

ISSN 0126-074X Volume XL Nomor 4 Tahun 2008

Majalah Kedokteran Bandung

MKB

Bandung Medical Journal

4

*Volume XL Nomor:
Tahun 2008*



Fakultas Kedokteran Universitas Padjadjaran Bandung

Majalah Kedokteran Bandung

MKB

Bandung Medical Journal

ISSN 0126-074X Volume XL Nomor 4 Tahun 2008

TINJAUAN PUSTAKA, ARTIKEL PENELITIAN, LAPORAN KASUS DAN KUMPULAN ABSTRAK

Tinjauan Pustaka

Skrining Gangguan Kognitif dan Bahasa pada Anak dengan Capute Scales
(Cognitive Adaptive Test/Clinical Linguistic and Auditory Milestone Scale-CAT/CLAMS)

Meita Dhamayanti

145

Artikel Penelitian

Korelasi Antara Nilai Anion Gap dengan Nilai Base Excess Serta Peranan Kadar Klorida Terhadap Anion Gap pada Penderita Asidosis Metabolik

Agnes Rengga Indrati, Ida Parwati, Noormartany

152

Asosiasi Peningkatan Kadar Tgf- β 1 pada Penderita Hipertensi Esensial dengan Hipertrofi Ventrikel Kiri dan Fungsi Ginjal

Rudi Supriyadi, Nanny Natalia, Sri Shujuan,
HM Rachmat Soelaeman, Enday Sukandar,
Rully MA Roesli, AH Martakusumah

158

Uji Diagnostik Antara Pemeriksaan Epitel dan Neutrofil Vagina dengan Pemeriksaan pH dan Neutrofil Vagina pada Persalinan Kurang Bulan

Yudha Rizki Kusuma, Budi Handono,
Sofie Rifayani Krisnadi

168

Asam L Askorbat Meningkatkan Aktivitas Antimalaria Artemisinin Bergantung Konsentrasi

Susy Tjahjani, Tri Hanggono Achmad, Din Syafruddin,
Ridad Agoes, Muchtan Sujatno

176

Pengaruh Kadar Feritin Serum, Hemoglobin Sebelum Transfusi, dan Jumlah Volume Darah yang Telah Diberikan Terhadap Perawakan Pendek Penderita Thalassemia Beta Mayor

Dicky Pribadi, RM Ryadi Fadil, Herry Garna

181

Perbandingan Efektivitas Tetes Mata Natrium Kromoglikat 4% dengan Kalium Pemitolast 0,1% pada Pengobatan Konjungtivitis Vernalis

Irawati Irfani

187

Laporan Kasus

Pioderma Gangrenosum Tipe Ulseratif yang Responsif Terhadap Terapi Kortikosteroid

Kartika Ruchiatan, Damayanti, Hartati Purbo Dharmadji

193

Kumpulan Abstrak



SUSUNAN REDAKSI

MAJALAH KEDOKTERAN BANDUNG

PELINDUNG PENASEHAT

Rektor Universitas Padjadjaran
Dekan Fakultas Kedokteran Universitas Padjadjaran

DEWAN REDAKSI

PENANGGUNG JAWAB

Sofie Rifayani Krisnadi

REDAKTUR PELAKSANA

KETUA SEKRETARIS ANGGOTA

Herry Garna
Budi Setiabudian
Dany Hilmanto
Setiawan
Cut Noviyanti
Sri Endah R.
Januar Wibawa M.
Lala Adilla Nur
Dwi Andini
Ede Sasmita
Dudih A. Zuhud

