

---

**IMUNOMODULATOR ZINC (ZN) TERHADAP PERTUMBUHAN PARASITEMIA  
PADA MENCIT BALB/C YANG DIINFEKSI *PLASMODIUM BERGHEI* ANKA**

***ZINC (ZN) IMMUNOMODULATOR AGAINST PARASITEMIA GROWTH IN BALB/C  
MICE INFECTED WITH PLASMODIUM BERGHEI ANKA***

---

**Info Artikel Diterima: 24 November 2025 Direvisi: 2 Desember 2025 Disetujui: 30 Desember 2025**

---

**Ni Nyoman Ariwidiani<sup>1</sup>, Rosnalia Widyan<sup>2</sup>, Wulan Ratia Ratulangi<sup>3</sup>**

<sup>1</sup>D4 Teknologi Laboratorium Medis, Universitas Bima Internasional MFH Mataram, NTB, Indonesia

<sup>2,3</sup>D3 Farmasi, Universitas Bima Internasional MFH Mataram, NTB, Indonesia  
(E-mail penulis korespondensi: [arhiwidhia13@gmail.com](mailto:arhiwidhia13@gmail.com))

**ABSTRAK**

**Latar Belakang :** Infeksi malaria merupakan penyakit dengan mortalitas yang signifikan, khususnya di daerah tropis dan subtropis. Pecahnya sel darah merah yang terinfeksi akan merangsang peran sistem imun, sel T CD4<sup>+</sup> akan melepaskan sitokin IFN- $\gamma$  yang berperan dalam merangsang aktivasi sel limfosit T CD8<sup>+</sup> yang berperan dalam mengontrol parasitemia. Zinc diketahui terlibat dalam pensinyalan sel T yang dapat meningkatkan ekspresi sitokin IFN- $\gamma$  yang berperan dalam eliminasi parasit.

**Metode :** 20 mencit jantan yang telah diinfeksi *plasmodium berghei* (*P. berghei*) ANKA yang dibagi menjadi 4 grup. Grup 1-2 berikan zinc sebagai terapi dengan konsentrasi 10mg/ml dengan dosis 50mg/kgBB dan 100mg/kgBB. Grup 3 merupakan negative control (NC) diberikan 0.5% sodium carboxymethyl cellulose (CMCNa). Grup 4 positif control yang diterapi dengan dihydroartemisinin-piperazine (DHP) dengan konsentrasi 187.2 mg/kgBB. Terapi diberikan selama 4 hari pengamatan dan parasitemia diamati setiap hari setelah 24 jam pemberian pertama hingga hari ke 4 setelah pemberian.

**Hasil :** hasil significant didapat pada analisis penghambatan parasitemia setelah pemberian zinc dihari ke 3 ( $p=0.027$ ) dan ke 4 ( $p=0.001$ ). berdasarkan hasil analisis menunjukkan bahwa zinc memiliki aktivitas anti malaria yang mampu menghambat pertumbuhan parasitemia pada mencit uji.

**Kesimpulan :** zinc sebagai antimalaria menunjukkan efektivitas dalam penurunan parasitemia pada mencit BALB/c yang terinfeksi *P. berghei* ANKA.

**Kata Kunci :** Malaria, *Plasmodium berghei* ANKA, Zinc, Imunomodulator

**ABSTRACT**

**Background:** Malaria infection is a disease with significant mortality, especially in tropical and subtropical areas. The rupture of infected red blood cells will stimulate the role of the immune system, CD4<sup>+</sup> T cells will release IFN- $\gamma$  cytokines that play a role in stimulating the activation of CD8<sup>+</sup> T lymphocytes, which play a role in controlling parasitemia. Zinc is known to be involved in T cell signaling that can increase the expression of IFN- $\gamma$  cytokines that play a role in parasite elimination.

**Methods:** 20 minutes after being infected with *P. berghei* ANKA, were divided into 4 groups. Group 1-2 were given zinc as therapy with a concentration of 10mg/ml with a dose of 50mg/kgBW and 100mg/kgBW. Group 3 was a negative control (NC) given 0.5% sodium carboxymethyl cellulose (CMCNa). Group 4 was a positive control treated with dihydroartemisinin-piperazine (DHP) with a concentration of 187.2 mg/kgBW. Therapy was given for 4 days of observation, and parasitemia was observed every day after 24 hours of the first administration until the 4th day after administration.

