



**UJI EFEK ANTIMALARIA INFUS DAUN PEPAYA
(*Carica papaya* Linn.) SECARA IN VIVO**

OLEH

**EMILIA LAMBI PATABANG
H51196052**



PERPUSTAKAAN - FAKULTAS HASANUDDIN	
Tgl. Terima	12/5/08
Asal Dari	MIPA
Banyaknya	1 (satu)
Harga	-
No. Inventaris	030512.082.
No. Klas	

**FAKULTAS MATEMATIKA DAN ILMU PENGETAHUAN ALAM
UNIVERSITAS HASANUDDIN
MAKASSAR
2001**

SKRIPSI

Oleh

EMILIA LAMBI PATABANG

H51196052

FAKULTAS MATEMATIKA DAN ILMU PENGETAHUAN ALAM

UNIVERSITAS HASANUDDIN

MAKASSAR

2001

UJI EFEK ANTIMALARIA INFUS DAUN PEPAYA
(*Carica papaya* Linn) SECARA IN VIVO

Oleh

EMILIA LAMBI PATABANG

H51196052

Skripsi ini untuk melengkapi tugas dan
Memenuhi syarat untuk memperoleh gelar sarjana

FAKULTAS MATEMATIKA DAN ILMU PENGETAHUAN ALAM

UNIVERSITAS HASANUDDIN

MAKASSAR

2001



UJI EFEK ANTIMALARIA INFUS DAUN PEPAYA
(*Carica papaya* Linn.) SECARA IN VIVO

Disetujui Oleh
Pembimbing Utama

(Dra. Hj. Susanti Said, MSi)

Pembimbing Pertama

(Drs. H. Faisal Attamimi, MSi)

Pembimbing Kedua

(Dra. Rosany Tayeb)

Pada Tanggal

12 Desember 2001

UCAPAN TERIMA KASIH

Puji syukur penulis panjatkan ke hadirat Tuhan Yang Maha Esa atas rahmat dan karuniaNya sehingga skripsi ini dapat terselesaikan. Penulis menyadari bahwa dalam penyusunan skripsi ini tidak sedikit rintangan dan hambatan yang penulis hadapi, namun dengan upaya serta bantuan dari berbagai pihak, akhirnya skripsi ini dapat penulis selesaikan.

Pada kesempatan ini penulis mengucapkan terima kasih dan penghargaan yang sebesar-besarnya kepada Ibu Dra. Hj Susanti Said, MSi, selaku pembimbing utama, Bapak Drs. H. Faisal Attamimi, MSi., selaku pembimbing pertama, sekaligus Penasehat Akademik penulis, dan Ibu Dra. Rosany Tayeb selaku pembimbing kedua, yang telah membimbing penulis dalam penyusunan skripsi ini.

Pada kesempatan ini penulis mengucapkan banyak terima kasih kepada :

1. Dekan Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam.
2. Ketua Jurusan Farmasi Fakultas Matematika Dan Ilmu Pengetahuan Alam.
3. Bapak/Ibu Pimpinan Laboratorium di Lingkungan Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam.
4. Bapak Pimpinan Laboratorium Bioteknologi Pusat Kegiatan Penelitian UNHAS
5. Bapak /Ibu Dosen Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam khususnya Jurusan Farmasi.
6. Seluruh Staf dan Karyawan Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam.

7. Rekan-rekan mahasiswa Farmasi angkatan 96 dan terkhusus kepada Wahida, Beti, dan Aksa.

Atas bantuan, fasilitas, bimbingan, dan dorongan moril yang telah diberikan kepada penulis selama menempuh pendidikan hingga dapat menyelesaikan skripsi ini dengan baik di Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam.

Rasa hormat dan bakti penulis tujukan kepada Bapak dan Ibu tercinta yang telah mengasuh, mendidik dengan penuh kasih sayang, serta memberikan doa restu yang mengiringi penulis sehingga dapat menyelesaikan pendidikan. Kepada adik-adikku dan kakak-kakakku, penulis juga mengucapkan terima kasih atas segala dorongan dan bantuan serta doa restu yang telah diberikan selama ini.

Imbalan tak ternilai atas semua itu hanya mampu penulis kembalikan kepada Tuhan Yang Maha Kuasa untuk membalasnya. Semoga skripsi yang sangat sederhana ini dapat bermamfaat untuk pengembangan bidang kefarmasian.

Makassar, 2001

Penulis

ABSTRAK

Telah dilakukan penelitian efek antimalaria dari infus daun pepaya (*Carica papaya* Linn) secara *in vivo*, diberikan secara oral pada hewan coba mencit yang sebelumnya telah terinfeksi oleh *Plasmodium berghei*.

Infus daun pepaya yang digunakan dibuat dengan cara mengekstraksi daun pepaya dengan air pada suhu 90° C selama 15 menit. Konsentrasi yang digunakan yaitu konsentrasi 5%, 10% , dan 15% .

Pengamatan dilakukan dengan cara melihat perubahan jumlah plasmodium yang menginfeksi sel darah mencit yang telah diberi infus daun pepaya pada berbagai konsentrasi kemudian dibandingkan dengan jumlah plasmodium yang menginfeksi sel darah mencit yang tidak diobati. Pengamatan dilakukan dengan melihat sediaan darah mencit melalui mikroskop dengan perbesaran 100 x menggunakan minyak emersi.

Data hasil penelitian yang dianalisa secara statistik menggunakan metode Rancangan Faktorial, menunjukkan bahwa ada perbedaan nyata diantara keempat perlakuan terhadap perubahan jumlah plasmodium dalam sel darah mencit.

Hasil yang didapatkan yaitu pemberian infus daun pepaya konsentrasi 5% , 10% dan 15% dapat berefek antimalaria, dengan efek yang lebih baik adalah pada konsentrasi 15%.

ABSTRACT

An investigation on antimalaria effect of infusion of papaya (*Carica papaya* Linn) leaves orally in vivo administrated to the test animal mice, that had been infected by *Plasmodium berghei*, had been conducted.

Infusion of papaya leaves is obtained by boiled papaya leaves in water, on temperature 90° C for 15 menit the used concentration are 5% w/v , 10% w/v and 15% w/v.

The effect observed were amount of plasmodium infected mice blood cell had been reduced by given infusion of papaya leaves in individual concentration each. Then it compared to amount of plasmodium on mice blood cell that is not given infusion of papaya leaves. The observation is done by looking at smears mice blood cells throught mikroskope in zoom 100 time use emersi oil.

