



Aktivitas Antimalaria Ekstrak *Sargassum Duplicatum* terhadap *Plasmodium Berghei* Strain ANKA Secara *in Vivo*

Distance B Maatita¹, Abdul M Ukratalo^{2*}, Dodikrisno E Manery³

^{1,3}Fakultas Kedokteran Universitas Pattimura Ambon, Indonesia

²Program Studi Biologi Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam Universitas Pattimura Ambon, Indonesia

Alamat: Jl. Ir. M. Putuhena, Kampus Unpatti, Poka-Ambon

Korespondensi penulis: *abdulalmusaad@gmail.com

Abstract. Malaria is a parasitic infection disease caused by *Plasmodium* and is a global health issue. The search for new antimalarial drugs from natural sources, such as plants, is ongoing to find effective alternatives. *Sargassum duplicatum*, a brown seaweed, has been known to possess various biological activities; however, its antimalarial potential has not been thoroughly explored. This study aims to evaluate the antimalarial activity of *S. duplicatum* extract against *Plasmodium berghei* strain ANKA *in vivo* in mice. This is an experimental study. A total of 16 mice were divided into 4 groups: a positive control group and groups infected with *P. berghei* and treated with *S. duplicatum* extract at doses of 10, 100, and 200 mg/g body weight. Antimalarial activity was measured based on parasitemia levels, percent inhibition, and ED₅₀ values. Parasitemia measurements were taken from day 0 to day 6 after treatment. The results showed that *S. duplicatum* extract inhibited the growth of *P. berghei* with parasitemia inhibition percentages of 65.32% at a dose of 10 mg/g body weight, 65.92% at a dose of 100 mg/g body weight, and 86.61% at a dose of 200 mg/g body weight. The ED₅₀ value of *S. duplicatum* extract was 2.770 mg/kg body weight in mice. The low ED₅₀ value indicates the extract's potential as a promising antimalarial drug candidate.

Keywords: Antimalarial, ED₅₀, Parasitemia. *P. Berghei*, *S. Duplicatum*

Abstrak. Malaria adalah penyakit infeksi parasit yang disebabkan oleh *Plasmodium* dan merupakan masalah kesehatan global. Pencarian obat antimalaria baru dari sumber alami, seperti tanaman, terus dilakukan untuk menemukan alternatif yang efektif. *Sargassum duplicatum*, alga coklat laut, telah dikenal memiliki berbagai aktivitas biologis, namun potensi antimalaria-nya masih belum dieksplorasi secara menyeluruh. Penelitian ini bertujuan untuk mengevaluasi aktivitas antimalaria dari ekstrak *S. duplicatum* terhadap *Plasmodium berghei* strain ANKA secara *in vivo* pada mencit. Penelitian ini merupakan penelitian eksperimen. Sebanyak 16 ekor mencit dibagi menjadi 4 yaitu kelompok mencit kontrol positif dan kelompok mencit yang terinfeksi *P. berghei* dan diberi ekstrak *S. duplicatum* dosis 10, 100 dan 200 mg/g BB. Aktivitas antimalaria diukur berdasarkan persentase tingkat parasitemia, persen penghambatan dan nilai ED₅₀. Pengukuran parasitemia dilakukan pada hari ke-0 sampai hari ke-6 setelah perlakuan. Hasil penelitian menunjukkan ekstrak *S. duplicatum* mampu menghambat pertumbuhan *P. berghei* dengan persentase penghambatan parasitemia sebagai berikut: 65,32% pada dosis 10 mg/g BB, 65,92% pada dosis 100 mg/g BB, dan 86,61% pada dosis 200 mg/g BB. Nilai ED₅₀ dari ekstrak *S. duplicatum* adalah 2,770 mg/kg BB mencit. Nilai ED₅₀ yang rendah menandakan potensi ekstrak sebagai kandidat obat antimalaria yang menjanjikan.

Kata kunci: Antimalaria, ED₅₀, Parasitemia. *Plasmodium Berghei*, *S. Duplicatum*

1. LATAR BELAKANG

Penyakit malaria masih menjadi masalah kesehatan di berbagai negara maupun di Indonesia (Ukratalo *et al.*, 2023; Kaihena *et al.*, 2023; Ocvanirista *et al.*, 2024). Menurut Perdana (2021), penyebab penyakit malaria adalah nyamuk *Anopheles betina*. Lebih dari 500 juta orang di dunia terjangkit penyakit malaria dan periode ini terjadi setiap tahun, lebih dari 1 juta orang meninggal dan periode ini terjadi setiap tahun (Mawaddah *et al.*, 2015; Kurniawan, 2019). Berdasarkan data WHO pada tahun 2021, terdapat sekitar 247 juta kasus malaria dengan tingkat kematian sebanyak 619.000 kematian (WHO, 2021).

