

**Perbedaan Derajat Parasitemia dan Kadar *Malondialdehyde* (MDA) pada
Malaria Komplikasi dan Malaria Non Komplikasi**

TUGAS AKHIR

Untuk Memenuhi Persyaratan

Memperoleh Gelar Sarjana Kedokteran



Oleh:

Muhlis Yusuf

NIM: 0910713021

PROGRAM STUDI PENDIDIKAN DOKTER

FAKULTAS KEDOKTERAN

UNIVERSITAS BRAWIJAYA

MALANG

2013

HALAMAN PENGESAHAN

TUGAS AKHIR

Perbedaan Derajat Parasitemia dan Kadar *Malondialdehyde* (MDA) pada Malaria Komplikasi dan Malaria Non Komplikasi

Oleh :

Muhlis Yusuf

NIM: 0910713021

Telah diuji pada

Hari : Rabu

Tanggal : 27 Februari 2013

Dan dinyatakan lulus oleh:
Penguji I

dr. Ati Rastini Retno Indrati, Sp.PK(K)
NIP. 19470907 198002 2 001

Penguji II/Pembimbing I

Penguji III/Pembimbing II

Dr.dr.Loeki Enggar Fitri,MKes,SpParK

NIP: 19641013 199103 2 001

Prof. Dr. dr. Teguh Wahyu Sardjono,
DTM&H,MSc,SpParK

NIP: 19520410 198002 1 001

Mengetahui,
Ketua Program Studi

Prof.Dr.dr. Teguh Wahyu Sardjono,DTM&H.,M.SC.,Sp.Par.K
NIP. 19520410 198002 1 001

KATA PENGANTAR

Segala puji hanya bagi Allah SWT yang telah memberi petunjuk dan hidayah-nya sehingga penulis dapat menyelesaikan tugas akhir dengan judul “Perbedaan Derajat Parasitemia dan *Malondialdehyde* (MDA) pada Malaria Komplikasi dan Malaria Non Komplikasi”.

Ketertarikan akan topik ini didasari oleh fakta bahwa malaria merupakan penyakit infeksi dengan prevalensi ketiga di dunia dan 73,6% wilayah Indonesia merupakan daerah endemis. Disisi yang lain, derajat parasitemia dan MDA dapat menjadi tolak ukur klasifikasi malaria berdasarkan gejalanya yaitu malaria komplikasi atau malaria non komplikasi.

Dengan selesainya Tugas Akhir ini, penulis mengucapkan terima kasih yang tak terhingga kepada:

1. Allah SWT yang telah memberikan rizki tak terhingga dalam skenario penyelesaian Tugas Akhir.
2. Dr.dr. Karyono Mintaroem, SpPA, dekan Fakultas Kedokteran Universitas Brawijaya yang telah memberikan saya kesempatan menuntut ilmu di Fakultas Kedokteran Universitas Brawijaya.
3. Prof. Dr. dr. Teguh Wahyu Sardjono, DTMH.M.Sc., SpParK sebagai ketua jurusan sekaligus dosen pembimbing kedua yang dengan sabar membimbing untuk bisa menulis dengan baik, senantiasa memberi semangat dan dengan baik hati memperbolehkan saya untuk mengikuti proyek beliau.
4. Dr.dr. Loeki Enggar Fitri, M.Kes, SpParK sebagai dosen pembimbing pertama yang dengan sabar membimbing untuk bisa menulis dengan baik,

senantiasa memberi semangat dan dengan baik hati memperbolehkan saya untuk mengikuti proyek beliau.

5. dr.Ati Rastini Retno Indrati,Sp.PK(K) selaku dosen penguji atas saran dan kritik yang telah diberikan sehingga dapat menyempurnakan tugas akhir ini.
6. Dr.Dra. Sri Winarsih, Apt., Msi, dr. Soemardini, M.Pd dan segenap anggota pengelola Tugas Akhir FKUB yang telah memberikan banyak informasi, bantuan dan dukungan.
7. Pasien-pasien yang telah bersedia memberikan sebagian darahnya untuk diteliti sehingga penelitian dapat berlangsung.
8. Staff di Biomed, mas Yudha dan mbak Bunga dan juga staff di Parasit mbak Heny dan Mbak Icha yang tidak lelah memberi masukan dan selalu membantu penulis dalam menjalani penelitian di lab.
9. Yang tercinta Orang Tuaku Dra.Machfudatin Hanifah dan Ir.Mashud Yusuf,MT serta kakak-kakakku Mas Man, Mas Fahyu, Mbak Tensi, Mas Opid dan Mbak Nadia atas segala bentuk dukungan, pengertian dan kasih sayangnya selama ini.
10. Sahabat tercinta yang selalu mendukung untuk segalanya Kc, Vidi, Ayik, Nanda, Beny, Rifqi, Surdi, Feru, Dp, Arif, Umar, Dhani, Cholis, Adi, Rizky, Fredo,Robby, Obi, Mas Nur.
11. Teman-teman jurusan Pendidikan Dokter angkatan 2009 atas persahabatannya selama ini.
12. Teman-temanku tercinta D-Boys terima kasih untuk moment-moment luar biasa selama ini.
13. Semua pihak yang telah membantu dalam menyelesaikan Tugas Akhir ini yang tidak dapat saya sebutkan satu persatu.

Penulis menyadari bahwa penulisan ini masih jauh dari sempurna, oleh karena itu penulis membuka diri untuk segala saran dan kritik yang membangun.

Akhirnya, semoga Tugas Akhir ini dapat bermanfaat bagi yang membutuhkan.

Malang, 19 Februari 2012

Penulis



ABSTRAK

Yusuf, Muhlis. 2013. Perbedaan Derajat Parasitemia dan Kadar *Malondialdehyde* (MDA) pada Malaria Komplikasi dan Malaria Non Komplikasi. Tugas Akhir, Fakultas Kedokteran Universitas Brawijaya. Pembimbing: (1) Dr. dr. Loeki Enggar Fitri, M.Kes., Sp.ParK (2) Prof.Dr.dr. Teguh Wahyu Sardjono, DTMH., M.Sc., Sp.ParK.

Malaria terutama yang disebabkan oleh *Plasmodium Falsiparum* dapat menyebabkan kematian karena komplikasi yang ditimbulkannya. Plasmodium yang menginfeksi eritrosit dapat mempengaruhi makrofag untuk melepaskan berbagai mediator radikal bebas, yang dapat menyebabkan stres oksidatif untuk membunuh parasit, namun juga dapat merusak jaringan lain. *Malondialdehyde* (MDA) merupakan suatu marker untuk kadar stres oksidatif dalam tubuh. Penelitian ini bertujuan untuk membandingkan perbedaan derajat parasitemia dan kadar MDA pada penderita malaria komplikasi dan malaria non komplikasi dengan pendekatan secara *cross sectional*. Sebanyak 7 sampel darah penderita malaria non komplikasi yang berasal dari daerah Kabupaten Tanah Laut, Kalimantan Selatan dan 10 sampel darah penderita malaria komplikasi dari Rumah Sakit Saiful Anwar (RSSA) Malang berhasil dikumpulkan dalam penelitian ini. Derajat Parasitemia diukur dari pemeriksaan sediaan darah tepi dan MDA diukur dengan kit *Northwest NWLSS Malondialdehyde Assay* dengan katalog NWK-MDAO1. Hasil penelitian menunjukkan bahwa derajat parasitemia dan kadar MDA pada penderita malaria komplikasi lebih tinggi secara bermakna dibandingkan pada penderita malaria non komplikasi (masing-masing $p=0,008$ dan $p=0,046$ Uji t-Independent). Tidak ditemukan korelasi antara derajat parasitemia dengan kadar MDA pada malaria komplikasi ($r=0,205$, $p=0.570$) dan juga pada malaria non komplikasi ($r=-0.610$, $p=0.146$).

Kata kunci: Malaria, Komplikasi, Derajat parasitemia, MDA, Radikal Bebas

ABSTRACT

Yusuf, Muhlis. 2013. Difference of Parasitemia Degree and Malondialdehyde (MDA) Levels between Complicated and Uncomplicated Malaria. Final Assignment. Medical Faculty Brawijaya University. Advisors: (1) Dr. dr. Loeki Enggar Fitri, M.Kes., Sp.ParK (2) Prof.Dr.dr. Teguh Wahju Sardjono, DTMH., M.Sc., Sp.ParK.

Malaria, which are because of *Plasmodium falsiparum*, can lead to death due to its complication. Plasmodium that infected erithrocytes can affect macrophages to release various free radical mediator that can lead to oxidative stres. These oxidative stress may kill the parasites, or it can damage another tissues. Malondialdehyde (MDA) is a marker of oxidative stress level in human body. Therefore, the objective of this study is to compare the difference of parasitemia degree and MDA levels on complicated and uncomplicated malaria. A cross-sectional study was done on 7 blood samples of patients from Tanah Laut, Southern Kalimantan with uncomplicated malaria and 10 blood samples from patients from Saiful Anwar Hospital with complicated malaria infected by *Plasmodium falciparum*. Parasitemia degree from peripheral blood examination and MDA levels was measured by Northwest NWLSS Malondialdehyde Assay kit (Catalog NWK-MDA01). Result showed that there were a significant increases between parasitemia level ($p=0,008$) and MDA level ($p=0,046$) in complicated malaria compared to uncomplicated malaria. No correlations was found between parasitemia and MDA levels in complicated malaria ($r=0,205$, $p=0,570$) and in uncomplicated malaria ($r=-0,610$, $p=0,146$).

Keywords: Malaria, Complicated, Parasitemia degree, MDA levels, Free radical

DAFTAR ISI

Halaman Judul	i
Halaman Pengesahan.....	ii
Kata Pengantar	iii
Abstrak	vi
Abstract.....	vii
Daftar Isi	viii
Daftar Gambar.....	xi
Daftar Tabel.....	xii
Daftar Lampiran	xiii
Daftar Singkatan	xiv
BAB I PENDAHULUAN	
1.1 Latar Belakang Masalah.....	1
1.2 Rumusan Masalah	5
1.3 Tujuan Penelitian.....	5
1.4 Manfaat Penelitian.....	5
1.4.1 Manfaat Bagi Akademisi.....	5
1.3.1 Manfaat Bagi Praktisi.....	5
BAB II TINJAUAN PUSTAKA	
2.1 Definisi Malaria.....	6
2.2 Etiologi	6
2.3 Siklus Hidup <i>Plasmodium falciparum</i>	6
2.3.1 Siklus pada manusia	6
2.3.2 Siklus pada nyamuk <i>Anopheles betina</i>	7

2.4 Patogenesis Malaria dengan Komplikasi.....	9
2.5 Imunitas Terhadap Malaria.....	12
2.5.1 Imunitas non spesifik.....	13
2.5.2 Imunitas spesifik.....	14
2.6. Klasifikasi	15
2.6.1 Malaria non komplikasi.....	15
2.6.2 Malaria komplikasi	15
2.7 Derajat Parasitemia.....	17
2.8 Radikal bebas	17
2.9 Malondialdehyde (MDA).....	18
BAB III KERANGKA KONSEP	
3.1 Kerangka Konsep.....	23
3.2 Hipotesis	23
BAB IV METODE PENELITIAN	
4.1 Desain Penelitian	25
4.2 Subjek Penelitian.....	25
4.3 Tempat dan Waktu Penelitian	25
4.3.1 Tempat Penelitian	25
4.3.2 Waktu Penelitian	25
4.4 Variabel Penelitian	25
4.4.1 Variabel Dependen.....	25
4.4.2 Variabel Independen	25
4.5 Definisi Operasional	25
4.5.1 Malaria non-komplikasi.....	26
4.5.2 Malaria komplikasi	26

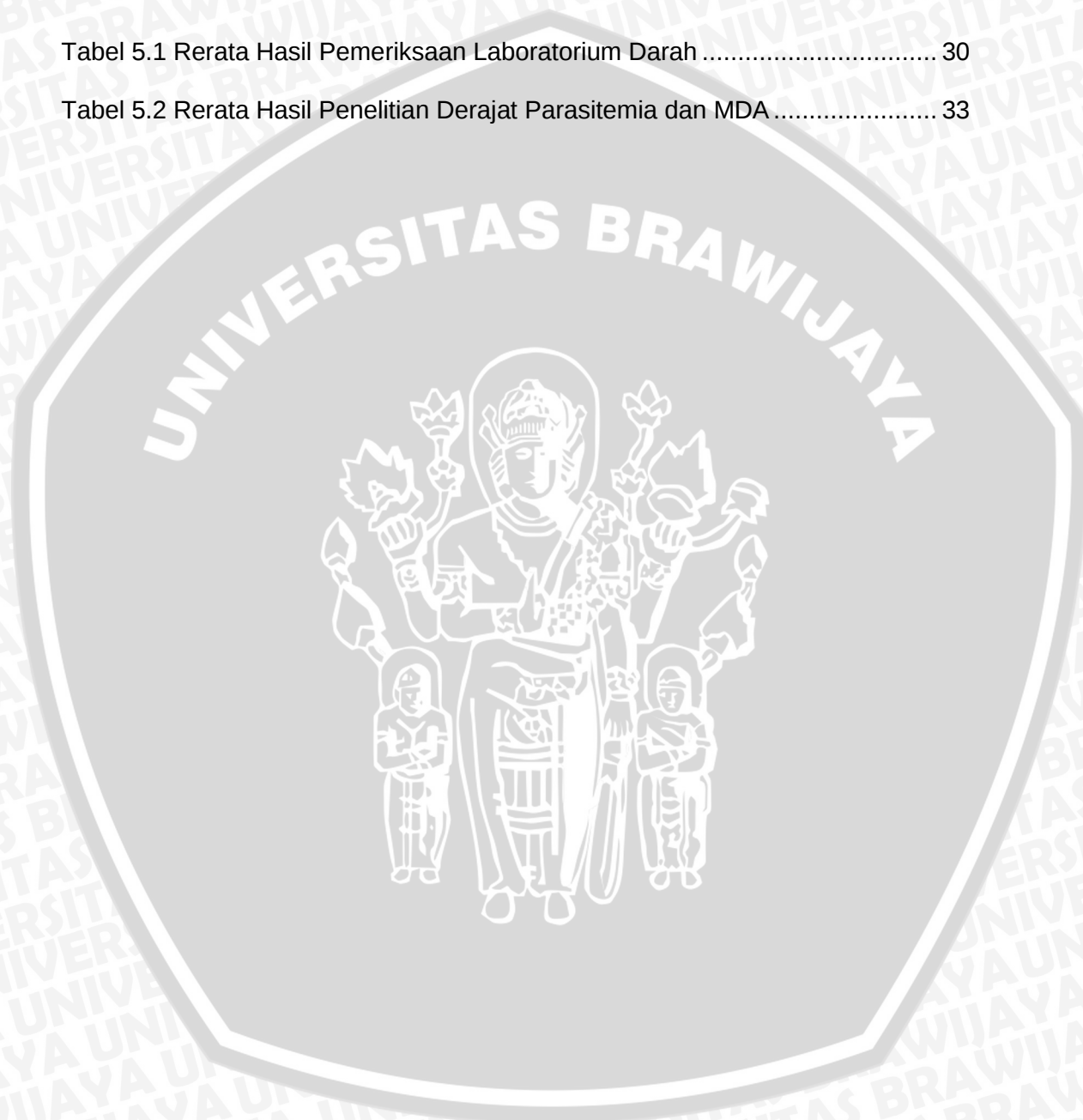
4.5.3 Derajat Parasitemia	27
4.5.4 Kadar MDA	27
4.6 Alat dan Bahan	28
4.6.1 Alat-alat yang Digunakan	28
4.6.2 Bahan-bahan yang Digunakan	28
4.7 Prosedur Penelitian	28
4.7.1 Pembuatan Sediaan Hapusan Darah	28
4.7.2 Pengukuran MDA	29
4.8 Analisis Data	29
BAB 5 HASIL PENELITIAN DAN ANALISIS DATA	
5.1 Data Hasil Penelitian	30
5.1.1 Karakteristik Sampel	30
5.1.2 Hasil Hitung Derajat Parasitemia dan Kadar MDA	31
5.2 Analisis Data	33
5.2.1 Derajat Parasitemia	33
5.2.2 Kadar <i>Malondialdehyde</i> (MDA)	34
5.2.3 Korelasi antara Derajat Parasitemia dengan Kadar MDA	34
5.2.3.1 Korelasi pada Malaria Non Komplikasi	34
5.2.3.2 Korelasi pada Malaria Komplikasi	34
BAB 6 PEMBAHASAN	35
BAB 7 KESIMPULAN DAN SARAN	39
DAFTAR PUSTAKA	40
LAMPIRAN	43

