

**EFEKTIVITAS EKSTRAK ETANOL KULIT TERONG UNGU (*Solanum melongena* L.)
SEBAGAI ANTIMALARIA TERHADAP JUMLAH BASOFIL DARAH MENCIT (*Mus musculus*) YANG DIINDUKSI *Plasmodium berghei***

Aprilia Tri Wahyuningsih¹, Muhammad Ibnu Kahtan², Ari Widiyantoro²

¹ Program Studi Pendidikan Dokter, Fakultas Kedokteran, Universitas Tanjungpura,
Pontianak 78124

² Program Studi Kimia, Fakultas MIPA, Universitas Tanjungpura,
Pontianak 78124

Email: ari.widiyantoro@chemistry.untan.ac.id

ABSTRAK

Kata kunci:

Solanum melongena L.,
Plasmodium berghei,
Antimalaria, Basofil

Malaria merupakan salah satu penyakit yang penularannya melalui gigitan nyamuk *Anopheles* betina yang disebabkan oleh parasit *Plasmodium*. Malaria dapat diterapi dengan pemberian obat antimalaria seperti klorokuin dan artemisin, tetapi di beberapa daerah endemis malaria dilaporkan terjadi resistensi parasit terhadap klorokuin sehingga pemberantasan malaria menjadi makin sulit. Resistensi tersebut menyebabkan perlunya dilakukan penemuan antimalaria baru. Terong ungu (*Solanum melongena* L.) memiliki banyak senyawa metabolit sekunder seperti golongan alkaloid, terpenoid, dan flavonoid yang memiliki aktivitas sebagai antiplasmodial. Tujuan penelitian ini yaitu mengetahui efektivitas ekstrak etanol kulit terong ungu sebagai antimalaria terhadap jumlah basofil darah mencit yang diinduksi *Plasmodium berghei*. Penelitian dimulai dengan ekstraksi kulit terong ungu secara maserasi menggunakan pelarut etanol 70%. Analisis metabolit sekunder ekstrak etanol kulit terong ungu menggunakan uji tabung dan kromatografi lapis tipis. Tingkat parasitemia dan jumlah basofil dihitung dari sediaan apus darah mencit (*Mus musculus*) yang diberi perlakuan ekstrak dengan dosis 0,075 mg/20 gBB; 0,15 mg/20 gBB; dan 0,3 mg/20 gBB. Kontrol positif diberi 3,744 mg/20 gBB DHP dan kontrol negatif diberi akuades. Hasil penelitian menunjukkan ekstrak etanol kulit terong ungu mengandung golongan senyawa alkaloid, flavonoid, terpenoid, steroid, fenolik dan saponin. Ekstrak etanol kulit terong ungu dengan dosis 0,075 mg/20 gBB mencit efektif untuk menurunkan parasitemia. Ekstrak etanol kulit terong ungu pada semua kelompok dosis tidak memberikan efek terhadap basofil. Kesimpulan penelitian ini menunjukkan bahwa ekstrak etanol kulit terong ungu memiliki aktivitas sebagai antimalaria dan tidak meningkatkan jumlah basofil pada darah mencit.

ABSTRACT

Keywords:

Solanum melongena L.,
Plasmodium berghei,
Antimalarial, Basophils

*Malaria is one of the disease which spreads through the bite of female Anopheles mosquito caused by Plasmodium parasite. Malaria can be treated with antimalarial drugs such as chloroquine and artemisin, but in some malaria-endemic areas, parasitic resistance to chloroquine has been reported so that malaria eradication becomes increasingly difficult. The occurrence of such resistance causes the need for new antimalarial findings. Eggplant (*Solanum melongena* L.) has many secondary metabolites, such as alkaloids,*