Prevalensi malaria di Indonesia pada tahun 2020 mencapai 253.919 kasus. Jenis spesies yang paling sering ditemukan adalah *Plasmodium falciparum* dengan 141.807 kasus, diikuti oleh *Plasmodium vivax* sebanyak 83.743 kasus. Selain itu, terdapat 25.148 kasus malaria dengan spesies campuran dan 3.221 kasus dari spesies lainnya (Kustiah *et al.*, 2021; Simamora *et al.*, 2024).

Upaya pemberantasan malaria di Indonesia masih menghadapi berbagai tantangan, salah satunya adalah resistensi *Plasmodium* terhadap obat-obatan antimalaria seperti klorokuin, pirimetamin, sulfadoksin, kombinasi sulfadoksin-pirimetamin (SP), dan terapi kombinasi berbasis artemisinin (ACT) (Renwarin, 2014; Malau dan Azzahra, 2020; Anwar dan Liberty, 2024). Sebagai alternatif untuk mencegah malaria, penting untuk mencari obat baru yang memiliki sifat antiplasmodia serta dapat meningkatkan daya tahan tubuh (Dzulkarnain, 1998).

Kepulauan Maluku terletak di kawasan dengan lautan yang luas dan dalam, dengan luas total administratif sekitar 712.480 km². Dari luas tersebut, 658.295 km² (92%) merupakan perairan laut, sedangkan 54.185 km² (8%) adalah daratan (Purwanto dan Mardiani, 2021). Kondisi geografis ini menyebabkan perairan Maluku memiliki beragam jenis kehidupan laut yang sangat kaya dan bervariasi (Kembauw, 2015). Harahab *et al.* (2021) menyebutkan bahwa sumber daya hayati laut adalah aset penting yang dimiliki oleh suatu wilayah untuk memenuhi kebutuhan dan menjaga kelestarian ekosistem perairan. Keberagaman senyawa kimia dalam organisme laut merupakan bagian dari kekayaan sumber daya hayati tersebut, membuka peluang untuk menggunakan senyawa bioaktif dari biota laut sebagai bahan obat. Dengan kekayaan sumber daya alamnya, organisme laut menunjukkan berbagai aktivitas biologis yang unik (Ukratalo *et al.*, 2023).

S. duplicatum merupakan salah satu jenis alga coklat yang berpotensi sebagai antiplasmodium (Pakidi dan Suwoyo, 2017). Menurut Jabar Natasia (2021), rumput laut

ini mengandung senyawa flavonoid, tanin, saponin, dan terpenoid. Senyawa bioflavonoid mampu menghambat pertumbuhan parasit dengan mekanisme aksi dua target utama yaitu pada membran yang dibentuk parasit malaria dengan cara menghambat transport nutrisi yang dibutuhkan parasit dan vakuola makanan parasit malaria yaitu dengan menghambat proses degradasi hemoglobin (Astuti dan Fitriyaningsih, 2022). Tujuan dari penelitian ini adalah untuk mengetahui aktivitas ekstrak *S. duplicatum* terhadap *P. berghei* strain ANKA secara *in vivo*.

2. KAJIAN TEORITIS

Malaria merupakan penyakit infeksi menular yang disebabkan oleh parasit dari genus *Plasmodium*, yang ditularkan melalui gigitan nyamuk Anopheles. Penyakit ini masih menjadi salah satu masalah kesehatan global utama, khususnya di negara-negara tropis dan subtropis. Di antara berbagai spesies *Plasmodium*, *Plasmodium falciparum* dan *Plasmodium vivax* adalah penyebab utama infeksi malaria pada manusia, sedangkan *Plasmodium berghei* adalah spesies yang biasanya menginfeksi hewan, terutama rodensia. Meskipun tidak menginfeksi manusia secara langsung, *Plasmodium berghei* sering digunakan sebagai model dalam penelitian malaria karena kemiripannya dengan spesies manusia dalam hal siklus hidup dan patogenesis.

