



*Research Article*

**Pengaruh Pemberian Ekstrak Temulawak (*Curcuma Xanthorrhiza* Roxb.) Terhadap Level Nekrosis Pada Jaringan Lien Mencit Putih (*Mus Musculus L.*) Jantan Galur Balb/c yang Diinokulasi *Plasmodium berghei* ANKA**

Muhammad Reyhan Arsyah, Prawesty Diah Utami, Irmawati Dikman  
Fakultas Kedokteran Universitas Hang Tuah Surabaya

E-mail: [reyhanarsya313@gmail.com](mailto:reyhanarsya313@gmail.com)

## Abstract

**Background** : Malaria is a disease caused by the *Plasmodium*, transmitted by *Anopheles* mosquito and is a health problem in Indonesia. Further development to find new innovations in malaria treatment.

**Purpose** : to determine the effect of temulawak rhizome extract on the level of spleen necrosis of male mice inoculated with *Plasmodium berghei* ANKA.

**Methods** : a post-test only control group design, used five groups. First group a normal mice, 2<sup>nd</sup> group was inoculated with *Plasmodium berghei* ANKA and three treatment groups were inoculated with *Plasmodium berghei* ANKA and treated with temulawak extract with a dose of 150 mg/KgBB (3<sup>rd</sup> group), 100 mg/KgBB (4<sup>th</sup> group), and 50 mg/KgBB (5<sup>th</sup> group) for four day. On the fifth day observation of the level of spleen necrosis was examination by histopathological

**Result** : the administration of ginger rhizome extract has an influence on the level of necrosis of male mice (*Mus musculus L.*) BALB / c inoculated with *Plasmodium berghei* ANKA  $\alpha = 0,002$  ( $p < 0,05$ ), where the administration of temulawak extract can increase necrosis levels compared to the control group. This is probably due to the lack of temulawak extract dosage and lack of observation in this study.

**Conclusion** : extract *Curcuma xanthorrhiza* Roxb. Has an influence on the level of necrosis of male mice inoculated with *Plasmodium berghei* ANKA

**Keywords** : Malaria, curcuma (*Curcuma xanthorrhiza* Roxb.), Necrosis level, *Plasmodium berghei* ANKA

## Abstrak

**Latar Belakang** : Malaria adalah penyakit yang disebabkan *Plasmodium* dan ditularkan oleh nyamuk *Anopheles* dan menjadi masalah kesehatan di Indonesia. Perlu pengembangan untuk menemukan inovasi baru pengobatan malaria.

**Tujuan**: untuk mengetahui pengaruh ekstrak *Curcuma xanthorrhiza* Roxb. terhadap level nekrosis pada jaringan lien mencit jantan yang diinokulasi *Plasmodium berghei* ANKA.

**Metode** : *post-test only control group* yang menggunakan lima kelompok mencit. Kelompok 1 mencit normal, kelompok 2 mencit diinokulasi *Plasmodium berghei* ANKA dan kelompok perlakuan mencit yang diinokulasi *Plasmodium berghei* ANKA dan diterapi ekstrak temulawak (*Curcuma xanthorrhiza* Roxb.) dengan dosis 150mg/KgBB (kelompok 3), 100 mg/KgBB (kelompok 4), dan 50 mg/KgBB (kelompok 5) selama empat hari. Pada hari kelima dilakukan

pengamatan level nekrosis pada organ lien mencit dengan pemeriksaan histopatologi.

**Hasil** : Pemberian ekstrak rimpang temulawak mempunyai pengaruh signifikan terhadap level nekrosis mencit jantan galur BALB/c yang diinokulasi *Plasmodium berghei* ANKA  $\alpha = 0,002$  ( $p < 0,05$ ), dimana pemberian ekstrak temulawak dapat meningkatkan level nekrosis jika dibandingkan kelompok kontrol. Hal ini kemungkinan disebabkan kurangnya dosis ekstrak temulawak dan kurang lama pengamatan dalam penelitian ini.

