

**REVIEW: KANDUNGAN SENYAWA KIMIA DAN AKTIVITAS FARMAKOLOGI
EKSTRAK DAUN KEMBANG BULAN (*Tithonia diversifolia* (Hemsley) A. Gray)
SEBAGAI ANTIMALARIA**

Maulana Yusuf Alkandahri dan Anas Subarnas

Fakultas Farmasi, Universitas Padjadjaran
Jl. Raya Bandung-Sumedang km 21 Jatinangor 45363, Indonesia
Email: alkandahri170295@gmail.com

ABSTRAK

Artikel ini mengulas tentang kandungan senyawa kimia dan aktivitas antimalaria ekstrak daun kembang bulan (*Tithonia diversifolia* (Hemsley) A. Gray) sebagai obat alternatif dalam pengobatan malaria. Tanaman obat merupakan target potensial untuk penelitian dan pengembangan obat alternatif antimalaria. Telah banyak penelitian yang dilakukan untuk mengembangkan obat antimalaria dari berbagai tanaman, salah satunya adalah daun kembang bulan. Di dalam tanaman kembang bulan terdapat senyawa metabolit sekunder seperti flavonoid dan terpenoid. Senyawa aktif dalam daun kembang bulan yang berfungsi sebagai antimalaria adalah tagitinin C yang memiliki mekanisme antimalaria dalam aktivitas penghambatan polimerisasi heme. Ekstrak daun kembang bulan juga dapat digunakan sebagai terapi profilaksis malaria, karena dapat menghambat perkembangan parasit di dalam tubuh sebelum dan sesudah terjadinya infeksi. Pada hasil uji toksisitas akut ekstrak daun kembang bulan, tidak ada perbedaan yang signifikan pada parameter enzimatik antara sebelum dengan setelah pemberian ekstrak, demikian pula dengan hasil histopatologi organ-organ hewan coba. Tidak ada perubahan struktur jaringan dalam organ hepar dan ginjal. Hal yang serupa juga dijumpai pada pengujian berat badan tikus jantan dan tikus betina, tidak ada kelompok tikus yang menunjukkan perubahan berat badan secara signifikan, rata-rata terjadi kenaikan berat badan yang konstan secara perlahan-lahan.

Kata kunci : *Kembang Bulan, Tithonia diversifolia* (Hemsley) A. Gray), *Antimalaria, Tagitinin C*

ABSTRACT

*This article reviewed the content of chemical compounds and antimalarial activity of kembang bulan leaf extract (*Tithonia diversifolia* (Hemsley) A. Gray) as an alternative medicine in the treatment of malaria. A medicinal plant is a potential target for research and development of alternative antimalarial drugs. Many researches have been done to develop antimalarial drugs from various plants, one of which is the leaves of kembang bulan. The active compound in the leaves of kembang bulan that serves as an antimalarial is tagitinin C which has mechanism of inhibition of polymerization in antimalarial heme. The leaves of kembang bulan extract can also be used as a prophylactic therapy of malaria, because it can inhibit the development of the parasite in the body before and after the onset of infection. The result of acute toxicity test on kembang bulan leaf extract, there is indicated that no significant differences in enzymatic parameters between before and after administration of extracts, similiarly the result of the histopathology of animal experimental organs. There is no change in the structure of the tissue in the kidney and hepar organ. Similiar things are also found on the body weight test of males and famale mice, there is no group of mice showed significant changes in the body weight, and the average weight gain that occurs constantly and slowly.*

Keywords : *Kembang Bulan, Tithonia diversifolia* (Hemsley) A. Gray), *Antimalarial, Tagitinin C*

PENDAHULUAN

Malaria masih merupakan masalah kesehatan di dunia, khususnya di Indonesia. Penyakit ini disebabkan oleh parasit protozoa, yaitu genus *Plasmodium*. Penyakit malaria terutama malaria falciparum merupakan penyakit parasitik terpenting dengan morbiditas dan mortalitas tinggi di dunia pada umumnya dan di negara tropik seperti Indonesia pada khususnya (WHO, 2010). Berdasarkan *The World Malaria Report 2012*, tercatat 219 juta kasus malaria dengan 660.000 kematian di dunia yang terjadi pada tahun 2010 dan Indonesia merupakan salah satu dari 104 negara yang termasuk negara endemis malaria (WHO, 2012). Angka kesakitan malaria (*API/annual parasite incidence*) nasional tahun 2010 adalah 2,4%, sedangkan API Jawa-Bali cukup tinggi yaitu 0,8%. Demikian pula prevalensi malaria pada tahun 2010 adalah 10,7% meningkat tajam dibandingkan pada tahun 2007 yakni 2,85% (Purwandianto, 2011; Irawa, 2012).

Salah satu tantangan terbesar dalam upaya pengobatan malaria di Indonesia adalah terjadinya penurunan efikasi pada penggunaan beberapa obat anti malaria, bahkan di beberapa propinsi angka kejadian resistensi tersebut sudah melebihi 25%, sehingga obat-obat lama seperti klorokuin, sulfadoksin-pirimetamin sudah tidak dapat dipertahankan lagi sebagai obat utama. Mekanisme terjadinya resistensi adalah karena mutasi genetik yang terjadi secara alami pada parasit malaria yang memberikan keuntungan bagi parasit tersebut agar tetap bertahan hidup (Muti'ah, 2010). Sejak tahun 2004 obat pilihan utama untuk malaria falciparum digunakan kombinasi derivat Artemisinin yang dikenal dengan *Artemisinin Combination Therapy* (ACT). Regimen

yang dipakai saat ini adalah artesunate dan amodiaquin serta injeksi artemeter untuk malaria berat di samping injeksi kina (Depkes, 2007). Perkembangan resistensi parasit malaria terhadap obat antimalaria lapis pertama (*front-line antimalarial compound*) yang dipakai pada pengobatan dan pencegahan malaria telah menimbulkan banyak masalah pada program penanggulangan malaria. Seiring dengan belum berhasilnya upaya-upaya untuk menemukan vaksin malaria yang ideal, target intervensi kemoterapi dan penemuan obat baru akan tetap menjadi tujuan utama dalam upaya penanggulangan malaria (Aty, 2011).

