

ISOLASI DAN KARAKTERISASI EKSTRAK KULIT JENGKOL (*Pithecellobium jiringa*) SEBAGAI INHIBITOR ENZIM PENYAKIT MALARIA *Plasmodium falciparum* MALATE QUINONE OXIDOREDUCTASE

Rhamal Amir¹⁾, Chaidir¹⁾, Aden Dhana Rizkita^{2*)}, Anis Herliyanti¹⁾

¹Fakultas Farmasi, Universitas Pancasila

²Program Studi Sarjana Farmasi, Sekolah Tinggi Ilmu Kesehatan Bogor Husada

*E-mail: adendhanarizkita@gmail.com

Received: 15-10-2021

Accepted: 20-06-2022

Published: 30-06-2022

INTISARI

Dalam rangka penemuan dan identifikasi senyawa aktif antimalaria, dilakukan isolasi terhadap ekstrak kulit jengkol dan uji aktivitas antimalaria. Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui senyawa aktif antimalaria dari ekstrak kulit jengkol yang berfungsi sebagai inhibitor enzim *Malate Quinone Oxidoreductase* (MQO). Pada penelitian ini dilakukan proses ekstraksi menggunakan pelarut metanol dengan metode maserasi. Hasil maserasi kemudian dipekatkan menggunakan *rotary evaporator* dengan tekanan rendah pada suhu 40-45°C sehingga diperoleh *Crude extract* (ekstrak kental) sebanyak 203 gram. Kemudian dilakukan fraksinasi cair-cair dengan empat jenis pelarut yaitu n-heksan, etil asetat, metanol, dan air sesuai dengan tingkat kepolarannya. Fraksi yang diperoleh masing masing sebanyak 400 ml yang kemudian dilakukan uji inhibisi enzim menggunakan metode penghambatan pembentukan enzim MQO. Fraksi yang memiliki aktivitas penghambatan tertinggi adalah fraksi etil asetat sebesar 80%. Dilakukan konfirmasi kembali dengan pemisahan yang sama menggunakan kromatografi kolom sehingga menghasilkan fraksi etil asetat yang terkonfirmasi untuk diidentifikasi menggunakan HPLC menghasilkan puncak senyawa yang tidak diketahui di waktu retensi 22 dan 23 menit. Hasil penelitian menunjukkan bahwa di dalam ekstrak kulit jengkol terdapat senyawa aktif yang bersifat sebagai inhibitor enzim MQO.

Kata kunci: antimalaria, HPLC, jengkol, *malate quinone oxidoreductase*

ABSTRACT

In order to discover and identify antimalarial active compounds, jengkol peel extract was isolated and tested for antimalarial activity. This study aims to determine the antimalarial active compound from jengkol peel extract which functions as an inhibitor of the Malate Quinone Oxidoreductase (MQO) enzyme. In this study, the extraction process was carried out using methanol as a solvent with the maceration method. The maceration results were then concentrated using a rotary evaporator with low pressure at a temperature of 40-45°C to obtain a Crude extract of 203 grams. Then liquid-liquid fractionation was carried out with four types of solvents, namely n-hexane, ethyl acetate, methanol, and water according to the level of polarity. Each fraction obtained was 400 ml which was then tested for enzyme inhibition using the MQO enzyme formation inhibition method. The fraction that had the highest inhibitory activity was the ethyl acetate fraction of 80%. Confirmation was done again with the same separation using column chromatography so as to produce the ethyl acetate fraction which was confirmed to be identified using HPLC producing peaks at retention times of 22 and 23 minutes. The results showed that in jengkol peel extract there were active compounds that acted as inhibitors of the MQO enzyme but further tests were needed to confirm these peak compounds.

