

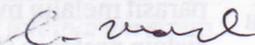
## DAFTAR ISI

Penelitian	Judul dan Sinopsis	Halaman
Maria Nindatu dkk	<p><b>Judul:</b> Prospek Senyawa Flavonoid Terisoprenilasi dari I Kulit Batang Cempedak (<i>Artocarpus champeden</i> SPRENG) Terhadap Patogenesis Malaria</p> <p><b>Sinopsis:</b> Senyawa flavonoid dari kulit batang <i>Artocarpus champeden</i> Spreng dapat menghambat pertumbuhan fase shizont ke cincin dan proses degradasi globin pada <i>Plasmodium falcifarum</i></p>	01-06
Endang Sawitri	<p><b>Judul:</b> Pengaruh Ekstrak Bawang Putih (<i>Allium Sativum</i> L.) Terhadap Survival Mencit Balb/C yang Menderita <i>Listeriosis</i></p> <p><b>Sinopsis:</b> Ekstrak <i>A. sativum</i> dosis 2 dan 4mg perhari secara signifikan meningkatkan survival mencit Balb/C dalam melawan infeksi <i>Listeriosis</i></p>	07-13
Bertha Jean Amaheka-Que	<p><b>Judul:</b> Korelasi Antara Kadar OXLDL dengan Derajat Fungsional Stroke Iskemik Trombotik Akut</p> <p><b>Sinopsis:</b> Terdapat korelasi positif antara kadar oxLDL dengan derajat beratnya stroke iskemik trombotik akut (NIHSS) yang dibuktikan dengan uji korelasi Pearson, yaitu sebesar 0,498 dengan nilai signifikansi sebesar <math>0,001 &lt; 0,05</math>. Sehingga dengan demikian pada tingkat kepercayaan sebesar 95 %, hubungan keduanya signifikan.</p>	14-19
Indranila K. S.	<p><b>Judul:</b> Hubungan Lipoprotein(a) dengan Mikroalbuminuria</p> <p><b>Sinopsis:</b> Berdasarkan uji korelasi didapatkan nilai <math>r = 0,179</math> dan <math>p = 0,702</math> antara lipoprotein (a) dan mikroalbuminuria. Mikroalbuminuria didapatkan maksimum range 121 dan minimum range 9 dengan standard deviasiu 43,28 dan mean 5. Kadar Lipoprotein (a) dengan maksimum range 14,4 dan minimum range 3,80 dengan standar deviasi 3,51 dan mean 8,38. Lp(a) berhubungan dengan mikroangiopati dan mikroalbuminuria. Lp(a) menyebabkan mikroangiopati.</p>	20-24
Theopilus Wilhelmus Watuguly	<p><b>Judul:</b> Peranan Biomarker Untuk Pendeteksian Karsinoma Paru: Kaitannya Dengan Aktivitas Proliferasi Sel Khususnya AgNORs (<i>Agrrophylic Nuclear Organizer Region</i>) dan Gen Cellular MYC (c-Myc) serta Apoptosis Sel Khususnya Anti-Onkogen p53 dan Gen Bcl-2</p> <p><b>Sinopsis:</b> Proliferasi sel dan kematian sel (apoptosis), dapat berkontribusi terhadap perkembangan dan laju pertumbuhan kanker paru</p>	25-33
Mimin Aminah dan Judiono	<p><b>Judul:</b> Pengaruh Intervensi (Konseling dan Stimulasi) terhadap Perkembangan dan Status Gizi Balita di Wilayah Kota Cimahi</p> <p><b>Sinopsis:</b> Program intervensi (stimulasi dan konseling) berperan penting dalam pertumbuhan dan perkembangan anak balita. Penelitian lanjutan dalam skope posyandu yang lebih luas dan homogenitas sampel sangat diperlukan dimasa mendatang</p>	34-46

**PROSPEK SENYAWA FLAVONOID TERISOPRENILASI  
DARI KULIT BATANG CEMPEDAK  
(*ARTOCARPUS CHAMPEDEN SPRENG*) TERHADAP  
PATOGENESIS MALARIA**