Penelitian untuk mendapatkan obat antimalaria baru, baik obat-obatan sintesis maupun yang berasal dari bahan alam, khususnya dari tumbuhan masih terus berlanjut. Penelitian terhadap bahan alam dalam usaha menemukan senyawa baru antimalaria dilakukan secara intensif oleh para peneliti di dunia pada dasawarsa terakhir ini. Banyak senyawa alam yang berhasil diisolasi dan dibuktikan aktivitas antiplasmodiumnya baik secara *in vitro* maupun *in vivo*. Senyawa-senyawa tersebut umumnya metabolit sekunder golongan alkaloid, terpenoid, kuasinoid, flavanoid, limonoid, kalkon, peptida, xanton, kuinon, kumarin, dan beberapa obat antimalaria bahan alam lainnya (Pratiwi, 2010). Obat antimalaria idealnya harus memenuhi beberapa kriteria, salah satu kriteria adalah mempunyai efek samping ringan dengan toksisitas rendah sehingga tidak merugikan penderita (Mustofa, 2009). Pengobatan malaria menggunakan sediaan tanaman banyak digunakan, seperti di negara Afrika, Amerika Latin, dan Asia Tenggara. Upaya-upaya pengembangan obat tradisional antimalaria bersumber dari tanaman

ditempuh dalam waktu yang panjang karena harus melewati beberapa fase, seperti uji preklinik yang dilakukan pada hewan coba. Hal ini dilakukan agar teruji khasiat dan keamanannya sehingga dapat dipertanggungjawabkan secara ilmiah (Isa, 2014). Indonesia yang memiliki keanekaragaman hayati terbesar di dunia dengan lebih dari 30 ribu spesies tumbuhan memiliki khasiat sebagai obat, menjadikan alasan masyarakat untuk mengobati berbagai penyakit secara tradisional dengan pemanfaatan tanaman obat tersebut termasuk pengobatan malaria (Hermanto, dkk., 2014).

Mengingat hal tersebut, maka perlu dilakukan pengembangan obat baru antimalaria dengan menggunakan bahan-bahan alam yang secara empiris bermanfaat sebagai antimalaria. Salah satu bahan alam yang digunakan sebagai antimalaria adalah kembang bulan. Penelitian sebelumnya diketahui bahwa ekstrak metanol daun kembang bulan memiliki aktivitas antiplasmodium (Oyewole *et al.*, 2008). Oleh karena itu review jurnal kali ini akan membahas tentang aktivitas antimalaria ekstrak daun kembang bulan secara menyeluruh hingga di dapatkannya senyawa kimia zat aktif sampai mekanisme farmakologi zat aktif tersebut dalam mengeliminasi *plasmodium* didalam tubuh.

METODOLOGI

Data-data yang digunakan dalam review artikel ini mengacu pada studi atau penelitian-penelitian yang telah dilakukan sebelumnya yaitu berupa artikel atau jurnal-jurnal 10 tahun terakhir yaitu 2007-2017 dan juga sumber lain berupa teks book dan data hasil skripsi maupun tesis. Pencarian database elektronik PubMed, Science-Direct dan jipb.net. dengan

menggunakan subjek judul yang berkaitan dengan *Tithonia diversifolia* dengan kata kunci “Tagitinin C”.

HASIL DAN PEMBAHASAN

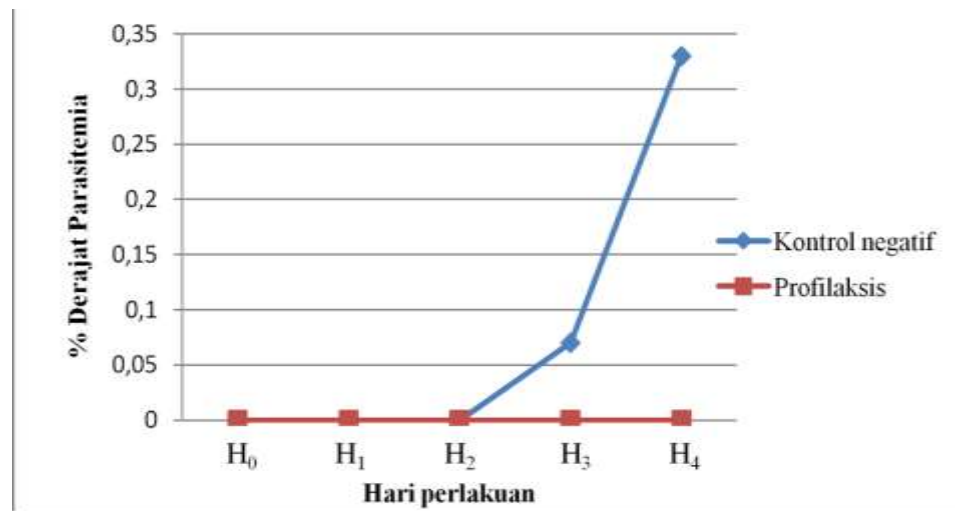
Aktivitas Profilaksis Ekstrak Kembang Bulan Pada Penyakit Malaria

Upaya pencegahan penularan penyakit malaria telah banyak dilakukan seperti “gebrak malaria” sebagai gerakan nasional memberantas malaria di Indonesia. Gerakan ini belum mampu menanggulangi penyakit malaria, terutama di daerah endemis. Kasus kesakitan juga masih selalu ada karena masalah pencegahan (preventif) penularan belum cukup efektif mengeliminasi permasalahan secara tuntas (Cecilia, dkk., 2015). Pengetahuan masyarakat yang terbatas merupakan determinan penting bagi munculnya penyakit malaria, dan berpengaruh terhadap partisipasi masyarakat dalam program pencegahan penyakit malaria (Arsin, 2012). Pemberian obat-obatan sebagai terapi profilaksis malaria telah dilakukan di daerah-daerah yang menjadi endemis malaria. Hal ini diharapkan dapat menekan angka penularan penyakit malaria (Novia, dkk., 2013).

