Journal of Pharmacy Vol. 8 No. 1: 1 - 7
p-ISSN : 2302-7436; e-ISSN : 2656-8950
DOI: https://doi.org/10.37013/jf.v1i8.73

Ancaman Zoonosis : Infeksi *Plasmodium knowlesi* pada Manusia

Zoonotic Threat: Plasmodium knowlesi Infection in Humans

Dewi Saroh[1*)], Dwi Haryatmi[2]
dewisaroh27@gmail.com
[1,2]Program Study D-III Analis Kesehatan, STIKES Nasional

Abstrak

Plasmodium knowlesi merupakan salah satu protozoa darah yang dapat menyebabkan penyakit malaria. *P. knowlesi* pada awalnya hanya menginfeksi monyet ekor panjang, namun saat ini dapat menyebabkan zoonosis dan menginfeksi manusia. *P. knowlesi* dapat menginfeksi tubuh manusia secara tunggal ataupun *mix-infection* dengan parasit lain. Tulisan ini bertujuan untuk memberikan review terkait morfologi, prevalensi, diagnosis, dan pengobatan dari infeksi *P. knowlesi*. Hasil dari review didapatkan bahwa diagnosis *P. knowlesi* dapat ditegakkan dengan pemeriksaan PCR karena diagnosis secara mikroskopis dapat menimbulkan *mis-identification* sehingga menyebabkan kesalahan dalam diagnosis. Penularan *P. knowlesi* ke manusia dapat terjadi melalui gigitan nyamuk *Anopheles Leucosphyrus Group.* Prevalensi *P. knowlesi* hingga saat ini banyak ditemukan di wilayah Asia Tenggara khususnya di Malaysia. Pengobatan malaria akibat *P. knowlesi* tanpa komplikasi dapat diberikan dengan terapi ACT atau dengan kombinasi klorokuin dan primakuin.

Keywords: *P. knowlesi,* prevalensi, faktor resiko, diagnosis, zoonosis.

Abstract

Plasmodium knowlesi is one of the blood protozoa that can cause malaria. P. knowlesi initially only infected long-tailed macaques, but now it can cause zoonoses and infect humans. P. knowlesi can infect human body singly or mix infection with other parasites. This paper aims to provide a review of the morphology, prevalence, diagnosis, and treatment of P. knowlesi infections. The results of the review found that diagnosis of P. knowlesi can be established by PCR examination because diagnosis by microscopic can cause misidentification and lead to errors in diagnosis. Transmission of P. knowlesi to humans can occur through the bite of Anopheles Leucosphyrus Group mosquito. The prevalence of P. knowlesi to date has been found in the Southeast Asian region specifically in Malaysia. Treatment of malaria due to P. knowlesi without complications can be given with ACT therapy or with a combination of chloroquine and primaquine.

Keywords: *P. knowlesi, prevalence, risk factor, diagnosis, zoonosis.*

Pendahuluan

Plasmodium sp. merupakan salah satu jenis protozoa darah yang dapat menyebabkan malaria, baik malaria pada manusia maupun malaria pada hewan. Pada tahun 2004 dan sebelumnya, malaria pada manusia hanya disebabkan oleh empat jenis spesies saja yaitu *Plasmodium falciparum*, *Plasmodium vivax*, *Plasmodium ovale*, dan *Plasmodium malariae*. Namun pada akhir tahun 2004 tercatat adanya kasus infeksi *Plasmodium knowlesi* pada manusia (Siner et al., 2017 dan Baird, 2009). *P. knowlesi* merupakan salah satu spesies *Plasmodium* sp. yang dapat menyebabkan infeksi malaria pada primata. Spesies primata yang dapat menjadi host bagi *P. knowlesi* diantaranya yaitu M*acaca fascicularis*, *Macaca nemestrina*, dan *Macaca leonine*. Sedangkan vektor infeksi tersebut yaitu dari nyamuk *Anopheles Leucosphyrus Group* (Zaw and Lin, 2019).

