

POTENSI PENEMUAN OBAT ANTIMALARIA BARU DARI LAUT INDONESIA

Murthihapsari *) dan Ekowati Chasanah**)

ABSTRAK

Penyakit malaria telah merenggut 1,5-3 juta penduduk dunia tiap tahunnya, dan di Indonesia terutama Papua, penyakit ini merupakan pembunuh nomor satu. Desakan pencarian obat baru bersifat darurat, mengingat *Plasmodium* sudah mulai resisten terhadap obat klasik *Chloroquine*. Secara umum bahan baku biomedik disumbang oleh 65% *Porifera* laut yang berasal dari 12 taksa. Takson spons tersebut tumbuh subur di perairan Indonesia. Eksplorasi terakhir terhadap spons *Xestospongia* yang tumbuh di perairan Papua ternyata sangat berpotensi melawan vektor *Plasmodium falciparum*. Hal ini menandakan bahwa laut Indonesia sangat berpotensi sebagai sumber obat malaria. Usaha budidaya jenis spons sangat dibutuhkan untuk keberlanjutan dan menghindari eksploitasi langsung dari alam. Tulisan ini memaparkan perkembangan penyakit malaria dan potensi biota laut untuk biomedik dalam hubungannya dengan penyakit klasik kronik seperti malaria.

ABSTRACT: *The potency of finding a new antimalarial drug from Indonesian sea. By: Murthihapsari and Ekowati Chasanah*

Malaria is deadly disease killing 1.5-3 million peoples on the globe a year. In Indonesia especially Papua, malaria is a number one killer disease. Finding resources of new drug malaria is seriously needed due to resistance to many Chloroquin by Plasmodium. About 65% of marine Porifera from 12 classes in the taxa have recently contributed to our knowledge of biomedical material. Sponges are abundantly inhabiting Indonesian waters. In recent discovery reported that marine sponge Xestospongia from Papua has possessed a great ability against Plasmodium falciparum. These evidence thus stated Indonesian water is home of the potential marine drug for malaria. For sustainable reason, production live specimen throughout sea culture should to be highlighted. This review presents a development of malaria disease and the potential of Indonesian marine biota as biomedical material especially for malaria disease.

KEYWORDS: *malaria, new drug, marine, Indonesia*

PENDAHULUAN

Laporan tentang penyakit malaria yang telah resisten terhadap *chloroquine*, *sulphadoxine-pirimethamine*, dan *quinine* pada akhir dekade ini sudah sangat merisaukan dan telah menjalar ke-25 provinsi di Indonesia. Atas laporan ini, Komisi Ahli Malaria (KOMLI) mengubah strategi pengobatan dengan menggunakan kombinasi *Artemisinin Combination Treatment* (ACT). Sistem penggunaan obat seperti ini telah dipraktekkan dan sukses di beberapa negara. Namun demikian, perlu didukung dengan semangat pencarian alternatif obat baru, misalnya dengan eksplorasi sumber obat baru dari laut melalui kegiatan riset bioprospeksi.

Bioprospeksi laut didefinisikan sebagai kegiatan riset senyawa bioaktif dan organisme laut untuk tujuan farmakologi (Macilwain, 1998; Dhillion & Amundsen, 2000; Teixeira *et al.*, 2006). Hubungannya dengan keperluan medis, metabolit sekunder yang dihasilkan oleh berbagai sumberdaya genetik merupakan obyek utama kegiatan bioprospeksi.

Metabolit sekunder dari organisme terestrial telah menjadi sumber biomedis sepanjang sejarah manusia. Namun penemuan struktur baru dari terestrial sudah dirasakan makin sulit, diperparah dengan beberapa obat hasil ekstrak tanaman yang sudah mulai resisten terhadap malaria. Hingga saat ini, belum ada obat malaria dari organisme laut sebagai obat herbal.

