



Perbedaan Rerata Kadar Hemoglobin (Hb) Dengan Derajat Keparahan Infeksi Plasmodium Falciparum (Pf) Pasien Di Rumah Sakit Dian Harapan (Rsdh) Jayapura Periode Mei – Juni 2019

Oleh:

Trajanus L. Jembise & Herlambang Budi Mulvono

Staf Pengajar Fakultas Kedokteran Universitas Cenderawasih Jayapura

Email Sally_fay@yahoo.com

ABSTRAK

Research on Plasmodium Falciparum (PF) has been carried out in various malaria endemic places such as Papua. The purpose of the study was specifically to determine the difference in the average Haemoglobin levels with the severity of PF infections patients in Rumah Sakit Umum Dian Harapan Jayapura from May to June 2019. The method used was a direct examination of staining Giemsa 25 % method and examination of hemoglobin using Hb-meters. The results showed that there was a significant difference at the 0.05 level with the one-way Anova test on variable hemoglobin levels in malaria patients due to Plasmodium Falciparum infection seen in its severity. The results showed that further tests with LSD (least significant difference) on the severity of malaria "+" (1) and "+" (2) were not significantly different, but very significantly different in severity "+" (1) with "+" (3) and "+" (4). In addition there are very significant differences in the severity of "+" (2) with "+" (3) and "+" (4). Significant differences also occur between the severity of malaria "+" (3) and "+" (4). These results attract attention because it is proven that the higher the severity of malaria the lower the hemoglobin level of the sufferer. This situation has the potential to worsen the condition of patients if they do not get proper treatment. The results of this study are expected to provide benefits for medical staff, especially in Jayapura Regional Hospital to provide better services in management of malaria.

Keyword: Plasmodium falciparum, hemoglobin, malaria, Giemsa

PENDAHULUAN

Malaria terus memberikan beban global yang substansial, dengan perkiraan 445.000 kematian pada tahun 2016 (WHO, 2017). Penyakit infeksi malaria sampai saat ini masih merupakan permasalahan kesehatan dunia. Malaria adalah penyakit tropis yang disebabkan oleh parasit Plasmodium melalui gigitan nyamuk *Anopheles Sp.* Akibat yang ditimbulkan oleh penyakit malaria adalah penurunan

produktivitas bahkan kematian. Tercatat sebanyak 300 – 500 juta penduduk dunia terinfeksi malaria dan 1,5-2,7 juta diantaranya meninggal setiap tahun (WHO, 2000).

Angka kejadian malaria yang tinggi disebabkan oleh *Plasmodium*. Penyakit malaria merupakan penyakit infeksi yang bersifat akut maupun kronis yang disebabkan oleh protozoa intrasel dari genus *Plasmodium* yang menyerang

malaria karena infeksi *Plasmodium Falciparum* dan melakukan penanganan yang tepat sehingga angka mortalitas dan morbiditas dapat ditekan. Dengan demikian peneliti tertarik untuk melakukan penelitian tentang “ *Perbedaan Rerata Kadar Hemoglobin (Hb) Dengan Derajat Keparahan Infeksi Plasmodium Falciparum (Pf) Pasien Di Rumah Sakit Dian Harapan (Rsdh) Jayapura Periode Mei – Juni 2019.*”

METODOLOGI PENELITIAN

Waktu dan Tempat Penelitian

Penelitian dilakukan di RSDH Jayapura yang merupakan rumah sakit rujukan atau pusat pelayanan malaria bagi masyarakat sekitar maupun tempat lain di Kota dan kabupaten Jayapura. Penelitian dilakukan mulai dari bulan Mei sampai dengan bulan Juni 2019.

Populasi dan Sampel

Populasi penelitian merupakan sampling total artinya seluruh pasien yang datang di laboratorium RSDH Jayapura pada bulan Mei sampai Juni 2019 dan dinyatakan positif infeksi *Plasmodium Falciparum*. Jumlah total sampel diperkirakan 85 – 100 orang dengan jenis kelamin berbeda.