**Maria Nindatu<sup>a)</sup>, Aty Widyawaruyanti<sup>b)</sup>, Din Syafruddin<sup>c)</sup>,  
Yoes Prijatna Dahlan<sup>d)</sup>, Noor Choliesh Zaini<sup>b)</sup>**

<sup>a)</sup>Fakultas MIPA & Program Studi Pendidikan Dokter Universitas Pattimura Ambon, <sup>b)</sup> Fakultas Farmasi Universitas Airlangga, Surabaya, <sup>c)</sup>Lembaga Biomolekular Eijkmann, Jakarta, <sup>d)</sup> Fakultas Kedokteran Universitas Airlangga, Surabaya

  
Diterima 24 Juni 2008/Disetujui 08 Juli 2008

**Abstract**

*Six isoprenylated flavonoids, cycloheterophyllin, artoindonesianin R, artoindonesianin A-2, morachalchon A and ME2 respectively, have been isolated from the stem bark of Artocarpus champeden. The isolated compounds were all tested for their antimalarial activity against the growth of Plasmodium falciparum 3D7 parasite stage and globin degradation pathway in vitro. The results indicated that isoprenylated flavonoid compounds from Artocarpus champeden that exhibited potent antimalarial activity and inhibited the development of Plasmodium falciparum parasite stages delayed from schizont to ring stage through either amino acid pathway. Therefore, the compounds are potential to be developed as new antimalarial drugs and decrease pathogenesis of malarial.*

**Keywords:** *Artocarpus champeden stem bark, flavonoids, Plasmodium falciparum, anti-malarial activity, pathogenesis of malarial.*

**Abstrak**

Enam senyawa flavon terprenilasi yaitu cycloheterophyllin, artoindonesianin R, artoindonesianin A-2, morachalchon A dan isolat ME2 telah diisolasi dari, kulit batang cempedak (*Artocarpus champeden Spreng*) dan telah diuji aktivitas antimalariannya terhadap pertumbuhan *Plasmodium falciparum* 3D7. Hasil penelitian menunjukkan bahwa senyawa flavonoid dari kulit batang *Artocarpus champeden Spreng* dapat menghambat pertumbuhan fase shizont ke cincin dan proses

hal-hal

degradasi globin pada *Plasmodium falciparum*. Oleh karena itu senyawa flavonoid dari *Artocarpus champeden* potensial dikembangkan sebagai antimalaria baru untuk mengatasi patogenesis malaria.

**Kata kunci:** *Artocarpus champeden* stembark, flavon terisoprenilasi, *Plasmodium falciparum*, patogenesis penyakit malaria

## PENDAHULUAN

Malaria merupakan salah satu penyakit infeksi yang saat ini menjadi masalah kesehatan masyarakat (*public health problem*) di lebih dari 90 negara, yang dihuni oleh 2,4 milyar penduduk atau 40% populasi penduduk dunia. WHO memperkirakan sekitar 300-500 juta orang terinfeksi setiap tahun dan 1,5-2,7 juta orang meninggal karena malaria (Burke *et al.*, 2003; Saxena, *et al.*, 2003). Di Indonesia, menurut hasil Survei Kesehatan Rumah Tangga (SKRT) tahun 2001, terdapat 70 juta penduduk tinggal di daerah endemik malaria dan 56,3 juta penduduk diantaranya tinggal di daerah endemik malaria sedang sampai tinggi (DepKes, 2004). Penanggulangan penyakit malaria saat ini menghadapi beberapa kendala, terutama munculnya galur parasit yang resisten terhadap obat antimalaria yang ada. Oleh karena itu, upaya penemuan obat antimalaria baru yang memiliki target obat yang berbeda merupakan prioritas utama program penanggulangan malaria.

*Artocarpus champeden* Spreng (famili Moraceae) atau dikenal dengan nama daerah cempedak, banyak ditemukan di Indonesia dan digunakan antara lain sebagai bahan pangan, bahan bangunan dan bahan ramuan obat tradisional, antara lain sebagai obat malaria, disentri dan penyakit kulit (Heyne, 1987; Hakim, 2006). Di Papua, secara empiris, kulit batang tumbuhan ini digunakan untuk mengobati penyakit malaria (Utomo, 2003).

