

## Pengaruh Pemberian Minyak Buah Merah (*Pandanus conoideus*) terhadap Aktivitas ALT dan AST pada Mencit yang Diinfeksi *Plasmodium berghei*

Dianti Sevina Salma Elmasri<sup>1</sup>, Jhons Fatriyadi Suwandi<sup>2</sup>,  
Syahrul Hamidi Nasution<sup>3</sup>, Betta Kurniawan<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Mahasiswa, Fakultas Kedokteran, Universitas Lampung

<sup>2</sup>Bagian Parasitologi dan Mikrobiologi, Fakultas Kedokteran, Universitas Lampung

<sup>3</sup>Bagian Histologi dan Patologi Anatomi, Fakultas Kedokteran, Universitas Lampung

### Abstrak

Malaria masih menjadi permasalahan kesehatan baik di Indonesia maupun dunia. Siklus hidup plasmodium yang melibatkan hepar menyebabkan aktivasi pertahanan host terhadap infeksi plasmodium. Keterlibatan fagosit seperti neutrofil dan makrofag akan menyebabkan terjadinya peningkatan *Reactive Nitrogen Species* dan *Reactive Nitrogen Species*. Hal ini mengakibatkan ketidakseimbangan antara aktivitas pengoksidasi dan antioksidan di dalam tubuh yang akhirnya memicu pembentukan radikal bebas. Minyak buah merah memiliki kandungan betakaroten yang mampu mencegah pembentukan radikal bebas hingga diharapkan mampu mengurangi kerusakan hepar. Penelitian ini menggunakan *Post Test Only Control Group Design* dengan minimal sampel mencit sebanyak 32 ekor. Teknik yang digunakan pada pengambilan sampel yakni *simple random sampling* dengan subjek yang telah memenuhi kriteria inklusi dan eksklusi. Metode yang digunakan adalah metode *4 days suppressive test*. Ditemukan adanya peningkatan aktivitas ALT dan AST pada setiap kelompok perlakuan. Hasil uji One-Way ANOVA aktivitas rerata ALT menghasilkan *p value* 0,074 dan aktivitas rerata AST menghasilkan *p value* 0,006. Ditemukan adanya peningkatan aktivitas ALT dan AST pada setiap kelompok perlakuan mencit yang diinfeksi *Plasmodium berghei* dan diberikan kombinasi klorokuin serta minyak buah merah. Terdapat perbedaan rerata aktivitas AST pada setiap kelompok perlakuan mencit yang diinfeksi *Plasmodium berghei* dan diberikan kombinasi klorokuin serta minyak buah merah, namun tidak terdapat perbedaan rerata aktivitas ALT.

**Kata kunci:** ALT, AST, Minyak Buah merah.

## The Effect of Red Fruit Oil (*Pandanus conoideus*) on ALT and AST Activity of The Mice That Infected by *Plasmodium berghei*

### Abstract

Malaria still becomes health problem in Indonesia and in the world. The plasmodium's life cycle that involve the liver causes the activation of the host defense to against the plasmodium infection. The involvement of phagocytes such as neutrophils and macrophages will cause an increase of *Reactive Nitrogen Species* and *Reactive Nitrogen Species*. It causes imbalance between oxidizing and antioxidant activities in the body which ultimately triggers the formation of free radicals. Red fruit oil has a content of beta-carotene which can prevent the formation of free radicals and is expected to reduce liver damage. This reaserch used *Post Test Only Control Group Design* with a minimum sample of 32 mice. It used simple random sampling technique with subjects according to the inclusion and exclusion criteria. The method used 4 days suppressive test method. There was an increase on ALT and AST activity in each treatment group. The result of One-Way ANOVA test was ALT's *p value* = 0.074 and AST's *p value* = 0.006. There was an increase on ALT and AST activity in each treatment group of mice that infected by *Plasmodium berghei* and given a combination of chloroquine and red fruit oil. There were mean differences on AST activity in each treatment group of mice infected by *Plasmodium berghei* and given a combination of chloroquine and red fruit oil, but there was no mean difference on ALT activity.