Data Penelitian

Data penelitian ini merupakan data primer yaitu data hasil pemeriksaan malaria metode giemsa 25 % dan hasil pengukuran hemoglobin (Hb) dengan hb meter. Selain

itu dilakukan pencatatan data rekam medik yang terdiri dari biodata seperti jenis kelamin, alamat, agama, tekanan darah, usia dan pekerjaan.

Prosedur Penelitian

Pemeriksaan Malaria

- a. Pasien yang terindikasi gejala malaria diambil sampel darah dari ujung jari untuk dibuat apusan darah tepi.
- b. Dilakukan serangkaian staining dengan metode Giemsa 25 %.
- c. Dilakukan pemeriksaan jenis dan densitas malaria
- d. Dilakukan pencatatan dalam tabel data

Pemeriksaan Hb metode Sahli

1. Memasukkan HCl 0,1 N ke dalam tabung Sahli sampai angka 2
2. Bersihkan ujung jari yang akan diambil darahnya dengan larutan desinfektan (alcohol 70%, betadin dan sebagainya), kemudian tusuk dengan lancet atau alat lain 3. Isap dengan pipet hemoglobin sampai melewati batas, bersihkan ujung pipet, kemudian teteskan darah sampai ke tanda batas dengan cara menggeserkan ujung pipet ke kertas saring/kertas tisu.
3. Masukkan pipet yang berisi darah ke dalam tabung hemoglobin, sampai ujung pipet menempel pada dasar tabung, kemudian tiup pelan-pelan. Usahakan agar tidak timbul gelembung udara. Bilas sisa darah yang menempel pada dinding pipet dengan cara menghisap

- HCl dan meniupnya lagi sebanyak 3-4 kali.
4. Campur sampai rata dan diuapkan selama kurang lebih 10 menit.
 5. Masukkan ke dalam alat pembanding, encerkan dengan aquadest tetes demi tetes sampai warna larutan (setelah diaduk sampai homogen) sama dengan warna gelas dari alat pembanding. Bila sudah sama, baca kadar hemoglobin pada skala tabung.
 6. Pencatatan data pengukuran
 7. Pengisian data lainnya dalam tabel seperti jenis kelamin, alamat, agama, tekanan darah, usia dan pekerjaan.

Analisis Data

Data penelitian yang sudah dibuat selanjutnya dilakukan uji homogenitas, uji varian dan uji normalitas. Jika uji syarat tersebut terpenuhi maka dilakukan uji lanjut dengan menggunakan uji *Anova* satu arah. Untuk menguji kemaknaan, digunakan batas kemaknaan sebesar 5% ($\alpha = 0,05$). Hasil uji dikatakan berbeda secara signifikan / bermakna bila nilai $p \leq \alpha$ ($p \leq$

0,05). Hasil uji dikatakan tidak ada perbedaan rerata kadar Hb dan derajat keparahan infeksi jika nilai $p > \alpha$ ($p > 0,05$).

Hasil

Distribusi Pasien berdasarkan usia

Pada dasarnya setiap orang dapat terinfeksi penyakit malaria karena tinggal di daerah endemik malaria atau pernah singgah di daerah endemik malaria. Pengelompokan umur pada table. 2 adalah untuk membedakan penderita malaria dari golongan anak-anak dan dewasa berdasarkan pedoman pengobatan malaria sesuai umur penderita.

Berdasarkan hasil perhitungan ditemukan distribusi usia pasien dikelompokkan menjadi tiga bagian yang terdiri dari rentang 5-15 tahun, 16 – 25 tahun dan lebih dari 26 tahun (tabel 2). Jumlah rentang usia teringgi pada usia lebih dari 26 tahun sebanyak 81 orang atau 68,1 % dari total sampel 119 orang pasien. Sedangkan jumlah paling kecil terdapat pada rentang usia 5 – 15 tahun hanya 11 orang atau 9,2 %.

