

**EFEKTIFITAS FRAKSI ETIL ASETAT EKSTRAK DAUN PEPAYA
(*Carica Papaya L.*) SEBAGAI ANTIMALARIA TERHADAP
*PLASMODIUM FALCIPARUM: NARRATIVE REVIEW***

SKRIPSI

Diajukan untuk Memenuhi Salah Satu Syarat

Memperoleh Gelar Sarjana Farmasi (S.Farm)

Program Studi Farmasi



Disusun oleh:

SUSIATI NURJANA

NIM: 17.0605.0008

PROGRAM STUDI S-1 FARMASI

FAKULTAS ILMU KESEHATAN

UNIVERSITAS MUHAMMADIYAH MAGELANG

2020

BAB 1

PENDAHULUAN

A. Latar Belakang

Malaria adalah penyakit infeksi menular yang banyak terdapat di daerah yang beriklim panas dan lembab seperti Indonesia berupa dengan demam berkala. Menurut (WHO, 2017) dilaporkan banyak kasus malaria di Indonesia disebabkan oleh *P. falciparum* (55%), *P. vivax* (44%) dan lebih banyak ditularkan oleh nyamuk jenis *Anopheles* seperti *A. sundanicus*, *A. balabacensis*, *A. maculatus*, *A. farauti*, dan *A. Subpictus* (WHO, 2017). Menurut Surjadjaja et al, (2016) di berbagai belahan dunia, chloroquine masih digunakan sebagai terapi awal malaria. Indonesia telah dilaporkan terjadi resistensi dalam pengobatan malaria, sehingga mendorong pencarian obat antimalaria baru sebagai pengganti obat yang telah resistensi. Salah satu usaha menemukan antimalaria baru adalah melalui penelitian tanaman obat yang digunakan secara tradisional oleh masyarakat (Ramadenti, et.al., 2017).

Pada tahun 2018, perkiraan jumlah kematian akibat malaria mencapai 405.000. Sejumlah 67 % (272.000) kasus kematian karena malaria adalah dari kelompok anak-anak (<5 tahun). Di wilayah Afrika, terdapat 93% kasus malaria dan 94% kematian akibat malaria di tahun 2018. Pada tahun 2018, *P. falciparum* menyumbang 99,7% dari perkiraan kasus malaria di Wilayah Afrika 50% kasus di Wilayah Asia Tenggara, 71% kasus di Mediterania Timur, dan 65% di Pasifik Barat (WHO, 2020). Indonesia pada tahun 2013 dilaporkan terdapat 343.527 kasus malaria. Terdiri dari 33 provinsi di Indonesia, 15 provinsi memiliki

prevalensi malaria di atas angka nasional, sebagian besar di Indonesia timur. Malaria menyebabkan kerugian ekonomi yang besar dan memperlambat pertumbuhan ekonomi 1,3% per tahun di daerah endemis malaria dan mengeluarkan biaya kesehatan yang tinggi yaitu lebih dari 3 triliun rupiah (Ahmad et al., 2018).

Aktivitas antimalaria dan antiplasmodial ditunjukkan oleh ekstrak daun tanaman pepaya (Alorkpa, et.al., 2016). *Carica papaya* LINN atau daun pepaya memiliki kandungan sebagai aktivitas antimalaria yaitu alkaloid karpain, caricaksantin, violaksantin, papain, flavonoida, politenol, dan saponin (Wijayanti & Chaerunissa, 2019). Analisis kualitatif fitokimia daun *Carica papaya* L. menunjukkan adanya alkaloid, flavonoid, saponin, tannin dan glikolisis. Flavonoid telah dilaporkan menunjukkan adanya aktivitas antimalaria in vitro yang signifikan terhadap *P. falciparum* (Longdet & Adoga, 2017).

Penelitian yang telah dilakukan oleh Fatmawaty, Rosmalena, Amalia, Syafitri, & Prasasty (2017) menyatakan ekstrak etanol daun *Carica papaya* L. memiliki aktivitas penghambatan yang lebih tinggi terhadap *Plasmodium berghei* dibandingkan dari ekstrak kulit pohon *Delonix regia* yaitu sebesar 29%. Hasil penelitian Melariri et al. (2011) menyatakan aktivitas antiplasmodial tertinggi ditemukan pada fraksi etil asetat (EA) menggunakan strain yang sensitif terhadap klorokuin, dengan konsentrasi 2,6 µg / mL jika dibandingkan dengan pelarut lain. Fraksi etil asetat secara signifikan menghambat pertumbuhan *P. falciparum*.

Berdasarkan latar belakang diatas, peneliti akan melakukan review artikel untuk mengkaji dan mengevaluasi literature yang difokuskan pada penyebab

permasalahan antimalaria terhadap *plasmodium falciparum*, efektifitas fraksi etil asetat ekstrak daun pepaya sebagai antimalaria terhadap *plasmodium falciparum* serta kandungan fitokimia pada ekstrak tanaman daun pepaya untuk pengembangan obat dari bahan alam di masa yang akan datang.

B. Rumusan Masalah

Berdasarkan dari latar belakang di atas maka rumusan masalah dalam penelitian ini adalah “Bagaimana efektifitas fraksi etil asetat ekstrak daun pepaya sebagai antimalaria terhadap *plasmodium falciparum*?”

C. Tujuan Penelitian

Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui efektifitas fraksi etil asetat ekstrak daun pepaya sebagai antimalaria terhadap *plasmodium falciparum*.

D. Manfaat Penelitian

1. Ilmu Pengetahuan dan Teknologi

Hasil studi literatur dari efektifitas fraksi etil asetat ekstrak daun pepaya sebagai antimalaria terhadap *plasmodium falciparum* diharapkan dapat digunakan sebagai referensi dalam bidang penelitian dan dapat dijadikan tambahan kepustakaan dalam pengembangan penelitian selanjutnya.

2. Masyarakat

Hasil penelitian ini diharapkan dapat memberikan informasi kepada masyarakat mengenai efektifitas ekstrak daun pepaya sebagai obat alami dan herbal untuk antimalaria terhadap *plasmodium falciparum*.

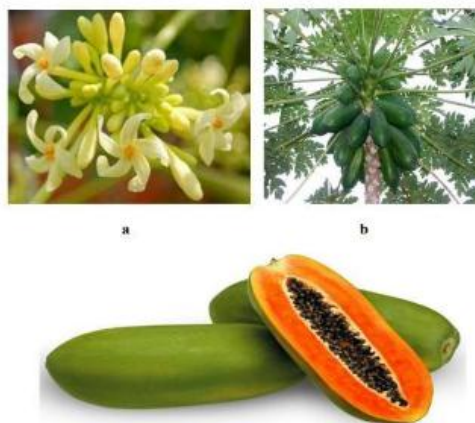
BAB II

TINJAUAN PUSTAKA

A. PEPAYA

1. Uraian Tumbuhan

Pepaya merupakan tanaman yang berasal dari Meksiko bagian Selatan dan bagian Utara dari Amerika Selatan. Tanaman ini menyebar ke Benua Afrika dan Asia serta India dan menyebar ke berbagai negara tropis, termasuk Indonesia di abad ke-17 (Setiaji, 2009). Pepaya dalam bahasa Indonesia diambil dari bahasa Belanda “papaja” dan pada masa lainnya diambil dari Arawa”papaya”. Dalam bahasa jawa disebut “kates” dan bahasa sunda disebut “gedang”. Nama daerah lain dari pepaya yaitu peute, betik, ralempaya, punti kayu (Sumatra), pisang malaka, bandas, manjan (Kalimantan), kalajawa, padu (Nusa Tenggara), kapalay, kaliki, unti jawa (Sulawesi) (Herbie,2015).



Gambar 1. *Carica papaya* L.(Hervista, 2017).

2. Klasifikasi Tumbuhan

Menurut NCBI (2020) tanaman pepaya diklasifikasikan sebagai berikut:

Kingdom	: Plantae
Divisi	: Tracheophyta
Kelas	: Magnoliopsida
Ordo	: Violales
Famili	: Caricaceae
Genus	: Carica
Spesies	: Carica papaya

3. Morfologi Tumbuhan

Pepaya merupakan tanaman berbatang tunggal dan tumbuh tegak. Batang tidak berkayu, silindris, berongga dan berwarna putih kehijauan. Tinggi tanaman berkisar antara 5 sampai 10 meter, perakaran yang kuat. Tanaman pepaya tidak mempunyai percabangan. Daun tersusun spiral menutupi ujung pohon. Daunnya termasuk tunggal, bulat, ujung meruncing, pangkal bertoreh, tepi bergerigi, berdiameter 25 sampai 5 cm. Daun pepaya berwarna hijau, helaian daun menyerupai telapak tangan manusia. Bunga pepaya berwarna putih dan berbentuk seperti lilin, berdasarkan keberadaan bunganya, pepaya termasuk monodioecious yaitu berumah tunggal (Erica, 2012).

