Jurnal Ilmiah Ibnu Sina, 11(2), Oktober 2026, 365-376
p-ISSN: 2502-647X; e-ISSN: 2503-1902

EVALUASI PREKLINIS KOMBINASI ARTEMISIN-RESVERATROL DALAM PENGOBATAN MALARIA SEREBRAL: STUDI PADA MENCIT YANG TERINFEKSI *Plasmodium berghei*

Laura Suherman[1], Faizal Hermanto[2]*, Sri Wahyuningsih[2], Fahmy Ahsanul Haq[2]

[1]Program Magister Farmasi, Fakultas Farmasi, Universitas Jenderal Achmad, Yani, Cimahi, Jawa Barat, Indonesia.

[2]Fakultas Farmasi, Universitas Jenderal Achmad, Yani, Cimahi, Jawa Barat, Indonesia.

*Email: faizal.hermanto@lecture.unjani.ac.id

Artikel diterima: 2025-09-09; Disetujui: 2026-09-07
DOI: https://doi.org/10.36387/jiis.v11i2.2762

ABSTRAK

Malaria serebral merupakan komplikasi berat dari infeksi *Plasmodium falciparum* yang dapat menyebabkan kerusakan serius pada sistem saraf pusat. Terapi artemisinin berbasis kombinasi telah menjadi standar pengobatan, namun resistensi terhadap artemisinin mengurangi efektivitasnya. Penelitian ini bertujuan untuk mengevaluasi efek kombinasi artemisin dan resveratrol dalam mengatasi malaria serebral pada mencit yang terinfeksi *Plasmodium berghei*. Metode yang digunakan adalah desain eksperimen *in vivo* dengan kelompok kontrol negatif dan positif, serta perlakuan artemisin, resveratrol, dan kombinasi keduanya dalam rasio 1:3, 1:1, dan 3:1. Hasil penelitian menunjukkan bahwa tingkat penurunan parasitemia pada seluruh kelompok kombinasi secara statistik setara dengan artemisin tunggal (P>0,05), mengindikasikan adanya efek penurunan dosis (*dose-sparing effect*), dengan rasio 3:1 memberikan rerata terendah (0,76%±0,64%). Namun, kombinasi rasio 3:1 secara signifikan (P<0,05) unggul dalam memperbaiki skor neurologis ECM, menurunkan edema otak, serta melindungi integritas sawar darah otak (BBB) dibandingkan kelompok perlakuan lainnya. kombinasi artemisin-resveratrol pada rasio 3:1 dapat menjadi alternatif strategi terapi ganda dalam mengurangi komplikasi neurologis malaria serebral

Kata kunci: artemisin, resveratrol, malaria serebral, sawar darah otak, kombinasi terapi.

ABSTRACT

Cerebral malaria is a severe complication of Plasmodium falciparum infection that can cause serious damage to the central nervous system. Artemisinin-based combination therapy has become the standard treatment; however, artemisinin resistance reduces its effectiveness. This study aims to evaluate the effects of a combination of artemisinin and resveratrol on cerebral malaria in Plasmodium berghei-infected mice. The method used was an in vivo experimental design with negative and positive control groups, as well as treatments with artemisine, resveratrol, and their combination at ratios of 1:3, 1:1, and 3:1. The results showed

that the rate of parasitemia reduction across all combination groups was statistically equivalent to artemisine monotherapy ($P>0.05$), indicating a dose-sparing effect, with the 3:1 ratio providing the lowest average ($0.76\% \pm 0.64\%$). However, the 3:1 combination ratio was significantly superior ($P<0.05$) in improving ECM neurological scores, reducing brain edema, and protecting blood-brain barrier (BBB) integrity compared to the other treatment groups. Therefore, the artemisine-resveratrol combination at a 3:1 ratio could serve as an alternative dual-therapy strategy to mitigate the neurological complications of cerebral malaria

Keywords: *artemisine, resveratrol, cerebral malaria, blood-brain barrier, combination therapy.*

PENDAHULUAN

Malaria masih menjadi salah satu masalah kesehatan global yang signifikan, terutama di wilayah endemis seperti Indonesia. Infeksi *Plasmodium falciparum* dapat berkembang menjadi malaria serebral, bentuk paling berat yang ditandai dengan gangguan neurologis berupa kejang, koma, hingga kematian dalam waktu singkat bila tidak ditangani segera. Patofisiologi malaria serebral sangat kompleks, di mana sekuestrasi eritrosit terinfeksi dalam mikrovaskulatur otak memicu hipoperfusi, inflamasi, dan disfungsi sawar darah otak (*blood-brain barrier*, BBB). Aktivasi mediator inflamasi meningkatkan permeabilitas BBB sehingga terjadi kerusakan jaringan otak. Oleh karena itu, strategi terapi yang tidak hanya menekan parasit, tetapi juga mengendalikan inflamasi dan menjaga integritas BBB menjadi sangat penting (Albrecht-Schgoer *et al*., 2022; Postels & Katangwe-Chirwa, 2025; Song *et al*., 2022).