Based on research datas that analysed statistically by factorial design, found that there is a significant difference in four treatmen about the reducing of plasmodium amount in mice blood cell.

The result of investigation is infusion of papaya leaves in concentration 5%w/v, 10% w/v and 15% w/v has antimalaria effect, where concentration 15%w/v is predominantly.



DAFTAR ISI

UCAPAN TERIMA KASIH.....	v
ABSTRAK	vii
ABSTRACT	viii
DAFTAR ISI	ix
DAFTAR TABEL	xii
DAFTAR LAMPIRAN	xiii
DAFTAR GAMBAR	xiv
BAB I. PENDAHULUAN	1
BAB II. POLA PENELITIAN	3
BAB III. TINJAUAN PUSTAKA	6
III.1 Uraian Tanaman	6
III.1.1 Klasifikasi	6
III.1.2 Nama Daerah	6
III.1.3 Morfologi Tanaman	7
III.1.4 Kandungan Kimia	7
III.1.5 Tempat Tumbuh	7
III.1.6 Kegunaan	7
III.2 Defenisi Infus	8
III.3 Tinjauan Umum Parasit	8

III.4 Tinjauan Umum Plasmodium	9
III.4.1 Parasit Malaria Pada Manusia	9
III.4.2 Parasit Malaria Rodensia	11
III.5 Uraian <i>Plasmodium Berghei</i>	14
III.5.1 Klasifikasi	14
III.5.2 Sifat dan Morfologi	14
III.6 Malaria	15
III.6.1 Jenis-Jenis Malaria	15
III.6.2 Siklus Hidup Parasit	16
III.6.3 Pengobatan Malaria	17
BAB IV. PELAKSANAAN PENELITIAN	20
IV.1 Alat yang Digunakan	20
IV.2 Bahan Yang Digunakan	21
IV.3 Penyiapan Bahan Penelitian	21
IV.3.1 Pengambilan Bahan	21
IV.3.2 Pengolahan Sampel	21
IV.3.3 Pembuatan Infus Daun Pepaya	22
IV.4 Pemilihan dan Penyiapan Hewan Coba	22
IV.4.1 Pemilihan Hewan Coba	22
IV.4.2 Penyiapan Mencit	23

IV.5 Perlakuan Terhadap Mencit	23
IV.5.1 Penyuntikan <i>Plasmodium berghei</i>	23
IV.5.2 Pemberian Infus Daun Pepaya	23
IV.6 Pengamatan	24
IV.7 Pengumpulan dan Pengolahan Data	24
IV.8 Pembahasan Hasil	25
IV.9 Pengambilan Kesimpulan	25
BAB V HASIL DAN PEMBAHASAN	26
V.1 Hasil Penelitian	26
V.2 Pembahasan	27
BAB VI KESIMPULAN DAN SARAN	29
VI.1 Kesimpulan	29
VI.2 Saran	29
DAFTAR PUSTAKA	30

DAFTAR TABEL

Tabel	Halaman
I. Data pengamatan persen jumlah parasitemia pada mencit	34
II. Data rata-rata persen jumlah parasitemia pada mencit	35
III. Data jumlah dan rata-rata persen parasitemia pada mencit	36



DAFTAR LAMPIRAN

Lampiran	Halaman
A. Skema Kerja	38
B. Perhitungan Statistik Persen Jumlah Parasitemia Pada Mencit Berdasarkan Rancangan Faktorial dan Uji Lanjutan Dengan Uji Duncan	39

DAFTAR GAMBAR

Gambar	Halaman
1. Histogram Hubungan Antara Perlakuan dan Waktu dengan Persen Rata-Rata Jumlah Parasitemia	47
2. Foto Tanaman Pepaya (<i>Carica papaya</i> Linn)	48
3. Foto Sel Darah Mencit Yang Terinfeksi <i>Plasmodium berghei</i>	49
4. Foto Sel Darah Mencit Normal (Belum Terinfeksi)	50

BAB I

PENDAHULUAN

Sejak dahulu masyarakat telah mengenal dan memahami tumbuhan berkhasiat obat sebagai salah satu upaya dalam penanggulangan masalah kesehatan yang dihadapi jauh sebelum pelayanan kesehatan formal dengan obat-obat modern menyentuh masyarakat (1).

Dewasa ini penelitian tentang obat tradisional untuk memperoleh bahan obat yang baru dengan khasiat yang lebih baik semakin giat dilaksanakan dan mendapat perhatian yang besar dari pemerintah. Hal ini dapat dilihat dari usaha pemerintah melakukan pembinaan dan pengembangan obat tradisional yang merupakan sebagian program untuk meningkatkan kesehatan masyarakat dan kesejahteraan keluarga (2).

Malaria adalah suatu penyakit yang merupakan salah satu masalah kesehatan masyarakat yang sangat penting di Indonesia. Malaria merupakan penyakit infeksi parasit yang penting di negara sedang berkembang pada kawasan tropik dan subtropik, termasuk Indonesia. Lebih dari setengah penduduk Indonesia masih hidup di daerah dimana terjadi penularan malaria, sehingga beresiko tertular malaria (3). Bangkitnya kembali penyakit malaria ini, terutama disebabkan oleh tingkat kekebalan dari parasit terhadap zat bioaktif yang ada semakin meningkat, dan juga semakin banyaknya jenis nyamuk malaria yang telah kebal terhadap bahan-bahan kimia yang ada seperti semprotan DDT (Dichloro-diphenyl-trichloroethane) (4).



Daun pepaya (*Carica papaya* Linn) adalah salah satu bahan alam yang berkhasiat sebagai obat malaria, obat demam, obat cacing, dan penambah nafsu makan. Daun pepaya mengandung alkaloid karpaina, pseudokarpaina, enzim papain, glikosida, flavonoid, dan saponin (1,5). Sebagian besar masyarakat mengenal daun pepaya sebagai obat tradisional, dan digunakan sebagai obat malaria, selain karena mudah didapat, juga biayanya murah.

Plasmodium berghei adalah salah satu plasmodium penyebab malaria pada binatang pengerat seperti tikus dan mencit. *Plasmodium berghei* tidak dapat menginfeksi manusia, akan tetapi memiliki kesamaan dengan plasmodium penyebab malaria pada manusia khususnya *Plasmodium falciparum* dari segi struktur, fisiologi dan siklus hidupnya. Dengan kesamaan ini maka *Plasmodium berghei* selalu digunakan sebagai plasmodium model pada penelitian antimalaria secara In Vivo.

