

Hubungan Antara Usia dan Jenis Plasmodium Terhadap Kadar Hemoglobin Penderita Malaria di Wilayah Kerja Puskesmas Hanura Kabupaten Pesawaran

Arinda Stefani¹, Betta Kurniawan², Waluyo Rudiyanto³

¹Mahasiswa, Fakultas Kedokteran, Universitas Lampung

²Bagian Parasitologi, Fakultas Kedokteran, Universitas Lampung

³Bagian Histologi, Fakultas Kedokteran, Universitas Lampung

Abstrak

Malaria merupakan penyakit dengan angka morbiditas dan mortalitas yang masih tinggi yang disebabkan oleh infeksi *Plasmodium sp.* Plasmodium yang masuk dalam tubuh akan mendegradasi hemoglobin dan menyebabkan eritrosit lisis yang dapat berdampak pada terjadinya penurunan kadar hemoglobin. Penurunan kadar hemoglobin dipengaruhi jenis Plasmodium dan usia. Tujuan penelitian ini yaitu mengetahui hubungan antara usia dan jenis Plasmodium terhadap kadar hemoglobin penderita malaria di wilayah kerja Puskesmas Hanura Kabupaten Pesawaran. Penelitian ini merupakan penelitian analitik observasi dengan desain penelitian *cross sectional*. Subjek pada penelitian ini berjumlah 30 orang penderita malaria dan diambil dengan metode *consecutive sampling*. Dilakukan pengambilan darah perifer pada subjek penelitian untuk membuat apusan darah tipis. Selanjutnya data diolah dengan *software* pengolahan data dengan uji *independent sample T-test* pada variabel jenis Plasmodium dan uji *one way ANOVA* pada variabel umur dengan tingkat kemaknaan 95% ($\alpha=0,05$). Hasil penelitian ini didapatkan bahwa jumlah pasien dengan kadar hemoglobin rendah banyak terjadi pada balita. Seiring bertambahnya usia jumlahnya menurun, namun akan meningkat kembali setelah usia lanjut. Pasien yang terinfeksi oleh *Plasmodium falciparum* memiliki rerata kadar hemoglobin yang lebih rendah dibandingkan pasien yang terinfeksi *Plasmodium vivax*. Berdasarkan uji statistik *one way ANOVA* didapatkan nilai $p=0,01$ dan uji statistik *independent T-test* didapatkan nilai $p=0,026$. Disimpulkan bahwa terdapat hubungan usia dan jenis Plasmodium terhadap kadar hemoglobin penderita malaria di wilayah kerja Puskesmas Hanura.

Kata kunci: Kadar Hemoglobin, Plasmodium, Usia

Relationship Between Age and Type of Plasmodium on Hemoglobin Levels in Malaria Patients in Hanura Public Health Working Area Pesawaran Regency

Abstract

Malaria is a disease with high morbidity and mortality caused by infection *Plasmodium sp.* Plasmodium which enters body will degrade hemoglobin and cause erythrocyte lysis which can result in a decrease hemoglobin levels. Decreased hemoglobin levels are influenced by the type of Plasmodium and age. The purpose of this study was to find out the relationship between age and type of Plasmodium on hemoglobin levels in malaria patients in Hanura Public Health Working Area Pesawaran Regency. This research is an observational analytic study with a cross sectional research design. The subjects in this study are 30 malaria sufferers and taken by consecutive sampling method. Peripheral blood collection was carried out on the subject to make thin blood smears. Furthermore, the data is processed with software by the independent sample T-test on the Plasmodium type variable and one way ANOVA test on the age variable with a significance level of 95% ($\alpha = 0.05$). The results of this study found that number of patients with low hemoglobin levels occurs mostly in infants. As you get older the number decreases, but will increase again after old age. Patients infected with *Plasmodium falciparum* have lower hemoglobin levels than infected with *Plasmodium vivax*. Based on the one way ANOVA statistical test, the value of $p = 0.01$ and the independent T-test statistical value of $p = 0.026$. It was concluded that there was relationship between age and type of Plasmodium to hemoglobin levels in malaria patients in Hanura Public Health Working Area Pesawaran Regency.

