

**REVIEW: TANAMAN HERBAL BERKHASIAH SEBAGAI OBAT
ANTIMALARIA**

Sinthiya Eka Wijayanti, Anis Yohana Chaerunissa

Fakultas Farmasi Universitas Padjadjaran

Jl. Raya Bandung Sumedang km 21 Jatinangor 45363

Sinthiyaew17@gmail.com

Diserahkan 17/07/2019, diterima 01/08/2019

ABSTRAK

Malaria adalah penyakit menular yang ditularkan oleh nyamuk pada manusia dan hewan lain yang disebabkan oleh protista (sejenis mikroorganisme) dari genus *Plasmodium*. Resistensi *Plasmodium falciparum* terhadap obat malaria semakin marak terutama pada obat malaria lini pertama seperti klorokuin dan sulfadoksin-pirimetamin. Tanaman herbal yang berkhasiat sebagai obat antimalarial memiliki aktivitas dari senyawa selain kuinon yang memiliki IC_{50} dengan kategori baik dan paling baik sehingga sangat berpotensi untuk dijadikan obat antimalarial. Dalam review ini telah disajikan 20 tanaman herbal berkhasiat antimalarial dengan berbagai kandungan.

Kata kunci: Malaria, antimalaria, tanaman herbal

ABSTRACT

Malaria is an infectious disease that is transmitted by mosquitoes to humans and other animals caused by protists (a type of microorganism) from the genus Plasmodium. Plasmodium falciparum resistance to malaria drugs is increasingly high in first-line malaria drugs such as chloroquine and sulfadoxine-pyrimethamine. Herbal plants that are efficacious as antimalarial drugs have activity from additives other than quinone which have IC_{50} with the best and best category so that it is very potential to be used for antimalarial drugs. In this review it contains 20 antimalarial herbs with various ingredients.

Keyword: Malaria, Antimalarial, Herbal plant

PENDAHULUAN

Dalam dunia kesehatan masih terdapat banyak permasalahan seperti pada penyakit malaria. Malaria merupakan penyakit parasitic disebabkan oleh parasit protozoa dari genus plasmodium. Pada

Negara tropic didunia khususnya seperti di Indonesia, malaria falciparum merupakan penyakit yang memiliki morbiditas dan mortalitas yang cukup tinggi. (WHO, 2010).

MALARIA

Malaria adalah penyakit menular yang ditularkan oleh nyamuk pada manusia dan hewan lain yang disebabkan oleh protista (sejenis mikroorganisme) dari genus *Plasmodium*. Ini dimulai dengan gigitan nyamuk betina yang terinfeksi, yang memperkenalkan protista melalui air liurnya ke dalam sistem peredaran darah, dan akhirnya ke hati tempat mereka dewasa dan bereproduksi. Penyakit ini menyebabkan gejala-gejala yang biasanya termasuk demam dan sakit kepala, yang dalam kasus-kasus parah dapat berkembang menjadi koma atau kematian. Malaria tersebar luas di daerah tropis dan subtropis di pita lebar di sekitar khatulistiwa, termasuk sebagian besar Afrika Sub-Sahara, Asia, dan Amerika (Ali, 2012).

Faktor Penyebab Malaria

Di antara parasit dari genus *Plasmodium*, empat spesies telah diidentifikasi yang dapat menyebabkan penyakit pada manusia:

- a) *Plasmodium falciparum*
- b) *Plasmodium vivax*
- c) *Plasmodium ovale*
- d) *Plasmodium malariae*
- e) *Plasmodium knowlesi*.

Host yang rentan:

- a) *Plasmodium* dapat bersifat patogen terhadap penguin, unggas domestik, bebek, kenari, elang, dan merpati, tetapi paling sering dibawa tanpa gejala oleh burung-burung penggerak.
- b) Manusia, reptil, dan mamalia lainnya, dan primata non-manusia.

Usia rentan: Mayoritas kasus (65%) terjadi pada anak di bawah 15 tahun.

Seks yang rentan: Wanita hamil juga sangat rentan: sekitar 125 juta wanita hamil berisiko terinfeksi setiap tahun. (Ali, 2012).

