Review: Senyawa Bahan Alam Terrestrial dengan Aktivitas Antimalaria

Jeffry Presson^a

^aProgram Studi Kimia, Universitas Timor, Kefamenanu, TTU – NTT, Indonesia, email: pressontimor@gmail.com

Article Info

Article history:

Received 23 Oktober 2018

Received in revised form 28 November 2018

Accepted 28 November 2018

DOI:

<https://doi.org/10.32938/slk.v1i2.453>

Keywords:

Antimalaria

Plasmodium falciparum

Terrestrial

Senyawa bahan alam

Abstrak

Malaria masih merupakan masalah kesehatan yang sangat membutuhkan penanganan baru karena perkembangan resistensi *Plasmodium falciparum*. Parasit yang bertanggung jawab terhadap penyakit malaria ini terus berkembang dengan meningkatnya prevalensi. Berdasarkan *World Malaria Report* tahun 2015 oleh WHO, terdapat 214 juta kasus penyakit malaria dan 438.000 diantaranya meninggal dunia. Penghentian penggunaan artemisinin karena resistensi di Asia Tenggara juga merupakan masalah yang urgen. Hal ini mengindikasikan bahwa pencarian senyawa obat antimalaria yang baru merupakan suatu kebutuhan di saat ini. Eksplorasi senyawa bahan alam terrestrial terkait aktivitas antimalaria dalam beberapa dekade sudah banyak dilakukan dan dipublikasikan. Ulasan ini menyajikan berbagai data penelitian terbaru dan kemajuan perkembangan dalam penemuan senyawa obat dari sumber bahan alam terrestrial. Senyawa antimalaria dapat ditemukan dari sumber alam bukan laut (terrestrial), seperti senyawa antimalaria dari berbagai golongan senyawa seperti alkaloid, terpena, kuasinoid, flavonoid, limonoid, kalkon, peptida, xanton, kuinon dan kumarin. Alkaloid merupakan kelas senyawa bahan alam yang terkenal sejak zaman dahulu. Alkaloid memiliki situs basa nitrogen aktif yang berasal dari prekursor biogenetik. flavonoid dapat menghambat PfENR secara reversibel dengan EGCG (35) yang menunjukkan aktivitas terbaik ($K_i = 79 \pm 2,67$ nM). Dua kuasinoid yang memiliki aktivitas antimalaria adalah *ailanthone* (36, $IC_{50} = 0,003$ µg/mL) dan *6a-tigloyloxychaparrinone* (37, $IC_{50} = 0,061$ µg/mL).

1. Pendahuluan

Malaria merupakan masalah kesehatan yang serius terutama di Asia Tenggara dan Amerika Selatan. Malaria membunuh 1-2 juta orang setiap tahun dan 300-500 juta kasus baru malaria dilaporkan setiap tahun (Snow *dkk.*, 2005). Hal ini diperburuk dengan penghapusan penggunaan artemisinin yang merupakan obat antimalaria komersil selama 20 tahun terakhir, karena artemisinin telah resisten di Asia Tenggara (Anonim, 2016). Malaria merupakan penyakit yang disebabkan oleh parasit protozoa dari genus *Plasmodium* melalui gigitan nyamuk *Anopheles* betina. Terdapat 5 spesies *Plasmodium* yang menyebabkan penyakit malaria pada manusia, namun infeksi oleh *Plasmodium falciparum* dan *Plasmodium vivax* adalah yang paling umum terjadi. Perkembangan resistensi terhadap obat-obatan komersil seperti klorokuin, artemisinin dan analog artemisinin menciptakan kebutuhan mendesak untuk menemukan senyawa antimalaria baru.

Pada tahun 1972, Tu Youyou, seorang ilmuwan asal Cina mengisolasi artemisinin, suatu seskuiterpen laktone dengan jembatan peroksida yang tidak biasa dari tumbuhan *Artemisia annua*. Senyawa ini terbukti dapat melawan parasit malaria yang telah resisten terhadap klorokuin (Klayman, 1985). Perkembangan turunan artemisinin telah menjadi kemajuan besar dalam kemoterapi malaria. Namun, derivatif artemisinin masih memiliki keterbatasan. Keterbatasan pertama adalah artemisinin derivatif gagal membunuh semua parasit di dalam darah, sehingga parasit muncul kembali di dalam darah dan penyakit kembali berulang (Wright, 2005). Untuk mengatasi masalah ini WHO merekomendasikan pengobatan dengan artemisinin derivatif harus diikuti oleh obat antimalaria kedua untuk membersihkan sisa parasit (Wilairatana *dkk.*, 2002). Keterbatasan kedua adalah bahwa dibandingkan dengan klorokuin, artemisinin derivatif relatif mahal apalagi harus diikuti dengan penggunaan obat antimalaria kedua.

Alam merupakan sumber yang terus berevolusi untuk kepentingan senyawa obat. Penggunaan tanaman obat untuk pengobatan penyakit malaria hingga kini sudah banyak dikenal. Ulasan ini berfokus pada senyawa antimalaria yang ditemukan dari sumber alam bukan laut (terrestrial). Ulasan ini mencakup senyawa antimalaria dari berbagai golongan senyawa seperti alkaloid, terpena, kuasinoid, flavonoid, limonoid, kalkon, peptida, xanton, kuinon dan kumarin.

2. Alkaloid

Alkaloid merupakan kelas senyawa bahan alam yang terkenal sejak zaman dahulu. Alkaloid memiliki situs basa nitrogen aktif yang berasal dari prekursor biogenetik.

Gambar 1. Senyawa Antimalaria Kelompok Alkaloid

Salah satu contoh senyawa antimalaria dikelas ini adalah *quinine* (1, Gambar) dari *Cinchona succirubra* (Rubiaceae) yang telah digunakan untuk pengobatan malaria selama lebih dari tiga abad. Senyawa antimalaria berbasis alkaloid meliputi *naphthylisoquinolines*, *bisbenzylisoquinolines*, *indolmanzamin*.