Pada penelitian Utami, dkk., (2012) menyatakan bahwa ekstrak etanol daun kembang bulan memiliki aktivitas antimalaria sebagai terapi profilaksis. Berdasarkan data penelitian diketahui bahwa persentase derajat parasitemia pada kelompok profilaksis, yaitu kelompok mencit yang sudah diberi ekstrak etanol daun kembang bulan dosis 475 mg/kgBB tiga hari sebelum diinfeksi dengan *Plasmodium berghei*, menunjukkan angka yang lebih rendah dibandingkan kelompok kontrol negatif. Hal ini menunjukkan

bahwa ekstrak etanol daun kembang bulan memiliki pengaruh sebagai profilaksis

malaria dengan memiliki daya hambat terhadap perkembangan parasit.



Gambar 1. Rata-rata derajat parasitemia kelompok perlakuan profilaksis dan kelompok kontrol negatif.

Hasil penelitian ini sesuai dengan penelitian Oyewole *et al.*, (2008) yang menyatakan bahwa ekstrak air dan ekstrak metanol daun kembang bulan lebih efektif bila diberikan sebelum onset infeksi. Hal tersebut menunjukkan bahwa ekstrak etanol daun kembang bulan mengandung bahan antimalaria yang dapat memberikan efek preventif dan kuratif terhadap infeksi malaria (Utami, dkk., 2012).

Uji *in vitro* Ekstrak Kembang Bulan

Kandungan flavonoid, alkaloid, terpenoid dan senyawa fenol dalam daun kembang bulan (*Tithonia diversifolia* (Hemsley) A.Gray) menyebabkan tanaman

ini memiliki daya penghambatan pertumbuhan *Plasmodium berghei* (Amanatie, dkk., 2015). Pada penelitian yang dilakukan oleh Afyah (2007), ekstrak metanol dan kloroform daun kembang bulan memiliki aktivitas antiplasmodium yang baik terhadap *P. falciparum* strain FCR-3 dengan IC₅₀ sebesar $8,12 \pm 0,53$ $\mu\text{g/ml}$ dan $10,64 \pm 2,55$ $\mu\text{g/ml}$. Fraksi eter ekstrak metanol daun kembang bulan mempunyai aktivitas antiplasmodium pada *P. falciparum* strain FCR-3 secara *in vitro* dengan cara menghambat polimerisasi heme (Syarif, 2007).

Tabel 1. Rata-rata persentase parasitemia dan penghambatan pertumbuhan *P. falciparum* pada pemberian ekstrak metanol dan kloroform daun kembang bulan.

Dosis ($\mu\text{g/ml}$)	Ekstrak kloroform		Ekstrak metanol	
	Rata-rata % parasitemia \pm SD	Rata-rata % penghambatan \pm SD	Rata-rata % parasitemia \pm SD	Rata-rata % penghambatan \pm SD
Kontrol (-)	14,63	0	13,39	0
0,5	13,50 \pm 1,03	7,70 \pm 6,86	11,98 \pm 1,02	10,54 \pm 4,45
2,5	13,34 \pm 0,53	8,85 \pm 3,59	12,05 \pm 0,68	9,98 \pm 5,07
5,0	12,47 \pm 1,86	14,78 \pm 12,69	10,74 \pm 1,29	19,77 \pm 9,64
12,5	6,07 \pm 1,38	58,49 \pm 9,48	2,40 \pm 0,40	82,08 \pm 3,03
25	2,19 \pm 1,11	85,00 \pm 7,54	1,85 \pm 0,45	86,20 \pm 3,36
50	1,53 \pm 0,05	89,56 \pm 0,32	1,94 \pm 0,12	85,51 \pm 0,89
100	1,48 \pm 0,49	89,85 \pm 3,35	1,41 \pm 0,21	89,49 \pm 1,54

Pada penelitian sebelumnya yang dilakukan oleh Goffin *et al.*, (2002) didapatkan bahwa pada *P. falciparum* strain FCA ekstrak metanol tanaman ini memiliki aktivitas antiplasmodium dengan IC_{50} sebesar 2,16 $\mu\text{g/ml}$ dan pada ekstrak eter kembang bulan mempunyai IC_{50} sebesar 0,75 $\mu\text{g/ml}$ pada dan 0,83 $\mu\text{g/ml}$ pada strain FCB₁. Hal serupa juga dilakukan oleh Obeleague dan Wright (2005), didapatkan bahwa pemberian ekstrak metanol daun kembang bulan pada *P. falciparum* strain 3D7 memiliki aktivitas antiplasmodium dengan IC_{50} sebesar 23,6 $\mu\text{g/ml}$. Nampak jelas perbedaan antara ketiga penelitian tersebut terhadap besarnya nilai IC_{50} yang didapat. Hal ini disebabkan perbedaan strain *P. falciparum* yang dipakai oleh masing-masing peneliti, dan tidak hanya itu saja, bagian tanaman yang di ambil untuk di uji juga berbeda. Pada Goffin *et al.*, (2002) mengambil bagian tanaman yang tumbuh di atas tanah sebagai sampel uji, sedangkan penelitian dan Obeleague (2005) dan Afyah (2007) mengambil bagian daun saja sebagai sampel pengujian.

Goffin *et al.*, (2002) juga mendapatkan bahwa senyawa aktif yang

bertanggung jawab terhadap aktivitas antiplasmodium dalam ekstrak eter tanaman ini adalah seskuiterpen lakton tagitinin C, tetapi Goffin juga menyebutkan bahwa komponen-komponen minor lainnya kemungkinan memiliki aktivitas antiplasmodium. Untuk mengetahui lebih jelas jenis senyawa yang paling berefek sebagai antiplasmodium diperlukan penelitian lebih lanjut sehingga dapat lebih meningkatkan efektivitas ekstrak daun kembang bulan sebagai antiplasmodium.