**Results:** Significant results were obtained in the parasitemia inhibition analysis after zinc administration on day 3 ( $p = 0.027$ ) and day 4 ( $p = 0.001$ ). Based on the results of the analysis, it was shown that zinc has anti-malarial activity that can inhibit the growth of parasitemia in test mice.

**Conclusion:** Zinc as an antimalarial showed effectiveness in reducing parasitemia in BALB/c mice infected with *P. berghei* ANKA.

**Keywords :** *Malaria, Plasmodium berghei ANKA, Zinc, Imunomodulator*

## PENDAHULUAN

Kasus malaria pada tahun 2020 diestimasikan sebanyak 627.000 kematian dan 241 juta kasus dengan 77% kasus kematian pada anak dibawah 5 tahun.<sup>1</sup> Penyebab infeksi malaria merupakan infeksi parasite yang termasuk dalam genus *Plasmodium* yang merupakan parasite intraseluler amoeboid yang mengakumulasi pigmen malaria (metabolit hemoglobin yang tidak larut).<sup>2</sup> Siklus hidup *Plasmodium* sangat kompleks dan bertempat pada 2 fase, fase seksual dan aseksual. Kondisi patologis malaria timbul pada tahap eritrositik dimana parasite bereplikasi dengan cepat dan menyebabkan tingginya sel darah merah terinfeksi parasite.<sup>3</sup>

Aktivasi system imun diinisiasi oleh pecahnya sel darah merah, mengaktifasi innate respon yang akan menginduksi respon adaptive. Respon imun adaptive diperankan oleh sel limfosit T CD4<sup>+</sup> dan sel T CD8<sup>+</sup>. Respon sel T CD4<sup>+</sup> terhadap antigen plasmodium ditandai dengan diproduksinya kadar IFN- $\gamma$  yang tinggi pada pasien dengan kondisi parasitemia berat.<sup>4</sup> IFN- $\gamma$  yang dihasilkan akan mengoptimalkan aktivitas sel T CD8<sup>+</sup>, sel B dan makrofag. IFN- $\gamma$  mempengaruhi transfer isotype pada sel B yang mengarah pada produksi antibody sitofilik yang mampu mengikat parasite bebas dan menghalagi invasi sel darah merah, memediasi eliminasi parasite melalui opsonisasi, dan mengikat permukaan sel darah merah yang terinfeksi dengan menginduksi fagositosis yang bergantung pada antibody.<sup>5</sup>

Imunokompetensi individu dipengaruhi nutrisi, terutama respon imun yang dimediasi sel, aktivitas fagositosis dan produksi sitokin maupun sintesis antibody.<sup>6</sup> Asupan nutrisi yang tidak memadai dan mencukupi dapat mempengaruhi fungsi dari imun system dan memungkinkan adanya radikal bebas yang tinggi yang dapat menyebabkan stress oksidatif.<sup>7</sup> Infeksi dan defisiensi nutrisi mempunyai hubungan yang kuat. Kebutuhan micronutrient berkontribusi terhadap aktivitas fagositosis dan aktivitas neutrophil dan makrofag.<sup>8</sup>