4. Kandungan Kimia Daun Pepaya

Analisis fitokimia kualitatif daun *Carica papaya L.* menunjukkan adanya alkaloid, flavonoid, saponin, tanin dan glikosida (Longdet & Adoga, 2017). Daun pepaya juga mengandung fenolat seperti asam protocatechic, asam p-coumaric, asam caffeic, 5,7-dimethoxycoumarin, chlorogenic acid, kaempferol dan quercetin, papain, chymopapain, cystatin, tokoferol, asam askorbat,

glukosida cyanogenik, glukosinolat, asam nikotinic dan tokoferol (Patil et al., 2014).

Flavanoid merupakan senyawa polar yang umumnya mudah larut dalam pelarut polar seperti etanol, metanol, butanol dan aseton. Flavanoid merupakan golongan terbesar dari senyawa fenol mempunyai sifat efektif menghambat pertumbuhan virus, bakteri dan jamur. Senyawa-senyawa flavanoid umumnya bersifat antioksidan dan banyak digunakan sebagai bahan baku obat-obatan (Parwata, 2016).

Mekanisme senyawa yang bekerja sebagai antimalaria dalam jalur penghambatan polimerisasi heme akan menghalangi pembentukan hemozoin yang tidak toksik bagi parasit dari heme (Fe^{2+}) yang mengalami dimerisasi menjadi hematin (Fe^{3+}). Hasil penghambatan tersebut akan merusak membran sel parasit akibat dari terganggunya enzim protease parasite. Enzim protease bagi parasit tersendiri sangat penting karena membantu mendegradasi hemoglobin sehingga dapat menghasilkan sumber makanan selama hidup pada inangnya (Arifuddin et al., 2019).

5. Manfaat Daun Pepaya

Daun pepaya memiliki manfaat paling banyak diantara bagian tanaman papaya lain, yaitu sebagai antikanker, anti-inflamasi, antidiabetes, imunomodulator, antivirus dan meningkatkan jumlah trombosit (Sudhakar, 2014). Daun pepaya sebagai pengobatan malaria dengan aktivitasnya sebagai antimalaria dan antiplasmodial (Yogiraj et al., 2014).

B. EKSTRAKSI

1. Pengertian Ekstraksi

Ekstraksi ialah metode menarik lebih dari satu zat dari suatu bahan yang menggunakan cairan penarik atau pelarut. Simplisa (serbuk) pada umumnya telah dikeringkan akan tetapi simplisa segar juga dapat digunakan, umumnya ekstraksi yang digunakan mempunyai zat yang berfungsi untuk keperluan tertentu. Simplisa dilakukan penghaluskan terlebih dahulu supaya proses difusi zat berkhasiat lebih cepat. Ekstraksi ini bertujuan supaya zat berkhasiat di dalam simplisa masih terdapat dalam kadar yang cukup tinggi (Mukhriani, 2014).

Bahan yang khusus digunakan pada proses ekstraksi berasal dari tanaman sebagai berikut (Mukriani 2014).

- a. Bagian tanaman dikelompokkan, pengeringan dan penghancuran bagian tanaman
- b. Memilih pelarut
- c. Pelarut polar yaitu metanol, air, etanol
- d. Pelarut semipolar ialah diklorometan, etil asetat dan lainnya.
- e. Pelarut non polar seperti kloroform, n-heksana, petrole-umeter dan sebagainya.

2. Macam-Macam Metode Ekstraksi

Menurut Mukhraini (2014), berikut adalah macam-macam metode ekstraksi yang dapat digunakan.

a. Maserasi

Metode yang sering digunakan ialah maserasi karena memiliki cara yang sederhana. Mekanisme kerja metode ini adalah memasukan simplisia tanaman dan pelarut kedalam botol yang tertutup rapat dan diletakkan diruangan pada temperatur kamar. Setelah mencapai kesetimbangan antara konsentrasi senyawa dala pelarut dengan konsentrasi dalam sel tanaman maka proses ekstraksi segera dihentikan. Selama proses maserasi dilakukan pengadukan. Endapan yang diperoleh dipisahkan dan maseratnya dipekatkan. Sesudah proses ekstraksi, dilakukan penyaringan untuk pemisah pelarut dari sampel.

Kekurangan metode maserasi dikarenakan proses ini menggunakan waktu yang cukup lama, cukup banyaknya pelarut yang digunakan sehingga membuat adanya berbagai senyawa yang hilang dan memiliki kekhawatiran akan adanya senyawa yang sulit dilarutkan dalam suhu kamar. Sedangkan keuntungan menggunakan metode maserasi ialah seyawa-senyawa termolabil dapat dihindari.

b. Ultrasound – *Assisted Solvent Extraction*

Metode ini ialah salah satu maserasi yang dimodifikasi dengan bantuan ultrasound. Botol yang terdapat simplisa dimasukan kedalam wadah ultrasonic dan ultrasound. Keuntunganya yang didapatkan dari penggunaan ultrasound adalah karena adanya tekanan mekanik pada sel akibatnya sampel mempunyai rongga. Hasil ekstraksi meningkat akibat dari kerusakan sel dan terjadinya peningkatan kelarutan senyawa dalam

pelarut.

c. Perkolasi

Perkolasi adalah ekstaksi dengan pelarut dengan bantuan penyairan yang dilakukan pada temperatur ruangan. Dalam suatu bejana silinder serbuk simplisa diletakan dibagian bawah dan diberi sekat berpori. Cairan penyaring dapat dilarutkan oleh senyawa aktif sel. Perlokasi dapat ditentukan dengan cara pemeriksaan zat aktif secara kualitatif pada perkolat terahir. Proses perkolasi terdiri dari 3 tahapan yaitu tahapan pengembangan bahan, tahapan maserasi dan tahapan perkolasi.

d. Reflux dan Destilasi Uap

Mekanisme kerja metod reflux ialah bahan dan pelarut dimasukkan kedalam labu ukur yang terhubung pada kondensor. Kemudian panaskan labu sampai titik didih yang terhubung dengan kondensor sehingga tebagi menjadi dua bagian yang terpih, uap yang dihasilkan akan terkondensasi kembali kedalam labu. Penggunaan destilasi uap ialah untuk minyak esensial akan terekstrak, metode ini memiliki kerugian yaitu dapat mengalami terdegradasinya senyawa yang bersifat temolabil.

3. Fraksinasi

Fraksinasi merupakan metode pemisahan komponen campuran yang berasal dari ekstrak hasil ekstraksi. Fraksinasi dilakukan untuk memisahkan golongan utama kandungan yang satu dari golongan utama yang lainnya berdasarkan perbedaan kepolaran. Metode fraksinasi yang biasa digunakan adalah dengan ekstraksi cair-cair dan kromatografi. Proses fraksinasi ekstrak

secara ekstraksi cair-cair dilakukan berdasarkan perbedaan kelarutan atau koefisien partisi senyawa diantara dua pelarut yang saling tidak bercampur. Metode kromatografi dilakukan berdasarkan perbedaan waktu huni masing-masing zat dalam fase gerak-fase diam (Hermawan, et.al., 2016).

Fraksinasi pada prinsipnya adalah proses penarikan senyawa pada suatu ekstrak dengan menggunakan dua macam pelarut yang tidak saling bercampur. Pelarut yang umumnya dipakai untuk fraksinasi adalah n-heksan, etil asetat, dan metanol. Lemak dan senyawa non polar ditarik menggunakan n-heksan, etil asetat untuk senyawa semi polar, sedangkan metanol untuk menarik senyawa-senyawa polar. Proses ini dapat diduga sifat kepolaran dari senyawa yang akan dipisahkan. Sebagaimana diketahui bahwa senyawa-senyawa yang bersifat non polar akan larut dalam pelarut yang non polar sedangkan senyawa-senyawa yang bersifat polar akan larut dalam pelarut yang bersifat polar juga (Mutiasari, 2012).

4. Etil Asetat

Etil asetat merupakan larutan bening, tidak ada warna. zat berupa larutan polar yang volatile (mudah menguap), toksisitas rendah dan tidak higroskopis yang digunakan sebagai pelarut tinta, prekat atau resin (Lidiawati et al., 2018). Etil asetat juga merupakan pelarut yang baik digunakan untuk ekstraksi karena dapat dengan mudah diuapkan, tidak higroskopis, dan memiliki toksisitas rendah (Putri et al., 2013). Etil asetat banyak digunakan di beberapa industri kimia, contohnya adalah industri cat, farmasi, makanan, kosmetik, *thinner*, tinta cetak, tekstil, pelapisan logam dan lain-lain (Widhiarso, 2011).