Keywords: antimalarial, HPLC, jengkol, *malate quinone oxidoreductase*

*Rhamal Amir

Fakultas Farmasi, Universitas Pancasila

Jl. Raya Lenteng Agung No. 56-80 RT 01 RW 03 Srengseng Sawah, Jakarta Selatan 12640

rhamal.31@gmail.com

PENDAHULUAN

Malaria masih merupakan salah satu masalah kesehatan masyarakat yang dapat menyebabkan kematian terutama pada kelompok resiko tinggi, yaitu bayi, anak balita dan ibu hamil (Kementerian Kesehatan RI, 2011). Sejak tahun 1638 pengobatan malaria dilakukan secara tradisional oleh penduduk asli di Amerika Selatan dengan getah dari batang pohon *cinchona* yang lebih dikenal dengan nama kina. Pada tahun 1820 untuk pertama kali berhasil diisolasi senyawa aktif antimalaria dari tanaman kina tersebut dengan nama *quinine*. Senyawa ini telah menginspirasi para ahli untuk mensintesis analog antimalaria baru yang efek sampingnya sangat kecil seperti klorokuin (Syamsurizal, 2007).

Di Indonesia tanaman obat yang dapat dimanfaatkan dalam pengobatan tradisional antimalaria banyak tersebar di wilayah Indonesia. Tanaman obat yang memiliki efek antimalaria mudah diperoleh oleh masyarakat dan beberapa tanaman telah teruji secara ilmiah melalui beberapa penelitian dan umumnya dimanfaatkan oleh masyarakat lokal sebagai pengobatan tradisional antimalaria (Haryanto dkk., 2018). Seperti penelitian yang telah dilakukan oleh Rehena diketahui bahwa dari hasil pengujian *in vitro* ekstrak etanol daun pepaya aktif sebagai antimalaria. Dalam daun pepaya terkandung senyawa alkaloid, papain, saponin, flavonoid, polifenol, dan saponin (Rehena, 2010).

Salah satu tanaman yang banyak dikenal oleh masyarakat adalah kulit jengkol. Selama ini bagian tanaman tersebut tergolong limbah organik yang berserakan di pasar tradisional dan tidak memberikan nilai ekonomis. Penelitian sebelumnya yang dilakukan oleh Wartono tentang tanaman jengkol, peneliti mencoba menganalisis aktivitas antioksidan dalam kulit buah jengkol dan terbukti bahwa kulit tanaman tersebut memiliki kandungan fitokimia yaitu saponin, flavonoid, tanin, triterpenoid, alkaloid dan memiliki aktivitas antioksidan tergolong kategori kuat (Wartono dkk., 2021). Hal ini mendasari penelitian ini untuk membuktikan bahwa kulit jengkol memiliki sifat antimalaria karena kandungannya yang hampir sama dengan pepaya pada penelitian Rehena.

Penelitian lain yang belum dipublikasikan, uji dengan Lactate Dehydrogenase (LDH) *assay* dan Malate Quinone Oxydoreductase (MQO) *assay* pada ekstrak diklorometana kulit batang *A. sericicarpus* terhadap *Plasmodium falciparum* diperoleh hasil bahwa ekstrak diklorometana kulit batang *A. sericicarpus* aktif sebagai antimalaria dengan nilai IC₅₀ 2,11 µg/mL serta mampu menghambat aktivitas enzim MQO dengan nilai IC₅₀ 15,49 µg/mL. Malat kuinon oksidoreduktase *Plasmodium falciparum* (PfMQO) merupakan enzim yang terletak di bagian dalam mitokondria. Mitokondria merupakan organel yang terlibat dalam beberapa jalur metabolisme seluler yang penting untuk kelangsungan hidup parasit. PfMQO adalah target pengobatan antimalaria yang bekerja pada organel subseluler *Plasmodium* dengan target inhibisi pada siklus eritrositer (Isma, 2017). PfMQO merupakan enzim spesifik sebagai target obat di mitokondria *Plasmodium* karena tidak dimiliki manusia, selain itu PfMQO dilaporkan terlibat dalam jalur transpor elektron, siklus asam trikarboksilat dan siklus fumarat (Wang dkk., 2019). Enzim MQO berfungsi mengubah malat menjadi oksaloasetat. Hasil dari oksidasi malat menjadi oksaloasetat dalam siklus krebs adalah NADH dan H⁺. NADH dibutuhkan sel untuk menghasilkan ATP pada transpor elektron, sehingga jika obat antimalaria dapat menghambat enzim MQO maka hal ini akan mengakibatkan produksi energi untuk pertumbuhan parasit terganggu (Isma, 2017) (Lunev dkk., 2016).

