

Vol. 18, No. 1 November 2011

ISSN 0854-4263

INDONESIAN JOURNAL OF  
**Clinical Pathology and  
Medical Laboratory**

Majalah Patologi Klinik Indonesia dan Laboratorium Medik

IJCP & ML (Maj. Pat. Klin. Indonesia & Lab. Med.)	Vol. 18	No. 1	Hal. 1-75	Surabaya November 2011	ISSN 0854-4263
---	---------	-------	-----------	---------------------------	-------------------

Diterbitkan oleh Perhimpunan Dokter Spesialis Patologi Klinik Indonesia

*Published by Indonesian Association of Clinical Pathologists*

Terakreditasi No: 66b/DIKTI/KEP/2011, Tanggal 9 September 2011

INDONESIAN JOURNAL OF  
**CLINICAL PATHOLOGY AND  
 MEDICAL LABORATORY**

Majalah Patologi Klinik Indonesia dan Laboratorium Medik

**DAFTAR ISI**

**PENELITIAN**

- Pola Kuman Aerob dan Kepekaan Antimikroba pada Ulkus Kaki Diabetik  
*(Aerob Microbes Pattern and Antimicrobial Sensitivity of Diabetic Foot Ulcer)*  
**Liong Boy Kurniawan, Tenri Esa, Nurhayana Sennang** ..... **1-3**
- Kadar Interleukin 10 (IL-10) Malaria dan Anemia  
*(Plasma Levels of Interleukin10 (IL-10) in Malaria and Anaemia)*  
**I Nyoman Wande, Endang Retnowati, Juli Soemarsono** ..... **4-7**
- Identifikasi *Cryptosporidiosis* di Pasien Anak HIV dengan Diare Kronis di Ruang Gastro Anak  
*(Identification of Cryptosporidiosis in Paediatric HIV-infected Patients with Chronic Diarrhoea at Paediatric Gastro Ward)*  
**Jusak Nugraha, Febtarini Rahmawati, Dominicus Husada** ..... **8-10**
- Imunoglobulin A di Demam Berdarah Dengue  
*(Immunoglobulin A in Dengue Hemorrhagic Fever)*  
**Iwan Joseph, Uleng Bahrnun, Idham Jaya Ganda, Mansyur Arif** ..... **11-14**
- Perbandingan Penentuan Kadar Tiroksin *Enzyme Linked Immunofluorescent Assay* (ELFA) dan *Enzyme Linked Immunosorbant Assay* (ELISA)  
*{Comparison of Determination for Thyroxine with Enzyme Linked Immunofluorescent Assay (ELFA) and Enzyme Linked Immunosorbant Assay (ELISA)}*  
**Faizah Yuniarti, Siswanto Darmadi, M Y. Probahoosodo, Budiono** ..... **15-19**
- Interleukin-10 Plasma dan Limfosit-T CD4<sup>+</sup> Penderita Terinfeksi HIV  
*(Plasma Interleukin-10 and CD4<sup>+</sup> Lymphocyte-T in HIV Infected Patients)*  
**Kadek Mulyantari, Endang Retnowati, Nasronudin** ..... **20-29**
- Deteksi Resistensi Fluorokuinolon di *Salmonella Sp* dengan Menggunakan Uji Kepekaan Asam Nalidiksats  
*(Detecting Fluoroquinolone Resistance of Salmonella Sp Using Nalidixic Acid Succceptibility Test)*  
**Lim Bing Tiam, Tjan Sian Hwa, Sri Mulyani, Widiyani, Diyah Asmawati, Prastika N, Meyra Fajarochwati** ..... **30-34**
- Phyllanthus Niruri L* terhadap Imunitas Seluler Tikus  
*(Phyllanthus Niruri L the Effects of Extract on Cellular Immunity Mice)*  
**Ima Arum L, Purwanto AP, Henna Rya** ..... **35-42**
- Phytoestrogen in Several Fruits and Leaves  
*(Fitoestrogen dalam Beberapa Daun dan Buah)*  
**L. Maha Putra, Hening Laswati Putra** ..... **43-47**
- Uji Diagnostik *NT Pro Natriuretic Peptide* (NTproBNP) Gagal Jantung Kongestif  
*(Diagnostic Test NT Pro Natriuretic Peptide (NTproBNP) on Congestive Heart Failure)*  
**Dewi Indah Noviana Pratiwi, Suwarso, Osman Sianipar** ..... **48-56**

