

Perbedaan Aktivitas Antimalaria *Citrus maxima*, *Anredera cordifolia*, Kombinasi *Solanum lycopersicum*-*Malus domestica*-*Daucus carota* pada Mencit Diinfeksi *Plasmodium berghei*)

*DIFFERENCES IN ANTIMALARIAL ACTIVITY OF CITRUS MAXIMA,
ANREDERA CORDIFOLIA, COMBINATION SOLANUM LYCOPERSICUM-MALUS
DOMESTICA-DAUCUS CAROTA IN MICE INFECTED WITH PLASMODIUM BERGHEI*

Dewa Ayu Agus Sri Laksemi^{1*}, Luh Putu Ratna Sundari²,
Ni Luh Rustini³, Ketut Tunas⁴, Putu Ayu Asri Damayanti¹
I Made Sudarmaja¹, Ni Made Linawati⁵

¹Departemen Parasitologi, Fakultas Kedokteran, Universitas Udayana,

²Departemen Fisiologi, Fakultas Kedokteran, Universitas Udayana

²Departemen Manajemen Informasi Kesehatan, Universitas Bali Internasional

³Program Studi Kimia, Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam
Universitas Udayana

⁵Departemen Histologi, Fakultas Kedokteran, Universitas Udayana
Jl. Sudirman, Sanglah, Denpasar, Bali, Indonesia, 80234

Email: srilaksemi@unud.ac.id

ABSTRACT

Malaria drug resistance, both new and old drugs, causes severe symptoms and treatment failure. In order to develop new drug, we screen several plants that potentially used as antimalaria. This study aimed to screen and compare antimalaria activity of *Citrus maxima*, *Anredera cordifolia*, *Solanum lycopersicum*, combination *Solanum lycopersicum*-*Malus domestica*-*Daucus carota* in a mouse model. Balb/ c mice male were divided into six groups (n=5). The dried plants were extracted by maceration using 80% methanol. A 4-day suppressive test was done to ascertain the anti-plasmodial effect of those various plants. After inoculation with *Plasmodium berghei*, the treatment groups were given 1000 mg/kg of the extract, while 5% RPMI and DHP (Dihydroartemisinin Piperazine) served as controls. The results of this study revealed that all extracts showed significantly lower parasitemia compared to the negative control. This study showed a percentage parasite suppression of 58.7, 84.3, 77.4, 61.4 and 83.9 % for *Anredera cordifolia*, *Citrus maxima*, *Solanum lycopersicum*, combination *Solanum lycopersicum*-*Malus domestica*-*Daucus carota* and Dihydroartemisinin Piperazine, respectively. The highest parasite suppression (84.3%) was found in the group given *Citrus maxima* extract. This study concluded that the fruit extract of *Citrus Maxima*, *Anredera Cordifolia*, *Solanum Lycopersicum*-*Malus Domestica*-*Daucus Carota* have different antimalaria activity, *Citrus maxima* has the best potential as an antimalarial.

Keywords: Antimalarial, Suppressive test, Plasmodium, Parasitemia.

ABSTRAK

Resistensi obat malaria menyebabkan gejala berat dan kegagalan pengobatan. Untuk mengembangkan obat baru, dilakukan skrining terhadap beberapa tanaman yang berpotensi digunakan sebagai antimalaria. Penelitian ini bertujuan untuk memilih serta membandingkan aktivitas antimalaria *Citrus maxima*, *Anredera cordifolia*, *Solanum lycopersicum*, kombinasi *Solanum lycopersicum-Malus domestica-Daucus carota* pada mencit, Mencit Balb c jantan dibagi menjadi enam kelompok (n=5). Tanaman kering diekstraksi dengan cara maserasi menggunakan metanol 80%. Uji selama 4 hari dilakukan untuk memastikan efek antimalaria dari berbagai tanaman tersebut. Setelah diinokulasi dengan Plasmodium berghei, kelompok perlakuan diberi ekstrak sebanyak 1000 mg/kg, sedangkan DHP (Dihydroartemisinin Piperazine) dan RPMI 5% berperan sebagai kontrol. Hasil penelitian menunjukkan semua ekstrak menunjukkan tingkat parasitemia lebih rendah dibandingkan dengan kontrol negatif. Penelitian ini menunjukkan persentase penekanan parasit sebesar 58.7, 84.3, 77.4, 61.4 dan 83.9 % untuk kombinasi *Anredera cordifolia*, *Citrus maxima*, *Solanum lycopersicum*, *Solanum lycopersicum-Malus domestica-Daucus carota* dan Dihydroartemisinin Piperazine. Penekanan parasit tertinggi (84,3%) terdapat pada kelompok yang diberi ekstrak *Citrus maxima*. Ekstrak buah *Citrus Maxima*, *Anredera Cordifolia*, *Solanum Lycopersicum-Malus Domestica-Daucus Carota* mempunyai aktivitas antimalaria yang berbeda dengan *Citrus maxima* memiliki potensi terbaik sebagai antimalaria.