Pemanfaatan zinc sebagai micronutrient yang mampu berperan dalam

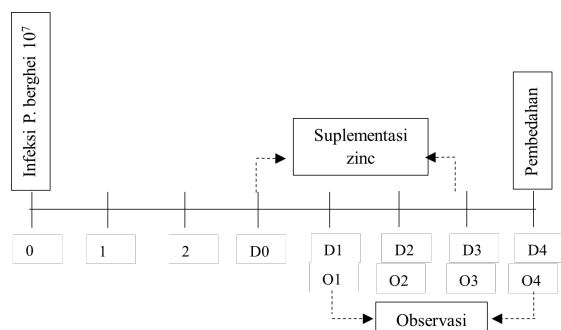
imunomodulator terhadap infeksi akan menjadi fokus dalam penelitian ini. Zinc berperan penting dalam modulasi system imun, termasuk peranan sebagai antiparasit. Zinc berperan dalam rekrutmen granulosit neutrophil dan proses kemotaxis yang mempengaruhi NK cells, phagositosis, dan CD4<sup>+</sup> dan CD8<sup>+</sup>. Defisiensi zinc berat berkaitan dengan peningkatan sitokin pro-inflamasi.<sup>9</sup> Penelitian ini bertujuan untuk menganalisa zinc sebagai imunomodulator yang dapat menekan pertumbuhan parasitemia pada mencit BALB/c yang diinfeksi *Plasmodium berghei* ANKA.

## METODE

Penelitian ini telah mendapatkan review oleh Ethical Committee of Universitas Airlangga Faculty of Dental Medicine sebagai mana telah di deskripsikan pada sertifikat etik dengan nomor: 015/HRECC.FOD/I/2020. Penelitian ini merupakan desain penelitian eksperimetal laboratorium dengan menggunakan rancangan penelitian *randomized post test only control group design*. perlakuan dalam penelitian ini menggunakan metode tes standar untuk uji kuratif.<sup>10</sup>

Penelitian ini menggunakan mencit strain BALB/c jantan dengan rentang usia 2-3 bulan, dengan berat 20-30g, yang dilakukan di laboratorium hewan departemen biokimia, universitas Airlangga, Surabaya. Hewan coba diaklimatisasi selama 7 hari. Hewan uji sebanyak 20 ekor dibagi menjadi 4 kelompok yang terdiri dari K<sub>1</sub>, K<sub>2</sub>, yang merupakan kelompok control dan P<sub>1</sub> dan P<sub>2</sub> yang merupakan kelompok uji. Konsentrasi larutan zinc sulfat yang digunakan adalah 1% (10mg/ml). Dosis uji yang digunakan dalam penelitian ini adalah 50mg/KgBB dan 10mg/KgBB. Dosis uji berdasarkan dosis konstan zinc dalam tubuh tikus adalah 30mg/kg dan konsentrasi tertinggi 100mg/kg dan jika berlebih zinc tidak akan terserap baik dalam tubuh tikus.<sup>11</sup> Isolasi beku dari *P. berghei* ANKA didiamkan dalam suhu ruang, yang kemudian di inokulasikan dalam 0.2 ml darah terinfeksi ke mencit donor secara intraperitoneal. Parasite di amati setiap hari

dalam preparate hapusan Giemsa. Ketika parasite telah mencapai 10-20%, mencit akan dikorbakan dan darah akan di kumpulkan melalui pengambilan di jantung sebagai darah parasite uji. Dua puluh ekor mencit Jantan BALB/c akan diinfeksi dengan 0.2 mL of darah yang mengandung  $1 \times 10^7$  sel darah yang mengandung parasite yang di peroleh dari mencit donor. Mencit dibagi dalam 4 kelompok yang terdiri dari kelompok 1 untuk control negative yang hanya diberikan larutan 0.5%CMCNa, kelompok 2 untuk control positif yang diberikan larutan obat antimalaria dari dihydroartemisinin-piperaquin (DHP) sebesar 187,2 mg/KgBB. Kelompok 3 untuk kelompok larutan uji dengan konsentrasi 50mg/KgBB dan kelompok 4 untuk kelompok larutan uji dengan konsentrasi 100mg/KgBB. Uji kuratif suplementasi zinc diberikan sesuai dengan metode Ryley dan Peters.<sup>12</sup>



**Gambar 1.** alur uji kuratif. Keterangan D0-D4 perlakuan uji kuratif pada setiap kelompok; O1-O4 pengamatan parasitemia pada setiap kelompok

Pemeriksaan parasitemia dilakukan dengan metode hapusan darah tipis yang diperoleh melalui vena ekor mencit pada setiap kelompok. Perhitungan parasite dilakukan setiap hari mulai dari D0 perlakuan hingga D4 perlakuan. Parasitemia dihitung berdasarkan rumus:

$$\text{Parasitemia} = \frac{\text{Eritrosit terinfeksi}}{1000 \text{ eritrosit}} \times 100\%$$

