

FLAVONOIDS

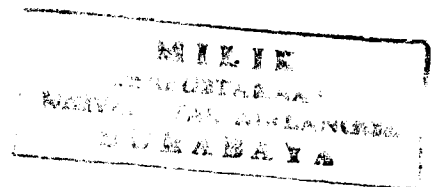
ADLN Perpustakaan Universitas Airlangga

# DISERTASI

## EFEK ANTIMALARIA SENYAWA FLAVONOID KULIT BATANG CEMPEDAK (*ARTOCARPUS CHAMPEDEN SPRENG*) PADA MORFOLOGI DAN AKTIVITAS BIOKIMIWI PARASIT MALARIA



MARIA NINDATU



PROGRAM PASCASARJANA  
UNIVERSITAS AIRLANGGA  
SURABAYA  
2008

## RINGKASAN

**EFEK ANTIMALARIA SENYAWA FLAVONOID KULIT BATANG  
CEMPEDAK (*ARTOCARPUS CHAMPEDEN* SPRENG) PADA MORFOLOGI  
DAN AKTIVITAS BIOKIMIWI  
PARASIT MALARIA**

Malaria merupakan penyakit parasitik dengan prevalensi yang tertinggi di dunia. WHO melaporkan, 300—500 juta kasus klinis dan 1,5 juta kematian setiap tahunnya. Hampir setengah dari penduduk dunia berisiko terkena penyakit malaria, dimana mortalitas risiko tertinggi dialami oleh anak-anak di bawah 5 tahun dan wanita hamil. Penanggulangan terhadap penyakit malaria saat ini menghadapi beberapa kendala, terutama oleh munculnya galur parasit yang resisten terhadap obat antimalaria yang ada dan belum ditemukannya vaksin antimalaria yang ideal. Oleh karena itu upaya untuk menemukan obat antimalaria baru yang memiliki target yang berbeda dengan obat malaria yang telah resisten saat ini merupakan prioritas utama program penanggulangan malaria.

*Artocarpus champeden* Spreng. [sinonim *A. integer* (Thun) Merr.], termasuk ke dalam suku *Moraceae*, banyak tumbuh baik di daerah tropis maupun subtropis di Asia Tenggara. Di Indonesia, tanaman ini umumnya dikenal dengan nama "Cempedak", buahnya banyak dikonsumsi masyarakat dan kulit batangnya telah digunakan secara tradisional untuk mengobati demam, diare dan malaria. Tanaman ini mengandung senyawa golongan flavonoid yang memiliki khasiat antikanker, antiinflamasi dan imunomodulator.

Penelitian pendahuluan terhadap kulit batang *A. champeden* telah dilakukan, dan ekstrak diklorometana dan metanolnya telah dibuktikan memiliki aktivitas antimalaria yang poten terhadap *Plasmodium falciparum in vitro* dan *P. berghei* ANKA *in vivo*.

Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui efek antimalaria senyawa flavonoid yang diisolasi dari kulit batang *A. champeden*, khususnya pada morfologi dan aktivitas biokimiawi di vakuola makanan parasit malaria.

Pemisahan ekstrak metanol dilakukan dengan kromatografi kolom vakum pada fase diam silika gel menggunakan pelarut kloroform-etil asetat, menghasilkan 5 fraksi utama. Isolasi senyawa hasil fraksinasi dengan kromatografi kolom, dan Kromatografi lapis tipis (KLT) preparatif menggunakan fase normal dan fase terbalik (*reverse phase*) menghasilkan 1 senyawa, selanjutnya disebut ME1 dan 1 isolat yang mengandung flavonoid (ME2). Elusidasi struktur dengan analisis spektroskopi menunjukkan bahwa senyawa ME1 tersebut merupakan senyawa yang sudah ditemukan sebelumnya, yaitu morakhalkon A, sedangkan isolat ME2 mengandung senyawa flavonoid dari golongan khalkon.