Kata-kata Kunci: Antimalaria, Uji supresi, Plasmodium, Parasitemia.

PENDAHULUAN

Malaria hingga saat ini masih menjadi masalah kesehatan secara global karena menyebabkan kematian sekitar 1 juta orang setiap tahunnya, terutama di wilayah sub-Sahara dan benua Afrika (Mirahmadi *et al.*, 2020; Wanyonyi, 2019). Diperlukan perhatian dan upaya yang besar untuk memantau dan mengobati penyakit malaria karena malaria dapat menyebabkan gejala yang parah, fatal, dan mematikan pada anak-anak, wanita hamil, dan wanita dengan sistem kekebalan tubuh lemah (Okello, 2019).

Pengobatan malaria bertujuan untuk menghilangkan infeksi darah akut, meredakan gejala, membersihkan hipnozoit dari hati untuk mencegah kekambuhan dan penyebaran infeksi. Permasalahan utama yang dihadapi dalam pengobatan penyakit malaria saat ini adalah resistansi obat terhadap penyakit malaria, baik obat baru maupun obat lama, yang menimbulkan gejala parah dan kegagalan pengobatan (Okello, 2019; Wijayanti, 1994).

Telah dilaporkan resistansi artemisinin dimulai dari daerah *Greater Mekong Subregion* (GMS) Asia Tenggara (Nguyen *et al.*, 2023). Oleh karena itu penelitian yang menggunakan obat tradisional perlu dikembangkan.

Alternatif untuk mengatasi permasalahan tersebut adalah dengan menggali potensi obat tradisional dari bahan tumbuhan yang telah lama dimanfaatkan di masyarakat. Sebagian besar penggunaan ramuan herbal tersebut belum didasarkan pada penelitian ilmiah dan belum dikenal dalam pengobatan modern (Okello, 2019). Dibutuhkan sepuluh tahun untuk mengembangkan obat baru. Pengetahuan yang dibutuhkan dalam menemukan dan mengembangkan obat baru adalah patogenesis malaria (Mawson, 2013). Penelitian patogenesis malaria menunjukkan peran vitamin A dalam pengembangan plasmodium di darah dan hati. Patogenesis dan tingkat keparahan malaria dipengaruhi oleh peningkatan sitokin proinflamasi dan produksi *Nitric oxide* (NO) (Punsawad *et al.*, 2012).

Sejak zaman dahulu, masyarakat Indonesia secara tradisional menggunakan jeruk bali (*Citrus maxima*) untuk mengobati malaria (Wijayanti, 2019). Makanan yang mengandung vitamin A dan polifenol antara lain tomat, jeruk bali, Sementara itu *Anredera cordifolia* (binahong) banyak digunakan dalam pengobatan tradisional (Karunaweera, 2015). Namun, herbal tersebut belum pernah digunakan untuk infeksi Plasmodium.

Telah dilaporkan pada beberapa penelitian menunjukkan bahwa kombinasi beberapa herbal efektif dalam mengatasi penyakit tertentu, seperti yang dilaporkan Yun, 2017 kombinasi beberapa herbal efektif mengatasi dermatitis atopik, serta laporan penelitian Hanif, 2021 yang menyebutkan potensi kombinasi herbal dalam mengatasi penyakit sindrom metabolik dan penyakit dengan multi-target. Kombinasi ramuan herbal lebih bermanfaat dibandingkan ramuan tunggal karena sifat herbal yang meningkatkan efek dan menetralkan efek samping menjadi dasar terapi polih herbal memiliki efektivitas lebih baik serta saling melengkapi (Yuna, 2017;).

Berbagai tanaman telah diteliti sebagai antimalaria antara lain *Carica papaya*, *Momordica charantia*, *Aloe spp*, *Allium sativum*, *Alstonia Scholaris*, *Tinospora crispa*, *Morindacitrifolia*, *Moringa oleifera*, *Andrographis panikulate*, *Physalis angulate*, *Piperaceae*, *Nigella sativa*, *Cocos nucifera* (Laksemi *et al.*, 2021). Namun belum banyak laporan penelitian yang menyatakan bahwa tomat (*Solanum lycopersicum*), jeruk bali (*Citrus Maxima*), binahong *Anredera cordifolia*), kombinasi tomat, wortel dan apel (*Solanum lycopersicum-Anredera cordifolia-Citrus maxima*) sebagai antimalaria. Berdasarkan uraian di atas, penelitian ini bertujuan untuk memilih serta membandingkan aktivitas antimalaria *Citrus maxima*, *Anredera cordifolia*, *Solanum lycopersicum*, kombinasi *Solanum lycopersicum-Malus domestica-Daucus carota* pada mencit

METODE PENELITIAN

Rancangan Penelitian

Penelitian ini adalah penelitian eksperimental dengan rancangan penelitian yang dipakai *Post test only control group design*. Pada masing-masing perlakuan ada lima ulangan. Dengan demikian, percobaan eksperimental ini menggunakan 30 ekor mencit Balb/ c.

