

TUMBUHAN SEBAGAI SUMBER ZAT AKTIF ANTIMALARIA

Partomuan Simanjuntak*

ABSTRACT

PLANTS AS SOURCES OF ANTIMALARIAL COMPOUNDS

*Malaria is a common disease caused by infection of *Plasmodium* spp. Based on retrievals in library reference it has been discovered that a number of chemical compounds, isolated from fruit-bearing plants, contain anti-protozoic active substances. These compounds are, among others, found in chemical structures of alkaloid, terpene, quinone, and phenolic. Research on traditional medicinal plants is required to investigate their potential for antimarial drug. Study on the chemical structure of the bioactive compounds produced by plants is also important to obtain new drugs which may be more useful.*

PENDAHULUAN

Malaria merupakan salah satu penyakit yang banyak tersebar luas yang diakibatkan oleh protozoa parasit dari kelompok *Plasmodium* pada tubuh manusia. Di seluruh dunia diperkirakan masih terdapat 215 juta orang terkena penyakit malaria dan juga dilaporkan bahwa terdapat 150 juta kasus baru terjadi setiap tahun¹.

World Health Organization (WHO) melaporkan bahwa pada tahun 1961 Indonesia pernah dinyatakan telah berhasil membasmi malaria, juga Amerika Serikat pernah dinyatakan bebas malaria. Ternyata pada tahun 1987 WHO masih menemukan kasus-kasus baru yang diakibatkan oleh parasit *Plasmodium* tersebut.

Ada dua faktor utama yang menyebabkan bangkitnya kembali penyakit malaria ini, yaitu pertama bahwa tingkat kekebalan dari parasit terhadap zat bioaktif seperti klorokuin, pirimetamin dan lainnya menaik. Kedua, adalah bahwa nyamuk *Anopheles* si pembawa *Plasmodium* telah kebal terhadap bahan-bahan kimia seperti DDT. Selanjutnya masalah yang serius adalah ditemukannya efek samping dari obat tersebut seperti amodiakuin dan kombinasi dari sulfonamida/pirimetamin².

Dari waktu ke waktu pencarian dan penyediaan bahan obat dari tumbuhan telah mencapai hasil yang baik untuk pengobatan malaria, tetapi masih ditunggu dan diharapkan adanya penemuan obat-obat baru dengan mekanisme reaksi yang baru.

* Puslitbang Bioteknologi-LIPI, Jalan Raya Bogor Km 46 Cibinong 16911.

Tulisan ini membahas beberapa bentuk struktur kimia, keaktifannya sebagai zat bioaktif antimalaria yang telah diisolasi dari berbagai jenis tumbuhan yang dilaporkan mempunyai zat bioaktif antimalaria.

INFORMASI TUMBUHAN OBAT TRADISIONAL UNTUK ANTIMALARIA

Diperkirakan bahwa 80 % penduduk dunia masih menggunakan obat tradisional untuk pengobatan malaria. Banyak negara-negara tropis telah membuat suatu daftar tumbuhan obat secara intensif yang berguna untuk pengobatan berbagai penyakit seperti malaria atau paling tidak untuk demam. Cina secara berkala telah menyusun buku dalam 231 volume dan diantaranya terdapat 3 tumbuhan obat untuk antimalaria³.

Negara-negara Asia Tenggara juga telah membuat suatu daftar tumbuhan obat, diantaranya terdapat 210 jenis tumbuhan tinggi sebagai obat antimalaria⁴. Negara-negara kepulauan di Samudera Hindia juga mempunyai daftar pustaka yang kaya tentang obat antimalarianya⁵. Untuk negara-negara Afrika, banyak informasi-informasi tentang tumbuhan obat secara tradisional dapat diperoleh dari beberapa pustaka⁶.

ZAT BIOAKTIF ANTIMALARIA YANG TERDAPAT PADA TUMBUHAN TINGGI

Dari hasil penelusuran pustaka diketahui bahwa sejumlah senyawa yang mempunyai struktur kimia seperti alkaloid, terpenoid, kuinonoid dan fenolik mengandung zat aktif antiprotozoa yang umumnya senyawa kimia ini diisolasi dari tumbuhan tinggi⁷. Dilaporkan juga bahwa dari senyawa kimia ini telah diuji

keaktifannya secara *in vitro* maupun *in vivo* pada hewan percobaan.