Patofisiologi Malaria

Malaria manusia dapat disebabkan oleh *Plasmodium falciparum*, *P. ovale*, *P. vivax* dan *P. malariae*, meskipun kelompok malaria yang disebabkan oleh spesies lompat *P. knowlesi* dari monyet ekor panjang ke manusia telah dideskripsikan di Asia Tenggara. Nyamuk *Anopheles* betina adalah vektor, menyuntikkan bentuk sporozoit parasit ketika mencari makanan darah. Setelah inokulasi, parasit bersembunyi dan bereplikasi di hati selama rata-rata 5,5 hari dalam *P. falciparum*, setelah itu 105 hingga 106 merozoit dilepaskan ke aliran darah. Pada malaria

yang disebabkan oleh *P. vivax* dan *P. ovale*, tetapi bukan *P. falciparum*, beberapa parasit tertinggal di hati; hipnozoit ini dapat menyebabkan kekambuhan penyakit lama setelah pengobatan infeksi tahap darah. Merozoit dengan cepat menginvasi eritrosit yang bersirkulasi, tempat siklus eritrosit parasit dimulai. Parasit mulai dari bentuk cincin kecil hingga pigmen yang mengandung trofozoit, yang disebut dengan schizont setelah pembelahan nukleus. Setelah 48 jam eritrosit pecah dan 6 hingga 36 merozoit dilepaskan, yang akan menyerang eritrosit yang lewat (Dondrop, 2005).

Resistensi Antimalaria

Dalam membatasi dan menekan kasus resistensi pada penyakit malaria dilakukan pembatasan dalam penggunaan obat antimalaria berdasarkan daerah dan sensitivitas *Plasmodium falciparum*, terutama pada obat-obat seperti klorokuin, sulfadoksin-pirimetamin, kina, primakuin dan beberapa antibiotika yang bersifat antimalarial (Harijanto, 2000). Resistensi plasmodium terhadap obat-obat malaria telah banyak dilaporkan, antara lain resistensi *Plasmodium falciparum* terhadap obat malaria golongan 4-aminokuinolin (klorokuin dan amodiakuin) untuk pertama

kali ditemukan pada tahun 1960 di Kolumbia dan Brazil, dan sekarang telah menyebar ke Asia Tenggara. Selain itu telah dilaporkan pula bahwa *P. falciparum* telah resisten terhadap kuinin di Thailand (Gandahusada, 1998).

Menurut tingginya angka kejadian dari penyakit malaria dengan penyebab utama berupa meningkatnya angka kejadian resistensi *P. falciparum* terhadap obat antimalaria. Seluruh provinsi di Indonesia hampir mengalami peningkatan kasus resistensi terhadap obat-obat antimalarial terutama untuk obat-obat yang digunakan sebagai lini pertama seperti klorokuin dan sulfadoksin-pirimetamin yang mana angka kejadian telah melebihi 25% sehingga obat-obat yang umum digunakan sebagai pengobatan lini pertama sudah tidak dapat digunakan sebagai pemilihan obat utama. (Harijanto, 2006). Kasus peningkatan resistensi obat antimalaria diakibatkan mutasi genetik yang terjadi secara alami pada parasite malaria yang memberikan nutrisi ataupun keuntungan sehingga parasite dapat bertahan hidup saat diobati dengan obat-obat antimalarial lini pertama terutama untuk obat-obat yang memiliki waktu paruh yang panjang lebih mudah menyebabkan resistensi (Olliaro, 2004).

METODE PENGUMPULAN DATA

Referensi data yang digunakan dalam jurnal ini tentang tanaman herbal yang telah diteliti memiliki signifikan untuk menjadi obat alternative dari antimalarial dari berbagai sumber internasional maupun nasional. Dalam proses pengumpulan data

yang digunakan dengan mencari secara langsung jurnal-jurnal acuan melalui website pencari jurnal online. Adapun jurnal-jurnal yang digunakan sebagai referensi yaitu digunakan jurnal dengan rentang 10 tahun terakhir yaitu 2009 – 2019. Jumlah studi yang digunakan sebagai referensi sebanyak 22 jurnal

