

KARYA TULIS ILMIAH

**UJI AKTIVITAS ANTIMALARIA *IN VITRO* dari EKSTRAK ETANOL
DAUN TANAMAN ASHITABA (*Angelica keiskei*)**

Diajukan Untuk Menyusun Karya Tulis Ilmiah Program Studi DIII Farmasi Fakultas
Ilmu Kesehatan Universitas Muhammadiyah Mataram



PROGRAM STUDI DIII FARMASIA

FKULTAS ILMU KESEHATAN

UNIVERSITAS MUHAMMADIYAH MATARAM

2019

HALAMAN PERSETUJUAN
KARYA TULIS ILMIAH

UJI AKTIVITAS ANTIMALARIA *IN VITRO* dari EKSTRAK ETANOL
DAUN TANAMAN ASHITABA (*Angelica keiskei*)



Disusun Oleh:

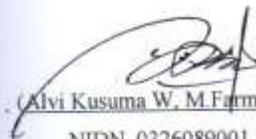
MIPTAHULJANNAH

NIM: 516020012

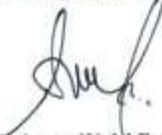
Telah Memenuhi Persyaratan Disetujui Untuk Mengikuti Ujian Proposal
Penelitian pada Program Studi DIII Farmasi Fakultas Ilmu Kesehatan
Universitas Muhammadiyah Mataram

Hari/Tanggal :

Pembimbing Utama


(Alvi Kusuma W. M.Farm., Apt)
NIDN. 0326089001

Pembimbing Pendamping


(Abdul Rahman W. M.Farm., Apt)
NIDN. 0817038601

HALAMAN PENGESAHAN
UJI AKTIVITAS ANTIMALARIA *IN VITRO* dari EKSTRAK ETANOL
DAUN TANAMAN ASHITABA (*Angelica keiskei*)

PROPOSAL PENELITIAN

Disusun Oleh:

MIFTAHUL JANNAH
NIM: 516020012

Telah Dipertahankan di Depan Dewan Penguji dan Diterima Sebagai Syarat Untuk Melakukan
Penelitian pada Program Studi DIII Farmasi Fakultas Ilmu Kesehatan
Universitas Muhammadiyah Mataram

Dewan Penguji:

- | Dewan Penguji: | Tanda Tangan |
|---|--------------|
| 1. Ketua Tim Penguji : Alvi Kusuma W, M.Farm., Apt | (.....) |
| 2. Penguji II : Abdul Rahman W, M.Sc., Apt | (.....) |
| 3. Penguji Utama : Irmatika Hendiyani, S.Si., M. Sc | (.....) |

Mengesahkan

Universitas Muhammadiyah Mataram
Fakultas Ilmu Kesehatan

Dekan

Nurul Qiyamah, M.Farm.Klin., Apt
NIDN. 0827108402

Keahlian penelitian

Nama : Miftahul Jannah

Nim : 516020012

1. Judul dan tahun penelitian	2. Desain Penelitian dan sampel	3. Variabel dan hasil
Uji Aktivitas Antimalaria <i>in vitro</i> dari Ekstrak Daun Tanaman Ashitaba (<i>Angelica Keiskei</i>), tahun 2019.	<ul style="list-style-type: none">• Penelitian ini menggunakan jenis penelitian kualitatif eksperimental dengan rancangan <i>post test only control group design</i>.• Daun tanaman Ashitaba	<ol style="list-style-type: none">1. Variabel Bebas, Variabel bebas dalam penelitian ini adalah ekstrak etanol daun tanaman ashitaba (<i>Angelica keiskei</i>) di dosis 100; 10; 1; 0,1; dan 0,01 $\mu\text{g/ml}$.2. Variabel Terikat, Variabel terikat pada penelitian ini yaitu IC_{50} aktivitas antimalarial dari ekstrak daun Ashitaba.3. Hasil, ekstrak etanol daun Ashitaba mempunyai aktivitas sebagai antimalaria karena memiliki IC_{50} 2,09 $\mu\text{g/ml}$ yang termasuk kategori sangat aktif dalam menghambat 50% pertumbuhan parasit <i>Plasmodium falciparum</i> strain 3D7.

Mataram, 31 agustus 2019.

MATERAI
KEMPEL
No. 44AF902290540
6000
Miftahul Jannah
(Miftahul Jannah)

MOTTO DAN PERSEMBAHAN

MOTTO

HASIL TIDAK AKAN MENGHIANATI USAHA

(Siapapun yang berusaha akan menemukan jalan)



Mannjada wajjada

“Barang siapa yang bersungguh-sungguh pasti akan berhasil”

PERSEMBAHAN

Rasa syukur atas rahmat dan karunia terhadap Allah SWT. Sehingga dapat menyelesaikan Karya Tulis Ilmiah ini. Karya ini kupersembahkan kepada:

1. Orang tua tercinta bapak dan ibu, sebagai baktiku atas limpahan kasih sayang, motivasi dan do'a selama ini.
2. Dosen pembimbing dan semua dosen yang mendidik selama berada di kampus Universitas Muhammadiyah Mataram.
3. Teman-teman tercinta yang tiada henti memberikan bantuan dan motivasi.



KATA PENGANTAR

Puji dan syukur penulis ucapkan kehadiran Allah SWT yang telah melimpahkan rahmat dan hidayah-nya sehingga penulis dapat menyelesaikan penulisan Karya Tulis Ilmiah dengan judul “**UJI AKTIVITAS ANTIMALARIA *IN VITRO* dari EKSTRAK ETANOL DAUN TANAMAN ASHITABA (*Angelica keiskei*)**”.Penulisan Karya Tulis Ilmiah ini sebagai salah satu syarat untuk memperoleh Gelar Ahli Madya Farmasi.

Pada kesempatan ini penulis mengucapkan terimakasih kepada semua pihak yang banyak berperan dalam penulisan proposal penelitian ini, sehingga penulisan Karya Tulis Ilmiah ini dapat terselesaikan, untuk itu penulis mengucapkan terimakasih kepada:

1. **Nurul Qiyaam, M.Farm, Klin., Apt** selaku Dekan Fakultas Ilmu Kesehatan Universitas Muhammadiyah Mataram.
2. **Dzun Aryadi Ittiqo, M.Farm., Apt** selaku Wakil Dekan Fakultas Ilmu Kesehatan Universitas Muhammadiyah Mataram.
3. **Baiq Leny Nopitasari, M.Farm., Apt** selaku ketua Program Studi DIII Farmasi Universitas Muhammadiyah Mataram.
4. **Alvi Kusuma Wardani, M.Farm., Apt** selaku penguji sekaligus pembimbing utama yang telah memberikan bimbingan, arahan dan masukan untuk kesempurnaan naskah proposal ini.
5. **Abdul Rahman Wahid, M.Farm., Apt** selaku penguji sekaligus pembimbing pendamping yang telah memberikan bimbingan, arahan dan masukan untuk kesempurnaan naskah proposal ini.
6. **Irmatika Hendiyani, S.Si.,M. Sc** selaku penguji yang telah memberikan arahan dan masukan untuk kesempurnaan naskah proposal ini.
7. Teman-teman farmasi yang telah membantu dalam pelaksanaan dan penyusunan proposal penelitian ini.

Penulis menyadari bahwa proposal ini masih jauh dari kesempurnaan, sehingga penulis mengharapkan kritikan dan saran yang bersifat membangun untuk menghasilkan karya yang lebih baik serta bermanfaat bagi perkembangan ilmu farmasi khususnya dan masyarakat pada umumnya.

Mataram, 2019

Penyusun



DAFTAR ISI

HALAMANJUDULi	
HALAMAN PERSETUJUAN.....	ii
HALAMAN PENGESAHAN.....	iii
LEMBAR MOTOO	iv
LEMBAR PERSEMBAHAN	v
KATA PENGANTAR	vi
DAFTAR ISI.....	viii
DAFTAR TABEL.....	x
DAFTAR GAMBAR	xii
DAFTAR LAMPIRAN.....	xiii
ABSTRAK.....	xiv
BAB I PENDAHULUAN.....	1
A. Latar Belakang	1
B. Rumusan Masalah	3
C. Tujuan Penelitian.....	3
D. Manfaat Penelitian.....	4
BAB II TINJAUAN PUSTAKA.....	5
A. Klasifikasi Tanaman.....	5
B. Deskripsi Tanaman	5
a. Morfologi Daun Ashitaba	6
b. Anatomi Daun Ashitaba	9
c. Kandungan Kimia Tanaman	10
d. Manfaat Tanaman	12
C. Pengertian Malaria	13
a. Etiologi Malaria	13
b. Patologi Malaria	14
c. Penularan Malaria	15
d. Gejala Penyakit Malaria.....	15

e. Pencegahan Penyakit Malaria	18
f. Plasmodium	20
D. Metode Ekstraksi.....	29
1. Cara Dingin.....	29
2. Cara Panas.....	30
E. Klorokuin	31
F. Kerangka Konsep	34
G. Hipotesa	34
BAB III METODE PENELITIAN.....	35
A. Desain Penelitian.....	35
B. Waktu dan Tempat Penelitian.....	35
C. Instrumen Penelitian.....	35
1. Alat	35
2. Bahan	35
D. Variabel Penelitian.....	36
1. Variable Bebas.....	36
2. Variable Terikat	36
E. Definisi Oprasional	36
F. Prosedur Penelitian	37
1. Pembuatan Ekstrak Daun Ashitaba.....	37
2. Uji seyawa flavonoid dan kalkon.....	37
3. Uji antimalaria.....	37
G. Analisis Data.....	39
BAB IV HASIL DAN PEMBAHASAN	40
A. Preparasi Sampel.....	40
B. Ekstraksi dengan Metode Maserasi.....	42
C. Hasil Uji Senyawa Flavonoid dan Kalkon	44
D. Hasil Uji Aktivitas Antimalaria	46

BAB V KESIMPULAN DAN SARAN.....	53
A. Kesimpulan	53
B. Saran	53
DAFTAR PUSTAKA	54
LAMPIRAN.....	58



