

## Efek Anti-Parasit pada Ekstrak *Cinnamomum verum* (Kayu Manis) sebagai Terapi Adjuvant pada *Malaria falciparum*

Khairun Nisa<sup>1</sup> Fitria Putridewi Abidin<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Bagian Fisiologi, Fakultas Kedokteran, Universitas Lampung

<sup>2</sup>Fakultas Kedokteran, Universitas Lampung

### Abstrak

Malaria merupakan masalah kesehatan utama masyarakat di dunia, terutama di Indonesia. Prevalensi Malaria di Indonesia mencapai 6 persen dengan 2000 kematian setiap tahunnya yang sebagian besar disebabkan oleh *Plasmodium falciparum*. Berbagai pilihan terapi terhadap malaria falciparum telah dikembangkan, namun karena berbagai faktor, salah satunya kepatuhan minum obat pasien yang tidak terpantau, meningkatkan risiko resistensi terhadap terapi malaria saat ini. Oleh karena itu, para peneliti melakukan penelitian lebih lanjut mengenai alternatif terapi malaria. *Cinnamomum verum* atau kayu manis diketahui mengandung senyawa cinnamaldehyde yang memiliki sifat antimikrobal. Tujuan penelitian ini adalah untuk mengetahui bagaimana efek anti-mikrobal pada ekstrak *Cinnamomum verum* (kayu manis) sebagai terapi adjuvan pada malaria falciparum. Artikel tinjauan pustaka ini mengambil 25 artikel laporan kasus, artikel penelitian, maupun tinjauan pustaka. Kesimpulan dari penelitian ini diketahui bahwa senyawa cinnamaldehyde pada ekstrak *Cinnamomum verum* memiliki efek antiparasit yang dapat melakukan penghambatan potensi denaturasi asam amino, menghambat pembentukan  $\beta$ -hematin dan aktivitas enzim reduktase pada *Plasmodium falciparum* enoyl-ACP reduktase. Diketahui bahwa keempat hal tersebut memiliki peran penting dalam patogenesis malaria falciparum.

**Kata kunci:** Antiparasit, cinnamomum verum, malaria falciparum, terapi adjuvan

## Antiparasitic Effect from *Cinnamomum Verum* Extract as an Adjuvant Therapy for *Malaria falciparum*

### Abstract

Malaria is a major public health problem in the world, especially in Indonesia. The prevalence of malaria in Indonesia reaches 6 percent with 2000 deaths each year, most of which are caused by *Plasmodium falciparum*. Various treatment options for falciparum malaria have been developed, but due to various factors, one of which is the adherence of patients who are not monitored medication, increases the risk of resistance to current malaria therapy. Therefore, the researchers conducted further research on alternative malaria therapies. *Cinnamomum verum* or cinnamon is known to contain cinnamaldehyde compounds which have antimicrobial properties. The purpose of this study was to determine the anti-microbial effect of *Cinnamomum verum* (cinnamon) extract as an adjuvant therapy in falciparum malaria. This literature review article takes 25 case report articles, research articles, and literature reviews. The conclusion of this study is that the cinnamaldehyde compound in the extract of *Cinnamomum verum* has an antiparasitic effect which can inhibit the denaturation potential of amino acids, inhibits  $\beta$ -hematin formation and activity of the reductase enzyme on *Plasmodium falciparum* enoyl-ACP reductase. It is known that these four things have an important role in the pathogenesis of falciparum malaria.

**Keywords:** Antiparasitic, cinnamomum verum, malaria falciparum, adjuvant therapy

Korespondensi: Fitria Putridewi Abidin, alamat Perum Korpri Blok D5 Nomor 14 Sukarame, Bandar Lampung, HP 082176358466, e-mail fitriaputri.fp@gmail.com

### Pendahuluan

Malaria merupakan salah satu masalah kesehatan masyarakat dengan angka morbiditas dan mortalitas yang tinggi di berbagai negara berkembang seluruh dunia. Malaria biasanya ditularkan melalui gigitan nyamuk anopheles betina yang terinfeksi, meskipun penularan melalui darah (transfusi darah atau produk darah, transplantasi, berbagi jarum di antara pecandu narkoba intravena, penularan nosokomial yang tidak disengaja) atau penularan kongenital juga

dapat terjadi. *Plasmodium falciparum* merupakan penyebab paling umum malaria di Indonesia dengan perkiraan 12 juta (6-21 juta) kasus klinis kasus *Plasmodium falciparum* setiap tahun<sup>1-3</sup>.