Penelitian ini bertujuan untuk menguji aktivitas inhibisi fraksi aktif ekstrak kulit jengkol terhadap enzim PfMQO. Berdasarkan uraian di atas penelitian tentang bagian tanaman kulit jengkol yang ditujukan sebagai antimalaria perlu dilakukan dengan melakukan penelitian mengenai isolasi dan identifikasi senyawa bioaktif dari beberapa ekstrak kulit jengkol terhadap penghambatan pembentukan enzim MQO.

METODE PENELITIAN

Alat dan Bahan

Bahan yang digunakan dalam penelitian ini adalah kulit daging buah jengkol (*Pithecellobium jiringa*) yang diperoleh dari pusat pengembangan tanaman obat tradisional Karya Sari Jakarta Timur. Berbagai bahan lain yang digunakan adalah aquadest, aluminium foil (Klin pak), metanol *analytical grade* (Merck), n-heksan *analytical grade* (Merck), etil asetat (Merck), KCN (Merck), kloroform (Merck), silika gel (Merck), larutan penyemprot KLT (Merck), plat KLT (Merck), DCIP (Pudak), enzim PfMQO (abbexa), larutan buffer MQO (Merck), dimetil sulfoksida (DMSO) 100% (Merck) dan L-malate (Merck).

Alat yang digunakan dalam penelitian ini adalah alat-alat gelas, timbangan analitik (Shimadzu), *Rotary evaporator* (BUCHI Switzerland R-300), HPLC (BUCHI Switzerland R-300), Spectra Max (*form Japan*), 96 plate.

Pembuatan Ekstrak

Sebanyak 5 kg jengkol disortasi dengan cara memisahkan buah dan kulit jengkol. Kulit jengkol dihaluskan lalu dikeringkan dan didapat serbuk sebesar 203 gram. Serbuk yang digunakan dalam proses ekstraksi sebesar 100 gram. Serbuk dimaserasi dengan pelarut metanol teknis sebanyak 2000 ml. Hasilnya kemudian diuapkan selama 7 jam menggunakan evaporator temperatur rendah dan suhu 40-45°C sehingga diperoleh ekstrak kental metanol.

Optimasi Pelarut

Optimasi pelarut dilakukan untuk mengetahui pelarut yang cocok dalam memisahkan senyawa yang nantinya akan menjadi acuan untuk tahapan purifikasi. KLT digunakan untuk melihat jumlah senyawa serta tingkat kepolarannya (Mursiti dkk., 2017).

Fraksinasi

Fraksinasi dilakukan dengan menggunakan empat pelarut yang mewakili dari setiap tingkat kepolaran mulai dari n-heksan, etil asetat, metanol dan air. Fraksinasi dilakukan menggunakan corong pisah. Ekstrak kental metanol dilarutkan dengan 400 ml metanol, kemudian dimasukkan ke dalam corong pisah dan ditambahkan n-heksan sebanyak 400 ml dan dikocok, selanjutnya didiamkan hingga terdapat dua bagian larutan yang terpisah kemudian diambil dan diletakkan dalam wadah yang terpisah, langkah ini dilakukan sebanyak tiga kali pengulangan. Selanjutnya fraksi metanol dipisahkan kembali dan dilarutkan kembali dengan air sebanyak 400 ml dengan bantuan sonikator, kemudian dimasukkan ke dalam corong pisah dan ditambahkan etil asetat sebanyak 400 ml dan dikocok, didiamkan hingga terpisah dan setiap lapisan ditampung di wadah yang berbeda. Langkah ini diulangi sebanyak tiga kali, sehingga didapat 4 fraksi (n-heksan, etil asetat, metanol, dan air) yang akan dianalisis pada uji aktivitas terhadap enzim PfMQO.