1. Alkaloid

Pada gambar 1 dapat dilihat beberapa struktur kimia alkaloid yang mempunyai zat bioaktif antimalaria. Kuinin (nomor 1) adalah senyawa kimia alkaloid yang pertama sekali diisolasi dari *Cinchona* pada tahun 1834 dan merupakan bahan baku utama dalam pembuatan obat antimalaria sampai tahun 1930. Kemudian senyawa alkaloid lainnya seperti kuinidin (nomor 2), kinkonidin (nomor 3) dan kinkonin (nomor 4) juga telah berhasil diisolasi dari tumbuhan yang sama. Dari hasil studi kimianya dilaporkan bahwa terdapat hubungan antara bentuk konformasi kimia dengan aktivitas antimalaria dengan senyawa kimia alkaloid tersebut, yaitu bahwa kuinidin (2) lebih aktif dari pada kuinin (1) terhadap kedua *P. vivax* dan *P. falciparum*. Sedangkan terhadap manusia yang sedang terinfeksi malaria, kinkonin (4) sedikit lebih aktif. Kuinin lebih aktif bila digunakan sebagai pengontrol pada pembiakan malaria yang disebabkan *P. falciparum*, *P. vivax* dan *P. malariae*. Sehingga akhir-akhir ini disarankan bahwa pengobatan dengan kuinin lebih baik digunakan karena kekebalan galur *Plasmodium* lebih rendah bila dibandingkan dengan menggunakan obat jenis lainnya⁸.

Senyawa berberin (nomor 5) yang banyak terdapat pada tumbuhan Annonaceae, Menispermaceae, Papaveraceae, Berberidaceae yang secara meluas digunakan sebagai obat tradisional untuk pengobatan malaria. Dilaporkan bahwa pada konsentrasi 50 μ M senyawa ini dalam bentuk kloridanya dapat memblok sintesis protein pada *P. falciparum*.

Dari ekstrak air pada tumbuhan *Enantia chlorantha* juga telah berhasil diisolasi senyawa kimia alkaloid protoberberin yang mempunyai keaktifan terhadap *P. falciparum*⁹. Tiga senyawa alkaloid lainnya yang strukturnya kimianya hanya berbeda pada gugus metoksil dan hidroksilnya yaitu palmatin (nomor 6), jatorijin (nomor 7) dan kolumbamin (nomor 8) menunjukkan keaktifan terhadap *P. falciparum* (tabel I). Walaupun ketiga senyawa alkaloid ini telah diisolasi dari tumbuhan obat tradisional yang banyak digunakan untuk antimalaria dan mempunyai zat bioaktif secara *in vitro*, tetapi belum dibuktikan keaktifannya secara *in vivo*.

Tumbuhan *Alstonia constricta* yang banyak terdapat di Timur jauh dan digunakan sebagai antimalaria telah diisolasi suatu senyawa kimia yang disebut alstonin (nomor 9). Dari hasil uji keaktifannya diketahui bahwa dalam bentuk hidrokloridnya, senyawa ini mempunyai zat bioaktif antimalaria terhadap *P.*

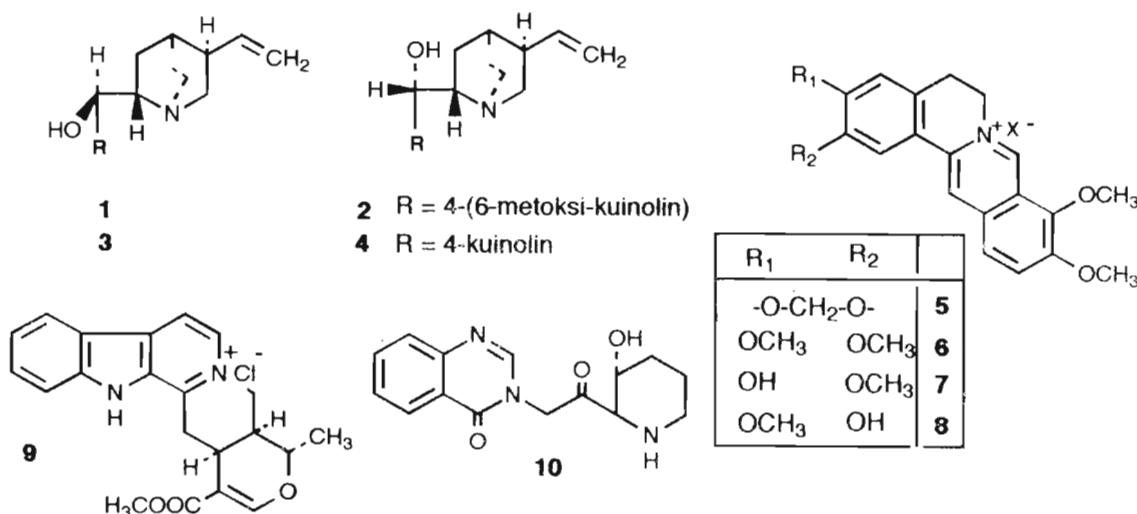
lophurea pada itik. Dan mempunyai dua sampai tiga kali lebih efektif dari kuinin-hidroklorida, tetapi lebih beracun daripada kuinin.