Keywords: Age, Hemoglobin Level, Plasmodium

Korespondensi: Arinda Stefani, alamat Jl. Siwo Ratu Puri Mutiara Blok M No.1 Gedung Meneng Rajabasa Bandar Lampung, HP 082162378494, HP 082162378494, e-mail arindastefani@gmail.com.

Pendahuluan

Malaria merupakan penyakit dengan angka morbiditas dan mortalitas yang masih tinggi yang disebabkan oleh infeksi *Plasmodium sp.* Persebaran malaria secara global terjadi di 91 negara, terutama di daerah

tropis dan subtropis seperti Asia Tenggara.¹ Indonesia merupakan salah satu negara di Asia Tenggara dengan insiden dan prevalensi malaria yang tinggi.² Di Indonesia terdapat beberapa provinsi yang memiliki *Annual Parasite Incidence (API)* di atas rata-rata

nasional, salah satunya adalah Provinsi Lampung.³ Pada tahun 2015, terdapat 26.722 kasus malaria terjadi di Lampung dengan angka kesakitan malaria tertinggi terjadi di Kabupaten Pesawaran, tepatnya di wilayah kerja Puskesmas Hanura.^{4,5}

Malaria disebabkan oleh 5 spesies dari genus Plasmodium, yaitu: *Plasmodium falciparum*, *Plasmodium vivax*, *Plasmodium ovale*, *Plasmodium malariae*, dan *Plasmodium knowlesi*.⁶ Siklus hidup *Plasmodium sp.* dimulai ketika manusia tergigit oleh nyamuk Anopheles dan mengeluarkan sporozoit. Sporozoit akan masuk dalam hati dan berubah menjadi skizon. Skizon akan pecah, mengeluarkan merozoit dan mulai untuk menginfeksi eritrosit. Pada siklus eritrosit, *Plasmodium sp.* akan mendegradasi hemoglobin dan menyebabkan perubahan bentuk dari eritrosit yang diinvasinya sehingga memicu *spleen* atau limpa untuk menghancurkan eritrosit yang akan berdampak pada terjadinya penurunan kadar hemoglobin.⁷ Penurunan kadar hemoglobin dapat dipengaruhi oleh jenis *Plasmodium sp.* yang menginfeksi karena setiap *Plasmodium sp.* memiliki karakteristik yang berbeda dalam menginfeksi eritrosit.⁸ Penurunan kadar hemoglobin akan terlihat jelas pada pasien malaria yang disebabkan oleh *Plasmodium falciparum* dibandingkan yang disebabkan oleh *Plasmodium vivax*, *Plasmodium ovale*, dan *Plasmodium malariae* karena *Plasmodium falciparum* dapat menginfeksi eritrosit berbagai usia.⁹

Penurunan kadar hemoglobin rentan terjadi pada kelompok usia tertentu, seperti balita, anak, lansia, ibu hamil, dan ibu menyusui. Prevalensi penurunan kadar hemoglobin sampai menyebabkan anemia pada penyakit malaria akan lebih sering terjadi pada yang berusia ≤ 5 tahun, yaitu sebesar 35,7% dan pada usia 6 – 40 tahun hanya sebesar 8%. Penurunan kadar hemoglobin akibat infeksi Plasmodium puncaknya hanya akan terjadi sampai usia 11 tahun dan kemudian menurun seiring bertambahnya usia.¹⁰

Berdasarkan permasalahan tersebut di atas, maka dilakukan penelitian untuk mengetahui hubungan antara usia dan jenis Plasmodium terhadap kadar hemoglobin penderita malaria di wilayah kerja Puskesmas Hanura Kabupaten Pesawaran.

