

IMUNITAS SELULER MALARIA

Titiek Hidayati¹;

Bagian Parasitologi Fakultas Kedokteran UMY

Abstrak

Malaria is still a majority infection disease in Indonesia. Although the disease have high rate morbidity and mortality, but literature concerning malaria immunology is still few. There is no effective vaccine available against endemic human malaria at present. The aim of this study is to explain new information about cellular immune response of infection malaria.

Malaria infection by *Plasmodium falsiparum* patient who have not immuned can cause patient died. In the body of patient, malaria parasite is a lot of staying in cell, either in hepatosit and also eritrosit. The cellular immunity assumed more anticipated to malaria infection compared to the humoral immuned system. T lymphocyt, macrophage and other phagocyt that helping by pro inflammation cytokin, interleukin 2, TNF A and interferon γ , are important component [of] cellular immuned system. The direct phagocytosis and microbisidal is an important mechanism to elliminate the parasite by phagocyte.

Key word: malaria, cellular immunity; phagocyt

Malaria masih merupakan penyakit infeksi utama di Indonesia. Tingkat morbiditas dan mortalitas malaria di Indonesia masih tinggi, tetapi literatur mengenai imunologi malaria masih sedikit. Sampai saat ini belum ada vaksin malaria yang mampu melindungi masyarakat yang tinggal di daerah endemic. Makalah ini bertujuan untuk mengkaji imunitas seluler pada infeksi malaria melalui pendekatan kajian pustaka.

Infeksi malaria oleh *Plasmodium falsiparum* pada penderita yang tidak imun dapat menyebabkan kematian. Dalam tubuh penderita, parasit malaria banyak tinggal di dalam sel baik di dalam hepatosit maupun eritrosit. Imunitas seluler diduga lebih berperan sebagai sistem pertahanan penderita terhadap infeksi malaria dibandingkan dengan sistem imun humoral. Sel limfosit T, makrofag dan fagosit dengan dibantu oleh sitokin pro inflamasi, interleukin 2, TNF α dan interferon γ , merupakan komponen utama sistem imun seluler. Fagositosis langsung dan mikrobisidal merupakan cara eliminasi parasit yang utama oleh fagosit.

Key word : malaria; imunitas seluler; fagosit

Pendahuluan

Malaria masih merupakan salah satu masalah utama penyakit infeksi di dunia termasuk di Indonesia. Disamping menurunkan derajat kesehatan masyarakat, malaria juga menurunkan tingkat produktivitas penduduk dan hambatan penting dalam pembangunan sosial ekonomi masyarakat⁶ (Harijanto, 2000). Ditingkat dunia saat ini diperkirakan malaria membunuh seorang balita setiap 30 detik. Jumlah kasus malaria di dunia per tahun sebanyak 400 juta (300 – 500 juta) yang mengakibatkan kematian pada 1,5 – 2,7 juta penderita, terutama pada ibu hamil dan anak-anak. Di Indonesia diperkirakan terdapat 70 juta penduduk tinggal di daerah endemis, 6 juta kasus malaria tiap tahun, dengan tingkat kematian pada 1000 penderita^{6,8}.

