
Mediasi Paten

3 messages

wiwied ekasari <wiwied-e@ff.unair.ac.id>
To: rosiandriani1993@gmail.com

Fri, Aug 30, 2019 at 1:57 PM

 **Paten wiwied Ekasari-fix rev-mediasi.doc**
117K

Rosi Andriani <rosiandriani1993@gmail.com>
To: wiwied-e@ff.unair.ac.id

Fri, Aug 30, 2019 at 3:04 PM

----- Forwarded message -----

From: **johani siregar** <johanisiregar@yahoo.com>
Date: Fri, Aug 30, 2019 at 3:01 PM
Subject: Re: Mediasi Paten
To: Rosi Andriani <rosiandriani1993@gmail.com>

Mbak Rosi

Ini revisi dari saya, tolong dikirim email ini ke Ibu Wiwied.

Salam

Ibu johany

On Friday, August 30, 2019, 02:20:29 PM GMT+7, Rosi Andriani <rosiandriani1993@gmail.com> wrote:

----- Forwarded message -----

From: **wiwied ekasari** <wiwied-e@ff.unair.ac.id>
Date: Fri, Aug 30, 2019 at 1:58 PM
Subject: Mediasi Paten
To: <rosiandriani1993@gmail.com>

 **Paten wiwied Ekasari-fix rev-mediasi.doc**
118K

wiwied ekasari <wiwied-e@ff.unair.ac.id>
To: Rosi Andriani <rosiandriani1993@gmail.com>

Fri, Aug 30, 2019 at 3:39 PM

[Quoted text hidden]

 **Paten wiwied Ekasari-final-mediasi.doc**
119K

Deskripsi

5 **KOMBINASI FRAKSI ETIL ASETAT DAUN *CASSIA SIAMEA* LAMK ~~(SETARA CASSIARIN A 15 MG/KgBB)~~ DAN ARTESUNAT SEBAGAI OBAT ANTIMALARIA**

Bidang Teknik Invensi

10 Invensi ini berkaitan dengan dosis efektif fraksi etil asetat daun *C. siamea* Lamk (setara Cassiarin A 15 mg/kgBb) yang dikombinasi dengan Artesunat sebagai turunan Artemisinin sebagai antimalaria. ~~Lebih khusus lagi invensi ini berhubungan dengan kombinasi yang paling efektif antara~~
15 ~~fraksi etil setat daun *C. siamea* Lamk (setara Cassiarin A 15 mg/kgBb) dari familia Caesalpiniaceae dengan artesunat sebagai antimalaria serta perbaikannya pada fungsi hati dan ginjal.~~

20 **Latar Belakang Invensi**

 Malaria merupakan penyakit infeksi utama didunia dan ditemukan hampir diseluruh dunia terutama negara-negara yang beriklim tropis dan sub tropis termasuk Indonesia. Penanggulangan terhadap penyakit malaria telah dilakukan
25 sejak lama, termasuk penemuan obat-obat baru yang berkhasiat sebagai obat antimalaria. Penanggulangan malaria menjadi lebih kompleks dengan timbulnya resistensi obat-obat antimalaria yang telah ada. Diketahui resistensi parasit terhadap beberapa obat antimalaria sampai saat ini merupakan
30 permasalahan terbesar dalam penanggulangan penyakit ini terutama untuk wilayah-wilayah endemik. Untuk itu terapi kombinasi dengan turunan artemisinin sangat disarankan oleh WHO sebagai terapi pilihan yang mampu mengendalikan penyebaran resistensi oleh *P. falciparum* dibandingkan
35 pemakaian obat tunggal. Berdasar hal diatas maka obat baru

yang berasal dari bahan alam haruslah dikombinasikan dengan turunan artemisinin untuk mencegah resistensinya.

Johar (*C. siamea* Lamk) adalah tanaman yang banyak ditemukan di Indonesia dan telah lama dimanfaatkan sebagai bahan ramuan obat tradisional untuk mengobati berbagai penyakit termasuk malaria. Data ilmiah tentang penelitian antimalaria dari tanaman ini baik secara *in vitro* maupun *in vivo* sudah cukup lengkap (Wiwied et al, 2009). Telah pula diketahui senyawa bioaktif antimalaria dari daun Johar (*C. siamea* Lamk) yaitu Cassiarin A (Morita et al, 2007). Berdasar hal tersebut daun Johar (*C. siamea* Lamk) sangatlah potensial untuk digunakan sebagai bahan obat antimalaria.