Uji *in vivo* Ekstrak Kembang Bulan

Kembang bulan (*Tithonia diversifolia* (Hemley) A. Gray) termasuk ke dalam keluarga *Asteraceae* dan memiliki aktivitas antimalaria, anti-inflamasi dan analgetik. Hasil penelitian sebelumnya menunjukkan bahwa ekstrak metanol daun Kembang Bulan memiliki aktivitas antiplasmodium pada *Plasmodium falciparum* strain FCR-3 secara *in vitro* dengan IC_{50} sebesar 8,12 \pm 0,53 $\mu\text{g/ml}$ dan 10,64 \pm 2,55 $\mu\text{g/ml}$ (Afyah, 2007). Oleh sebab itu perlu ditindak lanjuti dengan uji antiplasmodium secara *in vivo*.

Pada penelitian Budiarti (2011) secara *in vivo*, ekstrak etanol daun ini telah terbukti aktif menghambat pertumbuhan *P. berghei* pada dosis 40; 80; 160, dan 320 mg/kgBB dengan nilai ED₅₀ 114 mg/kgBB dan ED₉₀ 475 mg/kgBB. Dengan demikian dapat dikatakan bahwa ekstrak daun kembang bulan dapat menghambat pertumbuhan *P. Berghei* dan hambatan terhadap pertumbuhan *P. berghei* semakin besar dengan peningkatan dosis ekstrak. Persen penghambatan terhadap *P. berghei* paling besar dimiliki oleh hewan coba pada kelompok perlakuan dosis 320 mg/kgBB kemudian menurun pada kelompok hewan coba yang diberi perlakuan dosis 160 mg/kgBB, 80 mg/kgBB, dan 40 mg/kgBB (Budiarti, 2011). Suatu bahan uji dapat

dikatakan aktif terhadap *P. berghei* jika dapat menghambat pertumbuhan parasit lebih dari 30% (dibandingkan dengan kontrol negatif) (Carvalho *et al.*, 1991). Pada penelitian ini menunjukkan dosis ekstrak etanol daun kembang bulan yang dicobakan pada hewan coba yaitu 80 mg/kgBB, 160 mg/kgBB, 320 mg/kgBB mempunyai nilai penghambatan lebih dari 30%, sedangkan pada dosis 40 mg/kgBB kurang dari 30% (sebesar 16,25%). Hal ini berarti ekstrak etanol daun kembang bulan dengan dosis 80 mg/kgBB, 160 mg/kgBB, dan 320 mg/kgBB aktif terhadap *P. berghei* pada hewan coba sehingga berpotensi sebagai obat antimalaria (Utami, dkk., 2011).

Tabel 2. Persentase hambatan ekstrak etanol daun kembang bulan dosis 40, 80, 160, dan 320 mg/ kgBB terhadap pertumbuhan *P. berghei* pada mencit.

Dosis (mg/kg BB)	% Penghambatan
40	16,25
80	35,83
160	66,66
320	80,42

Hasil analisis probit menunjukkan bahwa ekstrak etanol daun Kembang Bulan memiliki nilai ED₅₀ sebesar 114 mg/kgBB, sedangkan ED₉₀ sebesar 475 mg/kgBB. Menurut Munoz *et al.*, (2000) aktivitas antiplasmodium ekstrak secara *in vivo* dapat dikategorikan menjadi moderat (ED₅₀<500 mg/kgBB), baik (ED₅₀<250 mg/kgBB), dan sangat baik (ED₅₀< 100 mg/kgBB). Berdasarkan kategori tersebut maka ekstrak etanol daun Kembang Bulan memiliki aktivitas anti plasmodium dengan kategori baik.

Fraksinasi Ekstrak Daun Kembang Bulan Dengan Kromatografi Kolom Cepat

Pada penelitian Utami, dkk., (2011) didapatkan hasil skrining yang telah

dilakukan terhadap 4 fraksi hasil pemisahan ekstrak daun kembang bulan yang memberikan hasil positif terhadap adanya senyawa terpenoid pada fraksi 2 dan 3 serta senyawa flavonoid pada fraksi 4. Pada penelitian sebelumnya yang dilakukan oleh Goffin *et al.*, (2002) menguraikan bahwa dari fraksi eter tumbuhan kembang bulan mengandung seskuiterpen lakton tagitinin C yang merupakan komponen aktif dalam melawan *plasmodium*. Diduga salah satu senyawa terpenoid yang sudah diidentifikasi dengan metode KLT pada ekstrak daun kembang bulan ini merupakan golongan seskuiterpen lakton yang aktif dalam melawan *plasmodium*. Tidak menutup kemungkinan senyawa

flavonoid pada ekstrak tersebut juga ikut berperan dalam melawan *Plasmodium* mengingat beberapa tumbuhan, seperti *Artemisia indica*, *Siparuna andina*, *Vriesea sanguinolenta*, dan *Abrus precatorius*, mengandung flavonoid yang aktif sebagai antimalaria (Kaur *et al.*, 2009).

Uji aktivitas antimalaria terhadap hasil fraksinasi menunjukkan fraksi yang memiliki aktivitas antimalaria paling tinggi adalah fraksi 2. Perbedaan nilai persentase penghambatan yang dihasilkan oleh fraksi 2 dengan keempat fraksi lainnya cukup signifikan. Demikian pula terjadi perbedaan nilai persentase penghambatan antara fraksi 2 dan fraksi 3 yang sama-sama diduga mengandung senyawa terpenoid. Walaupun kandungan aktif antimalaria dari daun kembang bulan (tagitinin C) memiliki kesamaan golongan senyawa sesquiterpen lakton dengan artemisinin, namun mekanisme kerjanya diduga berbeda (Utami, dkk., 2011). Hommel (2008) menyebutkan bahwa ternyata mekanisme kerja antimalaria artemisinin disebabkan akibat adanya jembatan endoperoksida, sedangkan aktivitas yang spesifik dari gugus fungsional sesquiterpen laktonnya belum diketahui secara pasti. Jembatan endoperoksida artemisinin berperan penting dalam mekanisme antimalaria, salah satunya melalui proses aktivasi. Jembatan endoperoksida akan terurai menjadi radikal bebas dan radikal elektrofilik lainnya dengan melibatkan besi. Radikal bebas akan merusak enzim yang merubah hemoglobin menjadi hemozoin sehingga akan terjadi penumpukan radikal bebas dalam sel parasit dan merusak sel parasit.