Tabel 1. Distribusi Usia Pasien

Usia Pasien		Frequency	Percent	Valid Percent	Cumulative Percent
Valid	5-15	11	9,2	9,2	9,2
	16-25	27	22,7	22,7	31,9
	>26	81	68,1	68,1	100,0
	Total	119	100,0	100,0	

Distribusi Pasien Berdasarkan Jenis Kelamin

Distribusi data berdasarkan jenis kelamin menunjukkan perbedaan selisih sebesar 9 orang antara jumlah laki laki dan perempuan (Tabel.3). Selama periode penelitian kelompok pasien yang datang memeriksakan diri ke Rumah Sakit Dian Harapan Jayapura terdiri dari anak anak, remaja dan dewasa. Persentase jumlah laki laki sebanyak 55 orang atau 46,2 % dan jumlah perempuan 64 orang atau 53,8% dari seluruh sampel 119 orang.

Tabel 2. Distribusi Jenis Kelamin

Jenis Kelamin		Frequency		Valid Percent		Cumulative Percent	
Valid	Laki laki	55	46,2	46,2		46,2	
	Perempuan	64	53,8	53,8		100,0	
	Total	119	100,0	100,0			

Perhitungan Anova Satu Arah

Perbedaan kadar hemoglobin Hb pasien yang datang memeriksakan malaria di RSDH Jayapura berdasarkan tingkat keparahannya terbukti berbeda secara signifikan pada taraf 0,05 pada uji anova satu arah. Data terhitung memiliki nilai signifikansi 0,000 dan nilai F sebesar 86,021 (tabel.4).

Tabel 3. Kadar Hb dan tingkat keparahan malaria pasien

Untuk mengetahui perbedaan rerata kadar Hb antara kelompok maka dilakukan uji lanjut dengan LSD (*Least Significance*

ANOVA					
Kadar Hb					
	Sum of Squares	df	Mean Square	F	Sig.
Between Groups	280,75 ^a	1	93,9	86,21	,000
Within Groups	10,558	118	,09		
Total	291,308	119			

Different (tabel.5.).

Uji Lanjut LSD(*Least Significance Different*).

Uji BNT (Beda Nyata terkecil) atau yang lebih dikenal sebagai uji LSD (*Least Significance Different*) adalah metode yang diperkenalkan oleh Ronald Fisher. Metode ini menjadikan nilai BNT atau nilai LSD sebagai acuan dalam menentukan apakah rata-rata dua perlakuan berbeda secara statistik atau tidak. Uji LSD (*Least Significance Different*) adalah metode yang diperkenalkan oleh Ronald Fisher. Metode ini menjadikan nilai BNT atau nilai LSD sebagai acuan dalam menentukan apakah rata-rata dua perlakuan berbeda secara statistik atau tidak.

Tabel 4. Uji Lanjut LSD (*Least Significance Different*)

Multiple Comparisons

Kadar HB
LSD

(I) Tingkat Keparahan	(J) Tingkat Keparahan	Mean Difference (I-J)	Std. Error	Sig.	95% Confidence Interval	
					Lower Bound	Upper Bound
1,00	2,00	-.28423	.29406	.336	-.8667	.2982
	dimension3 3,00	1,96477*	.30402	.000	1.3626	2.5670
	4,00	4,49374*	.38833	.000	3.7245	5.2630
2,00	1,00	-.28423	.29406	.336	-.2982	.8667
	dimension3 3,00	2,24900*	.22895	.000	1.7955	2.7025
	4,00	4,77797*	.33286	.000	4.1187	5.4373
dimension2 3,00	1,00	-1,96477*	.30402	.000	-2.5670	-1.3626
	dimension3 2,00	-2,24900*	.22895	.000	-2.7025	-1.7955
	4,00	2,52897*	.34169	.000	1.8522	3.2058
4,00	1,00	-4,49374*	.38833	.000	-5.2630	-3.7245
	dimension3 2,00	-4,77797*	.33286	.000	-5.4373	-4.1187
	3,00	-2,52897*	.34169	.000	-3.2058	-1.8522

*. The mean difference is significant at the 0.05 level.