Karena belum ada penelitian ilmiah yang dapat membuktikan kebenaran penggunaan khasiat daun pepaya sebagai obat malaria, maka dilakukan suatu percobaan pendahuluan pada hewan coba mencit (*Mus musculus*) yang sebelumnya telah diinfeksi dengan *plasmodium berghei*, kemudian diobati dengan infus daun pepaya pada berbagai konsentrasi yang diberikan secara peroral, lalu dilakukan pengamatan parasitemia dalam sediaan darah dengan menggunakan mikroskop.

Maksud penelitian adalah untuk mengetahui efek antimalaria dari infus daun pepaya terhadap hewan coba mencit, dan bertujuan untuk menambah data ilmiah penggunaan obat tradisional khususnya potensi antimalaria dari infus daun pepaya.

BAB II

POLA PENELITIAN

II.1 Penyiapan Alat dan Bahan

II.1.1 Penyiapan Alat

Alat-alat yang digunakan disiapkan sesuai dengan kebutuhan penelitian.

II.1.2 Penyediaan Bahan

Bahan-bahan yang digunakan disiapkan sesuai dengan kebutuhan penelitian.

II.2 Penyediaan Sampel

II.2.1 Pengambilan Sampel

Sampel berupa daun pepaya (*Carica papaya* Linn.), diperoleh dari Kecamatan Biringkanaya, Kota Makassar, Sulawesi Selatan.

II.2.2 Pengolahan Sampel

Daun pepaya dibersihkan, kemudian dikeringkan, lalu dipotong kecil-kecil dengan ukuran 0,25 cm sampai 0,06 cm, yang setara dengan derajat halus 4/18, kemudian ditimbang sesuai dengan kebutuhan.

II.3 Pembuatan Infus (6,7)

Simplisia dengan derajat halus yang cocok, dicampur dalam panci infus dengan air secukupnya, lalu dipanaskan di atas penangas air selama 15 menit



Terhitung mulai suhu 90° C sambil sekali-kali diaduk, serkai selagi panas melalui kain flanel, kemudian ditambah air panas melalui ampas hingga diperoleh volume infus yang dikehendaki.

II.4 Penyiapan dan Pemilihan Hewan Percobaan (8)

Hewan percobaan dipilih mencit yang sehat, aktivitas gerak lincah, gesit, dan bobot badan tetap. Umur binatang percobaan mencit 3-4 bulan dengan bobot badan 25-30 gram.

II.5 Perlakuan Terhadap Mencit

II.5.1 Penyuntikan *Plasmodium berghei* galur ANKA pada hewan percobaan mencit untuk membuat mencit terinfeksi plasmodium, dengan cara penyuntikan intraperitoneal.

II.5.2 Pemberian infus daun pepaya dengan berbagai konsentrasi yaitu 5%, 10%, dan 15% b/v secara oral 1 ml/25 g bobot badan.

II.6 Pengumpulan Data

Data dikumpulkan berdasarkan pengamatan parasitemia yang terdapat dalam sediaan darah setiap kelompok mencit.

II.7 Pengolahan Data

Data yang diperoleh dari hasil penelitian diolah secara statistik menggunakan metode Rancangan Faktorial.

II.8 Pembahasan Hasil

Pembahasan hasil didasarkan pada hasil dari analisa data.

II.9 Pengambilan Kesimpulan

Pengambilan kesimpulan diambil dari hasil analisa data dan pembahasan.



BAB III

TINJAUAN PUSTAKA

III.1 Uraian Tanaman

III.1.1 Klasifikasi Tanaman (5, 9)

Dunia	: Plantae
Divisio	: Spermatophyta
Anak Divisio	: Angiospermae
Kelas	: Dicotyledoneae
Bangsa	: Cistales
Suku	: Caricaceae
Marga	: Carica
Spesies	: <i>Carica papaya</i> Linn.

III.1.2 Nama Daerah (1, 5)

Bali	: Gedang
Irian Jaya	: Tapaya
Jawa	: Gedang
Kalimantan	: Manjau
Maluku	: Papae
Nusa Tenggara	: Kampaja
Sulawesi	: Papaya, Kaliki

III.1.3 Morfologi Tanaman (1, 5, 9, 10)

Pepaya (*Carica papaya* Linn) merupakan perdu dengan tinggi kurang lebih 10 meter, Batang tidak berkayu, silindris, berongga. Daun merupakan daun tunggal, bulat, dengan ujung meruncing, pangkal bertoreh, tepi bergerigi, dengan diameter 25-75 cm, pertulangan menjari, panjang tangkai 25-100 cm, berwarna hijau. Bunga merupakan bunga tunggal, bentuk bintang, berkelamin satu, berumah dua, kuning, mahkota bentuk terompet. Buah berbentuk buni, bulat memanjang, berdaging. Biji bentuk bulat, atau bulat panjang. Akar merupakan akar tunggang, bercabang, bulat dan berwarna putih kekuningan.

III.1.4 Kandungan Kimia (1, 5, 9)

Daun pepaya (*Carica papaya* Linn) mengandung alkaloid karpaina, pseudokarpaina, enzim papain, glikosida, flavonoid, dan saponin.

III.1.5 Tempat Tumbuh (1, 5, 9)

Pepaya merupakan tanaman buah menahun, yang tumbuh pada tanah yang lembab yang subur, dan tidak tergenang oleh air. Ditemukan dari dataran rendah sampai 1000 meter di atas permukaan laut.

III.1.6 Kegunaan (1, 5, 9, 10, 11, 12)

Daun pepaya digunakan sebagai obat malaria, obat demam, obat cacing, dan juga digunakan sebagai penambah nafsu makan.



III.2 Defenisi Infus (7, 13)

Infus adalah sediaan cair yang dibuat dengan cara mengestraksi simplisia nabati dengan air pada suhu 90 derajat, selama 15 menit.

III.3 Tinjauan Umum Parasit (14, 15)

Parasit adalah jasad yang hidup sementara atau hidup di dalam atau pada permukaan jasad lain dengan maksud untuk mengambil makanan sebagian atau seluruhnya dari jasad tempat hidupnya. Dalam parasitologi kedokteran dipelajari zooparasit yang termasuk dalam golongan helminthes, protozoa, antropda, dan fitoparasit yaitu fungus.