DAFTAR TABEL

Tabel 4.6 Hasil uji aktivitas antimalaria <i>in vitro</i> ekstrak daun Ashitaba.....	48
Tabel 4.7 kriteria nilai IC_{50} aktivitas antimalaria	50
Tabel 4.8 Hasil uji aktivitas <i>in vitro</i> klorokuin	51



DAFTAR GAMBAR

Gambar 2.1 Tanaman Ashitaba	6
Gambar 2.2 Struktur Kimia	12
Gambar 2.3 Macam-macam plasmodium.....	21
Gambar 2.4 Struktur Klorokuin.....	31
Gambar 2.4 Kerangka Konsep.....	34
Gambar 4.1 Simplisia Daun Tanaman Ashitaba	41
Gambar 4.2 Ekstrak Pekat Daun Ashitaba	43
Gambar 4.3 Hasil Uji Wilstater	44
Gambar 4.4 Hasil Uji Smite-Metcalf Ekstrak Daun Ashitaba.....	45
Gambar 4.5 Kultur Parasit	46



DAFTAR LAMPIRAN

Lampiran 1. Surat permohonan melakukan pengujian.....	58
Lampiran 2. Gambar tanaman daun yang sudah dikeringkan.....	59
Lampiran 3. Proses penimbangan simplisia.....	60
Lampiran 4. Proses pengujian antimalarial.....	61
Lampiran 5. Hasil uji probit aktivitas malaria <i>in vitro</i> daun Ashitaba.....	62
Lampiran 6. Hasil uji probit aktivitas antimalaria <i>in vitro</i> klrokuin.....	68



**UNIVERSITAS MUHAMMADIYAH MATARAM
FAKULTAS ILMU KESEHATAN PROGRAM STUDI DIII FARMASI
TAHUN 2019**

**UJI AKTIVITAS ANTIMALARIA *IN VITRO* DARI EKSTRAK ETANOL
DAUN TANAMAN ASHITABA (*Angelica keiskei*)**

Miftahul Jannah, 2019

Pembimbing: (I) Alvi Kusuma Wardani, M.Farm., Apt (II) Abdul Rahman Wahid,
M.Farm., Apt

ABSTRAK

Infeksi malaria sampai saat ini menjadi masalah kesehatan yang serius dan kompleks di dunia. Kesulitan pengobatan malaria disebabkan karena terjadinya resistensi parasit malaria terhadap obat sintesis. Salah satu alternatif adalah dengan memakai obat herbal seperti tanaman Ashitaba (*Angelica keiskei*). Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui aktivitas ekstrak etanol daun Ashitaba sebagai antimalaria pada parasit *Plasmodium falciparum* strain 3D7. Dalam penelitian ini menggunakan rancangan *pos test only control group design*. Selanjutnya ekstrak daun Ashitaba dilakukan uji aktivitas antimalaria terhadap *Plasmodium falciparum* Strain 3D7 dengan konsentrasi 100 dengan daya hambat rata-rata 79,47 µg/ml, konsentrasi 10 daya hambat 67,90 µg/ml, konsentrasi 1 daya hambat 40,43 µg/ml, konsentrasi 0,1 daya hambat 24,38 µg/ml dan konsentrasi 0,01 dengan daya hambat 11,73 µg/ml. Kontrol negatif dengan daya hambat rata-rata 100, 91,36, 82,87, 70,22 dan 56,17 µg/ml. Hasil uji kandungan senyawa kimia dari ekstrak daun Ashitaba positif mengandung senyawa flavonoid dan kalkon karna udah dilakukan uji preaksi *Wilstate* dan uji preaksi *Bate Smite-Metcalf*e. Berdasarkan hasil penelitian yang telah dilakukan, maka dapat disimpulkan bahwa ekstrak etanol daun Ashitaba mempunyai aktivitas sebagai antimalaria karena memiliki IC_{50} 2,09 µg/ml yang termasuk kategori sangat aktif dalam menghambat 50% pertumbuhan parasit *Plasmodium falciparum* strain 3D7.

Kata kunci: Daun, Ashitaba (*Angelica keiskei*), antimalaria, *plasmodium falciparum*.

MUHAMMADIYAH UNIVERSITY OF MATARAM
THE FACULTY OF HEALTH SCIENCES COURSES DIII PHARMACY
The YEAR 2019

**ANTIMALARIAL *IN VITRO* ACTIVITY TEST of ETHANOL EXTRACT
of ASHITABA LEAF (*Angelica keiskei*)**

Miftahul Jannah, 2019

Supervisor: (1) Alvi Kusuma Wardani, M.Farm., Apt (II) Abdul Rahman Wahid, M.
Farm., Apt

ABSTRACT

The infection of malaria still remains a serious and complex problem for human's health in the world. The difficulty of healing malaria was caused by one of the alternatives to prevent the resistance was the use of herbal drugs such as Ashitaba plant (*Angelica keiskei*). The purpose of this research was to know the activity of ethanol extract of Ashitaba stem as an antimalarial at the *Plasmodium falciparum* strain 3D7 parasites. Furthermore Ashitaba leaf extract was tested for antimalaria activity against *Plasmodium falciparum* strain 3D7 with a concentration of 100 with an average inhibition of 79,47 µg/ml, concentration 10 inhibition of 67,90 µg/ml, concentration 1 inhibition 40,43 µg/ml, concentration 0,1 inhibition 24,38 µg/ml and concentration 0,01 with an average inhibition of 11,73 µg/ml. The results of the test of the chemical compound content of the positive Ashitaba leaf extract containing flavonoid and chalcon compounds because the *Wilstate* and *Bate Smite-Metcalf* tests have been carried out. Based on the results of the study it can be concluded that the etha extract of Ashitaba leaves acts as an antimalaria because it has IC_{50} 2,09 µg/ml included in susceptible <5 which is categorized as very active in inhibiting 50% of parasitic growth *Plasmodium Palcifarum* strain 3D7 and the most effective dose of ethanol extract of Ashitaba leaf in inhibiting the growth of *Plasmodium Palcifarum* strain 3D7 parasites is a concentration of 100% white an average resistance of 79,47 µg/ml with the lowest inhibition of 11,73 µg/ml at the concentration 0,01%.

Keywords: Leaf, Ashitaba (*Angelica Keiskei*), Antimalarial, *Plasmodium Falciparum*.

BAB I

PENDAHULUAN

A. Latar Belakang

Malaria merupakan penyakit infeksi yang ditularkan oleh nyamuk *Anopheles* sp. dengan gejala klinik dan patologi pada penyakit malaria hampir secara khusus diakibatkan oleh fase aseksual *plasmodium* dalam eritrosit. Pada kasus ini infeksi *plasmodium* mengakibatkan demam akut periodik dalam kisaran interval 48–72 jam, keparahan fase ini tergantung pada jenis *plasmodium*, imunitas, dan kesehatan umum dari penderita (Sudoyo, 2011)

Berdasarkan data dari kementerian kesehatan RI, hingga akhir tahun 2017 terdapat 261.671 kasus malaria di Indonesia yang 100 diantaranya meninggal dunia. Salah satu provinsi di Indonesia yang terdapat banyak kasus malaria adalah di Provinsi Nusa Tenggara Barat (NTB). Berdasarkan laporan dari kabupaten/kota, jumlah suspek malaria di tahun 2017 adalah 111.781 orang dan 122.326 orang dilakukan pemeriksaan darah dan ditemukan positif malaria sebesar 1.190 kasus, menurun dibandingkan tahun 2016 dengan 1.379 kasus. 3 (tiga) kabupaten di Provinsi NTB mempunyai kasus malaria positif terbanyak yaitu Kabupaten Lombok Barat sebesar 268 kasus, Kabupaten Sumbawa Barat sebesar 263 kasus dan Kabupaten Bima sebesar 244 kasus (Menkes, 2017).

Menurut laporan WHO setiap tahunnya ditemukan kasus baru malaria sekitar 250 juta dengan kematian hampir mencapai 880.000 kasus, sedangkan menurut Riset Kesehatan Dasar (Riskesdas) 2013 prevalensi malaria di Indonesia sebesar 6% dengan insiden 1,9% (Kemenkes, 2014). Pada tahun 2010 diperkirakan 216

juta kasus malaria di seluruh dunia, dengan tingkat kematian 655 000 orang. Kematian di wilayah Afrika sebesar 91%, diikuti oleh wilayah Asia Tenggara 6%, dan daerah Mediterania Timur 3% (WHO, 2011). Di wilayah Asia Tenggara, Indonesia dilaporkan peringkat ketiga tertinggi jumlah kasus malaria, sebesar 229.819 kasus. Demikian pula, jumlah kematian sebesar 432 jiwa (WHO, 2012). Meskipun insiden malaria sejak tahun 2000 cenderung menurun, tetapi masih terjadi Kejadian Luar Biasa (KLB = outbreak) malaria pada 7 Provinsi yang menyerang 35 desa dan menyebabkan kematian sebesar 211 orang penduduk (DepKes, 2006).

Pengembangan dan penemuan obat antimalaria diharapkan dapat menyediakan obat baru dengan mekanisme dan target obat yang potensial dan aman bagi manusia. Timbulnya resistensi *Plasmodium* sp terhadap antimalaria mendorong para peneliti mencari antimalaria baru untuk menggantikan antimalaria yang tidak efektif lagi. Salah satu usaha menemukan antimalaria baru adalah melalui penelitian terhadap tanaman obat yang digunakan secara tradisional oleh masyarakat untuk mengobati malaria (Depkes RI dalam Suwandi, 2008). Tanaman yang diduduga sebagai pengobatan antimalaria adalah tanaman Ashitaba karena tanaman Ashitaba mengandung zat aktif yang memiliki fungsi sebagai obat. Hasil penelitian Universitas Farmasi Osaka tahun 1990, jumlah kandungan bahan aktif dalam 100 g ashitaba adalah terdapat xanthoangelol 0,25%, 4-Hydroxyderricin 0,07% dan total kalkon 0,32%. Di dalam Ashitaba terdapat zat asam hexadecanoat 2,42%, asam palmitat 5,08%, xanthotoxin

3,12%, asam linoleat 9,17%, pyrimidin 2,70%, strychnidinone 3,18% dan smenochromena 7,55% (Mustopa. 2009).