Terapi kombinasi berbasis artemisinin (*artemisinin-based combination therapies*/ACT) telah menjadi standar pengobatan malaria, termasuk malaria serebral. Namun, resistensi artemisinin yang telah dilaporkan di berbagai wilayah mengurangi efektivitas pengobatan dan menimbulkan tantangan serius (Kokori *et al*., 2024; Ward *et al*., 2022). Kondisi ini mendorong perlunya pendekatan adjuvan yang mampu memperkuat terapi standar sekaligus menurunkan risiko komplikasi (Zou *et al*., 2020).

Dalam konteks tersebut, resveratrol sebagai polifenol alami mulai banyak mendapat perhatian. Berbagai studi pra-klinik menunjukkan bahwa resveratrol memiliki aktivitas antioksidan, antiinflamasi, dan antiplasmodium (Colica *et al*., 2018; Galiniak, 2019; Salehi *et al*., 2018). Penelitian sebelumnya melaporkan bahwa resveratrol mampu menurunkan keparahan malaria serebral melalui mekanisme penghambatan jalur inflamasi yang berhubungan dengan peningkatan permeabilitas BBB (Hermanto, Sari Dewi,

et al., 2023). Selain itu, resveratrol terbukti mengurangi komplikasi hematologi berupa anemia dan trombositopenia pada model hewan yang terinfeksi *Plasmodium berghei* (Hermanto, Refiani, *et al*., 2023), serta menunjukkan aktivitas antiplasmodium langsung dengan menghambat pembentukan β-hematin, memodulasi jalur permeabilitas baru, dan meningkatkan kapasitas antioksidan tubuh (Haq *et al*., 2024; Hermanto *et al*., 2022, 2024). Dengan demikian, bukti eksperimental terdahulu telah menegaskan potensi resveratrol baik dalam aspek proteksi jaringan maupun sebagai agen antimalaria.

Namun demikian, sebagian besar penelitian sebelumnya masih berfokus pada resveratrol sebagai agen tunggal, sedangkan kajian kombinasi resveratrol dengan artemisinin masih sangat terbatas. Pendekatan kombinasi ini berpotensi menghasilkan efek sinergis dalam menekan pertumbuhan parasit sekaligus mengurangi kerusakan jaringan akibat proses inflamasi (Chou, 2010a; Schmidt *et al*., 2018). Kebaruan dari penelitian ini terletak pada evaluasi terhadap variasi rasio dosis kombinasi artemisin-resveratrol (1:3, 1:1, dan 3:1) secara *in vivo*. Berbeda dengan studi terdahulu, penelitian ini secara spesifik tidak hanya mengukur penurunan parasitemia, melainkan juga membuktikan efikasi sinergisnya dalam memperbaiki skor neurologis ECM, indeks organ otak, serta perlindungan langsung terhadap integritas sawar darah otak (BBB) menggunakan metode *Evans Blue*. Dengan demikian, penelitian ini memberikan landasan baru mengenai proporsi dosis optimal untuk strategi terapi adjuvan pada kasus malaria serebral.

Berdasarkan tujuan tersebut, kombinasi artemisin-resveratrol diharapkan memberikan efek sinergis yang lebih signifikan dalam menurunkan parasitemia, memperbaiki skor neurologis, dan mencegah edema otak dibandingkan monoterapi.

METODE PENELITIAN

Penelitian ini menggunakan rancangan eksperimental *in vivo*, yang dilaksanakan di Laboratorium Farmakologi Fakultas Farmasi Universitas Jenderal Achmad Yani, Cimahi, pada bulan Mei 2025.

Alat dan bahan

Alat yang digunakan dalam penelitian ini adalah mikroskop (Olympus BX53) dan Spektrofotometer UV-Vis (Shimadzu UV-1800 Pharmaspec). Resveratrol didapatkan dari Chengdu Biopurify, China. Artemisin, pewarna giemsa, pewarna *evans blue*, *dimethylformamide* diperoleh dari merck.

Subjek penelitian adalah mencit jantan strain *Swiss Webster* berumur 7–8

minggu dengan berat badan 20–30 gram. Penelitian ini telah mendapatkan persetujuan Etik Praklinik Fakultas Farmasi Universitas Jenderal Achmad Yani dengan nomer : 11033.04/KEP-UNJANI/IV/2025. Parasit yang digunakan dalam penelitian adalah *Plasmodium berghei* ANKA yang diperoleh dari Lembaga Biologi Molekular Eijkman dan dikultur ulang di Laboratorium malaria, Fakultas Farmasi, Universitas Jenderal Achmad Yani, Cimahi.