Etil asetat memiliki manfaat yang lebih banyak dibandingkan etanol termasuk dalam melarutkan gasoline. Penggunaan etil asetat selain sebagai pelarut, etil asetat memiliki fungsi lain seperti sebagai bahan aditif untuk meningkatkan bilangan oktan pada bensin dan dapat berfungsi sebagai bahan baku kimia serba guna. Dalam pembuatan etil asetat biasanya dilakukan dengan proses esterifikasi (Lidiawati et al., 2018) .

C. MALARIA

1. Pengertian Malaria

Malaria adalah penyakit yang telah lama diketahui sejak zaman Yunani. Penyakit ini memiliki tanda yang khas yaitu demam yang naik turun dan teratur disertai menggigil. Febris tersiana dan febris kuartana telah dikenal pada masa itu. Selain menyebabkan limpa membesar dan mengeras atau Splenomegali, malaria dahulu disebut demam kura (Sorontou, 2013).

Walaupun malaria telah lama dikenal, namun penyebab malaria belum di ketahui. Dahulu, penyakit malaria diduga disebabkan oleh kutukan dewa seiring wabah yang terjadi pada waktu itu disekitar Kota Roma. Penyakit malaria banyak ditemukan di daerah rawa-rawa yang mengeluarkan bau busuk disekitarnya. Sehingga menjadi dasar penamaan malaria. Malaria berasal dari bahasa Italia yaitu mal (buruk) dan area (udara) sehingga diartikan bahwa malaria adalah udara buruk atau penyakit yang sering terjadi pada daerah dengan udara buruk akibat lingkungan yang buruk (Zulkoni, 2010).

Malaria adalah penyakit infeksi sistemik yang disebabkan oleh protozoa parasit yang merupakan golongan *Plasmodium sp* yang hidup dan

berkembangbiak dalam sel darah merah manusia. Malaria ditularkan melalui gigitan nyamuk *Anopheles* (Masriadi, 2017). Seorang penderita malaria dapat dihindangi lebih dari satu jenis plasmodium yang disebut dengan infeksi campuran (mixed-infection), dan biasanya paling banyak dua jenis parasit yakni campuran antara *Plasmodium falciparum* dan dengan *Plasmodium vivax*, sedangkan *Plasmodium malariae* jarang sekali dijumpai. Infeksi campuran biasanya terdapat di daerah yang tinggi angka penularannya atau dimana penyakit malaria sudah bersifat endemik (Susanna dewi, 2011)

2. Epidemiologi

Malaria termasuk salah satu penyakit pembunuh terbesar sepanjang sejarah. Setiap tahun ada satu juta manusia mati di seluruh dunia, 80 % adalah anak-anak. Potensi penyakit malaria sangat luar biasa, lebih dari 2,2 milyar manusia tinggal di wilayah yang berisiko timbulnya penyakit malaria yaitu Asia Pasifik tersebar di 10 negara diantaranya India, Cina, Indonesia, Bangladesh, Vietnam dan Filipina. Wilayah ini 67% negara dunia yang berisiko terkena penyakit malaria (Santjaka, 2013).

Penyebaran tersebut jika diklasifikasikan 77% berada di daerah penularan rendah, 23% berada di daerah moderat atau tinggi resiko penularannya. Kasus malaria ini berdasarkan laporan WHO sudah tersebar di 107 negara. Pada 2017, dari jumlah 514 kabupaten/kota di Indonesia, 266 (52%) di antaranya wilayah bebas malaria, 172 kabupten/kota (33%) endemis rendah, 37 kabupaten/kota (7%) endemis menengah, dan 39 kabupaten/kota (8%) endemis tinggi. Saat ini pemerintah Indonesia khususnya Kementrian

Kesehatan (Kemenkes) sudah on track dalam upaya eliminasi malaria sebanyak 247 dari target 245 (Depkes, 2018).

Pada 2017 pemerintah berhasil memperluas daerah eliminasi malaria yakni 265 kabupaten/kota dari target 266 kabupaten/kota. Sementara tahun ini ditargetkan sebanyak 285 kabupaten/kota yang berhasil mencapai eliminasi, dan 300 kabupaten/kota pada 2019. Selain itu pemerintah pun menargetkan tidak ada lagi daerah endemis tinggi malaria di 2020. Pada 2025 semua kabupaten/kota mencapai eliminasi, 2027 semua provinsi mencapai eliminasi, dan 2030 Indonesia mencapai eliminasi (Depkes, 2018).

3. Etiologi

Malaria adalah penyakit yang disebabkan oleh parasit yang disebut Plasmodium, yang ditularkan melalui gigitan nyamuk yang terinfeksi Plasmodium (WHO, 2012). Parasit malaria merupakan suatu protozoa darah yang menginfeksi pada *P. Falcifarum*, serta subgenus *Vinckeia* yang tidak menginfeksi manusia (menginfeksi kelelawar, binatang pengerat dan lain-lain) (Arsin, 2012).

Morfologi plasmodium pada manusia di dalam darah memiliki sitoplasma dengan bentuk tidak teratur pada berbagai stadium pertumbuhan dan mengandung kromatin, pigmen serta granula. Pigmen malaria ialah suatu kompleks yang terdiri dari protein yang telah di denaturasi, yaitu hamozoin atau hamatin, suatu hasil metabolisme parasit dengan bahan-bahan dari eritrosit. Pigmen ini tidak ada pada parasit eksoeritrositik yang terdapat dalam sel hati. Gametosit dapat dibedakan dari tropozoit tua karena sitoplasma lebih padat,

tidak ada pembelahan kromatin dan pigmen yang tersebar dibagian tepi (Arsin, 2012).

Parasit menyebar ke manusia melalui gigitan nyamuk *Anopheles*, yang disebut vektor malaria. Sampai saat ini dikenal 5 jenis spesies plasmodium penyebab malaria pada manusia, yaitu (CDC, 2013):

- a. *Plasmodium falciparum*, adalah parasit malaria yang ditemukan di daerah tropis dan subtropis di dunia. Diperkirakan setiap tahunnya ada 1 juta orang yang terbunuh akibat parasit ini, terutama di Afrika. *Plasmodium falciparum* adalah penyebab malaria tropika yang sering menyebabkan malaria yang berat, karena memiliki kemampuan melipat ganda secara cepat dalam darah sehingga dapat menyebabkan anemia. Selain itu *Plasmodium falciparum* dapat menyumbat pembuluh darah kecil. Ketika ini terjadi otak akan menyebabkan malaria serebral dengan komplikasi yang dapat berakibat fatal (kematian).
- b. *Plasmodium vivax*, adalah parasit malaria penyebab malaria tertiana yang kebanyakan ditemukandi Asia, Amerika Latin, dan beberapabagian di Afrika. Padatnya penduduk terutama di Asia menyebabkan *Plasmodium vivax* merupakan parasit malaria yang paling umum ditemukan pada manusia. *Plasmodium vivax* memiliki tahapan dormansi dalam hati (hypnozoites) yang dapat aktif dan menyerang darah (relapse) dalam beberapa bulan atau tahun setelah gigitan nyamuk yang terinfeksi.
- c. *Plasmodium malariae*, adalah penyebab malaria quartana yang ditemukan di seluruh dunia. *Plasmodium malariae* adalah satu-satunya spesies parasit

malaria pada manusia yang memiliki siklus quartan (siklus tiga hari), sedangkan tiga spesies lainnya memiliki siklus tertiana (siklus dua hari). Infeksi *Plasmodium malariae* mampu bertahan dalam waktu yang lama jika tidak diobati. Beberapa kasus, infeksi kronis dapat berlangsung seumur hidup dan pada pasien kronis yang terinfeksi.

- d. *Plasmodium ovale* dapat menyebabkan komplikasi yang serius seperti sindrom nefrotik. *Plasmodium ovale* adalah parasit malaria yang menyebabkan malaria ovale tetapi jenis ini jarang dijumpai. *Plasmodium ovale* banyak ditemukan di Afrika (terutama Afrika Barat) dan pulau-pulau di Pasifik Barat. *Plasmodium ovale* secara biologis dan morfologis sangat mirip dengan *Plasmodium vivax*. *Plasmodium ovale* dapat menginfeksi individu yang negatif untuk golongan darah duffy (salah satu penggolongan darah selain ABO dan Rh) sedangkan *Plasmodium vivax* tidak. Golongan darah duffy banyak ditemukan pada penduduk Sub-Sahara Afrika. Hal ini menjelaskan prevalensi infeksi *Plasmodium ovale* banyak terjadi di sebagian besar Afrika.
- e. *Plasmodium knowlesi* merupakan parasit malaria baru yang bisa menginfeksi manusia. *Plasmodium knowlesi* ditemukan di seluruh Asia Tenggara sebagai pathogen alami dari kera ekor panjang dan babi. Baru-baru ini *Plasmodium knowlesi* terbukti menjadi penyebab signifikan malaria zoonosis, terutama di Malaysia. *Plasmodium knowlesi* memiliki siklus replikasi 24 jam dan begitu cepat dapat berkembang menjadi infeksi yang parah.