Dari hasil penelitian Aty Widyawaruyanti menggunakan kulit batang cempedak mengatakan bahwa kulit batang cempedak mengandung flavonoid dan kalkon yang berefek untuk pengobatan antimalaria. (Kutner, 1987; selfen, *et al.*, 1998; Kanani, Ginsburg H,1992) hasil penelitiannya di perkuat oleh (Go *et al.*,2004) yang meneliti efek dari senyawa anti plasmodial jenis kalkon terhadap penurunan tingkat hemolisis dari eritrosit terinfeksi *Plasmodium Falciparum* karena adanya induksi oleh sorbitol. Tujuan penelitian ini untuk mengetahui efek senyawa flaponoid dari *A. Champeden* terhadap jalur transport baru, yaitu jalur Permeasi Baru *New Permetion Pathway* (NPP) dari memberan eritrosit yang terbentuk karena adanya infeksi parasit stadium intraeritrositik. Berdasarkan uraian diatas maka perlu dilakukan uji aktivitas antimalaria ekstrak etanol daun tanaman Ashitaba (*Angelica keiskei*) secara *in vitro*.

B. Rumusan Masalah

Rumusan masalah pada penelitian ini yaitu apakah eksrtak etanol daun Ashitaba memiliki aktivitas antimalaria?

C. Tujuan Penelitian

Tujuan dari penelitian ini adalah untuk mengetahui apakah ekstrak etanol daun Ashitaba (*angelica keiskei*) memiliki aktivitas antimalaria secara *in vitro*.

D. Manfaat Penelitian

Manfaat yang diharapkan dalam penelitian ini yaitu:

- a. Bagi pengembangan pendidikan dalam ilmu kesehatan terutama dalam bidang pengobatan, penelitian ini mampu memberikan informasi mengenai daun Ashitaba yang dapat digunakan sebagai obat tradisional antimalaria.
- b. Bagi penelitian sebagai seorang farmasi, manfaat dari penelitian ini yaitu membantu mengetahui cara melakukan uji aktivitas antimalaria secara *in vitro* dari ekstrak etanol daun tanaman Ashitaba.
- c. Bagi masyarakat, penelitian ini bermanfaat untuk meningkatkan pengetahuan masyarakat mengenai obat tradisional untuk pengobatan malaria.



BAB II

TINJAUAN PUSTAKA

A. Klasifikasi Tanaman

Kingdom	: Plantae
Divisi	: Magnoliophyta
Kelas	: Magnoliopsida
Ordo	: Apiales
Family	: Apiaceae
Genus	: <i>Angelica</i>
Species	: <i>Angelica keiskei</i> Kodzumi
Nama Daerah	: Seledri Jepang, ashitaba.

(sembiring dan Manoi, 2010)

B. Deskripsi Tanaman

Ashitaba (*Angelica keiskei*) adalah salah satu jenis tanaman obat, merupakan tanaman introduksi yang belum banyak dikenal di Indonesia sedangkan di Jepang tanaman ashitaba dikonsumsi sebagai sayuran yang populer di Jepang, berpotensi sebagai antibakteri, antijamur, antitumor, antiinflamasi (Sembiring, 2011).



Gambar 2.1 Tanaman Ashitaba (*Angelica keiskei*)
 Sumber: <http://baju.autozviews.com>

Tanaman ini mirip dengan seledri hanya memiliki perawakan lebih besar, sehingga di Indonesia khususnya di Jawa Barat dikenal dengan nama seledri Jepang atau seledri Raja. Ashitaba mengandung zat aktif yang memiliki fungsi sebagai obat. (Ogawadkk, 2015) menyatakan ashitaba memiliki kemampuan sebagai antihipertensi dan antistroke. Batang, daun maupun umbi tanaman ashitaba jika dipotong akan mengeluarkan getah berwarna kuning disebut *chalcone* yang termasuk golongan senyawa flavonoid. Shitaba (1994) menyatakan bahwa *chalcone* mempunyai fungsi sebagai antitumorigenik. Zat aktif yang terdapat dalam *chalcone* bermanfaat untuk meningkatkan produksi sel darah merah, serta meningkatkan pertahanan tubuh untuk melawan penyakit infeksi, selain itu juga dapat menyembuhkan diabetes.

a. Morfologi Daun Ashitaba

Daun ashitaba termasuk daun lengkap yang terdiri dari pelepah (upih), tangkai, dan helaian. Upih daun melekat pada batang pokok yang sepintas kita

tidak dapat membedakan antara batang pokok dengan daunnya. Tangkai daun silinder agak sedikit kecil bila dibandingkan dengan pelepah daun yang mengalami pelebaran di bagian samping yang kemudian melekat di batang pokok. Daun tersebar, majemuk atau terbagi pinnatus, palmatus atau trifoliolatus, dengan pelepah yang lebar, ada atau tidak stipula. Daun Ashitaba termasuk daun majemuk karena dari mulai pelepah dan ujung tangkai daun-daun mulai tumbuh dengan anak daun yang sebenarnya berjumlah tiga atau lebih, anak-anak daun pada daun Ashitaba ini mempunyai anak tangkai yang seolah-olah seperti tangkai daun untuk daun-daun yang melekat padanya. Daun Asitaba mengalami torehan yang dalam dengan torehan yang dihasilkan terpisah dari bagian yang awal munculnya torehan tersebut sehingga daun tersebut terlihat seperti daun yang beranak daun tiga (Sembiring, 2011).

Ujung daun ashitaba meruncing dengan pangkal daun yang tumpul. Susunan tulang daun pada tanaman ashitaba ada dua macam yaitu ada yang menjari dan menyirip. Hal ini dilihat dengan dua sudut pandang yang berbeda yaitu; pertama jika kita melihat mulai dari bagian tempat melekatnya daun tanaman tersebut, tulang daunnya menjari. Tulang daun menjari yaitu jika dari ujung tangkai daun keluar beberapa tulang yang memencar, memperlihatkan susunan seperti jari-jari pada tangan. Berdasarkan argumentasi buku tersebut, daun ashitaba dikatakan memiliki susunan tulang daun menjari karena tulang daun muncul dari ujung anak tangkai dengan tulang daun mengikuti susunan tulang daun yang berasal dari tangkai tersebut. Sedangkan ashitaba kami katakan

sebagai susunan tulang daun menyirip karena pada helaian daun yang merupakan hasil torehan daun tersebut, tulang daunnya tersusun menyirip. daun menyirip yaitu daun - daun yang mempunyai ibu tulang daun yang berjalan dari pangkal keujung dan merupakan terusan tangkai daun. Ibu tulang ini akan muncul tulang-tulang cabang, sehingga susunannya seperti susunan sirip-sirip pada ikan. Daun ashitaba yang menjadi ibu tulang daun ada sistem pertulangan yang menyirip ini yaitu tulang daun yang mengalami sistem pertulangan daun menjari. Kemudian akan muncul tulang-tulang cabang yang membentuk seperti sirip ikan tadi. Tepi daun ashitaba yaitu bergerigi dengan duri yang berwarna putih yang tidak terlalu keras atau kaku. Daging daunnya tipis seperti kertas jika pada usia muda tapi pada daun-daun yang sudah dewasa. Daun tanaman ini tipis agak keras dengan permukaan yang agak kasar. Warna daun yang masih muda berwarna hijau agak kekuning-kuningan sedangkan daun yang sudah dewasa berwarna hijau tua. Daun tanaman yang dipanggil oleh orang Barat dengan sebutan Tomorrow's leaf yang berasal dari Jepang ini berdasarkan sistem pertulangan daunnya merupakan daun tipe majemuk campuran daun majemuk campuran yaitu daun suatu daun majemuk ganda yang mempunyai cabang – cabang ibu tangkai memencar seperti jari dan terdapat anak-anak daun yang tersusun menyirip. Jika kita teliti secara seksama daun ashitaba terlihat seperti daun yang tunggal yang tersusun dalam suatu tangkai tanpa upih daun. Pada dasarnya daun Ashitaba ini mengalami torehan dalam dan terpisah yang mempengaruhi bentuk dengan anak tangkai daun yang terkesan seperti ibu tangkai daun tapi

sebenarnya merupakan anak tangkai pertama di mana yang kemudian menjadi anak tangkai kedua yaitu tangkai yang langsung berhubungan dengan helaian daun atau dengan pertulangan daun menyirip tadi.(Sembiring. 2011) .

b. Anatomi Daun Ashitaba

Ashitaba (*Angelica keiskei* koidzumi), adalah jenis tanaman suatu jenis tanaman tahunan yang abadi. Daun merupakan sebuah organ vital yang dimiliki oleh setiap tumbuhan tidak terkecuali bagi tanaman Ashitaba. Asitaba tumbuh dengan baik di daerah dataran tinggi dengan kedalaman tanah yang cukup lembab seperti di Sembalun. Tumbuhan ini termasuk tanaman monocotyl. Adapun anatomi daun biasanya berbentuk seperti pita dan pada pangkalnya terdapat lembaran yang membungkus batang, serta urat daunnya yang sejajar, jaringan yang terdapat pada daun Asitaba yaitu terdapat jaringan epidermis, stomata, mesofil, xilem, floem, sklerenkim, parenkim, dan mesofil (Sembiring, 2011).

Jaringan epidermis pada daun Asitaba yaitu sama dengan jaringan pada daun umumnya yaitu merupakan suatu jaringan yang berupa satu lapis sel yang dindingnya mengalami penebalan dari zat kutikula atau dari lignin (Sembiring, 2011).

Pada epidermis terdapat stomata yang diapit oleh 2 sel penutup. Stomata terletak berdendit di antara urat daun. Fungsi dari stomata tersebut yaitu untuk sebagai jalan masuk dan keluarnya udara. Sedangkan jaringan epidermis berfungsi untuk melindungi lapisan sel di bagian dalam dari

kekeringan dan untuk mencegah penguapan air melalui permukaan daun (Sembiring dkk,2011).