SEKSI ILMIAH SEKSI PUBLIKASI KESEKRETARIATAN

KONSULTAN BAHASA

PENGKAJI AHLI / MITRA BESTARI

- | | |
|---|--|
| Achmad Biben (Universitas Padjadjaran) | Muhilal (Institut Pertanian Bogor) |
| Ahcmad Syawqie Yazid (Universitas Padjadjaran) | Masahiko Kurabayashi (Guma University-Jepang) |
| Debbie Sofie Retnoningrum (Institut Teknologi Bandung) | Nurhalim Shahib (Universitas Padjadjaran) |
| Deddy Muchtadi (Institut Pertanian Bogor) | Noriyuki Koibuchi (Gunma University-jepang) |
| Gantira Natadisastra (Universitas Padjadjaran) | Ponpon S. Idjradinata (Universitas Padjadjaran) |
| Herry S. Sastramihardja (Universitas Padjadjaran) | Rida Agoes (Universitas Padjadjaran) |
| Iwin Sumarman (Universitas Padjadjaran) | Siti Aminah Abdurachman (Universitas Padjadjaran) |
| Imam Supardi (Universitas Padjadjaran) | Suwandi Sugandi (Universitas Padjadjaran) |
| Ieva Baniasih Akbar (Universitas Padjadjaran) | Sri hartini K.S. Kariadi (Universitas Padjadjaran) |
| Johanes C. Mose (Universitas Padjadjaran) | Tatang Bisri (Universitas Padjadjaran) |
| Johan S. Masjhur (Universitas Padjadjaran) | Tony S. Djajakusumah (Universitas Padjadjaran) |
| Kahdar Wiriadisastra (Universitas Padjadjaran) | Teti HS. Madiadipoera (Universitas Padjadjaran) |
| Kuntoro (Universitas Airlangga) | Wan Arifin (University Malaysia) |
| A. Peter M. Heintz (Dutch School of Gynecol Oncol and Pelvic Surgery) | Naomichi Matsumoto (Yokohama City University) |
| | Zainul Rashid bin M. Razi (Universiti Kebangsaan Malaysia) |

Terakreditasi Terhitung Mulai Tanggal 1 November 2006 SK no. 55a/DIKTI/Kep/2006

ALAMAT REDAKSI

Jl. Prof. Dr. Eyckman No. 38 Bandung 40161
08157104790 (Lala Adilla N) Telp./Fax (022) 2032170
E-mail: mkb@fk.unpad.ac.id atau website: <http://mkb-online.org>

TERBIT SETIAP 3 BULAN

Maret - Juli - September - Desember
Uang Langganan Rp. 100.000,- / tahun

Rekening

Atas nama : Rektor Unpad Khusus
Nama Bank : BNI 46
No. Rekening : 0023405490



ASAM L ASKORBAT MENINGKATKAN AKTIVITAS ANTIMALARIA ARTEMISININ BERGANTUNG KONSENTRASI

Susy Tjahjani¹, Tri Hanggono Achmad², Din Syafruddin³, Ridad Agoes⁴,
Muchtan Sujatno⁵

¹Bagian Parasitologi Fakultas Kedokteran Universitas Kristen Maranatha,

²Bagian Biokimia Fakultas Kedokteran Universitas Padjadjaran,

³Eijkman Institute for Molecular Biology,

⁴Bagian Parasitologi Fakultas Kedokteran Universitas Padjadjaran,

⁵Bagian Farmakologi/ Farmakologi Klinik Fakultas Kedokteran Universitas Padjadjaran

ABSTRAK

Artemisinin, suatu senyawa endoperoksida siklik (seskuisterpen lakton), mempunyai efikasi antimalaria sangat ampuh terhadap *Plasmodium* multiresisten. Mekanisme kerja artemisinin sebagai antimalaria masih belum jelas, tetapi perannya dalam produksi *carbon centered free radical* setelah bereaksi dengan *heme* telah diketahui. Dengan terjadinya alur permeasi baru pada membran eritrosit yang terparasitisasi, diharapkan asam Levo (L) askorbat sebagai suatu antioksidan yang hidrofilik tidak akan menembus membran tersebut. Oleh karena itu, suplementasi asam askorbat pada pengobatan menggunakan artemisinin perlu dipelajari, apakah asam askorbat tersebut mempengaruhi aktivitas antimalaria obat tersebut. Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui efek berbagai konsentrasi asam askorbat terhadap *Plasmodium falciparum* yang diinkubasi dengan artemisinin *in vitro*. *P. falciparum strain 3D7* dikultur secara *in vitro* dengan diberi artemisinin IC₅₀ dan berbagai konsentrasi asam askorbat serta diinkubasi selama 24 jam pada *candle jar* dalam inkubator suhu 37°C. Eksperimen dilakukan dengan 3 kali replikasi. Hasil eksperimen dianalisis dengan ANOVA dan Tukey HSD, penelitian dilakukan dengan metode eksperimental. Eksperimen ini dilakukan di *Eijkman Institute for Molecular Biology* Jl. Dipenogoro 69 Jakarta dari Januari sampai Desember 2007. Hasil eksperimen menunjukkan bahwa konsentrasi asam askorbat 4-20 μM dapat meningkatkan aktivitas artemisinin. Suplementasi asam askorbat dalam konsentrasi 100-500 μM tidak mempengaruhi aktivitas artemisinin sedangkan dalam konsentrasi 2.500 μM menurunkan aktivitasnya. Kesimpulan penelitian ini asam laskorbat dapat meningkatkan aktivitas antimalaria artemisinin tergantung konsentrasinya, yaitu pada konsentrasi 4-20 μM.

