

Bioaktivitas Senyawa Hasil Fraksi Ekstrak Bangle (*Zingiber Cassumunar Roxb.*) Terstandar (FEBT) Sebagai Terapi Komplementer Untuk Mencegah Komplikasi Pada Malaria

Bioactivity of a Compound of Standardized Bangle (Zingiber cassumunar Roxb.) Extract Fraction as a Complimentary Therapy to Prevent Malaria Complications

Bagus Hermansyah, Wiwien Sugih Utami
Laboratorium Parasitologi Fakultas Kedokteran Universitas Jember
Jl Kalimantan 37 Jember 68121, Indonesia, Tlp/Fax. +62 331 337877
e-mail korespondensi: bagus_hermansyah@unej.ac.id

Abstrak

Penyakit malaria sampai saat ini masih menjadi masalah yang utama dalam skala Internasional maupun Nasional. *World Health Organization* (WHO) menyatakan bahwa berdasarkan *World malaria report* tahun 2011, pada tahun 2010 kasus malaria di dunia mencapai 216 juta dan diperkirakan 655 ribu orang meninggal. Pada malaria berat terjadi overproduksi sitokin pro-inflamasi oleh sel-sel fagosit dan sel endotel yang teraktivasi. Bangle (*Zingiber cassumunar Roxb.*) mempunyai potensi untuk dikembangkan sebagai terapi komplementer baru yang diharapkan dapat mencegah terjadinya komplikasi malaria yang berakibat fatal tersebut. Tujuan penelitian ini menguji aktivitas senyawa hasil fraksi ekstrak Bangle (*Zingiber cassumunar Roxb.*) yang telah distandarisasi (FEBT) sebagai terapi komplementer bersama obat antimalaria standar yaitu Artemisin secara *in vivo*. Penelitian ini merupakan penelitian eksperimental murni dengan menggunakan dua puluh lima ekor mencit Balb/C jantan yang terbagi dalam lima kelompok yaitu kelompok kontrol negatif, kontrol positif, kelompok perlakuan K-I, II, dan III stimulasi dengan masing-masing senyawa hasil fraksi ekstrak bangle terstandar (FEBT-h, FEBT-dcm, FEBT-m) selama 14 hari. Hasil uji *Oneway ANOVA* menunjukkan hasil $p=0,01$ ($p<0,05$). Dilanjutkan dengan uji LSD dan diperoleh bahwa yang paling signifikan dalam menurunkan derajat parasitemia adalah kelompok methanol (FEBT-m).

Kata kunci : *Zingiber cassumunar Roxb*, fraksinasi ekstrak, terapi komplementer, malaria

Abstract

Malaria is still a major problem in the international and national scale. World Health Organization (WHO) states that based on World malaria report, world cases of malaria reached 216 million and an estimated of 655 thousand people died, in 2010. Overproduction of pro-inflammatory cytokines by phagocytic cells and activated endothelial cells occurs in the severe malaria. Bangle (Zingiber cassumunar Roxb.) has the potential to be developed as a new complementary therapy that is expected to prevent fatal malaria complications. The research objective is to test in vivo, the activity of a compound of standardized Bangle (Zingiber cassumunar Roxb.) fraction extract as a complementary therapy along with standard anti-malarial drug, artemisin. This is a true experimental study using twenty-five mice Balb / C male which are divided into five groups; the negative control group, positive control group treated KI, II, and III stimulation with each of the compounds of standardized fraction extract of bangle (FEBT-h, FEBT-dcm, FEBT-m) for 14 days. Oneway ANOVA test showed the result of $p = 0.01$ ($p < 0.05$). Continued with LSD test that showed the most significant in lowering the degree of parasitaemia is the group of methanol (FEBT-m).

