

PENGARUH RESVERATROL TERHADAP JALUR PERMEABILITAS BARU SEBAGAI TARGET KERJA ANTIMALARIA

Fahmy Ahsanul Haq, Faizal Hermanto*, Afifah Bambang Sutjiatmo, Mutiara Hadi Lutfi

Fakultas Farmasi, Universitas Jenderal Achmad Yani, Cimahi, Jawa Barat, Indonesia

*Penulis Korespondensi : faizal.hermanto@lecture.unjani.ac.id

ABSTRAK

Plasmodium merupakan parasit penyebab penyakit malaria, ditularkan kepada manusia melalui gigitan nyamuk *Anopheles* betina. *Plasmodium* yang menginfeksi sel darah merah akan menyebabkan pembentukan jalur permeabilitas baru atau *new permeability pathway* (NPP) pada membran sel darah merah. Hal ini menyebabkan membran sel darah merah menjadi lebih permeabel, sehingga memungkinkan berbagai nutrisi yang dibutuhkan parasit masuk ke dalam sel darah merah. Resveratrol merupakan senyawa polifenol yang dilaporkan memiliki aktivitas antimalaria melalui pengambatan pertumbuhan *Plasmodium berghei*. Penelitian ini bertujuan untuk mengevaluasi aktivitas resveratrol dalam menghambat NPP. Penelitian dimulai dengan pembuatan suspensi darah mencit terinfeksi dan tidak terinfeksi kemudian ditambahkan sediaan uji dan diinduksi menggunakan sorbitol kemudian diukur tingkat hemolisis menggunakan *spektrofotometer UV-visible*. Kelompok uji terdiri dari kelompok normal, kontrol dan berbagai konsentrasi resveratrol yaitu 1,25; 2,5; 5; 10 dan 20 μM . Parameter pengamatan pada penelitian ini adalah persen hambatan hemolisis. Berdasarkan hasil penelitian persentase hambatan hemolisis makin meningkat seiring dengan kenaikan konsentrasi resveratrol. Nilai IC_{50} dari pengujian aktivitas hambatan NPP resveratrol adalah 1,025 μM . Kesimpulan dari penelitian ini adalah resveratrol dapat menghambat NPP pada eritrosit yang terinfeksi *Plasmodium berghei*.

Kata Kunci: *New Permeability Pathway*, Resveratrol, Hambatan Hemolisis, Malaria, *Plasmodium berghei*.

ABSTRACT

Plasmodium is a parasite that causes malaria, which is transmitted to humans through the bite of female *Anopheles* mosquitoes. *Plasmodium* that infects red blood cells will cause the formation of new permeability pathway (NPP) in the red blood cell membrane. This change makes the red blood cell membrane more permeable, allowing various nutrients the parasite needs to enter the red blood cells. Resveratrol is a polyphenol compound that is reported to have antimalarial activity by inhibiting the growth of *Plasmodium berghei*. This study aims to activate the activity of resveratrol in inhibiting NPP. The study began with the preparation of blood suspensions that showed infection and non-infection, then test preparations were added and induced using sorbitol, and then hemolysis was measured using a UV-visible spectrophotometer. The test group consisted of normal groups, control and various concentrations of resveratrol, namely 1.25, 2.5, 5, 10 and 20 μM . The observation parameters in this study were the percentage of hemolysis inhibition. Based on the study's results, the percentage of hemolysis inhibition increased with increasing resveratrol concentration. The IC_{50} value of the NPP inhibition activity test of resveratrol was 1.025 μM . This study concludes that resveratrol can inhibit NPP in erythrocytes infected with *Plasmodium berghei*.

Keywords: *New Permeability Pathway*, Resveratrol, Hemolysis Inhibition, Malaria, *Plasmodium berghei*.

PENDAHULUAN

Malaria adalah salah satu penyakit infeksi paling mematikan di dunia dengan 249 juta kasus dan menyebabkan 608 ribu kematian pada tahun 2022 (WHO, 2023). Di Indonesia, insiden

malaria terjadi pada 19 per 1.000 penduduk, dengan provinsi Papua dan Papua Barat menyumbang lebih dari 74% dari seluruh kasus yang terdeteksi (Chabib *et al.*, 2018; Handari *et al.*, 2022).

