

STUDI POTENSI BORRELIDIN, FUMAGILIN DAN EPISITOSKIRIN A SEBAGAI KANDIDAT ANTIMALARIA PADA *Macaca fascicularis*

RISQA NOVITA



PROGRAM STUDI PRIMATOLOGI
SEKOLAH PASCASARJANA
INSTITUT PERTANIAN BOGOR
BOGOR
2025

- Hak Cipta Dilindungi Undang-undang
1. Dilarang mengutip sebagian atau seluruh karya tulis ini tanpa mencantumkan dan menyebutkan sumber :
 - a. Pengutipan hanya untuk kepentingan pendidikan, penelitian, penulisan karya ilmiah, penyusunan laporan, penulisan kritik atau tinjauan suatu masalah
 - b. Pengutipan tidak merugikan kepentingan yang wajar IPB University.
 2. Dilarang mengumumkan dan memperbanyak sebagian atau seluruh karya tulis ini dalam bentuk apapun tanpa izin IPB University.



-

PERNYATAAN MENGENAI DISERTASI DAN SUMBER INFORMASI SERTA PELIMPAHAN HAK CIPTA

Dengan ini Saya menyatakan bahwa disertasi dengan judul “Studi Potensi Borrelidin, Fumagilin dan Episitoskirin A sebagai Kandidat Antimalaria Pada *Macaca fascicularis*” adalah karya saya dengan arahan dari dosen pembimbing dan belum diajukan dalam bentuk apa pun kepada perguruan tinggi mana pun. Sumber informasi yang berasal atau dikutip dari karya yang diterbitkan maupun tidak diterbitkan dari penulis lain telah disebutkan dalam teks dan dicantumkan dalam Daftar Pustaka di bagian akhir disertasi ini.

Dengan ini saya melimpahkan hak cipta dari karya tulis saya kepada Institut Pertanian Bogor.

Bogor, Juni 2025

Risqa Novita
P0603222002

- Hak Cipta Dilindungi Undang-undang
1. Dilarang mengutip sebagian atau seluruh karya tulis ini tanpa mencantumkan dan menyebutkan sumber :
 - a. Pengutipan hanya untuk kepentingan pendidikan, penelitian, penulisan karya ilmiah, penyusunan laporan, penulisan kritik atau tinjauan suatu masalah
 - b. Pengutipan tidak merugikan kepentingan yang wajar IPB University.
 2. Dilarang mengumumkan dan memperbanyak sebagian atau seluruh karya tulis ini dalam bentuk apapun tanpa izin IPB University.



RINGKASAN

RISQA NOVITA. Studi Potensi Borrelidin, Fumagilin dan Episitoskirin A Sebagai Kandidat Antimalaria pada *Macaca fascicularis*. Dibimbing oleh AGIK SUPRAYOGI, HUDA SHALAHUDIN DARUSMAN, ANDRIA AGUSTA dan ARIFIN BUDIMAN NUGRAHA.

Kasus malaria masih menjadi tantangan kesehatan masyarakat yang signifikan di dunia, termasuk Asia Tenggara. Indonesia termasuk salah satu negara endemis malaria di Asia Tenggara, yang bertanggung jawab atas sekitar 15,6% kasus di kawasan ini, dengan prevalensi *Plasmodium vivax* dan *Plasmodium falciparum* yang tinggi. Indonesia juga menduduki peringkat ketiga tertinggi keanekaragaman satwa primata di dunia. Seiring dengan terus berlanjutnya penggundulan hutan dan masuknya manusia ke habitat satwa primata, risiko limpahan zoonosis akan meningkat, seperti malaria simian yang disebabkan oleh *Plasmodium inui*. Beberapa kasus infeksi *P. inui* pada manusia telah tercatat di Malaysia, dan Thailand. Belum ada laporan kasus *P. inui* pada manusia di Indonesia. Namun Indonesia memiliki risiko terjadinya hal tersebut mengingat terdapat laporan kasus *P. inui* di satwa primata, diantaranya prevalensi *P. inui* sebesar 13,7 % pada *Macaca fascicularis* di penangkaran ex situ Dramaga, Bogor pada tahun 2020-2021.