Mesofil yaitu merupakan jaringan dasar penyusun daun Ashitaba. Mesofil terdiri dari sel-sel parenkim yang tersusun renggang dan banyak ruang antar sel. Pada tanaman Asitaba tidak jaringan mesofil tidak mengalami diferensiasi menjadi jaringan palisade dan jaringan spons sehingga jaringan ini kemungkinan jumlah klorofilnya kurang. Meskipun begitu mesofil sangat berarti bagi kelangsungan hidup Ashitaba karena pada mesofil ini makanan di produksi dengan bantuan cahaya matahari melalui suatu proses yang di sebut dengan proses fotosintesis. Tanaman Ashitaba ini juga melakukan penyimpanan makanan pada daun berupa getah yang berwarna kuning pekat dalam jumlah yang cukup banyak di mana getah tersebut juga di temukan di organ Ashitaba yang lain seperti batang misalnya. Dan kemungkinan juga getah tersebut di hasilkan dari sel-sel tambahan yaitu kelenjar (Sembiring, 2015).

c. Kandungan Kimia Tanaman

Ashitaba merupakan tumbuhan menarik yang tumbuh di daerah perbukitan di bagian selatan Pulau Hachi-Jo. Tumbuhan ini mengandung "zat kuning", berdasarkan analisa kimia yang dilakukan ditemukan suatu zat kimi baru yang sebelumnya belum pernah ditemukan dan diberi nama "CHALCONE". Kalkon mengandung 2 jenis induktor yang diberi nama "Xanthoangelol" dan "4-Hydroxyderricin". Fungsi utama kalkon adalah memurnikan darah, memperkuat sistem kekebalan tubuh, monitor kadar

kolesterol, mengatur tekanan darah, menekan sekresi asam, mencegah terbentuknya trombus, menekan sitopi, antibakteri, mencegah kanker dan membantu metabolisme. Kandungan kimia tanaman ashitaba antara lain alkaloid, saponin, dan glikosida yang terdapat pada semua bagian tanaman sedangkan kandungan flavonoid, triterpenoid dan tanin tertinggi terdapat pada bagian daun (Sembiring *et al.*, 2011). Tanaman ashitaba berpotensi sebagai sumber antioksidan (Li *et al.*, 2009) pada bagian daun karena kandungan senyawa tannin dan senyawa chalcone yang merupakan senyawa flavonoid xanthoangelol dan 4-hydroxyderricin (Baba *et al.*, 2009). Ashitaba kaya akan betakaroten, vitamin B1, B2, B3, B5, B6, B12, biotin, asam folik, dan vitamin C serta mengandung mineral seperti kalsium, magnesium, kalium, fosfor, seng, dan tembaga (Ameta. 2011).

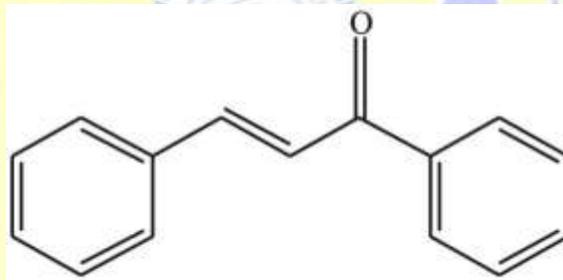
Kalkon (1,3-difenil-2propen-1-on) merupakan senyawa yang mengandung dua cincin aril yang terhubung dengan keton α, β tak jenuh (Solomon dan Lee, 2012). Kalkon adalah intermediet penting dalam sintesis organik (Ameta *et al.*, 2011). Gugus kalkon merupakan struktur umum pada tanaman yang memiliki kandungan metabolit sekunder flavonoid (Solomon dan Lee, 2012).

Flavonoid merupakan senyawa polifenol yang ditemukan sebagai metabolit sekunder pada tanaman. Berbagai macam aktivitas farmakologi telah diketahui dimiliki oleh flavonoid, seperti antioksidan, antiinflamasi, dan antikanker (Mahapatra *et al.*, 2015). Flavonoid ($C_6-C_3-C_6$) memiliki struktur kimia yang mengandung dua cincin aromatik fenil (α, β) dan sebuah cincin

heterosiklik. Perbedaannya dengan struktur kimia flavonoid dan kalkon terletak pada cincin C3 yang terbuka (Orlikova *et al.*, 2011).

Kalkon dapat disintesis melalui kondensasi Claisen-Schmidt dari aldehid dan keton aromatik dengan menggunakan katalisator berupa asam atau basa yang diikuti oleh reaksi dehidrasi. Katalis asam yang biasa digunakan antara lain HCl (Jayapal dan Sreedhar, 2010) dan SOCl_2 (Jayapal *et al.*, 2010), sedangkan katalis basa yang biasa digunakan adalah NaOH (Choudhary dan Juyal, 2011).

Kalkon memiliki gugus etilen keto ($-\text{CO}-\text{CH}=\text{CH}-$) yang reaktif. Gugus tersebut menyebabkan kalkon memiliki aktivitas biologis yang bermacam-macam (Jayapal dan Sreedhar, 2010).



Gambar 2.2 Struktur Kimia

Sumber: Id.wikipedia.org

d. Manfaat Tanaman

Daun asitaba dapat digunakan untuk anti bakteri, anti jamur, anti tumor, anti inflamasi. Tanaman ashitaba mengandung zat aktif berupa Xanthoangelol dan 4-hydroxyderricin yang terkandung dalam kalkon yang terdapat pada batang dan daun ashitaba. Kalkon ini yang terkenal sangat ampuh mencegah

pertumbuhan sel kanker, menurunkan kadar gula darah serta menurunkan resiko jantung.

Daun asitaba ternyata memiliki khasiat tersendiri bagi tubuh kita, baik untuk kesehatan ataupun untuk obat penyakit tertentu (Sembiring *et al.*,2011).

C. Pengertian Malaria

Menurut Prabowo (2004), malaria adalah penyakit menular yang disebabkan oleh parasit (protozoa) dari genus *Plasmodium* Sp,yang dapat ditularkan melalui gigitan nyamuk *Anopheles* Sp. Istilah malaria diambil dari dua kata bahasa Italia, yaitu *mal* (buruk) dan *area* (udara) atau udara buruk karena dahulu banyak terdapat di daerah rawa-rawa yang mengeluarkan bau busuk (Sudoyo, 2009).

1. Etiologi Malaria

Malaria disebabkan oleh parasit malaria (yaitu suatu protozoa darah yang termasuk genus *Plasmodium* Sp.) yang dibawa oleh nyamuk *Anopheles* sp. *Plasmodium* sp.ini pada manusia menginfeksi eritrosit (sel darah merah) dan mengalami pembiakan aseksual di jaringan hati dan di eritrosit.Pembiakan seksual terjadi pada tubuh nyamuk *Anopheles* Spbetina (Sudoyo, 2009).

Ada empat spesies *plasmodium* penyebab malaria pada manusia yaitu *Plasmodium malariae*, *Plasmodium vivax*, *plasmodium falciparum*, dan *plasmodium ovale*. Masing-masing spesies *plasmodium* menyebabkan infeksi malaria yang berbeda.*Plasmodium vivax* menyebabkan malaria vivax/tertian, *Plasmodium falciparum* menyebabkan malaria

falciparum/tropika, *Plasmodium malariae* menyebabkan malaria malariae/quartana, dan *Plasmodium ovale* menyebabkan malaria ovale (Sucipto, 2015).

2. Patologi Malaria

Studi Patologi malaria hanya dapat dilakukan pada malaria falsiparum karena kematian biasanya disebabkan oleh *Plasmodium falciparum*. Selain perubahan jaringan dalam patologi malaria yang penting ialah keadaan mikro-vaskular dimana parasit malaria berada. Beberapa organ yang terlibat antara lain otak, jantung, paru, hati, limpa, ginjal, usus, dan sumsum tulang (Sudoyo, 2009).

Pada otopsi dijumpai otak yang membengkak dengan perdarahan petekie yang multipel pada jaringan putih (white matter). Perdarahan jarang pada substansi abu-abu. Tidak dijumpai herniasi. Hampir seluruh pembuluh kapiler dan vena penuh dengan parasit. Pada jantung dan paru selain sekuestrasi, jantung relatif normal, bila anemia tampak pucat dan dilatasi (Sudoyo *et al.*, 2009)

Pada paru dijumpai gambaran edema paru, pembentukan membran hialin, adanya agregasi leukosit. Pada ginjal tampak bengkak, tubulus mengalami iskhemia, sekuestrasi pada kapiler glomerulus, proliferasi sel mesangial dan endotel. Pada pemeriksaan imunifluoresen dijumpai deposisi imunoglobulin pada membran basal kapiler glomerulus. Pada saluran cerna bagian atas dapat terjadi perdarahan karena erosi, selain sekuestrasi juga dijumpai iskemia yang menyebabkan nyeri perut. Pada sumsum tulang

dijumpai dyserythropises, makrofag mengandung banyak pigmen dan erythrophagocytosis (Sudoyo, 2009)

3. Penularan Malaria

Secara umum, setiap orang dapat terinfeksi malaria, tetapi ada beberapa orang yang memiliki kekebalan terhadap parasit malaria, baik yang bersifat bawaan/alamiah maupun didapat. Orang yang paling berisiko terinfeksi malaria adalah anak balita, wanita hamil, serta penduduk nonimun yang mengunjungi daerah endemis malaria, seperti para pengungsi, transmigran, dan wisatawan.

Menurut Prabowo (2004), penyakit malaria ditularkan melalui dua cara, yaitu alamiah dan non alamiah. Penularan secara alamiah adalah melalui gigitan nyamuk *Anopheles* sp yang mengandung parasit malaria dan nonalamiah jika bukan melalui gigitan nyamuk *Anopheles* sp. Berikut beberapa penularan malaria secara nonalamiah.

a. Malaria bawaan (kongenital)

Malaria kongenital adalah malaria pada bayi yang baru dilahirkan karena ibunya menderita malaria. Penularannya terjadi karena adanya kelainan pada sawar plasenta (selaput yang melindungi plasenta) sehingga tidak ada penghalang infeksi dari ibu kepada janinnya. Selain melalui plasenta, penularan dari ibu kepada bayinya yang dapat melalui tali pusat. Gejala pada bayi yang baru lahir berupa demam, iritabilitas (mudah terangsang sehingga sering menangis/rewel), pembesaran hati dan limpa, anemia, tidak mau makan/minum, serta kuning pada kulit

dan selaput lendir. Keadaan ini harus dibedakan dengan infeksi kongenital lainnya, seperti toxoplasma, rubella, sifilis kongenital dan anemia hemolitik. Pembuktian pasti dilakukan dengan deteksi parasit malaria pada darah bayi (Aly. 2009).

b. Penularan mekanik

Transfusi malaria adalah infeksi malaria yang ditularkan melalui transfusi darah dari donor yang terinfeksi malaria, pemakaian jarum suntik secara bersama-sama pada pecandu narkoba, atau melalui transplantasi organ. Penularan melalui jarum suntik banyak terjadi pada para pecandu obat bius yang menggunakan jarum suntik yang tidak steril. Parasit malaria dapat hidup selama tujuh hari dalam darah donor. Biasanya, masa inkubasi transfusion malaria lebih singkat dibandingkan infeksi malaria secara alamiah (Aly. 2009).