Penyakit ini disebabkan oleh infeksi protozoa *Plasmodium sp.* yang memiliki siklus hidup kompleks, melibatkan fase di hati (eksoeritrositik) dan di sel darah merah (eritrositik) pada inang manusia (CDC, 2024; Counihan *et al.*, 2021). Salah satu mekanisme kunci kelangsungan hidup parasit pada sel darah merah adalah pembentukan jalur permeabilitas baru (new permeability pathway, NPP) (Bouyer *et al.*, 2020; Staines *et al.*, 2004). NPP meningkatkan permeabilitas membran sel darah merah terhadap berbagai nutrisi penting yang diperlukan oleh parasit, sehingga menjadi target potensial dalam pengembangan obat antimalaria baru (Dickerman *et al.*, 2016; Staines *et al.*, 2005).

Tantangan utama dalam pengobatan malaria saat ini adalah meningkatnya resistensi terhadap obat antimalaria yang ada, seperti klorokuin, sulfadoksin-pirimetamin, dan terapi kombinasi berbasis artemisinin (Latifah *et al.*, 2020; MalariaGEN *Plasmodium falciparum* Community Project, 2016). Oleh karena itu, pengembangan obat baru yang efektif dan berasal dari sumber alami menjadi krusial. Salah satu kandidat potensial adalah resveratrol, senyawa polifenol yang ditemukan dalam berbagai tanaman seperti anggur merah, beri, dan cokelat hitam (Shaito *et al.*, 2020).

Resveratrol telah menunjukkan aktivitas farmakologis yang beragam, termasuk antimalaria, dengan mekanisme menghambat pertumbuhan *Plasmodium sp.*, mengurangi keparahan anemia dan kondisi malaria serebral (Hermanto *et al.*, 2022, 2023; Oliveira *et al.*, 2009). Namun, potensinya dalam menghambat

jalur permeabilitas baru (NPP) masih belum banyak dieksplorasi.

Dengan meningkatnya resistensi parasit terhadap obat-obatan yang ada, diperlukan pendekatan baru dalam pengembangan terapi antimalaria. Penelitian ini bertujuan untuk mengevaluasi potensi resveratrol sebagai agen antimalaria dengan mekanisme penghambatan jalur permeabilitas baru (NPP), membuka peluang untuk pengembangan terapi yang lebih efektif dan berkelanjutan.

METODE PENELITIAN

Alat dan Bahan Penelitian

Alat yang digunakan terdiri dari vial, kuvet 1 mL (*Purshee*), mikroskop binokuler (Olympus), spektrofotometer UV-Visible (UV-1800 Shimadzu), *centrifuge* (Boeeco), dan *hematology analyzer* (Melet Schloesing, Osny, Francis).

Bahan yang digunakan antara lain isolat resveratrol (Chengdu Biopurify Phytochemicals), bahan baku furosemid (PT. Kimia Farma), *Plasmodium berghei* ANKA, metanol pro analisis, sorbitol, akuades, NaCl 0,9%, heparin, minyak imersi, dimetil sulfoksida (DMSO), dan pewarna giemsa (*Merck*)

Hewan Uji

Hewan uji yang digunakan adalah mencit *Swiss-Webster* jantan dengan bobot 25-30 gram dan berusia 7-8 minggu. Penelitian ini telah mendapatkan persetujuan etik dari Komite Etik Prاكلinik Fakultas Farmasi Universitas Jenderal Achmad Yani dengan nomor 900.1/KEP-UNJANI/II/2023.

Parasit

Parasit yang digunakan adalah *Plasmodium berghei* yang didapatkan dari Lembaga Biologi

Molekular Eijkman yang dikultur ulang di Laboratorium Malaria Fakultas Farmasi Universitas Jenderal Achmad Yani.

Prosedur Penelitian

1. Identifikasi Bahan Uji

Resveratrol diperoleh dari Chengdu Biopurify Phytochemicals Ltd di China. Karakterisasinya dilakukan melalui pemeriksaan organoleptik serta pengecekan spektrum menggunakan spektrofotometer UV-Visible. Hasil dibandingkan dengan spesifikasi yang tercantum pada Certificate of Analysis (CoA) dari penjual dan literatur.