**Keywords:** ALT, AST, Red Fruit Oil

**Korespondensi:** Dianti Sevina Salma Elmasri, alamat Jl. Pangeran Mangkubumi Gg Bahagia nomor 34 Gunung Agung Langkapura Bandar Lampung, HP: 0897342005, e-mail: diantisevina@yahoo.com.

### Pendahuluan

*World Health Organization* (WHO) memperkirakan terdapat 216 juta kasus malaria terjadi di dunia pada tahun 2016 dengan angka kematian 445.000 kasus.<sup>1</sup> Hal ini menunjukkan apabila malaria masih menjadi permasalahan dunia. Indonesia merupakan Negara di kawasan Asia Tenggara dengan kasus malaria yang tinggi. Papua memiliki Nilai *Annual Paracite Incidence* (API)

tertinggi di tahun 2015, diikuti oleh Papua Barat, NTT, Maluku, Maluku Utara dan Lampung ada di urutan 12 dari seluruh provinsi di Indonesia.<sup>2</sup> Dinas Kesehatan Provinsi Lampung menyatakan pada tahun 2015 kasus malaria berjumlah 26.722 dengan angka kematian dua jiwa.<sup>3</sup>

Malaria merupakan suatu penyakit yang disebabkan oleh *Plasmodium sp* melalui gigitan nyamuk *Anopheles sp* sebagai vektor.<sup>4</sup>

Organ yang pertama terlibat dalam reproduksi parasit malaria adalah hati. Setelah digigit nyamuk Anopheles yang terinfeksi plasmodium, dalam beberapa menit sporozoit akan menginfeksi sel kupfer dan menyerang hati secara langsung.<sup>6</sup> Disfungsi hepar ditunjukkan dengan adanya peningkatan nilai *alanine aminotransferase* (ALT) dan *aspartate aminotransferase* (AST).<sup>7</sup>

Sebagai mekanisme pertahanan tuan rumah terhadap infeksi plasmodium keterlibatan fagosit seperti makrofag dan neutrofil akan aktif. Sayangnya, mekanisme ini akan menghasilkan sejumlah besar ROS (*reactive oxygen species*) dan RNS (*reactive nitrogen species*) sehingga menyebabkan ketidak seimbangan antara pengoksidasi dan antioksidan di dalam tubuh. yang memicu terjadinya stress oksidatif.<sup>8</sup> Beberapa penelitian telah meneliti kemampuan antioksidan dalam alternatif pengobatan malaria. Banyak bahan makanan, terutama buah-buahan, yang memiliki kadar antioksidan tinggi, contohnya adalah delima dan buah merah (*Pandanus conoideus*).<sup>9</sup>

Buah merah mengandung karetenoid yang mampu memadamkan singlet oksidasi dan kandungan antioksidan akan berikatan dengan radikal bebas, hasil ikatan ini tidak melenyapkan elektronnya tetapi akan menurunkan energi yang dimiliki sehingga tidak mampu menginduksi sel lainnya. Karetenoid juga mampu melindungi reseptor sel fagosit dari kerusakan auto oksidasi akibat dari terbentuknya radikal bebas. Buah ini dilansir dapat dijadikan sebagai obat untuk penyakit kanker dan malaria.<sup>10</sup>

Berdasarkan penjelasan di atas, maka perlu untuk dilakukan penelitian untuk mengetahui pengaruh pemberian minyak buah merah terhadap aktivitas ALT dan AST pada mencit yang diinfeksi *Plasmodium berghei*.

## Metode

Penelitian ini menggunakan rancangan *Post Test Only Control Group Design*.<sup>12</sup> Keseluruhan sampel digunakan pada

penelitian ini adalah 40 mencit yang terbagi kedalam 8 kelompok dimana setiap kelompoknya terdiri dari 4 mencit sesuai dengan perhitungan rumus frederer ditambah dengan 1 mencit sebagai cadangan sehingga berisi 5 sampel mencit di setiap kelompok.