Febrifugin (nomor 10) adalah senyawa kimia aktif yang diperoleh dari tumbuhan *Dichroea febrifuga* Lour. (Saxifragaceae), yang mana tumbuhan ini di China digunakan untuk pengobatan malaria sejak ribuan tahun lalu. Dilaporkan bahwa keaktifannya terhadap *P. gallinaceum* pada anak ayam mempunyai keaktifan dari 16 sampai 64 kali keaktifan kuninina dan 100 kali dari kuinin terhadap *P. lophurae* pada itik dan *P. relictum* pada burung. Pengujian secara klinis terhadap *P. vivax* dan *P. ovale* ditemukan bahwa senyawa kimia febrifugin ini dapat mengakibatkan muntah-muntah. Tetapi dari ekstrak air tumbuhan ini dapat digunakan untuk menghambat kecepatan infeksi parasit dari *P. berghei* hingga 10 hari. Dan dikatakan juga bahwa febrifugin pada dosis 4 mg/kg adalah kuratif¹⁰.

Tabel 1. Keaktifan *in vitro* beberapa senyawa kimia protoberberin terhadap galur *P. falciparum*.

Alkaloid	R ₁	R ₂	D-6 ^{a)}	W-2 ^{b)}	K-I ^{c)}
berberin (nomor 5)		-OCH ₂ O-	0.14	0.15	0.3 ^c
palmatin (nomor 6)	OMe	OMe	0.28	0.16	-
jatorijin (nomor 7)	OH	OMe	0.42	1.61	1.18
kolumbamin (nomor 8)	OMe	OH	-	-	0.72

^{a)} daerah Sierra Leone ^{b)} daerah Indochina ^{c)} daerah Thailand



Gambar 1a. Beberapa senyawa kimia alkaloid yang mempunyai zat biaktif anti malaria.

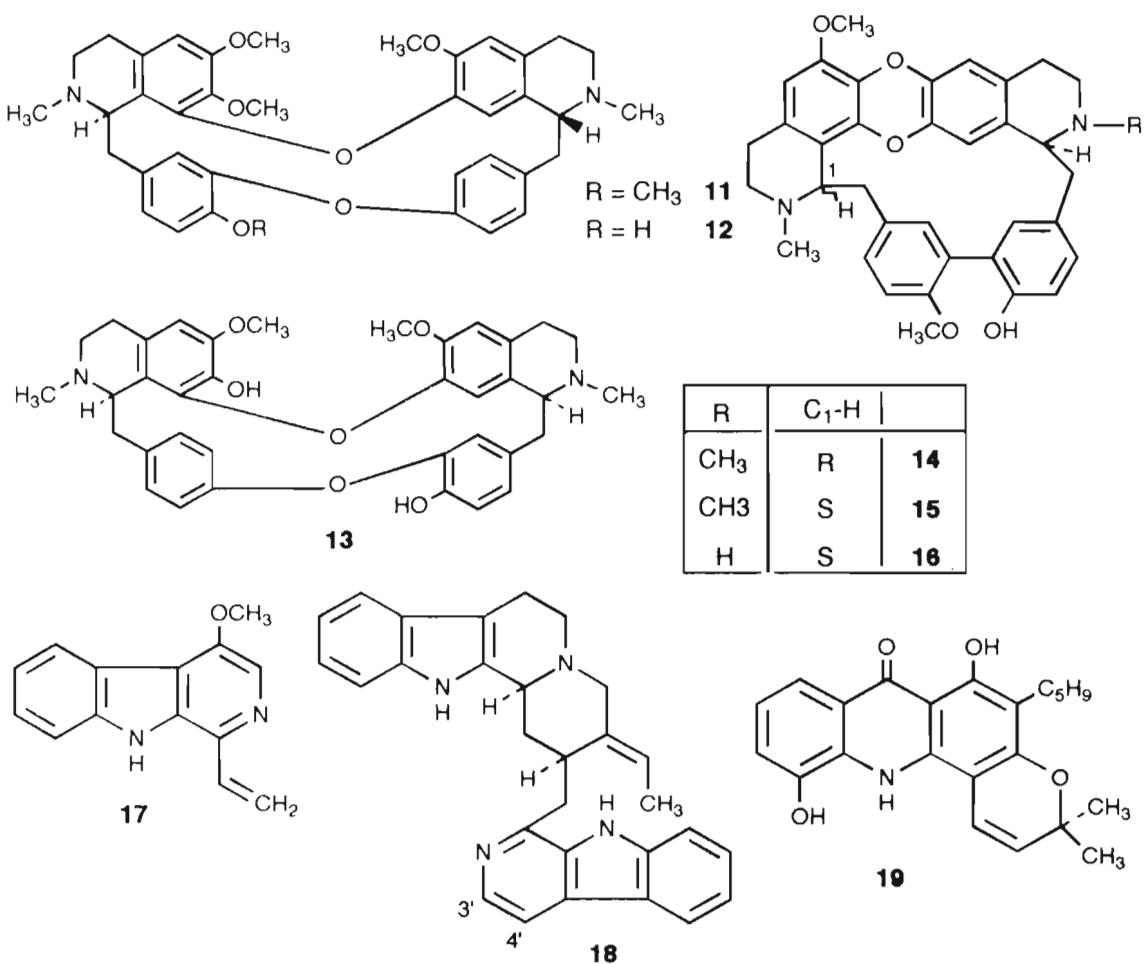
Dari batang kayu *Triclisia patens* (Menispermaceae) telah diekstraksi dan diidentifikasi beberapa senyawa kimia bisbenzilisokuinolin seperti paeantin (nomor 11), piknamin (nomor 12) dan aromalin (nomor 13) yang masing-masing mempunyai IC_{50} sebesar 1.43, 0.15 dan 0.67 $\mu\text{g/ml}$ terhadap *P. falciparum*. Dari jenis Menispermaceae lainnya, *Tiliacora triandra* di Thailand digunakan untuk antimalaria yang bahan aktifnya telah dicoba terhadap 5 jenis *Plasmodium* yang berbeda. Nilai rata-rata IC_{50} secara *in vitro* dari senyawa kimia yang diperoleh adalah tiliakorin (nomor 14) sebesar 3.5, tiliakorinin (nomor 15) 0.68 dan nortiliakorin A (nomor 16) 0.56 $\mu\text{g/ml}$ ¹¹.

