

Plasmodium cynomolgi: Ancaman Zoonotik Malaria Kedua Setelah Plasmodium knowlesi di Era Eliminasi Malaria di Indonesia

Sarwo Handayani¹, Rita Marleta Dewi¹

¹Pusat Penelitian dan Pengembangan Biomedis dan Teknologi Dasar Kesehatan,
Badan Penelitian dan Pengembangan Kesehatan, Kemenkes R.I
E-mail: menik25@gmail.com

Abstract

Zoonotic malaria is not a target of malaria elimination in Indonesia, however, since 2004 increasing zoonotic malaria cases in South East Asia especially for Plasmodium knowlesi and P. cynomolgi should be a big attention, especially for people who live around the forest or have forest-related work. This is a literature review figuring an epidemiology of P. knowlesi and P. cynomolgi and the possibility if that second species becomes a threat in Indonesia. Recently P. knowlesi cases have been found on macaca and also human in Indonesia, while for P. cynomolgi, is still infect only macaca. Concerning that Indonesia has a similar condition with the countries where P. cynomolgi cases were reported, therefore alertness, prevention and also control of malaria should be continuously carried out in line with the malaria elimination efforts.

Key words: Zoonotic Malaria, P. knowlesi, P. cynomolgi, Indonesia

Abstrak

Zoonotik malaria tidak termasuk dalam target eliminasi malaria di Indonesia, namun sejak tahun 2004 meningkatnya kasus zoonotik malaria di Asia Tenggara khususnya *Plasmodium knowlesi* dan *Plasmodium cynomolgi* perlu menjadi perhatian terutama bagi masyarakat yang bermukim di sekitar hutan atau mempunyai pekerjaan yang berkaitan dengan hutan. Artikel ini merupakan tinjauan pustaka yang mengulas tentang epidemiologi *P. knowlesi* dan *P. cynomolgi* dan kemungkinan apakah *P. cynomolgi* menjadi ancaman di Indonesia. Sampai saat ini kasus *P. knowlesi* telah ditemukan pada macaca dan manusia di Indonesia, sementara *P. cynomolgi* hanya ditemukan pada macaca dan belum ditemukan pada manusia. Mengingat Indonesia mempunyai kondisi yang serupa dengan wilayah dimana kasus *P. cynomolgi* pada manusia ditemukan, maka kewaspadaan, pencegahan dan pengendalian malaria perlu terus dilakukan sejalan dengan upaya eliminasi malaria.

Kata kunci : Zoonotik Malaria, *P. knowlesi*, *P. cynomolgi*, Indonesia

Pendahuluan

Malaria menjadi masalah kesehatan global, dengan kasus mencapai 219 juta dan kematian 435.000 orang pada tahun 2017.¹ *Plasmodium falciparum* dan *P. vivax* masih menjadi spesies dominan, namun dalam satu dekade belakangan ini telah dilaporkan adanya spesies lain yaitu *P. knowlesi* yang dinyatakan sebagai Plasmodium kelima yang dapat menginfeksi manusia, selain *P. falciparum*, *P. vivax*, *P. malariae* dan *P. ovale*.²

Kasus *P. knowlesi* banyak dilaporkan di Asia Tenggara, khususnya di Malaysia.³⁻⁷ Selain *P. knowlesi*, ternyata di Malaysia juga dilaporkan untuk pertama kali, kasus zoonotik baru yaitu *P.*

cynomolgi pada tahun 2014.⁸ Menyusul kemudian laporan kasus yang sama di Kamboja pada tahun 2017⁹ dan Denmark pada tahun 2019.¹⁰

Indonesia merupakan daerah endemis malaria, untuk eliminasi malaria ditargetkan dicapai pada tahun 2030 untuk seluruh (514) kabupaten/kota, seperti yang tertuang dalam Keputusan Menteri Kesehatan no 293/Menkes/SK/IV/2009.¹¹ Sampai bulan Juli 2019, dilaporkan sebanyak 290 (56,4%) kabupaten/kota telah mendapat sertifikat eliminasi malaria.¹² Suatu daerah dinyatakan bebas malaria apabila kasus penularan setempat (indigenous) tidak ditemukan lagi¹¹, terutama kasus *P. falciparum*, *P. vivax* dan *P. malariae* dan *P. ovale*. Akan tetapi

dengan ditemukannya kasus *P. knowlesi* di Asia Tenggara termasuk di Indonesia,¹⁵⁻¹⁸ dan kasus *P. cynomolgi* di Malaysia⁸ dan Kamboja⁹, menunjukkan kemungkinan meningkatnya kasus malaria zoonotik. Artikel ini merupakan studi pustaka, melalui penelusuran literatur yang diterbitkan maupun yang belum diterbitkan, yang diperoleh secara online ataupun dari perpustakaan, yang membahas tentang *P. knowlesi* dan *P. cynomolgi* terkait dengan epidemiologi, kasus pada macaca dan manusia, manifestasi klinis dan kemungkinan *P. cynomolgi* menjadi ancaman setelah *P. knowlesi* di Indonesia di era eliminasi malaria. Hal ini mengingat bahwa Indonesia merupakan negara tropis dan banyak terdapat hutan dengan populasi monyet yang tinggi. Dekatnya interaksi antara monyet dengan masyarakat yang tinggal di sekitar hutan perlunya kewaspadaan penularan malaria dari monyet ke manusia.¹⁷