terpenoids, and flavonoids which have antiplasmodial activity. The aim of this research is to determine the effectivity of the ethanol extract of eggplant peels as an antimalarial to basophil in mice induced by Plasmodium berghei. Eggplant peel was extracted by maceration method using 70% ethanol. The analysis of secondary metabolites from the ethanol extract of eggplant peels used tube test and thin layer chromatography. The level of parasitemia and the number of basophil were calculated from blood smear of mice (Mus musculus) which were treated with extracts at a dose of 0.075 mg/20 g of body weight; 0.15 mg/20 g of body weight; and 0.3 mg/20 g of body weight. 3.744 mg/20 g of body weight DHP was used as positive control and aquades was used as negative control. Research result show that ethanol extract of the eggplant peels contains groups of alkaloids, flavonoids, terpenoids, steroids, phenolic and saponins. 0.075 mg/20 g body weight of ethanol extract of the eggplant peels effectively reduces parasitemia. Ethanol extract of the eggplant peels in all dose groups did not have an effect on basophils. The conclusion of this research is ethanol extract of the eggplant peels has antimalarial activity and does not increase the number of basophils.

PENDAHULUAN

Malaria merupakan salah satu penyakit yang penularannya melalui gigitan nyamuk *Anopheles* betina yang disebabkan oleh genus *Plasmodia* family *plasmodiidae* (Arsunan, 2012). Malaria pada manusia dapat disebabkan oleh 4 spesies parasit yaitu *Plasmodium falciparum* (malaria tropika), *Plasmodium vivax* (malaria tertiana), *Plasmodium malariae* (malaria quartana), dan *Plasmodium ovale* (malaria ovale) (WHO, 2016).

Pada tahun 2015, hampir setengah dari populasi dunia berisiko terserang malaria. Kasus dan kematian sebagian besar terjadi di sub-Sahara Afrika. Namun, wilayah Asia Tenggara, Amerika Latin, dan Timur Tengah juga berisiko terserang malaria. Data terbaru WHO menyebutkan bahwa pada bulan Desember 2016, ada 212 juta kasus malaria dan pada tahun 2015 ada 429.000 jiwa yang diantaranya mengalami kematian. Kematian tertinggi lebih dari dua pertiga (70%) terjadi pada anak-anak di bawah 5 tahun yang sangat rentan terhadap infeksi (WHO, 2016).

Morbiditas malaria pada suatu wilayah ditentukan dengan *Annual Parasite Incidence* (API) per tahun yang merupakan jumlah kasus positif malaria per 1000 penduduk dalam satu tahun. Tren API secara nasional pada tahun 2011 hingga 2015 terus mengalami penurunan, ini merupakan keberhasilan program pengendalian malaria yang baik oleh pemerintah baik pusat, daerah serta bantuan masyarakat dan mitra terkait. Pada tahun 2015, nilai API tertinggi terdapat pada wilayah timur Indonesia seperti Papua dan Papua Barat, sedangkan untuk daerah atau wilayah yang dinyatakan bebas malaria seperti Provinsi DKI Jakarta, Bali, Jawa Timur, Banten, dan Jawa Barat memiliki angka API 0,00 (Kemenkes RI, 2016).

Berdasarkan penelitian Chen et al. (2010) terhadap aktivitas antimalaria secara *in vivo* yang diisolasi dari tanaman *Solanaceae*, menunjukkan bahwa tanaman *Solanaceae* (*Solanum tuberosum* L. dan *Solanum nigrum*) mengandung glikoalkaloid yang memiliki aktivitas

antimalaria. Salah satu tanaman yang tergolong dalam family *Solanaceae* adalah terong ungu (*Solanum melongena* L.). Terong ungu merupakan jenis tanaman tropis yang mudah tumbuh dan ditemukan di Kalimantan Barat. Terong ungu memiliki kandungan metabolit sekunder antara lain flavonoid, alkaloid, tanin dan saponin. Ekstrak etanol terong ungu mengandung senyawa golongan alkaloid dan flavonoid. Beberapa penelitian menunjukkan yang bertanggung jawab terhadap aktivitas antioksidan adalah alkaloid dan flavonoid. Senyawa golongan alkaloid, terpenoid, dan flavonoid memiliki aktivitas sebagai antiplasmodial. Komponen flavonoid pada tumbuh-tumbuhan yang dapat berfungsi sebagai antioksidan adalah zat warna alami yang disebut antosianin.