Kata kunci: Vitamin C, antimalaria, artemisinin

L ASCORBIC ACID INCREASES ANTIMALARIAL ACTIVITY OF ARTEMISININ CONCENTRATION DEPENDENTLY

ABSTRACT

Artemisinin, a cyclic endoperoxide compound (sesquiterpene lactone), exhibits antimalarial activity with high efficacy against multi-drug resistant parasite. Its precise mechanism remains unclear but involvement of the production of carbon-centered free radical upon the reaction with *heme* has been confirmed. Because of new permeation pathway evidence at parasitized red blood cell membrane, L ascorbic acid as hydrophilic antioxidant is expected not to penetrate the membrane. Therefore, supplementation of ascorbic acid in the malaria treatment using artemisinin, need to be studied whether it interferes with the antimalarial activity. The aim of this study was to determine the effect of various concentrations of ascorbic acid against *Plasmodium falciparum* *in vitro* in the presence of artemisinin. The *P. falciparum*, 3D7 strain was propagated *in vitro* in the presence of IC₅₀ of artemisinin and supplemented with a wide concentration ranges of ascorbic acid and incubated for 24 hours in a candle jar at 37°C incubator. The experiment was done in triplicate and the result was examined and analyzed using ANOVA and Tukey HSD. The experimental method study was conducted at *Eijkman Institute for Molecular Biology* from January to December 2007. Our results showed that 4-20 μM ascorbic acid increased the artemisinin activity.

Alamat Korespondensi

Dr. Susy Tjahjani, dr., M.Kes

Bagian Parasitologi Fakultas Kedokteran Universitas Kristen Maranatha

Jl Suria Sumantri No. 65, Bandung, 40164

Telp. 022-2012186, fax 022-2017621 Hp 08122004510

E-mail: susy_tjahjani@yahoo.com



Supplementation with ascorbic acid at concentration 100-500 μM did not alter significantly the artemisinin activity where as ascorbic acid at dose 2.500 μM did reduce the activity. It was concluded, that L asorbic acid increases antimalarial activity of artemisinin concentration dependently, i.e at 4 μM and 20 μM

Key words: Vitamin C, antimalaria, artemisinin

PENDAHULUAN

Malaria pada manusia merupakan penyakit dengan morbiditas dan mortalitas yang tinggi dan di seluruh dunia diperkirakan terdapat 300 sampai 500 juta kasus/tahun malaria sebanyak dengan angka kematian mencapai 1,5- 2,7 juta per tahun.¹ Pada masa eradikasi malaria setengah abad yang lalu, malaria berhasil dieliminasi atau ditekan dengan efektif di berbagai bagian dunia, terutama pada daerah subtropik. Saat ini malaria muncul kembali di daerah yang tadinya sudah bebas. Hal ini terjadi karena adanya resistensi parasitnya terhadap obat malaria.²

Sebagai salah satu upaya untuk mengatasi resistensi parasit terhadap obat antimalaria, maka diperkenalkanlah artemisinin, obat yang sangat berkhasiat terhadap *Plasmodium*, baik *P. falciparum* ataupun *P. vivax*, yang resisten terhadap obat antimalaria konvensional.³⁻⁵ Artemisinin merupakan suatu *free radical generating antimalaria* karena merupakan senyawa endoperoksida siklik (*sesquiterpene endoperoxide*) yang akan mengoksidasi *heme* membentuk radikal bebas sehingga mencegah polimerisasi *heme* lebih lanjut menjadi hemozoin yang tidak toksik. Radikal bebas yang terbentuk ini akan merusak membran plasma parasit dan mengganggu enzim parasit sehingga menimbulkan kematian parasit tersebut.⁶ Radikal bebas yang terbentuk juga terlibat dalam kalaianan patologik jaringan inang, misalnya kerusakan pada permukaan endotel pembuluh darah selama menderita malaria seperti pada malaria serebral,⁷ dan terjadinya sekuestrasi eritrosit yang terinfeksi oleh stadium aseksual lanjut dalam kapiler dan venula jaringan pada berbagai organ yang menyebabkan kerusakan organ tersebut.⁸ Selain itu neuropati toksik yang berupa neurodegenerasi batang otak sebagai akibat pemakaian artemisinin juga dapat disebabkan oleh stres oksidatif serta defisiensi antioksidan.⁹