Epidemiologi *P. knowlesi*

Secara alami *P. knowlesi* menginfeksi monyet ekor panjang (*Macaca fascicularis*), monyet ekor pendek (*M. nemestrina*), dan monyet daun (*Presbytis melalophus*)¹⁷, akan tetapi di Taiwan *P. knowlesi* juga menginfeksi *M. cyclopes*.¹⁸ Infeksi *P. knowlesi* pada manusia pertama kali terjadi di Malaysia pada tahun 1965, kemudian menyusul laporan kasus yang sama di beberapa negara di Asia Tenggara, seperti Malaysia³⁻⁷, Singapura,¹⁹ Thailand,^{20,21} Filipina,^{22,23} Laos²⁴ dan Indonesia.¹⁵⁻¹⁸ Infeksi *P. knowlesi* pada manusia di Indonesia dilaporkan terus meningkat baik jumlah kasus maupun lokasinya seperti di Aceh, Jambi, Kalimantan Selatan, Kalimantan Tengah, Kalimantan Timur, dan Sumatera Utara.²⁶ Di luar Asia Tenggara, kasus *P. knowlesi* biasanya sebagai kasus impor karena yang bersangkutan pernah singgah atau tinggal di negara dimana kasus *P. knowlesi* pernah ditemukan, seperti kasus yang ditemukan

di Belanda,¹⁹ Spanyol,²⁰ Swedia,²¹ Amerika Serikat,²² Jerman²⁹ dan Jepang.³⁰ Sampai saat ini transmisi *P. knowlesi* secara alami dari manusia ke manusia belum terjadi. Transmisi dari monyet ke manusia terjadi karena perantara gigitan nyamuk *Leucosphyrus* group sebagai vektor, dan di Sarawak Malaysia, *Anopheles latens* merupakan vektor dominan untuk transmisi *P. knowlesi*.³¹ Selain itu dilaporkan pula bahwa *An. Vagus*, *An. Sinensis*, *An. b. introlatus*, *An. maculatus*, *An. kochi*, *An. b. balabacensis* dan *An. quadrimaculatus* juga dapat bertindak sebagai vektor.³²

Morfologi *P. knowlesi* pada stadium trofozoit muda menyerupai *P. falciparum*, namun pada stadium skizon seringkali menyerupai *P. malariae* sehingga secara mikroskopis sulit untuk dibedakan. Oleh karena itu diagnosis *P. knowlesi* harus dikonfirmasi dengan pemeriksaan lain yaitu pemeriksaan molekuler (*Polymerase Chain Reaction/ PCR*).³³ Dalam siklus hidupnya, *P. knowlesi* juga mempunyai siklus eritrosit yang paling singkat dibandingkan dengan Plasmodium lainnya yaitu 24 jam, dan dapat menyerang seluruh umur eritrosit sehingga bila tidak terdiagnosis dan segera diobati maka jumlah parasit dapat meningkat dengan tajam dalam waktu yang singkat dan menyebabkan malaria berat.^{33,34} Manifestasi klinis infeksi *P. knowlesi* pada manusia bervariasi, mulai dari demam yang tidak spesifik sampai malaria berat bahkan dapat menyebabkan kematian. Tingkat keparahan infeksi ini tergantung pada faktor dari manusia dan juga virulensi parasit.³⁵ Berdasarkan laporan dari beberapa negara, parasit *P. knowlesi* masih sensitif terhadap obat antimalaria antara lain klorokuin. Tidak adanya stadium hipnosoid pada *P. knowlesi* menyebabkan tidak adanya kasus relaps³⁶

Epidemiologi *P. cynomolgi*

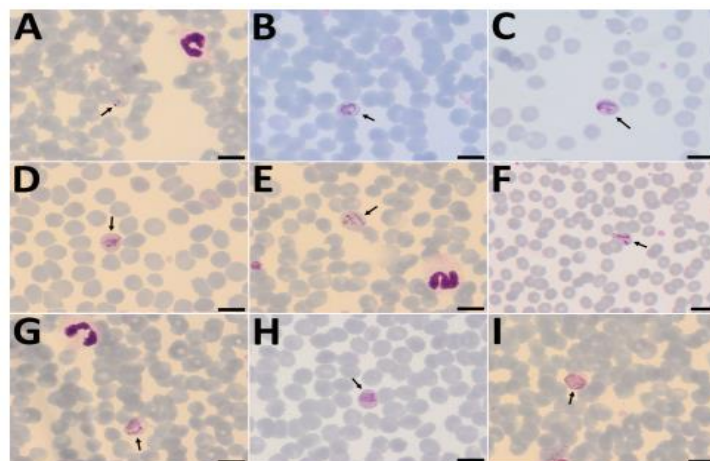
Selain *P. knowlesi*, ternyata parasit malaria lain yang bersifat zoonotik yaitu *P. cynomolgi* juga menjadi perhatian saat ini,