Protozoa adalah parasit bersel tunggal, tetapi telah memiliki fungsi yang lengkap yaitu fungsi reproduksi untuk memperbanyak keturunannya, telah memiliki alat pencernaan makanan, sistem respirasi, organ ekskresi, dan struktur untuk mempertahankan hidupnya. Protozoa dapat diklasifikasikan berdasarkan tingkat pergerakannya, alat-alat gerak yang digunakan, atau atas derajat kemampuannya untuk menimbulkan penyakit pada manusia. Berdasarkan alat gerak yang digunakan maka protozoa digolongkan menjadi :

1. Kelas Rhizopoda, alat geraknya adalah Pseupodi.
2. Kelas Mastigophora, alat geraknya adalah flagel
3. Kelas Sporozoa, tidak memiliki alat gerak sendiri.
4. Kelas Ciliata, bergerak dengan cilia (rambut).

Sporozoa adalah salah satu golongan protozoa yang memiliki beberapa sifat umum yang khas yaitu tidak mempunyai flagel, maupun cilia. Oleh karena itu maka pergerakannya dilakukan secara amuboid. Proses reproduksinya terjadi melalui dua cara yaitu proses aseksual (Schizogony) dan proses reproduksi seksual (Syngamy). Sporozoa yang menyebabkan penyakit pada manusia adalah isospora, yang merupakan sporozoa usus sub kelas coccidia, juga plasmodium yang termasuk sporozoa darah sub kelas haemosporina, dan toxoplasma, sarcocystis, dan pneumocystis yang termasuk ordo toxoplasmida.

III.4 Tinjauan Umum Plasmodium (3, 14)

Plasmodium merupakan parasit penyebab penyakit malaria. Siklus hidup plasmodium dapat berlangsung pada dua keadaan, yaitu siklus hidup aseksual atau skizogony yang terjadi dalam sel darah merah vertebrata, dan siklus hidup seksual atau sporogoni yang berlangsung dalam tubuh invertebrata. Hasil siklus aseksual adalah merozoit, sedang hasil siklus seksual adalah sprozoit.

III.4.1 Parasit Malaria Pada Manusia (14, 15, 16)

Parasit malaria termasuk genus plasmodiae. Pada manusia terdapat 4 spesies plasmodium yang dapat menimbulkan penyakit malaria yaitu *Plasmodium vivax*, *Plasmodium falciparum*, *Plasmodium ovale*, dan *Plasmodium malariae*.

Daur hidup keempat spesies malaria pada manusia umumnya sama. Proses ini terdiri dari fase seksual eksogen (sporogoni) dalam

badan nyamuk *Anopheles*, dan fase aseksual (skizogoni) yang berlangsung dalam badan hospes vertebrata.

Morfologi khas dari ke-4 plasmodium pada manusia berbeda-beda, dapat dilihat dari bentuk trophozoit, skizon, dan gametosit.

1. Trophozoit

a. *Plasmodium vivax*

- Eritrosit membesar
- Bentuk amuboid dengan bintik schuffner

b. *Plasmodium falciparum* :

- Kromatin ganda, terdapat bintik maurer.

c. *Plasmodium malariae*

- Bentuk pita (band-form)

d. *Plasmodium ovale* :

- Eritrosit bentuk tak teratur
- Terdapat bintik schuffner

2. Skizon

a. *Plasmodium malariae* : 8 merozoit bentuk rozet

b. Plasmodium lain, tidak khas bentuknya

3. Gametosit

- a. *Plasmodium falciparum* : bentuk pisang, besar dari eritrosit
- b. Plasmodium lain, tidak khas bentuknya

III.4.2 Parasit Malaria Rodensia (3, 17, 18)

Genus Plasmodium dapat dibagi dalam 3 sub genus yaitu :

1. Sub genus Plasmodium, dengan spesies yang menginfeksi manusia, yaitu *Plasmodium vivax*, *Plasmodium ovale*, *Plasmodium malariae*
2. Sub genus Laverania, dengan spesies yang menginfeksi manusia, yaitu *Plasmodium falciparum*
3. Sub genus Vinckeia, yaitu yang tidak menginfeksi manusia (menginfeksi kelelawar, binatang pengerat).

Parasit malaria rodent adalah parasit model yang digunakan untuk mempelajari malaria pada manusia, yang menulari hewan pengerat seperti tikus, tupai dan mencit.

Ada 4 spesies plasmodium yang termasuk dalam parasit malaria rodent antara lain *Plasmodium vinckei*, *Plasmodium chaubadi*, *Plasmodium yoeli*, dan *Plasmodium berghei*. Vektor dari parasit malaria rodent adalah nyamuk *Anopheles durenii millescampsii*.

Daur hidup ke-4 spesies dari parasit malaria rodent, sama dengan daur hidup dari parasit malaria pada manusia, yaitu mengalami fase seksual yang berlangsung dalam tubuh nyamuk *Anopheles durenii* dan

fase aseksual yang berlangsung dalam hospes binatang pengerat, atau terdiri dari siklus sporogoni dan siklus skizogoni yang terdiri dari siklus eksoeritrositik dan siklus eritrositik.

Bentuk atau morfologi dari ke-4 plasmodium rodent hanya sedikit berbeda pada segi bentuk, ukuran, dan waktu perkembangan,

1. *Plasmodium berghei-Plasmodium yoeli complex*

- a. Trophozoit lebih kuat mempredeliksi retikulosit
- b. Siklus eksoeritrositik hanya berlangsung singkat yaitu kurang dari 50 jam.
- c. Sporogoni relatif lebih cepat, rata-rata 9 hari
- d. Tikus dan tupai umumnya merupakan host dari kedua plasmodium ini.
- e. Isoenzimnya memiliki bentuk gerakan elektroforesis.

Gabungan 2 spesies yaitu *Plasmodium berghei* dan *Plasmodium yoeli* merupakan 2 spesies yang tidak berbeda pada morfologinya dari fase eritrosit, tetapi dengan mudah dibedakan melalui beberapa karakter seperti fase sporogoni dan fase eksoeritrositik, selian itu dapat pula dibedakan dari isoenzimnya.

2. *Plasmodium vinckei*

- a. Merozoit lebih banyak terdapat pada eritrosit matur.
- b. Trophozoit tidak amuboid.

- c. Tahap skizon eritrosit menghasilkan kurang lebih 8-10 merozoit dalam menciit putih.
- d. Fase eritrosit memiliki berlebih pigmen yang bagus.
- e. Akhir dari siklus eksoeritrositik adalah berlangsung lama yaitu lebih dari 50 jam, biasanya sekitar 60 jam.
- f. Waktu dari fase sporogoni adalah sekitar 11 hari.
- g. Tikus dan tupai kebal terhadap plasmodium ini.
- h. Bentuk isoenzim adalah memiliki gerakan elektroforesis.