Infeksi *P. knowlesi* memiliki spektrum yang luas dan dapat menimbulkan infeksi yang fatal, meskipun demikian infeksi *P. knowlesi* bersifat asymptomatis dan submikroskopis pada semua kelompok umur. *P. knowlesi* pertama kali menginfeksi pada manusia terjadi di Serawak Malaysia dan saat ini kasus infeksi *P. knowlesi* telah tercatat di wilayah Asia Tenggara diantaranya yaitu Malaysia, Thailand, Philiphina, Singapura, Myanmar, Cambodia, Laos, Vietnam, Pulau Andaman dan Nicobar India dan Indonesia (Siner et al., 2017; Lubis et al., 2017; dan Moyes et al., 2014). Di negara Indonesia kasus *P. knowlesi* pernah ditemukan di Kalimantan, Aceh, dan Borneo. Hingga saat ini meskipun telah ditemukan kasus *P. knowlesi* di Indonesia, tetapi belum banyak dilakukan penelitian terkait kasus tersebut. Saat ini penyakit akibat zoonosis lebih dikenal dengan penyakit yang berbahaya karena sulit untuk dikendalikan dan system pengendaliannya harus mencakup dua hospes yaitu pada manusia dan hewan. Selain itu zoonosis juga sangat ditakuti karena dapat menyebabkan kematian dan kerugian ekonomi yang sangat besar (Baraniah, 2005). Mengingat bahaya dari infeksi zoonosis dan banyaknya ditemukan kasus baru *P. knowlesi* maka penulis tertarik untuk membuat review dengan tujuan menjelaskan lebih detail mengenai morfologi, siklus hidup, prevalensi, diagnosis, co-infeksi *P. knowlesi*, faktor resiko, dan pengobatannya.

Metode Penelitian

Tulisan ini merupakan hasil dari abstraksi dan sintesis terkait *P. knowlesi* yang diperoleh dari berbagai sumber, seperti buku, jurnal dalam negeri maupun luar negeri, dan dari web page. Pencarian informasi tersebut menggunakan kata kunci *P. knowlesi*, prevalensi *P. knowlesi*, faktor resiko *P. knowlesi*, dan zoonosis *P. knowlesi*.