2. Persiapan Larutan Uji

- Larutan sorbitol 300 mM dibuat dengan melarutkan 1,366 gram sorbitol dalam 30 mL akuades, kemudian dicampurkan dengan larutan NaCl 0,9% (1:1).
- Furosemid (16,537 mg) dilarutkan dalam DMSO 50 mL dan diencerkan dengan NaCl 0,9% hingga konsentrasi akhir 6,2 μ M.
- Resveratrol (11,412 mg) dilarutkan dalam DMSO 50 mL, kemudian diencerkan dengan NaCl 0,9% hingga konsentrasi akhir 1,25, 2,5, 5, 10, dan 20 μ M.

3. Uji Hambatan Hemolisis yang diinduksi Sorbitol

Metode ini mengukur tingkat hemolisis dari sel darah merah yang terinfeksi parasit dengan penambahan induktor sorbitol. Tingkat hemolisis diukur dengan alat Spektrofotometer UV-Visible pada panjang gelombang 540 nm. Nilai absorbansi menunjukkan hemoglobin yang dihasilkan dari sel darah merah yang pecah akibat penambahan sorbitol. Semakin kecil nilai

absorban menunjukkan tingkat hemolisis rendah dan ini menunjukkan terjadinya hambatan sorbitol melalui NPP pada membran sel darah merah yang terinfeksi parasit (Go *et al.*, 2004).

Suspensi sel darah merah dengan parasitemia 10% diperoleh dari darah mencit yang terinfeksi *Plasmodium berghei*. Darah diambil secara intrakardiak, disentrifugasi, dan dicuci dengan NaCl 0,9% hingga jernih, lalu disesuaikan hingga hematokrit 5%. Suspensi darah normal dibuat dari mencit sehat dengan metode serupa.

Larutan uji (100 μ L) dicampur dengan 200 μ L suspensi darah dan 700 μ L larutan sorbitol-NaCl, diinkubasi selama 15 menit pada suhu 37°C. Setelah dilakukan sentrifugasi (2000 rpm, 3 menit), absorbansi supernatan diukur menggunakan Spektrofotometer UV-Visible pada panjang gelombang 540 nm. Pengujian dilakukan replikasi sebanyak 3 kali untuk meningkatkan validitas dan ketepatan hasil. Perhitungan hambatan hemolisis dilakukan menggunakan rumus berikut:

$$\begin{aligned} &\% \text{ Hambatan Hemolisis} \\ &= \frac{(\text{Abs Kontrol} - \text{Abs Sampel})}{\text{Abs Kontrol}} \times 100\% \end{aligned}$$

Absorbansi yang diperoleh dari kelompok normal digunakan sebagai nilai blanko. Oleh karena itu, data absorbansi yang diperoleh dikoreksi dengan mengurangi nilai absorbansi kelompok normal. Berdasarkan penelitian (Go *et al.*, 2004), bahan uji dikategorikan memiliki aktivitas penghambatan jalur permeabilitas baru (NPP) yang baik jika tingkat hemolisis kurang dari 40% atau jika nilai hambatan hemolisis lebih dari 60%.

Penentuan Nilai IC₅₀ (Inhibitory Concentration) dan Analisis Data

Analisis data dilakukan menggunakan perangkat lunak GraphPad Prism versi 8. Nilai IC₅₀ dihitung untuk menentukan konsentrasi resveratrol yang dapat menghambat 50% hemolisis sel darah merah. Perhitungan IC₅₀ dilakukan dengan metode regresi linier, yang menghubungkan log konsentrasi bahan uji dengan data normalisasi persen hambatan hemolisis. Untuk menganalisis perbedaan antar kelompok perlakuan, dilakukan uji statistik one-way ANOVA dengan tingkat signifikansi $p<0,05$.