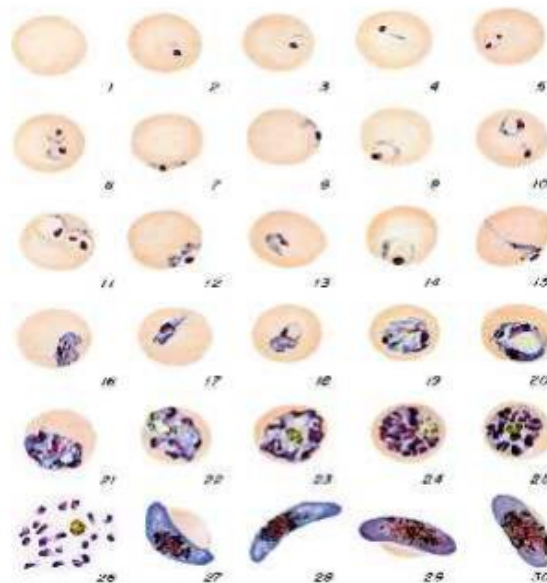
4. Plasmodium Falciparum

P. falcifarum merupakan spesies yang paling berbahaya karena penyakit yang ditimbulkannya dapat menjadi berat (Sutanto, 2013). Trofozoit muda yang terdapat dalam darah berbentuk cincin sangat kecil dan halus dengan ukuran kira-kira $\frac{1}{6}$ diameter eritrosit. Pada bentuk cincin dapat dilihat dua butir kromatin bentuk pinggir marginal dan bentuk accolé sering ditemukan (Sutanto, 2013).

Dengan adanya stadium skizon muda dan skizon matang *P. falcifarum* dalam sediaan darah tepi berarti keadaan infeksi berat. Stadium skizon muda *P. falcifarum* dapat dikenal dengan mudah oleh adanya satu atau dua butir pigmen yang menggumpal. Pada spesies parasit lain terdapat 20 atau lebih butir pigmen pada stadium skizon yang lebih tua. Dalam waktu 24 jam parasit di dalam kapiler berkembangbiak secara skizogoni. Bila skizon sudah matang, akan mengisi kira-kira $\frac{2}{3}$ eritrosit dan membentuk 8-24 buah merozoit, dengan jumlah rata-rata 16 buah merozoit. Skizon matang *P. falcifarum* lebih kecil daripada skizon matang parasit lain (Sutanto, 2013).

Pembentukan gametosit berlangsung di kapiler alat-alat dalam, tetapi kadang-kadang stadium muda dapat ditemukan di darah tepi. Gametosit muda mempunyai bentuk agak lonjong, kemudian menjadi lebih panjang atau berbentuk elips, akhirnya mencapai bentuk khas seperti sabit atau pisang sebagai gametosit matang. Gametosit untuk pertama kali tampak di darah tepi setelah beberapa generasi mengalami skizogoni, biasanya 10 hari setelah parasit pertama kali tampak dalam darah. Makrogametosit biasanya lebih

langsing dan lebih panjang dari mikrogametosit dan sitoplasmanya lebih biru dengan pulasan Romanowsky/Giemsa. Intinya lebih kecil dan padat, berwarna merah tua dan butir-butir pigmen tersebar di sekitar inti. Mikrogametosit berbentuk lebih lebar dan seperti sosis. Sitoplasmanya biru pucat atau agak kemerah-merahan dan intinya berwarna merah muda, besar dan tidak padat, butir-butir pigmen tersebar di sitoplasma sekitar inti (Sutanto, 2013).



Sumber: Coatney, Collins, Warren, 2003

Gambar 2. Morfologi *Plasmodium falciparum*

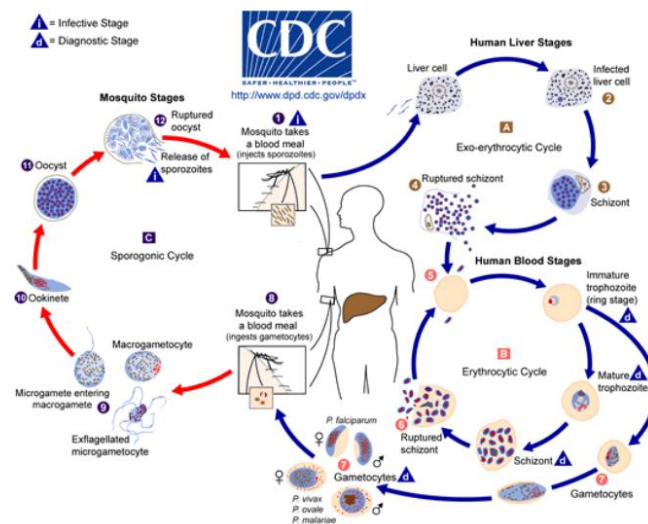
Keterangan :

- a) 1 : Eritrosit normal
- b) 2-18 : Trofozoit (pada gambar 2-10 saling berhubungan dengan fase ring dan trofozoit)
- c) 19-26 : Skizon (pada gambar 26 adalah skizon yang pecah)
- d) 27-28 : Makrogametosit (betina)

e) 29-30 : Mikrogametosit (jantan)

5. Siklus Hidup Parasite Malaria

Parasit pada malaria membutuhkan dua hospes untuk siklus hidupnya, yaitu manusia dan nyamuk *Anopheles* betina. Siklus hidup malaria dapat dilihat pada Gambar 2. berikut ini:



Gambar 3. Daurl hidup parasite malaria

(Sumber: CDC (2017))

Pada gambar di atas, dapat dijelaskan siklus hidup parasit malaria sebagai berikut:

a. Silkus Pada Manusia

Pada waktu nyamuk *Anopheles* infeksi mengisap darah manusia, sporozoit yang berada dalam kelenjar liur nyamuk akan masuk ke dalam peredaran darah selama kurang lebih 30 menit. Setelah itu sporozoit akan masuk ke dalam sel hati dan menjadi tropozoit hati. Kemudian berkembang menjadi skizon hati yang terdiri dari 10.000 sampai 30.000 merozoit hati.

Siklus ini disebut siklus eksoeritositer yang berlangsung selama kurang lebih 2 minggu. Pada *P.vivax* dan *P. ovale*, sebagian trophozoit hati tidak langsung berkembang menjadi skizon, tetapi ada yang menjadi bentuk dorman yang disebut hipnozoit. Hipnozoit tersebut dapat tinggal di dalam sel hati selama berbulan-bulan sampai bertahun-tahun. Pada suatu saat bila imunitas tubuh menurun, akan menjadi aktif sehingga dapat menimbulkan relaps (kambuh) (Depkes RI, 2016).

Merozoit yang berasal dari skizon hati yang pecah akan masuk ke dalam peredaran darah dan menginfeksi sel darah merah. Di dalam sel darah merah, parasit tersebut berkembang dari stadium trophozoit sampai skizon (8-30merozoit) proses perkembangan aseksual ini disebut skizogoni. Selanjutnya eritrosit yang terinfeksi skizon pecah dan merozoit yang keluar akan menginfeksi sel darah merah lainnya. Siklus inilah yang disebut dengan siklus eritrositer. Setelah 2-3 siklus skizogoni darah, sebagian merozoit yang terinfeksi sel darah merah dan membentuk stadium seksual yaitu gametosit jantan dan betina (Depkes RI, 2016)

2.Siklus Pada Nyamuk Anopheles Betina

Apabila nyamuk *Anopheles* betina menghisap darah yang mengandung gametosit, di dalam tubuh nyamuk, gamet jantan dan gamet betina melakukan pembuahan menjadi zigot. Zigot ini akan berkembang menjadi ookinet kemudian menembus dinding lambung nyamuk. Luas dinding lambung nyamuk ookinet akan menjadi ookista dan selanjutnya menjadi sporozoit yang nantinya akan bersifat infeksius dan siap ditularkan ke

manusia. Masa inkubasi atau rentang waktu yang diperlukan mulai dari sporozoit masuk ke tubuh manusia sampai timbulnya gejala klinis yang ditandai dengan demam bervariasi, tergantung dari spesies *Plasmodium*. Masa prepaten atau rentang waktu mulai dari sporozoit masuk sampai parasit dapat dideteksi dalam darah dengan pemeriksaan mikroskopik (Nugroho, 2015).