DAFTAR GAMBAR

Gambar 2.1 Siklus hidup Plasmodium	8
Gambar 2.2 Cytoadherence	10
Gambar 2.3 Rosetting.....	11
Gambar 2.4 Imunitas Spesifik	14
Gambar 2.5 Struktur kimia dari <i>malondialdehyde</i>	19
Gambar 2.6 Mekanisme peroksidasi lipid dan pembentukan MDA	21
Gambar 5.1 Perbandingan Rerata Derajat Parasitemia	31
Gambar 5.2 Hapusan Darah Pada Malaria Komplikasi dan Non Komplikasi.....	32
Gambar 5.3 Perbandingan Rerata Kadar MDA.....	32

DAFTAR TABEL

Tabel 5.1 Rerata Hasil Pemeriksaan Laboratorium Darah	30
Tabel 5.2 Rerata Hasil Penelitian Derajat Parasitemia dan MDA	33



DAFTAR LAMPIRAN

Lampiran 1 Pernyataan Keaslian Tulisan.....	43
Lampiran 2 Foto Alat yang Digunakan	44
Lampiran 3 Daftar Tabel Lab Darah.....	45
Lampiran 4 Tabel Derajat Parasitemia.....	47
Lampiran 5 Tabel MDA.....	47
Lampiran 6 Tabel Uji Normalitas Lab Darah	48
Lampiran 7 Tabel Uji Normalitas Derajat Parasitemia.....	51
Lampiran 8 Tabel Uji Normalitas MDA	51
Lampiran 9 Tabel Uji-t Independent dan Mann Whitney Lab Darah	52
Lampiran 10 Tabel Uji-t Independent Derajat Parasitemia dan MDA	57
Lampiran 11 Lembar Kelayakan Etik	59

DAFTAR SINGKATAN

AGE	: Advance Glycation Endproducts
APC	: Antigen Presenting Cell
CDC	: Centers for Disease Control and Prevention
eNOS	: Endothelial nitric oxide synthase
EP	: Eritrosit parasit
GCS	: Glasgow coma scale
GPI	: Glycosylphosphatidylinositol
G6PD	: Glucose-6 Phosphate Dehydrogenase
HLA	: Human leucocyte antigen
IFN	: Interferon
IG	: Immunoglobulin
IL	: Interleukin
LPS	: Lippopolysaccharide
LT	: Lymphotoxin
MDA	: Malondialdehyde
NADPH	: Nicotinamide adenine dinucleotide phosphate hydrogen
NFKB	: Nuclear Factor Kappa Beta
NK	: Natural Killer
NO	: Nitric Oxide
RNS	: Reactive Nitrogen Species
ROS	: Reactive Oxygen Species
SOP	: Superoxide dismutase

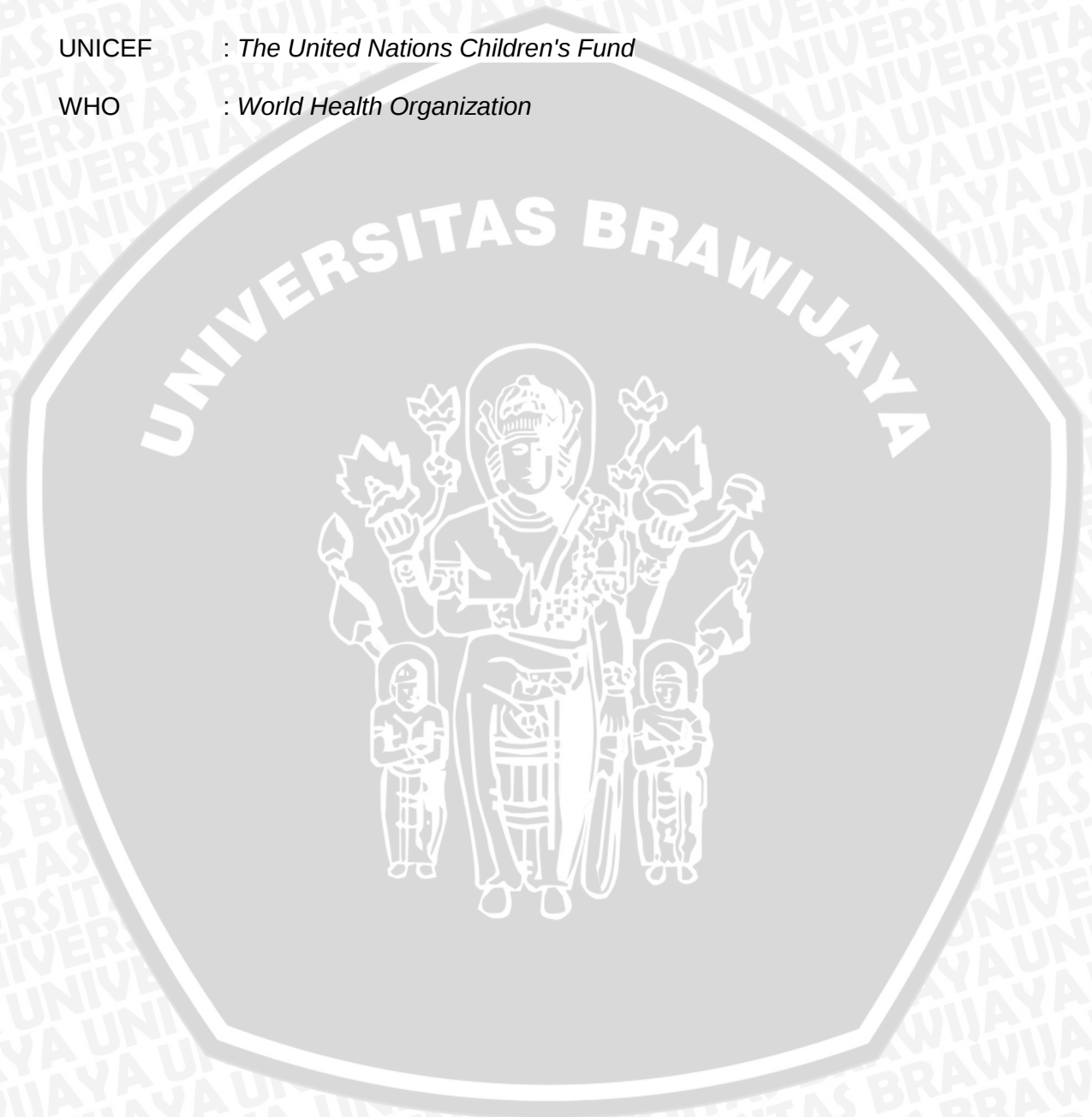
TBARS : Thiobarbiturate Reactive Substances

TCR : T cell receptor

TNF : Tumor Necrosis Factor

UNICEF : The United Nations Children's Fund

WHO : World Health Organization



BAB 1

PENDAHULUAN

1.1 Latar Belakang

Menurut *World Health Organization* (WHO), 300 - 500 juta penduduk di seluruh dunia terinfeksi malaria dan 1,5 – 2,7 juta penduduk meninggal dunia setiap tahunnya akibat terinfeksi malaria. Malaria termasuk masalah kesehatan di lebih dari 90 negara di dunia yang merupakan tempat tinggal bagi 2,4 miliar penduduk atau 40% dari populasi dunia (Lou, *et al*, 2001). Penyakit ini paling banyak terjadi di daerah tropis dan subtropis di mana vektor penyakit ini yaitu nyamuk *Anopheles* dapat berkembang baik. Daerah selatan Sahara di Afrika dan Papua Nugini merupakan tempat-tempat dengan angka kejadian malaria tertinggi (*Centers for Disease Control and Prevention*, 2010). Berdasarkan data di dunia, penyakit malaria membunuh satu anak setiap 30 detik dan 90% kematian yang terjadi di Afrika, terutama pada anak-anak. (UNICEF, 2011).

Indonesia termasuk dalam negara endemis malaria (Zein, 2005). Pada tahun 2006 tercatat 1.327.431 kasus malaria di Indonesia dan 84.214 diantaranya meninggal dunia (WHO, 2006). Walaupun program pemberantasan penyakit malaria sudah dilaksanakan sejak tahun 1959, namun hingga saat ini angka kesakitan dan kematian masih cukup tinggi (Zein, 2005). Penyakit malaria disebabkan oleh parasit bernama *Plasmodium*. Ada Lima spesies dari *Plasmodium* yang dapat menyebabkan infeksi malaria pada manusia yaitu : *Plasmodium falciparum* (*P. falciparum*), *P. vivax*, *P. ovale*, *P. malariae* dan *P. knowlesi*. Di dalam tubuh manusia, parasit *Plasmodium* akan berkembang di organ hati kemudian menginfeksi sel darah merah (WHO, 2011). Resiko

kematian oleh karena *P.falciparum* lebih besar bagi orang yang memiliki antibodi rendah. *P.falciparum* dapat menyerang semua stadium sel darah merah dan telah ditemukan resistensi yang luas terhadap obat anti malaria selain itu *P.Falciparum* adalah Plasmodium yang paling banyak menyebabkan malaria berat (WHO,2000). Pasien yang terinfeksi oleh malaria falsiparum akan menunjukkan gejala awal menyerupai penyakit influenza, namun bila tidak diobati maka dapat terjadi komplikasi yang berujung pada kematian (*Centers for Disease Control and Prevention*, 2010).

Malaria terbagi menjadi 2 jenis, yaitu malaria komplikasi atau malaria berat dan malaria non-komplikasi atau malaria ringan, masing-masing mempunyai gejala dan kriteria. Menurut beberapa ahli lain, patogenesis malaria adalah multifaktorial dan berhubungan dengan hal-hal berikut: (1) Penghancuran eritrosit. Fagositosis tidak hanya terjadi pada eritrosit yang mengandung parasit tetapi juga pada eritrosit yang tidak mengandung parasit, sehingga menimbulkan anemia dan anoksia jaringan. Hemolisis intravaskuler yang berat menyebabkan hemoglobinuria (*black water fever*) dan mengakibatkan gagal ginjal. (2) *Mediator endotoksin-makrofag*. Pada fase skizogoni, eritrosit yang mengandung parasit memacu makrofag untuk melepaskan berbagai mediator diantaranya sitokin tumor nekrosis faktor (TNF) (Pribadi,Dalam Gandahusada, 2000).

Bila kepadatan parasit tinggi, biasanya risiko menjadi malaria berat lebih besar. Walaupun demikian tidak jarang didapatkan penderita malaria berat dengan kepadatan parasit rendah dan sebaliknya. Hal ini dapat terjadi karena manifestasi klinis malaria dipengaruhi oleh banyak faktor. Status gizi sangat mempengaruhi kekebalan tubuh terhadap infeksi terutama pada anak-anak, sehingga tak mengherankan malaria pada anak kurang gizi sering berkembang

menjadi berat. Malaria berat dapat terjadi karena sistem kekebalan penderita bereaksi berlebihan dan sebagai perantara kerusakan sel (saraf, hati dan ginjal) melalui produk toksik dari sel kekebalan (makrofag) yaitu TNF- α (Harijanto,2000).

Keseimbangan antara sitokin yang dikeluarkan oleh Th1 seperti TNF dan *Interferon Gamma* (IFN- γ) serta sitokin yang dikeluarkan oleh Th2 seperti Interleukin 4 (IL-4) dan Interleukin 10 (IL-10) dapat menentukan berat ringannya malaria falsiparum. TNF- α adalah sitokin yang banyak disekresi oleh makrofag dan memiliki banyak peran metabolisme seperti proliferasi sel, differensiasi, apoptosis, metabolisme lipid, dan koagulasi. Sitokin terbentuk dari sel endotel, monosit dan makrofag setelah mendapat stimulasi dari toksin malaria. Sitokin ini antara lain TNF- α , IL-1, IL-6, IL-3, dan lymphotoxin (LT). Penderita malaria serebral yang meninggal atau dengan komplikasi berat seperti hipoglikemia, memiliki kadar TNF- α yang tinggi. Demikian juga malaria non komplikasi kadar TNF- α , IL-1, IL-6 lebih rendah dari malaria serebral. Meski demikian hal ini tidak konsisten karena dijumpai juga penderita malaria serebral yang meninggal dengan kadar TNF- α normal atau rendah. Oleh karenanya diduga adanya peran dari neurotransmitter yang lain sebagai radikal bebas dalam kaskade ini seperti *nitric oxide* (NO) sebagai faktor yang penting dalam patogenesis malaria berat (Harijanto,2009).

Reactive oxygen species (ROS) dapat bereaksi dan menyebabkan kerusakan pada banyak molekul di dalam sel. Fosfolipid yang menjadi unsur utama dalam membran plasma dan membran organela sel seringkali menjadi subjek dari peroksidasi lipid. Peroksidasi lipid adalah suatu reaksi rantai radikal bebas yang diawali dengan terbebasnya hidrogen dari suatu asam lemak tak jenuh ganda oleh radikal bebas. Radikal lipid yang terbentuk akan bereaksi

dengan oksigen membentuk radikal peroksi-lipid dan lipid peroksida serta *malondialdehyde* (MDA) yang larut dalam air dan dapat dideteksi dalam darah. Konsekuensi penting dari peroksidasi lipid adalah meningkatnya permeabilitas membran dan mengganggu distribusi ion-ion yang mengakibatkan kerusakan fungsi sel dan organela (Devlin, 2002).

Pengukuran radikal bebas secara langsung sangat sulit dilakukan, karena radikal bebas tidak menetap lama, mempunyai waktu paruh yang pendek dan menghilang dalam hitungan detik. Substansi yang dipakai sebagai petanda biologis peroksidasi lipid dan stres oksidatif adalah *malondialdehyde* (MDA), karena merupakan produk utama hasil reaksi radikal bebas dengan fosfolipid, diproduksi secara konstan sesuai dengan proporsi peroksidasi lipid yang terjadi, sehingga merupakan indikator yang baik untuk melihat kecepatan peroksidasi lipid (Siswonoto, 2008).

Malondialdehyde merupakan suatu senyawa organik yang memiliki formula $\text{CH}_2(\text{CHO})_2$ sifatnya yang reaktif terjadi secara alami dan *malondialdehyde* merupakan suatu *marker* untuk stres oksidatif dalam tubuh organisme (Nair, 2008). Penelitian ini dilakukan dengan pertimbangan kasus malaria berat banyak menimbulkan komplikasi dibandingkan dengan kasus malaria yang ringan, terutama radikal bebas merupakan faktor penting dalam patogenesis malaria berat dimana MDA merupakan salah satu *marker* dari radikal bebas. Oleh karena itu, diangkat judul “Perbedaan Derajat Parasitemia dan Kadar MDA pada Malaria Komplikasi dan Malaria Non Komplikasi”.

1.2 Rumusan Masalah

1. Apakah ada perbedaan derajat parasitemia pada malaria dengan komplikasi dan malaria non-komplikasi ?
2. Apakah ada perbedaan kadar MDA pada malaria dengan komplikasi dan malaria non-komplikasi ?
3. Apakah ada hubungan antara derajat parasitemia dengan kadar MDA pada malaria komplikasi dan malaria non-komplikasi ?

1.3 Tujuan Penelitian

1. Membuktikan terdapat perbedaan derajat parasitemia pada malaria dengan komplikasi dan malaria non komplikasi .
2. Membuktikan terdapat perbedaan kadar MDA pada malaria komplikasi dan malaria non komplikasi .
3. Membuktikan terdapat hubungan antara derajat parasitemia dengan kadar MDA pada malaria komplikasi dan malaria non komplikasi.