Plasmodium berghei

Plasmodium berghei (strain ANKA) diperoleh dari Departemen Parasitologi Fakultas Kedokteran Universitas Gadjah Mada. Inokulum 2×10^7 disuntikkan secara intraperitoneal satu kali sebelum herbal diberikan.

Perlakuan Hewan Coba

Mencit-mencit yang digunakan berumur delapan minggu bobot 25-30 gram. Besar sampel dihitung sesuai Rumus Federer, beserta cadangan untuk mengatasi *drop out* diperoleh total sampel sebanyak 30 untuk 6 kelompok.

Mencit sebanyak 30 ekor tersebut secara acak dibagi menjadi enam perlakuan, yaitu: Perlakuan A, B, C, D, E dan Perlakuan F. Kelompok A dan B adalah kelompok kontrol yang diinfeksi *P.berghei* dan diberikan RPMI 5% dan DHP (Dihydroartemisinin Piperazine) 2-4 mg/Kg BB secara berurutan. Kelompok C, D, E, F diinfeksi *P.berghei* dan diberikan *C.maxima*, *A. cordifolia*, *S.lycopersicum*, kombinasi *S.lycopersicum-M. domestica-D. carota* secara berurutan.

Mencit dipelihara dalam kandang polikarbonat, alas sekam padi, dipelihara terpisah sesuai perlakuan yang diberikan, ditempatkan pada ruangan dengan ventilasi terkontrol, kelembapan berkisar 50-60%, suhu berkisar antara 23-25°C dan menjalani siklus terang-gelap selama 12 jam. Hewan diberi pakan standar dan air *ad libitum*. Hewan uji tidak dipuasakan pada saat intervensi dilakukan.

Ekstrak Tanaman

Ekstrak etanol tomat (*S.lycopersicum*), jeruk bali (*C.Maxima*), binahong (*A.cordifolia*), kombinasi tomat, wortel dan apel (*S.lycopersicum-A.cordifolia- C.maxima*) diperoleh dari 2 kg buah segar dari daerah Gianyar, yang berbiji dihaluskan dengan blender, kemudian dimaserasi dengan etanol 80% (1000 mL) selama 24 jam. Perbandingan sampel dengan pelarut etanol 70% adalah 1:2. Dari 2 kg buah segar diperoleh 120 gram ekstrak kasar, kemudian ekstrak kasar ini disaring untuk memisahkan ekstrak dari ampasnya. Ekstrak kasar diputar menggunakan alat *laboratory evaporator* 1L – Eyela pada suhu 40°C dan tekanan 175 atm selama + 1,5 jam hingga diperoleh ekstrak kental sebanyak 25 gram dan disimpan pada suhu +4 °C hingga siap untuk dianalisis. Kombinasi ekstrak (*S. lycopersicum-A.cordifolia- C.maxima*) dibuat dengan perbandingan ekstrak 1:1:1

Analisis Fitokimia

Analisis fitokimia saponin, flavonoid, tannin, phenol, alkaloid, terpenoid dan steroid dilakukan untuk mengetahui kandungan dari masing-masing ekstrak tanaman yang diuji (Tabel 3). Prosedur uji flavonoid menggunakan metode $AlCl_3$ 2% dalam etanol dg standar quercetin. Prosedur uji fenol dengan jalan ekstrak dilarutkan dengan etanol 96% ditambahkan 10 tetes $FeCl_3$ 1%. Isolat positif mengandung fenol apabila menghasilkan warna biru atau hitam pekat. Prosedur uji terpenoid dan steroid dilakukan dengan ekstrak dilarutkan dalam etanol 96%, ditambahkan satu tetes H_2SO_4 pekat dan dua tetes asam asetat anhidrat (Pereaksi Liebermann-Burcahrd). Prosedur uji alkaloid dilakukan dengan Pereaksi Meyer dimana sebelumnya sampel dihidrolisis dg HCl dan pemanasan.

