

JOURNAL OF THE INDONESIAN MEDICAL ASSOCIATION



Volume 83
Number 1
2011

CONTENTS

Editorial: The Indonesian Medical Association (IDI) and the Indonesian Medical Association (IDI) ... 1

Original Articles

1. The Effect of ... 2

2. The Effect of ... 3

3. The Effect of ... 4

4. The Effect of ... 5

5. The Effect of ... 6

6. The Effect of ... 7

7. The Effect of ... 8

8. The Effect of ... 9

9. The Effect of ... 10

10. The Effect of ... 11

11. The Effect of ... 12

12. The Effect of ... 13

13. The Effect of ... 14

14. The Effect of ... 15

15. The Effect of ... 16

16. The Effect of ... 17

17. The Effect of ... 18

18. The Effect of ... 19

19. The Effect of ... 20

20. The Effect of ... 21

21. The Effect of ... 22

22. The Effect of ... 23

23. The Effect of ... 24

24. The Effect of ... 25

25. The Effect of ... 26

26. The Effect of ... 27

27. The Effect of ... 28

28. The Effect of ... 29

29. The Effect of ... 30

30. The Effect of ... 31

31. The Effect of ... 32

32. The Effect of ... 33

33. The Effect of ... 34

34. The Effect of ... 35

35. The Effect of ... 36

36. The Effect of ... 37

37. The Effect of ... 38

38. The Effect of ... 39

39. The Effect of ... 40

40. The Effect of ... 41

41. The Effect of ... 42

42. The Effect of ... 43

43. The Effect of ... 44

44. The Effect of ... 45

45. The Effect of ... 46

46. The Effect of ... 47

47. The Effect of ... 48

48. The Effect of ... 49

49. The Effect of ... 50

50. The Effect of ... 51

51. The Effect of ... 52

52. The Effect of ... 53

53. The Effect of ... 54

54. The Effect of ... 55

55. The Effect of ... 56

56. The Effect of ... 57

57. The Effect of ... 58

58. The Effect of ... 59

59. The Effect of ... 60

60. The Effect of ... 61

61. The Effect of ... 62

62. The Effect of ... 63

63. The Effect of ... 64

64. The Effect of ... 65

65. The Effect of ... 66

66. The Effect of ... 67

67. The Effect of ... 68

68. The Effect of ... 69

69. The Effect of ... 70

70. The Effect of ... 71

71. The Effect of ... 72

72. The Effect of ... 73

73. The Effect of ... 74

74. The Effect of ... 75

75. The Effect of ... 76

76. The Effect of ... 77

77. The Effect of ... 78

78. The Effect of ... 79

79. The Effect of ... 80

80. The Effect of ... 81

81. The Effect of ... 82

82. The Effect of ... 83

83. The Effect of ... 84

84. The Effect of ... 85

85. The Effect of ... 86

86. The Effect of ... 87

87. The Effect of ... 88

88. The Effect of ... 89

89. The Effect of ... 90

90. The Effect of ... 91

91. The Effect of ... 92

92. The Effect of ... 93

93. The Effect of ... 94

94. The Effect of ... 95

95. The Effect of ... 96

96. The Effect of ... 97

97. The Effect of ... 98

98. The Effect of ... 99

99. The Effect of ... 100

ISI

www.idj.or.id

Journal Profile

Journal of the Indonesian Medical Association : Majalah Kedokteran Indonesia

eISSN : 26543796 | pISSN : 20891067

Ikatan Dokter Indonesia (IDI)



S2

Sinta Score



Indexed by GARUDA

28

H-Index

23

H5-Index

4412

Citations

2886

5 Year Citations



Penerbit:

Pengurus Besar Ikatan Dokter Indonesia (PB IDI)

[Website](#) | [Editor URL](#)

Address:

YAYASAN PENERBITAN IKATAN DOKTER INDONESIA Jl. Dr. Samratulangi No 29 Menteng Jakarta Pusat 10350 Jl. Dr. G.S.S.Y.
Ratulangi No. 29, Menteng Jakarta Pusat 10350
Jakarta

Email:

jinma_mki@idionline.org

Phone:

(021)31937910

Last Updated :

Search..

Q

Page 1 of 122 | Total Records : 1212

Publications

Citation

Prevalensi hipertensi dan determinannya di Indonesia

E Rahajeng, S Tuminah

Majalah Kedokteran Indonesia 59 (12), 580-587

402

Pengembangan obat tradisional Indonesia menjadi fitofarmaka

HR Dewoto

Majalah Kedokteran Indonesia 57 (7), 205-211

232

Etika pemanfaatan hewan percobaan dalam penelitian kesehatan

E Ridwan

J Indon Med Assoc 63 (3), 112-116

128

Stres oksidatif dan peran antioksidan pada diabetes melitus

B Setiawan, E Suhartono

Majalah Kedokteran Indonesia 55 (2), 86-91

119

Diabetes melitus tipe 2 pada usia lanjut

I Kurniawan

Majalah Kedokteran Indonesia 60 (12), 576-584

104

Faktor yang berhubungan dengan pengendalian gula darah pada penderita diabetes mellitus di perkotaan Indonesia

L Mihardja

Majalah Kedokteran Indonesia 59 (9), 418-424

74

Diagnosis dan tatalaksana asma bronkial

I Rengganis

Majalah Kedokteran Indonesia 58 (11), 444-451

74

Keamanan pangan kemasan plastik dan styrofoam

M Sulchan, E Nur

Majalah Kedokteran Indonesia 57 (2), 54-59

73

Prevalensi dan determinan penyakit rematik di Indonesia

O Nainggolan

Majalah Kedokteran Indonesia 59 (12), 588-594

67

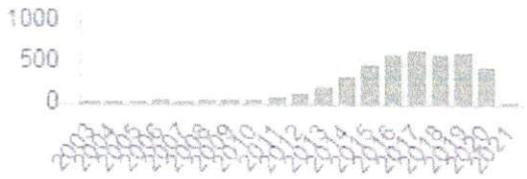
Rehabilitasi stroke pada pelayanan kesehatan primer

RP Wirawan

Majalah Kedokteran Indonesia 59 (2), 61-71

62

Citation Statistics



Copyright © 2017

Kementerian Riset dan Teknologi / Badan Riset dan Inovasi Nasional

(Ministry of Research and Technology / National Agency for Research and Innovation)

All Rights Reserved.