Alur penelitian

Penelitian diawali dengan pembuatan mencit donor yang diinfeksi *Plasmodium berghei* ANKA dan dipantau setiap hari hingga tingkat parasitemia mencapai sekitar 10%. Darah donor yang mengandung parasit kemudian diambil melalui ekor, diencerkan dengan PBS, dan digunakan untuk repasase pada hewan uji. Repasase dilakukan dengan menginfeksi mencit uji secara intraperitoneal menggunakan 0,2 mL suspensi eritrosit terinfeksi dengan kepadatan 10^6 parasit. Setelah itu, kondisi mencit dipantau setiap hari hingga skor neurologis *Experimental Cerebral Malaria* (ECM) mencapai ≥3 sebagai indikator perkembangan malaria serebral.

Hewan uji dibagi secara acak menjadi enam kelompok, masing-masing terdiri dari lima ekor. Prosedur rendomisasi dilakukan menggunakan rendomisasi sederhana. Kelompok perlakuan terdiri atas kontrol negatif (Na CMC 0,5%), kontrol positif artemisin tunggal, kontrol positif resveratrol tunggal, serta tiga kelompok kombinasi artemisin dan resveratrol dengan rasio dosis 1:3, 1:1, dan 3:1. Dosis tunggal masing-masing senyawa ditetapkan berdasarkan nilai ED_{50}, yaitu 10 mg/kg BB untuk artemisin dan 27,25 mg/kg BB untuk resveratrol. Penentuan proporsi dosis kombinasi didasarkan pada metode desain rasio tetap (*fixed-ratio design*) berbasis kontribusi fraksi nilai ED_{50} dari masing-masing agen tunggal, yang merupakan standar baku dalam evaluasi sinergisitas obat (Chou, 2010). Semua perlakuan diberikan secara oral selama empat hari berturut-turut.

Parameter penelitian yang diamati meliputi: tingkat parasitemia melalui apusan darah tipis yang diwarnai Giemsa; skor neurologis ECM, menggunakan sistem skoring Schmidt *et al*. (2018); indeks organ otak, dihitung dari rasio berat otak terhadap berat badan; serta integritas sawar darah otak (BBB), dianalisis dengan metode *Evans blue* sebagaimana dijelaskan Hermanto *et al*. (2023).

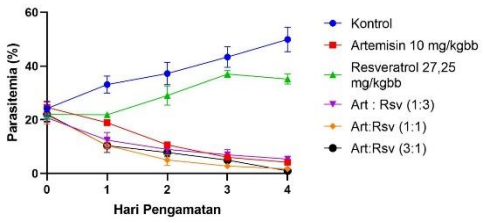
Data yang diperoleh dianalisis secara statistik menggunakan perangkat lunak GraphPad Prism versi 10. Parameter yang diamati secara serial seperti parasitemia dan skor ECM dianalisis

menggunakan uji One-Way ANOVA yang dilanjutkan dengan uji Posthoc Tukey, digunakan secara khusus pada data titik akhir (*endpoint analysis*) di hari ke-4 perlakuan. Seluruh uji statistik menggunakan tingkat kepercayaan 95% (P<0,05).

HASIL DAN PEMBAHASAN

Tingkat parasitemia

Persentase parasitemia merupakan parameter penting untuk menilai efektivitas terapi antimalaria karena menunjukkan tingkat infeksi dan keberhasilan penghambatan pertumbuhan *Plasmodium*. Rata-rata parasitemia dari hari pertama hingga hari ke empat ditampilkan pada Gambar 1, sedangkan hasil analisis statistik tingkat parasitemia pada hari ke-4 pada berbagai kelompok perlakuan ditampilkan pada Tabel 1.



Gambar 1. Perbandingan pengaruh artemisin, resveratrol, dan kombinasinya terhadap parasitemia pada mencit yang terinfeksi *Plasmodium berghei* Anka selama 4 hari pengamatan.

Tabel 1. Hasil analisis statistik rerata persentase parasitemia pada hari ke-4 perlakuan.

Kelompok	Dosis (mg/kg)	Rerata parasitemia (%) ± SD
Kontrol negatif (Na CMC 0,5%)	-	49,93±7,86
Artemisin	10	4,19±0,34[a,c]
Resveratrol	27,25	35,19±3,23[a]
Kombinasi 1:3	2,5:20,44	5,38±0,51[a,b,c]
Kombinasi 1:1	5:13,63	1,71±0,63[a,b,c]
Kombinasi 3:1	7,5:6,81	0,76±0,64[a,b,c]

Keterangan : data±SD, [a]= P<0,05 terhadap kontrol negatif, [b]= P<0,05 terhadap resveratrol, [c]=tidak adanya perbedaan yang bermakna (P > 0,05)