6. Patologi Malaria

Sporozoit pada fase eksoeritrosit bermultiplikasi dalam sel hepar tanpa menyebabkan reaksi inflamasi, kemudian merozoit yang dihasilkan menginfeksi eritrosit yang merupakan proses patologi dari penyakit malaria. Proses terjadinya patologi malaria serebral yang merupakan salah satu dari malaria berat adalah terjadinya perdarahan dan nekrosis di sekitar vena dan kapiler. Kapiler dipenuhi leukosit dan monosit, sehingga terjadi sumbatan pembuluh darah oleh eritrosit yang terinfeksi (Hariyanto.P.N. 2015)

D. VEKTOR MALARIA

Diketahui lebih dari 422 spesies *Anopheles* di dunia dan sekitar 60 spesies berperan sebagai vektor malaria yang alami. Indonesia hanya ada 80 spesies dan 22 diantaranya ditetapkan menjadi vektor malaria. 18 spesies dikonfirmasi sebagai vektor malaria dan 4 spesies diduga berperan dalam penularan malaria di Indonesia. Nyamuk tersebut hidup di daerah tertentu dengan kondisi habitat lingkungan yang spesifik seperti daerah pantai, rawa-rawa, persawahan, hutan dan pegunungan. Nyamuk *Anopheles* dewasa adalah vektor penyebab malaria.

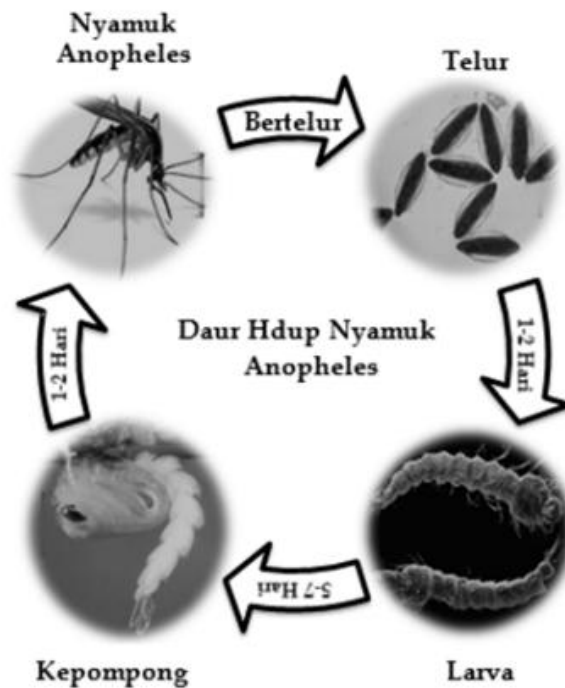
Nyamuk betina dapat bertahan hidup selama sebulan (Arsin, 2012).

1. Klasifikasi Nyamuk Anopheles

Klasifikasi nyamuk anopheles menurut (Arsin, 2012) adalah :

Phylum	: Apicomplexa
Kelas	: Protozoa
Subkelas	: Coccidiida
Ordo	: Eucudides
Sub Ordo	: Haemosporidiidae
Famili	: Plasmodiidae
Genus	: Plasmodium
Spesies	: P. Vivax, P. Malariae, P. Ovale, P. Falcifarum
Subgenus	: Lavarania

2. Siklus Nyamuk Anopheles



Gambar 4. Siklus Nyamuk Anopheles

a. Telur

Nyamuk betina meletakkan telurnya sebanyak 50-200 butir sekali bertelur. Telur-telur itu diletakkan di dalam air dan mengapung di tepi air. Telur tersebut tidak dapat bertahan di tempat yang kering dan dalam 2-3 hari akan menetas menjadi larva (Arsin, 2012).

b. Larva

Larva nyamuk memiliki kepala dan mulut yang digunakan untuk mencari makan, sebuah torak dan sebuah perut. Mereka belum memiliki kaki. Dalam perbedaan nyamuk lainnya, larva Anopheles tidak mempunyai saluran pernafasan dan untuk posisi badan mereka sendiri

sejajar dipermukaan air. Larva bernafas dengan lubang angin pada perut dan oleh karena itu harus berada di permukaan. Kebanyakan Larva memerlukan makan pada alga, bakteri, dan mikroorganisme lainnya di permukaan. Mereka hanya menyelam di bawah permukaan ketika terganggu. Larva berenang tiap tersentak pada seluruh badan atau bergerak terus dengan mulut.

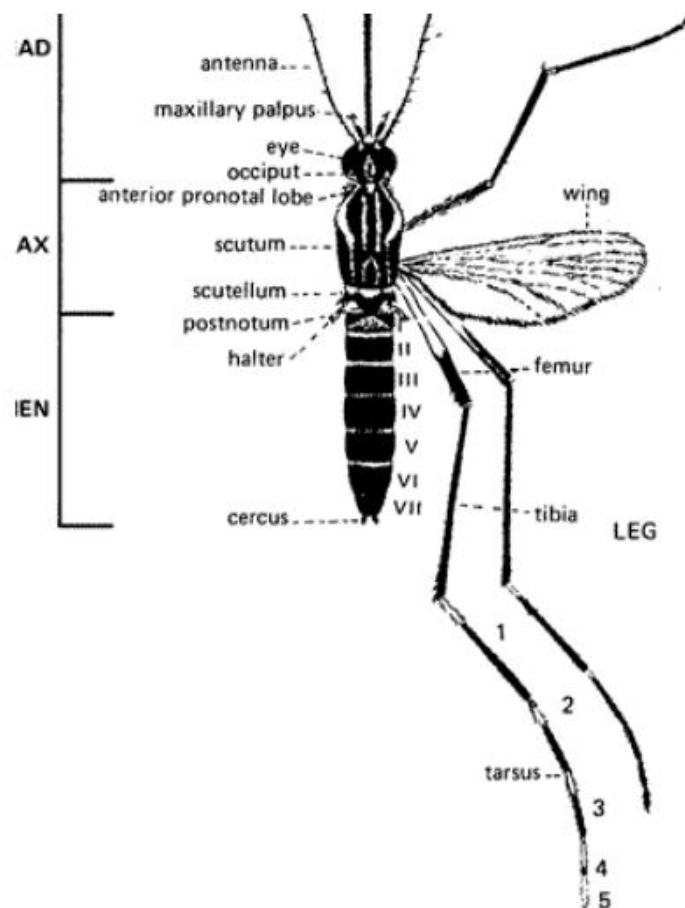
Habitat Larva ditemukan di daerah yang luas tetapi kebanyakan spesies lebih suka di air bersih. Larva pada nyamuk *Anopheles* ditemukan di air bersih atau air payau yang memiliki kadar garam, rawa bakau, di sawah, selokan yang ditumbuhi rumput, pinggir sungai dan kali, dan genangan air hujan. Banyak spesies lebih suka hidup di habitat dengan tumbuhan. Habitat lainnya lebih suka sendiri. Beberapa jenis lebih suka di alam terbuka, genangan air yang terkena sinar matahari (Arsin, 2012).