Uji lanjut LSD dapat diketahui bahwa menurut tingkat keparahan malaria setiap pasien mulai dari Plus 1,2,3 dan 4 terdapat perbedaan kadar Hb. Untuk menentukan tingkat keparahan malaria dalam pemeriksaan laboratorium digunakan ketentuan sebagai berikut. Semi Kuantitatif: (-) = negatif (tidak ditemukan parasit dalam 100 lapangan pandang besar (LPB); (+) = positif 1 (ditemukan 1-10 parasit dalam 100 LPB); (++) = positif 2 (ditemukan 11-100 parasit dalam 100 LPB); (+++) = positif 3 (ditemukan 1-10 parasit dalam 1 LPB); dan (++++) = positif 4 (ditemukan >10 parasit dalam 1 LPB (DirjenP3LdinkesRI, 2008).

Pada tingkat keparahan + (1) tidak berbeda secara signifikan namun berbeda nyata pada tingkat keparahan + (2) dan keparahan + (4). Nilai perbedaan rerata (*Mean Difference*) kadar Hb pada masing masing tingkat keparahan dapat lihat pada tabel.5. Tingkat keparahan + (1) dengan

keparahan + (3) menunjukkan angka 1,96477 sedangkan Tingkat keparahan + (1) dengan keparahan + (4) sebesar 4,49374. Selanjutnya perbedaan rerata pada tingkat keparahan + (2) terhadap + (3) dan + (4) secara berurutan adalah 2,24900 dan 4,77797.

PEMBAHASAN

Malaria merupakan penyakit infeksi yang diagnosis nya ditegakkan melalui penemuan Plasmodium dalam hapusan darah secara mikroskopis. Ruang lingkup penelitian akan membahas perbedaan kadar hemoglobin pada yang didasarkan pada tingkat keparahan malaria, rentang usia, jenis kelamin dan uji lanjut perbedaan masing masing kelompok responden. Pada kelompok rentang usia dibagi menjadi menjadi 3 bagian yang terdiri 5-15 tahun, 16-25 tahun dan usia diatas sama dengan 26 tahun.

Berdasarkan Kelompok usia (Tabel 2) terlihat insiden malaria di Rumah Sakit

Dian Harapan Jayapura pada Bulan Mei sampai Juni Tahun 2019 pada kelompok umur ≥ 26 tahun lebih tinggi dibandingkan kelompok umur yang lebih muda. Penelitian tersebut menjelaskan bahwa terdapat perbedaan jumlah penderita malaria pada kelompok umur tertentu, Terutama dominan pada kelompok rentang umur ≥ 26 tahun. Penelitian ini juga sesuai dengan Williana pada tahun 2002, bahwa jumlah penderita malaria pada orang dewasa lebih besar daripada anak-anak (Williana, 2002).

Hasil penelitian ini masih relevan dengan Supranelfy *at.al* (2018) yang menjelaskan bahwa populasi paling tinggi penderita adalah umur 45-54 tahun (19%) (Supranelfy, 2018). Penelitian lain yang masih serupa adalah hasil analisis lanjut Riskesdas 2013 yang dilakukan di Indonesia menunjukkan bahwa kelompok umur 25-34 tahun merupakan kelompok umur yang paling berisiko terkena malaria (Mayasari & Andriyani, 2013).