Teknik pengambilan sampel dengan menggunakan *simple random sampling* dengan subjek yang telah memenuhi kriteria inklusi dan eklusi. Kriteria inklusi dalam penelitian ini antara lain: Mencit galur swiss, jantan, usia 8-12 minggu, berat badan 20-25 gram, kesehatan umum (bergerak aktif, rambut-rambut tidak kusam dan rontok). Kriteria eksklusi dalam penelitian ini antara lain: mati selama waktu dijalankannya penelitian, serta adanya penurunan berat badan lebih dari 10% selama masa adaptasi di dalam laboratorium.<sup>12</sup>

Buah merah yang digunakan didapatkan dalam bentuk minyak buah merah murni sehingga tidak memerlukan pengolahan kembali untuk pemakaiannya. Pemberian minyak buah merah akan dibedakan untuk setiap kelompok percobaan. Pemberian minyak buah merah terbagi dalam tiga dosis yang berbeda yaitu, 0,1, 0,2, dan 0,4 mL. Ketiga dosis tersebut mampu menurunkan angka parasitemia, kadar TNF- $\alpha$ , dan IFN- $\gamma$  pada tikus percobaan di penelitian sebelumnya.<sup>9</sup>

Penelitian ini menggunakan terapi kombinasi dari klorokuin dan minyak buah merah dengan dengan jumlah *Plasmodium berghei* yang sama pada saat diinfeksi. Dosis klorokuin untuk mencit yang diinfeksi dengan *Plasmodium berghei* adalah 0,05 mg/gr BB mencit.<sup>13</sup>

Setiap mencit diinfeksi *Plasmodium berghei* dengan dosis  $1 \times 10^7$  karena efektif menginfeksi dalam waktu sehari. Penginfeksian awal dilakukan di Laboratorium Badan Penelitian dan Pengembangan Kesehatan Republik Indonesia. Darah dari sampel mencit yang telah terinfeksi plasmodium akan diambil dan diinfeksi pada mencit lainnya yang belum terinfeksi.

**Tabel 1. Dosis pada Setiap Kelompok Perlakuan**

No	Nama Kelompok	Dosis
1	Kelompok kontrol	<i>Aquades</i>
2	Kelompok 1	0,05 mg/grBB (CQ)
3	Kelompok 2	0,1 cc (MBM)
4	Kelompok 3	0,2 cc (MBM)
5	Kelompok 4	0,4 cc (MBM)
6	Kelompok 5	0,1 cc (MBM) + 0,05 mg/grBB (CQ)
7	Kelompok 6	0,2 cc (MBM) + 0,05 mg/grBB (CQ)
8	Kelompok 7	0,4 cc (MBM) + 0,05 mg/grBB (CQ)

Perlakuan langsung diberikan tiga jam setelah dilakukannya penginfeksi terhadap mencit.<sup>15</sup> Metode yang digunakan adalah metode 4 *days suppressive test* menurut Peter.<sup>16</sup>

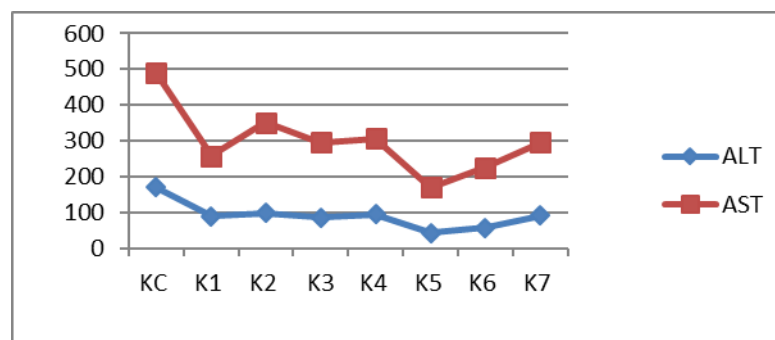
### Hasil

Hasil pemeriksaan aktivitas ALT dan AST menunjukkan apabila rerata aktivitas ALT jauh lebih rendah dibandingkan rerata aktivitas AST seperti yang ada di gambar 1. Kedua enzim ini meningkat melebihi nilai normal pada seluruh kelompok perlakuan. Hanya terdapat dua mencit dari kelompok perlakuan 0,01 cc minyak buah merah ditambah 0,05 mg/grBB klorokuin dan kelompok perlakuan 0,02 cc minyak buah merah ditambah 0,05 mg/grBB klorokuin yang pemberian aquades yaitu sebesar 169,25 IU/L ± 148,679.