Kelompok senyawa *naphthylisoquinolines* meliputi senyawa-senyawa berikut ini. *Korupensamine E* (3) (suatu alkaloid monomerik) (Hallock *dkk.*, 1997) dan *korundamine A* (4) (suatu alkaloid heterodimerik) (Hallock *dkk.*, 1998) memiliki aktivitas antimalaria melawan *P. falciparum*, dengan nilai IC_{50} secara berurutan 2,0 µg/mL dan 1,1 µg/mL. Kedua senyawa ini diekstrak dari *Ancistrocladus korupensis*. Hubungan struktur-aktivitas secara komputasi menunjukkan bahwa kehadiran amina sekunder dan ketiadaan substituen oksigen pada C-6, dan konfigurasi - (R) pada C-3 memegang peranan penting terhadap aktivitas antimalaria. Bringmann *dkk.* melaporkan *ancistrocongolines A – D* dan *korupensamine A* dari *Ancistrocladus congolensis*. Semua senyawa ini menunjukkan aktivitas antiplasmodial dengan *ancistrocongoline-B* (2) yang paling aktif ($IC_{50} = 0,15$ µg/mL) (Bringmann *dkk.*, 2000a). Semua *ancistrocongolines* dan *Korupensamine A* adalah perwakilan 'tipe hibrida' dari kelompok senyawa *naphthoisoquinolines*.

Gambar 2. Senyawa Antimalaria Kelompok Alkaloid Bisbenzylisoquinoline

Kelompok alkaloid *Bisbenzylisoquinoline* merupakan alkaloid dengan jembatan eter. Kelompok senyawa ini dapat dibagi menjadi tiga kategori: biskoklaurin, koklaurin-retikulindanbisretikulin, berdasarkan nomor rantai jembatan. Angerhofer *dkk.* menguji 53 alkaloid bisbenzylisoquinoline untuk aktivitas antiplasmodial dan sitotoksitas terhadap sel mamalia (Angerhofer *dkk.*, 1999). Senyawa-senyawa tersebut menunjukkan aktivitas antiplasmodial dengan nilai IC_{50} berkisar antara 29-1500 nM terhadap klon D6, dan IC_{50} berkisar antara 59-4030 nM melawan klon W2 P. *falciparum*). Alkaloid paling selektif adalah (-) - *cycleanine* (5), (+) - *cycleatjehine* (6), (+) - *cycleatjehine* (7), (+) - *malekulatine* (8), (-) - *repandine* (9) dan (+) - *temuconine* (10). Pada beberapa senyawa-senyawa tersebut, (+) - *malekulatine* merupakan turunan bisretikulin, sementara yang lainnya adalah biskoklaurin. Mambu *dkk.* melaporkan aktivitas antiplasmodial yang kuat dari senyawa (-) - *curine* (11) and *isochondodendrine* (12) yang diisolasi dari kulit batang *Isolona ghesquiereina* ($IC_{50} = 353$ dan 892 nM, secara berurutan) (Mambu *dkk.*, 2000).

Kelompok alkaloid lainnya adalah indol. Paulo *dkk.* menguji ekstrak etanol dan air dari *Cryptolepis sanguinolenta* terhadap strain K1 dan T996 *P. falciparum*. Hasil uji menunjukkan bahwa alkaloid indolobenzazepin:

cryptoheptine (13) merupakan senyawa paling aktif setelah *cryptolepine* (14) ($IC_{50} = 0,8$ dan $0,23 \mu M$, secara berurutan) (Paulo dkk., 2000). Senyawa lainnya dalam kelompok alkaloid indol adalah alkaloid dimer dan trimer indolmonoterpen yang diisolasi dari kulit akar *Strychnos icaja* asal Afrika Tengah.

Frederich dkk. melaporkan bahwa sungusin memiliki aktivitas antimalaria yang menarik. Modifikasi ikatan rangkap dari 23'-17' menjadi 16'-17 dan pemasukan substituen hidroksi pada C-18 dapat meningkatkan aktivitas antimalaria, seperti 18-hidroxyisungucine (18) ($IC_{50} = 0,14 \mu M$, melawan strain W2). Pengujian *in vitro* terhadap *P.falciparum* yang resisten klorokuin menunjukan bahwa *strychnogucine B* (19) lebih aktif dari *sungucine* (20) ($IC_{50} = 0,085$ dan $10 \mu M$, secara berurutan) (Frederich dkk., 2000).

Gambar 3. Senyawa Antimalaria Kelompok Alkaloid Indol

Senyawa kelompok alkaloid indol lainnya adalah *chrysopentamine* (15) yang diisolasi dari *S. usambarensis* sebuah alkaloid indolmonoterpenoid dengan 5 atom nitrogen dan cincin pyridinium (Frédérich dkk., 2004). *Chrysopentamine* (15) menunjukkan aktivitas antiplasmodial melawan 3 sel *P. falciparum*: FCA 20, FCB1-R dan W2 ($IC_{50} = 500$ nM). Senyawa *ellipticine* (16) dan *aspidokarpin* (17) diisolasi dari *Aspidosperma vargasii* dan *A. desmanthum*, menunjukkan inhibisi *in vitro* yang signifikan terhadap strain *P. falciparum* K1, ($IC_{50} = 73$ dan 19 nM, secara berurutan) (Silva dkk., 2013).

3. Flavonoid

Mekanisme senyawa flavonoid terhadap aktivitas antimalaria belum diketahui secara jelas, namun beberapa flavonoid terbukti menghambat masuknya L-glutamine dan myoinositol menjadi erythrocytes (Elford, 1986). Senyawa *Exiguaflavanone A* (21) dan *exiguaflavanone B* (22) dari tumbuhan *Artemisia indica* menunjukkan aktivitas antiplasmodial secara *in vitro* ($IC_{50} = 4,6$ dan $7,0 \mu g/mL$, secara berurutan) (Chanphen dkk., 1998). Senyawa (-)-cis-3-Acetoxy-4',5,7-trihydroxyflavanone (23, $IC_{50} = 24,3 \mu g/mL$) diisolasi dari ekstrak lipofilik daun *Siparuna andina* aktivitas antimalaria secara *in vitro* yang lebih tinggi ($IC_{50} = 3,0 \mu g/mL$) (Jenett-Siems dkk., 2000). Meskipun begitu senyawa 23 kurang aktif dibanding *6-hydroxyluteolin-7-O- (1'-a-rhamnoside)* (24, $IC_{50} = 2,13$ dan $3,32 \mu M$ terhadap strain K1 dan NF54, secara berurutan) yang diperoleh dari *Vriesea sanguinolenta*, (Bringmann dkk., 2000b).

