

## Respon Imun pada Infeksi Malaria

*Immune Response in Malaria Infection*

\*Titiek Hidayati; \*\*Akrom

\* Bagian Parasitologi FK. Universitas Muhammadiyah Yogyakarta

\*\* Bagian Anatomi Fisiologi Manusia dan Farmakoterapi F. Farmasi  
Universitas Ahmad Dahlan Yogyakarta**Abstract**

*Malarial infection is still one of major health problem in Indonesia. There is no effective vaccine available against endemic human malaria at present. Research and informations about Malaria immune system in Indonesia is still limited. It is caused antigenic varians in every infection stage, so that consequence complexity, stage specific infection and short duration respon system immune in giving hospes protection.*

*This malaria reference study is to explain new studies and information about immune response of infection malaria.*

*Key word : malaria, immn system, immunomodulator*

**Abstrak**

Malaria masih merupakan masalah utama penyakit infeksi di Indonesia. Vaksin malaria ideal yang diharapkan akan mampu memberikan perlindungan terhadap penduduk yang tinggal di daerah endemik malaria dari infeksi malaria juga belum ditemukan. Hal itu dikarenakan timbulnya variasi antigenik pada setiap tahapan infeksi malaria yang berakibat pada kompleksitas, spesifisitas tahapan infeksi (*stage spesific*) dan pendeknya durasi tanggapan sistem imun dalam memberikan perlindungan kepada hospes.

Hasil kajian dan bahan informasi sebagai sumber pustaka tentang imunologi malaria di Indonesia masih sangat terbatas. Makalah ini bertujuan untuk memaparkan hasil-hasil penelitian serta informasi terbaru mengenai respon imun terhadap infeksi malaria dengan menggunakan pendekatan kajian pustaka.

*Kata kunci : malaria, sistem imun, immunomodulator*

## Pendahuluan

Di Indonesia diperkirakan masih terdapat 70 juta penduduk yang tinggal di daerah endemis malaria dan berisiko terinfeksi malaria serta 6 juta kasus malaria tiap tahun dengan tingkat kematian pada 1000 penderita<sup>(9)</sup>. Malaria masih merupakan salah satu masalah utama penyakit infeksi di dunia termasuk di Indonesia, karena disamping menurunkan derajat kesehatan masyarakat, malaria juga menurunkan tingkat produktivitas penduduk dan hambatan penting dalam pembangunan sosial ekonomi masyarakat di Indonesia<sup>(7)</sup>.

Permasalahan utama penanganan malaria saat ini adalah meningkatnya resistensi *Plasmodium* terhadap obat-obat antimalaria yang selama ini biasa digunakan, dan resistensinya vector penyebar terhadap insektisida sehingga membangkitkan kembali wabah malaria di beberapa daerah endemik. Padahal sampai saat ini belum ditemukan vaksin yang efektif dalam memberikan perlindungan terhadap masyarakat yang tinggal di daerah endemic malaria dari keganasan malaria<sup>(9)</sup>.

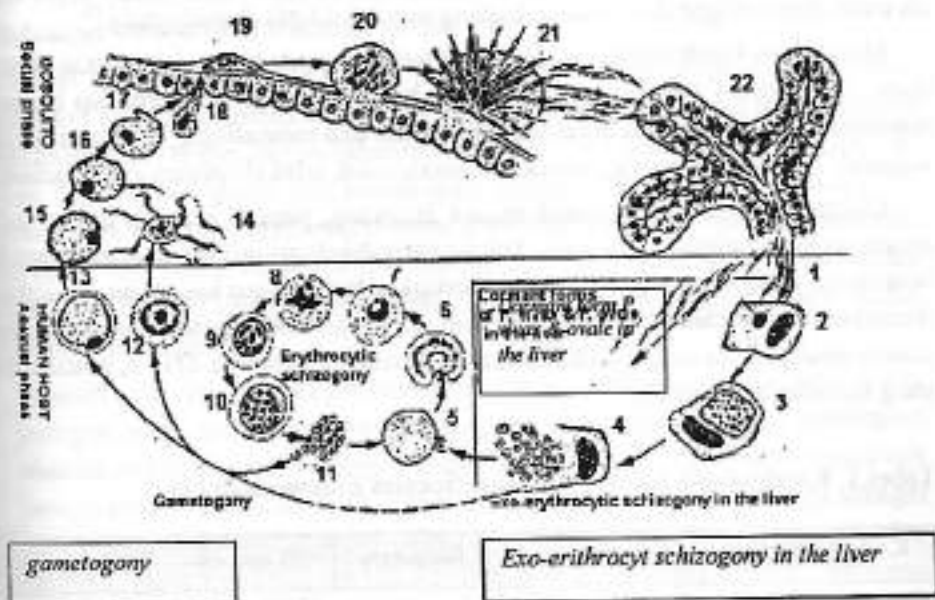
Penyakit malaria sebagai akibat infeksi plasmodium biasanya bersifat kronis. Respon imun terhadap infeksi plasmodium bersifat kompleks dan spesifik sesuai tahapan infeksi. Aktivasi sistem imun pada berbagai tahap infeksi *Plasmodium* berbeda-beda. Infeksi *Plasmodium falsiparum* pada penderita yang tidak imun dapat berakibat fatal<sup>(7)</sup>.