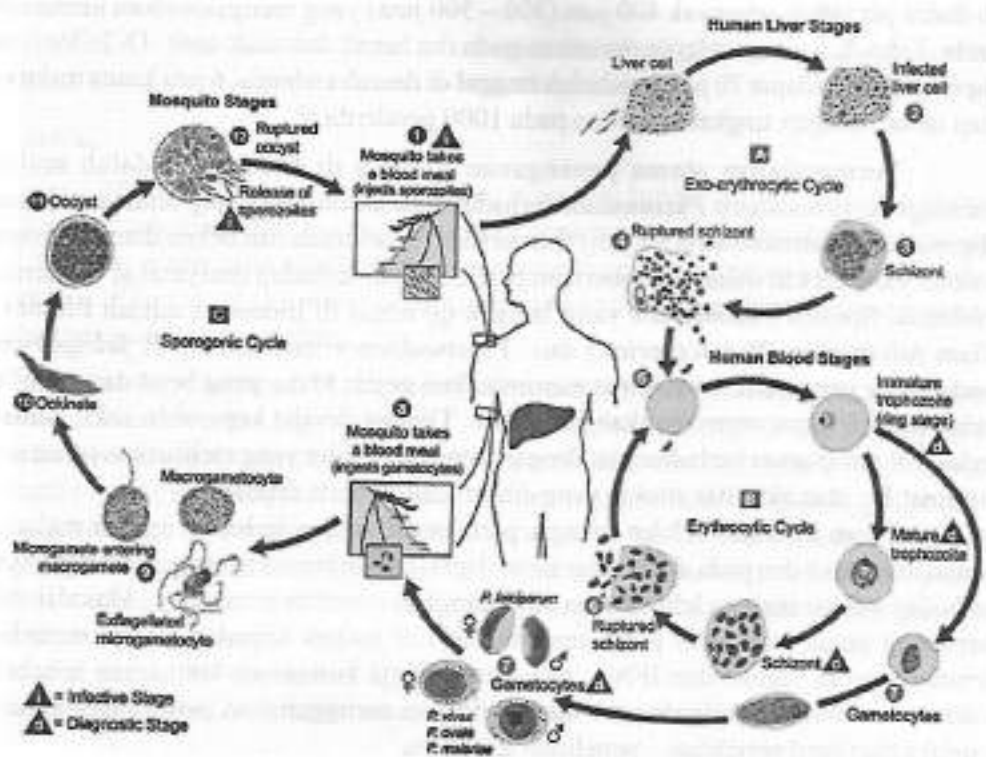
Permasalahan utama penanganan malaria di Indonesia adalah mulai meningkatnya resistensi *Plasmodium* terhadap obat antimalaria yang selama ini biasa digunakan, resistensinya vector penyebar terhadap insektisida dan belum ditemukannya vaksin yang efektif dalam memberikan perlindungan terhadap masyarakat di daerah endemik. Spesies *Plasmodium* yang banyak dijumpai di Indonesia adalah *Plasmodium falciparum* (*P. falciparum*) dan *Plasmodium vivax*. Infeksi *P. falciparum* pada orang yang tidak imun dapat menimbulkan gejala klinis yang berat dan apabila tidak diobati dapat menyebabkan kematian¹. Diduga derajat keparahan sakit akibat infeksi *P. falciparum* berhubungan dengan imunitas seluler yang melibatkan peran sel limfosit T_{H1}, dan aktivitas sitokin yang dihasilkannya serta fagosit⁴.

Peran imunitas seluler sebagai pertahanan hospes terhadap infeksi malaria semakin terbukti dan pada akhir-akhir ini terdapat dugaan bahwa peran perlingkungannya terhadap infeksi malaria lebih utama dibandingkan imunitas humoral^{4,11}. Makalah ini bertujuan untuk mengupas peran imunitas seluler hospes terhadap infeksi malaria, terutama peran fagosit dan IFN γ , mekanisme kerja komponen-komponen tersebut dalam memberikan perlindungan hospes dengan menggunakan pendekatan kajian pustaka dari hasil penelitian – penelitian terdahulu.

Konsep Imunologi 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 yang terdiri dari stadium eritrosit (*erythrocyt schizogony*) dan stadium yang berlangsung di dalam parenchym hepar (*exo-erythrocytic schizogony*)^{6,16}.

Infeksi malaria dimulai dari disuntikkannya plasmodium dalam bentuk sporogoni yang tinggal di dalam ludah nyamuk betina anopheles ke dalam tubuh penderita. Sporogoni yang masuk dalam tubuh penderita dalam waktu beberapa menit sampai beberapa jam kemudian berusaha untuk masuk ke dalam jaringan hepar agar bisa bertahan hidup ataupun untuk melakukan proses multiplikasi (pengandaan diri).