Keywords: *Zingiber cassumunar Roxb*, fractionated extracts, complementary therapies, malaria

PENDAHULUAN

Penyakit malaria sampai saat ini masih menjadi masalah yang utama dalam skala Internasional maupun Nasional. *World Health Organization* (WHO) menyatakan bahwa berdasarkan *World malaria report* tahun 2011, pada tahun 2010 kasus malaria di dunia mencapai 216 juta dan diperkirakan 655 ribu orang meninggal (WHO, 2011). Di Indonesia penyakit malaria masih ditemukan pada semua provinsi dengan stratifikasi malaria tinggi (berdasarkan *Annual Parasite Incidence/API*) di wilayah Indonesia bagian Timur (Kemenkes RI, 2011).

Pada malaria berat terjadi overproduksi sitokin pro-inflamasi seperti *Tumour Necrosis Factor- α* (TNF- α), *Interleukin-1* (IL-1), *Interferon- γ* (IFN- γ) dan radikal bebas seperti *Reactive Oxygen Intermediate* (ROI), *Reactive Oxygen Spesies* (ROS), *Nitric Oxide* (NO) oleh sel-sel fagosit dan sel endotel yang teraktivasi. Pengeluaran mediator di atas sebenarnya bertujuan untuk membunuh parasit, namun karena sifat radikal bebas yang tidak spesifik dapat menyebabkan kerusakan pada jaringan sekitarnya. Sitoaderen dan roseting merupakan dasar patogenesis utama terjadinya komplikasi fatal pada malaria, sehingga TNF- α mempunyai peranan penting dalam patomekanisme malaria berat (Lou *et al.*, 2001).

Berbagai cara dilakukan untuk mencegah terjadinya komplikasi malaria, salah satunya dengan menggunakan terapi ajuvan (terapi komplementer yang sinergi dengan obat antimalaria). Kandungan bioaktif beberapa tanaman telah terbukti memiliki efek sebagai imunomodulator termasuk sebagai imunostimulan, sehingga tanaman-tanaman tersebut bisa dikembangkan sebagai terapi adjuvan pada malaria. Salah satu bahan bioaktif yang dikembangkan saat ini adalah curcumin dari *Curcuma longa* (kunyit) yang mempunyai efek anti-inflamasi. Bangle (*Zingiber cassumunar Roxb.*) merupakan rempah-rempah dari famili yang sama dengan kunyit dan memiliki khasiat obat. Kandungan senyawa kimia di dalam rimpang Bangle antara lain: alkaloid, flavonoid, minyak atsiri, saponin, pati, tanin, steroid/triflavonoid, lemak, dan

gula (Wijayakusuma *et al.* 1997). Hasil penelitian terakhir yang dilakukan oleh Armiyanti *et al* (2013) membuktikan bahwa stimulasi ekstrak Bangle dengan dosis 0,904 mg/kg BB selama 14 hari dapat meningkatkan kapasitas fagositosis makrofag dan TNF- α pada mencit yang diinfeksi *Plasmodium berghei* dan mendapatkan terapi standar Artemisinin.

Secara empirik Bangle sudah sering dipergunakan orang sebagai minuman yang dapat untuk meningkatkan kekebalan tubuh, tapi belum pernah dibuktikan efektivitasnya pada kasus-kasus infeksi kronik seperti malaria. Oleh karena itu ekstrak Bangle (*Zingiber Cassumunar Roxb.*) mempunyai potensi untuk dikembangkan sebagai terapi komplementer baru yang diharapkan dapat mencegah terjadinya komplikasi malaria yang berakibat fatal. Penelitian sebelumnya menggunakan ekstrak kasar hasil perkolasi, sehingga dalam penelitian ini akan dipergunakan metode fraksinasi terhadap senyawa dalam ekstrak kasar metanol tersebut untuk memperoleh senyawa yang lebih murni sesuai sifat kepolarannya sehingga dapat memperjelas pengaruhnya pada uji bioessay yang dilakukan.