Untuk mengatasi dampak radikal bebas yang dihasilkan oleh artemisinin terhadap sel inang, diperkenalkan suplementasi asam Levo (L) askorbat yang dikenal sebagai vitamin C, suatu antioksidan yang larut dalam air. Pada penyakit malaria *falciparum* yang menyerang anak-anak Nigeria didapatkan penurunan kadar asam askorbat ini serta tingginya kadar lipid peroksida dalam plasma yang bertanggungjawab terhadap kerusakan jaringan pada penderita malaria.¹⁰ Pemberian asam

askorbat *in vitro* dapat mengurangi apoptosis sel endotel yang disebabkan malaria.¹¹ Asam askorbat yang merupakan molekul hidrofilik diharapkan tidak dapat masuk kedalam sel eritrosit yang terparasitasi karena pada membran eritrosit yang terparasitasi, terjadi suatu perubahan jalur permeasi baru (*new permeation pathway*). Keadaan ini mengakibatkan dapat ditembus oleh membran eritrosit terparasitasi tersebut hanyalah molekul kecil yang hidrofobik saja.¹² Pemberian suplementasi asam askorbat pada terapi malaria dengan artemisinin akan sangat bermanfaat bagi inang. Sejauh mana pengaruh suplementasi ini terhadap aktivitas artemisinin sebagai antimalaria masih perlu dipelajari lebih lanjut. Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui pengaruh asam askorbat terhadap aktivitas antimalaria artemisinin atau adakah interferensi asam askorbat terhadap aktivitas antimalaria artemisinin.

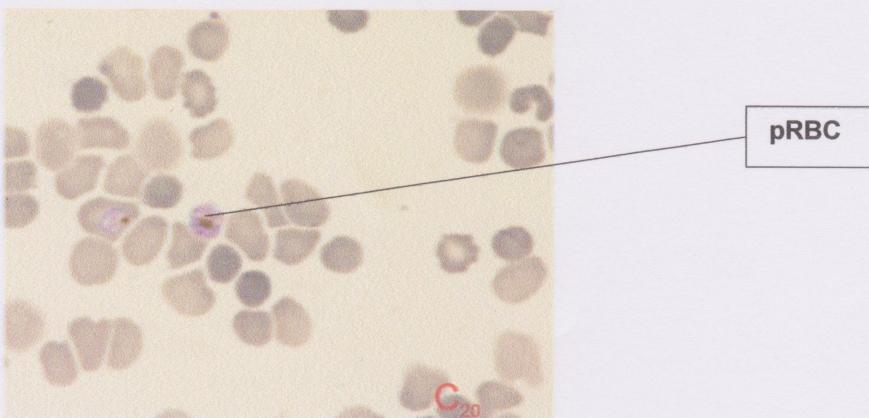
BAHAN DAN METODE PENELITIAN

Bahan penelitian:

P. falciparum beku strain 3D7 (diperoleh dari Lembaga Eijkman Jakarta), medium *rapid prototyping and manufacturing institution* (RPMI) yang berisi eritrosit dan serum manusia yang sudah diinaktivasi sebagai medium kultur *Plasmodium*, artemisinin pro-analitik (Sigma-Aldrich), dan asam askorbat pro-analitik.

