



## Pengaruh Pemberian Vitamin A terhadap Penurunan Parasitemia Mencit Strain Swiss yang diinfeksi *Plasmodium berghei*

### *Effect of Vitamin A to reduce Parasitemia of Switzerland Strain Mice were infected by Plasmodium berghei*

✉ Umi Isnaeni, Retno Sri Iswari, Nugrahaningsih WH, R. Susanti

Jurusan Biologi, Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam, Universitas Negeri Semarang, Indonesia

#### Info Artikel

Sejarah Artikel:  
Diterima Juni 2012  
Disetujui Agustus 2012  
Dipublikasikan September 2012

#### Keywords:

*parasitemia; Plasmodium berghei; switzerland strain mice; vitamin A*

#### Abstrak

Vitamin A merupakan vitamin yang berperan sebagai imunostimulan. Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui apakah pemberian vitamin A dapat menurunkan parasitemia *Plasmodium berghei* pada mencit strain Swiss. Penelitian ini menggunakan 24 ekor mencit strain Swiss jantan berumur 6-8 minggu dengan berat badan 20-30 gram/ekor. Penelitian dilaksanakan secara eksperimental dengan menggunakan *time series design*. Dalam penelitian ini dilakukan perlakuan berupa pemberian vitamin A dengan 3 variasi dosis yaitu 0 IU/g BB, 35 IU/g BB dan 70 IU/g BB serta kelompok kontrol negatif dengan masing-masing kelompok terdiri dari 6 ekor mencit. Vitamin A diberikan 1 jam sebelum penginfeksian dan mencit dirawat sampai mencit pada kelompok kontrol negatif mati. Sediaan apus darah tipis dibuat 2 hari sekali dan parasitemia dihitung dengan pengecatan Giemsa. Data parasitemia dianalisis dengan ANOVA. Untuk hasil yang signifikan maka dilanjutkan dengan uji lanjut *Post hoc* pada taraf kesalahan 1%. Hasil uji ANOVA untuk kelompok perlakuan B, C dan D diperoleh nilai  $p < 0,001$  pada masing-masing kelompok perlakuan. Hal tersebut menyatakan bahwa adanya perbedaan yang signifikan pada perlakuan yang diberikan. Begitu juga untuk uji lanjut *Post hoc* yang telah dilakukan diperoleh nilai  $p < 0,001$ . Dapat disimpulkan bahwa pemberian vitamin A berpengaruh terhadap penurunan parasitemia *Plasmodium berghei* pada mencit strain Swiss.

#### Abstract

*Vitamin A is a vitamin that acts as an immunostimulant. This research aims to determine whether the administration of vitamin A can reduce parasitaemia of Plasmodium berghei in Switzerland strain mice. This research used 24 mice Switzerland strain mice 6-8 weeks old weighing 20-30 grams/tail. Research conducted experimentally by using time series design. In this research, the provision of vitamin A treatment with 3 doses of variation is 0 IU/g BW, 35 IU/g BW and 70 IU/g BW as well as the negative control group, with each group consisting of 6 mice. Vitamin A was given 1 hour before infection then treated mice to mice in the negative control group died. Thin blood smears were made 2 days and parasitaemia was calculated by Giemsa staining. Parasitaemia data were analyzed with ANOVA. Significant results then followed by a further test Post hoc at 1% error level. ANOVA test results for the treatment group B, C and D obtained value of  $p < 0.001$  for each treatment group. It is claimed that there are significant differences in the treatment given. Likewise for further Post hoc testing that has been done obtained value of  $p < 0.001$ . It can be concluded that the administration of vitamin A affects the reduction in parasitaemia of Plasmodium berghei in Switzerland strain mice.*

© 2012 Universitas Negeri Semarang

## PENDAHULUAN

*Plasmodium* merupakan parasit penyebab malaria yang menyerang vertebrata, termasuk manusia (Harijanto, 2000). Infeksi dan penularan parasit malaria pada manusia secara alami terjadi melalui tusukan probosis nyamuk *Anopheles* betina yang mengandung parasit malaria. Malaria dapat menimbulkan beban kesakitan dan kematian serta mengakibatkan dampak sosial-ekonomi, khususnya bagi penduduk miskin di daerah endemis malaria (Chadjah *et al.*, 2006).