Pencarian diversitas genetik ke arah laut untuk pencarian obat dimulai pada dekade akhir 70-an ketika semangat bioteknologi kelautan mulai marak dengan semboyan "*drug from the sea*". Sasaran ilmuwan bioprospeksi pada milenium 2000 tertuju ke segitiga karang dunia (Hunt & Vincent, 2006), termasuk di dalamnya kepulauan Indonesia. Pemanfaatan *Porifera* laut untuk tujuan biomedis mencapai 65% dari total 12 kelas organisme laut (Yun *et al.*, 2003). Target ekspedisi dan industri obat saat ini tertuju ke kepulauan Indonesia setelah penemuan-penemuan spektakuler mencapai puncaknya di bagian barat dan timur USA, bagian utara dan selatan Jepang, perairan Palau dan bagian utara Australia (Benkendorff, 2002).

*) Jurusan Kimia, Fakultas MIPA, Universitas Negeri Papua; Email: murthihapsari.kadarusman@yahoo.com

***) Peneliti pada Balai Besar Riset Pengolahan Produk dan Bioteknologi Kelautan dan Perikanan

Tulisan ini memaparkan sebagian aspek penyakit malaria yang dikenal sebagai penyakit negara miskin yang relatif kurang mendapat perhatian, tidak seperti kanker dan HIV. Tujuan lain artikel ini adalah merunut potensi biota laut sebagai sumber bahan aktif untuk biomedik terutama untuk penyakit malaria.

PENYAKIT MALARIA DAN KASUS MALARIA DI INDONESIA

Hingga akhir tahun 2007, masih terdapat 1,14 juta kasus malaria di 396 kabupaten di Indonesia dan sekitar 80% bersifat endemik. Pada tahun 2008, tercatat 1,27 juta kasus malaria klinis, pada tahun 2009 menjadi 1,14 juta kasus. Sedangkan pada tahun 2010 ini, Departemen Kesehatan RI menargetkan penurunan kasus malaria hingga 50 persen (WHO, 2009; Depkes, 2010), yang saat ini masih ada di 25 propinsi.

Malaria merupakan penyakit infeksi yang disebabkan oleh protozoa dari genus *Plasmodium* yang ditularkan melalui gigitan nyamuk *Anopheles* betina. Penyakit ini telah menyerang kurang lebih 500 juta penduduk dunia, dan membunuh 1,5-3 juta manusia tiap tahun di 107 negara (Hay *et al.*, 2004; WHO, 2008). Saat ini, dicatat adanya 515 juta kasus dan umumnya menimpa benua Afrika (Snow *et al.*, 2005). Di Afrika, penyakit ini telah membunuh lebih dari 1 juta penduduk setiap tahun (Bremann *et al.*, 2004) dan mayoritas adalah anak-anak. Malaria juga telah merenggut nyawa 125 juta ibu-ibu hamil di belahan dunia (Dellicour, 2010). Prevalensi wabah malaria di Indonesia juga masih sangat tinggi, terutama di bagian timur Indonesia. Di Papua dan Papua Barat, penyakit ini merupakan pembunuh nomor satu di bandingkan dengan AIDS. Posisi Papua dalam atlas malaria menunjukkan sebagai zona tertinggi di Indonesia (Hay *et al.*, 2009).

Terdapat 4 spesies *Plasmodium* yang menyerang manusia yaitu *P.falciparum*, *P.vivax*, *P.malariae*, dan *P.ovale*. Salah satu spesies yang paling berbahaya terhadap manusia yaitu *P.falciparum* karena dapat menyebabkan infeksi akut yang berat pada ginjal, hati, dan otak, yang dapat menyebabkan kematian (Sutamiharja *et al.*, 2009). *P.falciparum* dapat resisten terhadap obat malaria karena gen dapat mengalami mutasi dalam tubuh parasit yang memungkinkan parasit tersebut menjadi resisten terhadap suatu obat dengan dosis tertentu, dan berdampak pada timbulnya galur yang resisten dan sensitif (Tuti, 1992).