Penelitian untuk mengetahui aktivitas antimalaria dari kulit batang *Artocarpus champeden* telah dilakukan dan diketahui bahwa senyawa flavonoid yang diisolasi dari ekstrak diklorometana kulit batang *A. champeden* yaitu heteroflavanon C, sikloheterofilin, artoindonesianin A-2, artoindonesianin

R, heterofilin, artonin A dan senyawa baru artocarpone A dan B memiliki aktivitas antimalaria yang poten (Zaini, dkk., 2005; Widyawaruyanti, *et al.*, 2007). Selanjutnya terkait dengan target flavonoid pada vakuola makanan parasit malaria dilaporkan bahwa khalkon, suatu senyawa flavonoid pada tumbuhan mempunyai aktivitas menghambat pertumbuhan parasit melalui mekanisme penghambatan enzim sistein protease (Biagini, *et al.*, 2003).

Oleh karena itu, berhubungan dengan pengembangan senyawa tersebut untuk mengatasi patogenesis penyakit malaria maka kajian tentang efek senyawa flavonoid dari *Artocarpus champeden* terhadap pertumbuhan dan mekanisme aksi vakuola makanan parasit malaria, sangat menarik untuk diteliti. Hal ini terkait dengan peran vakuola makanan sebagai pusat berlangsungnya aktivitas metabolisme dan biokimiawi penting bagi kelangsungan hidup parasit malaria.

## MATERI DAN METODE PENELITIAN

### Tempat dan Waktu

Penelitian ini dilakukan di Laboratorium Fakultas Farmasi Universitas Airlangga, Surabaya, Lembaga Biomolekular Eijkmann, Jakarta.

### Bahan Penelitian

#### Isolat dan Senyawa Uji

Isolat dan senyawa uji yang telah diisolasi dan dianalisis kandungan senyawa aktif di laboratorium Ilmu Bahan Alam Fakultas Farmasi Universitas Airlangga Surabaya dan Hoshi University Jepang, Januari-Desember 2006.

### Suspensi Parasit

Suspensi parasit *P. falciparum* strain 3D7 yang diperoleh dari Laboratorium Malaria, Lembaga Biologi Molekuler Eijkman, Jakarta digunakan untuk uji aktivitas antimalaria dan suspensi parasit *P. berghei* strain ANKA diperoleh dari Laboratorium hewan Fakultas Farmasi Universitas Airlangga Surabaya digunakan untuk uji hambatan degradasi hemoglobin.

### Prosedur Penelitian

#### Uji Antimaria *in vitro*

Uji efek isolat dan senyawa aktif antimalaria pada morfologi parasit malaria, yang diamati dengan mikroskop cahaya, dilakukan secara *in vitro*. Pengujian dilakukan menggunakan *P. falciparum* strain 3D7 pada lempeng multititer datar dengan 6 lubang (*well*) menggunakan kultur parasit dengan tingkat parasitemia 1% dan hematokrit 5%. Pengamatan pertumbuhan pada stadium parasit dilakukan pada masa inkubasi 0, 6, 12, 24, 36 dan 48 jam menggunakan mikroskop cahaya.

#### Uji Hambatan Degradasi Hemoglobin

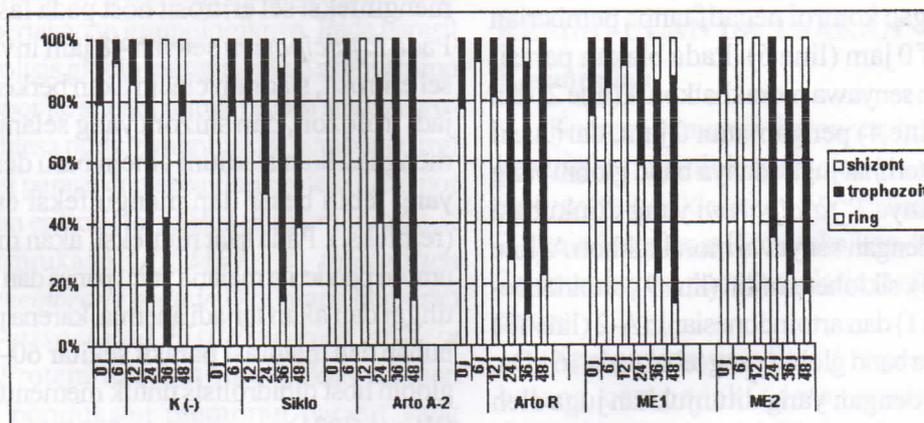
Pengujian dilakukan secara *in vitro* dengan menggunakan suspensi *P. berghei* yang berasal dari mencit dengan parasitemia kurang lebih 20% dan hematokrit 4% (Pandey, *et al*, 1999).