**TELAAH PUSTAKA**

- Infeksi *Human Immunodeficiency Virus (HIV)* pada Bayi dan Anak  
*(Human Immunodeficiency Virus (HIV) Infection in Babies and Children)*  
**Johanis, Endang Retnowati** ..... **57-62**

LAPORAN KASUS

Sirosis Hepatis Dekompensata pada Anak  
(*Decompensated Cirrhosis Hepatic in Children*)

**Rima Yuliati Muin, Julius Roma, Mutmainnah, Ibrahim Abd Samad** ..... **63-67**

MANAJEMEN LABORATORIUM

Pengelolaan Sumber Daya Manusia Laboratorium Klinik  
(*Human Resources Management in the Clinical Laboratory*)

**Noormartany**..... **68-72**

INFO LABORATORIUM MEDIK TERBARU ..... **73-75**

# KADAR INTERLEUKIN 10 (IL-10) MALARIA DAN ANEMIA

## (Plasma Levels of Interleukin10 (IL-10) in Malaria and Anaemia)

I Nyoman Wande<sup>1</sup>, Endang Retnowati<sup>2</sup>, Juli Soemarsono<sup>2</sup>

---

### ABSTRACT

Anaemia is an important complication of malaria, and its pathogenesis is not well understood. High level of the Th2 cytokine (such as IL-10), which counteract the Th1 cytokine, might prevent the development of severe malarial anaemia. The purpose of this study was to know the comparison between the plasma level of IL-10 in malaria patients with anaemia and without anaemia. The plasma level of IL-10 was examined in 16 malaria patients with anaemia and 16 malaria caused by *P. falciparum* patients without anaemia samples taken from patients at the primary health centres in West Lombok and Centre Lombok during March until July 2008. The samples were measured using ELISA. The concentration of haemoglobin (Hb) was measured using hematological analyzer. The anaemia concentration of Hb is <11 g/dL. The results were analyzed using two (2) sample t test with SPSS ver.13. The plasma level of IL-10 in malaria patients caused by *P. falciparum* with anaemia was 8.81(3.04) [mean(SD)] pg/mL where as the plasma level of IL-10 in malaria patients without anaemia was 47.99(25.26) pg/mL. The mean of IL-10 level in malaria *falciparum* patients with anaemia was significantly lower than that of malaria patients caused by *P. falciparum* without anaemia ( $p=0.000$ ).

**Key words:** Malaria *falciparum*, anaemia, IL-10

### ABSTRAK

Anemia merupakan salah satu komplikasi yang penting di malaria, dan patogenesisnya di penyakit tersebut belum sepenuhnya difahami. Kadar sitokin Th2 (seperti IL-10) yang tinggi, dan menetralkan sitokin Th1, mungkin dapat mencegah perkembangan anemia di pasien malaria yang lebih berat. Tujuan penelitian ini adalah untuk mengetahui kadar IL-10 plasma dengan membandingkan yang terdapat di antara penderita malaria dengan anemia dan tanpa anemia. Kadar IL-10 plasma di 16 pasien malaria penyebab *P. falciparum* yang beranemia dan 16 pasien malaria penyebab *P. falciparum* tanpa anemia yang berasal dari Puskesmas Lombok Barat dan Lombok Tengah selama bulan Maret sampai Juli 2008, diukur dengan menggunakan cara ELISA. Kadar hemoglobin (Hb) diukur dengan menggunakan alat hematologi analisis. Anemia adalah kepekatan Hb <11 g/dL. Hasil telitian dianalisis menggunakan uji statistik t dua sampel bebas dengan SPSS ver.13. Kadar rerata IL-10 plasma di pasien malaria penyebab *P. falciparum* beranemia adalah 8,81±3,04 pg/mL sedangkan kadar rerata IL-10 plasma di pasien malaria penyebab *P. falciparum* tanpa anemia adalah 47,99±25,26 pg/mL. Rerata kadar IL-10 plasma di pasien malaria beranemia secara berarti lebih rendah daripada rerata kadar IL-10 plasma pada penderita malaria tanpa anemia ( $p=0,000$ ).