Model Terapi Kombinasi Ekstrak Etanol 80% Kulit Batang Cempedak (*Artocarpus Champeden Spreng.*) dan Artesunat pada Mencit Terinfeksi Parasit Malaria

Achmad Fuad Hafid, Maharani Wahyuning Tyas, Aty Widyawaruyanti

Departemen Farmakognosi dan Fitokimia, Fakultas Farmasi, Universitas Airlangga, Surabaya

Abstrak: Resistensi parasit terhadap beberapa antimalaria merupakan permasalahan besar dalam dunia kesehatan. 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 *Plasmodium falciparum*. Penelitian ini bertujuan untuk menentukan aktivitas terapi kombinasi ekstrak etanol 80% cempedak (*Artocarpus champeden Spreng.*) (ACEE) dengan Artesunat terhadap mencit yang terinfeksi *Plasmodium berghei*. Terapi kombinasi ACEE dengan Artesunat dilakukan secara peroral. Kelompok uji dibagi menjadi (A) ACEE 100 mg/kg berat badan perhari selama tiga hari; (B) Artesunat 36,4 mg/kg berat badan perhari selama tiga hari; (C) kombinasi ACEE 100 mg/kg berat badan dan Artesunat 36,4 mg/kg berat badan perhari selama tiga hari; (D) kombinasi ACEE 100 mg/kg berat badan perhari selama tiga hari dan Artesunat 36,4 mg/kg berat badan pada hari pertama; (E) kombinasi ACEE 100 mg/kg berat badan perhari selama tiga hari dan artesunat 36,4 mg/kg berat badan pada hari ketiga. Hasil penelitian menunjukkan bahwa A, B, C, D, and E menghambat pertumbuhan parasit berturut-turut sebesar 62,6%; 66,8%; 82,3%; 67,8%; 70,2%. Dari hasil tersebut, C menunjukkan aktivitas antimalaria yang paling poten dibandingkan dengan yang lain. Berdasarkan analisis dengan **one way Anova**, kelompok uji menunjukan penghambatan pertumbuhan parasit yang berbeda bermakna secara statistik ($p=0,00$; $p<0,05$). Hasil penelitian ini menunjukkan bahwa kombinasi terapi ACEE 100 mg/kg BB dan Artesunat 36,4 mg/kg BB perhari selama tiga hari (model terapi C) pada mencit terinfeksi *P. berghei* merupakan model terapi yang paling poten.

Kata kunci: ekstrak *Artocarpus champeden*, terapi kombinasi, artesunat, penghambatan pertumbuhan parasit.

Combination Therapy Model of Cempedak Stembark Ethanol 80% Extract (*Artocarpus champeden* Spreng.) and Artesunat on Malaria Parasite Infected Mice

Achmad Fuad Hafid, Maharani Wahyuning Tyas, Aty Widyawaruyanti

Department of Pharmacognosy and Phytochemistry, Faculty of Pharmacy,
Airlangga University, Surabaya

Abstract: Parasite resistance to antimalarial become a major problem in health. Combination therapy with artemisinin derivatives or known with term ACT (Artemisinin-based Combination Therapy) was suggested by WHO as alternative therapy to control the spreading resistance of *Plasmodium falciparum*. Combination therapy of Cempedak stembark (*Artocarpus champeden* Spreng.) 80% Ethanolic Extract (ACEE) and Artesunate on *Plasmodium berghei* infected mice was studied. The study was carried out by oral administration of ACEE and artesunate. Treatment groups were divided in (A) ACEE 100 mg/kg bw daily for three consecutive days; (B) Artesunate 36,4 mg/kg bw daily for three consecutive days; (C) combination of ACEE 100 mg/kg and Artesunate 36,4 mg/kg daily for three consecutive days; (D) combination of ACEE 100 mg/kg daily for three consecutive days and Artesunate 36.4 mg/kg daily at day one; (E) combination of ACEE 100 mg/kg for three consecutive days and Artesunate 36.4 mg/kg daily at day three. The result showed that A, B, C, D, and E inhibit parasite's growth for 62.6%; 66.8%; 82.3%; 67.8%; 70.2% respectively. It showed that C gives the highest antimalarial activity among all groups. Based on one way Anova, the treatment groups showed statistically significant difference ($p=0.00$; $p<0.05$) for inhibition of parasite growth. The research revealed that combination of ACEE 100 mg/kg and Artesunate 36.4 mg/kg daily for three consecutive days (model C) on *P.berghei* infected mice is the most potential therapy model.

Keywords: *Artocarpus champeden* extract, combination therapy, Artesunate, inhibition of parasite's growth.