c. Kepompong

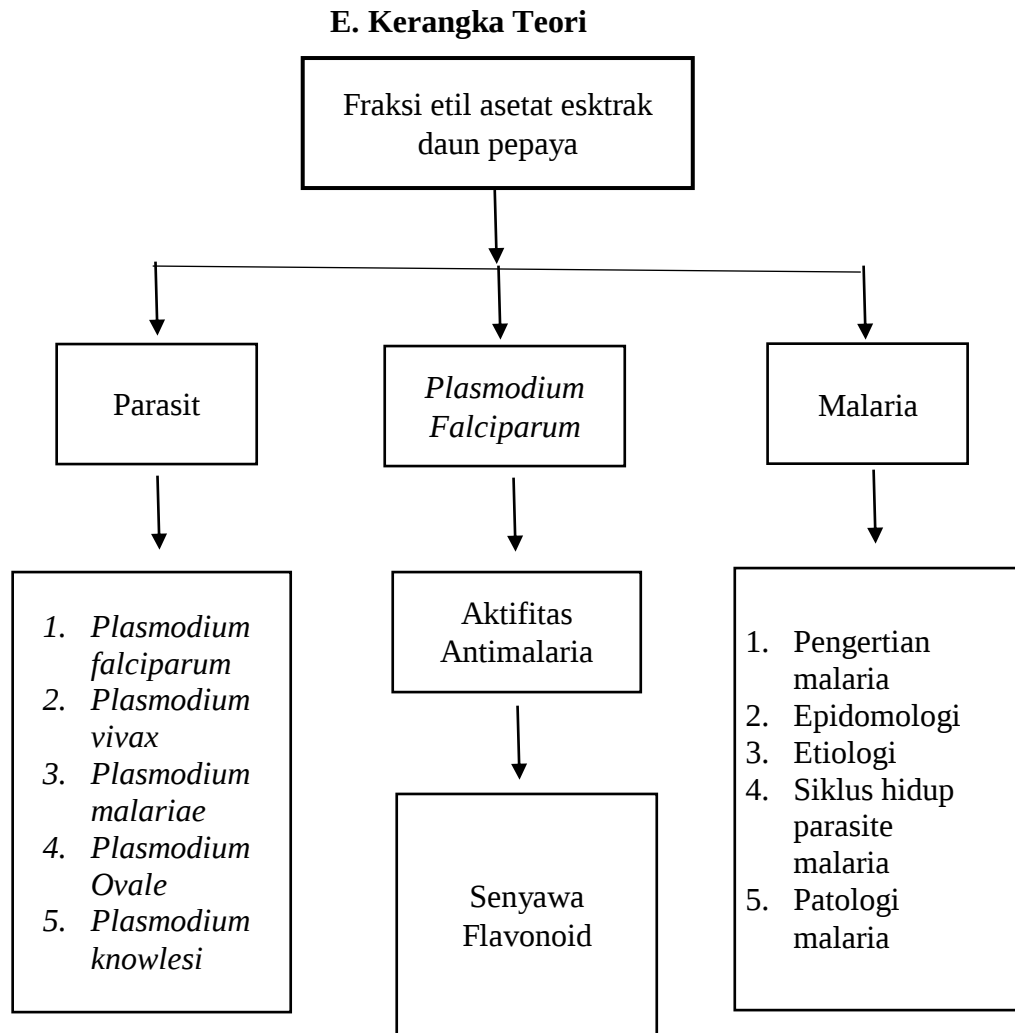
Kepompong terdapat dalam air dan tidak memerlukan makanan tetapi memerlukan udara. Pada kepompong belum ada perbedaan antara jantan dan betina. Kepompong menetas dalam 1-2 hari menjadi nyamuk, dan pada umumnya nyamuk jantan lebih dulu menetas daripada nyamuk betina. Lamanya dari telur berubah menjadi nyamuk dewasa bervariasi tergantung spesiesnya dan dipengaruhi oleh panasnya suhu. Nyamuk bisa berkembang dari telur ke nyamuk dewasa paling sedikit membutuhkan waktu 10-14 hari (Arsin, 2012).

d. Nyamuk Dewasa

Semua nyamuk, khususnya *Anopheles* dewasa memiliki tubuh yang kecil dengan 3 bagian : kepala, torak dan abdomen (perut). Kepala nyamuk berfungsi untuk memperoleh informasi dan untuk makan. Pada kepala terdapat mata dan sepasang antena. Antena nyamuk sangat penting untuk mendeteksi bau host dari tempat perindukan dimana nyamuk betina meletakkan telurnya (Arsin, 2012).

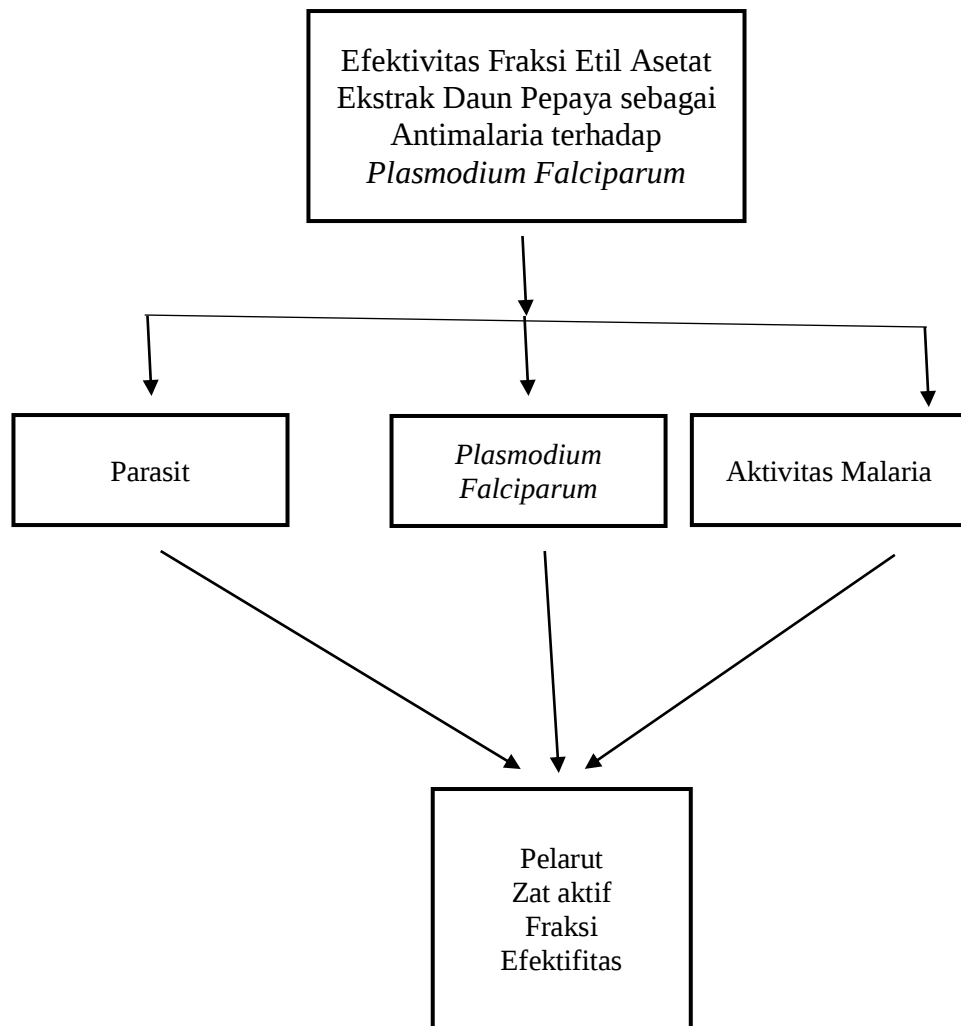


Gambar 5. Nyamuk *Anopheles* Dewasa



Gambar 6. Kerangka teori

F. Kerangka Konsep



Gambar 7. Kerangka konsep

BAB III

METODE PENELITIAN

A. Desain Penelitian

Penelitian ini menggunakan metode *narrative review*, pencarian literatur ilmiah yang diterbitkan diindeks dalam berbagai *database*. Pencarian di berbagai *database* untuk memastikan bahwa mayoritas studi yang relevan telah diidentifikasi.

B. Pengumpulan data

1. Sumber data

Sumber data didapatkan dari jurnal yang terdapat pada Google Scholar dan Semantic Scholar.

2. Strategi penelitian

Langkah awal yaitu dengan mencari jurnal di Google Scholar dan semantic scholar dengan memasukkan kata Kunci: (Antimalarial AND Solvent Fractions AND Papaya AND Plasmodium; Antimalarial AND Extract AND Carica papaya AND Plasmodium; Mechanism AND Antimalarial AND Content AND Papaya Leaves).

Artikel yang akan digunakan berdasarkan kriteria inklusi dan eksklusi:

1) Kriteria Inklusi

- a) Penelitian yang dipublikasikan pada rentang 2011-2020
- b) Artikel berbahasa Inggris
- c) Artikel *full text*
- d) Original artikel

