

DAFTAR ISI

	Halaman
JUDUL	i
LEMBAR PENGESAHAN	ii
PERNYATAAN	iii
PRAKATA	iv
DAFTAR ISI	vii
DAFTAR TABEL	xii
DAFTAR GAMBAR	xiii
DAFTAR LAMPIRAN	xv
DAFTAR SINGKATAN	xxi
DAFTAR PUBLIKASI	xxiii
INTISARI	xxv
ABSTRACT	xxvi
BAB I PENDAHULUAN	1
A. Latar belakang	1
1. Perumusan masalah	6
2. Keaslian penelitian	7
3. Urgensi penelitian	7
B. Tujuan penelitian	8
1. Tujuan umum	8
2. Tujuan khusus.....	8

BAB II	TINJAUAN PUSTAKA	9
	A. Tanaman Hati Tanah (<i>Angiopteris evecta</i>)	9
	B. Malaria	10
	1. Epidemiologi malaria	10
	2. Resistensi parasit terhadap antimalaria.....	14
	3. Antimalaria	19
	a. Klorokuin	19
	b. Primaquin	20
	c. Kuinin	21
	d. Artemisin	21
	e. Artesunat	22
	f. Artemeter	22
	4. <i>Plasmodium</i>	23
	a. Siklus hidup <i>Plasmodium</i>	23
	b. <i>Plasmodium falciparum</i>	28
	1) Perkembangan <i>P. falciparum</i> stadium intraeritrosit	29
	a) Stadium cincin.....	29
	b) Stadium trophozoit	32
	c) Stadium skizon.....	33
	2) Merozoit	35
	5. Mekanisme kerja antimalaria dan sasaran antimalaria baru	36

a. Mekanisme kerja antimalaria	36
b. Sasaran antimalaria baru	37
1) Target kromatin	37
2) Transporter parasit	38
3) Apikoplast	40
4) Penghambatan enzim mitokondria	40
5) Penghambatan invasi parasit sel darah merah	41
6) Target kerja pada degradasi hemoglobin	41
6. Uji Aktivitas Antiplasmodium <i>in vitro</i>	42
7. Eksplorasi Tanaman Antimalaria	46
C. Penelusuran Senyawa Bahan Alam	49
D. Keterangan Empiris	52
BAB III METODE PENELITIAN.....	53
A. Bahan Penelitian	53
1. Bahan tanaman	53
2. Bahan untuk ekstraksi, fraksinasi dan isolasi	53
3. Bahan untuk uji aktivitas antiplasmodium <i>in vitro</i>	53
4. Bahan untuk uji penghambatan polimerisasi hem	54
B. Peralatan	54
1. Alat untuk ekstraksi, fraksinasi, dan isolasi	54
2. Alat untuk uji aktivitas antiplasmodium <i>in vitro</i>	54
3. Alat untuk uji polimerisasi hem	54

4. Alat untuk elusidasi struktur	54
C. Jalannya penelitian	56
1. Determinasi dan <i>ethical clearence</i>	56
2. Sortasi dan pengeringan	56
3. Ekstraksi	56
4. Triturasi	57
5. Isolasi dan pemurnian	57
a. Kromatografi cair vakum	57
b. Kromatografi lapis tipis preparatif	58
c. Kromatografi kolom	58
d. Kromatografi lapis tipis	59
e. Uji kemurnian	60
6. Elusidasi struktur	60
a. Identifikasi menggunakan Spektrometer Ultra Violet-sinar tampak (UV-vis)	60
b. Identifikasi menggunakan Spektrofotomer <i>Infra Red</i> (IR)	61
c. Identifikasi menggunakan Kromatografi Cair- Spektrometer Massa	61
d. Identifikasi menggunakan Spektrometer <i>Nuclear</i> <i>Magnetic Resonance</i> (NMR)	62
7. Uji aktivitas antiplasmodium <i>in vitro</i> masa inkubasi	72