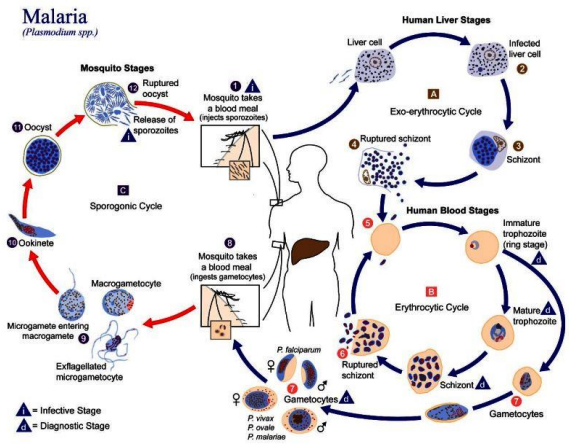
Pembahasan

Morfologi *Plasmodium knowlesi*

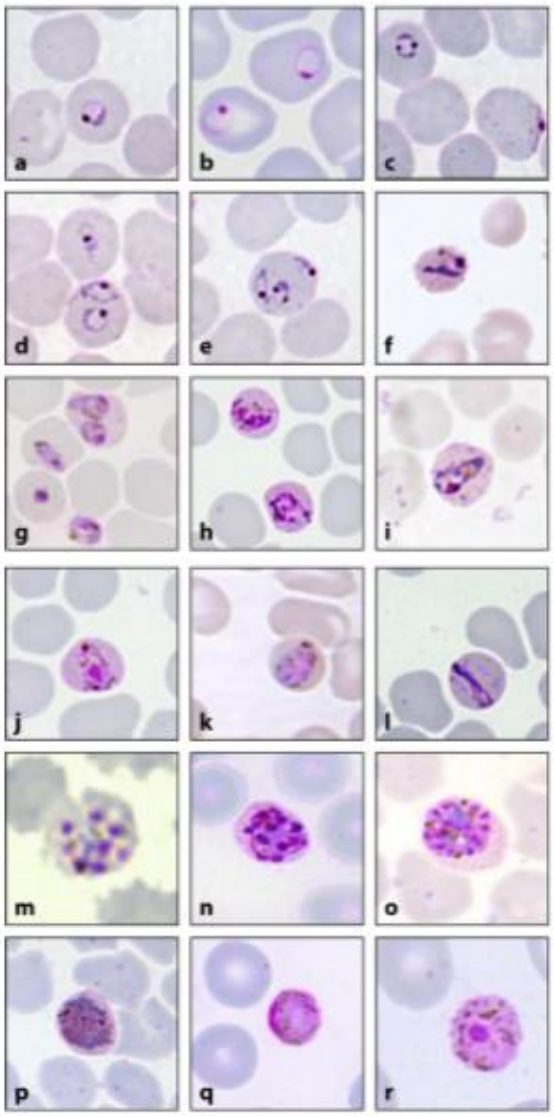
P. knowlesi termasuk dalam filum Protozoa, Subfilum Apicomplexa, Kelas Sporozoa, dan Genus Plasmodium (Zaman, 1997). Morfologi dari *P. knowlesi* terdiri atas sporozoit, merozoit, tropozoid, skizon, dan gametosit. Gambaran morfologi pada tiap stadium dari *P. knowlesi* memiliki kesamaan dengan *P. falciparum* dan *P. malariae* (Siner et al., 2017 dan Lubis et al., 2017). Pada stadium merozoit (stadium ring) *P. knowlesi* memiliki morfologi yang sama seperti *P. falciparum* yang ditandai dengan ditemukannya titik kromatin ganda, infeksi *multiple* per eritrosit, dan tidak adanya pembesaran sel darah merah yang terinfeksi. Sedangkan pada stadium tropozoit *P. knowlesi* memiliki morfologi yang sama seperti *P. malariae* yaitu bentuk tropozoit seperti pita. Persamaan morfologi tersebutlah yang menjadi kelemahan dalam identifikasi dan diagnosis malaria akibat *P. knowlesi*. Selain itu pada kasus *P. knowlesi* gejala demam muncul per 27 jam meskipun parasitemia rendah dan tidak terdeteksi secara mikroskopis (Piera et al., 2017 dan Paisal & Indriyati, 2014).

Siklus Hidup *Plasmodium knowlesi*

Siklus hidup dari semua parasit pada malaria pada umumnya sama, terdiri dari dua fase yaitu fase seksual yang terjadi pada nyamuk (sporogoni) dan fase aseksual yang terjadi pada manusia (skizogoni).



Gambar 1. Siklus hidup *Plasmodium* sp. secara umum (CDC, 2018)



Gambar 1. Morfologi *P. knowlesi* dilihat secara mikroskopis (Cox-Singh, 2008 dan Lee et al. 2009)

Infeksi *Plasmodium* sp. dimulai saat terjadinya gigitan nyamuk *Anopheles* sp. betina yang terinfeksi *Plasmodium* sp. Sporozoit yang dibawa oleh nyamuk selanjutnya akan memasuki hepatosit dan terjadilah fase aseksual (skizon jaringan) membentuk skizon pra-eritrositik. Pada stadium skizon pra-eritrositik ini tidak menimbulkan gejala apapun. Stadium selanjutnya yaitu lepasnya merozoit ke dalam aliran darah dan menembus eritrosit, pada stadium ini disebut juga dengan periode pra-paten dengan masa inkubasi sekitar 12 hari untuk *P. falciparum* dan *P. knowlesi*, 14 hari untuk *P. vivax* dan *P. ovale*, serta 30 hari untuk *P. malariae*. Selanjutnya merozoit berkembang hingga stadium skizon darah dan kemudian skizon tersebut akan pecah dan melepaskan merozoit untuk menginfeksi eritrosit yang baru. Pada fase ini ditandai dengan munculnya demam yang persisten (24 jam untuk *P. knowlesi*, 48 jam untuk *P. falciparum*, *P. vivax*, *P. ovale*, dan 72 jam untuk *P. malariae*). Selain munculnya demam, juga terjadi pelepasan sitokin dari makrofag sehingga menimbulkan peningktan suhu tubuh. Merozoite yang tidak menginfeksi eritrosit akan berkembang menjadi gametosit yang siap untuk dihisap oleh nyamuk untuk melanjutkan fase seksual (CDC, 2018 dan Ministri of Health Malaysia, 2013).

