-4298.263	163.977
P. Vivax	Falciparum	1536.5131*	512.5399	.003	527.219	2545.807

MIX VF	2067.1429	1133.0077	.069	-163.977	4298.263
*. The mean difference is significant at the 0.05 level.					

3.2. Pembahasan

3.2.1. Revisi dari Reviewer A (R1).

Hasil penelitian menunjukkan jumlah penderita malaria *Plasmodium falciparum* paling banyak (62.50 %) dengan kadar leukosit kategori normal. Sedangkan menurut hasil uji chi square antara variabel jumlah leukosit dengan jenis infeksi malaria menunjukka tidak terdapat hubungan secara statistik pada level 0.05 dengan nilai $p=0.336$. Temuan penelitian memberikan informasi bahwa daerah Sarmi Papua merupakan daerah endemis tinggi dengan iklim tropis, curah hujan tinggi, serta dukungan tempat berkembang biak nyamuk malaria. Selain itu, kasus malaria karena infeksi *P.falciparum* memiliki potensi terjadinya malaria berat dengan komplikasi lainnya yang parah. Hasil tersebut sejalan dengan kajian terdahulu bahwa infeksi *P.plasmodium* merupakan spesies paling banyak menginfeksi sampai 90 % dari kasus lainnya di wilayah afrika. Akibat infeksi tersebut menimbulkan kematian, komplikasi berat seperti malaria serebral, dan berbagai penyakit lainnya (Alruwaili et al., 2025; Merrick, 2017). Dominansi oleh *P.falciparum* dalam sebuah populasi kemungkinan adanya resisten obat malaria jenis ini sehingga sulit dalam upaya pengendalian maupun eliminasi malaria. Resistensi obat klorokuin maupun sulfadoksin pirimetamin semakin menambah kasus malaria yang disebabkan infeksi *P. falciparum* (Alruwaili et al., 2025). Angka prevalensi *P. falciparum* yang tinggi di suatu populasi dipengaruhi oleh beberapa faktor seperti lingkungan geografis, iklim dan kondisi sosio-ekonomi. Suhu dan temperatur memiliki korelasi positif terhadap penularan malaria. Tingkat curah hujan dan suhu mendukung kelangsungan nyamuk malaria *Anopheles Sp.* termasuk vektor *P.falciparum* (Lyimo et al., 2025; Mohammed et al., 2022; Villena et al., 2024).

Temuan penelitian melibatkan 261 sampel dominansi laki laki sebanyak 65,5 % dengan usia diatas 31 tahun (34,5 %). Sebagian besar pasien malaria menderita malaria tropika (infeksi *P.falciparum*) sebanyak 54,4 % dengan posisi kedua malaria tertiana (infeksi *P.vivax*) sebesar 40,2 % dan sisanya infeksi gabungan 5,4 %. Berdasarkan status leukosit menunjukkan status normal sebanyak 73,9 % dengan leukositosis 24,5 % dan sebanyak 1,1 % mengalami leukopenia (Tabel.1). Mayoritas laki laki lebih banyak menderita malaria dibandingkan perempuan ini menegaskan bahwa laki laki memiliki perbedaan faktor biologis, imunologis, perilaku dan sosial dengan perempuan. Hasil penelitian sejalan dengan penelitian sebelumnya yang menyatakan bahwa terdapat 9.568 kasus positif malaria merupakan kelompok laki laki sedangkan perempuan hanya 4.162 orang (Naqvi et al., 2020). Hasil ini serupa dengan kajian lain yang membuktikan bahwa angka kejadian malaria pada laki laki lebih tinggi dikarenakan perempuan memiliki kemampuan untuk membersihkan parasit malaria dalam darah lebih cepat dibandingkan laki laki. Selain itu, kadar L arganin perempuan terbukti meningkat sebagai upaya tubuh dalam merespon malaria (Akwuebu et al., 2021). Studi berbeda menerangkan bahwa jenis kelamin mempengaruhi infeksi malaria secara nyata, kelompok laki laki terbukti mengalami resistensi strain maupun obat malaria yang lebih besar dibandingkan perempuan (Maraka et al., 2020).

Hasil kajian ini memberi indikasi bahwa pasien malaria paling banyak karena infeksi *P.falciparum* dan menyerang laki laki dewasa namun memiliki kadar leukosit normal. Hasil penelitian masih sejalan dengan kajian sebelumnya yang mengungkapkan bahwa infeksi *P.falciparum* merupakan jenis malaria paling banyak secara global dan mengakibatkan kematian pasien karena menimbulkan berbagai malfungsi organ dalam waktu 3 hari (Anggresti et al., 2014). Sedangkan kajian lainnya menunjukkan dominansi infeksi *P.falciparum* mencapai 80,2 % dari total sampel 262 pasien sedangkan *P.vivax* hanya 19,8 % saja (Irawan et al., 2017). Hasil kajian perbandingan tentang akurasi stadium infeksi menunjukkan *P.falciparum* lebih tinggi daripada *P.Vivax* dengan rasio trophozoit 95,5 % : 88,88 %, Schizont : 93,48 % : 92,22 % dan Gametocyt sebesar 91,11 % : 85 % (Permata et al., 2012).