Untuk mendapatkan senyawa aktif yang diinginkan, prosesnya diawali dengan pemisahan dan pemurnian ekstrak

yang dilanjutkan dengan kromatografi kolom. Setelah ekstrak berhasil dipisahkan dengan teknik kromatografi kolom, proses selanjutnya adalah mengidentifikasi fraksi aktif. Dari proses pemisahan dan pemurnian menggunakan kromatografi lapis tipis dan kromatografi kolom, proses selanjutnya menggunakan kromatografi cair spektrometri massa tandem (LC-MS/MS). Senyawa pada berbagai ekstrak pada penelitian ini diidentifikasi menggunakan LC-MC/MS. Pemisahan fasa padat dilakukan dengan kromatografi menggunakan oktadesil silika (C18) sedangkan pemisahan fasa gerak dilakukan dengan menggunakan air ditambah amonium format (a) 5 mm dan asetonitril ditambah asam format 0,05% (b). Spektrum senyawa dalam ekstrak dibandingkan dengan spektrum senyawa standar dalam database untuk mengidentifikasi fraksi aktif.

Uji Aktivitas Antimalaria dan penghitungan parasitemia

Prosedur penentuan parasitemia sesuai dengan penelitian yang dilakukan oleh Habte, 2020 demikian pula persentase penekanan parasitemia dihitung menurut Habte, 2020. Persentase parasitemia dihitung jumlah sel darah merah terinfeksi plasmodium pada 5 lapangan pandang dibagi dengan jumlah total sel darah merah pada 5 lapangan pandang tersebut dikalikan 100. Persentase penghambatan pertumbuhan parasit adalah jumlah rata rata persentase parasitemia pada kelompok kontrol dikurangi jumlah rata rata persentase parasitemia pada kelompok perlakuan dibagi dengan jumlah rata rata persentase parasitemia pada kelompok kontrol kemudian dikalikan 100. Uji Aktivitas antimalaria dari ekstrak tanaman dilakukan dengan metode *Four Days Suppressive Test* Peter *et al.*, 1975. Metode ini dimulai pada hari ke-nol, dimana mencit diinjeksikan inoculum plasmodium secara intraperitoneal, kemudian 2 jam

setelah diinjeksikan mencit dikelompokkan secara acak dibagi menjadi 6 kelompok yang terdiri dari 5 ekor mencit. Perlakuan ekstrak diberikan sebesar 1000mg/kg BB pada jam yang sama setiap hari hingga hari ke-3. Kemudian pada hari ke 4 dilakukan penghitungan persentase parasitemia dan persentase penghambatan pertumbuhan parasit.

Pembuatan Apusan Darah dan Pemeriksaan Mikroskopis

Pembuatan apusan darah dilakukan dengan mengambil darah dari ekor mencit, kemudian ditempatkan di ujung slide mikroskop, setelah apusan kering difiksasi dengan metanol dan diwarnai dengan Giemsa 10% selama 15 menit, kemudian dicuci dengan air mengalir, setelah itu pengeringan apusan darah diperiksa untuk menghitung parasitemia dengan perbesaran mikroskop 1000x dengan minyak imersi.

Analisis Statistika

Analisa statistika dilakukan menggunakan SPSS versi 22. Rata-rata persentase penekanan parasitemia (PPS) antara kelompok kontrol dan kelompok terpapar dibandingkan dengan uji sidik ragam diikuti dengan *uji post hoc Tukey*. Interval kepercayaan 95% dan nilai p kurang dari 0,05 dianggap signifikan.

Etik

Penelitian ini telah disetujui oleh Komite Perawatan dan Pemanfaatan Hewan, Fakultas Kedokteran Universitas Udayana (2021.03.1.0981).

HASIL DAN PEMBAHASAN

Aktivitas antimalaria berbagai ekstrak dianalisis dengan menghitung persentase parasitemia sehingga dapat ditentukan tanaman obat yang memiliki potensi antimalaria tertinggi. Pemeriksaan apusan darah tipis menunjukkan persentase parasitemia yang

lebih rendah pada mencit yang diberi berbagai ekstrak dibandingkan pada kontrol negatif (Tabel 1). Semua ekstrak menunjukkan penghambatan parasitemia yang signifikan ($p < 0,05$) dibandingkan dengan kontrol negatif. Penekanan parasit dari yang tertinggi hingga terendah adalah *C.maxima*, kontrol positif (*DHP*), *S.lycopersicum*, ekstrak Kombinasi *S. Lycopersicum-M.Domestica-D.carota* dan *A. cordifolia*.

Pengaruh berbagai ekstrak terhadap parasitemia dan persentase penekanan parasit

Ekstrak etanol berbagai spesies tumbuhan yang diteliti dalam penelitian ini menunjukkan adanya fitokonstituen umum, antara lain saponin, flavonoid, tanin, fenol, alkaloid (Tabel 2).

