Mutiara Medika
Vol. 6 No. 2: 106-112, Juli 2006

# Perbandingan Kadar Methemoglobin dan Hemoglobin Penduduk Endemis dengan Penduduk Non Endemis Malaria

## *Comparison of Met-haemoglobin and Haemoglobin Concentration between individuals living in malaria-endemic area and non-malaria-endemic area*

Yoni Astuti[1] dan Rini Handayani[2]
[1]*Bagian Biokimia Fakultas Kedokteran Universitas Muhammadiyah Yogyakarta,* [2]*Mahasiswa Fakultas Kedokteran Universitas Muhammadiyah Yogyakarta*

***Abstract***

*One of the effects of Plasmodium infection and consumption of anti-malaria medicine is the increase of free radicals in the body. Free radicals can attack haemoglobin and change it to met-haemoglobin. The aim of this study was to identify the concentration of met-haemoglobin (as a sign of free radicals) and haemoglobin of individuals living in the malaria-endemic area as compared with individuals living in non-malaria-endemic area.*

*This was a cross sectional study. Subjects of the study were 60 individuals and divided into 2 groups, i.e. Endemic Group (EG) and Non-Endemic Group (NEG). The EG included 30 people who were men and women between 20-50 years old, had suffered or were suffering from malaria and had been living in endemic area for five years. The NEG included 30 people who were men or women between 20-50 years old and had not suffered from malaria. The blood samples were collected and analysed for met-haemoglobin concentration using Betke method and haemoglobin concentration using cyanmethaemoglobin method.*

*The results showed that the average of met-haemoglobin concentration of NEG was (2,188 ± 0,662)% and EG was (3,728 ± 0,492)%, while the average of haemoglobin concentration of NEG was (14, 183 ± 2,593)g% and EG was (10,376 ± 1,447)g%. This demonstrated that the concentration of haemoglobin between NEG and EG was different significantly (p<0,05).*

*Key words: malaria, haemoglobin, met-haemoglobin*

**Abstrak**

Salah satu akibat terinfeksi plasmodium dan dampak mengkonsumsi obat – obatan menyebabkan meningkatnya radikal bebas. Radikal bebas dapat menyerang haemoglobin sehingga menjadi methemoglobin. Tujuan penelitian ini adalah untuk mengetahui kadar methemoglobin (sebagai marker radikal bebas) dan hemoglobin penduduk endemis malaria dibandingkan dengan kadar methemoglobin penduduk non endemis.

Penelitian ini adalah penelitian *cross sectional* dengan subyek sebanyak 60 orang dibagi menjadi 2 kelompok. Kelompok endemik malaria sebanyak 30 orang yaitu laki-laki dan wanita berumur 20-50 tahun yang pernah atau sedang menderita malaria dan telah tinggal di daerah endemis selama minimal lima tahun. Kelompok non endemik malaria sebanyak 30 orang yaitu laki-laki dan wanita berusia 20-50 tahun yang tidak pernah menderita penyakit malaria. Subyek diambil darahnya

dan selanjutnya dilakukan analisis kadar methemoglobin menurut metode Betke, dan diukur kadar hemoglobin dengan metode cyanmethemoglobin.

Hasil penelitian menunjukkan bahwa persentase methemoglobin KNE (Kelompok Non Endemis) adalah (2,188 ± 0,662) % Hb dan KE (Kelompok Endemis) adalah (3,728 ± 0,492) % Hb. .Hasil penelitian kadar hemoglobin menunjukkan bahwa persentase hemoglobin KNE adalah (14, 183 ± 2,593) g % dan KE adalah (10,376 ± 1,447) g %. Hal itu memperlihatkan adanya perbedaan signfikan antara KNE dan KE ($p<0,05$).

Kata Kunci: hemoglobin, malaria, methemoglobin

**Pendahuluan**

Infeksi *Plasmodium* penyebab malaria masih menjadi masalah kesehatan masyarakat yang penting di Indonesia dengan tingkat penyebaran yang bervariasi. Meskipun program pemberantasan penyakit malaria telah dilakukan sejak lama dan terus-menerus, kenyataannya sampai kini belum memperlihatkan hasil yang memuaskan.