Nilai rerata terendah diperoleh pada kelompok yang diberikan 0,1 cc minyak buah

merah ditambah dengan klorokuin 0,05 mg/grBB yaitu senilai 42,25 IU/L ± 37,117. Hasil pemeriksaan aktivitas ALT dan AST menunjukkan apabila rerata aktivitas ALT jauh lebih rendah dibandingkan rerata aktivitas AST. Kedua enzim ini meningkat melebihi nilai normal pada seluruh kelompok perlakuan. Hanya terdapat dua mencit dari kelompok perlakuan 0,01 cc minyak buah merah ditambah 0,05 mg/grBB klorokuin dan kelompok perlakuan 0,02 cc minyak buah merah ditambah 0,05 mg/grBB klorokuin yang memiliki nilai ALT normal yaitu 28 IU/L dan 39 IU/L.

Rerata aktivitas ALT tertinggi terjadi pada kelompok kontrol dengan perlakuan pemberian aquades yaitu sebesar 169,25 IU/L ± 148,679. Nilai rerata terendah diperoleh pada kelompok yang diberikan 0,1 cc minyak buah merah ditambah dengan klorokuin 0,05 mg/grBB yaitu senilai 42,25 IU/L ± 37,117.



**Gambar 1. Grafik Rerata ALT dan AST**

Rerata aktivitas AST melebihi nilai normal pada seluruh kelompok perlakuan. Sama halnya seperti rerata aktivitas ALT, kelompok kontrol yang diberi perlakuan menggunakan aquades memiliki rerata tertinggi, yaitu 489,50 IU/L ± 172,380. Kelompok yang diberi perlakuan menggunakan 0,1 cc minyak buah merah ditambah dengan klorokuin dosis 0,05

mg/grBB memiliki rerata aktivitas AST terendah senilai 170,25 IU/L ± 40,197.

Selanjutnya, seluruh data yang ada dilakukan uji normalitasnya menggunakan uji normalitas Shapiro-wilk karena sampel yang digunakan <50. Data yang tidak terdistribusi normal dilakukan normalitas hingga memenuhi syarat dilakukannya uji *One Way ANOVA*.<sup>18</sup>

Melalui hasil uji *One Way* ANOVA, diperoleh p pada pengaruh pemberian minyak buah merah terhadap aktivitas ALT mencit yang diinfeksi *Plasmodium berghei* masing masing adalah  $p > 0,05$  dengan  $p = 0.074$  dan hasil uji *One Way* ANOVA, diperoleh p pada pengaruh pemberian minyak buah merah terhadap aktivitas AST mencit yang diinfeksi *Plasmodium berghei* masing masing adalah  $p < 0,05$  dengan  $p = 0.006$ .

### Pembahasan

Berdasarkan hasil uji statistik *One Way* ANOVA terhadap aktivitas ALT tidak didapatkan hasil perbedaan rerata yang bermakna pada perlakuan yang diberikan. Nilai uji yang didapatkan yakni  $p > 0,05$  dengan nilai  $p = 0,074$ . Akan tetapi, tetap terjadi peningkatan rerata aktivitas ALT pada setiap kelompok perlakuan. Rerata yang dihasilkan pada kelompok kontrol hingga kelompok perlakuan 7 berturut-turut bernilai 169.25, 89.50, 99.00, 86.50, 94.50, 42.25, 56.25, 91.25 IU/L sedangkan literatur menyatakan apabila nilai normal aktivitas ALT kisaran 10-40 IU/L.<sup>19</sup>

Penelitian ini menggunakan *Plasmodium berghei* sebagai penginfeksi dikarenakan *Plasmodium berghei* memberikan gejala yang mirip dengan infeksi *Plasmodium falciparum*.<sup>20</sup> Perubahan parameter fisikokimia darah yang terinfeksi *Plasmodium falciparum* dapat dipengaruhi oleh tingkat endemisitas malaria, hemoglobinopati, status gizi, faktor demografi, dan tingkat kekebalan terhadap penyakit malaria.<sup>21</sup>