Basofil merupakan jenis leukosit bergranulosit yang bersifat polimorfonuklear, yang berdiameter 10-12 μ m dengan inti dua gelambir, yang tidak teratur. Basofil akan masuk ke jaringan dan melepaskan berbagai protein serta sitokin. Basofil juga akan melepaskan histamin dan mediator radang lain apabila diaktifkan oleh limfosit T, dan penting pada reaksi hipersensitivitas. Basofil dapat melengkapi fungsi sel mast pada reaksi hipersensitivitas cepat dengan cara bermigrasi (pada keadaan tertentu) ke dalam jaringan ikat (Mescher, 2013)

Berdasarkan data dan fakta diatas, maka penelitian ini akan mengungkapkan pencarian obat antimalaria baru yang berasal dari alam dengan melihat kandungan senyawa aktif yang memiliki struktur kimia serupa dengan senyawa kimia yang sudah diketahui memiliki efek antimalaria. *Plasmodium berghei* secara molekuler menunjukkan persamaan dengan *Plasmodium falciparum* sehingga penelitian antimalaria banyak menggunakan jenis plasmodium ini sebagai penginduksi malaria dengan mencit sebagai hospesnya.

METODE

Penelitian ini merupakan penelitian eksperimen murni (*true experiment design*) *in vivo* dengan desain rancangan acak lengkap (*completely randomized design*). Penelitian dilaksanakan di Laboratorium Fakultas MIPA, Laboratorium Mikroskopik, Laboratorium Non-Mikroskopik dan Laboratorium Hewan Fakultas Kedokteran Universitas Tanjungpura.

Bahan uji penelitian adalah ekstrak etanol kulit buah terong ungu (*Solanum melongena* L.). Ekstrak etanol kulit terong ungu diperoleh dari hasil maserasi kulit terong ungu dengan pelarut etanol 70% selama 3x24 jam. Filtrat hasil maserasi dipekatkan dengan *rotary evaporator* untuk menghasilkan ekstrak etanol.

Sampel hewan coba yang digunakan pada penelitian ini yaitu mencit (*Mus musculus*) galur Swiss sebanyak 30 ekor. Kriteria inklusi penelitian adalah mencit jantan yang sehat dengan aktivitas biasa dan berumur antara 6-8 minggu dengan berat badan 25-35 gram. Kriteria eksklusi penelitian adalah mencit sakit yakni dengan kriteria terdapat luka, kelainan anatomi tubuh, tidak aktif dan tidak mau makan atau minum. Sampel mencit dibagi dalam enam kelompok yang terdiri atas lima ekor mencit pada setiap kelompok. Kelompok 1 diberi 0,075 mg/20 gBB mencit ekstrak etanol kulit terong ungu, kelompok 2 diberi 0,15 mg/20 gBB mencit ekstrak etanol kulit terong ungu, kelompok 3 diberi 0,3 mg/20 gBB mencit ekstrak etanol kulit terong ungu, kelompok 4 diberi 3,744 mg/20 gBB DHP (*Dihydroartemisinin-Piperaquin*) sebagai kontrol

positif, kelompok 5 diberi akuades sebagai kontrol negatif, dan kelompok 6 tidak diberikan intervensi.

Data yang diamati berupa jumlah parasitemia dan jumlah basofil darah tepi. Hasil penelitian diolah menggunakan SPSS versi 23 dengan uji komparatif *One Way Anova* dan uji korelatif *Pearson*

HASIL DAN PEMBAHASAN

Uji Metabolit Sekunder Ekstrak

Deteksi senyawa metabolit sekunder yang terdapat dalam ekstrak etanol kulit terong ungu dilakukan secara kualitatif menggunakan uji Kromatografi Lapis Tipis (KLT). Senyawa golongan alkaloid dideteksi dengan menyemprot plat KLT menggunakan pereaksi *Dragendorff*, senyawa golongan flavonoid dengan penyemprot AlCl_3 5%, senyawa golongan terpenoid dan steroid dengan penyemprot *Liebermann-Burchard*, senyawa golongan fenolik dengan penyemprot FeCl_3 1%, sedangkan saponin dideteksi dengan uji tabung.