Daerah Istimewa Yogyakarta merupakan salah satu wilayah di Indonesia yang sampai sekarang masih banyak dijumpai kasus malaria. Berdasarkan data surveillance penyakit malaria propinsi DIY tahun 1969-2001, Kabupaten Kulonprogo Kecamatan Kalibawang termasuk daerah endemis malaria yang prevalensi dan insidensinya masih cukup tinggi. Bahkan pada tahun 1998, di Kecamatan Kalibawang telah terjadi Kejadian Luar Biasa (KLB) malaria dengan *API (Annual Parasite Incidence)* berkisar antara 8,35 - 43,4 % [1]. Empat desa binaan puskesmas Kalibawang yaitu desa Banjar Arum, Banjar Asri, Banjar Harjo dan Banjar Raya dinyatakan sebagai desa *High Case Incidence (HCI)*. Meskipun terjadi penurunan kasus malaria sejak setahun terakhir, tapi kewaspadaan munculnya KLB malaria tetap harus diperhatikan.

Malaria dapat bersifat akut maupun kronik dengan gejala demam berulang. *Plasmodium* pertama kali menginfeksi sel hati dan kemudian berpindah ke eritrosit. *Plasmodium* yang sedang tumbuh akan merusak protein intraseluler terutama hemoglobin. Dengan aktivasi enzim polimerase heme, hemoglobin tersebut diubah menjadi hemozoin[2]. Hemoglobin merupakan protein utama dalam eritrosit yang sangat mudah dioksidasi oleh superoksida dan agen-agen pengoksidasi lainnya menjadi methemoglobin. Disamping itu, di dalam tubuh terdapat mekanisme fisiologis yang mengatur oksidasi hemoglobin menjadi methemoglobin maupun reduksi methemoglobin menjadi hemoglobin kembali oleh enzim dan agen pereduksi sehingga terjadi keseimbangan.[3] Masuknya *Plasmodium* ke dalam sel darah merah menyebabkan kerusakan intraseluler sehingga terjadi perubahan fungsi dan komposisi sel tersebut. Proses ini akan menyebabkan besi ferro ($Fe^{2+}$) dalam hemoglobin mengalami oksidasi menjadi bentuk ferri ($Fe^{3+}$) dan disebut methemoglobin (ferrihemoglobin, hemiglobin).

Penghancuran eritrosit secara berlebihan baik yang mengandung maupun tidak mengandung parasit dapat menyebabkan munculnya tanda-tanda anemia karena kadar hemoglobin dalam darah mengalami penurunan, sedangkan derivatnya, methemoglobin, justru meningkat bahkan sampai terjadi methemoglobinemia.[4]

Penelitian ini dilakukan dengan tujuan untuk membandingkan kadar methemoglobin dan haemoglobin penduduk endemis malaria dengan kadar methemoglobin dan haemoglobin penduduk non endemis malaria.

**Bahan dan Cara**

Subyek penelitian dengan jumlah 60 orang yang dikelompokkan sebagai Kelompok Endemis (KE) sebanyak 30 orang adalah penduduk daerah endemis malaria

di Desa Banjar Raya Kecamatan Kalibawang Kabupaten Kulonprogo dengan criteria laki-laki dan wanita usia 20 – 50 tahun, sedang atau pernah menderita penyakit malaria, tinggal di daerah tersebut minimal lima tahun Kelompok non endemis (KNE) dengan jumlah 30 orang adalah penduduk yang sehat, tidak pernah menderita penyakit malaria tinggal di Kelurahan Pakuncen Kecamatan Wirobrajan Kotamadya Yogyakarta.

Rancangan penelitian yang digunakan adalah rancangan penelitian *cross sectional*. Sampel darah diambil dan diperiksa kadar methemoglobinnya menggunakan metode Tietz, sedangkan haemoglobin diperiksa kadarnya menggunakan metode Cyanmethemoglobin.[5]

Data dianalisa dengan uji t menggunakan metode uji pengolahan data dengan program SPSS versi 10 W.