Berdasarkan data tahun 2017, terdapat 266 kabupaten atau kota (52,0%) di antara 514 kabupaten atau kota yang telah dinyatakan bebas dari malaria. Namun, masih terdapat 39 kabupaten atau kota yang termasuk ke dalam kategori penularan malaria yang cukup tinggi,

terutama yang berada di kawasan Indonesia timur, seperti Papua, Papua Barat, dan NTT<sup>4</sup>. Hasil Riskesdas tahun 2010 menunjukkan prevalensi malaria di Indonesia sebesar 0,6% dimana spesies plasmodium yang paling sering ditemukan adalah *Plasmodium falciparum* (86,4%), sedangkan sebagian lainnya adalah *Plasmodium vivax* dan campuran antara *Plasmodium falciparum* dan *Plasmodium Vivax*. Berdasarkan data tahun 2015, dilaporkan bahwa sekitar 75% kasus malaria yang terjadi di dunia diakibatkan oleh *Plasmodium falciparum*<sup>5</sup>.

Komplikasi malaria paling sering disebabkan oleh *Plasmodium falciparum* dan *Plasmodium vivax*, dengan *Plasmodium falciparum* lebih virulen dibandingkan dengan *Plasmodium Vivax*. Diketahui bahwa terdapat sekitar 1-3 juta kematian per tahun yang diakibatkan oleh infeksi malaria falciparum, terutama pada anak-anak dan wanita hamil, disebabkan oleh malaria berat<sup>5-8</sup>.

Pada pasien anak-anak dan orang dewasa dengan Malaria falciparum tanpa komplikasi (kecuali wanita hamil pada trimester pertama) terapi yang direkomendasikan adalah pengobatan dengan ACT (Artemisinin-based Combination Therapy). ACT adalah kombinasi dari turunan artemisinin yang bekerja cepat dengan obat kombinasi yang bekerja lebih lama (lebih lambat dieliminasi). Komponen artemisinin dengan cepat membersihkan parasit dari darah (mengurangi jumlah parasit dengan faktor kira-kira 10.000 dalam setiap siklus aseksual 48 jam) dan juga aktif melawan tahapan seksual gametosit yang memediasi penularan selanjutnya ke nyamuk. Obat kombinasi yang bekerja lebih lama membersihkan parasit yang tersisa dan memberikan perlindungan terhadap perkembangan resistensi terhadap turunan artemisinin. Obat kombinasi dengan waktu paruh eliminasi yang lebih lama juga memberikan periode profilaksis pasca pengobatan. Regimen ACT harus diberikan selama 3 hari bersama dengan pemberian derivat artemisinin.<sup>8,9</sup>

Meskipun di Indonesia belum dilaporkan adanya kasus resistensi malaria terhadap ACT, resistensi terhadap ACT hingga saat ini sudah ditemukan di beberapa Asia Tenggara seperti

di Kamboja, Thailand, dan Myanmar. Berdasarkan penelitian sebelumnya kemungkinan adanya resistensi ACT di beberapa daerah di Indonesia seperti Flores perlu menjadi pertimbangan terkait kepatuhan minum obat yang tidak terpantau dan tidak adanya interaksi obat selama pemberian ACT<sup>9,10</sup>.

**Tabel 1.** Pilihan kombinasi pengobatan malaria dengan ACT<sup>9</sup>

Pilihan kombinasi pengobatan malaria dengan ACT
artemeter + lumefantrine
artesunat + amodiaquine
artesunat + mefloquine
dihydroartemisinin + piperaquine
artesunat + sulfadoksin – pirimetamin (SP)

Dengan tingginya kemungkinan terjadinya resistensi terhadap berbagai pilihan terapi malaria, maka penelitian mengenai pengobatan malaria terus berkembang, terutama pada malaria falciparum. Pada penelitian sebelumnya cinamomum verum atau kayu manis merupakan salah tanaman yang dapat dijadikan terapi adjuvan untuk malaria falciparum karena mengandung senyawa Cinnamaldehyde yang diketahui memiliki sifat antiparasit<sup>11</sup>.