Tabel 1. Hasil uji metabolit sekunder

Senyawa	Pereaksi	Pengamatan	Hasil
Alkaloid	<i>Dragendorff</i>	Tampak noda berwarna kecoklatan	(+)
Flavonoid	AlCl_3 5%	Tampak noda yang berpendar di bawah sinar UV 366 nm	(+)
Terpenoid	<i>Liebermann-Burchard</i>	Tampak noda berwarna merah kecoklatan	(+)
Steroid	<i>Liebermann-Burchard</i>	Tampak noda berwarna kehijauan	(+)
Fenolik	FeCl_3 1%	Tampak noda berwarna kehitaman	(+)
Saponin	Akuades	Terbentuk busa	(+)

Berdasarkan hasil uji metabolit sekunder, diketahui bahwa ekstrak etanol kulit terong ungu mengandung metabolit sekunder yaitu golongan senyawa alkaloid, flavonoid, terpenoid, steroid, fenolik, dan saponin. Shabana et al., (2013) dalam penelitiannya tentang aktivitas antikanker ekstrak kulit terong ungu menyebutkan bahwa terdapat 5 komponen steroid yang terisolasi pada ekstrak metanol kulit terong ungu, dimana 3 di antaranya dari golongan alkaloid yaitu solasodin, solamargin, dan solasonin, serta 2 di antaranya dari golongan glikosida, yaitu β -sitosterol-3-O- β -D-glucoside dan poriferasterol-3-O- β -D-glucoside. Chen et al. (2010) dalam penelitiannya menjelaskan bahwa aktivitas antimalaria pada senyawa glikoalkaloid tergantung pada interaksi karbohidrat nonspesifik. Rantai karbohidrat pada glikoalkaloid berperan dalam pengikatan molekul gula yang berikatan dengan reseptor membran sel yang menyebabkan pembentukan dan penyisipan kompleks sterol ke dalam membran plasma dari *Plasmodium* sehingga terjadi disrupsi dan hilangnya integritas membran

Tingkat Parasitemia

Pada pemeriksaan tingkat parasitemia hewan coba dibagi dalam 3 kelompok dengan variasi dosis (Dosis I, II dan III), 1 kelompok Kontrol Positif (KP) dan 1 kelompok Kontrol Negatif (KN) serta 1 kelompok tanpa intervensi.

Tabel 2. Tingkat parasitemia

Hari ke	Tingkat Parasitemia (%)				
	Dosis I	Dosis II	Dosis III	KP	KN
1	8,8 ± 5,1	8,4 ± 2,2	10,3 ± 3,3	3,0 ± 1,2	6,8 ± 2,6
2	10,8 ± 7,4	7,9 ± 2,9	9,5 ± 2,5	1,2 ± 0,6	10,6 ± 3,4
3	9,5 ± 6,1	7,9 ± 3,8	9,5 ± 2,9	0,7 ± 0,6	14,0 ± 5,2
4	4,8 ± 2,9	7,9 ± 4,7	9,4 ± 2,4	0,3 ± 0,2	15,5 ± 4,9

Perhitungan tingkat parasitemia dilakukan setiap 24 jam setelah perlakuan selama 4 hari pada semua kelompok yaitu kelompok dosis I, dosis II, dosis III, kontrol positif, dan kontrol negatif. Aktivitas antimalaria ekstrak etanol kulit terong ungu dapat dilihat dari rata-rata tingkat parasitemia setiap kelompok dosis I, II, maupun III yang mengalami penurunan tingkat parasitemia pada hari keempat perlakuan, dibandingkan dengan tingkat parasitemia hari pertama. Selain itu dapat dilihat pula dari perbandingan dengan kelompok kontrol negatif yang mengalami kenaikan tingkat parasitemia selama 4 hari perlakuan (Tabel 2).