Makalah ini bertujuan untuk mengupas respon imun hospes terhadap infeksi malaria dan upaya-upaya yang dapat meningkatkan peran sistem imun hospes. Termasuk di sini adalah kajian tentang berbagai macam vaksin yang sudah ada serta kegagalan berbagai vaksin yang sudah ada tersebut dalam memberikan perlindungan terhadap hospes. Pendekatan yang dipakai adalah studi pustaka.

## Siklus Hidup *Plasmodium* dan Patobiologi Malaria

Malaria adalah infeksi oleh parasit malaria, suatu protozoa darah yang termasuk dalam famili *Plasmodiidae* dan genus *Plasmodium*. Ciri famili *Plasmodiidae* adalah adanya 2 siklus hidup yaitu siklus hidup aseksual pada vertebrata yang berlangsung dalam eritrosit dan organ lainnya, serta siklus seksual yang dimulai pada vertebrata yang kemudian berlanjut pada nyamuk. Siklus hidup semua spesies parasit malaria pada manusia adalah sama yaitu mengalami stadium yang berpindah dari vektor nyamuk ke manusia dan kembali ke nyamuk. Terdiri dari siklus seksual (*sporogoni*) yang berlangsung pada nyamuk *Anopheles* dan siklus a seksual yang berlangsung pada manusia. Bermula dari gigitan nyamuk betina yang membawa sporozoit pada calon penderita, kemudian siklus malaria aseksual pada manusia berlanjut yang terdiri dari dua fase yaitu fase hepatal eksoeritrosit, yang berlangsung di dalam parenkhim sel hepar (*exo-erythrocytic schizogony*) dan fase eritrosit (*erythrocyt schizogony*), yaitu parasit berada dalam eritrosit<sup>(7)</sup>. Pada akhirnya gamet (bentuk seksual parasit) yang mujur akan diisap oleh nyamuk anopheles betina baru yang kemudian dibiakkannya di dalam lambungnya (fase seksual), sebagaimana tampak dalam gambar 1.

## Fase seksual pada vektor nyamuk



## Fase aseksual pada manusia

Gambar 1. Siklus Hidup Parasit *Plasmodium* (7)

Manifestasi klinis sebagai tanggapan tubuh terhadap infeksi malaria adalah berbeda-beda sesuai dengan spesies *Plasmodium* yang menginfeksi. Derajat parasitemia yang dihasilkan oleh pelbagai spesies plasmodium sangat berbeda. *Plasmodium vivax* dan *P. ovale* banyak menyerang eritrosit muda (retikulosit) dengan tingkat parasitemia berkisar 2 %, *P. malariae* menyerang eritrosit yang lebih tua dengan tingkat parasitemia tidak lebih dari 1 %, dan *P. falciparum* menginfeksi seluruh jenis eritrosit dengan tingkat parasitemia terbesar (7,26).

Anemia merupakan gejala yang paling sering muncul pada infeksi malaria. Di daerah endemik anemia banyak dialami oleh ibu hamil dan anak-anak. Mekanisme terjadinya anemia antara lain adalah karena perusakan eritrosit oleh parasit, hambatan eritropoiesis sementara, hemolisis oleh karena proses *complement mediated immune complex*, eritrofagositosis dan penghambatan pengeluaran eritrosit (7,26).

Demam adalah gejala yang paling sering didapatkan pada penderita malaria akibat dari dilepaskannya *tumor necrosis factor* (TNF), suatu sitokin protektif yang bersifat termogenik, ke dalam darah sirkulasi sistemik (26,12). Demam pada malaria biasanya didahului dengan keluhan-keluhan prodromal, yaitu keluhan sebelum

munculnya demam, terutama pada *P. vivax* dan *P. ovale*. Keluhan-keluhan prodromal yang sering mendahului atau bersama dengan demam antara lain : kelesuan, malaise, sakit kepala, sakit belakang, nyeri pada tulang atau otot, anoreksia, perut tak enak, diare ringan dan kadang-kadang merasa dingin di punggung <sup>(7)</sup>.