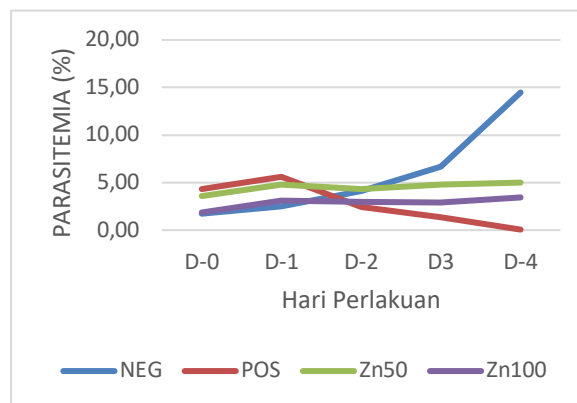
## HASIL

Pengamatan parasitemia dimulai sebelum D0 perlakuan hingga D4. Hasil pengamatan rata-rata parasitemia disajikan dalam bentuk tabel dan grafik hasil pengamatan parasitemia D0 sampai dengan D4.

**Tabel 1** rerata pengamatan parasitemia D-0 sampai dengan D-4

| Kelompok        | Hari Pengamatan |      |      |      |       |
|-----------------|-----------------|------|------|------|-------|
|                 | D-0             | D-1  | D-2  | D-3  | D-4   |
| Kontrol Negatif | 1.73            | 2.47 | 4.09 | 6.69 | 14.47 |
| Kontrol Positif | 4.33            | 5.61 | 2.45 | 1.39 | 0.06  |
| Zn 50 mg/kgBB   | 3.58            | 4.79 | 4.34 | 4.76 | 5.00  |
| Zn 100 mg/kgBB  | 1.86            | 3.11 | 2.97 | 2.91 | 3.44  |

Berdasarkan tabel 1 rerata pengamatan parasitemia D-0 sampai D-4 pada masing-masing kelompok uji dapat disimpulkan bahwa pertumbuhan parasite masih tetap terjadi pada setiap kelompok uji, kecuali pada kelompok kontrol positif yang diberikan DHP dengan dosis 187,2mg/kgBB. Pertumbuhan parasite tertinggi terjadi pada kelompok kontrol negative.



**Gambar 1** grafik pertumbuhan parasitemia D-0 sampai dengan D-4

Gambar 2 menunjukkan pertumbuhan parasitemia dalam bentuk grafik, berdasarkan grafik tersebut pertumbuhan parasite pada kelompok suplementasi zinc tetap terjadi pertumbuhan namun tidak secepat pertumbuhan parasite pada kelompok kontrol negative. Pada kelompok kontrol positif menunjukkan garis pertumbuhan parasite yang menurun pada D4. Pertumbuhan parasite pada kelompok kontrol negative menunjukkan peningkatan parasite yang cepat terutama pada D3-D4.

Uji efektifitas suplementasi zinc terhadap pertumbuhan parasitemia dilakukan dengan perhitungan persentase pertumbuhan

dan penghambatan parasitemia pada masing-masing kelompok uji. Persentase pertumbuhan parasitemia dilakukan dengan menghitung selisih pertumbuhan parasitemia perhari dan dibagi dengan banyaknya hari perlakuan. Sedangkan persentase penghambatan dihitung dengan membagi persen pertumbuhan parasite dengan persen pertumbuhan kelompok kontrol negative. Hasil perhitungan pertumbuhan dan penghambatan parasite disajikan pada tabel 2.