**Kata kunci:** Malaria, *Plasmodium falciparum*, anemia, IL-10

---

### PENDAHULUAN

Penyakit malaria masih merupakan salah satu masalah kesehatan masyarakat yang dapat menyebabkan kematian terutama di kelompok berkebahayaan tinggi yaitu bayi, anak balita, ibu hamil. Di samping itu penyakit malaria secara langsung menurunkan produktifitas kerja.<sup>1</sup> Dari 300–500 juta kasus klinis malaria di dunia, terdapat sekitar tiga juta kasus malaria berat (malaria komplikasi) dan kasus kematian akibat malaria. Dari kasus tersebut, paling banyak disebabkan oleh *Plasmodium falciparum* (*P. falciparum*).<sup>2</sup>

Penyebab anemia di pasien malaria karena banyak faktor, antara lain: karena kerusakan dan penurunan hasil sel darah merah. Mekanisme anemia di penyakit

malaria terjadinya berbeda, yaitu menurut: umur, sintesis kehamilan, status imun dan terkait keturunan, serta ke-endemian malaria lokal. Mekanisme penurunan hasil sel darah merah meliputi: *erythroid hypoplasia*, penekanan sintesis eritropoitin yang kemungkinan disebabkan oleh perantara (mediator) peradangan seperti faktor kematian jaringan tumor/*tumour necrosis factor* (TNF), diseritropoisis dan ketidakseimbangan sitokin. Kepekatan serum TNF, interleukin 10 (IL-10) dan interferon  $\gamma$  (IFN- $\gamma$ ) secara umum bernasab langsung dengan derajat keparahan penyakit. Kadar sitokin sel T *helper type 1* (Th1) (seperti TNF- $\alpha$ , IFN- $\gamma$ ) dan oksida nitrat/nitric oxide (NO) yang tinggi berperan dalam jalannya penyakit malaria serebral, juga dalam mekanisme depresi sumsum tulang, diseritropoisis dan eritrofagositosis

---

<sup>1</sup> Bagian Patologi Klinik, Fakultas Kedokteran Universitas Udayana – RS. Sanglah Denpasar. E-mail: wande\_nyoman@yahoo.com

<sup>2</sup> Bagian Patologi Klinik, Fakultas Kedokteran Universitas Airlangga – RSUD. Dr. Soetomo Surabaya

yang tampak di pasien malaria yang beranemia.<sup>3</sup> Kadar sitokin sel T *helper type 2* (Th2) (seperti IL-10) yang tinggi dapat menetralkan sitokin Th1, yang dapat mencegah perkembangan anemia berat di pasien malaria.<sup>4</sup>

Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui kadar IL-10 plasma dengan membandingkannya antara pasien malaria penyebab *P. falciparum* beranemia dan tanpa anemia.

## METODE

Jenis penelitian ini adalah kajian analitik amatan (observasional) dengan rancang bangun *cross sectional*. Pengambilan sampel dimulai pada bulan Maret 2008 sampai dengan Juli 2008, yang dilakukan di wilayah kerja Puskesmas Tanjung Lombok Barat dan Puskesmas Ganti Lombok Tengah.