Gambar 1. Infeksi malaria dan siklus hidup parasit ¹¹

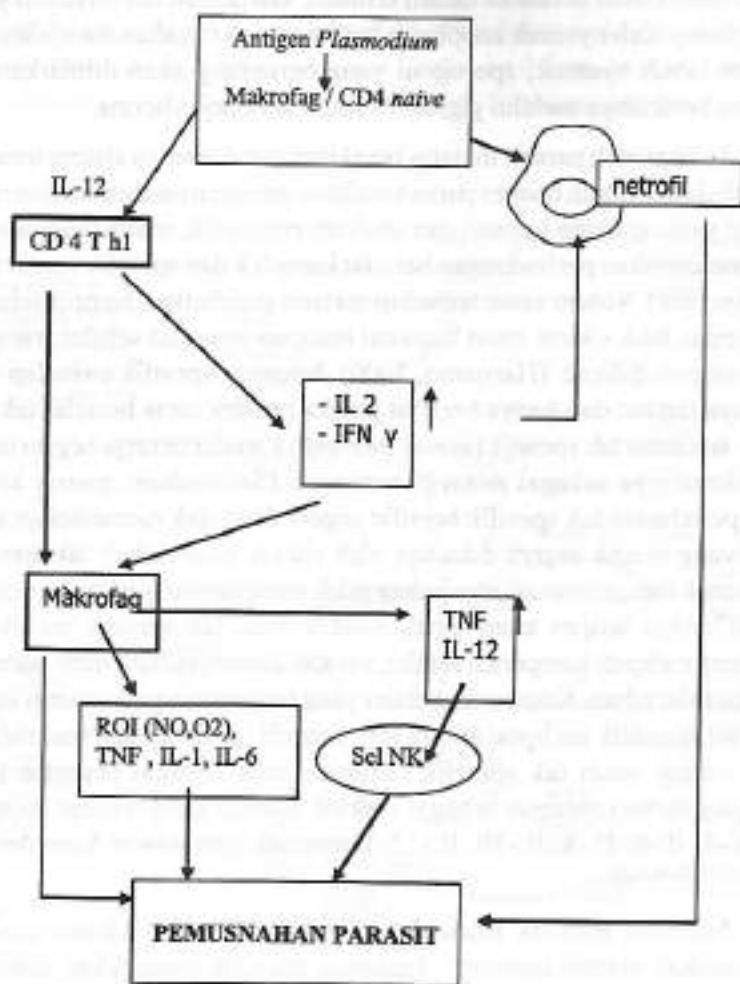
Bekerjanya sistem imun tak spesifik yang melibatkan komponen humoral dan seluler, baik sistem komplemen maupun fagosit, berusaha menghancurkan atau mengeluarkan parasit dan mencegahnya masuk ke dalam sel hepar. Parasit yang lolos dari sistem pertahanan awal dan selamat sampai di hepar kemudian berusaha menginvasi hepatosit untuk kemudian melakukan pengandaan diri di dalamnya (siklus aseksual ekso-eritrosit). Skizon yang matang kemudian pecah dan dikeluarkan dari hepatosit masuk ke dalam peredaran sistemik sebagai merozoit. Merozoit berusaha masuk ke dalam eritrosit agar bisa melakukan pengandaan diri dari bentuk tropozoit menjadi skizon (siklus aseksual eritrosit) dan sebagian merozoit lainnya berusaha masuk ke dalam eritrosit untuk menjalani siklus seksual menjadi gamet. Skizon yang matang

kemudian pecah dan kembali masuk ke dalam peredaran darah dan berusaha untuk kembali melakukan invasi ke dalam eritrosit. Gametosit intraeritrosit yang beruntung akan terhisap oleh nyamuk anopheles betina yang kemudian menjalani siklus seksual di dalam tubuh nyamuk, sporogoni yang beruntung akan ditularkan kepada calon penderita berikutnya melalui gigitan nyamuk anopheles betina.

Infeksi oleh parasit malaria berakibat diinduksinya sistem imun hospes. Oleh karena di dalam tubuh hospes parasit malaria mempunyai dua stadium perkembangan aseksual yaitu stadium hepatal dan stadium eritrositik, maka tanggapan sistem imun dalam memberikan perlindungan bersifat komplek dan spesifik sesuai tahapan infeksi (*stage specific*). Sistem imun terhadap malaria melibatkan hampir seluruh komponen sistem imun, baik sistem imun humoral maupun imunitas seluler, yang timbul secara alami maupun didapat (Hariyanto, 2000). Imunitas spesifik terhadap infeksi malaria timbulnya lambat dan hanya bersifat jangka pendek serta bersifat tak menetap^{6, 19}.