4. Gejala Penyakit Malaria

Keluhan dan tanda klinis, merupakan petunjuk yang penting dalam diagnosa malaria. Gejala klinis ini dipengaruhi oleh jenis/strain *Plasmodium* sp, imunitas tubuh dan jumlah parasit yang menginfeksi. Waktu mulai terjadinya infeksi sampai timbulnya gejala klinis dikenal sebagai waktu inkubasi, sedangkan waktu antara terjadinya infeksi sampai ditemukannya parasit dalam darah disebut periode prepaten. Menurut Gejala klasik malaria yang umum terdiri dari tiga stadium (trias malaria), (Harijanto, 2000) yaitu:

a. Periode dingin

Mulai dari menggigil, kulit dingin dan kering, penderita sering membungkus diri dengan selimut dan pada saat menggigil sering seluruh badan bergetar dan gigi saling terantuk, pucat sampai sianosis seperti orang kedinginan. Periode ini berlangsung 15 menit sampai 1 jam diikuti dengan meningkatnya temperatur.

b. Periode panas

Penderita berwajah merah, kulit panas dan kering, nadi cepat dan panas badan tetap tinggi dapat mencapai 40°C atau lebih, respirasi meningkat, nyeri kepala, terkadang muntah-muntah, dan syok. Periode ini lebih lama dari fase dingin, dapat sampai dua jam atau lebih diikuti dengan keadaan berkeringat.

c. Periode berkeringat

Mulai dari temporal, diikuti seluruh tubuh, sampai basah, temperatur turun, lelah, dan sering tertidur. Bila penderita bangun akan merasa sehat dan dapat melaksanakan pekerjaan seperti biasa.

Didaerah dengan tingkat endemisitas malaria tinggi, sering kali orang dewasa tidak menunjukkan gejala klinis meskipun darahnya mengandung parasit malaria. Hal ini merupakan imunitas yang terjadi akibat infeksi yang berulang-ulang. Limpa penderita biasanya membesar pada serangan pertama yang berat/setelah beberapa kali serangan dalam waktu yang lama. Bila dilakukan pengobatan secara baik maka limpa akan berangsur-angsur mengecil. Keluhan pertama malaria adalah demam, menggigil, dan dapat disertai sakit kepala, mual, muntah, diare

dan nyeri otot atau pegal-pegal. Untuk penderita tersangka malaria berat, dapat disertai satu atau lebih gejala berikut: gangguan kesadaran dalam berbagai derajat, kejang-kejang, panas sangat tinggi, mata atau tubuh kuning, perdarahan dihidung, gusi atau saluran pencernaan, nafas cepat, muntah terus-menerus, tidak dapat makan minum, warna air seni seperti teh tua sampai kehitaman serta jumlah air seni kurang sampai tidak ada (Sudoyo, 2009).

5. Pencegahan Penyakit Malaria

Menurut Depkes RI (1999) Pencegahan penyakit malaria secara garis besar dapat dikelompokkan menjadi beberapa kegiatan:

- a. Pencegahan terhadap parasit yaitu dengan pengobatan profilaksis atau pengobatan pencegahan.
 1. Orang yang akan bepergian ke daerah-daerah endemis malaria harus minum obat anti malaria sekurang-kurangnya seminggu sebelum keberangkatan sampai empat minggu setelah orang tersebut meninggalkan daerah endemis malaria.
 2. Wanita hamil yang akan bepergian ke daerah endemis malaria diperingatkan tentang risiko yang mengancam kehamilannya. Sebelum bepergian, ibu hamil disarankan untuk berkonsultasi ke klinik atau rumah sakit dan mendapatkan obat anti malaria.
 3. Bayi dan anak-anak berusia dibawah empat tahun dan hidup di daerah endemis malaria harus mendapat obat anti malaria karena tingkat kematian bayi/anak akibat infeksi malaria cukup tinggi.

b. Pencegahan terhadap gigitan nyamuk.

Daerah yang jumlah penderitanya sangat banyak, tindakan untuk menghindari gigitan nyamuk sangat penting. Maka dari itu disarankan untuk memakai baju lengan panjang dan celana panjang saat keluar rumah terutama pada malam hari, memasang kawat kasa dijendela dan ventilasi rumah, serta menggunakan kelambu saat tidur. Masyarakat juga dapat memakai minyak anti nyamuk saat tidur di malam hari untuk mencegah gigitan nyamuk malaria, karena biasanya vector malaria menggigit pada malam hari.

c. Membunuh jentik dan nyamuk malaria dewasa

Menurut Prabowo (2004), untuk membunuh jentik dan nyamuk malaria dewasa dapat dilakukan beberapa tindakan berikut:

1. Penyemprotan rumah

Sebaiknya, penyemprotan rumah-rumah di daerah endemis malaria dengan insektisida dilaksanakan dua kali dalam setahun dengan interval waktu enam bulan.

2. Larvaciding

Larvaciding merupakan kegiatan penyemprotan rawa-rawa yang potensial sebagai tempat perindukan nyamuk malaria.

3. Biological control

Biological control adalah kegiatan penebaran ikan kepala timah (Panchax-panchax) dan ikan guppy/wader cetul (Lebistus reticulatus) genangan-genangan air yang mengalir dan

persawahan. Ikan-ikan tersebut berfungsi sebagai pemangsa jentik-jentik nyamuk malaria.

d. Mengurangi tempat perindukan nyamuk malaria

Tempat perindukan nyamuk malaria bermacam-macam, tergantung spesies nyamuknya. Ada nyamuk malaria yang hidup di kawasan pantai, rawa-rawa, empang, sawah, tambak ikan, atau hidup di air bersih pegunungan. Di daerah endemis malaria, yaitu daerah yang langganan terjangkit penyakit malaria, masyarakatnya perlu menjaga kebersihan lingkungan. Tambak ikan yang kurang terpelihara harus dibersihkan, parit-parit di sepanjang pantai bekas galian yang terisi air payau harus ditutup dan persawahan dengan saluran irigasi airnya harus dipastikan mengalir dengan lancar (Prabowo, 2004).

6. Plasmodium

1. Klasifikasi plasmodium

Subordo haemosporina terdiri dari tiga famili, yaitu *Plasmodiidae*, *Haemoproteidae* dan *Leucocytozoonidae*. *Macrogametocyt* dan *microgametocyst* berkembang secara terpisah. Protozoa ini adalah *heteroxenous*, dimana merozoit diproduksi di dalam hospes vertebrata dan sporozoit berkembang dalam hospes invertebrata, dan merupakan suatu protozoa darah yang klasifikasinya:

Filum : Apicomplexa
 Kelas : Sporozoa
 Sub kelas : Coccidiidae
 Ordo : Eucoccidiidae
 Sub ordo : Haemosporidiidae
 Famili : Plasmodiidae
 Genus : Plasmodium
 Spesies : *Plasmodium falciparum*
Plasmodium vivax
Plasmodium malariae
Plasmodium ovale

2. Morfologi Plasmodium



Gambar 2.3 Macam-macam plasmodium (Sumber: ganiswara ,1995)

a. *Plasmodium falciparum*

1. Bentuk tropozoit

Bentuk seperti cincin dengan inti yang kecil dan sitoplasma halus, sering ditemukan bentuk cincin dengan dua inti. Pada trophozoit dewasa, sitoplasma berbentuk ovale dan tidak teratur, pigmen berkumpul menjadi satu kelompok dan berwarna hitam. Trophozoit dewasa biasanya ditemukan pada infeksi berat.

2. Bentuk skizon

Jarang ditemukan, biasanya ditemukan dengan trophozoit dewasa yang berjumlah banyak. Bentuknya kecil sitoplasma pucat, pigmen berwarna gelap. Pada skizon dewasa terdapat merozoit yang berjumlah 20.

3. Bentuk gametosit

Berbentuk seperti pisang, pigmen tersebar sampai ke ujung, terdapat balon merah dipinggir parasit. Bentuk gametosit dapat ditemukan bersamaan dengan bentuk trophozoit.

b. *Plasmodium vivax*

1. Bentuk trophozoit

Bentuk seperti cincin ukuran lebih besar dari trophozoit *Plasmodium falciparum* dengan sitoplasma yang bentuknya tidak teratur. Sedangkan trophozoit dewasa bentuk sitoplasmanya amoboit dengan inti yang besar. Pigmen berwarna coklat kekuningan yang tersebar pada sebagian sitoplasma dan bila bentuknya bulat tanpa vakuola akan sulit di bedakan dengan bentuk gametosit.

2. Bentuk skizon

Bentuk tidak teratur, sitoplasma terpecah-pecah dalam kelompok dan pigmennya berwarna coklat. Pada skizon dewasa terdapat 16 merozoit yang ukurannya lebih besar dari plasmodium lain.

3. Bentuk gametosit

Berbentuk bulat dengan inti ditengah sitoplasma, disekelilingnya terdapat daerah yang tidak berwarna. Makrogametosit lebih besar dari *Plasmodium* lain yang tidak dapat dibedakan dengan bentuk trophozoit dewasa. Pigmen halus dan terbesar pada sitoplasma. Mikrogametosit mempunyai inti besar berwarna merah muda, sitoplasma pucat dengan pigmen yang terbesar.

c. *Plasmodium Malariae*

1. Bentuk trophozoit

Bentuk seperti cincin dengan sitoplasma tebal dengan inti yang besar. Pada trophozoit dewasa bentuk cincin berukuran lebih besar, pigmen kasar dan sering menutupi inti. Sulit dibedakan dengan bentuk gametosit *Plasmodium falciparum*.