Hasil riset terbaru melaporkan bahwa awal mula penyakit malaria ganas berasal dari simpanse dari daerah ekuator Afrika (Stephen *et al.*, 2009). Malaria ganas ini disebabkan oleh parasit *P.falciparum*, yang

bertanggungjawab terhadap 85% infeksi akut hingga terjadinya kematian pada manusia. Simpanse diketahui membawa parasit *P.reichenowi*, jenis malaria lain yang sebelumnya sudah menginfeksi penduduk Gabon. Peneliti biologi meyakini, yang dibuktikan dari analisis gen, bahwa parasit *P.reichenowi* tersebut menginfeksi manusia kira-kira 5000 tahun lalu yang diduga dibawa oleh seekor nyamuk. Dalam riset terbaru lainnya, peneliti di Gabon dan Perancis menemukan adanya spesies malaria baru (*P.gaboni*) yang menginfeksi simpanse di Afrika bagian Tengah, jenis malaria baru ini sangat dekat kekerabatannya dengan *P.falciparum* dan sangat virulen pada manusia (Ollomo *et al.*, 2009).

Laporan terbaru lainnya menyebutkan bahwa protein transmembran yang disebut protein MAEBL, memiliki peran penting dalam proses penginfeksian parasit dan ditemukan menempel di kelenjar liur nyamuk vektor malaria. Eksperimen dengan memodifikasi genetik sel parasit dengan cara meniadakan protein MAEBL ini, ternyata membuat parasit malaria tidak ditemukan dalam kelenjar liur nyamuk malaria. Penemuan ini akan membuka jalan untuk memblokir perkembangan parasit malaria dalam tubuh nyamuk malaria (Saenz *et al.*, 2008). Outchkourov *et al.* (2007; 2008), melaporkan bahwa keberadaan mikroflora pada nyamuk malaria justru menstimulasi imunitas nyamuk itu sendiri dari infeksi *Plasmodium*. Faktor-faktor imunitas yang dimiliki vektor malaria tersebut memungkinkan diaplikasikan melalui pemanfaatan antibodi *epitope* dari rekombinasi protein Pfs48/45. Induksi antibodi tersebut dilaporkan mampu menghambat fertilisasi *P.falciparum*. Dilaporkan pula bahwa protein Pfs48/45 sangat memungkinkan dijadikan vaksin antimalaria di masa mendatang.

Malaria dapat juga ditularkan secara langsung melalui transfusi darah, jarum suntik, serta ibu hamil kepada bayinya. Dalam siklus hidupnya, *Plasmodium* memiliki dua hospes yaitu manusia dan nyamuk. Siklus hidup *Plasmodium* secara aseksual berlangsung pada manusia yang kemudian dikenal *skizogoni*. Selain itu *sporozoit* diinfeksi dari kelenjar ludah nyamuk *Anopheles* betina ke dalam darah manusia melalui tusukan nyamuk tersebut. Dalam waktu tiga puluh menit jasad tersebut memasuki sel-sel parenkim hati dan stadium *eksoeritrositik* dari daur hidupnya segera dimulai. Di dalam sel hati, parasit tersebut tumbuh menjadi *skizon* dan berkembang menjadi *merozoit*. Sel hati yang mengandung pecahan parasit dan *merozoit* keluar secara bebas. Karena prosesnya terjadi sebelum memasuki *eritrosit* maka disebut stadium *pre-eritrositik* atau *eksoeritrositik*. Siklus *eritrositik* dimulai pada saat *merozoit* memasuki sel-sel darah merah. Parasit tampak sebagai kromatin

kecil, dikelilingi oleh sitoplasma yang membesar, bentuknya tidak teratur dan mulai membentuk *tropozoit* dan berkembang menjadi *skizon* muda. *Skizon* matang dan membelah kemudian membentuk *merozoit*. Dengan setelah selesainya pembelahan sel, selanjutnya sel darah merah dan *merozoit* pecah, pigmen dan sisa sel keluar dan memasuki plasma darah. Parasit memasuki sel darah merah lainnya untuk mengulangi siklus *skizogoni*. Beberapa *merozoit* memasuki *eritrosit* dan membentuk *skizon* dan lainnya membentuk *gametosit* yaitu bentuk seksual.