Resistensi terhadap obat antimalaria konvensional merupakan masalah kesehatan yang semakin mendesak. Terapi malaria tradisional, seperti klorokuin dan artemisinin, telah mengalami penurunan efektivitas akibat munculnya strain parasit yang resisten terhadap obat-obatan tersebut. Hal ini menekankan kebutuhan mendesak untuk menemukan alternatif terapi baru yang efektif untuk mengatasi malaria.

Sargassum duplicatum adalah spesies alga coklat yang ditemukan di perairan tropis dan subtropis. Alga ini telah menunjukkan aktivitas antimikroba, antioksidan, dan antikanker dalam studi-studi sebelumnya. Meskipun potensi aktivitas antimalaria ekstrak *Sargassum duplicatum* belum sepenuhnya dieksplorasi, kandungan senyawa bioaktifnya, seperti flavonoid, tanin, saponin, dan terpenoid menunjukkan kemungkinan efek antimalaria yang signifikan.

3. METODE PENELITIAN

Tipe Penelitian

Penelitian ini bersifat eksperimen laboratorik.

Rancangan Percobaan

Rancangan percobaan yang digunakan adalah Rancangan Acak Lengkap (RAL) dengan 4 perlakuan dan 3 kali pengulangan. Adapun pembagian masing-masing kelompok dalam penelitian ini adalah kelompok kontrol positif (hanya diinjeksi *P. berghei* tanpa diberi obat) (K+), kelompok mencit terinfeksi *P. berghei* dan diberi ekstrak *S. duplicatum* dengan dosis 10 mg/g BB (P1), kelompok mencit terinfeksi *P. berghei* dan diberi ekstrak *S. duplicatum* dengan dosis 100 mg/g BB (P2) dan kelompok mencit terinfeksi *P. berghei* dan diberi ekstrak *S. duplicatum* dengan dosis 200 mg/g BB (P3) (Tanduwinata *et al.*, 2015).

Alat dan Bahan

Alat-alat digunakan adalah erlenmeyer, gelas ukur, kertas saring Whatman No 2, timbangan elektronik, pisau, blender (alat penghalus), rotavapor, kandang mencit, neraca analitik, alat suntik, kaca objek, slide gores, mikroskop olympus, sentrifigus tubi, heparing, alat sonde, pipet volum, spatula, tabung reaksi, seperangkat alat maserasidan *vacuum rotary evaporator*. Bahan-bahan yang digunakan dalam penelitian ini adalah *S. duplicatum*, metanol absolut, biakan *P. berghei*, mencit, aluminium foil, tissue, kapas, antiseptik, larutan giemsa, minyak imersi dan detergen.

Prosedur Kerja

Pembuatan ekstrak *Sargassum duplicatum*

Sampel *S. duplicatum* yang telah diambil, dicuci dan dipotong kecil-kecil kemudian dikering anginkan dalam suhu ruangan. Setelah kering, dihaluskan untuk mendapatkan serbuk dari *S. duplicatum* dan dilanjutkan proses ekstraksi dengan metode maserasi menggunakan pelarut metanol. Ekstraksi cair yang diperoleh, dipekatkan dengan alat *rotary evaporator*, hingga diperoleh ekstrak pekat *S. duplicatum*.

Penginfeksian *P. berghei* pada Mencit Donor

Infeksi mencit donor dengan *P. berghei* dilakukan melalui penyuntikan intraperitoneal sebanyak 200 µl. Setelah infeksi, parasitemia dipantau setiap hari hingga mencapai lebih dari 20%. Selanjutnya, dilakukan pembedahan untuk mengambil darah

dari jantung mencit yang terinfeksi, lalu darah tersebut dimasukkan ke dalam tabung darah (botol heparin) dan didapatkan persentase parasitemia sebesar 5%. Mencit kemudian diberi 0,1 ml secara intraperitoneal untuk percobaan lebih lanjut (Kakisina dan Ukratalo, 2011).

Pengujian aktivitas anti malaria *in vivo*

Mencit uji diinjeksi dengan *P. berghei* kemudian diamati parasitemianya setiap hari. Setelah parasitemia mencapai 1%, dilakukan pengujian aktivitas antimalaria menggunakan ekstrak dari *S. duplicatum* sesuai dengan dosis yang telah ditetapkan. Pemberian ekstrak dilakukan selama 4 hari berturut-turut dan pengamatan tingkat parasitemia dilakukan sampai hari ke 6 untuk melihat juga profil parasitemia sesudah pemberian obat. Pengambilan darah dari ekor mencit dilakukan setiap hari setelah perlakuan (D₀-D₆).

