

**PENCARIAN TUMBUHAN OBAT YANG BERPOTENSI SEBAGAI ANTIMALARIA
BERDASARKAN PENGETAHUAN ETNOMEDISIN**

**THE POTENTIAL MEDICINAL PLANTS SEARCH AS ANTIMALARIAL NEW
DRUGS BASED ON ETHNOMEDICINAL KNOWLEDGE**

Indah Yulia Ningsih

Bagian Biologi Farmasi, Fakultas Farmasi, Universitas Jember
Jalan Kalimantan I/No. 2, Jember, Indonesia 68121
Email: indahyulianingsih.farmasi@unej.ac.id (Indah Yulia Ningsih)

ABSTRAK

Malaria merupakan suatu penyakit yang disebabkan oleh beberapa parasit Plasmodium dan menjadi salah satu penyakit infeksi utama di beberapa daerah tropis seperti negara-negara Asia dan Afrika. Masalah utama dalam mengatasi malaria adalah adanya peningkatan resistensi vektor terhadap insektisida dan peningkatan resistensi parasit terhadap obat malaria, seperti klorokuin dan artemisinin. Masyarakat, khususnya para pengobat tradisional di berbagai daerah endemik tersebut telah menggunakan tumbuhan sebagai pengobatan turun-temurun untuk mengatasi demam dan gejala malaria lainnya. Fakta ini mendorong para peneliti untuk menemukan agen antimalaria baru yang terjangkau, mudah diperoleh, dan diterima secara budaya berdasarkan pengetahuan etnomedisin.

Kata kunci: etnomedisin, malaria, tumbuhan obat.

ABSTRACT

Malaria, caused by Plasmodium parasites, is one of major infectious diseases in several tropical regions, such as Asia and African countries. The main problem in overcoming malaria are the progressive resistance of vectors to insecticides and the increasing resistance of the parasites to drugs, such as chloroquine and artemisinin. Many people, mainly traditional healers in the endemic regions use plants as hereditary remedies to cure fever and other symptoms of malaria. This fact encourages researcher to find new antimalarial agent which is affordable, accessible, and culturally acceptable based on ethnomedicinal knowledge.

Key words: ethnomedicine, malaria, medicinal plants.

Pendahuluan

Saat ini di seluruh dunia diperkirakan terdapat sekitar 3,4 milyar orang beresiko mengalami malaria. Pada tahun 2012 terdapat sekitar 207 juta kasus malaria dengan persentase 80% kasus terjadi di Afrika. Jumlah kematian akibat malaria diperkirakan sekitar 90% dimana kebanyakan (77%) dialami oleh anak-anak di bawah usia lima tahun (WHO, 2013). Karenanya, malaria masih menjadi penyebab utama dari morbiditas dan mortalitas.

Malaria merupakan penyakit parasitik yang ditransmisi oleh gigitan nyamuk Anopheles yang terinfeksi spesies Plasmodium. Nyamuk Anopheles betina mentransmisi parasit-parasit tersebut pada manusia. Penyakit ini terutama terjadi pada populasi miskin di daerah tropis dan subtropis, dimana suhu dan curah hujan sesuai untuk perkembangan vektor dan parasit (Greenwood *et al.*, 2008).

Masalah utama dalam mengontrol penyakit malaria adalah terjadinya resistensi obat. Resistensi secara *in vivo* telah dilaporkan untuk hampir semua obat antimalaria, kecuali artemisinin dan derivatnya (Zucker dan Campbell, 1992; Sharma, 1997).

Resistensi *P. falciparum* dan *P. vivax* terhadap obat antimalaria juga telah dilaporkan dalam beberapa penelitian. Resistensi obat oleh *P. falciparum* tidak hanya terjadi pada klorokuin, namun juga terhadap obat antimalaria lainnya (Umar dan Mahajan, 2004). Karena masalah resistensi tersebut, masyarakat yang tinggal di daerah endemik mulai mencari pengobatan malaria menggunakan tumbuhan yang ada di lingkungan sekitarnya. Beberapa peneliti meyakini bahwa jika tumbuhan yang sejak dahulu digunakan oleh para leluhur masyarakat Afrika untuk mengobati malaria tidak efektif, maka malaria akan mengakibatkan kematian secara besar-besaran di daerah tersebut (Idowu *et al.*, 2010).