Invensi sebelumnya terhadap tanaman ini telah dilaporkan dalam paten No.140032 yang mengemukakan tentang proses produksi chromone dari bunga dari *C. siamea*. Invensi lain pada paten WO 2011028601 adalah mengenai formulasi pemakaian topikal pada kulit sebagai anti oksidan dan inhibitor pada aktivitas elastase.

Sedang Invensi tentang aktivitas daun *C. siamea* sebagai anti malaria yang dikemukakan oleh Wiwied E et al (2013/04454) adalah tentang formulasi tunggal Fraksi Etil Asetat daun Johar dengan dosis yang setara dengan cassiarin A sebesar 3 mg/kg BB yang diberikan 3 kali sehari secara peroral pada mencit, selama empat hari dengan aktivitas penghambatan antimalaria sebesar 75,63%. Invensi ini juga meliputi tentang proses pembuatan ekstrak Fraksi Etil Asetat Daun *C. siamea* terstandard.

Namun demikian, keahlian-keahlian tersebut terutama pada aktivitas sebagai antimalaria masih terdapat kelemahan-kelemahan. Diantaranya adalah aktivitas penghambatan antimalaria yang masih bisa ditingkatkan dan penggunaan sebagai antimalaria yang masih dalam dosis tunggal serta belum adanya informasi pengaruhnya pada hati dan ginjal.

Investasi yang diajukan ini adalah tentang aktivitas antimalaria dari berbagai kombinasi pemberian fraksi etil

setat daun *C. siamea* Lamk (setara Cassiarin A 15 mg/kgBb) dari familia Caesalpiniaceae dengan turunan artemisinin yaitu artesunat untuk antimalaria yang diujikan pada hewan coba mencit terinfeksi *P. berghei* serta perbaikannya pada hati dan ginjal hewan coba. Adapun dosis fraksi etil setat daun *C. siamea* terstandard juga ditingkatkan menjadi setara dengan cassiarin A sebesar 15 mg/kg BB yang diberikan dalam dosis terbagi 3 x 5 mg/Kg BB. Proses pembuatan fraksi etil asetat daun *C. siamea* terstandard dilakukan seperti invensi yang telah dilakukan sebelumnya.

Ringkasan Invensi

Invensi yang diajukan ini mengemukakan tentang kombinasi terbaik pemberian fraksi etil asetat daun *C. siamea* Lamk (setara Cassiarin A 15 mg/kgBb) dengan artesunat sebagai antimalaria. Ada 5 macam kombinasi yang dilakukan yaitu :

- ~~— Pemberian kombinasi Fraksi Etil Asetat daun *C. siamea* (setara dengan cassiarin A 15 mg/kg BB) dalam dosis terbagi 3 x 5 mg/Kg BB dengan artesunat 29,12 mg/kgBB 1 x sehari pada hari ke 1,2 dan 3~~
- ~~— Pemberian kombinasi Fraksi Etil Asetat daun *C. siamea* (setara dengan cassiarin A 15 mg/kg BB) dalam dosis terbagi 3 x 5 mg/Kg BB) pada hari 1,2, dan 3 dengan Artesunat 29,12 mg/kgBB 1 x sehari pada hari 1 dan 2~~
- ~~— Pemberian kombinasi Fraksi Etil Asetat daun *C. siamea* (setara dengan cassiarin A 15 mg/kg BB) dalam dosis terbagi 3 x 5 mg/Kg BB) pada hari 1,2, dan 3 dengan Artesunat 29,12 mg/kgBB 1 x sehari pada hari 1~~
- ~~— Pemberian kombinasi Fraksi Etil Asetat daun *C. siamea* (setara dengan cassiarin A 15 mg/kg BB) dalam dosis terbagi 3 x 5 mg/Kg BB) pada hari 1,2, dan 3 dengan Artesunat 29,12 mg/kgBB 1 x sehari pada hari 3~~
- ~~— Pemberian Kombinasi amodiakuin 72,8 mg/kg BB dan artesunat 29,12 mg/kg BB sebagai pembanding yang diberikan 1 x sehari pada hari ke 1, 2 dan 3~~