Dosis ekstrak etanol kulit terong ungu yang efektif menurunkan tingkat parasitemia dapat ditentukan melalui perhitungan persentase penghambatan terhadap *Plasmodium* (Tabel 3). Persentase penghambatan merupakan kemampuan setiap dosis dalam menghambat pertumbuhan *Plasmodium berghei* pada mencit. Persentase penghambatan kelompok kontrol positif lebih tinggi dibandingkan dengan semua kelompok perlakuan dosis, tetapi kelompok dosis I lebih efektif dalam menghambat *Plasmodium* dibandingkan dosis II dan dosis III jika dilihat dari hasil perhitungan persentase penghambatan yang lebih tinggi

Tabel 3. Persentase penghambatan

Ulangan Sampel	Penghambatan (%)				
	Dosis I	Dosis II	Dosis III	KP	KN
1	88,3	32,3	0	93,8	0
2	31,5	0	0	91,7	0
3	77,3	55,4	5,7	81,3	0
4	0	9,9	7,4	86,7	0
5	0	0	39,3	100	0
Rata-rata	39,4	19,5	10,5	90,7	0

Jumlah Basofil

Hasil pengamatan jumlah basofil menunjukkan bahwa dari hari pertama hingga hari kelima perlakuan tidak mengalami adanya penurunan maupun peningkatan yang berarti, akan tetapi berada dalam kisaran normal jumlah basofil darah mencit. Nilai normal basofil dalam darah mencit berkisar antara 0-0,3% (Malole & Pramono, 1989). Menurut Metcalf (2006) basofil berjumlah 0,5-1%.

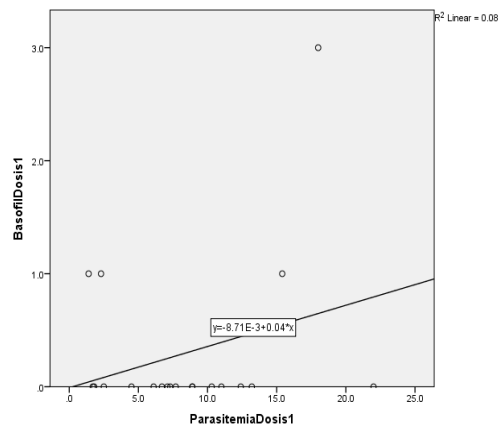
Tabel 4. Jumlah basofil

Hari ke	Jumlah Basofil					
	Dosis I	Dosis II	Dosis III	KP	KN	N
1	0,4 ± 0,55	0,2 ± 0,45	0 ± 0	0 ± 0	0,2 ± 0,45	0,6
2	0 ± 0	0 ± 0	0 ± 0	0,2 ± 0,45	1 ± 1,2	0,8
3	0,8 ± 1,3	0 ± 0	0 ± 0	0,2 ± 0,45	0,2 ± 0,45	0,2
4	0 ± 0	0 ± 0	0 ± 0	0 ± 0	0,4 ± 0,55	0,4

Penurunan jumlah basofil pada darah perifer terkait dengan tingkat keparahan dari gejala malaria. Penurunan basofil itu salah satunya dikarenakan adanya pengerahan dan akumulasi dari sel-sel di jaringan. IL-3 yang diaktifkan oleh sel endotel dapat meningkatkan interaksi secara *in vitro* dan adhesi basofil secara selektif, yang kemudian dapat menembus permukaan endotel. Mekanisme ini sesuai dengan proses inflamasi yang terjadi pada malaria, dimana penempelan eritrosit yang telah terinfeksi ke mikrovaskular yang dapat menimbulkan aktivasi lokal. Selanjutnya basofil akan terakumulasi pada daerah yang mengalami inflamasi. Secara keseluruhan, terdapat perubahan status aktivasi basofil selama malaria, dimana pada kasus malaria berat, jumlah basofil akan teraktivasi lebih banyak dibandingkan pada kasus malaria ringan (Pelleau et al., 2012).