Manifestasi klinik infeksi plasmodium terberat disebabkan oleh infeksi plasmodium falsiparum. *Plasmodium falsiparum* bertanggung jawab terhadap berbagai manifestasi klinik malaria berat berkomplikasi dan mematikan, misalnya malaria serebral <sup>(7)</sup>. Tabel 1 menggambarkan karakteristik infeksi spesies *Plasmodium*.

Disamping merusak eritrosit secara langsung, parasit malaria dalam tubuh penderita juga melepaskan toksin. Toksin yang dikeluarkan oleh parasit antara lain hemozoin, yaitu suatu pigmen malaria berupa polimer gugus haem yang diikat oleh ikatan besi karboksilat. Pelepasan hemozoin oleh parasit memacu timbulnya tanggapan sistem imun hospes dengan dikeluarkannya sitokin, misalnya TNF  $\alpha$ , suatu sitokin yang bersifat termogenik <sup>(7,12)</sup>.

Tabel 1. Karakteristik Infeksi Berbagai Spesies *Plasmodium* (7)

| KARAKTERISTIK                          | <i>P. vivax</i>       | <i>P. falsiparum</i> | <i>P. malariae</i> | <i>P. ovale</i> |
|--|-----------------------|----------------------|--------------------|-----------------|
| Periode Inkubasi (Hari)                | 12-17 sampai 12 bulan | 9-14                 | 18-40              | 16-18           |
| Rata-rata jumlah merozoit per schozont | 10.000                | 40.000               | 15.000             | 15.000          |
| Lama siklus eritrosit (jam)            | 48                    | 48                   | 72                 | 50              |
| Rata-rata parasitemia per $\mu$ l      | 20.000                | 20.000<br>- 500.000  | 6.000              | 9.000           |
| Gejala Klinis                          | Ringan                | Berat                | Ringan             | Ringan          |
| Lama infeksi jika tak diobati (tahun)  | 1 - 3                 | 1 - 2                | 3 - 50             | 1 - 2           |

### Imunologi Malaria

Di dalam tubuh hospes, parasit malaria mempunyai dua stadium perkembangan aseksual yaitu stadium eksoeritrositik (stadium hepatal) dan stadium eritrositik di dalam eritrosit. Perkembangan parasit dalam dua stadium memicu pemunculan beberapa variasi antigen parasit, antara lain antigen pada sporozoit (*circumsporozoite surface protein*), antigen yang terdapat pada merozoit (*merozoite surface protein*) dan antigen yang terdapat pada gametosit (*gametocyte/gamete antigens*).

Timbulnya variasi antigenik pada setiap tahapan infeksi berakibat pada kompleksitas, spesifisitas tahapan infeksi (*stage specific*) dan waktu yang panjang tanggapan sistem imun dalam memberikan perlindungan kepada hospes agar memberikan perlindungan yang efektif terhadap hospes<sup>(7,12,26)</sup>.

Infeksi oleh parasit malaria akan menginduksi sistem imun sebagai sistem pertahanan. Tiga lapis sistem imun yang secara umum berfungsi untuk melindungi hospes dari infeksi terdiri dari pertahanan fisik (*physical barrier*), pertahanan alamiah bawaan (*innate immunity*) dan pertahanan didapat (*acquired immunity*)<sup>(1,2,4)</sup>. Respon Sistem imun terhadap infeksi malaria melibatkan hampir seluruh komponen sistem imun, baik sistem imun humoral maupun imunitas seluler, yang timbul secara alami maupun didapat sebagai akibat infeksi<sup>(7,12)</sup>. Tiga lapis bentuk imunitas terhadap infeksi malaria antara lain :