Uji Aktivitas Antimalaria

Sampel hasil fraksinasi dimasukkan ke dalam 96 *well plate*, lalu ditambahkan pelarut dimetil sulfoksida (DMSO) 100% untuk mendapatkan larutan induk sebanyak 3 mg/ml, larutan induk di vortex. Larutan induk dimasukkan 0,4 µl dan 2 µl ke dalam 96 *well plate* (Rizal dkk., 2017). Selanjutnya sampel ditambahkan larutan *assay mix* yang terdiri dari 50 mM HEPES pH 7.5, 1 M KCN, 17 mM DCIP, 60 mM decylubiquinone, 4,1 µl PfMQO enzim. Proses pengukuran dilakukan dengan bantuan alat uji SPECTRA MAX. HEPES berfungsi sebagai buffer pH sehingga pH tidak akan bergeser, KCN berfungsi sebagai penghambat reaksi yang terjadi di kompleks IV mitokondria *Plasmodium falciparum*, DCIP digunakan sebagai indikator berwarna biru, warna biru pada DCIP akan hilang apabila ada elektron yang masuk. *Assay mix* selanjutnya ditambahkan campuran uji sebanyak 194.6 µl (untuk volume 0,4 µl) dan 193 µl (untuk volume 2 µl) lalu dicampurkan dengan baik. Campuran dimasukkan ke dalam instrumen SpectraMax® Multi-Mode Microplate Reader dengan suhu 37°C pada panjang gelombang 600 nm selama 5 menit. Kemudian ditambahkan 5 µl Malate dicampur dengan baik dan dimasukkan ke dalam instrumen kemudian aktivitas dicatat selama 10 menit. Jika tidak ada elektron yang masuk maka DCIP tidak tereduksi, sehingga larutan akan tetap berwarna biru. Apabila terdapat aktivitas inhibisi enzim PfMQO maka tidak terjadi reduksi DCIP sehingga DCIP akan tetap berwarna biru.

Purifikasi

Pemisahan senyawa yang terkandung di dalam fraksi-fraksi ekstrak kulit jengkol menggunakan metode kromatografi silika gel. Silika dimasukkan ke dalam kolom sambil diketuk-ketuk agar silika dapat memadat di dalam kolom. Diameter kolom yang digunakan adalah 1,5 cm dengan tinggi silika gel 15 cm dengan volume eluen 25 ml. Konsentrasi eluen atau fase gerak diatur serapat mungkin dalam perbandingannya pada awal pengaliran yakni selisih satu antara kloroform dan metanol dengan pengulangan sebanyak tiga kali dan ditampung dalam wadah yang berbeda. Seluruh sampel dari ekstrak kental yang didapatkan pada fraksi etil asetat digunakan dalam proses ini dengan jumlah silika gel (fase diam) yang digunakan sebanyak 25 ml. Selanjutnya dari setiap fraksi kolom ini dilakukan uji aktivitas lagi dengan metode yang sama sesuai standar uji *Bioassay PfmQO*.