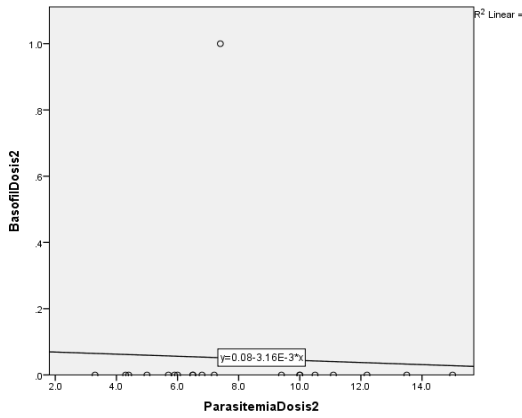
Hubungan Tingkat Parasitemia dan Jumlah Basofil

Hasil analisis SPSS uji korelasi menunjukkan tidak ada hubungan langsung antara penurunan tingkat parasitemia dan peningkatan jumlah basofil setelah perlakuan selama 4 hari.

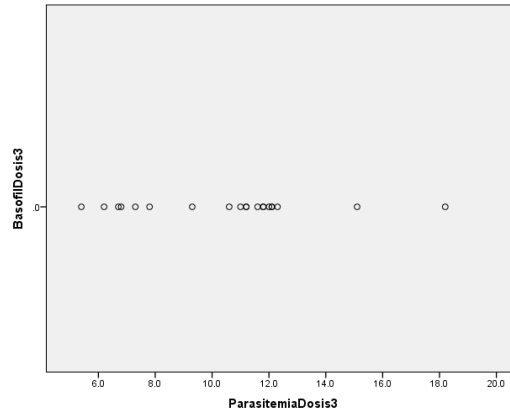


Gambar 1. Parasitemia dan Basofil Dosis 1 (Spearman, p=0,878)

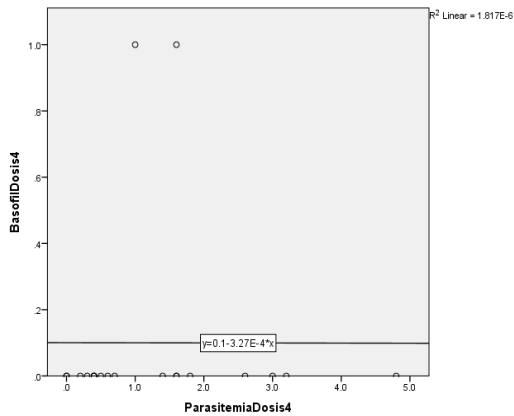
Efektivitas Ekstrak Etanol Kulit Terong Ungu (Solanum Melongena L.) Sebagai Antimalaria Terhadap Jumlah Basofil Darah Mencit (Mus Musculus) yang Diinduksi Plasmodium Berghei



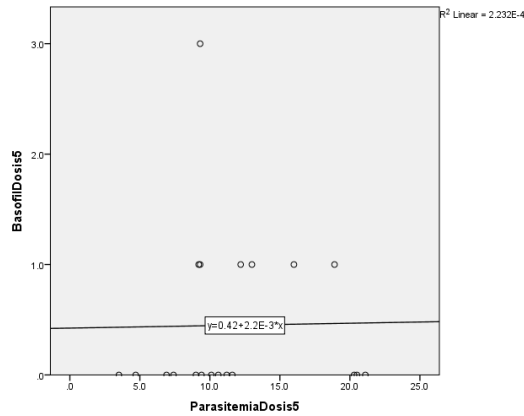
Gambar 2. Parasitemia dan Basofil Dosis 2 (Spearman, $p=0,802$)



Gambar 3. Parasitemia dan Basofil Dosis 3 (Spearman, $p=0$)



Gambar 4. Parasitemia dan Basofil Kontrol Positif (Spearman, $p=0,626$)



Gambar 5. Parasitemia dan Basofil Kontrol Negatif (Spearman, $p=0,546$)