- (1). Imunitas alamiah. Sistem pertahanan ini bekerja setiap saat, seketika bila ada patogen yang membahayakan hospes, termasuk plasmodium. Kekebalan alamiah terhadap malaria sebagian besar merupakan mekanisme non imunologis berupa kelainan genetik pada eritrosit atau hemoglobin yang diduga sebagai mekanisme tanggapan alamiah dalam upaya memberi perlindungan terhadap malaria. Misalnya kelainan Hb S (*sickle cell trait*), kelainan HbC, kelainan HbE, thalasemia dan defisiensi G<sub>6</sub>PD<sup>(7,12)</sup>.
- (2). Imunitas tak spesifik. Parasit yang masuk segera dihadapi oleh sistem imun tubuh tak spesifik tujuannya adalah untuk mengeliminasi atau paling tidak menghambat perkembangan parasit dalam tubuh sehingga hospes tetap sehat. Sel-sel efektor yang berperan untuk mengeliminasi parasit melalui mekanisme fagositosis pada sistem imun tak spesifik antara lain netrofil, monosit dan makrofag. Sitokin yang berperan sebagai sitostatik dan sitotoksik untuk melindungi hospes antara lain TNF a, Interleukin 2 (IL-2), IL-4, IL-6, IL-8, IL-10, IL-12. Ditambah oleh sistem komplemen dan organ limpa<sup>(11,12,26)</sup>.
- (3). Imunitas spesifik. Imunitas spesifik merupakan sistem pertahanan organisme yang paling utama terhadap infeksi parasit malaria, tetapi timbulnya belakangan karena memerlukan sistem pengingat dengan mekanisme kerja yang lebih rumit dan bersifat tak menetap. Imunitas spesifik diperankan oleh limfosit T untuk imunitas seluler dan limfosit B untuk imunitas humoral<sup>(7,11)</sup>. Limfosit T dengan mengaktifasi sel fagosit dibantu oleh berbagai sitokin yang dihasilkan oleh sel Th1 berperan untuk mengeliminasi parasit intraseluler, baik dalam hepatosit maupun eritrosit. Melalui mekanisme opsonisasi, lisis ataupun netralisasi limfosit B mengeliminasi parasit dari dalam tubuh yang berada di luar sel, dengan membentuk berbagai macam imunoglobulin, juga dengan bantuan sitokin yang dihasilkan oleh sel Th2 dan sel-sel efektor<sup>(3,4,7,8,11)</sup>

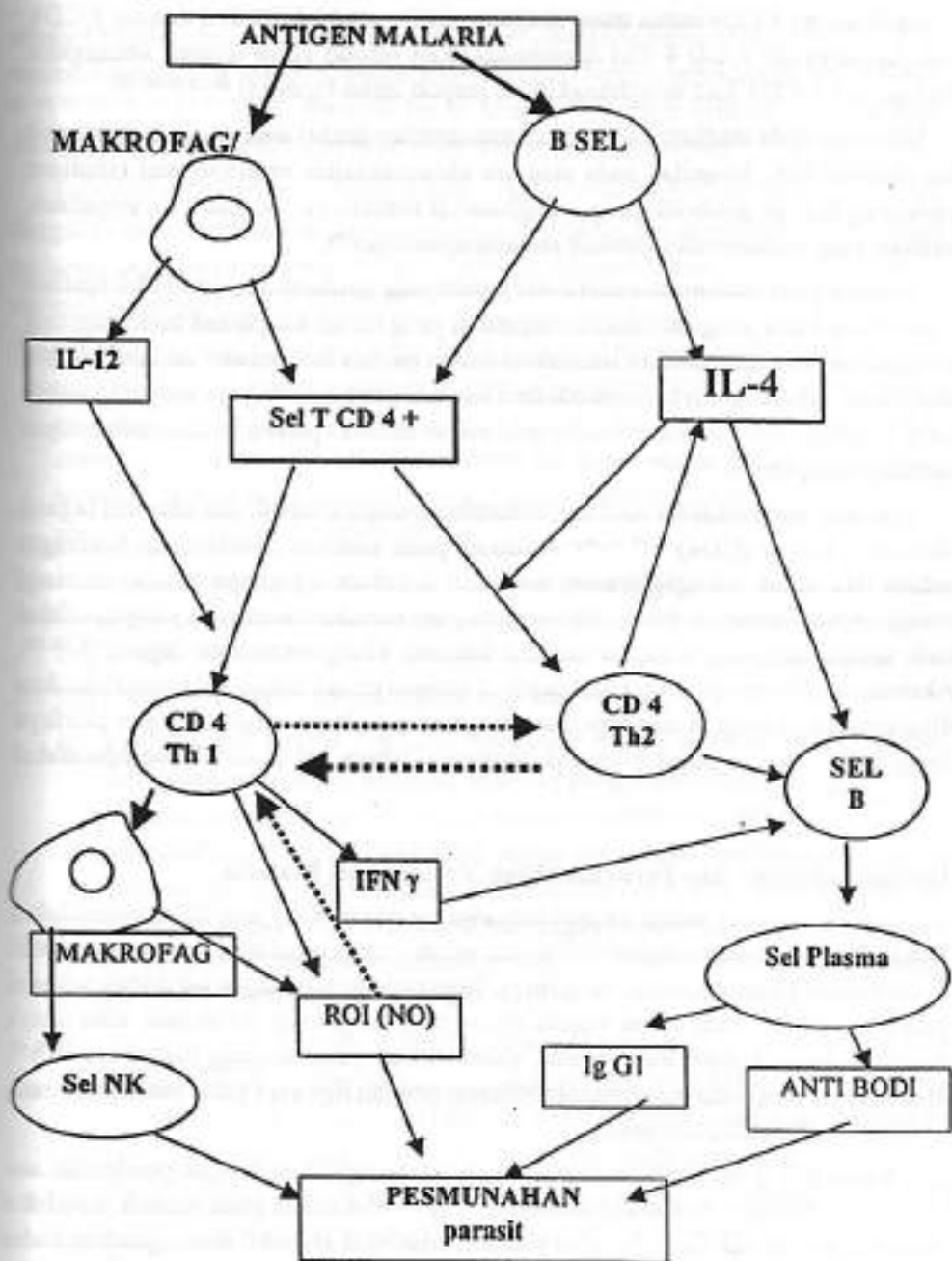
Limfosit T berperanan penting pada respon imun hospes terhadap malaria. Berdasarkan fungsinya limfosit T dibagi menjadi dua yaitu sel T helper (Th atau CD4) dan sel T sitotoksik (CD8) <sup>(1, 9)</sup>. Sel Thelper (Th) CD4 dapat dibagi menjadi dua subset utama yaitu sel Thelper1 (Th1) untuk respon imun seluler dan Th2 untuk respon imun humoral. Sel Th 1 memproduksi sitokin pro inflamasi, antara lain interleukin - 2 (IL-2), interferon gama (IFN g), dan limfotoksin alfa (LT a, yang dikenal juga sebagai TNF b) yang kemudian menstimulasi makrofag dan fagosit lainnya <sup>(6, 9)</sup>.