Pendahuluan

Malaria merupakan salah satu penyakit infeksi yang tersebar di seluruh dunia. Sekitar 300-500 juta penduduk menderita penyakit ini, dengan angka kematian lebih dari 1,5-2,7 juta pertahun.¹

Resistensi parasit terhadap beberapa antimalaria sampai saat ini merupakan permasalahan terbesar dalam dunia kesehatan, terutama untuk wilayah-wilayah endemik malaria.² Resistensi yang terjadi dapat disebabkan oleh adanya mutasi yang dapat mengurangi sensitivitas terhadap pemberian antimalaria.³ Oleh karena itu, pengembangan antimalaria dan model terapi yang efektif sangat dibutuhkan dalam mengatasi penyakit ini. Menurut WHO (2001), diagnosis cepat dan pengobatan yang tepat merupakan prinsip utama dari strategi global dalam mengontrol penyakit malaria. Penggunaan antimalaria yang rasional tidak hanya efektif meningkatkan efikasi obat, dan memperpendek durasi pemberian obat tetapi juga harus dapat memperlambat perkembangan parasit menjadi resisten terhadap antimalaria.⁴

Salah satu alternatif untuk mendapatkan terapi yang efektif adalah dengan menggunakan kombinasi antimalaria.

Diharapkan dengan terapi kombinasi, akan terjadi sinergistik efek obat dan peningkatan potensi dari satu atau lebih obat, sehingga dapat meningkatkan efikasi terapi dan juga memperlambat terjadinya resistensi parasit terhadap salah satu komponen dalam kombinasi.

Beberapa antimalaria kombinasi yang digunakan saat ini merupakan kombinasi dari satu atau lebih senyawa murni, sebagai contoh, klorokuin dengan sulfadoksin-pirimetamin, amodiakuin dan sulfadoksin-pirimetamin, atau artesunate dengan amodiaquin. WHO (2001) telah menyarankan *Artemisinin Based Combination* (ACT) sebagai obat pada terapi penyakit malaria. Artemisinin adalah senyawa sesquiterpen lakton hasil isolasi dari tanaman *Artemisia annua*. Kombinasi antimalaria dengan artemisinin dan turunannya memberikan efektivitas terapi hingga 100% selama 3 hari pengobatan.⁴

Artemisinin mempunyai struktur sesquiterpen lakton (*sesquiterpene lactone*) yang mempunyai peranan penting dalam membunuh parasit malaria.⁵ Beberapa derivat arte-misinin telah digunakan sebagai terapi untuk jenis malaria yang berbeda sejak tahun 1980. Artemisinin pertama kali

ditemukan dan digunakan di Cina, kemudian penggunaannya meluas di beberapa negara.⁶ Artesunat merupakan salah satu derivat artemisinin yang telah digunakan secara luas baik di Asia Tenggara maupun Afrika dalam mengeradikasi *Plasmodium falciparum*.⁷

Kombinasi antimalaria standard dengan ekstrak bahan alam masih jarang dilakukan. Padahal bahan alam merupakan sumber bahan antimalaria. Terapi kombinasi ini memiliki kelebihan selain mampu meningkatkan efektivitas ekstrak sebagai antimalaria juga mempunyai potensi memperlambat terjadinya resistensi parasit terhadap antimalaria standard.

Telah banyak dilakukan penelitian terhadap tanaman - tanaman yang memiliki khasiat sebagai antimalaria. Salah satu tanaman Indonesia yang potensial dikembangkan sebagai bahan antimalaria adalah *Ariocarpus champeden* yang dikenal dengan nama lokal cempedak. Pada penelitian awal kami telah diketahui adanya aktivitas antimalaria dari fraksi kloroform kulit batang *A. champeden* pada mencit terinfeksi *Plasmodium berghei*.⁸ Selain itu pada ekstrak metanol dan ekstrak diklorometana telah dilakukan uji aktivitas antimalaria *in vitro* terhadap *P. falciparum*, klon 3D7. Hasil penelitian menunjukkan bahwa ekstrak diklorometana ($IC_{50} = 0,99 \mu\text{g/mL}$) mempunyai aktivitas antimalaria yang lebih poten di-bandingkan ekstrak metanol ($IC_{50} = 4,57 \mu\text{g/mL}$).⁹ Dari ekstrak diklorometana ini diperoleh senyawa flavonoid terprenilasi (*prenylated flavonoid*), heteroflavanon yang aktif menghambat pertumbuhan parasit malaria *P. falciparum*, dengan aktivitas senyawa lima kali lebih kuat dibandingkan antimalaria standard yaitu klorokuin.¹⁰

Untuk mendapatkan bahan baku obat fitofarmaka antimalaria yang aman dari tanaman cempedak maka telah dilakukan penelitian untuk menetapkan ekstrak etanol kulit batang cempedak sebagai ekstrak aktif dengan nilai $ED_{50} 0,24 \text{ mg/kg BB}$.¹¹

Sesuai dengan saran WHO tentang penggunaan ACT dalam terapi malaria, maka ingin diketahui bagaimana aktivitas ekstrak etanol cempedak ini bila penggunaannya dikombinasi dengan antimalaria standard artesunat. Oleh karena itu pada penelitian kali ini telah dilakukan terapi pada mencit terinfeksi *P. berghei* dengan kombinasi ekstrak etanol 80% kulit batang cempedak dan Artesunat yang merupakan salah satu turunan Artemisinin. Terapi kombinasi tersebut dilakukan dalam berbagai model, sehingga dari model terapi tersebut didapatkan gambaran tentang aktivitas antimalaria yang dihasilkan.