Identifikasi Senyawa Flavonoid dari Daun Kembang Bulan

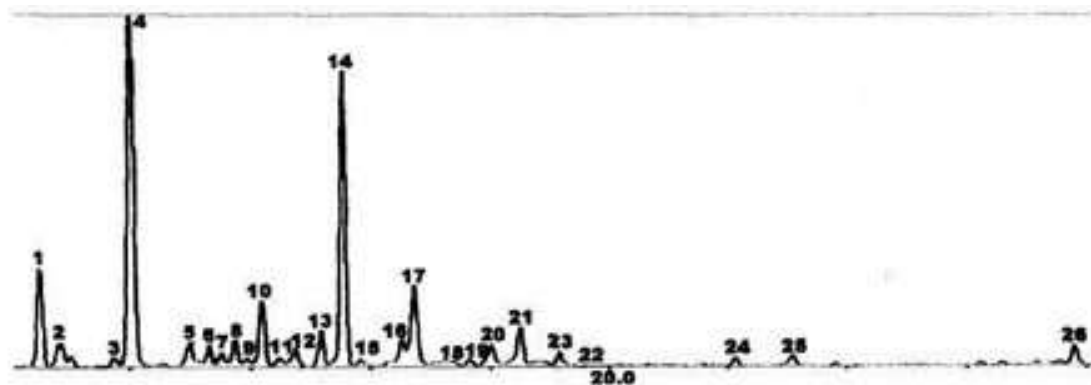
Flavonoid termasuk dalam golongan senyawa fenol yang memiliki banyak gugus –OH dengan adanya perbedaan keelektronegatifan yang tinggi, sehingga sifatnya polar. Golongan senyawa ini mudah terekstrak dalam pelarut aquabides yang memiliki sifat polar karena adanya gugus hidroksil, sehingga dapat terbentuk ikatan hidrogen (Amanatie, dkk., 2015). Pada penelitian yang dilakukan Zirconia, dkk., (2015) didapatkan struktur senyawa kimia flavonoid hasil isolasi dari fraksi etil asetat daun kembang bulan. Hasil identifikasi dengan FTIR menunjukkan serapan-serapan yang spesifik dari senyawa flavonoid seperti rentangan asimetri OH pada bilangan gelombang $3443,9\text{ cm}^{-1}$, rentangan cincin aromatik pada $11367,9\text{ cm}^{-1}$, pita serapan kuat karbonil pada angka $1648,3\text{ cm}^{-1}$ dan golongan eter yang diperkuat oleh puncak serapan $1060,3\text{ cm}^{-1}$ sehingga senyawa flavonoid yang diduga adalah 5,7,8,3',4'-pentahidroksiflavonol atau 5,6,7,3',4'-pentahidroksiflavonol. Hasil penilitan ini sesuai dengan hasil penelitian yang dilakukan sebelumnya oleh Utami (2011), Setiyanggono (2014) dan Amanatie (2015) yang menyatakan bahwa di dalam daun kembang bulan terkandung senyawa flavonoid.

Identifikasi Senyawa Terpenoid dari Daun Kembang Bulan

Identifikasi senyawa minyak atsiri yang terkandung didalam daun kembang bulan yang dilakukan oleh Wanzala, dkk., (2016), didapatkan 50 senyawa minyak atsiri dengan perbandingan 54% monoterpen dan 46% sesquiterpen. Hasil penelitan ini sesuai dengan hasil penelitian yang dilakukan sebelumnya oleh

Soetjipto, dkk., (2008), menyatakan bahwa analisa minyak atsiri daun kembang bulan dengan KG-SM menunjukkan adanya 26

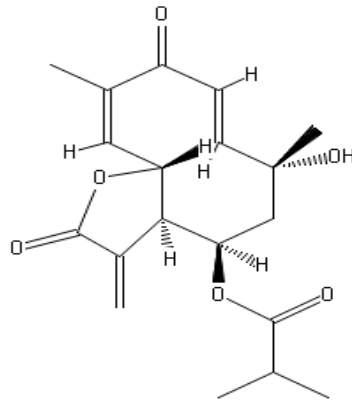
puncak yang muncul pada kromatogram menunjukkan adanya 11 komponen dengan kadar lebih besar dari 2%.



Gambar 2. Kromatogram minyak atsiri daun kembang bulan.

Jika ditinjau dari rumus molekulnya, 10 komponen yang ada termasuk dalam golongan sesquiterpenoid, yaitu kariofilen (nomor puncak 4) sebesar 27,76%, nerolidol (nomor puncak 14) sebesar 21,81%, kariofilen oksida (nomor puncak 17) sebesar 7,06%, kopaen (nomor puncak 1) sebesar 6,41%, bisiklogermakren (nomor puncak 10) sebesar 4,90%, juniper kamfor (nomor puncak 21) sebesar 3,30%, aromadendren (nomor puncak 20) sebesar 2,36%, a-humulen (nomor puncak 5) sebesar 2,34%, spatulenol (nomor puncak 16) sebesar 2,27% dan P-maalien (nomor puncak 2) sebesar 2,25%. Sedangkan satu komponen yang lain tidak termasuk dalam golongan sesquiterpenoid, yaitu senyawa androstan-3-ol (nomor puncak 13) sebesar 2,46% di mana senyawa ini termasuk dalam golongan diterpenoid. Selain ke 26 puncak di atas (97,51 % yang berhasil teridentifikasi) masih terdapat sekitar 2,49 % komponen yang tidak terdeteksi (Soetjipto, dkk., 2008).