Etnomedisin merupakan suatu tahapan penting dalam menskrining, memilih dan mengembangkan obat baru yang berasal dari tumbuhan. Berdasarkan data WHO (2001), sekitar 80% populasi dunia menggunakan obat tradisional. Walaupun saat ini obat-obat modern mengalami kemajuan pesat, namun obat tradisional juga mulai diminati untuk digunakan dalam pelayanan kesehatan (Ugbogu dan Odewo, 2004).

Keterbatasan Terapi Pengobatan Malaria secara Konvensional

Menurut *World Malaria Report* (WHO, 2013) terdapat sekitar 219 juta kasus malaria dan 6.600.000 orang meninggal per tahun akibat malaria. Asia Tenggara merupakan kawasan dunia kedua terbanyak yang mengalami malaria. Penyakit ini disebabkan oleh beberapa parasit Plasmodium, yaitu *Plasmodium falciparum*, *Plasmodium vivax*, *Plasmodium ovale*, *Plasmodium malariae*, dan *Plasmodium knowlesi*. Di antara kelima spesies tersebut, *Plasmodium vivax* dan *Plasmodium falciparum* merupakan spesies yang paling mematikan dan mendominasi di Afrika (Ngarivhume *et al.*, 2015). Sedangkan di Nigeria, malaria kebanyakan disebabkan oleh *P. falciparum* dan *P. malariae*.

Saat ini pengobatan malaria yang umumnya menggunakan klorokuin dan antifolat (sulfadoksin-pirimetamin), menjadi tidak efektif lagi di berbagai daerah endemik. Terapi kombinasi merupakan solusi terbaik dalam mengatasi resistensi dari beberapa strain *Plasmodium*. Berdasarkan rekomendasi dari *World Health Organization* (WHO), kombinasi dilakukan dengan menggunakan artemisinin dan

derivatnya. Kombinasi tersebut terbukti menjadi terapi pengobatan paling efektif dalam mengatasi infeksi *P. falciparum* (WHO, 2008). Namun, pada penelitian yang dilakukan oleh Noedl *et al.* (2008) diketahui bahwa telah terjadi resistensi klinis terhadap kombinasi pengobatan tersebut di Kamboja. Penelitian tersebut juga menduga bahwa parasit *P. falciparum* telah meningkat kemampuannya untuk bertahan hidup melawan obat-obat antimalaria yang digunakan dalam terapi (Silva *et al.*, 2011).

Munculnya strain parasit Plasmodium yang resisten terhadap berbagai obat malaria dan penyebarannya yang cepat, khususnya *P. falciparum* menunjukkan masalah utama dalam profilaksis dan pengobatan yang kini menjadi semakin sulit dan mengakibatkan keterbatasan pilihan obat yang dapat digunakan. Hal ini diidentifikasi sebagai penyebab primer dari kegagalan kontrol malaria (Silva *et al.*, 2011).

Resiko terbesar penyakit malaria dimiliki oleh populasi miskin dimana 58% kasus terjadi di 20% populasi termiskin di dunia. Khususnya di negara berkembang, kurangnya infrastruktur pelayanan kesehatan menjadi masalah utama

dalam mengatasi malaria. Selain masalah resistensi, obat-obat antimalaria modern juga memiliki keterbatasan lainnya, yaitu sulit diperoleh, tidak terjangkau, kurangnya aseptabilitas atau penerimaan secara budaya, dan kurangnya keamanan. Oleh karena itu, beberapa komunitas di daerah endemik malaria memiliki tumbuhan lokal yang digunakan untuk mencegah dan mengobati malaria (Wilcox *et al.*, 2004). Di negara-negara tropis, hingga 75% pasien memilih menggunakan obat tradisional untuk menyembuhkan malaria (Wilcox dan Bodeker, 2004).

Proses Penemuan Obat Baru dari Bahan Alam

Para pengobat tradisional dari berbagai kelompok etnis menjaga dan merahasiakan pengetahuan pengobatannya karena mereka meyakini bahwa membagi pengetahuannya kepada orang lain akan mengakibatkan kehilangan kemampuan penyembuhannya. Oleh karena itu, pengetahuan pengobatan menggunakan tumbuhan biasanya diwariskan secara turun-temurun. Praktek pengobatan tradisional tersebut umumnya tidak terdokumentasi karena diwariskan dari satu generasi ke generasi berikutnya dari

mulut ke mulut, sehingga banyak data pengetahuan tradisional mengenai tumbuhan obat yang hilang (Paul *et al.*, 2013). Degradasi habitat, hilangnya ekosistem tumbuhan, dan lunturnya budaya juga mengakibatkan terancamnya keberlangsungan praktek pengobatan secara tradisional (Van Wyk dan Wink, 2004). Karenanya, eksplorasi sistematis terhadap kekayaan budaya pengobatan tradisional menjadi prioritas dalam penemuan alternatif pengobatan penyakit seperti malaria.