Kelompok kontrol negatif (Na CMC 0,5%), parasitemia meningkat progresif hingga mencapai nilai tertinggi dibandingkan kelompok perlakuan lain. Pemberian artemisin tunggal (10 mg/kgBB) menekan parasitemia secara signifikan dibandingkan kontrol negatif, sementara resveratrol tunggal juga menurunkan parasitemia, meskipun efeknya tidak sebesar artemisin. Berdasarkan hasil uji lanjut Tukey pada Tabel 1, tidak ditemukan adanya perbedaan bermakna (P > 0,05) antara artemisin tunggal dengan seluruh kelompok kombinasi, serta tidak ada perbedaan bermakna antar-kelompok kombinasi itu sendiri. Meskipun dari hasil kombinasi rasio 3:1 menunjukkan rata-rata persentase parasitemia paling rendah (0,76%± 0,64%), dalam menurunkan tingkat parasit setara dengan artemisin

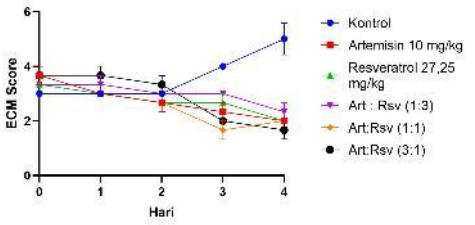
Tunggal. Temuan ini mengindikasikan adanya efek penurunan dosis yang menguntungkan secara farmakologis. Integrasi resveratrol sebagai adjuvan mampu mempertahankan efikasi antiparasit yang optimal setara dengan dosis penuh artemisin tunggal, meskipun dosis artemisin dalam kombinasi telah dikurangi (menjadi 7,5 mg/kg pada rasio 3:1).

Efektivitas kombinasi pada rasio 3:1 dapat dijelaskan karena dominasi artemisin yang memberikan efek antiplasmodium cepat melalui penghambatan metabolisme heme dan pembentukan radikal bebas toksik (Eastman & Fidock, 2009), sementara resveratrol dalam dosis lebih rendah tetap berkontribusi sebagai adjuvan melalui penghambatan β-hematin, modulasi jalur permeabilitas baru, serta aktivitas antioksidan yang menekan stres oksidatif dan inflamasi (Hermanto *et al*., 2022, 2024). Kedua mekanisme ini mendukung penurunan parasitemia yang lebih optimal dibandingkan kombinasi dengan rasio lain.

Hal ini konsisten dengan teori *drug synergy* (Zhang *et al*., 2016), dimana kombinasi dua senyawa dengan mekanisme berbeda mampu menghasilkan efek terapi yang lebih besar dibandingkan penggunaan tunggal. Dengan demikian, hasil pada Tabel 1 dan Gambar 1 menunjukkan bahwa kombinasi artemisin–resveratrol pada rasio 3:1 merupakan proporsi paling efektif untuk menekan pertumbuhan parasit.

Skor neurologis ECM

Experimental cerebral malaria (ECM) merupakan sistem penilaian klinis pada mencit yang digunakan untuk mengevaluasi tingkat keparahan malaria serebral. Skor ECM berkisar antara 0 hingga 5, di mana skor semakin tinggi menunjukkan gangguan neurologis yang lebih berat, mulai dari perubahan perilaku, ataksia, kelumpuhan, hingga koma dan (Keita Alassane *et al*., 2017; Schmidt *et al*., 2018). Dengan demikian, penurunan skor ECM mencerminkan efektivitas terapi dalam menekan progresivitas malaria serebral. Hasil pengamatan skor ECM pada masing-masing kelompok ditunjukkan pada Gambar 2.



Gambar 2. Perbandingan Skor ECM pada berbagai kelompok perlakuan selama 4 hari.

Pada kelompok kontrol negatif (Na CMC 0,5%), skor ECM meningkat tajam sejak hari ke-3 setelah infeksi, dan mencapai skor rata-rata tertinggi pada hari ke-4, yang menunjukkan perkembangan cepat menuju malaria serebral berat.

Sebaliknya, kelompok artemisin tunggal menunjukkan penurunan skor ECM yang signifikan dibandingkan kontrol, walaupun beberapa hewan masih mengalami gejala neurologis ringan hingga sedang. Resveratrol tunggal juga menurunkan skor ECM, tetapi tidak seefektif artemisin, sehingga perannya lebih terlihat sebagai protektif parsial.

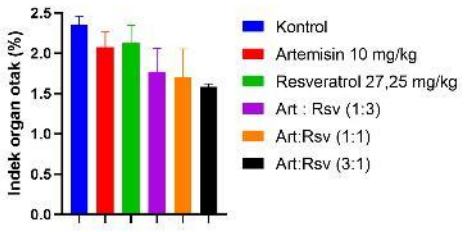
Menariknya, ketiga kombinasi artemisin–resveratrol (rasio 1:3, 1:1, dan 3:1) menunjukkan penurunan skor ECM yang lebih besar dibandingkan terapi tunggal. Kombinasi rasio 3:1 menghasilkan skor ECM terendah, menunjukkan bahwa dominasi artemisin dalam kombinasi lebih efektif menekan progresivitas gejala neurologis, sementara kontribusi resveratrol tetap penting sebagai adjuvan.