Selain itu pada penelitian sebelumnya yang dilakukan oleh Gu JQ *et al.*, (2002) didapatkan tiga sesquiterpenoid dari isolat ekstrak daun kembang bulan, yaitu 2- α -hydroxytirodindin, tithofolinolide, dan 3- α -acetoxydiversifolol, serta delapan lakton sesquiterpen, yaitu 3- β -acetoxy-8- β -isobutyryloxyreynosin, tagitinin C, 1- β -2- α -epoxytagitinin C, 4- α -10- α -dihydroxy-3-okso-8- β -isobutyryloxyguaia-11-en-12,6- α -olide, 3- α -acetoxy-4- α -hidroksi-11-eudesmen-12-OKI asam metil ester, 17,20- dihydroxygeranylnerol, tagitinin A, dan tirodindin. Aktivitas antiplasmodial utama tanaman daun kembang bulan adalah adanya senyawa sesquiterpen lakton, tagitinin C, yang mudah terdeteksi di bawah UV (pada 254 nm). Penelitian yang dilakukan oleh Goffin *et al.*, (2003), didapatkan senyawa tagitinin C dari ekstrak dietil eter daun kembang bulan dengan menggunakan *High Performance Liquid Chromatography* (HPLC).



Gambar 3. Struktur kimia tagitini C.

Toksitas Akut Ekstrak Daun Kembang Bulan

Pada penelitian yang dilakukan Utami, dkk., (2011), uji toksitas dilakukan pada 4 kelompok, yaitu kelompok kontrol (PO) yang diberikan larutan CMC Na 1% setiap hari, kelompok I yang diberikan larutan uji dosis 79,8 mg/kgBB (1x dosis), kelompok II diberikan larutan uji 798 mg/kgBB (10x dosis), dan kelompok III diberikan larutan uji 1596 mg/kgBB (20x dosis). Hasil pengamatan selama empat belas hari perlakuan tidak menunjukkan adanya

hewan coba yang mati baik pada kelompok kontrol maupun kelompok perlakuan. Hal ini menunjukkan bahwa pemberian dosis tunggal secara oral ekstrak daun Kembang Bulan sampai dengan dosis maksimum yang masih dapat diberikan yaitu 1596mg/kgBB atau 20 kali dosis lazim, tidak menimbulkan kematian pada hewan coba. Hasil profil darah dan kimia klinik tikus putih (*Rattus novergicus*) setelah dipapar ekstrak daun kembang bulan selama 14 hari berturut-turut adalah sebagai berikut (Utami, dkk., 2011) :

Tabel 3. Hasil pemeriksaan darah rutin dan kimia darah tikus uji toksitas.

Sampel	Sebelum	Setelah	Sig (2 Tailed)
	Rata-rata	Rata-rata	
BUN	83,16 mg/dl ± 18,40	113,50 mg/dl ± 18,74	0,04
Kreatinin	0,65 mg/dl ± 0,17	0,67 mg/dl ± 0,09	0,789
Asam urat	3,20 mg/dl ± 1,55	1,00 mg/dl ± 0,00	0,295
Al. Fosfat	530,60 IU/L ± 146,16	304,80 IU/L ± 88,58	0,68
Protein	7,35 g/dl ± 0,68	7,97 g/dl ± 0,56	0,271
SGPT	70,50 U/L ± 25,68	95,00 U/L ± 61,13	0,464
SGOT	195,33 U/L ± 57,07	120,00 U/L ± 119,71	0,187
Hemoglobin	12,40 g/dl ± 1,76	14,00 g/dl ± 0,45	0,22
Leukosit	8666,66 ± 2122,10	6533,33 ± 1665,33	0,301
Eritrosit	$2,9333.10^6 \pm 2,51661.10^5$	$4,6333.10^6 \pm 1,52753.10^5$	0,014

Hasil analisa pemeriksaan kimia darah tikus putih (*Rattus novergicus*) yang dilakukan di awal dan di akhir penelitian menunjukkan tidak ada perbedaan

bermakna pada beberapa parameter seperti kreatinin, asam urat, protein total, alkali-phosphatase, SGOT, SGPT. Demikian juga dengan pemeriksaan darah lengkap. Hanya

pada parameter ureum darah (BUN) dan jumlah eritrosit yang secara statistik menunjukkan perbedaan bermakna. Selain pemeriksaan darah rutin pada tikus, penelitian Utami dkk, (2011) juga melakukan uji hispatologi hepar dan uji hispatologi ginjal tikus dengan berbagai kelompok. Hasil pemeriksaan histopatologis hepar rata-rata tidak menunjukkan adanya perubahan struktur, tidak ditemukan adanya degenerasi parenkimatos, degenerasi hidropik ataupun sel nekrosis. Tetapi pada kelompok kontrol, ada 1 ekor tikus yang heparnya mengalami reaksi radang, tampak kumpulan sel-sel fagosit berupa monosit dan polimorfonuklear.

Sementara hasil pemeriksaan histopatologis ginjal, juga tidak menunjukkan adanya perubahan struktur dari tubulus renalis dan glomerulus. Sementara ada 1 ekor tikus kelompok III yang memperlihatkan adanya peradangan/infiltrasi sel-sel limfosit secara fokal (fokal nephritis). Penelitian Utami, dkk., (2011) juga melakukan pengamatan berat badan terhadap tikus jantan dan tikus betina. Pengukuran berat badan tikus dilakukan setiap pagi dan ditimbang oleh orang yang sama selama 14 hari berturut-turut. Tidak ada kelompok tikus yang menunjukkan perubahan berat badan secara signifikan, rata-rata terjadi kenaikan berat badan yang konstan secara perlahan-lahan.