Imunitas tak spesifik (*innate immunity*), mulai bekerja begitu terdapat patogen yang dikenalnya sebagai *nonself*, termasuk *Plasmodium*, masuk ke dalam tubuh. Sistem pertahanan tak spesifik bersifat segera dan tidak memerlukan sistem memori. 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. Sistem imun tak spesifik melibatkan berbagai komponen, meliputi komponen seluler, sitokin, system komplemen, barier fisik maupun organ atau alat tubuh. Komponen seluler yang berperan pada sistem imun tak spesifik adalah sel fagositik meliputi antara lain netrofil, monosit dan makrofag. Komponen seluler sistem imun tak spesifik berperan baik sebagai reseptor (APC: *antigen Presenting factor*) maupun sebagai efektor. Sitokin yang terlibat antara lain TNF α , IL-2, IL-4, IL-6, IL-8, IL-10, IL-12. Ditambah oleh sistem komplemen dan organ limpa^{1,3,10,19,20,21,23}.

Imunitas spesifik munculnya lebih belakangan karena untuk bekerjanya membutuhkan sistem memori¹. Imunitas spesifik merupakan sistem pertahanan organisme yang paling utama terhadap infeksi parasit malaria. Sistem imun spesifik diperankan oleh limfosit T untuk imunitas seluler dan limfosit B untuk imunitas humoral. Limfosit T dengan mengaktivasi 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^{1,2,7,12}. Secara konseptual respon imun seluler hospes terhadap infeksi malaria adalah tampak pada gambar 2.



Gambar 2. Skema mekanisme sistem imun seluler pada infeksi malaria ^{20,21,22}

Respon Imun Seluler Pada Infeksi Malaria

Komponen sistem imun seluler inang dalam memberikan respon terhadap antigen *Plasmodium* terdiri dari 3 bagian yaitu: ^{1,2,3,11}

1. Pengatur atau koordinator pada sistem imun seluler. Sebagai sel pembangkit dan pengatur respon imun seluler adalah sel limfosit Thelper-1 (Th-1).
2. Mediator atau perantara, yang diperankan oleh berbagai sitokin atau chemokin, terutama IFN γ , IL-2 dan TNF α .
3. Efektor atau pemangsa, yang diperankan oleh berbagai sel fagosit antara lain makrofag, netrofil, monosit, mast sel, sel kupfer dan netrofil, serta sel Tc.

Secara berturut-turut dalam makalah ini akan dikaji 3 komponen yang terlibat dalam respon imun seluler tersebut di atas.

Fungsi Pengaturan Respon Imun seluler oleh Sel T

Infeksi *P. berghei* pada mencit Swiss meningkatkan aktivitas proliferasi limfosit T yang mulai terlihat sejak hari ke-2 pasca infeksi dengan puncak proliferasi dicapai pada hari ke - 6 pasca infeksi. Pada mencit yang divaksinasi dengan vaksin *P. berghei* stadium eritrosit ditambah dengan ajuvan dapat mempertahankan aktivitas proliferasi ini sampai mencit tersebut sembuh, tetapi pada mencit yang tidak divaksinasi atau divaksinasi dengan *P. berghei* stadium eritrosit tetapi tidak dengan ajuvan aktivitas proliferasi ini segera menurun dan pada hari ke-12 pasca infeksi atau lebih, mencit yang bersangkutan mati ^{1,2,3,5,7,10,13,14}.