Penanggulangan malaria zoonotik membutuhkan pendekatan *One Health*, diantaranya pengobatan terhadap satwa primata yang terinfeksi oleh malaria, diharapkan dapat memutus rantai penularan ke manusia. Studi mengenai obat antimalaria terhadap satwa primata masih terbatas. Pemanfaatan sumber alam, seperti metabolit dari endofit jamur, menawarkan peluang menjanjikan untuk menemukan agen antimalaria baru dengan spektrum aktivitas yang lebih luas. Jamur endofit diketahui menghasilkan metabolit sekunder yang tidak hanya berkontribusi pada mekanisme pertahanan tanaman terhadap stres lingkungan tetapi juga menunjukkan aktivitas farmakologis yang bermanfaat bagi kesehatan manusia.

Satreps JICA bekerjasama dengan IPB University dalam skrining obat antimalaria merekomendasikan borrelidin dan fumagilin untuk dikembangkan lebih lanjut. Borrelidin adalah antibiotika makrolida yang terbukti efektif menghambat perkembangan *P. falciparum* secara *in vitro* dan *P. berghei* secara *in vivo*. Fumagilin berasal dari *Aspergillus fumigatus*, efektif menghambat perkembangan *P. falciparum* secara *in vitro* melalui gangguan pada enzim MetAP2 yang berperan dalam pematangan protein parasit. Episitoskirin A adalah senyawa yang diekstrak dari jamur endofit *Diaporthe* sp, juga menunjukkan aktivitas antimalaria secara *in vitro* namun belum diketahui mekanisme kerjanya.⁶⁶

Penelitian ini bertujuan; (1) mengetahui karakteristik *P. inui* di *M. fascicularis* pada penangkaran ex situ Dramaga; (2) mengetahui potensi borrelidin, fumagilin dan episitoskirin A sebagai antimalaria pada mencit, (3) mengetahui efek sitotoksik secara *in vitro* dan memprediksi mekanisme kerja episitoskirin A melalui metode *in silico*, (4) mengembangkan tehnik kultivasi *P. inui* dari *M. fascicularis* secara *in vitro*, (5) mengetahui efikasi borrelidin, fumagilin dan episitoskirin A terhadap daya hidup *P. inui* secara *ex vivo*.

Hasil penelitian menunjukkan sampel positif *P. inui* dari 57 ekor *M. fascicularis* di lokasi penangkaran ex situ di Dramaga Bogor masing-masing

sebesar 12,2%, dan 71,93% berdasarkan pemeriksaan mikroskop dan PCR. Hasil sekuensing menunjukkan sampel memiliki kesamaan DNA sebesar 99% dengan isolat *P. inui* dari Cina Selatan. Kedua metode yaitu mikroskop dan PCR efektif untuk mendeteksi *P. inui* pada *M. fascicularis*, namun PCR memiliki sensitivitas yang lebih tinggi. Temuan ini menekankan potensi risiko zoonosis dan pentingnya tindakan pencegahan untuk mencegah wabah malaria pada manusia.

Hasil uji kuratif kombinasi aplikasi borrelidin dan fumagilin terhadap infeksi *P. berghei* pada mencit *Swiss Webster* menghasilkan parasitemia terendah sebesar 5%, dibandingkan dengan kelompok kontrol yang mencapai 15%. Perubahan histopatologis yang ditemukan meliputi dilatasi sinusoida, pembengkakan hepatosit, dan keberadaan hemozoin. Hasil uji supresif menunjukkan pemberian borrelidin 0,25 mg/kgbb ip memiliki nilai parasitemia terendah dibandingkan dengan kelompok perlakuan lainnya di hari ke 15 pi.

Hasil uji *in vivo* (uji kuratif) pada dosis 25 mg/kgbb episitoskirin A menunjukkan persentase parasitemia terendah dan gambaran histopatologi dengan kerusakan minimal dibandingkan dengan dosis yang lebih tinggi. Pada uji supresif, dosis 12,5 mg/kgbb memiliki persentase parasitemia terendah, yakni 17,7% dan tingkat kelangsungan hidup tertinggi, yaitu 43% pada hari ke-15 pi. Hasil uji *in silico* episitoskirin A menunjukkan prediksi ikatan yang kuat dan stabil dengan enzim *dihydrofolate reductase*, *laktat dehidrogenase*, dan *plasmepsin* pada *P. falciparum* sebagai target untuk obat antimalaria. Hasil uji sitotoksitas menunjukkan nilai CC_{50} 4,4 μ M, dan indeks selektifitas 17,6 yang menunjukkan potensi sebagai antimalaria.