1.4 Manfaat Penelitian

1.4.1 Manfaat Bagi Akademisi.

1. Sebagai data dasar mengenai peran MDA dan radikal bebas pada patogenesis malaria komplikasi dan non komplikasi.

1.4.2 Manfaat Bagi Praktisi

1. Untuk mengetahui berat atau ringannya malaria berdasarkan derajat parasitemia dan kadar MDA

BAB 2

TINJAUAN PUSTAKA

2.1 Definisi Malaria

Malaria adalah penyakit infeksi parasit yang disebabkan oleh Plasmodium yang menyerang eritrosit dan ditandai dengan ditemukannya bentuk aseksual didalam darah. Infeksi malaria memberikan gejala berupa demam, menggigil, anemia dan splenomegali. Dapat berlangsung akut ataupun kronik. Infeksi malaria dapat berlangsung tanpa komplikasi ataupun mengalami komplikasi sistemik yang dikenal sebagai malaria berat. Sejenis infeksi parasit yang menyerupai malaria ialah infeksi babesiosa yang menyebabkan babesiosis. (Harijanto , 2009)

2.2 Etiologi

Malaria merupakan penyakit yang disebabkan oleh sporozoa genus Plasmodium yang merupakan parasit intraseluler penghasil pigmen pada vertebrata dengan habitat intraeritrosit. Penularan ke manusia terjadi melalui gigitan nyamuk Anopheles betina penghisap darah (Brooks, *et al.*, 2004). Parasit malaria yang dapat menginfeksi manusia ada lima spesies dari Plasmodium yaitu: *falciparum*, *vivax*, *ovale*, *malariae* dan *knowlesi* (WHO, 2011)

2.3 Siklus Hidup Plasmodium falciparum

Parasit malaria memerlukan dua hospes untuk siklus hidupnya, yaitu manusia dan nyamuk Anopheles betina (lihat gambar 2.1) (Depkes, 2008)

2.3.1 Siklus pada manusia

Pada waktu nyamuk Anopheles infeksiif menghisap darah manusia, sporozoit yang berada di kelenjar liur nyamuk akan masuk kedalam peredaran

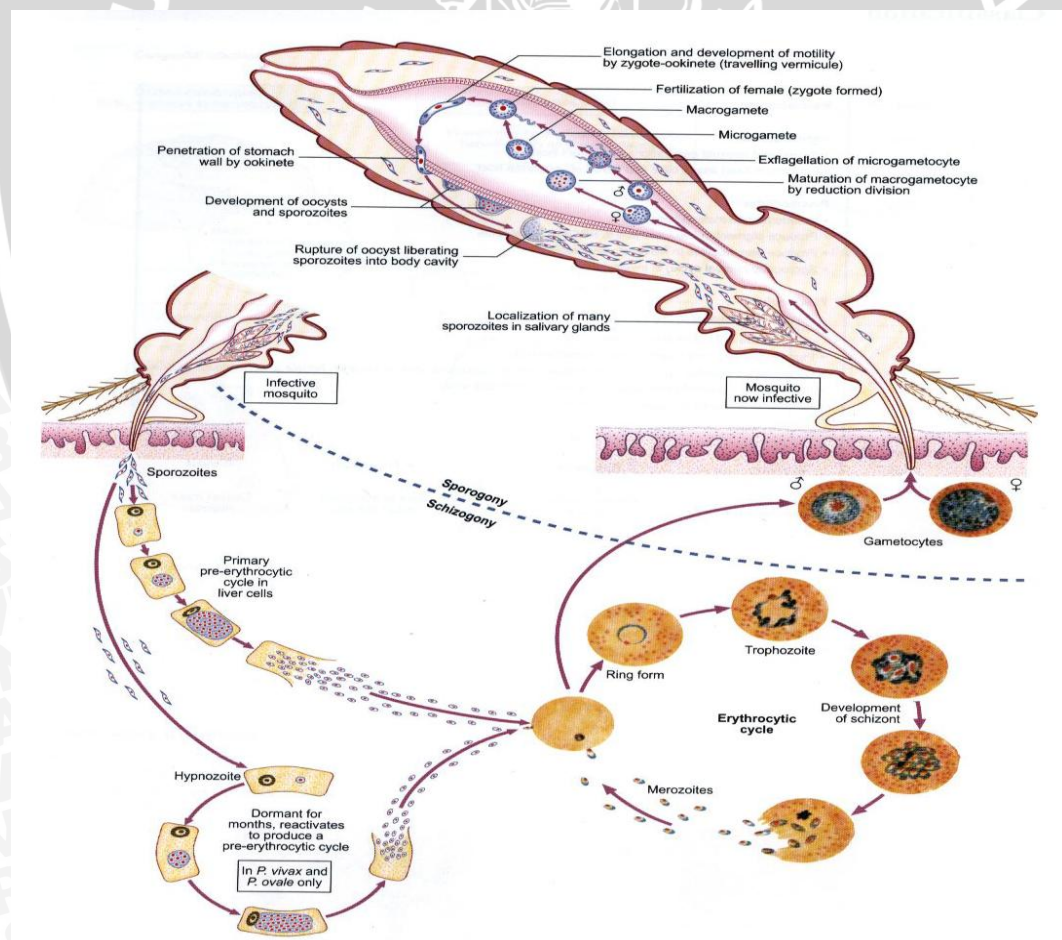
darah selama lebih kurang setengah jam. Setelah itu sporozoit akan masuk kedalam sel hati dan menjadi tropozoit hati. Kemudian berkembang menjadi skizon hati yang terdiri dari 10.000-30.000 merozoit hati (tergantung spesiesnya). Siklus ini disebut seklus ekso-eritrositer yang berlangsung selama kurang lebih 2 minggu. Pada *P.vax* dan *P. Ovale*, sebagian tropozoit hati tidak langsung berkembang menjadi skizon, tetapi ada yang menjadi bentuk dorman yang disebut hipnozoit. Hipnozoit tersebut dapat tinggal di dalam sel hati selama berbulan-bulan sampai bertahun-tahun. Pada suatu saat bila imunitas tubuh menurun, akan menjadi aktif sehingga dapat menimbulkan relaps (kambuh). Merozoit yang berasal dari skizon hati yang pecah akan masuk ke peredaran darah dan menginfeksi sel darah merah. Di dalam sel darah merah, parasit tersebut berkembang dari stadium tropozoit sampai skizon (8-30 merozoit, tergantung spesiesnya). Proses perkembangan aseksual ini disebut skizogoni. Selanjutnya eritrosit yang terinfeksi (skizon) pecah dan merozoit yang keluar akan menginfeksi sel darah merah lainnya. Siklus ini disebut eritrositer. Setelah 2-3 siklus skizogoni darah, sebagian merozoit yang menginfeksi sel darah merah dan membentuk stadium seksual (gametosit jantan dan betina) (Depkes,2008)

2.3.2 Siklus pada nyamuk Anopheles betina

Apabila nyamuk Anopheles betina menghisap darah yang mengandung gametosit, di dalam tubuh nyamuk, gamet jantan dan betina melakukan pembuahan menjadi zigot. Zigot berkembang menjadi ookinet kemudian menembus dinding lambung nyamuk. Pada dinding luar lambung nyamuk ookinet akan menjadi ookista dan selanjutnya menjadi sporozoit. Sporozoit ini bersifat infeksius dan siap ditularkan ke manusia.

Masa inkubasi adalah rentang waktu sejak sporozoit masuk sampai timbulnya gejala klinis yang ditandai dengan demam. Masa inkubasi bervariasi tergantung spesies *Plasmodium*. Masa prepaten adalah rentang waktu sejak sporozoit masuk sampai parasit dapat dideteksi dalam darah dengan pemeriksaan mikroskopik (Depkes, 2008)

Siklus yang periodik tersebut menimbulkan serangan demam yang berulang sesuai dengan periode siklus eritrositik masing-masing spesies (48 jam untuk *P.vivax* dan *P. ovale*, 36-42 jam untuk *P. falciparum*, dan 72 jam untuk *P. malariae* serta 24 jam untuk *P.knowlesi* (White and Breman, 2005).



Gambar 2.1 Siklus hidup *Plasmodium* (Chiodini, et al, 2001)

2.4. Patogenesis Malaria dengan komplikasi

Setelah *sporozoites* dilepas sewaktu nyamuk Anopheles betina menggigit manusia, akan masuk kedalam sel hati dan terjadi *schizogoni* ekstra eritrosit. *Schizon* hati yang matang akan pecah dan selanjutnya merozoit akan menginvasi sel eritrosit dan terjadi *schizogoni* intra eritrosit, mengakibatkan eritrosit mengalami perubahan seperti pembentukan knob, *sitoadherens*, *sekuestrasi* dan *rosseting*. (Philips, 2008).

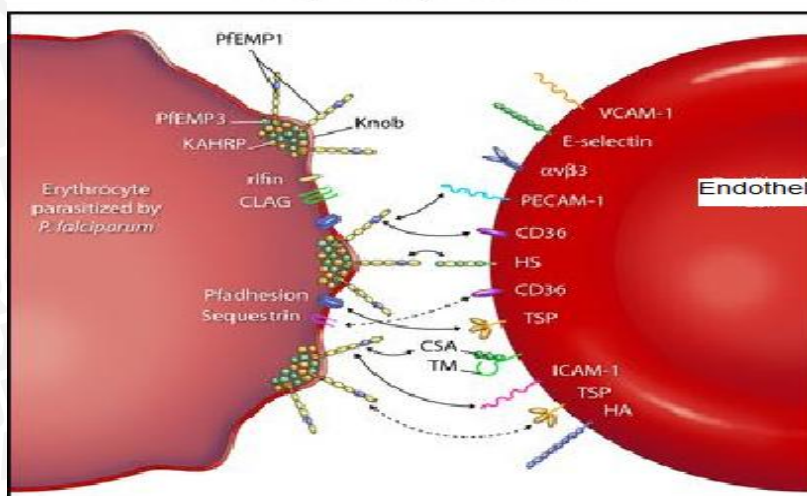
Eritrosit Parasit (EP)

Eritrosit Parasit (EP) memulai proses patologik infeksi malaria falsiparum dengan kemampuan adhesi dengan sel lain yaitu endotel vaskular, eritrosit dan menyebabkan sel ini sulit melewati kapiler dan filtrasi limpa. Hal ini menyebabkan terjadinya *sitoadherens* dan *sekuestrasi*. (Machkintosh, *et al.*, 2004)

Sitoadherens

Sitoadherens ialah perlekatan antara EP stadium matur pada permukaan endotel vaskular. Perlekatan terjadi dengan cara molekul adhesif yang terletak dipermukaan knob EP melekat dengan molekul-molekul adhesif yang terletak di permukaan endotel vaskular. Molekul adhesif di permukaan knob EP secara kolektif disebut *Plasmodium f. alsiparum eryhtocyte membrane protein-1* (PfEMP-1). PfEMP-1 merupakan protein-protein hasil ekspresi genetik oleh sekelompok gen yang berada dipermukaan knob. (Harijanto, 2009)

P. falciparum Cytoadherence



Adapted by CTLT from Cooke, Wahlgren and Coppel, 2000, Parasitology Today, 16, 416-420.

Gambar 2.2 Cytoadherence (modifikasi dari Cooke et al., 2000)

Sekuestrasi

Sitoadherens menyebabkan EP matur tidak beredar kembali dalam sirkulasi. Parasit dalam eritrosit matur yang tinggal dalam jaringan mikrovaskular disebut EP matur yang mengalami sekuestrasi. Hanya *P. falciparum* yang mengalami sekuestrasi, karena pada plasmodium lainnya seluruh siklus terjadi pada pembuluh darah perifer. Sekuestrasi terjadi pada organ-organ vital dan hampir semua jaringan dalam tubuh. Sekuestrasi tertinggi terdapat di otak, diikuti dengan hepar dan ginjal, paru, jantung, usus dan kulit. Sekuestrasi ini diduga memegang peranan utama dalam patofisiologi malaria berat (Harijanto, 2009).

Rosetting

Rosetting ialah berkelompoknya EP matur yang diselubungi 10 atau lebih eritrosit yang non-parasit. Plasmodium yang dapat melakukan sitoadherens juga yang dapat melakukan rosetting. Rosetting menyebabkan obstruksi aliran darah lokal/ dalam jaringan sehingga mempermudah terjadinya sitoadherens (Harijanto, 2009)



Gambar 2.3 Rosetting (White. 2003).

Sitokin

Sitokin terbentuk dari sel endotel, monosit dan makrofag setelah mendapat stimulasi dari malaria toksin seperti *Lippopolysaccharide* (LPS), *Glycosylphosphatidylinositol* (GPI), dan lain lain. Sitokin ini antara lain TNF- α , IL-1, IL-6, IL-3, dan LT. Dari beberapa penelitian, penderita malaria serebral yang meninggal atau dengan komplikasi berat seperti hipoglikemia mempunyai kadar TNF- α yang tinggi, Demikian juga malaria non komplikasi kadar TNF- α , IL-1, IL-6 lebih rendah dari malaria serebral. Walaupun demikian hasil ini belum konsisten karena juga dijumpai penderita malaria yang mati dengan TNF- α normal/rendah. Oleh karena itu diduga adanya peran dari neurotransmitter yang lain sebagai radikal bebas dalam kasus seperti nitrit-oksida sebagai faktor yang penting dalam patogenesis malaria berat (Harijanto,2009)

Patogenesis malaria sangat berhubungan dengan radikal bebas atau oksidan yang beredar dalam tubuh. Pada malaria, eritrosit yang terinfeksi *Plasmodium* (*paratitized red blood cells* = PRBCs) akan merangsang keluarnya *T helper 1* (Th1). Th1 ini akan menghasilkan *interferon gamma* (IFN- γ) yang akan merangsang keluarnya monosit dan makrofag untuk melakukan fagositosis dan menghasilkan *tumor necrosis factor-alpha* (TNF- α) yang akan merangsang

keluarnya iNOS(*inducible nitric oxide synthase*) yang menghasilkan radikal bebas yang dapat meningkatkan ekspresi adhesi molekul (Lou *et al.*, 2001; Pino, 2003).

2.5 Imunitas Terhadap Malaria

Imunitas pada malaria melibatkan hampir seluruh komponen sistem imun baik spesifik maupun non spesifik, imunitas humoral maupun seluler, yang timbul secara alami maupun didapat (*acquired*) akibat infeksi atau vaksinasi. Imunitas spesifik timbulnya lambat. Imunitas hanya bersifat jangka pendek (*short live*) dan barabkali tidak ada imunitas yang permanen dan sempurna (Harijanto, 2009). Antigen-antigen parasit merupakan pemicu pelepasan zat-zat tertentu dari sel-sel imunitas tubuh yang disebut sitokin. Sitokin dihasilkan oleh makrofag atau monosit dan limfosit T. Sitokin yang dihasilkan oleh makrofag adalah TNF, IL-1, dan IL-6. Sedangkan limfosit T menghasilkan TNF- α , IFN- γ , IL-4, IL-8, dan IL-10. (Todryk & Walther, 2005)

Bentuk imunitas terhadap malaria dapat dibedakan atas 3 macam:

- (a) Imunitas alamiah non imunologis berupa kelainan kelainan genetik polimorfisme yang dikaitkan dengan resistensi terhadap malaria. Misalnya: hemoglobin S (*sickle cell trait*), hemoglobin C, hemoglobin E, dan talasemia a/b, defisiensi glukosa-6 pospat dehidrogenase (G6PD), ovalositosis herediter, golongan darah *Duffy* negatif kebal terhadap infeksi *P. Vivax*, individu dengan *human leucocyte antigen* (HLA) tertentu misalnya HLA Bw 53 lebih rentan terhadap malaria dan melindungi terhadap malaria berat.
- (b) Imunitas non-spesifik (*non-adaptive/innate*). Sporozoit yang masuk dalam darah segera dihadapi oleh respon imun non-spesifik yang terutama dilakukan oleh makrofag dan monosit, yang menghasilkan sitokin-sitokin seperti TNF, IL-1, IL-2, IL-4, IL-6, IL-8, IL-10, secara langsung

menghambat pertumbuhan parasit (sitostatik) dan membunuh parasit (sitotoksik).