Metode penelitian:

P. falciparum beku dicairkan kemudian dikultivasi dalam medium kultur yang mengandung eritrosit dengan hematokrit 5% dan serum manusia 10% serta ditaruh dalam *candle jar* yang kemudian diinkubasi dalam inkubator suhu 37°C. Medium kultur tiap hari diganti sampai mencapai stadium parasit yang sama, dengan tingkat parasitemia 1-2%. Pelet eritrosit dengan volume yang sama dimasukkan kedalam masing-masing sumur pada lempeng mikro 4x6 yang berisi medium kultur dengan artemisinin IC₅₀ dan asam askorbat berbagai konsentrasi, yaitu 0 μM , 4 μM , 20 μM , 100 μM , 500 μM , dan 2.500 μM , sedemikian rupa sehingga volume masing-masing sumur adalah 1 mL. Lempeng mikro kemudian diinkubasi dalam *candle jar* di dalam inkubator suhu 37°C selama 24 jam. Setelah 24 jam, parasitemia pada pelet eritrosit tersebut diperiksa secara mikroskopik dengan pewarnaan Giemsa. Dilakukan penghitungan jumlah eritrosit yang terparasitasi dalam 1.000 eritrosit, kemudian jumlah eritrosit terparasitasi



Gambar Foto Apus Pelet Eritrosit dalam Kultur + Artemisinin + Asam Askorbat Konsentrasi 20 μM dengan Perbesaran 1.000 kali (pRBC: parasitized red blood cell)

Tabel Hasil Parasitemia pada Lempeng Mikro Setelah Inkubasi 24 jam

	K	KA	C ₄	C ₂₀	C ₁₀₀	C ₅₀₀	C ₂₅₀₀
	2,101	1,086	0,360	0,286	0,760	1,104	1,243
	1,848	0,558	0,394	0,337	0,558	0,853	0,865
	1,592	0,658	0,276	0,443	0,564	0,653	1,519
Rata-rata	1,847 ^e	0,767 ^c	0,343 ^a	0,355 ^{ab}	0,627 ^{abc}	0,870 ^{cd}	1,209 ^d
	± 0,255	± 0,280	± 0,061	± 0,080	± 0,115	± 0,226	± 0,328

Huruf yang sama menunjukkan tidak berbeda bermakna ($p < 0,05$)

Keterangan:

K = kultur *P. falciparum* tanpa artemisinin dan tanpa asam askorbat

KA = kultur *P. falciparum* yang diinkubasi dengan artemisinin IC₅₀ tanpa asam askorbat

C₄ = konsentrasi asam askorbat 4 μM dalam kultur *P. falciparum* yang diinkubasi dengan artemisinin IC₅₀.

C₂₀ = konsentrasi asam askorbat 20 μM dalam kultur *P. falciparum* yang diinkubasi dengan artemisinin IC₅₀.

C₁₀₀ = konsentrasi asam askorbat 100 μM dalam kultur *P. falciparum* yang diinkubasi dengan artemisinin IC₅₀.

C₅₀₀ = konsentrasi asam askorbat 500 μM dalam kultur *P. falciparum* yang diinkubasi dengan artemisinin IC₅₀.

C₂₅₀₀ = konsentrasi asam askorbat 2.500 μM dalam kultur *P. falciparum* yang diinkubasi dengan artemisinin IC₅₀.

ini dijadikan persen per 100 eritrosit. Eksperimen dilakukan dengan replikasi sebanyak 3 kali. Hasil penelitian dianalisis dengan ANOVA dan uji Duncan pada $\alpha = 0,05$.

HASIL PENELITIAN

Setelah masa inkubasi berakhir, medium kultur dibuang dan dibuat apus pelet eritrosit hasil inkubasi dengan pewarnaan Giemsa seperti hasil tampak pada Gambar.

Hasil parasitemia dalam masing-masing sumur pada lempeng mikro adalah seperti yang terdapat pada Tabel

Karena semua data persentasi parasitemia dalam kultur *P. falciparum* yang diinkubasi dengan artemisinin IC₅₀ dan asam askorbat berbagai konsentrasi tersebut nilainya < 20%, maka sebelum dianalisis lebih lanjut dengan menggunakan ANOVA, data tersebut perlu ditransformasi terlebih dahulu dengan transformasi arkus sinus supaya terdapat sebaran data yang normal.