Penderita malaria yang ditemukan didominasi oleh kelompok umur dewasa. Hal tersebut diduga disebabkan oleh kegiatan orang dewasa lebih banyak di luar rumah dibandingkan anak-anak sehingga kemungkinan terserang malaria melalui gigitan nyamuk *Anopheles* lebih besar (Dinkesprosumbar, 2011). Hal ini berbeda dengan penelitian Harijanto (2009) yang menyatakan bahwa biasanya anak-anak

lebih rentan terhadap infeksi parasit malaria dibandingkan orang dewasa karena imunitas atau daya tahan tubuhnya lebih rendah dari orang dewasa. Anak < 15 tahun merupakan kelompok terbanyak yang berisiko terkena malaria (Harijanto, 2009). Disamping itu, hasil penelitian masih sesuai dengan penelitian Soemyarso (1986), dimana kelompok usia 31-40 tahun merupakan kelompok usia produktif sehingga diduga banyak melakukan aktivitas di luar rumah, yang mempermudah kontak dengan vektor pembawa parasit malaria (Soemyarso, 1998).

Hasil penelitian ini tidak jauh berbeda dengan penelitian Radiati (2002) yang menyatakan bahwa responden yang menderita malaria lebih banyak pada kelompok umur dewasa dibandingkan dengan kelompok umur yang belum dewasa, hal ini disebabkan karena kelompok umur ini merupakan kelompok usia produktif dimana pada usia tersebut memungkinkan untuk bekerja dan bepergian keluar rumah sehingga lebih berpeluang untuk kontak dengan vektor penyakit malaria. Di Asia Tenggara dilaporkan bahwa penderita malaria sebagian besar adalah orang dewasa (Radiati, 2002).

Sedangkan berdasarkan faktor jenis kelamin terdapat perbedaan jumlah penderita malaria antara laki laki dan

perempuan karena disebabkan oleh faktor faktor tertentu. Menurut Sorontou (2013) yang menjadi penyebab perbedaan angka kesakitan malaria pada laki-laki dan perempuan atau pada berbagai golongan umur dapat disebabkan oleh faktor-faktor lain seperti kekebalan, status gizi, kebiasaan dan lingkungan tempat tinggal dan hal lainnya yang mendukung. Laki-laki dan perempuan bisa memiliki risiko yang berbeda terkena malaria berkaitan dengan norma serta perilaku yang mempengaruhi paparan nyamuk (Sorontou, 2013).

Di sisi lain hasil penelitian yang dilaporkan oleh Manumpa (2016) menunjukkan bahwa tidak ada perbedaan bermakna antara jenis kelamin dengan kejadian malaria ($p = 0,838$). Hal ini berbeda dengan hasil analisis lanjut Riskesdas 2013 yang menunjukkan bahwa laki-laki lebih berisiko dari perempuan 2,36 kali (CI 95%: 1,72-3,23) (Manumpa, 2016). Sedangkan menurut Mayasari dan Gusra, (2014) didapatkan bahwa jumlah penduduk yang bermukim di pesisir penderita malaria didominasi oleh perempuan sebesar 88,89% dibanding penduduk laki-laki yang hanya berjumlah 11,11% (Gusra & Mayasari, 2014).

Dari distribusi jenis kelamin terlihat bahwa kasus malaria lebih banyak ditemukan pada perempuan (53,8 %) daripada laki laki (46,2 %) tampak tabel.3. Hal ini berbeda dengan yang dilaporkan

Datau *et.al* (1980) dan Pangalila (1987), dengan perbandingan 1,3-2, dan 2 : 1) (Datau & Waworuntu , 1991). Hal ini diduga berhubungan erat dengan faktor dari pem perilaku individunya. Pada hakekatnya laki-laki lebih banyak terlibat dalam mobilisasi penduduk, sebagai contoh dalam hal pekerjaan, banyak laki-laki yang bekerja sebagai pekerja musiman (di daerah endemik), atau menjadi penjaga ladang pada malam hari. Selain itu, banyak laki-laki yang memiliki kegemaran memancing ikan di kolam atau sungai pada malam hari (Walaleng, 1992). Perilaku seperti ini mempermudah kontak manusia dengan vektor sehingga dapat diprediksikan penderita malaria laki-laki lebih banyak daripada perempuan (Tandayu, 1993).