## Hasil

Rerata prosentase methemoglobin total pada KNE adalah (2,188 ± 0,662)%, sedangkan KE adalah (3,728 ± 0,492) %. Dari hasil uji perbandingan dengan analisis t-test, didapatkan nilai p=0,000 maka secara statistik terdapat perbedaan bermakna antara KNE dan KE (tabel 1).

Tabel 1. Hasil uji t rerata kadar methemoglobin antara Kelompok Non Endemis dengan Kelompok Endemis

| Parameter | KNE (n = 30) | KE (n = 30) | p |
|---|---|---|---|
| Methemoglobin (%) | 2,188 ± 0,662 | 3,728 ± 0,492 | P<0,05 |

Keterangan:
KNE : Kelompok Non Endemis
KE : Kelompok Endemis
P<0,05 : terdapat perbedaan bermakna
P>0,05 : tidak terdapat perbedaan bermakna
n : Jumlah sampel

Rerata prosentase kadar hemoglobin KNE adalah (14,183 ± 2.593) mg % dan KE adalah (10,376 ± 1,447) mg %. Dari uji t-test didapatkan p<0,05 yang berarti terdapat perbedaan bermakna antara kedua kelompok tersebut (lihat tabel 2).

Tabel 2. Hasil uji t rerata kadar hemoglobin antara KNE dengan KE

| Parameter | KNE (n = 30) | KE (n = 30) | p |
|---|---|---|---|
| Kadar Hb (g/dl) | 14,183 ± 2,593 | 10,376 ± 1,447 | P<0,05 |

Keterangan:
KNE : Kelompok Non Endemis
KE : Kelompok Endemis
P<0,05 : terdapat perbedaan bermakna
P>0,05 : tidak terdapat perbedaan bermakna
n : Jumlah sampel

**Diskusi**

Subyek penelitian (KE=Kelompok Endemis) ini adalah laki-laki dan wanita berusia 20-50 tahun yang telah tinggal di desa Banjar Raya Kecamatan Kalibawang Kabupaten Kulonprogo selama minimal lima tahun. Batasan waktu tersebut karena imunitas spesifik terhadap malaria pada orang dewasa dapat terbentuk sekitar dua tahun setelah terpapar terus-menerus di daerah endemis[2] Laki-laki dan wanita yang pernah atau sedang menderita malaria ini dipilih menjadi subyek penelitian karena mereka rentan terhadap berbagai gejala patologis, diantaranya anemia.

Pengambilan sample penelitian (KE=Kelompok Endemis) dilakukan berdasarkan catatan medis dari petugas malaria daerah setempat selama kurun waktu satu tahun sejak Januri 2002 – Desember 2002. Diperoleh 15 orang laki-laki dan 15 orang wanita sesuai kriteria yang dimaksud. Dari 15 wanita yang diteliti, tidak dijumpai kasus kehamilan tetapi terdapat seorang diantaranya yang sedang menderita malaria. Sedangkan ke-15 laki-laki tersebut merupakan sample yang selama kurun waktu yang ditentukan pernah mengalami serangan malaria akut maupun ulangan.

Untuk kelompok kontrol (KNE=Kelompok Non Endemis) terdiri atas laki-laki dan wanita berusia 20-50 tahun yang tidak pernah menderita malaria dalam kurun waktu yang ditentukan maupun sebelumnya. Sample diambil dari Kelurahan Pakuncen Kecamatan Wirobrajan Kotamadya Yogyakarta. Diperoleh 20 subyek kontrol wanita dan 10 laki-laki. Diantara 20 wanita tersebut tidak ditemukan sample yang sedang hamil, hanya ada satu orang wanita yang saat di periksa sedang menderita demam *chikungunya*. Sedangkan pada 10 kontrol laki-laki dijumpai seorang yang juga sedang menderita penyakit serupa. Penyakit *Chikungunya* merupakan penyakit virus yang ditularkan melalui nyamuk *Aedes Aegepty dan Aedes Albopictus* dengan keluhan gejala mirip influenza dan nyeri sendi. Penyakit ini tidak mengganggu sistem hemopoietik, sehingga sample kontrol yang menderita penyakit *Chikungunya* tersebut tetap diperbolehkan mengikuti pemeriksaan dan dimasukkan dalam penghitungan.