### HASIL DAN PEMBAHASAN

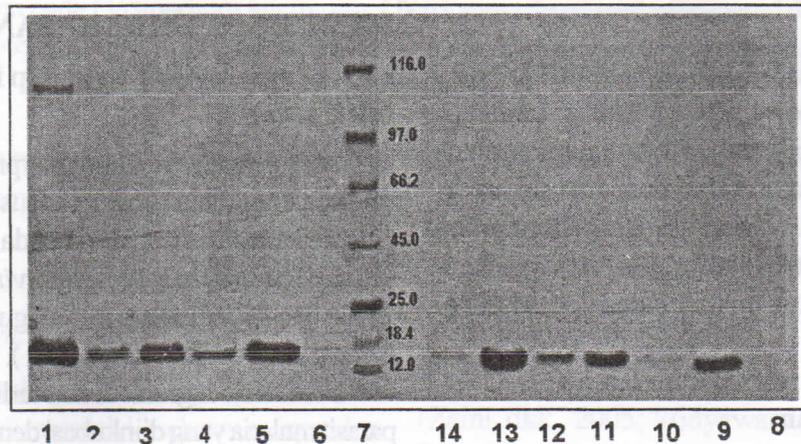
#### Efek Senyawa Aktif terhadap Pertumbuhan *P. falciparum*

Efek senyawa flavonoid terprenilasi aktif anti-malaria dianalisis secara khusus terhadap tingkat parasitemia parasit malaria pada setiap setiap stadium pertumbuhan secara *in vitro* selama 6, 12, 24, 36 dan 48 jam dengan menggunakan mikroskop cahaya yang terlihat (Gambar 1).

Berdasarkan grafik di atas terlihat bahwa persen parasit malaria yang diinkubasi dengan senyawa aktif tumbuh dengan persentase stadium parasit yang berbeda dengan parasit tanpa pemberian isolat dan senyawa aktif (kontrol negatif). Pada kultur normal tanpa pemberian senyawa aktif sampai pada inkubasi 24 jam, persentase stadium trofozoit lebih besar dari stadium cincin dan prosentase cincin yang tinggi inkubasi 48 jam. Hal tersebut memberikan informasi bahwa parasit malaria stadium cincin pada 0 jam telah berkembang secara normal. Hal ini berbeda pada semua kultur yang diinkubasi dengan senyawa aktif *A. champeden*. Pada masa inkubasi 24 jam persen parasitemia pada stadium cincin dan trofozoit hampir sama banyak. Hal ini mengindikasikan bahwa hanya sebagian parasit stadium cincin dari 0 jam yang berubah menjadi trofozoit pada inkubasi 24 jam. Selanjutnya pada masa inkubasi 48 jam, terjadi hambatan pembentukan stadium cincin sehingga proporsi stadium cincin sangat rendah dibandingkan kontrol negatif.



Gambar 1. Grafik persen parasitemia berdasarkan stadium pertumbuhan *P. falciparum* 3D7 yang diberikan isolat dan senyawa *A. champeden* pada waktu pengamatan 0, 6, 12, 24, 36 dan 48 jam secara *in vitro*.