Senyawa kuasinoid sebagai zat bioaktif antimalaria yang banyak terdapat pada jenis Simaroubaceae termasuk diantaranya β -karbolin alkaloid. Dari *Picrasma javanica* telah diisolasi senyawa kimia 4-metoksi-1-vinil- β -karbolin (nomor 17) dan turunannya 6-hidroksi

menunjukkan keaktifan terhadap *P. falciparum* secara *in vitro* pada konsentrasi 1.9 dan 3.6 $\mu\text{g/ml}$ ¹².

Tumbuhan *Strychnos usambarensi* oleh suku Banyambo di perbatasan sungai Akagera (Rwanda) dan Tanzania digunakan sebagai bahan racun pada anak panah. Tumbuhan ini mengandung senyawa kimia alkaloid usambarensin (nomor 18) dan 3',4'-dihidro usambarensin yang mempunyai IC₅₀ terhadap *P. falciparum* (K-1, multi-drug resistant strain) pada konsentrasi sebesar 0.38 dan 0.01 µg/ml.

Citrus grandis (Rutaceae) di Taiwan digunakan sebagai obat tradisional dalam pengobatan malaria. Dari tumbuhan ini telah diisolasi senyawa khas alkaloid akridon yaitu atalafilin (nomor 19) yang keaktifannya terhadap *P. berghei* secara *in vivo* sebesar 50 mg/kg untuk 3 hari¹³.



Gambar 1b. Beberapa senyawa kimia alkaloid yang mempunyai zat bioaktif anti malaria.

2. Terpen

Pada Gambar 2a dan 2b dapat dilihat beberapa struktur kimia terpen yang mempunyai zat bioaktif antimalaria. Tumbuhan herba *Artemisia annua* L. adalah jenis tumbuhan dari keluarga Compositae yang beberapa abad lalu di Cina digunakan sebagai obat tradisional dalam pengobatan malaria.

Artemisinin (nomor 20) yang telah diisolasi dari tumbuhan tersebut adalah suatu senyawa kimia seskuiterpen lakton yang mempunyai gugus endo peroksida yang sangat jarang sekali dijumpai pada senyawa kimia produk alam. Senyawa ini telah berhasil dicoba pada pasien yang terserang malaria tropikana dan tertiana di Cina. Hasil penelitian di laboratorium dilaporkan bahwa senyawa kimia artemisinin ini

sangat efektif sekali terhadap *P. falciparum* yang resistan klorokuin sebesar EC_{50} 0.42 dan 0.23 nm/ml kontra *P. falciparum* dan *P. vivax*^{14,15}. Penemuan seskuiterpen endoperoksida artemisinin (nomor 20) dari *Artemisia annua* ini telah mendorong ilmuwan untuk meneliti senyawaan kimia aktif antimalaria dari jenis lainnya. Seperti senyawa kimia qinghaosu A, B, C, dan D telah berhasil diisolasi dari tumbuhan obat herba China yaitu *Artemotrys unciatus* (Annonaceae). Walaupun tumbuhan ini tidak ada hubungannya dengan tumbuhan *Artemisia*, qinghaosu A (nomor 21) juga mempunyai gugus endoperoksida pada struktur kimianya dan juga mempunyai zat aktif terhadap *P. falciparum*.