Senyawa isoflavan *calycosin* (25) dan *genistein* (26) yang diisolasi dari *Andira inermis* merupakan senyawa isoflavan pertama yang dilaporkan memiliki aktivitas antiplasmodial ($IC_{50} = 4,2$ dan $9,8 \mu g/mL$ untuk *calycosin*, dan $IC_{50} = 2,0$ dan $4,1 \mu g/mL$ untuk *genistein*, melawan strain poW dan Dd2, secara berurutan) (Kraft dkk., 2000). Aktivitas antiplasmodial dari isoflavanquinon dilaporkan untuk pertama kalinya oleh Kittakoop dkk. melalui isolasi *abruquinone B* (27), $IC_{50} = 1,5 \mu g/mL$ dari *Abrus precatorius* (Limmatvapirat dkk., 2004). Senyawa flavonoid lainnya yang memiliki aktivitas antiplasmodial adalah *arabinofuranosides* (28) yang diperoleh dari daun *Calycolpus warszewiczianus* dengan nilai $IC_{50} = 14,5 \mu M$ (Torres-Mendoza dkk., 2006). Studi SAR menunjukkan bahwa bagian galloyl meningkatkan aktivitas antimalaria, sementara kelompok asetat menurunkan aktivitas antimalaria. Glikosida flavon (29) dari *Phlomis brunneogaleata* (Kirmizibekmez dkk., 2004) dan iridoid (30) dari *Scrophularia lepidota* (Tasdemir dkk., 2005) telah dilaporkan menghambat enzim FabI *P. falciparum* ($IC_{50} = 10$ dan $100 \mu g/mL$, secara berurutan). Banyak biflavan telah dilaporkan memiliki aktivitas antimalaria sedang hingga tinggi sikokianin B dan C (31 dan 32, $IC_{50} = 0,54$ dan $0,56 \mu g/mL$, secara berurutan) dari *Wikstroemia indica* (Nunome dkk., 2004). Senyawa 33 ($IC_{50} = 80,0$ ng/mL) diisolasi dari *Ochna integerrima* (Ichino dkk., 2006) dan senyawa 34 ($IC_{50} = 6,7 \mu M$) dari *Garcinia livingstonei* (Mbwambo dkk., 2006). Senyawa 33 tersebut lebih aktif 10 kali lipat daripada sikokianin B dan C. Ekstrak teh hijau mengandung berbagai metabolit sekunder terutama flavonoid, salah satunya adalah katekin seperti: (-) *epigallocatechin gallate* (EGCG), (-) *epicatechin gallate*, (-) *epigallocatechin*, dan (-) *epicatechin*. Surolija dkk. menunjukkan

bahwa flavonoid tersebut dapat menghambat PfENR secara reversibel dengan EGCG (35) yang menunjukkan aktivitas terbaik ($K_i = 79 \pm 2,67$ nM) (Sharma dkk., 2007).

Gambar 4. Senyawa Antimalaria Kelompok Flavonoid

4. Kuasinoid

Kuasinoid adalah kelompok triterpen terdegradasi yang ditemukan pada famili Simaroubaceae. Kebanyakan kuasinoid yang diisolasi memiliki kerangka C-20 dan δ -laktone, sedangkan tipe kerangka C-19 adalah γ -laktone. Dua kuasinoid yang memiliki aktivitas antimalaria adalah *ailanthone* (36, $IC_{50} = 0,003 \mu g/mL$) dan *6a-tigloyloxichaparrinone* (37, $IC_{50} = 0,061 \mu g/mL$) yang diisolasi dari *Ailanthus altissima* (Okunade dkk., 2003). Kuasinoid seperti pasakbumin B (38), pasakbumin C (39) dan *eurycomanone* (40) juga memiliki aktivitas antimalaria yang diisolasi dari *E. Longifolia* ($IC_{50} = 22,6$; $93,3$ dan $40,0$ ng/mL, secara berurutan) (Kuo dkk., 2004). *Simalikalactone D* (41) dan *orinocinolide* (42) yang diisolasi dari akar *Simaba orinocensis*, sama-sama kuat melawan strain D6 ($IC_{50} = 3,0$ dan $3,67$ ng/mL, secara berurutan) dan strain W2 ($IC_{50} = 3,2$ dan $8,5$ ng/mL, secara berurutan) (Muhammad dkk., 2004). Senyawa-senyawa ini menghambat biosintesis protein pada sistem translasi dari sel-sel Krebs, secara *in vitro*. deAndrade-Neto dkk. telah melaporkan *neosergeolide* (43) yang diisolasi dari *Picrolemma sprucei*, menunjukkan aktivitas antimalaria yang kuat ($IC_{50} = 2,0$ nM) (Silva dkk., 2013). Beberapa persyaratan struktural, seperti kehadiran α, β -keton tak jenuh dalam cincin A, jembatan epoksimetilen dalam cincin C dan fungsi ester dalam C-15 dianggap sebagai penentu aktivitas antimalaria.

Gambar 5. Senyawa Antimalaria Kelompok Kuasinoid

5. Limonoid

Limonoid diproduksi oleh famili Meliaceae. Salah satu contoh adalah *Azadirachta indica* (lebih dikenal dengan *Neem Tree*), banyak digunakan sebagai tanaman antiplasmodial di Asia. Rochanakij dkk. mengidentifikasi bahwa *nimbolide* dari *Neem Tree* memiliki aktivitas antiplasmodial ($EC_{50} = 0,95$ ng/mL melawan *P. falciparum* K1) (Rochanakij dkk., 1985). Beberapa tumbuhan seperti *Cedrela odorata* (Bray dkk., 1990), *Khaya senegalensis* dan *Khaya grandifoliola* (Bickii dkk., 2000) pernah dilaporkan mengandung limonoid dengan aktivitas antimalaria secara *in vitro*. Dua limonoid, *trichirubine A* (44) dan *trichirubine B*

(45) telah diisolasi dari *T. rubescens* dengan aktivitas antimalaria yang signifikan ($IC_{50} = 0,3$ dan $0,2 \mu\text{g/mL}$, secara berurutan) (Krief dkk., 2004). Turunan limonoid 7-deacetylgedunin (46) dan 7-deacetyl-7-oxogedunin (47) yang diisolasi dari akar *Pseudocedrela kotschy* telah dilaporkan memiliki aktivitas antimalaria ($IC_{50} = 1,36$ dan $1,77 \mu\text{g/mL}$, secara berurutan) (Hay dkk., 2007).