Hasil perhitungan Anova satu arah menunjukkan bahwa kadar hemoglobin (Hb) berdasarkan tingkat keparahan berbeda secara signifikan pada taraf 0,05 (Tabel.4). Perbedaan rerata kadar Hb antar kelompok dapat diketahui dengan menggunakan uji LSD (*Least Significance Different*) menunjukkan bahwa tingkat keparahan + (1) dan + (2) tidak berbeda nyata namun + (1) berbeda nyata pada keparahan + (3) dan + (4) tampak pada Tabel.5. Hal tersebut memberikan makna bahwa infeksi malaria dengan tingkat keparahan yang berbeda - beda juga mempengaruhi kondisi Hb. Perbedaan kadar Hb pada penderita malaria dapat

terjadi karena adanya degradasi Hb pada perkembangan parasit malaria dalam eritrosit. Degradasi Hb merupakan proses yang sangat penting dalam katabolik masif di dalam intraeritrosit untuk perkembangan parasit malaria (Rosenthal, 2011).

Selain itu, kadar hemoglobin dipengaruhi oleh beberapa faktor seperti jenis kelamin, ketinggian, penyakit, defisiensi mikronutrien, kehamilan, usia, dan infeksi parasit (Backman, 2016). Hemoglobin merupakan suatu protein yang terdapat di dalam sel darah merah. Sebuah molekul hemoglobin mengandung empat rantai polipeptida yang berlipat-lipat dan empat gugus hem mengandung besi yang dapat berikatan dengan O₂ sehingga tampak kemerahan (Sherwood, 2016). Hasil penelitian ini masih relevan dengan kajian sebelumnya yang menyatakan bahwa metabolisme hemoglobin pada infeksi *Plasmodium Falciparum* merupakan proses luas yang melibatkan enzim protease yang menyebabkan kerusakan eritrosit sehingga mengubah jumlah hemoglobin dalam sel darah merah (GOLDBERG, 1990).

Penelitian serupa memperkuat hasil tersebut yang menyatakan bahwa infeksi *Plasmodium Falciparum* menyebabkan perubahan bentuk eritrosit yang memicu *eritrofagositosis* di limpa, menginduksi respon imun untuk meningkatkan opsonisasi fagositosis melalui aktivasi

sistem imun, yang dapat menyebabkan penurunan kadar hemoglobin (Armedy, 2010). Kajian lain yang mendukung hasil penelitian menjelaskan bahwa semakin tinggi angka parasitemia maka semakin rendah kadar hemoglobinnya. Kadar hemoglobin yang rendah terjadi pada derajat parasitemia sedang (28,57%) dan derajat parasitemia berat (71,43%). Berdasarkan uji statistik didapatkan nilai *p value* sebesar 0,000 dan nilai *r* sebesar -0,695 (Stefani, 2019). Dalam penelitian Patel (2013) menyatakan bahwa terdapat perbedaan penurunan nilai hemoglobin dan hematokrit yang signifikan antara pasien malaria *falciparum* dan *vivax* (Patel A & Modi, 2013).

Perubahan kadar hemoglobin pada penderita malaria akibat infeksi *P. falciparum* dapat terjadi karena *P. Falciparum* melakukan modifikasi permukaan *eritrosit* sehingga stadium gametosit dan aseksual dapat melekat. Parasit dapat menyebar keseluruh pembuluh kapiler dan membentuk knob. Kemudian terjadi sito adhesi atau perlekatan eritrosit yang terinfeksi dengan eritrosit normal membentuk gerombolan (*rosette*), akibatnya terjadi pemecahan eritrosit dalam jumlah besar sehingga akan menurunkan kadar hemoglobin dalam eritrosit (Sutanto & Pribadi, 2008). Selain itu penelitian lain menjelaskan bahwa selama siklus reproduksi aseksual (sekitar

48 jam) dalam sel darah merah manusia, parasit *Plasmodium falciparum* mengkonsumsi sebagian besar hemoglobin sel inang. Jumlah konsumsi tersebut jauh lebih banyak daripada yang dibutuhkan untuk kebutuhan biosintesis protein. Hal ini dapat menimbulkan degradasi kadar hemoglobin secara signifikan dalam darah (Ginsburg & Tiffert, 2004).