SIMPULAN

Ekstrak daun kembang bulan (*Tithonia diversifolia* (Hemsley) A. Gray) terbukti memiliki aktivitas sebagai antimalaria, baik sebagai terapi profilaksis maupun terapi setelah terjadinya infeksi malaria. Kandungan zat aktif yang terkandung di dalam daun kembang bulan

memiliki aktivitas sebagai antimalaria yaitu tagitinin C yang merupakan senyawa golongan seskuiterpen lakton yang memiliki kesamaan dengan artemisinin, namun mekanisme kerjanya diduga berbeda. Ekstrak daun kembang bulan memiliki mekanisme antimalaria yang berhubungan dengan aktivitas penghambatan polimerasi heme secara *in vitro*. Ketika parasit dalam fase eritrositik, parasit akan memecah hemoglobin menjadi heme dan globin. Globin akan digunakan oleh parasit untuk sintesis protein sedangkan heme bersifat toksik bagi parasit sehingga parasit akan mengubah heme (polimerasi heme) menjadi hemozoin agar tidak toksik bagi parasit. Ekstrak daun kembang bulan akan menghambat polimerasi heme sehingga heme yang toksik akan mengganggu enzim protease parasit dan merusak membran selnya.

Pada hasil uji toksisitas akut ekstrak daun kembang bulan, tidak ada perbedaan yang signifikan pada parameter enzimatik antara sebelum dengan setelah pemberian pemberian ekstrak, demikian pula dengan hasil histopatologi organ-organ hewan coba. Tidak ada perubahan struktur jaringan dalam organ hepar dan ginjal. Hal yang serupa juga dijumpai pada pengujian berat badan tikus jantan dan tikus betina, tidak ada kelompok tikus yang menunjukkan perubahan berat badan secara signifikan, rata-rata terjadi kenaikan berat badan yang konstan secara perlahan-lahan. Diharapkan pemberian ekstrak daun kembang bulan dapat dijadikan sebagai alternatif pengobatan pada pasien malaria.

UCAPAN TERIMA KASIH

Penulis menyampaikan terima kasih kepada bapak Prof. Dr. Anas Subarnas, M.Sc., Apt selaku dosen pembimbing atas kritik, saran, dan kesediaannya dalam

menelaah artikel ini, sehingga artikel ini dapat terselesaikan dengan baik.

DAFTAR PUSTAKA

- Afiyah, R. 2007. Aktivitas antiplasmodium fraksi larut eter ekstrak metanol daun kembang bulan (*Tithonia diversifolia* (Hemsley) A.Gray) pada Plasmodium falciparum secara in vitro. Yogyakarta: *Tesis Penelitian Prodi Kedokteran Dasar dan Biomedis*, Universitas Gajah Mada.
- Amanatie., Eddy, S. 2015. Structure Elucidation of the Leaf of *Tithonia diversifolia* (Hemsl) A. Gray. *Jurnal Sains dan Matematika*, Vol. 23(4): 101-106.
- Arsin, A. 2012. *Malaria di Indonesia Tinjauan Aspek Epidemiologi*. Makasar: Masagena Press.
- Aty, W., Noer Choliz, Z. 2011. Syafruddin. Antimalarial Activity and Mechanism of Action of Flavonoid Compounds Isolated from *Artocarpus Champeden* Spreng Stembark. *Jurnal Bina Praja*, Vol. 13(2): 67-77.
- Budiarti, C. 2011. Uji Aktivitas Antimalaria Ekstrak Etanol Daun Kembang Bulan (*Tithonia diversifolia*) secara In Vivo. *Skripsi*. Fakultas Kedokteran, Universitas Jember.
- Carvalho, L.H., Brandao, M.G. L., Santos, F.D., Lopez, J.L., Krettli, A.U. 1991. Chemical and Biological Evaluation of Crude Extracts Against Plasmodium berghei. *Revista de Biologica Tropica*, 44(2A): 362-367.
- Cecilia, S., Josef, S.B., Victor, D. 2015. Gambaran Pengetahuan Masyarakat Tentang Penyakit Malaria Di Kecamatan Silian Raya Kabupaten Minahasa Tenggara. *Jurnal e-Biomedik* (eBm), Vol. 3(1).
- Departemen Kesehatan RI. 2007. *Pedoman Penatalaksanaan Kasus Malaria di Indonesia*. Jakarta: Direktorat Jendral Pengendalian Penyakit dan Penyehatan lingkungan.
- Goffin, E., Ziemons, E., de Mol, P., de Madureira Mdo, C., Martins, A.P., da Cunha, A.P., Phillippe, G., Tits, M., Angenot, L., and Frederich, M. 2002. In Vitro Antiplasmodial Activity of *Tithonia diversifolia* and Identification of Its Main Active Constituent: Taginin C. *Planta Med*, 68(6): 543-5.
- Goffin, E., Cunha, A., Ziemons, E., Tits, M., Angenot, L., and Frederich, M. 2003. Quantification of Taginin C in *Tithonia diversifolia* by Reversed-phase Highperformance Liquid Chromatography. *Phytochem. Anal*, 14: 378–380.
- Gu, J.Q., Gills, J.J., Park, E.J., Mata, G.E., Hawthorne, M.E., Axelrod, F., Chavez, P.I. 2002. Sesquiterpenoids From *Tithonia diversifolia* With Potential Cancer Chemopreventive Activity. *Journal. Nat. Prod*, 65(4): 532-6.
- Hermanto, F., Febriani, Y., Aisyah, L., Saputra, T., Hakim, A., Ningsih, A., Herlina, T., Julaeha, E., Zainuddin, A., Supratman, U. 2014. Uji Aktivitas Antimalaria Ekstrak Etanol Daun Cocor Bebek (*Kalanchoe blossfeldiana* Poelln.) Pada *Plasmodium falciparum* 3D7. *Kartika Jurnal Ilmiah Farmasi*, Vol. 2(2): 54-58.
- Hommel, M. 2008. Future of Artemisinins: Natural, Synthetic or Recombinant. *Journal of Biology*, Vol. 7(38).
- Irawa, A., Pujiyanti, A. 2012. Pengetahuan, Sikap, dan Perilaku