Infeksi sel hati oleh sporozoit dapat menyebabkan kongesti organ, penyumbatan sinusoidal, dan peradangan sel. Perubahan hepatosit ini dapat menyebabkan kebocoran enzim parenkim (transaminase) dan membranosa (alkalin fosfatase) dari hati ke sirkulasi. Peningkatan enzim hati AST, ALT, dan *Alkaline phosphatase* (ALP) yang diamati pada pasien yang terinfeksi malaria juga menunjukkan bahwa aktivitas enzim hati ini meningkat selaras dengan adanya peningkatan parasitemia.<sup>21</sup>

Sebagai mekanisme pertahanan tuan rumah terhadap infeksi plasmodium keterlibatan fagosit seperti neutrofil dan makrofag akan menyebabkan terjadinya peningkatan ROS dan RNS. Hal ini akan mengakibatkan ketidakseimbangan antara aktivitas pengoksidasi dan antioksidan yang

ada di dalam tubuh. Ketidak seimbangan ini yang nantinya memicu stres oksidatif pada sel host dan hal ini akan berujung pada kematian parasit dan kerusakan sel endotel.<sup>7</sup>

Siklus hidup plasmodium yang melibatkan hepar serta mekanisme pertahanan tuan rumah yang demikian mampu menimbulkan kerusakan pada sel-sel hepar. Aktivitas enzim *alanine aminotransferase* (ALT) menjadi indikator terhadap adanya kerusakan sel hepar karena sel tersebut merupakan sel penghasil enzim ALT dengan porsi terbanyak. Apabila terjadi kerusakan sel, enzim akan banyak keluar ke ruangan ekstraseluler dan masuk ke aliran darah sehingga mampu di deteksi apabila adanya peningkatan sebagai bukti dari kerusakan sel hepar.<sup>22</sup>

Nilai rerata aktivitas ALT yang melebihi nilai normal menunjukkan apabila adanya kerusakan yang terjadi pada sel hepar. Minyak buah merah (*Pandanus conoideus*) yang diberikan pada kelompok perlakuan diharapkan mampu menurunkan stress oksidatif karena buah ini dilansir memiliki kadar antioksidan tinggi yang diharapkan mampu menjadi pengobatan alternatif terhadap penyakit malaria dan kanker.<sup>9,10</sup>

Buah merah diketahui mengandung betakaroten dan tokoferol yang merupakan senyawa kaya antioksidan. Kedua senyawa ini dapat digunakan untuk pencegahan dan pengobatan kerusakan hepar akibat adanya ROS dalam perubahan patologi hepar. Betakaroten dan tokoferol memiliki kandungan gugus hidroksi atau polihidroksi yang mampu berperan sebagai hepatoprotektor.<sup>11</sup>

Meskipun tidak didapatkan hasil perbedaan rerata yang bermakna terhadap aktivitas ALT pada kelompok perlakuan, tetapi ada penurunan aktivitas ALT pada rerata kelompok yang diberikan minyak buah merah dengan dosis 0,2 cc, kelompok kombinasi pemberian minyak buah merah 0,1 cc ditambah klorokuin 0,05mg/gram BB, dan kelompok yang diberikan minyak buah merah 0,2 cc ditambah klorokuin 0,05 mg/gr BB yang jauh lebih rendah dibandingkan dengan kelompok yang diberikan klorokuin 0,05 mg/gram BB. Pada pemberian dosis minyak buah merah 0,2 cc menghasilkan penurunan aktivitas ALT yang jauh lebih rendah dari

pemberian minyak buah merah dosis 0,1 dan 0,4 cc.