**Tabel 2 persen pertumbuhan dan persen penghambatan parasitemia pada setiap kelompok uji**

|                     | %<br>Pertumbuhan | %<br>Penghambatan |
|---------------------|------------------|-------------------|
| Kontrol Positif     | 0                | 100               |
| Kontrol Negatif     | 3.18             | 0                 |
| Zinc 50<br>mg/kgBB  | 0.35             | 86.17             |
| Zinc 100<br>mg/kgBB | 0.40             | 84.53             |

Berdasarkan tabel 2, persentase pertumbuhan parasitemia pada kelompok uji suplementasi zinc dosis 50mg/kgBB dan 100 mg/kgBB adalah 0.35% dan 0.40%. Hasil ini menunjukkan pertumbuhan parasitemia pada pemberian suplemen zinc masih mengalami pertumbuhan parasite dengan pertumbuhan yang lebih rendah dibandingkan dengan kelompok kontrol negative yaitu sebesar 3.18%. persentase penghambatan pada kelompok uji zinc dosis 50 mg/kgBB dan 100mg/kgBB adalah 86.17% dan 84.53%. berdasarkan hasil tersebut menunjukkan bahwa suplementasi zinc dapat memberikan daya hambat pada pertumbuhan parasite jika dibandingkan dengan persen hambat dari kontrol negative yaitu 0%.

Untuk mengetahui efektivitas dari suplementasi zinc dilakukan analisis uji beda untuk mengetahui perbedaan rerata antar kelompok uji. Hasil uji beda dilakukan dengan menggunakan metode *one-way Anova* dan *Kruskal wallis*. Hasil uji beda disajikan dalam tabel 3.

**Tabel 3 hasil uji analisis beda parasitemia**

| Data Hari | anova | kruskal wallis |
|-----------|-------|----------------|
| 1         | 0.437 |                |
| 2         |       | 0.667          |

|   |       |
|---|-------|
| 3 | 0.027 |
| 4 | 0.001 |

Berdasarkan hasil uji beda menunjukkan terjadi perbedaan signifikan pada pertumbuhan dan penghambatan parasitemia pada hari ke 3 ( $p>0.027$ ) dan hari ke 4 ( $p>0.001$ ). untuk mengetahui beda pada setiap kelompok dilakukan analisis lanjutan dengan metode *Tukey* dan *mann-whitney* pada setiap kelompok uji yang disajikan pada tabel 4.

**Tabel 4 analisis lanjutan parasitemia pada setiap kelompok uji**

|                | Nilai p hari ke- |       |       |       |
|----------------|------------------|-------|-------|-------|
|                | 1                | 2     | 3     | 4     |
| NEG dan POS    | 0.478            | 0.624 | 0.014 | 0.011 |
| NEG dan Zn50   | 0.89             | 0.806 | 0.624 | 0.014 |
| NEG dan Zn100  | 1                | 0.624 | 0.027 | 0.014 |
| POS dan Zn50   | 0.873            | 0.251 | 0.076 | 0.007 |
| POS dan Zn100  | 0.499            | 0.754 | 0.209 | 0.007 |
| Zn50 dan Zn100 | 0.904            | 0.251 | 0.117 | 0.175 |

Berdasarkan hasil analisis menunjukkan terdapat perbedaan tingkat parasitemia pada kelompok uji suplementasi zinc terhadap kontrol negative, perbedaan signifikan terjadi pada hari ke-4 ( $p>0.014$ ). berdasarkan hasil analisis uji beda dapat disimpulkan bahwa pemberian suplemen zinc memberikan efektivitas antimalaria pertumbuhan parasite pada mencit yang terinfeksi P berghei ANKA.

## PEMBAHASAN

Zinc memiliki peran yang luas diantaranya merupakan kofaktor lebih dari 200 enzim yang berfungsi mengkatalis metabolisme energi, karbohidrat dan lemak, degradasi dan sintesis protein, dan juga berperan penting dalam mensintesis asam nukleat. perubahan distribusi zinc merupakan bagian dari acute phase response pada keadaan infeksi yang berperan melalui metallothionein yang didistribusikan ke jaringan limfoid guna ekspresi gen dan proliferasi sel-sel limfoid. Zinc dibutuhkan untuk produksi IL-1, IL-2 dan IFN.<sup>13</sup> Defisiensi zinc (serum Zn <0.7 mg/L) dapat dikaitkan dengan peningkatan inflamasi.