Upaya penanggulangan penyakit malaria telah banyak dilakukan yaitu memutus rantai penularan dan mengobati penderita sedini mungkin. Usaha memutus rantai penularan banyak dilakukan yaitu penyemprotan insektisida. Kegiatan pemberantasan malaria melalui penyemprotan rumah dilakukan secara selektif di daerah prioritas seperti daerah transmigrasi baru, pengembangan sosial-ekonomi, dan perbatasan. Di luar daerah prioritas hanya dilakukan pengobatan malaria melalui fasilitas puskesmas dan rumah sakit (Harijanto, 2000). Kekebalan alamiah terhadap malaria sebagian besar merupakan mekanisme non imunologis berupa kelainan genetik pada eritrosit atau hemoglobin (Walther *et al.*, 2006).

Munculnya strain parasit yang kebal terhadap obat antimalaria merupakan salah satu hambatan bagi usaha pencegahan dan pemberantasan penyakit malaria. Dengan demikian, perlu dikembangkan alternatif penanggulangan penyakit malaria. Salah satu alternatif yang dapat dikembangkan masyarakat di daerah endemis malaria adalah kesadaran untuk meningkatkan kekebalan tubuh terhadap infeksi dan penularan malaria (Harijanto, 2000).

Vitamin A adalah nama umum bagi zat-zat retinoida yang memiliki rantai retinol (Groff & Gropper, 2000). Vitamin A merupakan salah satu vitamin yang berperan sebagai imunostimulan, yaitu membuat sistem imun lebih aktif dalam menjalankan fungsinya menguatkan sistem imun tubuh. Jika sistem imun terganggu akan mengakibatkan tubuh mudah terinfeksi. Vitamin A ini berperan dalam proliferasi dan diferensiasi sel (Sadikin *et al.*, 1994). Vitamin A sanggup mengurangi penyakit infeksi (Jason *et al.*, 2002).

Berdasarkan penelitian, kekurangan vitamin A mempunyai dampak sistemik, sehingga penurunan daya tahan tubuh mungkin terjadi secara tidak langsung akibat berkurangnya suatu faktor yang diperlukan dalam suatu tanggap (respon) imun yang dipengaruhi oleh vitamin A (Sadikin *et al.*, 1994). Selain itu terdapat juga

penelitian yang menyatakan bahwa suplementasi vitamin A pada anak-anak di daerah endemis malaria terbukti mampu menurunkan risiko terkena malaria (Villamor & Fawzi, 2005). Berdasarkan uraian tersebut, bahwa vitamin A dapat meningkatkan kekebalan tubuh terhadap penyakit malaria, maka perlu adanya penelitian tentang pengaruh pemberian vitamin A terhadap parasitemia *Plasmodium* penyebab malaria.

Dalam penelitian ini, pengaruh vitamin A diamati pada mencit strain Swiss jantan yang diinfeksi *Plasmodium berghei*. Vitamin A disini berfungsi sebagai terapi ajuvan. Mencit strain Swiss digunakan sebagai hewan percobaan dengan tujuan untuk memenuhi etika penelitian. Selain itu, alasan penggunaan mencit strain Swiss adalah rentannya mencit strain Swiss ini terhadap penyakit infeksi. Dengan penggunaan mencit diharapkan dapat mempermudah penelitian yang nantinya hasil penelitian tersebut dapat diaplikasikan pada manusia dengan mendapatkan proteksi yang optimal terhadap infeksi malaria. Pemilihan *Plasmodium berghei* didasarkan pada pertimbangan bahwa *Plasmodium berghei* adalah hemoprotozoa penyebab penyakit malaria pada rodensia, terutama rodensia kecil (Wijayanti *et al.*, 1997).

## METODE

Populasi dalam penelitian ini adalah mencit (*Mus musculus* L.) strain Swiss. Sampel penelitian ini adalah 24 ekor mencit strain Swiss jantan berumur 6-8 minggu dengan berat badan 29-30 gram/ekor yang diambil secara acak. Sampel diperoleh dari Laboratorium Parasitologi Fakultas Kedokteran Universitas Gadjah Mada.