KESIMPULAN

Hasil penelitian menunjukkan bahwa uji lanjut dengan LSD (*least significant difference*) pada beberapa tingkat keparahan malaria.

1. Pada level keparahan + (1) dan + (2) tidak berbeda nyata pada taraf 0,05.
2. Pada tingkat keparahan + (1) dengan + (3) dan + (4) sangat berbeda nyata pada taraf 0,05.
3. Selain itu terdapat perbedaan sangat nyata pada tingkat keparahan + (2) dengan + (3) dan + (4).
4. Perbedaan secara nyata juga terjadi antara tingkat keparahan malaria + (3) dan + (4).

Daftar Pustaka

Ministry of Health. (2006). *National guidelines for diagnosis, treatment and prevention of malaria for health workers in Kenya*. Kenya: Division of Malaria Control Ministry of Health. Kenya.

Alimudiarnis. (2009). *Manifestasi Klinis dan Penatalaksanaan Malaria Berat. Subbagian Tropik Infeksi Bagian Penyakit Dalam RS M.Djamil Padang.*, 5-14.

Armedy. (2010). *Hubungan kadar hemoglobin dengan respon sitokin proinflamasi dan anti inflamasi pada penderita infeksi plasmodium falsifarum di Timika Papua tahun 2010.*. Tesis. Jakarta : Fakultas Kedokteran UI.

Backman, J. (2016). *Season and time of day affect capillary blood hemoglobin level and low hemoglobin deferral in blood donors: analysis in a national blood bank. J Transfusion.*, 56(6): 1287-94.

Datau, A., & Waworuntu, M. (1991). *Prevalensi malaria dan faktor-faktor yang mempengaruhi di tiga desa di Kotamadya Manado. Manado:*. Manado: FK Unsrat.

Dinkes Batam. (2010). *Profile Kesehatan Batam*. Kepulauan Riau: Dinas Kesehatan Kepri.

Dinkespropsumbar. (2011). *Laporan Kumulatif Penemuan dan Pengobatan Malaria Padang:*. Padang: Dinas Kesehatan Propinsi Sumatera Barat.

DirjenP3LdinkesRI. (2008). *Pedoman Penatalaksanaan Kasus Malaria di Indonesia*. Departemen Kesehatan