Sel Th2 menghasilkan sitokin IL-4, IL-5, IL-6, IL10 yang membantu maturasi sel B menjadi sel plasma dan produksi antibodi dalam berbagai isotipe <sup>(12)</sup>. Peran sel Th1 lebih dominan pada infeksi fase akut sedangkan peran sel Th2 lebih dominan pada infeksi fase selanjutnya <sup>(6, 12)</sup>.

Terdapat mekanisme pengaturan pergantian dominasi peran antara sel Th1 dan sel Th2. Pada infeksi malaria pertama kali melibatkan respon imun melalui perantara sel Th1, kemudian ketika parasitemia primer memasuki masa remisi, akan dimulai pergantian sel perantara pengatur respon imun yaitu oleh sel Th2. Pergantian peran sel perantara respon imun (sel Th) dapat diamati dari produk sitokin yang dihasilkannya. Pada parasitemia primer akut sitokin yang dihasilkan dengan kadar tinggi adalah IL-2 dan IFN-g, biasanya sampai pada hari ke 10 infeksi. Pada saat ini bila dilakukan pengukuran kadar antibodi dari serum juga didapatkan kadar IgG2a yang meninggi secara relatif dan biasanya juga diikuti oleh peningkatan secara bermakna kadar *Reactive Oxygen Intermediates* (ROI, misal Nitrogen monoksida (NO)), sebagai indikasi naiknya aktivitas makrofag dan sel fagosit. Selama terjadi penurunan parasitemia primer, kadar IL-2 dan IFN g menurun, sebaliknya kadar IL-4 dan IL-10 mulai naik, seiring dengan itu terjadi peningkatan kadar IgG1 serum yang spesifik terhadap parasit. Hal itu menunjukkan bahwa pada fase akut infeksi respon imun yang dominan adalah respon imun seluler dan pada fase berikutnya adalah respon imun humoral <sup>(1, 10, 12, 26, 28, 29)</sup>.

Sporozoit yang disuntikkan oleh nyamuk betina adalah merupakan antigen yang segera dikenali oleh sel-sel dendritik, makrofag atau sel B, yang bertindak sebagai *Antigen Presenting Cell* (APC), untuk kemudian ditampakkan sebagai suatu *non-self* (benda asing) pada sistem imun agar segera bisa ditanggapi <sup>(1, 13)</sup>

Secara skematis mekanisme imunitas terhadap parasit malaria dapat dilihat pada gambar 2. Makrofag yang aktive oleh karena paparan antigen plasmodium pada satu sisi memicu pengeluaran interleukin 12 (IL-12), yang kemudian IL-12 mengaktifasi sel Th1 CD4, dan pada sisi yang lain menyebabkan aktivasi pada sel Thelper (CD4 induk). Disamping itu aktivasi sel Thelper CD4 induk juga bisa di sebabkan oleh aktifnya sel B oleh karena terpaparnya sel B oleh antigen plasmodium <sup>(1, 3, 4, 9, 11, 12)</sup>. Sel B disamping akan mengaktifkan sel Th CD4 induk juga mengeluarkan interleukin 4 (IL-4) untuk mengaktifasi sel T CD4 Th2.