Gambar 6. Senyawa Antimalaria Kelompok Limonoid

6. Kalkon

Senyawa *Licochalcone A* (48) yang diisolasi dari *Glycyrrhiza inflata* telah teridentifikasi memiliki potensi sebagai inhibitor protein dari *Plasmodium* (Chen dkk., 1994). Senyawa (+)-Nyasol (49, $IC_{50} = 49 \mu\text{M}$) diisolasi dari *Asparagus africanus* (Oketch-Rabah dkk., 1997). Senyawa 5-Prenylbutein (50, $IC_{50} = 10,3 \mu\text{M}$) dari *Erythrina abyssinica*, juga pernah dilaporkan memiliki aktivitas antimalaria. Boyom dkk. mengisolasi *bartericin A* (51), *stipulin* (52) dan 4-hydroxylonchocarpin (53) dari *Dorstenia barteri* var. *subtriangularis*. Senyawa 51–53 aktif secara *in vitro* melawan *P. falciparum* ($IC_{50} = 2,15$; $5,13$ dan $3,36 \mu\text{M}$, secara berurutan) (Yenesew dkk., 2004).

Gambar 7. Senyawa Antimalaria Kelompok Kalkon

7. Peptida

Senyawa apicidin (54) termasuk kelompok tetrapeptida siklik (CTP) yang langka yang diisolasi dari fungi *Fusarium pallidroseum*. Apicidin menghambat histon deasetilase protozoa (HAD) pada skala nanomolar dan aktif melawan *P. berghei* pada tikus (Darkin-Rattray dkk., 1996). Senyawa peptida antimikroba pernah diisolasi dari kulit katak seperti dermaseptin S4 (ALWMTLLKKVLKAAAKAALNAVLVGANA) dan dermaseptin S3 (ALWKNMLKGIGKLAGKAALGAVKKLVGAES). Ghosh dkk. melaporkan bahwa peptida dermaseptin S4 dan dermaseptin S3 menghambat kemampuan parasit untuk memasuki *hypoxanthine* (Ghosh dkk., 1997). Senyawa *beauvericin* (55) dan *beauvericin A* (56) (kelompok *cyclodepsipeptides*) yang diisolasi dari jamur *Paecilomyces tenuipes* BCC 1614, menunjukkan aktivitas antiplasmodial moderat terhadap strain K1 ($EC_{50} = 1,60$ dan $12,0 \mu\text{g/mL}$, masing-masing) (Nilanonta dkk., 2000). Tetrapeptida linear yang diisolasi dari jamur entomopatogenik *Hirsutella* sp. BCC 1528, menunjukkan aktivitas melawan *P. falciparum* K1 ($IC_{50} = 8,0 \mu\text{M}$).

Gambar 8. Senyawa Antimalaria Kelompok Peptida

8. Kumarin, Xanton dan Kuinon

Kulit batang *Exostema mexicanum* digunakan sebagai pengganti kuinin untuk pengobatan malaria di Amerika Latin. Ekstrak lipofilik senyawa *O-methylexostemin* (68) menunjukkan aktivitas antiplasmodial yang sangat kuat ($IC_{50} = 3,60 \mu\text{g/mL}$) (Köhler dkk., 2001). Ekstrak EtOAc dari kulit batang *Hintonia latiflora* menunjukkan aktivitas antimalaria terhadap *P. berghei*

schizonts secara *invitro* dengan senyawa *phenylcoumarins* 69 dan 70 ($IC_{50} = 24,7$ dan $25,9 \mu\text{M}$, secara berurutan) (Argotte-Ramos dkk., 2006).

Garcinia cowa melaporkan beberapa senyawa xanton dengan aktivitas antiplasmodial seperti, *cowaxanthone* (57, $IC_{50} = 1,50 \mu\text{g/mL}$), *kalothwaitesixanthone* (58, $IC_{50} = 2,7 \mu\text{g/mL}$), dan *mangostin* (59, $IC_{50} = 17,0 \mu\text{M}$), yang diisolasi dari *Calophyllum caledonicum* dan *Garcinia mangostana* (Likhitwitayawuid dkk., 1998).

Gambar 9. Senyawa Antimalaria Kelompok Kumarin, Xanton dan Kuinon

Senyawa kuinon 60 dan 61 diisolasi dari akar *Salacia kraussii*. Isolat menunjukkan aktivitas antiplasmodial yang tinggi dengan nilai $IC_{50} = 94,0$ dan $27,6 \text{ ng/mL}$, secara berurutan (Figueiredo dkk., 1998). Senyawa *naphthoquinoid* (62) dan *isopinnatal* (63) dari *Kigelia pinnata* dilaporkan memiliki aktivitas antimalaria yang baik ($IC_{50} = 0,15$ dan $0,25 \mu\text{M}$, secara berurutan). Senyawa *phenylanthraquinones* (64) dan *knipholone* (65) diisolasi dari *Bulbine frutescens*, menunjukkan aktivitas antiplasmodial dengan nilai ($IC_{50} = 0,67$ dan $0,41 \mu\text{g/mL}$ secara berurutan). Metabolit benzoquinone 66 dan 67 dari jamur endofit *Xylaria sp152* telah dilaporkan memiliki aktivitas antimalaria ($IC_{50} = 1,84$ dan $6,68 \mu\text{M}$, secara berurutan) (Tansuwan dkk., 2007).

