

**EKSPLORASI MAKROALGA *Eucheuma cottonii* DAN *Sargassum* sp.
ASAL DAERAH PESISIR KABUPATEN LAMPUNG SELATAN SEBAGAI
BAHAN PENGEMBANGAN OBAT ANTIMALARIA**

(Tesis)

Oleh

JEANY AUDINA SURYANINGKUNTI

NPM 2020041006



**PROGRAM STUDI MANAJEMEN WILAYAH PESISIR DAN LAUT
PASCASARJANA
UNIVERSITAS LAMPUNG
BANDAR LAMPUNG
2022**

**EKSPLORASI MAKROALGA *Eucheuma cottonii* DAN *Sargassum* sp.
ASAL DAERAH PESISIR KABUPATEN LAMPUNG SELATAN SEBAGAI
BAHAN PENGEMBANGAN OBAT ANTIMALARIA**

Oleh

JEANY AUDINA SURYANINGKUNTI

Tesis

**Sebagai Salah Satu Syarat untuk Mencapai Gelar
MAGISTER SAINS**

Pada

**Program Studi Magister Manajemen Wilayah Pesisir dan Laut
Pascasarjana Universitas Lampung**



**PROGRAM STUDI MANAJEMEN WILAYAH PESISIR DAN LAUT
PASCASARJANA
UNIVERSITAS LAMPUNG
BANDAR LAMPUNG
2022**

ABSTRAK

EKSPLORASI MAKROALGA *Eucheuma cottonii* DAN *Sargassum* sp. ASAL DAERAH PESISIR KABUPATEN LAMPUNG SELATAN SEBAGAI BAHAN PENGEMBANGAN OBAT ANTIMALARIA

Oleh

JEANY AUDINA SURYANINGKUNTI

Malaria merupakan salah satu penyakit menular yang masih menjadi masalah kesehatan di Indonesia maupun dunia. Sebagian daerah Provinsi Lampung merupakan daerah endemis malaria yang berpotensi untuk berkembangnya vektor penyakit malaria seperti pedesaan yang mempunyai rawa-rawa, genangan air payau di tepi laut dan tambak-tambak ikan yang tidak terurus. Resistensi *Plasmodium falciparum* terhadap berbagai macam obat antimalaria (*multidrugresistance*) merupakan masalah kesehatan masyarakat yang serius dan merupakan tantangan dalam upaya pengobatan sebagai bagian pemberantasan malaria. Salah satu upaya mengatasi hal tersebut adalah dengan eksplorasi bahan alami seperti makroalga *Eucheuma cottonii* dan *Sargassum* sp. yang jumlahnya melimpah di daerah pesisir Kabupaten Lampung Selatan. Tujuan dari penelitian ini yaitu mengeksplorasi senyawa terkandung dalam makroalga *Eucheuma cottonii* dan *Sargassum* sp. yang diekstrak dengan etanol berdasarkan uji fitokimia dan GC-MS serta mengeksplorasi potensi antimalaria makroalga *Eucheuma cottonii* dan *Sargassum* sp. melalui uji aktivitas antimalaria terhadap *Plasmodium falciparum*. Hasil uji fitokimia menunjukkan kedua ekstrak etanol *Eucheuma cottonii* dan *Sargassum* sp. mengandung alkaloid, flavonoid, tanin, saponin, dan terpenoid. Hasil uji GC-MS menunjukkan bahwa senyawa 1,2-Benzenedicarboxylic acid dan Heptadecene-(8)-Carbonic Acid-(1) berpotensi sebagai antimalaria. Eksplorasi makroalga *Sargassum* sp. yang diekstrak menggunakan etanol lebih berpotensi sebagai antimalaria dibanding makroalga *Eucheuma cottonii* pada ekstraksi yang sama.

Kata kunci: *Eucheuma cottonii*, *Sargassum* sp., Fitokimia, GC-MS, Antimalaria

ABSTRACT

EXPLORATION OF MACROALGAE *Eucheuma cottonii* AND *Sargassum* sp. THE ORIGIN OF COASTAL AREA OF LAMPUNG SELATAN DISTRICT AS A MATERIAL FOR DEVELOPMENT OF ANTIMALARIA MEDICINE

By

JEANY AUDINA SURYANINGKUNTI

*Malaria is one of the infectious diseases that is still a health problem in Indonesia and the world. Some areas of Lampung Province are malaria endemic areas that have the potential for the development of malaria vectors, such as villages with swamps, brackish water puddles on the seashore and unmanaged fish ponds. Resistance of *Plasmodium falciparum* to various kinds of antimalarial drugs (multidrugresistance) is a serious public health problem and is a challenge in treatment efforts as part of malaria eradication. One effort to overcome this is by exploring natural materials such as the macroalga *Eucheuma cottonii* and *Sargassum* sp. which are abundant in the coastal areas of South Lampung Regency. The purpose of this study was to explore the compounds contained in the macroalgae *Eucheuma cottonii* and *Sargassum* sp. which was extracted with ethanol based on phytochemical and GC-MS assays and explored the antimalarial potential of macroalgae *Eucheuma cottonii* and *Sargassum* sp. through a test of antimalarial activity against *Plasmodium falciparum*. The results of the phytochemical test showed that both the ethanol extracts of *Eucheuma cottonii* and *Sargassum* sp. contains alkaloids, flavonoids, tannins, saponins, and terpenoids. The results of the GC-MS test showed that 1,2-Benzenedicarboxylic acid and Heptadecene-(8)-Carbonic Acid-(1) compounds had potential as antimalarials. Exploration of macroalgae *Sargassum* sp. extracted using ethanol has more potential as an antimalarial than the macroalgae *Eucheuma cottonii* in the same extraction.*

*Keywords: *Eucheuma cottonii*, *Sargassum* sp., Phytochemical, GC-MS, Antimalaria*

Judul Tesis : **EKSPLORASI MAKROALGA *Eucheuma cottonii* DAN *Sargassum* sp. ASAL DAERAH PESISIR KABUPATEN LAMPUNG SELATAN SEBAGAI BAHAN PENGEMBANGAN OBAT ANTIMALARIA**

Nama Mahasiswa : **Jeany Audina Suryaningkunti**

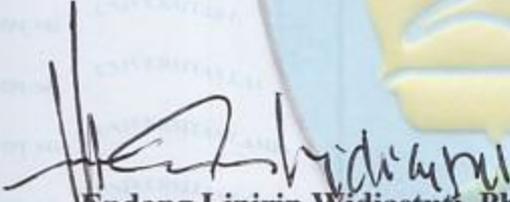
Nomor Pokok Mahasiswa : 2020041006

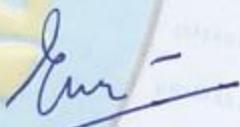
Program Studi : Manajemen Wilayah Pesisir dan Laut

Fakultas : Pascasarjana

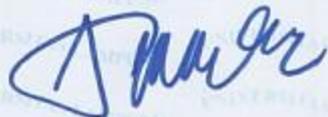


1. Komisi Pembimbing


Endang Linirin Widiastuti, Ph.D
NIP 196106111986032001


Dr. Endah Setyaningrum, M. Biomed.
NIP 196405171988032001

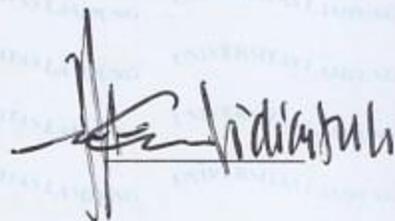
2. Ketua Program Studi Magister Manajemen Wilayah Pesisir dan Laut,
Pascasarjana Universitas Lampung


Dr. Supono, S.Pi., M.Si
NIP 197010022005011002

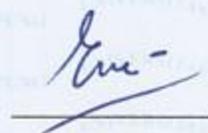
MENGESAHKAN

1. Tim Penguji

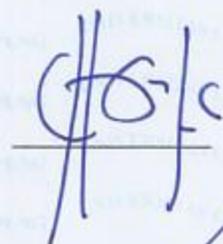
Ketua : Endang Linirin Widiastuti, Ph.D.



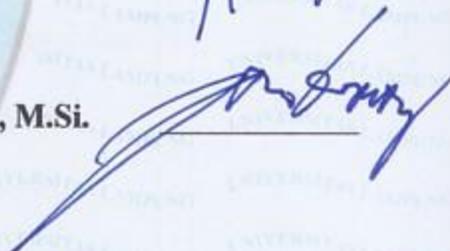
Sekretaris : Dr. Endah Setyaningrum, M.Biomed.



**Penguji
Bukan Pembimbing: Prof. Dr. Dyah Wulan SRW, SKM, M.Kes.**

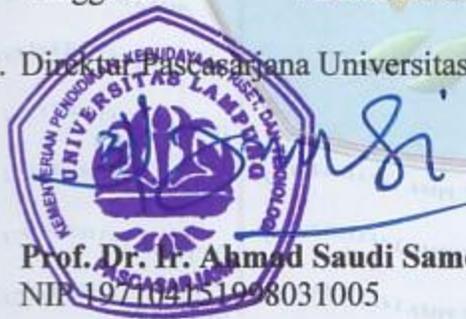


Anggota : Dr. Indra Gumay Febryano, S.Hut., M.Si.



2. Direktur Pascasarjana Universitas Lampung

Prof. Dr. H. Ahmad Saudi Samosir, S.T., M.T.
NIP.197104151998031005



Tanggal Lulus Ujian Tesis : 10 Agustus 2022

PERNYATAAN

Dengan ini saya menyatakan dengan sebenarnya bahwa :

1. Tesis dengan judul Eksplorasi Makroalga *Eucheuma cottonii* dan *Sargassum* sp. Asal Daerah Pesisir Kabupaten Lampung Selatan Sebagai Bahan Pengembangan Obat Antimalaria adalah karya saya sendiri dan saya tidak melakukan penjiplakan atau pengutipan atas karya penulis lain dengan cara yang tidak sesuai dengan tata etika ilmiah yang berlaku dalam masyarakat akademik atau plagiarism;
2. Pembimbing penulisan tesis ini berhak mempublikasikan sebagian atau seluruh isi tesis pada jurnal ilmiah dengan mencantumkan nama saya sebagai salah satu penulisnya;
3. Hal intelektual penulisan tesis ini diserahkan sepenuhnya kepada Unila.