**Kesimpulan** : ekstrak temulawak dapat meningkatkan level nekrosis pada organ lien mencit yang diinokulasi *Plasmodium berghei* ANKA.

**Kata Kunci** : *Malaria, temulawak (Curcuma xanthorrhiza Roxb.), level nekrosis, Plasmodium berghei ANKA*

## PENDAHULUAN

Malaria tetap menjadi beban penyakit infeksi tropis utama di Indonesia, terutama di sejumlah wilayah endemis di luar Pulau Jawa. Hasil Riset Kesehatan Dasar (Riskesdas) 2013 dipaparkan bahwa insidensi malaria menurut upaya diagnosisnya sebesar 0,35% atau 3,5 tiap 1.000 penduduk. Survei di tiga provinsi dengan angka kejadian malaria tertinggi ditemukan sesuai dengan hasil laporan rutin, yaitu Papua (6,1%), Papua Barat (4,5%), dan Nusa Tenggara Timur (2,6%). Sementara insidensi malaria berdasarkan diagnosis/gejala sebesar 1,9% atau 19 per 1.000 penduduk (Riskesdas, 2013).

Resistensi obat malaria merupakan daya pertahanan dari *Plasmodium spp.* untuk dapat terus hidup dalam tubuh manusia, berkembang biak dan menampakkan gejala sakit walaupun telah diberikan pengobatan secara tepat baik dengan dosis standar maupun dengan dosis yang lebih tinggi yang masih dapat ditoleransi oleh penderita. Dalam konteks malaria dikenal Multidrug resistant (MDR) yaitu resistensi terhadap lebih dari satu jenis obat antimalaria, yang sehari-hari dipakai dalam pengobatan malaria. MDR merupakan fenomena resistensi Plasmodium terhadap obat antimalaria serta perlu diperhatikan. Resistensi parasit Plasmodium falciparum terhadap obat-obatan merupakan masalah di daerah endemik. Di wilayah-wilayah endemik ini, peningkatan resistensi parasit terhadap obat-obatan yang ada merupakan salah satu penyebab tingginya angka morbiditas dan mortalitas akibat malaria (2). Penyebab resistensi terutama adalah karena adanya mutasi pada gen-gen dari Plasmodium (3). Ada tiga faktor yang mempengaruhi kecepatan terjadinya resistensi. Faktor tersebut adalah pertama: faktor operasional misalnya dosis subterapik, kepatuhan inang yang kurang, kedua: faktor farmakologik dan ketiga adalah faktor transmisi malaria, termasuk intensitas, drug pressure dan respon imun inang (4) (Simamora 2007).

Temulawak (*Curcuma xanthorrhiza Roxb*) adalah salah satu tumbuhan obat keluarga *Zingiberaceae* yang banyak tumbuh dan digunakan sebagai antioksidan

dalam rimpang temulawak adalah kurkumin, demetoksikurkumin dan bisdemetoksikurkumin (Masuda 1992). Penelitian Rao (1995) menyatakan bahwa kurkumin sebagai antioksidan lebih aktif dibanding dengan vitamin E dan beta karoten. Selain antioksidan, kurkumin juga mempunyai antimalaria, dimana pemberian ekstrak kurkumin dapat menurunkan level parasitemia. Rimpang temulawak juga memiliki kandungan antimikroba, anti bakteri, agen antioksidan, karsinogen, antiproliferasi (penghambatan siklus sel). Juga terdapat kandungan antiplasmodial, yakni dapat menekan serangan malaria (WHO 2016).

Berdasarkan uraian diatas, peneliti ingin mengetahui pengaruh pemberian ekstrak kurkuma terhadap gambaran histopatologis jaringan limpa pada mencit BALB/C yang diinokulasi *Plasmodium berghei* ANKA.