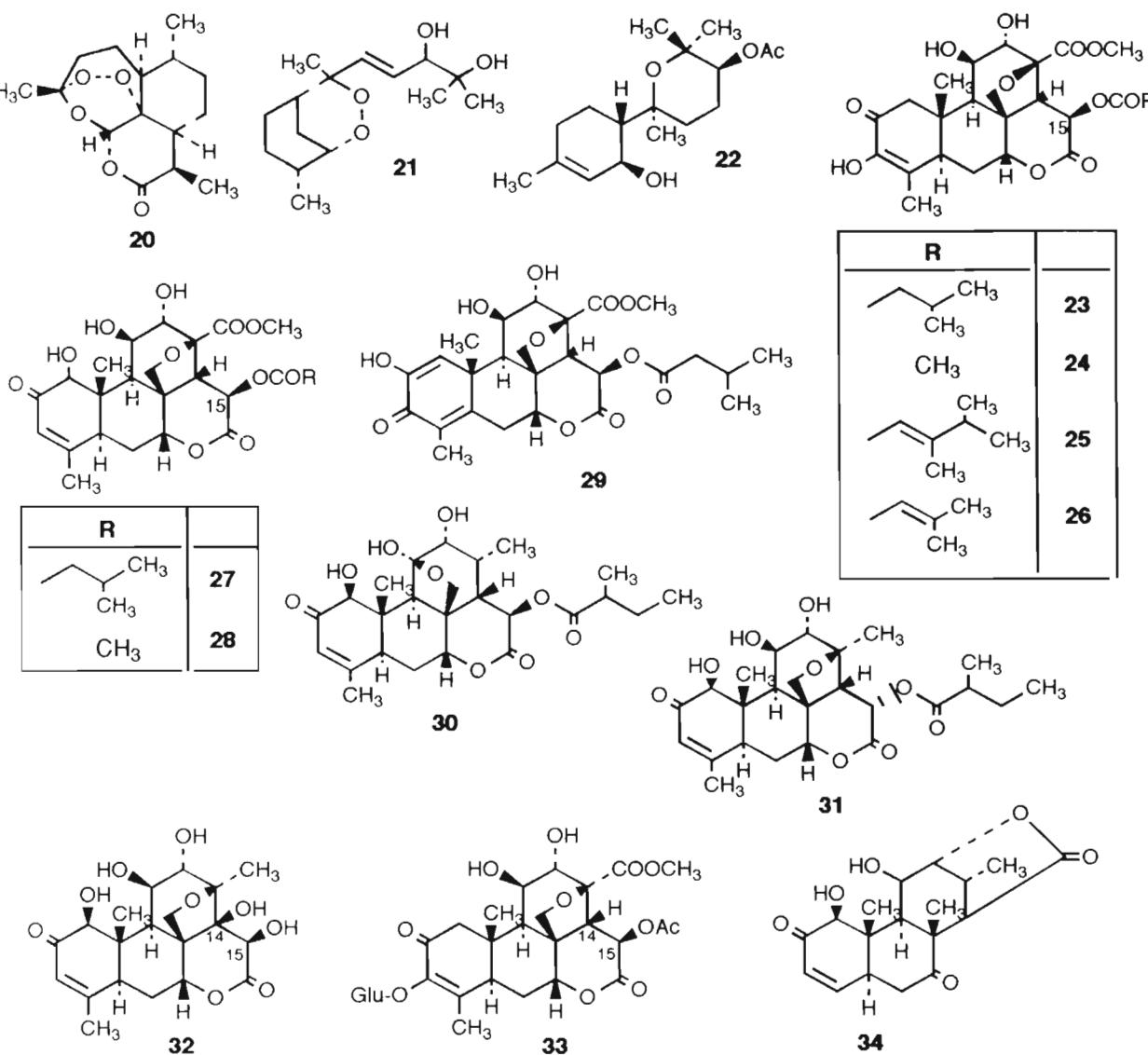
Di Eropa, jenis *Artemisia arbotanum* secara tradisional digunakan dalam pengobatan demam. Dari tumbuhan ini telah diisolasi senyawa (1s)-hidroksi-bisaboloksida A (nomor 22) yang aktif terhadap *P. falciparum* secara *in vivo* sebesar IC_{50} 5.1 $\mu\text{g/ml}$ ¹⁶.

Pada tabel 2 berikut ini menunjukkan beberapa senyawa kimia kuasinoid *Brucea* yang mempunyai hubungan erat antara struktur kimia dengan keaktifannya.