HASIL DAN PEMBAHASAN

Identifikasi Bahan Uji

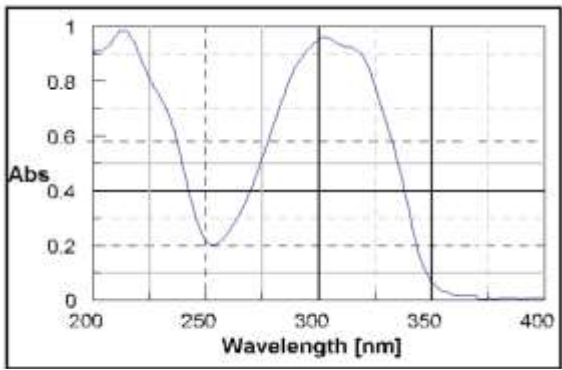
Identifikasi bahan uji dilakukan untuk memastikan kualitas dan keaslian bahan uji. Kesesuaian spesifikasi bahan uji merupakan langkah penting dalam mengoptimalkan hasil eksperimen dan menghindari kesalahan. Pengujian dilakukan dengan mengidentifikasi bahan uji secara kualitatif dengan pengamatan organoleptik dan pengukuran menggunakan instrumen spektrofotometer UV-Visible.

Tabel 1. Hasil Pemeriksaan Organoleptik

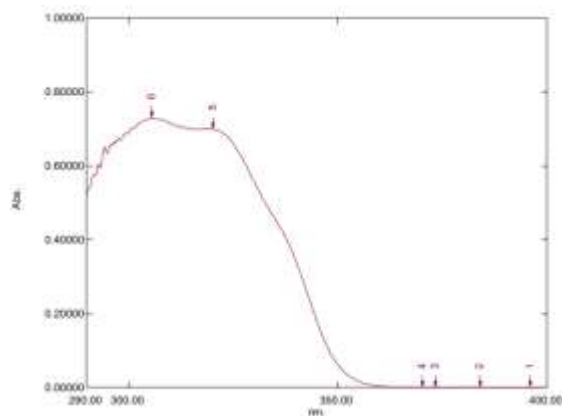
Pemeriksaan	Hasil	Pustaka
Bentuk	Serbuk Halus	Serbuk Halus
Warna	Putih pucat	Putih pucat
Panjang Gelombang	303 nm	305 nm

Hasil pengamatan organoleptik pada **Tabel 1** menunjukkan bentuk dan warna bahan uji resveratrol yang digunakan sesuai dengan

Certificate of Analysis (CoA) yaitu berbentuk serbuk halus dan berwarna putih pucat. Berdasarkan pustaka yang digunakan menunjukkan reseveratrol berbentuk serbuk halus dan berwarna putih pucat (National Center for Biotechnology Information, 2024).



Gambar 1. Pustaka Spektrum UV-Visible Resveratrol (Deore & Bakliwal, 2019)



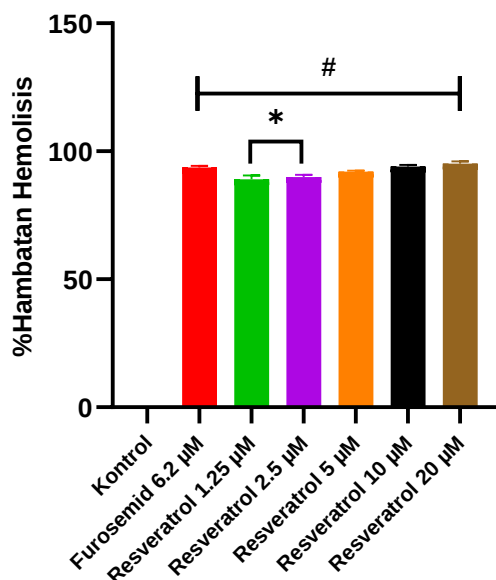
Gambar 2. Spektrum UV-Visible Resveratrol

Hasil pengukuran spektrum pada **Gambar 2**. menunjukkan bentuk spektrum dan panjang gelombang maksimum sesuai dengan pustaka, dimana bentuk spektrum resveratrol memiliki 2 puncak pada panjang gelombang 305 dan 320 nm (Deore & Bakliwal, 2019).

Uji Penghambatan Hemolisis

Kelainan darah pada penderita malaria sering terjadi termasuk perubahan struktur membran sel darah merah dimana terjadi pembentukan jalur permeabilitas membran baru. Pembentukan NPP ini akan menyebabkan

membran sel darah merah lebih permeabel sehingga parasit akan memperoleh asupan nutrisi dari luar sel darah merah. Pada penelitian ini dilakukan pengujian pengaruh resveratrol pada penghambatan NPP (Bouyer *et al.*, 2020). Parameter pengujian pada penelitian ini adalah persen hambatan hemolisis.