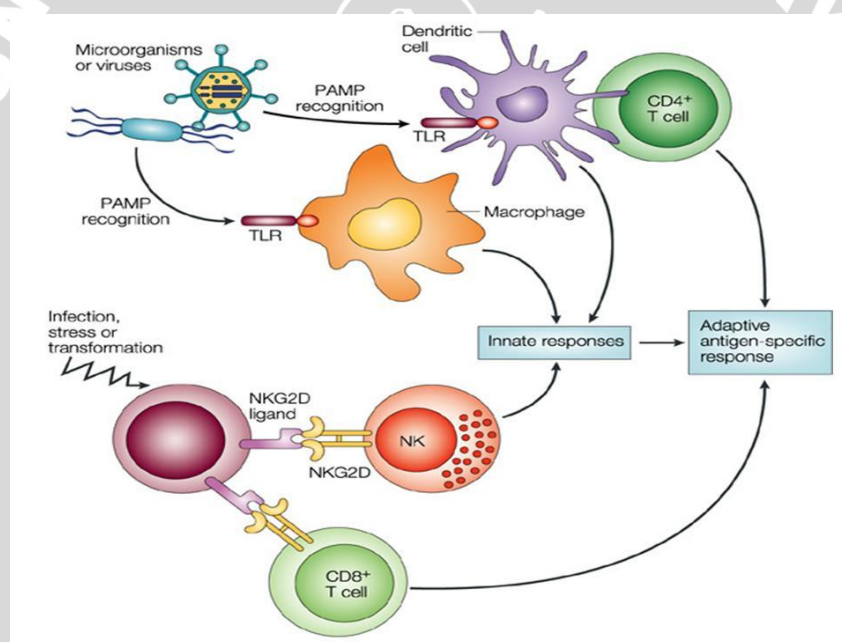
- (c) Imunitas Spesifik. Tanggapan sistem imun terhadap infeksi malaria mempunyai sifat spesies spesifik, galur spesifik dan stadium spesifik. (Harijanto, 2009)

2.5.1 Imunitas non spesifik

Infeksi malaria akut dapat menginduksi imunitas non-spesifik yang cenderung untuk membatasi perkembangan penyakit malaria. Pembunuh alami (NK) sel dapat ditemukan dalam darah, di organ limfoid sekunder maupun di jaringan non-limfoid yang berada di perifer. Jenis sel yang memainkan peran dalam imunitas bawaan terhadap malaria adalah sel-sel NKT (pembunuh alami T) yang pada tikus membawa kedua penanda NK permukaan dan reseptor sel T (TCR). Sel NK telah dibuktikan dapat melisis *P. falciparum* eritrosit yang terinfeksi secara in vitro (Mannor *et al.*, 2002; Peter and Marita, 2002; Roetynck *et al.*, 2006; Mary and Eleanor, 2004; Anoja *et al.*, 2006).

Sel NK dalam darah perifer menghasilkan IFN- γ dalam menghadapi eritrosit yang terinfeksi Plasmodium, yang dapat menyebabkan teraktivasi makrofag yang bersifat parasitidal, dan ini mungkin lebih penting untuk kekebalan bawaan karena potensi mereka untuk melisis eritrosit inang yang terinfeksi. Sel-sel ini juga penting dalam inisiasi dan pengembangan respon imun adaptif. Sel NK menginduksi produksi kemokin proinflamasi Interleukin-8, yang pada gilirannya memainkan perannya dalam rekrutmen dan aktivasi sel-sel lain selama infeksi malaria (Mannor *et al.*, 2002; Peter and Marita, 2002; Roetynck *et al.*, 2006; Mary and Eleanor, 2004; Anoja *et al.*, 2006).

Sel dendritik, makrofag, sel T gamma delta, sel NKT dan parasit berpartisipasi dalam respon imun. Sel NKT adalah penghambat yang kuat dari replikasi parasit malaria dalam sistem tikus. NK1.1 CD4 T sel murine telah dilaporkan untuk mengatur respon IgG antibodi terhadap *glycosylphosphatidylinositol* (GPI) *P. falciparum*. Infeksi malaria menimbulkan konsentrasi imunoglobulin non spesifik darah sangat tinggi, namun pentingnya aktivasi poliklonal sel B yang mendasari untuk kekebalan bawaan tidak diketahui (Mannor *et al.*, 2002; Peter and Marita, 2002; Roetynck *et al.*, 2006; Mary and Eleanor, 2004; Anoja *et al.*, 2006).



Gambar 2.4 Imunitas Spesifik (sumber: www.orientumor.com)

2.5.2 Imunitas spesifik

Infeksi malaria dapat menginduksi baik produksi imunoglobulin poliklonal spesifik, didominasi IgM dan IgG dan juga terdapat isotypes imunoglobulin lainnya.

Dari yang dapat bereaksi dengan berbagai macam antigen parasit. Transfer pasif IgG dari donor yang telah kebal mungkin dapat menjadi pelindung dengan untuk mengurangi parasitemia dan klinis. Malaria yang menginfeksi manusia dan hewan percobaan juga terkait dengan peningkatan pada IgE total dan anti-malaria antibodi IgE, mencerminkan saklar pengatur kegiatan sel T dari Th1 ke Th2 akibat paparan yang berulang-berulang dari sistem kekebalan tubuh oleh parasit malaria. Kadar IgE secara signifikan lebih tinggi pada pasien dengan bentuk malaria otak atau malaria berat atau malaria komplikasi dibandingkan pada mereka dengan malaria non komplikasi dan efek patogenik IgE ini mungkin disebabkan oleh kelebihan produksi lokal di pembuluh darah kecil yang menghasilkan TNF dan NO yang disebabkan oleh IgE yang mengandung kompleks imun.

2.6 Klasifikasi

2.6.1 Malaria non komplikasi

Malaria non komplikasi termasuk dalam golongan malaria ringan, adalah penyakit malaria yang disebabkan *P. falciparum* dengan tanda klinis ringan yaitu demam, menggigil, dan dapat disertai sakit kepala, mual, muntah, diare dan nyeri otot atau pegal-pegal tanpa disertai kelainan fungsi organ (Depkes, 2008)

2.6.2 Malaria komplikasi

Malaria berat adalah penyakit malaria akibat infeksi *P.falciparum* bentuk aseksual dengan satu atau lebih komplikasi sebagai berikut (WHO, 2000) :

1. Malaria serebral yang ditandai dengan koma dan tidak bisa dibangunkan. Derajat penurunan kesadaran lebih dari 30 menit setelah serangan kejang dan tidak disebabkan penyakit lain. Penurunan kesadaran harus dilakukan

melalui penilaian berdasarkan GCS (*Glasgow coma scale*) kurang dari 11 (3 respon mata, 5 respon motorik , 3 respon bicara).

2. Anemia berat (Hb < 5 gr% atau hematokrit < 15 %)
3. Gagal ginjal akut (urin kurang dari 400 ml / 24 jam pada orang dewasa atau < 12 ml / kgBB pada anak-anak setelah dilakukan rehidrasi, disertai kreatinin >3 mg%)
4. Edema paru / ARDS (*Adult respiratory distress syndrome*)
5. Hipoglikemia : Gula darah < 40 mg%
6. Gagal sirkulasi atau Syok : Tekanan darah sistolik < 70 mmHg .
7. Perdarahan spontan dari hidung, gusi, *tractus digestivus*, dan atau disertai kelainan laboratorium adanya gangguan koagulasi intravaskular.
8. Kejang berulang lebih dari 2 kali / 24 jam.
9. Asidemia (PH< 7,25) atau asidosis (Plasma bikarbonat <15 mmol/L)
10. Makroskopik hemoglobinuri oleh karena infeksi malaria akut (bukan karena obat anti malaria pada kekurangan G6PD)
11. Hiperpireksia (temperatur > 40 0 C) pada orang dewasa / anak
Beberapa sumber menambahkan bahwa hiperbilirubinemia yang menyebabkan terjadinya ikterus (*jaundice*) termasuk malaria berat demikian juga diagnosa post *mortem* dengan ditemukannya parasit yang padat pada pembuluh darah kapiler otak.
12. Hiperparasitemia

Beberapa keadaan lain yang juga digolongkan sebagai malaria berat sesuai dengan gambaran klinik daerah setempat ialah :

1. Gangguan kesadaran ringan (GCS < 15) .
2. Kelemahan otot (tak bisa duduk / berjalan) tanpa kelainan neurologik.

3. Hiperparasitemia > 5% pada daerah hipoendemik atau daerah tak stabil malaria
4. Ikterik (Bilirubin > 3 mg%)

2.7 Derajat Parasitemia

Faktor parasit yang berpengaruh terhadap berat-ringannya penyakit malaria adalah intensitas transmisi, densitas parasit dan virulensi parasit. Intensitas transmisi sangat berpengaruh terhadap derajat parasitemia. Makin banyak jumlah gigitan nyamuk atau makin sering hospes digigit nyamuk yang infeksius, makin banyak sporozoit yang diinokulasikan dan makin banyak pula generasi siklus hidup parasit di dalam tubuh hospes. Bila parasit berasal dari galur yang berbeda, maka makin banyak pula galur parasit baru yang lolos dari deteksi dan eliminasi sistem imun tubuh hospes.

Densitas / kepadatan parasit sangat berhubungan dengan morbiditas dan mortalitas akibat malaria, khususnya malaria falsiparum. Kepadatan 100.000 parasit/ μ l darah pada umumnya berakibat fatal, dan bila kepadatan tersebut bertambah mortalitas juga meningkat. Kepadatan parasit yang kemudian lebih dikenal dengan istilah derajat parasitemia dapat digunakan untuk menilai beratnya penyakit. (Sardjono dan Fitri, 2011)

2.8 Radikal bebas

Radikal bebas adalah spesies atau senyawa independen yang mengandung satu atau lebih electron yang tidak berpasangan. Radikal bebas merupakan senyawa yang tidak stabil, reaktif, dan berumur pendek karena cenderung untuk menarik elektron dari molekul lain. Produksi yang berlebih dari radikal bebas dapat merusak lipid, protein, dan DNA menyebabkan kematian sel. Radikal bebas menyerang pada molekul dengan densitas elektron yang tinggi,

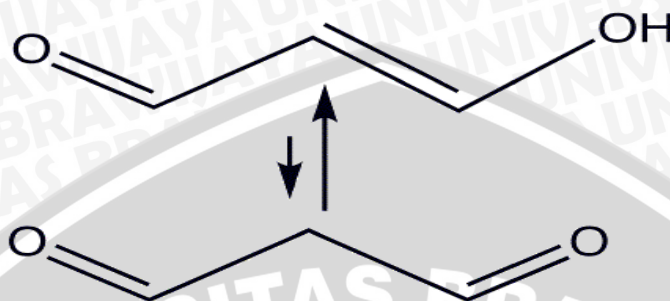
yaitu : atom nitrogen pada DNA, ikatan rantai ganda karbon pada asam lemak tak jenuh dan fosfolipid, serta dapat menghasilkan sisa radikal bebas lain sehingga prosesnya akan berlanjut terus menerus. Radikal bebas memiliki efek positif dan negatif. Efek positif dari radikal bebas terdapat pada sistem imun. Neutrofil dan makrofag menggunakan radikal bebas untuk menghancurkan mikroorganisme. Selain itu, radikal bebas juga terlibat pada reaksi enzimatik, detoksifikasi obat, kontraksi otot, dan reaksi redoks, sedangkan efek negatifnya adalah dapat menyebabkan peroksidasi lipid serta modifikasi protein dan DNA (Day, 2007).

Reactive Oxygen Spesies (ROS) dan *Reactive Nitrogen Spesies (RNS)* merupakan bentuk radikal bebas yang umum, contohnya : *superoxide*, *hydroxyl*, *peroxyl*, *carbonate*, *chlorine*, dan *nitric oxide*. ROS dihasilkan dari beberapa proses intraseluler diantaranya : oksidasi *Nicotinamide adenine dinucleotide phosphate hydrogen (NADPH)*, *lipooksigenase* dan *siklooksigenase*, *xanthine oksidase*, *Endothelial nitric oxide synthase (eNOS)*, respirasi mitokondria, *sitokrom P450*, reaksi autooksidasi, dan protein *haem*. ROS juga dihasilkan pada proses fagositosis antigen oleh makrofag dan monosit untuk mengeliminasi patogen berbahaya (Day, 2007).

2.9 Malondialdehyde

Malondialdehyde merupakan suatu senyawa organik yang memiliki formula $\text{CH}_2(\text{CHO})_2$ sifat nya yang reaktif terjadi secara alami dan *malondialdehyde* merupakan suatu petanda untuk stres oksidatif dalam tubuh organisme. Didalam tubuh mahluk hidup, termasuk manusia, ROS mendegradasi asam lemak *Polyunsaturated* menghasilkan *malondialdehyde*. Senyawa ini adalah aldehyde yang reaktif menyebabkan stres yang sifatnya

toksik terhadap sel dan membentuk AGE (*advance Glycation Endproducts* (Nair, 2008).



Gambar 2.5 Struktur kimia dari *malondialdehyde* (Nair, 2008)

Peroksidasi lemak yang dimaksud adalah degradasi oksidatif dari lemak yang merupakan suatu proses dimana radikal bebas mengambil elektron dari lemak sel membran yang mengakibatkan kerusakan sel. Proses ini terjadi melalui mekanisme rantai reaksi radikal bebas dan paling sering mengenai asam lemak *polyunsaturated* karena terdiri dari nikatan ganda yang multipel di antaranya yang terletak antara gugus metilen-CH₂ yang memiliki hidrogen reaktif (McKersie, 1996).

Peroksidasi lemak akibat reaksi antara lemak *polyunsaturated* dengan radikalq bebas oksigen telah diteliti secara ekstensif karena terjadinya reaksi ini mengakibatkan bau tengik dan perubahan bau dan rasa lainnya yang tidak diinginkan pada makanan. Peroksidasi lipid terjadi dalam 3 tahapan : inisiasi ,propagasi, dan terminasi (McKersie, 1996)

Tahap inisiasi

Tahap inisiasi adalah tahap dimana radikal asam lemak terbentuk. Pencetus yang paling berperan pada terjadinya tahapan inisiasi pada mahluk hidup adalah ROS, seperti OH⁻, dimana ROS akan mengambil atom H dari asam

lemak *unsaturated* untuk membentuk air (H_2O) dan suatu radikal asam lemak (Farlex, 2007)

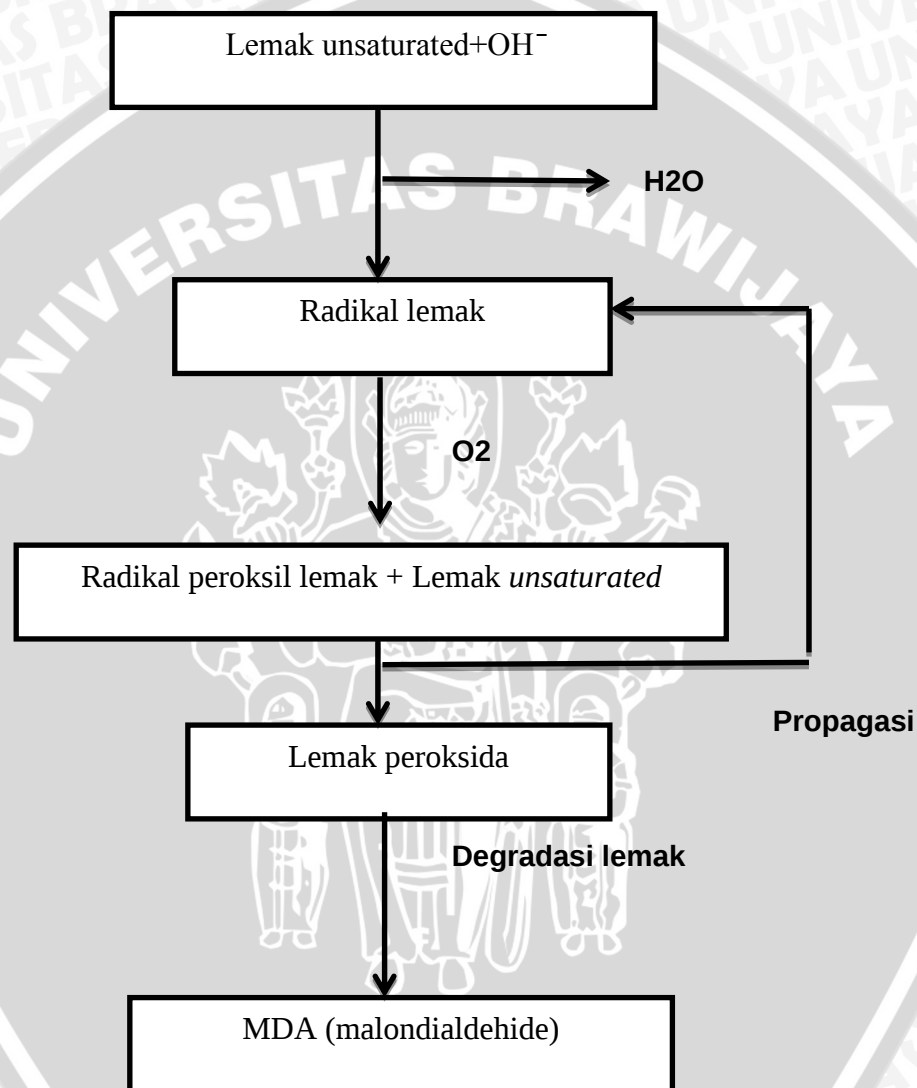
Tahap Propagasi

Radikal asam lemak merupakan molekul yang sifatnya tidak stabil. karena sifatnya yang tidak stabil tersebut, radikal asam lemak dengan mudah bereaksi terhadap molekul oksigen. Reaksi asam lemak dengan molekul oksigen ini akan membentuk radikal peroksil asam lemak. Radikal peroksil asam lemak ini juga merupakan suatu spesies yang tidak stabil yang kemudian akan bereaksi dengan asam lemak yang lain membentuk radikal asam lemak yang lain dan hidrogen peroksida atau siklik peroksida bila radikal peroksil asam lemak ini bereaksi terhadap dirinya sendiri. Siklus ini akan berlanjut dengan munculnya radikal asam lemak yang akan bereaksi dengan cara yang sama seperti yang telah dijelaskan. Jadi, pada saat suatu radikal hidroksil bereaksi terhadap suatu asam lemak *unsaturated* membentuk radikal asam lemak, asam lemak yang terbentuk akan membentuk radikal asam lemak yang selanjutnya. Pembentukan radikal asal lemak yang terus-menerus ini mengakibatkan proses ini disebut dengan mekanisme reaksi berantai (Farlex, 2007).