## Isi

Malaria adalah salah satu penyakit menular yang dapat akibatkan oleh infeksi parasit Plasmodium dan disebarkan ke manusia melalui gigitan nyamuk Anopheles betina yang telah terinfeksi<sup>12-14</sup>. Malaria pada manusia disebabkan oleh empat jenis spesies Plasmodium yang berbeda yaitu, *Plasmodium falciparum*, *Plasmodium malariae*, *Plasmodium ovale* dan *Plasmodium vivax*. Manusia juga dapat terinfeksi spesies Plasmodium yang menginfeksi hewan, seperti *Plasmodium knowlesi*.<sup>3,10</sup>

Gejala malaria yang pertama, terjadi umum pada semua jenis malaria yang berbeda, tidak spesifik dan menyerupai sindrom seperti flu. Meskipun demam merupakan ciri utama, temuan klinis pada malaria sangat beragam dan dapat berkisar pada tingkat keparahan dari ringan hingga komplikasi yang menyebabkan

kematian, terutama pada malaria falciparum. Karena perkembangan komplikasi ini bisa terjadi secara cepat, setiap pasien malaria harus dinilai dan diobati dengan cepat dan tepat, dan pengamatan sering diperlukan untuk mencari tanda-tanda awal komplikasi sistemik<sup>2</sup>.

Malaria berat merupakan penyakit yang mengancam jiwa tetapi dapat diobati. Temuan klinis pada malaria (demam, malaise, sakit kepala, mialgia, penyakit kuning, dan kadang-kadang gejala gastrointestinal berupa mual,

muntah, dan diare) dapat menyerupai penyakit lain seperti influenza (terutama selama musim wabah flu), demam berdarah, gastroenteritis, demam tifoid, hepatitis virus, dan ensefalitis sehingga dapat menyebabkan kesalahan diagnosis. Diagnosis ditegakkan dengan melakukan pemeriksaan mikroskopis sediaan apusan darah tepi. Diagnosis yang dilakukan dengan cepat dan perawatan yang tepat dinilai penting untuk mencegah tingginya angka morbiditas dan hasil yang buruk.<sup>2</sup>

**Tabel 2.** Jenis-jenis Malaria<sup>15</sup>

Jenis Malaria	Penyebab	Gejala
Malaria Falsiparum	<i>Plasmodium falciparum</i>	Demam biasanya timbul secara intermiten dan dapat berkelanjutan.
Malaria Vivax	<i>Plasmodium vivax</i>	Demam biasanya timbul berulang dengan interval bebas demam selama 2 hari.
Malaria Ovale	<i>Plasmodium ovale</i>	Demam seperti malaria vivax, dengan manifestasi klinis ringan.
Malaria Malariae	<i>Plasmodium malariae</i>	Demam biasanya timbul berulang dengan interval bebas demam yang berlangsung selama 3 hari.
Malaria Knowlesi	<i>Plasmodium knowlesi</i>	Gejala demam biasanya menyerupai malaria falsiparum.

Bentuk paling berat dari malaria diakibatkan oleh *Plasmodium falciparum*, dengan manifestasi klinis berupa trias demam yang disertai dengan sakit kepala dan menggigil, serta dapat timbul gejala kelemahan dan nyeri otot, batuk, disertai muntah, sakit perut dan diare. Gejala penyerta lain dapat berhubungan dengan kegagalan organ, seperti edema paru, gagal ginjal akut, kejang umum, kolaps sirkulasi, diikuti dengan koma hingga kematian. Gejala awal dapat bersifat ringan hingga mungkin sulit untuk dikenali karena malaria<sup>10</sup>.

Kemungkinan terjangkit malaria falciparum perlu dipertimbangkan pada semua kasus dengan gejala demam yang tidak diketahui kapan demam mulai terjadi pada 7 hari dari setelah kemungkinan pajanan pertama dan 3 hari setelah kemungkinan pajanan terakhir malaria. Setiap pasien atau individu yang mengalami demam dengan interval ini harus dengan segera mendapatkan diagnosis serta pengobatan yang efektif, dan

memberitahukan kepada tenaga medis mengenai kemungkinan pajanan terhadap infeksi malaria. Malaria falciparum dapat berakibat buruk jika pengobatan ditunda atau tidak segera diobati dalam 24 jam setelah muncul gejala. Pada wanita hamil, anak-anak, orang dengan immunosupresi dan pasien lanjut usia berisiko lebih tinggi untuk terjangkit malaria. Infeksi *Plasmodium falciparum* pada ibu hamil dapat meningkatkan risiko kematian maternal, keguguran, bayi lahir mati serta kematian neonatal, oleh karena penting untuk dilakukan pengobatan segera untuk mencegah hasil akhir yang buruk<sup>10</sup>.