Analisis Data

Dari apusan darah tipis diamati jumlah eritrosit yang terinfeksi parasit malaria tiap 5000 eritrosit (% parasitemia), kemudian dihitung persen pertumbuhan dan penghambatan. Pada study *in vivo* ini digunakan *Analysis of Variance* (ANOVA). Apabila hasil uji ANOVA menunjukkan pengaruh yang nyata, maka akan dilanjutkan dengan uji Beda Nyata Terkecil (BNT) untuk mengetahui perbedaan masing masing perlakuan serta analisis probit untuk dapat menentukan harga *Efektifitas Dosis* (**ED₅₀**).

4. HASIL DAN PEMBAHASAN

Rata-rata persen parasitemia pada hewan coba hari ke 0 (D₀) sampai ke 4 (D₄) saat pemberian ekstrak dan hari ke 5 (D₅) sampai ke 6 (D₆) saat pemberian ekstrak dihentikan dapat dilihat pada Tabel 1.

Tabel 1. Rata-rata persen parasitemia ekstrak *S. duplicatum* hari ke-0 sampai ke-6.

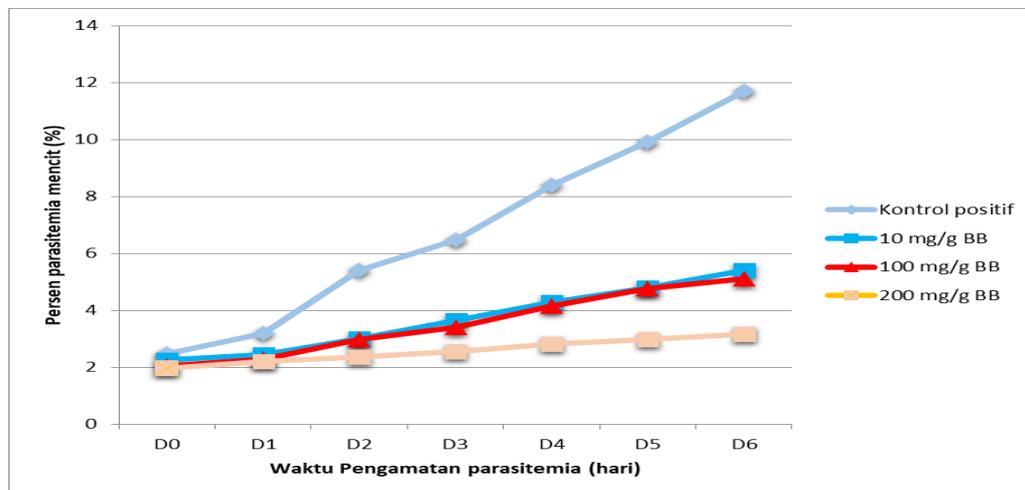
| Hari ke-i | Kontrol positif | 10 mg/g BB | 100 mg/g BB | 200 mg/g BB |
|------------------|------------------------------|--------------------------------|------------------------------|------------------------------|
| D ₀ | 2,47 | 2,26 | 2,03 | 1,95 |
| D ₁ | 3,18 | 2,43 | 2,28 | 2,21 |
| D ₂ | 5,40 | 3,01 | 2,98 | 2,37 |
| D ₃ | 6,47 | 3,63 | 3,40 | 2,54 |
| D ₄ | 8,38 | 4,27 | 4,15 | 2,81 |
| D ₅ | 9,92 | 4,79 | 4,75 | 2,97 |
| D ₆ | 11,69 | 5,40 | 5,11 | 3,17 |
| (X ±SD) | 6,80±3,29^a | 3,67 ± 1.21^b | 3,53±1,19^b | 2,57±0,47^c |

Keterangan : Superskrip dengan huruf yang sama tidak berbeda nyata ($P > 0,05$).