Limfosit merupakan kunci dalam fungsi kontrol sistem imun, terdiri dari sel T dan sel B¹¹. Limfosit memiliki kemampuan untuk membedakan benda asing (*nonself*) dari jaringan sendiri, karena memiliki reseptor yang terletak pada permukaan sel (TCR: *Toll Receptor Cell*)^{2,15}. Limfosit T berfungsi membantu sel B dalam memproduksi antibodi, mengenal dan menghancurkan sel yang terinfeksi, mengaktifkan makrofag dalam fagositosis dan mengontrol ambang dan kualitas sistem imun. Atas pengaruh antigen melalui sel T, sel B berproliferasi dan berdiferensiasi menjadi sel plasma yang mampu membentuk dan melepas Ig dengan spesifisitas yang sama seperti reseptor yang ada pada permukaan sel prekursornya. Sel T dapat diaktifkan setelah menerima sinyal yaitu berupa kompleks antigen dan IL-1. Antigen yang semula ditangkap dan diproses oleh APC (*antigen presenting Cell*) kemudian dipresentasikannya ke reseptor pada sel Tc dan Th. APC disamping mempresentasikan antigen kepada reseptor Tc atau Th juga menghasilkan dan melepas sitokin seperti IL-1 yang merangsang sel T untuk berproliferasi dan berdiferensiasi ^{1,2,3,10,15}.

Jika sel limfosit diaktivasi maka kemudian mengalami perubahan-perubahan sebagai berikut: ^{7,11,16,17}

1. Transformasi blast dan proliferasi. Sel limfosit setelah distimulasi kemudian masuk dalam fase G1 siklus sel, yang sebelumnya berada pada fase istirahat (Go siklus sel). Bentuknya berubah menjadi lebih besar dan mengandung RNA lebih banyak dan kemudian membelah. Peristiwa ini dikenal dengan transformasi blast.
2. Berdiferensiasi menjadi sel efektor. Limfosit yang teraktivasi berdiferensiasi dari sel kognitif menjadi sel efektor yang berfungsi menyingkirkan antigen. Sel Tc yang berdiferensiasi mempunyai granula sitoplasmik lebih banyak yang mengandung protein yang berfungsi melisis sel sasaran. Limfosit B berdiferensiasi menjadi sel plasma yang memproduksi antibodi.
3. Berdiferensiasi menjadi sel memori. Sebagian populasi sel T dan sel B yang distimulasi tidak berdiferensiasi menjadi sel efektor tetapi menjadi sel memori yang memiliki ketahanan hidup lebih panjang. Sel memori tidak berubah menjadi sel efektor bila tidak distimulasi.
4. Apoptosis. Sebagian limfosit yang diaktivasi berproliferasi tetapi tidak berubah menjadi sel efektor atau sel memori melainkan justru mengalami kematian terprogram yang disebut dengan apoptosis. Apoptosis bertanggungjawab pada mekanisme penstabilan pool limfoid yang konstan selama hidup.

Limfosit T berperan penting pada respon imun seluler hospes terhadap malaria. Berdasarkan fungsi, limfosit T dibagi menjadi dua yaitu sel T helper (Th atau CD4) dan sel T sitotoksik (CD8). 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 IL-2, IFN γ , dan limfotoksin alfa (LT α , yang dikenal juga sebagai TNF β) yang kemudian berfungsi untuk menstimulasi makrofag dan fagosit lainnya. Makrofag dan sel efektor yang terstimulasi akan aktif melakukan fagositosis terhadap patogen yang terdapat pada hospes maupun mengeluarkan sitokin untuk membangkitkan respon imun yang lebih kompleks sehingga hospes terhindar dari kematian ^{1,11}.

Peran Interferon γ (IFN γ) sebagai mediator pada respon imun seluler

Mencit Swiss yang diinfeksi *P. berghei* dengan kadar IFN γ yang lebih tinggi memiliki kemampuan perlindungan yang lebih tinggi dibandingkan mencit Swiss yang memiliki kadar IFN γ rendah ⁴, demikian juga terapi kombinasi antara klorokuin dengan IFN γ memberikan hasil yang lebih baik pada *P. falciparum* yang resisten klorokuin.

Setelah diproduksi oleh sel T_{H1}, IFN γ berperan untuk mengaktivasi makrofag. Makrofag yang aktif akan menghasilkan bermacam-macam sitokin diantaranya *Tumor Nekrosis Factor* (TNF). *Tumor nekrosis factor* berperan dalam penghancuran parasit dan aktivasi makrofag. Peran lain IFN γ adalah dalam pengaktifan sel-sel efektor misalnya neutrofil dan sel pembunuh (*natural killer cell*) ^{4,6,19}.