- Masyarakat di Daerah Kejadian Luar Biasa Malaria Desa Wagirpandan, Kecamatan Rowokele, Kabupaten Kebumen. *Jurnal Vektor dan Reservoir Penyakit*, Vol. 4(2): 65-74.
- Isa, M. 2014. Identifikasi Kandungan Senyawa Kimia Pada *Wedelia biflora* dan Uji Bioaktivitasnya Sebagai Antiplasmodium berghei. *Jurnal Medika Veterinaria*, Vol. 8(1).
- Kaur, K., Jain, M., Kaur, T., Jain, R. 2009. Antimalarial From Nature. *Article of Bioorganic & Medical Chemistry*. Department of Medicinal Chemistry. National Institute of Pharmaceutical Education and Research, Sector 67, S.A.S.Nagar, Punjab 160062, India.
- Munoz, V., Souvain, M., Bourdy, G. 2000. The Search for Natural Bioactive Compounds Through a Multidisciplinary Approach in Bolivia: Part I I. Antimalarial activity of some plants used by Mosestena Indians. *Journal Ethnopharmacol*: 139-55.
- Mustofa. 2009. *Obat Antimalaria Baru: Antara Harapan dan Kenyataan*. Yogyakarta: Fakultas Kedokteran, Universitas Gadjah Mada. Halaman 9.
- Muti'ah, R. 2010. Combination of Anamirta cocculus Stem Extract and Artemisin as an Antimalaria Agent against Plasmodium berghei. *Jurnal Kedokteran Brawijaya*, Vol. 26(1).
- Novia, A.R., Heedy, M.T., Weny, I.W. 2013. Studi Penggunaan Antimalaria Pada Penderita Malaria Di Instalasi Rawat Inap BLU RSUP Prof. Dr. R. D. Kandou Manado Periode Januari-Mei 2013. *Jurnal Ilmiah Farmasi-UNSRAT*, Vol. 2(3).
- Obeleague, C.S., and Wright, C.W. 2005. *Nigerian Plants Used in The Treatment of Malaria*. *JPP*. 57 (Suplement): 70-71.
- Oyewole, L.O., Ibadapo, C.A., Moronkola, D.O., Oduola, A.O., Adeoye, G.O., Anyasor, G.N., Obansa, J.A. 2008. Anti-malarial and repellent activities of *Tithonia diversifolia* (Hemsl.) leaf extracts. *Journal of Medicinal Plants Research*, Vol. 2(8): 171-17.
- Pratiwi, M.S. 2010. *Ramuan Herbal Warisan Leluhur*. Penerbit Tugu Publisher: Yogyakarta.
- Purwadianto, A. 2011. *Laporan Nasional Riset Kesehatan Dasar Tahun 2010*. Laporan Penelitian, Badan Litbang Kesehatan. Jakarta: Kementerian Kesehatan. 77-80.
- Setiyanggono, N., Nuri., Puspitasari, E. 2014. Uji Aktivitas Antimalaria Ekstrak Kering Daun *Tithonia diversifolia* pada Mencit yang Diinfeksi *Plasmodium berghei*. *e-Jurnal Pustaka Kesehatan*, Vol. 2(1).
- Soetjipto, H., Dewi, L., Prayitno, S. 2008. Isolasi dan Identifikasi Senyawa Antibakteri Minyak Atsiri Daun Kembang Bulan *Tithonia diversifolia* (Hemsley) A. Gray. *Jurnal Ilmiah Nasional Berita Biologi*, Vol. 9(2).
- Syarif, R.A. 2007. Aktivitas Antiplasmodium Fraksi Lanlt Eter Ekstrak Metanol Daun Kembang Bulan (*Tithonia diversifolia* (HemsLey) A. Gray) Pada *Plasmodium falciparum* Secara In Vitro. *Tesis Penelitian Prodi Ilmu Kedokteran Dasar dan Biomedis Minat Utama Farmakologi*. Yogyakarta: Universitas Gadjah Mada.
- Titanji, P.K., Zofou, D., Ngemenya, M.N. 2008. The Antimalarial Potential of Medicinal Plants Used for The

Treatment of Malaria in Cameroonian Folk Medicine. *African Journal of Traditional, Complimentary and Alternative Medicine*, Vol. 5(3): 302-301.

Utami, W., Nuri., dan Yunit., A. 2011. Pengembangan Obat Herbal Terstandar untuk Terapi Malaria Dari Ekstrak Daun Kembang Bulan (*Tithonia diversifolia*). Jember: *Laporan Akhir Penelitian*. Fakultas Kedokteran, Universitas Jember.

Utami, W., Nuri., dan Yunita, A. 2012. Pengaruh Pemberian Ekstrak *Tithonia diversifolia* (Hemsley) A. Gray) Sebagai Antimalaria Pada Mencit Galur Balb/C Sebelum Dan Sesudah Diinfeksi Plasmodium berghei. *Jurnal Medika Planta*, Vol. 1(5).

Wanzala, W., Osundwa, E.M., Alwala, O.J., Gakuubi, M.M. 2016. Chemical Composition of Essential Oil of *Tithonia diversifolia* (Hemsl.) A. Gray from The Southern Slopes of Mount Elgon in Western Kenya. *Indian Journal Of Ethnopharmacology*, 2(2): 72-83.

World Health Organisation. 2010. *The World Malaria Report*; World Health Organisation: Geneva, Switzerland.

World Health Organisation. 2012. *The World Malaria Report*; World Health Organisation: Geneva, Switzerland.

Zirconia, A., Kurniasih, N., Amalia, V. 2015. Identifikasi Senyawa Flavonoid Dari Daun Kembang Bulan (*Tithonia diversifolia*) Dengan Metode Pereaksi Geser. *Jurnal al Kimiya*, Vol. 2(1).