Gambar 2. Skema Respon Imun pada Infeksi Malaria<sup>(12)</sup>

Aktivasi sel T CD4 induk menyebabkan aktifnya sel T CD4 Th1 dan sel T CD4 Th2. Aktifnya sel T CD 4 Th1 membangkitkan respon imun seluler, sedangkan aktifnya sel T CD4 Th2 membangkitkan respon imun humoral (7, 12, 13, 18, 25).

Imunitas pada stadium aseksual eksoeritositer terdiri dari stadium sporozoit dan stadium hati. Imunitas pada stadium eksoeritositer ekstrahepatal (stadium sporozoit) berupa antibodi yang menghambat masuknya sporozoit ke hepatosit, antibodi yang membunuh sporozoit melalui opsonisasi (7).

Imunitas pada stadium eksoeritositer intrahepatik terutama dilakukan oleh limfosit T sitotoksik CD 8 yang membunuh hepatosit yang terinfeksi parasit baik langsung maupun tak langsung dengan mentak-aktifkan parasit intraseluler melalui sitokin atau faktor-faktor lainnya. Antibodi dari sitem imun humoral juga berperan untuk membunuh hepatosit terinfeksi atau mentak aktifkan parasit intrahepatik dengan bantuan komplemen (7, 5, 13).

Imunitas pada stadium aseksual eritositer berupa antibodi dan aktivasi fagosit oleh sel T helper (CD4) (7, 12, 18, 26). Antibodi pada stadium intracritrosit berfungsi antara lain untuk mengaglutinasi merozoit sebelum rupturnya skizon matang, menghambat masuknya merozoit ke eritrosit, dan membunuh eritrosit yang terinfeksi baik secara langsung maupun melalui bantuan komplemen dan fagosit (7, 12, 26). Aktivasi sel Thelper (CD4) akibat paparan antigen pada stadium ini mengakibatkan dikeluarkannya sitokin dan diperantarainya respon imun seluler dengan aktifnya fagosit dan respon imun humoral dengan aktifnya sel B untuk memproduksi antibodi (26).

### Imunomodulator dan Perkembangan Vaksin Anti Malaria

Imunomodulator adalah zat atau senyawa, termasuk obat, yang dapat memodulasi sistem imun. Imunomodulasi yaitu cara untuk mengembalikan dan memperbaiki sistem imun yang terganggu fungsinya. Imunomodulator dapat bertindak sebagai penekan sistem imun untuk sistem imun yang fungsinya berlebihan atau untuk memacu kerja sistem imun untuk sistem imun yang kurang fungsinya (2, 4, 6). Bekerjanya obat golongan imunomodulator dengan tiga cara yaitu imunorestorasi, imunostimulasi dan imusupresi.

Kadar IFN g dan aktifitas makrofag dapat ditingkatkan dengan pemberian zat-zat yang bersifat imunostimulansia (5, 24, 27, 28). Vaksinasi pada mencit terinfeksi malaria dengan vaksin *P. Berghei* stadium eritrositik terbukti meningkatkan kadar IFN g, kemampuan fagositosis makrofag terhadap *Plasmodium*, maupun produksi ROI (6, 24, 27). Demikian juga pemberian immunoglobulin dari penderita malaria falsiparum terbukti juga telah meningkatkan daya fagositosis makrofag (7, 28).

Pemberian zat-zat imunomodulator imunostimulansia, misalnya vitamin A dosis tinggi, ekstrak tanaman yang mengandung flavonoid atau polifenol, misalnya ekstrak



ethanol *Phyllanthus niruri*, teh hijau, dan obat-obatan tertentu dapat meningkatkan respon imun seluler maupun respon imun humoral hospes terhadap infeksi malaria (2; 10; 14; 15; 16; 17; 19; 20; 21; 23). Respon imun hospes terhadap infeksi malaria juga dipengaruhi oleh kualitas makanan yang dikonsumsi sehari-hari (22).