Gambar 3. Hambatan hemolisis resveratrol pada darah mencit. #= $p < 0,05$ terhadap kelompok kontrol, *= $p < 0,05$ terhadap kelompok furosemid.

Hasil uji aktivitas penghambatan hemolisis pada **Gambar 3** menunjukkan bahwa resveratrol pada konsentrasi 1,25; 2,5; 5; 10; dan 20 μM mampu menghambat hemolisis secara bermakna dibandingkan kelompok kontrol ($p < 0,05$). Efek penghambatan hemolisis ini berhubungan erat dengan kemampuan resveratrol menghambat pembentukan jalur permeabilitas baru (NPP). Dengan dihambatnya NPP, sorbitol tidak dapat melewati membran sel darah merah yang terinfeksi parasit sehingga hemolisis terhambat (Dickerman *et al.*, 2016). Penghambatan hemolisis ini tidak hanya menghambat pertumbuhan *Plasmodium sp.* tetapi juga berpotensi mengurangi keparahan anemia akibat malaria. Temuan ini sejalan dengan penelitian

sebelumnya yang menyebutkan aktivitas antiplasmodium resveratrol (Hermanto *et al.*, 2022) dan kemampuannya mencegah anemia (Hermanto *et al.*, 2023).

Plasmodium sp. yang merupakan parasit intraseluler memerlukan berbagai nutrisi untuk tumbuh dan bertahan hidup. Asam amino yang didapatkan dari hemoglobin tidak cukup untuk pertumbuhan *Plasmodium sp.* sehingga memerlukan nutrisi dari luar sel. Untuk mengatasi kendala ini, *plasmodium sp* menginduksi pembentukan NPP pada sel darah merah yang terinfeksi, pembentukan NPP ini membuat nutrisi yang diperlukan parasit dapat masuk ke dalam sel dan limbah hasil penghancuran hemoglobin yaitu heme dapat dikeluarkan dari dalam sel darah merah (Staines *et al.*, 2004). Mekanisme kerja resveratrol dalam menghambat NPP diperkirakan melalui penghambatan pembentukan kanal ion NPP, yang mengatur keluar masuknya nutrisi dan metabolit dalam sel darah merah. *Plasmodium sp.*, sebagai parasit intraseluler, sangat bergantung pada nutrisi dari luar untuk melengkapi kebutuhan yang tidak terpenuhi dari hemoglobin. Oleh karena itu, NPP menjadi target potensial dalam pengembangan obat antimalaria (Counihan *et al.*, 2021). Namun, keberadaan NPP juga memberikan keuntungan terapeutik dengan mempermudah masuknya obat antimalaria seperti turunan artemisinin ke dalam sel (Bouyer *et al.*, 2020). Oleh karena itu, penelitian lanjutan diperlukan untuk mengungkap selektivitas resveratrol terhadap NPP tanpa mengganggu mekanisme masuknya obat.

Pada kelompok uji resveratrol hasil hambatan hemolisis bergantung terhadap konsentrasi, semakin tinggi konsentrasi semakin

tinggi efek hambatan hemolisis. Hasil menunjukkan hemolisis dibawah 40% atau hambatan hemolisis diatas 60% sehingga termasuk kategori baik (Go *et al.*, 2004). Hasil perhitungan IC₅₀ resveratrol sebesar 1,025 µM pada **Tabel 2** menunjukkan potensi yang lebih baik dibandingkan senyawa pembanding pada metode uji ini (Dickerman *et al.*, 2016). Efek

hambatan hemolisis ini juga menunjukkan hubungan positif dengan peningkatan konsentrasi resveratrol, sehingga semakin tinggi konsentrasi menghasilkan hambatan hemolisis yang lebih besar.

Resveratrol konsentrasi 5 ; 10 dan 20 µM menunjukkan hasil penghambatan hemolisis yang paling baik dan setara dengan furosemide 20 µM.