Flavonoid diketahui memiliki aktivitas biologis antimalaria, antimikrob, antiviral, antioksidan, anti kanker. Flavonoid terdiri atas berbagai subgrup, yang dibedakan berdasarkan struktur kimia, oksidasi cincin karbon, serta derajat ketidakjenuhan. Adapun contoh subgrup flavonoid: Isoflavonoid, Anthoxanthins, anthocyanidin flavanone, flavanonol, flavan, chalcone. Flavonoid yang diketahui memiliki aktivitas antimalaria antara lain quercetin, galocatechin-(4'-O-7)-epigallocatechin, myricetin-3-glycosides, serta isoflavone (Ullah, 2020).

Mekanisme flavonoid belum dapat dipastikan namun dihipotesiskan flavonoid menghambat biosintesis asam lemak yang berperan dalam biokimia parasit. Selain itu flavonoid juga diperkirakan menghambat masuknya L-glutamin dan myoinositol ke dalam eritrosit yang terinfeksi selama fase intraeritrositik siklus hidup Plasmodium. Karakter asam dari flavonoid memungkinkan hambatan pada proses masuknya flavonoid ke dalam vakuola makanan asam (FV) parasit, sehingga flavonoid secara tidak langsung menghambat enzim yang berperan dalam degradasi hemoglobin (Mudrapal

Tabel 1. Aktivitas berbagai ekstrak terhadap Plasmodium berghei pada mencit

Ekstrak	Aktivitas Antimalaria % Parasitemia \pm SEM	% Penghambatan Pertumbuhan Parasit
A	40,78 \pm 2,5	0.0
B	7,87 \pm 3,7	83.9*
C	20,13 \pm 4,8	58.7*
D	7,68 \pm 1.9	84.3*
E	11,02 \pm 2,65	77.4
F	18,83 \pm 14,6	61.4*

A: kontrol negatif; B: kontrol positif; C: *Anredera cordifolia*; D *Citrus maxima*; E *Solanum lycopersicum*; F; Kombinasi *S.lycopersicum-M.domestica-Daucus carrota* (1:1:1); * = P < 0.05 signifikan berbeda dibandingkan dengan kontrol negatif.

Tabel 2. Analisis Fitokimia kualitatif dari berbagai ekstrak tanaman

No	Sampel	Saponin	Flavonoid	Tanin	Phenol	Alkaloid	Terpenoid	Steroid
1	<i>S.lycopersicum</i>	+	+	+	+	+	-	-
2	<i>C. maxima</i>	++	+	+	+	+	-	-
3	<i>S.lycopersicum-M. domestica-D. carrota</i>	+++	+	+	+	+	-	-
4	<i>A.cordifolia</i>	+	+	+	+	+	-	+

kandungan fitokimia banyak : +++, sedang : ++, sedikit : +

Tabel 3. Analisis Fitokimia kuantitatif dari berbagai ekstrak tanaman

No	Sampel	Flavonoid Level (mg QE/100 g)	Fenol Level (mgGAE/100g)	Tanin Level (mgTAE/100 g)
1	<i>Solanum lycopersicum</i> (tomatoes)	6,38	21,09	107,11
2	<i>Citrus maxima</i> (pomelo)	11,62	41,46	165,55
3	Kombinasi ekstrak (tomat, wortel, apel)	4,90	23,36	172,07
4	<i>Anredera cordifolia</i>	10,37	13,29	170,85

dan Chetia, 2017).

Mekanisme kerja flavonoid sebagai antimalaria dengan menargetkan biomolekul fungsional tertentu seperti protein, enzim, DNA yang berperan dalam kelangsungan hidup parasit. Selain itu sifat antioksidan flavonoid juga dapat menjadi dasar mekanisme antimalariannya, karena Gugus fenolik -OH dari polifenolik flavonoid mudah diubah menjadi anion radikal fenoksi stabil (semikuinon) di bawah stres oksidatif seluler (*in vivo*) sehingga akan berdampak menimbulkan kerusakan oksidatif pada komponen seluler parasit. Mekanisme lainnya sebagai antioksidan adalah interaksi kovalen ireversibel dengan protein parasit struktural atau DNA yang menyebabkan kerusakan jaringan (Mudrapal dan Chetia, 2017).

Alkaloid memiliki aktivitas antimalaria, dimana quinine merupakan alkaloid yang diekstrak dari tanaman Cinchona. Beberapa kelas alkaloid telah diketahui memiliki aktivitas malaria potensial antara lain: alkaloid terpenoidal, bisindole, indole, kuinolon, dan isoquinoline. Bahkan penelitian melaporkan bahwa alkaloid berikut: steroid, phenanthroindolizine, benzyloquinoline, hasubanane, naphthoisoquinoline, aporphine, morphinandienone, protoberberine, Amaryllidaceae, cyclopeptida, quinoline, pyridocoumarin, acridone, dan alkaloid makrosiklik memiliki aktivitas malaria (Uzor, 2020).