- RI.2008). Jakarta: Dinas Kesehatan Republik Indonesia.
- Gansane, A. (2013). Variation in haematological parameters in children less than five years of age with asymptomatic Plasmodium infection: implication for malaria field studies. *Mem Inst Oswaldo Cruz*, 108: 644-650.
- Ginsburg, H., & Tiffert, T. (2004). Excess hemoglobin digestion and the osmotic stability of Plasmodium falciparum-infected red blood cells. *Blood Cells Mol Dis.*, 101(10):4189-4194.
- Goldberg, D. E. (1990). Hemoglobin degradation in the malaria parasite Plasmodium falciparum: An ordered process in a unique organelle. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, Vol. 87, pp. 2931-2935, .
- Gusra, & Mayasari, T. (2014). Gambaran Penyakit Malaria di Puskesmas Tarusan dan Puskesmas Balai Selasa Kabupaten Pesisir Selatan Periode Januari-Maret 2014. *J Epidemiol*, vol 3(2):234-237.
- Harijanto. (2009). *Pengobatan Malaria Tanpa Komplikasi (Ringan) Dalam Malaria dari Molekuler ke Klinis*. Jakarta: Penerbit Buku Kedokteran EGC., pp 145-155.
- Harijanto. (2010). *Malaria dari Molekuler ke Klinis*. Jakarta;: EGC.
- Maina, R. N. (2010). Impact of Plasmodium falciparum infection on haematological parameters in children living in Western Kenya. *Malaria Journal*, pp ; 1-11.
- Manumpa, S. (2016). Pengaruh Faktor Demografi dan Riwayat Malaria terhadap Kejadian Malaria. *J Berk Epidemiol.*, vol ; 4(September 2016):338-348. doi:10.20473/jbe.v4i3.
- Mayasari, R., & Andriyani, D. (2013). Faktor Risiko yang Berhubungan dengan Kejadian Malaria di Indonesia (Analisis Lanjut Risesdas 2015. *Bul Penelit Kesehatan*, vol 44(1):13-24.).
- Menéndez, C. (2000). Malaria-related anaemia. *Parasitol Today*, 16: 469-476.
- Mohapatra, M. (2006). The natural history of complicated P. falciparum malaria: a prospective study. *J Assoc Physicians India*, 54:848-53.
- Patel A, & Modi, B. (2013). Hematological changes in plasmodium falciparum and plasmodium vivax malaria. *National Journal of Medical Research.*, vol 3(2):130-3.
- Radiati, T. (2002). *Pengaruh Infeksi Malaria Terhadap Status Gizi di Kabupaten Tasikmalaya Jawa Barat*. T. Yogyakarta: Tesis.

Yogyakarta: Universitas Gadjah Mada.

Rosenthal, P. (2011). Falcipains and other cysteine proteases of malaria parasites. *Adv Exp Med Biol* 712, :30–48.

Salih, M. M. (2017). *Haematological parameters, haemozoin-containing leukocytes in Sudanese children with severe Plasmodium falciparum malaria*. Sudan: The Journal Of Infection in Developing Countries.

Sherwood. (2016). *Fisiologi Manusia*. Jakarta: EGC Kedokteran.

Soemyarso, N. (1998). Insiden malaria pada anak yang dirawat di Rumah Sakit Umum Daerah Tingkat I Propinsi Bengkulu tahun 1996. *MKI*, vol 38(9):424-6.

Sorontou, Y. (2013). *Ilmu Malaria Klinik*. Jakarta: Jakarta : EGC, pp 63-64.

Supranelfy, Y. (2018). Penemuan Kasus Malaria Berdasarkan Pemeriksaan Mikroskopis di RSUD Kota Lubuklinggau dan Kabupaten Musi Rawas, . *ASPIRATOR*, vol 10(1) pp. 27-36.

Sutanto, & Pribadi, W. (2008). *Parasit malaria*. Jakarta: Balai Penerbit FKUI;

Tandayu, T. (1993). *Penanganan*

Malaria Secara Terpadu. Manado: . Manado: FK Unsrat, 1993; p.155- 63.

Waleleng, B. (1992). *Pola klinik, Komplikasi dan Mortalitas Malaria Serebral di RSUP Gunung Wenang Manado*. Manado: Manado: FK Universitas Sam Ratulangi.

WHO. (2000). *Severe Falciparum Malaria Transections of the Royal Society of Tropical Medicine and Hygene*. Switzerland,: WHO.

WHO. (2017). *Artemisinin and artemisinin-based combination therapy resistance. Global Malaria Programme*. Retrieved from <http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/255213/1/WHO-HTM-GMP-2017.9-eng.pdf?ua=1> (2017).

Williana, H. (2002). *Frekuensi malaria di daerah Endemis Kenagarian Sungai Pinang kec. Koto XI Tarusan Kab. Pessel, Sumatera Barat. Padang*. Sumatera Barat. Padang: Fakultas Kedokteran Universitas andala.