2. Bentuk skizon

Ukurannya lebih kecil dari *Plasmodium vivax*. Bentuk kecil seperti bunga mawar. Jumlah merozoit rata-rata 8, sering hanya inti dan pigmen yang terlihat.

3. Bentuk gametosit

Pigmen padat, gelap dan menggumpal. Bentuknya sama dengan trophozoit yang berkelompok sehingga sulit dibedakan dan jumlah dalam darah sedikit.

d. *Plasmodium Ovale*

Plasmodium Ovale merupakan parasit yang jarang terdapat pada manusia, bentuknya mirip dengan *Plasmodium vivax*. Sel darah merah yang diinfeksi akan sedikit membesar, bentuknya lonjong dan bergerigi pada satu ujungnya adalah khas *Plasmodium ovale*. *Plasmodium Ovale* menyerupai *Plasmodium malariae* pada bentuk skizon dan trophozoid yang sedang tumbuh.

3. Siklus Hidup *Plasmodium* sp.

Infeksi parasit malaria pada manusia mulai bila nyamuk *Anopheles* sp betina menggigit manusia dan nyamuk akan melepaskan sporozoit ke dalam pembuluh darah dimana sebagian besar dalam waktu 45 menit akan menuju ke hati dan sebagian kecil sisanya akan mati di darah. Di dalam sel parenkim hati mulailah perkembangan aseksual (intrahepatic schizogony atau pre-erythrocytes schizogony). Perkembangan ini memerlukan waktu 5,5 hari untuk *Plasmodium falciparum* dan 15 hari untuk *Plasmodium malariae*. Setelah sel parenki hati terinfeksi, terbentuk sizont hati yang apabila pecah akan mengeluarkan banyak merozoit ke sirkulasi darah. Pada *Plasmodium vivax* dan *Plasmodium ovale*, sebagian parasit di dalam sel hati membentuk hipnozoit yang dapat bertahan sampai bertahun-tahun, dan

bentuk ini yang akan menyebabkan terjadinya relaps pada malaria (Sudoyo, 2009).

Setelah berada dalam sirkulasi darah merozoit akan menyerang eritrosit dan masuk melalui reseptor permukaan eritrosit. Pada *Plasmodium vivax* reseptor ini berhubungan dengan faktor antigen *Duffy Fya* atau *Fyb*. Hal ini menyebabkan individu dengan golongan darah Duffy negatif tidak terinfeksi malaria *vivax*. Reseptor untuk *Plasmodium falciparum* diduga suatu *glycophorins*, sedangkan pada *Plasmodium malariae* dan *Plasmodium ovale* belum diketahui. Dalam waktu kurang dari 12 jam parasit berubah menjadi bentuk ring, pada *Plasmodium falciparum* menjadi bentuk *stereo – headphones*, yang mengandung kromatin dalam intinya dikelilingi sitoplasma. Parasit tumbuh setelah memakan hemoglobin dan dalam metabolismenya membentuk pigment yang disebut hemozoin yang dapat dilihat secara mikroskopik. Eritrosit yang berparasit menjadi lebih elastik dan dinding berubah lonjong, pada *Plasmodium falciparum* dinding eritrosit membentuk tonjolan yang disebut knob yang nantinya penting dalam proses *cytoadherence* dan *rosetting*. Setelah 36 jam invasi ke dalam eritrosit, parasit berubah menjadi sizont, dan bila sizont pecah akan mengeluarkan 6 – 36 merozoit dan siap menginfeksi eritrosit yang lain. Siklus aseksual ini pada *Plasmodium falciparum*, *Plasmodium vivax*, dan *Plasmodium ovale* ialah 48 jam dan pada *Plasmodium malariae* adalah 72 jam (Sudoyo, 2009).

Di dalam darah betina sebagian parasit akan membentuk gamet jantan dan betina, dan bila nyamuk menghisap darah manusia yang sakit akan terjadi siklus seksual dalam tubuh nyamuk. Setelah terjadi perkawinan akan terbentuk zygote dan menjadi lebih bergerak menjadi ookinet yang menembus dinding perut nyamuk dan akhirnya menjadi bentuk *oocyst* yang akan menjadi masak dan mengeluarkan sporozoit yang akan bermigrasi ke kelenjar ludah nyamuk dan siap menginfeksi manusia (Sudoyo, 2009).

4. Siklus Hidup Nyamuk

Menurut Sanjaka (2013), Nyamuk merupakan golongan serangga yang mempunyai siklus sempurna dan dikelompokkan menjadi dua tingkatan, yaitu:

a. Tingkatan dalam air

Siklus hidup nyamuk sangat tergantung pada keberadaan air, dimana manusia menjadi salah satu kontributor keberadaan tempat perindukan nyamuk untuk meletakkan telurnya.

Tingkatan hidup dalam air ada beberapa fase yaitu telur, jentik, pupa. Telur akan menetas setelah satu sampai 2 hari, telur akan diletakkan di permukaan air, ukuran telur 0,5 mm jumlah sekali bertelur 100 sampai 300 butir dengan frekuensi bertelur dua sampai tiga hari sekali, telur akan menetas dalam waktu 1-2 hari.

Telur berubah menjadi jentik sangat halus seperti jarum, pertumbuhan berikutnya akan mengalami empat kali pergantian kulit inilah yang disebut instar, dengan waktu yang dibutuhkan 6-11 hari dan

akan berubah menjadi jentik. Kemudian jentik berubah menjadi pupa selama satu sampai dua hari, ketika menjadi pupa inilah terjadi perubahan bentuk alat-alat tubuh nyamuk dewasa tapi jenis kelamin belum dapat dibedakan.

b. Tingkatan di udara

Kepompong akan menjadi nyamuk dewasa dan keluar dari habitat air, untuk memulai kehidupan didaratnya, umumnya nyamuk jantan keluar terlebih dahulu menjadi nyamuk dewasa. Butuh waktu 1-2 hari kemudian bereproduksi, nyamuk betina kawin hanya satu kali selama hidupnya, dengan demikian nyamuk membutuhkan waktu antara 10 sampai 14 hari untuk menjadi nyamuk dewasa.

5. Aktivitas Antimalaria

Malaria disebabkan oleh parasit protozoa dari genus *Plasmodium*. Malaria merupakan penyebab utama dari morbiditas dan mortalitas terutama di negara tropis. Peningkatan resistensi terhadap obat malaria parasit menyebabkan dibutuhkan pengembangan obat anti malaria yang baru. Kalkon telah dilaporkan sebagai agen potensial antimalaria (Hans *et al.*, 2010).

Multi-drug resistance (MDR) merupakan penyebab utama yang mengkhawatirkan pada tingkat penyakit menular di seluruh dunia. Penemuan obat baru dengan aktivitas antimikroba terhadap resisten sangat dibutuhkan. Laporan mengenai kalkon sebagai antimikroba akan dibahas pada review jurnal ini (Khalil *et al.*, 2011; Hussien *et al.*, 2016).

Antioksidan merupakan senyawa yang dapat menangkal radikal bebas. Aktivitas senyawa sebagai antioksidan dapat ditentukan melalui DPPH radikal bebas. Aktivitas antioksidan yang moderat pada senyawa kalkon terkait dengan kemampuan elektron atau radikal hidrogen yang dimiliki oleh suatu senyawa dalam melepaskan DPPH, sehingga menjadi molekul diamagnetik yang stabil. Elektron pada gugus hidroksi dan metoksi dapat dengan mudah melepaskan atom, sehingga lebih menginduksi aktivitas antioksidan. Hasilnya adalah 2'-hidroksilakon, 1-[2'-hidroksifenil]-3-[2-klorofenil]-2-propen-1-one, dan 1-[2'-hidroksifenil]-3-[2-bromofenil]-2-propen-1-one memperlihatkan aktivitas yang baik dengan IC_{50} 137.67 $\mu\text{g/mL}$. Substituen Hidroksil dan Fenil juga diduga berasosiasi dengan aktivitas antioksidan dari kalkon (Belsare *et al.*, 2010).

Aktivitas antioksidan pada kalkon juga dipengaruhi oleh dua struktur aril, yaitu substitusi pada dua cincin aril molekul kalkon dan pola substitusi pada molekul kalkon. Substituen hidroksil pada molekul kalkon merupakan substituent yang bertanggung jawab terhadap peningkatan antioksidan kalkon. Hal ini disebabkan karena konversi yang mudah menjadi radikal fenoksi melalui mekanisme transfer atom hidrogen.

Malaria pada manusia dapat disebabkan oleh *Plasmodium falciparum*, *Plasmodium malariae*, *Plasmodium ovale*, dan *Plasmodium vivax*. *Plasmodium falciparum* merupakan penyebab yang tertinggi prevalensinya menyebabkan 80% terinfeksi dan 90% kematian. Oleh

karena itu, pada penelitian yang dilakukan oleh (Lim *et al.*,2007) digunakan *Plasmodium falciparum* karena memiliki prevalensi yang sangat tinggi dibandingkan dengan anggota *Plasmodium* yang lain.

Hasil dari substitusi berbagai senyawa pada kalkon menghasilkan 4'-metoksi-tersubstitusi dihidrokalkon memperlihatkan penghambatan paling maksimal hingga 100% terhadap *Plasmodium falciparum* pada konsentrasi 5.4 $\mu\text{g/mL}$. Substitusi C-4'-metoksi pada senyawa 3 dan 7 menunjukkan aktifitas penghambatan 37% dan 100% dan hampir substitusi C-3' pada senyawa 1,2,5 aktivitas antimalaria lemah hingga tidak ada aktivitas antimalaria (Lim *et al.*, 2007).

Struktur α , β tak jenuh karbonil pada kalkon tersebut meningkatkan aktivitas ketika penarikan elektron atau mendonasikan pada posisi C-3' dan C-4'.Substitusi dengan 3'-kloro-kalkon menunjukkan hasil praktis tidak aktif.Hal ini menyatakan bahwa substitusi pola pada cincin aromatik juga mempengaruhi aktivitas antimalaria (Lim *et al.*, 2007).