Penelitian dilaksanakan secara eksperimental dengan menggunakan rancangan *time series design*. Desain penelitian yang digunakan adalah sebagai berikut:

**R X 0 0 0 0**

Keterangan:

X : *treatment* atau perlakuan

0 : hasil observasi setelah *treatment*

Dalam penelitian ini dilakukan perlakuan berupa pemberian vitamin A dengan 3 variasi dosis yaitu 0 IU/g BB, 35 IU/g BB dan 70 IU/g BB serta 1 kelompok kontrol negatif dengan masing-masing kelompok terdiri dari 6 ekor mencit atau dengan 6 ulangan. Semua mencit dari tiap kelompok diinfeksi dengan *Plasmodium berghei*. Perlakuan diberikan 1 jam sebelum penginfeksi-

Tabel 1. Matriks penelitian

Kelompok	Pemberian Perlakuan	Pengujian
A (Kontrol Negatif)	Hari pertama diinfeksi dengan <i>Plasmodium berghei</i> , dirawat sampai mencit sudah ada yang mati.	Jumlah Parasitemia ( <i>Plasmodium berghei</i> )
B (Plasebo)	Hari pertama diinfeksi <i>Plasmodium berghei</i> dan diberi pelarut vitamin A, dirawat sampai mencit pada kontrol negatif mati.	Jumlah Parasitemia ( <i>Plasmodium berghei</i> )
C (Perlakuan 2)	Hari pertama diinfeksi <i>Plasmodium berghei</i> dan diberi vitamin A 35 IU/g BB, dirawat sampai mencit pada kontrol negatif mati.	Jumlah Parasitemia ( <i>Plasmodium berghei</i> )
D (Perlakuan 3)	Hari pertama diinfeksi <i>Plasmodium berghei</i> dan diberi vitamin A 70 IU/g BB, dirawat sampai mencit pada kontrol negatif mati.	Jumlah Parasitemia ( <i>Plasmodium berghei</i> )

an dan mencit dirawat selama 8 hari atau sampai mencit pada kontrol negatif mati.

Penelitian dimulai dengan mengelompokkan mencit menjadi 4 kelompok, masing-masing kelompok terdiri dari 6 ekor mencit, kemudian mencit ditempatkan ke dalam kandang sesuai kelompok perlakuan masing-masing. Pemberian vitamin A dosis 35 IU/g BB dan 70 IU/g BB dilakukan dengan cara menggerus tablet vitamin A IPI. Setiap satu butir vitamin A mengandung 6000 IU. Setiap 1 tablet vitamin A IPI mengandung 6000 IU, sehingga vitamin A yang akan digerus untuk dosis 35 IU/g BB sebanyak 1,75 tablet, sedangkan untuk dosis 70 IU/g BB sebanyak 3,5 tablet. Setelah tablet tersebut digerus, kemudian dilarutkan sampai dengan 5 ml menggunakan minyak zaitun. Vitamin A diberikan secara per oral dengan menggunakan spuit berujung lengkung (gavage) masing-masing sebesar 0,5 ml.

Langkah selanjutnya adalah menginfeksi mencit yang akan diberi perlakuan dengan darah dari sumber infeksi yang telah mencapai persentase parasitemia sebanyak 5%. Melakukan pengambilan darah dengan menggunakan spuit pada pericardium. Melakukan penyuntikan mencit yang digunakan sebagai subyek penelitian dengan darah dari mencit sumber infeksi sebanyak 0,2 ml secara peritoneal. Pembuatan sediaan apus darah dilakukan tiap 2 hari sekali selama 8 hari yaitu pada hari kedua pasca infeksi sampai hari kedelapan pasca infeksi atau sampai mencit pada kontrol negatif mati.

Berdasarkan rancangan penelitian dengan *time series design* yang telah disusun, maka untuk mengetahui pengaruh pemberian vitamin A terhadap penurunan parasitemia *Plasmodium berghei* pada mencit strain Swiss, dilakukan uji statistik *One Way ANOVA* dengan taraf kesalahan 1%.

Parameter yang digunakan adalah parasitemia (*Plasmodium berghei*) pada mencit strain Swiss. Jika analisis dengan ANOVA menunjukkan hasil yang berbeda signifikan, maka untuk mengetahui perbedaan antar perlakuan digunakan uji lanjut *Post Hoc*. Uji tersebut digunakan pada perlakuan kelompok B, C dan D. Sedangkan untuk mengetahui perbedaan pengaruh antara kelompok perlakuan A dan B maka dilakukan *T Test*.