yaitu sejak dilaporkan kasus tersebut pertama kali pada manusia di wilayah Semenanjung Malaysia pada tahun 2014.⁸ Menyusul kemudian laporan kasus yang sama di tempat lain, seperti Sarawak, Malaysia, Kamboja. dan Denmark.^{9,10,37}

Parasit *P.cynomolgi* pertama kali ditemukan oleh Mayer pada tahun 1907, pada seekor monyet *Macaca irus* (*M. fascicularis*, *M. cynomolgus*, *crab-eating macaque*, *Kra macaque*) yang berasal dari Jawa dan dibawa ke Jerman. Deskripsinya secara lengkap kemudian dilanjutkan oleh H W Mulligan pada tahun 1935, sekaligus menyimpannya sebagai strain laboratorium untuk pertama kali. *P. cynomolgi* yang merupakan kelompok *P.vivax* biasanya digunakan sebagai parasit model untuk *P. vivax*, karena memiliki sifat karakteristik yang serupa,^{36,38} yaitu mempunyai fase dorman di liver dan menginfeksi sel darah merah muda (retikulosit).^{36,39} Namun pernyataan yang kedua ini tidak sesuai dengan hasil penelitian sebelumnya oleh Rhodain dan Lassman tahun 1939, yang menunjukkan bahwa *P. cynomolgi* tidak hanya menginfeksi retikulosit seperti halnya *P. vivax*, meskipun subspecies dari *P. cynomolgi* tersebut tidak disebutkan.³⁸ Selain itu juga karena keterbatasan dari *P.*

vivax yang sampai saat ini masih sulit untuk dikembangkan di laboratorium terutama untuk jangka waktu panjang.⁴⁰

Siklus hidup semua spesies Plasmodium yang menyebabkan malaria pada dasarnya sama, yaitu terdiri dari fase seksual diikuti oleh sporogoni pada nyamuk *Anopheles* dan fase aseksual termasuk skizogoni eritrositik dan preeritrositik pada inang (manusia ataupun primata lainnya). Secara morfologi, *P. cynomolgi* hampir sama dengan *P. vivax*, yaitu pada stadium trophozoit lanjut (*growing trophozoite*) sel darah merah yang terinfeksi mengalami perbesaran disertai timbulnya butir-butir “Shuffner” dan pigmentasi. Sitoplasma parasit ini menunjukkan bentuk amuboid disertai pigmen berwarna coklat kekuningan yang tersebar di sekitar sitoplasma. Trophozoit yang matang menghasilkan 14-20 merozoit, dengan rata-rata 16 merozoit.³⁸ Siklus aseksual berlangsung selama 48 jam dan masa inkubasi terjadi antara 7-16 hari dengan rata-rata 9,8 hari. Adanya stadium hipnozoid menyebabkan *P. cynomolgi* dapat kambuh atau relaps seperti *P. vivax*.^{8,41,1} Secara mikroskopis morfologi *P. cynomolgi* tampak seperti pada Gambar 1.



Gambar 1. Morfologi *P. cynomolgi* pada beberapa stadium (A. Trophozoit Muda, B-G. Trophozoit Sedang Berkembang, H. Trophozoit yang Hampir Matang dan I. Mikrogamet) (gambar ditampilkan dengan seijin penulis)¹⁰

Selain gambaran mikroskopis yang menyerupai *P. vivax*, pemeriksaan secara molekuler menunjukkan bahwa variasi genetik *P. cynomolgi* sangat luas. Pemeriksaan dengan marker *microsatellite* pada 20 isolat *P. cynomolgi* baik strain laboratorium maupun dari lapangan di daerah Sarawak menunjukkan bahwa variasi genetik *P. cynomolgi* sangat banyak, terutama strain dari laboratorium dibandingkan strain yang diperoleh dari lapangan.³¹

Nyamuk anopheles bertindak sebagai vektor *P. cynomolgi* sangat beragam. Secara eksperimental dilaporkan beberapa spesies nyamuk yang dapat bertindak sebagai vektor *P. cynomolgi* antara lain *An. annularis*, *An. balabacensis*, *An. barbirostris*, *An. maculatus*, *An. subpictus*, *An. sundaicus*, *An. peditaeniatus*³³ yang semua ada dan merupakan vektor malaria yang potensial di Indonesia.⁴²⁻⁴⁴