Berdasarkan kelompok usia, jumlah penderita malaria hampir sama di antara semua level usia. Diketahui rasio jumlah penderita malaria pada masing masing usia (1-15 tahun, 16-30 tahun dan lebih dari 31 tahun) secara berurutan menunjukkan 32,2 % : 33 % ; 34,5 %. Data tersebut menggambarkan bahwa parasit malaria menyerang pada semua kelompok umur masyarakat. Temuan ini sejalan dengan

penelitian terdahulu yang mengungkapkan bahwa usia memiliki kaitan rumit dengan malaria. Usia pasien memengaruhi tingkat keparahan, komplikasi, prevalensi, dan perbedaan jumlah infeksi parasit malaria. Kelompok usia anak-anak dan wanita produktif termasuk memiliki risiko tinggi terhadap malaria (Kamau et al., 2022).

Temuan penelitian membuktikan pasien malaria mengalami leukositosis maupun leukopenia tergantung respon tubuh masing-masing. Kejadian leukositosis mencapai 15,4% ditemukan kelompok anak-anak yang menderita malaria. Kondisi tersebut menerangkan bahwa metabolisme tubuh memberikan indikasi adanya rangsangan leukosit yang berlebihan sehingga produksi sitokin meningkat sehingga memperburuk manifestasi klinik pasien (Birhanu et al., 2017). Sedangkan kasus malaria dengan leukopenia ditemukan 23% disertai malaria berat mencapai 11%, di sisi lain kasus leukositosis mencapai 4% dengan malaria berat 13%. Pasien malaria yang mengalami leukopenia maupun leukositosis terbukti memiliki kadar leukosit yang tinggi dibandingkan dengan kasus malaria lainnya (Marlies E Van Wolfswinkel et al., 2013).

Penderita malaria yang mengalami leukopenia dan leukositosis, hal ini terjadi karena perbedaan masing-masing orang berbeda dalam merespon parasit malaria. Bukti penelitian mencatat bahwa parasit malaria secara langsung mempengaruhi jumlah sel leukosit (Manas Kotepui et al., 2020). Mekanisme leukositosis pada kasus malaria dapat dijelaskan bahwa kadar neutrophil meningkat sebagai bentuk pertahanan terhadap parasit malaria. Keadaan ini membuat sel neutrophil menuju wilayah infeksi karena dorongan sitokin dan sebaliknya jumlah limfosit turun (Babatunde & Adenuga, 2022). Kajian lain menerangkan leukositosis malaria terjadi karena komposisi sel leukosit meningkat khususnya neutrophil dan limfosit sebagai bentuk pertahanan sebuah infeksi (Ladhani et al., 2002). Namun dalam penelitian berbeda menjelaskan bahwa leukositosis terjadi pada tahap liver/hati dan terjadi penurunan jumlah leukosit setelah masuk tahap dalam darah serta indikasi infeksi bakteri lain yang menyertai (Modiano et al., 2001; Marlies E. Van Wolfswinkel et al., 2017).

Tambahan R1 dan R2

Peristiwa leukositosis dan leukopenia pada malaria dapat terjadi karena aktivasi respon imun selama infeksi sehingga memproduksi leukosit yang tinggi, termasuk sel limfosit dan monosit ketika periode stadium liver/organ hati yang diikuti dengan penurunan kadar leukosit pada stadium darah (M E Van Wolfswinkel et al., 2017). Ketika infeksi malaria terjadi interaksi leukosit dengan endotel terutama malaria berat, yakni malaria akibat infeksi *P. falciparum* sehingga menyebabkan disfungsi endotel membuat akumulasi leukosit dalam otak dan paru (M C Souza et al., 2015). Pada infeksi malaria terjadi perubahan metabolisme peran sitokin pro inflamasi seperti interleukin-L, interferon- γ , IL-4 yang meningkat sehingga memicu leukosit aktif dalam peredaran darah selama infeksi malaria (Wilson et al., 2018). Kajian lain menjelaskan selama infeksi malaria terjadi leukositosis karena adanya aktivasi dan adhesivitas leukosit sel neutrophil dan sel polimorfonuklear yang bertugas dalam patogenesis malaria berat sehingga menyebabkan sumbatan mikrovaskuler dan destruksi jaringan (Lacerda-Queiroz et al., 2012; Mariana C. Souza et al., 2015).

Hasil penelitian berdasarkan uji chi square diperoleh nilai P value 0,336 (Tabel.3), hal ini menggambarkan variabel status leukosit pasien malaria tidak memiliki cukup bukti untuk menunjukkan hubungan secara signifikan terhadap infeksi malaria. Keadaan tersebut memberikan indikasi bahwa variasi jumlah leukosit belum bisa digunakan sebagai indikator jenis infeksi malaria. (Tambahan R2)