## HASIL DAN PEMBAHASAN

Berdasarkan hasil analisis ANOVA dapat diketahui bahwa terdapat perbedaan yang signifikan parasitemia masing-masing kelompok perlakuan. Hal ini ditunjukkan dengan nilai  $p < 0,001$  pada hari ke-2, ke-4, ke-6 dan ke-8. Untuk membandingkan adanya signifikansi angka parasitemia setiap kelompok perlakuan dengan angka parasitemia kelompok-kelompok perlakuan lain. Berdasarkan hasil uji *Post hoc* yang telah dilakukan diperoleh data yang berbeda untuk masing-masing perlakuan. Pada hari kedua untuk kelompok perlakuan B (Plasebo) berbeda dengan kelompok perlakuan C (Vitamin A 35 IU/ g BB) dengan angka 0,417. Hal tersebut berarti bahwa tingkat parasitemia kelompok perlakuan B lebih besar senilai 0,417 dibandingkan dengan tingkat parasitemia pada kelompok perlakuan C. Begitu pula dengan perbedaan tingkat parasitemia pada kelompok perlakuan C (Vitamin A 35 IU/g BB) dengan kelompok perlakuan D (Vitamin A 70 IU/ g BB). Tingkat parasitemia kelompok C lebih besar 0,167 dibandingkan dengan kelompok perlakuan D. Adapun untuk perbedaan tingkat parasitemia pada kelompok D (Vitamin A 70 IU/g BB) dan kelompok perlakuan B (Plasebo) adalah sebesar 1.033. Hal tersebut berarti bahwa tingkat parasitemia kelompok D lebih kecil 1,033

**Tabel 2.** Rerata Persentase Parasitemia pada Tiap Kelompok Perlakuan

Hari Pengujian	Rata-rata Parasitemia (%)			
	A Kontrol (-)	B Plasebo	C Vit A 35IU/g BB	D Vit A 70 IU/g BB
D2	1,47	1,43	1,02	0,4
D4	11,38	10,47	8,77	6,37
D6	13,95	13,02	6,83	4,02
D8	16,88	16,23	3,7	1

dibandingkan dengan kelompok perlakuan B.

Data rerata parasitemia *Plasmodium berghei* dapat dilihat pada tabel 2. Data tersebut diambil pada hari kedua pasca infeksi sampai mencit pada kontrol negatif mati yaitu pada hari ke-8.

Berdasarkan Tabel 2 di atas terlihat adanya variasi rata-rata parasitemia pada tiap kelompok perlakuan. Rata-rata parasitemia cenderung meningkat setiap harinya terjadi pada kelompok kontrol negatif yaitu tidak diberi vitamin A. Adapun untuk pemberian perlakuan yang berupa vitamin A, persentase parasitemia cenderung menurun pada hari ke-6 dan hari ke-8. Kecenderungan penurunan parasitemia tersebut paling cepat terjadi pada dosis 70 IU/g BB, yang kemudian dilanjutkan dengan dosis 35 IU/ g BB. Untuk kelompok yang hanya diberikan plasebo tidak mengalami kecenderungan penurunan jumlah persentase parasitemia atau dapat dikatakan pemberian plasebo tersebut cenderung tidak berpengaruh terhadap penurunan parasitemia malaria.

Berdasarkan hasil penelitian terlihat variasi rata-rata persentase parasitemia *Plasmodium berghei* pada semua kelompok perlakuan. Pada penelitian ini tidak diambil data hari pertama pasca infeksi. Hal tersebut didasarkan pada penelitian sebelumnya yang menyatakan bahwa pada hari pertama pasca infeksi belum terdapat eritrosit yang terinfeksi. Hal itu disebabkan karena *Plasmodium berghei* yang diinfeksi pada mencit berada pada stadium eksoeritrosit dan belum menginvasi sel-sel eritrosit (Yuliawati, 2006). Selain itu juga bahwa *Plasmodium berghei* mempunyai siklus eritrositer 48 jam dan masa inkubasinya selama 7–12 hari.

Vitamin A dalam penelitian ini berperan sebagai imunostimulan yang memperkuat sistem imun dalam tubuh. Dimana jika sistem imun tubuh terganggu maka akan mengakibatkan tubuh mudah terinfeksi. Pemberian vitamin secara oral dalam penelitian ini mempunyai hasil yang sama dengan pemberian secara imunisasi. Suatu larutan yang diberikan melalui mulut akan diserap oleh saluran cerna yang kemudian senyawa terse-

but akan masuk dan diolah di dalam hati (Saidikin *et al.*, 1994). Penelitian ini sesuai dengan penelitian sebelumnya yang menyatakan bahwa vitamin A berperan dalam mempertahankan tubuh terhadap infeksi. Dimana dalam keadaan defisiensi vitamin A maka daya tahan tubuh terhadap infeksi akan berkurang (Inocent *et al.*, 2007).