Pengobatan pada malaria falsiparum lini pertama menggunakan ACT yang dikombinasikan primakuin, dengan dosis ACT pada malaria falsiparum serupa dengan dosis ACT pada malaria vivax, dimana Primakuin pada malaria falsiparum cukup diberikan pada hari pertama dengan dosis 0,25 mg/kgBB, sedangkan pada malaria vivaks diberikan dalam 14 hari dengan dosis 0,25 mg /kgBB. Primakuin

dikontraindikasikan pada bayi usia kurang dari 6 bulan<sup>15</sup>. Kemudian, pengobatan pada lini kedua *Malaria falciparum* dapat diberikan jika pengobatan pada lini pertama tidak adekuat, dimana ditandai dengan gejala klinis tidak mengalamiperburukan namun parasit aseksual tidak berkurang jumlahnya (persisten) atau timbul kembali (rekrudesensi). Pengobatan yang diberikan pada lini kedua antara lain kombinasi antara kina dan doksisisiklin atau tetrasiklin dan primakuin<sup>16</sup>.

Tanaman Kayu Manis (*Cinnamomum verum*)

*Cinnamomun verum* yang dikenal juga dengan *true cinnamon*, merupakan pohon ukuran sedang dengan tinggi mencapai 6-8 m dan berdaun lebat, pertama kali dibawa ke Indonesia pada tahun 1825 oleh bangsa Belanda<sup>17</sup>.



**Gambar 1.** Daun *Cinnamomum verum*<sup>17</sup>

Kayu manis ceylon banyak dimanfaatkan sebagai rempah, flavor pada makanan dan minuman dan untuk obat-obatan, bakterisidal terhadap bakteri gram positif seperti *Staphylococcus aureus*, *Bacillus cereus*, *B. thuringensis* dan *B. Subtilis*, fungisidal terhadap jamur *Colletotrichum musae*, *Lasiodiplodia theobromae* dan *Fusarium proliferatum*, *Phytophthora capsici*, *Sclerotium rolfsii* dan *Fusarium oxysporum*, serta insektisidal yang efektif untuk nyamuk *Anopheles*, *Culex* dan *Aedes aegypti*, hama *Aphis* pada tanaman kausena. Ekstrak kayumanis ceylon juga memiliki aktifitas sebagai antioksidan<sup>18-20</sup>

**Tabel 3.** Taksonomi *Cinnamomum verum*<sup>21</sup>

<b>Taksonomi <i>Cinnamomum verum</i></b>	
<b>Kingdom</b>	Plantae
<b>Divisi</b>	Tracheophyta
<b>Kelas</b>	Magnoliopsida
<b>Ordo</b>	Laurales

<b>Famili</b>	Lauraceae
<b>Genus</b>	<i>Cinnamomum</i>
<b>Spesies</b>	<i>Cinnamomum verum</i>

Kulit kayu dari berbagai spesies kayu manis (*Cinnamomum verum*) merupakan salah satu rempah-rempah terpenting dan populer yang digunakan di seluruh dunia tidak hanya untuk memasak tetapi juga untuk pengobatan tradisional dan modern. Secara keseluruhan, sekitar 250 spesies telah diidentifikasi di antara genus kayu manis, dengan pohon-pohon yang tersebar di seluruh dunia<sup>22</sup>.



**Gambar 2.** Kulit kayu, bubuk dan bunga kering dari tanaman *Cinnamomum verum*<sup>22</sup>

*Cinnamomun verum* memiliki peran penting sebagai bumbu, tetapi kandungan esensial yang terdapat pada *Cinnamomun verum* juga memiliki peran penting lainnya, termasuk antimikroba, antifungal, antioksidan, dan antidiabetes. *Cinnamomun verum* juga dapat digunakan sebagai anti-inflamasi, antitermitic, nematicidal, larvasida nyamuk, insektisida, antimikotik, dan agen antikanker. Salah satu unsur utama yang kandungan ekstrak dari *Cinnamomun verum* yaitu (E)-cinnamaldehyde yang berperan dalam berbagai mekanisme fungsi tersebut<sup>23</sup>.