Uji antimalaria borrelidin, fumagillin, dan episitoskirin A terhadap *P. inui* pada *M. fascicularis* yang terinfeksi secara alami secara *ex vivo* menggunakan serum hasil optimasi, yaitu kombinasi Albumax 10% dan FBS 10%. Hasil menunjukkan borrelidin memiliki daya hambat tertinggi pada dosis 10 μ M, diikuti oleh fumagillin, dan episitoskirin A. Analisis statistik tidak menunjukkan perbedaan signifikan antara borrelidin, fumagillin, dan artemisinin, namun borrelidin berbeda secara signifikan dengan episitoskirin A ($p < 0,05$). Borrelidin menunjukkan potensi yang lebih baik sebagai terapi antimalaria untuk *P. inui* secara *ex vivo*. Meskipun demikian, episitoskirin A menunjukkan penghambatan yang stabil pada konsentrasi rendah, memberikan peluang untuk penelitian lebih lanjut yaitu sebagai terapi kombinasi dengan antimalaria lainnya. Hasil penelitian ini dapat membuka wawasan pengobatan untuk malaria simian dan malaria pada manusia.

Kata kunci: antimalaria, *Plasmodium inui*, monyet ekor panjang, malaria simian, *one health*, zoonosis, uji *ex vivo*



SUMMARY

RISQA NOVITA. Study on the Potential of Borrelidin, Fumagilin, and Episitoskirin A as Antimalarial Candidates in *Macaca fascicularis*. Supervised by AGIK SUPRAYOGI, HUDA SHALAHUDIN DARUSMAN, ANDRIA AGUSTA and ARIFIN BUDIMAN NUGRAHA.

Malaria remains a significant public health challenge globally, including in Southeast Asia. Indonesia is one of the malaria-endemic countries in the region, accounting for approximately 15.6% of cases, with a high prevalence of *Plasmodium vivax* and *Plasmodium falciparum*. Moreover, Indonesia ranks third globally in terms of primate biodiversity. Continued deforestation and human encroachment into primate habitats have increased the risk of zoonotic spillover, including simian malaria caused by *Plasmodium inui*. Several human infections with *P. inui* have been reported in Malaysia and Thailand. Although no human cases have been reported in Indonesia, the country remains at risk due to previous documentation of *P. inui* in primates. Notably, a prevalence of 13.7% was found in *Macaca fascicularis* housed at the ex situ conservation facility in Dramaga, Bogor during 2020–2021.

Controlling zoonotic malaria requires a One Health approach, including therapeutic interventions in infected primate populations to interrupt transmission to humans. Studies on antimalarial treatment in primates remain limited. Natural sources, particularly fungal endophyte metabolites, offer promising avenues for the discovery of novel antimalarial agents with broader spectra of activity. Endophytic fungi are known to produce secondary metabolites that not only aid plant defense mechanisms against environmental stress but also exhibit pharmacological activities beneficial to human health.

In collaboration with IPB University, the SATREPS JICA project has recommended further development of borrelidin and fumagillin as candidate antimalarials. Borrelidin is a macrolide antibiotic that has been shown to inhibit the development of *P. falciparum* *in vitro* and *P. berghei* *in vivo*. Fumagillin, derived from *Aspergillus fumigatus*, has demonstrated *in vitro* efficacy against *P. falciparum* by disrupting MetAP2, an enzyme crucial for the maturation of parasitic proteins. Episitoskirin A, extracted from the endophytic fungus *Diaporthe* sp., also exhibits *in vitro* antimalarial activity; however, its mechanism of action remains unclear.

This study aims to: (1) characterize *P. inui* in *M. fascicularis* from the ex situ conservation site in Dramaga; (2) evaluate the antimalarial potential of borrelidin, fumagillin, and episitoskirin A in mice; (3) assess the cytotoxic effects *in vitro* and predict the mechanism of action of episitoskirin A via *in silico* methods; (4) develop an *in vitro* cultivation technique for *P. inui* derived from *M. fascicularis*; (5) determine the efficacy of borrelidin, fumagillin, and episitoskirin A on *P. inui* viability in *ex vivo* conditions.

Among 57 *M. fascicularis* individuals examined at the Dramaga facility, 12.2% and 71.93% tested positive for *P. inui* by microscopy and PCR, respectively. Sequencing results indicated a 99% DNA similarity to *P. inui* isolates from southern China. Both microscopy and PCR effectively detected *P. inui* in *M. fascicularis*, although PCR demonstrated higher sensitivity. These findings underscore the

zoonotic potential and the critical need for preventive measures to avert human malaria outbreaks.