Apabila dikemudian hari ternyata ditemukan adanya ketidakbenaran, saya bersedia menanggung akibat dan sanksi yang diberikan kepada saya dan saya bersedia dan sanggup dituntut sesuai dengan hukum yang berlaku

Bandar Lampung, 22 Agustus 2022

Pembuat Pernyataan



Jeany Audina Suryaningkunti
NPM 2020041006

RIWAYAT HIDUP

Penulis dilahirkan di Pringsewu pada tanggal 02 Januari 1997, sebagai anak kedua dari tiga bersaudara pasangan Bapak Bambang Astoto dan Ibu Suswanti. Penulis menyelesaikan Pendidikan Taman Kanak-kanak (TK) di TK al-azhar 4 Bandar Lampung tahun 2003. Penulis melanjutkan Sekolah Dasar (SD) di SD Al-Azhar 1 Bandar Lampung dan menyelesaikan studinya pada tahun 2009. Penulis kemudian melanjutkan ke jenjang Sekolah Menengah Pertama (SMP) dan menamatkannya di SMPN 19 Bandar Lampung pada tahun 2012. Penulis menyelesaikan Pendidikan Sekolah Menengah Atas (SMA) pada tahun 2015 di MAN 1 Bandar Lampung. Kemudian penulis diterima di Universitas Lampung, Fakultas MIPA, Jurusan Biologi pada tahun 2015 melalui jalur Seleksi Nasional Masuk Perguruan Tinggi Negeri (SNMPTN). Setelah lulus S1, penulis melanjutkan pendidikan S2 pada tahun 2020 di Universitas Lampung, Pascasarjana Program Studi Magister Manajemen Wilayah Pesisir dan laut melalui jalur Beasiswa Program Pascasarjana (PPS)

Selama menjalankan proses perkuliahan, penulis turut menambah wawasan dan pengalaman pada organisasi mahasiswa HIMBIO. Pada bidang akademik, penulis pernah diberikan kepercayaan untuk menjadi Asisten Dosen mata kuliah Biologi Laut dan Fisiologi Tumbuhan. Selain itu penulis aktif membantu bapak/Ibu

Dosen Jurusan Biologi dalam kegiatan penelitian dan pengabdian kepada masyarakat.

Penulis melaksanakan kegiatan Kerja Praktik pada tahun 2019 selama tiga puluh hari di Balai Penelitian Tanaman Rempah dan Obat (BALITTRO) Kota Bogor, Jawa Barat. Penulis melaksanakan kegiatan Kuliah Kerja Nyata (KKN) pada tahun 2018 selama 40 hari di Tiyuh Kibang Yekti Jaya, Kecamatan Lambu Kibang, Kabupaten Tulang Bawang Barat.

SANWACANA

Bismillahirrahmanirrahim

Alhamdulillah segala puji dan syukur bagi Allah SWT atas segala limpahan berkah, rahmat, dan karunia-Nya, sehingga penulis dapat menyelesaikan penulisan tesis ini. Sholawat beriring salam selalu dijunjungkan semoga senantiasa tercurah kepada Nabi Muhammad SAW yang telah memberikan tauladan dan syafaat bagi seluruh umatnya. Selama proses penyelesaian tesis yang berjudul “Eksplorasi Makroalga *Eucheuma cottonii* dan *Sargassum* sp. Asal Daerah Pesisir Kabupaten Lampung Selatan Sebagai Bahan Pengembangan Obat Antimalaria”, banyak pihak yang telah memberikan doa, bantuan materi, nasihat, motivasi, dan saran yang terus membangun penulis dalam penyelesaian tesis ini. Oleh karena itu, penulis mengucapkan terima kasih kepada :

1. Prof. Dr. Ir. Ahmad Saudi Samosir, S.T., M.T., selaku Direktur Pascasarjana Universitas Lampung.
2. Dr. Supono, S.Pi., M.Si, selaku Ketua Program Studi Magister Manajemen Wilayah Pesisir dan Laut atas arahan, saran, dan nasihat yang telah diberikan.
3. Endang Linirin Widiastuti, Ph.D., selaku Dosen Pembimbing Pertama, atas ketulusan hati dan kesabarannya dalam memberikan bimbingan, ilmu

pengetahuan, motivasi, arahan, nasihat, saran, perhatian, serta kesediaannya meluangkan waktu kepada penulis selama proses penyelesaian tesis.

4. Dr. Endah Setyaningrum, M. Biomed., selaku Dosen Pembimbing Kedua, atas ketulusan hati dan kesabarannya dalam memberikan bimbingan, motivasi, arahan, nasihat, saran, ilmu pengetahuan, serta kesediaannya meluangkan waktu kepada penulis selama proses penyelesaian tesis.
5. Prof. Dr. Dyah Wulan SRW, SKM, M. Kes., selaku Dosen Penguji utama yang telah memberikan kritik dan saran yang membangun guna menyempurnakan tesis ini.
6. Dr. Indra Gumay Febryano, S.Hut., M.Si., selaku Dosen Penguji anggota serta Dosen Pembimbing Akademik yang telah memberikan nasihat, dan arahan, serta perhatian selama proses perkuliahan berlangsung.
7. Seluruh Dosen Program Studi Magister Manajemen Wilayah Pesisir dan Laut Universitas Lampung, yang telah memberikan ilmu pengetahuan, serta pengalaman selama penulis menjadi mahasiswa.
8. Staff Pascasarjana Mba Nur, Mba Devi, Mas Heri, dan Mba Evi atas bantuan dan kerjasama kepada penulis.
9. Keluargaku terkasih, Papa dan Mama tercinta yang telah memberikan seluruh hidupnya untukku, Kakakku Prabu Gatot Novanto, dan Adikku Kartika Ruri Setyodewi, serta seluruh keluarga besarku atas doa, kasih sayang, dukungan, motivasi, nasihat, semangat, perhatian, dan segala hal baik yang selalu mengiringi setiap langkah penulis.

10. Rika, Galuh, Nabila, Nur Azizah, Ana, Eka dan Novia teman seperjuangan penelitian makroalga atas segala kasih sayang, dukungan, kerja sama, bantuan, motivasi, saran, dan doa yang diberikan kepada penulis.
11. Teman-teman seperjuangan MWPL 2020 yang tidak dapat dituliskan satu per satu, terima kasih atas segala bantuan dan kebersamaannya selama ini.
12. Almamater tercinta dan semua pihak yang telah membantu dalam penyusunan tesis ini dan tidak dapat penulis sebutkan satu persatu.

Atas segala kebaikan dan bantuan yang telah diberikan, penulis mendoakan semoga Allah SWT memberikan balasan yang terbaik. Penulis menyadari bahwa tesis ini tidak terlepas dari kesalahan dan kekurangan. Oleh karena itu, penulis memohon maaf atas segala kekurangan pada tesis ini. Penulis berharap semoga tesis ini dapat memberikan manfaat bagi seluruh pihak.

Bandar Lampung, 10 Agustus 2022
Penulis,

Jeany Audina Suryaningkunti

DAFTAR ISI

	Halaman
DAFTAR TABEL	iii
DAFTAR GAMBAR	iv
I. PENDAHULUAN	1
A. Latar Belakang	1
B. Rumusan Masalah	4
C. Tujuan Penelitian	4
D. Manfaat Penelitian	5
E. Hipotesis	5
F. Kerangka Pemikiran.....	5
II. TINJAUAN PUSTAKA	8
A. Makroalga	8
1. <i>Euclima cottonii</i>	8
2. <i>Sargassum</i> sp.	10
B. Metabolit Sekunder dari Makroalga	12
C. Antimalaria	13
III. METODE PENELITIAN	17
A. Waktu dan Tempat.....	17
B. Alat dan Bahan.....	17
C. Tahapan Penelitian.....	18
1. Preparasi <i>Euclima cottonii</i> dan <i>Sargassum</i> sp.....	18
2. Ekstraksi.....	18
3. Uji Fitokimia.....	18
4. Pengujian GC-MS (<i>Gas Chromatography-Mass Spectroscopy</i>).....	19
5. Uji Aktivitas Antimalaria secara <i>In-Vitro</i>	20
D. Definisi Operasional	22
E. Metode Analisis Data.....	23
F. Diagram Alir Penelitian	23
IV. HASIL DAN PEMBAHASAN	24
A. Hasil Penelitian	24
1. Uji Fitokimia Ekstrak Etanol <i>Euclima cottonii</i> dan <i>Sargassum</i> sp.	24
2. Analisis <i>Gas Chromatography-Mass Spectroscopy</i> (GC-MS)	26
3. Aktivitas Antimalaria.....	27
B. Pembahasan.....	35

1. Uji Fitokimia.....	35
2. Uji GC-MS.....	37
3. Aktivitas Antimalaria.....	39
V. KESIMPULAN DAN SARAN.....	41
A. Kesimpulan.....	41
B. Saran.....	41
DAFTAR PUSTAKA.....	42
LAMPIRAN.....	46

DAFTAR TABEL

	Halaman
Tabel 1. Prosedur Pengujian Fitokimia (Tasmin <i>et al.</i> , 2014)	19
Tabel 2. Definisi Operasional	22
Tabel 3. Hasil Uji Fitokimia Ekstrak Etanol <i>Eucheuma cottonii</i> dan <i>Sargassum</i> sp.	25
Tabel 4. Beberapa Senyawa pada Ekstrak etanol <i>Eucheuma cottonii</i>	26
Tabel 5. Senyawa kimia yang teridentifikasi dalam Ekstrak etanol <i>Sargassum</i> sp.	27
Tabel 6. Nilai IC50 Uji aktivitas antimalaria ekstrak etanol <i>Eucheuma cottonii</i> dan <i>Sargassum</i> sp.terhadap <i>P. falciparum</i>	35