9. Terpena

9.1 Sesquiterpena

Lakton sesquiterpena dari *Neurolaena lobata* telah dilaporkan memiliki aktivitas antimalaria (François dkk., 1996). Senyawa *germacranolide sesquiterpenes*, seperti *neurolemin B* (71, $IC_{50} = 0,62 \mu\text{M}$) dilaporkan lebih kuat dari *lobatin B* (72, $IC_{50} = 16,51 \mu\text{M}$). Pada senyawa kelompok *germacranolides*, pergeseran ikatan rangkap dari posisi -2,3 (*neurolemin B*) ke posisi -3,4 (*lobatin A*) menyebabkan penurunan aktivitas antimalaria. Hal ini menunjukkan bahwa kehadiran α/β -keto tak jenuh sangat penting. Selain itu, gugus hidroksil bebas pada C-8 meningkatkan aktivitas antiplasmodial, sementara gugus hidroksil bebas pada C-9 menurunkan aktivitas antiplasmodial. Beberapa senyawa antimalaria bekerja dengan cara menghambat degradasi hemin, agar hemin bebas dapat membunuh parasit malaria. Beberapa sesquiterpen, misalnya senyawa 100 dari ekstrak EtOAc dari daun *Melampodium camphoratum* telah dilaporkan menunjukkan aktivitas pada uji degradasi hemin.

Tiga lakton sesquiterpena yang diperoleh dari *Anthemis auriculata*, yaitu *antheocotulide* (73), *4-hydroxyantheocotulide* (74) dan *4-acetoxyantheocotulide* (75) telah dievaluasi. Evaluasi tersebut melihat efek penghambatan terhadap enzim FabI dari tiga mikroorganisme patogen, yaitu *P. falciparum* (PfFabI), *Mycobacterium tuberculosis* (MtFabI) dan *Escherichia coli* (EcFabI), serta 2 enzim elongasi dari sistem FAS-II plasmodial, b-ketoacyl-ACP reduktase (PfFabG) dan b-hydroxyacyl-ACP dehidratase (PfFabZ). Senyawa menunjukkan diferensiasi yang jelas dalam penghambatan enzim FabI. Turunan oksigen (74 dan 75) secara khusus menghambat enzim FAS-II plasmodial, PfFabIdan PfFabG ($IC_{50} = 20-75 \mu\text{g/mL}$). Senyawa 73 sangat lemah menghambat PfFabI (Karioti dkk., 2008).

9.2 Diterpena

Tiga lakton diterpena yang diisolasi dari *Parinari capensis* yaitu senyawa 76, 77, dan 78 menunjukkan aktivitas antimalaria yang menjanjikan ($IC_{50} = 0,54$, $0,67$, dan $1,57 \mu\text{g/mL}$, secara berurutan) (Uys dkk., 2002). Suatu asam diterpena tetrasiklik dari *Scoparia dulcis*, (-) - *scopadulcic acid A* (SDA, 79) telah menunjukkan aktivitas melawan *P. falciparum* ($IC_{50} = 27,0$ dan $19,0 \mu\text{M}$, terhadap strain D6 dan W2, secara berurutan) (Riel dkk., 2002). Mekanisme aksi dari senyawa 128 adalah menghambat pompa H^+ -ATPase yang ada pada membran plasma dan vakuola makanan dari parasit.

Investigasi fitokimia terhadap biji *Aframomum zambesiaceum* melaporkan 5 diterpenoid labdane. Senyawa-senyawa tersebut terbukti dapat melawan strain FCB1 resisten-CQ. Senyawa yang memiliki aktivitas antiplasmodial tinggi terhadap uji ini adalah senyawa yang paling polar (80) dengan nilai $IC_{50} = 4,97 \mu M$ (Kenmogne dkk., 2006). Isolasi tujuh diterpenoid baru dari daun *Nuxia sphaerocephala*, termasuk *clerodane* (81) dan derivatif *labdane* (82) menunjukkan aktivitas penghambatan ($IC_{50} = 4,3-21,0 \mu g/mL$) (Mambu dkk., 2006).

9.3 Triterpena

Fanta dkk. melaporkan aktivitas antiplasmodial dari 2 triterpenoid saponin, glinosa A (83) dan glinosa B (84) yang diisolasi dari *Glinus oppositifolius* (Traore dkk., 2000). Ekstrak mentah menunjukkan aktivitas antiplasmodial yang lebih baik ($IC_{50} = 31,8 \mu g/mL$) dibandingkan saponin murni (83, $IC_{50} = 42,3 \mu g/mL$). Asam epi-oleanolic (85, $IC_{50} = 28,3 \mu M$) juga telah dilaporkan dari *Celaenodendron mexicanum* memiliki aktivitas antimalaria (del Rayo Camacho dkk., 2000). Senyawa iridal (86), sebuah triterpenoid yang diekstrak dari *Iris germanica* L. Menunjukkan nilai IC_{50} berkisar antara 1,8; 26,0 dan 14,0 $\mu g/mL$ terhadap *P. Falciparum* untuk 3 kali inkubasi (masing-masing 72 jam, 48 jam dan 32 jam).

Gambar 10. Senyawa Antimalaria Kelompok Terpena

Sebuah kuinon bisnortriterpena, 20-epi-isoiguesterol (87) diisolasi dari akar *Salacia madagascariensis* menunjukkan aktivitas antiplasmodial melawan *P. Falciparum* ($IC_{50} = 68 \text{ ng/mL}$) (Thiem dkk., 2005). Saewan dkk. melaporkan aktivitas antimalaria tetranortriterpenoid, *domesticulide* A (88) dan *domesticulide* B (89) serta triterpenoid (90, 91), diisolasi dari biji *Lansium domesticum* Corr (Saewan dkk., 2006). Perbandingan nilai IC_{50} dari triterpenoid 90 ($IC_{50} = 5,9 \mu g/mL$) dan 91 ($IC_{50} = 20 \mu g/mL$) menunjukkan bahwa penambahan hidroksil pada C-6 menurunkan aktivitas antimalaria. Pada tetranortriterpenoid, substitusi gugus acetoxyl di C-6 menghasilkan aktivitas antimalaria yang lebih tinggi (88, $IC_{50} = 20 \mu g/mL$, dan 89, $IC_{50} = \mu g/mL$). Aktivitas antimalaria terpena spirofuran dilaporkan untuk pertama kalinya oleh Sawadjoon (Sawadjoon dkk., 2004). Senyawa 92 dan 93 yang diisolasi dari jamur *Stachybotrys nephrospora* ini memiliki aktivitas antiplasmodial ($IC_{50} = 0,85$ dan $0,15 \mu g/mL$, secara berurutan) dan tidak toksik terhadap sel Vero. Ekstrak mentah dari *Grewia bilamellata* menunjukkan aktivitas antimalaria dengan nilai $IC_{50} = 2,2$ dan $1,7 \mu g/mL$, terhadap strain D6 dan W2 secara berurutan (Ma dkk., 2006).