Tampak bahwa parasitemia pada C₁₀₀ dan C₅₀₀ = KA, parasitemia pada C₄ dan C₂₀ < KA, sedangkan parasitemia pada C₂₅₀₀ > KA. Hal ini berarti bahwa konsentrasi asam askorbat 100 μM dan 500 μM dalam kultur tidak mempengaruhi aktivitas artemisinin sebagai antimalaria; konsentrasi asam askorbat 4 μM dan 20 μM dalam kultur meningkatkan aktivitas tersebut, sedangkan konsentrasi asam askorbat 2.500 μM mengurangi aktivitas obat ini.

PEMBAHASAN

Fakta yang didapat bahwa asam askorbat konsentrasi rendah dapat menurunkan tingkat parasitemia pada kultur eritrosit, mungkin karena asam askorbat konsentrasi rendah dalam medium kultur tersebut meredam oksidan secara lengkap dan asam askorbat tersebut berubah menjadi *dehydroascorbic acid* (DHA) yang stabil.¹³ Hal ini menyebabkan integritas membran eritrosit lebih kuat dan lebih tahan terhadap stres oksidatif, sehingga eritrosit



tersebut tidak mudah pecah dan invasi parasit kedalam eritrosit baru menjadi berkurang. DHA bukan merupakan *uncoupler* sehingga tidak mudah menembus membran eritrosit yang terparasitisasi, akibatnya tidak terjadi *recycle* DHA dalam eritrosit yang terparasitisasi tersebut,^{13,14} sehingga konsentrasi asam askorbat dalam sel eritrosit yang terparasitisasi tersebut tidak meningkat. Oleh karena itu dalam eritrosit yang terparasitisasi, tidak terjadi penurunan kadar radikal bebas yang merupakan salah satu mekanisme kerja artemisinin. Di satu pihak asam askorbat bekerja melindungi membran eritrosit, dan di pihak lain asam askorbat tersebut tidak mengurangi efek antimalaria artemisinin dalam sel eritrosit yang terparasitisasi sehingga hasil akhir keduanya akan meningkatkan efek antimalaria artemisinin. Persentasi parasitemia dalam kultur *P. falciparum* + artemisinin yang mengandung asam askorbat konsentrasi 100 M dan 500 μM sama dengan persentasi parasitemia pada kultur yang mengandung artemisinin saja (KA).

Berbeda dengan persentasi parasitemia pada kultur yang diinkubasi dengan artemisinin dan asam askorbat konsentrasi 4 M dan 20 M, pada kultur yang diinkubasi dengan artemisinin dan asam askorbat konsentrasi lebih tinggi, yaitu 2.500 M, didapatkan persentasi parasitemia yang lebih besar secara bermakna dibandingkan dengan persentasi parasitemia pada kultur yang diinkubasi dengan artemisinin dan asam askorbat konsentrasi 0 μM , 4 μM , 20 μM , 100 μM , dan 500 M. Hal ini berarti asam askorbat dengan konsentrasi tinggi tersebut menurunkan efek antimalaria artemisinin. Ada beberapa hal yang dapat menjelaskan hal ini, diantaranya adalah:

- Dalam teori kemiosmotik dikatakan bahwa suatu *uncoupler*, misalnya asam askorbat yang telah mereduksi pro-oksidan dan menjadi radikal askorbil, akan dengan mudah masuk kedalam *inner mitochondria membrane*.^{13,14} Teori ini juga mungkin berlaku bagi asam askorbat konsentrasi tinggi dalam media kultur karena dalam konsentrasi tinggi tersebut, sehubungan dengan melimpahnya asam askorbat, asam askorbat dalam peredaman radikal bebas dalam kultur hanya melepaskan satu elektron menjadi radikal askorbil yang merupakan *uncoupler*. *Uncoupler* ini dapat menembus membran eritrosit yang terparasitisasi dan radikal askorbil ini kemudian mengalami *recycling* dalam eritrosit tersebut menjadi asam askorbat lagi untuk kemudian masuk kedalam vakuola makanan parasit sehingga menghambat efek artemisinin. Artemisinin juga bekerja dalam vakuola makanan tersebut dengan meredam radikal bebas yang terbentuk sebagai akibat kerja artemisinin sehingga persentasi parasitemia meningkat.

- Dalam konsentrasi asam askorbat yang tinggi mungkin, asam askorbat, yang tadinya tidak dapat menembus membran eritrosit yang terparasitisasi karena adanya NPP (*new permeation pathway*), dapat memasuki eritrosit yang terparasitisasi kemudian kedalam vakuola makanan parasit sehingga menghambat kerja artemisinin sebagai antimalaria dan meningkatkan persentase parasitemia.