Zinc memiliki sifat antiinflamasi, antioksidan, imunomodulasi dan antivirus. Aktivitas antiinflamasi zinc terjadi melalui penghambatan aktivitas pensinyalan *nuclear factor kappa B* (NF-κB) yang mengakibatkan penurunan produksi sitokin proinflamasi. Peran zinc dalam imunitas diperantarai sel, yaitu melalui pengendalian fungsi dan proliferasi neutrophil, *natural killer cells* (NK cells), makrofag, limfosit T dan B serta produksi sitokin.<sup>14</sup> Berdasarkan hasil uji beda pertumbuhan dan penghambatan parasitemia dapat disimpulkan bahwa suplementasi zinc dapat memberikan efek antimalaria dengan memodulasi respon imun efektor. Penelitian sebelumnya oleh Iribhogbe *et al* (2012) mengungkapkan bahwa suplemen zinc memiliki daya hambat yang serupa dengan aktivitas daya hambat dari vitamin A setelah 4 hari uji hambat.<sup>15</sup> Wu *et al* (2000) mengungkapkan bahwa peningkatan asupan zinc melalui suplementasi atau sebagainya dapat mengurangi morbiditas infeksi *P. falciparum* di daerah hiperendemis di Papua Nugini dan Gambia.<sup>16</sup> Suplementasi zinc berperan sebagai antiinflamasi yang menekan respon demam sehingga dapat menekan pertumbuhan parasite baik secara *in vitro* maupun *in vivo*.<sup>17</sup>

Parasit mampu memetabolisme hemoglobin host dan menjadikannya sebagai sumber asam amino dan untuk mengatur tekanan osmotik yang diperlukan untuk pertumbuhannya. Proses ini mengarah pada generasi spesies oksigen reaktif (ROS). Pertumbuhan yang cepat dari parasit secara bersamaan dapat meningkatkan produksi ROS sehingga menyebabkan ketidakseimbangan antara plasma oksidan dan sistem antioksidan dari host, yang dapat menghasilkan stress oksidatif<sup>18</sup>. Antioksidan oleh zinc mampu melindungi sel dari paparan radikal bebas yang dihasilkan oleh parasit sehingga mampu menurunkan angka apoptosis sel serta dapat meningkatkan respon sel-sel imun.<sup>19</sup>

## KESIMPULAN DAN SARAN

Pemberian zinc (Zn) sebagai imunomodulator menunjukkan efektivitas sebagai antimalaria dalam menurunkan parasitemia pada mencit BALB/c yang terinfeksi *P. berghei* ANKA. Hasil signifikan diperoleh pada analisis penghambatan parasitemia setelah pemberian zinc di hari ke 3

dan ke 4. Zinc berperan sebagai antiinflamasi, antioksidan, imunomodulator dan antivirus dengan menghambat aktivitas pensinyalan NF-κB yang mengakibatkan penurunan produksi proinflamasi.

## UCAPAN TERIMA KASIH

Ucapan terimakasih peneliti ucapkan kepada pihak-pihak terkait yang membantu dalam jalannya penelitian ini.

## DAFTAR PUSTAKA

1. WHO. World Malaria Report 2021 n.d.
2. Talapko J, Škrlec I, Alebić T, Jukić M, Včev A. Malaria: The past and the present. *Microorganisms* 2019;7. <https://doi.org/10.3390/microorganisms7060179>.
3. Dahlan YP. Sistem Imun Adaptive pada Malaria. In: Dahlan YP, Widodo ADW, Hidajat B, editors. *Imunologi Malaria*, Surabaya: Rumah Sakit Penyakit Tropik Infeksi Universitas Airlangga; 2013, p. 59–67.
4. de Jong SE, van Unen V, Manurung MD, Stam KA, Goeman JJ, Jochems SP, et al. Systems analysis and controlled malaria infection in Europeans and Africans elucidate naturally acquired immunity. *Nat Immunol* 2021;22:654–65. <https://doi.org/10.1038/s41590-021-00911-7>.
5. King T, Lamb T. Interferon-γ: The Jekyll and Hyde of Malaria. *PloS Pathog* 2015;11:8–13. <https://doi.org/10.1371/journal.ppat.1005118>.
6. Gammoh NZ, Rink L. Zinc in infection and inflammation. *Nutrients* 2017;9. <https://doi.org/10.3390/nu9060624>.
7. Costa BT da, Araújo GRL, da Silva Júnior RT, Santos LK de S, Lima de Souza Gonçalves V, Lima DBA, et al. Effects of nutrients on immunomodulation in patients with severe COVID-19: Current knowledge. *World J Crit Care Med* 2022;11:201–18. <https://doi.org/10.5492/wjccm.v11.i4.201>.