DAFTAR GAMBAR

	Halaman
Gambar 1. Diagram alir kerangka pemikiran.....	7
Gambar 2. <i>Eucheuma cottonii</i> (Bunga et al, 2018).....	9
Gambar 3. <i>Sargassum</i> sp. (Widowaty, 2018).....	11
Gambar 4. Eritrosit yang terinfeksi <i>Plasmodium falciparum</i>	21
Gambar 5. Diagram Alir Penelitian	23
Gambar 6. Hasil uji fitokimia ekstrak etanol <i>Eucheuma cottonii</i> (A) Senyawa Alkaloid, (B) Senyawa Flavonoid, (C) Senyawa Tanin, (D) Senyawa Saponin, dan (E) Senyawa Terpenoid	24
Gambar 7. Hasil Uji fitokimia ekstrak etanol <i>Sargassum</i> sp. (A) Senyawa alkaloid, (B) Senyawa flavonoid, (C) Senyawa Tanin, (D) Senyawa Saponin, dan (E) Senyawa Terpenoid	25
Gambar 8. Kromatogram GC-MS Ekstrak etanol <i>Eucheuma cottonii</i>	26
Gambar 9. Kromatogram GC-MS Ekstrak etanol <i>Sargassum</i> sp.....	26
Gambar 10. Regresi Linear Persentase Parasitemia <i>Plasmodium falciparum</i> berdasarkan konsentrasi Ekstrak Etanol <i>Eucheuma cottonii</i>	28
Gambar 11. Regresi Linear Persentase Parasitemia <i>Plasmodium falciparum</i> berdasarkan konsentrasi Ekstrak Etanol <i>Sargassum</i> sp.....	28
Gambar 12. Boxplot persen parasitemia <i>Plasmodium falciparum</i> berdasarkan jenis Ekstrak Etanol <i>Eucheuma cottonii</i> dan <i>Sargassum</i> sp.	29
Gambar 13. Regresi Linear Persentase Pertumbuhan <i>Plasmodium falciparum</i> berdasarkan konsentrasi Ekstrak Etanol <i>Eucheuma cottonii</i>	30
Gambar 14. Regresi Linear Persentase Pertumbuhan <i>Plasmodium falciparum</i> berdasarkan konsentrasi Ekstrak Etanol <i>Sargassum</i> sp.....	30

Gambar 15. Boxplot persen pertumbuhan <i>Plasmodium falciparum</i> berdasarkan jenis Ekstrak Etanol <i>Eucheuma cottonii</i> dan <i>Sargassum</i> sp.....	31
Gambar 16. Regresi Linear Persentase Hambatan <i>Plasmodium falciparum</i> berdasarkan konsentrasi Ekstrak Etanol <i>Eucheuma cottonii</i>	32
Gambar 17. Regresi Linear Persentase Hambatan <i>Plasmodium falciparum</i> berdasarkan konsentrasi Ekstrak Etanol <i>Sargassum</i> sp.....	33
Gambar 18. Boxplot persen penghambatan <i>Plasmodium falciparum</i> berdasarkan jenis Ekstrak Etanol <i>Eucheuma cottonii</i> dan <i>Sargassum</i> sp.....	34
Gambar 19. Sampel makroalga	58
Gambar 20. Makroalga yang telah dihaluskan.....	58
Gambar 21. Maserasi makroalga menggunakan pelarut etanol	58
Gambar 22. Evaporasi ekstrak etanol makroalga.....	59
Gambar 23. Ekstrak etanol makroalga <i>Eucheuma cottonii</i> dan <i>Sargassum</i> sp. dalam bentuk pasta	59

I. PENDAHULUAN

A. Latar Belakang

Malaria merupakan salah satu penyakit menular yang masih menjadi masalah kesehatan di Indonesia maupun dunia. Pada tahun 2019 telah terjadi sebanyak 229 juta kasus dengan rata-rata 409.000 orang yang terinfeksi meninggal. Malaria juga paling banyak terjadi di wilayah Afrika (sekitar 90%) dan disusul dengan Asia Tenggara, Amerika Selatan, dan Sub-Sahara Afrika. Indonesia menempati urutan kedua untuk jumlah kasus malaria tertinggi di Asia tenggara (WHO, 2020).

Sampai saat ini di Provinsi Lampung terdapat 4 kabupaten dari total 15 kabupaten yang masih ditemukan kasus penyakit malaria yaitu Bandar Lampung, Lampung Selatan, Pesisir Barat, dan Pesawaran (Kementerian Kesehatan, 2021). Pada Tahun 2020 nilai API Provinsi Lampung sebesar 0,5 per 1.000 penduduk. Nilai *Annual Parasit Incidence* (API) merupakan jumlah kasus positif per 1.000 penduduk dalam satu tahun. Jika dibandingkan tahun 2019 terdapat penurunan angka API dari 0,19 per 1.000 penduduk menjadi 0,05 per 1.000 penduduk pada tahun 2020 (Dinas Kesehatan Provinsi Lampung, 2020). Masih tingginya nilai API di Provinsi Lampung disebabkan oleh beberapa faktor di antaranya adalah perubahan iklim, status gizi masyarakat, dan terjadinya resisten terhadap obat anti malaria chloroquine, amodiaquine, dan mefloquine (Suwandi *et al.*, 2014).

Sebagian daerah Provinsi Lampung merupakan daerah endemis malaria yang berpotensi untuk berkembangnya vektor penyakit malaria seperti pedesaan yang mempunyai rawa-rawa, genangan air payau di tepi laut dan tambak-tambak ikan yang tidak terurus (Dinas Kesehatan Provinsi Lampung, 2020). Provinsi Lampung dilaporkan terdapat 16 spesies *Anopheles* sp. yang berpotensi menularkan

penyakit malaria, selain faktor lingkungan, mobilitas penduduk dan perilaku masyarakat juga menjadi faktor penyebab terjadinya penyakit malaria (Susanti dan Wantini, 2014). Perilaku masyarakat di daerah endemik malaria yang berhubungan dengan kejadian penyakit malaria antar lain; kebiasaan keluar rumah malam hari, tidak pakai kelambu, penggunaan kawat kasa, penggunaan obat nyamuk, dan pemakaian selimut (Ritawati dan Supranelfy, 2018).

Resistensi *Plasmodium falciparum* terhadap berbagai macam obat antimalaria (*multidrugresistance*) merupakan masalah kesehatan masyarakat yang serius dan merupakan tantangan dalam upaya pengobatan sebagai bagian pemberantasan malaria. Menurunnya sensitivitas terhadap klorokuin sebenarnya telah dilaporkan pada tahun 1950-1951 dan kemudian tahun 1961, namun baru pada tahun 1973 diidentifikasi oleh Verdrager dan Arwati adanya resistensi terhadap dosis standar di Yogyakarta. Resistensi obat merupakan masalah utama pada penggunaan antimikroba dan kemoterapi kanker. Resistensi sering berkembang melalui seleksi terutama mutasi pada target enzim, contoh resistensi pada obat antifolat berhubungan dengan adanya mutasi pada enzim dihidrofolat reduktase atau mengalami overekspresi (Syamsudin, 2006). Resistensi dapat disebabkan oleh faktor obat seperti: penggunaan obat dalam dosis subterapi, faktor manusia: adanya respon imun, faktor parasit: mutasi genetik, faktor lingkungan dan vektor: Resistensi dapat terjadi melalui adanya mutasi dan atau perubahan di dalam sejumlah kopi gen yang mengkode atau berhubungan dengan target obat di dalam tubuh parasit, adanya mekanisme influks/efluks yang berhubungan dengan konsentrasi obat.

Usaha pencegahan dapat dilakukan dengan penggunaan kombinasi obat, pengembangan vaksin dan pengembangan antimalaria baru. Pengembangan obat antimalaria baru terutama ditujukan pada target farmakologi dari obat. Timbulnya resistensi terhadap obat antimalaria seperti klorokuin dan lainnya mendorong untuk mencari obat lain dengan mekanisme kerja yang berlainan, disamping juga mengembangkan antigen dan vaksin antimalaria dan kombinasi obat antimalaria (Syamsudin, 2006). Oleh karena itu dibutuhkan alternatif obat antimalaria yang

mudah didapatkan atau tersedia di alam. Selama ini telah dikenal beberapa macam obat antimalaria yang berasal dari tumbuhan. Sedangkan untuk daerah-daerah pesisir pantai menyimpan potensi biota perairan sebagai sumber antimalaria.

Eksplorasi mengenai obat-obat anti malaria asal biota laut seperti spons *Haliclona* sp. (Murtihapsari, 2012), *Xestospongia* sp. (Murtihapsari *et al.*, 2017), *Petrosia ficiformis* (Sumarna *et al.*, 2019), *Petrosia alfiani* (Aqa'id *et al.*) mulai banyak dikembangkan akhir-akhir ini. Kajian mengenai antibakteri dan antioksidan dari rumput laut terus dikembangkan seperti *Padina australis*, *Laurencia nidifica*, alga merah *Euचेuma spinosum* (Podungge *et al.*, 2017), dan alga cokelat *Sargassum hystrix* (Lailatussifa *et al.*, 2017). Antioksidan alami dari alga berperan penting untuk mengobati berbagai penyakit seperti antiinflamasi, antibakteri, antijamur, sitotoksik, antimalaria, antiproliferatif, antikanker, dan mencegah proses penuaan (Sari *et al.*, 2015).

Penelitian yang dilakukan oleh Fattorusso dan Tagliatela-Scafati (2009) menjelaskan bahwa terdapat sekitar 60 metabolit sekunder berasal dari organisme laut yang memperlihatkan aktivitas antimalaria. Potensi bioaktif produk bahan alam laut menjadi fokus kajian para ilmuwan. Fakta hasil penelitian mengungkapkan bahwa senyawa-senyawa yang diisolasi dari bahan alam laut, memiliki aktivitas biologis terhadap berbagai penyakit kronis. Molekul-molekul produk bahan alam laut dapat dimanfaatkan dibidang pengobatan sebagai agen antikanker, antitumor, antiHIV, antivirus, antituberculosis, antidengue, antimalaria, antijamur dan sebagainya (Sumarna *et al.*, 2019).

Kabupaten Lampung Selatan merupakan salah satu daerah sebagai penghasil rumput laut di Provinsi Lampung, bahkan menjadi produk unggulan daerah setempat (Ambarwati, 2020). Masyarakat menggunakan rumput laut hanya sebagai sayur-sayuran. Seiring berjalannya waktu kini rumput laut telah dimanfaatkan sebagai bahan baku dalam bidang industry makanan, farmasi, kosmetika, pakan, pupuk, tekstil, kertas, dan lain sebagainya. Kandungan rumput laut berupa bahan-bahan organik seperti vitamin, mineral juga senyawa bioaktif (Pakidi *et al.*, 2016). Potensi makroalga *Euचेuma cottonii* dan *Sargassum* sp.

dari Perairan Lampung Selatan belum dimanfaatkan secara optimal. Kajian mengenai aktivitas antioksidan dan antibakteri makroalga *Eucheuma cottonii* dan *Sargassum* sp. sudah banyak dilakukan tetapi kajian ilmiah terkait bioaktivitas bahan alami, khususnya makroalga *Eucheuma cottonii* dan *Sargassum* sp. sebagai antimalaria belum ada. Untuk itu perlu dilakukan penelitian eksplorasi makroalga *Eucheuma cottonii* dan *Sargassum* sp. guna menambah sumber bahan baku obat anti malaria yang sangat dibutuhkan.