~~Pemberian Artesunat 29,12 mg/kgBB sebagai pembanding pada hari ke 1, 2 dan 3.~~

~~Dari berbagai pemberian diatas terpilih pemberian terapi terbaik yaitu Pemberian kombinasi Fraksi Etil Asetat daun *C. siamea* (setara dengan cassiarin A 15 mg/kg BB) dalam dosis terbagi 3 x 5 mg/Kg BB dengan artesunat 29,12 mg/kgBB 1 x sehari pada hari ke 1,2 dan 3 dengan aktivitas penghambatan antimalaria sebesar 100%. Hasil tersebut sama dengan aktivitas antimalaria dari kombinasi obat konvensional sebagai pembanding yaitu Pemberian Kombinasi amodiaquin 72,8 mg/kg BB dan artesunat 29,12 mg/kg BB sebagai pembanding yang diberikan 1 x sehari pada hari ke 1, 2 dan 3~~

~~Selanjutnya invensi ini juga menyangkut pengaruh pemakaian terapi kombinasi antimalaria yang terbaik pada hati dan ginjal. Hasil invensi membuktikan bahwa kombinasi fraksi etil asetat (setara dengan cassiarin A 15 mg/kg BB) dan artesunat memiliki efek perbaikan pada fungsi hati dan ginjal mencit bila dibandingkan dengan kontrol negatif dan dapat memberikan efek yang tidak jauh berbeda dengan kombinasi obat standart (kombinasi artesunat dan amodiaquin).~~

Uraian Lengkap Invensi

Diketahui resistensi parasit terhadap beberapa obat antimalaria sampai saat ini merupakan permasalahan terbesar dalam penanggulangan penyakit ini terutama untuk wilayah-wilayah endemik malaria . Untuk itu terapi kombinasi dengan turunan artemisinin atau biasa disebut dengan istilah ACT (Artemisinin-based Combination Therapy) sangat disarankan oleh WHO sebagai terapi pilihan yang mampu mengendalikan penyebaran resistensi dari *P. falciparum*

Berdasar hal tersebut diatas , maka invensi ini mengemukakan tentang kombinasi fraksi etil asetat daun *C. siamea* (setara dengan cassiarin A 15 mg/kg BB) dengan artesunat yang merupakan salah satu turunan artemisinin, yang dapat memberikan daya hambat terbesar terhadap pertumbuhan

P.berghei secara *in vivo* pada mencit . Terapi kombinasi tersebut akan dilakukan dalam berbagai kombinasi dan dari terapi kombinasi tersebut akan didapatkan gambaran tentang aktivitas antimalaria yang dihasilkan.

5 Terdapat lima kelompok kombinasi pada penelitian ini, yaitu kelompok uji I (fraksi etil asetat daun Johar yang setara dengan Cassiarin A dosis 15 mg/kg BB diberikan tiga kali dalam sehari dengan dosis 5 mg/kg BB setiap pemberian terapi selama tiga hari dan artesunat dengan dosis 29,12
10 mg/kg BB diberikan sekali sehari selama tiga hari), kelompok uji II (fraksi etil asetat daun Johar yang setara dengan Cassiarin A dosis 15 mg/kg BB diberikan tiga kali dalam sehari dengan dosis 5 mg/kg BB setiap pemberian terapi selama tiga hari dan artesunat dosis 29,12 mg/kg BB sekali sehari
15 selama dua hari), kelompok uji III (fraksi etil asetat daun Johar yang setara dengan Cassiarin A dosis 15 mg/kg BB diberikan tiga kali dalam sehari dengan 5 mg/kg BB setiap pemberian terapi selama tiga hari dan artesunat dosis 29,12 mg/kg BB sekali sehari pada hari pertama terapi saja),
20 kelompok uji IV (fraksi etil asetat daun Johar yang setara dengan Cassiarin A dosis 15 mg/kg BB diberikan tiga kali dalam sehari dengan 5 mg/kg BB setiap pemberian terapi selama tiga hari dan artesunat dosis 29,12 mg/kg BB sekali sehari pada hari terakhir terapi saja), dan kelompok uji V
25 (artesunat dosis 29,12 mg/kg BB sekali sehari selama tiga hari).