Hasil pada Tabel 1 menunjukkan bahwa rata-rata persen parasitemia mencit selama 6 hari pengamatan, pada kelompok kontrol yaitu sebanyak 6,80%, pada kelompok mencit yang diinjeksi *P. berghei* dan diberi ekstrak *S. duplicatum* dosis 10 mg/g BB persen parasitemia sebanyak 3,67%, pada kelompok mencit yang diinjeksi *P. berghei* dan diberi ekstrak *S. duplicatum* dosis 100 mg/g BB persen parasitemia sebanyak 3,53% dan pada kelompok mencit yang diinjeksi *P. berghei* dan diberi ekstrak *S. duplicatum* dosis 200 mg/g BB persen parasitemia sebanyak 2,57%. Secara umum penghambatan peningkatan persen parasitemia mencit terinfeksi *P. berghei* dan diberi ekstrak *S. duplicatum* dari hari ke hari sejalan dengan besarnya dosis yang diberikan pada mencit.

Berdasarkan hasil ANOVA dua jalur dengan menggunakan program SPSS 16,0 menunjukkan bahwa F hitung $>$ F tabel, yang berarti bahwa ekstrak *S. duplicatum* berpengaruh terhadap terhadap persen parasitemia mencit (*Mus musculus*) yang terinfeksi *P. berghei*.

Untuk lebih jelas, hubungan persen parasitemia dengan dosis ekstrak *S. duplicatum* dapat dilihat pada Gambar 1.



Gambar 1. Grafik rata-rata persen parasitemia dari hari ke 0 – ke 6

Berdasarkan hasil pada Tabel 1 dan Gambar 1 terlihat bahwa infeksi *P. berghei* pada mencit menyebabkan mencit mengalami malaria. Hal ini terlihat dari tingginya tingkat parasitemia mencit pada mencit kontrol positif (K+) dibandingkan dengan kelompok mencit yang diberi ekstrak *S. duplicatum*. Peningkatan parasitemia mencerminkan adanya pertumbuhan parasit dalam eritrosit mencit uji. Saat parasit

memasuki tubuh mencit, mereka menginfeksi eritrosit dan mulai berkembang biak di dalam sel-sel darah merah tersebut (Handiny *et al.*, 2020). Menurut La dan Kurnianta (2019), peningkatan parasitemia menunjukkan bahwa parasit sedang aktif dan berkembang dengan cepat. Ini terjadi karena parasit malaria memiliki siklus hidup di dalam eritrosit yang mencakup tahap-tahap pembelahan yang menyebabkan peningkatan jumlah parasit dalam darah.

Pada kelompok mencit yang terinfeksi *P. berghei* dan diberi ekstrak *S. duplicatum* dosis 10 dan 100 mg/g BB, terlihat adanya penurunan laju pertumbuhan plasmodium. Meskipun parasitemia masih terdeteksi dan pertumbuhan parasit masih berlangsung, laju pertumbuhannya lebih lambat dibandingkan dengan kelompok mencit kontrol positif yang tidak menerima ekstrak. Hasil ini menunjukkan bahwa ekstrak *S. duplicatum* pada dosis 10 dan 100 mg/g BB memiliki kemampuan untuk menghambat pertumbuhan *P. berghei*, namun, efektivitas penghambatannya masih relatif rendah. Hal ini mungkin disebabkan oleh dosis ekstrak yang digunakan, yang masih belum optimal untuk menurunkan parasitemia secara signifikan. Dosis ekstrak yang diberikan mungkin belum cukup tinggi untuk memastikan bahwa senyawa metabolit sekunder yang terkandung dalam *S. duplicatum* dapat bekerja secara maksimal dalam menghambat pertumbuhan parasit.

Pemberian ekstrak *S. duplicatum* dosis 200 mg/g BB pada kelompok mencit terinfeksi *P. berghei* mampu menghambat pertumbuhan *P. berghei*. Hal ini dilihat dari rata-rata persen parasitemi mencit pada hari ke 0 sebesar 1,95% dan pada hari ke 5 sebesar 3,17% yang berarti bahwa terjadi pertumbuhan plasmodium sebesar 1,22%. Hal ini berbeda dengan kelompok mencit yang terinfeksi *P. berghei* dan diberi ekstrak *S. duplicatum* dosis 10 dan 100 mg/g BB, dimana pada dosis 10 mg/g BB pada hari ke 0 persen parasitemia sebesar 2,26% dan pada hari ke 6 sebesar 5,40% yang berarti terjadi pertumbuhan plasmodium sebesar 3,20%. Sedangkan pada dosis 100 mg/g BB, pada hari ke 0 sebesar 2,03% dan pada hari ke 6 sebesar 5,11% yang artinya terjadi pertumbuhan plasmodium sebesar 3,08%. Perbedaan ini menunjukkan bahwa ekstrak *S. duplicatum* dengan dosis 200 mg/g BB lebih efektif dalam menghambat pertumbuhan *P. berghei* dibandingkan dengan dosis 10 mg/g BB dan 100 mg/g BB.