Prevalensi dan Faktor Resiko *Plasmodium knowlesi*

Prevalensi *P. knowlesi* berbeda-beda pada setiap negara endemik. Prevalesi *P. knowlesi* paling tinggi terjadi di negara Malaysia, yang mana di negara tersebut kasus *P. knowlesi* pada manusia pertama kali ditemukan. Hingga saat ini kasus *P. knowlesi* masih banyak ditemukan di Malaysia khususnya di Malaysia Borneo dan Peninsular Malaysia. Hal tersebut berhubungan dengan geografis daerah tersebut yang sebagian besar berupa hutan hujan tropis (Singh et al., 2004). Prevalensi *P. knowlesi* berdasarkan usia dari berbagai penelitian menunjukkan bahwa infeksi *P. knowlesi* lebih banyak terjadi pada orang dewasa. Hal ini dikarenakan pada orang dewasa banyak melakukan aktivitas di daerah dekat hutan ataupun banyak aktivitas yang dilakukan malam hari diluar rumah sehingga mendapatkan paparan dan kontak langsung lebih banyak (Piera et al., 2017 dan Grigg et al., 2017). Penularan secara langsung dari manusia ke manusia hingga saat ini belum dilaporkan.

Diagnosis *Plasmodium knowlesi*

Diagnosis malaria dapat dilakukan dengan pemeriksaan *gold standart* yaitu pemeriksaan mikroskopis. Pemeriksaan secara mikroskopis dapat dilakukan dengan dua cara yaitu perhitungan per seribu eritrosit untuk pemeriksaan apusan darah tipis dan perhitungan per dua ratus leukosit untuk pemeriksaan apusan darah tebal.

Pemeriksaan mikroskopis pada apusan darah tipis menurut Harijanto (2000).

$$Derajat\ Parasitemia = \frac{Jumlah\ eritrosit\ terinfeksi}{1000\ eritrosit} x\ 100\%$$

Tabel 1. Prevalensi *P. knowlesi*

Penulis	Tahun	Lokasi	Subyek	Jumlah Sampel	Prevalensi *P. knowlesi*			Faktor Resiko
					Total (%)	Usia (tahun)	Jenis Kelamin	
Singh et al.	2004	Kapit, Sarawak Malaysia Borneo	Pasien	208	*Pk*. 58	Dewasa (>15 tahun)	L : 67 P : 33	Penebang hutan, Petani, Perburuan
Vythilingam et al.	2008	Peninsular Malaysia	Pasien	111	*Pk*. 69,37	-	-	-
Putaporntip et al.	2009	Thailand	Pasien	1874	*Co-Pk*. 0,57	1–81 tahun	L : 8 P : 2	-
Pongvongsa et al.	2018	Perbatasan Laos dan Vietnam	Masyarakat	130	*Co-Pk*. 9,23	≤ 5 : 7 6 – 14 : 4 ≥ 15 : 1	L : 7 F : 5	-
Sermwittayawong et al.	2012	Thailand & Myanmar	Pasien	419	*Pk*. 0,48	45 : 1 30 : 1	L : 2	Petani perkebunan, nelayan
Marchand et al.	2011	Vietnam Selatan	Pekerja Hutan	549	ACD : 15 CSS : 51	Semua umur	ACD L : 8 P : 5 CSS L : 12 P : 7	Masyarakat yang hidup di dekat hutan
Siner et al.	2017	Betong, Sarawak Malaysia Borneo	Penduduk rumah panjang	555	*Pk*. 0,37	Dewasa	L : 267 P : 288	Petani, Nelayan, Pekerja Kebun
Lubis et al.	2017	Sumatera Utara, Indonesia (Batubara, Langkat, Nias Selatan)	Pasien	3731 Batubara : 1270 Langkat : 544 Nias Selatan : 1917	*Pk*. 6,80	< 5 : 28 5 – 14 : 96 > 15 : 130	L : 125 P : 129	-
Piera et al.	2017	Sabah, Malaysia	Pasien	73	*Pk*. 69,4	Dewasa	L : 38 P : 12	-
Grigg et al.	2017	Sabah, Malaysia	Pasien	320	*Pk*. 71,5	Dewasa (≥ 15 : 208)	L : 174 P : 55	Petani, pekerja kelapa sawit, penebang hutan, kontak langsung dengan monyet, *travel overnight*.