The curative trial combining borrelidin and fumagillin against *P. berghei* infection in *Swiss Webster* mice showed the lowest parasitemia level (5%), compared to 15% in the control group. Histopathological changes included sinusoidal dilation, hepatocyte swelling, and hemozoin deposition. Suppressive testing revealed that intraperitoneal administration of borrelidin at 0.25 mg/kg body weight resulted in the lowest parasitemia level by day 15 *post-infection*.

In vivo testing of episitoskirin A at a dose of 25 mg/kg exhibited the lowest parasitemia levels and minimal histopathological damage compared to higher doses. In the suppressive assay, a dose of 12.5 mg/kg yielded the lowest parasitemia rate (17.7%) and the highest survival rate (43%) on day 15 post-infection. *In silico* analysis predicted strong and stable binding of episitoskirin A to the enzymes *dihydrofolate reductase*, *lactate dehydrogenase*, and *plasmepsin* in *P. falciparum*, suggesting these as potential antimalarial targets. Cytotoxicity assays yielded a CC₅₀ value of 4.4 μ M and a selectivity index of 17.6, indicating promising antimalarial potential.

Antimalarial assays on *P. inui*-infected *M. fascicularis* conducted *ex vivo* used an optimized serum medium combining 10% Albumax and 10% FBS. Borrelidin exhibited the highest inhibitory activity at a 10 μ M dose, followed by fumagillin and episitoskirin A. Statistical analysis showed no significant differences in inhibition between borrelidin, fumagillin, and artemisinin; however, borrelidin differed significantly from episitoskirin A ($p < 0.05$). These results suggest borrelidin may be the most effective *ex vivo* antimalarial agent against *P. inui*. Nevertheless, episitoskirin A maintained consistent inhibitory effects at low concentrations, presenting potential for further investigation, particularly as a candidate in combination therapies. This study provides critical insights into treatment strategies for simian malaria and contributes to broader malaria control efforts in human populations.

Keywords: antimalarial, *Plasmodium inui*, long-tailed macaque, simian malaria, One Health, zoonosis, *ex vivo* assay

- Hak Cipta Dilindungi Undang-undang
1. Dilarang mengutip sebagian atau seluruh karya tulis ini tanpa mencantumkan dan menyebutkan sumber :
 - a. Pengutipan hanya untuk kepentingan pendidikan, penelitian, penulisan karya ilmiah, penyusunan laporan, penulisan kritik atau tinjauan suatu masalah
 - b. Pengutipan tidak merugikan kepentingan yang wajar IPB University.
 2. Dilarang mengumumkan dan memperbanyak sebagian atau seluruh karya tulis ini dalam bentuk apapun tanpa izin IPB University.

© Hak Cipta milik IPB, tahun 2025
Hak Cipta dilindungi Undang-Undang

Dilarang mengutip sebagian atau seluruh karya tulis ini tanpa mencantumkan atau menyebutkan sumbernya. Pengutipan hanya untuk kepentingan pendidikan, penelitian, penulisan karya ilmiah, penyusunan laporan, penulisan kritik, atau tinjauan suatu masalah, dan pengutipan tersebut tidak merugikan kepentingan IPB.

Dilarang mengumumkan dan memperbanyak sebagian atau seluruh karya tulis ini dalam bentuk apa pun tanpa izin IPB.



STUDI POTENSI BORRELIDIN, FUMAGILIN DAN EPISITOSKIRIN A SEBAGAI KANDIDAT ANTIMALARIA PADA *Macaca fascicularis*

RISQA NOVITA

Disertasi
sebagai salah satu syarat untuk memperoleh gelar
Doktor pada
Program Studi Primatologi

**PROGRAM STUDI PRIMATOLOGI
SEKOLAH PASCASARJANA
INSTITUT PERTANIAN BOGOR
BOGOR
2025**



@Hak cipta milik IPB University

- Hak Cipta Dilindungi Undang-undang
1. Dilarang mengutip sebagian atau seluruh karya tulis ini tanpa mencantumkan dan menyebutkan sumber :
 - a. Pengutipan hanya untuk kepentingan pendidikan, penelitian, penulisan karya ilmiah, penyusunan laporan, penulisan kritik atau tinjauan suatu masalah
 - b. Pengutipan tidak merugikan kepentingan yang wajar IPB University.
 2. Dilarang mengumumkan dan memperbanyak sebagian atau seluruh karya tulis ini dalam bentuk apapun tanpa izin IPB University.