Pemberian artesunat dengan lama waktu yang berbeda dilatarbelakangi oleh kasus resistensi terhadap artesunat mulai muncul sehingga melalui penelitian ini diharapkan dapat
30 melihat daya hambat artesunat bila diberikan satu atau dua hari saja yang dibandingkan dengan pemberian arteunat selama tiga hari yang sesuai dengan rekomendasi WHO. Selain itu, dalam penelitian ini juga digunakan kontrol negatif yaitu CMC Na 0,5 % dan kontrol positif digunakan amodiakuin dosis 72,8
35 mg/kg BB dan artesunat dosis 29,12 mg/kg BB masing-masing

sekali sehari selama tiga hari yang mengacu pada terapi ACT (*Artemisinin-based combination therapy*) dimana pemberian obat antimalaria selama tiga hari sudah dapat menghambat pertumbuhan parasit secara efektif. Selain itu, sesuai dengan rekomendasi dari WHO bahwa obat antimalaria diinginkan adalah yang efektif, aman, dan digunakan dalam waktu singkat.

Kombinasi antara fraksi etil asetat daun Johar terstandar dengan artesunat atau amodiakuin diberikan secara berurutan dan tidak dicampur menjadi satu suspensi uji karena sediaan obat akan menjadi tidak stabil. Pemberian secara bersamaan dan tidak dalam satu formula memiliki kelemahan yaitu dapat menurunkan kepatuhan pasien untuk meminum obat, namun dengan terapi kombinasi dapat memperpendek durasi terapi pengobatan.

Selain itu diketahui bahwa infeksi malaria dimulai saat sprozoit masuk ke dalam aliran darah oleh gigitan nyamuk *Anopheles* betina yang terinfeksi parasit malaria. Sporozoit kemudian masuk ke dalam hati dan menyerang sel-sel hati atau hepatosit dan memulai siklus aseksual. Didalam sel-sel hati, parasit berkembang biak secara aseksual, hingga mencapai skizon matang dan akhirnya sejumlah besar merozoit dihasilkan dan masuk dalam aliran darah. Ketika berkembang biak parasit menginfeksi sel-sel hati sehingga terjadi kerusakan pada sel hepatosit tersebut akibat ruptur dan merozoit yang dihasilkan masuk ke dalam aliran darah dan memulai siklus eritrositik didalam sel darah merah. Kerusakan yang terjadi pada sel hati dapat meningkatkan enzim-enzim yang bekerja pada fungsi hati terutama enzim transaminase serta terlihat adanya perubahan morfologi pada gambaran irisan hati . Oleh karena itu dilakukan pula pemeriksaan morfologi dan enzim yang bekerja pada sel-sel hati sehingga didapatkan informasi yang ilmiah mengenai perbaikan fungsi hati dan ginjal karena adanya pemberian fraksi etil asetat daun *C. siamea* (setara dengan cassiarin A 15 mg/kg BB) yang dikombinasi dengan artesunat.

Pengujian antimalaria dimulai dengan penginfeksian mencit donor menggunakan simpanan beku yang telah terinfeksi *P. berghei* dalam medium alceiver (1:3). Simpanan beku darah mula-mula diturunkan suhunya sesuai dengan suhu tubuh mencit dengan cara dihangatkan dalam telapak tangan sambil diputar-putar (dithawing). Setelah suhunya telah sesuai dengan suhu tubuh mencit, sediaan tersebut diinjeksikan pada mencit sebanyak 200 μ l. Kemudian ditunggu sampai tingkat parasitemia dalam mencit tersebut mencapai 20%. Bila prosen parasitemia telah mencukupi kemudian dilakukan pengambilan darah untuk penginfeksian pada mencit coba. Setelah seluruh mencit yang akan digunakan dalam penelitian telah mencapai tingkat parasitemia antara 1-5% maka pengujian aktivitas antimalaria dapat dimulai. Sebelum dilakukan pengujian terlebih dahulu dilakukan pengambilan sampel darah dari ekor mencit untuk dihitung jumlah parasitemianya.. Pada pengujian, masing-masing kelompok akan mendapatkan larutan uji sesuai dengan dosis yang ditentukan. Pemberian larutan uji secara peroral dilakukan pada hari ke-1 sampai hari ke-3. Untuk menghitung besarnya persen penghambatan diambil data sampai hari ke 4.