Metode

Penelitian ini menggunakan metode analitik observasi dengan desain penelitian *cross sectional*. Penelitian dilakukan di Laboratorium Puskesmas Hanura pada bulan September hingga November 2018. Populasi dalam penelitian ini adalah semua penderita malaria yang berada di wilayah kerja Puskesmas Hanura. Besar sampel ditentukan dengan rumus analitik korelatif dan didapatkan jumlah sampel sebanyak 30 sampel. Teknik pengambilan sampel menggunakan metode *consecutive sampling*. Variabel bebas pada penelitian ini adalah usia dan jenis Plasmodium dalam skala kategorik, sedangkan variabel terikatnya adalah kadar hemoglobin dalam skala numerik.

Kriteria inklusi penelitian ini yaitu, bersedia menjadi responden penelitian, responden yang positif menderita malaria, dan bertempat tinggal di wilayah kerja Puskesmas Hanura. Sedangkan untuk kriteria eksklusi penelitian yaitu, responden dengan status gizi kurang, yang sedang hamil, memiliki riwayat penyakit tuberkulosis paru, penyakit gagal ginjal kronik, HIV/AIDS, sirosis hepatis, dan sampel darah yang rusak. Pada penelitian ini, seseorang yang dicurigai menderita malaria akan diambil sampel darah untuk membuat sediaan apusan darah tipis. Subjek yang sudah dipastikan menderita malaria melalui pemeriksaan apusan darah tipis akan dilakukan pengukuran berat badan (BB) dan tinggi badan (TB) untuk mengukur status gizi, serta anamnesis untuk menanyakan riwayat penyakit dahulu. Apabila telah memenuhi kriteria inklusi dan eksklusi, subjek akan mengisi lembar *informed consent* penelitian.

Data hasil penelitian akan diolah menggunakan program pengolah data, kemudian dianalisis dengan analisis univariat dan analisis bivariat. Analisis bivariat menggunakan uji *independent sample T-test* untuk mengetahui hubungan jenis Plasmodium dengan kadar hemoglobin dan uji *oneway ANOVA* untuk mengetahui hubungan usia dengan kadar hemoglobin. Sebelum dilakukan analisis bivariat, dilakukan uji normalitas data dan uji homogenitas varian terlebih dahulu. Penelitian telah disetujui oleh Komisi Etik Penelitian Kesehatan Fakultas Kedokteran Universitas Lampung dengan No:3445/UN26.18/PP.05.02.00/2018.

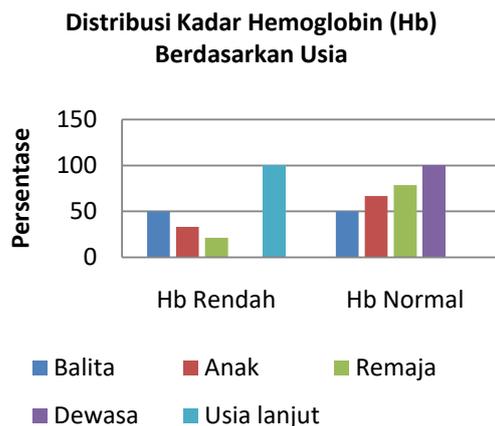
Hasil

Hasil analisis univariat pada penelitian ini secara berturut-turut ditampilkan pada tabel 1, tabel 2, dan tabel 3.

Tabel 1. Hasil Analisis Univariat Kelompok Usia

Variabel	Frekuensi	Persentase
Balita (0-5 tahun)	2	6,7%
Anak-anak (6-11 tahun)	6	20%
Remaja (12-25 tahun)	14	46,7%
Dewasa (26-45 tahun)	7	23,3%
Usia Lanjut (≥60 tahun)	1	3,3%

Berdasarkan tabel 1, dari 30 subjek penelitian tampak bahwa usia yang paling banyak menderita malaria adalah remaja, yaitu 14 orang (46,7%) diikuti oleh dewasa sebanyak 7 orang (23,3%), anak-anak 6 orang (20%), balita 2 orang (6,7%), dan lansia 1 orang (3,3%). Hasil dari distribusi kadar hemoglobin berdasarkan kelompok usia akan ditampilkan pada gambar 1