Infeksi *P. cynomolgi* pada macaca

Plasmodium cynomolgi pada Macaca banyak ditemukan di beberapa negara di Asia Tenggara antara lain; India, Indonesia, Malaysia, Sri Lanka, Pakistan, Kamboja, Laos, Singapura dan Taiwan.^{38,45,46} Di Indonesia, publikasi terkait kasus *P. cynomolgi* pada macaca sangat terbatas. Adanya infeksi *P. cynomolgi* pada monyet dan orangutan di Indonesia pernah dilaporkan oleh Reid pada tahun 2006, selain terinfeksi oleh plasmodium yang lain yaitu *P. pitheci*, *P. silvaticum* dan *P. vivax*. Orangutan dapat sebagai reservoir dari salah satu malaria yang menginfeksi manusia dan juga macaca.⁴² Namun pernyataan tersebut kemudian dibantah oleh Singh dan Divis tahun 2009 yang menyatakan bahwa orangutan bukan merupakan inang *P. cynomolgi*. Analisis sekuen menunjukkan bahwa untuk memastikan orangutan sebagai inang dari *P. cynomolgi* diperlukan lebih banyak gen yang diperiksa, selain gen small sub unit RNA (*ssuRNA*).⁴³

Penelitian lain oleh Salwati tahun 2017, melaporkan hasil pemeriksaan *zoonotic*

malaria pada 53 monyet (*M. fascicularis*, *N. nemestrina* dan *Presbytis* spp) yang berasal dari provinsi Jambi dan Kepulauan Riau. Secara mikroskopis ditemukan 38 (72%) monyet terinfeksi oleh *Plasmodium* spp, dan dengan teknik PCR didapatkan 23 (60%) diantaranya terinfeksi oleh *P. cynomolgi*, baik sebagai infeksi tunggal maupun campuran *P. cynomolgi* dengan *Plasmodium* spp lainnya.¹⁴ Selain di Jambi, monyet yang berasal dari daerah Sumatra Utara dan Pulau Bintan juga diketahui terinfeksi oleh *P. cynomolgi*. Infeksi ditemukan pada 74% dari 70 sampel monyet yang diperiksa. Lebih dari 90% diantaranya merupakan infeksi tunggal *P. cynomolgi*, sisanya merupakan infeksi campuran 2 jenis *Plasmodium* spp (4%) dan 3 jenis *Plasmodium* spp (1%).⁴⁵ Berdasarkan persentase multi infeksi dengan *P. cynomolgi*, monyet dari Jambi dan Kepulauan Riau mempunyai persentase multi infeksi yang lebih tinggi (31%)¹⁶ dibandingkan dengan yang ditemukan di Sumatra Utara dan Pulau Bintan (18%). Tabel 1 menunjukkan hasil identifikasi *P. cynomolgi* dari wilayah Indonesia yang pernah dilaporkan.

Infeksi *P. cynomolgi* pada manusia

Pada awalnya *P. cynomolgi* hanya menginfeksi macaca terutama di Asia. Infeksi pada manusia jarang sekali terjadi, walaupun pernah dilaporkan adanya transmisi *P. cynomolgi* secara tidak sengaja pada seorang pekerja laboratorium. Dengan morfologi yang hampir sama, pekerja tersebut diduga terinfeksi *P. vivax*. Setelah dilakukan penelitian dengan menggigitkan nyamuk yang mengandung *P. cynomolgi* pada seorang sukarelawan, beberapa saat kemudian ternyata sukarelawan tersebut dinyatakan positif terinfeksi oleh *P. cynomolgi*.⁴⁴ Hal serupa terjadi pada seorang pekerja wanita dari laboratorium lain yang bekerja dengan macaca yang terinfeksi *P. cynomolgi*.⁴² Hal ini menunjukkan bahwa sebenarnya *P. cynomolgi* dapat menginfeksi manusia,

terutama yang pernah kontak dengan Macaca yang terinfeksi atau mereka yang

tinggal dekat atau sekitar hutan.³⁶

Tabel 1. Identifikasi *P. cynomolgi* pada Macaca dan Orangutan yang berasal dari beberapa Provinsi di Indonesia^{16,37,41,45}

No	Jenis monyet	Asal	Jenis pemeriksaan	Jumlah diperiksa	Temuan <i>P. cynomolgi</i>	Referensi
1	Orang utan	Kalimantan Tengah	<i>Nested PCR</i> dan sekuensing	86	24 positif <i>Plasmodium (P. cynomolgi, menyerupai P. cynomolgi, P. inui dan P. vivax)</i>	Reid MJC dkk, 2006
2	Orang utan	NA	Analisis sekuen	NA	Perlu lebih dari satu gen untuk memastikan orang utan sebagai hospes <i>P. cynomolgi</i>	Singh B et al, 2009 yang membantah pernyataan Reid MJC dkk, 2006
3	<i>M. fascicularis</i> <i>M. nemestrina</i> <i>Presbytis sp</i>	Jambi dan Kepulauan Riau	<i>Nested PCR</i>	32 4 2	17 (53%) 4 (100%) 2 (100%)	Salwati E dkk, 2017
4	<i>M. fascicularis</i> <i>M. fascicularis</i>	Sumatra Utara Pulau Bintan	<i>Nested PCR</i>	50 20	48 (96%) 13 (65%)	Zhang X dkk, 2016
5	<i>M. fascicularis</i>	Kalimantan Selatan	<i>Nested PCR</i>	77	16 (23,4%)	Ompusunggu dkk2014
6	<i>M. fascicularis</i>	Kalimantan Tengah	<i>Nested PCR</i>	33	2 (6,1%)	Ompusunggu dkk2014