Selain itu, adanya resistensi terhadap pengobatan malaria secara konvensional menyebabkan munculnya kebutuhan akan senyawa baru yang lebih poten, terjangkau dan efisien, serta mampu menjadi agen primer dalam mengatasi malaria. Berbagai penelitian dilakukan untuk menemukan kandidat obat antimalaria baru yang sangat efektif berdasarkan mekanisme kerja baru atau yang memiliki struktur kimia baru (Silva *et al.*, 2011).

Senyawa-senyawa yang berasal dari tumbuhan berperan penting dalam penemuan obat dan pengembangan pengobatan berbagai penyakit, sehingga isolasi senyawa bioaktif baru dari tumbuhan obat berdasarkan penggunaannya secara tradisional atau

data etnomedisin menjadi pendekatan yang sangat potensial (Newman, 2008; Turschner dan Efferth, 2009). Hingga saat ini, para peneliti meyakini bahwa keberadaan produk bahan alam cukup penting dalam penemuan senyawa baru yang dapat digunakan dalam pengembangan obat baru untuk berbagai penyakit, seperti malaria. Kenyataannya, 877 senyawa baru telah dikembangkan selama periode 1981-2002 yang meliputi 6% produk bahan alam, 27% turunan produk bahan alam, dan 16% berupa senyawa sintetik yang dikembangkan berdasarkan produk bahan alam (Newman *et al.*, 2003). Kurang lebih 80% populasi masyarakat dunia menggunakan obat tradisional dalam pengobatan primernya, yang meliputi 40.000-70.000 tumbuhan obat, dimana diperkirakan 20% berupa spesies tumbuhan tingkat tinggi (Verpoorte *et al.*, 2006). Pengetahuan etnomedisin berkontribusi dalam pengembangan pengobatan yang sesuai untuk penyakit tertentu. Saat ini konsep fitoterapi mulai berkembang di seluruh dunia karena dapat menjadi alternatif pengobatan yang relatif aman dan terjangkau.

Beberapa Penelitian Pencarian Obat Antimalaria Baru Berdasarkan Pengetahuan Etnomedisin

Salah satu penelitian mengenai pengetahuan lokal komunitas masyarakat tertentu akan tumbuhan dengan aktivitas sebagai antimalaria adalah yang dilakukan oleh Al-Adhroey *et al.* (2010). Studi tersebut dilakukan terhadap komunitas Aborigin, masyarakat pedesaan, dan pengobat tradisional di beberapa area endemik malaria yang berlokasi di Pahang, Malaysia. Dari 223 responden yang diwawancarai, 28% dan 15,4% responden Aborigin dan daerah pedesaan telah mencoba swamedikasi dengan tumbuhan obat untuk mengatasi infeksi malaria. Masyarakat Aborigin yang mengalami malaria lebih banyak (10%) dibandingkan masyarakat pedesaan (1,6%) dan jumlah penggunaan tumbuhan dengan aktivitas antimalaria oleh masyarakat Aborigin juga lebih besar. Hampir duapertiga responden pedesaan merupakan etnis Melayu (60,1%), China (29,3%), dan India (10,6%). Hampir seluruh partisipan pedesaan memiliki pendidikan formal kurang lebih 6 tahun. Sebaliknya, separuh (54,8%) dan 10,5% dari pria dan wanita Aborigin tidak memiliki