Terjadinya penghambatan *P. berghei* dalam penelitian ini disebabkan karena adanya kandungan senyawa metabolit sekunder yang terdapat dalam ekstrak *S. duplicatum* seperti senyawa flavonoid, saponin dan tannin. Senyawa flavonoid dikenal memiliki potensi untuk menimbulkan efek patologis pada parasit malaria dengan cara

menghambat pertumbuhan mereka. Flavonoid dapat mengganggu suplai nutrisi yang diperlukan oleh parasit untuk pertumbuhan dan pematangannya, sehingga menghambat perkembangan parasit malaria dalam tubuh inang. Menurut studi yang dilakukan oleh Tjahjani dan Lestari, flavonoid memiliki peran penting tidak hanya sebagai agen antimalaria tetapi juga sebagai antibiotik alami. Selain kemampuannya dalam mengatasi infeksi parasit malaria, flavonoid juga dikenal untuk manfaat kesehatan lainnya, termasuk pencegahan dan pengobatan berbagai penyakit. Keberagaman fungsi ini menjadikan flavonoid sebagai senyawa yang penting dalam penelitian dan pengembangan terapi untuk malaria dan penyakit lainnya.

Hasil perhitungan persen parasitemia mencit pada Tabel 1 kemudian dihitung persen pertumbuhan dan penghambatan ekstrak *S. duplicatum* terhadap *P. berghei* seperti terlihat pada Tabel 2.

Tabel 2. Persen penghambatan ekstrak *S. duplicatum* terhadap pertumbuhan *P. berghei*

| Perlakuan | % Rerata Pertumbuhan | % Penghambatan |
|-------------|----------------------|----------------|
| Kontrol | 1,51 | 0 |
| 10 mg/g BB | 0,52 | 65,32 |
| 100 mg/g BB | 0,51 | 65,92 |
| 200 mg/g BB | 0,20 | 86,61 |

Hasil pada Tabel 2 menunjukkan bahwa hambatan terbesar pertumbuhan plasmodium adalah pada ekstrak *S. duplicatum* dosis 200 mg/g BB sebesar 86,61%, selanjutnya pada dosis 100 mg/g BB sebesar 65,92% dan 10 mg/g BB sebesar 65,32%. Hambatan terhadap pertumbuhan parasit sebanding dengan dosis yang diberikan (*dose dependent*).

Dari hasil perhitungan persen penghambatan parasitemia mencit tersebut diatas, maka ditentukan ED₅₀ dosis ekstrak *S. duplicatum* dalam menghambat pertumbuhan parasite malaria dengan menggunakan analisis probit. Berdasarkan hasil uji probit, nilai ED₅₀ ekstrak *S. duplicatum* diperoleh sebesar 2,770 mg/kg BB. Nilai ED₅₀ merupakan ukuran dosis di mana 50% efek terapi dihasilkan, dan dalam konteks uji antimalaria, nilai ini menunjukkan potensi suatu ekstrak dalam menghambat pertumbuhan parasit malaria. Suatu ekstrak dikategorikan potensial sebagai antimalaria jika nilai ED₅₀-nya berada dalam rentang <5-25 mg/kgBB pada uji in vivo (Kakisina dan Ukratalo, 2011). Mengacu pada kriteria tersebut, nilai ED₅₀ ekstrak *S. duplicatum* yang sebesar 2,770 mg/kgBB

menunjukkan bahwa ekstrak ini termasuk dalam rentang dosis yang menunjukkan aktivitas antimalaria.

Dengan nilai ED₅₀ yang relatif rendah, ekstrak *S. duplicatum* tidak hanya menunjukkan potensi sebagai antimalaria tetapi juga memiliki prospek yang baik untuk dikembangkan lebih lanjut sebagai obat antimalaria. Potensi ini menjadikannya kandidat yang menjanjikan untuk penelitian lebih lanjut dan pengembangan terapi malaria yang efektif.