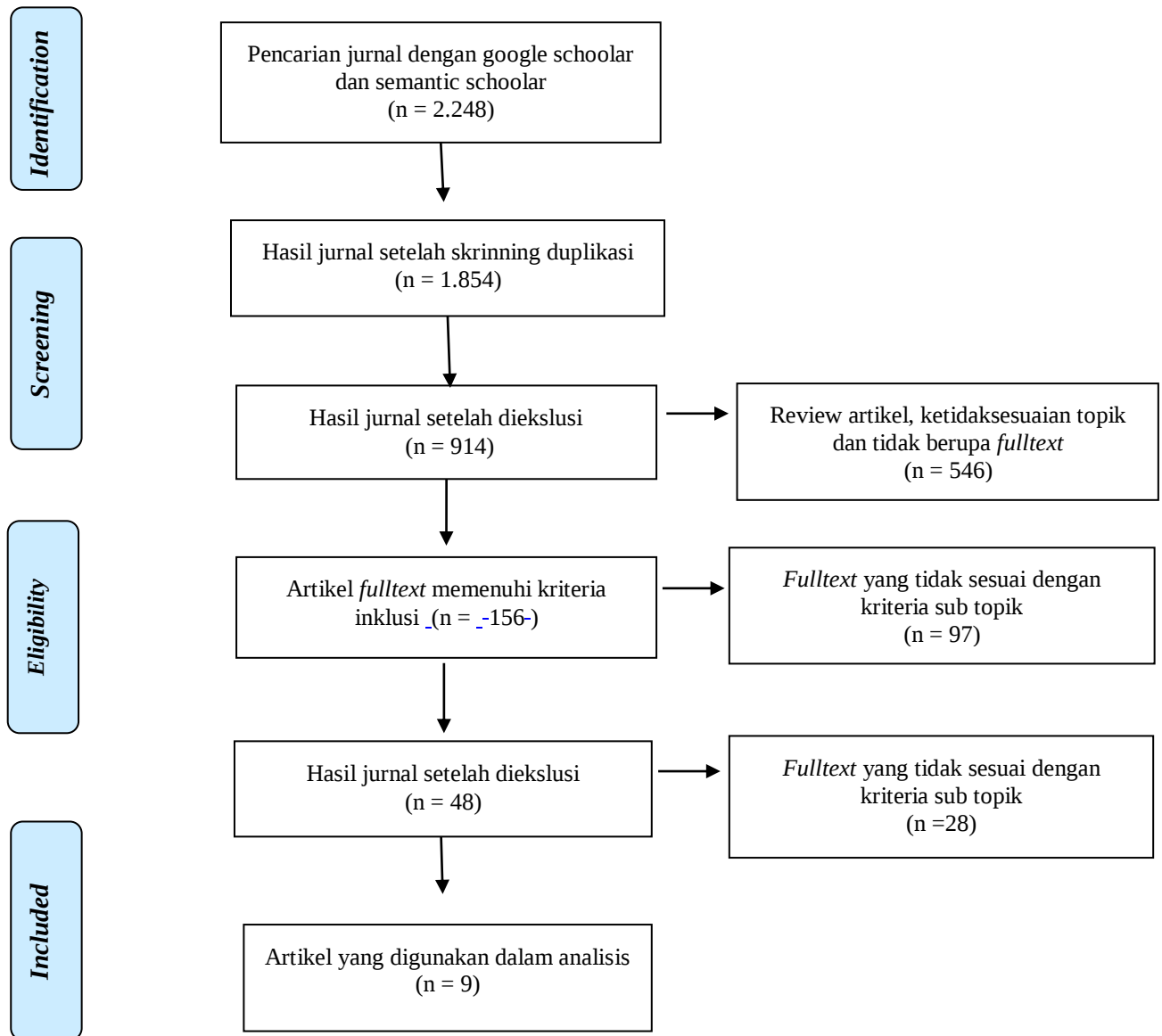
- e) Antimalaria
- f) Ekstrak *carica papaya L.*

2) Kriteria Eksklusi

- a) Artikel tidak relevan
- b) Duplikasi
- c) Review artikel

3. Pengumpulan dan ekstraksi artikel

Jurnal penelitian yang sesuai dengan kriteria inklusi dikumpulkan dan dibuat tabel matriks dari jurnal tersebut meliputi pelarut, zat aktif, fraksi, efektifitas. Review artikel ini di sintesis pada tabel menggunakan metode *narativ review* dengan mengelompokkan data-data hasil ekstraksi yang sejenis untuk menjawab tujuan penelitian. Ringkasan jurnal penelitian tersebut dimasukan ke dalam tabel diurutkan sesuai alphabet, tahun terbit jurnal dan sesuai dengan format yang ditentukan meliputi *author*, pelarut, zat aktif, fraksi, efektifitas. Kemudian untuk lebih memperjelas analisis abstrak dan fulltext jurnal dibaca dan dicermati. Tabel matriks tersebut kemudian dianalisis berdasarkan pada tujuan penelitian. Analisis yang digunakan menggunakan analisis isi jurnal, kemudian data yang sudah terkumpul dicari persamaan dan perbedaannya.



Gambar 8. Diagram Prisma

C. Analisis Data

1. Analisa data

Analisa data *review* artikel dengan mengumpulkan data untuk mendapatkan teori maupun temuan-temuan yang dapat digunakan sebagai hasil atau kesimpulan untuk dapat menjawab tujuan penelitian.

2. Penyajian data

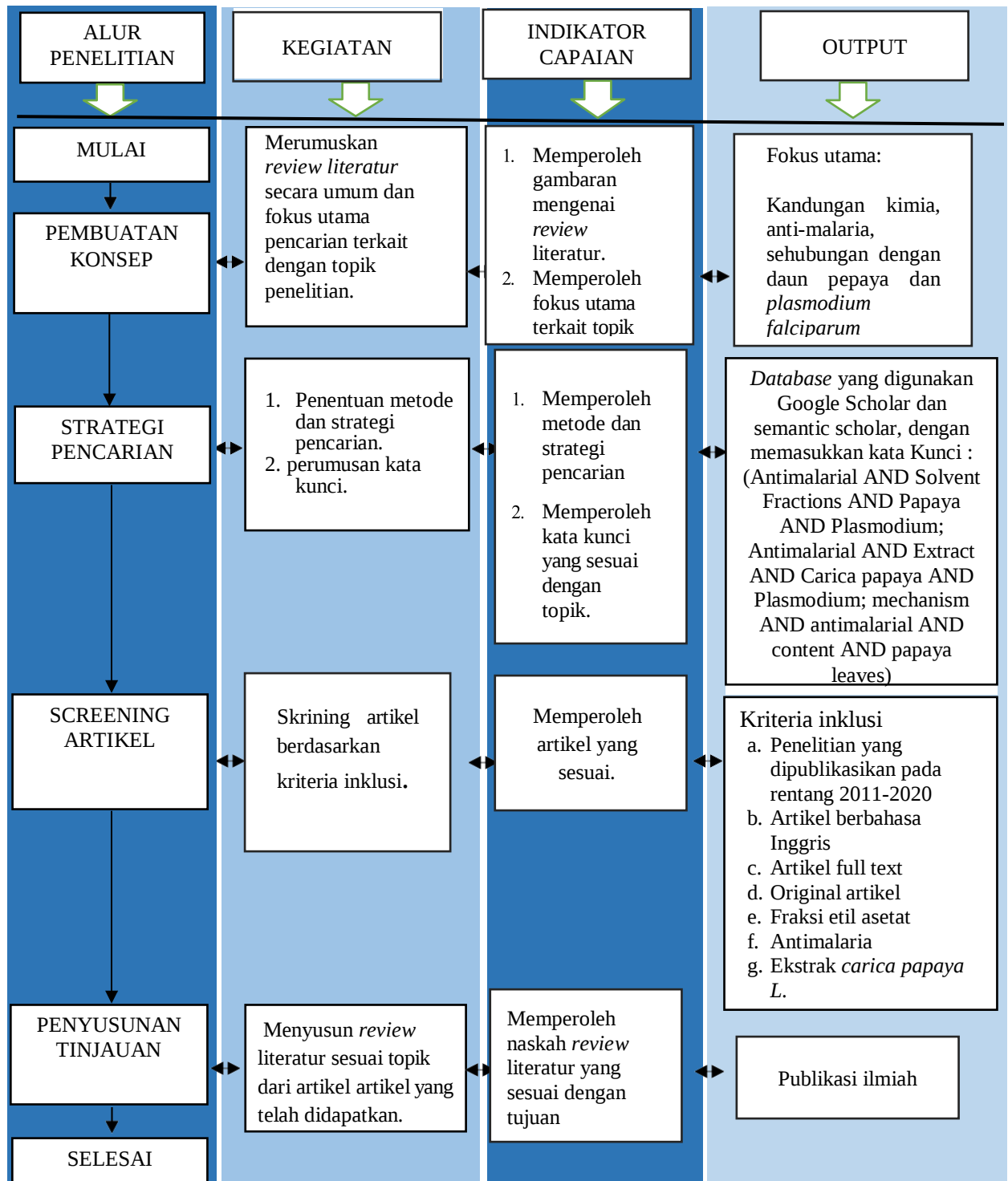
Data disajikan dalam bentuk tabel dimana isi tabel mencakup author, pelarut, fraksi, zat aktif, efektifitas.