10. Simpulan

Senyawa antimalaria dapat ditemukan dari sumber alam bukan laut (terrestrial), seperti senyawa antimalaria dari berbagai golongan senyawa seperti alkaloid, terpena, kuasinoid, flavonoid, limonoid, kalkon, peptida, xanton, kuinon dan kumarin. Alkaloid merupakan kelas senyawa bahan alam yang terkenal sejak zaman dahulu. Alkaloid memiliki situs basa nitrogen aktif yang berasal dari prekursor biogenetik. flavonoid dapat menghambat PIENR secara reversibel dengan EGCG (35) yang menunjukkan aktivitas terbaik ($K_i = 79 \pm 2,67 \text{ nM}$). Dua kuasinoid yang memiliki aktivitas antimalaria adalah *ailanthone* (36, $IC_{50} = 0,003 \mu g/mL$) dan *6a-tigloyloxychaparrinone* (37, $IC_{50} = 0,061 \mu g/mL$).

Pustaka

- Angerhofer, C.K., Guinaudeau, H., Wongpanich, V., Pezzuto, J.M. & Cordell, G.A. 1999. Antiplasmodial and Cytotoxic Activity of Natural Bisbenzylisoquinoline Alkaloids. *Journal of Natural Products*, 62(1): 59–66.
- Argotte-Ramos, R., Ramírez-Avila, G., Rodríguez-Gutiérrez, M. del C., Ovillamunoz, M., Lanz-Mendoza, H., Rodríguez, M.H., González-Cortazar, M. & Alvarez, L. 2006. Antimalarial 4-phenylcoumarins from the stem bark of *Hintonia latiflora*. *Journal of natural products*, 69(10): 1442–1444.
- Bickii, J., Njifutie, N., Foyere, J.A., Basco, L.K. & Ringwald, P. 2000. In vitro antimalarial activity of limonoids from *Khaya grandifoliola* CDC (Meliaceae). *Journal of Ethnopharmacology*, 69(1): 27–33.
- Bray, D.H., Warhurst, D.C., Connolly, J.D., O'Neill, M.J. & Phillipson, J.D. 1990. Plants as sources of antimalarial drugs. Part 7. Activity of some species of Meliaceae plants and their constituent limonoids. *Phytotherapy Research*, 4(1): 29–35.
- Bringmann, G., Hamm, A., Günther, C., Michel, M., Brun, R. & Mudogo, V. 2000a. Ancistrocalines A and B, two new bioactive naphthylisoquinolines, and related naphthoic acids from *Ancistrocladus ealaensis*. *Journal of natural products*, 63(11): 1465–1470.
- Bringmann, G., Ochse, M., Zotz, G., Peters, K., Peters, E.-M., Brun, R. & Schlauer, J. 2000b. 6-Hydroxyluteolin-7-O-(1''- α -rhamnoside) from *Vriesea sanguinolenta* Cogn. and Marchal (Bromeliaceae). *Phytochemistry*, 53(8): 965–969.
- Chanphen, R., Thebtaranonth, Y., Wanauppathamkul, S. & Yuthavong, Y. 1998. Antimalarial principles from *Artemisia indica*. *Journal of natural products*, 61(9): 1146–1147.
- Chen, M., Theander, T.G., Christensen, S.B., Hviid, L., Zhai, L. & Kharazmi, A. 1994. Licochalcone A, a new antimalarial agent, inhibits in vitro growth of the human malaria parasite *Plasmodium falciparum* and protects mice from *P. yoelii* infection. *Antimicrobial agents and chemotherapy*, 38(7): 1470–1475.
- Darkin-Rattray, S.J., Gurnett, A.M., Myers, R.W., Dulski, P.M., Crumley, T.M. & Allocco, J.J. n.d. 693 Cannova C, Meinke PT, Colletti SL, Bednarek MA, Singh SB, Goetz MA, 694 Dombrowski AW, Polishook JD, Schmatz DM. 1996. Apicidin: a novel antiprotozoal 695 agent that inhibits parasite histone deacetylase. *Proc Natl Acad Sci USA*, 93: 13143–13696.
- Elford, B.C. 1986. L-Glutamine influx in malaria-infected erythrocytes: a target for antimalarials? *Parasitology Today*, 2(11): 309–312.
- Figueiredo, J.N., Rüz, B. & Séquin, U. 1998. Novel quinone methides from *Salacia kraussii* with in vitro antimalarial activity. *Journal of Natural Products*, 61(6): 718–723.
- François, G., Passreiter, C.M., Woerdenbag, H.J. & Van Looveren, M. 1996. Antiplasmodial activities and cytotoxic effects of aqueous extracts and sesquiterpene lactones from *Neurolaena lobata*. *Planta medica*, 62(02): 126–129.
- Frédérich, M., Cristino, A., Choi, Y.H., Verpoorte, R., Tits, M., Angenot, L., Prost, E., Nuzillard, J.-M. & Zèches-Hanrot, M. 2004. Chrysopentamine, an antiplasmodial anhydronium base from *Strychnos usambarensis* leaves. *Planta medica*, 70(1): 72–76.
- Frederich, M., De Pauw, M.-C., Llabres, G., Tits, M., Hayette, M.-P., Brandt, V., Penelle, J., De Mol, P. & Angenot, L. 2000. New antimalarial and cytotoxic suncigine derivatives from *Strychnos icaia* roots. *Planta medica*, 66(03): 262–269.
- Ghosh, J.K., Shaol, D., Guillaud, P., Cicéron, L., Mazier, D., Kustanovich, I., Shai, Y. & Mor, A. 1997. Selective Cytotoxicity of Dermaseptin S3 toward Intraerythrocytic *Plasmodium falciparum* and the Underlying Molecular Basis. *Journal of Biological Chemistry*, 272(50): 31609–31616.
- Hallock, Y.F., Cardellina, J.H., Schäffer, M., Bringmann, G., François, G. & Boyd, M.R. 1998. Korundamine A, a novel HIV-inhibitory and antimalarial “hybrid” naphthylisoquinoline alkaloid heterodimer from *Ancistrocladus korupensis*. *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*, 8(13): 1729–1734.
- Hallock, Y.F., Manfredi, K.P., Dai, J.-R., Cardellina, J.H., Gulakowski, R.J., McMahon, J.B., Schäffer, M., Stahl, M., Gulden, K.-P., Bringmann, G., François, G. & Boyd, M.R. 1997. Michellamines D–F, New HIV-Inhibitory Dimeric Naphthylisoquinoline Alkaloids, and Korupensamine E, a New Antimalarial Monomer, from *Ancistrocladus korupensis*. *Journal of Natural Products*, 60(7): 677–683.
- Hay, A.-E., Ioset, J.-R., Ahua, K.M., Diallo, D., Brun, R. & Hostettmann, K. 2007. Limonoid orthoacetates and antiprotozoal compounds from the roots of *Pseudocedrela kotschy*. *Journal of natural products*, 70(1): 9–13.
- Ichino, C., Kiyohara, H., Soonthornchareonnon, N., Chuakul, W., Ishiyama, A., Sekiguchi, H., Namatame, M., Otaguro, K., Omura, S. & Yamada, H. 2006. Antimalarial activity of biflavonoids from *Ochna integerrima*. *Planta medica*, 72(07): 611–614.
- Jenett-Siems, K., Siems, K., Jakupovic, J., Solis, P.N., Gupta, M.P., Mockenhaupt, F.P., Bienzle, U. & Eich, E. 2000. Sipandinolide: a butenolide including a novel type of carbon skeleton from *Siparuna andina*. *Planta medica*, 66(04): 384–385.
- Karioti, A., Skaltsa, H., Zhang, X., Tonge, P.J., Perozzo, R., Kaiser, M., Franzblau, S.G. & Tasdemir, D. 2008. Inhibiting enoyl-ACP reductase