Dari studi kimianya diketahui bahwa struktur dari brucein A (nomor 23), brucein B (nomor 24), bruceanthin (nomor 25) dan brusatol (nomor 26) hanya berbeda pada gugus ester di atom C-15. Sedangkan β -isangan brucein A (nomor 23) dengan isobrucein A (nomor 27), brucein B (nomor 24) dengan isobrucein B (nomor 28) hanya berbeda pada posisi substituen cincin A saja. Dihidrobrucein A (nomor 29) berbeda pada oksidasi cincin A dibandingkan terhadap brucein A (nomor 23). Sedangkan ailantinon (nomor 30) hampir sama dengan struktur simalikalaktor D (nomor 31) kecuali pada posisi C-8 metilena yang mempunyai jembatan oksigen. Brucein D (nomor 32) adalah molekul yang mempunyai C-14 dan C-15 diol, sedangkan yadanziosida (nomor 33) adalah brucein B (nomor 24) yang mempunyai gugus glukosida pada C-3. Eurikomalakton (nomor 34) yang diisolasi dari *Eurycoma longifolia* (Simaroubaceae) mempunyai struktur karbon yang berbeda dengan kuasinoid lainnya. Sehingga dari hasil percobaan uji bioaktivitasnya dilaporkan bahwa senyawa kimia kuasinoid sangat potensial sekali sebagai penghambat sintesis protein pada *P. falciparum* dan diketahui hampir tidak mempunyai efek glikolisis^{17,18,19,20}.

Tabel 2. Keaktifan (IC_{50} dalam $\mu\text{g/ml}$) dari beberapa senyawaan kimia kuasinoid kontra *P. falciparum* (K-1)

Senyawa kimia	aktivitas	Senyawa kimia	aktivitas
brucein A (nomor 23)	0.01	dihidrobrucein (nomor 29)	0.046
brucein B (nomor 24)	0.01	ailantinon (nomor 30)	0.009
bruceanthin (nomor 25)	0.0008	simalikalakton (nomor 31)	0.21
brusatol (nomor 26)	0.003	bruceine D (nomor 32)	0.015
isobrucein A (nomor 27)	0.002	yadanziosida (nomor 33)	22.04
isobrucein B (nomor 28)	0.002	eurikomalakton (nomor 34)	0.21

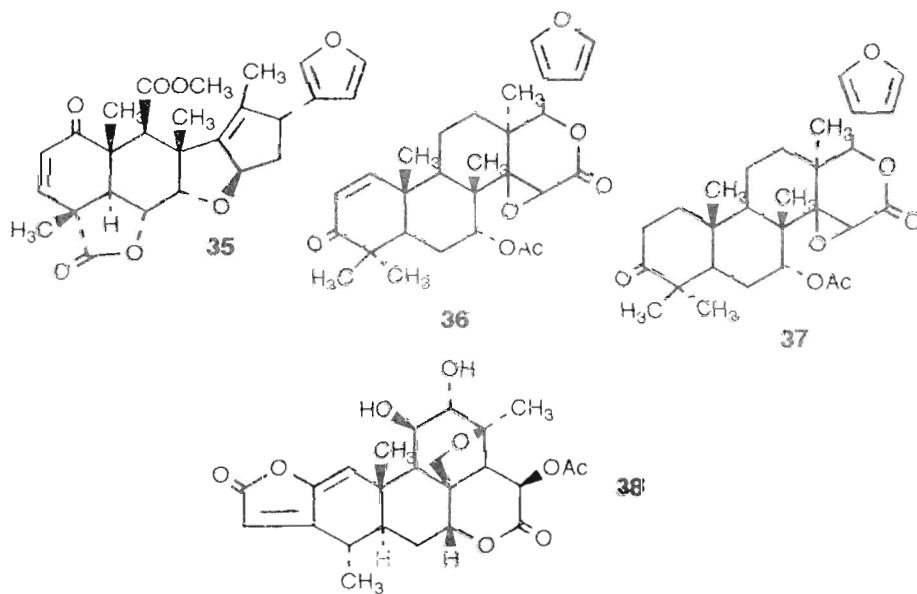


Gambar 2a. Beberapa senyawa kimia terpenoid yang mempunyai zat bioaktif anti-malaria.

Tumbuhan *Azadirachta indica* (Meliaceae) yang sangat populer di India dan negara Asia lainnya sebagai tumbuhan obat tradisional untuk pengobatan penyakit malaria. Tumbuhan Meliaceae yang mempunyai hubungan yang erat sekali dengan tumbuhan Simaroubaceae mempunyai senyawa kimia aktif seperti limonoid. Nimbolida (nomor 35) adalah salah satu senyawa limonoid yang diperoleh dari tumbuhan ini yang mempunyai IC_{50} sebesar 0.95 $\mu\text{g/ml}$ terhadap *P. falciparum* secara *in vitro*²¹. Juga dilaporkan bahwa senyawa limonoid lainnya seperti gedunin (nomor 36), dihidrogedunin (nomor 37) dan nimbidin

mempunyai nilai IC_{50} sekitar 0.5 - 3.0 $\mu\text{g/ml}$ terhadap *P. falciparum*²².

Sergeolida (nomor 38) yang mempunyai zat aktif antimalaria adalah senyawa kimia kuasinoid yang mempunyai gugus butenolida yang pertama sekali diisolasi dari tumbuhan *Picrolemma pseudocoffea* (Simaroubaceae). Hasil uji keaktifan menunjukkan bahwa pada konsentrasi yang sangat rendah dapat menghambat secara sempurna perkembang biakan *P. falciparum* yang resisten dan sensitif terhadap klorokuin²³.