8. Pecora F, Persico F, Argentiero A, Neglia C, Esposito S. The role of micronutrients in support of the immune response against viral infections. *Nutrients* 2020;12:1–45. <https://doi.org/10.3390/nu12103198>.
9. Costa BT da, Araújo GRL, da Silva Júnior RT, Santos LK de S, Lima de Souza Gonçalves V, Lima DBA, et al. Effects of nutrients on immunomodulation in patients with severe COVID-19: Current knowledge. *World J Crit Care Med* 2022;11:201–18. <https://doi.org/10.5492/wjccm.v11.i4.201>.
10. Attemene SDD, Beourou S, Tuo K, Gnondjui AA, Konate A, Toure AO, et al. Antiplasmodial activity of two medicinal plants against clinical isolates of *Plasmodium falciparum* and *Plasmodium berghei* infected mice. *Journal of Parasitic Diseases* 2018;42:68–76. <https://doi.org/10.1007/s12639-017-0966-7>.
11. King JC, Shames DM, Woodhouse LR. Zinc and Health: Current Status and Future Directions Zinc Homeostasis in Humans 1. *American Society Clinical Nutrition* 2000:1360–6.
12. Longe AO, Campbell CA. in Vivo Anti-Plasmodial and in Vitro Antioxidant Activity of Ethanolic Leaf Extract of *Alstonia Boonie* ( *Ewe Ahun* ) and Its Effect on Some Biochemical Parameters in Swiss Albino Mice Infected With *Plasmodium Berghei* Nk 65. *Eur Sci J* 2014;10:68–82. <https://doi.org/10.7237/sjmb/207>.
13. Winaktu GJ. Peran Zinc pada Respons Imun. *J Kedokt Meditek* 2011;17.
14. Fatimah DS, Gozali D. REVIEW ARTIKEL: PERAN ZINK, VITAMIN C DAN D DALAM MENINGKATKAN IMUNITAS TUBUH. *Farmaka* 2021;19:40–8.
15. Iribhogbe OI, Agbaje EO, Oreagba IA, Aina OO, Ota AD. Therapeutic potential of selected micronutrients in malaria: An in vivo study in *plasmodium berghei* infected mice. *Biology and Medicine* 2012;4:193–201.
16. Wu LEE, Rare L, Bannon D, Tielsch JM, West KP, Alpers MP. THE INFLUENCE OF ZINC SUPPLEMENTATION ON MORBIDITY DUE TO *PLASMODIUM FALCIPARUM*: A RANDOMIZED TRIAL IN PRESCHOOL CHILDREN IN PAPUA NEW GUINEA 2000;62:663–9.
17. Aunpad R, Somsri S, Na-bangchang K, Udomsangpetch R, Mungthin M, Adisakwattana P. *Annals of Clinical Microbiology and Antimicrobials* The effect of mimicking febrile temperature and drug stress on malarial development 2009;11:1–11. <https://doi.org/10.1186/1476-0711-8-19>.
18. Isah MB, Ibrahim MA. The role of antioxidants treatment on the pathogenesis of malarial infections: A review. *Parasitol Res* 2014;113:801–9. <https://doi.org/10.1007/s00436-014-3804-1>.
19. Triajayanti A, Oktarlina RZ. Peran Antioksidan pada Buah Delima dan Buah Merah ( *Pandanus conoideus* ) terhadap Splenomegali pada Penderita Malaria The Role of Antioxidants in Pomegranates and Red Fruit ( *Pandanus conoideus* ) against Splenomegaly in Patients with Malaria 2017;7:94–100.