

STATUS HEMATOLOGI PENDERITA MALARIA SEREBRAL

Nurhayati

Parasitologi FK UNAND

E-mail: nurhayatikaidir@yahoo.co.id

Abstrak

Malaria masih merupakan masalah kesehatan masyarakat dunia. Berdasarkan klasifikasi klinis, malaria dibedakan atas malaria berat dan malaria tanpa komplikasi. Malaria serebral merupakan komplikasi terberat dari malaria falsiparum.

Telah dilakukan penelitian seksi silang terhadap penderita malaria falciparum yang dirawat inap di Bangsal Penyakit Dalam RS. Perjan. Dr. M. Djamil Padang dari bulan Juni 2002 sampai Juni 2006. Pada penelitian ini didapatkan jumlah sampel sebanyak 60 orang, terdiri dari 16 orang penderita malaria serebral dan 44 orang penderita malaria tanpa komplikasi.

Data penelitian menunjukkan terdapat perbedaan bermakna nilai hematokrit ($p < 0,05$) dan jumlah leukosit ($p < 0,05$) antara penderita malaria serebral dengan penderita malaria tanpa komplikasi. Dan terdapat korelasi positif antara nilai hemoglobin dengan hematokrit ($r = 0,864$; $p < 0,05$) pada penderita malaria falsiparum.

Kata kunci: malaria serebral, malaria tanpa komplikasi, malaria falsiparum

Abstract

Malaria is still a problem of health of world society. Based on the clinical classification, are distinguished on severe malaria and uncomplicated malaria. Cerebral malaria is the worst complication of falciparum malaria. Cross section of the research done at the Hospital Dr. M. Djamil Padang againts medical record of malaria patients who are hospitalized in the Internal Medicine from June 2002 until June 2004. In this study, a total sample of 60 people, consisting of 16 cerebral malaria and 44 uncomplicated malaria. Data showed there were significant differences for hematocrit values ($p < 0.05$) and total leukocytes values ($p < 0.05$) between cerebral malaria and uncomplicated malaria patients. There is a positive correlation between hemoglobin with hematocrit values ($r = 0.864$; $p < 0.05$) of falciparum malaria patients.

Keywords: cerebral malaria, uncomplicated malaria, falciparum malaria

PENDAHULUAN

Malaria merupakan penyakit tropis yang disebabkan oleh parasit *Plasmodium* dan ditularkan melalui gigitan nyamuk. Diperkirakan 300-500 juta penduduk dunia terinfeksi malaria dan 1,5-2,7 juta diantaranya meninggal setiap tahun.⁽¹⁾

Di Indonesia penyakit ini ditemukan tersebar di seluruh kepulauan Nusantara. Pada tahun 2003 malaria sudah tersebar di 6.053 desa pada 226 kabupaten di 30 propinsi.⁽²⁾ Berdasarkan data Dinas Kesehatan Sumatera Barat, jika dilihat dari Annual Malaria Inciden (AMI), kasus malaria tahun 2006 sekitar 0,47 per 1000 penduduk, tahun 2007 meningkat menjadi 1,77 per 1000 penduduk.⁽³⁾

Ada empat spesies parasit penyebab malaria, yaitu *Plasmodium falciparum*, *Plasmodium vivax*, *P. Ovale*, dan *P. Malariae*. Diantara ke empat spesies tersebut, *Plasmodium falciparum* merupakan spesies yang dominan dan paling berbahaya karena dapat berlanjut menjadi malaria serebral dan menyebabkan kematian. Penelitian yang dilakukan oleh Acang di RS Dr. Djamil Padang, dari 75 penderita malaria falciparum ditemukan 9,4% penderita malaria berat.⁽⁴⁾

Malaria serebral merupakan komplikasi terberat malaria falciparum dengan angka mortalitas tertinggi di dunia, yaitu 20-50%.⁽⁵⁾ Penelitian di Indonesia mendapatkan angka mortalitas 21,5%-30,5%.

Tingginya mortalitas dipengaruhi oleh prosedur penanganan malaria serebral yang dimulai dari ketepatan diagnosis dan pengobatannya serta fasilitas kesehatan.⁽⁶⁾

Salah satu upaya untuk menekan tingkat mortalitas dan morbiditas malaria serebral adalah ketepatan diagnosis dan pengobatannya. Kendala

yang dihadapi dalam mendiagnosis secara tepat adalah tidak spesifiknya gejala klinik malaria falciparum sebagai penyebab malaria serebral.⁽⁶⁾ Pemeriksaan laboratorium akhirnya menjadi pilihan utama untuk diagnosis malaria. Pemeriksaan laboratorium tersebut diantaranya adalah pemeriksaan hematologi.