5. KESIMPULAN DAN SARAN

Berdasarkan hasil penelitian, dapat disimpulkan bahwa ekstrak *S. duplicatum* efektif dalam menghambat pertumbuhan *P. berghei* pada mencit. Selain itu, ekstrak *S. duplicatum* menunjukkan aktivitas antimalaria yang signifikan dengan nilai ED₅₀ sebesar 2,770 mg/kg BB. Nilai ED₅₀ yang rendah ini menunjukkan bahwa ekstrak memiliki potensi yang kuat dalam menghambat pertumbuhan *P. berghei* dan menjadikannya kandidat yang menjanjikan untuk pengembangan lebih lanjut sebagai terapi antimalaria.

Untuk memperkuat temuan, sebaiknya dilakukan pengujian aktivitas antimalaria ekstrak *S. duplicatum* pada model infeksi malaria lainnya, termasuk model infeksi *Plasmodium* yang berbeda seperti *Plasmodium falciparum* atau *Plasmodium vivax*. Hal ini akan memberikan informasi lebih lanjut mengenai spektrum aktivitas ekstrak terhadap berbagai spesies parasit malaria.

DAFTAR REFERENSI

- Anwar, H. C., & Liberty, I. A. (2024). *Buku monograf tinjauan molekuler: Deteksi & preventif resistensi malaria*. Bening Media Publishing.
- Astuti, N. W., & Fitriyaningsih, S. P. (2022, August). Studi literatur aktivitas antimalaria tanaman Afrika (*Vernonia amygdalina* Del.). In *Bandung Conference Series: Pharmacy* (Vol. 2, No. 2, pp. 1088–1095). <https://doi.org/10.29313/bcsp.v2i2.4815>
- Handiny, N. F., Km, M., Gusni Rahma, S. K. M., Epid, M., Rizyana, N. P., & Km, M. (2020). *Buku ajar pengendalian vektor*. Ahlimedia Book.
- Harahab, S. R. Z., & Yenita. (2021). Uji efektivitas antibiotik ekstrak daun belimbing wuluh (*Averrhoa bilimbi* L.) dan ekstrak habatussauda (*Nigella sativa* L.) terhadap penyembuhan luka sayat mencit jantan (*Mus musculus* L.) yang terinfeksi *Staphylococcus aureus* secara in vivo. *Jurnal Ilmiah Kohesi*, 5(2), 80–88.
- Jabar, A. A., & Natasia, N. (2021). Potensi alga coklat (*Sargassum polycystum* C. Agardh) sebagai produk teh untuk meningkatkan imunitas tubuh. *Berkala Ilmiah Mahasiswa Farmasi Indonesia*, 8(1), 80–94. <https://doi.org/10.48177/bimfi.v8i1.70>