Efektivitas resveratrol dalam menurunkan skor ECM dapat dijelaskan oleh sifat antiinflamasi dan antioksidannya. Komorowska *et al*. (2024) melaporkan bahwa resveratrol menekan produksi sitokin proinflamasi (IL-1α, IL-6, IL-8) serta menghambat aktivasi NF-κB pada model *blood–brain barrier* (BBB), sehingga menjaga integritas BBB dan mengurangi neuroinflamasi. Sementara itu, Bartra *et al*. (2024) melaporkan bahwa resveratrol mengaktifkan mekanisme protektif antioksidan melalui peningkatan ekspresi SOD2, SIRT1, dan Nfe2l2, serta menekan inflammasome NLRP3. Mekanisme ini penting karena stres oksidatif dan inflamasi merupakan faktor utama dalam kerusakan neurologis, termasuk pada malaria serebral.

Dengan demikian, hasil penelitian ini yang menunjukkan perbaikan skor ECM pada kelompok resveratrol maupun kombinasi dengan artemisin selaras dengan penelitian terdahulu bahwa resveratrol tidak hanya bekerja sebagai modulator inflamasi, tetapi juga memperkuat sistem pertahanan antioksidan. Kombinasi keduanya memperlihatkan efek sinergis, di mana artemisin berfungsi sebagai agen antiplasmodium utama, sedangkan resveratrol menekan inflamasi dan stres oksidatif, sehingga memberikan perlindungan lebih baik terhadap jaringan saraf.

Indeks organ otak

Indeks organ otak dihitung dari rasio berat otak terhadap berat badan mencit, yang mencerminkan adanya edema serebral akibat peningkatan permeabilitas *blood–brain barrier* (BBB). Pada penelitian ini (Gambar 3), kelompok kontrol negatif (Na CMC 0,5%) menunjukkan peningkatan indeks otak paling tinggi, menandakan terjadinya edema berat akibat infeksi *Plasmodium berghei* ANKA tanpa terapi.



Gambar 3. Perbandingan indeks organ otak pada berbagai kelompok perlakuan.

Pemberian artemisin tunggal menurunkan indeks otak, sementara resveratrol tunggal juga menunjukkan efek protektif meskipun lebih kecil dibandingkan artemisin. Ketiga kombinasi artemisin–resveratrol menghasilkan penurunan indeks otak yang lebih baik dibandingkan pemberian tunggal, dengan kombinasi rasio 3:1 sebagai yang paling optimal, mendekati kondisi normal.

Temuan ini memperlihatkan bahwa selain menurunkan parasitemia, kombinasi artemisin–resveratrol juga mampu mencegah edema serebral. Efek protektif ini kemungkinan berasal dari sinergi antara artemisin sebagai antiplasmodium utama dan resveratrol sebagai adjuvan antiinflamasi serta antioksidan. Resveratrol diketahui menjaga integritas BBB dengan menekan produksi sitokin proinflamasi dan jalur NF-κB (Komorowska *et al*., 2024), serta meningkatkan mekanisme pertahanan sel melalui aktivasi SIRT1 dan Nfe2l2 (Bartra *et al*., 2024).

Evaluasi Integritas sawar darah otak

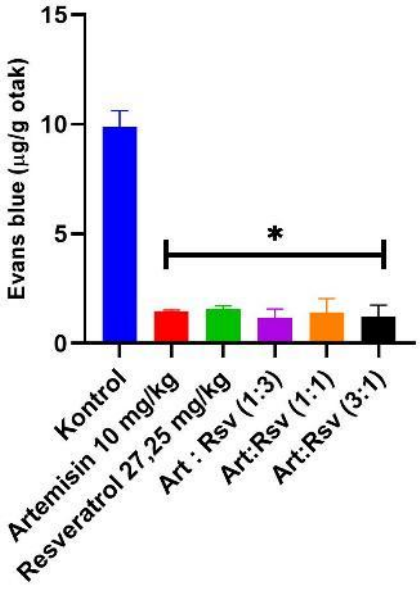
Malaria serebral merupakan salah satu komplikasi paling berat dari infeksi *Plasmodium falciparum*, yang dapat menyebabkan kerusakan serius pada sistem saraf pusat. Salah satu mekanisme yang berperan dalam perkembangan penyakit ini adalah gangguan pada sawar darah otak (*Blood-Brain Barrier*/BBB), yang berfungsi melindungi otak dari zat-zat berbahaya dan mikroorganisme yang ada dalam aliran darah.

Penelitian malaria serebral, menggunakan uji *Evans Blue* yang dapat memberikan gambaran yang jelas mengenai kerusakan yang terjadi pada BBB. Pewarna tersebut akan terdeteksi di dalam jaringan otak, menunjukkan adanya kebocoran pada sawar darah otak akibat infeksi.