Ket: NA= tidak ada keterangan

Secara alami, infeksi *P. cynomolgi* pada manusia pertama kali dilaporkan oleh Ta *et al* pada tahun 2014 di Trengganu Malaysia. Infeksi ditemukan pada seorang wanita umur 39 tahun, tinggal di daerah bebas malaria dan tidak mempunyai riwayat pernah menderita malaria atau bepergian ke daerah endemis malaria. Pasien tersebut menderita demam dengan intensitas ringan-sedang dengan interval 24 jam, disertai dengan menggigil dan batuk. Secara mikroskopis, pasien tersebut awalnya didiagnosa terinfeksi *P. malariae/P. knowlesi* atau *P. vivax*, namun dengan pemeriksaan lanjutan yaitu dengan teknik PCR dan *sequencing* ternyata disebabkan oleh infeksi *P. cynomolgi*.⁸

Kasus *P. cynomolgi* juga ditemukan di Sarawak, Malaysia pada pemeriksaan 332 spesimen darah pasien malaria. Ditemukan sebanyak 5 pasien yang terinfeksi campuran *P. cynomolgi* dan *P. knowlesi*,

namun densitas *P. cynomolgi* sangat rendah dibandingkan dengan densitas *P. knowlesi*, sehingga seringkali tidak terdeteksi dengan pemeriksaan mikroskopis. Sedangkan 327 spesimen lainnya terinfeksi oleh *P. falciparum, P. vivax, P. malariae, P. ovale* dan *P. knowlesi* baik sebagai infeksi tunggal maupun campuran.³⁷

Di luar Malaysia, kasus *P. cynomolgi* berikutnya dilaporkan di Kamboja, melalui survei malaria pada 5.422 penduduk umur 6 bulan - 65 tahun pada tahun 2013-2016. Berbeda dengan kasus *P. cynomolgi* yang ditemukan di Malaysia, 11 penduduk ditemukan terinfeksi oleh *P. cynomolgi* dan 2 orang lainnya terinfeksi oleh campuran *P. cynomolgi* dan *P. vivax* meskipun tidak menunjukkan gejala malaria. Nilai rata-rata densitas parasit dari *P. cynomolgi* adalah 3.604 parasit/mL. Bila dilihat dari tipe gen *dihydrofolate reductase*, maka semua *P. cynomolgi* yang

ditemukan termasuk tipe *wild*.⁹ Kasus *P. cynomolgi* terbaru dilaporkan pada seorang wisatawan wanita Denmark, umur 37 tahun, setelah berkunjung selama 6 minggu ke negara Malaysia dan Thailand, termasuk bermalam di wilayah hutan, pada bulan Agustus dan September 2018.¹⁰ Di Indonesia, sampai saat ini belum dilaporkan adanya penduduk yang terinfeksi oleh *P. cynomolgi*.

Ancaman *P. cynomolgi* di Indonesia?

Indonesia merupakan salah satu negara endemis malaria, terutama Indonesia bagian Timur. Saat ini baru 56% kabupaten/kota yang bebas malaria dan secara bertahap seluruh wilayah di Indonesia diharapkan akan bebas malaria pada tahun 2030.^{1,2} Eliminasi malaria merupakan upaya untuk menghentikan penularan malaria setempat dalam satu wilayah geografi tertentu. Meskipun masih mungkin ditemukan kasus malaria, namun bukan berasal dari wilayah tersebut, sehingga dianggap sebagai kasus import¹¹ atau sebagai kasus zoonotik malaria.

Indonesia merupakan negara kepulauan, namun separuh daratan Indonesia berupa hutan. Dengan meningkatnya perkembangan ekonomi dan kebutuhan hidup seperti pemukiman, pekerjaan, wisata dan tingginya mobilitas, maka pemukiman penduduk mulai bergeser dan mendekati wilayah hutan. Hutan Indonesia juga kaya akan satwa primata antara lain macaca, yang merupakan salah satu hospes reservoir malaria dan berpotensi sebagai zoonotik malaria. Dengan ditemukannya kasus *P. knowlesi* pada manusia di beberapa negara Asia Tenggara termasuk Indonesia⁴⁻¹⁸ dan *P. cynomolgi* di Malaysia dan Kamboja,⁸⁻¹⁰ serta kemungkinan malaria zoonotik lainnya seperti *P. inui*, maka perlu menjadi kewaspadaan bersama.