Penguji Luar Komisi Pembimbing pada Ujian Tertutup Disertasi:

- 1 Prof. Dr. drh. Upik Kesumawati Hadi, MS.
- 2 dra. Rintis Noviyanti, Ph.D

Penguji Luar Komisi Pembimbing pada Sidang Promosi Terbuka Disertasi:

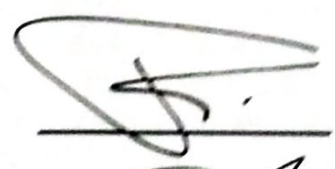
- 1 Prof. Dr. drh. Upik Kesumawati Hadi, MS.
- 2 dra. Rintis Noviyanti, Ph.D

@Hak cipta milik IPB University

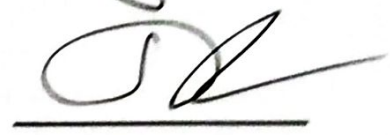
Judul Disertasi : Studi Potensi Borrelidin, Fumagilin dan Episitoskirin A
Sebagai Kandidat Antimalaria Pada *Macaca fascicularis*
Nama : Risqa Novita
NIM : P0603222002

Disetujui oleh

Pembimbing 1:
Prof. Dr. drh. Agik Suprayogi, M.Sc. Agr.



Pembimbing 2:
Prof. Dr. drh. Huda Shalahudin Darusman, M.Si.



Pembimbing 3:
Prof. Dr. Andria Agusta



Pembimbing 4:
drh. Arifin Budiman Nugraha, M.Si., Ph.D



Diketahui oleh

Ketua Program Studi:
Prof. Dr. drh. Huda Shalahudin Darusman, M.Si.
NIP. 197906222005011001



Dekan Sekolah Pascasarjana:
Prof. Dr. Ir. Dodik Ridho Nurrochmat, M.Sc.F.Trop.
NIP. 197003291996081001

Tanggal Lulus: 18 JUL 2025

Tanggal Ujian:
10 Juni 2025



@Hak cipta milik IPB University

IPB University



IPB University
— Bogor Indonesia —

Hak Cipta Dilindungi Undang-undang

1. Dilarang mengutip sebagian atau seluruh karya tulis ini tanpa mencantumkan dan menyebutkan sumber :
 - a. Pengutipan hanya untuk kepentingan pendidikan, penelitian, penulisan karya ilmiah, penyusunan laporan, penulisan kritik atau tinjauan suatu masalah
 - b. Pengutipan tidak merugikan kepentingan yang wajar IPB University.
2. Dilarang mengumumkan dan memperbanyak sebagian atau seluruh karya tulis ini dalam bentuk apapun tanpa izin IPB University.

PRAKATA

Puji dan syukur penulis panjatkan kepada Allah *Subhanaahu wa ta'ala* atas segala karunia-Nya, sehingga karya ilmiah yang berjudul Studi Potensi Borrelidin, Fumagilin dan Episitoskirin A sebagai Kandidat Antimalaria pada *Macaca fascicularis* telah diselesaikan.

Terima kasih penulis ucapkan kepada Kepala Badan Riset dan Inovasi Nasional atas beasiswa *Degree by Research* dan bantuan biaya penelitian melalui Rumah Program Tahun 2023-2025, Direktur Jenderal Sumber Daya Dikti, Kementerian Riset, Teknologi, dan Pendidikan Tinggi yang membiayai penelitian dan publikasi melalui program Penelitian Disertasi Doktor (PDD) tahun 2024 dan Pimpinan Satreps JICA atas dukungan dan fasilitas selama penelitian.

Seluruh tahapan penelitian hingga penulisan karya ilmiah ini terlaksana dari bantuan, bimbingan, arahan dan dukungan berbagai pihak, sehingga penulis menghaturkan terimakasih kepada yang terhormat komisi pembimbing yaitu Prof. Dr. drh. Agik Suprayogi, M.Sc. Agr sebagai ketua komisi, Prof. Dr. drh. Huda Shalahudin Darusman, M.Si., sebagai anggota komisi, Prof. Dr. Andria Agusta, sebagai anggota komisi, dan selaku inventor episitoskirin A, serta drh. Arifin Budiman Nugraha, M.Si., Ph.D., sebagai anggota komisi.