Pewarna ini memiliki sifat spesifik dalam mengikat protein albumin yang terdapat dalam darah. Ketika BBB tetap utuh, Evans Blue tidak dapat menembus sawar darah otak dan tetap terkandung dalam sistem peredaran darah. Namun, ketika integritas BBB terganggu, Evans Blue dapat melewati sawar darah otak dan menumpuk di jaringan otak.

Hasil uji integritas sawar darah otak ditampilkan pada gambar 4. Berdasarkan grafik tersebut, pada kelompok kontrol negatif menunjukkan kadar *Evans blue* tertinggi, sedangkan pada kelompok Artemisin, Resveratrol, dan kombinasi

Artemisin-Resveratrol menunjukkan penurunan kadar Evans yang signifikan (P<0,05) bila dibandingkan dengan kelompok kontrol negatif.



Gambar 4. Hasil uji integritas sawar darah otak pada seluruh kelopok perlakuan. *=P<0,05 terhadap kontrol negatif.

Kelompok dengan rasio perbandingan 3:1 menunjukkan penurunan kadar *Evans blue* yang paling signifikan, yang mengindikasikan bahwa kombinasi ini memiliki potensi terbaik dalam melindungi integritas BBB. Kombinasi ini juga diikuti oleh kelompok dengan rasio perbandingan 1:1, yang menunjukkan penurunan kadar Evans blue yang cukup signifikan, meskipun tidak setinggi kelompok dengan rasio yang lebih dominan artemisin.

Kombinasi rasio 3:1 (artemisin: resveratrol) menunjukkan hasil terbaik dalam melindungi integritas sawar darah otak (BBB) pada mencit yang terinfeksi *Plasmodium berghei* ANKA, karena artemisin yang lebih dominan dalam rasio ini efektif menekan parasitemia dengan cepat, mengurangi beban parasit yang menyebabkan kerusakan pada BBB. Artemisin bekerja dengan menghasilkan radikal bebas yang merusak parasite (Zheng *et al*., 2024), sementara resveratrol bertindak sebagai agen antioksidan dan antiinflamasi yang melindungi sel endotel dan mengurangi peradangan di otak (Wang *et al*., 2022). Dengan memberikan artemisin dalam dosis yang lebih tinggi (3 bagian dari 4), infeksi parasit dapat lebih cepat ditekan, mengurangi kerusakan yang disebabkan oleh parasit pada BBB.

Resveratrol membantu mengurangi stres oksidatif dan peradangan akibat infeksi, yang berfungsi melindungi sel-sel endotel di BBB dari kerusakan lebih lanjut. Sinergi antara keduanya memastikan bahwa parasitemia ditekan secara efektif dan memperbaiki kondisi BBB.

Penelitian sebelumnya oleh Crowley *et al*. (2017) menunjukkan bahwa kombinasi artemisin dengan senyawa lain dapat meningkatkan integritas BBB pada model malaria serebral eksperimental. Meskipun tidak menggunakan resveratrol, studi ini mendukung bahwa terapi kombinasi dapat lebih efektif dibandingkan monoterapi artemisin dalam

melindungi BBB dan mengurangi peradangan. Selain itu, penelitian Liang *et al*. (2025) tentang kombinasi artemisin dengan senyawa lain untuk melindungi BBB pada model stroke eksperimental juga memberikan wawasan lebih lanjut tentang potensi sinergisitas kombinasi dalam meningkatkan perlindungan BBB. Berdasarkan bukti dari studi-studi ini, rasio 3:1 dipilih karena memberikan keseimbangan yang optimal antara efisiensi artemisin dalam menekan infeksi parasit dan sifat protektif resveratrol dalam melindungi otak, menjadikannya kombinasi yang lebih efektif untuk mengatasi malaria serebral.

Penelitian ini memiliki beberapa keterbatasan, antara lain ukuran sampel yang relatif kecil (n=5 per kelompok) dan parameter evaluasi otak yang belum mencakup pemeriksaan histopatologi serta biomarker neuroinflamasi spesifik. Selain itu, penggunaan model hewan mencit (*Plasmodium berghei* ANKA) tidak dapat sepenuhnya merepresentasikan kompleksitas klinis malaria serebral akibat *Plasmodium falciparum* pada manusia. Oleh karena itu, studi lanjutan yang lebih komprehensif masih diperlukan untuk mengonfirmasi potensi translasi klinis dari kombinasi terapi ini.

KESIMPULAN

Kombinasi artemisin dan resveratrol pada rasio 3:1 terbukti lebih efektif dalam mengurangi keparahan malaria serebral pada mencit yang terinfeksi *Plasmodium berghei* dibandingkan dengan terapi tunggal. Efek perlindungan ganda (*dual-action effect*) dari kedua senyawa ini tidak hanya menurunkan tingkat parasitemia dan memperbaiki skor neurologis, tetapi juga melindungi otak dari kerusakan lebih lanjut. Penelitian lebih lanjut diperlukan untuk mengkonfirmasi temuan ini pada model manusia dan mengeksplorasi potensi kombinasi ini dalam mengatasi resistensi terhadap artemisinin serta mengurangi efek samping pengobatan malaria.