Telah dikembangkan berbagai model vaksin untuk melindungi penduduk yang tinggal di daerah endemik dari kemungkinan morbiditas dan mortalitas akibat infeksi malaria. Dengan pendekatan tahapan infeksi, dikenal beberapa kandidat vaksin antimalaria antara lain: (5; 7; 12; 26; 30)

1. Vaksin pada stadium ekstraeritrosit ekstrahepatal adalah *circumsporozoite protein* (CSP), *sporozoit threonin and asparagin rich protein* (STARP), *sporozoit and liver stage antigen* (SALSA) dan *Trombospondin-related anonymous protein* (TRAP). Vaksin jenis ini dapat mengaktifkan respon imun humoral. Bahan dasar vaksinnya adalah protein atau asam amino dari sporozoit plasmodium yang sudah dilemahkan.
2. Vaksin pada stadium ekstraeritrosit intrahepatal adalah 3 macam *liver stage antigen* (LSA-1; LSA-2; LSA-3) yang dapat mengaktifkan respon imun seluler maupun humoral (7; 12).
3. Pada stadium eritrosit dikenal 3 jenis kandidat vaksin :
  - a. Vaksin untuk bentuk merozoit (aseksual) adalah 3 macam *merozoit surface antigen* (MSA-1; MSA-2; MSA-3) yang dapat meningkatkan respon imun hospes baik respon humoral maupun respon imun seluler, *rhoptry associated protein* (RAP-1) yang dapat mencegah multiplikasi parasit intraseluler sehingga mencegah dari malaria berat, *Eritrocyte binding antigen-175* (EBA-175) yang dapat mencegah masuknya merozoit masuk ke dalam eritrosit dan *apical membran antigen* (AMA) yang dapat melindungi kera dari infeksi plasmodium falsiparum.
  - b. Vaksin untuk bentuk Eritrosit aseksual adalah *ring eritrosit surface antigen* (RESA) yang dapat bertindak sebagai protektif terhadap parasit, *Histidine Rich protein-1* (HRP-1) yang berperan pada pembentukan *sequesterasi* dan *rosette* yang kemudian parasit mudah untuk dihancurkan dan di tak aktifkan, *P. falciparum* eritrocyte membrane protein (Pf-EMP) yang dapat mencegah malaria berat dan malaria pada kehamilan
  - c. Vaksin untuk bentuk Eritrosit seksual adalah *P. falciparum antigen* (PfA: antigen *P. falciparum*) yang dapat mencegah transmisi parasit dari penderita ke vektor nyamuk, sehingga nyamuk tidak dapat menyebarkan parasit.

## Simpulan

Infeksi malaria memacu timbulnya respon imun seluler maupun humoral. Pada infeksi malaria tahap akut yang lebih berperan adalah respon imun seluler tetapi pada infeksi malaria tahap lanjut yang lebih berperan respon imun humoral. Respon imun pada infeksi malaria bersifat kompleks, sementara dan spesifik sesuai tahapan infeksi. Vaksin dan beberapa senyawa imunostimulansia dapat meningkatkan aktivitas respon imun hospes terhadap infeksi malaria.

## Daftar Pustaka

1. Abbas, A.K., Lichtman, A. H., and Pober, J. S. 1994. *Cellular and Molecular Immunology*. Second Ed. Philadelphia : W.B. Saunders Company
2. Agrawal, S.S., Garg, A. And Agrawal, S. 1986. *Screening of P. Niruri I. And Ricinus Communis linn. On alcohol-induced liver cell damage in non-hepatectomized and partially hepatectomized rats*. Indian Journals of Pharmacology, 18, 14, 211 – 214
3. Baratawidjaja, K.G. 2000. *Imunologi Dasar*. Jakarta : Balai Penerbit Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia
4. Dale, M. M, Foreman, J. C. and Fan, T.D. (ed.) 1994. *Textbook of Immunopharmacology*. Oxford: Blackwell Scientific Publications
5. Fitri, L.K. 1996. *Kaitan antar kodar interferon  $\alpha$  dan TumorNecrosis Factor dengan imunitas terhadap infeksi malaria*. Jogjakarta : Pasca Sarjana UGM
6. Good, M. F. And Saul, A. J. (ed) 1993. *Molecular Immunological considerations in Malaria Vaccine Development*. London: CRC pres
7. Harijanto, P. N. (ed.) 2000. *Malaria epidemiologi, Patogenesis, Manifestasi Klinis dan Penanganan*. Jakarta : EGC
8. Hoffman, S.L., Sedegah, M. and Malik, A. 1994. Cytotoxic T Lymphocytes in Humans Exposed to *Plasmodium Falciparum* by immunization or Natural Exposure. Dalam Oldstone, M. B. A. (eds). *Cytotoxic T Lymphocytes in Humans viral and Malaria Infections*. London : Springer Verlag
9. Ibrahim, A. 2000. Intensifikasi Penatalaksanaan Kasus Malaria. Dalam Lestari, E. W. dkk. (Peny.) *Prosiding Konferensi Internasional Soil transmitted Helminth Control dan Seminar serta Rapat Kerja Nasional Perkumpulan Pemberantasan Penyakit Parasitik Indonesia*. Denpasar : Dit. P2B2, Ditjen. PPM & PLP
10. Ignacio, S.R. 2001. *Nitric oxide production by murine peritoneal macrophages in vitro and in vivo treated with Phyllanthus tenellus extracts*. J. Ethnopharmacol, 74, 2, 181 - 7
11. Janeway, C. H. 1994. *Immunobiology the immune system in health and disease*. London: Current Biology Ltd.
12. Kaufmann, S. H. E., Sher, A. and Ahmed, R. (ed.) 2002. *Immunology of Infectious Disease*. Washington DC : ASM Press
13. Kresno, S.B. 2001. *Imunologi: Dignosis dan Prosedur Laboratorium*. Ed. Keempat. Jakarta : Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia

14. Kurniati, S. C. 2002. *Pengobatan oral infeksi virus varicella-zoster dengan kombinasi ekstrak phyllanti Herba dan terapi standar dibandingkan dengan terapi standar tunggal*. DEXA MEDIA, 15, 4, 109 - 117
15. Labadie, R.P. 1986. *Immunomodulative activities by constituents and preparations of medicinal plants*. Surabaya : Makalah dipresentasikan pada Symposium on Research of Medicinal Plants and Expo Jamu
16. Lestariana, W. 1997. *Pengaruh ekstrak-heksan herbameniran (P.niruri) terhadap efek toksik aflatoksin B1 pada hati tikus Rttus norvegicus*. BIK, 29, 2, 61 - 7
17. Ma'at, S. 2001. *Obat Asli Untuk Pelayanan Kesehatan Formal*. Jember : Seminar sehari Potensi Tanaman Obat Indonesia dalam Menunjang Pelayanan Kesehatan dan Perekonomian Indonesia
18. Mc Kenna. 2000. *αβ T cells Are a Component of Early Immunity against Preerythrocytic Malaria Parasites*. Infection and Immunity, .68, 4, 2224 - 30
19. Middleton JR, E., Kandaswami, C. and Theoharides, T.C. 2000. *The effects of Plant Flavonoids on Mammalian cells : Implication for inflammation, Heart Disease and Cancer*
20. Praseno, Nuryastuti, T. dan Mustafa, M. 2001. *Perbandingan efikasi meniran (P.niruri) dan kotrimoksazol pada pengobatan infeksi kulit oleh Staphylococcus aureus*. BIK, 33, 2, 89 - 93
21. Ratnaningsih, T. 2001. *Efek ekstrak polifenol teh hijau terhadap respon imun seluler mencit selama infeksi Salmonella typhimurium*. Jogjakarta, Pasca Sarjana UGM
22. Rudiansyah, M., Budiman, D. dan Tjokrosonto, S. 2000. *Relationship between nutritional status and parasite density in malaria falciparum cases in Tombatu, Minahasa, Nort Sulawesi, Indonesia*. Indon J Clin Epidemiol Biostat, 7, 1, 13-24.
23. Subramoniam, A. 2000. *Effect of Trichopus zeylanicus Gaertn (active fraction) on Phagocytosis by Peritoneal Macrophages and Humoral Immune in Response in Mice*. Indian Journal of Pharmacology, 32, 221 - 5
24. Supargiyono, 1994. *Proteksi terhadap Infeksi Malaria yang fatal pada mencit dengan Vaksin Malaria Stadium Darah*. BIK Jil. XXVI, 3, 125 - 136
25. Torre, D., Speranza, F., Giola, M. 2002. *Role of Th1 and Th2 Cytokines in immune response to Uncomplicated Plasmodium falciparum Malaria*, CDLI, 9(2), 345-351.
26. Warren, K. S. (ed.) 1994. *Immunology and Molecular Biology of Parasitic Infection. Third Edition*. Oxford : Blackwell Scientific Publication
27. Wijayanti, M. A. 2000. *Sekresi reactive oxygen intermediates oleh makrofag peritoneum mencit yang diimunisasi selama infeksi Plasmodium berghei*. BIK, 32, 2, 77 - 82
28. Wijayanti, M. A., Suprgiyono dan Fitri, L.K. 1999. *Sekresi Tumor Necrosis Factor dan Reactive Oxygen Itermmediates oleh makrofag peritoneum mencit yang distimulasi dengan antigen terlarut Plasmodium Falciparum*. BIK, 31, 1, 23 - 27
29. Wijayanti, M. A. 1997. *Pengaruh imunisasi mencit dengan parasit stadium eritrositik terhadap infeksi plasmodium berghei*. BIK., 28, 2, 53 - 9
30. Yoneto, T. 2001. *Aritical Role of Fc Receptor-Mediated Antibody-Dependent Phagocytosis in the Host Resistance to Blood-stage Plasmodium berghei XAT Infection*. The Journal of immunology, 6236 - 41