Journal of Pharmacy Vol. 8 No. 1: 1 - 7
p-ISSN : 2302-7436; e-ISSN : 2656-8950
DOI: https://doi.org/10.37013/jf.v1i8.73

Tabel 2. Diagnosis *P. Knowlesi*

Penulis	Tahun	Lokasi	Subyek	Jumlah Sampel	Diagnosis	Metode Diagnosis	Sampel Positif	
							Mikrokopis	Molekuler
Singh et al.	2004	Kapit, Serawak Malaysia	Pasien	208	Mikroskopis Molekuler	Apusan tebal dan apus tipis (Giemsa) Nested PCR	*Pf* : 25 *Pm* : 141 *Pv* : 42	*Pk* : 120
Vythilingam et al.	2008	Peninsular Malaysia	Pasien	111	Mikroskopis Molekuler	Apusan tebal dan apus tipis (Giemsa) Nested PCR	*Pf* : 6 *Pv* : 9 *Pm* : 93 *Pf* + *Pm* : 1 *Pm* + *Pv* : 2	*Pk*. 77
Putaporntip et al.	2009	Thailand	Pasien	1874	Mikroskopis Molekuler	Apus tebal dan apus tipis (Giemsa) Nested PCR	*Pf* : 679 *Pv* : 1013 *Pm* : 3 *Po* : 0 *Pf* + *Pv* : 8 (-) : 48	*Pk* : 10
Pongvongsa et al.	2018	Perbatasan Laos dan Vietnam	Masyarakat	130	Molekuler	PCR	-	*Pv* + *Pk* : 5 *Pf* + *Pv* + *Pk* : 7
Sermwittayawong et al.	2012	Thailand & Myanmar	Pasien	419	Mikroskopis Molekuler	Apus tebal dan apus tipis (Giemsa) Nested PCR	Thailand *Pf* : 69 *Pv* : 102 Myanmar *Pf* : 121 *Pv* : 123 *Pf* + *Pv* : 4	*Pk* : 2
Marchand et al.	2011	Vietnam Selatan	Pekerja Hutan	549	Mikroskopis Molekuler	Apus tebal dan apus tipis Nested PCR	Total : 121 *Pf* : 94	*Pk* : 32
Lubis et al.	2017	Sumatera Utara, Indonesia (Batubara, Langkat, Nias Selatan)	Pasien	3731 Batubara : 1270 Langkat : 544 Nias Selatan : 1917	Mikroskopis Molekuler	Apus tebal dan apus tipis Nested PCR	Batubara : 117 Langkat : 98 Nias Selatan : 397	Batubara : 320 Langkat : 182 Nias Selatan : 667
Piera et al.	2017	Sabah, Malaysia	Pasien	73	LAMP Assay	-	LAMP Assay → *Pk*. 50	

Pemeriksaan mikroskopis pada apusan darah tebal menurut WHO (2010).

$$\textit{Parasit per mikroliter darah } (\mu L) = \frac{\textit{Jumlah parasit x 8000}}{\textit{200 leukosit}}$$

Apabila dalam 200 leukosit ditemukan parasit kurang dari 99 parasit, maka dilanjutkan perhitungan per 500 leukosit. Tetapi apabila dalam 200 leukosit telah ditemukan 100 atau lebih parasit maka perhitungan yang dilakukan hanya sampai per 200 leukosit (WHO, 2010)