B. Rumusan Masalah

Berdasarkan latar belakang tersebut, diidentifikasi masalah sebagai berikut:

1. Senyawa apakah yang terkandung dalam makroalga *Eucheuma cottonii* dan *Sargassum* sp.?
2. Apakah makroalga *Eucheuma cottonii* dan *Sargassum* sp. berpotensi sebagai obat antimalaria terhadap *plasmodium falciparum*?

C. Tujuan Penelitian

Berdasarkan latar belakang dan permasalahan yang ada maka tujuan dari penelitian ini adalah:

1. Mengeksplorasi senyawa terkandung dalam makroalga *Eucheuma cottonii* dan *Sargassum* sp yang diekstrak dengan etanol berdasarkan uji fitokimia dan GC-MS.
2. Mengeksplorasi potensi antimalaria makroalga *Eucheuma cottonii* dan *Sargassum* sp. yang diekstrak menggunakan pelarut etanol melalui uji aktivitas antimalaria terhadap *Plasmodium falciparum*.

D. Manfaat Penelitian

Hasil penelitian ini diharapkan dapat memberikan informasi mengenai:

1. Senyawa yang terkandung dalam makroalga *Eucheuma cottonii* dan *Sargassum* sp.
2. Potensi makroalga *Eucheuma cottonii* dan *Sargassum* sp. sebagai antimalaria terhadap *P. falciparum* secara *in vitro*
3. Wilayah pesisir dan laut sebagai sumber fitofarmaka sehingga meningkatkan pengetahuan masyarakat
4. Pentingnya menjaga konservasi sumberdaya pesisir bagi masyarakat

E. Hipotesis

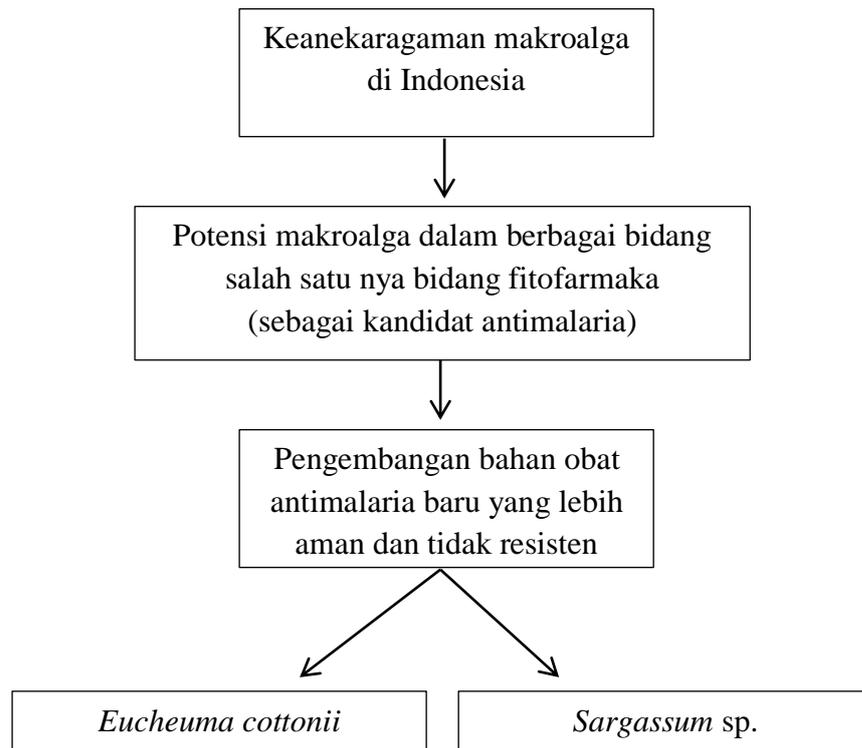
Hipotesis yang diajukan dalam penelitian ini adalah makroalga *Eucheuma cottonii* dan *Sargassum* sp. memiliki potensi sebagai bahan pengembangan antimalaria.

F. Kerangka Pemikiran

Indonesia memiliki 17.504 pulau yang terbentang sepanjang 3.977 mil di antara Samudera Hindia dan Samudera Pasifik, dengan garis pantai sepanjang 95.181 km dan luas daratan hanya 1,9 juta km², maka 75% wilayah Indonesia berupa lautan dengan berbagai potensi sumberdaya. Berbagai keanekaragaman hayati dimiliki oleh Indonesia salah satunya sekitar 555 jenis alga ditemukan di Perairan Indonesia. Rumput laut berpotensi besar untuk menjadi sarana konservasi karena dapat memberikan manfaat ekonomi, sosial, dan lingkungan apabila budidaya dilakukan dengan cara yang ramah terhadap lingkungan dan sosial. Rumput laut telah memberikan manfaat dalam pemberdayaan gender dan masyarakat adat, peningkatan pendapatan, perlindungan habitat terumbu karang dan pesisir, mitigasi erosi pantai, layanan ekosistem untuk kualitas dan habitat air, adaptasi perubahan iklim, jalan masuk menuju keuntungan konservasi lainnya, serta pengelolaan kawasan konservasi perairan yang lebih efektif. Selain itu pengembangan dalam dunia fitofarmaka terus dikembangkan.

Berbagai penelitian mengindikasikan bahwa potensi biota laut dalam kandungannya memiliki senyawa aktif sebagai antimalaria sangat besar. Kajian mendalam penggunaan jenis pelarut membantu mengidentifikasi jenis dan struktur senyawa yang dihasilkan ekstrak *Eucheuma cottonii* dan *Sargassum* sp. untuk dikembangkan sebagai kandidat sumber obat antimalaria, dalam rangka menyediakan obat antimalaria yang lebih aman dan tidak mudah resisten guna menunjang program eliminasi malaria di Indonesia. Resistensi ini dapat disebabkan oleh adanya beberapa efek samping yang cukup mengganggu penderita seperti mual dan muntah, sehingga dosis yang termakan tidak optimal sehingga berpotensi meningkatkan kemampuan parasit malaria untuk mengembangkan mekanisme resistensi terhadap obat.

Dampak dari resistensi ini adalah kegagalan terapi, hal ini mengakibatkan kebutuhan obat antimalaria yang lebih efektif menjadi sangat penting. Munculnya resistensi terhadap obat antimalaria juga dapat menjadi ancaman karena parasit akan tetap ditularkan dari manusia ke manusia lain melalui gigitan nyamuk *Anopheles* sp. Oleh karena itu perlu dilakukan upaya untuk mencari bahan obat baru antimalaria salah satunya melalui eksplorasi makroalga *Eucheuma cottonii* dan *Sargassum* sp. dengan memanfaatkan metabolit sekunder *Eucheuma cottonii* dan *Sargassum* sp. yang berasal dari daerah pesisir Lampung Selatan dengan pengujian fitokimia dan GC-MS serta pengujian aktivitas antimalaria ekstrak etanol *Eucheuma cottonii* dan *Sargassum* sp. terhadap *Plasmodium falciparum* secara *in vitro*. Hasil penelitian diharapkan akan menambah kandidat obat antimalaria yang berasal dari makroalga *Eucheuma cottonii* dan *Sargassum* sp. asal daerah pesisir Lampung Selatan.



Gambar 1. Diagram alir kerangka pemikiran

II. TINJAUAN PUSTAKA

A. Makroalga

1. *Eucheuma cottonii*

Rumput laut atau alga dikenal dengan nama seaweed merupakan bagian terbesar dari tanaman laut. Rumput laut adalah tanaman tingkat rendah yang tidak memiliki perbedaan susunan kerangka seperti akar, batang dan daun yang sejati dan lebih dikenal dengan nama tumbuhan talus. Rumput laut bermanfaat sebagai antioksidan alami (Podungge, Damongilala and Mewengkang, 2017). Antioksidan alami dari alga berperan penting untuk mengobati berbagai penyakit seperti antiinflamasi, antibakteri, antijamur, sitotoksik, antimalaria, antiproliferatif, antikanker dan mencegah proses penuaan. Rhodophyta (alga merah) menghasilkan senyawa bioaktif yang dapat digunakan untuk pengobatan di bidang kefarmasian (Sari, Susanti and Sutanto, 2015).

Secara morfologi, rumput laut ini tidak memperlihatkan adanya perbedaan antara akar, batang dan daun. Secara keseluruhan, tanaman ini mempunyai morfologi yang mirip, walaupun sebenarnya berbeda. Bentuk-bentuk tersebut sebenarnya hanyalah thallus belaka. *Eucheuma cottonii* memiliki permukaan yang licin, *cartilogeneus* (lunak seperti tulang rawan), *thalli* (kerangka-kerangka tubuh tumbuhan) bulat silindris atau gepeng, warnanya merah, abu-abu, hijau kuning, dan hijau, bercabang berselang tidak teratur, bercabang dua atau tiga, memiliki benjolan-benjolan (*blunt nodule*) dan duri-duri atau *spines*, dan substansi *thalli gelatinus* dan *cartilogenus*.

Penampakan *thallus* bervariasi mulai dari bentuk sederhana sampai kompleks. Duri-duri pada *thallus* runcing memanjang, agak jarang-jarang dan tidak bersusun melingkari *thallus*. Percabangan ke berbagai arah dengan batang-batang utama keluar saling berdekatan ke daerah basal (pangkal). Tumbuh melekat ke substrat dengan alat perekat berupa cakram. Cabang-cabang pertama dan kedua tumbuh dengan membentuk rumpun yang rimbun dengan ciri khusus mengarah ke arah datangnya sinar matahari (Hamid, 2009).