Metode

Bahan tanaman adalah simplisia kulit batang *A. champeden* Spreng. yang didapat dari daerah Bogor, Jawa Barat dan telah dideterminasi di

Herbarium Bogoriense, Bogor, Jawa Barat pada bulan Juli 2008. Biakan *Plasmodium berghei* yang digunakan dalam penelitian ini adalah galur ANKA yang diperoleh dari Universitas Brawijaya Malang dan dikembangkan di Laboratorium Hewan Coba, Fakultas Farmasi Universitas Airlangga. Binatang percobaan (mencit) yang digunakan dalam penelitian ini adalah mencit jantan galur Balb/c dengan interval berat badan 20–25 gram, yang diperoleh dari Pusat Veterinaria Farma (Pusvetma) Surabaya. Bahan pembanding yang digunakan dalam penelitian adalah artesunat dalam bentuk tablet Arsuamoon® dengan kandungan Artesunat 50 mg/tablet (Guilin Pharmaceutical Co., Ltd). Pelarut yang digunakan antara lain etanol 80%, DMSO (Dimetil Sulfoksida), aqua destilata. Bahan uji yang digunakan dalam penelitian ini adalah ekstrak etanol 80% kulit batang Cempedak. Dibuat dengan cara maserasi dari 1 kg serbuk kulit batang cempedak dengan menggunakan pelarut etanol 80% sebanyak 5 L selama 2 jam pada suhu 60° C. Ekstrak yang diperoleh dikumpulkan, diendapkan 1 malam, disaring dan diuapkan sehingga diperoleh ekstrak kental yang selanjutnya dipakai untuk uji antimalaria. Suspensi eritrosit diinfeksi secara intraperitoneal sebanyak 200 μL ke semua mencit coba dan dibiarkan sampai terjadi pertumbuhan parasit (1%) pada semua mencit coba

Penyiapan Larutan Uji

Dosis bahan uji yang digunakan yaitu 100 mg/kgBB berdasarkan data dari penelitian terdahulu yang menunjukkan bahwa penggunaan dosis 100 mg/kgBB pemberian satu kali sehari selama 4 hari dapat menghambat pertumbuhan *P. berghei* sebesar 76,70%.¹¹ Kemudian akan dikombinasikan dengan artesunat dengan dosis 36,4 mg/kg BB (dosis lazim). Dosis lazim penggunaan artesunat dalam sehari adalah 4 mg/kgBB manusia. Faktor konversi dari manusia dengan BB 70 kg ke mencit dengan BB 20 g adalah sebesar 0,0026. Sehingga untuk mencit digunakan $\text{dosis} = 4 \text{ mg/kgBB} \times 70 \text{ kgBB manusia} \times 0,0026 = 0,728 \text{ mg/20 gBB mencit} = 36,4 \text{ mg/kgBB mencit}$.

Sebagai larutan uji I adalah ekstrak etanol 80% kulit batang cempedak, dibuat dosis 100 mg/kg BB mencit. Dengan anggapan berat badan standar mencit adalah 25 g dan volume tiap pemberian adalah 250 μL , maka perhitungan dosis didasarkan atas berat badan tersebut. Ditimbang ekstrak cempedak sejumlah 100 mg, kemudian ditambah DMSO sampai kadar 2% dari volume akhir dan dilarutkan dalam CMC-Na 0,5% sampai volume 10,0 mL.

Sebagai larutan uji II adalah artesunat dengan dosis 36,4 mg/kg BB = 0,91 mg/25 gBB mencit. Volume pemberian larutan untuk tiap mencit adalah 250 μL sehingga dalam 250 μL terdapat 0,91 mg artesunat. Akan dibuat larutan artesunat sebanyak 5 mL sehingga artesunat yang diperlukan

adalah $(5 \text{ ml}/250 \mu\text{L}) \times 0,91 \text{ mg} = 18,2 \text{ mg}$ artesunat. Ditimbang berat tablet yang mengandung 50 mg Artesunat. Tablet yang telah ditimbang kemudian digerus dan ditimbang sejumlah yang diperlukan, yaitu 18,2 mg Artesunat. Serbuk yang mengandung 18,2 mg artesunat dilarutkan dalam larutan CMC Na 0,5% dalam labu ukur sampai tepat 5,0 mL.

Pengujian Aktivitas Antimalaria In vivo

Uji aktivitas antimalaria yang dilakukan mengacu pada metode standar Peter's Test (*4-Days suppressive test*).¹² Mencit terinfeksi parasit dibagi menjadi enam kelompok, tiap kelompok terdiri dari tiga mencit, masing-masing kelompok diberi perlakuan :

- a. Satu kelompok kontrol negatif (kelompok yang tidak diobati) : diberikan larutan DMSO 2% dalam CMC Na 0,5% D₀-D₂
- b. Lima kelompok uji
 - Kelompok A: diberikan larutan uji ekstrak etanol 80% kulit batang Cempedak 100 mg/kgBB (D₀-D₂)
 - Kelompok B: diberikan larutan uji Artesunat 36,4 mg/kgBB (D₀-D₂)
 - Kelompok C: diberikan larutan uji ekstrak etanol 80% kulit batang Cempedak 100 mg/kgBB (D₀-D₂) + larutan uji Artesunat 36,4 mg/kgBB (D₀-D₂)
 - Kelompok D: diberikan larutan uji ekstrak etanol 80% kulit batang Cempedak 100 mg/kgBB (D₀-D₂) + larutan uji Artesunat 36,4 mg/kgBB (D₀)
 - Kelompok E: diberikan larutan uji ekstrak etanol 80% kulit batang Cempedak 100 mg/kgBB (D₀-D₂) + larutan uji Artesunat 36,4 mg/kgBB (D₂)

Pemberian bahan uji pada mencit dilakukan apabila sudah ada pertumbuhan parasit ($\pm 1\%$). D₀ yaitu hari pertama pembuatan hapusan darah tipis sebelum pemberian bahan uji dan perlakuan. D₁ merupakan pengamatan pada hari ke-2, D₂ merupakan pengamatan pada hari ke-3, D₃ merupakan pengamatan pada hari ke-4 dan seterusnya. Pemberian bahan uji dilakukan pada hari ke-1 sampai hari ke-3 (D₀-D₂). Tiap hari mencit diamati sampai hari ke-7 (D₀ - D₆) dengan cara mengambil sampel darah dari ekor mencit dan dibuat hapusan tipis.