Aktivitas antimalaria pada berbagai kombinasi ditampilkan pada Tabel 1.

Tabel 1. Persen Pertumbuhan dan Persen Penghambatan terhadap Kombinasi Fraksi Etil Asetat Daun *C. siamea* Lamk (setara dengan cassiarin A 15 mg/kg BB) dan Artesunat

Kelompok	Replikasi	Pertumbuhan		Penghambatan	
		%	Rata-Rata	%	Rata-Rata
K (-)	1	17,44	6,98	-	-
	2	3,80		-	
	3	2,36		-	
	4	4,31		-	
K I	1	0,00	0,00	100,00	100,00
	2	0,00		100,00	
	3	0,00		100,00	
	4	0,00		100,00	
K II	1	0,21	0,30	97,81	96,85
	2	0,00		100,00	

	3	0,73		92,40	
	4	0,27		97,19	
K III	1	1,28	0,82	81,66	89,21
	2	0,48		93,12	
	3	1,02		89,37	
	4	0,51		92,69	
K IV	1	1,80	0,91	74,21	86,92
	2	0,73		89,54	
	3	0,42		93,98	
	4	0,70		89,97	
K V	1	0,00	0,00	100,00	100,00
	2	0,00		100,00	
	3	0,00		100,00	
	4	0,00		100,00	
K VI	1	0,38	0,12	96,04	98,75
	2	0,10		98,96	
	3	0,00		100,00	
	4	0,00		100,00	

Keterangan :

- 5 **KI.** Pemberian kombinasi Fraksi EA daun *C. siamea* (setara dengan cassiarin A 15 mg/kg BB dalam dosis terbagi 3 x 5 mg/Kg BB) dengan artesunat 29,12 mg/kgBB 1 x sehari pada hari ke 1,2 dan 3
- 10 **KII.** Pemberian kombinasi Fraksi EA daun *C. siamea* (setara dengan cassiarin A 15 mg/kg BB dalam dosis terbagi 3 x 5 mg/Kg BB) pada hari 1,2, dan 3 dengan Artesunat 29,12 mg/kgBB 1 x sehari pada hari 1 dan 2
- 15 **KIII.** Pemberian kombinasi Fraksi EA daun *C. siamea* (setara dengan cassiarin A 15 mg/kg BB dalam dosis terbagi 3 x 5 mg/Kg BB) pada hari 1,2, dan 3 dengan Artesunat 29,12 mg/kgBB 1 x sehari pada hari 1
- 20 **K IV.** Pemberian kombinasi Fraksi EA daun *C. siamea* (setara dengan cassiarin A 15 mg/kg BB dalam dosis terbagi 3 x 5 mg/Kg BB) pada hari 1,2, dan 3 dengan Artesunat 29,12 mg/kgBB 1 x sehari pada hari 3
- 25 **K V.** Pemberian Kombinasi amodiakuin 72,8 mg/kg BB dan artesunat 29,12 mg/kg BB sebagai pembanding yang diberikan 1 x sehari pada hari ke 1, 2 dan 3
- KVI.** Pemberian Artesunat 29,12 mg/kgBB sebagai pembanding pada hari ke 1, 2 dan 3.