3. *Plasmodium chaubudi*

- a. Merozoit lebih banyak terlihat pada eritrosit matur.
- b. Trophozoit adalah amuboid dan dapat menyebabkan sel inang menjadi merah.
- c. Skizon eritrosit adalah berukuran kecil dan pada menciit putih, menghasilkan kurang lebih 6 (range 4-10) merozoit.
- d. Memiliki pigmen yang bagus pada trophozoit.
- e. Tikus dan tupai telah kebal.
- f. Tahap akhir dari skizogoni eksoeritrositik adalah berlangsung lama yaitu lebih dari 50 jam.

III.5 Uraian *Plasmodium berghei* (17, 18, 19)

Plasmodium berghei adalah salah satu dari 4 plasmodium malaria rodent yang ditemukan pada hewan pengerat, seperti tupai laboratorium, tikus, dan mencit.

III.5.1 Klasifikasi *Plasmodium berghei* (3, 14, 15)

Phylum	: Apicomplexa
Kelas	: Sporozoa
Sub kelas	: Coccidiida
Ordo	: Eucoccididae
Sub ordo	: Haemosporididae
Famili	: Plasmodiidae
Genus	: Plasmodium
Spesies	: <i>Plasmodium berghei</i>

III.5.2 Sifat dan Morfologi (17, 18, 19, 20, 21)

Vektor dari *Plasmodium berghei* adalah nyamuk *Anopheles durenii millecemptsi*, siklus eksoeritrositiknya sebelum menjadi matur berlangsung kurang lebih 50 jam setelah sporozoit diinokulasikan. Siklus aseksualnya dalam darah dari trophozoit menjadi skizon berlangsung kurang lebih 24 jam. Infeksi ganda pada sel darah merah adalah umumnya terjadi pada bagian eritrosit muda. Skizon menghasilkan merozoit kurang lebih 6-12 merozoit. Gametosit sangat



khas terlihat tetapi beberapa diantaranya akan menjadi cepat hilang setelah menempati beberapa sel darah. Isoenzimnya memiliki bentuk gerakan elektroporesis.

III.6 Malaria (4, 14, 15, 16, 20, 21, 22, 23, 24)

Malaria (Bahasa Italia : mala = buruk, aria = udara) adalah penyakit infeksi dengan demam berkala yang disebabkan oleh suatu parasit bersel tunggal (protozoa) dan ditularkan oleh sejenis nyamuk tertentu (Anopheles).

III.6.1 Jenis-Jenis Malaria (22, 24)

Dapat dibedakan 3 macam malaria yang disebabkan oleh beberapa jenis Protozoa keturunan plasmodium, yaitu :

- a. Malaria Tropika ; *Plasmodium falciparum* adalah penyebab malaria ini, yang merupakan malaria yang paling ganas dan berbahaya, dapat mematikan dalam beberapa hari karena adanya relatif banyak eritrosit rusak yang menyumbat kapiler-kapiler otak. Gejalanya adalah serangan demam yang tak menentu, adakalanya terus-menerus, dapat pula berkala tiga hari sekali. Tidak menimbulkan residif (kambuh) seperti bentuk-bentuk malaria lainnya.
- b. Malaria Tertiana ; *Plasmodium vivax* dan *Plasmodium ovale* adalah penyebab malaria ini. Gejalanya adalah demam berkala 3 hari sekali dengan puncak setelah setiap 48 jam. Sering kambuh kembali, karena adanya bentuk eksoeritrositik (bentuk - EE sekunder).

- c. Malaria Kuartana ; *Plasmodium malariae* adalah penyebab malaria ini, dengan gejala demam berkala 4 hari sekali, setiap 72 jam terdapat puncak demam. Kambuh sering terjadi karena juga adanya bentuk -EE sekunder.

III.6.2 Siklus Hidup Parasit (22)

Pada garis besarnya jenis-jenis Plasmodium memiliki siklus hidup yang sama yaitu siklus aseksuil dan siklus seksuil.

Siklus aseksuil dapat dipecah dalam dua bagian yaitu :

- a. Siklus Hati ; penularan terjadi bila nyamuk anopheles betina yang telah diinfeksi parasit menyengat manusia dan menyuntikkan sporozoit ke dalam darah. Parasit masuk ke dalam hati, bertumbuh dan mengalami pembelahan yang kuat (proses schizogoni dengan hasilnya schizon). 6-9 hari kemudian schizon akan menjadi masak dan melepaskan diri sebagai beribu-ribu merozoit. Fase pertama ini dalam hati disebut bentuk EE' primer (Ekso-eritrositer = di luar eritrosit).
- b. Siklus Darah ; Merozoit-merozoit dari hati sebagian memasuki sel-sel darah merah dan berkembang menjadi trophozoit. Sebagian lagi memasuki jaringan-jaringan lain, antara lain limfa atau tinggal di hati dan disebut bentuk-EE sekunder. Di dalam eritrosit terjadi pembelahan aseksuil (schizogoni). Dalam waktu 48 jam atau 72 jam,

sel-sel darah merah pecah dan merozoit yang dilepaskan bisa memasuki eritrosit-eritrosit lain dan siklus dimulai kembali. Setiap saat sel-sel darah pecah, penderita akan merasa kedinginan dan demam, yang disebabkan karena merozoit dan protein-protein asing yang dipisahkannya.

Siklus seksual terjadi bila setelah beberapa siklus sejumlah merozoit berubah menjadi bentuk-bentuk seksual betina dan jantan. Gametosit-gametosit ini tidak berkembang lagi dan akan mati bila tidak diisap oleh nyamuk *Anopheles* betina. Di dalam lambungnya terjadi pembuahan dan dalam waktu 3 minggu terjelma banyak sporozoit kecil yang memasuki kelenjar-kelenjar ludahnya. Akhirnya bila nyamuk demikian menyengat manusia maka lengkaplah siklus hidup parasit.