UCAPAN TERIMA KASIH

Peneliti mengucapkan terimakasih yang sebesar besarnya kepada Kementrian Pendidikan Tinggi, Sain, dan Teknologi Republik Indonesia yang telah mendanai penelitian ini dalam hibah Penelitian Tesis Magister.

DAFTAR PUSTAKA

Albrecht-Schgoer, K., Lackner, P., Schmutzhard, E., & Baier, G. (2022). Cerebral Malaria: Current Clinical and Immunological Aspects. *Frontiers in Immunology*, *13*(April), 1–11. https://doi.org/10.3389/fimmu.2022.863568

Bartra, C., Yuan, Y., Vuraić, K., Valdés-Quiroz, H., Garcia-Baucells, P., Slevin, M., Pastorello, Y., Suñol, C., & Sanfeliu, C. (2024). Resveratrol

Activates Antioxidant Protective Mechanisms in Cellular Models of Alzheimer's Disease Inflammation. *Antioxidants 2024, Vol. 13, Page 177*, *13*(2), 177. https://doi.org/10.3390/ANTIOX13020177

Chou, T. C. (2010a). Drug combination studies and their synergy quantification using the chou-talalay method. *Cancer Research*, *70*(2), 440–446. https://doi.org/10.1158/0008-5472.CAN-09-1947

Chou, T. C. (2010b). Drug combination studies and their synergy quantification using the Chou-Talalay method. *Cancer Research*, *70*(2), 440–446. https://doi.org/10.1158/0008-5472.CAN-09-1947

Colica, C., Milanović, M., Milić, N., Aiello, V., De Lorenzo, A., & Abenavoli, L. (2018). A Systematic Review on Natural Antioxidant Properties of Resveratrol. *Natural Product Communications*, *13*(9), 1934578X1801300. https://doi.org/10.1177/1934578X1801300923

Crowley, V. M., Ayi, K., Lu, Z., Liby, K. T., Sporn, M., & Kain, K. C. (2017). Synthetic oleanane triterpenoids enhance blood brain barrier integrity and improve survival in experimental cerebral malaria. *Malaria Journal*, *16*(1). https://doi.org/10.1186/S12936-017-2109-0,

Eastman, R., & Fidock, D. (2009). ACTs: a vital tool in efforts to eliminate malaria. *Nature Reviews. Microbiology*, *7*(12), 864–874. https://doi.org/10.1038/nrmicro2239.Artemisinin-based

Galiniak, S. etc. (2019). Health benefits of resveratrol administration. *Acta Biochimica Polonica*, *66*(1), 13–21. https://doi.org/10.18388/abp.2018_2749

Haq, F. A., Hermanto, F., Sutjiatmo, A. B., Lutfi, M. H., Farmasi, F., Jenderal, U., Yani, A., Barat, J., & Hemolisis, H. (2024). *Pengaruh resveratrol terhadap jalur permeabilitas baru sebagai target kerja antimalaria*. *4*(4).

Hermanto, F., Haq, F. A., & Khasanah, R. (2024). The effect of resveratrol on the relationship of antioxidant activity and beta-hematin inhibition as an antimalarial action target. *Journal of Advanced Pharmaceutical Technology and Research*, *15*(4), 359–363. https://doi.org/10.4103/JAPTR.JAPTR_144_24

Hermanto, F., Nur Anisa, I., Wahyuningsih, S., Alatas, F., Suryani, S., Rachmawan, R. L., Ahsanul Haq, F., & Adhary, F. (2022). Antiplasmodium Activity and The Effect of Resveratrol on Index Organs of Mice Infected with Plasmodium berghei ANKA. *PHARMACY: Jurnal Farmasi Indonesia (Pharmaceutical Journal of Indonesia)*, *19*(1), 28. https://doi.org/10.30595/pharmacy.v19i1.12693

Hermanto, F., Refiani, A., & Ahsanul Haq, F. (2023). Resveratrol Reduce the Severity of Anemia and Thrombocytopenia in Plasmodium berghei ANKA-Infected Mice. *Jurnal Farmasi Dan Ilmu Kefarmasian Indonesia*, *10*(3), 266–271. https://doi.org/10.20473/jfiki.v10i32023.266-271

Hermanto, F., Sari Dewi, P., Ahsanul Haq, F., Melsandy, N., Farmakologi dan Toksikologi, B., Farmasi, F., Jenderal Achmad Yani, U., & Terusan Jenderal Sudirman, J. (2023). Potensi Resveratrol Dalam Mengurangi Keparahan Malaria

Serebral Pada Mencit Yang Terinfeksi *Plasmodium berghei* ANKA. *Medical Sains : Jurnal Ilmiah Kefarmasian*, *8*(4), 1481–1488.