Jam	62
a. Persiapan kultur <i>P. falciparum</i>	63
b. Kultur <i>P.falciparum</i>	64
c. Preparasi bahan untuk uji	65
d. Sinkronisasi	65
e. Pengujian aktivitas antiplasmodium <i>in vitro</i>	66
9. Uji aktivitas antiplasmodium senyawa aktif pada stadium perkembangan intraeritrosit <i>P. falciparum</i> strain FCR3	66
10. Uji aktivitas penghambatan polimerisasi heme	67
F. Analisis Data	68
1. Analisis aktivitas antiplasmodium <i>in vitro</i>	68
a. Persentase parasitemia	68
b. Persentase penghambatan pertumbuhan <i>Plasmodium</i> ...	68
c. Menghitung nilai IC ₅₀	68
2. Elusidasi struktur	69
BAB IV HASIL DAN PEMBAHASAN.....	70
A.Determinasi Tanaman dan <i>Ethical Clearance</i>	70
1. Determinasi tanaman	70
2. <i>Ethical clearance</i>	70
B.Pembuatan Simplisia Umbi <i>A. evecta</i>	70
C.Ekstrak dan Fraksi	71

1. Ekstrak	71
2. Fraksinasi	72
3. Aktivitas antiplasmodium <i>in vitro</i> fraksi	73
E. Isolasi	77
1. Isolasi menggunakan KCV	77
2. Aktivitas antiplasmodium <i>in vitro</i> hasil isolasi KCV	79
3. Pemurnian senyawa	83
4. Uji kemurnian isolat B3b	86
5. Aktivitas antiplasmodium <i>in vitro</i> B3a, B3b, B3c	87
F. Elusidasi Struktur	91
G.Mekanisme Aksi Senyawa B3b	108
1.Aktivitas antiplasmodium senyawa B3bstadium pertumbuhan <i>P. falciparum</i>	108
2. Aktivitas penghambatan polimerisasi hem	117
BAB V KESIMPULAN DAN SARAN	120
A.Kesimpulan	120
B.Saran	120
DAFTAR PUSTAKA	122
LAMPIRAN	136
RINGKASAN DISERTASI	160
SUMMARY DISSERTATION	168
HASIL PUBLIKASI ILMIAH	176

DAFTAR TABEL

Tabel	Halaman
1. Rekapitulasi kejadian malaria global tahun 2000-2012	12
2. Protein dan Mutasi gen yang menimbulkan resisten obat	16
3. Masa inkubasi penyakit malaria dan fase <i>Plasmodium</i>	27
4. Target Kerja Antimalaria pada Molekul Parasit	38
5. Rerata persentase parasitemia dan penghambatan serta nilai IC ₅₀ dari fraksi FA,FB, FC umbi <i>A. evecta</i> , kontrol negativdankloroquin terhadap kultur <i>P. falciparum</i> FCR3 inkubasi selama 72 jam	75
6. Rerata persentase parasitemia pemberian fraksi B1, B2, B3, B4, dan B5 umbi <i>A. evecta</i> terhadap kultur <i>P. falciparum</i> FCR3 inkubasi selama 72 jam	81
7. HRf kromatogram isolat B3a, B3b, dan B3c	86
8. Rerata persentase parasitemia pemberian isolat B3a, B3b, dan B3c terhadap kultur <i>P. falciparum</i> FCR3 inkubasi selama 72 jam	89
9. Data Spektra NMR isolat B3b dan senyawa pembanding Angiopterisida	98
10. Persentase tiap stadium perkembangan intraeritrosit dan penghambatan <i>P. falciparum</i> strain FCR3 setelah pemberian isolat B3b dari umbi <i>A. evecta</i> selama 24jam	98
11. Persentase tiap stadium pertumbuhan intraeritrosit dan penghambatan <i>P. falciparum</i> strain FCR3 setelah pemberian isolat B3b dari umbi <i>A. evecta</i> selama 48 jam	115
12. Persentase penghambatan polimerisasi hem dan nilai IC ₅₀ setelah pemberian senyawa B3b	120