Hasil penelitian tidak menunjukkan hubungan signifikan dapat dijelaskan oleh beberapa hal sebagai berikut, salah satu faktornya adalah variabilitas leukosit yang sangat tinggi sehingga respon imun terhadap parasit malaria berbeda-beda. Selain itu, karena faktor genetik pasien, imunitas bawaan dan riwayat paparan infeksi. Faktor genetik mempengaruhi kerentanan, keparahan pada malaria, polimorfisme yang terdapat dalam gen memiliki hubungan dengan respon imun seperti TNF- α , HLA, dan sitokin lainnya (Ademola et al., 2017; Fitri et al., 2023; Ojurongbe et al., 2018). Selain itu, tidak ada hubungan kadar leukosit dengan jenis infeksi dapat dijelaskan karena faktor dinamika jumlah leukosit selama infeksi malaria, selama periode hati kadar leukosit tinggi sedangkan masa fase darah leukosit menurun hal ini menjelaskan redistribusi respon imun yang tidak konsisten (Mariana C. Souza et al., 2015). Subpopulasi leukosit dipengaruhi oleh infeksi malaria dan memiliki respon yang berbeda pula. *P. falciparum* memiliki hubungan kuat dengan jumlah neutrophil yang tinggi dibandingkan dengan

infeksi *P. vivax*. Hal ini tidak secara menyeluruh mempengaruhi kadar leukosit secara umum dengan infeksi *Plasmodium* yang berbeda (M Kotepui et al., 2015; Ourives et al., 2015). Dengan demikian menegaskan bahwa fluktuasi kadar leukosit pada pasien malaria dominan terhadap respon imun masing masing dibandingkan dengan faktor infeksi jenis malaria.

Fakta ini menjelaskan bahwa faktor imun memiliki respon yang sama terhadap infeksi parasit malaria (*P. falciparum*, *P. vivax* dan infeksi gabungan). Kajian ini masih serupa dengan hasil penelitian sebelumnya yang membuktikan bahwa infeksi malaria tidak memiliki hubungan secara signifikan terhadap leukosit pada taraf $p < 0,05$ (Sacomboio et al., 2024). Penelitian lain menerangkan bahwa status leukosit penderita malaria bisa berbeda beda pada setiap penderita malaria, inkonsistensi leukosit seperti munculnya leukopenia bahkan leukositosis lazim ditemukan dalam pemeriksaan hematologi (Jiero & Pasaribu, 2021). Jumlah leukosit penderita malaria dipengaruhi oleh beberapa faktor seperti tingkat keparahan, usia, level parasitemia, adan anemia. Pasien malaria memiliki jumlah leukosit yang tinggi dengan kasus anemia berat dan menunjukkan angka parasitemia yang tinggi. Kondisi tersebut menandakan pasien malaria mengalami infeksi kormobid dan perbedaan respon sistem imun ketika melawan parasit (Wynberg et al., 2023). Perbedaan tersebut dapat terjadi karena faktor respon imun, genetik, lingkungan dan tingkat endemisitas wilayah. Temuan penelitian menunjukkan jumlah leukosit meningkat pada tahap awal infeksi sebagai tanda perlawanan terhadap parasit malaria sebagai manifestasi respon imun tubuh (Ozoriofor et al., 2020).

Implikasi praktis penelitian bermanfaat untuk menyediakan data pendukung skrining awal di daerah dengan endemis tinggi malaria dengan keterbatasan sumberdaya. Selain itu, hasil penelitian dapat membantu para klinisi untuk mengelola dan menangani komplikasi malaria secara tepat. (Tambahan R1). hasil penelitian memperkaya literature secara umum keterkaitan leukosit dan kasus infeksi malaria dengan kejadian leukositosis maupun leukopenia pasien (Tambahan R2). Dengan demikian diketahui bahwa faktor faktor yang dapat mendukung perubahan hematologi pasien malaria khususnya kadar leukosit, ditentukan oleh respon tubuh, lingkungan, genetik bahkan faktor lainnya.

4. KESIMPULAN

Penelitian telah dilakukan dengan melibatkan 261 pasien positive malaria di Kabupaten Sarmi, Papua. Data penelitian menunjukkan jenis infeksi terdiri dari *Plasmodium falciparum*, *P. vivax*, *P. Mix* (gabungan) dan *P. malariae* sedangkan status leukosit meliputi leukositosis, Normal dan Leukopenia. Hasil penelitian menunjukkan tidak terdapat hubungan antara kadar leukosit dengan jenis infeksi malaria dengan nilai signifikansi 0.336 atau nilai ($p > 0.05$). Penderita malaria mayoritas berjenis kelamin laki-laki sebesar 65,5% dengan status leukosit terbanyak kategori normal. Pasien malaria memiliki sebaran nilai yang relatif merata di antara kelompok usia 1–15 tahun, 16–30 tahun, dan lebih dari 31 tahun dengan rasio 32,2% : 33% : 34,5%. Penelitian memberi kontribusi pada pengembangan pengetahuan ilmu hematologi klinis malaria, secara khusus di daerah Kabupaten Sarmi, Papua. Temuan penelitian menegaskan meskipun tidak ditemukan secara signifikan antara kadar leukosit dengan jenis infeksi malaria, namun temuan dapat digunakan untuk dukungan kajian epidemiologi dan landasan riset selanjutnya dengan menambah variabel penelitian lainnya. (tambahan R1). Selain itu, hasil penelitian memberikan sejumlah rekomendasi praktis bahwa monitoring aspek hematologi, termasuk leukosit masih dibutuhkan untuk skrining malaria dengan endemisitas tinggi. Di sisi lain, temuan penelitian memberikan kontribusi awal pengembagn indikator dini tambahan pada penatalaksanaan malaria. (tambahan R2).