Uji aktivitas antimalaria terhadap senyawa Morakhalkon A dan ME2 dan 3 senyawa flavonoid lainnya, yang diisolasi dari ekstrak diklorometana Sikloheterofilin, Artoindonesianin A2 dan R, pada biakan *P. falciparum* 3D7 *in vitro* menunjukkan bahwa senyawa-senyawa tersebut menghambat pertumbuhan parasit secara bermakna, dengan  $IC_{50}$  masing-masing 0,28; 0,35; 0,08; 0,49 dan 0,53  $\mu\text{g/ml}$ .

Analisis morfologi parasit setelah diinkubasi dengan senyawa-senyawa Morakhalkon A, ME2, dan 3 senyawa dari ekstrak diklorometana *A. champeden* yaitu Sikloheterofilin, Artoindonesianin A-2 dan R menunjukkan adanya perubahan morfologi parasit dalam bentuk trophozoit yang terletak di luar eritrosit, pembengkakan vakuola makanan dan hemozoin yang berwarna hitam. Disamping itu, siklus pertumbuhan parasit ditemukan lebih lambat dibanding kelompok parasit yang tidak diobati. Analisis ultrastruktur parasit menunjukkan tidak ditemukannya hemozoin pada kelompok parasit yang diinkubasi dengan senyawa Morakhalkon A dan ME2. Sedangkan kelompok parasit yang diinkubasi dengan Sikloheterofilin, Artoindonesianin A-2 dan R tidak memiliki perbedaan dengan kelompok kontrol.

Analisis aktivitas biokimiawi parasit di vakuola makanan dengan menggunakan uji hambatan degradasi hemoglobin dan uji hambatan pembentukan  $\beta$ -hematin *in vitro* ( $\beta$ -hematin inhibition assay) menunjukkan bahwa semua senyawa menghambat proses degradasi hemoglobin. Namun, senyawa morakhalkon A dan ME2 juga dapat menghambat pembentukan  $\beta$ -hematin *in vitro*, seperti inhibitor spesifik, klorokuin.

Hasil-hasil penelitian ini menunjukkan bahwa senyawa flavonoid yang diuji memiliki aktivitas antimalaria yang poten, melalui hambatan degradasi hemoglobin dan detoksifikasi heme serta mekanisme lain yang belum diketahui.

Oleh karena itu, senyawa-senyawa tersebut sangat potensial untuk dikembangkan sebagai obat antimalaria baru.

## ABSTRACT

### ANTIMALARIAL EFFECTS OF FLAVONOID COMPOUND ISOLATED FROM *ARTOCARPUS CHAMPEDEN* SPRENG STEMBARK : MORPHOLOGICAL AND BIOCHEMICAL ACTIVITY IN THE MALARIA PARASITE

Two prenylated flavone, morachalcon A (ME1) and one other unidentified compound (ME2) have been isolated from the stem bark of *Artocarpus champeden*. Their structures were determined on the basis of spectroscopic analysis.

The two and three others compounds isolated from dichloromethane extract, were tested for their antimalarial activities against the growth of *P. falciparum* *in vitro* and the results indicated that all compounds exhibited antimalarial activity with IC<sub>50</sub> ranged from 0.02  $\mu$ M to 1.32  $\mu$ g/ml.

Attempt to determine their mechanism of action by morphological and biochemical analysis of the hemoglobin degradation process in the food vacuole using light and electron microscopies, SDS-PAGE and  $\beta$ -hematin inhibition assay revealed that morachalcon A and ME2 compounds of methanol extract could inhibit both  $\beta$ -hematin formation, whereas others compounds only inhibited the former. Morphological and biochemical analysis revealed several morphological changes such as : distention of the food vacuoles, aggregation of hemozoin and extraerythrocytic location of the parasite in the treated parasites.

The results suggested that morachalcon A and ME2 compounds inhibit both hemoglobin degradation and heme detoxification pathway whereas cycloheterophylline, artoindonesianin A-2 and R inhibit hemoglobin degradation pathway only.

The findings indicated that all tested compounds from *A. champeden* exhibited potent antimalarial activities through either inhibition of the hemoglobin degradation and/or interference on the heme detoxification pathway, and other unidentified mechanism. Therefore, the compounds are potentially developed into novel antimalarial drugs.

**Key word :** *Artocarpus champeden* stem bark, *Plasmodium falciparum*, flavonoids, antimalarial activity, morphological and biochemical assay.