Ucapan terima kasih disampaikan kepada penguji luar komisi pembimbing, yaitu Prof. Dr. drh. Upik Kesumawati Hadi, MS. dan dra Rintis Noviyanti, Ph.D, Kepala Pusat Riset Bahan Baku Obat dan Obat Tradisional BRIN yang telah memberi izin dan dukungan selama penulis menempuh pendidikan doctoral, Kepala Pusat Studi Satwa Primata IPB University beserta seluruh penanggungjawab dan staf laboratorium, Kepala Laboratorium Hewan Badan Kebijakan Pembangunan Kesehatan Kementerian Kesehatan beserta staf, dan Kepala Laboratorium Protozoologi SKHB IPB University beserta staf yang telah mengizinkan untuk menggunakan fasilitas laboratorium dan membantu selama pengambilan data penelitian.

Dr. Uus Saepulloh, Dr. Silmi Mariya dan seluruh dosen Program Studi Primatologi, Pak Danang Waluyo, Prof. Theo De Waal, DVM, Ph.D dari University of College Dublin Irlandia, Prof. Dr. dr. Loeki Enggar Fitri, M.Kes, Sp. ParK dari Fakultas Kedokteran Universitas Brawijaya, drh. Yulvian Sani, Ph.D dari PR Veteriner BRIN, drh. Dani Prakoso, Ph.D dari University of Pennsylvania, USA atas dukungan, diskusi, arahan dan ilmu yang diberikan selama penelitian dan penulisan publikasi. Kepada rekan-rekan seperjuangan di Program Studi Primatologi IPB dan pihak lain yang belum tersebut satu per satu, semoga segala kebaikannya dibalas oleh Allah SWT.

Pencapaian ini tidak terlepas dari doa tulus, pelukan, pengorbanan dan dukungan keluarga, karena itu saya haturkan terimakasih yang sedalam-dalamnya kepada kedua orang tua Ir. Tamzil Nursyamsu, MM dan Nurhayati SH., MM, suami dan ananda tersayang, serta adikku drg. Ade P., Sp. PM.

Semoga karya ilmiah yang masih jauh dari sempurna ini bermanfaat bagi pihak yang membutuhkan dan bagi kemajuan ilmu pengetahuan. *Aamiin yaa robbal'alamiin.*

Bogor, Juni 2025

Risqa Novita



@Hak cipta milik IPB University

IPB University



IPB University
— Bogor Indonesia —

Hak Cipta Dilindungi Undang-undang

1. Dilarang mengutip sebagian atau seluruh karya tulis ini tanpa mencantumkan dan menyebutkan sumber :
 - a. Pengutipan hanya untuk kepentingan pendidikan, penelitian, penulisan karya ilmiah, penyusunan laporan, penulisan kritik atau tinjauan suatu masalah
 - b. Pengutipan tidak merugikan kepentingan yang wajar IPB University.
2. Dilarang mengumumkan dan memperbanyak sebagian atau seluruh karya tulis ini dalam bentuk apapun tanpa izin IPB University.

DAFTAR ISI

DAFTAR TABEL	xv
DAFTAR GAMBAR	xv
DAFTAR LAMPIRAN	xvi
I PENDAHULUAN	1
1.1 Latar Belakang	1
1.2 Rumusan Masalah	3
1.3 Tujuan	4
1.4 Manfaat	4
1.5 Ruang Lingkup	4
1.6 Kebaruan (<i>novelty</i>)	4
1.7 Kerangka Pemikiran	5
II DETEKSI <i>Plasmodium inui</i> PADA <i>Macaca fascicularis</i> DARI PENANGKARAN <i>ex situ</i> DI DRAMAGA, BOGOR	6
2.1 Abstrak	6
2.2 Pendahuluan	6
2.3 Metode Penelitian	8
2.4 Hasil dan Pembahasan	10
2.5 Simpulan	15
III UJI POTENSI ANTIMALARIA BORRELIDIN DAN FUMAGILIN PADA MENCIT YANG TERINFEKSI OLEH <i>Plasmodium berghei</i>	16
3.1 Abstrak	16
3.2 Pendahuluan	16
3.3 Metode Penelitian	18
3.4 Hasil dan Pembahasan	19
3.5 Simpulan	25
IV UJI SITOTOKSISITAS DAN POTENSI EPISITOSKIRIN A SECARA <i>in vivo</i> DAN <i>in silico</i> SEBAGAI ANTIMALARIA	26
5.1 Abstrak	26
5.2 Pendahuluan	26
5.3 Metode Penelitian	27
5.4 Hasil dan Pembahasan	31
5.5 Simpulan	43
V UJI POTENSI BORRELIDIN, FUMAGILIN, DAN EPISITOSKIRIN A PADA <i>Macaca fascicularis</i> YANG TERINFEKSI ALAMIAH OLEH <i>Plasmodium inui</i> SECARA <i>ex vivo</i>	44
7.1 Abstrak	44
7.2 Pendahuluan	44
7.3 Metode Penelitian	46
7.4 Hasil dan Pembahasan	48
7.5 Simpulan	54
VI PEMBAHASAN UMUM	55
VII SIMPULAN DAN SARAN	60