III.6.3 Pengobatan Malaria (16, 23)

Obat-obat antimalaria dapat dibagi dalam 9 golongan, yaitu :

1. Kuinin (Kina)
2. Mepakrin
3. Klorokuin , Amodiakuin
4. Proguanil, Klorproguanil
5. Primakuin
6. Pirimetamin

7. Sulfon dan Sulfonamid

8. Kuinolin metanol

9. Antibiotik

Berdasarkan suseptibilitas berbagai macam stadium parasit malaria terhadap obat antimalaria, maka obat antimalaria dapat juga dibagi dalam 5 golongan, yaitu :

1. Skizontisida jaringan primer yang dapat membunuh parasit stadium praeritrositik dalam hati sehingga mencegah parasit masuk ke dalam eritrosit, jadi digunakan sebagai obat profilaksis kausal. Obatnya adalah Proguanil, Pirimetamin.
2. Skizontisida jaringan sekunder dapat membunuh parasit siklus eksoeritrositik *Plasmodium vivax* dan *Plasmodium ovale* dan digunakan untuk pengobatan radikal sebagai obat anti relaps. Obatnya adalah Primakuin.
3. Skizontisida darah yang membunuh parasit stadium eritrositik, yang berhubungan dengan penyakit akut disertai gejala klinik. Obat ini digunakan untuk pengobatan supresi bagi ke-4 spesies *Plasmodium* dan juga dapat membunuh stadium gametosit *Plasmodium vivax*, *Plasmodium malariae*, dan *Plasmodium ovale*, tetapi tidak efektif untuk gametosit *Plasmodium falciparum*. Obatnya adalah Kuinin, Klorokuin atau Amodiakuin; atau Proguanil dan Pirimetamin.

4. Gametosida yang menghancurkan semua bentuk seksual termasuk gametosit *Plasmodium falciparum*. Obatnya adalah Primaquin sebagai gametosida untuk ke-4 spesies dan Kuinin, Klorokuin, atau Amodiaquin sebagai gametosida untuk *Plasmodium vivax*, *Plasmodium malariae*, dan *Plasmodium ovale*.
5. Sporontosida yang dapat mencegah atau menghambat gametosit dalam darah untuk membentuk ookista dan sporozoit dalam nyamuk *Anopheles*. Obat-obat yang termasuk golongan ini adalah Primaquin dan Proguanil.

BAB IV
PELAKSANAAN PENELITIAN

IV.1 Alat-Alat Yang Digunakan

1. Gelas kimia (Aprox)
2. Gelas ukur 100 ml (Aprox)
3. Kain Flanel
4. Kandang Mencit
5. Mikroskop (Leica ATC 2000)
6. Objek gelas
7. Panci Infus
8. Pipet Tetes
9. Pipet Skala
10. Jarum suntik 1 ml dan 3 ml
11. Termometer
12. Timbangan Kasar (Ohaus)
13. Timbangan Hewan
14. Tabung (eppendorf)

IV.2 Bahan-Bahan Yang Digunakan

1. Air Suling
2. ACD (Acid-Citrate-Dekstrose) (Lembaga Eijkman)
3. Alkohol
4. Daun Pepaya (*Carica papaya* Linn) (Kota Makassar)
5. Giemsa
6. Metanol
7. Mencit (*Mus musculus*) (Balitjas.)
8. Minyak emersi
9. *Plasmodium berghei* galur ANKA
dalam bentuk bekuan darah (Lembaga Eijkman)

IV.3 Penyiapan Bahan Penelitian

IV.3.1 Pengambilan Bahan

Bahan penelitian berupa daun pepaya yang masih muda, diperoleh dari Kecamatan Biringkanaya, Kota Makassar, Sulawesi Selatan

IV.3.2 Pengolahan Sampel

Sampel berupa daun pepaya dibersihkan dan dikeringkan sampai kadar airnya tidak lebih dari 10%, dengan cara diangin-anginkan selama kurang lebih 3 hari, kemudian dipotong kecil-kecil dengan ukuran 0,25 cm sampai 0,06 cm yang setara dengan ayakan nomor 4/18. Kemudian bahan ditimbang sesuai dengan kebutuhan penelitian.



IV.3.3 Pembuatan Infus Daun Pepaya

Infus daun pepaya yang dibuat yaitu dengan konsentrasi 5%, 10%, dan 15%. Pembuatan infus daun pepaya dengan konsentrasi 5% adalah sebagai berikut :

Ditimbang serbuk simplisia daun pepaya sebanyak 5 g lalu dimasukkan ke dalam panci infus, kemudian ditambahkan air suling sebanyak dua kali berat sampel yaitu 10 ml, kemudian ditambah dengan air suling sebanyak 100 ml. Selanjutnya panci infus dipanaskan selama 15 menit dihitung saat suhu mencapai 90°C , sambil sekali-sekali diaduk, kemudian diserkai selagi panas melalui kain flanel. Karena infus yang diperoleh kurang dari 100 ml, maka ditambahkan air panas melalui ampas hingga diperoleh volume 100 ml. Untuk membuat infus daun pepaya dengan konsentrasi 10% dan 15%, dilakukan cara yang sama seperti pada pembuatan infus daun pepaya dengan konsentrasi 5% , dengan menimbang serbuk daun pepaya sebanyak 10 g dan 15 g.

IV.4 Pemilihan dan Penyiapan Hewan Percobaan

IV.4.1 Pemilihan Hewan Percobaan

Hewan uji yang digunakan adalah mencit (*Mus musculus*) jantan, sehat, berumur 3-4 bulan dengan bobot badan 25-30 g.

IV.4.2 Penyiapan Mencit

Disiapkan mencit sebanyak 20 ekor kemudian dibagi dalam 4 kelompok, dimana 3 kelompok diberi infus daun pepaya dengan konsentrasi yang berbeda-beda, dan 1 kelompok sebagai kontrol, hanya diberi air suling. Tiap kelompok terdiri dari 5 ekor mencit.

IV.5 Perlakuan Terhadap Mencit

IV.5.1 Penyuntikan *Plasmodium berghei*

Plasmodium berghei disuntikkan sebanyak 0,2 ml/25 g bobot badan pada 4 kelompok mencit secara intraperitoneal untuk membuat mencit terinfeksi. Pengamatan parasitemia dilakukan setiap hari dengan cara membuat sediaan darah yang diambil dari ekor mencit sebanyak 1 tetes, kemudian diletakkan di objek gelas untuk dibuat sediaan darah tipis, setelah kering difiksasi dengan metanol sampai kering, kemudian dicat dengan menggunakan larutan giemsa selama 10 menit, setelah itu dibilas dengan air suling, selanjutnya dikeringkan lalu diamati di mikroskop dengan perbesaran 100 x menggunakan minyak emersi.

IV.5.2 Pemberian Infus Daun Pepaya

Mencit yang telah positif terinfeksi plasmodium mencapai 1% yaitu kelompok II, III, dan kelompok IV, diberi infus daun pepaya dengan dosis 1ml/25 g bobot badan yang diberikan secara peroral.