Klasifikasi *Eucheuma cottonii* menurut Rachmat (1999)

Divisi : Rhodophyta

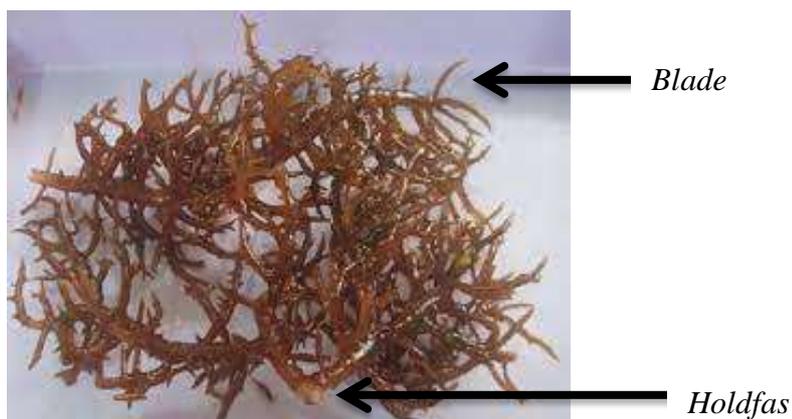
Kelas : Rhodophyceae

Ordo : Gigartinales

Famili : Solieracea

Genus : *Eucheuma*

Spesies: *Eucheuma cottonii*



Gambar 2. *Eucheuma cottonii* (Bunga et al, 2018)

Eucheuma cottonii merupakan salah satu jenis rumput laut merah (Rhodophyta) (Banggalino and Badai, 2018). Alat reproduksinya tidak mempunyai stadia gamet berbulu cambuk, reproduksinya seksual dengan *karpogonia* dan *spermatia*, pertumbuhannya bersifat uniaksial (satu sel diujung *thallus*) dan multiaksial (banyak sel di ujung *thallus*), alat pelekak (*holdfast*) (Gambar 1) terdiri dari sel tunggal atau sel banyak, memiliki figmen fikobilin yang terdiri dari fikoeretrin (warna merah), bersifat adaptasi kromatik yaitu memiliki penyusuaian antara proporsi pigmen dengan berbagai kualitas pencahayaan dan dapat menimbulkan

berbagai warna pada *thalli* seperti warna merah tua, merah muda, pirang, abu-abu, kuning, dan hijau. Dalam dinding selnya tersusun dua lapisan yaitu lapisan dalam yang keras banyak mengandung selulosa dan lapisan luar yang terdiri dari substansi pektik yang mengandung agar dan karaginan.

Rumput laut *Eucheuma cottonii* telah dimanfaatkan oleh masyarakat pesisir sebagai bahan makanan terutama untuk sayuran atau manisan. Menurut Suryaningrum *et al.*, (2006), rumput laut dapat bermanfaat untuk membersihkan usus, memperbaiki proses pencernaan dan penyerapan sari makanan serta memperbaiki peristaltik usus. Rumput laut ini juga merupakan sumber vitamin B, C dan E. Jenis rumput laut ini juga mengandung pigmen fikokritin, karotenoid, klorofil a, senyawa organik dan anorganik serta serat kasar.

Potensi perairan, kelayakan budidaya, teknologi budi daya yang mudah, masa tanam pendek, dan ketersediaan tenaga kerja setempat merupakan modal potensial bagi perkembangan usaha budi daya rumput laut di perairan desa Legundi. Namun pada kenyataannya jumlah pembudidaya yang tertarik pada usaha budidaya rumput laut semakin menurun. Hal ini disebabkan oleh karena harga rumput laut yang fluktuatif dan cenderung menurun (Ambarwati, 2020).

Pemanfaatan yang terbatas hanya untuk konsumsi padahal bila dikaji dapat digunakan sebagai antimalaria. Hasil analisis fitokimia secara kualitatif menunjukkan bahwa ekstrak *Padina australis* dan *Eucheuma cottonii* menggunakan pelarut etanol mengandung antara lain flavonoid, fenol, hidrokuinon dan triterpenoid yang diduga berperan sebagai zat potensial untuk bahan baku bidang farmasi seperti krim tabir surya (Banggalino and Badai, 2018). Skrinning fitokimia *Eucheuma spinosum* segar dengan etanol mengandung flavonoid, sedangkan ekstrak kering mengandung triterpenoid, alkaloid, dan flavonoid (Sari, Susanti and Sutanto, 2015).

2. *Sargassum* sp.

Sargassum sp. masuk ke dalam kelompok rumput laut coklat yang merupakan sumber daya perairan yang tumbuh di terumbu karang dengan ketersediaannya

melimpah di perairan Indonesia. (Diachanty *et al*, 2017). *Sargassum* sp. memiliki ciri *thallus* nya berbentuk silindris. Cabang-cabang rimbun menyerupai pohon di darat. Bagian daur melebar, lonjong atau menyerupai pedang. Terdapat gelembung udara (*bladder*) (Gambar 2) (Pamungkas, 2013).

Sargassum merupakan salah satu marga yang termasuk dalam kelas Phaeophyceae. *Sargassum* sp. ditemukan sebanyak 150 jenis yang dijumpai di daerah perairan tropis, subtropis dan daerah bermusim dingin. Beberapa jenis *Sargassum* yang berada di perairan Indonesia yaitu dari jenis *Sargassum binderi*, *Sargassum cinereum*, *Sargassum duplicatum* (*S. cristaefolium*), *Sargassum plagyophyllum*, *Sargassum echinocarpum* (*S. olygocystum*), *Sargassum polycystum* (*S. microphyllum*) dan *Sargassum crassifolium* (Ertina *et al*, 2011).

Klasifikasi *Sargassum* sp. (Pakidi dan Suwono, 2016):

Kingdom : Plantae
 Divisi : Thallophyta
 Class : Phaeophyceae
 Ordo : Fucales
 Famili : Sargassaceae
 Genus : *Sargassum*
 Spesies : *Sargassum* sp.



Sargassum sp. bermanfaat sebagai bahan makanan manusia, mengandung protein, vitamin C, iodin, obat gondok, anti bakteri, anti tumor serta sumber alginat, tanin dan phenol (Kadi, 2004). Algin yang terkandung dalam alga coklat banyak digunakan dalam industri kosmetika untuk membuat sabun, *cream*, *lotion*, shampo. Industri farmasi memerlukannya untuk pembuatan *emulsifier*, *stabilizer*, tablet, salep, kapsul, filter. Pada beberapa proses industri juga diperlukan sebagai bahan aditif misalnya dalam industri tekstil, keramik, fotografi dan pestisida (Nontji, 2007). *Sargassum* sp. termasuk produk alam dari laut yang memiliki kemampuan sebagai antitumor, antioksidan, antibakteri, antijamur, anti inflamasi dan antivirus (Mary *et al.*, 2012).

B. Metabolit Sekunder dari Makroalga

Metabolit sekunder adalah hasil akhir dari suatu proses metabolisme. Metabolit sekunder sangat bervariasi dalam jumlah dan jenisnya dari setiap organisme. Beberapa dari senyawa metabolit sekunder tersebut diantaranya dapat memberikan efek fisiologis dan farmakologis seperti senyawa aktif atau komponen bioaktif. Zat metabolit sekunder dapat diketahui jenisnya antara lain kumarin, salanin, liatriol, nimbin, dan azadirachtin. Pemanfaatan dari zat metabolit sekunder sangat banyak. Metabolit sekunder dapat dimanfaatkan sebagai antioksidan, antibiotik, antikanker, antikoagulan darah, menghambat efek karsinogenik (Lenny, 2006). Beberapa senyawa metabolit sekunder adalah sebagai berikut :

A. Flavonoid

Flavonoid merupakan senyawa polifenol. pada umumnya flavonoid sebagai glikosida (Sirait, 2007). Pada tanaman, flavonoid memiliki beragam fungsi, diantaranya dapat berfungsi sebagai antioksidan, antimikrobal, fotoreseptor, dan skrining cahaya. Senyawa antioksidan flavonoid dapat menghambat mekanisme oksidasi yang disebabkan radikal bebas.

B. Alkaloid

Sebagian besar alkaloid dengan mudah larut dalam alkohol dan meskipun alkaloid larut secara lambat di dalam air, garam alkaloid biasanya larut. Alkaloid merupakan metabolit basa yang mengandung satu atom nitrogen yang biasanya dalam gabungan sebagai bagian dari system siklik (Nurjanah, 2014). Senyawa Alkaloid *Sargassum* sp. bersifat racun namun senyawa tersebut menunjukkan aktivitas fisiologi yang luas (Riyanto *et al*, 2013).

C. Tannin

Tannin merupakan senyawa fenol dari berat molekul tinggi, larut dalam air dan alcohol. Tannin digunakan sebagai antiseptic dan aktivitas ini dikarenakan adanya grup fenol. Tanin kaya akan obat digunakan sebagai agen penyembuhan dalam sejumlah penyakit (James Hamuel, 2012).

D. Terpenoid

Terpenoid adalah kelompok paling banyak dan bermacam-macam produk alam. Terpenoid merupakan hidrokarbon tidak jenuh yang mudah terbakar (Firn, 2010). Terpenoid memiliki fungsi sebagai antimikroba dalam sistem pertahanan tumbuhan atau sebagai sinyal respon pertahanan tidak langsung terhadap pemangsa tumbuhan dan musuh alami tumbuhan. Terpenoid memiliki sifat obat seperti antikarsinogenik, antimalaria, antimikroba, dan diuretic (James Hamuel, 2012).

E. Saponin

Saponin memiliki aktivitas antifungi. Mekanisme aksi dari saponin terhadap jamur melibatkan pembentukan kompleks dengan sterol pada membrane plasma sehingga menghancurkan semipermeabilitas sel lalu mengarah pada kematian sel (Eka, 2011).

C. Antimalaria

Kaur *et al.* (2009) melakukan kajian tentang senyawa yang memiliki aktivitas antimalaria pada bahan alam. Hasil kajiannya menemukan beberapa golongan

alkaloid yang memiliki aktivitas antimalaria diantaranya adalah naphthylisoquinolines, bisbenzylisoquinolines, protoberberines, aporphines, manzamines, indol dan miscellaneous. Senyawa tersebut memiliki aktivitas antimalaria dengan kekuatan penghambatan yang berbeda terhadap parasit. Kajian bahan alam dari tumbuhan yang memiliki aktivitas antimalaria diantaranya isolat *Andrographis paniculata* (Widyowati *et al.* 2003), sambiloto (*Andrographis paniculata*) (Zein *et al.* 2004), daun dadap ayam (*Erythina variegata*), puspa (*Schima wallichii* Korth) (Muhtadi dan Hartoyo 2005), buah *Morinda citrifolia* (Hutomo *et al.* 2005), *Artemisia* spp. (Aryanti 2006), kembang bulan (*Tithonia diversifolia* (Hemsley) A.Gray) (Syarif *et al.* 2007), ekstrak Ki pahit (Praptiwi *et al.* 2007), daun pepaya (Rehena 2010), kulit batang cempedak (Hafid *et al.* 2011) dan *Annona squamosa* (Johns *et al.* 2011). Senyawa antimalaria yang diisolasi dari biota laut yaitu dari spons laut (Ravichandran 2007, Murthihapsari 2010, Adendorff 2010, Orhan *et al.* 2010, 2012) dan dari rumput laut (Senecheau 2011).