Gambar 1. Distribusi Kadar Hemoglobin Berdasarkan Usia

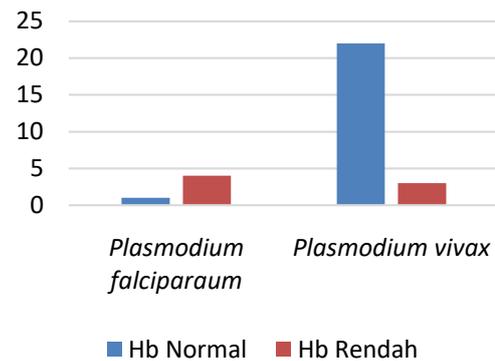
Berdasarkan gambar 1, penderita dengan kadar hemoglobin rendah paling banyak terjadi pada balita dan jumlahnya akan menurun seiring bertambahnya usia. Satu subjek dalam penelitian ini yang berusia lanjut juga memiliki kadar hemoglobin rendah. Penderita dengan kadar hemoglobin normal paling banyak terjadi pada kelompok usia dewasa.

Tabel 2. Hasil Analisis Univariat Jenis Plasmodium

Jenis Plasmodium	Jumlah	Persentase
<i>Plasmodium falciparum</i>	5	16,7%
<i>Plasmodium vivax</i>	25	83,3%

Berdasarkan tabel 2, diketahui bahwa subjek malaria yang terinfeksi *Plasmodium falciparum* berjumlah 5 penderita (16,7%) dan *Plasmodium vivax* berjumlah 25 penderita (83,3%). Distribusi kadar hemoglobin berdasarkan jenis Plasmodium akan ditampilkan pada gambar 2

Distribusi Kadar Hemoglobin (Hb) Berdasarkan Jenis Plasmodium



Gambar 2. Distribusi Kadar Hemoglobin Berdasarkan Jenis Plasmodium

Berdasarkan gambar 2 didapatkan hasil bahwa dari 25 subjek penelitian yang terinfeksi *Plasmodium vivax*, 22 orang memiliki kadar hemoglobin normal dan 3 orang memiliki kadar hemoglobin rendah. Dari 5 subjek penelitian yang terinfeksi *Plasmodium falciparum*, 4 orang memiliki kadar hemoglobin rendah dan 1 orang memiliki kadar hemoglobin normal.

Tabel 3. Hasil Analisis Univariat Kadar Hemoglobin

	Rerata	Min	Max	Standar Deviasi
Kadar Hemoglobin (g/dl)	13,8	9,1	17	1,9

Berdasarkan tabel 3, didapatkan rata-rata kadar hemoglobin seluruh subjek adalah 13,8 g/dl, hemoglobin terendah dari seluruh subjek adalah 9,1 g/dl, dan tertinggi adalah 17 g/dl. Hasil analisis bivariat untuk melihat hubungan antara usia dan jenis Plasmodium terhadap kadar hemoglobin penderita malaria akan ditampilkan pada tabel 4 dan tabel 5.

Tabel 4. Hasil Analisis Bivariat Usia terhadap Kadar Hemoglobin

Variabel	Rerata Kadar Hemoglobin (g/dl)	Signifikansi (p)
Balita	11	0,01
Anak	12,57	
Remaja	14,19	
Dewasa	15,01	
Lansia	11,6	

Sesuai dengan tabel 4, signifikansi ANOVA menunjukkan angka 0,01 ($p < 0,05$). Hasil tersebut menolak H_0 dan menerima H_1 , yaitu terdapat hubungan yang bermakna antara usia dengan kadar hemoglobin pada penderita malaria.