Evaluasi

Pembuatan Preparat Darah

Diteteskan satu tetes darah yang mengandung sel parasit ke atas gelas obyek mikroskop dan dibuat hapusan tipis. Lapisan tipis tersebut difiksasi dalam metanol absolut selama ± 10 detik, kemudian dikeringkan di udara terbuka. Terakhir ditambahkan pewarna Giemsa. Sediaan hapusan darah tipis diperiksa dengan mikroskop dengan perbesaran 1000 kali.

Perhitungan Parasitemia

Parasitemia adalah persentase sel darah merah yang terinfeksi parasit malaria dari 1000 eritrosit.

Perhitungan persen parasitemia :

$$\% \text{ parasitemia} = \frac{\text{jumlah eritrosit yang terinfeksi} \times 100\%}{1000 \text{ eritrosit}}$$

Perhitungan Jumlah Parasit

Dari hapusan darah tipis diamati jumlah eritrosit yang terinfeksi parasit malaria tiap 1000 eritrosit (% parasitemia). Kemudian dihitung persen pertumbuhan dan persen penghambatan dengan cara perhitungan sebagai berikut:

$$\% \text{ pertumbuhan} = \frac{P(d_1-d_0)+P(d_2-d_1)+\dots+P(d_6-d_5)}{6}$$

$P(d_x-d_{x-1})$ = % parasitemia hari x dikurangi % parasitemia hari sebelumnya
 % penghambatan = $100\% - [X_e/X_k \times 100\%]$
 X_e = % pertumbuhan rata-rata parasit pada tiap kelompok uji
 X_k = % pertumbuhan rata-rata parasit pada kontrol negatif

Data dianalisis menggunakan analisis varians satu arah (*one way Anova*) pada batas kepercayaan 0,95 ($\alpha=0,05$) untuk mengetahui adanya perbedaan penghambatan pertumbuhan parasit yang bermakna dari masing-masing kelompok uji. Kemudian analisis dilanjutkan dengan menggunakan *Tukey's Honestly Significant Different* (HSD) untuk mengetahui kelompok uji yang memberikan perbedaan penghambatan parasit yang paling bermakna.

Hasil

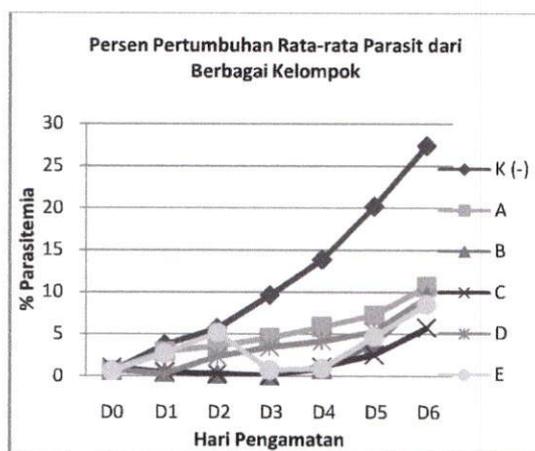
Hasil pengamatan pemberian beberapa model terapi kombinasi ACEE dan artesunat selama tiga hari pada mencit terinfeksi *P.berghei* dapat dilihat pada Tabel 1. Dari data tersebut dapat diketahui persen pertumbuhan parasit tiap kelompok yang diamati pada hari pertama sampai hari ke-4 (D₀-D₃) yaitu satu hari setelah pemberian bahan uji dihentikan; dan persen pertumbuhan parasit dari hari pertama sampai hari ke-7 (D₀-D₆) yaitu empat hari setelah pemberian bahan uji dihentikan. Dari data persen pertumbuhan per kelompok yang dibandingkan dengan persen pertumbuhan kontrol negatif akan diperoleh data persen penghambatan. Pada model terapi B dan C terlihat bahwa persen penghambatan parasit mencapai 100% pada

pengamatan parasitemia satu hari setelah pemberian bahan uji dihentikan (D_0 - D_3). Tetapi setelah pengamatan parasitemia diperpanjang sampai hari ke 7 terlihat bahwa model C memberikan hambatan parasit 82,3% sedangkan model B 66,8%.

Tabel 1. Persen Pertumbuhan dan Persen Penghambatan Rata-rata terhadap Kombinasi Ekstrak Etanol 80% Kulit Batang Cempedak dan Artesunat pada (D_0 - D_3) dan (D_0 - D_6)

Kelompok	% Pertumbuhan		% Penghambatan	
	D_0 - D_3	D_0 - D_6	D_0 - D_3	D_0 - D_6
K (-)	3,00	4,46	-	-
A	1,29	1,67	57,09	62,59
B	0	1,47	100	66,81
C	0	0,79	100	82,32
D	0,92	1,43	69,38	67,84
E	0,05	1,33	98,41	70,19

Data persen pertumbuhan parasit yang diamati per hari dapat dilihat pada Gambar 1. Grafik pada Gambar 1 menunjukkan bahwa kelompok A, B, C, D dan E mampu menghambat pertumbuhan parasit bila dibandingkan dengan kontrol negatif yang persen parasitnya cenderung meningkat tajam sampai akhir pengamatan pada hari ke-7. Dari lima model terapi tersebut, Kelompok C mampu memberikan persen penghambatan parasit yang paling tinggi sehingga kombinasi terapi ACEE 100 mg/kgBB dan Artesunat 36,4 mg/kgBB perhari selama tiga hari merupakan model terapi yang paling poten.