Secara keseluruhan, pada waktu dilakukan pengambilan darah sample penelitian (KE=Kelompok Endemis) maupun sample kontrol (KNE=Kelompok Non Endemis), sample wanita tidak sedang mengalami menstruasi.

Berdasarkan Tabel 1, terlihat bahwa rerata persentase methemoglobin darah KNE masih berada dalam kisaran normal. KNE adalah (2,188 ± 0,662) %. Varley (1969) menyatakan bahwa methemoglobin normal jika kurang dari 3 %. Hasil analisis t-test pada KE menunjukkan peningkatan rerata persentase methemoglobin darah sebesar (3,728 ± 0,492) %.

Peningkatan kadar methemoglobin darah berarti bahwa hemoglobin mengalami peningkatan proses oksidasi menjadi methemoglobin akibat adanya kenaikan radikal bebas sebagai konsekuensi adanya parasit dalam sel eritrosit.[6] *Plasmodium* sebagai benda asing merupakan radikal bebas yang merusak hemoglobin. Parasit tersebut menyebabkan gangguan fungsi hemoglobin untuk mengangkut oksigen sehingga justru derivatnya, methemoglobin, mengalami peningkatan. Sedangkan mekanisme reduksi methemoglobin menjadi hemoglobin berjalan lambat.[3] Invasi parasit tersebut ke eritrosit juga menimbulkan masuknya zat-zat yang secara normal tidak dijumpai di dalamnya. Hal ini akan menginduksi respon imun yang terkadang tidak menguntungkan. Netrofil dan makrofag yang mengandung NADPH oksidase yang bila diaktifkan akan menyebabkan terjadi peningkatan konsumsi $O_2$ dengan cepat (*respiratory burst*).[7] Reaksi ini menimbulkan sejumlah besar derivat reaktif dari pemakaian oksigen yang berpotensi toksik seperti: hidrogen peroksida, superoksida, singlet oksigen dan lain-lain. Peningkatan methemoglobin selain disebabkan karena parasit juga sangat dimungkinkan karena induksi obat-obat anti malaria seperti kloroquin dan primaquin.[8]

Menurut Tabel 2, terlihat rerata persentase kadar hemoglobin KNE dan KE rendah. Secara umum kadar hemoglobin darah pada KE berada dibawah nilai normal yang sering disebut anemia.

Untuk menyatakan derajat anemia, biasanya digunakan kadar hemoglobin atau hematokrit. Anemia merupakan komplikasi penting yang sering timbul pada penderita malaria. Mekanisme timbulnya anemia mungkin disebabkan *Plasmodium* yang menginfeksi eritrosit, memecah hemoglobin dan membuat dinding selnya menjadi lebih fragil sehingga terjadi hemolisis.[4] Keadaan anemia tersebut diperberat adanya destruksi eritrosit normal setelah 120 hari oleh limpa. Meskipun demikian, terkadang terdapat faktor-faktor lain yang menyertai bahkan memperberat gejala klinis anemia misalnya status gizi, kehamilan, infeksi bakteri atau parasit lain, kelainan genetik dari eritrosit, dan berbagai kondisi lain yang berkaitan.

Walaupun sample dalam Kelompok Endemis yang diteliti menunjukkan rerata presentase kadar hemoglobin rendah, tetapi secara klinis mereka tidak secara langsung menunjukkan gejala anemia. Hal ini mungkin disebabkan adanya imunitas alamiah baik humoral maupun seluler yang memadai.[9]

Pada penduduk daerah yang benar-benar endemis malaria dimana penularan berlangsung terus-menerus dan berat sepanjang tahun umummya asimptomatis, meskipun terdapat parasit dalam darahnya. Imunitas alamiah ini akan hilang pada penderita yang lama meninggalkan daerah endemis, hingga jika kelak ia kembali ke daerah asalnya dan terinfeksi maka dapat menjadi sakit.[10]

Untuk penduduk yang tinggal di daerah non endemis dimana derajat penularannya rendah, jarang atau musiman maka mekanisme perlindungan seperti di daerah endemis tidak terjadi sehingga umumnya akan timbul gejala klinis yang berat jika terinfeksi. Hal tersebut juga dapat dialami oleh orang yang baru tiba di daerah endemis malaria.