Mekanisme Anti-Parasit pada *Cinnamomun verum* sebagai terapi *Malaria Falciparum*

*Cinnamomun verum* mengandung senyawa cinnamaldehyde yang diketahui memiliki sifat antiparasit<sup>11</sup>. Senyawa cinnamaldehyde pada *Cinnamomun verum* memiliki efek antiparasit yang dapat melakukan penghambatan potensi denaturasi asam amino, penghambatan pembentukan  $\beta$ -hematin dan penghambatan aktivitas enzim reduktase pada *Plasmodium falciparum* enoyl-ACP reduktase. Keempat hal tersebut memiliki

peran penting dalam patogenesis malaria *falciparum*<sup>1,24</sup>.

Kandungan cinnamaldehyde pada *Cinnamomum verum* mampu mengubah metabolisme beberapa senyawa yang berperan penting dalam siklus hidup *Plasmodium falciparum*. Metabolisme senyawa yang diubah antara lain asam suksinat, glutathione, asam L-aspartat, beta-alanin, dan 2-metilbutiril-glisin. Jalur alanin, aspartam, dan glutamat yang merupakan salah satu siklus asam amino adalah jalur yang pertama kali terpengaruh. Asam L-aspartat dan suksinat merupakan metabolit yang berperan di dalamnya. Pada penelitian sebelumnya diketahui bahwa parasit memiliki kemampuan untuk memperbaiki karbon dioksida dan akan mensintesis alanin, aspartam, dan glutamat yang kemudian asam amino ini digunakan untuk keberlangsungan hidup plasmodium. Dalam hal ini, *Cinnamomum verum* dapat mempengaruhi biosintesis asam amino parasit yang penting untuk kelangsungan hidupnya sehingga dapat menghambat siklus hidup parasit<sup>10,25</sup>.

Jalur terpenting kedua yang terpengaruh adalah biosintesis pantotenat dan koenzim yang terkait langsung dengan siklus asam trikarboksilat (TCA). Pantothenate merupakan prekursor dari kofaktor koenzim A (CoA). Pada penelitian sebelumnya diketahui bahwa eritrosit manusia yang terinfeksi menunjukkan biosintesis koenzim A yang lebih tinggi daripada yang tidak terinfeksi. Hal ini penting untuk pertumbuhan tahap intraerythrocytic malaria pada manusia. Erythrocytes manusia mampu melakukan sintesis lengkap pantothenate dan CoA. Ekstrak *Cinnamomum verum* mempengaruhi siklus ini yang sangat penting dalam TCA dan membutuhkan pengangkutan karbon dalam sel dan masuknya piruvat ke siklus asam tricarboxylic (TCA). Sedangkan, diperkirakan bahwa siklus eritrositer *Plasmodium falciparum* pada tahap aseksual dan seksual menggunakan siklus TCA konvensional untuk mengkatabolisme glukosa dan glutamin, sehingga hal ini juga dapat menghambat siklus hidup parasit<sup>24</sup>.

Siklus penting berikutnya yang akan terpengaruh adalah biosintesis lisin yang telah dilaporkan dalam parasit *Plasmodium falciparum*. Lisin umumnya terlibat dalam

modifikasi post-translasi dan juga terlibat dalam beragam fungsi seluler. Protein asetat lisin didistribusikan dalam nukleus, sitoplasma, mitokondria, dan apikoplast. Pada penelitian sebelumnya mengatakan bahwa metilasi lisin histone, yang diatur oleh metiltransferase dan demetilase, memiliki peran penting dalam struktur kromatin dan ekspresi gen dalam berbagai organisme eukariotik. Superfamili protein domain-SET methyltransferase mencakup semua kecuali satu dari protein yang diketahui memetilasi histones pada lisin. Metilasi histone penting dalam pengaturan kromatin dan ekspresi gen. Analisis bioinformatik telah menunjukkan bahwa sembilan gen yang mengandung domain-SET ditemukan dalam parasit malaria *Plasmodium falciparum* dan spesies sejenis. Sebagian besar gen domain-SET dan tanda histone methyllysine menunjukkan perubahan dinamis selama siklus eritrositik aseksual parasit, yang menunjukkan bahwa hal tersebut merupakan mekanisme epigenetik penting dari regulasi gen pada parasit malaria dan kandungan cinnamaldehyde pada *Cinnamomum verum* diketahui dapat mempengaruhi siklus tersebut<sup>25,26</sup>.