Hal ini sesuai dengan penelitian sebelumnya yang menyatakan apabila dosis minyak buah merah yang optimal yaitu 0,2 cc untuk menurunkan parasitemia dan karatenoid yang merupakan salah satu kandungan di dalam minyak buah merah akan kehilangan efektivitas antioksidannya apabila diberikan pada dosis yang terlalu tinggi.<sup>9</sup> Penurunan parasitemia dan efek antioksidan dari minyak buah merah memberikan dampak terhadap aktivitas ALT dan AST. Kelompok yang diberikan terapi kombinasi minyak buah merah dan klorokuin menunjukkan apabila rerata aktivitas ALT yang paling rendah didapatkan dari pemberian minyak buah merah 0,1 cc dan klorokuin 0,05 mg/gr BB.

Aktivitas yang tertinggi setelahnya yaitu pemberian minyak buah merah 0,1 cc dan klorokuin 0,05 mg/gr BB dan yang paling tinggi adalah kelompok perlakuan yang diberikan minyak buah merah 0,4 cc dan klorokuin 0,05 mg/gr BB. Dosis 0,2 cc minyak buah merah menjadi dosis optimal yang digunakan pada penelitian sebelumnya dan pemberian minyak buah merah dalam dosis yang lebih tinggi akan menurunkan efektifitas karatenoid yaitu salah satu senyawa kandungannya.

Pemberian minyak buah merah pada dosis 0,1 cc dengan penambahan klorokuin 0,05 mg/grBB menghasilkan aktivitas rerata ALT yang jauh lebih rendah. Hal ini diduga selain dikarenakan efek klorokuin yang merupakan obat standar untuk malaria tubuh tetap memiliki kemampuan untuk melakukan mekanisme perlindungan melalui pembentukan antioksidan yang mencegah pembentukan oksidan, mengubah senyawa oksidan menjadi senyawa lain yang tidak toksik bagi tubuh dan memperbaiki kerusakan yang terjadi.<sup>23</sup>

Karoten yang terdapat pada buah merah mampu meredam aktivitas radikal bebas yang dihasilkan dari respon host terhadap parasit. Selain itu, karoten juga menghambat peroksidasi membran lipid sehingga cegah kerusakan membran sel dan mengurangi kerusakan jaringan sekitar. Tokoferol mampu memutuskan reaksi radikal bebas di jaringan dengan tekanan parsial oksigen yang tinggi seperti membran traktrus respiratorius dan retina juga memutus radikal bebas pada plasma.<sup>24</sup>

Tokoferol dapat mencegah kerusakan membran sel, menjaga stabilitas membran, dan cegah peroksidase lipid sehingga dapat mengurangi kerusakan jaringan akibat radikal bebas. Antioksidan eksogen lain seperti vitamin A, vitamin C, vitamin E, dan riboflavin dapat juga digunakan sebagai terapi adjuvan dalam pengobatan malaria. Antioksidan bekerja mempercepat kesembuhan, penurunan aktivitas radikal bebas dan peningkatan imunitas host.<sup>24</sup> Analisis aktivitas rerata AST menunjukkan bawah terdapat perbedaan rerata yang bermakna antara kelompok perlakuan. Nilai uji yang didapatkan yakni  $p < 0,05$  dengan nilai  $p = 0,006$ . Sama halnya seperti ALT, AST merupakan salah satu indikator adanya kerusakan di hati. Namun, AST tidak dapat secara spesifik menilai kerusakan organ hepar karena AST ditemukan pada hepar, jantung (otot jantung), otot rangka, ginjal, otak, dan merah sel-sel darah. Peningkatan AST terjadi pada penyakit yang dapat mempengaruhi organ-organ lain, seperti infark miokard, pankreatitis akut, anemia hemolitik akut, luka bakar parah, penyakit ginjal akut, penyakit muskuloskeletal, dan trauma.<sup>25</sup> Aktivitas rerata AST mulai dari kelompok kontrol hingga kelompok perlakuan 7 berturut-turut bernilai 489.50, 257.50, 351.50, 296.00, 306.75, 170.25, 226.25, 295.00 IU/L.