DAFTAR GAMBAR

Gambar	Halaman	
1.	Tanaman <i>A. evecta</i>	9
2.	Angiopterisoda	10
3.	Peta distribusi dan persentase penurunan penderita malaria global	13
4.	Penyebaran resistensi <i>Plasmodium</i> terhadap antimalaria	14
5.	Kloroquin dalam kompartemen asam <i>Plasmodium</i>	17
6.	Senyawa antimalaria kloroquin, primaquin, dan kuinin	20
7.	Senyawa antimalaria artemisin, artesunat, dan artemeter	22
8.	Siklus aseksual <i>Plasmodium</i>	23
9.	Siklus seksual <i>Plasmodium</i>	25
10.	Stadium intraeritrosit <i>P.falciparum</i> pada siklus aseksual periode 48 jam.....	29
11.	Stadium cincin <i>P. falciparum</i> pada apusan darah tipis	30
12.	Stadium cincin <i>P. falciparum</i> : A:bagian tipis parasit stadium cincin pada sel darah merah (RBC) yang terinfeksi <i>P. falciparum</i> , B & C. sitostom adalah bagian yang menonjol pada permukaan parasit (B) membujur (C) melintang. D&E:rekonstruksi tomogram 3-D sel parasit stadium cincin	31
13.	Stadium trophozoit <i>P. falciparum</i> : A. komponen parasit, B. mitokondria, C. apikoplast & asidokalsisom, D. rekonstruksi 3-D stadium trophozoit	32
14.	Stadium trophozoit <i>P.falciparum</i> : A. apusan tebal, B & C. Apusan tipis	33
15.	Stadium skizon <i>P. falciparum</i> A, B, & C. Apusan darah tipis	33
16.	Stadium skizon <i>P. falciparum</i> : A. organel merozoit apikal (panah putih) dan <i>Rhoptry</i> (panah hitam), B. Membran plasma, C. Sel	35

	anak, D. RBC pecah prematur, terlihat merozoit masih menempel sel inang	
17.	Merozoit <i>P.falciparum</i>	35
18.	Senyawa asam hidroksamat	37
19.	Senyawa antimalaria bekerja sinergi simalikalakton D (SKD) dan atovakuon (ATO)	41
20.	Skema kerja penelitian	57
21.	Simplisa <i>A. evecta</i>	72
22.	Profil kromatogram ekstrak etanol, fraksi <i>n</i> -heksana, fraksi larut etil asetat, dan fraksi tidak larut etil asetat	74
23.	Hubungan konsentrasi pemberian FA, FB, dan FB terhadap persentase penghambatan pertumbuhan <i>P. falciparum</i>	76
24.	Nilai IC ₅₀ dari pemberian FA (fraksi <i>n</i> -heksana), FB (fraksi larut etil asetat), FC (fraksi tidak larut etil asetat) terhadap <i>P. falciparum</i> strain FCR3 masa inkubasi 72 jam	78
25.	Profil kromatogram FB1, FB2, FB3, FB4, dan FB5	79
26.	Hubungan konsentrasi fraksi B1, B2, B3, B4, dan B5 terhadap persentase penghambatan pertumbuhan <i>P. falciparum</i> strain FCR3 pada masa inkubasi 72 jam	82
27.	Profil kromatogram KLTP fraksi B3b	85
28.	Profil kromatogram B3a, B3b, dan B3c	86
29.	Kristal isolat B3b	87
30.	Profil kromatogram senyawa murni B3b	88
31.	Persentase penghambatan isolat B3a, B3b, dan B3c, <i>P. falciparum</i> masa inkubasi 72 jam	90
32.	Spektrum UV isolat B3b dalam metanol pada rentang 200-400 nm	92
33.	Spektrum FTIR isolat B3b dalam pelet KBr	93
34.	Kromatogram LC isolat B3b	94

35.	Spektrum MS (ESI ion positif) isolat B3b	95
36.	Spektrum ¹ H-NMR isolat B3b (Jeol, 500 MHz, CD ₃ OD)	96
37.	Spektrum ¹³ C-NMR isolat B3b	97
38.	Spektrum ¹³ C-NMR dan DEPT isolat B3b	99
39.	Spektrum HMQC isolat B3 δ _H 1,0– 8,0 ppm; δ _C 10.0 – 180.0 ppm	101
40.	Spektrum HMQC isolat B3 δ _H 3,0 – 3,5 ppm; δ _C 70.0 – 80.0 ppm	103
41.	Spektrum hubungan ¹ H, ¹ H-COSY isolat B3 δ _H 0.0 – 7.0 ppm	105
42.	Spektrum hubungan ¹ H, ¹ H-COSY isolat B3 δ _H 1,0 – 5,0 ppm	106
43.	Spektrum hubungan ¹ H, ¹³ C-HMBC isolat B3 ¹ H δ _H 0,0 – 7,5 ppm; ¹³ C-NMR δ _C 0,0 – 180 ppm	107
44.	Korelasi H-C HMBC isolat B3b	108
45.	Stadium pertumbuhan <i>Plasmodium</i> yang terjadi pada setiap masa inkubasi (jam)	111
46.	Persentase tiap stadium pertumbuhan <i>P. falciparum</i> strain FCR3 setelah pemberian B3b dengan konsentrasi 0,3; 0,5; 0,8; 1; 5; 10; 20 µg/mL pada masa inkubasi 24; 48; dan 72 jam	114