Pemindahan dari dua kelompok metil dalam senyawa 4,8 sedikit lebih tinggi aktivitas antimalarianya dibandingkan dengan satu metil substitusi (1,5) (Lim *et al.*, 2007).

D. Metode Ekstraksi

1. Ekstraksi Cara Dingin

Metode ini artinya tidak ada proses pemanasan selama proses ekstraksi berlangsung, tujuannya untuk menghindari rusaknya senyawa karena pemanasan.

Jenis ekstraksi dingin adalah maserasi dan perkolasi (Anonim, 2015).

a. Metode Maserasi

Maserasi merupakan cara penyarian senyawa yang sederhana. Maserasi dilakukan dengan cara merendam serbuk simplisia dalam cairan penyari. Cairan penyari akan menembus dinding sel dan masuk ke dalam organ sel yang mengandung zat aktif, zat aktif akan larut dengan adanya perbedaan konsentrasi antara larutan zat aktif di dalam sel dengan yang diluar sel, maka larutan larutan terpekat didesak keluar. Peristiwa tersebut berulang sehingga terjadi keseimbangan konsentrasi antara di luar sel dan di dalam sel.

b. Metode perkolasi

Perkolasi adalah proses penyarian simplisia dengan jalan melewati pelarut yang sesuai secara lambat pada simplisia dalam suatu percolator. Perkolasi bertujuan supaya zat berkhasiat tertarik seluruhnya dan biasanya dilakukan untuk zat berkhasiat yang tahan ataupun tidak tahan pemanasan. Cairan penyari dialirkan dari atas ke bawah melalui serbuk tersebut, cairan penyari akan melarutkan zat aktif sel-sel yang dilalui sampai mencapai kejenuhan.

2. Ekstraksi Cara Panas

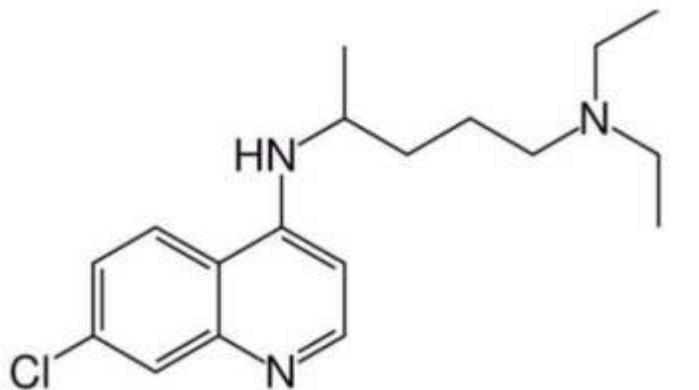
Metode ini pastinya melibatkan panas dalam prosesnya. Dengan adanya panas secara otomatis akan mempercepat proses penyarian dibandingkan cara dingin. Metode adalah refluks, ekstraksi dengan alat soxhlet (Anonim, 2015).

a. Metode refluks, Salah satu metode sintesis senyawa anorganik adalah refluks, metode ini digunakan apabila dalam sintesis tersebut menggunakan pelarut yang volatile. Pada kondisi ini jika dilakukan pemanasan biasa maka pelarut akan menguap sebelum reaksi berjalan sampai selesai.

b. Metode Soxhlet, Soxhletasi adalah salah satu metode atau proses pemisahan suatu komponen yang terdapat dalam zat padat dengan cara penyarian berulang-ulang dengan menggunakan pelarut tertentu, sehingga semua komponen diinginkan akan terisolasi. Soxletasi digunakan pada pelarut organik tertentu. Dengan cara pemanasan sehingga uap yang timbul setelah dingin secara kontinyu akan membasahi sampel, secara teratur pelarut tersebut dimasukan ke dalam labu dengan cara membawa senyawa kimia yang akan diisolasi tersebut.

7. Klorokuin

Klorokuin merupakan obat pilihan dalam pengobatan dan kemoprofilaksis malaria yang disebabkan *p.vivax*, *p.malariae*, *p.ovale*, *p.falciparum*, yang bekerja pada fase eritrosit aseksual (Emiliana, 2008).



Gambar 2.4 Struktur Klorokuin (Ganiswara, 1995)

Mekanisme kerja klorokuin terhadap plasmodium belum begitu jelas, digunakan aktivitas klorokuin terjadi di vakuola makanan. Berdasarkan beberapa penelitian ada 3 hipotesis yang berkembang dan dianut sampai sekarang, yaitu:

1. Hipotesis basa lemah

Vakuola makanan parasit bersifat asam. Dengan masuknya klorokuin yang bersifat basa akan meningkatkan pH organel tersebut dan nantinya mengganggu metabolisme parasit, sehingga parasit mati (Krogstad & Schlesinger, 1987).

2. Hipotesis berikatan dengan DNA parasit

Pada hipotesis ini klorokuin diduga berinterkalasi ke dalam *doublestranded* DNA dan menghambat sintesis protein. Teori ini menyatakan bahwa klorokuin mempunyai aktifitas tinggi pada bagian tertentu dari genom (Poli G dan C). akumulasi secara selektif pada gen spesifik menyebabkan klorokuin toksik terhadap parasit. Disamping itu interkalasi menyebabkan struktur tiga dimensi dari DNA akan berubah (Meshnick, 1990).

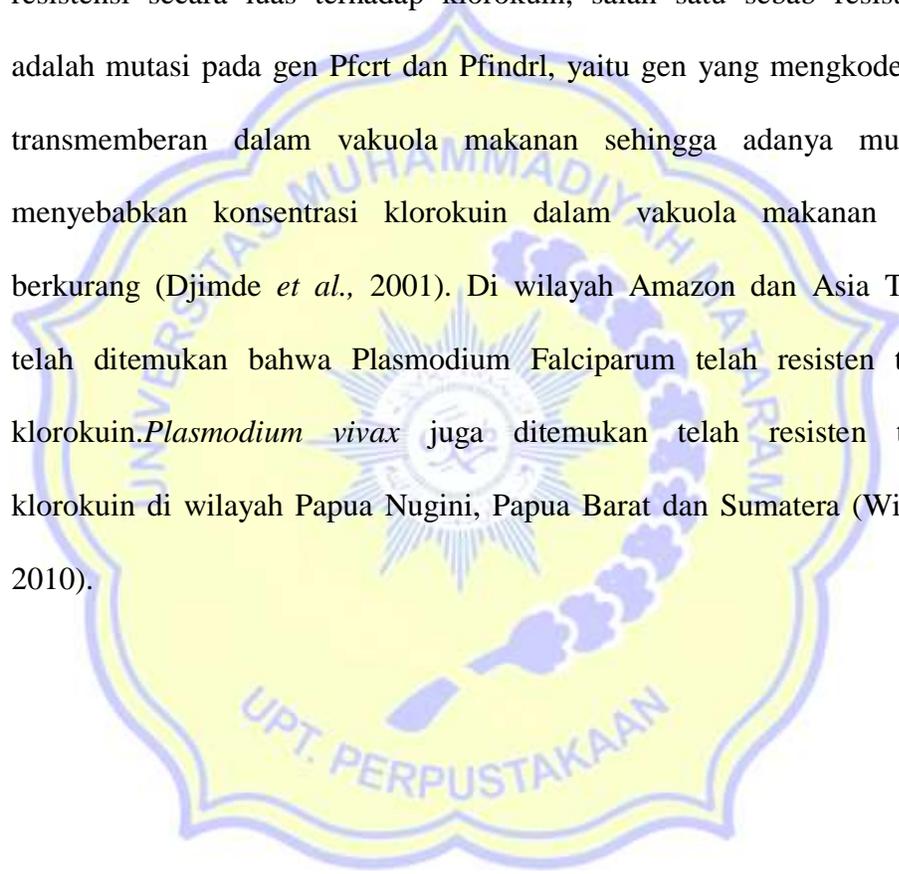
3. Hipotesis feriprotopofirin IX

Sumber energy parasit berasal dari hemoglobin sel darah merah yang dihancurkan di vakuola makanan. Hemoglobin di dalam vakuola makanan mengalami degradasi heme yang mengandung feriprotopofirin IX yang bersifat toksik. Heme mengalami polimerasi menjadi hemozin yang bersifat non-toksik. Klorokuin dalam vakuola makanan akan menghambat polimerasi heme sehingga tidak mengalami detoksifikasi.

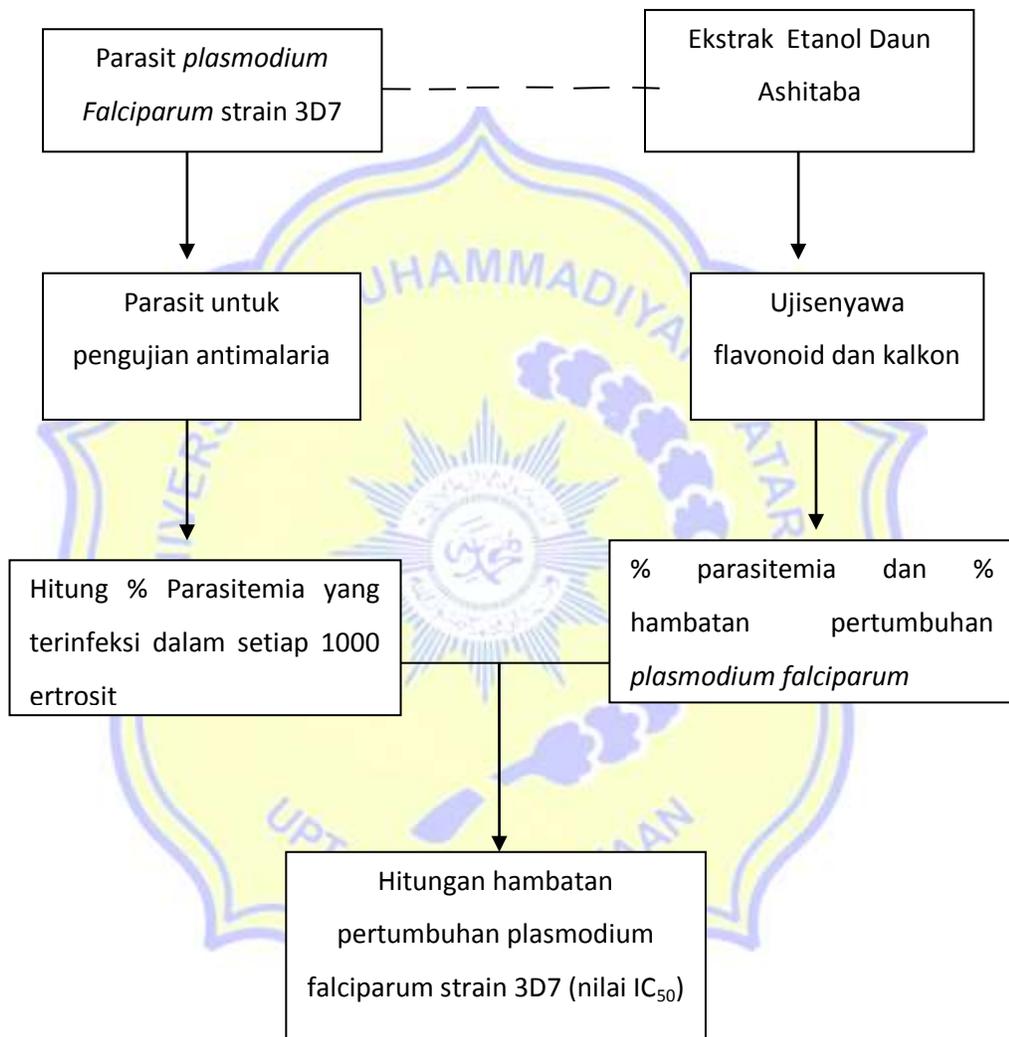
Gabungan feriprotopofirin IX dengan klorokuin membentuk suatu kompleks yang bersifat toksik terhadap sel, sehingga pada konsentrasi tertentu melisis parasit. Selain itu klorokuin sendiri atau bersama-sama feriprotopofirin IX