Keita Alassane, S., Nicolau-Travers, M. L., Menard, S., Andreoletti, O., Cambus, J. P., Gaudre, N., Wlodarczyk, M., Blanchard, N., Berry, A., Abbes, S., Colongo, D., Faye, B., Augereau, J. M., Lacroux, C., Iriart, X., & Benoit-Vical, F. (2017). Young Sprague Dawley rats infected by Plasmodium berghei: A relevant experimental model to study cerebral malaria. *PLOS ONE*, *12*(7), e0181300. https://doi.org/10.1371/JOURNAL.PONE.0181300

Kokori, E., Olatunji, G., Akinboade, A., Akinoso, A., Egbunu, E., Aremu, S. A., Okafor, C. E., Oluwole, O., & Aderinto, N. (2024). Triple artemisinin-based combination therapy (TACT): advancing malaria control and eradication efforts. *Malaria Journal*, *23*(1). https://doi.org/10.1186/S12936-024-04844-Y,

Komorowska, J., Wątroba, M., Bednarzak, M., Grabowska, A. D., & Szukiewicz, D. (2024). Anti-Inflammatory Action of Resveratrol in the Central Nervous System in Relation to Glucose Concentration—An In Vitro Study on a Blood–Brain Barrier Model. *International Journal of Molecular Sciences*, *25*(6), 3110. https://doi.org/10.3390/IJMS25063110

Liang, Y., Deng, S., Li, Y., Qu, S., Liu, C., Wang, L., Chen, L., Liu, T., & Li, Y. (2025). Synergistic Neuroprotection of Artesunate and Tetramethylpyrazine in Ischemic Stroke, Mechanisms of Blood–Brain Barrier Preservation. *International Journal of Molecular Sciences*, *26*(16). https://doi.org/10.3390/IJMS26167979,

Postels, D. G., & Katangwe-Chirwa, T. (2025). Cerebral malaria. *Seminars in Pediatric Neurology*, *54*, 101206. https://doi.org/10.1016/j.spen.2025.101206

Salehi, B., Mishra, A. P., Nigam, M., Sener, B., Kilic, M., Sharifi-Rad, M., Fokou, P. V. T., Martins, N., & Sharifi-Rad, J. (2018). Resveratrol: A double-edged sword in health benefits. In *Biomedicines* (Vol. 6, Issue 3). https://doi.org/10.3390/biomedicines6030091

Schmidt, K. E., Kuepper, J. M., Schumak, B., Alferink, J., Hofmann, A., Howland, S. W., Rénia, L., Limmer, A., Specht, S., & Hoerauf, A. (2018). Doxycycline inhibits experimental cerebral malaria by reducing inflammatory immune reactions and tissue-degrading mediators. *PLoS ONE*, *13*(2), 1–20. https://doi.org/10.1371/journal.pone.0192717

Song, X., Wei, W., Cheng, W., Zhu, H., Wang, W., Dong, H., & Li, J. (2022). Cerebral malaria induced by plasmodium falciparum: clinical features, pathogenesis, diagnosis, and treatment. *Frontiers in Cellular and Infection Microbiology*, *12*. https://doi.org/10.3389/fcimb.2022.939532

Wang, Q., Yu, Q., & Wu, M. (2022). Antioxidant and neuroprotective actions of resveratrol in cerebrovascular diseases. *Frontiers in Pharmacology*, *13*, 948889. https://doi.org/10.3389/FPHAR.2022.948889/XML

Ward, K. E., Fidock, D. A., & Bridgford, J. L. (2022). Plasmodium falciparum resistance to artemisinin-based combination therapies. *Current Opinion in Microbiology*, *69*.

https://doi.org/10.1016/j.mib.2022.102193

Zhang, N., Fu, J. N., & Chou, T. C. (2016). Synergistic combination of microtubule targeting anticancer fludelone with cytoprotective panaxytriol derived from panax ginseng against MX-1 cells in vitro: Experimental design and data analysis using the combination index method. *American Journal of Cancer Research*, *6*(1), 97–104.

Zheng, D., Liu, T., Yu, S., Liu, Z., Wang, J., & Wang, Y. (2024). Antimalarial Mechanisms and Resistance Status of Artemisinin and Its Derivatives. *Tropical Medicine and Infectious Disease*, *9*(9), 223. https://doi.org/10.3390/TROPICALMED9090223

Zou, Y., Tuo, F., Zhang, Z., Guo, J., Yuan, Y., Zhang, H., Xu, Z., Pan, Z., Tang, Y., Deng, C., Julie, N., Wu, W., Guo, W., Li, C., Huang, X., Xu, Q., Song, J., & Wang, Q. (2020). Safety and Efficacy of Adjunctive Therapy With Artesunate in the Treatment of Severe Malaria: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Frontiers in Pharmacology*, *11*, 596697. https://doi.org/10.3389/FPHAR.2020.596697/BIBTEX