Tabel 1. Tanaman Herbal Berkhasiat sebagai Obat Antimalaria

Nama Ilmiah	Nama Lokal (Indonesia)	Bagian tanaman yang digunakan	Kandungan antimalaria	Referensi
<i>Carica papaya</i> . LINN	Pepaya	Daun	Alkaloid karpain, caricaksantin, violaksantin, papain, saponin, flavonoida, politenol, dan saponin. IC ₅₀ 2,7821 µg/ml	(Rehena, 2010)
<i>Artocarpus camansi</i>	Kluwih	Daun	Triterpenoid, dengan dosis efektif 100 mg/kg BB	(Sucilestari, 2013)
<i>Cassia siamea</i> Lamk	Johar	Daun	Alkaloid, saponin, flavonoid, tanin, polifenol, kuinon, dan triterpenoid dengan prosen inhibisi 31,44%	(Fitriangingsih, 2010)
<i>Catharanthus roseus</i> (L.)G.Don	Tapak Dara	Daun	Alkaloid, saponin, flavonoid, polifenol, kuinon, dan triterpenoid dengan prosen inhibisi 24,84%	(Fitriangingsih, 2010)
<i>Elephantopus scaber</i> L	Tapak Liman	Daun	Saponin, tanin, polifenol dan kuinon dengan prosen inhibisi 20,67%	(Fitriangingsih, 2010)
<i>Swietenia macrophylla</i> King	Mahoni	Biji	Saponin dan flavonoid dengan prosen inhibisi 33,53%	(Fitriangingsih, 2010)
<i>Anamirta cocculus</i>	Talikuning	Batang	Alkaloid Kuartener seperti <i>beriberine</i> , <i>palmatine</i> , <i>magnoflorine</i> , dan <i>colum bamine</i>	(Muti'ah, 2010)
<i>Artemisia annua</i> L	Artemisia	Daun dan Bunga	Artemisin merupakan kandungan bahan aktif yang termasuk kedalam golongan terpenoid	(Gusmaini, 2007).
<i>Eupatorium odoratum</i> L.	Kirinyu Kopasanda	Daun	Flavonoid	(Tambaru, 2017)
<i>Wedelia Biflora</i>	Wedelia	Daun	Terpenoid	(Isa, 2014)
<i>Eucalyptus globulus</i>	Eukaliptus	Batang	Terpenoid dan flavonoid	(Hafid, 2016)

<i>Fraxinus griffithi</i>	Daun Pulen	Batang	Terpenoid dan flavonoid	(Hafid, 2016)
<i>Piper sulcatum</i>	Sirih	Daun	Terpenoid, flavonoid, minyak atsiri dan alkaloid	(Hafid, 2016)
<i>Peronema canescens</i>	Sungkai	Daun	Flavonoid, saponin, tanin, steroid, terpenoid, alkaloid, dan fenol	(Prasiwi, 2018)
<i>Momordica charantia</i>	Pare / Paria	Buah	Momordicin, momordin, quarantine, hydroxtrytamine, resins, saponins, alkaloids, flavonoids	(Ihwan, 2017).
<i>Piper betle</i> L.	Sirih	Daun	Antymicin, piperquine	(Ihwan, 2017).
<i>Tinospora crispa</i> (L) Miers	Brotowali	Akar dan Daun	Tinokrisposid, berberine, palmatine	(Ihwan, 2017).
<i>Tithonia diversifolia</i>	Kembang Bulan	Daun	Sesquiterpene lactone taginin C	(Alkandahri, 2017)
<i>Cordyline fruticosa</i>	Andong	Daun	Flavonoid, fenolik	(Towiyah, 2018)
<i>Picrasma javanica</i>	Ki Pahit	Kulit Batang	Alkaloid, flavonoid, tannin, saponin dan steroid/triterpenoid.	(Praptiwi, 2007)
<i>Schima wallichii</i>	Puspa	Daun	Kaemferol-3-O-ramnosida	(Barliana, 2012)
<i>Kalanchoe blossfeldiana</i> Poelln.	Cocor Bebek	Daun	Bufadienolida	(Hermanto, 2014)

Tanaman obat yang berkhasiat sebagai antimalarial yang dibahas dalam review ini sebanyak 23 tanaman yang bervariasi bagian tanaman yang digunakan yang terdiri dari daun, kulit, akar, buah, batang, biji maupun bunga serta beraneka ragam daerah asal tumbuhan. Selain kandungan senyawa yang digunakan sebagai petunjuk aktivitas antimalarial, beberapa sumber data juga melakukan pengujian IC₅₀, prosen inhibisi serta dosis efektif yang dapat digunakan sebagai obat antimalarial.