Siklus seksual dalam bentuk *sporozoit* di dalam tubuh nyamuk disebut *sporogoni*. Akan tetapi *gametosit* yang bersama dengan darah tidak dicerna oleh sel-sel lain. Pada *makrogamet* (jantan) kromatin membelah menjadi 6-8 inti yang bergerak ke bagian dinding sel. Di pinggir sel ini, beberapa filamen membentuk seperti cambuk dan bergerak aktif yang kemudian disebut *mikrogamet*. Pembuahan terjadi karena masuknya *mikrogamet* ke dalam *makrogamet* dan membentuk *zigot*. *Zigot* berubah bentuk seperti cacing pendek disebut *ookinet* yang dapat menembus lapisan epitel dan membran basal dinding lambung nyamuk. Di tempat ini *ookinet* membesar dan menjadi *ookista*. Di dalam *ookista* dibentuk ribuan *sporozoit* dan beberapa *sporozoit* menembus kelenjar ludah nyamuk malaria. Pada saat nyamuk malaria menggigit manusia maka *sporozoit* akan disuntikkan ke dalam darah kemudian siklus *pre-eritrositik* mulai berkembang (Zein, 2005).

JENIS-JENIS OBAT MALARIA

Quinine merupakan obat malaria yang ditemukan di Peru, dari tanaman *Chinchona*. Bahan aktif ini diperoleh dari kulit pohon tersebut, dan sampai saat ini, produk turunan dari bahan ini masih terus dicari untuk pencegahan dan penyembuhan penyakit malaria. *Quinine* merupakan alkaloid, dan berfungsi sebagai pembunuh *skizon* di darah serta dapat mematikan gamet *P. vivax* dan *P. malariae*. Meskipun *quinine* dianggap kurang efektif, obat ini masih dianggap berguna sebagai obat malaria di daerah-daerah yang memiliki level resistensi tinggi terhadap *chloroquine*, *mefloquine*, dan kombinasi obat sulfa dengan *pyrimethamine*. *Quinine* juga digunakan sebagai obat setelah seseorang kembali dari daerah yang terpapar malaria secara endemik.

Untuk mengatasi resistensi pada obat primer seperti yang terjadi pada kasus obat malaria, maka penggunaan obat kombinasi seperti artemisinin telah dilakukan. Artemisinin adalah *sesquiterpene lactone* dari obat antimalaria yang dikembangkan dari obat tradisional Cina untuk pasien dengan demam tinggi.

Artemisin dibuat dari ekstrak *Artemesia annua* L (*qinghao*) dan telah digunakan sejak seribu tahun lalu oleh peneliti Cina pada tahun 1971 (Harijanto, 2010). Sementara itu, Azas *et al.* (2002) telah mengidentifikasi 4 jenis tanaman yang digunakan sebagai herbal untuk pengobatan malaria di kalangan penduduk Mali dan dilaporkan efektif menanggulangi serangan *Plasmodium* di daerah terpencil.

EKSPLORASI OBAT ANTIMALARIA BARU DARI LAUTAN

Senyawa antimalaria dari laut ditemukan ketika 3 senyawa *kalihinane* dari spons Okinawa Jepang berhasil diisolasi. *Kalihinol A* dapat menghambat laju *Plasmodium* dalam sel darah penderita penyakit malaria. Senyawa ini juga memiliki aktivitas antimikroba, antijamur, sitotoksik, antelmintik, dan *antifouling*. Axisonitril yang memiliki aktivitas antimalaria mengandung gugus isonitril atau gugus isotionitril juga diisolasi dari spons laut *Acanthella klethra* (Ravichandran *et al.*, 2007)

Selain itu dari ekstrak spons *Haliclona* sp. dari Ordo *Haplosclerida* dan famili *Chalinidae* telah diperoleh senyawa alkaloid *manzamine* yang memiliki aktivitas antimalaria paling baik, dan senyawa ini ditemukan juga pada sejumlah spons lainnya. *Manzamine* adalah kelompok alkaloid dari spons laut *Haliclona* sp. yang pertama kali diisolasi pada tahun 1986 (Sakai *et al.*, 1986). Senyawa *manzamine* meningkatkan sistem kekebalan tubuh, selain itu senyawa tersebut juga mengandung bioaktivitas antitumor, antimikroba, dan antiparasit.