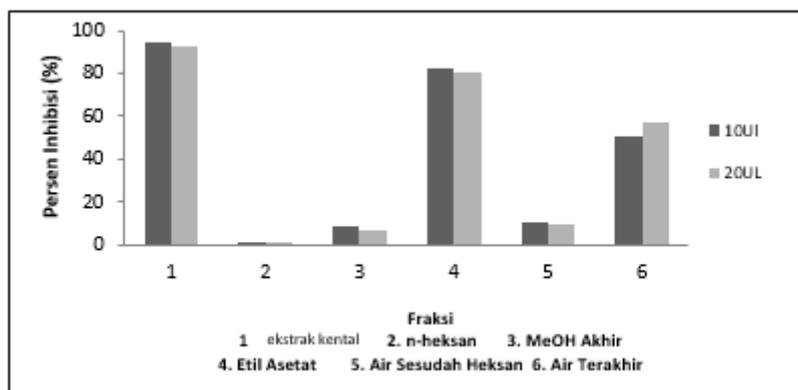
Fraksi yang mempunyai daya inhibisi di atas 50% selanjutnya diproses dengan menggunakan KLT plat KLT GF254. Setelah semua fraksi dilakukan analisis dengan bantuan KLT untuk melihat tingkat kepolaran dan jumlah senyawa yang sama dari setiap fraksi. Langkah selanjutnya yaitu dilakukan optimasi eluen dengan bantuan KLT untuk mencari pelarut yang mampu melakukan pemisahan yang paling baik. kemudian dilakukan lagi uji aktivitas dari fraksi yang sudah digabungkan dari subfraksi sebelumnya. Langkah selanjutnya dilakukan analisis menggunakan HPLC untuk melihat profil dari kromatogram senyawa (Rizkita dkk., 2021).

Pemisahan senyawa inhibitor dengan menggunakan kromatografi kolom Sephadex LH-20 untuk mendapatkan senyawa yang lebih murni dari kromatografi kolom pertama, perbedaannya terletak pada pemisahan yang lebih spesifik berdasarkan bobot molekul dari setiap senyawa yang ada di dalam fraksi. Sephadex LH-20 dilarutkan dengan metanol, kemudian dimasukkan ke dalam kolom kecil dan didiamkan selama 24 jam agar bisa digunakan dengan baik. Kemudian sampel dimasukkan ke permukaan kolom dengan hati-hati. Setelahnya kolom disambungkan dengan erlenmeyer yang berisi metanol menggunakan selang kecil, dan ujung dari kolom disambungkan dengan alat *Fraction Collector*. Alat diatur dengan 300 tetes untuk setiap tabung, proses ini dilakukan secara terus menerus sampai semua sampel habis melewati kolom.

HASIL DAN PEMBAHASAN

Ekstrak kental metanol yang diperoleh adalah 12,9379 gram. Kemudian dari ekstrak kental ini didapatkan bobot fraksi n-heksan, etil asetat, metanol dan air masing masing 2,7217 gram, 2,7117 gram, 4,9214 gram, dan 4,1571 gram. Dari hasil uji PfmQO semua fraksi, didapatkan fraksi yang mempunyai daya inhibisi paling baik adalah fraksi etil asetat karena memiliki daya hambat/kemampuan inhibisi di atas 50%. Proses inhibisi terjadi dengan menghambat kerja enzim PfmQO, sehingga penelitian ini kembali difokuskan ke fraksi etil asetat. Hasil uji aktivitas inhibisi enzim PfmQO dapat dilihat pada Gambar 1.

Semua fraksi ekstrak metanol kulit jengkol menunjukkan kemampuan menghambat enzim MQO. Hasil inhibisi yang melebihi 50% adalah fraksi ekstrak kental, fraksi etil asetat dan fraksi air terakhir. Kemudian fraksi yang memiliki hasil inhibisi di atas 50% dilakukan konfirmasi kemurnian menggunakan KLT. Pada hasil KLT belum terjadi pemisahan yang baik pada ketiga hasil tertinggi ini, mungkin karena masih terdapat banyak senyawa pada setiap fraksi. Oleh sebab itu dilakukan purifikasi lagi menggunakan kromatografi kolom pada fraksi etil asetat.