Diagnosis *P. knowlesi* dengan pemeriksaan mikroskopis, banyak ditemukan terjadi *mis-identification* sehingga menyebabkan kesalahan dalam diagnosis. Pemeriksaan imunokromatografi *rapid diagnostic tests* (RDTs) untuk *P. knowlesi* memiliki sensitivitas yang sangat rendah. RDTs yang ada hanya dapat digunakan untuk diagnosis *P. falciparum* dan *P. vivax*, sehingga bila dilakukan pemeriksaan RDTs dapat menimbulkan *cross-reactive*. Pemeriksaan yang saat ini sensitive dan spesifik

untuk diagnosis *P. knowlesi* yaitu dengan pemeriksaan PCR. Pemeriksaan PCR ini tidak *feasible* bila digunakan pada daerah endemik dan pemeriksaan PCR ini juga membutuhkan waktu yang lama untuk penegakan diagnosis (Piere et al., 2017).

Pengobatan *Plasmodium knowlesi*

Pengobatan malaria akibat *P. knowlesi* tanpa komplikasi dapat diberikan dengan terapi ACT (kecuali pada ibu hamil tri semester pertama) atau dengan klorokuin. Sedangkan untuk pengobatan pada daerah yang resisten terhadap klorokuin dapat diberikan ACT saja (WHO, 2015). Studi yang telah dilakukan oleh Singh et al. (2004) di wilayah Kapit, Serawak Malaysia menyatakan bahwa pasien yang positif infeksi *P. knowlesi* diberikan pengobatan dengan kombinasi klorokuin dan primakuin.

Dosis pengobatan yang diberikan disesuaikan dengan keparahan dan tingkat parasitemianya. Penelitian lain yang dilakukan di Thailand, pasien yang mengalami *mix-infection* Pv+Pk diberikan pengobatan klorokuin dan primakuin, sedangkan pasien yang positif *mix-infection* Pf-Pk diberikan pengobatan dengan meflokuin dan artesunate (Putaporntip et al., 2009).

Kesimpulan

P. knowlesi merupakan salah satu protozoa darah yang dapat menyebabkan penyakit malaria pada monyet ekor panjang. Infeksi dari protozoa ini dapat terjadi melalui gigitan nyamuk *Anopheles Leucosphyrus Group*. *P. knowlesi* saat ini dapat menyebabkan zoonosis dan menginfeksi manusia. Prevalensi zoonosis dari infeksi ini banyak terjadi di wilayah Asia Tenggara yang secara geografis terdapat hutan hujan tropis karena pada daerah tersebut banyak populasi monyet ekor panjang. Faktor resiko dari infeksi ini yaitu petani dan pekerja kebun yang sering keluar masuk hutan atau masyarakat yang hidup didekat hutan. Diagnosis dapat dilakukan dengan pemeriksaan PCR dan pengobatan dapat diberikan dengan ACT atau kombinasi klorokuin dan primakuin.

References

Baird J. Kevin., 2009. Malaria Zoonoses. *Travel Medicine and Infectious Disease* 7 : 269 – 277.

Baraniah M. A., 2005. Peranan karantina hewan dalam mencegah dan menangkal penyakit zoonosis. *Lokakarya Nasional Penyakit Zoonosis*. Pusat Karantina Hewan.

CDC., 2018. Malaria. https://www.cdc.gov/malaria/about/biology/. Diakses pada tanggal 28 Agustus 2019 Jam 15.29.

Cox-Singh J, Singh B., 2008. Knowlesi malaria : newly emergent and of public health importance? *Trends Parasitol*. 24 : 406-410.

Grigg M.J., Cox J., William T., Jelip J., Fornace K.M., Brock P.M., Seidlein L.V., Barber B.E., Anstey N.M., Yeo T.W., Drakeley C.J., 2017. Individual-level factors associated with the risk of acquiring human Plasmodium knowlesi malaria in Malaysia: a case control study. *Lancet Planet Health* 1(3).

Harijanto P. N., 2000. *Malaria Epidemiologi, Patogenesis, Manifestasi Klinis, dan Penanganan*. Jakarta : ECG.

Lee K.S., Cox-Singh J., Singh B., 2009. Morphological features and differential counts of Plasmodium knowlesi parasites in naturally acquired human infections. *Malaria Journal*. 8 (73).