Berikut ini adalah beberapa jenis obat antimalaria yang terdaftar di Departemen Kesehatan (2008):

a. Amodiaquin

Amodiaquin pernah dilaporkan menimbulkan reaksi fatal pada penggunaan sebagai profilaksis/pencegahan. Akibatnya sejak tahun 1990 obat ini tidak boleh digunakan sebagai profilaksis. Setelah obat ini diminum per oral, amodiaquin dengan cepat dan intensif di metabolisir menjadi bentuk aktif metabolit yaitu desetilamodiaquin. Senyawa ini terdeteksi kurang dari 8 jam terkonsentrasi dalam sel darah merah dan perlahan-lahan hilang dengan waktu paruh sampai 18 hari.

b. Artesunat

Digunakan untuk injeksi sebagai asam artesunik (karena tidak stabil dalam larutan netral). Khasiat obat ini sama dengan artemisin. Obat ini tidak menunjukkan efek samping yang berat. Pada artemisinin efek samping yang timbul adalah sakit kepala, mual, muntah, sakit perut, dan demam. Pengalaman membuktikan bahwa artemisin dan derivatnya kurang toksik daripada kuinoline.

c. Primakuin

Primakuin merupakan suatu senyawa 8-aminokuinolin yang sangat efektif melawan gametosit seluruh spesies parasit. Obat ini juga aktif terhadap skizon darah *P. falciparum* dan *P. vivax* tetapi dalam dosis tinggi, sehingga harus berhati-hati.

d. Kina

Selama lebih dari 3 abad Cinchona dan alkaloidnya, terutama kuinin, merupakan satu-satunya obat yang efektif terhadap malaria. Belakangan ini preparat-preparat sintesa baru yang telah digunakan di seluruh dunia telah diyakini lebih ampuh dan kurang toksik. Walaupun demikian, *P. falciparum* yang resisten terhadap klorokuin dan antimalaria lainnya telah meluas sehingga saat ini kina kembali digunakan sebagai obat pilihan terhadap malaria berat dan malaria tanpa komplikasi

e. Artemeter

Obat ini memiliki khasiat mengobati malaria berat/malaria dengan komplikasi. Artemisinin tidak dianjurkan untuk ibu hamil trimester 1.

f. Dehidroartemesinin (DHA)

DHA adalah metabolit akhir dari derivat artemisinin, tetapi selain diberikan peroral dapat juga diberikan perrektal. Senyawa ini tidak larut dalam air dan memerlukan formula tepat untuk menjamin absorpsi yang kuat untuk mencapai cure rate sama dengan artesunate oral. Formula dosis tepat dengan piperakuin dapat menjadi ACT (Artemisinin Combination Therapy) yang menjanjikan.

g. Piperakuin

Piperaquin adalah derivat bisquinoline yang pertama disintesa pada tahun 1960 dan digunakan luas di China dan Indo-china sebagai profilaksis dan pengobatan selama lebih dari 20 tahun. Sejumlah penelitian di China melaporkan bahwa senyawa ini ditoleransi baik pada klorokuin untuk membunuh *P. falciparum* dan *P. vivax*.

h. Atovaquone

Atovaquone adalah obat aktif anti parasit hydroxynaphtho quinone yang mampu membunuh semua jenis Plasmodium sp. Obat ini juga menghambat

perkembangan pre eritrositik pada hati dan perkembangan ookis pada nyamuk. Atovaquone juga dikombinasikan dengan proguanil untuk pengobatan malaria karena mempunyai efek sinergi.

i. Proguanil

Merupakan senyawa biguanide yang bermetabolisme dalam tubuh melalui polymorphic cytochrome P450 enzim CYP2C19 menjadi metabolisme aktif, cycloguanil. Senyawa induk memiliki aktifitas intrinsik obat antimalaria yang lemah melalui mekanisme yang tidak diketahui. Proguanil sangat aktif melawan parasit berbentuk pre-eritrosit dan schizontosit dalam darah.

j. Klorokuin

Klorokuin adalah 4 aminokuinolin yang sangat efektif terhadap skizon darah dalam melawan seluruh spesies parasit malaria, sehingga dipakai sebagai obat malaria klinis dengan menekan gejala klinis. Obat ini juga bersifat gametosidal (melawan bentuk gamet) immature (muda) pada *P. vivax*, *P. ovale*, *P. malariae*, dan *P. falciparum* (stadium 1-3). Obat ini tidak efektif terhadap stadium di dalam hati, digunakan bersama primakuin dalam pengobatan radikal pada *P. vivax* dan *P. ovale*. Dosis untuk dewasa dan anak diberikan penuh 25 mg klorokuin untuk 3 hari.

III. METODE PENELITIAN

A. Waktu dan Tempat

Penelitian dilaksanakan pada bulan Oktober 2021 sampai April 2022.

Pengambilan makroalga *Eucheuma cottonii* dan *Sargassum* sp. di daerah pesisir tepatnya di Desa Ruguk Kecamatan Ketapang Kabupaten Lampung Selatan, salah satu daerah penghasil rumput laut di Provinsi Lampung. Pembuatan ekstrak etanol dan uji fitokimia *Eucheuma cottonii* dan *Sargassum* sp. dilakukan di Laboratorium Biomolekuler Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam Universitas Lampung. Pengujian GC-MS dilakukan di Laboratorium Terpadu Universitas Islam Indonesia Yogyakarta. Pengujian antimalaria dilakukan di Lembaga Penyakit Tropis Universitas Airlangga Surabaya.

B. Alat dan Bahan

Adapun alat yang digunakan dalam penelitian ini adalah tabung reaksi, neraca, *Erlenmeyer*, corong, *beaker glass*, gelas ukur, corong gelas, oven, *inkubaror shaker*, pipet tetes, *autoclave* dan evaporator.

Bahan utama yang digunakan dalam penelitian ini adalah *Eucheuma cottonii* dan *Sargassum* sp. yang diperoleh dari Perairan Lampung Selatan. Untuk bahan lainnya adalah etanol, kertas saring, akuades, alkohol, kapas, tisu, kain kasa, *cling wrap* dan alumunium foil.

C. Tahapan Penelitian

Penelitian ini dilakukan dengan beberapa tahap yaitu preparasi sampel *Eucheuma cottonii* dan *Sargassum* sp., ekstraksi sampel *Eucheuma cottonii* dan *Sargassum* sp. menggunakan pelarut etanol, uji fitokimia ekstrak etanol *Eucheuma cottonii* dan *Sargassum* sp., uji GC-MS (*Gas Chromatography-Mass Spectroscopy*) dan pengujian aktivitas antimalaria ekstrak etanol *Eucheuma cottonii* dan *Sargassum* sp. terhadap *Plasmodium falciparum* secara *in vitro*. Tahapan-tahapan tersebut dilakukan dengan metode kerja sebagai berikut:

1. Preparasi *Eucheuma cottonii* dan *Sargassum* sp.

Eucheuma cottonii dan *Sargassum* sp. segar diperoleh dari perairan Lampung Selatan. Tahap preparasi dilakukan dengan mencuci dan membersihkan *Eucheuma cottonii* dan *Sargassum* sp. pada air yang mengalir, setelah itu dipotong menjadi beberapa bagian untuk memudahkan proses selanjutnya. *Eucheuma cottonii* dan *Sargassum* sp. dikering angin selama kurang lebih 4 hari dengan pengawasan. Proses pengeringan dilanjutkan dengan oven pada suhu 35⁰C-40⁰C. Setelah kering dihaluskan dengan menggunakan blender sampai menjadi serbuk (*simplisa*).

2. Ekstraksi

Serbuk sampel *Eucheuma cottonii* dan *Sargassum* sp. sebanyak 500 gram diekstraksi dengan metode maserasi menggunakan pelarut etanol dengan perbandingan 1:10 yaitu 5 L selama 24 jam. Maserat etanol hasil ekstraksi disaring dan diuapkan pelarutnya menggunakan *Rotary Evaporator* hingga diperoleh ekstrak kental.

3. Uji Fitokimia

Uji fitokimia dilakukan untuk menentukan komponen bioaktif yang terdapat pada ekstrak *Eucheuma cottonii* dan *Sargassum* sp. Uji fitokimia dapat

mendeteksi komponen bioaktif pada metabolit primer yang memberikan aktivitas biologis fungsional seperti protein dan peptide (Kannan *et al.*, 2009).

Tabel 1. Prosedur Pengujian Fitokimia (Tasmin *et al.*, 2014)

Jenis Uji	Perlakuan	Indikator
Saponin	0,5 mL sampel + 5 mL akuades, kemudian dikocok selama 30 detik	Terbentuk busa
Terpenoid	0,5 mL sampel + 0,5 mL asam asetat glacial + 0,5 mL H ₂ SO ₄	Warna sampel berubah menjadi merah atau Kuning
Tanin	1 mL sampel + 3 tetes larutan FeCl ₃	Warna larutan menjadi hitam kebiruan
Alkaloid	0,5 mL sampel + 5 tetes kloroform + 5 tetes pereaksi Mayer (1 g KI dilarutkan dalam 20 mL akuades dan ditambahkan 0,271 g HgCl ₂ hingga larut)	Warna larutan putih kecokelatan
Flavonoid	0,5 mL sampel + 0,5 gr serbuk Mg + 5 mL HCl pekat (ditambahkan tetes demi tetes)	Warna larutan merah atau kuning, terbentuk busa

4. Pengujian GC-MS (*Gas Chromatography-Mass Spectroscopy*)

Pengujian GC-MS dilakukan untuk menganalisis senyawa pada ekstrak etanol *Eucheuma cottonii* dan *Sargassum* sp. sebagai kandidat antimalaria. Prosedurnya yaitu, 1 µl sampel diinjeksikan pada alat GC-MS dengan merk dagang Shimadzu QP 2010 SE dengan kolom Rtx-5MS (5% diphenyl/95% dimethyl polysiloxane) dan Carbowax (Polyethylene glycol). Hasil analisis berupa grafik yang berisi titik puncak tiap senyawa yang ditentukan dengan bobot jenis dan diterjemahkan dengan database Wiley 7.0 Library. Identifikasi senyawa fitokimia menggunakan database Willey versi 7.0 dengan membandingkan antara pola spektrum massa dan pola fragmentasi senyawa referensi yang tersimpan dalam perpustakaan Willey (Surahmaida *et al.*, 2018). Langkah kerja penggunaan alat GC-MS yaitu:

Uji GC (*Gas Chromatography*)

1. Klik tombol *start single run* pada alat.
2. Mengisi data sesuai sampel yang akan dianalisis.
3. Klik ok.
4. Sampel ekstrak etanol *Eucheuma cottonii* dan *Sargassum* sp. sebanyak 1 µl diinjeksikan *Shimadzu QP 2010 SE* dengan kolom *Rtx-5MS (5% diphenyl/95% dimethyl polysiloxane)* dan *Carbowax (Polyethylene glycol)*. Sampel diinjeksikan menggunakan *syringe* dan tekan tombol *start* pada keypad GC.
5. Analisis secara otomatis berjalan.