Pada tabel diatas merupakan data tanaman yang memiliki aktivitas sebagai obat antimalarial. *Carica papaya*. LINN atau daun papaya memiliki kandungan sebagai aktivitas antimalarial yaitu Alkaloid karpain, caricaksantin, violaksantin, papain, saponin, flavonoida, politenol, dan saponin. Ekstrak etanol dari daun papaya dipapar dengan *Plasmodium falciparum* strain G2300 selama waktu inkubasi 48 jam menunjukkan nilai IC₅₀ sebesar 2,78210µg/ml. pertumbuhan rata-rata pada konsentrasi 100µg/ml sebesar

0,29% jika dibanding dengan rata-rata kontrol negatif 5,83%, sedangkan hambatan rata-rata pada konsentrasi 100 µg/ml sebesar 95,12% dan konsentrasi terkecil 0,01 µg/ml sebesar 8,15% .Kandungan Flavonoid memiliki struktur yang berbeda dari kuinon ataupun alkaloid yang sering dijadikan kandungan bahan aktif dari antimalarial yang kemungkinan memiliki target obat yang berbeda.

Artocarpus camansi atau yang lebih dikenal dengan nama local kluwih. Pada daun kluwih dilakukan fraksinasi hingga didapatkan fraksi senyawa triterpenoid dengan menggunakan methanol. Kandungan triterpenoid memiliki aktivitas antimalarial terhadap *Plasmodium berghei* secara in vivo. Fraksi triterpenoid memiliki mekanisme kerja berupa penurunan persentase parasitemia berbeda signifikan dari waktu pemberian fraksi dan antar kelompok perlakuan ($P < 0,05$) yang berpengaruh terhadap perlakuan dosis 100 mg/kg BB selama 3 hari dari lama waktu pemberian.

Cassia siamea Lamk memiliki nama local yaitu johar yang digunakan daunnya sebagai tanaman obat berkhasiat antimalarial dengan kandungan alkaloid, saponin, flavonoid, tanin, polifenol, kuinon, dan triterpenoid. Selain itu terdapat tanaman tapak dara atau dengan nama ilmiah

Catharanthus roseus (L.)G.Don yang memiliki aktivitas sebagai antimalarial dengan kandungan alkaloid, saponin, flavonoid, polifenol, kuinon, dan triterpenoid. Daun Tapak Liman (*Elephantopus scaber L*) pun memiliki aktivitas antimalarial dengan kandungan Saponin, tanin, polifenol dan kuinon. Selain daun dapat digunakan sebagai bahan utama dalam penggunaan tanaman obat antimalarial yaitu bagian tanaman berupa biji pada tanaman *Swietenia macrophylla KING* atau lebih dikenal dengan nama local mahoni. Biji mahoni memiliki kandungan Saponin dan flavonoid. Adapun metabolit sekunder yang umum digunakan sebagai bahan bioaktif antimalarial diantaranya fenolik, kuinon, alkaloid dan terpen. Selain data kandungan senyawa yang menjadi bioaktif antimalarial dilakukan juga pengujian persentase parasitemia mencit berdasarkan jumlah eritrosit yang terdiri dari berparasit dan tidak berparasit dalam mikroskop. Pengujian pun dibagi menjadi 4 kelompok dari kelompok 0 (hari setelah 24 jam inokulasi parasite namun sebelum pemberian sediaan uji pertama) lalu kelompok ke-1 , kelompok ke-2, kelompok ke-3 dan kelompok ke-4 (berdasarkan hari setelah 24 jam pemberian uji 1, 2, 3, dan 4) hingga didapatkan prosen inhibisi dari ekstrak etanol dari biji mahoni, daun johar,

daun tapak dara dan akar tapak liman dengan prosen inhibisi dengan nilai sebesar 33,53%, 31,44%, 24,84% dan 20,67%.