Dengan mengetahui informasi status hematologi malaria serebral dan membandingkan dengan status hematologi maria tanpa komplikasi maka diharapkan dapat diprediksi lebih awal perjalanan penyakit malaria serebral dan melakukan penanganan yang tepat sehingga angka mortalitas dan morbiditas malaria serebral dapat ditekan.⁽⁷⁾

Tujuan penelitian ini adalah untuk mengetahui perbedaan status hematologi antara malaria serebral dan malaria tanpa komplikasi.

METODE PENELITIAN

Penelitian dilakukan secara cross sectional study berdasarkan data sekunder penderita malaria yang dirawat di Bangsal Penyakit Dalam RS. Perjan Dr. M. Djamil Padang dari Juni 2002 sampai Juni 2006 dengan kriteria inklusi malaria falciparum dengan status medik yang lengkap. Kriteria eksklusi adalah penderita malaria dengan *mix infection* (*P. falciparum* dengan spesies lain) atau mendapat terapi immunosupresif.

Dilakukan pencatatan terhadap umur penderita, jenis kelamin, lamanya demam sebelum masuk rumah sakit, riwayat terapi sebelumnya, diagnosis klinis, status hematologi yang meliputi Leukosit (leukosit/mm³), nilai Hemoglobin (mg/dl), dan nilai Hematokrit (%) serta status parasitologi yang meliputi jenis *Plasmodium*, dan jumlah parasit permikroliter darah. Status

Parasitologi adalah hasil hitung Jumlah Parasit (parasit/mm³) yang diperiksa untuk pertama kali dalam 48 jam kedatangan pasien.

Status parasitologi yang diteliti pada penelitian ini adalah jumlah hitung parasit /mm³ darah pada sediaan darah tebal atau sediaan darah tipis dari hasil pemeriksaan Laboratorium Parasitologi Fakultas Kedokteran UNAND. Data status hematologi merupakan hasil pemeriksaan Instalasi Laboratorium Klinik RS Perjan Dr. M. Djamil Padang

Sampel penelitian dikelompokkan menjadi dua kelompok yaitu

kelompok malaria serebral dan kelompok malaria tanpa komplikasi

Analisis statistik menggunakan tabel distribusi frekuensi, dengan uji kai kuadrat untuk data kategorik dan t test untuk data numerik, dengan tingkat kemaknaan $p < 0,05$.

HASIL PENELITIAN

Jumlah sampel yang didapatkan yang sesuai dengan kriteria penelitian sebanyak 60 orang. Dari 60 orang sampel, 16 orang penderita malaria serebral dan 44 orang penderita malaria tanpa komplikasi.

Karakteristik Penderita Malaria

Tabel 1. Karakteristik Penderita Malaria

Karakteristik	Kelompok Sampel		p
	Malaria Serebral	Malaria tanpa komplikasi	
Jenis Kelamin			
Laki-laki	8	23	1
Perempuan	8	21	
Umur	34 _± 12,91	34,7 _± 12,91	0,694
Lama demam (hari)	9,69 +6,935	10,27+7,866	0,993

Dari tabel 1 dapat dilihat, 16 orang penderita malaria serebral, 8 orang diantaranya adalah laki-laki (50%) dan 8 orang (50%) perempuan. Pada penderita malaria tanpa komplikasi ditemukan 23 orang (52,27%) laki-laki dan 21 orang (47,73%) perempuan dari 44 orang penderita malaria tanpa komplikasi. Dengan uji Kai Kuadrat memperlihatkan tidak ada perbedaan bermakna jenis kelamin antara malaria

serebral dengan malaria tanpa komplikasi $p = 1$.

Pada kelompok malaria serebral usia rata-rata $34 \pm 12,91$ dengan variasi usia 9 sampai 62 tahun. Sedangkan kelompok malaria tanpa komplikasi usia rata-rata $24,7 \pm 15,88$, dengan variasi usia antara 13 sampai 72 tahun, tidak ada perbedaan yang bermakna usia penderita antara malaria serebral dan malaria tanpa komplikasi.