Gambar 2b. Beberapa senyawa kimia terpenoid yang mempunyai zat bioaktif anti-malaria.

3. Kuinon, Fenolik dan Senyawa Kimia Lainnya

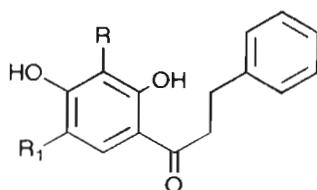
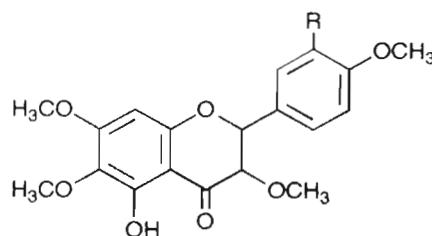
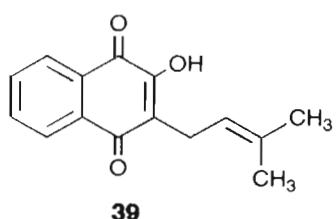
Pada gambar 3 dapat dilihat beberapa struktur kimia kuinon, fenolik dan senyawa lainnya yang mempunyai zat bioaktif antimalaria.

Beberapa senyawa kimia naftokuinon yang mempunyai zat aktif terhadap protozoa telah berhasil diisolasi dan dielusidasi struktur kimianya. Salah satu senyawa naftokuinon yang telah diisolasi adalah lapakol (nomor 39) dari keluarga Bignoniaceae yang mempunyai keaktifan terhadap *P. falciparum* walaupun secara *in vitro* cukup lemah, tetapi dari senyawa naftokuinon ini telah dikembangkan dengan cara mensintesis obat yang dinamakan BW58C

[2-(4-t-butilsikloheksil)-3-hidroksi-1,4-naftokuinon] yang ternyata lebih potensial terhadap *P. falciparum* dibandingkan dengan klorokuin dan mempunyai efektifitas yang sangat tinggi terhadap *P. berghei* dan *P. yoelli* secara *in vivo*²⁴.

Senyawa artemitin (nomor 40) dan kastisin (nomor 41) tidak mempunyai keaktifan antiplasmoidal, tetapi secara sinergis dengan artemisinin (nomor 20) dapat meningkatkan keaktifannya terhadap *P. falciparum* pada konsentrasi yang sangat rendah.

Dua senyawa kalkondibensil yang diisolasi dari *Uvaria lucida* dan *Uvaria schefferi* yaitu uvaretin (nomor 42) dan diuvaretin (nomor 43) mempunyai keaktifan secara *in vitro* terhadap *P. falciparum* sebesar 3.49 dan 4.20 $\mu\text{g/ml}$ ²⁵.



Gambar 3. Beberapa senyawa kimia kuinon, fenolik dan produk sekunder lainnya yang mempunyai zat bioaktif anti-malaria.

KESIMPULAN

Zat aktif untuk antimalaria seperti senyawaan alkaloid, kuasinoid dan jenis lainnya yang mempunyai struktur yang berbeda-beda telah diisolasi dari berbagai tumbuhan dan juga telah dilaporkan potensinya.

Senyawa alkaloid dari batang kayu *Cinchona* yaitu kuinin, kinkonin dan kinkonidin menunjukkan keaktifan antimalaria yang berbeda. Febrifugin dari *Dichroa febrifuga* menunjukkan keaktifan yang tinggi, tetapi setelah diuji secara klinis ternyata mengakibatkan muntah-muntah pada si pasien.

Alstonin yang diisolasi dari jenis *Alstonia* mempunyai keaktifan 60% dari keefektifan kuinin, tetapi bersifat racun. Ekitamin dari *Alstonia scholaris* dalam bentuk kloridanya sangat efektif tetapi dapat menyebabkan turunnya tekanan darah secara drastis. Protoberberin dari tumbuhan *Berberis aristata* dan palmatin dengan jatrorisin dari tumbuhan *Enantia chlorantha* menunjukkan keaktifan yang potensial terhadap *P. falciparum* secara *in vitro* yang sebanding dengan kuinin tetapi tidak efektif secara *in vivo*.

Artemisin (QHS) suatu senyawa kimia seskuiterpen lakton peroksida dari tumbuhan *Artemisia annua* yang diharapkan menjadi rival dari kuinin, tetapi sangat sulit larut dalam air atau minyak sehingga tidak cocok untuk sistem gastrointestinal.