Ang *et al.* (2000) melaporkan bahwa *manzamine A*, suatu alkaloid β -carboline yang ada pada beberapa spesies spons laut memiliki kemampuan untuk menghambat parasit malaria pada tikus (*rodent*), *Plasmodium berghei* secara *in vivo*. Pada tahun 2006, sekelompok ilmuwan Perancis di Vanuatu, menapis spons Vanuatu *Xestospongia* untuk mencari ragam inhibitor terhadap Pfnek-1, Pfnek-2, PfGSK-3 PfPK5 dan PfPK7, yang merupakan protein kinase yang dimiliki oleh *P. falciparum*. Spons *Xestospongia* sp. memiliki metabolit alkaloid yang meliputi *xestospongina/araguspongina*, *aaptamina*, *manzamina*, *ingenamina*, *renieramycin*, *polisiklik quinon*, *hidroquinon*, *polyasetilenik*, *aminoalkohol*, *heterosiklik*, *aragusterol*. Beberapa di antara alkaloid tersebut bersifat sitotoksik, antimikroba, dan antiplasmodial. Ekstrak *Xestoquinone* dapat menghambat laju pembentukan PfPK5 tetapi tidak menghambat PfPK7 dan PfGSK-3 (Dominique *et al.*, 2006).

Asam lemak dari spons laut *Agelas oroides*, asam lemak D5-9, dilaporkan dapat menghambat pertumbuhan vektor malaria (Carballeira, 2008). Asam

lemak pada ekstrak metanol ini juga dilaporkan memiliki antiplasmodium/ antiprotozoal dengan kemampuan $IC_{50} = 12-16 \mu\text{g/mL}$ dan bersifat sitotoksik. Spons laut asal Pelorus, Queensland, Australia ini dilaporkan memiliki 5 jenis sesquiterpenoid yang mengandung gugus isonitril atau *isothiocyant*. Senyawa tersebut berpotensi sebagai obat antimalaria ketika diujicobakan dengan *P. falciparum* baik dari jenis yang sensitif maupun yang sudah resisten terhadap *Chloroquinon* (Angerhofer *et al.*, 1992).

Mikroba laut *Actinomycetes* dari spesies *Salinispora tropica* memproduksi salinosporamid A, dan diketahui memiliki kemampuan penghambatan yang sangat signifikan terhadap parasit malaria pada tahap eritrositik dari siklus parasit malaria (Prudhomme *et al.*, 2008). Selain senyawa bioaktif tersebut ditemukan pula tipe bioaktif baru yang berpotensi sebagai obat malaria yang dikenal dengan senyawa substitusi *Epidioksi norditerpena* dan *norsisterpena* yang diekstrak dari spons laut *Diacarnus levii* (D'Ambrosio *et al.*, 2004).

POTENSI INDONESIA SEBAGAI PENGHASIL SENYAWA ANTIMALARIA

Indonesia termasuk satu di antara 6 negara yang berada dalam segitiga pusat biodiversitas karang dunia. Sebutan sebagai *hot spot country* menggambarkan bahwa Indonesia memiliki kekayaan biodiversitas sangat tinggi. Hutomo & Moosa (2005) melaporkan bahwa perairan Indonesia memiliki kurang lebih 782 spesies alga, 13 spesies lamun, 38 spesies bakau, 3215 spesies vertebrata termasuk ikan, 590 spesies invertebrata seperti *hard coral*, 210 spesies karang lunak, 350 spesies *gorgonia*, 830 spesies spons, 2500 spesies moluska, 1512 spesies krustase dan 745 spesies ekinodermata. Dari *review* riset diversitas biota laut dari perairan Indonesia (Chasanah, 2009), mengindikasikan bahwa potensi biota laut Indonesia sebagai penghasil senyawa antimalaria dan senyawa bioaktif lain yang penting untuk pengembangan obat, sangat besar. Studi tentang potensi spons *Xestospongia* asal Papua dari 3 lokasi, menunjukkan bahwa perairan Papua kaya akan senyawa metabolit ini (Murtihapsari *et al.*, 2010). Konfirmasi kandungan senyawa antimalaria dari spons dan biota laut lain yang telah diketahui memiliki senyawa antimalaria perlu dilakukan. Dalam pengembangannya, spons berpotensi ini diusahakan untuk dapat dibudidayakan di perairan yg cocok, misalnya untuk Papua adalah perairan Yapen karena perairan ini dilaporkan sebagai daerah terbaik dalam menghasilkan senyawa antimalaria dengan laju penghambatan *Plasmodium* yang tinggi (Murtihapsari