SUBYEK DAN METODE

Subyek penelitian ini adalah mencit Balb/C dengan berat badan 20-30 g dan berumur 2-3 bulan yang diinfeksi *Plasmodium berghei* ANKA sebanyak 25 ekor, yang dibagi ke dalam 5 kelompok. Parasit *Plasmodium berghei* strain ANKA diperoleh dari laboratorium Biomedik Fakultas Kedokteran Universitas Brawijaya. Kelima kelompok tersebut adalah kelompok infeksi tanpa terapi /kontrol negatif (K-), kelompok infeksi + artemisin /kontrol positif (K+), kelompok FEBT-*h* 0,1mg/kgBB + Artemisin 0,0364 mg/kgBB (KI), kelompok FEBT-*dcm* 0,1mg/kgBB + Artemisin 0,0364 mg/kgBB (KII), kelompok FEBT-*m* 0,1mg/kgBB + Artemisin 0,0364 mg/kgBB (KIII). Lama penelitian adalah 21 hari. Variabel bebas dalam penelitian ini adalah fraksi ekstrak bangle dan Artemisinin, sedangkan variabel terikat adalah derajat parasitemia pada kelompok mencit yang diinfeksi *Plasmodium berghei*.

Setelah diadaptasi, mencit kelompok perlakuan (KI sampai dengan KIII) di stimulasi dengan masing-masing senyawa hasil fraksi ekstrak bangle terstandar (FEFT-*h*, FEFT-*dcm*, FEFT-*m*) selama 14 hari. Kemudian semua kelompok mencit coba diinfeksi *Plasmodium berghei* dengan volume 0,2 ml larutan donor (2×10^7). Terapi Artemisinin diberikan apabila mencit telah positif malaria dengan ditemukannya parasit aseksual dalam apusan darah. Larutan FEFT tetap diberikan selama terapi menggunakan obat standar Artemisinin. Lama pemberian terapi selama 7 hari, merujuk pada regimen dosis Artemisinin yang diberikan secara peroral 0,04 mg/g BB/hari selama 7 hari (Fitri et al., 2009).

ANALISIS DATA

Perbedaan derajat parasitemia sebelum dan sesudah perlakuan diuji dengan One Way ANOVA dan dilanjutkan uji Post Hoc LSD. Perbedaan dianggap bermakna apabila nilai $p < 0,05$ dengan 95% interval kepercayaan. Analisis statistik menggunakan program komputer.

HASIL

Bahan yang digunakan dalam penelitian ini adalah rimpang Bangle (*Zingiber cassumunar Roxb.*). Dari 1500 gram serbuk kering kemudian diekstraksi dengan metode maserasi menggunakan metanol sehingga didapatkan 138 gram ekstrak kental. Dari hasil Standarisasi Ekstrak Bangle (*Zingiber cassumunar Roxb.*) didapatkan ekstrak berbentuk semi solid, berwarna cokelat tua, bau khas tajam dan menyengat dengan konsistensi kental. Terdapat sebanyak 33,2 mg kurkumin dalam 1 gram ekstrak bangle.

Hasil derajat parasitemia pada hari pertama sampai hari ketujuh dengan menggunakan perlakuan fraksi heksana, diklorometana, dan metanol ditambahkan artemisin menunjukkan penurunan derajat parasitemia. Hasil derajat parasitemia pada hari pertama sampai hari ketujuh dengan perlakuan kontrol positif menggunakan artemisin saja juga mengalami penurunan derajat parasitemia. Besar penurunan derajat parasitemia berbeda-beda pada

setiap kelompok perlakuan. Hasil derajat parasitemia pada hari pertama sampai hari ketujuh dengan perlakuan kontrol negatif tanpa menggunakan artemisin mengalami peningkatan derajat parasitemia. Hasil pengamatan derajat parasitemia dari masing-masing kelompok perlakuan hari pertama sampai hari ketujuh dapat dilihat pada tabel 1 – tabel 5.