Ada dua macam *interferon* (IFN) yaitu IFN tipe I dan IFN tipe II, IFN tipe I yang berperan dalam imunitas alami dihasilkan oleh makrofag dan fibroblas sedangkan IFN tipe II (IFN γ) yang dihasilkan oleh sel limfosit T_{H1} berperan dalam imunitas yang didapat. Selain sel limfosit $T_{H1} CD_4^+$, sel limfosit $T_{H1} CD_8^+$ dan sel NK juga memproduksi IFN γ dalam jumlah yang lebih sedikit^{1,2,3,15}.

Sebagai mediator respon imun seluler, IFN γ mempunyai beberapa aktivitas diantaranya:^{1,2,3,10, 11,13,15}

- a. Mengaktifkan sel makrofag dari stadium istirahat menjadi stadium aktif. Interferon γ secara langsung dapat menginduksi sintesa enzim dalam makrofag yang berperan dalam proses kematian patogen.
- b. Interferon γ berperan meningkatkan ekspresi molekul MHC kelas I dan molekul MHC kelas II. Berikutnya hal ini akan merangsang pembentukan antibodi dan perkembangan sel T sitotoksik.
- c. Interferon γ secara langsung berperan pada diferensiasi sel limfosit T dan sel limfosit B. Terbukti IFN γ akan meningkatkan sintesis imunoglobulin oleh sel limfosit B.
- d. Interferon γ juga merupakan *activator natural killer cell* yang sangat poten

Pemberian imunomodulator yang bersifat imunostimulan meningkatkan kuantitas dan kualitas IFN γ . Pemberian vaksin malaria, ekstrak teh hijau, obat antimalaria dan vitamin A dapat bertindak sebagai imunostimulansia pada IFN γ ^{4,15,20}.

Peran Fagosit sebagai efektor pada respon imun seluler

Selama infeksi oleh parasit, jumlah sel fagosit yang beredar jumlahnya meningkat. Penelitian pada mencit yang diinfeksi *P. v. petteri* menunjukkan aktivitas sel stem sumsum tulang yang meningkat yang berkorelasi dengan meningkatnya jumlah fagosit yang beredar dalam sistem sirkulasi (Supargiyono, 1994) dimana hal itu menunjukkan adanya peningkatan produksi sel fagosit terkait dengan adanya patogen. Fungsi utama sel ini adalah migrasi, kemotaksis, *ingesti*, dan membunuh parasit. Mikroorganisme dan partikel lain yang memasuki sistem limfatik, paru-paru, sumsum tulang atau peredaran darah dan hepatosit akan difagositosis oleh berbagai fagosit. Diantara fagosit yang berperan pada proses eliminasi mikroba atau parasit dari hospes adalah lekosit polimorfonuklear (PMN atau netrofil), fagosit mononuklear sirkulasi (monosit) dan makrofag (fagosit mononuklear jaringan) yang terdapat di jaringan retikuloendotelial. Sistem fagosit mononuklear merupakan populasi sel utama kedua dari sistem imun dan terdiri dari sel-sel yang mempunyai fungsi utama fagositosis^{1,2,3,10,11,12, 13,14,16,17,23}.

Makrofag berperan pada sistem imun seluler spesifik maupun non-spesifik, serta pada sistem humoral. Berhadapan dengan antigen malaria, yang merupakan *nonself*, makrofag langsung berusaha untuk melakukan fagositosis untuk mengeliminasi patogen dari *host*. Makrofag bersama-sama dengan APC (*Antigen Presenting Cell*)

yang lain akan memproses dan menampilkan antigen kepada sel limfosit Thelper (CD4) untuk menimbulkan respon imun spesifik. Makrofag berperan sebagai sel fagosit utama, pensекреksi sitokin TNF dan IL-1 yang sangat berperan dalam sistem imun seluler, mensintesa dan mensekresi berbagai macam produk seperti ROI, hormon polipeptida, enzim, dan inhibitor enzim, komponen komplemen, dan berbagai protein lainnya^{13,16,23}.