Metabolisme glutathione adalah siklus terakhir dan terpenting yang menunjukkan perubahan metabolisme *Plasmodium falciparum* akibat *Cinnamomum verum*. Dilaporkan bahwa *Plasmodium falciparum* menggunakan sistem thioredoxin dan glutathione yang kompleks berdasarkan pada thioredoxin reductase/thioredoxin dan glutathione reductase/glutathione. *Plasmodium falciparum* thioredoxin reductase mengurangi thioredoxin dan sejumlah senyawa dengan berat molekul rendah, sedangkan glutathione reductase sangat spesifik untuk substrat glutathione disulfide. Sejak *Plasmodium* spp. kekurangan katalase dan glutathione peroksidase klasik, keseimbangan redoksnya bergantung pada seperangkat kompleks lima peroksiredoksin yang berbeda-beda yang terletak di sitosol, apikoplast, mitokondria, dan nukleus dengan preferensi substrat yang tumpang tindih sebagian. Selain itu, *Plasmodium falciparum* menggunakan satu set senyawa yang termasuk dalam superfamili thioredoxin seperti tiga thioredoxins, dua

protein seperti thioredoxin, sebuah dithiol dan tiga monocysteine glutaredoxins, serta satu plasmoredoxin redoks yang aktif dengan fungsi yang sebagian besar berlebihan. Dari penjelasan tersebut, terlihat bahwa metabolisme glutathione terganggu oleh ekstrak Ekstrak *Cinnamomum verum*<sup>24,26</sup>.

### Ringkasan

Malaria adalah penyakit yang disebabkan oleh infeksi *Plasmodium* dan ditularkan melalui gigitan nyamuk *Anopheles betina*. Prevalensi malaria di Indonesia masih cukup tinggi. Berbagai terapi telah dikembangkan oleh peneliti namun kurangnya pengawasan kepatuhan minum obat pasien dapat menimbulkan terjadinya resistensi obat. *Cinnamomum verum* atau kayu manis diketahui mengandung senyawa Cinnamaldehyde yang memiliki efek antiparasit dengan melakukan penghambatan potensi denaturasi asam amino, menghambat pembentukan  $\beta$ -hematin dan aktivitas enzim reduktase pada *Plasmodium falciparum* enoyl-ACP reduktase, dimana diketahui bahwa keempat hal tersebut memiliki peran penting dalam patogenesis malaria *falciparum*.

### Simpulan

Ekstrak kayu manis dapat digunakan sebagai terapi adjuvan pada malaria *falciparum*.