Hasil penelitian menunjukkan bahwa pemberian *A. cordifolia*, *C. maxima*, *S. lycopersicum* dan kombinasi *S.lycopersicum-M.domestica-D.carota* mampu menurunkan beban parasit jika dibandingkan dengan kontrol. Penelitian lain menunjukkan bahwa daun *C. maxima* memiliki efek antimalaria (Dkhil, 2021). *Citrus grandis* dan *Citrus limon* juga telah terbukti memiliki efek antimalaria (Adetutu dan Fatimah, 2015; Shija, 2020). Penelitian ini sejalan dengan penelitian

yang menyatakan bahwa konsumsi likopen pada tomat mempunyai efek antimalaria. Mekanisme kerja likopen adalah dengan memperlambat kemunculannya dan meningkatkan tingkat kelangsungan hidup (Iswari, 2016).

Penelitian Mohanty, 2015 menunjukkan bahwa kulit buah *Citrus limetta* pada dosis 100, 250, 500 mg/kg BB mempunyai aktivitas antimalaria. Mekanisme kerjanya sebagai antimalaria adalah dengan menghambat parasitemia dan mediator inflamasi yaitu IFN- γ , TNF- α , IL-6. Mediator inflamasi ini berperan dalam patogenesis malaria, dan dapat meningkatkan hemoglobin, kadar glukosa, dan waktu bertahan hidup (Mohanty, 2015).

Penelitian patogenesis malaria menunjukkan peran vitamin A dalam perkembangan plasmodium dalam darah dan hati. Patogenesis dan tingkat keparahan malaria dipengaruhi oleh peningkatan sitokin pro inflamasi dan produksi *Nitric oxide* (NO). Proses transduksi sinyal dalam patogenesis malaria menunjukkan peran sitokin pro-inflamasi dan NO yang distimulasi oleh hemozoin dan glikosilfosfatidilinositol (GPI) sehingga menghasilkan regulasi hilir jalur pensinyalan NF- κ B (Punsawad, 2012). Makanan yang mengandung polifenol dapat menghambat NF- κ B (Karunaweera, 2015).

Sebuah penelitian menunjukkan IL-10 ditemukan pada anak-anak Afrika yang menderita malaria. Sel T regulator (Tr1) yang memproduksi IL-10 selain berfungsi melindungi jaringan dari peradangan, juga dapat menyebabkan penyakit dengan menekan imunitas yang diperantarai sel Th1, sehingga memungkinkan terjadinya infeksi. IL-10 yang diproduksi oleh sel sistem kekebalan mempengaruhi hasil akhir penyakit malaria (Kumar, 2019).

Tanaman jeruk, khususnya bahan jeruk nipis (*Citrus limon* L.) secara etnomedis digunakan untuk pengobatan penyakit menular termasuk malaria. Rebusan jeruk limon L. mempunyai aktivitas

antimalaria, mampu menekan pertumbuhan parasit hingga 39%. Jeruk limon mampu membersihkan parasit dan memperbaiki parameter hematologi pada inang yang terinfeksi plasmodium (Shija, 2020).

Swertia chirata, *C. papaya*, dan *Citrus sinensis* diuji pada malaria strain *Plasmodium falciparum* FCK 2 secara *in vitro*. Hasil penelitian ini menunjukkan bahwa hanya *S.chirata*, *C.papaya* yang memiliki aktivitas antimalaria (Bhat dan Shuroliya, 2001). Namun berdasarkan pengobatan tradisional atau etnomedis, *C. sinensis* adalah tanaman antimalaria yang paling umum dari keluarga Citrus dan rebusannya dibuat dari akarnya (Titanji, 2008). Ekstrak metanol dan petroleum eter dari *C. sinensis* memiliki aktivitas antimalaria sedang terhadap *P.falciparum* (Favela-Hernández, 2016).

Penelitian yang dilakukan Maslachah dan Sugihartuti 2017 menemukan bahwa pemberian tomat (*S. lycopersicum*) pada mencit yang diinfeksi *P. berghei* dapat menurunkan persentase parasitemia serta meningkatkan persentase penghambatan pertumbuhan parasit, *survival time* perbaikan gambaran histopatologi pada berbagai organ (Maslachah dan Sugihartuti 2017).