Lamanya penderita demam sebelum datang ke rumah sakit pada penderita malaria serebral antara 2 sampai 28 hari dengan rata-rata $9,69 \pm 6,93$ dan pada penderita malaria tanpa komplikasi antara 1 sampai 28 hari dengan rata-rata $10,27 \pm 7,86$. Uji Man Whitney memperlihatkan tidak ada perbedaan bermakna lamanya demam sebelum datang ke rumah sakit antara malaria serebral dengan malaria tanpa komplikasi.

Status Hematologi

Tabel. 2. Nilai Hemoglobin, Hematokrit, Leukosit Kelompok Malaria Serebral dan Malaria tanpa komplikasi

Variabel	Malaria Serebral			Malaria tanpa komplikasi			p
	N	Re-rata	SD	N	Re-rata	SD	
Nilai Hb (mg/dl)	16	10,944	2,928	44	12,300	2,284	0,128
Nilai Ht (%)	16	30,63	9,858	44	36,77	6,911	0,043
Jumlah Leukosit/ mm ³	16	12.443,75	6.898,113	44	6.192,05	2.450,817	0,000

Nilai Hemoglobin

Dari tabel 2 dapat dilihat bahwa tidak ada perbedaan yang bermakna nilai Hb antara malaria serebral dengan malaria tanpa komplikasi $p = 0,128$.

Nilai Hematokrit

Nilai hematokrit malaria serebral seperti yang dapat dilihat pada tabel 2 lebih rendah daripada nilai hematokrit malaria tanpa komplikasi.

Jumlah Leukosit

Berdasarkan uji statistik seperti yang terlihat pada tabel 2 terdapat perbedaan yang bermakna jumlah leukosit antara malaria serebral dengan malaria tanpa komplikasi. Jumlah leukosit malaria serebral cenderung

lebih tinggi dari pada jumlah leukosit malaria tanpa komplikasi.

Pada tabel 2 juga dapat dilihat bahwa adanya hubungan antara jumlah leukosit dengan kejadian malaria serebral $p = 0,00$. Penderita malaria serebral lebih cenderung mengalami leukositosis (jumlah leukosit $> 10.000/m^3$) dibanding malaria tanpa komplikasi. Penderita malaria serebral yang mengalami leukositosis berjumlah 10 orang (62,5%) dari 16 orang penderita malaria serebral sementara penderita malaria tanpa komplikasi yang mengalami leukositosis sebanyak 3 orang (6,8%) dari 44 orang penderita malaria tanpa komplikasi.

Tabel 3. Distribusi Penderita Malaria Menurut Jumlah Leukosit

		Jenis Malaria		Jumlah
		Malaria Serebral	Malaria tanpa komplikasi	
Jumlah	<5000	0	15	15
Leukosit/ mm ³	5000-10.000	6	26	32
	>10.000	10	3	13
Jumlah		16	44	60

p=0,00

Status Parasitologi

Untuk mengetahui apakah ada perbedaan jumlah hitung parasit/ mm³ darah antara malaria serebral dengan malaria tanpa komplikasi dapat dilihat pada tabel 3.

Tabel 4. Jumlah Parasit Pada Kelompok Malaria Serebral dan Malaria Tanpa Komplikasi

Variabel	Malaria Serebral			Malaria tanpa komplikasi			p
	N	Re-rata	SD	N	Re-rata	SD	
Jumlah Parasit/ μ l darah	16	24.370,00	87043,371	44	2.079,55	6166,385	0,338

Berdasarkan data pada tabel 4 dapat diketahui bahwa tidak terdapat perbedaan yang bermakna jumlah parasit antara malaria serebral dengan malaria ringan p = 0,338.

Hubungan Status Hematologi dan Parasitologi

Uji korelasi Pearson digunakan untuk mengetahui saling hubungan antara variabel nilai hemoglobin, nilai hematokrit, jumlah leukosit dan jumlah parasit. Dari data pada tabel 5 terdapat korelasi bermakna antara nilai Hb dengan nilai Ht dimana korelasinya adalah positif, dengan r = 0,864 dan p = 0,00.