pendidikan formal. Para pengobat tradisional umumnya tinggal di daerah pedesaan. Beberapa pemimpin agama, seperti imam masjid dan pendeta kuil/pura berpraktek dan meresepkan berbagai tumbuhan tradisional kepada masyarakat. Misalnya, *Azadirachta indica* Juss. (dikenal dengan nama Margosa) disebutkan oleh pendeta India sebagai tumbuhan yang digunakan secara turun-temurun untuk mengatasi demam dan malaria pada pengobatan ayurveda. Sedangkan *Nigella sativa* L. (dikenal dengan nama lokal Jintan hitam) yang memiliki latar belakang penggunaan secara religius, disebutkan oleh imam masjid Melayu. Sebanyak 19 spesies dalam 17 famili diidentifikasi penggunaannya sebagai antimalaria. Beberapa tumbuhan yang digunakan secara oral adalah *Azadirachta indica*, *Brucea javanica*, *Cassia siamea*, *Cocos nucifera*, *Eurycoma longifolia*, *Labisia pumila*, *Languas galangal*, *Lansium domesticum*, *Morinda citrifolia*, *Nigella sativa*, *Ocimum tenuiflorum*, *Phyllanthus niruri*, *Piper betle*, *Hibiscus rosa-sinensis*, dan *Tinospora crispa*. Sedangkan tumbuhan yang digunakan secara eksternal adalah *Aeschynanthus* sp., *Alstonia angustiloba*, *Curcuma domestica*, dan *Elateriospermum tapos*.

Eurycoma longifolia Jack merupakan satu-satunya spesies yang disebutkan oleh semua kelompok responden. Persentase responden yang memiliki pengetahuan tentang penggunaan spesies tertentu dalam pengobatan malaria paling tinggi dimiliki oleh tumbuhan *Eurycoma longifolia* Jack, *Labisia pumila* (Bl.) F.-Vill. dan *Tinospora crispa* L.. Berdasarkan cara pemberiannya, metode pemberian yang terbanyak adalah penggunaan oral dari sediaan dekok dan infus, tiga kali sehari hingga malaria atau demam sembuh. Namun, ada pula tumbuhan yang digunakan untuk mandi atau kompres limpa yang bengkak disertai dengan pengucapan doa dan ritual tertentu. Dalam pengobatan malaria tersebut digunakan berbagai bagian tumbuhan yang berbeda, dimana sebagian besar tumbuhan (63%) digunakan bagian daun dan akarnya.

Paul *et al.* (2013) melaporkan penggunaan tumbuhan obat untuk mengatasi malaria oleh masyarakat Bodo, salah satu suku utama di daerah Assam, India. Responden yang digunakan adalah para pengobat lokal yang disebut *bej*, *kabiraj*, *oja* ataupun pengobat tradisional. Penelitian tersebut menunjukkan bahwa terdapat 37 spesies

dan 35 genus tumbuhan dalam 26 famili yang digunakan untuk pengobatan malaria. Seluruh spesies termasuk Angiospermae, dimana hanya dua spesies yang termasuk monokotil dan sisanya berupa dikotil. Beberapa tumbuhan tersebut adalah *Achyranthes aspera* Linn., *Adhatoda vasica* Nees., *Ageratum conyzoides* Linn., *Andrographis paniculata* (Burm. f.), *Azadirachta indica* A. Juss., *Centella asiatica* (Linn.) Urban, *Cocos nucifera* Linn., *Cyperus rotundus* Linn., *Clerodendrum viscosum* Vent., *Curcuma aromatic* Salisb., *Holarrhena pubescens* (Buch-Ham.), *Leucas indica* (L.) R. Br., *Mangifera indica* Blume, *Momordica charantia* Linn., *Murraya koenigii* (L.) Spring., *Ocimum sanctum* Linn., *Oroxylum indicum* (L.), *Piper longum* Linn., *Rauwolfia serpentine* (Linn.), *Scoparia dulcis* Linn., *Spilenthesis paniculata* DC., *Syzygium cumini* (Linn.), *Vitex negundo* Linn., dan *Ziziphus mauritiana* Lamk. Di antara beberapa tumbuhan tersebut digunakan berbagai bagian tumbuhan seperti akar, rimpang, daun, batang, kulit batang, buah, dan biji. Namun yang paling banyak digunakan adalah bagian daun. Dari seluruh tumbuhan tersebut, ada yang digunakan secara tunggal ataupun dalam

bentuk kombinasi dengan spesies lainnya.