7.1	Simpulan	60
7.2	Saran	60
DAFTAR PUSTAKA		61
LAMPIRAN		78

@Hak cipta milik IPB University

Hak Cipta Dilindungi Undang-undang

1. Dilarang mengutip sebagian atau seluruh karya tulis ini tanpa mencantumkan dan menyebutkan sumber :
 - a. Pengutipan hanya untuk kepentingan pendidikan, penelitian, penulisan karya ilmiah, penyusunan laporan, penulisan kritik atau tinjauan suatu masalah
 - b. Pengutipan tidak merugikan kepentingan yang wajar IPB University.
2. Dilarang mengumumkan dan memperbanyak sebagian atau seluruh karya tulis ini dalam bentuk apapun tanpa izin IPB University.

DAFTAR TABEL

1	Urutan nukleotida primer untuk deteksi <i>Plasmodium</i> spp	9
2	Hasil uji <i>in vitro</i> dan sitotoksitas artemisinin dan episitoskirin A	31
3	Analisis potensi ikatan episitoskirin A dengan reseptor pada <i>P. falciparum</i>	40
4	Hematologi, albumin, dan glukosa darah hewan penelitian	49
5	Hasil optimasi tiga jenis serum yang berbeda terhadap parasitemia	51

DAFTAR GAMBAR

1	Penelitian dilakukan di lokasi penangkaran <i>M. fascicularis</i> milik PSSP IPB University (6°33'22.0"S, 106°43'42.8"E)	8
2	Sediaan apus darah tipis berwarna Giemsa menunjukkan <i>Plasmodium</i> spp. Tahap cincin (panah oranye) dan skizon muda (panah hijau) di dalam eritrosit	10
3	Sediaan apus darah tipis berwarna Giemsa dari eritrosit yang mengandung trofozoit (panah hijau tua)	10
4	Amplikon 1640 bp dari target spesifik teridentifikasi. DNA Ladder adalah 1 kb, dan sampel diberi nomor 1–57, C+: kontrol positif, C-: kontrol negatif	12
5	Filogenetik <i>M. fascicularis</i> dari Bogor menggunakan metode <i>Maximum Likelihood</i> berdasarkan gen <i>SSU rRNA</i> , <i>bootstrap</i> 500	13
6	Berat badan mencit ditimbang tiap dua hari di setiap kelompok	20
7	Efek pemberian obat terhadap perkembangan <i>P. berghei</i> yang ditunjukkan dengan persentase parasitemia. Pengobatan dimulai pada hari ke 5-8 pi	20
8	Daya ketahanan hidup dari masing-masing grup perlakuan Fotomikrograf dari potongan hati yang diwarnai oleh HE pada grup C: A. Dilatasi sinusoidal (panah biru), hemozoin (panah hitam)	21
9	B. <i>Ballooning</i> hepatosit (panah merah) adalah tanda patologi kerusakan hati dari grup C (perbesaran 100x). Bar 10 µm	21
10	Fotomikrograf dari potongan limpa yang diwarnai oleh HE pada grup C: Hemozoin (panah hitam) terlihat pada perbesaran 100x. Bar 10 µm	22
11	Efek pemberian obat terhadap perkembangan <i>P. berghei</i> yang ditunjukkan dengan persentase parasitemia. Pengobatan dimulai pada 2 jam setelah diinfeksi dengan <i>P. berghei</i>	24
12	Daya <i>survival rate</i> dari masing-masing grup hasil uji supresif	25
13	Persentase parasitemia pada kelompok perlakuan episitoskirin A dengan berbagai dosis dibandingkan dengan artemisinin dan kelompok kontrol positif. G1= 12,5 mg/kgbb, G2= 25 mg/kgbb, G3= 50 mg/kgbb, G4= artemisinin 20 mg/kgbb, G5= kontrol positif	32
14	Persentase mencit yang bertahan hidup (a) dan (b) Hambatan perkembangan parasit pada masing-masing kelompok perlakuan	32
15	Fotomikrograf dari potongan hati yang diwarnai oleh HE pada:(a) kelompok episitoskirin A 25 mg/kgbb, (b) artemisinin 25 mg/kgbb, (c)	

