

Mekanisme kerja andrografolida dari sambiloto (*andrographis paniculata*, nees) sebagai senyawa antimalaria: kajian terhadap status oksidatif plasmodium berghei anka = The mechanism of action of andrographolide a compound of sambiloto *andrographis paniculata* nees as an antimalarial drug study on oxidative stress of plasmodium berghei anka

Risdawati, author

Deskripsi Lengkap: <https://lib.ui.ac.id/detail?id=20390545&lokasi=lokal>

Abstrak

Munculnya resistansi parasit yang cepat terhadap obat antimalaria yang tersedia saat ini telah menarik perhatian dalam penemuan obat. Andrografolida (ANDRO), suatu senyawa yang diisolasi dari tanaman obat *Andrographis paniculata* Nees, memperlihatkan sifat antimalaria secara *in vitro* dan *in vivo*, tetapi mekanisme kerjanya yang tepat belum dipahami. Penelitian ini bertujuan untuk menjelaskan mekanisme yang mendasari sifat antimalaria dari ANDRO terhadap parasit malaria hewan pengerat, *Plasmodium berghei*. Parasit diinjeksikan pada mencit BALB/c dan kemudian diberi perlakuan dengan ANDRO dan butionin sulfoksimin (BSO) sebagai kontrol pada konsentrasi berbeda secara *ex vivo*. Selanjutnya dilakukan pengukuran beberapa parameter status oksidatif, seperti konsentrasi GSH, rasio GSH/GSSG, rasio NADPH/NADP⁺, aktivitas spesifik dan ekspresi mRNA tioredoksin reduktase (TrxR), kadar malondialdehid (MDA) dan pertumbuhan parasit *ex vivo*. Pengaruh ANDRO terhadap detoksifikasi hem juga diukur secara *in vitro* (cell-parasite free).

Hasil menunjukkan bahwa ANDRO mendepleksi GSH tetapi meningkatkan rasio GSH/GSSG. Rasio NADPH/NADP⁺ dan aktivitas spesifik TrxR mengalami penurunan pada semua konsentrasi yang diuji tetapi ekspresi mRNA TrxR sedikit meningkat pada konsentrasi yang lebih rendah dan meningkat bermakna pada 60 M. ANDRO memperlihatkan efek yang berbeda terhadap pertahanan antioksidan parasit dibandingkan BSO dan peningkatan stres oksidatif tidak menyebabkan peningkatan kadar MDA.

Andrografolida juga menghambat pertumbuhan parasit *ex vivo* dan mengganggu polimerisasi hem dengan IC₅₀ 367±171 M serta menghambat degradasi hem bergantung GSH, hambatan maksimal dihasilkan pada konsentrasi 15 g/mL. Kesimpulan, ANDRO menghasilkan aktivitas antimalaria dengan mengganggu sistem pertahanan antioksidan parasit yang dibuktikan dengan penurunan konsentrasi GSH dan aktivitas enzim TrxR. ANDRO memiliki potensi untuk dikembangkan menjadi antimalaria baru baik sebagai obat tunggal atau dalam kombinasi dengan obat antimalaria lainnya.

.....

The rapid emergence of parasite resistance to currently available antimalarial drugs has re-newed interest on drug discovery. Andrographolides, a compound isolated from the medicinal plant, *Andrographis paniculata*, Nees, exhibited antimalarial properties *in vitro* and *in vivo* but its precise mechanism of action remains elusive. The present study aims to elucidate the mechanism (s) underlying the antimalarial property of the andrographolides in the rodent malarial parasite, *Plasmodium berghei*. The parasite was initially propagated in BALB/c mice and subsequently be propagated *ex vivo* in the presence of different concentrations of andrographolide and buthionin sulphoximine (BSO) as control. Several parameters of the oxidative status, such as GSH concentration, GSH/GSSG ratio, NADPH/NADP⁺ ratio, specific activity and

mRNA expression of thioredoxin reductase (TrxR), malondialdehyde (MDA) level and the parasite growth *ex vivo* were measured. Effect of the andrographolide on heme polymerization and GSH-dependent heme degradation were also tested using cell-free assay system.

The results indicated that the andrographolide depleted the GSH but increased the GSH/GSSG ratio. The NADPH/NADP⁺ ratio and the specific activity of the TrxR were decreased at all tested concentrations but expression of TrxR mRNA slightly increased at lower concentrations and increased significantly at 60 M. Andrographolide exerted a different effect on the antioxidant defense of the parasite than that BSO and increase in oxidative stress did not result in the increase of the MDA level. Andrographolide also inhibited the parasite growth *ex vivo* and interfered with the heme polymerization with IC₅₀ of 367±171 M and GSH-dependent heme degradation with maximum concentration of 15 g/mL. In conclusion, andrographolide exerted its antimalarial properties through interference with the parasite oxidant defense system as evidenced by GSH depletion and decrease thioredoxin reductase enzyme activity. Andrographolide is potentially developed into a novel antimalaria either as a single prescription or in combination with other antimalarial drug.