Infeksi *P. cynomolgi* dilaporkan tidak menimbulkan gejala klinis yang berat dan menyebabkan kematian, bahkan di Kamboja ditemukan pada penduduk yang tidak memiliki gejala malaria,⁹ sehingga

tidak terdeteksi dengan cepat. Meskipun infeksi *P. cynomolgi* belum ditemukan pada manusia di Indonesia, namun beberapa penelitian menunjukkan adanya infeksi *P. cynomolgi* pada macaca.^{14,45} Sebanyak 25 spesies nyamuk sebagai vektor malaria telah dilaporkan di Indonesia⁴³ dan beberapa diantaranya potensial secara alami maupun eksperimental dapat menularkan *P. cynomolgi*.

Meskipun sampai saat ini belum dilaporkan adanya penularan *P. cynomolgi* dari manusia ke manusia,⁴⁷ namun kewaspadaan perlu dilakukan oleh masyarakat terutama yang tinggal, bekerja atau wisata di sekitar wilayah hutan, atau yang memelihara hewan primata yang berpotensi menularkan zoonotik malaria. Upaya masyarakat setempat untuk menghindari gigitan nyamuk agar tetap dilaksanakan. Walaupun suatu daerah atau kabupaten/kota telah dinyatakan bebas malaria (mendapat sertifikat eliminasi), namun kemampuan petugas kesehatan untuk identifikasi malaria secara mikroskopis perlu dipertahankan, terutama pada fasilitas pelayanan kesehatan (Fasyankes) yang berada dekat hutan. Peran bersama antara petugas kesehatan, instansi terkait, dan masyarakat perlu ditingkatkan untuk mencegah penularan malaria termasuk zoonotik malaria, sehingga eliminasi malaria di Indonesia dapat tercapai. Adanya stadium hipnozoit pada *P. cynomolgi*, memungkinkan terjadinya relaps pada penderita dan hal ini merupakan tantangan tersendiri dalam diagnosa dan pengobatan malaria.

Kesimpulan

Dalam upaya eliminasi malaria, meningkatnya zoonotik malaria yaitu *P. knowlesi* dan *P. cynomolgi* di Asia Tenggara, perlu menjadi perhatian. Meskipun infeksi *P. cynomolgi* hanya ditemukan pada macaca di Indonesia dan belum ditemukan pada manusia, namun mengingat banyaknya nyamuk vektor dan mobilitas serta interaksi penduduk

dengan macaca di sekitar hutan yang semakin tinggi perlu menjadi kewaspadaan bersama, termasuk kemungkinan munculnya malaria zoonotik lainnya. Surveilans dan diagnosis yang tepat perlu ditegakkan sejalan dengan upaya eliminasi malaria mengingat sebagian besar kasus yang ditemukan tidak menunjukkan gejala klinis malaria dan secara mikroskopis *P. cynomolgi* menyerupai *P. vivax*.