Tabel 5 Korelasi Nilai Hb, Nilai Ht, Jumlah leukosit dan Jumlah Parasit Penderita Malaria Falsiparum

		Hemoglobin	Hema- tokrit	Leukosit	Parasit
Hemoglobin	Korelasi Pearson		0,864	0,177	0,098
	p		0,00	0,177	0,457
Hematokrit	Korelasi Pearson	0,864		0,200	0,083
	p	0,00		0,125	0,529
Leukosit	Korelasi Pearson	0,177	0,200		0,115
	p	0,177	0,125		0,382
Parasit	Korelasi Pearson	0,098	0,083	0,115	
	p	0,457	0,529	0,382	

PEMBAHASAN

Pada penelitian ini usia penderita malaria berkisar antara 9 sampai 72 tahun, tidak terdapat perbedaan usia antara penderita malaria serebral dengan malaria tanpa komplikasi. Menurut Langi,⁽⁸⁾ kejadian malaria serebral lebih dominan pada usia antara 3 sampai 4 tahun. Pada usia diatas 4 tahun kejadian malaria serebral tidak dipengaruhi oleh usia penderita. Dengan demikian untuk kelompok usia antara 9 sampai 72 tahun, faktor usia tidak mempengaruhi penderita malaria jatuh ke malaria serebral.

Status imunitas penderita malaria berperan penting untuk terjadinya komplikasi malaria. Penderita malaria dengan imunitas yang rendah cenderung mempunyai masa inkubasi yang singkat.⁽¹⁾ Oleh karena itu, lamanya demam yang diderita penderita malaria serebral sebelum adanya komplikasi tentu berkaitan dengan status imunitas penderita malaria.

Pada penelitian ini, lamanya demam sebelum pasien datang ke rumah sakit antara malaria serebral dengan malaria tanpa komplikasi tidak berbeda bermakna, meskipun rata-rata

lamanya demam sebelum datang ke rumah sakit pada penderita malaria serebral lebih singkat dibanding dengan penderita malaria tanpa komplikasi.

Pada penelitian ini, perbandingan antara laki-laki dan perempuan pada malaria serebral adalah 1 : 1 dan pada penderita malaria tanpa komplikasi adalah 23:12. Kejadian malaria serebral pada laki-laki dan perempuan adalah sama, sedangkan pada malaria tanpa komplikasi lebih banyak laki-laki, meskipun secara statistik tidak terdapat perbedaan yang bermakna jenis kelamin antara malaria serebral dengan malaria tanpa komplikasi. Tidak ada sumber kepustakaan yang juga menyebutkan bahwa faktor jenis kelamin ada kaitan dengan kejadian malaria serebral.

Dari hasil penelitian dan tinjauan kepustakaan tidak berbedanya jumlah laki-laki dan perempuan untuk mendapat komplikasi malaria menandakan bahwa faktor jenis kelamin tidak berhubungan dengan terjadinya malaria serebral. Berbeda dengan malaria serebral, pada malaria tanpa komplikasi jumlah laki-laki lebih banyak daripada

perempuan. Hal ini mungkin disebabkan oleh banyak aktivitas yang dilakukan oleh laki-laki sehingga berpeluang lebih besar untuk menderita malaria.

Pada penelitian ini Hb rata-rata penderita malaria tanpa komplikasi berada pada nilai normal, tapi bila dibandingkan dengan Hb penderita malaria tanpa komplikasi, nilai rata-rata Hb penderita malaria serebral lebih rendah, walaupun secara statistik tidak ada perbedaan bermakna nilai Hb antara penderita malaria serebral dengan malaria tanpa komplikasi.

Pada penelitian ini nilai hematokrit rata-rata penderita malaria serebral berada di bawah nilai normal sedangkan nilai hematokrit rata-rata penderita malaria tanpa komplikasi berada pada nilai normal, secara uji statistik terdapat perbedaan yang bermakna

Hasil yang diperoleh untuk nilai hematokrit sebenarnya tidak bertolak belakang jika dibandingkan dengan nilai Hb. Oleh karena itu, baik nilai hematokrit atau nilai hemoglobin penderita malaria serebral sama-sama berada di bawah nilai normal sedangkan untuk penderita malaria tanpa komplikasi nilai hematokrit dan hemoglobin berada pada batas nilai normal. Keadaan ini mungkin dipengaruhi status imunitas penderita, jumlah parasit dalam tubuh dan respon imun tubuh.