Vitamin A dalam penelitian ini berperan untuk memperkuat sistem imun tubuh selama terjadi infeksi. Vitamin A tersebut berpengaruh terhadap aktivasi sel Limfosit T dan produksi sitokin. Dengan adanya vitamin A maka proliferasi sel Limfosit T semakin meningkat dan kemudian akan berdiferensiasi menjadi limfosit T *helper* (CD4+) dan sel T sitotoksik (CD8+). Metabolit sekunder yang berupa *All Trans Retinoic Acid* (atRA) berperan dalam peningkatan sistem imun ini. atRA ini akan berikatan dengan *Retinoid Receptor Retinoic Acid* (RAR) untuk mengikat gen target (Sel T) dalam proses transkripsi sel T (Mora *et al.*, 2008). Metabolit vitamin A ini berperan dalam respon imun *adaptive*. Retinoic Acid meningkatkan proliferasi sel T dengan meningkatkan sekresi IL-2. Interaksi antara antigen yang dipresentasi oleh APC dengan limfosit T merupakan tahap awal respon imun seluler dan humoral. Selanjutnya sel T akan berproliferasi menjadi T *helper* (CD4+) dan sel T sitotoksik (CD8+) (Papyrus, 2007).

Sel T *helper* berperan dalam stadium eritrosit, yaitu dengan cara mensekresi sitokin yang langsung menghambat pertumbuhan merozoit serta merusak sel eritrosit yang terinfeksi (Harijanto, 2000). Dengan terhambatnya pertumbuhan merozoit pada eritrosit, maka terjadi penurunan angka parasitemia pada kelompok perlakuan yang diberi vitamin A yaitu kelompok C (vitamin A 35 IU/g BB) dan kelompok perlakuan D (vitamin A 70 IU/ g BB). Berdasarkan sitokin yang dihasilkan, sel Th dibagi menjadi subset Th1 dan Th2. Th1 berperan pada awal infeksi malaria sedangkan Th2 berperan pada stadium lebih lanjut. Sel Th1 akan menghasilkan sitokin IL-2, IFN $\gamma$  dan Tumor Necrosis Factor (TNF  $\alpha$ ). Selain itu, sel Th1 juga akan mengaktifkan sel NK untuk membunuh sel yang terinfeksi melalui *Antibody*



*Dependent Cell Cytotoxicity* (ADCC). Interferon  $\gamma$  dan TNF  $\alpha$  mengaktifkan makrofag dan polimorfonuklear untuk menghasilkan mediator oksidan seperti nitrit oksida (NO), hydrogen peroksida ( $H_2O_2$ ),  $O_2$  dan OH $^-$  yang menghambat pertumbuhan parasit dan degenerasi parasit melalui stress oksidan (Papyrus, 2007). Pertumbuhan dan perkembangan mikrogametosit terjadi enam sampai delapan titik-titik kromatin yang kemudian bergerak ke tepi dan terjadilah filamen-filamen seperti cambuk (Carter *et al.*, 2003).

Pada kelompok perlakuan vitamin A memperlihatkan adanya penurunan persentase parasitemia yang lebih cepat adalah pada dosis 70 IU/g BB. Hal tersebut dapat dilihat pada tabel bahwa pada hari ke-8 persentase parasitemia terdapat pada angka 0,80. Semakin besar dosis vitamin A maka semakin banyak pula sel limfosit T yang akan dihasilkan. Dengan semakin banyaknya sel limfosit T yang berperan serta sebagai sel-sel pembantu dalam pembentukan antibodi yang dihasilkan, maka akan semakin banyak pula sel T *helper* yang mensintesis dan membebaskan mediator yang menyebabkan degenerasi *Plasmodium* di eritrosit. Penelitian ini membuktikan bahwa vitamin A merupakan imunostimulan terhadap infeksi malaria.

Peranan antibodi sangat penting dalam perlindungan terhadap infeksi malaria, dibuktikan pada penelitian Cohen (1961) dalam Harijanto (2000) di Afrika bahwa pemberian dosis tinggi IgG yang berasal dari orang dewasa kepada anak-anak penderita malaria akut dapat menurunkan parasitemia. Selain itu juga dibuktikan dengan penelitian Luty dkk dalam Harijanto (2000) bahwa parasitemia yang rendah berkaitan dengan tingginya kadar antibodi Ig G1 dan Ig G3 terhadap eksoantigen malaria.