meningkatkan pH dalam vakuola makanan, yang mengganggu metabolisme parasit (WHO, 1984).

Hingga saat ini, klorokuin masih merupakan obat pilihan (*drug of choice*) dalam penanganan infeksi malaria, namun untuk pengobatan akibat *Plasmodium Falciparum* peranannya mulai tergantikan akibat timbulnya resistensi secara luas terhadap klorokuin, salah satu sebab resistensi ini adalah mutasi pada gen Pfcrt dan Pfindrl, yaitu gen yang mengkode protein transmembran dalam vakuola makanan sehingga adanya mutasi ini menyebabkan konsentrasi klorokuin dalam vakuola makanan menjadi berkurang (Djimde *et al.*, 2001). Di wilayah Amazon dan Asia Tenggara telah ditemukan bahwa *Plasmodium Falciparum* telah resisten terhadap klorokuin. *Plasmodium vivax* juga ditemukan telah resisten terhadap klorokuin di wilayah Papua Nugini, Papua Barat dan Sumatera (Widoyono, 2010).



8. Kerangka Konsep



9. Hipotesa

Hipotesa adalah jawaban yang bersifat sementara dari suatu penelitian (Notoadmodjo, 2005). Adapun hipotesa dalam penelitian ini adalah :

Hipotesa alternatif (Ha), adanya terjadi aktivitas antimalarial *in vitro* dari ekstrak etanol daun tanaman ashitaba.



BAB III

METODE PENELITIAN

A. Desain Penelitian

Penelitian ini menggunakan jenis penelitian kualitatif eksperimental dengan rancangan *pos test only control group design*.

B. Tempat dan Waktu Penelitian

Penelitian ini dilaksanakan di Laboratorium Bahan Alam Universitas Muhammadiyah Mataram dan di *Institute of Tropical Disease Center (ITDC)* Unair Surabaya. Waktu pelaksanaan penelitian akan dimulai tanggal 21 Maret 2019 sampai dengan selesai.

C. Instrument Penelitian

1. Alat

Alat yang digunakan dalam penelitian ini antara lain yaitu mikropipet, erlemeyer, gelas ukur, vial, panci infusa, neraca analitik, *laminar air flow (LAF)*, inkubator, autoklaf, lemari pendingin, eksikator (Candle-jar), membrane filter 0,22 μm , pipet, *petri-dish*, lempeng sumur mikro (*microplate*), botol medium steril, sentrifuse.

2. Bahan

Bahan yang digunakan dalam penelitian ini antara lain yaitu aquades, daun ashitaba (*Angelica keiskei*) yang diperoleh dari desa sembalun, parasit yang digunakan adalah *Plasmodium falciparum* strain 3D7 yang diperoleh

dari Laboratorium Malaria, *Institut of Tropical Disease* (ITDC) Unair Surabaya.

D. Variabel Penelitian

1. Variabel Bebas

Variabel bebas dalam penelitian ini adalah ekstrak etanol daun tanaman ashitaba (*Angelica keiskei*) di dosis 100; 10; 1; 0,1; dan 0,01 µg/ml.

2. Variabel Terikat

Variabel terikat pada penelitian ini yaitu IC₅₀ aktivitas antimalarial dari ekstrak daun Ashitaba.

E. Definisi Oprasional

a. Daun Ashitaba

Tanaman Ashitaba di dapatkan di Lombok Timur desa Sembalun, dalam penelitian ini saya hanya menggunakan daun Ashitaba saja.

b. Ekstrak Daun Ashitaba

Ekstrak daun Ashitaba adalah sediaan kental yang diperoleh dengan mengekstraksi daun Ashitaba dengan metode maserasi menggunakan pelarut etanol 70%.

c. Perhitungan IC₅₀

$$\% \text{ pertumbuhan} = \% \text{ parasitemia} - D0$$

Keterangan: D0 = % pertumbuhan pada jam ke-0

Rumus untuk perhitungan % Penghambatan adalah sebagai berikut:

$$\text{Persen penghambatan} = 100\% - ((X_u/X_k) \times 100\%)$$

Berdasarkan data persen penghambatan dilakukan analisis antara konsentrasi uji terhadap persen penghambatan dengan program SPSS menggunakan analisis probit log untuk mengetahui nilai IC_{50} atau konsentrasi bahan uji yang dapat menghambat pertumbuhan parasit sebanyak 50%.

F. Prosedur Penelitian

1. Preparasi tumbuhan untuk penelitian dan pembuatan ekstrak kental

Tumbuhan yang digunakan adalah daun Ashitaba yang didapatkan dari desa Sembalun, NTB. Daun ashitaba yang masih segar di rajang dan di cuci, kemudian di timbang sebanyak 100 gr untuk di maserasi menggunakan pelarut etanol 70% pelarut yang digunakan diganti tiap 24 jam sekali selama 3 hari (Silva *et al.*,1998). Proses maserasi dilakukan secara berulang-ulang sampai diperoleh larutan jernih. Serbuk sebanyak 100 gr simplisia di masukan kedalam bejana dan bejana diisi etanol 70% sebanyak 400 ml, campuran diaduk 3 jam sekali selama 15 menit lalu direndam selama 24 jam, hasil rendaman diperas kemudian hasilnya tersebut di diamkan selama 10 menit terlebih dahulu baru diuapkan dengan suhu di control $50^{\circ}C$ diperoleh ekstrak kental.

2. Uji senyawa flavonoid dan kalkon

a. Perekas *Wilstater*

2 ml larutan ekstrak daun Ashitaba ditambahkan 10 tetes HCL pekat ditambahkan sedikit serbuk Magnesium. Warna kuning jingga menunjukkan adanya flavon, kalkon, dan auron, mengikuti penelitian Sofa Fajriah & Megawati (2015).

b. Preaksi *Bate Smite-Metcalf*

2 ml larutan ekstrak daun Ashitaba ditambahkan 10 tetes HCL pekat kemudian dipanaskan. Warna merah menunjukkan adanya flavonoid.

3. Uji aktivitas antimalaria

1. Preparaasi sampel uji

Sebanyak 1 mg sampel dilarutkan dalam 100 μ g DMSO (larutan stok, konsentrasi 10.000 μ g/ml). selanjutnya dari larutan stok dibuat seria pengenceran sehingga diperoleh konsentrasi akhir sebesar 1000 μ g/ml, 100 μ g/ml, 10 μ g/ml, 1 μ g/ml.

2. Preparasi parasit uji

Parasit yang digunakan pada uji ini adalah parasit yang sudah sinkron (Stadium Ring) dengan parasitemia \pm 100%.

3. Prosedur uji

Sebanyak 2 μ l larutan uji dengan berbagai konsentrasi diambil dan dimasukkan dalam tiap well (well 96) lalu ditambahkan 198 μ l parasit sehingga diperoleh konsentrasi akhir dari sampel uji sebesar 100; 10; 1; 0,1; dan 0,01 μ g/ml. Well uji selnjutnya dimasukkan kedalam chamber dan diberikan mix gass (O_2 5%, CO_2 5% dan N_2 90%). Chamber yang berisi well uj diinkubasi selama 48 jam, suhu 37⁰C. kultur kemudian dipanen dan dibuat hapusan darah tipis dengan perwarnaan giemsa 20%.

G. Analisis Data

Hapusan darah yang sudah dibuat, dihitung dengan cara menghitung jumlah eritrosit yang terinfeksi setiap 1000 eritrosit normal dibawah mikroskop. Data tersebut selanjutnya digunakan untuk menentukan persen pertumbuhan dan persen penghambatan. Persen pertumbuhan didapatkan dengan rumus sebagai berikut:

$$\% \text{ pertumbuhan} = \% \text{ parasitemia} - D0$$

Keterangan: D0 = % pertumbuhan pada jam ke-0

Rumus untuk perhitungan % Penghambatan adalah sebagai berikut:

$$\text{Persen penghambatan} = 100\% - ((X_u/X_k) \times 100\%)$$

Keterangan:

X_u = 5% Pertumbuhan pada larutan uji

X_k = % Pertumbuhan pada kontrol negatif

Berdasarkan data persen penghambatan dilakukan analisis antara konsentrasi uji terhadap persen penghambatan dengan program SPSS menggunakan analisis probit log untuk mengetahui nilai IC_{50} atau konsentrasi bahan uji yang dapat menghambat pertumbuhan parasit sebanyak 50%.