DAFTAR LAMPIRAN

Lampiran	Halaman
1. Hasil Determinasi Tumbuhan <i>A. evecta</i>	138
2. Persetujuan <i>ethical clearans</i>	139
3. Persentase parasitemia dan penghambatan dari fraksi FA, FB, FC umbi <i>A. evecta</i>	140
4. Analisis probit untuk menentukan IC ₅₀ aktivitas antiplasmodium fraksi FA, FB, dan FC umbi <i>A.</i> <i>evecta</i> pada <i>P. falciparum</i> strain FCR3 yang diinkubasi selama 72 jam	141
5. Anova IC ₅₀ aktivitas antiplasmodium fraksi FA, FB, dan FC pada <i>P.falciparum</i> strain FCR3 yang diinkubasi selama 72 jam	143
6. Data presentase parasitemia dan persentase penghambatan dari fraksi B1, B2, B3, B4, dan B5 umbi <i>A.evecta</i> terhadap <i>P.falciparum</i> strain FCR3 dengan masa inkubasi 72 jam	145
7. Analisa probit untuk menentukan IC ₅₀ aktivitas antiplasmodium fraksi FB1, FB2, FB3, FB4 dan FB5 umbi <i>A. evecta</i> pada <i>P. falciparum</i> strain FCR3 yang diinkubasi selama 72 jam	147
8. Anova IC ₅₀ aktivitas antiplasmodium fraksi FB1, FB2, FB3, FB4 dan FB5 umbi <i>A. evecta</i> terhadap <i>P.falciparum</i> strain FCR3 yang diinkubasi selama 72 jam	151
9. Data persentase parasitemia, persentase penghambatan, dari senyawa B3 umbi <i>A. evecta</i> , dan kloroquin terhadap <i>P. falciparum</i> strain FCR3 dengan masa inkubasi 72 jam	

.....	153
10. Analisa probit untuk menentukan IC ₅₀ aktivitas antiplasmodium isolat B3 umbi <i>A. evecta</i> pada <i>P. falciparum</i> strain FCR3 yang diinkubasi selama 72 jam	154
11. Anova IC ₅₀ aktivitas antiplasmodium isolat B3b umbi <i>A. evecta</i> dan kloroquin terhadap <i>P. falciparum</i> strain FCR3 dengan inkubasi selama 72 jam	157
12. Spektrum HNMR, CNMR, DEPT, HMQC, COSY, HMBC isolat B3b	158
13. Rerata Persentase Parasitemia <i>P. falciparum</i> strain FCR3 setelah pemberian senyawa B3b pada sembilan masa inkubasi	163
14. Rerata persentase penghambatan pertumbuhan <i>P. falciparum</i> strain FCR3, dan Nilai IC ₅₀ setelah pemberian Senyawa B3b pada sembilan masa inkubasi	164
15. Kurva baku standar	165

DAFTAR SINGKATAN

ACT	<i>artemisinin-based combination therapy</i>
API	<i>annual parasite incidence</i>
ATO	atovakuon
ATPase 6	<i>adenin triphosphatase orthologue</i>
CRT	<i>chloroquine resistance transporter</i>
COSY	<i>correlated spectroscopy</i>
DDT	<i>dichlorodiphenyltrichloroethane</i>
DEPT	<i>distortionless enhancement by polarization transfer</i>
DHFR	<i>dihydrofolate reductase</i>
DHOD	dihidroorotat dehidrogenase
DHPS	<i>dihydrofolate synthetase</i>
DOXP	<i>1-deoksi-D-xylulose 5-fosfat</i>
DMSO	<i>dimethyl sulfoxide</i>
DNA	<i>deoxyribonucleic acid</i>
DV	<i>digesty vacuole</i>
ELISA	<i>enzyme-linked immunosorbent assay</i>
ESI	<i>electrospray ionization</i>
FACS	<i>flourescence-activated cell sorter essays</i>
FMN	<i>flavin mononukleotida</i>
FT-IR	<i>fourier transform infrared</i>
GEBRAK	gerakan berantas kembali