Sergeolida, senyawa kimia kuasinoid dari tumbuhan *Picrolemma pseudocoffea* mempunyai keefektifan pada konsentrasi yang sangat rendah, tetapi bersifat sitotoksik yang tinggi. Ekstrak air dari buah *Brucea javanica* sangat efektif untuk menyembuhkan penyakit malaria. Brusatol dan bruseantin adalah senyawaan kimia yang paling efektif dari tumbuhan ini.

Eurikomalakton, eurikomanol dan euri-komanon dari *Eurycoma longifolia* menunjukkan keefektifan untuk antimalaria secara *in vitro*.

Dari uraian di atas dapat disimpulkan bahwa banyak senyawa-senyawa aktif telah ditemukan dan diketahui potensinya untuk pembuatan obat-obat baru antimalaria. Tetapi penemuan struktur kimia baru dengan jenis reaksi yang baru juga pada obat antimalaria masih diperlukan. Masih banyak lagi tumbuhan obat yang secara tradisional dapat dipergunakan untuk pengobatan yang masih memerlukan penelitian yang lebih mendetail.

DAFTAR RUJUKAN

1. Davidson, G. (1982). *New Sci.*, 96, 1117
2. Peters, W (1987). *Chemotherapy and drug Resistance in Malaria* Academic Press, London
3. Chang,H.M., and P.P. But (1986). *Pharm.and Application of China Materia Medica*, World Scientific, Singapore
4. Burkil, I.H. (1966). *Dictionary of the Economic Products of The Malay Peninsula*, vols. 1 and 2, Ministry of Agriculture and Cooperation, Kuala Lumpur, Malaysia
5. Chopra, R.N., S.L. Nayar and I.C. Chopra (1956). *Glosary of Indian Medicinal Plants*, Council of Scientific and Industrial Research, New Delhi
6. Ayensu, E.S. (1978). *Medicinal Plants of West Africa*, Reference Publication Algonac, Michigan
7. Phillipson, J.D., M.J. O'Neill (1987). In *Biologically Active Natural Products*, (Hostettman, K.P.J. Lea edition), Clarendon Press, London, 49

8. Anon (1983). *The Lancet*, **1**, 963
9. Vennestrom, J.L., and L.J. Lucas (1988). *Pol. J. Chem.*, **31**, 1084
10. Hamsaveni, G., V. Mohan and K.K. Purushothaman (1982). *J. Pathol Microbiol.*, **25**, 269
11. Pavanand, K., K. Webster, K. Yongvanitchit and T. Dechatiwongse (1989). *Phytother. Res.*, **3**, 215
12. Pavanand, K., K. Yongvanitchit and T. Dechatiwongse, W. Nutakul, Y. Jwachdamrongkul and J. Bansiddhi (1988). *Phytother. Res.*, **2**, 33
13. Fujioka, H., Y. Nishiyama, H. Furukawa and N. Kumada, *Antimicro. Agents and Chemother.*, **33**, 6 (1989)
14. Li, S. (1979). *China Med. J.*, **92**, 811
15. Li, G., X. Guo and Z. Li (1982). *Trad. Chin. Med.* **2**, 125
16. Cubukcu, B., D.H. Bray, D.C. Warhurst, A.H. Mericli, N. Ozhatay and G. Sariyar (1990). *Phytother. Res.* **4**, 203
17. O'Neill, M.J., D.H. Bray, P. Boardman, J.D. Phillipson and D.C. Warhurst (1985). *Planta Medica*, 394
18. O'Neill, M.J., D.H. Bray, P. Boardman, J.D. Phillipson D.C. Warhurst and M. Suffnes (1986). *Antimicro. Agents and Chemother.*, **30**, 101
19. O'Neill, M.J., D.H. Bray, P. Boardman, K.L. Chan, J.D. Phillipson, D.C. Warhurst and W. Peters (1987). *J. Nat. Prod.*, **50**, 41
20. O'Neill, M.J., D.H. Bray, P. Boardman, C.W. Wright, J.D. Phillipson, D.C. Warhurst, M.P. Gupta, M. Correya and P. Solis (1988). *J. Ethnopharmac.* **22**, 183
21. Rochanakij, S., Y. Thebaranonth, C. Yenjadi and Y. Yutharong (1985). *J. Trop. Med. & Publ. Health*, **16**, 66
22. Bray, D. H., J. D. Conolly, W. Peters, J. D. Phillipson, B. L. Robinson, A. Tella, Y. Thebaranonth, D.C. Warhurst and Y. Yutharong (1985). *Trans. Royal Soc. Trop. Med. & Hyg.*, **79**, 426
23. Fandeur, T., and J. Polonsky (1985). *Planta Med.* **51**, 20
24. Carvalho, L.H., E.M.M. Rocha, D.S. Raslan, and A. Kretli (1988). *Brazil. J. Med. & Biol. Res.*, **21**, 485
25. Elford, B.J., M.F. Roberts, J.D. Phillipson and R.J.M. Wilson (1987). *Transac. Royal Soc. Trop. Med & Hyg.*, **81**, 434.