Kelompok II diberi infus 5%, kelompok III diberi infus 10%, dan kelompok IV diberi infus dengan konsentrasi 15%. Sebagai kontrol yaitu kelompok I, yang juga telah positif terinfeksi plasmodium mencapai 1% hanya diberi air suling. Pemberian infus daun pepaya dilakukan setiap hari selama 4 hari berturut-turut, dimana pengamatan dilakukan setiap hari selama 5 hari berturut-turut, yaitu dengan cara melihat sediaan darah menciit dengan bantuan mikroskop untuk melihat parasitemia dalam sel darah.

IV.6 Pengamatan

Pengamatan dilakukan dengan mengamati dan menghitung perubahan persentase parasitemia setelah pemberian infus daun pepaya dengan berbagai konsentrasi kemudian dibandingkan dengan kontrol, yang hanya diberi air suling.

IV.7 Pengumpulan dan Pengolahan Data

Data dikumpulkan berdasarkan perubahan persentase parasitemia yang diamati dan dihitung dalam sediaan darah menciit, setelah pemberian infus daun pepaya pada berbagai konsentrasi dan dibandingkan dengan kontrol air suling, kemudian diolah secara statistik dengan menggunakan metode Rancangan faktorial.

IV.8 Pembahasan Hasil

Pembahasan dilakukan berdasarkan hasil dari analisa data yang diperoleh.

IV.9 Pengambilan Kesimpulan

Pengambilan kesimpulan dilakukan berdasarkan hasil analisa data dan pembahasan.

BAB V

HASIL DAN PEMBAHASAN

V.1 Hasil Penelitian

Pengujian efek antimalaria infus daun pepaya (*Carica papaya* Linn) secara in vivo memberikan hasil sebagai berikut :

1. Pada pemberian infus daun pepaya konsentrasi 5% , parasitemia rata-rata awal adalah 1,14%, setelah perlakuan menyebabkan penurunan parasitemia pada hari ke-2 dengan parasitemia rata-rata sebesar 0,658%, dan parasitemia rata-rata pada hari ke-5 sebesar 41,26%.
2. Pada pemberian infus daun pepaya konsentrasi 10% , parasitemia rata-rata awal sebesar 1,1%, setelah perlakuan menyebabkan penurunan parasitemia pada hari ke-2 dengan jumlah rata-rata sebesar 0,814%, dan parasitemia rata-rata pada hari ke-5 sebesar 32,24%.
3. Pada pemberian infus daun pepaya konsentrasi 15% , parasitemia rata-rata awal sebesar 1,1%, setelah perlakuan menyebabkan penurunan parasitemia pada hari ke-2 dan hari ke-3 pengamatan, dengan parasitemia rata-rata sebesar 0,83% dan 0,726%, dan parasitemia rata-rata pada hari ke-5 sebesar 13,46%.
4. Pada pemberian air suling sebagai kontrol, diperoleh parasitemia rata-rata awal sebesar 1,08%, setelah perlakuan tidak menyebabkan penurunan

parasitemia, dan terus mengalami peningkatan, dimana pada hari ke-5 pengamatan, parasitemia rata-rata mencapai 41,82% dan menyebabkan kematian mencit..

V.2 Pembahasan

Penelitian ini dilakukan untuk melihat pengaruh pemberian infus daun pepaya (*Carica papaya* Linn) yang dibuat dengan konsentrasi 5%, 10% dan 15% terhadap perubahan parasitemia, yang kemudian dibandingkan dengan perubahan parasitemia pada perlakuan kontrol air suling.

Pengamatan parasitemia dilakukan dengan cara membuat sediaan darah tipis dari mencit yang kemudian diamati dengan menggunakan mikroskop perbesaran 100 x dengan bantuan minyak emersi.

Hasil analisa statistik dengan menggunakan rancangan factorial dan uji lanjutan dengan uji Duncan menggunakan parameter waktu dan konsentrasi terhadap perubahan parasitemia menunjukkan bahwa ada pengaruh konsentrasi dan waktu terhadap perubahan parasitemia, dengan melihat harga F hitung yang lebih besar dari harga F tabel (untuk keterangan lebih lengkap dapat dilihat pada lampiran B).

Konsentrasi 15% menyebabkan parasitemia yang paling sedikit dalam sel darah mencit dibanding dengan konsentrasi lainnya, dimana pada hari ke-2 setelah perlakuan parasitemia menurun, demikian juga pada hari ke-3. Parasitemia pada hari ke-2 sebesar 0,83% dan pada hari ke-3 sebesar 0,726%.

Walaupun pada hari ke-4 mengalami peningkatan namun pada hari ke-5 pengamatan parasitemianya paling sedikit di dalam sel darah mencit, jika dibandingkan dengan konsentrasi lain dan kontrol. Pada hari ke-5 parasitemianya sebesar 13,46%. Infus daun pepaya konsentrasi 10% hanya menyebabkan penurunan parasitemia pada hari ke-2 dengan parasitemia sebesar 0,814%, meningkat pada hari ke-3 sampai pada hari ke-5 parasitemia mencapai 32,24%. Konsentrasi infus daun pepaya 5% juga hanya menyebabkan penurunan parasitemia pada hari ke-2 yaitu sebesar 0,658%, meningkat pada hari ke-3 sampai pada hari ke-5 mencapai 42,26%. Penurunan parasitemia dipengaruhi oleh konsentrasi infus daun pepaya yang diberikan, semakin tinggi konsentrasi yang digunakan maka semakin sedikit parasitemia yang terdapat dalam sel darah. Hal ini disebabkan karena semakin tinggi konsentrasi maka makin banyak zat aktif yang tersari yang dapat memberikan efek. Walaupun demikian dapat dikatakan bahwa semua konsentrasi dari infus daun pepaya yang diujikan dapat memberikan efek antimalaria, ini dapat dibandingkan dengan perlakuan kontrol air suling yang digunakan, dimana pada perlakuan kontrol samasekali tidak menyebabkan penurunan parasitemia dari mencit akan tetapi terus meningkat dari hari pertama sampai pada hari ke-5 setelah perlakuan, dimana parasitemia pada hari ke-5 sebesar 41,82% dan beberapa dari mencit pada kelompok kontrol air suling pada hari ke-5 mengalami kematian.