Aktivitas ini meningkat melebihi normal karena menurut literatur, nilai normal aktivitas AST yaitu 50-150 IU/L.<sup>19</sup> Melihat dari pemeriksaan aktivitas ALT yang melebihi normal telah dapat dipastikan apabila adanya kerusakan hepar sehingga akan terjadi peningkatan enzim AST secara bersamaan. Aktivitas AST biasanya meningkat sedikit di fase awal penyakit dan meningkat tajam pada fase akut. Aktivitas AST juga bergantung pada tingkat keparahan penyakit, tingkat kerusakan jaringan, serta dipengaruhi oleh derajat parasitemia.<sup>26</sup> Aktivitas ALT umumnya meningkat lebih tinggi daripada AST pada inflamasi hepatoseluler. Peningkatan AST yang jauh lebih tinggi daripada kadar ALT dapat terjadi pada nekrosis seluler yang melibatkan destruksi mitokondria.<sup>23</sup>

Peningkatan kadar AST pada infeksi *Plasmodium falcifarum* memiliki patogenitas khusus. Eritrosit yang terinfeksi akan mengalami sekuestrasi atau penyebaran eritrosit berparasit ke pembuluh kapiler tubuh

hingga mampu menimbulkan malaria berat. Karakteristik khas *Plasmodium falciparum* adalah sitoaderensi, di mana eritrosit yang terinfeksi parasit matur akan melekat pada sel endotel mikrovaskular.<sup>27</sup>

Ini menyebabkan terhambatnya eritrosit abnormal masuk ke limpa untuk dihancurkan. Tingginya konsentrasi eritrosit yang terinfeksi di sirkulasi darah serta respon host terhadap parasit ini yang akan menyebabkan manifestasi infeksi malaria berat seperti malaria serebral, *non cardiogenic pulmonary edema*, dan gagal ginjal.<sup>27</sup> Keterlibatan organ lain ini pula yang menyebabkan peningkatan AST melebihi normal.

### Simpulan

Terdapat perbedaan bermakna pada rerata aktivitas AST dan tidak terdapat perbedaan bermakna pada rerata aktivitas ALT untuk setiap kelompok perlakuan mencit yang diinfeksi *Plasmodium berghei* dan diberikan kombinasi klorokuin serta minyak buah merah.

### Daftar Pustaka

1. World Health Organization (WHO). World Malaria Report 2017. Geneva: WHO; 2017.
2. Kementerian Kesehatan Republik Indonesia. InfoDatin Malaria. Jakarta: Kemenkes RI; 2016.
3. Pemerintah Provinsi Lampung. Profil kesehatan provinsi lampung 2015. Bandar Lampung. Dinas Kesehatan Provinsi Lampung; 2016.
4. Liwan AS. Diagnosis dan penatalaksanaan malaria tanpa komplikasi pada anak. CDK. 2015; 42(6): 425-9.
5. Engwerda CR, Beattie L, Amante FH. The importance of the spleen in malaria. Trends Parasitol. 2005; 21(2): 75-80.
6. Darmawaty, Fitriani M, Ruland DP, Hardjoeno. Gambaran fungsi hati dan ginjal pada penderita malaria. Indonesian Journal of Clinical Pathology and Medical Laboratory. 2008;15.
7. Akrom, Endang D, Liesma Y. Black cumin seed oils hepatoprotector in decreasing sgpt and sgot activity and increasing p53 gene expression in sprague dawley rats induced by alloxan. International Journal of Public Health Science. 2015;4(3):1-5.
8. Percario S, Danilo RM, Bruno AQG, dkk. Oxidative stress in malaria. Int.J.Mol.sci. 2012;(13):16346-72
9. Tjahjani S, Khiong K. Potensi buah merah sebagai antioksidan dalam mengatasi malaria berghei pada mencit strain balb / c. Maj Kedokt Indon.2010; 60(12):571-5.
10. Palupi IA, Martosupono M. Buah merah potensi dan manfaatnya sebagai antioksidan. Jurnal Tumbuhan Obat Indonesia. 2009;42-8.
11. Nugraha AS, Ninisita SH, Rr SUS. Efek hepatoprotektif ekstrak buah merah (*pandanus conoideus lam*) pada hati mencit jantan galur swiss induksi dengan ccl 4. Jurnal Natur Indonesia. 2008;11(1):24-30.
12. Notoatmodjo S. Metodologi penelitian kesehatan revisi. Jakarta: Rineka Cipta; 2012.
13. Fitri E, Sarwono I, Rahmalia R. Kombinasi klorokuin dan n-acetyl cysteine menurunkan ekspresi inos tubulus proksimal ginjal mencit yang diinfeksi plasmodium berghei. Jurnal Kedokteran Brawijaya. 2011;26(4).
14. Suwandi JF, Wijayanti MA, Mustofa. Aktivitas antiplasmodium ekstrak daun sungkai (*peronema canescens*) in vivo. Bandar Lampung: Proseding hasil penelitian Universitas Lampung; 2009.
15. Mekonnen LB. In vivo antimalarial activity of the crude root and fruit extracts of croton macrostachyus (*euphorbiaceae*) against plasmodium berghei in mice. Journal of Traditional and Complementary Medicine. 2015;5(3):168-73.
16. Hafid A, Tyas M, Widyawaruyanti A. model terapi kombinasi ekstrak etanol 80% kulit batang cempedak (*artocarpus champeden spreng*) dan artesunat pada mencit terinfeksi parasit malaria. J Indon Med Assoc. 2011;61(4).
17. Rafika. Jurnal pengaruh ekstrak etanol dan ekstrak air kulit batang *artocarpus champeden spreng* terhadap kadar enzim sgpt dan sgot mencit. Bagian ilmu bahan alam fakultas farmasi. Universitas Airlangga. 2005.