25 Dari berbagai kombinasi diatas dapat dilihat kombinasi terapi terbaik yaitu KI. KI adalah pemberian kombinasi Fraksi EA daun *C. siamea* (setara dengan cassiarin A 15 mg/kg BB dalam dosis terbagi 3 x 5 mg/Kg BB) dengan artesunat 29,12 mg/kgBB 1 x sehari pada hari ke 1,2 dan 3 dengan aktivitas penghambatan antimalaria sebesar 100%. Hasil tersebut sama

30

dengan aktivitas antimalaria dari kombinasi obat konvensional sebagai pembanding yaitu Pemberian Kombinasi amodiakuin 72,8 mg/kg BB dan artesunat 29,12 mg/kg BB sebagai pembanding yang diberikan 1 x sehari pada hari ke 1, 2 dan 3

5 Invensi selanjutnya berkaitan dengan pengaruh kombinasi ini pada perbaikan fungsi hati dan ginjal mencit. Pada penderita gangguan malaria akibat parasit *Plasmodium sp* sering kali terjadi berbagai macam komplikasi salah satunya adalah komplikasi yang terjadi pada daerah hepar. Diketahui
10 bahwa adanya sel Kupfer yang terikat haemozoin dan eritrosit yang terinfeksi di vena sentralis dapat menyebabkan terjadinya hepatomegali akibat adanya infeksi *Plasmodium sp*. hal inilah yang kemudian memicu meningkatnya kadar SGPT dan SGOT dalam darah serta pada penampang histologi pun dapat
15 diamati bahwa terjadi degenerasi hingga nekrosis pada sediaan histologi hepar penderita malaria . Tanaman *C.siamea* sendiri ternyata telah diteliti ampuh memiliki sifat sebagai hepatoprotektif dimana ekstrak metanol *C. siamea* terbukti dapat menurunkan kadar SGPT dan SGOT pada penelitian secara
20 *in vivo*.

Selain pada hepar, komplikasi pada ginjal juga sering terjadi pada penderita malaria. Biasanya komplikasi pada ginjal yang disebabkan oleh malaria ini menyebabkan terjadinya sedimentasi urin yang biasanya tidak diketahui
25 tanda-tandanya. Pada beberapa kondisi dapat terjadi nekrosis tubular yang akut dan diikuti terjadinya iskemi. Pada kasus penderita malaria diketahui bahwa parasit penyebab malaria yaitu *Plasmodium sp* dapat menyebabkan kelainan gagal ginjal akut atau lebih dikenal dengan *Acute Kidney Injury* (AKI). Hal
30 ini juga bergantung pada usia penderita serta kekebalan imunitas terhadap antimalaria. Malaria AKI (MAKI) dapat menginfeksi manusia dewasa maupun anak-anak .

Penelitian terhadap hepar dan ginjal ini dilakukan dengan membagi menjadi 5 kelompok yang masing-masing
35 diberikan perlakuan yang berbeda yaitu dari kelompok sehat

yang tidak diinfeksi parasit dan tidak diberi suspensi uji, kelompok 1 diberikan kombinasi suspensi Fraksi Etil asetat dan suspensi artesunat selama 3 hari, kemudian kelompok 2 diberikan suspensi kombinasi obat animalaria standart yaitu suspensi artesunat dan suspensi amodiaquin dan untuk kelompok 3 diberikan suspensi artesunat, serta untuk kelompok Kontrol negatif diberikan suspensi CMC-Na.

Jika persen parasitemia mencit sudah mencapai kurang lebih 1 % maka terapi diberikan selama 3 hari hal ini disesuaikan dengan terapi minimal yang boleh dilakukan dengan menggunakan ACT (*Artemisinin-based Combination Teraphy*).

Setelah dilakukan terapi selama 3 hari, mencit yang sudah diterapi selanjutnya dibedah dan diambil darahnya untuk pemeriksaan hati dan ginjal

Berdasarkan hasil SGPT dan SGOT didapatkan hasil rata-rata SGPT dan SGOT dari kelompok 1, 2, 3, sehat dan negatif adalah 62.7 & 217; 48 & 176.7; 81.3 & 220.3; 104 & 254.3; 49.7 & 144.3. Berdasarkan analisis Histopatologi hepar skoring untuk kelompok 1, 2, 3, sehat dan negatif adalah 4,5; 5,5; 6,25; 4; dan 6,5. Berdasarkan data SGPT dan SGOT setelah dicek menggunakan *one way ANOVA* diketahui bahwa tidak ada perbedaan yang bermakna antara kelompok perlakuan terbukti dengan $\alpha > 0.05$. Dari data SGOT dan SGPT dapat diketahui bahwa kelompok perlakuan yang memiliki kerusakan hepar paling kecil ditinjau dari kecilnya SGPT dan SGOT dalam serum adalah Kelompok 2 yaitu kelompok yang diberikan terapi yang beredar secara umum dan disetujui oleh WHO yaitu terapi obat sintesis Artesunat dan Amodiaquin kemudian kelompok 1 yaitu yang diberikan kombinasi Artesunat dan *C. siamea* serta kelompok 3 dan kontrol negatif, hal ini berarti sesuai dengan teori bahwa kelompok yang diberikan *C. siamea* memiliki aktivitas yang hampir sama bila dibandingkan dengan obat sintesis yang telah beredar (kombinasi artesunat dan amodiaquin). Sedangkan pada analisis kerusakan pada histopatologinya diketahui bahwa ada perbedaan yang bermakna dengan menggunakan uji Kruskal wallis