et al., 2010). Selanjutnya, pengembangan produk serupa herbal yang aman harus dijajaki untuk dikembangkan agar potensi ini dapat digunakan sebagai penghasil obat malaria untuk keperluan lokal.

PENUTUP

Laut memiliki potensi yang sangat besar untuk bahan baku obat. Sebagai negara yang memiliki kekayaan biodiversitas tinggi, sudah seharusnya Indonesia memanfaatkan kekayaan ini untuk mencukupi kebutuhan lokal akan obat terutama untuk penyakit yang kurang mendapat perhatian seperti malaria. Berdasarkan studi yang telah dilakukan diperlukan upaya konfirmasi potensi dan usaha pengembangan biota sebagai bahan baku yaitu melalui usaha budidaya. Pengembangan produk model herbal yang aman selanjutnya merupakan langkah lebih lanjut yang harus dilakukan agar potensi lokal ini dapat digunakan untuk menanggulangi masalah malaria di tingkat lokal dan nasional.

UCAPAN TERIMA KASIH

Terimakasih kepada Amir Faisal (ex staf NAMRU-2) atas kesediaannya berdiskusi dan memberikan masukan detail tentang *assay* dan penyakit malaria. Ucapan yang sama kepada saudara Hamid, Yasser Arafat (Akademi Perikanan Sorong, Papua Barat-BPSDMKP) atas referensi dan ketelitiannya menilik acuan kepustakaan tentang keanekaragaman *Porifera* kaitannya dengan investigasi pemanfaatannya untuk melawan vektor malaria.

DAFTAR PUSTAKA

- Ang, K.K.H., Holmes, M.J., Higa, T., Hamann, M.T., and Kara, U.A.K. 2000. In Vivo Antimalarial Activity of the Beta-Carboline Alkaloid Manzamine A. *Antimicrob Agents Chemother.* 44 (6): 1645–1649.
- Angerhofer, C.K., Konig, G.M., Wright, A.D., Sticher, O., Milhous, W.K., Cordell, G.A., Farnsworth, N.R., and Pezzuto, J.M. 1992. Selective screening of natural products: a resource for the discovery of novel antimalarial compounds. In: Atta-Ur-Rahman (Ed.), *Advances in Natural Product Chemistry.* Harwood Academic Publishers. p. 311-329.
- Azas, N., Laurencia, N., Delmas, F., Di, Georgia, C., Gasquet, M., Laget, M., and Timon-David, P. 2002. Synergistic in vitro antimalarial activity of plants extracts used as traditional herbal remedies in Mali. *Parasitology Research* 88. 165 pp.
- Benkendorff, K. 2002. Potential conservation benefits and problems associated with bioprospecting in the marine environment. In: *A Zoological Revolution: Using Native Fauna to Assist in Its Own Survival.* Royal Zoological Society of New South Wales and Australian Museum, Sydney. 90 pp.