Hak Cipta Dilindungi Undang-undang

1. Dilarang mengutip sebagian atau seluruh karya tulis ini tanpa mencantumkan dan menyebutkan sumber :
a. Pengutipan hanya untuk kepentingan pendidikan, penelitian, penulisan karya ilmiah, penyusunan laporan, penulisan kritik atau tinjauan suatu masalah
b. Pengutipan tidak merugikan kepentingan yang wajar IPB University.
2. Dilarang mengumumkan dan memperbanyak sebagian atau seluruh karya tulis ini dalam bentuk apapun tanpa izin IPB University.



	kelompok kontrol positif menunjukkan deposisi hemosiderin yang dominan. Panah hijau: Saluran portal, Panah oranye: Sentralis, Panah biru: Hemosiderin.	33
16	Fotomikrograf dari potongan limpa yang diwarnai oleh HE. Terdapat perubahan patologis pada pulpa putih dan merah di semua kelompok perlakuan, (a) kelompok episitoskirin A, (b) kelompok kontrol positif. Panah hitam menunjukkan pulpa merah, dan panah oranye menunjukkan pulpa putih.	33
17	Fotomikrograf dari potongan usus yang diwarnai oleh HE pada: (a) kelompok episitoskirin A 25 mg/kgbb dan (b) kelompok artemisinin 25 mg/kgbb. Terlihat usus pada kelompok (b) abnormal, dengan peningkatan jumlah sel goblet (panah kuning), dan adanya <i>Plasmodium</i> di lumen usus (panah hijau). Sebaliknya, kelompok (a) menunjukkan morfologi usus yang normal.	34
18	Tingkat parasitemia pada masing-masing kelompok episitoskirin A pada hari ke-0 hingga ke-15 pi.	36
19	Rata-rata tingkat kelangsungan hidup pada hari ke-0 hingga ke-15 pi.	36
20	Fotomikrograf dari potongan hati yang diwarnai oleh HE pada: (a) kelompok episitoskirin A 25 mg/kgbb, (b) 50 mg/kgbb, (c) artemisinin 20 mg/kgbb, (d) kelompok kontrol	37
21	Fotomikrograf dari potongan cerebrum yang diwarnai oleh HE pada kelompok E	38
22	Visualisasi <i>in silico</i> . (a) episitoskirin A dengan DHFR rantai A (b) residu asam amino DHFR rantai A (c) episitoskirin A dengan DHFR rantai B (d) residu asam amino DHFR rantai B (e) episitoskirin A dengan <i>plasmexin X</i> (f) residu asam amino ikatan dengan <i>plasmexin X</i> (g) episitoskirin A dengan <i>lactate dehydrogenase</i> (h) residu asam amino ikatan dengan <i>lactate dehydrogenase</i>	41
23	(a) Tahap awal perkembangan parasit di hari ke 0 kultivasi berupa bentuk ring, (b) tahap perkembangan di hari ke 4 (72 jam) berbentuk skizon yang mengandung <i>merozoit</i> (panah biru). Bar 25 μ m.	51
24	Persentase hambatan borrelidin, fumagilin, episitoskirin A dan artemisinin terhadap <i>P. inui</i> secara <i>ex vivo</i>	52

DAFTAR LAMPIRAN

1	Urutan gen SSU rRNA dari <i>Macaca fascicularis</i> di penangkaran ex situ Dramaga, Bogor	77
2	Analisis statistik parasitemia di setiap kelompok perlakuan uji kuratif episitoskirin A terhadap <i>P. berghei</i> menggunakan SPSS Ver 23	83
3	Hasil analisis lanjutan parasitemia <i>post hoc comparison</i> uji supresif episitoskirin A terhadap <i>P. berghei</i>	83
4	Analisis statistik parasitemia di setiap kelompok perlakuan uji kuratif borrelidin dan fumagilin terhadap <i>P. berghei</i> menggunakan SPSS Ver 23 (<i>Pairwise comparisons group</i>)	84
5	Nilai <i>Optical Density</i> masing-masing senyawa hasil uji dengan <i>LDH Assay</i>	85