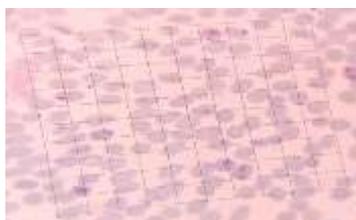
Uji MS (*Mass Spectroscopy*)

1. Sampel ekstrak etanol *Eucheuma cottonii* dan *Sargassum* sp. diinjeksikan dalam instrument MS sebanyak 1 µl.
2. Sampel ekstrak etanol *Eucheuma cottonii* dan *Sargassum* sp. kemudian dipanaskan melebihi titik didihnya sehingga beralih fasa menjadi gas. Sampel ekstrak etanol *Eucheuma cottonii* dan *Sargassum* sp. yang telah berbentuk gas dimasukkan dalam ruang ionisasi. Partikel sampel ditembak dengan electron berenergi tinggi (70 eV). Partikel berubah menjadi bermuatan positif.
3. Ion bermuatan positif didorong melewati celah kecil menuju ke tahap selanjutnya.
4. Ion yang kecepatannya tinggi dibelokkan dengan medan magnet dan menyebabkan pemisahan fragmen ion berdasarkan rasio massa permuatannya.
5. Berat molekul terdeteksi.

5. Uji Aktivitas Antimalaria secara *In-Vitro*

Uji aktivitas antimalaria dilakukan secara *in vitro* berdasarkan metode Desjardins *et al.* (1979) dalam O'Neill *et al.* (1985). Sebelum dilakukan uji aktivitas *Eucheuma cottonii* terlebih dahulu, dilakukan pengembangbiakan parasit secara ber-kesinambungan dengan metode *candle jar* yang dikembangkan oleh

Trager dan Jensen (1976). Parasit yang digunakan pada uji ini adalah parasit yang sudah sinkron (*stadium ring*) dengan parasitemia $\pm 1\%$. Sebanyak 2 μL ekstrak etanol *Eucheuma cottonii* diambil dan dimasukkan dalam tiap *micro plate well* (well 96), lalu ditambahkan 198 μL parasit (konsentrasi akhir bahan uji sebesar 100 $\mu\text{g}/\text{mL}$, 10 $\mu\text{g}/\text{mL}$, 1 $\mu\text{g}/\text{mL}$, 0,1 $\mu\text{g}/\text{mL}$, 0,01 $\mu\text{g}/\text{mL}$). Uji selanjutnya dimasukkan dalam chamber dan diberikan mix gass (O_2 5%, CO_2 5%, dan N_2 90%). Chamber yang berisi bahan uji diinkubasi selama 48 jam pada suhu 37°C . Kultur kemudian dipanen dan dibuat sediaan lapisan darah tipis dengan pewarnaan giemsa 20%.



Gambar 4. Eritrosit yang terinfeksi *Plasmodium falciparum*

Hapusan darah yang sudah dibuat, dihitung dengan cara menghitung jumlah eritrosit yang terinfeksi setiap 1000 eritrosit normal di bawah mikroskop.

$$\% \text{ parasitemia} = \frac{\sum \text{infeksi eritrosit}}{\sum \text{eritrosit}}$$

Data tersebut selanjutnya digunakan untuk menentukan persen pertumbuhan dan persen penghambatan. Persen pertumbuhan didapatkan dengan rumus sebagai berikut:

$$\% \text{ Pertumbuhan} = \% \text{ Parasitemia} - \text{D0}$$

Keterangan: D0 = % Pertumbuhan pada jam ke-0

Rumus perhitungan persen penghambatan:

$$\% \text{ penghambatan} = 100\% - \frac{\text{Parasitemia Uji}}{\text{Parasitemia Kontrol}} \times 100\%$$

D. Definisi Operasional

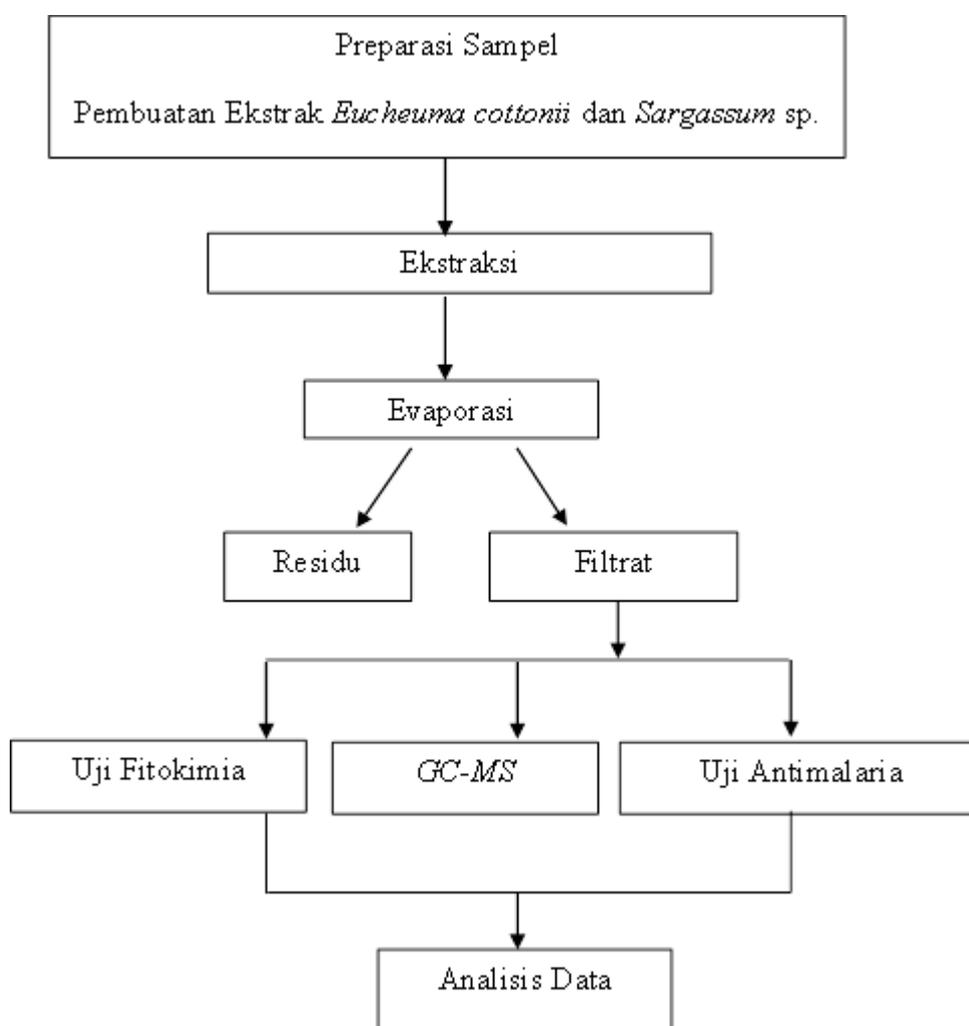
Tabel 2. Definisi Operasional

Variabel	Definisi	Cara ukur	Hasil ukur	Skala
Ekstrak Etanol <i>Eucheuma cottonii</i> dan <i>Sargassum</i> sp.	Zat yang diperoleh dari ekstraksi <i>Eucheuma cottonii</i> dan <i>Sargassum</i> sp.	Menggunakan timbangan pengukuran	Ekstrak Etanol <i>Eucheuma cottonii</i> dan <i>Sargassum</i> sp.	Ordinal
Komponen senyawa kimia	Komponen senyawa kimia hasil dari pengujian fitokimia dan GC-MS	Menggunakan uji fitokimia dan alat GC-MS	Golongan dan nama senyawa	Ordinal
Aktivitas antimalaria	Pengujian parasitemia, pertumbuhan dan penghambatan terhadap <i>Plasmodium falciparum</i> pada berbagai konsentrasi	% Parasitemia: Menghitung jumlah eritrosit setelah 48 jam % Pertumbuhan: Persentase parasitemia dikurangi pertumbuhan parasit pada jam ke-0 % Hambatan: Persentase parasitemia uji dibagi parasitemia kontrol dikali 100% Nilai IC50: Menghitung berdasarkan hambatan parasit	Nilai % parasitemia, pertumbuhan, penghambatan dan IC50 ($\mu\text{g/mL}$)	Numerik

E. Metode Analisis Data

Metode analisis yang digunakan adalah metode analisis kuantitatif dan kualitatif. Hasil pengujian fitokimia dan *GC-MS* dianalisis secara deskriptif. Data persentase parasitemia dan pertumbuhan parasit dianalisis menggunakan uji anova, kemudian dilakukan uji lanjut bila ada perbedaan yang nyata. Sedangkan nilai IC50 diperoleh dari analisis statistik dengan analisis probit dengan program SPSS.

F. Diagram Alir Penelitian



Gambar 5. Diagram Alir Penelitian

V. KESIMPULAN DAN SARAN

A. Kesimpulan

Berdasarkan penelitian yang telah dilakukan, maka dapat disimpulkan sebagai berikut:

1. Kandungan senyawa kimia makroalga *Eucheuma cottonii* dan *Sargassum* sp. yang diekstrak menggunakan pelarut etanol berupa alkaloid, tannin, saponin, flavonoid dan terpenoid. Hasil uji GC-MS ekstrak etanol *Eucheuma cottonii* dan *Sargassum* sp. menunjukkan adanya senyawa yang berpotensi sebagai antimalaria yaitu 1,2-Benzenedicarboxylic acid dan Heptadecene-(8)-Carbonic Acid-(1).
2. Eksplorasi makroalga *Sargassum* sp. yang diekstrak menggunakan etanol lebih berpotensi sebagai antimalaria dibanding makroalga *Eucheuma cottonii* pada ekstraksi yang sama.

B. Saran

Perlu dilakukan penelitian lebih lanjut mengenai mekanisme senyawa kimia ekstrak etanol *Eucheuma cottonii* dan *Sargassum* sp. sebagai antimalaria dalam menghambat *Plasmodium falciparum*.