Anamirta cocculus, atau lebih dikenal dengan nama lain talikuning yang memiliki kandungan alkaloid kuartener seperti *beriberine*, *palmatine*, *magnoflorine*, dan *columbamine* dan termasuk kedalam golongan senyawa quinolin sebagai bioaktif antimalarial yang digunakan berupa kulit batang dari talikuning. Adapun Mekanisme kerja dari senyawa quinolin adalah pencegahan pembentukan “*heme polimerase*” sehingga hemozoin dari parasite tidak terbentuk atau lebih dikenal dengan mekanisme *food vacuole*. Ekstrak kasar batang yang mengandung alkaloid kuartener akan menghambat pertumbuhan *Plasmodium berghei* dari kandungan nitrogen kuartener memblock transport intraseluler kolin. Kolin dibutuhkan dalam biosintesis phospholipid parasite untuk menutup berbagai *subcellular compartement* seperti sitosol.

Kirinyu Kopasanda merupakan keragaman jenis tumbuhan obat dari Sulawesi selatan dengan nama ilmiah *Eupatorium odoratum L.* memiliki kandungan flavonoid sebagai bioaktif antimalarial. Bagian tanaman yang digunakan sebagai obat antimalarial adalah

daun. Daun Kirinyu Kopasanda merupakan daun tunggal dengan warna hijau keunguan saat muda sedangkan menjadi hijau tua saat tua, berbentuk lanset, tepi bergerigi dan behadapan.

Wedelia Biflora merupakan nama ilmiah dari tanaman wedelia, daun wedelia dapat diekstrak dengan methanol sehingga dapat dilakukan penapisan berupa senyawa triterpenoid dari golongan terpen. Sedangkan dianalisis dengan GC-MS didapatkan 45 puncak senyawa dengan kelimpahan tertinggi sebesar 27,92% sebagai *kaur-16-en-18-oic-acid*. Pada konsentrasi nilai IC_{50} sebesar 39,952 mg/kgBB, daun wedelia dapat menghambat pertumbuhan *P.berghei* sebesar 50%.

Eucalyptus globulus (Eukaliptus) digunakan ekstrak batang dan *Fraxinus griffithi* (Daun pulen) pun digunakan ekstrak batang memiliki kandungan terpenoid dan flavonoid, sedangkan *Piper sulcatum* (Sirih) digunakan ekstrak daun sebagai obat herbal antimalarial yang sangat berpotensi dikarenakan selain memiliki kandungan terpenoid dan flavonoid, daun sirih juga memiliki kandungan minyak atsiri dan alkaloid. Kekuatan aktivitas ekstrak terhadap *P.falciparum 3D7 In Vitro* berdasarkan nilai IC_{50} 0,55; 0,33; dan 0,20.

Peronema canescens (daun sungkai) dengan kandungan flavonoid, saponin, tanin, steroid, terpenoid, alkaloid, dan fenol. Penghambatan pertumbuhan *P.berghei* dalam sel darah merah *Mus musculus* jantan dari fraksi etanol daun sungkai dengan dosis 0,084 gr/kgBB dengan prosen inhibisi 54,06% namun dapat dimurnikan terlebih dahulu agar dapat diketahui struktur dari senyawa yang berpotensi sebagai antimalarial.

***Momordica charantia* (Pare)** memiliki kandungan momordicin, momordin, quarantine, hydroxtrytamine, resins, saponins, alkaloids, flavonoids. ***Piper betle* L .(Sirih)** memiliki kandungan bioaktif antimalarial berupa antymicin dan piperazine, selain itu daun sirih jika dicampurkan dengan daun mianan, kuning telur, dan madu berkhasiat untuk penurunan tingkat parasitemia pada infeksi *P.berghei* pada tikus dan ***Tinospora crispa* (L) Miers (kembang bulan)** memiliki kandungan tinokrisposid, berberine, palmatine. Berberin adalah senyawa alkaloid quaternary yang mengandung nitrogen quaternary dalam strukturnya, yang telah diketahui memiliki aktivitas penghambatan terhadap pertumbuhan Plasmodium dengan

menghalangi transportasi intraseluler Colin. Colin diperlukan untuk biosintesis fosfolipid dalam pembentukan membran seluler parasit untuk menutupi vakuola parasitophorous, sitosol dan kompartemen subeluler lainnya yang akibatnya akan menghambat pembentukan parasit baru. Pemblokiran transportasi Colin telah digunakan sebagai salah satu strategi dalam mengobati malaria.