Diagnosis pasien malaria ditetapkan berdasarkan anamnesis tiga macam (trias) penyakit malaria, pemeriksaan fisik, ditemukan parasit *Plasmodium falciparum* dalam darah, dan pemeriksaan ICT ACON® positif *P. falciparum*. Anemia di malaria ditentukan berdasarkan kadar hemoglobin dengan *hematology analyzer*.

Pemeriksaan IL-10 pada penelitian ini digunakan sampel plasma heparin dari pasien yang terinfeksi *P. falciparum* yang beranemia maupun tanpa anemia dan dikerjakan dengan cepat untuk mengatasi kelemahan sampel plasma dalam pemeriksaan sitokin. Sampel darah heparin yang telah diambil kemudian segera dipusingkan di tempat pengambilannya untuk mendapatkan plasma. Plasma segera dimasukkan ke dalam kotak busa plastik *styrofoam*® yang berisi es kering (*dry ice*, suhu ± -80° C). Sampel plasma segera dibawa ke Unit Riset Biomedik RSU Mataram untuk disimpan pada suhu -80° C. Selama perjalanan ke Surabaya, sampel plasma dimasukkan juga dalam kotak busa plastik *styrofoam*® yang berisi es kering

(*dry ice*). Di BBLK Surabaya sampel plasma juga disimpan pada suhu -80° C. Reagensia pemeriksaan IL-10 plasma digunakan *RayBio*® Human IL-10 ELISA Kit (*RayBiotech, Inc.*) dengan memakai metode *Enzyme Linked Immunosorbent Assay* (ELISA); *Double Antibody Sandwich Streptavidine Biotin Test*). Penjaminan mutu pemeriksaan IL-10 dengan pengawas ketepatan yaitu mencari ketidaktepatan sampel yang diperiksa secara duplikasi (*within run*) dan replikasi (*between run*). Pengawasan kemutuan tidak dikerjakan karena tidak ada bahan dan reagen IL-10 hanya untuk penelitian saja.

Untuk menguji perbedaan kadar IL-10 plasma antara pasien malaria beranemia dan tanpa anemia, terlebih dahulu dilakukan uji normalitas dengan *Kolmogorov-Smirnov* (KS), kemudian dilanjutkan dengan analisis statistik uji t dua sampel bebas. Analisis statistik penelitian ini menggunakan perangkat lunak (*software*) SPSS ver.13.

## HASIL DAN PEMBAHASAN

### Ciri subjek penelitian

Berdasarkan hasil telitian yang telah dilakukan di Puskesmas Tanjung Lombok Barat didapatkan sebanyak 38 pasien malaria dengan rincian sebagai berikut: pasien malaria penyebab *P. falciparum* sebanyak 29 (76,3%) dan malaria peyebab *P. vivax* sebanyak sembilan (23,7%) orang. Penelitian yang dilakukan di Puskesmas Ganti Lombok Tengah didapatkan 63 pasien malaria dengan rincian sebagai berikut: penyebab *P. falciparum* sebanyak 42 (66,7%), *P. vivax* sebanyak 20 (31,7%) dan pasien penyakit campuran *P. falciparum* dan *P. vivax* sebanyak satu (1,6%) orang pasien. Dari 71 pasien malaria penyebab *P. falciparum* yang memenuhi patokan penerimaan sampel berjumlah 32 orang, dibagi menjadi dua kelompok yaitu kelompok beranemia dan kelompok tanpa anemia (Tabel 1).