Tabel 1 Hasil derajat parasitemia kelompok hewan coba yang diberi fraksi heksana ekstrak Bangle (*Zingiber cassumunar Roxb.*) dan artemisin

HEKSANA							
Mencit	Hari						
	I	II	III	IV	V	VI	VII
1	8,2	7,3	6,6	4,3	4,3	2,8	2,1
2	6,1	3,7	3,3	2,7	2,7	1,6	0,9
3	6,8	3,4	3,2	2,9	2,9	2,8	2,6
4	4,6	2,2	1,8	1	1	0,8	0,7
5	15,3	5,4	4,9	2,5	2,5	1,9	0,9

Tabel 2 Hasil derajat parasitemia kelompok hewan coba yang diberi fraksi diklorometana ekstrak Bangle (*Zingiber cassumunar Roxb.*) dan artemisin

DIKLOROMETANA							
MENCIT	HARI						
	I	II	III	IV	V	VI	VII
1	11	6,9	4,3	3,3	2,2	1,8	0,3
2	10,8	7,4	6,2	4	2,8	1,6	0,7
3	8,2	5,7	3,4	2,8	1,6	0,4	0,3
4	9,4	7,2	5	4,7	2,2	0,9	0,4
5	11,9	8,2	4	2,8	2	1,5	1,3

Tabel 3 Hasil derajat parasitemia kelompok hewan coba yang diberi fraksi metanol ekstrak Bangle (*Zingiber cassumunar Roxb.*) dan artemisin

METANOL							
MENCIT	HARI						
	I	II	III	IV	V	VI	VII
1	13,8	6,9	4,9	4,4	2,1	1,9	1,7
2	14,8	6,1	5,6	4,8	3,9	1,5	1,5
3	10,7	8,5	6,3	2	1,7	1,3	1,3
4	9,3	4,5	2	1,9	1,1	0,4	0,2
5	19,5	8,5	3,1	2,2	1,1	0,3	0,2

Tabel 4 Hasil derajat parasitemia kelompok hewan coba kontrol positif yang diberi artemisin

KONTROL POSITIF							
MENCIT	HARI						
	I	II	III	IV	V	VI	VII
1	10,3	8,1	8,3	7,8	7,1	6,9	6,5
2	7,5	6,7	5,7	4,2	3,9	3,3	3,1
3	13,1	11	9,9	9,3	8,6	8,5	8
4	8,2	7,3	6,1	5,5	5,1	4,2	3,8
5	12,1	10,1	9,3	8,1	8,1	7,3	7,1

Tabel 5 Hasil derajat parasitemia kelompok hewan coba kontrol negatif yang tanpa diberi artemisin dan fraksi ekstrak Bangle (*Zingiber cassumunar Roxb.*)

KONTROL NEGATIF							
MENCIT	HARI						
	I	II	III	IV	V	VI	VII
1	4,5	6,3	8,5	10,1	13,9	14,5	15,9
2	3,8	4,4	7,1	14,8	19	20,1	27,2
3	17,8	20,6	24,6	25	25,7	28	29,2
4	6,3	13,2	15,7	18,1	18,9	20,2	22,5
5	12,3	15,1	17,8	20,4	23,8	24	30,2

Hasil analisis data dengan parametrik uji *Oneway ANOVA* menunjukkan hasil $p=0,01$. Nilai $p < \alpha$, di mana $\alpha = 0,05$, maka artinya terdapat perbedaan yang signifikan diantara masing-masing kelompok. Dari hasil uji analisis LSD diketahui bahwa kelompok positif berbeda secara bermakna dengan kelompok diklorometana dan metanol tetapi tidak berbeda secara bermakna dengan kelompok heksana. Kelompok Heksana menunjukkan tidak berbeda secara bermakna dengan kelompok positif dan kelompok diklorometana, tetapi menunjukkan berbeda secara bermakna dengan metanol. Kelompok diklorometana menunjukkan tidak berbeda secara bermakna dengan kelompok heksana dan kelompok metanol, tetapi berbeda secara bermakna dengan kelompok positif. Selain itu, kelompok metanol menunjukkan berbeda secara bermakna dengan kelompok positif dan kelompok heksana namun tidak dengan kelompok diklorometana.