- Breman, J.G., Alilio, M.S., and A.Mills. 2004. Conquering the Intolerable Burden of Malaria: What's New, What's Needed: A Summary. *American Journal of Tropical Medicine and Hygiene* 71 (Suppl. 2): 1–15.
- Carballeira, N.M. 2008. New advances in fatty acids as antimalarial, antimycobacterial and antifungal agents. *Elsevier*. 50–61.
- Chasanah, E. 2009. Marine biodiscovery research in Indonesia: challenges and rewards. *Journal of Coastal Development* 12 (1).
- D'Ambrosio, M., Guerriero, A., Deharo, E., Debitus, C., Munoz, F., and Pietra, F. 2004. New types of potentially antimalarial agents: Epidioxy-substituted norditerpene and norsesterpenes from the marine sponge *Diacarnus levii*. *Helvetica Chimica Acta* 81 (5–8): 1285–1292.
- Dellicour, S., Tatem, A.J., Guerra, C.A., Snow, R.W., and ter Kuile, F.O. 2010. Quantifying the number of pregnancies at risk of Malaria in 2007: A demographic study. *PLoS Medicine*. 7: 1.
- DEPKES. 2010. *Pedoman Penatalaksanaan Kasus Malaria di Indonesia*. Revisi 2010. Direktorat Jenderal Pengendalian Penyakit dan Penyehatan Lingkungan. Jakarta.
- Dhillon, S.S. and Amundsen, C. 2000. Bioprospecting and the maintenance of biodiversity. In: varstad, H. and Dhillon, S.S. (eds.). *Responding to Bioprospecting: From Biodiversity in The South To Medicines in The North*. S Spartacus Forlag A/S, Oslo, p. 103.
- Dominique, L., Jullian, V., Parenty, A., Knibiehler, M., Dorin D., Schmitt, S., Lozach, O., fLebouvier, N., Frostin, M., Alby, F., Maurel, S., Doerig, C., Meijerf, L., and Sauvain, M. 2006. Antimalaria potential of xestoquinone, a protein kinase inhibitor isolated from a Vanuatu marine sponge *Xestospongia* sp. *Bioorganic & Medicinal Chemistry*. 14: 4477–4482.
- Hay, S.I., Rogers, D.J., Toomer, J.F., and Snow, R.W. 2004. *Annual Plasmodium falciparum Entomological Incubation Rates (EIR) across Africa: Literature Survey, Internet Access and Review*. Transactio.
- Hay, S.I., Guerra, C.A., Gething, P.W., Patil, A.P., Tatem, A.J., Noor, A.M., Kabaria, C.W., Manh, B.H., Iqbal, Brooker, S., Smith, D.L., Moyeed, R.A., and Snow, R.W. 2009. A world malaria map: *Plasmodium falciparum* endemicity in 2007. *PLoS Medicine* 6 (3).
- Harijanto. 2010. Malaria treatment by using artemisinin in Indonesia. *Acta Med Indones* 42 (1): 51–6.
- Hunt, B. and Vincent, A.C.J. 2006. Scale and sustainability of marine bioprospecting for pharmaceuticals. *Ambio*, 35 (2): 57–64. Royal Swedish Academy of Sciences. <http://Seahorse.fisheries.ubc.ca>.
- Hutomo dan Moosa. 2005. Indonesian marine and coastal biodiversity: Present status. *Indian Journal of Marine Sciences*. 34(1) p. 88–97.
- Jha, R.K. and Zi-rong, X. 2004 . Biomedical Compounds from Marine organisms. *Mar. Drugs*, (2): 123–1462.
- Macilwain, C. 1998. When rhetoric hits reality in debate on bioprospecting. *Nature* 392, 535–540
- Murtihapsari, Chasanah, E., dan Purwantiningsih. 2010. A new candidate active compound from papuan marine sponge. *Poster Presentation*. International Conference of Bioactive Compound. Bandung
- Ollomo, B., Durand, P., Prugnolle, F., Douzery, E., and Arnathau, C. 2009. A new malaria agent in african hominids. *PLoS Pathogens*, 5 (5).
- Outchkourov, N., Vermunt, A., Jansen, J., Kaan, A., Roeffen, W., Teelen, K., Lasonder, E., Braks, A., Vegte-Bolmer, M., Qiu, L.Y., Sauerwein, R., and Stunnenberg, H.G. 2007. Epitope analysis of the malaria surface antigen pfs48/45 identifies a subdomain that elicitstransmission blocking antibodies. *J. Biol. Chem.* 282: 17148–17156.
- Outchkourov, N.S., Roeffen, W., Kaan, A., Jansen, J., Luty, A., Schuiffel, D., Van Gemert, G.J., Vegte-Bolmer, M., Sauerwein, R.W., and Stunnenberg, H.G. 2008. Correctly folded Pfs48/45 protein of *Plasmodium falciparum* elicits malaria transmission-blocking immunity in mice. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 105: 4301–4305.
- Prudhomme, J., McDaniel, E., Ponts, N., Bertani, S., Fenical, W., Jensen, P., and Roch, K. 2008. Marine Actinomycetes: A New Source of Compounds against the Human Malaria Parasite. *PLoS ONE*. (3) Issue 6.
- Ravichandran, S., Kathiresan, K., and Balaram, H. 2007. Anti-malarials from marine sponges. *Biotechnology and Molecular Biology*. Review 2 (2): p. 033–038.
- Sakai, Higa, T., Jefford, C.W., and Bernardineli, G. 1986. Manzamine A, a novel antitumor alkaloid from sponge. *J. Am. Chem. Soc.* 108: 6404–6405.
- Saenz, F.E., Balu, B., Smith, J., Mendonca, S.R., and Adams, J.H. 2008. The Transmembrane Isoform of *Plasmodium falciparum* MAEBL Is Essential for the Invasion of *Anopheles Salivary Glands*. *PLoS ONE* 3 (5): e2287.
- Sipkema, D., Snijders, A.P.L., Schroen, C.G.P.H., Osinga, R., Wijffels, R. 2004. The life and death of sponge cells. *Biotechnol. Bioeng.* 85 (3): 239–247.
- Stephen, M., Rich, Fabian, H., Leendertz, Guang, Xu, Matthew, LeBreton, Cyrille, F., Djoko, Makoah, N., Aminake, Eric, E., Takang, Joseph, L.D., Diffo, Brian L., Pike, Benjamin, M., Rosenthal, Pierre Formenty, Christophe Boesch, Francisco, J., Ayala, and Nathan, Wolfe, D. 2009. *The Origin of Malignant Malaria*. PNAS.
- Snow, R.W., Guerra, C.A., Noor, A.M., Myint, H.Y., Hay, S.I. 2005. The global distribution of clinical episodes of *Plasmodium falciparum* malaria. *Nature* 434: 214–217.
- Sutamihardja, A., Krisin, Wangsamuda, S., Rogers, W.O. 2009. *Buku Panduan Pelatihan Diagnosa Mikroskop Malaria*. Cetakan IX. Departemen Parasitologi Medis U.S NAMRU-2. Jakarta
- Teixeira, F.R., Lima, M.C.O.P., Almeida, H.O., Romeiro, R.S., Silva, D.J.H., Pereira, P.R.G., Fontes, E.P. B., and Baracat-Pereira, M.C. 2006. Bioprospection of