Gambar 1. Grafik Persen Pertumbuhan Rata-rata Parasit dari Berbagai Kelompok Uji

Keterangan:

- D_0 - D_6 : Hari ke-1 sampai hari ke-7 pengamatan
- A : Ekstrak Cempedak 100 mg/kgBB (D_0 - D_2)
- B : Artesunat 36,4 mg/kgBB (D_0 - D_2)
- C : Kombinasi ekstrak Cempedak 100 mg/kgBB (D_0 - D_2) dengan Artesunat 36,4 mg/kgBB (D_0 - D_2)
- D : Kombinasi ekstrak Cempedak 100 mg/kgBB (D_0 - D_2) dengan Artesunat 36,4 mg/kgBB (D_0)
- E : Kombinasi ekstrak Cempedak 100 mg/kgBB (D_0 - D_2) dengan Artesunat 36,4 mg/kgBB (D_2)

Diskusi

Dari hasil pengujian (Gambar 1 dan Tabel 1) diketahui bahwa kelima kelompok model terapi menunjukkan hambatan terhadap pertumbuhan parasit pada mencit terinfeksi *P.berghei*. Kombinasi terapi ACEE dan artesunat memberikan persen penghambatan parasit yang lebih tinggi bila di-bandingkan dengan penggunaan ACEE dan artesunat tanpa dikombinasi. Penggunaan kombinasi terapi ACEE dan artesunat ini diharapkan dapat memberikan efek sinergis sehingga meningkatkan efikasi obat. ACEE digunakan karena telah terbukti aktif sebagai antimalaria dan aman. Hasil pemeriksaan toksisitas akut penggunaan ACEE dengan dosis 21 g/kgBB pada hewan coba menunjukkan bahwa ACEE tergolong aman dan tidak berbahaya. Pada pemeriksaan toksisitas subakut dengan dosis 95 mg/kgBB selama 30 hari menunjukkan kadar SGOT dan SGPT dalam nilai normal.¹³

Keberhasilan terapi malaria tidak hanya dapat dilihat dari nilai persen penghambatan parasit saja, namun juga dapat dilihat dari profil pertumbuhan parasit selama tujuh hari pengamatan seperti pada Gambar 1. Dilihat dari profil per-tumbuhan parasit, pada kelompok uji A memberikan gambaran grafik yang cukup landai bila dibandingkan dengan kontrol negatif, serta tidak terjadi peningkatan grafik yang tajam setelah pemberian ekstrak dihentikan sampai akhir hari pengamatan. Hal ini menunjukkan bahwa dengan pemberian selama tiga hari, ekstrak etanol 80% Cempedak telah mampu menghambat pertumbuhan parasit cukup baik bila dibandingkan dengan kontrol negatif, serta mampu mempertahankan hambatan terhadap pertumbuhan parasit meskipun pemberian ekstrak sudah dihentikan. Hal ini terlihat dari nilai persen penghambatan pada D_0 - D_6 yang semakin meningkat bila dibandingkan dengan persen penghambatan pada D_0 - D_3 , yakni sebesar 57,1% pada D_0 - D_3 dan 62,6% pada D_0 - D_6 .

Pada kelompok uji B, terjadi penurunan grafik pada D_0 - D_3 dan diperoleh persen penghambatan sebesar 100% pada D_0 - D_3 . Namun pada D_4 - D_6 persen parasitemia kembali meningkat, bahkan terjadi peningkatan yang cukup tajam pada D_6 , sehingga persen penghambatan pada D_0 - D_6 menurun drastis menjadi 66,8%. Hal ini bisa dijelaskan melalui farmakokinetik serta mekanisme kerja Artesunat. Artesunat merupakan suatu skizontosida darah yang bekerja sangat cepat dan mampu memusnahkan parasit dalam waktu singkat, sehingga terjadi penurunan persen parasitemia selama pemberian Artesunat. Artesunat diabsorpsi dengan cepat, dengan kadar puncak dalam plasma dicapai dalam waktu 1,5; 2; dan 0,5 jam masing-masing setelah pemberian secara oral, rektal, dan intramuskular.¹⁴ Tetapi waktu paruh yang pendek ($t_{1/2}$ = 1-2 jam) meningkatkan potensiasi

menetapnya atau timbulnya kembali parasit aseksual di darah perifer (rekrudesensi=*recrescent*) jika Artesunat diberikan sebagai monoterapi dalam jangka waktu singkat. Oleh karena itu WHO merekomendasikan pemberian Artesunat secara kombinasi dengan obat lain yang mempunyai masa kerja panjang dan mekanisme yang berbeda. Jika Artesunat digunakan secara monoterapi, maka jangka waktu pemberiannya adalah 7 hari untuk mencegah parasit tumbuh kembali.^{14,15} Pada kelompok uji B, Artesunat diberikan selama tiga hari dengan tujuan untuk mengetahui efektivitasnya sebagai antimalaria bila dibandingkan dengan pemberian tunggal ekstrak Cempedak selama tiga hari maupun pemberian kombinasi ekstrak Cempedak dan Artesunat selama tiga hari. Dari persen penghambatan pada D_0 - D_6 , diperoleh persen penghambatan pada kelompok B lebih tinggi dibandingkan dengan kelompok A. Namun bila dibandingkan dengan kelompok C, maka persen penghambatan kelompok B lebih rendah, meskipun pada D_0 - D_3 memberikan persen penghambatan yang setara yakni 100%. Hal ini disebabkan terjadi peningkatan persen parasitemia yang signifikan pada kelompok B di hari terakhir pengamatan, yang kemungkinan karena Artesunat telah tereliminasi dari dalam tubuh berkaitan dengan waktu paruhnya yang pendek, sehingga tidak mampu menghambat pertumbuhan parasit.