DISKUSI

Rimpang Bangle (*Zingiber cassumunar Roxb.*) telah lama dipakai di masyarakat Indonesia di berbagai daerah, sehingga mempunyai nama umum yang bermacam-macam seperti Bangle, Benge, Mungle, Panglai dan Banglas. Tanaman herbal ini berkhasiat sebagai obat demam, obat perut nyeri, obat sembelit, obat masuk angin, obat cacing dan obat encok. Kandungan senyawa kimia di dalam rimpang Bangle antara lain: alkaloid, flavonoid, minyak atsiri, saponin, pati, tanin, steroid/triflavonoid, lemak, dan gula (Wijayakusuma *et al.* 1997) serta sineol dan pinen (Winarti *et al.* 1994). Kandungan rimpang bangle sampai saat ini masih diteliti untuk pengobatan malaria. Salah satu kandungan yang memiliki potensi untuk membantu pengobatan malaria adalah curcumin.

Curcumin pada konsentrasi yang tinggi atau keadaan tertentu seperti adanya ion metal transisi dapat menyebabkan peningkatan ROS terutama dalam bentuk radikal hidroksil. Hal ini telah dibuktikan oleh

penelitian terdahulu yang membuktikan bahkan ROS yang tinggi pada penelitian tersebut dapat menghambat pertumbuhan parasit melalui efek sitotoksitas yang merusak sel parasit. Aktivasi PPAR γ karena peningkatan ROS juga dapat menghambat aktivasi NF- κ B, sehingga menyebabkan *downregulation* sitokin-sitokin proinflamasi dan ekspresi molekul-molekul adesi di endotel yang berperan penting dalam patomekanisme komplikasi pada malaria, yaitu pada proses sitoaderen dan roseting (Mimche *et al.*, 2011).

Curcumin juga telah terbukti sebagai imunomodulator dapat meningkatkan ekspresi CD36 pada monosit atau makrofag yang memediasi terjadinya fagositosis secara non-opsonisasi (Mimche *et al.*, 2011). Selain itu, peran curcumin dalam imunomodulator dalam jalur kekebalan bawaan yang mengarah pada INF γ - dan IL-10. Pada malaria berat terjadi overproduksi sitokin pro-inflamasi seperti *Tumour Necrosis Factor- α* (TNF- α), *Interleukin-1* (IL-1), *Interferon- γ* (IFN- γ) dan radikal bebas seperti *Reactive Oxygen Intermediate* (ROI), *Reactive Oxygen Spesies* (ROS), *Nitric Oxide* (NO) oleh sel-sel fagosit dan sel endotel yang teraktivasi.

Pengeluaran mediator di atas sebenarnya bertujuan untuk membunuh parasit, namun karena sifat radikal bebas yang tidak spesifik dapat menyebabkan kerusakan pada jaringan sekitarnya (Lou *et al.*, 2001). Peningkatan INF γ - yang merupakan pada malaria berat akan menginduksi IL-10 di Antigen Presenting Cell (APC) yang terlibat dalam upaya pembentukan antibodi. Senyawa curcumin inilah yang dapat menurunkan INF γ dan peningkatan yang signifikan terhadap IL-10, sehingga antibodi terhadap parasit malaria dibentuk secara besar-besaran yang dapat melindungi dari serangan parasit malaria.

Fraksi bangle yang diberikan dapat merangsang pembentukan imunomodulator, yang diharapkan nantinya akan meningkatkan antibodi IL-10. Oleh karena itu, pemberian fraksi bangle sebagai terapi adjuvan bersama Artemisinin, dapat mencegah komplikasi malaria, salah satunya yaitu malaria serebral. Hal ini dapat dihubungkan bahwa terapi primer

Artemisinin sebagai pembunuh parasit, sedangkan pemberian bangle sebagai perangsang pembentukan antibodi tubuh untuk meningkatkan perlindungan terhadap parasit.