Tabel 5. Hasil Analisis Bivariat Jenis Plasmodium terhadap Kadar Hemoglobin

Variabel	Rerata Kadar Hemoglobin (g/dl)	Signifikansi (p)
<i>Plasmodium falciparum</i>	12,06	0,026
<i>Plasmodium vivax</i>	14,096	

Berdasarkan tabel 5, terlihat bahwa signifikansi pada uji *independent T-test* menunjukkan angka 0,026 ($p < 0,05$). Hasil tersebut menolak H_0 dan menerima H_1 , sehingga terdapat hubungan yang bermakna antara jenis plasmodium dengan kadar hemoglobin pada penderita malaria.

Pembahasan

Karakteristik penderita malaria didasarkan pada usia terlihat bahwa usia remaja dan dewasa beresiko untuk terkena malaria. Hal tersebut berkaitan dengan banyaknya kegiatan remaja dan orang dewasa di luar ruangan pada malam hari. Kegiatan di luar dan aktivitas malam hari secara signifikan dapat meningkatkan risiko terkena malaria.¹¹ Nyamuk *Anopheles* memiliki karakteristik suka menggigit di luar rumah pada malam hari, mulai senja hingga pagi.¹²

Pada hasil analisis bivariat didapatkan adanya hubungan yang bermakna antara usia dan jenis *Plasmodium* terhadap kadar hemoglobin penderita malaria di wilayah kerja Puskesmas Hanura Kabupaten Pesawaran. Hasil penelitian ini sesuai dengan penelitian yang dilakukan oleh Siqueira AM *et al* (2014)¹³ yang menyatakan jika usia ($p=0,023$) dan jenis

Plasmodium ($p < 0,01$) dapat mempengaruhi tingkat pengurangan konsentrasi hemoglobin di antara pasien yang terinfeksi malaria. Hubungan antara usia dengan kadar hemoglobin juga dapat dilihat dan dibandingkan dengan nilai normal hemoglobin yang berbeda-beda sesuai dengan usia subjek penelitian. Usia balita dan anak nilai normal hemoglobinya adalah 11,5 – 16 g/dl, remaja dan dewasa pria 13,5 – 17 g/dl, serta untuk remaja dan dewasa wanita adalah 12 – 15 g/dl.¹⁴

Sesuai dengan gambar 1, jumlah penderita dengan kadar hemoglobin rendah paling banyak terjadi pada balita. Jumlahnya akan menurun seiring bertambahnya usia, namun akan meningkat kembali pada usia lanjut. Pada tabel 4 juga terlihat bahwa balita dan anak memiliki kadar hemoglobin yang lebih rendah dibandingkan remaja dan dewasa. Lanjut usia juga merupakan kelompok usia yang rentan juga terhadap kadar hemoglobin yang rendah. Hal tersebut dipengaruhi oleh sistem imun seseorang. Imunitas pada balita dan anak belum berkembang dibandingkan imunitas pada orang dewasa.¹⁵ Selain itu, tingkat paparan kumulatif terhadap malaria meningkat dengan bertambahnya usia yang hasilnya diketahui melalui pengukuran antibodi malaria reaktif. Paparan berulang ini mungkin telah membantu anak-anak yang lebih besar untuk mengembangkan kekebalan protektif terhadap malaria.¹⁶ Imunitas terhadap malaria membutuhkan beberapa kali infeksi terlebih dahulu karena proses pembentukannya lambat.¹⁷ Sistem imun akan berkembang secara bertahap dan akan matur kurang lebih mulai pada usia 15 tahun. Sistem imun yang matur ini akan bertahan hingga seseorang berusia 60 tahun. Setelah usia 60 tahun sistem imun mulai menurun karena proses penuaan.¹⁸ Pada kelompok usia lanjut sudah terjadi peningkatan kejadian penyakit kronis, seperti hipertensi dan diabetes sehingga memiliki risiko tinggi terhadap kadar hemoglobin yang rendah.¹⁹