### **Metode Penelitian**

Penelitian ini menggunakan rancangan penelitian Posttest Only Randomized Control Group Design, digunakan 5 kelompok mencit (*Mus musculus* L.) jantan galur BALB/c dan dibagi menjadi kelompok sebagai berikut :

- I. Kelompok Mencit (*Mus musculus* L.) jantan galur BALB/c normal
- II. Kelompok Mencit (*Mus musculus* L.) jantan galur BALB/c diinokulasi *Plasmodium berghei*
- III. Kelompok Mencit (*Mus musculus* L.) jantan galur BALB/c yang terinfeksi P. berghei ANKA dan diberi ekstrak rimpang temulawak (*Curcuma xanthorrhiza* Roxb.) dosis 150mg/kgBB/hari selama 4 hari berturut-turut.
- IV. Kelompok Mencit (*Mus musculus* L.) jantan galur BALB/c yang terinfeksi P. berghei ANKA dan diberi ekstrak rimpang temulawak (*Curcuma xanthorrhiza* Roxb.) dosis 100mg/kgBB/hari selama 4 hari berturut-turut.
- V. Kelompok Mencit (*Mus musculus* L.) jantan galur BALB/c yang terinfeksi P. berghei ANKA dan diberi ekstrak rimpang temulawak (*Curcuma xanthorrhiza* Roxb.) dosis 50mg/kgBB/hari selama 4 hari berturut-turut.

Penelitian dilakukan di Institute of Tropical Disease Universitas Airlangga Surabaya mulai dari tahap persiapan hewan coba, pra perlakuan tahap perlakuan hingga terminasi hewan coba.

### **Pembuatan Ekstrak Rimpang *Curcuma xanthorrhiza* Roxb.**

Rimpang Temulawak yang masih segar dicuci bersih, kemudian dipotong-potong kecil, selanjutnya dikeringkan. Setelah kering potongan tersebut

dimasukkan ke dalam penggilingan dengan besar lubang untuk menyaring 0,75 mm.

Pembuatan sediaan ekstrak rimpang temulawak dilakukan dengan cara maserasi. Sebanyak 5 kg rimpang temulawak segar, dimaserasi dengan etanol 96% sebanyak 1L untuk mendapatkan ekstrak rimpang temulawak 500mg. Prendaman dilakukan selama 24 jam sambil sesekali diaduk. Ekstrak yang dihasilkan disaring dengan corong Buchner sehingga diperoleh filtratnya. Residu dimaserasi ulang dengan cara yang sama sebanyak empat kali. Ekstrak yang diperoleh dipekatkan dengan rotary evaporator sampai diperoleh ekstrak kental. Ekstrak dibiarkan dalam suhu ruang atau dipanaskan dalam pemanas suhu rendah agar sisa metanol bisa menguap sampai habis dan ekstrak menjadi pasta kering (Hutomo & Winarno, 2005)

### **Tahap Pra Perlakuan**

Darah mencit donor yang telah dihitung persen parasitemia mencapai > 20% dan diencerkan dengan pbs, diambil sebanyak 200 mikroliter untuk diinfeksi secara intraperitoneal ke semua kelompok mencit coba. Mencit yang sudah diinfeksi diberi tanda dan dimasukkan ke dalam kandang sesuai kelompok perlakuannya. Kemudian mencit dibiarkan sampai terjadi pertumbuhan parasit pada semua hewan coba dalam waktu  $\pm$  2 hari. Bila semua hewan coba sudah terbukti positif ada pertumbuhan parasitnya, maka semua kelompok hewan coba siap- diberi perlakuan uji (Soutwick, 2016).

### **Pembuatan Larutan Perlakuan**

Sebagai perlakuan digunakan larutan dari ekstrak temulawak. Pembuatan larutan dilakukan dengan cara mencampurkan ekstrak temulawak dengan aquades dan larutan Tween sebagai pelarut untuk diberikan pada kelompok perlakuan setiap hari dengan cara disondekan.

Pada penelitian ini menggunakan dosis *Curcuma xanthorriza* Roxb. 50 mg/kgBB mencit/hari, 100 mg/kgBB mencit/hari, dan 150 mg/kgBB mencit/hari. Dosis tersebut ditetapkan berdasarkan berdasarkan penelitian (WHO 2011) yang meneliti kasus serupa menggunakan dosis ekstrak temulawak 100 mg/kgBB dimana menyatakan bahwa semakin tinggi dosis yang diberikan efektifitas daya hambat parasitnya semakin tinggi.