Perubahan parasitemia dalam sel darah menciit selain dipengaruhi oleh perlakuan yang diberikan, juga dipengaruhi oleh waktu. Semakin bertambahnya waktu maka semakin banyak parasitemia yang terdapat dalam sel darah menciit. Untuk perlakuan kontrol dengan pemberian air suling terlihat bahwa dengan bertambahnya hari maka parasitemia juga semakin bertambah banyak. Pada pemberian infus daun pepaya konsentrasi 5% parasitemia turun pada hari ke-2 pengamatan, namun pada hari ke-3 meningkat sampai pada hari ke-5 pengamatan, demikian juga dengan konsentrasi 10%. Pada konsentrasi 15% parasitemia turun pada hari ke-2 dan hari ke-3, dan meningkat pada hari ke-4 sampai hari ke-5 pengamatan. Walaupun pada pemberian infus daun pepaya dengan beberapa konsentrasi yang diujikan juga memperlihatkan peningkatan parasitemia dalam sel darah dengan bertambahnya hari, akan tetapi peningkatannya jauh lebih rendah jika dibandingkan peningkatan parasitemia pada kelompok yang tidak diobati atau kelompok kontrol air suling. Hal ini dapat dinyatakan dengan melihat parasitemia dari semua perlakuan pada hari terakhir pengamatan atau pada hari ke-5 (dapat dilihat pada gambar histogram).

Hasil penelitian menunjukkan bahwa konsentrasi infus daun pepaya 5% , 10% dan 15% memiliki efek antimalaria. Pada penelitian ini konsentrasi infus daun pepaya 15% memiliki efek yang paling baik.

BAB VI

KESIMPULAN DAN SARAN

VI.1 Kesimpulan

Berdasarkan hasil analisa data dan pembahasan setelah dilakukan penelitian dan pengamatan, maka dapat disimpulkan bahwa :

1. Infus daun pepaya konsentrasi 5%, 10%, dan 15% b/v dapat berefek antimalaria, jika dibandingkan dengan kontrol air suling.
2. Infus daun pepaya konsentrasi 15% b/v memberikan efek antimalaria yang lebih baik, dibandingkan dengan infus daun pepaya konsentrasi 5%, dan 10% b/v karena mengurangi parasitemia dalam darah paling besar atau mengakibatkan parasitemia paling sedikit (13,46%).

VI.2 Saran

Melihat hasil yang diperoleh dari penelitian ini, maka disarankan untuk meneliti efek antimalaria dari infus daun pepaya dengan konsentrasi lebih besar dari 15% b/v.



DAFTAR PUSTAKA

1. Wijayakusuma, H.M.,dkk., (1993), " Tanaman Berkhasiat Obat Indonesia", Jilid III, Pustaka Kartini, Jakarta, 9.
2. Anonim, (1985), " Kelompok Obat Fitoterapi", Departemen Kesehatan Republik Indonesia, Jakarta, 5.
3. Harijanto, P.N. (ed), (1999), " Epidemiologi, Patogenesis, Manifestasi Klinis, dan Penanganan Malaria", Penerbit Buku Kedokteran, Jakarta, 26-28
4. Nadesul, H., (1995), " Penyebab, Pencegahan, dan Pengobatan Malaria", Puspa Swara, Jakarta, 3
5. Syamsuhidayat, S.S., Hutapea, J.R., (1991), " Inventaris Tanaman Obat Indonesia", Jilid I, Departemen Kesehatan RI, Jakarta, 65-67
6. Anonim, (1988), " Sediaan Galenik ", Departemen Kesehatan Republik Indonesia, Jakarta, 9.
7. Direktorat Jenderal Pengawasan Obat dan Makanan, (1979), " Farmakope Indonesia ", Edisi III, Departemen Kesehatan Republik Indonesia, Jakarta, 13.
8. Malole, M.B.M., Pramono, S.S.V., (1989), " Penggunaan Hewan-Hewan Percobaan di Laboratorium ", Dirjen Pendidikan Tinggi Pusat Antar Universitas, Bioteknologi IPB, Bogor, 94.
9. Heyne. K., (1987), " Tumbuhan Berguna Indonesia ", Jilid III, Terjemahan Badan Litbang Kehutanan, Yayasan Sarana Warna Jaya, Jakarta, 1459-1462

10. Erna yustina, Widyastuti, (1993), " Mengenal Buah Unggul Indonesia ",
Perpustakaan Nasional : Katalog dalam Terbitan (KDT), Jakarta, 183-187.
11. Hargono,D., dkk., (1995), " Pemamfaatan Tanaman Obat Untuk
Kesejahteraan Keluarga ", Penerbit Rineka Cipta, Jakarta, 10.
12. Sastroamidjoyo, S., (1997), " Obat Asli Indonesia ", Edisi V, Penerbit Dian
Rakyat, Jakarta, 196-197.
13. Direktorat Jenderal Pengawasan Obat dan Makanan, (1995), " Farmakope
Indonesia", Edisi IV, Departemen Kesehatan RI., Jakarta, 9.
14. Soedarto, D.T.M.H., (1990), " Protozoologi Kedokteran ", Penerbit Widya
Medika, Jakarta, 1-6, 70-88.
15. Gandahusada, S., Ilahude, H.H., Pribadi, W., (ed.), (1998)," Parassitologi
kedokteran, Edisi III, Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia, Jakarta, 1.
16. Wita Pribadi, Salcha Sungkar, (1994), " Malaria ", Fakultas Kedokteran
Universitas Indonesia, Jakarta, 1-3, 54-56.
17. Anonim, (2001), "Plasmodium Model to Study Antimalaria ", [http// www.
Malaria-lunc.nl/model 1. htm](http://www.Malaria-lunc.nl/model%201.htm).
18. Kendrick, R.K.,Peters, W., (1978), " Rodent Malaria ", Academic Press
London, New York, San Fransisco, 66-75.
19. Chinchilla, M., Guerrero, O.M., Abarca, G., (2001), " An In Vivo Model to
Study The Antimalaric Capacity of Plant Extract ", www.ots.ac.cr.

20. Gilles, H. M., and Warrell, D.A., (1989), "Malariology", Third Edition, Oxford University Press, Inc, New York, 28-29.
21. Socripto, N. (ed.), (1989), " Parasitologi ", Edisi V, Fakultas Kedokteran Universitas Gadjah Mada, Yogyakarta, 198.
22. Tjay, H.T., dan Rahardja, K., (1978), " Obat-Obat Penting ", Edisi IV, Departemen Kesehatan Republik Indonesia, Jakarta, 136.
23. Mutschler, E., (1991), "Dinamika Obat ", Edisi V, Penerbit ITB., Bandung, 673-678.
24. Gan, S., dkk., (1995), " Farmakologi dan Terapi ", Edisi V, Bagian Farmakologi Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia, Jakarta, 545-559.