Makrofag sebagai efektor pada sistem imun seluler, berperan untuk memusnahkan *Plasmodium*, terutama pada tahap eritrositer, baik melalui mekanisme fagositosis langsung maupun melalui mekanisme tak langsung dengan melepaskan *Reactive Oxygen Intermediates* (ROI) dan sitokin^{6,9,20}. Penelitian pada mencit Swiss yang diinfeksi *P. berghei* maupun mencit LACA yang diinfeksi *P. v. petteri* menunjukkan aktivitas fagositosis dan aktivitas sekresi ROI oleh makrofag^{4,15,18,21}. Hal itu menunjukkan meningkatnya respon sel efektor untuk mengeliminasi parasit. Penelitian epidemiologis di daerah endemis malaria di Afrika menunjukkan bahwa penderita malaria dengan kadar ROI atau RNI yang tinggi lebih selamat dari bahaya kematian dan lebih cepat pulih dari simptom daripada penderita malaria dengan kadar ROI & RNI yang rendah. Kerja fagositosis makrofag lebih efisien dengan adanya antibodi^{17,18,19}.

Ingesti partikel asing, misalnya mikroorganisme atau parasit malaria, diikuti berbagai efek pada granulosit fagosit: (1) Konsumsi oksigen meningkat, hal ini menyebabkan pembentukan radikal oksigen dan meningkatkan pelepasan hidrogen peroksida. Anion superoksida, hidrogen peroksida dan hidroksil radikal yang terbentuk ini disebut ROI; (2) peningkatan glikolisis melalui *hexose monophosphate shunt*; (3) lisosom pecah dan enzim hidrolitiknya tumpah ke dalam vakuola fagosit menjadi bentuk vakuola digestif atau fagolisosom^{12,17}.

Respon mikrobisidal dari makrofag secara garis besar dapat disimpulkan sebagai berikut: ^{1,2,3,10,11,12,13,17}

(1). Mikrobisidal tergantung oksigen (*Oxygen dependent*). Proses pembasmian mikroba oleh fagosit sebagian melalui proses yang membutuhkan radikal bebas dari oksigen terdiri dari :

- *respiratory burst*, pembentukan *toxic superoxide*, *singlet oxygen*, dan radikal reaktif yang lain. Radikal superoksida secara langsung mengakibatkan kematian untuk beberapa mikroorganisme termasuk *Plasmodium* intraseluler.
- Halogenasi komponen mikroba oleh system mieloperoksidase (hidrogen peroksida, mieloperoksida dan halida)

(2). Mikrobisidal tak tergantung oksigen (*Nonoxygen dependent*), yaitu melalui pelepasan kandungan lisosom antimikroba untuk fagosom termasuk diantaranya adalah protein kation, asam hidrolase, lisozim, laktoferin dan protease.

Oksigen radikal bebas diproduksi sebagai respon pertahanan inang dan mempunyai efek antimikroba atau sebagai mikrobisidal. Banyak bukti bahwa terjadi interaksi radikal oksigen dengan NO dengan hasil reaksinya adalah ONOO, yang tidak hanya menunjukkan toksisitas tetapi juga berfungsi sebagai mediator inflamasi. Penelitian mengenai pembentukan radikal oksigen dari neutrofil dan makrofag pada hati mencit yang diinfeksi *S. typhimurium* berhubungan dengan pembentukan lesi granulomatosa^{12,13}.

Aktifitas makrofag dapat ditingkatkan dengan pemberian zat-zat yang bersifat imunostimulansia^{2,4,6,18,21,22}. Vaksinasi pada mencit terinfeksi malaria dengan vaksin *P. Berghei* stadium eritrositik terbukti meningkatkan kadar IFN γ , kemampuan fagositosis makrofag terhadap *Plasmodium*, maupun produksi ROI^{4,5,6,9,15,18,20,22}. Demikian juga pemberian immunoglobulin dari penderita malaria falsiparum terbukti juga telah meningkatkan daya fagositosis makrofag. Pemberian zat-zat imunostimulansia diduga dapat meningkatkan imunitas seluler penduduk terhadap infeksi malaria.