Hal tersebut diatas didukung oleh penelitian sebelumnya yang menyatakan bahwa patogenesis dari malaria serebral adalah terjadinya peningkatan produksi pro-inflamasi sitokin dengan peningkatan regulasi molekul adesi endotel. Curcumin memiliki aktivitas anti-inflamasi dan mengerahkan efek terapeutik dalam kasus malaria serebral dengan menghambat aktivasi NF- κ B, diikuti oleh down regulasi produksi sitokin proinflamasi dan ekspresi molekul *cytoadhesion* di sel endotel (Padmanaban *et al.*, 2012).

Fraksinasi dari ekstrak metanol hasil maserasi rimpang bangle (*Zingiber cassumunar Roxb.*) diperoleh tiga fraksi, yaitu fraksi n-heksana, fraksi dichlormetan, dan fraksi metanol. Dari masing-masing fraksi diuji aktivitas penurunan derajat parasitemia mencit dengan menggunakan dosis yang sama dan pelarut yang sama. Proses pengujian terhadap tiga fraksi dilakukan selama 14 hari sebelum mencit di inokulasi dengan *Plasmodium berghei* kemudian ditambah 7 hari setelah di inokulasi parasit bersama dengan terapi Artemisinin.

Aktifitas penurunan derajat parasitemia tersebut dilihat dari jumlah parasit yang terdapat dalam darah mencit melalui pembuatan hapusan darah mencit yang diambil melalui ekor yang dilakukan selama 7 hari. Dari data tersebut didapatkan hasil dan dapat dibandingkan derajat parasitemia mencit yang telah diberikan ketiga fraksi dalam waktu dan jumlah yang sama.

Perbedaan jenis fraksi mempengaruhi jumlah ekstrak yang dihasilkan, pelarut metanol memiliki rendemen paling tinggi, diikuti rendemen fraksi dichlormethane dan rendemen fraksi n-heksana secara berturut-turut. Tingginya rendemen yang terdapat pada pelarut metanol menunjukkan pelarut tersebut mampu mengekstrak lebih banyak komponen bioaktif yang memiliki sifat kepolaran yang lebih tinggi. Hal tersebut dapat terjadi karena metanol memiliki gugus polar yang lebih kuat daripada gugus

nonpolar, hal ini dapat terlihat dari struktur kimia metanol yang mengandung gugus hidroksil (polar) dan gugus karbon (nonpolar) (Ukhty, 2011).

Rendemen pada pelarut dichlormethana lebih kecil dibandingkan dengan pelarut metanol namun lebih besar dari pelarut n-heksana, hal ini dimungkinkan karena ikatan hidrogen yang terbentuk pada pelarut dichlormethan lebih lemah dibandingkan dengan ikatan hidrogen yang terbentuk pada pelarut metanol sehingga rendemen pada fraksi dichlormethan lebih sedikit. Nilai rendemen terkecil terdapat pada fraksi terlarut n-heksana, hal ini menunjukkan bahwa senyawa bioaktif yang bersifat non polar pada ekstrak rimpang bangle jumlahnya sedikit.

Tingkat kepolaran suatu pelarut mempengaruhi jumlah senyawa curcumin pada rimpang bangle yang dapat ditarik ke dalam fraksi, kemungkinan senyawa bioaktif yang bersifat polar pada rimpang bangle jumlahnya lebih banyak daripada yang bersifat semi polar maupun non polar, sehingga pelarut methanol memiliki kandungan senyawa curcumin yang lebih besar dan efeknya terhadap mencit juga lebih besar dengan dosis yang sama. Akan tetapi, walaupun dengan dosis sekian dichlormethan dan n-heksana memiliki bioaktivitas yang lebih kecil daripada methanol maka belum tentu dengan dosis yang lebih besar aktivitasnya sama. Sehingga mungkin saja dengan penambahan dosis fraksi yang lebih besar maka jumlah senyawa curcumin yang terkandung jumlahnya juga lebih besar. Oleh karena itu, diperlukan penelitian selanjutnya untuk menentukan *Effective dose* pada setiap fraksi untuk mendapatkan dosis yang paling tepat dengan efek yang paling besar.