Pada kelompok uji C, terjadi penurunan grafik selama pemberian suspensi uji dan diperoleh persen penghambatan sebesar 100% pada D_0 - D_3 . Peningkatan persen parasitemia kembali terjadi setelah pemberian suspensi uji dihentikan, namun persen parasitemia sampai akhir hari pengamatan jauh lebih rendah bila dibandingkan dengan kelompok uji yang lain. Dari aktivitas antimalaria yang dihasilkan, ekstrak etanol 80% Cempedak pada kelompok uji A (ekstrak etanol 80% Cempedak selama tiga hari) dapat menghambat pertumbuhan parasit sebesar 62,6%, dan pada kelompok uji B (Artesunat 36,4 mg/kgBB selama tiga hari) dapat menghambat pertumbuhan parasit sebesar 66,8%. Dengan adanya kombinasi seperti yang digambarkan oleh kelompok uji C, penghambatan parasitnya meningkat menjadi sebesar 82,3%. Hal ini juga membuktikan bahwa terapi kombinasi dapat memberikan aktivitas antimalaria yang lebih baik dibandingkan dengan monoterapi.

Pada kelompok uji D, terjadi penurunan persen parasitemia pada D_1 dan peningkatan kembali persen parasitemia pada D_2 sampai akhir hari pengamatan. Persen penghambatan pada D_0 - D_6 sebesar 67,8%. Nilai ini sedikit lebih tinggi dibandingkan dengan persen penghambatan pada kelompok uji B, yaitu 66,8%. Hal ini menunjukkan bahwa pemberian Artesunat selama satu hari pada awal terapi yang dikombinasi dengan Cempedak

selama tiga hari, mempunyai aktivitas antimalaria yang hampir sama dengan pemberian Artesunat saja selama tiga hari. Pada kelompok uji E, terjadi pertumbuhan parasit sampai D_2 dan pada D_3 persen parasitemia turun drastis dengan pemberian Artesunat. Persen penghambatan pada D_0 - D_3 sebesar 98,4%, sedangkan persen penghambatan pada D_0 - D_6 sebesar 70,2%. Kombinasi ekstrak Cempedak selama tiga hari dengan Artesunat selama satu hari di akhir hari terapi terbukti memberikan persen penghambatan yang lebih besar bila dibandingkan dengan pemberian tunggal artesunat ataupun cempedak.

Dari pengujian berbagai model terapi kombinasi ekstrak etanol 80% Cempedak dan Artesunat, dapat dilihat bahwa setiap kelompok uji memiliki profil pertumbuhan parasit yang berbeda. Dilihat dari persen penghambatan dan profil pertumbuhan parasit sampai hari akhir pengamatan (D_6), kelompok uji C memberikan potensi keberhasilan terapi yang paling besar dibandingkan dengan kelompok uji lain. Hal ini disebabkan oleh kemampuan terapi kombinasi ini untuk memberikan hambatan pertumbuhan parasit yang baik (penurunan parasitemia). Oleh karena itu kombinasi ekstrak etanol 80% Cempedak dan Artesunat prospektif sebagai antimalaria.

Berdasarkan hasil analisis dengan Anova ($\alpha=0,05$) terdapat perbedaan bermakna antar kelompok. Dari kelima kelompok uji tersebut menunjukkan kelompok uji C memberikan perbedaan yang paling bermakna bila dibandingkan dengan kelompok uji A, B, D, dan E. Sedangkan antara kelompok uji A, B, D, dan E tidak memberikan perbedaan bermakna terhadap daya hambat pertumbuhan parasit malaria pada tingkat kepercayaan 0,95 ($\alpha=0,05$). Hal tersebut menunjukkan bahwa ekstrak etanol 80% Cempedak dapat berperan sebagai antimalaria, karena tidak ada perbedaan bermakna terhadap persen penghambatan parasit pada hari ke-7 (D_6) antara pemberian ekstrak etanol 80% Cempedak tunggal dengan pemberian Artesunat tunggal selama tiga hari. Namun apabila dilihat berdasarkan persen penghambatan di hari ke-4 (D_3), maka terdapat perbedaan yang signifikan antara pemberian tunggal kedua bahan tersebut, yaitu Artesunat mampu menghambat sebesar 100% dan ekstrak Cempedak hanya mampu menghambat sebesar 57,1%. Kombinasi antara kedua bahan tersebut selama tiga hari mampu menghambat pertumbuhan parasit yang lebih besar daripada pemberian tunggal masing-masing bahan tersebut dan memberikan perbedaan yang paling bermakna di antara kelima kelompok uji. Dengan demikian kelompok uji yang memiliki aktivitas antimalaria *in vivo* pada mencit paling efektif adalah kelompok uji C yaitu kombinasi ekstrak etanol 80%

Cempedak 100 mg/kgBB dan Artesunat 36,4 mg/kgBB selama 3 hari (D_0 - D_2).