Infeksi malaria oleh *Plasmodium berghei* akan menginduksi sistem imun mulai dari pertahanan fisik, pertahanan alamiah bawaan, dan pertahanan yang diperolehnya. Sistem imun spesifik maupun nonspesifik akan mengeliminasi atau menghambat perkembangan parasit yang masuk ke dalam tubuh. Infeksi *Plasmodium berghei* yang berlangsung terus menerus dan makin meningkat juga akan mengaktifkan sistem imun spesifik yang diperankan oleh limfosit T (imunitas seluler) dan limfosit B (imunitas humoral). Limfosit T dibagi menjadi dua, yaitu sel T helper (CD4) dan sel T sitotoksik (CD8). Sel T helper (Th) juga dibagi menjadi dua, yaitu sel

Th-1 untuk respon imun seluler dan Th-2 untuk respon imun humoral. Sel Th-1 akan memproduksi sitokin proinflamasi seperti IL-2, IFN- γ , TNF- α yang akan menstimulasi lebih banyak lagi sel fagosit dan makrofag, sedangkan sel Th-2 akan memproduksi sitokin yang berfungsi untuk melawan antigen seperti IL-4, IL-5, IL-6, IL-10, dan IL-13 (Hidayati, 2003). Sitokin berperan mengaktifkan imunitas humoral. CD 4+ berfungsi sebagai regulator dengan membantu produksi antibodi dan aktivasi fagosit-fagosit lain, sedangkan CD 8+ berperan sebagai efektor langsung untuk fagositosis parasit dan menghambat perkembangan parasit dengan menghasilkan IFN- γ (Mading & Yunarko, 2014).

Imunitas terhadap malaria didominasi oleh aktivasi sel Th-1 pada infeksi akut sebagai respon awal terhadap parasit, dan sel Th-2 pada infeksi yang kronis atau selama fase penyembuhan (Mexitalia et al., 2007). IL-4 merangsang sel B untuk meningkatkan produksi IgG dan IgE yang berperan sebagai antibodi dan reaksi hipersensitivitas. Produksi IL-4 dianggap sebagai kriteria untuk mengklasifikasikan sel T dalam golongan Th-2, dan berfungsi sebagai faktor pertumbuhan autokrin bagi sel Th-2. IL-4 dapat menghambat aktivasi makrofag yang diinduksi oleh IFN- γ , dan merupakan *growth factor* untuk sel mast terutama dalam kombinasi dengan IL-3 (Baratawidjaja, 2012).

Infeksi malaria dapat menyebabkan leukopenia dan penurunan semua komponen hitung jenis sel darah putih (Kotepui et al., 2014). Penelitian Pelleau et al. (2014) melaporkan adanya pengumpulan yang terlokalisasi pada sel endotel menyebabkan terjadinya pengurangan jumlah basofil pada darah tepi. Pada pasien dengan malaria ringan maupun berat mengandung serum IgE yang hampir sama, namun status aktivasi basofil sangat berbeda. Basofil pada malaria ringan cenderung menunjukkan status aktivasi yang lebih rendah jika dibandingkan dengan kelompok kontrol yang sehat maupun pada malaria berat. Namun, aktivasi basofil pada malaria berat secara signifikan ditemukan lebih reaktif terhadap calcimycin dan hemozoin jika dibandingkan dengan malaria ringan ataupun kontrol yang sehat. Hemozoin dapat menginduksi respon imun spesifik berupa IgG dan IgM, diikuti proses fagositosis, dan aktivasi sel dendritik dengan bantuan reseptor yang menyerupai jembatan (*Toll-like receptor 9*), aktivasi monosit, keduanya menghasilkan produksi mediator inflamasi seperti TNF- α .