18. Dahlan MS. Statistik untuk kedokteran dan kesehatan. Edisi ke-6. Jakarta: Epidemiologi Indonesia; 2016.
19. Hasan K, Tamanna M, Haque Md. Biochemical and histopatological profiling of wistar rat treated with Brassica napus as supplementary food. Food science and human wellness. 2018;(7):77-82.
20. Junaid, dkk. Pathogenesis of plasmodium berghei ANKA infection in the gerbil (*Meriones unguiculatus*) as an experimental model for severe malaria. EDP Sciences. 2017;24(38).
21. Salahy M, Shnawa B, Abed G, Mandour A, Ezzi A. Parasitaemia and its relation to hematological parameters and liver function among patients malaria in abs, hajjah, northwest yemen. Hindawi Publishing Corporation Interdisciplinary Perspectives on Infectious Diseases. 2016.
22. Kahar H. Pengaruh hemolisis terhadap kadar serum glutamate pyruvate transaminase (sgpt) sebagai salah satu parameter fungsi hati. The Journal of Muhammadiyah Medical Laboratory Technologist. 2017;1(2):38-46.
23. Sari H, Budirahardjo R, Sulistyani E. Kadar serum glutamat piruvat transaminase (sgpt) pada tikus wistar (*Rattus norvegicus*) jantan yang dipapar stresor rasa sakit berupa electrical foot shock selama 28 hari. E-jurnal Pustaka Kesehatan. 2015;3(2).
24. Armiyanti Y, Fitri L, Widjajanto E. Pengaruh pemberian minyak buah merah (*Pandanus conoideus*) terhadap stres oksidatif sel endotel yang dipapar dengan serum penderita malaria falciparum dan netrofil individu sehat. Jurnal Kedokteran Brawijaya. 2007;23(1).
25. Reza A, Banundari R. Perbedaan kadar sgot dan sgpt antara subjek dengan dan tanpa diabetes melitus. Jurnal Kedokteran Diponegoro. 2017;6(2).
26. Sariyanto I. Aktivitas sgot dan sgpt pada penderita malaria falciparum dan malaria vivax di puskesmas hanura kecamatan teluk pandan kabupaten pesawaran. Jurnal Analisis Kesehatan. 2018;7(1).
27. Rahmad, Endharti A, Fitri L. Efek pemberian artemisin dan minyak buah merah (*Pandanus conoideus*) terhadap produksi reactive oxygen intermediate sel makrofag peritoneum mencit diinfeksi malaria. Majalah Kesehatan. 2018;5(1).