**Tabel 1.** Ciri umum subjek penelitian malaria penyebab *P. falciparum* beranemia dan tanpa anemia di Puskesmas Tanjung Lombok Barat dan Puskesmas Ganti Lombok Tengah Bulan Maret 2008 sampai Juli 2008

Ciri	Pasien malaria penyebab <i>P. falciparum</i> beranemia	Pasien malaria penyebab <i>P. falciparum</i> tanpa anemia
Jumlah	16	16
Jenis kelamin		
– Laki-laki	9 (56,25%)	8 (50%)
– Perempuan	7 (43,75%)	8 (50%)
Usia (tahun)		
– Rerata	33,56	37,25
– SD	11,89	12,47
– Rentang	18–53	18–67
Kadar Hb (g/dL)		
– Rerata	9,40	13,86
– SD	1,07	1,33
– Rentang	7,3–10,8	11,9–16,4

### Hasil pemeriksaan kadar IL-10 plasma pasien malaria penyebab *P. falciparum* beranemia dan tanpa anemia

Data kadar IL-10 plasma antara pasien malaria penyebab *P. falciparum* beranemia dan tanpa anemia diuji normalitas dengan uji non parametrik Kolmogorov-Smirnov (KS). Hasil uji normalitas pasien malaria penyebab *P. falciparum* beranemia adalah  $p=0,559$  dan di pasien malaria tanpa anemia adalah  $p=1,375$ . Berdasarkan hasil uji normalitas tersebut, kedua kelompok mempunyai sebaran normal ( $p > 0,05$ ).

Hasil analisis statistik uji t dua sampel bebas menunjukkan bahwa kadar IL-10 plasma antara pasien malaria beranemia dan tanpa anemia secara statistik berbeda secara bermakna ( $p=0,000$ ). Kadar IL-10 plasma pasien malaria beranemia [8,81 (3,04) pg/mL] lebih rendah secara bermakna dibandingkan dengan yang tanpa anemia [47,99 (25,26)].

Hasil telitian yang dilakukan oleh Fernandes *et al*<sup>5</sup> berbeda dengan hasil telitian ini yang menyebutkan bahwa kadar IL-10 pasien malaria penyebab *P. falciparum* beranemia lebih tinggi daripada yang tanpa anemia ( $p=0,02$ ). Hal ini berbeda dengan teori sebelumnya yang menyatakan bahwa kadar sitokin Th2 (seperti IL-10) yang tinggi dapat menetralkan sitokin Th1, sehingga dapat mencegah anemia berat terjadi di orang yang berpenyakit malaria.<sup>4</sup> Keadaan ini mungkin disebabkan oleh ragam umur sampel penelitian yang menggunakan penderita/pasien neonatus sampai dewasa dan faktor selain sitokin yang ikut berperan dalam terjadinya anemia

seperti *monocyte chemotactic protein-1* (MCP-1) dan *hemozoin*.<sup>5</sup> Kadar kemokin MCP-1 secara bermakna lebih tinggi daripada kelompok pasien malaria penyebab *P. falciparum* dengan anemia sedang atau berat dibandingkan dengan kelompok yang beranemia ringan atau tanpa anemia. MCP-1 terlibat dalam atraksi dan kegiatan makrofag, dan di beberapa kajian ditemukan bahwa *hemozoin* (pigmen parasit malaria) sanggup mengimbas pengeluaran sitokin dan kemokin termasuk MCP-1, dan menarik makrofag atau leukosit lain ke tempat tertentu. Makrofag yang terlampaui giat berperan di malaria berat melalui sekresi sitokin TNF- $\alpha$  yang tinggi dan juga dapat menyebabkan kerusakan sel darah merah melalui fagositosis dan menghambat metabolisme sumsum tulang. Kadar MCP-1 mempunyai kenasaban positif terhadap derajat parasitemia, yang dapat menjelaskan asal peningkatan hasil *hemozoin*.<sup>5</sup>

Telitian yang dilakukan oleh Othoro *et al*.<sup>6</sup> di anak yang tinggal di daerah holoendemik malaria di Kenya Barat menyatakan bahwa kadar IL-10 di pasien malaria tanpa komplikasi lebih tinggi daripada pasien malaria beranemia. Namun, secara statistik dikatakan perbedaan tersebut tidak bermakna. Pada penelitian tersebut juga menyebutkan bahwa anak yang tinggal di daerah holoendemik yang berpenyakit ringan (malaria tanpa komplikasi dengan densitas parasit rendah atau tinggi) memiliki angka banding IL-10/TNF- $\alpha$  yang lebih tinggi secara bermakna dibandingkan dengan pasien malaria berat (malaria beranemia). Temuan ini sesuai dengan hasil yang diperoleh di telitian yang dilakukan oleh para penulis.