kemudian dilanjutkan uji Mann Whitney U dan didapatkan hasil bahwa mencit yang memiliki kerusakan hepar yang paling ringan bila dilihat dari skoring total kerusakan heparnya adalah mencit kelompok 1 yang diberi terapi *C. siamea* dan artesunat
5 lalu Kelompok 2 yang diberi terapi kombinasi obat jadi dan setelah itu kelompok 3 sedangkan untuk kontrol negatif memiliki angka kerusakan paling tinggi. Sehingga dapat disimpulkan bahwa kombinasi fraksi etil asetat dan artesunat memiliki efek perbaikan pada patofisiologi hepar mencit bila
10 dibandingkan dengan kontrol negatif dan dapat memberikan efek yang tidak jauh berbeda dengan kombinasi obat standart (kombinasi artesunat dan amodiaquin).

Pada hasil histopatologi ginjal diketahui bahwa kelompok 2 yang diberikan kombinasi terapi obat jadi
15 aretsunat dan amodiaquin menunjukkan total kerusakan ginjal yang lebih ringan dibandingkan dengan kelompok 1 fraksi etil asetat *Cassia siamea* dan artesunat, akan tetapi kedua kelompok tersebut setelah dianalisis statistikan dengan uji Mann Whitney U ternyata antara kelompok 1 dan kelompok 2
20 tidak memberikan perbedaan yang bermakna sehingga dapat dikatakan bahwa aktivitas terapi yang diberikan pun juga tidak terlalu berbeda. Jika dibandingkan dengan kelompok kontrol negatip ternyata baik kelompok 1 maupun kelompok 2 terdapat perbedaan bermakna yang artinya bahwa memang
25 terbukti bahwa kombinasi terapi yang diberikan dapat menghambat kerusakan pada ginjal mencit yang telah diinfeksi oleh *Plasmodium berghei* sebelumnya.

30

35

Klaim

1. Suatu kombinasi Fraksi etil asetat daun *C. siamea* Lamk (~~setara dengan cassiarin A 15 mg/kg BB~~) dengan artesunat yang digunakan sebagai obat antimalaria.
- 5 ~~2.~~ Kombinasi pada klaim 1 menggunakan Fraksi etil asetat daun *C. siamea* yang setara dengan cassiarin A sebesar 15 mg/kg BB yang diberikan dalam dosis terbagi ~~3 x 5 mg/kg bb.~~
- 10 ~~3.~~ Kombinasi pada klaim 1 dengan Pemberian kombinasi Fraksi EA daun *C. siamea* (setara dengan cassiarin A 15 mg/kg BB dalam dosis terbagi ~~3 x 5 mg/Kg BB~~) dengan artesunat ~~29,12 mg/kgBB 1 x sehari pada hari ke 1,2 dan 3~~ memberikan aktivitas penghambatan pertumbuhan parasit sebesar ~~100%~~
- 15 ~~4.~~ Kombinasi pada klaim 1 dengan Pemberian kombinasi Fraksi EA daun *C. siamea* (setara dengan cassiarin A 15 mg/kg BB dalam dosis terbagi ~~3 x 5 mg/Kg BB~~) pada hari ~~1,2,dan 3~~ dengan Artesunat ~~29,12 mg/kgBB 1 x sehari pada hari 1 dan 2~~ memberikan aktivitas penghambatan pertumbuhan parasit sebesar ~~96,85%~~
- 20 ~~5.~~ Kombinasi pada klaim 1 dengan Pemberian kombinasi Fraksi EA daun *C. siamea* (setara dengan cassiarin A 15 mg/kg BB dalam dosis terbagi ~~3 x 5 mg/Kg BB~~) pada hari ~~1,2,dan 3~~ dengan Artesunat ~~29,12 mg/kgBB 1 x sehari pada hari 1~~ memberikan aktivitas penghambatan pertumbuhan parasit sebesar ~~89,21%~~
- 25 ~~6.~~ Kombinasi pada klaim 1 dengan Pemberian kombinasi Fraksi EA daun *C. siamea* (setara dengan cassiarin A 15 mg/kg BB dalam dosis terbagi ~~3 x 5 mg/Kg BB~~) pada hari ~~1,2,dan 3~~ dengan Artesunat ~~29,12 mg/kgBB 1 x sehari pada hari 3~~ memberikan aktivitas penghambatan pertumbuhan parasit sebesar ~~86,92%~~
- 30 ~~7.~~ Pemberian kombinasi Fraksi EA daun *C. siamea* (setara dengan cassiarin A 15 mg/kg BB dalam dosis terbagi ~~3 x 5 mg/Kg BB~~) dengan artesunat ~~29,12 mg/kgBB 1 x sehari pada~~
- 35