DAFTAR PUSTAKA

- Achtman, A. H., Khan, M., MacLennan, I. C. M., & Langhorne, J. (2003). *Plasmodium chabaudi* infection in mice induces strong B cell responses and striking but temporary changes in splenic cell distribution. *Journal of Immunology*, 171(1), 317 – 324. <https://doi.org/10.4049/jimmunol.171.1.317>
- Ademola, S. A., Amodu, O. K., & Yindom, L. (2017). HLA-A alleles differentially associate with severity to *Plasmodium falciparum* malaria infection in Ibadan, Nigeria. *African Journal of*

- Biomedical Research*, 20(3), 223–228. <https://www.scopus.com/inward/record.uri?eid=2-s2.0-85038085034&partnerID=40&md5=254c2157bf701659f8fcad8086b72959>
- Aitken, E. H., Alemu, A., & Rogerson, S. J. (2018). Neutrophils and Malaria. *Frontier in Immunology*, 9(December). <https://doi.org/10.3389/fimmu.2018.03005>
- Akwuebu, S. O., Mbeera, B. S., Ibeh, N. C., Eze, E. M., & Jeremiah, Z. A. (2021). Influence of Gender on Some Red Cell Indices, L-Arginine and D-dimer in Malaria Parasite Severity amongst Children Resident in Rivers State, Nigeria. *International Journal of TROPICAL DISEASE & Health*, 42(4), 46–53. <https://doi.org/10.9734/IJTDH/2021/v42i430451>
- Alruwaili, M., Elderderly, A., Manni, E., & Mills, J. (2025). A Narrative Review on the Prevalence of Plasmodium falciparum Resistance Mutations to Antimalarial Drugs in Rwanda. *Tropical Medicine and Infectious Disease*, 10(4). <https://doi.org/10.3390/tropicalmed10040089>
- Anggresti, R., Irawati, N., & Kurniati, R. (2014). Artikel Penelitian Hubungan Jenis Organ dan Jumlah Organ yang Mengalami Gangguan dengan Prognosis dan Outcome pada Pasien. *Jurnal.Fk.Unand.Ac.Id*, 4(1), 233–237. <https://doi.org/10.25077/JKA.V4I1.227>
- Antinori, S., Galimberti, L., Milazzo, L., & Corbellino, M. (2012). Biology of human malaria plasmodia including Plasmodium knowlesi. *Mediterranean Journal of Hematology and Infectious Diseases*, 4(1). <https://doi.org/10.4084/MJHID.2012.013>
- Antwi-Baffour, S., Mensah, B. T., & Annison, L. (2025). Overview of the host immune response to P. falciparum malaria. *Journal of Parasitic Diseases*. <https://doi.org/10.1007/s12639-025-01802-6>
- Arévalo-herrera, M., Lopez-perez, M., Medina, L., Moreno, A., Gutierrez, J. B., & Herrera, S. (2015). Clinical profile of Plasmodium falciparum and Plasmodium vivax infections in low and unstable malaria transmission settings of Colombia. *Journal Malaria*, 1–11. <https://doi.org/10.1186/s12936-015-0678-3>
- Awoke, N., & Arota, and A. (2019). Profiles of hematological parameters in Plasmodium falciparum and Plasmodium vivax malaria patients attending Tercha General. *Infection and Drug Resistance*, 521–527. <https://doi.org/10.2147/IDR.S184489>
- Babamale, A. O., Abdulkareem, A. O., Yinka, O. J., Folasade, K., Olatundun, B. O., & Ayodipo, O. F. (2022). High parasitaemia correlates with malaria episodes and the socioeconomic impact of recurrent malaria infection in high - transmission zone of Nigeria. *Bulletin of the National Research Centre*. <https://doi.org/10.1186/s42269-022-00846-5>
- Babariya, M., & Parmar, J. (2020). Tropical Journal of Pathology and Study of haematological parameters in malaria : a prospective study. *Tropical Journal of Pathology and Microbiology*, 6(1), 23–29. <https://doi.org/10.17511/JOPM.2020.101.04>
- Babatunde, K. A., & Adenuga, O. F. (2022). Neutrophils in malaria : A double-edged sword role. *Immunology*, 2020(July), 1–9. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2022.922377>
- Birhanu, M., Asres, Y., Adissu, W., Yemane, T., Zemene, E., & Gedefaw, L. (2017). Hematological Parameters and Hemozoin-Containing Leukocytes and Their Association with Disease Severity among Malaria Infected Children : A Cross-Sectional Study at Pawe General Hospital, Northwest Ethiopia. *Hindawi Interdisciplinary Perspectives on Infectious Diseases*, 2017. <https://doi.org/10.1155/2017/8965729>
- Dooley, A. N. L., Chabikwa, T. G., Pava, Z., & Jessica, R. (2022). Malaria drives unique regulatory responses across multiple immune cell Affiliations: *Biorix Journal*, 65(February), 1–73. <https://doi.org/10.1101/2022.11.16.516822>
- Fitri, N., Na-Bangchang, K., Tjitra, E., Hutagalung, J., Sunarno, S., Dewi, R. M., Handayani, S., & Chaijaroenkul, W. (2023). Host susceptibility genes of asymptomatic malaria from South Central Timor, Eastern Indonesia. *Parasitology Research*, 122(1), 61–75. <https://doi.org/10.1007/s00436-022-07696-0>
- Gabriela, L. K., & Sudharmono, U. (2021). The Peran Kader Malaria di Wilayah Kerja Puskesmas Bagaiserwar Sarmi Timur. *Promotif: Jurnal Kesehatan Masyarakat*, 11(2), 113–121.