KESIMPULAN

Dari hasil penelitian yang telah dilaksanakan, diperoleh kesimpulan bahwa hasil fraksinasi ekstrak Bangle (*Zingiber Cassumunar Roxb.*) terstandar mempunyai potensi sebagai terapi komplementer dan mempunyai efek sinergis dengan antimalaria standar yaitu Artemisinin. Dari

ketiga fraksi yang digunakan, fraksi methanol mempunyai efek yang paling baik dibandingkan dengan fraksi diklorometana maupun heksana.

UCAPAN TERIMA KASIH

Penelitian ini didanai oleh Kementerian Pendidikan dan Kebudayaan melalui program BOPTN/Penelitian Dosen Pemula berdasarkan SPK no. 811/ UN25.3.1/ LT.6/ 2014. Terimakasih kami sampaikan pada Edda Rachmadenawanati, Sarah Andriani, dan Yessie Elin Santoso atas kontribusinya.

DAFTAR PUSTAKA

- Armiyanti.Y., Utami.W.S., Ameliana.L., 2013. Potensi ekstrak rimpang Bangle (*Zingiber cassumunar Roxb*) terstandar sebagai granul effervescent untuk mencegah komplikasi pada malaria. Fakultas Kedokteran Universitas Jember. Belum dipublikasikan.
- Fitri, L.E., Rosyidah, H., Sari N.P., Endarti, E. 2009., Effect of N-Acetyl Cysteine Administration To The Degree of Parasitemia And Plasma Interleukin-12 Level Of Mice Infected With *Plasmodium berghei* And Treated With Artemisinin. *Med J Indones*. Vol.18, No.1, January - March 2009
- Kemenkes RI. 2011. Buletin Malaria : Epidemiologi Malaria di Indonesia. Triwulan I, p 1-17.
- Lou J., Lucas R., Grau G.E., 2001. Pathogenesis of Cerebral Malaria : Recent Experimental Data and Possible Applications for Human. *Clinical Microbiology Reviews*, 14 (4) : 810-820.
- Mimche, P.N, Taramelli D, Vivas L. 2011. The plant-based immunomodulator curcumin as a potential candidate for the development of an adjunctive therapy for cerebral malaria. *Malaria Journal*. 10(1):S10.

- Padmanaban, G., Nagaraj, V. A., dan Rangarajan P. N. 2012. "Artemisinin-Based Combination with Curcumin Adds a New Dimension to Malaria Therapy". *Curent Science*. Vol. 102 (5): 704-711.
- Ukhty Nabila, 2011, Kandungan Senyawa Fitokimia, Total Fenol Dan Aktivitas Antioksidan Lamun (*Syringodium Isoetifolium*), Departemen Teknologi Hasil Perairan Fakultas Perikanan Dan Ilmu Kelautan Institut Pertanian Bogor. *Skripsi*.
- WHO. 2011. Malaria. Diakses tanggal 30 desember 2011 dari <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs094/en/>
- Wijayakusuma H. M. H, Dalimarta S., & Wirian A. S. 1997. Tanaman Berkhasiat Obat di Indonesia. Pustaka Kartini, Jakarta.
- Winarti CT, Marwati & Yuliani S. 1994. Potensi Bangle (*Zingiber Cassumunar Roxb.*) sebagai obat tradisional. Prosiding simposium penelitian bahan obat alami VIII. Bogor, 24-25 November 1994:25-37.