Tahap terminasi

Tahap terminasi meliputi tahapan dimana reaksi radikal yang sifatnya berupa reaksi berantai ini terhenti. Reaksi radikal terhenti apabila terdapat dua radikal yang bereaksi yang menghasilkan spesies bersifat non-radikal. Hal ini terjadi apabila konsentrasi spesies radikal cukup tinggi untuk kemungkinan terjadi dua radikal yang saling bertabrakan. Tahap terminasi ini juga dapat terjadi akibat peran beberapa molekul tubuh makhluk hidup yang dapat menangkap radikal bebas sehingga dapat melindungi membran sel terhadap kerusakan akibat

radikal bebas. Salah satu antioksidan yang penting adalah alfa-tokoferol, biasa dikenal sebagai vitamin E. Antioksidan lain yang dibuat oleh tubuh sendiri adalah berupa enzim *superoxide dismutase* (SOD), katalase, dan peroksidase (Farlex, 2007)

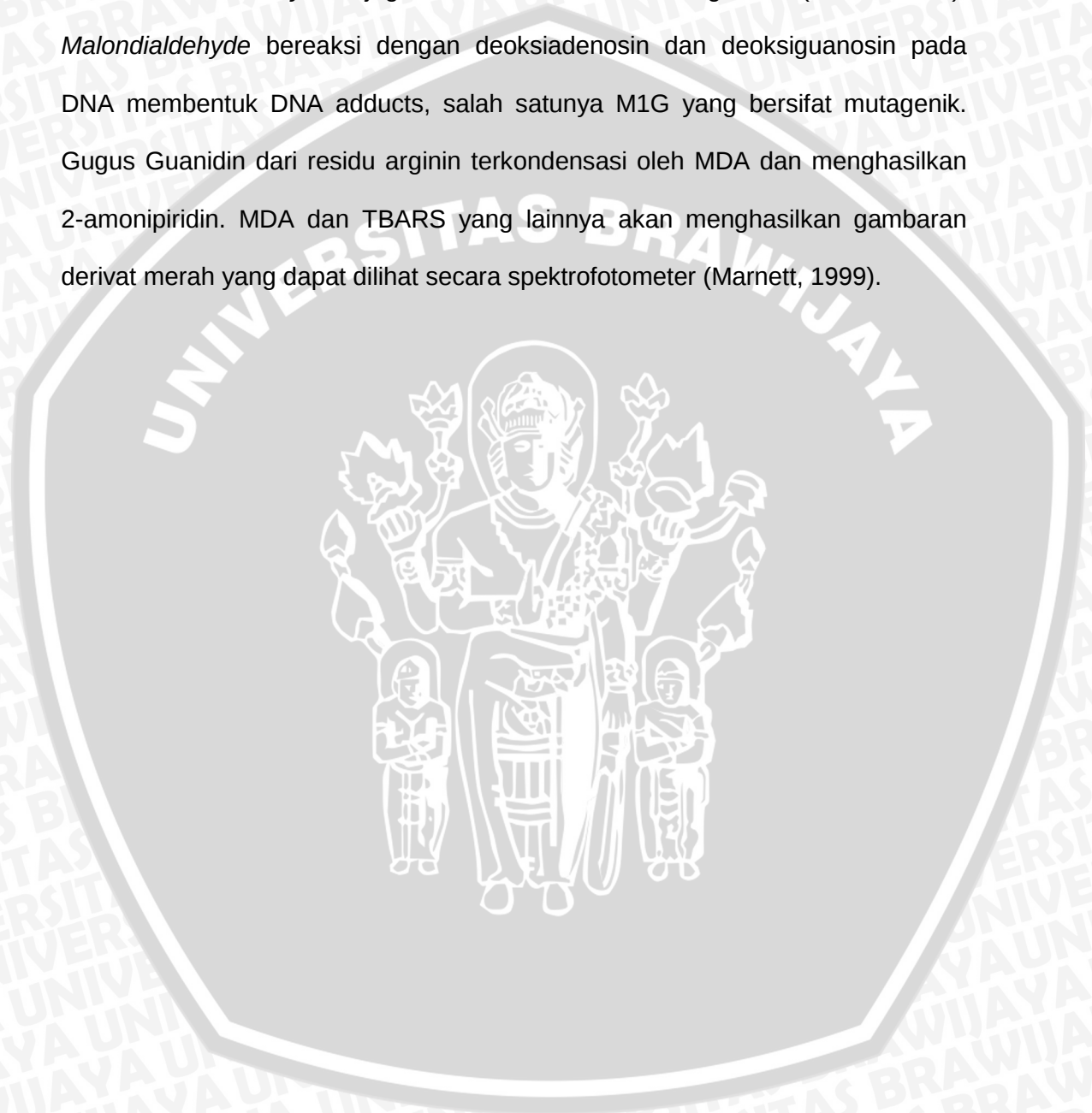


Gambar 2.6 Mekanisme peroksidasi lipid dan pembentukan MDA (Farlex,2007)

Diantara produk degradasi lemak peroksida adalah aldehyd, seperti *malondialdehyde*, dan hidrokarbon, seperti etan dan etilen, yang merupakan produk akhir peroksidasi lemak yang biasa diukur. Ada beberapa diagnostik tes yang tersedia untuk menghitung jumlah produk akhir dari peroksidasi lemak,

terutama *malondialdehyde*. Metode yang paling sering dipakai adalah metode *Thiobarbiturate Reactive Substances* (TBARS) (Mckersie, 1996).

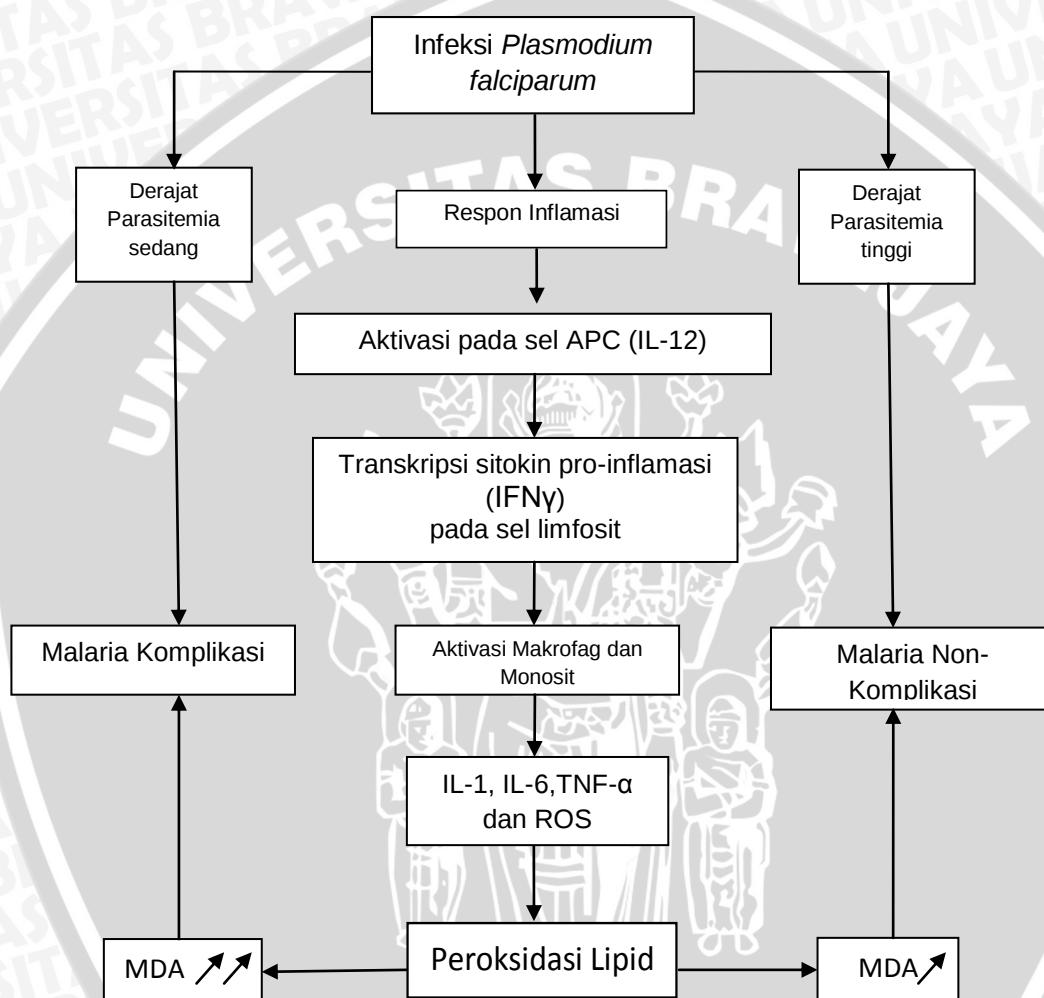
Malondialdehyde juga memiliki sifat mutagenik (Nair, 2008). *Malondialdehyde* bereaksi dengan deoksiadenosin dan deoksiguanosin pada DNA membentuk DNA adducts, salah satunya M1G yang bersifat mutagenik. Gugus Guanidin dari residu arginin terkondensasi oleh MDA dan menghasilkan 2-amonipiridin. MDA dan TBARS yang lainnya akan menghasilkan gambaran derivat merah yang dapat dilihat secara spektrofotometer (Marnett, 1999).



BAB 3

KERANGKA KONSEP DAN HIPOTESIS

3.1 Kerangka Konsep



3.2 Hipotesis

1. Derajat parasitemia pada malaria dengan komplikasi lebih tinggi daripada malaria non-komplikasi .
2. Kadar MDA pada malaria dengan komplikasi lebih tinggi daripada malaria non-komplikasi .

3. Ada hubungan antara derajat parasitemia dengan kadar MDA pada malaria komplikasi dan malaria non komplikasi.



BAB 4**METODE PENELITIAN****4.1 Desain Penelitian**

Penelitian menggunakan metode penelitian *cross-sectional* untuk membandingkan MDA pada malaria falsiparum komplikasi dan malaria falsiparum non-komplikasi.

4.2 Subjek Penelitian

Darah penderita malaria komplikasi diperoleh dari Rumah Sakit Saiful Anwar (RSSA) Malang yang tentunya telah menandatangani *informed consent* dan darah penderita malaria non-komplikasi yang diperoleh dari daerah Kabupaten Tanah Laut, Kalimantan Selatan.

4.3 Tempat dan Waktu Penelitian**4.3.1 Tempat penelitian**

Laboratorium Biomedik Fakultas Kedokteran Universitas Brawijaya

4.3.2 Waktu penelitian

Februari 2012 sampai dengan Oktober 2012

4.4 Variabel Penelitian**4.4.1 Variabel Dependen**

MDA

4.4.2 Variabel Independen

Derajat Parasitemia

4.5 Definisi Operasional

Beberapa definisi operasional dari penelitian ini antara lain:

4.5.1 Malaria non komplikasi adalah infeksi malaria *falciparum* akut yang diagnosanya ditegakkan melalui hapusan darah tipis tanpa disertai komplikasi.

4.5.2 Malaria dengan komplikasi adalah infeksi malaria *falsiparum* yang diagnosanya ditegakkan melalui hapusan darah tipis dengan salah satu gejala klinis atau hasil laboratorium di bawah ini (modifikasi WHO, 2000) :

1. Malaria serebral yang ditandai dengan koma dan tidak bisa dibangunkan. Derajat penurunan kesadaran lebih dari 30 menit setelah serangan kejang dan tidak disebabkan penyakit lain. Penurunan kesadaran harus dilakukan melalui penilaian berdasarkan GCS (*Glasgow coma scale*) kurang dari 11 (3 respon mata, 5 respon motorik , 3 respon bicara),
2. Anemia berat (Hb < 5 gr% atau hematokrit < 15 %)
3. Gagal ginjal akut (urin kurang dari 400 ml / 24 jam pada orang dewasa atau < 12 ml / kgBB pada anak-anak setelah dilakukan rehidrasi, disertai kreatinin >3 mg%)
4. Edema paru / ARDS (*Adult respiratory distress syndrome*)
5. Hipoglikemia : Gula darah < 40 mg%
6. Gagal sirkulasi atau Syok : Tekanan darah sistolik < 70 mmHg .
7. Perdarahan spontan dari hidung, gusi, *tractus digestivus*, dan atau disertai kelainan laboratorium adanya gangguan koagulasi intravaskular.
8. Kejang berulang lebih dari 2 kali / 24 jam.
9. Asidemia (PH< 7,25) atau asidosis (Plasma bikarbonat <15 mmol/L)

10. Makroskopik hemoglobinuri oleh karena infeksi malaria akut (bukan karena obat anti malaria pada kekurangan G6PD)

11. Hiperpireksia

Beberapa sumber menambahkan bahwa hiperbilirubinemia yang menyebabkan terjadinya ikterus (*jaundice*) termasuk malaria berat demikian juga diagnosa post *mortem* dengan ditemukannya parasit yang padat pada pembuluh darah kapiler otak.

12. Hiperparasitemia

4.5.3 Derajat parasitemia adalah jumlah eritrosit yang terinfeksi *P.falciparum* dalam 1000 eritrosit pada hapusan darah tipis yang dipulas dengan Giemsa melalui pengamatan mikroskopis pembesaran 1000x dengan pewarnaan Giemsa.

4.5.4 Kadar MDA adalah jumlah MDA yang terdapat pada plasma darah pasien diukur dengan kit yaitu *Northwest NWLSS Malondialdehyde Assay* dengan katalog NWK-MDAO1.

4.6 Alat dan Bahan

4.6.1 Alat-alat yang Digunakan

Dalam 2 tahap penelitian yang dilakukan, dibutuhkan alat-alat berupa venapuncture, gelas objek, cover glass, tabung reaksi kosong steril, pipet, tap water, sentrifuse, spektrofotometer dan mikroskop.

4.6.2 Bahan-bahan yang Digunakan

Dalam 2 tahap penelitian ini, bahan-bahan yang digunakan antara lain *Giemsa Stain Modified Solution* Fluka 48900, Entellan Merck 1.07961.0100, buffer, heparin, *Phosphate Buffer Salin* (PBS), metanol, aquades, minyak emersi,

kertas penghisap, dan kit MDA yaitu *Northwest NWLSS Malondialdehyde Assay* dengan katalog NWK-MDAO1.

4.7 Prosedur Penelitian

4.7.1 Pembuatan Sediaan Hapusan Darah

Pembuatan sediaan hapusan darah dibagi dalam dua tahap. Tahap pertama, sampel darah EDTA dikocok terlebih dahulu. Lalu setetes darah diambil dan diletakkan disisi kanan kaca objek. Dengan menggunakan tangan kanan, kaca penggeser diletakkan disebelah kiri, teteskan darah tersebut dan digerakkan ke kanan hingga mengenai tetesan darah dan ditunggu sampai tetesan darah menyebar pada sudut kaca penggeser. Kaca tersebut digeser ke kiri objek glass dengan posisi miring 25° - 30° . kemudian sediaan tersebut dibiarkan kering di udara. Nama dan tanggal ditulis pada bagian sediaan yang tebal.