Adanya *Anti disease immunity* yang merupakan bentuk imunitas mencegah gejala penyakit tanpa dipengaruhi jumlah parasit, berperan melindungi tubuh dari efek yang ditimbulkan parasit.⁽⁹⁾ Mekanisme ini mungkin tidak dipunyai oleh penderita malaria serebral, sehingga menimbulkan gejala klinis anemia dengan

nilai hematokrit dan hemoglobin di bawah nilai normal.

Pada penderita malaria tanpa komplikasi jumlah leukosit biasanya normal atau menurun, sedangkan pada penderita malaria berat jumlah leukosit mengalami peningkatan. Peningkatan jumlah leukosit pada malaria berat karena peningkatan jumlah dan aktivitas netrofil dan peningkatan jumlah monosit.^(6,10) Selain itu jumlah leukosit juga menentukan tingkat mortalitas atau kematian penderita. Adanya leukositosis merupakan faktor utama meningkatnya angka kematian penderita malaria.⁽⁶⁾

Berdasarkan hasil penelitian terdapat perbedaan jumlah leukosit antara penderita malaria serebral dengan malaria tanpa komplikasi, jumlah rata-rata leukosit pada malaria serebral lebih tinggi dari pada jumlah rata-rata malaria tanpa komplikasi. Pada penelitian ini didapatkan jumlah leukosit rata-rata penderita malaria serebral diatas nilai normal ($12.443,75 \pm 6898,113$) dan penderita malaria tanpa komplikasi jumlah leukosit rata-rata berada pada kisaran normal ($6.192,05 \pm 2450,817$). Hasil penelitian ini tidak jauh berbeda dari hasil penelitian yang dilakukan Dzeing et al, di Gabon yang mendapatkan jumlah leukosit rata-rata malaria berat 13.949 ± 8.773 dan berada di atas nilai normal.⁽⁷⁾

Adanya kesesuaian antara tinjauan kepustakaan dengan data penelitian memperkuat dugaan kita bahwa variabel jumlah leukosit berpengaruh untuk terjadinya komplikasi malaria serebral.

Dengan uji parametrik tidak terdapat perbedaan yang bermakna jumlah parasit antara malaria serebral dengan malaria tanpa komplikasi. Hasil

penelitian ini cukup sesuai dengan hasil penelitian yang dilakukan oleh Tjitra, di Thailand yang memperlihatkan bahwa malaria serebral dapat terjadi pada penderita dengan parasitemia yang rendah (5%).⁽¹¹⁾

Jumlah parasit yang dihitung pada pemeriksaan darah tebal dan sediaan darah tipis adalah jumlah parasit yang bersirkulasi, sedangkan jumlah parasit yang berada pada organ-organ tubuh seperti otak tidak dapat diketahui. Sehingga pemeriksaan parasit di darah tepi tidak sesuai dengan jumlah parasit yang sebenarnya dalam jaringan atau organ tubuh.⁽¹²⁾

Dalam patogenesis malaria berat yang lebih penting adalah jumlah parasit yang berada pada organ-organ dalam dibandingkan jumlah parasit yang bersirkulasi. Dengan demikian jumlah parasit yang dihitung pada sediaan darah tebal dan sediaan darah tipis tidak berhubungan dengan terjadinya malaria serebral. Penderita malaria dengan parasitemia yang rendah tetap berpeluang untuk bisa menderita komplikasi malaria seperti malaria serebral.⁽⁷⁾

Saling hubungan antara variabel jumlah leukosit, jumlah parasit, nilai hemoglobin, dan nilai hematokrit hanya diperlihatkan oleh variabel nilai hemoglobin dan nilai hematokrit. Adanya korelasi yang positif antara nilai hemoglobin dengan nilai hematokrit pada penderita malaria dapat menyingkirkan seseorang untuk menderita demam berdarah yang merupakan diagnosis banding penyakit malaria. Pada penderita demam berdarah nilai hematokrit berkorelasi negatif dengan nilai hemoglobin.