Pada mencit dengan berat 19-29 mg (rata-rata 20 mg) dilakukan sonde sebanyak 0,2 ml karena sesuai kapasitas lambung mencit yang dikonversikan

dari berat badan mencit ( $\pm 1-2$  ml). Pemberian sonde ekstrak sebaiknya tidak melebihi 50% kapasitas lambung mencit untuk mencegah adanya reflux lambung pada mencit karena selain diberikan perlakuan mencit juga membutuhkan ruang untuk makanan dan minuman.

### **Pemeriksaan Level Nekrosis Jaringan Lien**

Pemeriksaan preparat histopatologi dilakukan dengan menilai kerusakan lien mencit yang digambarkan oleh degenerasi dan nekrosis dari masing-masing perlakuan. Pengamatan pada lima lapang pandang yang berbeda. Dimulai dari sudut kiri, kanan, bagian atas, bagian bawah dan bagian tengah dari preparat histopatologi lien dengan menggunakan mikroskop cahaya pembesaran 400 kali. Cara pemberian skor histopatologi lien adalah dengan menggunakan metode skoring dari Mordue, 2001 yang telah dimodifikasi yaitu dengan cara mengamati satu lapang pandang yang dibagi menjadi 4 bagian, jika satu bagian terdapat satu sel yang mengalami degenerasi atau nekrosis, maka bagian yang diamati tersebut diberi skor 1, jika degenerasi atau nekrosis yang terjadi pada dua bagian dari satu lapang pandang tersebut, maka bagian tersebut diberi skor 2, jika degenerasi atau nekrosis terjadi pada ketiga bagian dari satu lapang pandang tersebut, maka bagian tersebut diberi skor 3, jika pada keempat bagian tersebut terdapat degenerasi atau nekrosis, maka satu lapang pandang tersebut diberi skor 4. Penilaian tingkat kerusakan pada hepar dalam satu lapang pandang menggunakan metode skoring Mordue (2001) berdasarkan terjadinya degenerasi dan nekrosis.

**Tabel 1.** Skor penelitian derajat histopatologi sel lien (Mordue 2001)

Skor 0	Satu lapang pandang tidak dijumpai degenerasi dan nekrosis pada bagian yang diamati
Skor 1	Satu lapang pandang dijumpai 1-20% degenerasi dan nekrosis pada bagian yang diamati.
Skor 2	Satu lapang pandang dijumpai 21-50% degenerasi dan nekrosis pada bagian yang diamati.
Skor 3	Satu lapang pandang dijumpai 51-75% degenerasi dan nekrosis pada bagian yang diamati (kerusakan ringan).
Skor 4	Satu lapang pandang dijumpai lebih dari 75% degenerasi dan nekrosis pada bagian yang diamati (kerusakan berat)

## HASIL PENELITIAN

Penilaian skoring level nekrosis adalah sebagai berikut :

Adapun presentase parasitemia pada kelompok kontrol negatif adalah sebagai berikut:

**Tabel 2.** Level nekrosis kelompok hewan coba

Hewan Coba	K <sub>1</sub>	K <sub>2</sub>	K <sub>3</sub>	K <sub>4</sub>	K <sub>5</sub>
1	0	0	1	2	2
2	0	1	1	2	2
3	0	1	1	2	3
4	0	1	2	2	3
5	0	3	2	2	3
Rata-Rata	0	1,2	1,4	2	2,6
Standar Deviasi	0,00	1,14	0,547	0,00	0,547

Keterangan:

K1: kelompok kontrol negatif

K2: Kelompok yang diinokulasi

K3: Kelompok yang diinokulasi dan diberi ekstrak 150mg/bb/hari

K4: Kelompok yang diinokulasi dan diberi ekstrak 100mg/bb/hari

K5: Kelompok yang diinokulasi dan diberi ekstrak 50mg/bb/hari

Dari tabel diatas menunjukkan nilai rata – rata level nekrosis yang terendah pada kelompok yang tidak diinokulasi ( K1 ) adalah 0; nilai rata – rata kelompok yang diinokulasi dan mendapatkan ekstrak temulawak dosis 50 mg / Kg BB ( K5) menunjukkan level nekrosis yang tertinggi dibandingkan kelompok perlakuan lainnya.