Selama ini, pemberian vitamin A dipahami hanya sebagai terapi adjuvant. Namun, dari berbagai penelitian yang telah dilakukan memberikan tanggapan bahwa vitamin A ini sangat berpengaruh dalam memperkuat sistem imun tubuh. Dengan demikian, pemberian suplementasi vitamin A sangatlah penting dalam meningkatkan kesehatan masyarakat Indonesia dalam penanggulangan kasus malaria, khususnya di daerah endemis malaria.

## SIMPULAN

Berdasarkan pembahasan yang tersebut di atas dapat disimpulkan bahwa Pemberian vitamin A berpengaruh terhadap penurunan parasitemia *Plasmodium berghei* pada mencit strain Swiss dan Dosis vitamin A yang paling baik menu-

runkan persentase parasitemia *Plasmodium berghei* mencit strain swiss dalam penelitian ini adalah 70 IU/g BB.

## DAFTAR PUSTAKA

- Carter, V., Cable, H. C., Underhill, B. A., Williams, J. & Hurd, H. (2003). Isolation of *Plasmodium berghei* ookinetes in culture using nycodenz density gradient columns and magnetic isolation. *Malaria Journal*, 2(1), 35.
- Chadajah, S., Labatjo, Y., Garjito, T. A., Wijaya, Y. & Udin, Y. (2006). Efektifitas diagnosis mikroskopis malaria di Puskesmas Donggala, Puskesmas Lembasada, dan Puskesmas Kulawi, Provinsi Sulawesi Tengah. *Jurnal Ekologi Kesehatan*, 5(1), 385-394.
- Groff, J. L. & Gropper, S. S. (2000). *Advanced Nutrition and Human Metabolism*. Wadsworth Thomson Learning, 3(10), 316-328.
- Harijanto, P. N. (2000). *Malaria: Epidemiologi, Patogenesis, manifestasi Klinis dan Penanganan*. Jakarta: EGC.
- Inocent, G., Gustave, L. L., Issa, S., Yolande, M., Bertrand, P. M. J., Richard, E. A. & Felicité, T. M. (2007). Influence of malaria on the serum levels of vitamin A, zinc and calcium of children in Douala-Cameroon. *African Journal of Biotechnology*, 6(7), 871- 876.
- Jason, J., Archibald, L. K., Nwanyanwu, O. C., Sowell, A. L., Buchanan, I., Larned, J., Bell, M., Kazembe, P. P., Dobbie, H. & Jarvis W. R. (2002). Vitamin A Levels and Immunity in Humans. *Clin Diagn Lab Immunol*, 9(3), 616-621.
- Mora, J. R., Iwata M. & Andrian U. H. (2008). Vitamin Effects On The Immune System: Vitamins A and D Take Centre Stage. *Immunology*, 8, 685- 698
- Papyrus, E. (2007). Aspek Imunitas Malaria. *Jurnal Kedokteran dan Kesehatan*, 13, 31-48.
- Sadikin, M., Jusman, S. W. A., Dhairyani, M. R. & Azizahwati. (1994). Vitamin A dan imunitas: peningkatan titer antibodi pada tikus yang disuntik dengan vitamin A. *Majalah Kedokteran Indonesia*, 44(12), 737-742.
- Villamor, E. & Fawzi W. W. (2005). Effects of Vitamin A Supplementation on Immune Responses and Correlation with Clinical Outcomes. *Clin Microbiol Rev*, 18(3), 446-464.
- Walther, M., Woodruff, J., Edele, F., Jeffries, D., Tongren, J. E., King, E., Andrews, L., Bejon, P., Gilbert, S. S., Souza, J. B. D., Sinden, R., Hill, A. V. S. & Riley E. M. (2006). Innate immune response to human malaria: heterogeneous cytokine response to bloodstage *Plasmodium falciparum* correlate with parasitological and clinical outcomes. *The Journal of Immunology*, 177, 5736-5745.
- Wijayanti, M. A., Soeripto, N., Supargiyono & Firi, L. E. (1997). Pengaruh Imunisasi Mencit dengan Parasit Stadium Eritrositik terhadap Infeksi

*Plasmodium berghei*. *Berkala Ilmu Kedokteran*,  
29(2), 53-59.  
Yuliawati, A. (2006). *Pengaruh Pemberian Likopen Tomat*

*Terhadap Parasitemia Plasmodium berghei Pada*  
*Mencit Strain Swiss*. Skripsi. Semarang: Univer-  
sitas Negeri Semarang.