Penelitian aktivitas antimalaria secara *in vivo* dari *binahong* (*A.cordifolia*), Wortel (*D.carota*) masih terbatas. Penelitian tentang patogenesis malaria menunjukkan peran vitamin A dalam perkembangan plasmodium di darah dan hati. Makanan yang mengandung vitamin A dan polifenol antara lain tomat, terong belanda, jeruk bali. *Binahong* banyak digunakan dalam pengobatan tradisional namun belum pernah digunakan pada infeksi plasmodium. Penelitian tentang patogenesis malaria menunjukkan peran vitamin A dalam perkembangan plasmodium di darah dan hati (Punsawad, 2013).

Pohon daun dan buah jeruk bali (*C.maxima*) diketahui oleh masyarakat tradisional sebagai antimalaria, namun

penelitian secara *in vivo* untuk menguji aktivitas antimalaria masih terbatas. Penelitian Gogoi, 2021 menemukan bahwa secara *in vitro* ekstrak hidro-alkohol *C.maxima* memiliki aktivitas antimalaria tanpa menimbulkan efek sitotoksik (Gogoi, 2021).

Kombinasi herbal lebih bermanfaat dibandingkan herbal tunggal, karena dosis masing-masing herbal lebih rendah, efek samping lebih ringan dan efektivitas lebih baik serta saling melengkapi (Yuna, 2017). Namun penelitian ini tidak dapat menjelaskan penyebab persentase parasitemia dan penghambatan kombinasi *S. lycopersicum*-*M. domestica*-*D.carota* lebih rendah dibandingkan ekstrak herbal tunggal. Keterbatasan dalam penelitian ini adalah pengujian dalam penelitian ini dilakukan dalam satu kali pengukuran.

SIMPULAN

Disimpulkan bahwa *A.cordifolia*, *C.maxima*, *S.lycopersicum* dan kombinasi *S.lycopersicum*-*M.domestica*-*D.carota* memiliki aktivitas antimalaria yang berbeda, dengan *C. maxima* memiliki potensi terbaik sebagai antimalaria.

SARAN

Diperlukan penelitian mengamati efek pemberian herbal sebagai antimalaria dalam beberapa kali pengukuran dalam jangka waktu yang cukup lama untuk melihat lebih lanjut untuk mengetahui dampak pemberian *A.cordifolia*, *C.maxima*, *S.lycopersicum* dan kombinasi pemberian *S.lycopersicum*-*M.domestica*-*D.carota* terhadap organ tubuh dan toksisitas kronik pada mencit.

UCAPAN TERIMA KASIH

Penelitian ini dibiayai dari dana DIPA PNPB Universitas Udayana TA-2020

sesuai dengan Surat Perjanjian Penugasan Pelaksanaan Penelitian Nomor: B/78.322/UN14.4.A/PT.01.03/2022, tanggal 22 April 2022. Kepada Rektor Universitas Udayana melalui Ketua Lembaga Penelitian dan Pengabdian kepada Masyarakat Universitas Udayana diucapkan terima kasih. Ucapan tulus yang sama juga disampaikan kepada Ni Kadek Devi Antari, Made Angga Baskara, dan Ni Made Yethi Agustini yang telah membantu kegiatan di laboratorium.

DAFTAR PUSTAKA

- Adetutu A, Fatimah A. 2015. Biochemical and biomedical research original research effects of *Citrus grandis*, *Azadirachta indica* and *Vernonia amygdalina* extracts on haematological parameters of *Plasmodium berghei* infected mice. *Biochem Biomed Res.* 1: 7 – 11.
- Bhat GP, Surolia N. 2001. In vitro antimalarial activity of extracts of three plants used in the traditional medicine of India. *Am J Trop Med Hyg.* 65(4): 304-308.
- Dkhil MA, Quraishy S, Al-Shaebi EM, Abdel-Gaber R, Thagfan FA, Qasem MA. 2021 Medicinal plants as a fight against murine blood-stage malaria. *Saudi J Biol Sci.* 28 (3): 1723-1738.
- Favela-Hernández JM, González-Santiago O, Ramírez-Cabrera MA, Esquivel-Ferriño PC, Camacho-Corona Mdel R. 2016. Chemistry and Pharmacology of *Citrus sinensis*. *Molecules.* 21(2):247.
- Gogoi N, Chetia D, Gogoi B, Das A. 2021. Multiple-targets directed screening of flavonoid compounds from Citrus species to find out antimalarial lead with predicted mode of action: An in silico and whole cell-based in vitro approach. *Curr Comput Aided Drug Des.* 17(1):69-82.
- Habte G, Nedi T, Assefa S. 2020. Antimalarial Activity of Aqueous and 80% Methanol Crude Seed Extracts and Solvent Fractions of *Schinus molle* Linnaeus (Anacardiaceae) in *Plasmodium berghei*-Infected Mice. *J Trop Med.* 1-9.
- Iswari R, Dharmana E, Muiz, F, Riwanto I. 2021. Combination of chloroquine and lycopene for combating malaria: A case study in mice (*Mus musculus*) infected with *Plasmodium berghei*. *Pakistan J Nutri.* 15: 789-794.
- Karunaweera N. Raju R. Gyengesi E. Munch G. 2015. Plant polyphenols as inhibitors of NF-κB induced cytokine production-a potential anti-inflammatory treatment for alzheimer disease? *Front. Mol. Neurosci.* 8(24): 1-5.
- Kumar R. Susanna N. Engwerd C . 2019. The Role of IL-10 in Malaria: A Double Edged Sword. *Frontiers in Immunology.* 10 (229): 1-10
- Laksemi DAAS, Arijana GK, Sudarmaja M, Ariwati NL, Tunas K, Damayanti PAS, Diarthini NLP, Swastika K, Wiryanthini IA. 2021. Ethanol extract of spondias pinnata leaves reduce parasite number and increase macrophage phagocytosis capacity of mice infected by *Plasmodium berghei*. *Indones Biomed J.* 13 (1): 41-47.
- Mawson AR. 2013. The pathogenesis of malaria: a new perspective. *Pathog Glob Health.* 107 (3):122-129.
- Maslachah L, Sugihartuti R. 2017. Increase in neutrophil count after repeated exposure of Plasmodium berghei-infected mice to artemisinin. *Universa Medicina.* 36(1), 49–58.
- Mirahmadi H, Kord A, Kord A, Sargolzaie N, Tabatabaie SM, Momeni MK,