### Analisis Level Nekrosis Antar Kelompok

Hasil dari uji Kruskal-Wallis digunakan untuk mengetahui apakah ada pengaruh pemberian ekstrak rimpang temulawak terhadap level nekrosis jaringan lien mencit putih jantan galur BALB/c yang diinokulasikan *Plasmodium berghei* Menunjukkan bahwa ada perbedaan pemberian ekstrak rimpang temulawak (*Curcuma xanthorrhiza* Roxb.) terhadap level nekrosis jaringan lien mencit putih (*Mus musculus* L.) jantan galur BALB/c yang diinokulasikan *Plasmodium berghei* ANKA antar kelompok.

### Hasil Uji *Mann-Whitney U*

**Tabel 3.** Hasil Uji *Mann-Whitney U*

Kelompok	K1	K2	K3	K4	K5
K1		0,018	0,005	0,003	0,005
K2			0,91	0,238	0,08
K3				0,050	0,20
K4					0,050

Dari tabel diatas menunjukkan bahwa uji post hoc Mann whitney U pada 2 kelompok adalah sebagai berikut :

1. Level nekrosis K1 (0) menunjukkan perbedaan yang signifikan dengan kelompok penelitian lainnya.
2. Level nekrosis K2 menunjukkan perbedaan yang tidak signifikan dengan K3;K4 dan K5, meskipun secara deskriptif ada perbedaan nilai rata – rata level nekrosisnya.
3. Level nekrosis K3 menunjukkan perbedaan yang tidak signifikan dengan K4 dan K5, meskipun secara deskriptif ada perbedaan nilai rata – rata level nekrosisnya.
4. Level nekrosis K4 menunjukkan perbedaan yang tidak signifikan dengan K5, meskipun secara deskriptif ada perbedaan nilai rata – rata level nekrosisnya.

## PEMBAHASAN

Dalam penelitian efek pemberian ekstrak rimpang temulawak (*Curcuma xanthoriza Roxb*) terhadap level nekrosis mencit (*Musmusculus*) galur BALB/c yang diinokulasi, *Plasmodium berghei* kali ini menggunakan 5 kelompok yaitu satu kelompok kontrol negatif, kontrol positif dan tiga kelompok perlakuan dengan total 25 ekor mencit.

Perhitungan level nekrosis lien bisa dilakukan pada penelitian malaria. Fungsi dari perhitungan nekrosis adalah untuk menentukan apakah hewan coba telah positif terinfeksi *Plasmodium berghei* selain itu juga untuk mengetahui level nekrosis lien pada masing-masing mencit. Level nekrosis lien adalah rasio Pengamatan pada lima lapang pandang yang berbeda. Dimulai dari sudut kiri, kanan, bagian atas, bagian bawah dan bagian tengah dari preparat histopatologi lien dengan menggunakan mikroskop cahaya pembesaran 400 kali yang terinfeksi P berghei. (Mordue, 2001).