DAFTAR PUSTAKA

- [Depkes]. Departemen Kesehatan, Direktorat Jenderal Pengendalian Penyakit dan Penyehatan Lingkungan. 2008. *Pedoman Penatalaksanaan Kasus Malaria di Indonesia*.
- Adendorff MR. 2010. Marine anti-malarial isonitriles : a synthetic and computational study [thesis]. Grahamstown : Rhodes University.
- Ali, M. Y. S., S. Ravikumar dan J. M. Beula. 2013. Mosquito Larvicidal Activity of Seaweeds Extracts Against *Anopheles Stephehensi*, *Aedes aegyptii*, dan *Culex quinquefasciatus*. *Asian Pac J Trop Dis*, 3(3): 196-201.
- Ambarwati, Y. 2020. Pengolahan Rumput Laut (*Euchema* sp) Menjadi Produk Pengharum Ruangan Aromaterapi di Desa Legundi Kecamatan Ketapang Kabupaten Lampung Selatan. *Sakai Sambayan Jurnal Pengabdian kepada Masyarakat*. 4(2):75. doi:10.23960/jss.v4i2.154.
- Aqa'id, M. S., Usman, H. and Nasir, H. Jurnal Ilmiah Kimia Organik Univeristas Hasanuddin. *Jurnal Ilmiah Kimia Organik Univeristas Hasanuddin Toksisitas*, 254.
- Aryanti, Ermayanti TM, Ika PK, Dewi RM. 2006. Uji daya antimalaria *Artemisia spp.* terhadap *Plasmodium falciparum*. *Majalah Farmasi Indonesia*, 17(2),81 – 84.
- Aziz A. 1987. Beberapa catatan tentang perikanan teripang di indonesia dan kawasan indo pasifik barat. *Jurnal Oseana VIII (2) : 68-78*.
- Bordar S, Anwar F, Saari N. 2011. High-value components and bioactives from sea cucumbers for functional foods. *Jurnal Marine Drugs (9) : 1761-1805*
- Choo PS. 2008. Population status, fisheries and trade of sea cucumbers in Asia. In V. Toral-Granda, A. Lovatelli and M. Vasconcellos (eds). *Sea cucumbers. A global review of fisheries and trade. FAO Fisheries and Aquaculture Technical Paper*. 516 : 81-118

- Conand C. 1990. The fishery resources of pacific island countries part 2. Holothurians. *FAO Fisheries Technical Paper 272* : 143
- Darsono P. 1993. Kandungan substansi bioaktif pada teripang. *Journal Oseana XVIII* (3) : 87-94
- Darsono P. 2003. Sumberdaya teripang dan pengelolaannya. *Journal Oseana XXVIII* (2) : 1-9
- Departemen Kesehatan RI. 2012. *Pedoman Penatalaksanaan Kasus Malaria di Indonesia*. Jakarta. Departemen Kesehatan Republik Indonesia.
- Dewi KH. 2008. Kajian ekstraksi steroid teripang pasir (*Holothuria scabra*) sebagai sumber testosteron alami [tesis]. Bogor : Sekolah Pascasarjana Institut Pertanian Bogor.
- Dinas Kesehatan Provinsi Lampung. 2021. Profil Kesehatan Provinsi Lampung Tahun 2020. Lampung. Dinas Kesehatan Provinsi Lampung.
- Dobretsov S, Al-Mammari M, Soussi B. 2009. Bioactive compounds from omani sea cucumbers. Sultan Qaboos University. *Journal Agricultural and Marine Sciences*
- Fattorusso, E. and Tagliatela-Scafati, O. 2009. Marine antimalarias. *Marine Drugs*. 7(2):130–152. doi: 10.3390/md7020130.
- Gandahusada S, Illahude HH, Pribadi W, editor. 1998. *Parasitologi Kedokteran* Ed. ke-3. Jakarta : Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia.
- Hafid AF, Maharani WT, Widyawaruyanti A. 2011. Model terapi kombinasi ekstrak etanol 80% kulit batang cempedak (*Artocarpus champeden* spreng.) dan artesunat pada mencit terinfeksi parasit malaria. *Journal Indonesia Medical Association*: 61 : 4
- Hamuel, James Doughari. 2012. *Phytochemicals: Extraction Methods, Basic Structure and Mode of Action as Potential Chemotherapeutic Agents*. Nigeria: Department of Microbiology, School of Pure and Applied Science, Federal University of Technology.
- Harborne JB. 1987. *Metode Fitokimia*. Ed. ke-2. Padmawinata K, Sudiro I, penerjemah. Bandung: ITB. Terjemahan dari: *Phytochemical Method*.
- Hiswani. 2004. *Gambaran penyakit dan vektor malaria di Indonesia*. Fakultas Kesehatan Masyarakat. Universitas Sumatera Utara
- Hu XQ, Wang YM, Wang JF, Xue Y, Li ZJ, Nagao K, Yanagita Ti, Xue CH. 2010. Dietary saponins of sea cucumber alleviate orotic acid-induced fatty liver in rats via PPAR α and SREBP-1c signaling. *Biomedical Central*

- Hutomo R, Sutarno, Wien W, Kusmardi. 2005. Uji antimalaria ekstrak buah *Morinda citrifolia* dan aktivitas makrofag pada mencit (*Mus musculus*) setelah diinfeksi *Plasmodium berghei*. *Biofarmasi* 3 (2): 61-69
- Johns T, Arnold W, Thomas J, Saleh MM. 2011. Antimalaria alkaloids isolated from *Annona squamosa*. *Journal of Phytopharmacology* 1(3) : 49-53
- Kannan A, Navam H, Satya N. 2009. Colon and breast anti-cancer effects of peptide hydrolysates derived from rice bran. *The Open Bioactive Compounds* (2) : 17-20
- Kaur K, Jain M, Kaur T, Jain R. 2009. Antimalarias from nature. *Bioorganic and Medical Chemistry*
- Kohler I, Siems J, Siems K, Hernandez MA. 2002. In vitro antiplasmodial investigation of medical plants from El Savador. *Bioscience*. (57)
- Kordi MG. 2010. *A to Z Budidaya Biota Akuatik untuk Pangan, Kosmetik, dan Obat-obatan*. Yogyakarta : Lily Publisher
- Kusch P, Deininger S, Specht S, Maniako R, Haubrich S, Pommerening T, Lin PK, Hoerauf A, Kaiser A. 2011. In vitro and in vivo antimalaria activity assays of seeds from *Balanites aegyptiaca* : compounds of the extract show growth inhibition and activity against plasmodial aminopeptidase. *Parasitology Research*
- Kustiariyah. 2006. Isolasi dan uji aktivitas biologis senyawa steroid dari teripang sebagai aprosidiaka alami [tesis]. Bogor : Sekolah Pascasarjana Institut Pertanian Bogor.
- Lailatussifa, R., Husni, A. and Isnansetyo, A. 2017. Antioxidant Activity and Proximate Analysis of Dry Powder from Brown Seaweed *Sargassum hystrix*. *Jurnal Perikanan Universitas Gadjah Mada*. 19(1):29. doi: 10.22146/jfs.23885.
- Manilal, A., N. Thajuddin, J. Selvin, A. Idhayadhulla, R. S. Khumar, and S. Idhayadhulla, R. S. Khumar, and S. Sujith. 2011. In Vitro Mosquito Larvicidal Activity of Marine Algae Against The Human Vectors, *Culex quinquefasciatus* and *Aedes aegypti*. *Int. J. Zool. Res.*, 7(3): 272-278.
- Murthihapsari and Chasanah. 2010. Potensi Penemuan Obat Antimalaria Baru Dari Laut Indonesia. *Jurnal Bahan Alam*, Fakultas MIPA, Universitas Negeri Papua.. 86–91.
- Murthihapsari, Herlina, T. and Apriyanti, E. 2017. Isolasi spons *Xestospongia* sp. asal Kaimana Papua Barat dan uji antimalaria terhadap *P. falciparum*. *Itekima*. 1(1):1–7.

- Murthihapsari. 2012. Aktivitas Antimalaria Ekstrak Spons Haliclona sp. Asal Papua. *Chemistry Progress*. 5(1):43–48. doi: 10.35799/cp.5.1.2012.653.
- NCBI (National Center for Biotechnology Information). 2015. *Taxonomy Browser (Plasmodium falciparum)*. Diakses dari <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/Taxonomy/Browser/wwwtax.cgi?mode=Info&id=5833&lvl=3&keep=1&srchode=1&unlock&lin=f> pada tanggal 26 Juni 2021.
- Podungge, A., Damongilala, L. J. and Mewengkang, H. W. 2017. Kandungan Antioksidan Pada Rumput Laut Eucheuma Spinosum Yang Diekstrak Dengan Metanol Dan Etanol. *Media Teknologi Hasil Perikanan*, 6(1):1. doi: 10.35800/mthp.6.1.2018.16859.
- Ritawati, Supranelfy, Y. 2018. Berbagai Aspek Tentang Malaria Di Kabupaten Pesawaran. *Spirakel*. 10(1):41–53.
- Sari, B. L., Susanti, N. and Sutanto, S. 2015. Skrining Fitokimia dan Aktivitas Antioksidan Fraksi Etanol Alga Merah Eucheuma spinosum. *Pharmaceutical Sciences and Research*. 2(2):59–68. doi: 10.7454/psr.v2i1.3331.
- Setyaningrum, E. 2018. *Mangrove Kelambu Vektor Malaria*. Bandar Lampung: Aura.
- Setyaningrum, E. 2020. *Mengenal Malaria dan Vektornya*. Lampung Selatan: Ali Imron.
- Setyaningrum, E. Santoso, B., Rouf, A., Suryaningkunti, J, A. 2021. The Potential of Temephos as Larvacide for Malaria Vector Control in Katibung Subdistrict, South Lampung. *Journal of Physics: Conference Series*.1751:012056. doi: 10.1088/1742-6596/1751/1/012056.
- Sumarna, S., Azis, M., Sangadji, S., Idrus, I. 2019. Bioaktivitas Antimalaria Ekstrak Metanol Spons Petrosia Ficiformis Asal Tanjung Rum Tidore Kepulauan. *Techno: Jurnal Penelitian*. 8(2):328. doi: 10.33387/tk.v8i2.1352.
- Susanti, F., Wantini, S. 2014. Faktor-Faktor Yang Berhubungan Dengan Kejadian Malaria Di Wilayah Kerja UPT Puskesmas Rajabasa Kecamatan Rajabasa Kabupaten Lampung Selatan. *Jurnal Analis Kesehatan*. 3(1):327–338.
- Suwandi, J. , Supargiyono, Asmara, W. and Kusnanto, H. 2014. Mapping and Prevalence of Malaria Falciparum Patients with ACT Failed Therapy, in Hanura Public Health Center, Pesawaran, Lampung, Indonesia. *Journal of Epidemiology*. 04(03):169–177. doi: 10.4236/ojepi.2014.43023.