- (FabI) across pathogenic microorganisms by linear sesquiterpene lactones from *Anthemis auriculata*. *Phytomedicine*, 15(12): 1125–1129.
- Kenmogne, M., Prost, E., Harakat, D., Jacquier, M.-J., Frédéric, M., Sondengam, L.B., Zeches, M. & Waffo-Tégou, P. 2006. Five labdane diterpenoids from the seeds of *Aframomum zambesiacum*. *Phytochemistry*, 67(5): 433–438.
- Kirmizibekmez, H., Calis, I., Perozzo, R., Brun, R., Donmez, A.A., Linden, A., Rudi, P. & Tasdemir, D. 2004. Inhibiting activities of the secondary metabolites of *Phlomis brunneogaleata* against parasitic protozoa and plasmodial enoyl-ACP reductase, a crucial enzyme in fatty acid biosynthesis. *Planta medica*, 70(8): 711–717.
- Klayman, D.L. 1985. Qinghaosu (artemisinin): an antimalarial drug from China. *Science*, 228(4703): 1049 LP-1055.
- Köhler, I., Jenett-Siems, K., Mockenhaupt, F.P., Siems, K., Jakupovic, J., González, J.C., Marco, A., Hernández, R., Ibarra, W.A. & Berendsohn, U.G. 2001. In vitro antiplasmodial activity of 4-phenylcoumarins from *Exostema mexicanum*. *Planta medica*, 67(01): 89–91.
- Kraft, C., Jenett-Siems, K., Siems, K., Gupta, M.P., Bienzle, U. & Eich, E. 2000. Antiplasmodial activity of isoflavones from *Andira inermis*. *Journal of ethnopharmacology*, 73(1–2): 131–135.
- Krief, S., Martin, M.-T., Grellier, P., Kasenene, J. & Sévenet, T. 2004. Novel antimalarial compounds isolated in a survey of self-medicative behavior of wild chimpanzees in Uganda. *Antimicrobial agents and chemotherapy*, 48(8): 3196–3199.
- Kuo, P.-C., Damu, A.G., Lee, K.-H. & Wu, T.-S. 2004. Cytotoxic and antimalarial constituents from the roots of *Eurycoma longifolia*. *Bioorganic & medicinal chemistry*, 12(3): 537–544.
- Likhitwitayawuid, K., Phadungcharoen, T. & Krungkrai, J. 1998. Antimalarial xanthenes from *Garcinia cowa*. *Planta medica*, 64(01): 70–72.
- Limmatvapirat, C., Sirisopananorn, S. & Kittakoop, P. 2004. Antitubercular and antiplasmodial constituents of *Abrus precatorius*. *Planta medica*, 70(3): 276–278.
- Ma, C., Zhang, H.J., Tan, G.T., Hung, N. Van, Cuong, N.M., Soejarto, D.D. & Fong, H.H.S. 2006. Antimalarial compounds from *Grewia bilamellata*. *Journal of natural products*, 69(3): 346–350.
- Mambu, L., Grellier, P., Florent, L., Joyeau, R., Ramanitrahassimbola, D., Rasoanaivo, P. & Frappier, F. 2006. Clerodane and labdane diterpenoids from *Nuxia sphaerocephala*. *Phytochemistry*, 67(5): 444–451.
- Mambu, L., Martin, M.-T., Razafimahefa, D., Ramanitrahassimbola, D., Rasoanaivo, P. & Frappier, F. 2000. Spectral characterisation and antiplasmodial activity of bisbenzylisoquinolines from *Isolona ghesquiereina*. *Planta medica*, 66(06): 537–540.
- Mbwambo, Z.H., Kapingu, M.C., Moshi, M.J., Machumi, F., Apers, S., Cos, P., Ferreira, D., Marais, J.P.J., Vanden Berghe, D. & Maes, L. 2006. Antiparasitic activity of some xanthenes and biflavonoids from the root bark of *Garcinia livingstonei*. *Journal of natural products*, 69(3): 369–372.
- Muhammad, I., Bedir, E., Khan, S.I., Tekwani, B.L., Khan, I.A., Takamatsu, S., Pelletier, J. & Walker, L.A. 2004. A New Antimalarial Quassinoid from *Simaba o rinocensis*. *Journal of Natural Products*, 67(5): 772–777.
- Nilanonta, C., Isaka, M., Kittakoop, P., Palittapongarnpim, P., Kamchongwongpaisan, S., Pittayakhajonwut, D., Tanticharoen, M. & Thebtaranonth, Y. 2000. Antimycobacterial and antiplasmodial cyclodepsipeptides from the insect pathogenic fungus *Paecilomyces tenuipes* BCC 1614. *Planta medica*, 66(08): 756–758.
- Nunome, S., Ishiyama, A., Kobayashi, M., Otoguro, K., Kiyohara, H., Yamada, H. & Omura, S. 2004. In vitro antimalarial activity of biflavonoids from *Wikstroemia indica*. *Planta medica*, 70(01): 76–78.
- Oketch-Rabah, H.A., Dossaji, S.F., Christensen, S.B., Frydenvang, K., Lemmich, E., Cornett, C., Olsen, C.E., Chen, M., Kharazmi, A. & Theander, T. 1997. Antiprotozoal compounds from *Asparagus africanus*. *Journal of natural products*, 60(10): 1017–1022.
- Okunade, A.L., Bikoff, R.E., Casper, S.J., Oksman, A., Goldberg, D.E. & Lewis, W.H. 2003. Antiplasmodial activity of extracts and quassinoids isolated from seedlings of *Ailanthus altissima* (Simaroubaceae). *Phytotherapy Research*, 17(6): 675–677.