Tabel 2. Hasil Uji Aktivitas Penghambatan NPP

Kelompok	Hambatan (%)	IC ₅₀ (µM)
Resveratrol 1,25 µM	89,069±1,433	1,025
Resveratrol 2,5 µM	89,923±0,864	
Resveratrol 5 µM	92,082±0,372	
Resveratrol 10 µM	94,123±0,577	
Resveratrol 20 µM	95,148±0,897	

Sebagai senyawa dengan potensi penghambatan NPP, mekanisme resveratrol diduga melibatkan pengaturan kanal ion yang berhubungan dengan regulasi anion dalam membran sel melalui jalur cAMP kaskade (Merckx *et al.*, 2008). Penelitian ini menggunakan furosemide sebagai pembanding karena kemampuannya menghambat jalur anion (Staines *et al.*, 2004). Oleh karena itu, penelitian lebih lanjut diperlukan untuk mengungkap mekanisme rinci resveratrol dalam pengaturan jalur permeabilitas baru pada sel darah merah yang terinfeksi.

PENUTUP

Hasil penelitian menunjukkan bahwa resveratrol memiliki kemampuan menghambat jalur permeabilitas baru (NPP) pada sel darah merah yang terinfeksi *Plasmodium berghei*, yang ditunjukkan melalui aktivitas penghambatan hemolisis dengan nilai IC₅₀ sebesar 1,025 µM. Kemampuan ini mendukung potensi resveratrol

sebagai agen antimalaria yang dapat menghambat pertumbuhan parasit sekaligus mencegah keparahan anemia akibat malaria. Temuan ini memberikan dasar ilmiah untuk eksplorasi lebih lanjut mengenai mekanisme molekuler resveratrol dalam menghambat NPP, serta penggunaannya dalam pengembangan terapi antimalaria berbasis kombinasi. Penelitian lanjutan diperlukan untuk memastikan selektivitas resveratrol terhadap jalur permeabilitas baru tanpa mengganggu fungsi lain dari membran sel darah merah.

UCAPAN TERIMA KASIH

Peneliti mengucapkan terimakasih kepada Lembaga Penelitian dan Pengabdian Pada Masyarakat (LPPM) Universitas Jenderal Achmad Yani yang telah mendanai penelitian ini.

DAFTAR PUSTAKA

Bouyer, G., Barbieri, D., Dupuy, F., Marteau, A., Sissoko, A., N'Dri, M. E., Neveu, G., Bedault,

- L., Khodabux, N., Roman, D., Houzé, S., Siciliano, G., Alano, P., Martins, R. M., Lopez-Rubio, J. J., Clain, J., Duval, R., Egée, S., & Lavazec, C. (2020). Plasmodium falciparum sexual parasites regulate infected erythrocyte permeability. *Communications Biology*, 3(726), 1–10. <https://doi.org/10.1038/s42003-020-01454-7>
- CDC. (2024). *Malaria*. <https://www.cdc.gov/dpdx/malaria/index.html>
- Chabib, L., Muhtadi, W. K., Rizki, M. I., Rahman, R. A., Suhendri, M. R., & Hidayat, A. (2018). Potential medicinal plants for improve the immune system from Borneo Island and the prospect to be developed as nanomedicine. *MATEC Web of Conferences*, 154. <https://doi.org/10.1051/matecconf/201815404006>
- Counihan, N. A., Modak, J. K., & de Koning-Ward, T. F. (2021). How Malaria Parasites Acquire Nutrients From Their Host. *Frontiers in Cell and Developmental Biology*, 9. <https://doi.org/10.3389/fcell.2021.649184>
- Deore, N. B., & Bakliwal, A. A. (2019). Optimization and Validation of Resveratrol Using Analytical UV Method Development. *Journal of Pharmaceutical Sciences and Research*, 11(5), 2024–2027.
- Dickerman, B. K., Elsworth, B., Cobbold, S. A., Nie, C. Q., McConville, M. J., Crabb, B. S., & Gilson, P. R. (2016). Identification of inhibitors that dually target the new permeability pathway and dihydroorotate dehydrogenase in the blood stage of Plasmodium falciparum. *Scientific Reports*, 6(3752). <https://doi.org/10.1038/srep37502>
- Go, M. L., Liu, M., Wilairat, P., Rosenthal, P. J., Saliba, K. J., & Kirk, K. (2004). Antiplasmodial chalcones inhibit sorbitol-induced hemolysis of Plasmodium falciparum-infected erythrocytes. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, 48(9), 3241–3245. <https://doi.org/10.1128/AAC.48.9.3241-3245.2004>
- Handari, B. D., Ramadhani, R. A., Chukwu, C. W., Khoshnaw, S. H. A., & Aldila, D. (2022). An Optimal Control Model to Understand the Potential Impact of the New Vaccine and Transmission-Blocking Drugs for Malaria: A Case Study in Papua and West Papua, Indonesia. *Vaccines*, 10(1174). <https://doi.org/10.3390/vaccines10081174>
- Hermanto, F., Ahsanul Haq, F., & Refiani, A. (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.v10i22023.266-271>
- Hermanto, F., Nur Anisa, I., Wahyuningsih, S., Alatas, F., Lucky Rachmawan, R., Ahsanul Haq, F., & Adhary, F. (2022). Aktivitas Antiplasmodium dan Pengaruh Resveratrol terhadap Indeks Organ Mencit yang Terinfeksi Plasmodium berghei ANKA. *Pharmaceutical Journal of Indonesia*, 19(01), 28–39.
- Hermanto, F., Sari Dewi, P., Ahsanul Haq, F., & Melsandy, N. (2023). Potensi Resveratrol dalam Mengurangi Keparahan Malaria