Tahap kedua, Larutan Giemsa encer disiapkan, berisikan 1 volume Giemsa dengan 9 volume buffer. Lalu sediaan hapusan darah yang sudah dibuat pada tahap pertama diletakkan diatas rak dengan lapisan darah menghadap ke atas. Sejumlah metanol absolut ditetaskan diatasnya, sehingga menutupi seluruh lapisan darah, dan dibiarkan selama 5 menit. Kemudian larutan Giemsa encer ditetaskan sehingga menutupi seluruh lapisan darah dan dibiarkan selama 30 menit Dalam posisi mendatar, sediaan hapusan darah disiram aquades untuk membuang sisa cat dan kemudian sediaan dikeringkan di udara. Terakhir, sediaan diletakkan dibawah mikroskop, dan diamati per 1000 sel eritrosit pada perbesaran 1000x dengan menggunakan minyak emersi. (Moody A, 2001)

4.7.2 Pengukuran Kadar MDA

Kadar MDA diukur dengan kit yaitu *Northwest NWLSS Malondialdehyde Assay* dengan katalog NWK-MDAO1. Berikut adalah langkah-langkah pengukurannya: Darah vena diambil sebanyak 4 ml, lalu dimasukkan ke dalam tabung, disentrifugasi pada 3000 rpm selama 20 menit dengan suhu 4°C. Plasma yang terpisah dari sel darah merah selanjutnya digunakan untuk pemeriksaan kadar MDA. Pemeriksaan dilakukan pada hari yang sama dengan pengambilan sampel darah. Apabila pemeriksaan tidak dapat segera dilakukan, maka sampel plasma akan disimpan dalam *freezer* dengan suhu -80 °C. Pada suhu tersebut tidak akan terjadi perubahan kadar MDA selama 6 bulan penyimpanan. Pemeriksaan kadar MDA plasma menggunakan metode Hunter dengan pemeriksaan spektrofotometri berdasarkan perubahan warna ungu akibat reaksi pembentukan kompleks asam thiobarbiturat-MDA. Pemeriksaan spektrofotometri dilakukan pada panjang gelombang 532 nm dengan adsorbansi maksimal. Pemeriksaan kadar MDA serum dilakukan di Laboratorium Biomedik, Fakultas Kedokteran, Universitas Brawijaya Malang.

4.8 Analisis Data

Analisis data pada penelitian ini menggunakan Uji t-test untuk mengetahui perbedaan kadar MDA antara kelompok malaria komplikasi dan non komplikasi.

BAB 5

HASIL PENELITIAN DAN ANALISIS DATA

5.1 Data Hasil Penelitian

5.1.1 Karakteristik Sampel

Penelitian ini menggunakan 7 sampel darah penderita malaria falsiparum non komplikasi dan 10 sampel darah penderita malaria falsiparum dengan komplikasi. Berdasarkan hasil pemeriksaan laboratorium mengenai ureum, kreatinin, SGOT, SGPT, bilirubin total, bilirubin direk dan indirek, maka dengan Uji-*t independent* yang sebelumnya dilakukan Uji normalitas dan uji *Mann Whitney-U* didapatkan bahwa terdapat perbedaan rerata yang signifikan antara beberapa hasil pemeriksaan laboratorium pasien malaria non komplikasi dan malaria dengan komplikasi, sebagaimana tertera pada tabel berikut ini

Tabel 5.1 Rerata Hasil Pemeriksaan Laboratorium Darah Penderita Malaria Falsiparum Non Komplikasi dan Malaria Falsiparum dengan Komplikasi

Parameter Laboratorium	Malaria Non Komplikasi (Rata-rata $\pm$ SD)	Malaria Komplikasi (Rata-rata $\pm$ SD)	P (< 0,05)
Ureum	14,87 $\pm$ 6,67	82,33 $\pm$ 76,76	0,000*
Creatinin	0,10 $\pm$ 0,11	0,8 $\pm$ 0,11	0,039**
SGOT	8,71 $\pm$ 2,93	65,00 $\pm$ 28,43	0,015*
SGPT	0,13 $\pm$ 0,15	54,14 $\pm$ 37,00	0,001**
Bilirubin Total	0,10 $\pm$ 0,14	2,66 $\pm$ 1,37	0,000*
Bilirubin Direk	0,07 $\pm$ 0,06	1,60 $\pm$ 1,25	0,000*
Bilirubin Indirek	0,06 $\pm$ 0,07	0,77 $\pm$ 0,29	0,025*

Keterangan:

*=menggunakan uji *t-independent*

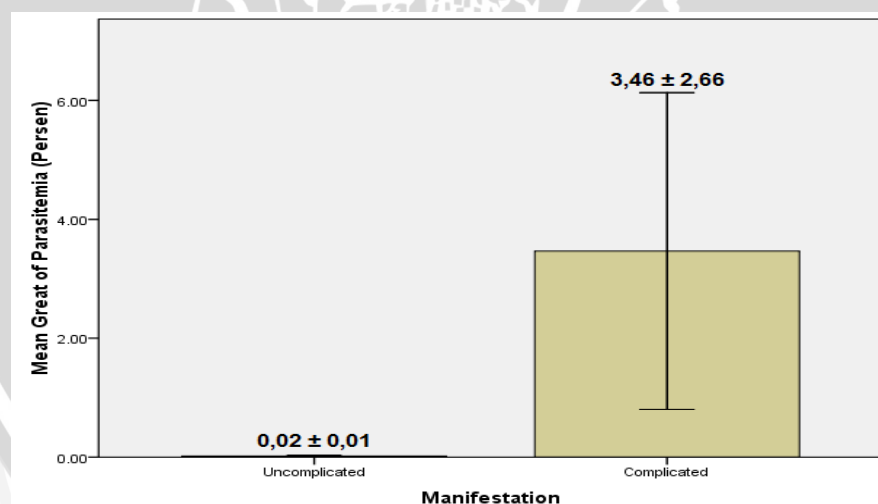
**=menggunakan uji Mann Whitney

P < 0,05 = signifikan

5.1.2 Hasil Hitung Derajat Parasitemia dan Kadar *Malondialdehyde* (MDA)

Parameter penelitian ini terdiri dari 2 macam, yaitu yang pertama adalah derajat parasitemia dan yang kedua adalah kadar MDA plasma pada penderita malaria falsiparum non komplikasi dan penderita malaria falsiparum dengan komplikasi.

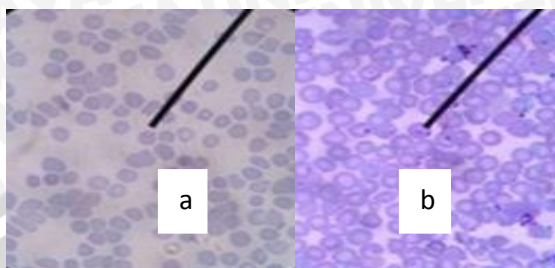
Tahap penelitian pertama, yaitu isolasi sampel darah penderita malaria falsiparum dengan komplikasi dari Rumah Sakit dr. Saiful Anwar (RSSA) Malang dan darah penderita malaria falsiparum non komplikasi dari daerah Kabupaten Tanah Laut Kalimantan Selatan, pengambilan darah melalui *informed consent*, sampel darah dibuat hapusan tipis dan penghitungan derajat parasitemia dilakukan 2 kali oleh 2 observer yang berbeda. Rerata derajat parasitemia pada penderita malaria falsiparum non komplikasi dengan malaria falsiparum komplikasi tercantum dalam gambar 5.1 dibawah ini:



Gambar 5.1 : Perbandingan Rerata Derajat Parasitemia Pada Malaria Falsiparum Non Komplikasi dan Malaria Falsiparum Komplikasi (p=0,008)

Gambar di bawah ini adalah hasil pengamatan eritrosit pada hapusan darah tipis penderita malaria falsiparum non komplikasi dan dengan komplikasi.

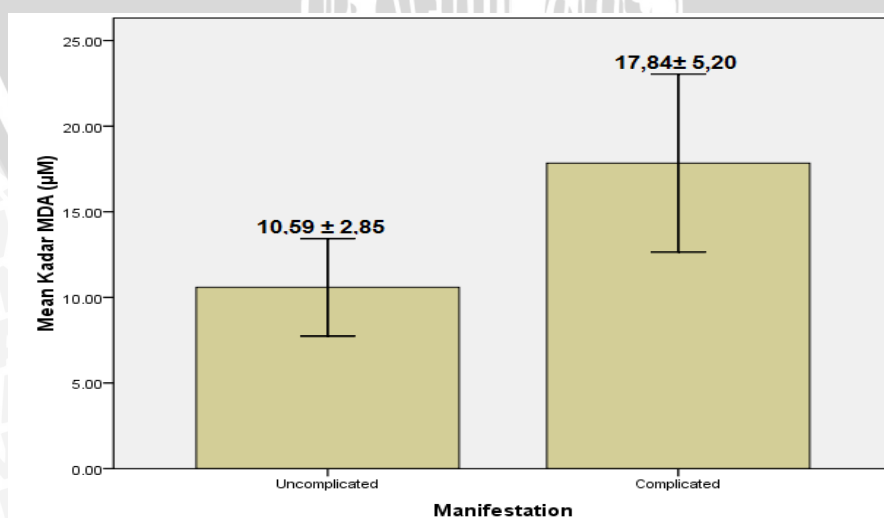
Tampak bentukan parasit *P. falsiparum* pada eritrosit penderita (gambar 5.2 dan gambar 5.3)



Gambar 5.2 (a) Hapusan darah penderita yang terinfeksi *P. falsiparum* non komplikasi (tanda panah menunjukkan *trophozoite ring form* pada eritrosit terinfeksi *Plasmodium*, pada perbesaran 1000x). (b) Hapusan darah penderita yang terinfeksi *P.falsiparum* dengan komplikasi (tanda panah menunjukkan *trophozoite ring form* pada eritrosit terinfeksi *Plasmodium*, pada perbesaran 1000x satu lapang pandang terdapat banyak *trophozit ring form*)

Tahap penelitian kedua, yaitu sampel plasma darah penderita malaria falsiparum dengan komplikasi dari Rumah Sakit dr. Saiful Anwar (RSSA) Malang dan darah penderita malaria falsiparum non komplikasi dari daerah Kabupaten Tanah Laut Kalimantan Selatan diukur kadar MDAny.

Rerata kadar MDA pada penderita malaria falsiparum non-komplikasi dengan malaria falsiparum komplikasi tercantum dalam gambar 5.4 dibawah ini :



Gambar 5.3 : Perbandingan Rerata Kadar MDA Pada Malaria Falsiparum Non Komplikasi dan Malaria Falsiparum Komplikasi (p= 0,046)

Dari kedua parameter yaitu derajat parasitemia dan MDA dilakukan analisis menggunakan uji-*t independent* dan didapatkan hasil dari 7 sampel plasma darah penderita malaria falsiparum non komplikasi dan dari 10 sampel plasma darah penderita malaria falsiparum dengan komplikasi, adalah sebagai berikut :

Tabel 5.2 Rerata Hasil Penelitian Derajat Parasitemia dan Kadar MDA Penderita Malaria Falsiparum Non Komplikasi dan Malaria Falsiparum dengan Komplikasi

Parameter	Malaria Non Komplikasi (Rata-rata $\pm$ SD)	Malaria Komplikasi (Rata-rata $\pm$ SD)	P (< 0,05)
Derajat Parasitemia	0,02 $\pm$ 0,01	3,46 $\pm$ 2,66	p=0,008
MDA	10,59 $\pm$ 2,85	17,84 $\pm$ 5,20	p= 0,046

5.2 Analisis Data

5.2.1 Derajat Parasitemia

Hasil hitung derajat parasitemia melalui eritosit yang terinfeksi parasit pada pewarnaan Giemsa, dianalisa dengan menggunakan Uji-*t independent*. Hipotesa 0 (H0) pada Uji-*t independent* adalah tidak ada perbedaan derajat parasitemia antara malaria non komplikasi dan malaria dengan komplikasi, sedangkan H1 adalah terdapat perbedaan derajat parasitemia antara malaria non komplikasi dan malaria dengan komplikasi.

Dari hasil Uji-*t independent* didapatkan nilai t = -3,260 dengan p=0,008, nilai tersebut <0,05. yang berarti bahwa ada perbedaan yang signifikan antara derajat parasitemia pada penderita malaria falsiparum non komplikasi dan penderita malaria falsiparum dengan komplikasi, yaitu derajat parasitemia pada malaria non komplikasi lebih rendah dibandingkan pada malaria dengan komplikasi.

5.2.2 Kadar *Malondialdehyde* (MDA)

Hasil hitung kadar MDA melalui plasma penderita yang terinfeksi parasit, dianalisa dengan menggunakan Uji-t *independent*. Hipotesa 0 (H0) pada Uji-t *independent*. menunjukkan tidak ada perbedaan kadar MDA antara malaria non komplikasi dan malaria dengan komplikasi, sedangkan H1 adalah terdapat perbedaan kadar MDA antara malaria non komplikasi dan malaria komplikasi.

Dari hasil Uji-t *independent*. didapatkan bahwa nilai $t = 3,339$ dengan $p = 0,046$, nilai tersebut $< 0,05$. yang berarti bahwa ada perbedaan yang signifikan antara kadar MDA pada penderita malaria falsiparum non-komplikasi dan penderita malaria falsiparum dengan komplikasi.

5.2.3 Korelasi antara Derajat Parasitemia dengan Kadar *Malondialdehyde* (MDA)

Hasil analisis korelasi Pearson menunjukkan hubungan antara derajat parasitemia dan kadar MDA didapatkan sebagai berikut :

5.2.3.1 Korelasi pada Malaria Non Komplikasi

Pearson Correlation = -0.610 (negatif) dengan $p = 0.146$ ($p > 0.05$), mengartikan bahwa hubungan antar variable negatif dan tidak ada hubungan yang berarti antara derajat parasitemia dengan kadar MDA

5.2.3.2 Korelasi pada Malaria Komplikasi

Pearson Correlation = $0,205$ (positif) dengan $p = 0.570$ ($p > 0.05$), mengartikan bahwa hubungan antar variabel positif dan tidak ada hubungan yang berarti antara derajat parasitemia dengan kadar MDA.

BAB 6

PEMBAHASAN

Penelitian ini dilakukan untuk mengetahui perbedaan kadar MDA dan derajat parasitemia pada malaria non-komplikasi dan malaria dengan komplikasi. Penelitian ini merupakan penelitian *cross sectional* menggunakan subjek penelitian 7 sampel darah penderita malaria falsiparum non-komplikasi dan 10 sampel darah penderita malaria falsiparum dengan komplikasi. Hasil pengukuran terhadap rerata hasil pemeriksaan laboratorium darah menunjukkan bahwa rata-rata kadar ureum, creatinin, SGOT, SGPT, bilirubin total, bilirubin direk, dan bilirubin indirek pada malaria komplikasi lebih tinggi dibandingkan dengan malaria non-komplikasi.

Penderita malaria dengan komplikasi digolongkan sebagai malaria berat. Pada jenis ini, ditemukan dengan parasitemia yang tinggi dan komplikasi berupa malaria serebral, anemia berat, gangguan ginjal akut, malaria algid (gagal sirkulasi), perdarahan saluran cerna, ikterik, kelainan hati (malaria biliosa), hemoglobinuria (*black water fever*), dan hiperlaktatemia. Kelainan fungsi ginjal dapat terjadi prerenal karena dehidrasi (>50%), hanya sekitar 5-10% disebabkan oleh nekrosis tubulus akut. Gangguan fungsi ini karena anoksia disebabkan penurunan aliran darah ke ginjal akibat dehidrasi dan sumbatan mikrovaskular akibat sekuestrasi, sitoadherensi, dan *rossetting*. Beberapa faktor risiko gangguan fungsi ginjal adalah hiperparasitemia, hipotensi, ikterus, dan hemoglobinuria (Roswati E, 2012).

Sekuestrasi tertinggi terdapat di otak, diikuti dengan hepar dan ginjal, paru jantung, usus, dan kulit (Harijanto P.N, 2009). Pada malaria biliosa (kelainan hati) terjadi penurunan aliran darah ke hepar, dan akan kembali normal pada

fase penyembuhan. Mungkin ini disebabkan karena sekuestrasi dan sitoaderen yang menyebabkan obstruksi mikro-vaskuler (Alimudiarnis, 2009). Sekuestrasi, sitoaderensi dan rosetting memegang peranan utama dalam patofisiologi malaria berat, oleh karena itu gangguan ginjal dan kelainan hepar lebih sering terjadi pada malaria komplikasi.