- Mirzanejad-Asl H, Shafiei R, Badirzadeh A. 2020. Retrospective epidemiological study of malaria from 1999 to 2016 in Khash, Iran: A region on the verge of malaria elimination. *J Kerman Univ Med Sci.* 27 (1): 36-48.
- Mohanty S, Maurya AK, Jyotshna, Saxena A, Shanker K, Pal A, Bawankule DU. 2015. Flavonoids rich fraction of Citrus limetta fruit peels reduces proinflammatory cytokine production and attenuates malaria pathogenesis. *Curr Pharm Biotechnol.* 16(6):544-552.
- Mudrapal M and Chetia D. 2017. Plant Flavonoids as Potential Source of Future Antimalarial leads. *Sys Rev Pharm.* 8(1):13-18.
- Nguyen TD, Gao B, Amaratunga C, Dhorda M, Tran TN, White NJ, Dondorp AM, Boni MF, Aguas R. 2023. Preventing antimalarial drug resistance with triple artemisinin-based combination therapies. *Nat Commun.* 14 : 1-10.
- Okello D and Kang Y . 2019. Exploring Antimalarial herbal plants across Communities in Uganda. 2019. *Evid Based Complement Alternat Med.* 1:1-27.
- Punsawad C, Krudsood S, Maneerat Y, Chaisri U, Tangpukdee N, Pongponratn E, Nantavisai K, Udomsangpetch R, Viriyavejakul P. 2012. Activation of nuclear factor kappa B in peripheral blood mononuclear cells from malaria patients. *Malar J.* 191 :1-11.
- Shija KM, Nondo RSO, Mloka D, Sangeda RZ, Bwire GM. 2020. Effects of lemon decoction on malaria parasite clearance and selected hematological parameters in *Plasmodium berghei* ANKA infected mice. *BMC Complement Med Ther.* 20(1):24.
- Titanji VP, Zofou D, Ngemenya MN. 2012. The antimalarial potential of medicinal plants used for the treatment of malaria in Cameroonian folk medicine. *Afr J Tradit Complement Altern Med.* 5(3):302-321.
- Ullah A, Munir S, Badshah SL, Khan N, Ghani L, Poulson BG, Emwas AH, Jaremko M. 2020. Important Flavonoids and Their Role as a Therapeutic Agent. *Molecules.* 25(22):1-39.
- Uzor PF. 2020. Alkaloids from Plants with Antimalarial Activity: A Review of Recent Studies. *Evid Based Complement Alternat Med.* 25(2):1-17.
- Wijayanti SE, Chaerunissa AY. 1994. Review: herbal plants efficacious as antimalarial drugs. *Farmaka.* 17 (2):94-104.
- Wanyonyi WA, Mulambalah CS, Mulama DH, Omukunda E. 2019. Malaria prevalence and risk analysis among pregnant women in Bungoma county, Kenya. *Med Sci.* 8 (2):301-5.
- Yun Y, Son J, Kim K, Jang BH, Choi I, Ko SG. 2017. Effectiveness and safety of combination treatment of herbal medicines and oral antihistamines for atopic dermatitis: a retrospective chart review. *Integr Med Res* 6. 19–25.