**Gambar 2.** Hasil Elektroforesis *P.falciparum* pada pemberian senyawa aktif dibandingkan dengan marker. Hemoglobin standart (line 1), Morakalkhon, 0-jam (line 2), Morakalkhon A 6-jam (line 3), ME2, 0-jam (line 4), ME2 6-jam (line 5), kontrol negatif 0-jam (line 6), Low marker protein (Biorad) (line 7), Sikloheterofilin 0-jam (line 8), Sikloheterofilin 6-jam (line 9), Artoindonesianin R, 0-jam (line 10), Artoindonesianin R 6-jam (line 11), Artoindonesianin A-2 0-jam (line 12), Artoindonesianin A-2 6-jam (line 13), kontrol negatif 6-jam (line 14).

#### Uji Efek Senyawa Aktif Antimalaria terhadap Degradasi Hemoglobin Parasit Malaria

Pengamatan hasil elektroforesis didasarkan ada tidaknya pita globin pada 16 kDa sesuai dengan low marker protein yang digunakan dibandingkan dengan kontrol negatif.

Berdasarkan hasil SDS-PAGE (Gambar 2) pada pengamatan 0 jam, terlihat adanya band globin yang sangat tipis baik pada kultur parasit yang diberikan senyawa sikloheterofilin (line 8), artoindonesianin R (line 10), artoindonesianin A-2 (line 12) dan sama dengan kontrol negatif tanpa pemberian senyawa aktif 0 jam (line 6). Pada biakan parasit yang diberikan senyawa morakalkhon A (line 2) dan isolat ME2 (line 4) pengamatan 0 jam, dari hasil elektroforesis terlihat juga adanya band globin yang tipis. Selanjutnya *P. falciparum* yang diinkubasi selama 6 jam dengan senyawa morakalkhon A (line 3), ME2 (line 5), sikloheterofilin (line 9), artoindonesianin R (line 11) dan artoindonesianin A-2 (line 13) nampak adanya band globin yang tebal pada 16 kDa. Hal ini sesuai dengan yang ditunjukkan juga oleh marker protein (line 7) dan hemoglobin standart (line 1) dan berbeda dengan kontrol negatif (line 14).

Kelima senyawa flavonoid aktif antimalaria dari *A. champedon* yaitu sikloheterofilin, artoindonesianin A-2, artoindonesianin R, morakalkhon A dan isolat ME2 diketahui dapat menghambat pertumbuhan *P. falciparum*. Adanya hambatan senyawa aktif pada pertumbuhan parasit malaria, berpengaruh pada penurunan tingkat parasitemia. Tingkat parasitemia parasit malaria terkait dengan persentase infeksi parasit tersebut pada sel eritrosit, sehingga menurunnya tingkat parasitemia mengindikasikan bahwa makin berkurangnya jumlah parasit malaria yang menginfeksi sel eritrosit host pada fase eritrositik. Pada *P. falciparum* setelah 48 jam invasi ke dalam sel eritrosit, stadium cincin akan berkembang menjadi trofozoit, dan shizont yang selanjutnya pecah menghasilkan stadium cincin baru dengan jumlah yang lebih besar dan menginfeksi eritrosit yang (reinfeksi). Pada saat reinfeksi, akan muncul gejala umum penderita malaria yaitu panas dan demam yang tinggi dan akan terjadi anemia, karena pada pertumbuhan dan maturasi parasit sekitar 60–80% hemoglobin host dihidrolisis untuk memenuhi nutrisinya (Wizer, 2001).

Dalam kaitan dengan hal tersebut, senyawa flavonoid terprenilasi dari *A. champeden* dapat menyebabkan lambatnya pertumbuhan parasit malaria mulai pada 24 jam sebagai stadium awal pembentukan trofozoit sehingga menghambat pembentukan stadium cincin. Hambatan senyawa aktif flavonoid pada fase tropik sangat prospektif, karena dapat dikembangkan sebagai obat antimalaria yang berefek shizontosidal darah (*blood schizontocidal effect*). Menurut Tripathi (2001), efek ini akan lebih diperkuat apabila senyawa aktif dapat menghambat proses degradasi hemoglobin dan detoksifikasi heme parasit malaria. Temuan tentang mekanisme aksi senyawa aktif dari kulit batang cempedak pada hambatan proses degradasi hemoglobin merupakan hal menarik dalam meminimalkan patogenis penyakit malaria sesuai pendapat Tripathi (2001) di atas. Pengembangan obat antimalaria yang bersifat shizontosidal darah, umumnya lebih efektif meminimalkan gejala malaria dibandingkan obat antimalaria dengan efek gametosidal. Obat antimalaria dengan efek schizontosidal akan menghambat pembentukan stadium trofozoit dan shizont sehingga meminimalkan terbentuk stadium cincin yang dapat menimbulkan reinfeksi.