<https://doi.org/10.56338/pjkm.v1i12.2026>

- Götz, A., Ty, M., Chora, A. F., Zuzarte-Luís, V., Mota, M. M., & Rodriguez, A. (2017). Innate immunity to malaria. In *Malaria: Immune Response to Infection and Vaccination*. https://doi.org/10.1007/978-3-319-45210-4_1
- Hakizayezu, F., Omolo, J., Biracyaza, E., & Ntaganira, J. (2022). Treatment outcome and factors associated with mortality due to malaria in Munini District Hospital , Rwanda in Retrospective cross-sectional study. *Frontiers in Pubich Health*, 10(August). <https://doi.org/10.898528>. doi: 10.3389/fpubh.2022.898528 COPYRIGHT
- Ioannidis, L. J., Nie, C. Q., & Hansen, D. S. (2014). The role of chemokines in severe malaria : more than meets the eye. *Parasitology*, 602–613. <https://doi.org/10.1017/S0031182013001984>
- Irawan, H., Merry, M. S., Wuryaningsih, N. S., & TS, T. B. (2017). Profil Hematologik Berdasarkan Jenis Plasmodium Pada Pasien Malaria Rawat Inap Di Rsk Lindimara, Sumba Timur. *Berkala Ilmiah Kedokteran Duta Wacana*, 2(2), 393. <https://doi.org/10.21460/bikdw.v2i2.62>
- Jiero, S., & Pasaribu, A. P. (2021). Haematological profile of children with malaria in Sorong, West Papua, Indonesia. *Malaria Journal*, 20(1), 1–12. <https://doi.org/10.1186/s12936-021-03638-w>
- Kamau, A., Paton, R. S., Akech, S., Mpimbaza, A., Khazenzi, C., Ogero, M., Mumo, E., Alegana, V. A., Agweyu, A., Mturi, N., Mohammed, S., Bigogo, G., Audi, A., Kapisi, J., Sserwanga, A., Namuganga, J. F., Kariuki, S., Otieno, N. A., Nyawanda, B. O., ... Snow, R. W. (2022). Malaria hospitalisation in East Africa : age , phenotype and transmission intensity. *BMC Medicine*, 1–12. <https://doi.org/10.1186/s12916-021-02224-w>
- Kavunga-membo, H., Ilombe, G., Masumu, J., Matangila, J., Imponge, J., Manzambi, E., Wastenga, F., Ngoyi, D. M., Geetruyden, J. Van, & Muyembe, J. J. (2018). Molecular identi cation of Plasmodium species in symptomatic children of Democratic Republic of Congo. *Malaria Journal*, 1–7. <https://doi.org/10.1186/s12936-018-2480-5>
- Khatoon, S., & Ali Khan, M. M. (2020). Socio-economic status and burden of malaria in Kolkata municipal corporation (KMC) area, West Bengal. *Journal of Communicable Diseases*, 52(1), 72 – 77. <https://doi.org/10.24321/0019.5138.202009>
- Kori, L. D., Valecha, N., & Anvikar, A. R. (2018). Insights into the early liver stage biology of Plasmodium. *Journal of Vector Borne Diseases*, 55(1), 9 – 13. <https://doi.org/10.4103/0972-9062.234631>
- Kotepui, M., Piwklam, D., PhunPhuech, B., Phiwklam, N., Chupeerach, C., & Duangmano, S. (2015). Effects of malaria parasite density on blood cell parameters. *PLoS ONE*, 10(3). <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0121057>
- Kotepui, Manas, Uthaisar, K., & Milanez, G. D. (2020). Reduction in total leukocytes in malaria patients compared to febrile controls : A systematic review and meta-analysis. *PLOS ONE*, 1–28. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0233913>
- Kpagoi, S. S. T. K., Aimone, A., Ansumana, R., Swaray, I., Gelband, H., Eikelboom, J. W., Jha, P., Bogoch, I. I., Bittaye, S. O., & Francis, E. (2024). *Adult malaria mortality during 2019 at Bo Government Hospital , Sierra Leone Gates Open Research*. <https://doi.org/doi.org/10.12688/gatesopenres.14396.2>
- Kuschnig, N., & Vashold, L. (2024). The economic impacts of malaria: past, present, and future. *Ecology and Control of Vector-Borne Diseases*, 8, 161 – 182. https://doi.org/10.3920/9789004688650_008
- Lacerda-Queiroz, N., Rodrigues, D. H., Vilela, M. C., Rachid, M. A., Soriani, F. M., Sousa, L. P., Campos, R. D. L., Quesniaux, V. F. J., Teixeira, M. M., & Teixeira, A. L. (2012). Platelet-activating factor receptor is essential for the development of experimental cerebral malaria. *American Journal of Pathology*, 180(1), 246–255. <https://doi.org/10.1016/j.ajpath.2011.09.038>
- Ladhani, S., Lowe, B., Cole, A. O., Kowuondo, K., & Newton, C. R. J. C. (2002). Changes in white blood cells and platelets in children with falciparum malaria : relationship to disease outcome.