Selain menggunakan tumbuhan obat yang secara langsung beraktivitas sebagai antimalaria, pencegahan penyakit tersebut juga dapat dilakukan dengan menggunakan tumbuhan yang memiliki aktivitas sebagai antiserangga (*insect repellent*). Karunamoorthi dan Hailu (2014) melakukan penelitian mengenai penggunaan tumbuhan tradisional yang berfungsi sebagai antiserangga di Ethiopia yang merupakan negara endemik malaria. Sekitar 52 juta orang (68%) bertempat tinggal di area yang terdampak malaria. Penyakit ini masih menjadi penyebab utama morbiditas dan mortalitas terutama pada ibu hamil dan anak-anak. Di negara ini, *Anopheles arabiensis* Patton merupakan vektor malaria utama, sedangkan *Anopheles funestus* Giles, *Anopheles pharoensis* Theobald, dan *Anopheles nili* Theobald adalah vektor sekunder. *Anopheles arabiensis* memiliki kemampuan untuk beradaptasi dengan semua tipe iklim dan agar terhindar dari insektisida, nyamuk ini dapat berubah dari bentuk endofagik menjadi eksofagik dengan cepat. Penggunaan tumbuhan dengan aktivitas sebagai antiserangga sudah terbiasa

dilakukan dalam tradisi dan budaya penduduk Afrika. Masyarakat Ethiopia dan Kenya membakar tumbuhan tertentu untuk mengurangi jumlah nyamuk di dalam ruangan sepanjang malam. Di Ethiopia, membakar tanaman antiserangga yang kering merupakan kebiasaan untuk menghindari nyamuk dan serangga lainnya. Hal ini biasanya dilakukan dengan menggunakan kompor arang tradisional setiap malam. Secara keseluruhan, 70,2% responden memiliki pengetahuan akan penggunaan tumbuhan sebagai antiserangga dan 91,8% dari sejumlah responden benar-benar menerapkan pengetahuan tersebut. Para responden menyebutkan 23 tumbuhan yang bertindak sebagai antiserangga, terutama antinyamuk. Di antaranya adalah *Allium sativum*, *Aloe pulcherrima*, *Boswellia papyrifera*, *Brassica nigra*, *Buddleja polystachya*, *Carica papaya*, *Citrus aurantifolia*, *Citrus sinensis*, *Colchicum autumnale*, *Croton macrostachyus*, *Cupressus lusitanica*, *Echinops kebericho*, *Eucalyptus citriodora*, *Eucalyptus globules*, *Justicia schimperiana*, *Lepidium sativum*, *Ocimum lamiifolium*, *Ocimum suave*, *Olea europaea*, *Pavonia urens*, *Ricinus communis*, dan *Vernonia amygdalina*. Responden juga menyebutkan ramuan

yang disebut dengan 'Shita', yaitu suatu campuran batang, akar, resin, daun, dan kulit batang berbagai tumbuhan antiserangga yang dijual di berbagai kota di Ethiopia dalam kemasan 5 gram. Sebagian besar partisipan mengusir serangga dengan membakar daun kering pada malam hari. Secara keseluruhan, 85,5; 86,8; dan 83,9% responden menyatakan bahwa tumbuhan-tumbuhan tersebut sangat efektif, mudah diperoleh, dan terjangkau. Sekitar 52,8% penduduk lokal menggunakan kurang lebih 15 gram tumbuhan kering setiap hari untuk mengusir nyamuk dan serangga lainnya.

Kesimpulan

Pengetahuan etnomedisin kelompok masyarakat tertentu di berbagai belahan dunia sangat berguna dalam mengatasi penyakit endemik seperti malaria. Penyakit ini diobati menggunakan tumbuhan yang secara langsung beraktivitas sebagai antimalaria, dan dapat pula dicegah menggunakan tumbuhan dengan aktivitas sebagai antiserangga (*insect repellent*). Saat ini penyebab primer dari kegagalan kontrol malaria adalah sulitnya profilaksis dan pengobatan malaria akibat keterbatasan pilihan obat

yang dapat digunakan. Hal tersebut terkait adanya peningkatan resistensi vektor dan parasit Plasmodium yang menyebabkan peningkatan penyebaran penyakit malaria. Oleh karenanya, perlu dilakukan penelitian lebih lanjut mengenai aktivitas tumbuhan obat, khususnya terkait potensi antiplasmodia dan antimalaria berdasarkan pengetahuan etnomedisin kelompok masyarakat tertentu dalam rangka penemuan obat antimalaria baru yang efektif, aman, dan terjangkau.