Nilai hematokrit dan nilai hemoglobin pada penelitian ini yang menjadi dasar penilaian terhadap derajat anemia tidak berkorelasi

bermakna dengan jumlah parasit. Hasil penelitian ini tidak sesuai dengan beberapa tinjauan kepustakaan yang menyatakan adanya korelasi negatif antara jumlah parasit dengan nilai hematokrit. Ketidaksesuaian tersebut mungkin berkaitan dengan perbedaan status imunologi. Seseorang dengan parasit plasmodium positif dalam sirkulasi darahnya bisa saja tidak memperlihatkan gejala klinis apapun.⁽¹³⁾ Dalam hal ini dapat dikatakan manifestasi klinis penyakit malaria tergantung status imunologi penderita malaria.^(1,12,14)

KESIMPULAN

- Tidak terdapat perbedaan bermakna karakteristik penderita malaria serebral dengan penderita malaria tanpa komplikasi dalam hal usia, jenis kelamin dan lama demam sebelum datang ke rumah sakit.
- Tidak terdapat perbedaan bermakna status parasitologi antara penderita malaria serebral dengan penderita malaria tanpa komplikasi.
- Terdapat perbedaan bermakna status hematologi antara penderita malaria serebral dengan penderita malaria tanpa komplikasi dalam hal nilai hematokrit dan jumlah leukosit.
- Tidak terdapat perbedaan bermakna status hematologi untuk nilai hemoglobin antara penderita malaria serebral dengan penderita malaria tanpa komplikasi.
- Pada penderita malaria falsiparum terdapat korelasi positif antara nilai hemoglobin dengan nilai hematokrit.

SARAN

- Penderita malaria falsiparum dengan nilai hemoglobin yang rendah atau nilai hematokrit yang rendah atau jumlah leukosit yang tinggi perlu ditangani secara khusus, karena mempunyai kecenderungan untuk menderita malaria serebral.
- Penderita malaria dengan jumlah parasit yang rendah tetap memerlukan perawatan yang intensif, karena masih berpeluang untuk menderita malaria serebral.

Daftar Pustaka

1. WHO. Severe Falciparum Malaria. Transactions of the Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene. Switzerland, 2000.
2. Depkes RI, Direktorat Jendral Pemberantasan Penyakit Menular dan Penyehatan Lingkungan Pemukiman. Malaria: Pemeriksaan Parasit Malaria secara Mikroskopik. DepKes RI, 2004.
3. Dinas Kesehatan Sumatera Barat, 2008. Malaria di Sumatera Barat. Diunduh dari www.dinkes-sumbar.org
4. Acang N. Chloroquine Resistance Malaria Cases in Department of Internal Medicine DR. M. Djamil Hospital, Padang. Majalah Kedokteran Indonesia 2002; 52: 385-389.
5. Widodo D, Pribadi MJ, Zulkarnaen I. Malaria Serebral. Majalah Kedokteran Indonesia 2000 – 2050: 231-237.
6. Harijanto PN. Gejala Klinik Malaria. Dalam : Harijanto PN, ed. Malaria Epidemiologi, Patogenesis, Manifestasi Klinis dan Penanganan. Jakarta : EGC, cetakan pertama, 2000; 151-165.
7. Dzeing et al. Severe Falciparum Malaria in Gabonese Children: Clinical And Laboratory Features. Malaria Journal: Faculty of Medicine, USS, Libreville, Gabon, 2005; 1-14.
8. Langi J, Harijanto PN, Riche. T.L. Patogenesis Malaria Barat. Dalam : Harijanto PN, ed. Malaria Epidemiologi, Patogenesis, Manifestasi Klinis dan Penanganan. Jakarta : EGC, cetakan pertama, 2000; 118-126.
9. Nugroho et al. Imunologi Pada Malaria. Dalam : Harijanto PN, ed. Malaria Epidemiologi, Patogenesis, Manifestasi Klinis dan Penanganan. Jakarta : EGC, cetakan pertama, 2000: 128-147.
10. White NJ, Miller KD, Marsh K, et al. Chloroquine Treatment of Severe Malaria in Children. The New England Journal of Medicine 1988; 319: 319-1499.
11. Tjitra E. Hubungan Beratnya Penyakit Malaria Falciparum dengan Kepadatan Parasit pada Penderita Dewasa. Cermin Dunia Kedokteran 1989; 55: 19-23.
12. Chen Q, Schlichtherle, Wahlgrem M. Molecular Aspects of Severe Malaria. Clinical Microbiology Reviews 2000; 13: 439-450.
13. Hidayati T, Akrom. Respon Ilmu pada Infeksi Malaria. Mutiara Medika 2003; 3 : 85-91.
14. Putra HD. Malaria Serebral (Komplikasi) : Suatu Penyakit Imunologis. Medika 2001; 10: 641-644.