Pada tabel 5 hasil analisis bivariat menggunakan uji *independent T test* juga terlihat bahwa pasien yang terinfeksi oleh *Plasmodium falciparum* memiliki rerata kadar hemoglobin yang lebih rendah dibandingkan pasien yang terinfeksi *Plasmodium vivax*. *Plasmodium vivax* hanya menginfeksi

retikulosit yang jumlahnya hanya 2% dari seluruh jumlah eritrosit, sehingga kerusakan eritrosit hanya sedikit dan meskipun terjadi penurunan kadar hemoglobin namun masih dalam batas normal.²⁰

Plasmodium falciparum dapat menginfeksi eritrosit berbagai usia dan mempunyai kemampuan untuk melakukan rosetting sehingga terjadi juga destruksi eritrosit tidak terinfeksi. Percepatan destruksi eritrosit yang tidak terinfeksi disebabkan oleh adanya aktivitas makrofag. Aktivitas makrofag ini teraktivasi oleh protein permukaan pada *Plasmodium falciparum*, yaitu RSP-2. Protein RSP-2 ini akan diekspresikan setelah invasi merozoit pada eritrosit untuk memediasi proses rosetting. Opsonisasi RSP-2 pada eritrosit yang tidak terinfeksi ini memicu proses fagositosis.²¹

Plasmodium falciparum juga diduga dapat menyebabkan penghambatan eritropoiesis berkaitan dengan adanya hemozoin yang merupakan produk metabolik hasil pencernaan hemoglobin. Hemozoin dapat merangsang pelepasan sitokin dan kemokin yang dapat menghambat sel progenitor eritroid.²² Sel progenitor eritroid adalah sel yang dapat memicu berjalannya proses eritropoiesis karena memiliki kemampuan untuk berdiferensiasi menjadi eritrosit.²³ Meskipun hemozoin telah dianggap sebagai mediator yang dapat menyebabkan penghambatan eritropoiesis pada *Plasmodium falciparum*, namun tidak diketahui apakah hal tersebut juga terjadi selama infeksi *Plasmodium vivax*.²²

Hasil tersebut didukung oleh penelitian yang dilakukan oleh Susilawati *et al* (2013)⁹ yang menyatakan jika rata-rata kadar hemoglobin pada penderita *Plasmodium falciparum* lebih rendah, yaitu 10,5 g/dl dan pada *Plasmodium vivax* rata-ratanya adalah 12,2 g/dl dengan nilai $p = 0,0001$. Penelitian yang dilakukan oleh Patel *et al* (2013)²⁴ ditemukan hasil bahwa rerata kadar hemoglobin pada pasien *Plasmodium falciparum* juga lebih rendah, yaitu 9,8 g/dl dan pada *Plasmodium vivax* 10,26 g/dl dengan nilai $p = 0,001$.

Simpulan

Pada penelitian ini didapatkan hasil bahwa terdapat hubungan yang bermakna antara usia dan jenis Plasmodium terhadap

kadar hemoglobin penderita malaria di wilayah kerja Puskesmas Hanura Kabupaten Pesawaran.