Dari penelitian ini dapat disimpulkan bahwa asam askorbat dapat meningkatkan aktivitas antimalaria artemisinin bergantung konsentrasi, yaitu pada konsentrasi 4 μM dan 20 μM . Berdasarkan hasil penelitian di atas, pada penderita malaria, khususnya yang mendapat terapi artemisinin disarankan untuk pemberian suplementasi asam askorbat dalam suatu dosis tertentu agar dampak negatif radikal bebas terhadap sel inang diredam tetapi tanpa mengurangi aktivitas artemisinin. Untuk mengetahui seberapa besar dosis asam askorbat yang perlu diberikan untuk mencapai tujuan tersebut, perlu dilakukan uji *in vivo*.

UCAPAN TERIMAKASIH

Dirjen Dikti Depdikbud yang telah mendanai penelitian ini melalui program Hibah Bersaing.

DAFTAR PUSTAKA

1. Trigg PI, Kondrachine AV. The current global malaria situation. Dalam: Sherman W, penyunting *Malaria: parasite biology, pathogenesis, and protection*, Washington, DC: Am Soc Microbiol; 1998. h. 11-22.
2. Na-Bangchian K, Congpuong K. Current malaria status and distribution of drug resistance in East and Southeast Asia with special focus to Thailand. *Tohoku J Exp Med*. 2007;211:99-113.
3. Li GQ, Guo XB, Fu LC, Jian HX, Wang XH. Clinical trials of artemisinin and its derivates in the treatment of malaria in China. *Trans R Soc Trop Med Hyg*. 1994;88 Suppl 1:S5-6.
4. Ratcliff A, Siswantoro H, Kenangalem E, Maristela R, Wuwung RM, Laihad F, dkk. Two fixed-dose artemisinin combinations for drug-resistant falciparum and vivax malaria in Papua, Indonesia: an open-label randomised comparison. *Lancet*. 2007 Mar 3;369(9563):757-65.
5. Phan, Giao T, de Vries, Peter J, Tran Binh Q, Le, Hung Q, dkk. Artemisinin or chloroquine for blood stage *Plasmodium vivax* malaria in Vietnam. *Trop Med Intern Health*. 2002 October;7(10):858-67.



6. Tonmunphean S, Parasuk V, Kokpol S. QSAR study of antimalarial activities and artemisinin-heme binding properties obtained from docking calculations. *Quant Struct Act Relat.* 2000;19.
7. Postma NA, Mommers EC, Eling WM, Zuidema J. Oxidative stress in malaria; implication for prevention and therapy. *Pharm World Sci.* 1996 Aug;18(4):121-9.
8. Becker K, Tilley L, Vennerstrom JL, Roberts D, Rogerson S, Ginsburg H. Oxidative stress in malaria parasite-infected erythrocytes: host-parasite interactions. *Int J Parasitol.* 2004 Feb;34(2):163-89.
9. Schmuck G, Roehrdanz E, Hayes RK, Kahl R. Neurotoxic mode of action of artemisinin. *Antimicro Agents Chemother.* 2002 March; 46(3):821-7.
10. Egwuonyenga AO, Isamah G, Nmorsi OP. Lipid peroxidation and ascorbic acid levels in Nigeria children with acute Falciparum malaria. *African J Biotechnol.* 2004 October; 3(10):560-3.
11. Hemmer CJ, Lehr HA, Westphal K, Unverricht M, Kratzius M, Reisinger EC. *Plasmodium falciparum* malaria: reduction of endothelial cell apoptosis in vitro. *Infection and Immunity.* 2005 March;76(3):1764-70.
12. Kirk K. Membrane transport in malaria-infected erythrocyte. *Physiological Rev.* 2001 April;81(2):495-537.
13. May JM. Ascorbate function and metabolism in the human erythrocyte. *Frontiers in Bioscience.* 1998 January;3:1-10.
14. Mayes PA Botham KM. The respiratory chain & oxidative phosphorylation. Dalam: Murray RK, Granner DK, Mayes PA, Rodwell VW, penyunting. *Harper's Illustrated biochemistry.* Edisi ke-26. New York: Mc Graw Hill; 2003. h. 92-101.