Level nekrosis lien pada kelompok K5 menunjukkan adanya peningkatan prosentase level nekrosis yang cukup signifikan. Dengan level nekrosis tertinggi adalah 2,6 (K5). Sedangkan pada seluruh hewan coba perlakuan yang diberi aquadest (K2) berdasarkan tabel 5.2 didapatkan level nekrosis yang paling rendah yaitu dengan skor 1,2. Selanjutnya berdasarkan tabel 3 pada kelompok perlakuan K3 yang diberi ekstrak temulawak 150mg/kgBB didapatkan level nekrosis yaitu 1,4. Pada kelompok perlakuan perlakuan K4 yang diberi ekstrak temulawak 100mg/kgBB didapatkan level nekrosis yaitu 2. Pada kelompok perlakuan K5 dengan pemberian ekstrak temulawak 50mg/kgBB didapatkan level nekrosis tertinggi yaitu 2,6. Sehingga pemberian aquadest pada hewan coba memiliki level nekrosis terendah diikuti kelompok perlakuan yang diberi ekstrak rimpang temulawak 150mg/kgBB, 100mg/kgBB, sedangkan pemberian ekstrak rimpang temulawak 50mg/kgBB memiliki level nekrosis tertinggi.

Uji statistik yang digunakan adalah uji Kruskal Wallis untuk mengetahui apakah terdapat perbedaan ekstrak rimpang temulawak (*Curcuma xanthorrhiza Roxb*) terhadap level nekrosis mencit putih (*Mus musculus*) jantan galur BALB/c yang diinokulasi *Plasmodium berghei*. Pada penelitian kali ini menunjukkan nilai signifikansi (p) sebesar 0,000 sehingga p kurang dari  $\alpha$  ( $\alpha=0,5$ ) maka  $H_0$  ditolak. Artinya terdapat perbedaan pemberian ekstrak rimpang temulawak (*Curcuma xanthorrhiza Roxb*) terhadap level nekrosis lien mencit putih (*Mus musculus*) jantan galur BALB/c yang diinokulasi *Plasmodium berghei*) antar kelompok perlakuan.

Kemudian dilanjutkan dengan uji Mann whitney U sebagai post hoc untuk mengetahui level nekrosis lien pada kelompok mana yang berbeda dengan pemberian ekstrak rimpang temulawak (*Curcuma xanthorrhiza Roxb.*) pada mencit putih (*Mus musculus*) jantan galur BALB/c yang diinokulasi *Plasmodium berghei*.

Berdasarkan tabel 3, nilai Mann Whitney U yang membandingkan level nekrosis lien pada K1 menunjukkan perbedaan yang signifikan dengan kelompok penelitian lainnya. Level nekrosis K2 menunjukkan perbedaan yang tidak signifikan dengan K3;K4 dan K5, meskipun secara deskriptif level nekrosis K2 lebih rendah dibandingkan nilai rata – rata level nekrosis K3,K4, dan K5. Level nekrosis K3 menunjukkan perbedaan yang tidak signifikan dengan K4 dan K5, meskipun secara deskriptif lebih rendah dibandingkan nilai rata – rata level nekrosis dari K4 dan K5. Level nekrosis K4 menunjukkan perbedaan yang tidak signifikan dengan K5, meskipun secara deskriptif lebih rendah nilai rata – rata level nekrosis dari K5.

Berdasarkan pembahasan diatas dapat disimpulkan bahwa, pemberian ekstrak rimpang temulawak (*Curcuma xanthorrhiza Roxb.*) 50mg/kgBB memiliki



level nekrosis lien paling tinggi secara bermakna sedangkan pada K2 menunjukkan level nekrosis yang paling rendah secara bermakna pada mencit putih (*Mus musculus*) jantan galur BALB/c yang diinfeksi *Plasmodium berghei* dibandingkan kelompok perlakuan lainnya. Sedangkan pada kelompok perlakuan yang diberi ekstrak 150mg/Kg/BB memiliki level nekrosis yang lebih rendah dibanding kelompok perlakuan lain yang diberi ekstrak namun dengan dosis yang lebih rendah. Hal ini disebabkan karena proses pemulihan jaringan nekrosis memerlukan waktu yang lebih lama dari waktu penelitian yang hanya dalam 4 hari. Robin menjelaskan bahwa nekrosis merupakan kematian sel akibat cedera (jejas) yang bersifat *irreversible*. Ketika sel mengalami gangguan, maka sel akan berusaha beradaptasi dengan jalan hipertrofi, hiperplasia, atrofi, dan metaplasia supaya dapat mengembalikan keseimbangan tubuh. Namun, ketika sel tidak mampu untuk beradaptasi, sel tersebut akan mengalami jejas atau cedera. Jejas tersebut dapat kembali dalam keadaan normal, apabila penyebab jejas hilang (*reversible*). Tetapi ketika jejas tersebut berlangsung secara kontinu, maka akan terjadi jejas yang bersifat *irreversible* (tidak bisa kembali normal) dan selanjutnya akan terjadi kematian sel (Kumar; Cotran & Robbins, 2007).