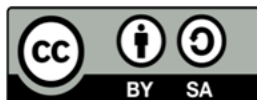
Berdasarkan hasil analisis uji statistik korelasi menunjukkan bahwa tidak terdapat hubungan antara penurunan tingkat parasitemia dengan peningkatan jumlah basofil yang terjadi selama 4 hari perlakuan. Penurunan tingkat parasitemia yang terjadi merupakan efek dari kandungan metabolit sekunder yang terdapat pada ekstrak etanol kulit terong ungu khususnya solasodin, solamargin, dan solasonin yang merusak membran sel parasit (Chen et al, 2010).

KESIMPULAN

Ekstrak etanol kulit terong ungu mengandung metabolit sekunder dari golongan senyawa alkaloid, flavonoid, terpenoid, steroid, fenolik, dan saponin yang dapat berpotensi sebagai antimalaria dengan dosis efektifnya adalah dosis 0,075 mg/20 gBB. Ekstrak etanol kulit terong ungu pada semua kelompok dosis tidak memberikan efek terhadap basofil.

DAFTAR PUSTAKA

- Arsunan (2012). *Malaria Di Indonesia Tinjauan Aspek Epidemiologi*. Edisi 1. Masagena Press. Makassar.
- Baratawidjaja K. G. (2012) *Imunologi Dasar Edisi ke-10*. Badan Penerbit Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia. Jakarta.
- Chen, Y., S. Lin, F. Sun, H. Han., X. Zhang. & Y. Fan., (2010). In vivo antimalarial activities of glycoalkaloids isolated from Solanaceae plants. *Pharmaceutical Biology* 48(9): 1018-1024.
- Hidayati, T.& Akrom. (2003). Respon imun pada infeksi malaria. *Mutiara Medika*, 3(2): 91-101.
- Kemendes RI. 2016. *Malaria*. Pusat Data dan Informasi Kementerian Kesehatan RI. Jakarta.
- Kemendes RI. 2016. *Infodatin Malaria*. Ditjen Pencegahan dan Penanggulangan Penyakit. Jakarta.
- Kotepui, M., Piwklam, D., PhunPhuech, B., Phiwklam, N., Chupeerach, C. & Duangmano, S., 2014. Effects of malaria parasite density on blood cell parameters. *PLoS ONE* 10(3).
- Mading, M. & Yunarko, R. (2014). Respon imun terhadap infeksi parasit malaria. *Jurnal Vektor Penyakit*. 8 (2): 45-52.
- Malole, M.B.M. & Pramono, C.S.U. (1989). *Penggunaan Hewan Percobaan di Laboratorium Departemen Pendidikan dan Kebudayaan Direktorat Jendral Pendidikan Tinggi*. Pusat Antar Universitas Bioteknologi IPB. Bogor.
- Mescher, A. L. (2013). *Junqueira's Basic Histology: Text and Atlas*. 13th Ed. McGraw-Hill Education. US.
- Metcalf, D. (2006). Principles and practice of phytotherapy modern herbal medicine. Churchill Livingstone, Edinburg, London. *Lange Medical Publication* 262-267.
- Mexitalia, M, Oka N.I.G.K., Saptanto, A., Tamam, M. & Hartantyo, I. (2007). Status gizi, eosinofilia dan kepadatan parasit malaria anak sekolah dasar di daerah endemis malaria. *Sari Pediatri* 9:274-80.
- Pelleau S., Diop, S., Badiane, M.D., Vitte, J., Beguin, P., Nato, F., Diop, M.P., Bongrand, P., Parzy, D., & Jambou, R., (2012). Enhanced basophil reactivities during severe malaria and their relationship with the *Plasmodium falciparum* histamine-releasing factor translationally controlled tumor protein, *Infection and Immunity*, 80 (8) : 2963-2970
- Shabana, M.M., Salama, M.M., Ezzat, S.M., & Ismail, R.L., (2013). *In vitro* and *in vivo* anticancer activity of the fruit peels of *Solanum melongena* L. against hepatocellular carcinoma, *Carcinogenesis & Mutagenesis*, 4 (3) :1-6
- World Health Organization (WHO). 2016, *World Malaria Report 2016*. Geneva.



This work is licensed under a
Creative Commons Attribution-ShareAlike 4.0 International License