Selain itu, secara biokimiawi aktivitas antimalaria ke lima senyawa flavonoid tersebut terhadap hambatan pada proses ini degradasi globin, *P. falciparum* menyebabkan asam amino tidak terbentuk, proses sintesa protein terganggu dan mengakibatkan terhambatnya suplai energi bagi kelangsungan hidup parasit dan pertahanan imunologiknya. Pada parasit normal, hidrolisis globin menghasilkan asam amino yang ditranspor ke sitosol untuk proses sintesa protein. Hasil sintesa protein merupakan sumber energi bagi maturasi parasit dan sebagian protein diekspor ke permukaan eritrosit terinfeksi untuk membentuk antigen permukaan (*PfEMP1 = P. falciparum erythrocyte membrane protein1*) di mana berperan juga *Knob-associated histidine-rich protein (KAHRP)*. Protein tersebut merupakan antigen transporter permukaan membran parasit yang berasosiasi di bawah knob (Sherman, 1998,

Wickham, *et al.*, 2001) sebagai cara parasit untuk menghindari dari serangan imunologik host (Senczuk, *et al.*, 2001; Wisner, 2004). Selain itu terjadi juga *sequestration* dan *rosetting* pada permukaan eritrosit yang tidak terinfeksi sehingga terjadinya variasi antigen. Terbentuknya sistem ini merupakan faktor utama virulens yang signifikan dengan terbentuknya respons antibodi parasit (Sherman, 1998 dan Rowe, *et al.*, 1997; Kyes, *et al.*, 1999). Keadaan ini pada penderita malaria menyebabkan polimorfisme parasit tinggi, dapat memproteksi imununitas host, meningkatkan patogenik parasit dan menimbulkan kesulitan dalam pengobatan malaria. Selain berperan membentuk antigen permukaan membran eritrosit *PfEMP1* juga berkontribusi pada pembentukan knob yang dapat menyebabkan terjadinya *sitoadherence* yaitu menempelnya parasit pada sel-sel endotel, dan bila terjadi pada organ vital seperti otak, jantung dan paru-paru, dapat menyebabkan obstruksi pada aliran darah vaskular dan kerusakan jaringan sel. Hal ini merupakan penyebab utama kematian karena malaria (Kyes, 1999; Wisner, 2000). Oleh karena itu, hambatan senyawa flavonoid dari *A. champeden* pada proses degradasi hemoglobin merupakan target potensial obat antimalaria. Hambatan ini menyebabkan asam amino yang dibutuhkan untuk suplai energi dan penyusunan *PfEMP1* akan terganggu, sehingga dapat meminimalkan akibat patogenik yang dapat ditimbulkan parasit malaria

## KESIMPULAN DAN SARAN

### Kesimpulan

Keenam senyawa flavon terprenilasi dari kulit batang cempedak (*Artocarpus champeden Spreng*) yaitu sikloheterofilin, artoindonesianin A-2, artoindonesianin R, morakalkon A, dan isolat ME 2 pertumbuhan parasit malaria stadium shizont ke cincin.

Keenam senyawa flavon terprenilasi dari kulit batang cempedak (*Artocarpus champeden Spreng*) merupakan inhibitor pada proses degradasi hemoglobin parasit malaria.

### Saran

Perlu dilakukan isolasi senyawa ME2 untuk menentukan senyawa aktifnya yang berpengaruh pada aktivitas antimalaria

Ke-6 senyawa flavon terprenilasi ini perlu dikembangkan menjadi sediaan fitofarmaka karena karena mekanisme aksi yang unik.