## **KESIMPULAN DAN SARAN**

### **Kesimpulan**

Berdasarkan hasil penelitian ini dapat disimpulkan bahwa pemberian ekstrak rimpang temulawak (*Curcuma xanthorrhiza* Roxb.) mempunyai pengaruh terhadap level nekrosis mencit (*Mus musculus* L.) jantan galur BALB/c yang diinokulasi *Plasmodium berghei* ANKA  $\alpha = 0,002$  ( $p < 0,05$ )

### **Saran**

Perlu dilakukan penelitian lebih lanjut mengenai ekstrak rimpang temulawak (*Curcuma xanthorrhiza* Roxb.) terhadap nekrosis limpa dengan waktu penelitian yang lebih lama dan dosis yang lebih bervariasi sehingga memberikan hasil yang lebih signifikan terhadap level nekrosis pada jaringan lien..

## **DAFTAR PUSTAKA**

- Anonim. 2010. Epidemiologi Malaria. Materi Latihan Manajemen P2-Malaria Untuk Kasubsi Vektor Kabupaten. Jakarta: Subdit Malaria Depkes RI.
- Campbell. 2004. Biologi Edisi Kelima Jilid III. Jakarta: Erlangga.
- Departemen kesehatan RI. Pedoman Tatalaksana Kasus Malaria di Indonesia Jakarta. 2013:1-37.

- Killick-Kendrick, R. (2008) Taxonomy, Zoography and Evolution. In: Rodent Malaria (R. Killick-Kendrick and W. Peters, eds.) pp 1-52. Academic Press, London.
- Kumar, V., Cotran, R.S., dan Robbins S.L. 2007. Buku Ajar Patologi. Edisi 7; ali Bahasa, Brahm U, Pendt ;editor Bahasa Indonesia, Huriawati Hartanto, Nurwany Darmaniah, Nanda Wulandari.-ed.7-Jakarta: EGC
- Masuda T, Isobe J, Jitoe A, Naktani, Nobuji. 1992. Antioxidative curcuminoids from rhizomes of *Curcuma xanthorrhiza*. *Phytochemistry*. 31(10): 36453647.
- Mordue, D.G., F. Monroy, M.L Reginqa. 2001. Acute Toxoplasmosis Leads to Lethal overproduction of Th, cytokines. *J immunol*. 167:4574-4584
- Rao, MNA. 1995. Antioxidant properties of curcumin. International symposium on curcimin phannacochemistry (ISCP) Yogyakarta (ID) : Fakultas Farmasi Universitas Gajah Mada bekerjasama dengan The Departement of Pharmacochemistry Vrije Universiteit Amsterdam
- Simamora .2007. Jurnal Kedokteran Brawijaya, Vol. XXIII, No. 2, Agustus 2007 Korespondensi.; Biologi FMIPA Univ. Satya Wyata Mandala (USWIM) Nabire-Papua.
- Southwick, C. H.; Clark, L. H. (2016). "Aggressive behaviour and exploratory activity in fourteen mouse strains". *Am. Zool*. 6: 559.
- Widyawaruyanti A, Gunawan A, Nindatu M, Sjafruddin D, Dachlan YP, Kadota S, Zaini NC, 2007. Cycloheterophyllin, A new antimalarial agent inhibits in vitro growth of human parasite Plasmodium falciparum. Poster presentation, IOCD International Symposium, Surabaya, 9-11 April 2007
- WHO. 2005. World Malaria Report 2005.: Geneva. RBM/WHO/UNICEF.