- Kaihena, M., Nindatu, M., & Ukratalo, A. M. (2023). Methanol extract *Alstonia scholaris* LR Br as hepatoprotective for mice (*Mus musculus*) infected with *Plasmodium berghei* ANKA strains. *Jurnal Penelitian Pendidikan IPA*, 9(8), 6076–6083. <https://doi.org/10.29303/jppipa.v9i8.4834>
- Kakisina, P., & Ukratalo, A. M. (2011). Efek ekstrak metanol kulit batang pohon pule (*Alstonia scholaris* LR Br) terhadap penurunan parasitemia mencit (*Mus musculus*) terinfeksi *Plasmodium berghei* Anka secara in vivo. *Molucca Medica*, 4(1), 49–60. <https://doi.org/10.30598/biofaal.v4i1pp49-57>
- Kembauw, E. (2015). *Keterkaitan sektor dan sistem produksi dalam peningkatan perekonomian di Provinsi Maluku*. Titah Surga.
- Kurniawan, R. P. (2019). Gambaran pemeriksaan malaria menggunakan rapid diagnostic test (RDT) di Puskesmas Tanjung Kasuari dan Remu Kota Sorong. *Jurnal Inovasi Kesehatan*, 1(1), 63–69.
- Kustiah, S. U., Adrial, A., & Reza, M. (2020). Profil hematologik berdasarkan jenis *Plasmodium* pada pasien malaria di beberapa rumah sakit di Kota Padang. *Jurnal Kesehatan Andalas*, 9(1S). <https://doi.org/10.25077/jka.v9i1S.1167>
- La, E. O. J., & Kurnianta, P. D. M. (2019). Kajian senyawa aktif dan keamanan tanaman obat tradisional di Indonesia sebagai alternatif pengobatan malaria. *Acta Holistica Pharmacia*, 1(1), 33–43.
- Madayanti, S., Raharjo, M., & Purwanto, H. (2022). Faktor risiko yang mempengaruhi kejadian malaria di wilayah Distrik Jayapura Selatan Kota Jayapura. *Jurnal Kesehatan Lingkungan Indonesia*, 21(3), 358–365. <https://doi.org/10.14710/jkli.21.3.358-365>
- Malau, N. D., & Azzahra, S. F. (2020). Pencarian obat antimalaria berbasis komputer dalam mendukung digitalisasi universitas Kristen Indonesia. *Jurnal Teknologi dan Ilmu Kesehatan*, 15(2), 123–135.
- Mawaddah, M., Marsum, M., & Utami, D. B. K. (2015). Uji bioassay pada hasil pelaksanaan indoor residual spraying (IRS) dalam pengendalian penyakit malaria. *LINK*, 11(3), 1055–1060.
- Ocvanirista, R. D., Siswanto, S., & Murniani, M. (2024). Evaluasi implementasi kebijakan eliminasi program malaria pada Puskesmas. *Jurnal Penelitian Perawat Profesional*, 6(3), 1179–1196.
- Pakidi, C. S., & Suwoyo, H. S. (2017). Potensi dan pemanfaatan bahan aktif alga coklat *Sargassum* sp. *Octopus*: *Jurnal Ilmu Perikanan*, 6(1), 551–562.
- Perdana, A. A. (2021). Karakteristik kondisi lingkungan penderita malaria terhadap kejadian malaria. *Jurnal Medika Hutama*, 3(01 Oktober), 1696–1702.
- Purwanto, & Mardiani, S. R. (2021). Sumber daya ikan dan perikanan karang di laut sekitar Pulau Seram, Provinsi Maluku, dan alternatif strategi pengelolannya. Kerjasama antara Kementerian Kelautan dan Perikanan Dinas Kelautan dan Perikanan Provinsi Maluku Proyek USAID Sustainable Ecosystem Advanced (USAID SEA).

- Renwarin, V. M. (2014). Analisis pelaksanaan program eliminasi malaria di Kota Tomohon. *JIKMU*, 4(4).
- Simamora, D. P., Napitupulu, D. S., & Bangun, S. R. (2024). Gambaran jenis *Plasmodium* sp. penyebab malaria di Rumah Sakit Santa Elisabeth Medan. *Jurnal Ilmu Kedokteran dan Kesehatan*, 11(2), 337–340.
- Tanduwinata, A., Istiqomah, H. A., Jamilah, J., Caesaria, N. L. K., & Saputra, R. R. (2015). Potensi bioaktif ekstrak alga merah (*Gracillaria verrucosa*) terhadap kadar malondialdehida (MDA) dan gambaran histologi paru tikus putih (*Rattus norvegicus*) pasca induksi formalin. *Molekul*, 10(2), 82–87. <https://doi.org/10.20884/1.jm.2015.10.2.8>
- Ukratalo, A. M., Kakisina, P., & Mailoa, M. N. (2023). The effect of *Eucheuma cottonii* extract on body weight and blood sugar levels of mice (*Mus musculus*) with diabetes mellitus type 1. *Jurnal Biologi Tropis*, 23(3), 554–563. <https://doi.org/10.29303/jbt.v23i3.4712>
- Ukratalo, A. M., Nindatu, M., Tuarita, N. A., & Kaliky, N. A. (2023). Gambaran histopatologi ginjal mencit (*Mus musculus*) terinfeksi *Plasmodium berghei* setelah diberi ekstrak metanol kulit batang *Alstonia scholaris*. *Biofaal Journal*, 4(1), 49–57. <https://doi.org/10.30598/biofaal.v4i1pp49-57>
- Vanadis, P. A., Suartini, N. M., & Ariantari, N. P. (n.d.). Aktivitas antimalaria ekstrak metanol daun murbei (*Morus alba*) pada mencit terinfeksi *Plasmodium berghei*. *Jurnal Farmasi Udayana*, 2(1), 279–830.
- World Health Organization. (2021). *Malaria*. World Health Organization.