~~hari ke 1,2 dan 3 sebagaimana pada klaim 3 memberikan perbaikan fungsi hati pada pengujian enzimatik SGPT dan SGOT~~

5 ~~8. Pemberian kombinasi Fraksi EA daun *C. siamea* (setara dengan cassiarin A 15 mg/kg BB dalam dosis terbagi 3 x 5 mg/Kg BB) dengan artesunat 29,12 mg/kgBB 1 x sehari pada hari ke 1,2 dan 3 sebagaimana pada klaim 3 memberikan perbaikan fungsi hati pada pengujian secara histopatologi~~

10 ~~9. Pemberian kombinasi Fraksi EA daun *C. siamea* (setara dengan cassiarin A 15 mg/kg BB dalam dosis terbagi 3 x 5 mg/Kg BB) dengan artesunat 29,12 mg/kgBB 1 x sehari pada hari ke 1,2 dan 3 sebagaimana pada klaim 3 memberikan perbaikan fungsi ginjal pada pengujian secara~~
15 ~~histopatologi~~

20

25

30

35

Abstrak

**KOMBINASI FRAKSI ETIL ASETAT DAUN *CASSIA SIAMEA* LAMK (SETARA
CASSIARIN A 15 MG/KgBB) DAN ARTESUNAT SEBAGAI
OBAT ANTIMALARIA**

5

Invensi ini mengemukakan tentang terapi menggunakan kombinasi fraksi etil asetat daun *C.siamea* Lamk (setara
10 dengan cassiarin A 15 mg/kgBb) dengan artesunat sebagai obat antimalaria baru sesuai dengan rekomendasi WHO yang tidak menyarankan pemakaian obat antimalaria dalam bentuk ~~tunggal~~ dalam upaya ~~menggulangi resistensi malaria yang terjadi~~. Dari berbagai kombinasi fraksi etil asetat daun *C.siamea* dengan
15 artesunat, maka kombinasi Fraksi Etil Asetat daun *C. siamea* (setara dengan cassiarin A 15 mg/kg BB dalam dosis terbagi 3 x 5 mg/Kg BB) dengan artesunat 29,12 mg/kgBB 1 x sehari yang diberikan pada hari ke 1,2 dan 3 menghasilkan aktivitas penghambatan pertumbuhan parasit sebesar 100%

20 Berdasarkan hasil histopatologi serta hasil pengujian enzimatik SGPT dan SGOT diperoleh kesimpulan kelompok yang diberikan kombinasi Fraksi Etil asetat daun *C. siamea* (setara dengan cassiarin A 15 mg/kg BB dalam dosis terbagi 3 x 5 mg/Kg BB) dengan artesunat 29,12 mg/kgBB 1 x sehari pada hari
25 ke 1,2 dan 3 ternyata terbukti memberikan perbaikan pada fungsi hepar dan ginjal .

30

35