- cationic and anionic antimicrobial peptides from bell pepper leaves for inhibition of *Ralstonia solanacearum* and *Clavibacter michiganensis* sp. *Michiganensis*. *Journal of Phytopathology*, 154: 7–8, p. 418–421 (4).
- Tuti, S. 1992. Resistensi *Plasmodium falciparum* terhadap beberapa obat antimalaria di Indonesia. *Jurnal Cermin Dunia Kedokteran*. 76.
- WHO. 2008. *In Vitro Micro-test (Mark III) For The Assessment of The Response of Plasmodium falciparum to Chloroquin, Mefloquine, Quinine, Amodiaquine, Sulfadoxine/Pyrimethamine and Artemisinin*. Division of Control of Tropical Diseases. World Health Organization
- WHO. 2009. *World Malaria Report 2009*. World Health Organization.
- Yun, J.M., Sim, T.B., Heung, S.H., and Lee, W.K. 2003. Efficient synthesis of enantiomerically pure 2-cylaziridines: facile syntheses of N-Boc-safingol, N-Boc-D-erythro-sphinganine, and N-Boc-spisulosine from a common intermediate. *J. Org. Chem.* 68, 7675–7680.
- Zein, U. 2005. *Penanganan Terkini Malaria Falciparum*. Fakultas Kedokteran. Universitas Sumatera Utara.