Hasil pengukuran terhadap rerata hasil pemeriksaan derajat parasitemia menunjukkan bahwa rata-rata derajat parasitemia pada malaria komplikasi lebih tinggi dibandingkan dengan malaria non-komplikasi. Dari hasil analisis statistik didapatkan bahwa terdapat perbedaan yang bermakna ($p < 0,05$). Penelitian ini dapat dibuktikan bahwa jumlah parasit lebih banyak pada penderita malaria komplikasi dibandingkan malaria non-komplikasi. Densitas/kepadatan parasit sangat berhubungan dengan morbiditas dan mortalitas akibat malaria, khususnya malaria falsiparum. Kepadatan 100.000 parasit/ μ l darah pada umumnya berakibat fatal, dan bila kepadatan tersebut bertambah mortalitas juga meningkat. Walaupun demikian di daerah endemis sering dijumpai individu yang dengan derajat parasitemia tinggi tetapi tidak menunjukkan gejala/asimtomatik. Sebaliknya gejala klinis yang nyata dan bahkan kematian juga bisa terjadi pada individu dengan derajat parasitemia yang tidak terlampaui tinggi (Sardjono dan Fitri, 2011).

Pada penelitian ini, hasil pengukuran terhadap rerata kadar pemeriksaan MDA menunjukkan bahwa rata-rata MDA pada malaria komplikasi lebih tinggi dibandingkan dengan malaria non-komplikasi. Hal ini karena infeksi malaria berhubungan dengan peroksidasi lipid yang disertai penurunan kapasitas antioksidan dari pasien yang terinfeksi *Plasmodium falciparum* (Idonije et al, 2011).

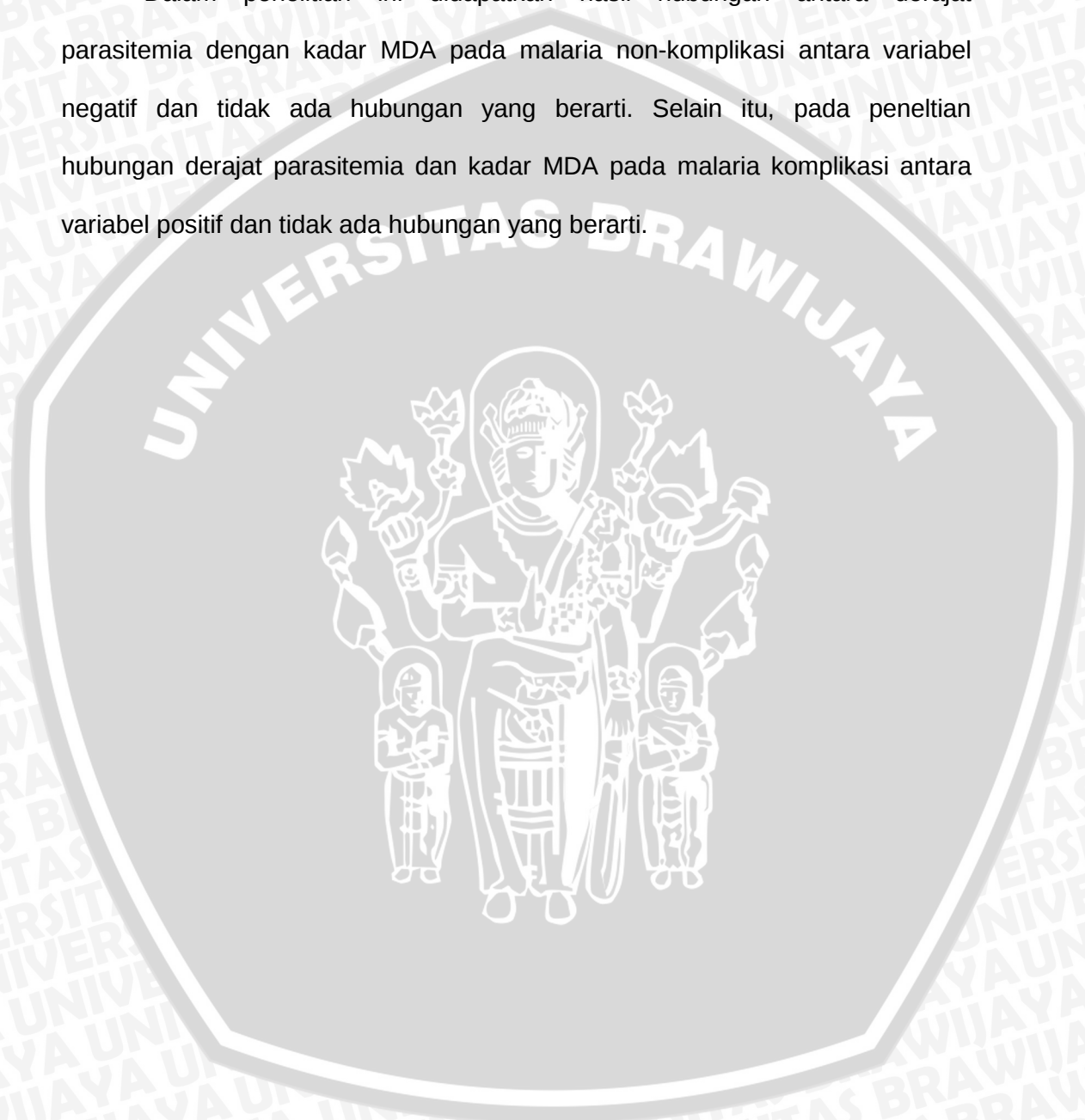
Malondialdehyde merupakan suatu senyawa organik yang memiliki formula $\text{CH}_2(\text{CHO})_2$ sifatnya yang reaktif terjadi secara alami dan *malondialdehyde* merupakan suatu *marker* untuk stress oksidatif dalam tubuh organisme. Didalam tubuh makhluk hidup, termasuk manusia, ROS mendegradasi asam lemak *Polyunsaturated* menghasilkan *malondialdehyde*. Senyawa ini adalah aldehid yang reaktif menyebabkan stres yang sifatnya toksik terhadap sel dan membentuk AGE (Nair, 2008). Diantara produk degradasi lemak peroksida adalah aldehid, seperti *malondialdehyde*, dan hidrokarbon, seperti etan dan etilen, yang merupakan produk akhir peroksidasi lemak yang biasa diukur (Mckersie, 1996), sehingga MDA merupakan *marker* dari peroksidasi lemak yang dipercayai mempunyai peran besar dalam menimbulkan komplikasi pada malaria.

Pada malaria terjadi peningkatan radikal bebas dari eritrosit terinfeksi. Hal ini terjadi karena parasit hidup dalam lingkungan prooksidan yang mengandung besi dan oksigen. Keadaan ini memungkinkan terbentuknya ROS melalui reaksi Fenton. Antioksidan berperan dalam melawan efek radikal bebas dengan cara menghambat peroksidasi lemak sehingga dinding sel eritrosit menjadi lebih kuat dan tidak mudah ruptur dan mengurangi penyebaran *Plasmodium*. Dengan demikian diharapkan bahwa pemberian antioksidan dapat mengurangi derajat parasitemia (Tjahjani S, Khie Khiong K, 2010).

Sumber utama dari produksi radikal bebas didalam sel sebagian besar dihasilkan oleh mitokondria dalam proses menghasilkan energi. Radikal bebas juga diproduksi oleh berbagai enzim oksidatif yang ada di dalam sel, seperti enzim *xanthine oksidase*. Sumber lain radikal bebas dalam tubuh adalah makrofag dan neutrofil yang berfungsi membantu mempertahankan tubuh

terhadap serangan mikroorganisme dan produksi radikal bebasnya bermanfaat dalam menghancurkan patogen asing (Wu dan Arthur, 2003)

Dalam penelitian ini didapatkan hasil hubungan antara derajat parasitemia dengan kadar MDA pada malaria non-komplikasi antara variabel negatif dan tidak ada hubungan yang berarti. Selain itu, pada penelitian hubungan derajat parasitemia dan kadar MDA pada malaria komplikasi antara variabel positif dan tidak ada hubungan yang berarti.



BAB 7

KESIMPULAN DAN SARAN

7.1 Kesimpulan

Berdasarkan hasil penelitian yang diperoleh, dapat disimpulkan bahwa:

1. Derajat Parasitemia pada malaria komplikasi lebih tinggi secara bermakna dibandingkan dengan malaria non komplikasi ($p=0,008$).
2. Kadar MDA pada malaria komplikasi lebih tinggi secara bermakna dibandingkan dengan malaria non komplikasi ($p=0,046$).
3. Tidak terdapat korelasi antara derajat parasitemia dan kadar MDA pada malaria komplikasi ($r=0,205$; $p= 0,570$) dan malaria non komplikasi ($r= -0,610$; $p= 0,146$).

7.2 Saran

1. Perlu penelitian lebih lanjut mengenai marker untuk stress oksidatif lain pada infeksi malaria.
2. Dilakukan penelitian lanjutan untuk menentukan batas kadar MDA terhadap penggolongan malaria komplikasi dan malaria non komplikasi.

Daftar Pustaka

- Abbas, A.K., Lichtman, A.H., Pober, J.S. 2010. *Cellular and Molecular Immunology*, edisi VII. W. B. Saunders Company: Pennsylvania, USA: p.243-74.
- Alimudiarnis.2009.*Manifestasi Klinis dan Penatalaksanaan Malaria Berat*. Tesis. Tidak diterbitkan, Fakultas Kedokteran Universitas Andalas, Padang.
- Anoja,A., Sufi R.M. Morshed, M. Kaïssar M. Protection against Malaria Due to Innate Immunity Enhanced by Low-Protein Diet. *The Journal of Parasitology*. Jun 2006;92(3):531-538
- Bate, C.A.W.; Taverne, J.; Playfair, J.H.L. 1988. Malarial parasites induce TNF production by macrophages. *Immunology*. 64: 227
- Center for Disease Control and Prevention. 2010. *The impact of malaria, a leading cause of death worldwide*. <http://www.cdc.gov/malaria/impact/index.htm> (23 Desember 2011).
- Chiodini, P.L.; Moody, A.H.; Manser, D.W. 2001. Atlas of Medical Helminthology and Protozoology, fourth edition. Churchill Livingstone, London, p. 68.
- Clark, I.A.; Ilschner, S.; Macmicking, J.D. et al. 1990. TNF and *Plasmodium berghei* ANKA-induced cerebral malaria. *Immunology Letters* 25: 195-198.
- Cooke, W., Coppel. 2000. *Parasitology Today*. <http://ocw.jhsph.edu/imageLibrary/index.cfm/go/il.viewImageDetails/resourceID/4426681F-9F76-73E1-ADB4D803C5230078/>
- Day, P.; 2007. *Lipids, Protein, & DNA : The Effect of Free Radicals*. SEALS Clinical Chemistry, Prince of Wales Hospital : Randwick
- Depkes.2008.Pedoman Penatalaksanaan Kasus Malaria Di Indonesia.PPM&PLP, Jakarta, hal 3-4
- Devlin, M.T. 2002. Bioenergetics and oxidative metabolism In: Biochemistry with clinical correlations. 5th ed. Wiley-liss, Canada. 590-592.
- Farlex. 2007. Lipid Peroxidation <http://encyclopedia.thefreedictionary.com/lipid+peroxidation>.
- Harijanto. 2000. Malaria. Epidemiologi, Patogenesis Manifestasi Klinis, & Penanganan, EGC, Jakarta, hal 185-93.
- Harijanto, P.N. 2009. *Buku Ajar Ilmu Penyakit Dalam Edisi 5*. Jakarta: Internal Publishing
- Idonije O.B., O. Festus, O. Okhai and U. Akpamu, 2011. Comparative Study of the Status of a Biomarker of Lipid Peroxidation (Malondialdehyde) in Patients with *Plasmodium falciparum* and *Plasmodium vivax* Malaria Infection. *Asian Journal of Biological Sciences*, 4: 506-513.
- White N.J. 1999. Molecular mechanisms of cytoadherence in malaria. *Am J Physiol Cell Physiol*. 276: 1231-1242
- Janet., F.B. Brooks, S.B., Janet. Dan Stephen A.M. 2004. *Jawetz, Melnick, and Adelberg's Medical Microbiology 23rd Edition*. New York: The McGraw Hill Companies, Inc.
- Kumar, S.; Karnad, DR.; Vaingankar, J.; Thatte, U.M.; Krishnan, Anand.; Rege, N.N. 2003. Serum tumour necrosis factor α levels in severe malaria: effect of partial exchange transfusion. *Intensive Care Med* 29:1857-1858
- Lou J, Lucas R, Grau GE. 2001. *Pathogenesis of Cerebral Malaria: Recent Experimental Data and Possible Applications for Humans*. NCBI: 810-20

- Mackintosh C.L. and Beeson J.G. 2004. *Clinical features and pathogenesis of severe malaria*. Trends in Parasitology. 20:597-603
- Mannoor, M.K., Weerasinghe, A., Halder, R.C., et al. 2001. Resistance to malarial infection is achieved by the cooperation of NK1.1(+) and NK1.1(-) subsets of intermediate TCR cells which are constituents of innate immunity. *Cell Immunol.* 1;211(2):96-104.
- Marnett, L.J. 1999. Lipid Peroxidation-DNA Damage by Malondialdehyde. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10064852>.
- Mary M.S.R., Eleanor M. Innate immunity to malaria. *Nature Reviews Immunology* March 2004;4:169-180. doi:10.1038/nri1311
- Mckersie B.D. 1996. Oxidative Stress. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10064852>.
- Miller, L.H.; Baruch, D.I.; Marsh, K.; Doumbo, O.K. 2002. The pathogenic basis of malaria. *Nature*. 415:673-679.
- Moody, A., 2002. *Rapid Diagnostic Tests for Malaria Parasites*. Clinical Microbiology Reviews. 15 (1): 66-78.
- Nair, V., 2008. "Malondialdehyde" Encyclopedia of reagents for Organic synthesis. <http://mrw.interscience.wiley.com/eros/articles/rm013/frame.html>
- Peter P., Marita T.B. 2002. Malaria and the Immune System in Humans. In Perlmann P, Troye-Blomberg M (eds): *Malaria Immunology*. Chem Immunol. Basel, Karger, 80:229-242. Available at http://content.karger.com/ProdukteDB/Katalogteile/isbn3_8055/73/76/CI80-Perlmann.pdf
- Philip, J., and Rosenthal, M.D. 2008. Artesunate for The Treatment of Severe Malaria. *N. Engl J. Med.* 358:1829-36.
- Pino P, Vouldoukis I, Dugas N, Hassani-Loppion G, Dugas B, Mazier D. 2003. *Redox-dependent Apoptosis in Human Endothelial Cells After Adhesion of Plasmodium falciparum-infected Erythrocytes*. *Ann N Y Acad Sci.*, 1010:582-6
- Pribadi W. Parasit Malaria. Dalam Gandahusada S, Ilahude HD (editor). *Parasitologi Kedokteran*. Ed 3. Jakarta, Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia . 2000. Hal 171-97
- Roetynck S, Baratin M, Vivier E, Ugolini S. NK cells and innate immunity to malaria. *Med Sci (Paris)*. 2006 Aug-Sep;22(8-9):739-44 Available at <http://www.medecinesciences.org/articles/medsci/pdf/2006/08/medsci2006228-9p739.pdf>
- Roswati E. Malaria Berat. *Laporan Khusus*, 2012, 39(7): 519-520
- Sardjono, T.W dan Fitri, L.E. 2011. *Malaria Mekanisme Terjadinya Penyakit dan Pedomannya*. Fakultas Kedokteran Universitas Brawijaya, Malang, hal 7.
- Siswono, Susilo. 2008. Hubungan Kadar Malondialdehid Plasma Dengan Keluaran Klinis Stroke Iskemik Akut. Semarang: Universitas Diponegoro. Tesis tidak diterbitkan.
- Suparman, E.. 2005. *Malaria pada Kehamilan*. Cermin Dunia Kedokteran No:146. Fakultas Kedokteran Universitas sam Ratulangi.
- Taverne J.; Bate C.A.W.; Playfair J.H.L. 1989. Induction of TNF *in vitro* as a model for the identification of toxic malaria antigens. *Lymphokine Res.* 8:317-322

- Tjahjani S, Khie Khiong K. Potensi Buah Merah Sebagai Antioksidan dalam Mengatasi Malaria Berghei pada Mencit Strain Balb/C. *Majalah Kedokteran Indonesia*, 2010, 60 (12) : 572
- Todryk, S.M. and Walther, M., Building better T-cell-inducing malaria vaccines , *Immunology*, 115(2), 163-169, 2005
- UNICEF. 2011. Malaria. http://www.unicef.org/health/index_malaria.html
- White NJ, Breman JG. Malaria and amebiosis: Diseases caused by red cell blood parasites. In: Braunwald E, Fauci AS, Kasper DL, Hauser SL, Longo DL, Lameson JL, ed. *Harrison's principles of internal medicine*. 15th ed. USA: McGraw-Hill. 2001: 1203-13
- WHO. 2000. *Management of Severe Malaria*, p.2:1-26.
- WHO. 2006. Indonesia-Malaria Situation in SEAR Contries. <http://www.who.org/>
- WHO. 2011. Malaria. <http://www.who.int/topics/malaria/en/>
- Wu, D., Arthur I.C. 2003. Alcohol, Oxidative Stress, and Free Radical Damage. *Alcohol Research & Health* Vol. 27, No. 4, 2003
- Zein, U. 2005. *Penanganan Terkini Malaria Falciparum*. Divisi Penyakit Tropik dan Infeksi Bagian Ilmu Penyakit dalam Fakultas Kedokteran Universitas Sumatera Utara.