Tithonia diversifolia (kembang bulan) dengan kandungan berupa sesquiterpene lactone tagitinin C. Bagian tumbuhan yang digunakan sebagai obat antimalarial adalah bagian daun. Tagitinin merupakan senyawa dari golongan sesquiterpen laknon yang memiliki hubungan dengan aktivitas antimalarial berupa penghambatan polimerasi heme secara in vitro. Mekanisme kerjanya dengan heme yang toksik akan mengganggu enzim protease parasite dan kemudian merusak membrane selnya.

Cordyline fruticosa merupakan nama ilmiah dari tanaman andong. Daun andong berkhasiat sebagai obat antimalarial yang mengandung senyawa flavonoid dan fenolik. Pada fraksi etil asetat dan fraksi diklorometana memiliki nilai IC₅₀ paling baik dibandingkan dengan fraksi lainnya dengan

nilai masing-masing 7,67 µg/ml dan 1,03 µg/ml.

Picrasma javanica (Ki pahit) digunakan sebagai tanaman obat antimalarial dengan menggunakan bagian kulit batang yang memiliki kandungan Alkaloid, flavonoid, tannin, saponin dan steroid/triterpenoid. Dalam pengujian efektivitas dosis (ED₅₀) sebesar 110,09 mg/kgBB

Schima wallichii (Puspa) memiliki aktivitas antimalarial pada bagian daunnya dengan menggunakan fraksi etil asetat yang kemudian dilakukan identifikasi struktur senyawa dengan (IR, UV, NMR, dan LC-MS) adalah kaemferol-3-O-ramnosida yang dapat menghambat parasite hingga 54,3 % dalam waktu inkubasi 24 jam, 83,9 % pada inkubasi 48 jam, dan hingga 96 % pada inkubasi 72 jam bila dibandingkan dengan kontrol. *Kalanchoe blossfeldiana* Poelln atau dikenal dengan nama local cocor bebek memiliki khasiat antimalarial pada bagian daunnya dengan kandungan bufadienolida pada ekstrak etanol dengan konsentrasi hambat 50 (IC₅₀) sebesar 0,022 µg/ml.

KESIMPULAN

Terdapat banyak tanaman herbal berkhasiat sebagai antimalarial dengan berbagai kandungan dan memiliki nilai IC₅₀

serta prosen inhibisi yang baik sangat berpotensi sebagai alternatif obat akiba resistensi obat sintesis antimalaria

DAFTAR PUSTAKA

- Ali, Z.M.D. 2012. Malaria. Tersedia secara online di https://www.researchgate.net/publication/279200967_Malaria [diakses pada tanggal 25 Mei 2019]
- Alkandahri, Y.M., dan Subarnas, A. Kandungan Senyawa Kimia dan Aktivitas Farmakologi Ekstrak Daun Kembang Bulan (*Tithonia diversifolia* (Hemsley) A. Gray) sebagai Antimalaria. *FARMAKA*. Vol 15 (3) : 170 – 186
- Barliana, M., Diantini, A., Abdulah, R. 2012. Aktifitas Tanaman Asli Indonesia Puspa (*Schima wallichii*) sebagai Senyawa Antimalaria Baru. *Prosiding InSINAS*. : 242-245
- Dondorp, M.A. 2005. *Pathophysiology, Clinical Presentation and Treatment of Cerebral Malaria*. *Neurology Asia*. Vol 10 : 67-77
- Fitriangsih, S.P., Supriyatna., Diantini, A., Muis, A. 2010. Aktivitas Antiplasmodium Ekstrak Etanol Beberapa Tanaman Obat Terhadap Mencit yang Diinfeksi *Plasmodium berghei*. *Prosiding SNaPP*. : 1-13
- Gandahusada, S., Ilahude, H.H., dan Pribadi, W. 1998. *Parasitologi Kedokteran, Edisi Ketiga*. FKUI. Penerbit Gaya Baru. Jakarta. : 171-209.
- Gusmaini dan Nurhayati, H. 2007. Potensi Pengembangan Budidaya *Artemisia*