### DAFTAR PUSTAKA

- Biagini, G.A., and O'Neill, N.Z., Ward, S.A. 2003. *Antimalarial Chemotherapy: Young Guns or Back to the Future*, Trends in Parasitol 19(11):479–487.
- Burke, E., and Deasy, J., Hesson, R., McCormack, R., Randhawa, V., Walsh, P. 2003. *Antimalarial drug from nature*, J. Trinity Student Med. <http://www.google.com/search/burke/antimalarial/drug/in/natur/btn/search.html>.
- Depkes RI. 1987. *Analisis Obat Tradisional*. Jilid I:43–52.
- Hakim, E.H., and Achmad, S.A., Juliawaty, L.D., Makmur, L., Syah, Y.M., Aimi, N., Kitajima, M., Takayama, H., Ghisalberi, E.H. 2006. Prenylated flavonoids and Related Compounds of the Indonesian *Artocarpus* (Moraceae). J. Nat Med 60:161–184.
- Heyne, K. 1987. *Tumbuhan berguna Indonesia II. Badan Penelitian dan Pengembangan Kehutanan, Departemen Kehutanan*. Jakarta: Yayasan Sarana Wana Jaya, hlm. 669–670.
- Pandey, A.V., Tekwani, B.L., Singh, R.L., and Chauhan, V.S. 1999. *Artemisinin, an Endoperoxide Antimalaria, Disrupts the Hemoglobin Catabolism and Heme Detoxification Systems in Malaria Parasite*. J. Biol Chem 274 (27):1983–1988.
- Rowe, A.J., and Moulds, J.M., Newbold, C., Miller, L.H. 1997. *P.falciparum Rosetting Mediated by a Parasite-variant Erythrocyte Membrane Protein and Complement Receptor 1*. Nature 388:292–295.
- Senczuk, A.M., and Reeder, J.C., Kosmala, M.M., Ho M. 2001. *Plasmodium Falciparum Erythro-Cyte Membrane Protein 1 Function as a Ligand for P-Selection*. Blood 98 (10):3132–3135.
- Sherman, I.W. 1998. *Malaria, Parasite Biology, Pathogenesis, and Protection*, Washington, D.C: ASM press.
- Tripathi, A.K., and Gupta, A., Garg, S.K., Tekwani, B.L. In *Vitro  $\alpha$ -Hematin Formation Assay With Plasma of Mice Infected With Plasmodium Yoelii and Other Parasite Preparations Comparative Inhibition with Quinoline and Endoperoxide Antimalarials*. 2001. Life Science 69: 2725–2733.
- Utomo, N.D.W. 2003. *Aktivitas Antimalaria Ekstrak Methanol Kulit Batang Cempedak (Artocarpus champeden Spreng.) terhadap Plasmodium berghei in-vivo*. Skripsi. Surabaya: Fakultas Farmasi Unair.
- Widyawaruyanti, A., and Subehan, Kalauni, S.K., Awale, S., Nindatu, M., Zaini, N.C., Sjafruddin, D., Asih, P.B.S., Tezuka, Y., Kadota, S. 2007. *New Prenylated Flavones from Artocarpus Champeden and Their Antimarial Activity in Vitro*, Nat Med J (Accepted March, 2007).
- Wickham, M.E., Rug, M., Ralph, S.A., Klonis, N., McFadden G.I., Tilley, L., Cowman, A.F. 2002. *Trafficking and assembly of the cytoadherence complex in Plasmodium falciparum-infected human erythrocytes*, EMBO J. 20(20):5636–5649.
- Wiser, M.F. 2001. *Biochemistry of Plasmodium*. Reviuw, Tulane University, <http://www.tulane.edu/wiser/malaria/cmb.html> (Juni 2005).
- Wisser, M.F. 2004. *Cellular and Molecular Biology of Plasmodium*. Reviuw, Tulane university. <http://www.tulane.edu/wiser/malaria.html> (2 Desember 2005).
- Zaini, N.C., dan Dachlan, Y.P., Syafrudin. 2005. *Potensi dan Mekanisme Aksi Senyawa Aktif Antimalaria Kulit Batang Cempedak (Artocarpus champeden Spreng.)*. Surabaya: Laporan Penelitian HPTP, Universitas Airlangga.