Lampiran 1 : Pernyataan Keaslian Tulisan**PERNYATAAN KEASLIAN TULISAN**

Saya yang bertanda tangan di bawah ini :

Nama : Muhlis Yusuf

NIM : 0910713021

Program Studi : Program Studi Kedokteran Umum

Fakultas Kedokteran Universitas Brawijaya

Menyatakan dengan sebenarnya bahwa Tugas Akhir yang saya tulis ini benar-benar hasil karya sendiri, bukan merupakan pengambilalihan tulisan atau pikiran orang lain yang saya akui sebagai tulisan atau pikiran saya sendiri. Apabila dikemudian hari dapat dibuktikan bahwa tugas akhir ini adalah hasil jiplakan, maka saya bersedia menerima sanksi atas perbuatan tersebut.

Malang, Februari 2013

Muhlis Yusuf

NIM 0910713021

Lampiran 2 : Foto Alat yang Digunakan



Gambar Kit MDA



Gambar Water Bath



Gambar Spektrofotometer

Lampiran 3 : Daftar Tabel Malaria Non Komplikasi dan Malaria Komplikasi
dari Laboratorium Darah

Malaria Komplikasi

Ureum		Creatinin		SGOT		SGPT		Bil.tot		Bil. Direk		Bil. Indirek	
K1	71.6	K1	0.78	K1	68	K1	13	K1	4.18	K1	3.15	K1	0.26
K2	57.4	K2	0.75	K2	120	K2	73	K2	3.12	K2	2.86	K2	1.06
K3	99.8	K3	0.9	K3	64	K3	47	K3	1.48	K3	0.48	K3	0.91
K4	58.1	K4	0.65	K4	40	K4	32	K4	1.54	K4	3.24	K4	0.71
K5	277.7	K5	0.92	K5	76	K5	62	K5	1.37	K5	0.66	K5	0.67
K6	39.3	K6	9.61	K6	35	K6	28	K6	4.25	K6	1.19	K6	1.01
K7	76.1	K7	1.51	K7	52	K7	124	K7	2.12	K7	0.63	K7	0.93
K8	24.3	K8	0.8	K8	19	K8	23	K8	1.23	K8	0.56		
K9	36.7	K9	0.93										
82.33		0.8		65		54.14		2.66		1.60		0.77	
76.76		0.112		28.43		37.00		1.37		1.25		0.29	

Malaria Komplikasi Setelah Transformasi

Ureum		Creatinin		SGOT		SGPT		Bil.tot		Bil. Direk		Bil. Indirek	
K1	1.85	K1	-0.11	K1	68	K1	13	K1	4.18	K1	3.15	K1	0.26
K2	1.76	K2	-0.12	K2	120	K2	73	K2	3.12	K2	2.86	K2	1.06
K3	2.00	K3	-0.05	K3	64	K3	47	K3	1.48	K3	0.48	K3	0.91
K4	1.76	K4	-0.19	K4	40	K4	32	K4	1.54	K4	3.24	K4	0.71
K5	2.44	K5	-0.04	K5	76	K5	62	K5	1.37	K5	0.66	K5	0.67
K6	1.59	K6	0.98	K6	35	K6	28	K6	4.25	K6	1.19	K6	1.01
K7	1.88	K7	0.18	K7	52	K7	124	K7	2.12	K7	0.63	K7	0.93
K8	1.39	K8	-0.10	K8	19	K8	23	K8	1.23	K8	0.56		
K9	1.56	K9	-0.03										
1.81		0.06		65		54.14		2.66		1.60		0.77	
0.30		0.36		28.43		37.00		1.37		1.25		0.29	

Malaria Non Komplikasi

Ureum		Creatinin		SGOT		SGPT		Bil.tot		Bil.direk		Bil.indirek	
NK1	11.9	NK1	0.09	NK1	11	NK1	0.30	NK1	0.05	NK1	0.04	NK1	0.01
NK2	9.3	NK2	0.05	NK2	8	NK2	0.30	NK2	0.018	NK2	0.08	NK2	0.1
NK3	21.1	NK3	0.28	NK3	9	NK3	0.00	NK3	0.006	NK3	0.02	NK3	0.04
NK4	25.9	NK4	0.02	NK4	6	NK4	0.00	NK4	0.05	NK4	0.04	NK4	0.01
NK5	9.1	NK5	0.01	NK5	7	NK5	0.00	NK5	0.42	NK5	0.2	NK5	0.22
NK6	9.6	NK6	0.01	NK6	6	NK6	0.00	NK6	0.06	NK6	0.01	NK6	0.06
NK7	17.2	NK7	0.23	NK7	14	NK7	0.30	NK7	0.13	NK7	0.1	NK7	0.03
14.87		0.10		8.71		0.13		0.10		0.07		0.07	
6.67		0.11		2.93		0.15		0.14		0.07		0.07	

Lampiran 4 : Tabel Derajat Parasitemia

Derajat Parasitemia			
Komplikasi		Non komplikasi	
K1	6.10	NK1	0.03
K2	3.40	NK2	0.01
K3	2.66	NK3	0.01
K4	2.20	NK4	0.01
K5	3.10	NK5	0.02
K6	5.00	NK6	0.02
K7	1.50	NK7	0.02
K8	9.20		
K9	1.27		
K10	0.21		

Lampiran 5 : Tabel MDA

MDA			
Komplikasi		Non komplikasi	
K1	22.99	NK1	6.47
K2	13.79	NK2	11.26
K3	18.34	NK3	11.07
K4	15.32	NK4	13.19
K5	15.35	NK5	9.54
K6	13.75	NK6	14.62

K7	8.95	NK7	7.96
K8	22.32		
K9	24.18		
K10	23.45		

Lampiran 6 : Tabel Uji Normalitas Lab Darah

Malaria Komplikasi

Tests of Normality

	Kolmogorov-Smirnov ^a			Shapiro-Wilk		
	Statistic	df	Sig.	Statistic	df	Sig.
Ureum_kom	.178	9	.200 [*]	.935	9	.527

a. Lilliefors Significance Correction

*. This is a lower bound of the true significance.

Tests of Normality

	Kolmogorov-Smirnov ^a			Shapiro-Wilk		
	Statistic	Df	Sig.	Statistic	df	Sig.
creatinin_kom	.374	9	.001	.627	9	.000

a. Lilliefors Significance Correction

Tests of Normality

	Kolmogorov-Smirnov ^a			Shapiro-Wilk		
	Statistic	df	Sig.	Statistic	df	Sig.

SGOT_kom	.169	8	.200*	.947	8	.680
----------	------	---	-------	------	---	------

a. Lilliefors Significance Correction

*. This is a lower bound of the true significance.

Tests of Normality

	Kolmogorov-Smirnov ^a			Shapiro-Wilk		
	Statistic	df	Sig.	Statistic	df	Sig.
SGPT_kom	.194	8	.200*	.889	8	.230

a. Lilliefors Significance Correction

*. This is a lower bound of the true significance.

Tests of Normality

	Kolmogorov-Smirnov ^a			Shapiro-Wilk		
	Statistic	df	Sig.	Statistic	df	Sig.
BilTot_kom	.254	8	.136	.823	8	.050

a. Lilliefors Significance Correction

Tests of Normality

	Kolmogorov-Smirnov ^a			Shapiro-Wilk		
	Statistic	df	Sig.	Statistic	Df	Sig.
BilDirek_kom	.272	8	.082	.769	8	.013

a. Lilliefors Significance Correction

Tests of Normality

	Kolmogorov-Smirnov ^a			Shapiro-Wilk		
	Statistic	Df	Sig.	Statistic	Df	Sig.
BillIndirek_kom	.236	7	.200*	.876	7	.208

a. Lilliefors Significance Correction

*. This is a lower bound of the true significance.

Malaria Non Komplikasi

Tests of Normality

	Kolmogorov-Smirnov ^a			Shapiro-Wilk		
	Statistic	df	Sig.	Statistic	Df	Sig.
Ureum_NK	.243	7	.200*	.856	7	.141
Creatinin_NK	.245	7	.200*	.804	7	.045
SGOT_NK	.177	7	.200*	.894	7	.298
SGPT_NK	.360	7	.007	.664	7	.001
BiITot_NK	.209	7	.200*	.972	7	.914
BiIDirek_NK	.248	7	.200*	.852	7	.129
BillIndirek_NK	.253	7	.198	.795	7	.037

a. Lilliefors Significance Correction

Lampiran 7: Tabel Uji Normalitas Derajat Parasitemia

Tests of Normality

manifestasi	Kolmogorov-Smirnov ^a			Shapiro-Wilk		
	Statistic	df	Sig.	Statistic	df	Sig.
Derajat_parasitemia komplikasi	.137	10	.200*	.950	10	.668
non komplikasi	.256	7	.182	.833	7	.086

a. Lilliefors Significance Correction

*. This is a lower bound of the true significance.

Lampiran 8 : Tabel Uji Normalitas MDA

Tests of Normality

Manifestasi	Kolmogorov-Smirnov ^a			Shapiro-Wilk		
	Statistic	df	Sig.	Statistic	df	Sig.
MDA komplikasi	.220	7	.200*	.867	7	.175
non komplikasi	.139	7	.200*	.980	7	.959

a. Lilliefors Significance Correction

*. This is a lower bound of the true significance.

Lampiran 9 : Tabel Uji-t Independen dan Mann Whitney Laboratorium Darah

Independent Samples Test

		Levene's Test for Equality of Variances		t-test for Equality of Means						
		F	Sig.	t	Df	Sig. (2-tailed)	Mean Difference	Std. Error Difference	95% Confidence Interval of the Difference	
									Lower	Upper
Urem	Equal variances assumed	33.324	.000	-5.932	14	.000	-13.0681	2.20305	17.793	8.34302
	Equal variances not assumed			-5.181	6.019	0.002	-13.0681	2.52247	19.236	6.90059

Independent Samples Test

		Levene's Test for Equality of Variances		t-test for Equality of Means						
		F	Sig.	t	df	Sig. (2-tailed)	Mean Difference	Std. Error Difference	95% Confidence Interval of the Difference	
									Lower	Upper
SGO	Equal variances assumed	7.918	0.015	4.284	13	0.001	50.53571	11.79576	25.05252	76.01891
	Equal variances not assumed			4.596	7.143	0.002	50.53571	10.99519	24.64145	76.42998

Independent Samples Test

		Levene's Test for Equality of Variances		t-test for Equality of Means						
		F	Sig.	t	df	Sig. (2-tailed)	Mean Difference	Std. Error Difference	95% Confidence Interval of the Difference	
									Lower	Upper

									Lower	Upper
Bil_to	Equal									
t	variance									
	s									
	assume	24.03		4.77					1.262	
	d	5	0	4	13	0	2.30639	0.48312	7	3.3501
	Equal									
	variance									
	s not									
	assume			5.11	7.20	0.00			1.247	3.3656
	d			9	8	1	2.30639	0.45059	1	4

Independent Samples Test

		Levene's Test for Equality of Variances		t-test for Equality of Means						
		F	Sig. g.	t	df	Sig. (2- tailed)	Mean Differenc e	Std. Error Differenc e	95% Confidence Interval of the Difference	
									Lower	Upper
Bil_direk	Equal variance s assume d	51.80 4	0	3.20 1	13	0.007	1.52625	0.47681	0.49616	2.55 634

Equal variance s not assume d			3.43 7	7.044	0.011	1.52625	0.44406	0.47754	2.57 496
---	--	--	-----------	-------	-------	---------	---------	---------	-------------

Independent Samples Test

		Levene's Test for Equality of Variances		t-test for Equality of Means						
		F	Sig.	t	df	Sig. (2- tailed)	Mean Difference	Std. Error Difference	95% Confidence Interval of the Difference	
									Lower	Upper
Bil_Indirek	Equal variances assumed	6.605	0.025	6.718	12	0	0.72571	0.10802	0.4904	0.96107
	Equal variances not assumed			6.718	6.866	0	0.72571	0.10802	0.4693	0.98216

Test Statistics^b

	creatinin
Mann-Whitney U	12.000
Wilcoxon W	57.000
Z	-2.066
Asymp. Sig. (2-tailed)	.039
Exact Sig. [2*(1-tailed Sig.)]	.042 ^a

a. Not corrected for ties.

b. Grouping Variable: manifestasi

Test Statistics^b

	SGPT
Mann-Whitney U	.000
Wilcoxon W	28.000
Z	-3.282
Asymp. Sig. (2-tailed)	.001
Exact Sig. [2*(1-tailed Sig.)]	.000 ^a

a. Not corrected for ties.

b. Grouping Variable: manifestasi

Lampiran 10 : Tabel Uji-t Independen Derajat Parasitemia dan MDA

Independent Samples Test

		Levene's Test for Equality of Variances		t-test for Equality of Means						
									95% Confidence Interval of the Difference	
		F	Sig.	t	df	Sig. (2-tailed)	Mean Difference	Std. Error Difference	Lower	Upper
MDA	Equal variances assumed	4.714	.046	3.338	15	.004	-7.25379443	2.17327917	-11.88602934	-2.62155952
	Equal variances not assumed			3.693	14.400	.002	-7.25379443	1.96436089	-11.45598429	-3.05160456
Parasitemia	Equal variances assumed	9.868	.007	3.499	15	.003	-2.42257	.69239	-3.89837	-.94677

Independent Samples Test

		Levene's Test for Equality of Variances		t-test for Equality of Means						
									95% Confidence Interval of the Difference	
		F	Sig.	t	df	Sig. (2-tailed)	Mean Difference	Std. Error Difference	Lower	Upper
MDA	Equal variances assumed	4.714	.046	-3.338	15	.004	-7.25379443	2.17327917	-11.88602934	-2.62155952
	Equal variances not assumed			-3.693	14.400	.002	-7.25379443	1.96436089	-11.45598429	-3.05160456
Parasitemi	Equal variances assumed	9.868	.007	-3.499	15	.003	-2.42257	.69239	-3.89837	-.94677
	Equal variances not assumed			-4.222	9.019	.002	-2.42257	.57375	-3.72007	-1.12507

Lampiran 11 : Bukti Kelayakan Etik



KOMISI ETIK PENELITIAN KESEHATAN
FAKULTAS KEDOKTERAN UNIVERSITAS BRAWIJAYA
THE ETHICAL COMMITTEE OF MEDICAL RESEARCH
MEDICAL FACULTY – BRAWIJAYA UNIVERSITY

KETERANGAN KELAIKAN ETIK
("ETHICAL CLEARANCE")

No. 216 / KEPK-FKUB / EC / XI / 2009

KOMISI ETIK PENELITIAN KESEHATAN FAKULTAS KEDOKTERAN UNIVERSITAS BRAWIJAYA, SETELAH MEMPELAJARI DENGAN SEKSAMA RANCANGAN PENELITIAN YANG DIUSULKAN, DENGAN INI MENYATAKAN BAHWA PENELITIAN DENGAN

JUDUL : EFEK PEMBERIAN *N-ACETYL CYSTEINE* TERHADAP AKTIVITAS RADIKAL BEBAS DAN RESPON IMUN SELULER MALARIA (*suatu Uji In-Vitro pada Sel Endotel Yang Dipapar Plasmodium Falciparum dan Ujin In-Vivo Pada Mencit BALB/C Yang Diinfeksi Plasmodium Berghei Serta Pada penderita Malaria Falciparum Berat*)

PENELITI UTAMA : Dr.dr. Loeki Enggar Fitri, M.Kes, SpParK

UNIT / LEMBAGA / TEMPAT PENELITIAN : Laboratorium Parasitologi Fakultas Kedokteran Universitas Brawijaya Malang

DINYATAKAN LAIK ETIK

Malang, 16 NOV 2009

Ketua,

Prof. Dr. dr. Moch. Istiadjid ES, SpS, SpBS