- Paulo, A., Gomes, E.T., Steele, J., Warhurst, D.C. & Houghton, P.J. 2000. Antiplasmodial activity of *Cryptolepis sanguinolenta* alkaloids from leaves and roots. *Planta Medica*, 66(1): 30–34.
- del Rayo Camacho, M., Mata, R., Castaneda, P., Kirby, G.C., Warhurst, D.C., Croft, S.L. & Phillipson, J.D. 2000. Bioactive compounds from *Celaenodendron mexicanum*. *Planta medica*, 66(05): 463–468.
- Riel, M.A., Kyle, D.E. & Milhous, W.K. 2002. Efficacy of scopadulcic acid A against *Plasmodium falciparum* in vitro. *Journal of natural products*, 65(4): 614–615.
- Rochanakij, S., Thebtaranonth, Y., Yenjai, C. & Yuthavong, Y. 1985. Nimbolide, a constituent of *Azadirachta indica*, inhibits *Plasmodium falciparum* in culture. *The Southeast Asian journal of tropical medicine and public health*, 16(1): 66–72.
- Saewan, N., Sutherland, J.D. & Chantapromma, K. 2006. Antimalarial tetranortriterpenoids from the seeds of *Lansium domesticum* Corr. *Phytochemistry*, 67(20): 2288–2293.
- Sawadjoon, S., Kittakoop, P., Isaka, M., Kirtikara, K., Madla, S. & Thebtaranonth, Y. 2004. Antiviral and antiplasmodial spirodihydrobenzofuran terpenes from the fungus *Stachybotrys nephrospora*. *Planta medica*, 70(11): 1085–1087.
- Sharma, S.K., Parasuraman, P., Kumar, G., Surolia, N. & Surolia, A. 2007. Green tea catechins potentiate triclosan binding to enoyl-ACP reductase from *Plasmodium falciparum* (PfENR). *Journal of medicinal chemistry*, 50(4): 765–775.
- Silva, L.F.R. e, Lima, E.S., de Vasconcellos, M.C., Aranha, E.S.P., Costa, D.S., Mustafa, E.V., de Moraes, S.K.R., Alecrim, M. das G.C., Nunomura, S.M., Struwe, L., de Andrade-Neto, V.F. & Pohlit, A.M. 2013. In vitro and in vivo antimalarial activity and cytotoxicity of extracts, fractions and a substance isolated from the Amazonian plant *Tachia grandiflora* (Gentianaceae). *Memórias do Instituto Oswaldo Cruz*, 108(4): 501–507.
- Snow, R.W., Guerra, C.A., Noor, A.M., Myint, H.Y. & Hay, S.I. 2005. The global distribution of clinical episodes of *Plasmodium falciparum* malaria. *Nature*, 434(7030): 214–217.
- Tansuwan, S., Pornpakakul, S., Roengsumran, S., Petsom, A., Muangsin, N., Sihanonta, P. & Chaichit, N. 2007. Antimalarial benzoquinones from an endophytic fungus, *Xylaria* sp. *Journal of natural products*, 70(10): 1620–1623.
- Tasdemir, D., Güner, N.D., Perozzo, R., Brun, R., Dönmez, A.A., Çalis, I. & Rüedi, P. 2005. Anti-protozoal and plasmodial FabI enzyme inhibiting metabolites of *Scrophularia lepidota* roots. *Phytochemistry*, 66(3): 355–362.
- Thiem, D.A., Sneden, A.T., Khan, S.I. & Tekwani, B.L. 2005. Bisnortriterpenes from *Salacia madagascariensis*. *Journal of natural products*, 68(2): 251–254.
- Torres-Mendoza, D., González, J., Ortega-Barría, E., Heller, M. V, Capson, T.L., McPhail, K., Gerwick, W.H. & Cubilla-Rios, L. 2006. Weakly Antimalarial Flavonol Arabinofuranosides from *Calycolpus w arszewiczianus*. *Journal of natural products*, 69(5): 826–828.
- Traore, F., Faure, R., Ollivier, E., Gasquet, M., Azas, N., Debrauwer, L., Keita, A., Timon-David, P. & Balansard, G. 2000. Structure and antiprotozoal activity of triterpenoid saponins from *Glinus oppositifolius*. *Planta Medica*, 66(04): 368–371.
- Uys, A.C.U., Malan, S.F., van Dyk, S. & van Zyl, R.L. 2002. Antimalarial compounds from *Parinari capensis*. *Bioorganic & medicinal chemistry letters*, 12(16): 2167–2169.
- Wilairatana, P., Krudsood, S., Treeprasertsuk, S., Chalermrut, K. & Looareesuwan, S. 2002. The Future Outlook of Antimalarial Drugs and Recent Work on the Treatment of Malaria. *Archives of Medical Research*, 33(4): 416–421.
- Wright, C.W. 2005. Plant Derived Antimalarial Agents: New Leads and Challenges. *Phytochemistry Reviews*, 4(1): 55–61.
- Yenesew, A., Induli, M., Derese, S., Midiwo, J.O., Heydenreich, M., Peter, M.G., Akala, H., Wangui, J., Liyala, P. & Waters, N.C. 2004. Anti-plasmodial flavonoids from the stem bark of *Erythrina abyssinica*. *Phytochemistry*, 65(22): 3029–3032.