Tabel 1. Penyajian Data Hasil Analisa

Author	Pelarut	Fraksi	Zat aktif	Efektifitas

3. Prosedur Penelitian

Keseluruhan kegiatan penyusunan *narrative review* peneliti lakukan secara daring



Gambar 9. Roadmap Peneliti

BAB V

PENUTUP

A. KESIMPULAN

Studi literatur ekstrak daun pepaya (*carica papaya L.*) memiliki aktifitas antimalaria terhadap *plasmodium falciparum*. Kandungan senyawa yang terdapat pada ekstrak daun pepaya diantaranya senyawa alkaloid, flavonoid, saponin, tanin dan glikosida. Flavonoid menunjukkan adanya aktivitas antimalaria secara in vitro yang signifikan terhadap *P. Falciparum*. Fraksi etilasetat dari *C. papaya* menunjukkan selektivitas yang tinggi untuk *P.falciparum* dengan indeks selektivitas 249.25 dan 185.37 terhadap strain D10 dan DD2. Mekanisme molecular antimalaria dari flavonoid bekerja menghambat biosintesis asam lemak dalam biokimia parasite dan menghambat masuknya L-glutamin dan myoinositol ke dalam eritrosit yang terinfeksi selama fase intraertrositik siklus hidup Plasmodium.

B. SARAN

Perlunya dilakukan kajian lebih lanjut terkait temuan senyawa flavonoid yang lebih spesifik dari ekstrak daun pepaya.

Daftar Pustaka

- Abdillah, S., Tambunan, R. M., Farida, Y., Sandhiutami, N. M. D., & Dewi, R. M. (2015). Phytochemical screening and antimalarial activity of some plants traditionally used in Indonesia. *Asian Pacific Journal of Tropical Disease*, 5(6), 454–457. [https://doi.org/10.1016/S2222-1808\(15\)60814-3](https://doi.org/10.1016/S2222-1808(15)60814-3)
- Ahmad, I., Arsin, A. A., & Thaha, R. M. (2018). A spatial analysis of malaria cases using Geographic Information System (GIS) application in gorontalo regency in 2016. *ACM International Conference Proceeding Series*, 33–37. <https://doi.org/10.1145/3239438.3239492>
- Airaodion, A. I., Airaodion, E. O., Ekenjoku, J. A., & Ogbuagu, E. O. (2019). *Antiplasmodial Potency of Ethanolic Leaf Extract of Carica papaya against Plasmodium berghei in Infected Swiss Albino Mice*. 2(2), 1–8.
- Arifuddin, M., Bone, M., Rusli, R., Kuncoro, H., Ahmad, I., & Rijai, L. (2019). Aktivitas Antimalaria Penghambatan Polimerisasi Heme Ekstrak Etanol Daun Jambu Biji (Psidium Guajava) Dan Daun Pepaya (Carica papaya). *Jurnal Ilmiah Ibnu Sina (JIIS): Ilmu Farmasi Dan Kesehatan*, 4(1), 235–243. <https://doi.org/10.36387/jiis.v4i1.246>
- Arsin, A. A. (2012). 7th Congress of Update in Cardiology and Cardiovascular Surgery in association with TCT Mediterranean - March 2011. In *The heart surgery forum: Vol. 14 Suppl 1*. <https://doi.org/10.1532/HSF98.S001S119>
- Fatmawaty, Rosmalena, Amalia, A., Syafitri, I., & Prasasty, V. D. . (2017). Antimalarial effect of flamboyant (Delonix regia) bark and papaya (Carica papaya L) leaf ethanolic extracts against Plasmodium berghei in mice.

Biomedical and Pharmacology Journal, 10(3), 1081–1089.
<https://doi.org/10.13005/bpj/1206>

- Hermawan, dedi Septiana; Lukmayani, Yani; Dasuki, U. A. (2016). Identifikasi Senyawa Flavonoid Pada Ekstrak dan Fraksi Yang Berasal Dari Buah Berenuk (*Crescentia cujete* L.). *International Standar Serial Number*, 2, 1–7.
- Hervista, M. (2017). Pengaruh Ekstrak Biji Pepaya (*Carica Papaya* L.) Terhadap Folikulogenesis Pada Ovariummencit (*Mus musculus* L.). *Skripsi*, 1–62.
- Jang, M., Choi, H. Y., & Kim, G. H. (2019). Phenolic components rich ethyl acetate fraction of *Orostachys japonicus* inhibits lipid accumulation by regulating reactive oxygen species generation in adipogenesis. *Journal of Food Biochemistry*, 43(8), 1–12. <https://doi.org/10.1111/jfbc.12939>
- Jin, H., Xu, Z., Cui, K., Zhang, T., Lu, W., & Huang, J. (2014). Dietary flavonoids fisetin and myricetin: Dual inhibitors of *Plasmodium falciparum* falcipain-2 and plasmepsin II. *Fitoterapia*, 94, 55–61.
<https://doi.org/10.1016/j.fitote.2014.01.017>
- Lidiawati, T. E., Saleh, C., & Alimuddin. (2018). Sintesis Etil Asetat Dari Hasil Fermentasi Kulit Singkong (*Manihot Esculenta* L) Dengan Asam Asetat Menggunakan Katalis Asam Asetat Menggunakan Katalis Asam. *Prosiding Seminar Nasional Kimia 2018 Kimia FMIPA UNMUL*, 1–5. ISBN 978 602 50942 1 7
- Longdet, I., & Adoga, E. (2017). Effect of Methanolic Leaf Extract of *Carica papaya* on *Plasmodium berghei* Infection in Albino Mice. *European Journal of Medicinal Plants*, 20(1), 1–7. <https://doi.org/10.9734/ejmp/2017/34698>

- Melariri, P., Campbell, W., Etusim, P., & Smith, P. (2011). Antiplasmodial properties and bioassay-guided fractionation of ethyl acetate extracts from *Carica papaya* leaves. *Journal of Parasitology Research*, 2011, 1–7. <https://doi.org/10.1155/2011/104954>
- Mukhriani. (2014). Ekstraksi, Pemisahan Senyawa, dan Identifikasi Senyawa Aktif. *Jurnal Agripet*, 16(2), 76. <https://doi.org/10.17969/agripet.v16i2.4142>
- Mutiasari. (2012). *Uji Aktivitas Antioksidan Ekstrak Daun Antidesma neurocarpum* Miq. Dengan Metode 1,1-Difenil-2- Pikrilhidrasil (DPPH) dan Identifikasi Golongan Senyawa Kimia Dari Fraksi Teraktif. 956.
- Ntie-Kang, F., Onguéné, P. A., Lifongo, L. L., Ndom, J. C., Sippl, W., & Mbaze, L. M. A. (2014). The potential of anti-malarial compounds derived from African medicinal plants, part II: A pharmacological evaluation of non-alkaloids and non-terpenoids. *Malaria Journal*, 13(1). <https://doi.org/10.1186/1475-2875-13-81>
- Nugroho, A. D. (2015). *Differences On The Number Of Aedes aegypti Larvae Mortality After Giving Abate*. 46–73.
- Okokon, J. E., Antia, B. S., Mohanakrishnan, D., & Sahal, D. (2017). Antimalarial and antiplasmodial activity of husk extract and fractions of *Zea mays*. *Pharmaceutical Biology*, 55(1), 1394–1400. <https://doi.org/10.1080/13880209.2017.1302966>
- Patil, T., Patil, S., Patil, A., & Patil, S. (2014). *Carica papaya* leaf extracts - An ethnomedicinal boon. *International Journal of Pharmacognosy and Phytochemical Research*, 6(2), 260–265.

- Putri, W. S., Warditiani, N. K., & Larasanty, L. P. F. (2013). Skrining Fitokimia Ekstrak Etil Asetat Kulit Buah Manggis (*Garcinia Mangostana* L .). *Journal Pharmacon*, 09(4), 56–59.
- Rudrapal, M., & Chetia, D. (2016). Plant flavonoids as potential source of future antimalarial leads. *Systematic Reviews in Pharmacy*, 8(1), 13–18.
<https://doi.org/10.5530/srp.2017.1.4>
- Sudhakar, T. and V. (2014). Keragaman Dua Varietas Pepaya (*Carica papaya* L.) Berdasarkan Karakter Kuantitatif Dan Kualitatif. *Jurnal Produksi Tanaman*, 6(7), 1282–1287.
- Teng, W. C., Chan, W., Suwanarusk, R., Ong, A., Ho, H. K., Russell, B., Rénia, L., & Koh, H. L. (2019). In vitro antimalarial evaluations and cytotoxicity investigations of carica papaya leaves and carpaine. *Natural Product Communications*, 14(1), 33–36.
<https://doi.org/10.1177/1934578X1901400110>
- WHO. (2017). World malaria report 2017. In *World Health Organization*.
- Yogiraj, V., Goyal, P. K., Chauhan, C. S., Goyal, A., & Vyas, B. (2014). *Carica papaya* Linn: an overview. *International Journal of Herbal Medicine*, 2(5 Part A), 1–8.