British Journal of Haematology, June, 839–847. <https://doi.org/10.1046/j.1365-2141.2002.03904.x>

- Lalremruata, A., Jeyaraj, S., Engleitner, T., Joanny, F., Lang, A., B  lard, S., Ngoma, G. M., Ramharter, M., Kremsner, P. G., Mordm  ller, B., & Held, J. (2017). Species and genotype diversity of *Plasmodium* in malaria patients from Gabon analysed by next generation sequencing. *Malaria Journal*, 1–11. <https://doi.org/10.1186/s12936-017-2044-0>
- Lewis, S. M., & Kumari, S. (2000). *Guidelines on standart operating Procedures for Haematology* (second pri). WHO Regional Office For South -East Asia.
- Lyimo, E., Kulaya, N. B., Njotto, L., Kassam, N. A., Gesase, S., Malabeja, A., Liheluka, E. A., Mbwana, J. R., Baraka, V., Alifrangis, M., Kavishe, R. A., Lavstsen, T., Mmbando, B. P., Theander, T. G., Minja, D. T. R., Lusingu, J. P. A., & Wang, C. W. (2025). Changing *Plasmodium falciparum* malaria prevalence in two villages of northeastern Tanzania between 2003 and 2021 in relation to vectors, interventions and climatic factors. *Malaria Journal*, 24(1). <https://doi.org/10.1186/s12936-025-05311-y>
- Mala, W., Wilairatana, P., Milanez, G. D. J., Masangkay, F. R., Kotepui, K. U., & Kotepui, M. (2022). Evidence of and deaths from malaria and severe pneumonia co - infections in malaria - endemic areas: a systematic review and meta - analysis. *Scientific Reports*, 1–12. <https://doi.org/10.1038/s41598-022-22151-x>
- Maraka, M., Akala, H. M., Amolo, A. S., Juma, D., Omariba, D., Cheruiyot, A., Opot, B., Okudo, C. O., Mwakio, E., Chemwor, G., Juma, J. A., Okoth, R., Yeda, R., & Andagalu, B. (2020). A seven-year surveillance of epidemiology of malaria reveals travel and gender are the key drivers of dispersion of drug resistant genotypes in Kenya. *PeerJ*, 1–27. <https://doi.org/10.7717/peerj.8082>
- Marina, R. S., Manalu, H. S., Letelay, A. ., Rokhmad, M. ., & Isnani, T. (2024). Inovasi program pengendalian malaria menuju eliminasi malaria di Kabupaten Fakfak, Papua Barat. *ASPIRATOR - Journal of Vector-Borne Diseases Studies*.
- Merrick, C. J. (2017). *Plasmodium falciparum*. *Emerging Topics in Life Sciences*, 1(6), 517 – 523. <https://doi.org/10.1042/ETLS20170099>
- Milne, K. H., Ivens, A., Reid, A. J., & Lotkowska, M. E. (2020). Diverse outcomes of controlled human malaria infection originate from host-intrinsic immune variation and not var gene switching. *MedRxiv*. <https://doi.org/10.1101/2020.09.04.20188144>
- Modiano, D., Sirima, B. S., Konatk, A., Sanou, I., & Sawadogo, and A. (2001). Leucocytosis in severe malaria. *TRANSACTIONS OF THE ROYAL SOCIETY OF TROPICAL MEDICINE AND HYGIENE*, March 2000, 175–176.
- Mohammed, K., Salifu, M. G., Batung, E., Amoak, D., Avoka, V. A., Kansanga, M., & Luginaah, I. (2022). Spatial analysis of climatic factors and plasmodium falciparum malaria prevalence among children in Ghana. *Spatial and Spatio-Temporal Epidemiology*, 43. <https://doi.org/10.1016/j.sste.2022.100537>
- Munasinghe, T., Maheshwarkar, A. N., & Bhanot, K. (2020). Socioeconomic and geographic variations that impacts the spread of malaria. *CEUR Workshop Proceedings*, 2884. <https://www.scopus.com/inward/record.uri?eid=2-s2.0-85108835595&partnerID=40&md5=6457d3d32bb5d89ede78ad70242d8b08>
- Naqvi, S. W. A., Saeed, S., Rafique, A., Saeed, M. H., Khan, N., Khan, A., Ubaidullah, M., Farooq, M. U., Khan, H. A. H., Ahmad, R., Wajid, J., Baloch, M. K., Zaheer, A. E., & Rabbani, F. (2020). Prevalence and Distribution of Malaria By Sex, Age Groups and Species in Year 2019 in Suspected Malarial Population of District D.I.Khan, Pakistan. *Gomal Journal of Medical Sciences*, 18(4), 164–173. <https://doi.org/10.46903/gjms/18.04.938>
- Ojurongbe, O., Funwei, R. I., Snyder, T. J., Farid, I., Aziz, N., Li, Y., Falade, C. O., & Thomas, B. N. (2018). Genetic variants of tumor necrosis factor-   -308G/A (rs1800629) but not Toll-interacting proteins or vitamin D receptor genes enhances susceptibility and severity of malaria infection.