DAFTAR PUSTAKA

- Abbas, A.K., Lichtman, A. H., and Pober, J. S. 1994. *Cellular and Molecular Immunology*. Second Ed. Philadelphia : W.B. Saunders Company
- Baratawidjaja, K.G. 2000. *Imunologi Dasar*. Jakarta : Balai Penerbit Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia
- Dale, M. M., Foreman, J. C. and Fan, T.D. (ed.) 1994. *Textbook of Immunopharmacology*. Oxford : Blackwell Scientific Publications
- Fitri, L.K. 1996. *Kaitan antar kadar interferon α dan TumorNecrosis Factor dengan imunitas terhadap infeksi malaria*. Jogjakarta : Pasca Sarjana UGM
- Good, M. F. And Saul, A. J. (ed) 1993. *Molecular Immunological considerations in Malaria Vaccine Develepment*. London : CRC pres
- Harijanto, P. N. (ed.) 2000. *Malaria epidemiologi, Patogenesis, Manifestasi Klinis dan Penanganan*. Jakarta : EGC
- 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 vtral and Malaria Infections*. London : Springer Verlag
- Ibrahim, A. 2000. Intensifikasi Penatalaksanaan Kasus Malria. Dalam Lestari, E. W. dkk. (Peny.) *Proseding Konferensi Internasional Soil transmitted Helminth Control dan Seminar serta Rapat Kerja Nasional Perhimpunan Pemberantasan Penyakit Parasitik Indonesia*. Denpasar : Dit. P2B2, Ditjen. PPM & PLP

- 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
- Janeway, C. H. 1994. Immunobiology the immune system in health and disease. London: Current Biology Ltd.
- Kaufmann, S. H. E., Sher, A. and Ahmed, R. (ed.) 2002. *Immunology of Infectious Disease*. Washington DC : ASM Press
- Klein, J. 1991. Defence reactions mediated by phagocytes. Dalam J. Klein . *Immunology*. Oxford : Black well Scientific Publications
- Kresno, S.B., 2001. *Imunologi: Dignostis dan Prosedur Laboratorium*. Ed. Keempat. Jakarta : Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia
- Mc Kenna 2000. *ã T cells Are a Component of Early Immunity against Preerythrocytic Malaria Parasites*. *Infection and Immunity* , .68, 4, 2224 – 30
- Ratnaningsih, T. 2001. *Efek ekstrak polifenol teh hijau terhadap respon imun seluler mencit selama infeksi Salmonella typhimurium*. Yogyakarta, Pasca Sarjana UGM
- Sheehan, S. 1997. *Clinical Immunology: Principles and Laboratory Diagnosis*. Second ed. Philadelphia : Lippinchott
- Stites, D.P. dan Terr, A.I. 1990. *Basic Human Immunology*. San Fransisco: Prentice-Hall International inc.
- Supargiyono, 1994. *Proeksi terhadap Infeksi Malaria yang fatal pada mencit dengan Vaksin Malaria Stadium Darah*. BIK Jil. XXVI, 3, 125 - 136
- Warren, K. S. (ed.) 1993. *Immunology and Molecular Biology of Parasitic Infection. Third Edition*. Oxford : Blackwell Scientific Publication
- Wijayanti, M. A. 2000. Sekresi reactive oxygen intermediates oleh makrofag peritoneum mencit yang diimunisasi selama infeksi *Plasmodium berghei*. *BIK*, 32, 2, 77 – 82
- Wijayanti, M. G, Suprgiyono dan Fitri, L.K. 1999. Sekrei Tumor Necrosis Factor dan Reactive Oxygen Itermediates oleh makrofag peritoneum mencit yang distimulasi dengan antigen terlarut *Plasmodium Falciparum*. *BIK.*, 31, 1, 23 – 27
- Wijayanti, M. A. 1997. Pengaruh imonisasi mencit dengan parasit stadium eritrositik terhadap infeksi *Plasmodium berghei*. *BIK.*, 28, 2, 53 - 9
- Yoneto, T. 2001. *Arical 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