Daftar rujukan

1. WHO. Malaria report 2018. 2018.
2. White NJ. Plasmodium knowlesi: The Fifth Human Malaria Parasite. Clin Infect Dis [Internet]. 2008;46(2):172–3. Available from: <https://academic.oup.com/cid/article-lookup/doi/10.1086/524889>
3. Singh B, Bobogare A, Cox-Singh J, Snounou G, Abdullah MS, Rahman HA. A genus- and species-specific nested polymerase chain reaction malaria detection assay for epidemiologic studies. Am J Trop Med Hyg. 1999;60(4):687–92.
4. Singh B, Lee Kim S, Asmad M, Anand R, Sunita SGS, Janet C-S, et al. A large focus of naturally acquired Plasmodium knowlesi infections in human beings. Lancet [Internet]. 2004;363(9414):1017–24. Available from: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0140673604158364>
5. Lau TY, Joveen-Neoh WF, Chong KL. High Incidence of Plasmodium knowlesi Infection in the Interior Division of Sabah, Malaysian Borneo. Int J Biosci Biochem Bioinforma. 2011;1(2):163–7.
6. Yusof R, Lau YL, Mahmud R, Fong MY, Jelip J, Ngian HU, et al. High proportion of knowlesi malaria in recent malaria cases in Malaysia. Malar J. 2014;13(1):1–9.
7. Vythilingam I, Noorazian YM, Huat TC, Jiram AI, Yusri YM, Azahari AH, et al. Plasmodium knowlesi in humans, macaques and mosquitoes in peninsular Malaysia. Parasites and Vectors. 2008;1(1):1–10.
8. Ta TH, Hisam S, Lanza M, Jiram AI, Ismail N, Rubio JM. First case of a naturally acquired human infection with Plasmodium cynomolgi. Malar J. 2014;13(1):1–7.
9. Imwong M, Madmanee W, Suwannasin K, Kunasol C, Peto TJ, Tripura R, et al. Asymptomatic natural human infections with the simian malaria parasites plasmodium cynomolgi and plasmodium knowlesi. J Infect Dis. 2019;219(5):695–702.
10. Hartmeyer GN, Stensvold CR, Fabricius T, Marmolin ES, Hoegh S V., Nielsen H V., et al. Plasmodium cynomolgi as Cause of Malaria in Tourist to Southeast Asia, 2018. Emerg Infect Dis. 2019;25(10).
11. Kementerian Kesehatan Republik Indonesia. Kepmenkes no 293/Menkes/SK/IV/2009 tentang Eliminasi Malaria di Indonesia. 2014. 36 p.
12. Yuswar Y. Kebijakan dan evaluasi pencapaian eliminasi malaria. 2019 p. disampaikan pada pertemuan FNGM, Bekasi 31 Juli-3.
13. Ompusunggu S, Dewi RM, Yuliawaty R, Sihite A, Ekowatiningsih R, Siswantoro H, et al. Penemuan Baru Plasmodium knowlesi pada Manusia di Kalimantan Tengah. Bul Penelit Kesehat. 2015;73812(2):63–76.
14. Salwati E, Handayani S, Dewi RM. Kasus Baru Plasmodium knowlesi pada Manusia di Jambi. Biotek Medisiana. 2017;6(1):39–51.
15. Lubis IND, Wijaya H, Lubis M, Lubis CP, Divis PCS, Beshir KB, et al. Contribution of plasmodium knowlesi to multispecies human Malaria infections in North Sumatera, Indonesia. J Infect Dis. 2017;215(7):1148–55.
16. Setiadi W, Sudoyo H, Trimarsanto H, Sihite BA, Saragih RJ, Juliawaty R, et al. A zoonotic human infection with simian malaria, Plasmodium knowlesi, in Central Kalimantan, Indonesia. Malar J. 2016;15(1):1–6.
17. Ompusunggu S. Malaria Hutan di Provinsi Kalimantan Tengah dan Kalimantan Selatan Indonesia Tahun 2013. Ekol Kesehat. 2015;14:145–56.
18. Lee K, Divis PCS, Zakaria SK, Matusop A, Julin RA, David J, et al. Plasmodium knowlesi : Reservoir Hosts and Tracking the Emergence in Humans and Macaques. 2011;7(4).
19. Baird JK. Malaria zoonoses. Travel Med Infect Dis [Internet]. 2009;7(5):269–77. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.tmaid.2009.06.004>
20. Lee YCA, Tang CS, Ang LW, Han HK, James L, Goh KT. Epidemiological characteristics of imported and locally-acquired malaria in Singapore. Ann Acad Med Singapore. 2009;38(10):840–9.
21. Jongwutiwes S, Putaporntip C, Iwasaki T, Sata