Daftar Pustaka

- Al-Adhroey, A.H., Nor, Z.M., Al-Mekhlafi, H.M., Mahmud, R. 2010. Ethnobotanical study on some malaysian anti-malarial plants: a community based survey. *Journal of Ethnopharmacology*, 132:362-364.
- Greenwood, B.M., Fidock, D.A., Kyle, D.E., Kappe, S.H.I., Alonso, P.L., Collins, F.H., Duffy, P.E. 2008. Malaria: progress, perils and prospects for eradication. *Journal of Clinical Investigation*, 118:1266-1276.
- Idowu, O.A., Soniran, O.T., Ajana, O., Aworinde, D.O. 2010. Ethnobotanical survey of antimalarial plants used in Ogun State, Southwest Nigeria. *African Journal of Pharmacy and Pharmacology*, 42(2):055-066.
- Karunamoorthi, K., Hailu, T. 2014. Insect repellent plants traditional usage practices in the ethiopian malaria epidemic-prone setting: an ethnobotanical survey. *Journal of Ethnobiology and Ethnomedicine*, 10(22):1-11.
- Newman, D.J. 2008. Natural products as leads to potential drugs: an old process or the new hope for drug discovery? *Journal of Medicinal Chemistry*, 51:2589-2599.
- Newman, D.J., Cragg, G.M., Snader, K.M. 2003. Natural products as sources of new drugs over the period 1981-2002. *Journal of Natural Products*, 66:1022-1037.
- Ngarivhume, T., Klooster, C.I.E.A., Jong, J.T.V.M., Westhuizen, J.H.V. 2015. Medicinal plants used by traditional healers for the treatment of malaria in the Chipinge District in Zimbabwe. *Journal of Ethnopharmacology*, 159:224-237.
- Paul, S., Devi, N., Sarma, G.C. 2013. Ethnobotanical utilization of some medicinal plants by bodo people of manas biosphere reserve in the treatment of malaria. *International Research Journal of Pharmacy*, 4(6):102-105.
- Sharma, V.P. 1997. *Drug Resistance: Mechanism and Management*. Dalam: Singhal Radhey L., Sood O.P., (Editor). New Delhi: Ranbaxy Science Foundation.
- Silva, J.R.A., Ramos, A.S., Machado, M., Moura, D.F., Neto, Z., Canto-

- Cavalheiro, M.M., Figueiredo, P., Rosario, V.E., Amaral, A.C.F., Lopes, D. 2011. A review of antimalarial plants used in traditional medicine in communities in portuguese-speaking countries: Brazil, Mozambique, Cape Verde, Guinea-Bissau, São Tomé and Príncipe and Angola. *Memorias do Instituto Oswaldo Cruz*, 106 (Suppl. I):142-158.
- Turschner, S., Efferth, T. 2009. Drug resistance in *Plasmodium*: natural products in the fight against malaria. *Mini Reviews in Medicinal Chemistry*, 9:206-2124.
- Ugbogu, O.A., Odewo, P. 2004. Some medicinal plants in the traditional medicare of Nigeria. *Journal of Forestry Research and Management*, 1:29-30.
- Umar, F., Mahajan, R.C. 2004. Drug resistance in malaria. *Journal of Vector Borne Disease*, 41:45-53.
- Van Wyk, B.E., Wink, M. 2004. *Medicinal Plants of the World: An Illustrated Scientific Guide to Important Medicinal Plants and Their Uses*. Portland, Oregon: Timber Press.
- Verpoorte, R., Kim, H.K., Choi, Y.H. 2006. Plants as source of medicines. In *Medicinal and Aromatic Plant*. Eds Bogers, R.J., Craker, L.E., Lange, D. *Medicinal and Aromatic Plant*. Netherlands: Springer.
- Willcox, M., Bodeker, G., Rasanavo, P. 2004. *Traditional Medicinal Plants and Malaria*. Boca Rotan, Florida: CRC Press Inc.
- Willcox, M.L., Bodeker, G. 2004. Traditional herbal medicines for malaria. *British Medical Journal*, 329:1156-1159.
- World Health Organization (WHO). 2001. *World Health Organization Traditional Medicine Strategy: 2002-2005*. Geneva: WHO.
- World Health Organization (WHO). 2008. Guinea-Bissau. ([who.int/malaria/publications/county-profiles/profile_gnb_en.pdf](http://who.int/malaria/publications/country-profiles/profile_gnb_en.pdf)). Diakses tanggal 6 Januari 2016.
- World Health Organization (WHO), 2013. World Malaria Report 2013. (http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/97008/1/9789241564694_eng.pdf). Diakses tanggal 4 Januari 2016.
- Zucker, J.R., Campbell, C.C. 1992. Smear negative cerebral malaria due to mefloquine resistant *P. falciparum* Acquired in The Amazon. *Journal of Infectious Disease*, 166(6):1458-1459.