- Immunogenetics*, 70(2), 135–140. <https://doi.org/10.1007/s00251-017-1032-4>
- Okamgba, O. C., & Ifeanyichukwu, M. O. (2018). Variations in the leukocyte and cytokine profiles between placental and maternal circulation in pregnancy-associated malaria. *Research and Reports in Tropical Medicine*, 1–8. <https://doi.org/10.2147/RRTM.S137829>
- Ouvides, S. S., Dos Santos, D. S. A., Além, L. R., Rios-Santos, F., Fontes, C., & Damazo, A. S. (2015). Analysis of parasitological and haematological parameters and of CD4+ and CD8+ cell number in patients with *Plasmodium vivax* malaria. *Research Journal of Parasitology*, 10(1), 1–14. <https://doi.org/10.3923/jp.2015.1.14>
- Oyong, D. A., Loughland, J. R., Sheelanair, A., Andrew, D., Rivera, F. D. L., Piera, K. A., William, T., Grigg, M. J., Barber, B. E., Haque, A., Engwerda, C. R., McCarthy, J. S., Anstey, N. M., & Boyle, M. J. (2019). Loss of complement regulatory proteins on red blood cells in mild malarial anaemia and in *Plasmodium falciparum* induced blood-stage infection. *Malaria Journal*, 18(1), 1–12. <https://doi.org/10.1186/s12936-019-2962-0>
- Ozjoiofor, U. O., Bankole, O. O., Anene, N., Hassan, A. U., & Emaleku, and S. A. (2020). Changes in Haematological Parameters in *Plasmodium falciparum* Infected Changes in Haematological Parameters in *Plasmodium falciparum* Infected Malaria Patients in an Urban Slum of Lagos , Nigeria. *Asian Journal of Biochemistry, Genetics and Molecular Biology* 5(4):, October. <https://doi.org/10.9734/ajbgmb/2020/v5i430137>
- Permata, E., Purnama, I. K. E., & Purnomo, M. H. (2012). Klasifikasi Jenis dan Fase Parasit Malaria *Plasmodium Falciparum* dan *Plasmodium Vivax* Dalam Sel Darah Merah Menggunakan Support Vector Machine. *SETRUM*, 1(2), 1–8. <https://doi.org/10.36055/SETRUM.V1I2.475>
- Prah, D. A., Amoah, L. E., Gibbins, M. P., Bediako, Y., Cunningham, A. J., Awandare, G. A., & Hafalla, J. C. R. (2020). Comparison of leucocyte profiles between healthy children and those with asymptomatic and symptomatic *Plasmodium falciparum* infections. *Malaria Journal*, 1–12. <https://doi.org/10.1186/s12936-020-03435-x>
- Rozi, I. E., Permana, D. H., Syahrani, L., Asih, P. B. S., Zubaidah, S., Risandi, R., Wangsamuda, S., Dewayanti, F. K., Demetouw, M. R., Mabui, S., Robaha, M. M. F., Sumiwi, M. E., Bangs, M. J., Lobo, N. F., Hawley, W. A., & Syafruddin, D. (2024). Rapid entomological assessment in eight high malaria endemic regencies in Papua Province revealed the presence of indoor and outdoor malaria transmissions. *Scientific Reports*, 14(1). <https://doi.org/10.1038/s41598-024-64958-w>
- Sacomboio, E. N. M., Zua, S. D., Tchivango, A. T., Pululu, A. D., Caumba, A. C. D., Ntambo, N. B., Sebastião, C. S., Paixão, J. P., & Morais, J. (2024). Blood count changes in malaria patients according to blood groups (ABO / Rh) and sickle cell trait. *Malaria Journal*, 1–12. <https://doi.org/10.1186/s12936-024-04886-2>
- Salih, M. M., Eltahir, H. G., Abdallah, T. M., Elmahdi, T., & Hussan, A. (2018). Brief Original Article Haematological parameters , haemozoin-containing leukocytes in Sudanese children with severe *Plasmodium falciparum* malaria. *JIDC*, 12 (4)(November), 1–6. <https://doi.org/10.3855/jidc.9906>
- Sesanti, H., Hastuty, B., Herman, T. C., Pabarri, I., Randa, H. B., & Bisim, Y. S. (2021). DISTRIBUSI SPASIAL LARVA , KEPADATAN *Anopheles* sp DAN KASUS MALARIA DI KAMPUNG KIREN DISTRIK BONGGO KABUPATEN SARMI PENDAHULUAN Penyakit malaria adalah salah satu penyakit yang ditularkan oleh nyamuk *Anopheles* sp , dan hingga saat ini masih menjadi masala. *Keshatan Lingkungan*, 18(2), 71–80. <https://doi.org/10.31964/jkl.v18i2.300>
- Souza, M C, Padua, T. A., & Henriques, M. G. (2015). Endothelial-Leukocyte Interaction in Severe Malaria: Beyond the Brain. *Mediators of Inflammation*, 2015. <https://doi.org/10.1155/2015/168937>
- Souza, Mariana C., Padua, T. A., & Henriques, M. G. (2015). Endothelial-Leukocyte Interaction in Severe Malaria: Beyond the Brain. *Mediators of Inflammation*, 2015. <https://doi.org/10.1155/2015/168937>
- Sroyer, A., Mandowen, S. A., & Reba, F. (2022). Analisis Cluster Penyakit Malaria Provinsi Papua