Kesimpulan

Kombinasi ekstrak etanol 80% Cempedak dan Artesunat lebih efektif sebagai antimalaria *in vivo* pada mencit dibandingkan dengan pemberian tunggal masing-masing bahan tersebut. Kombinasi ekstrak etanol 80% Cempedak 100 mg/kgBB D_0 - D_2 dan Artesunat 36,4 mg/kgBB D_0 - D_2 memberikan potensi keberhasilan paling besar sebagai parasit pada mencit dibandingkan dengan model kombinasi yang lain.

Ucapan Terima Kasih

Penelitian ini menerima bantuan dana dari *project grant* tahun 2009 Fakultas Farmasi, Universitas Airlangga dan Hibah Strategis Nasional Dirjen Dikti Depdiknas DP2M No:171/SP2H/PP/DP2M/V/2009.

Daftar Pustaka

- World Health Organization. WHO Report Meeting on Antimalarial Drug Development, Shanghai, China, 16-17 November 2001, Report series number RS/2001/GE/33(CHN). Manila, Philippines: WHO Regional Office for The Western Pasific. 2002. [Last update 19 Mei 2003 Cited: 21 Maret 2009]. Available from: <http://www.wpro.who.int/malaria/docs/shanghai.pdf>.
- Mohd Ridzuan MAR, Sow A, Noor Rain A, Mohd Ilham A, Zakiah I. *Eurycoma longifolia* Extract-Artemisinin Combination: Parasitemia Suppression of *Plasmodium yoelii*-infected Mice. *Tropical Biomedicine*. 2007;24(1):111-8.
- Boland PB. Drug Resistance in Malaria. *Malaria Epidemiology Branch Centers for Disease Control and Prevention, Chamblee GA, United States of America*. 2001. [Last update April 2001 cited 2 April 2009]. WHO/CDS/CSR/DRS/2001.4. Available from: <http://www.who.int/csr/resources/publications/drugresist/malaria.pdf>.
- World Health Organization. Antimalarial drug combination therapy, Report of a WHO Technical Consultation Manila, Geneva. 2001. [Last update 4-5 April 2001 cited 21 Maret 2009]. Available from: http://whqlibdoc.who.int/hq/2001/WHO_CDS_RBM_2001.35.pdf.
- Woodrow CJ. Artemisinins. *Postgraduate Medical Journal*. 2005; 81:71-8.
- World Health Organization. Combination Therapies and Formulation of Antimalarial Drug Policy. [Last update Juli 2003 cited 21 Maret 2009]. WHO/HTM/RBM/2003.48. Part II. Available from: http://whqlibdoc.who.int/hq/2003/WHO_RBM_2003.48_PartII.pdf.
- Hall KA, Newton PN, Green MD, Veij MD, Vandenabeele P, Pizzanelli D. Characterization of Counterfeit Artesunate Antimalarial Tablets from Southeast Asia. *Am J Trop Med Hyg*. 2006;75(5):804-11.
- Hidayati AR. Uji Aktivitas Antimalaria Fraksi Kloroform Kulit Batang Cempedak (*Artocarpus champeden* Spreng.) terhadap *Plasmodium berghei in-vivo*. Skripsi. Surabaya: Fakultas Farmasi Universitas Airlangga; 2004.h.43.
- Zaini NC, Sjafruddin, Dachlan YP. Potensi dan Mekanisme Aksi Senyawa Aktif Antimalaria dari Kulit Batang Cempedak (*Artocarpus champeden* Spreng). Penelitian tahun II, Hibah Tim Pasca Sarjana tahun anggaran 2005/2006. Surabaya: Lembaga Penelitian Universitas Airlangga; 2006.
- Widyawaruyanti A, Subehan, Kalauni SK, Awale S, Nindatu M, Zaini NC, *et al*. New Prenylated Flavones from *Artocarpus champeden* and Their Antimalarial Activity *In Vitro* *J Nat Med*. 2007;61:410-13.
- Widyawaruyanti A, Hafid AF, Ekasari W, Sjafruddin, Zaini NC. Ekstrak Terstandar Kulit Batang Cempedak (*Artocarpus champeden* Spreng.) sebagai Bahan Baku Obat Fitofarmaka Antimalaria Potensial. Laporan Akhir Tahun I Pelaksanaan Kegiatan Penelitian Perguruan Tinggi Proyek DP3M Tahun Anggaran 2007. Surabaya: Lembaga Penelitian Universitas Airlangga; 2007.
- Philipson JD. Assays for Antimalarial and Amoebicidal Activities. In: Day PM and Harborne JB (Eds.). *Methods in Plant Biochemistry*. Vol 6. London: Academic Press; 1991.135-52.
- Widyawaruyanti A, Wardhani EE, Andiska S, Widjiati, Studiawan H, Hafid AF, Toxicity and teratogenic tests of ethanol extract of *Artocarpus champeden* stem bark. Surabaya: Proceeding of International Conference on Medicinal Plants 21-22 July 2010; 176-81.
- World Health Organization. Guidelines for the Treatment of Malaria. 2006. [Last update 2006 cited 25 Maret 2009]. WHO/HTM/MAL/2006.1108. Available from : http://ec.europa.eu/echo/files/policies/sectoral/health_2006_malaria_treatment_guide-lines_who.pdf
- Suputtamongkol Y, Newton PN, Angus B, Teja-Isavadharm P, Keeratithakul D, Rasameesoraj M. A Comparison of Oral Artesunate and Artemether Antimalarial Bioactivities in Acute Falciparum Malaria. *Br J Clin Pharmacol*. 2001;52:655-61.