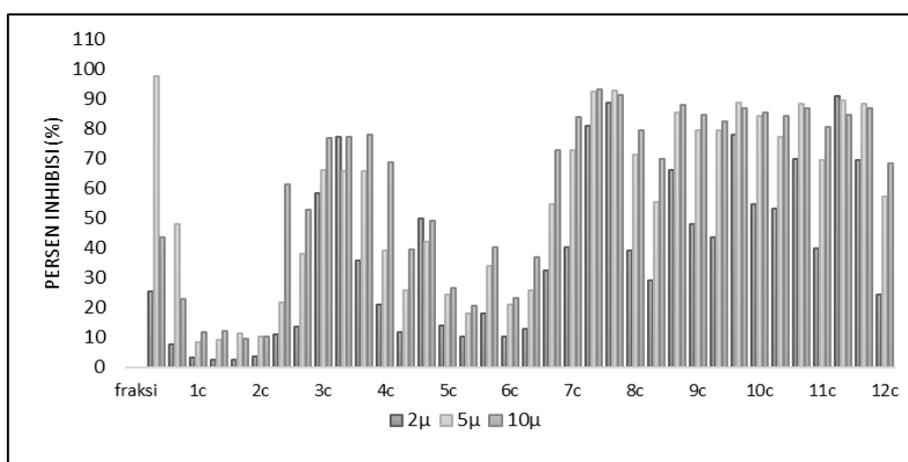
Gambar 1. Hasil uji aktivitas inhibisi enzim PfmQO

Seluruh sampel dari ekstrak kental yang didapatkan pada fraksi etil asetat digunakan dalam proses ini dengan jumlah silika gel (fase diam) yang digunakan sebanyak 25 ml. Perbandingan eluen kromatografi kolom silika gel dapat dilihat pada Tabel I.

Tabel I. Perbandingan eluen kromatografi kolom silika gel

Chloroform	Metanol	Kode Fraksi	Chloroform	Metanol	Kode Fraksi
100	0	1a,1b,1c	90	10	7a,7b,7c
99	1	2a,2b,2c	80	20	8a,8b,8c
98	2	3a,3b,3c	70	30	9a,9b,9c
97	3	4a,4b,4c	60	40	10a,10b,10c
96	4	5a,5b,5c	50	50	11a,11b,11c
95	5	6a,6b,6c	0	100	12a,12b,12c

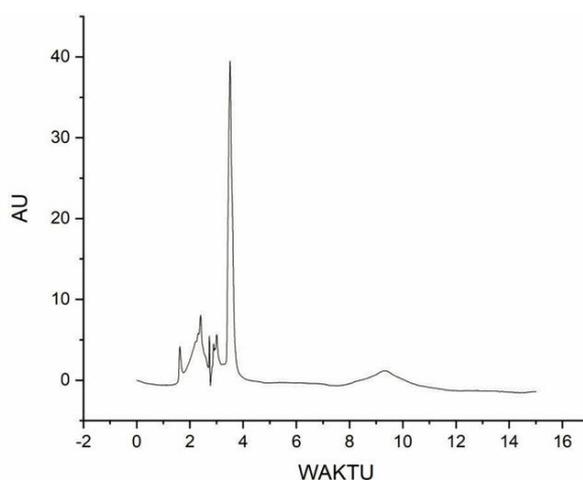
Selanjutnya dari setiap fraksi kolom ini dilakukan uji aktivitas kembali dengan metode yang sama di atas namun dibuat 3 variasi injeksi sampel, tiap sampel diinjeksi 3 variasi volume injeksi yaitu 2, 5, 10 µL sesuai standar uji *bioassay* PfmQO yang sudah divalidasi oleh Balai Bioteknologi BPPT kawasan PUSPIPTEK Tangerang Selatan. Hampir semua fraksi memiliki aktivitas inhibisi terhadap enzim MQO, namun lebih diprioritaskan adalah fraksi yang memiliki tingkat kepolaran yang kurang atau nonpolar.



Gambar 2. Hasil uji *bioassay* PfmQO dari ekstrak hasil kolom silika gel

Hal ini disebabkan senyawa polar dalam proses purifikasi yang lebih rumit dan membutuhkan waktu yang lama selain itu pada pembuatan sediaan obat, senyawa polar kurang direkomendasikan karena membutuhkan penanganan khusus dalam pembuatannya dari pada pembuatan sediaan obat dari senyawa aktif nonpolar. Hasil uji *bioassay* PfmQO dari ekstrak hasil kolom silika gel dapat dilihat pada Gambar 2.