- T, Study T. Naturally Acquired knowlesi Malaria in Human, Thailand. *Emerg Infect Dis*. 2004;10(12):2211–3.
22. Putaporntip C, Hongsrimuang T, Seethamchai S, Kobasa T, Limkittikul K, Cui L, et al. Differential Prevalence of *Plasmodium* Infections and Cryptic *Plasmodium knowlesi* Malaria in Humans in Thailand. *J Infect Dis* [Internet]. 2009;199(8):1143–50. Available from: <https://academic.oup.com/jid/article-lookup/doi/10.1086/597414>
 23. Luchavez F, Espino P, Curameng P, Espina R, Bell D, Chiodini P, et al. Human infections with *Plasmodium knowlesi*, the Philippines. *Emerg Infect Dis* [Internet]. 2008;14(5):811–3. Available from: <http://www.embase.com/search/results?subaction=viewrecord&from=export&id=L351838650%0Ahttp://www.cdc.gov/eid/content/14/5/pdfs/811.pdf>
 24. Fornace KM, Herman LS, Abidin TR, Chua TH, Daim S, Lorenzo PJ, et al. Exposure and infection to *Plasmodium knowlesi* in case study communities in Northern Sabah, Malaysia and Palawan, The Philippines. *PLoS Negl Trop Dis*. 2018;12(6):1–16.
 25. Iwagami M, Nakatsu M, Khattignavong P, Soundala P, Lorphachan L, Keomalaphet S, et al. First case of human infection with *Plasmodium knowlesi* in Laos. *PLoS Negl Trop Dis*. 2018;12(3):5–9.
 26. Omposunggu S. Studi Epidemiologi *Plasmodium knowlesi* di Kalimantan Tengah dan Kalimantan Selatan: Infeksi pada Kera. 2014.
 27. Van Hellemond JJ, Rutten M, Koelewijn R, Zeeman AM, Verweij JJ, Wismans PJ, et al. Human *Plasmodium knowlesi* infection detected by rapid diagnostic tests for malaria. *Emerg Infect Dis*. 2009;15(9):1478–80.
 28. Babady NE, Sloan LM, Rosenblatt JE, Pritt BS. Short report: Detection of *Plasmodium knowlesi* by real-time polymerase chain reaction. *Am J Trop Med Hyg*. 2009;81(3):516–8.
 29. Bronner U, Divis PCS, Färnert A, Singh B. Swedish traveller with *Plasmodium knowlesi* malaria after visiting Malaysian Borneo. *Malar J*. 2009;8(1):1–5.
 30. Teal AE, Madison-antenucci S. Simian malaria in a U.S. traveler - New York, 2008. *Morb Mortal Wkly Rep*. 2009;58(9):229–33.
 31. Orth H, Jensen BO, Holtfreter MC, Kocheril SJ, Mallach S, MacKenzie C, et al. *Plasmodium knowlesi* infection imported to Germany, January 2013. *Eurosurveillance*. 2013;18(40):4–6.
 32. Tanizaki R, Ujiie M, Kato Y, Iwagami M, Hashimoto A, Kutsuna S, et al. First case of *Plasmodium knowlesi* infection in a Japanese traveller returning from Malaysia. *Malar J*. 2013;12(1):128–31.
 33. Vythilingam I, Tan CH, Asmad M, Chan ST, Lee KS, Singh B. Natural transmission of *Plasmodium knowlesi* to humans by *Anopheles latens* in Sarawak, Malaysia. *Trans R Soc Trop Med Hyg*. 2006;100(11):1087–8.
 34. G. Robert Coatney, William E. Collins, McWilson Warren and PGC. *The Primate Malariae*. National Institutes of Health, Bethesda, Md. 1971. 366 p.
 35. Region WWP. *Informal Consultation on The Public Health Importance of Plasmodium knowlesi*. 2011.
 36. Fong I. *Emerging Zoonoses, Emerging Infectious Diseases of the 21st Century*. In Springer International Publishing AG; 2017. p. 173–88.
 37. Millar SB, Cox-Singh J. Human infections with *Plasmodium knowlesi*-zoonotic malaria. *Clin Microbiol Infect* [Internet]. 2015;21(7):640–8. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.cmi.2015.03.017>
 38. Singh B, Daneshvar C. Human infections and detection of *plasmodium knowlesi*. *Clin Microbiol Rev*. 2013;26(2):165–84.
 39. Cogswell FB. The hypnozoite and relapse in primate malaria. *Clin Microbiol Rev*. 1992;5(1):26–35.
 40. Singh B, Kadir KA, Hu TH, Raja TN, Mohamad DS, Lin LW, et al. Naturally acquired human infections with the simian malaria parasite, *Plasmodium cynomolgi*, in Sarawak, Malaysian Borneo. *Int J Infect Dis*. 2018;73:68.
 41. Eyles DE. The Species of Simian Malaria: Taxonomy, Morphology, Life Cycle, and Geographical Distribution of the Monkey Species. *J Parasitol*. 1963;49(6):866.
 42. Bermúdez M, Moreno-Pérez DA, Arévalo-Pinzón G, Curtidor H, Patarroyo MA. *Plasmodium vivax* in vitro continuous culture: The spoke in the wheel. *Malar J* [Internet]. 2018;17(1):1–12. Available from: <https://doi.org/10.1186/s12936-018-2456-5>
 43. Elyazar IRF, Sinka ME, Gething PW, Tarmidzi

- SN, Surya A, Kusriastuti R, et al. The distribution and bionomics of Anopheles malaria vector mosquitoes in Indonesia [Internet]. 1st ed. Vol. 83, Advances in Parasitology. Elsevier Ltd.; 2013. 173-266 p. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/B978-0-12-407705-8.00003-3>
44. Garjito TA, Widiastuti U, Mujiyono M, Prihatin MT, Widiarti W, Setyaningsih R, et al. Genetic homogeneity of Anopheles maculatus in Indonesia and origin of a novel species present in Central Java. Parasites and Vectors [Internet]. 2019;12(1):1–11. Available from: <https://doi.org/10.1186/s13071-019-3598-1>
45. Sutton PL, Luo Z, Divis PCS, Friedrich VK, Conway DJ, Singh B, et al. Characterizing the genetic diversity of the monkey malaria parasite Plasmodium cynomolgi. Infect Genet Evol [Internet]. 2016;40:243–52. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.meegid.2016.03.009>
46. Kosaisavee V, Suwanarusk R, Chua ACY, Kyle DE, Malleret B, Zhang R, et al. Strict tropism for CD71+/CD234+ human reticulocytes limits the zoonotic potential of Plasmodium cynomolgi. Blood. 2017;130(11):1357–63.
47. Sabbatani, S; Fiorino, S; Manfredi R. The emerging of the fifth malaria parasite (Plasmodium knowlesi). A public health concern ? Braz Infect Dis. 2010;14(3):299–309.