### Daftar Pustaka

1. Attieh H, Abulafi SA, Jaber S, Abouremeleh QM. Cinnamon bark water-infusion as an in-vitro inhibitor of  $\beta$ -hematin formation. *J Med Plants Res*. 2015;9(38): 998–1005.
2. Bartoloni A, Zammarchi L. Clinical aspects of uncomplicated and severe malaria. *Mediterr J Hematol Infect Dis*. 2012;4(1).
3. Elyazar IRF, Gething PW, Patil AP, Rogayah H, Kusriastuti R, Wismarini DM, et al. *Plasmodium falciparum* malaria endemicity in Indonesia in 2010. *PLoS One*. 2011;6(6):1–13.
4. Mawson AR. The pathogenesis of malaria : a new perspective. *Journal of Malaria*. 2013;1(1):29-34.
5. Center of Disease Control. CDC's Malaria Program. *Cent Glob Heal Div Parasit Dis Malar*. United States: Center of Disease Control; 2015.
6. Anberber S, Tessema T, Yimer A. Severe malaria in the under-fives - Clinical features, management and outcome in a district hospital. *Ethiop Med J*. 2003;41(4):301–10.
7. Pusat Data dan Informasi, Direktorat. *Epidemiologi Malaria di Indonesia*. Jakarta: Pengendalian Penyakit Bersumber Binatang; 2011.
8. Hakim L. Malaria : Epidemiologi dan Diagnosis. *Aspirator*. 2011;3(2):107–16.
9. Rehman AM, Coleman M, Schwabe C, Baltazar G, Matias A, Gomes IR, et al. How much does malaria vector control quality matter: The epidemiological impact of holed nets and inadequate indoor residual spraying. *PLoS One*. 2011;6(4).
10. World Health Organization. *Safety of 8-aminoquinoline antimalarial medicines*. Geneva: World Health Organization; 2014.
11. Priantono D, Purnama A, Nelwan EJ. Tantangan dalam Tata Laksana Malaria Berat di Rumah Sakit Daerah Terpencil di Indonesia Challenges in Providing Treatment of Severe Malaria Case in a District Hospital of Remote Area in Indonesia. *J Penyakit Dalam Indones*. 2016;3(1):41–4.
12. World Health Organization. *Malaria. Int Travel Heal*. Geneva: World Health Organization; 2016.
13. A. H. Cahyana, W. Wibowo, A. Pratama, and B. Ardiansah. Synthesis, characterization and anti-oxidative properties of propolis-like compound prepared from prenylation of Indonesia's cinnamon (*Cinnamomum Burmannii*) essential oil using  $-Al_2O_3/NaOH/Na$ . *J Chem Pharm Res*. 2015;7(1):715–9.
14. Talapko J, Škrlec I, Alebić T, Jukić M, Včev A. Malaria: The past and the present. *Microorganisms*. 2019;7(6).
15. Kementerian Kesehatan Republik Indonesia. *Profil Kesehatan Indonesia. Vol. 70*. Jakarta: Kementerian Kesehatan Republik Indonesia; 2016. 1780–1790 p.
16. Kementerian Kesehatan Republik Indonesia. *Pedoman Penatalaksanaan Kasus Malaria di Indonesia*. Jakarta:

- Direktorat Jenderal Pengendalian Penyakit dan Penyehatan Lingkungan; 2017.
17. Suryani E, Purwiyanti S, Blume C, Nees C, Blume. The Growth , Productivity and Quality of Fifteen Accessions of Ceylon Cinnamon at Medium Elevation of Solok , West Sumatera. 2017;28(2):105–12.
  18. Joshi, B., Lekhak, S. & Sharma A. Antibacterial Property Of Different Medicinal Plants: Ocimum sanctum, Cinnamomum zeylanicum, Xanthoxylum armatum and Origanum majorana. Kathamandu Univ J Sci Eng. 2009;(1):11-12.
  19. Ranasinghe, P., Pigera, S., Premakumara, G., Galappaththy, P., Constantine, G. & Katulanda P. BMC Medicinal Properties of True Cinnamon (Cinnamomum zeylanicum): a. Systematic Review. Complementary and Alternative Medicine. BMJ. 2013;3(1):18-21.
  20. Departemen Pertanian Direktorat Jendral Perkebunan. Pedoman Teknis Budidaya Kayumanis. Jakarta: Departemen Pertanian Direktorat Jendral Perkebunan; 2008.
  21. Interagency Taxonomic Information System. Cinnamomum verum. 2020.
  22. Rao PV, Gan SH. Cinnamon: A multifaceted medicinal plant. Evidence-based Complement Altern Med. 2014;1(1):1-5.
  23. Asadollahi A, Khoobdel M, Ramazani AZ, Azarmi S. Effectiveness of plant - based repellents against different Anopheles species : a systematic review. Malar J [Internet]. 2019;1–20.
  24. René E, Nkanwen S, Awouafack MD, Jules J, Bankeu K, Wabo HK, et al. Constituents From the Stem Bark of Cinnamomum zeylanicum Welw . ( Lauraceae ) and Their Inhibitory Activity Toward *Plasmodium falciparum* Enoyl-ACP Reductase Enzyme. 2013;4:296–301.
  25. Parvazi S, Sadeghi S, Azadi M, Mohammadi M, Arjmand M, Vahabi F, et al. The Effect of Aqueous Extract of Cinnamon on the Metabolome of *Plasmodium falciparum* Using <sup>1</sup>H NMR Spectroscopy. 2016; 37-41.
  26. Arias V, Arias CAV, Castro LE, Obando JG, Sáenz FE. Diverse origin of *Plasmodium falciparum* in northwest Ecuador. Malar J [Internet]. 2019;1–11.