**Tabel 2.** Kadar IL-10 plasma pasien malaria penyebab *P. falciparum* beranemia dan tanpa anemia

Pasien malaria beranemia			Pasien malaria tanpa anemia		
No	Absorban	Kadar IL-10 (pg/mL)	No	Absorban	Kadar IL-10 (pg/mL)
1	0,0735	5,40	1	0,4530	25,20
2	0,0750	5,50	2	0,5520	29,50
3	0,0880	6,00	3	0,5760	30,50
4	0,0960	6,40	4	0,5880	31,05
5	0,1070	6,90	5	0,6040	31,70
6	0,1205	7,45	6	0,7045	36,05
7	0,1305	7,90	7	0,7750	39,10
8	0,1360	8,10	8	0,7780	39,20
9	0,1405	8,30	9	0,7970	40,10
10	0,1495	8,70	10	0,8310	41,50
11	0,1615	9,20	11	0,8320	41,60
12	0,1735	9,80	12	0,8830	43,80
13	0,1920	10,80	13	0,9350	46,00
14	0,1965	11,10	14	2,0645	94,85
15	0,2090	11,95	15	2,0845	95,70
16	0,2940	17,50	16	2,2295	101,95
Rerata : 8,81 SD: 3,04			Rerata : 47,99 SD : 25,26		

Telitian yang dilakukan oleh Kurtzhal *et al*<sup>7</sup> di anak yang menderita malaria di Afrika hampir sama dengan hasil telitian ini. Pasien malaria penyebab *P. falciparum* beranemia memiliki kadar IL-10 yang secara bermakna lebih rendah daripada pasien malaria penyebab *P. falciparum* tanpa anemia maupun pasien malaria serebral ( $p < 0,001$ ).

Telitian di anak Zambian berpenyakit malaria serebral, terdapat perbedaan yang bermakna atas terjadinya anemia berat yang lebih tinggi daripada anak yang kadar neopterin serum yang tinggi, petanda penggiatan makrofag sebagai respons stimulasi Th1, dan yang kadar sitokin Th2 lebih rendah.<sup>8</sup>

Keseimbangan antara sitokin yang dikeluarkan oleh Th1 seperti TNF- $\alpha$  dan IFN- $\gamma$  dengan sitokin yang dikeluarkan oleh Th2 seperti IL-4 dan IL-10 dapat menentukan berat ringannya gejala klinis malaria penyebab *P. falciparum*.<sup>9</sup> Kelebihan sitokin sel Th1 (TNF- $\alpha$ , IFN- $\gamma$ ) dan nitric oxide (NO) mempunyai keterlibatan dalam jalannya penyakit malaria serebral, juga dalam mekanisme depresi sumsum tulang, diseritropoisis dan eritrofagositosis yang tampak di gejala malaria yang beranemia. Kadar yang tinggi sitokin Th2 (IL-10) dapat menetralkan sitokin Th1, dapat mencegah perkembangan gejala anemia berat di malaria.<sup>4</sup>

Kekurangan penelitian ini adalah: jumlah sampel yang digunakan pada penelitian ini sedikit dan terbatas hanya pada satu wilayah (pulau Lombok), tidak terdapat data dasar mengenai kadar hemoglobin pasien sebelum terinfeksi *P. falciparum*, kadar IL-10 plasma tidak diukur sebelum terinfeksi *P. falciparum*, sehingga menyebabkan tidak dapat diketahui bilamana kadar IL-10 plasma tersebut mulai menunjukkan penurunan. Demikian pula adanya penyakit lain yang menyertai malaria (hepatitis, tuberkulosis, demam tifoid, infeksi saluran kencing), keterangan terkait hanya berdasarkan anamnesis pasien.