***Kesimpulan***

Berdasarkan hasil penelitian dapat disimpulkan ada perbedaan yang bermakna presentase methemoglobin darah antara kelompok non endemik dan kelompok endemik dimana presentase methemoglobin pada KE lebih tinggi dibandingkan dengan KNE dan ada perbedaan bermakna persentase kadar hemoglobin darah KNE yang dibandingkan dengan KE. Pada KE didapatkan presentase kadar hemoglobin yang lebih rendah.

**Saran**

1. Mempertimbangkan kembali efektifitas obat anti malaria dan efek sampingnya.
2. Dilakukan perbaikan status gizi dan tingkat kesehatan umum untuk mencegah terjadinya anemia.

**Daftar Pustaka**

1. Suwasono H, dkk. 1999 . *Kejadian Luar Biasa (KLB) Malaria di Puskesmas Kalibawang Kabupaten Kulonprogo DIY tahun 1998*, Media Medika Indonesiana, vol. 34, No. 3 : 113-121, FK UNDIP Semarang.
2. Harijanto PN. 1999. *Malaria : Epidemiologi, Patogenesis, Manisfestasi Klinis dan Penanganan*, Cetakan 1, Buku Kedokteran EGC, Jakarta.
3. Coleman MD, Coleman, NA 1996. *Drug induced Methaemoglobinaemia, Treatment issues*, Drug Saf.14 . 6 : 394-405.
4. Bruckner D A, Garcia L S 1996 . *Diagnostik Parasitologi Kedokteran*, Buku Kedokteran EGC, Jakarta hal 81-96.
5. Fairbanks VF, Klee, GG 1986. Biochemical Aspects of Hematology, in Tietz, N.W. (ed), *Textbook of Clinical Chemistry*, W.B. Saunders Company, pp.1536-37.
6. Mansouri AL 1993. *Concise Review : Methaemoglobinemia*, Am. J. Haematol. 42 : 7-12.

7. Flehn W. 1991. Concentration of Methemoglobin in Blood under Phisiologycal and Pathological Condition, in Zander, Mertzlufft (ed.), *The Oxygen Status of Arterial Blood*, Korger, Basel, pp. 190-5.
8. Schwartz JM, Reiss AL, Jaffe ER 1983. Hereditary Methaemoglobinaemia with Deficiency of NADH-Cytochrome $b_5$ Reductase, in Stanbury, J.B., Wyngaarden, J.B., Fredrickson, D.S., Goldstein, J.L., Brown, M.S (ed.), *The Metabolic Basis of inherited Disease*, 5th ed., McGraw-Hill Book, New York, pp.1654-65.
9. Widmann FK 1983. *Clinical Interpretation of Laboratory Test*, 9th, pp. 31-44, EGC, Jakarta.
10. Varley H 1986. *Practical Clinical Biochemistry*, 4th Edition, The English Language Book Society and William Heinmann Medical Books LTD., London.

**LAMPIRAN.**

Tabel 1. Hasil uji t rerata kadar methemoglobin antara KNE dengan KE

| Parameter | KNE (n = 30) | KE (n = 30) | P |
|---|---|---|---|
| Methemoglobin (%) | 2,188 ± 0,662 | 3,728 ± 0,492 | P<0,05 |

Keterangan:
KNE : Kelompok Non Endemis
KE : Kelompok Endemis
P<0,05 : terdapat perbedaan bermakna
P>0,05 : tidak terdapat perbedaan bermakna
n : Jumlah sample

Tabel 2. Hasil uji t rerata kadar hemoglobin antara KNE dengan KE

| Parameter | KNE (n = 30) | KE (n = 30) | P |
|---|---|---|---|
| Kadar Hb (g/dl) | 14,183 ± 2,593 | 10,376 ± 1,447 | P<0,05 |

Keterangan:
KNE : Kelompok Non Endemis
KE : Kelompok Endemis
P<0,05 : terdapat perbedaan bermakna
P>0,05 : tidak terdapat perbedaan bermakna
n : Jumlah sample