Lubis I. N. D., Wijaya H., Lubis M., Lubis C. P., Divis P. C. S., Beshir K. B., dan Sutherland C. J., 2017. Contribution of Plasmodium knowlesi to multispecies human malaria infection in North Sumatera, Indonesia. *The Journal of Infectious Diseases* 215 : 1148 – 1155.

Marchand R. P., Culleton R., Maeno Y., Quang N. T., Nakazawa S., 2011. Co-infection of Plasmodium knowlesi, P. falciparum, and P. vivax among humans and Anopheles dirus mosquitoes, Southern Vietnam. *Emerging Infectious Diseases*. 17 (7) : 1232 – 1239.

Ministri Of Health Malaysia., 2013. *Management Guidelines Of Malaria In Malaysia*.

Moyes C. L., Henry A. J., Golding N., Huang Z., Singh B., Baird J. K., Newton P. N., Huffman M., Duda K. A., Drakeley C. J., Elyazar I. R. F., Anstey N. M., Chen Q., Zommers Z., Bhatt S., Gething P. W., dan Hay S. I., 2014. Defining the geographical range of the Plasmodium knowlesi reservoir. *PLOS Neglected Tropical Diseases* 8 (3).

Paisal dan Indriyati L., 2014. Gambaran Plasmodium knowlesi pada manusi. *Jurnal Buski* 10 (2) : 87-94.

Piera K. A., Aziz A., William T., Bell D., Gonzalez I. J., Barber B. E., Anstey N. M., Grigg M. J., 2017. Detection of Plasmodium knowlesi, P. falciparum and P. vivax using loop-mediated isothermal amplification (LAMP) in a co-endemic area in Malaysia. *Malaria Journal* 16 (29).

Pongvongsa T., Culleton R., Ha H., Thanh L., Phongmany P., Marchand R. P., Kawai S., Moji K., Nakazawa S., Maeno Y., 2018. Human infectious with Plasmodium knowlesi on the Laos-Vietnam border. *Tropical Medicine and Health*. 46 (33).

Putaporntip C., Hongsrimuang T., Seethamchai S., Kobasa T., Limtkittikul K., Cui L., Jongwutiwes S., 2009. Differential prevalence of Plasmodium infections and cryptic Plasmodium knowlesi malaria in human in Thailand. *The Journal of Infectious Disease*. 199 : 1143-1150.

Sermwittayawong N., Singh B., Nishibuchi M., Sawangjaroen N., Vuddhakul V., 2012. Human Plasmodium knowlesi infection in Ranong province, southwestern border of Thailand. *Malaria Journal*. 11 (36).

Siner A., Liew S., Kadir K. A., Mohamad D. S. A., Thomas F. K., Zulkarnaen M., and Singh B., 2017. Absence of Plasmodium inui and Plasmodium cynomolgi, but detection of Plasmodium knowlesi and Plasmodium vivax infection in asymptomatic humans in the Betong division of Sarawak Malaysian Borneo. *Malaria Journal* 16 (416).

Singh B., Sung L. K., Matusp A., Radhakrishnan A., Shamsul S. SG., Cox-Singh J., Thomas A., Conway D. J., 2004. A large focus of naturaaly acquired Plasmodium knowlesi infections in human beings. *The Lancet*. 363 (9414) : 1017 – 1024.

Vythilingam I., NoorAzian Y. M., Huat T. C., Jiran A. I., Yusri Y. M., Azahari A. H., NorParina I., NoorRain A., LokmanHakim S., 2008. Plasmodium knowlesi in human, macaques, and mosquitoes in peninsular Malaysia. *Parasites & Vectors*. 1 (26).

WHO., 2010. *Basic Malaria Microscopy 2nd ed.* Geneva : WHO Press.

WHO., 2015. *Guidelines for the treatment of malaria 3th ed.* Geneva : WHO Press

Zaman, Viqar., 1997. *Atlas Parasitologi Kedokteran*. Jakarta : Hipokrates.

Zaw M. T., Lin Z., 2019. Human Plasmodium knowlesi infections in South-East Asian countries. *Journal of Microbiology, Immunology, dan Inceftion*.