Fraksi yang mempunyai daya inhibisi di atas 50% pada Gambar 2 adalah fraksi 3b, 4a, serta fraksi 9 sampai 12. Hasil ini sudah cukup menggambarkan bahwa hasil pemurnian fraksi etil asetat rata rata menunjukkan aktivitas inhibisi enzim PfmQO di atas 50% karena semakin tinggi persen inhibisi oleh ekstrak yang digunakan maka semakin rendah aktivitas enzim, begitu pula sebaliknya, semakin rendah persen inhibisi oleh ekstrak yang digunakan, maka semakin tinggi aktivitas enzimnya. Proses inhibisi terjadi dengan menghambat kerja enzim PfmQO. Hal ini sesuai dengan penelitian Endah dkk., 2018 yang menghasilkan efek antimalarial dengan menduga senyawa ubiquinone berikatan dengan Suksinat Dehidrogenase pada mamalia dengan menginhibisi enzim PfmQO dari fraksi ekstrak konsentrasi di atas 50%, sehingga cukup untuk mengkonfirmasi fraksi etil asetat ini untuk dikarakterisasi menggunakan HPLC untuk mendeteksi senyawa pada fraksi etil asetat. Selanjutnya dilakukan analisis menggunakan HPLC untuk melihat profil dari kromatogram senyawa yang ada pada fraksi etil asetat dengan gradien 5-10-100% MeCN + 0,1% PA dan menggunakan eluen air + 0,1% PA dan MeCN + 0,1% PA dengan kolom HPLC yaitu menggunakan kolom YMC ukuran 250 x 4,6 mm. I.D. S-10 μ m, 30 nm. Kromatogram HPLC fraksi etil asetat Kolom Silika Gel dapat dilihat pada Gambar 3.



Gambar 3. Kromatogram HPLC fraksi 3 kolom silika gel

Hasil kromatogram HPLC menunjukkan satu *peak* yang dominan dalam fraksi etil asetat pada panjang gelombang 254 nm. *Peak* ini berada pada waktu retensi 22 dan 23 menit sehingga dugaan kuat bahwa *peak* ini yang berperan aktif dalam menginhibisi enzim PfmQO. *Peak* yang berdekatan ini belum dapat dikonfirmasi sehingga untuk penelitian selanjutnya perlu dilakukan *spike* sampel untuk mengkonfirmasi *peak* yang menunjukkan aktivitas inhibitor enzim MQO. Selain *spike* sampel juga dapat dilakukan pemisahan lebih lanjut untuk lebih memurnikan senyawa yang menjadi target dengan menggunakan kolom Sephadex LH-20 atau dilakukan elusidasi struktur.

KESIMPULAN

Berdasarkan uji *bioassay* MQO terhadap sampel mulai dari ekstraksi awal, fraksinasi hingga purifikasi terdapat senyawa aktif pada fraksi etil asetat yang memiliki aktivitas inhibitor enzim Malate Quinone Oxireductase (MQO) namun *peak* pada hasil HPLC tersebut harus diuji lebih lanjut untuk mengkonfirmasi struktur maupun golongan senyawanya. Hasil HPLC tersebut menunjukkan terbentuknya puncak pada waktu retensi 22 dan 23 menit dengan senyawa yang

terpisah pada fraksi etil asetat pada saat melalui proses fraksinasi cair-cair. Hasil ini cukup untuk menunjukkan ekstrak kulit jengkol dengan pelarut etil asetat mampu menghambat aktivitas enzim MQO sebagai enzim penanda malaria.

UCAPAN TERIMA KASIH

Penulis mengucapkan terima kasih kepada Bapak dan Ibu Dosen Magister Fakultas Farmasi Universitas Pancasila atas bimbingan dan ilmu yang diberikan kepada penulis. Penulis juga mengucapkan terima kasih kepada ketua Prodi Farmasi STIKES Bogor Husada dan ketua STIKES Bogor Husada atas supportnya dalam penulisan artikel ini.