- Serebral Pada Mencit yang Terinfeksi Plasmodium berghei ANKA. *Medical Sains : Jurnal Ilmiah Kefarmasian*, 8(4), 1481–1488.
- Latifah, N., Subarnas, A., & Chaerunisaa, A. Y. (2020). Antimalaria Medicine and Its Mechanism : A Review. *Majalah Farmasetika*, 5(1), 39–48. <https://doi.org/10.24198/mfarmasetika.v5i1.25927>
- MalariaGEN Plasmodium falciparum Community Project. (2016). *Genomic epidemiology of artemisinin resistant malaria*. <https://doi.org/10.7554/eLife.08714.001>
- Merckx, A., Nivez, M. P., Bouyer, G., Alano, P., Langsley, G., Deitsch, K., Thomas, S., Doerig, C., & Egée, S. (2008). Plasmodium falciparum regulatory subunit of cAMP-dependent PKA and anion channel conductance. *PLoS Pathogens*, 4(2), e19. <https://doi.org/10.1371/journal.ppat.0040019>
- National Center for Biotechnology Information. (2024, July 16). *PubChem Compound Summary for CID 445154, Resveratrol*. <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/Resveratrol>.
- Oliveira, A. B., Fâni Dolabela, M., Braga, F. C., Jácome, R. L. R. P., Varotti, F. P., & Póvoa, M. M. (2009). Plant-derived antimalarial agents: new leads and efficient phythomedicines. Part I. Alkaloids. *Annals of the Brazilian Academy of Sciences*, 81(4), 715–740. www.scielo.br/aabc
- Shaito, A., Posadino, A. M., Younes, N., Hasan, H., Halabi, S., Alhababi, D., Al-Mohannadi, A., Abdel-Rahman, W. M., Eid, A. H., Nasrallah, G. K., & Pintus, G. (2020). Potential adverse effects of resveratrol: A literature review. In *International Journal of Molecular Sciences* (Vol. 21, Issue 2084). MDPI AG. <https://doi.org/10.3390/ijms21062084>
- Staines, H. M., Ellory, J. C., & Chibale, K. (2004). Furosemide analogues as potent inhibitors of the new permeability pathways of Plasmodium falciparum-infected human erythrocytes. *Molecular and Biochemical Parasitology*, 133(2), 315–318. <https://doi.org/10.1016/j.molbiopara.2003.10.009>
- Staines, H. M., Powell, T., Thomas, S. L. Y., & Ellory, J. C. (2005). The New Permeability Pathways: Targets and Selective Routes for the Development of New Antimalarial Agents. *Combinatorial Chemistry & High Throughput Screening*, 8, 81–88.
- WHO. (2023). *World malaria report 2022*. <https://www.wipo.int/amc/en/mediation/>