## SIMPULAN DAN SARAN

Berdasarkan hasil telitian ini secara keseluruhan, dapat ditarik simpulan sebagai berikut: bahwa terdapat perbedaan kadar IL-10 plasma yang bermakna antara pasien malaria penyebab *P. falciparum* dengan anemia dan tanpa anemia. Kadar IL-10 plasma di pasien malaria penyebab *P. falciparum* dengan anemia lebih rendah daripada

kadar IL-10 plasma yang tanpa anemia. Berdasarkan hasil telitian ini perlu disampaikan beberapa saran sebagai berikut, yaitu: penting dilakukan penelitian lebih lanjut mengenai kadar hemoglobin dan IL-10 plasma antara pasien terinfeksi *P. falciparum* yang beranemia, tanpa anemia dan dengan perseorangan yang sehat untuk mendapatkan nilai dasar kadar IL-10 plasma sebelum menderita infeksi *P. falciparum*. Angka banding IL-10/TNF- $\alpha$  dalam waktu bersamaan antara pasien malaria penyebab *P. falciparum* dengan anemia dan tanpa anemia karena kejadian anemia pada infeksi *P. falciparum* kemungkinan berhubungan dengan keseimbangan antara sel Th1 dan sel Th2.

## DAFTAR PUSTAKA

1. Departemen Kesehatan RI. Direktorat Jenderal Pengendalian Penyakit dan Penyehatan Lingkungan. Pedoman Penatalaksanaan Kasus Malaria di Indonesia. Jakarta, 2006; 1–66.
2. Riley EM. Is The T-cell Priming Required For Initial Pathology in Malaria Infections? *Immunology Today*, 1999; 5 (20): 228–31.
3. McGuire W, Knight JC, Hill AV, Allsopp CE, Greenwood BM, Kwiatkowski D. Severe malarial anemia and cerebral malaria are associated with different tumor necrosis factor promoter alleles. *J.Infect.Dis.* 1999; 179: 287–290.
4. Menendez C, Fleming AF, alonso PL. Malaria-related Anaemia. *Parasitology Today*. Elsevier Science Ltd. 2000; 16(11): 469–476. Available at: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0169475800017749>.
5. Fernandes AAM, Carvalho LJM, Zanini GM, Ventura AMRS, Souza JM, Cotias PM, Silva-Filho IL, and Daniel-Ribeiro CT. Similar cytokine responses and degrees of anemia in patients with *Plasmodium falciparum* and *Plasmodium vivax* infections in the Brazilian Amazon region. *Clinical and Vaccine Immunology*. National Center for Biotechnology Information, U.S. National Library of Medicine. 2008; 15(4): 650–658 Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18256207>.
6. Othoro C, Lal AA, Nahlen B, Koech D, Orago AS, Udhayakumar V. A low interleukin-10 tumor necrosis factor alpha ratio is associated with malaria anemia in children residing in a holoendemic malaria region in western Kenya. *J Infect Dis.* 1999; 179: 279–82.
7. Kurtzhal JA, Adabayeri V, Goka BQ, Akanmori BD, OliverCommey JO, Nkrumah FK, Behr C, and Hviid L. Low plasma concentrations of interleukin-10 in severe malarial anaemia compared with cerebral and uncomplicated malaria. *National Center for Biotechnology Information, U.S. National Library of Medicine. Lancet*, 1998; 351: 1768–1772. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9635949>.
8. Biemba G, Gordeuk VR, Thuma P, Weiss G. Markers of inflammation in children with severe malarial anemia. *Trop Med Int Health*, 2000; 5: 256–62.
9. Warrell DA, Molyneux ME, Beales PF. Severe and complicated malaria. 2<sup>nd</sup> edition., *Trans R. Soc. Med. Hyg.* 1990; 84(2): 1–65.