Hb	hemoglobin
HDAC	<i>histone deacetylase</i>
HEPES	<i>N-(2- hidroksietil) piperazine-N'-(2-ethanesulfonic acid)</i>
HIV	<i>human immunodeficiency virus</i>
HMBC	<i>heteronuclear multiple bond connectivity</i>
HMQC	<i>heteronuclear multiple quantum coherence</i>
IC ₅₀	<i>inhibitory concentration 50 %</i>
IDC	<i>intraerythrocytic developmental cycle</i>
KCV	kolom cair vakum
KK	kromatografi kolom
KLB	kejadian luar biasa
KLT	kromatografi lapis tipis
LAF	<i>laminar air flow</i>
LCMS	<i>liquid chromatography mass spectroscopy</i>
MDR 1	<i>multi drug resistance (P-glicoprotein homolog)</i>
NAD	nangroh aceh darusssalam
NMR	<i>nuclear magnetic resonance</i>
NTB	nusa tenggara barat
NTT	nusa tenggara timur
PABA	<i>para amino benzoic acid</i>
PBS	<i>phosphate buffered saline</i>
PCR	<i>polymerase chain reaction</i>

PfATPase6	<i>gene encoding P. falciparum sarco-endoplasmic reticulum calcium ATPase 6</i>
Pfcrt	<i>gene encoding P. falciparum chloroquine resistance transporter</i>
Pfdhfr	<i>gene encoding P. falciparum dihydrofolate reductase</i>
Pfdhps	<i>gene encoding P. falciparum dihydropteroate synthase</i>
PfFBT1	<i>gene encoding P. falciparum folat biopterin transporter 1</i>
PfFBT2	<i>gene encoding P. falciparum folat biopterin transporter 2</i>
Pfmdr1	<i>gene encoding P. falciparum multidrug resistance 1 protein</i>
PV	<i>parasitophorous vacuole</i>
RBC	<i>red blood cell</i>
RDT	<i>rapid diagnostic test</i>
RE	<i>retikulum endoplasma</i>
RPMI	<i>Roswell Park Memorial Institute</i>
SKD	<i>simalikalakton D</i>
SP	<i>sulfadoksin-pirimetamin</i>
UV-vis	<i>ultraviolet visible</i>
WHO	<i>world health organization</i>

DAFTAR PUBLIKASI

No	Judul	Nama Jurnal	Status
1	Arnida, Wahyono, Mustofa, R. Asmah Susidarti. IN VITRO ANTIPLASMODIAL ACTIVITY AND THE CHROMATOGRAM PROFILE OF ACTIVEFRACTION OF CENTRAL BORNEO-TYPE <i>Angiopteris evecta</i> TUBERS	Scholars Academic Journal of Pharmacy; ISSN 2320-4206 (Online) & ISSN 2347-9531(Print)	Terbit Vol.- 3, Issue-4 (June-July, 2014)
2	Arnida, Wahyono, Mustofa, R. Asmah Susidarti. IN VITRO ANTIPLASMODIAL ACTIVITY OF ETHANOL EXTRACTS OF BORNEO MEDICINAL PLANTS(<i>Hydrolea spinosa</i> ; <i>Ampelocissus rubiginosa</i> ; <i>Uraria crinite</i> ; <i>Angiopteris evecta</i>)	International Journal of Pharmacy and Pharmaceutical Sciences (Int J Pharm Pharm Sci)	Terbit, Vol 7, Issue 5, 2015 ISSN- 0975-1491
3	AKTIVITAS ANTIPLASMODIUM EKSTRAK ETANOL TANAMAN OBAT (<i>Hydrolea spinosa</i> ; <i>Ampelocissus rubiginosa</i> ; <i>Uraria crinite</i> ; <i>Angiopteris evecta</i>) ASAL KALIMANTAN	Seminar Nasional diselenggarakan oleh Pascasarjana Fakultas Farmasi UGM, Pemakalah	19 oktober 2013