DAFTAR PUSTAKA

- Endah, D.H., Daniel, K.I., Keisuke, K., Yukiko, M., Russel, J.M., Wang, X., Mohamad, S., Erwahyuni, E.P., Danang, W., Marie, K., Eri, A., Yuichi, M., Nuki, B.N., Hiroyuki, S., Amila, P., Yohichi, W., Mihok, M., Kazuro, S., dan Kiyoshi, K., 2018, Biochemical Studies of Membrane bound Plasmodium falciparum mitochondrial L-Malate: quinone oxidoreductase, a potential drug target. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA)- Bioenergetics*, 1859(3), 191-200.
- Haryanto, D., Dalilah, D., Anwar, C., Prasasti, G.D., Handayani, D. dan Ghiffari, A., 2018, Investigasi resistensi Anopheles sp. terhadap insektisida piretroid dan kemungkinan terjadinya mutasi gen voltage gated sodium channel (VGSC), *Jurnal Entomologi Indonesia*, 15(3), 134–142.
- Isma, M. L., 2017, Uji Aktivitas Fraksi Aktif Ekstrak Kulit Batang *Garcinia dioica* Blume Terhadap Enzim Malate: *Quinone Oxidoreductase* dari *Plasmodium falciparum* (PfmQO). *Skripsi*, Universitas Negeri Syarif Hidayatullah, Jakarta.
- Kementerian Kesehatan RI, 2011, *Epidemiologi Malaria di Indonesia eds. Buletin Jendela Data Dan Informasi Kesehatan Epidemiologi Malaria Di Indonesia Dalam Kementerian Kesehatan RI Edisi 1*. Kementerian Kesehatan: Jakarta, 1–40.
- Lunev, S., Batista, F. A., Bosch, S. S., Wrenger, C., dan Groves, M. R., 2016, Identification and Validation of Novel Drug Targets for the Treatment of *Plasmodium falciparum* Malaria: New Insights, *Current Topics in Malaria*, 10–64.
- Mursiti, S., Rizkita, A.D dan Dewi, S.A., 2017, Uji Aktivitas Daun Wani, Iler, dan Mangga sebagai Antidiabetes menggunakan Metode Induksi Streptozotocin, Aloksan, dan TTGO, *Proceeding Seminar Nasional Kimia dan Pendidikan Kimia*, 3, 105-109
- Rehena, J.F., 2010. Uji Aktivitas Ekstrak Daun Pepaya (*Carica papaya*) sebagai Antimalaria in vitro In Vitro, *Jurnal Ilmu Dasar*, 11(1) : 96–100.
- Rizal, M., Yusransyah dan Stiani, S.N., 2017, Uji Aktivitas Antidiare Ekstrak Etanol 70% Kulit Buah Jengkol (*Archidendron pauciflorum* (Benth.) I.C.Nielsen) terhadap Mencit Jantan yang Diinduksi Oleum Ricini. *Jurnal Ilmiah Manuntung*, 2(2) : 131–136.
- Rizkita, A.D., Dewi, S.A., Wibowo, E.A.P., Maulana, I. 2021. Isolasi dan Identifikasi Saponin dari Ekstrak Leunca (*Solanium ningrum* L) secara Spektrofotometri Infra Merah. *Jurnal Ilmiah Sains*, 21 (2), 166-169.
- Syamsurizal, 2007, Pendekatan Baru Untuk Malaria, *Bio Trends Bulletin*, 2(2), 25-29.
- Wang, X., Miyazaki, Y., Inaoka, D. K., Hartuti, E. D., Watanabe, Y. I., Shiba, T., dan Kita, K., 2019, Identification of Plasmodium falciparum Mitochondial Malate: Quinone Oxidoreductase Inhibitors form the Pathogen Box, *Genes*, 10(6), 471.
- Wartono, Mazmir dan Aryani, F., 2021, Analisis Fitokimia Dan Aktivitas Antioksidan Pada Kulit Buah Jengkol (*Pithecellobium jiringga*), *Buletin Poltanesa*, 22(1), 80–85.