- Menggunakan Metode Single Linkage Dan K-Means. *Jurnal Nasional Teknologi Dan Sistem Informasi*, 03(2021), 147–154.
- Storm, J., Camarda, G., Haley, M. J., Brough, D., Couper, K. N., & Craig, A. G. (2023). Plasmodium falciparum-infected erythrocyte co-culture with the monocyte cell line THP-1 does not trigger production of soluble factors reducing brain microvascular barrier function. *PLoS ONE*, 18(5 MAY). <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0285323>
- Trivedi, S., & Chakravarty, A. (2022). Neurological Complications of Malaria. *Current Neurology and Neuroscience Reports*, 499–513. <https://doi.org/10.1007/s11910-022-01214-6>
- Untari, N. S., Rahardjo, M., & Martini, M. (2024). ANALYSIS OF ENVIRONMENTAL RISK FACTORS ON MALARIA INCIDENCE. *Eduvest – Journal of Universal Studies Volume*, 4(04), 1622–1636.
- Van Wolfswinkel, M E, Langenberg, M. C. C., Wammes, L. J., Sauerwein, R. W., Koelewijn, R., Hermesen, C. C., Van Hellemond, J. J., & Van Genderen, P. J. (2017). Changes in total and differential leukocyte counts during the clinically silent liver phase in a controlled human malaria infection in malaria-naïve Dutch volunteers. *Malaria Journal*, 16(1). <https://doi.org/10.1186/s12936-017-2108-1>
- Van Wolfswinkel, Marlies E., Langenberg, M. C. C., Wammes, L. J., Sauerwein, R. W., Koelewijn, R., Hermesen, C. C., Van Hellemond, J. J., & Van Genderen, P. J. (2017). Changes in total and differential leukocyte counts during the clinically silent liver phase in a controlled human malaria infection in malaria-naïve Dutch volunteers. *Malaria Journal*, 16(1), 1–8. <https://doi.org/10.1186/s12936-017-2108-1>
- Villena, O. C., Arab, A., Lippi, C. A., Ryan, S. J., & Johnson, L. R. (2024). Influence of environmental, geographic, socio-demographic, and epidemiological factors on presence of malaria at the community level in two continents. *Scientific Reports*, 14(1). <https://doi.org/10.1038/s41598-024-67452-5>
- Wilson, K. D., Ochoa, L. F., Solomon, O. D., Pal, R., Cardona, S. M., Carpio, V. H., Keiser, P. H., Cardona, A. E., Vargas, G., & Stephens, R. (2018). Elimination of intravascular thrombi prevents early mortality and reduces gliosis in hyper-inflammatory experimental cerebral malaria. *Journal of Neuroinflammation*, 15(1). <https://doi.org/10.1186/s12974-018-1207-4>
- Wolfswinkel, Marlies E Van, Langenberg, M. C. C., Wammes, L. J., Sauerwein, R. W., Koelewijn, R., Hermesen, C. C., Hellemond, J. J. Van, & Genderen, P. J. Van. (2017). Changes in total and differential leukocyte counts during the clinically silent liver phase in a controlled human malaria infection in malaria - naïve Dutch volunteers. *Malaria Journal*, 16 (45), 1–8. <https://doi.org/10.1186/s12936-017-2108-1>
- Wolfswinkel, Marlies E Van, Vliegenthart-jongbloed, K., Melo, M. D. M., Wever, P. C., Mccall, M. B., Koelewijn, R., Hellemond, J. J. Van, & Genderen, P. J. Van. (2013). Predictive value of lymphocytopenia and the neutrophil-lymphocyte count ratio for severe imported malaria. *Malaria Journal*, 1–8. <https://doi.org/10.1186/1475-2875-12-101>
- Wynberg, E., Commons, R. J., & Humphreys, G. S. (2023). Variability in white blood cell count during uncomplicated malaria and implications for parasite density estimation: a WorldWide Antimalarial Resistance Network individual patient data meta - analysis. *Malaria Journal*, 1–16. <https://doi.org/10.1186/s12936-023-04583-6>
- Xu, Q.-L., Zhou, H.-R., Qian, M.-B., Wang, D.-Q., & Xiao, N. (2020). Research progress on economic burden of malaria; *Chinese Journal of Parasitology and Parasitic Diseases*, 38(6), 749 – 752. <https://doi.org/10.12140/j.issn.1000-7423.2020.06.012>