Daftar Pustaka

1. WHO. World malaria report 2017. World Health Organization; 2017.
2. Badan Penelitian dan Pengembangan Kesehatan. Riset kesehatan dasar (RISKESDAS) 2013. Jakarta: Kementerian Kesehatan; 2013.
3. Badan Penelitian dan Pengembangan. Riset kesehatan dasar (RISKESDAS) tahun 2010. Jakarta: Departemen Kesehatan RI; 2010.
4. Dinas Kesehatan Provinsi Lampung. Profil kesehatan Provinsi Lampung Tahun 2015. Lampung: Dinkes; 2016.
5. Dinas Kesehatan Kabupaten Pesawaran. Profil kesehatan Kabupaten Pesawaran 2015. Pesawaran: Dinkes; 2016.
6. Kementerian Kesehatan Republik Indonesia. Pedoman tatalaksana malaria. Jakarta: Kemkes; 2013.
7. Widoyono. Penyakit tropis. Edisi II. Jakarta: Penerbit Erlangga; 2011.
8. Natadisastra D, Ridad A. Parasitologi kedokteran: ditinjau dari organ tubuh yang diserang [internet]. Jakarta: EGC; 2009 [disitasi tanggal 117 Desember 2018]. Tersedia dari: <https://books.google.co.id/books?isbn=9794487902>.
9. Susilawati Sennang N, Naid T, Attamimil F. Kadar hemoglobin dan densitas parasit pada penderita malaria di Lombok Tengah. JST Kesehatan. 2013; 3(3): 298-304.
10. Yeka A, Nankabirwa J, Mpimbaza A, Kigozi R, Arinaitwe E, Drakeley C, Dkk. Factors associated with malaria parasitemia, anemia and serological responses in a spectrum of epidemiological settings in Uganda. J PloS One. 2015; 10(3): 1-19.
11. Monroe A, Asamoah O, Lam Y, Koenker H, Psychas P, Lynch M, Dkk. Outdoor-sleeping and other night-time activities in northern Ghana: implications for residual transmission and malaria prevention. J Malaria. 2015; 13(431): 14-35.
12. Prasetyowati H, Hakim L. Fauna anopheles. Ciamis: Loka Litbang P2B2. 2017.

13. Siqueira AM, Cavalcante JA, Silva SV, Lecca RC, Alencer AC, Monteiro WM, Dkk. Influence of age on the haemoglobin concentration of malaria-infected patients in a reference centre in the Brazilian Amazon. *J Mem Inst Oswaldo Cruz*. 2014; 109(5): 569-76.
14. Kee JL. Pedoman pemeriksaan laboratorium & diagnostik. Jakarta: EGC. 2004
15. Avrina R, Yenni R, Hadjar S, Armedy RH, Emiliana T, Delima. Hubungan kepadatan parasit dengan manifestasi klinis pada malaria *Plasmodium falciparum* dan *Plasmodium vivax*. *Media Litbang Kesehatan*. 2011; 21(3):120–26.
16. Birhanu Z, Yihdego YY, Emanu D, Feyissa D, Kenate S, Kebede E, Dkk. Relationship between exposure to malaria and haemoglobin level of children 2-9 years old in low malaria transmissions settings. *J Acta Tropica*. 2017; 706(17): 1-41.
17. Santoso B. Prevalensi malaria klinis dan positif *Plasmodium spp.* berdasarkan mass blood survey di Kabupaten Maluku Tenggara Barat. *J Aspirator*. 2010; 2(1): 4-10.
18. Simon AK, Hollander GA, McMichael A. Evolution of the immune system in humans from infancy to old age. *J Proc Biol Sci*. 2015; 282(1821): 1-9.
19. Lacerda MV, Fragoso SC, Alecrim MG, Alexandre MA, Magalhães BM, Siqueira AM, Dkk. Postmortem characterization of patients with clinical diagnosis of *Plasmodium vivax* malaria: to what extent does this parasite kill. *J Clin Infect Dis*. 2012; 55(8): 67-74.
20. Sutanto I, Ismid IS. Parasitologi kedokteran. Jakarta: Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia; 2008.
21. Jain S, Patel B, Modi B. Malaria dan permasalahannya. *J Ked Syiah Kuala*. 2011; 11(2): 105.
22. Castro GT, Mourao LC, Melo GC, Monteiro WM, Lacerda MV, Braga EM. Potential immune mechanisms associated with anemia in *Plasmodium vivax* malaria: a puzzling question. *J Infect Immun*. 2014; 82(10): 3990-4000
23. Patel A, Jain S, Patel B, Modi B. Hematological changes in *P. falciparum* & *P. vivax* malaria. *J Nat Of Med Research*. 2013; 3(2): 130-33.
24. Kosaka NN, Sugai T, Nagasawa K, Tanizaki Y, Meguro M, Aizawa Y, Dkk. Identification of erythroid progenitors induced by erythropoietic activity. *J Experimental Bio*. 2011; 214(1): 921-217