- annua* L. di Indonesia. *Jurnal Perpektif*. Vol 6(2) : 57-67
- Hafid, F.A, et al. 2016. Skrining Aktivitas Antimalaria Beberapa Tanaman Indonesia Hasil Eksplorasi Dari Hutan Raya Cangar, Batu-Malang, Jawa Timur. *Jurnal Farmasi dan Ilmu Kefarmasian Indonesia*. Vol. 3 (1) : 6- 11
- Harijanto P.N. 2006. *Buku Ajar Ilmu Penyakit Dalam*. Jakarta: PIP FKUI. : 1732-1744.
- Harijanto, PN. 2000. Gejala klinik Malaria Dalam Malaria, Epidemiologi, Patogenesis, Manifekstasi Klinis & Penanganan. *Buku Kedokteran EGC*. Jakarta.
- Hermanto, F., et al. 2014. Uji Aktivitas Antimalaria Ekstrak Etanol Daun Cococr Bebek (*Kalanchoe blossfeldiana* Poelln.) pada *Plasmodium falciparum* 3D7. *KARTIKA JURNAL ILMIAH FARMASI*. VOL 2 (2) : 54- 58
- Ihwan, S.H.A.K. 2017. *Antimalaria Herbal Plants in Kupang, Indonesia*. *Journal od Biology & Biology Education*. Vol 9 (1) : 95-104
- Isa, M. 2014. Identifikasi Kandungan Senyawa Kimia pada *Wedelia Biflora* dan Uji Bioaktivitasnya sebagai Antiplasmodium Berghei. *Jurnal Medika Veterinaria*. Vol 8 (1) : 51- 55
- Muti'ah, R., Enggar, L., Winarsih, S., Soemarko., Simamora, D. 2010. Kombinasi Ekstrak Batang Talikuning dan Artemisin sebagai Obat Antimalaria terhadap *Plasmodium berghei*. *Jurnal Kedokteran Brawijaya*. Vol 12 (1) : 8- 13
- Olliario P.L. dan Taylor W.R. 2004. *Developing Artemisin sed Drug Combinationsfor the Treatment of Drug ResistantFalciparum Malaria*. *Journal of Pstgraduate Medicine*. Vol. 50 : 40-44
- Praptiwi., Harapini, M., Chairul. 2007. Uji Aktivitas Antimalaria Secara In-Vivo Ekstrak Ki Pahit (*Picrasma javanica*) Pada Mencit Yang Diinfeksi *Plasmodium Berghei*. *BIODIVERSITAS*. Vol 8 (2) : 111 – 113
- Prasiwi, D., Sundaryono, A., Handayani, D. 2018. Aktivitas Fraksi Etanol Dari Ekstrak Daun *Peronema canescens* Terhadap Tingkat Pertumbuhan *Plasmodium berghei*. *ALOTROP Jurnal Pendidikan dan Ilmu Kimia*. Vol 2 (1) : 25-32
- Rehena, F.J. 2010. Uji Aktivitas Ekstrak Daun Pepaya (*Carica papaya*. LINN) sebagai Antimalaria *in vitro*. *Jurnal ILMU DASAR*. Vol 11(1) : 96-100
- Sucilestari, R., DJ, S.D., Bachtiar, I. 2013. Uji Aktivitas Ekstrak Daun Pepaya (*Carica papaya*. LINN) sebagai Antimalaria *in vitro*. *Jurnal NATURAL B*. Vol 2 (2) : 196-199
- Tambaru, E. 2017. Keragaman Jenis Tumbuhan Obat Indigenous Di Sulawesi Selatan. *Jurnal Ilmu Alam dan Lingkungan*. Vol 8 (15) : 7-13
- Towiyah., Widiyantoro, A., Destiarti, L. 2018. Karakterisasi Flavonoid dari Fraksi Etil Asetat Daun Tanaman Andong (*Cordyline fruticosa*) dan Aktivitasnya terhadap *Plasmodium falciparum*. *Jurnal Kimia Khatulistiwa*. Vol 7 (3) : 34-39

World Health Organisation. 2010. *The World Malaria Report*; World Health Organisation: Geneva, Switzerland.