



Metabolit Sekunder dari *Muntingia calabura* dan Bioaktivitasnya

Devi Anggraini Putri dan Sri Fatmawati*

Laboratorium Kimia Bahan Alam dan Sintesis, Departemen Kimia, Institut Teknologi Sepuluh Nopember, Kampus ITS Sukolilo, Surabaya, 61111 telp. (031) 5943353

* Corresponding author

E-mail: fatma@chem.its.ac.id

DOI: 10.20961/alchemy.15.1.23362.57-78

Received 04 September 2018, Accepted 19 November 2018, Published 01 March 2019

ABSTRAK

Muntingia calabura (*Muntingiaceae*) merupakan *Jamaican cherry* yang dikenal di Indonesia sebagai Kersen atau Talok. Metabolit sekunder sebagai konstituen kimia telah diisolasi dari daun, batang dan akar *M. calabura*. Flavonoid merupakan konstituen utama penyusun metabolit sekunder dari tanaman ini. Kelompok flavonoid telah dilaporkan memiliki efek farmakologi yang baik. Beberapa literatur melaporkan bioaktivitas *M. calabura* sebagai antioksidan, antidiabetes, antimikroba, antikanker, anti-inflamasi dan lain-lain. Review ini bertujuan memberikan fakta ilmiah terkait sinergitas metabolit sekunder dan bioaktivitas *M. calabura* yang diperlukan untuk penelitian kimia bahan alam lebih lanjut.

Kata kunci: bioaktivitas, flavonoid, metabolit sekunder, *Muntingia calabura*

ABSTRACT

The secondary metabolites of *Muntingia calabura* and its bioactivity. *Muntingia calabura* (*Muntingiaceae*) was recognized as *Jamaican cherry* called as *Kersen* or *Talok* in Indonesia. The chemical constituents have been isolated from leave, stem and root of *M. calabura*. The main chemical constituent of the secondary metabolite is flavonoid. The flavonoid group has been reported as a good source in pharmacological aspect. Most of literatures reported that *M. calabura* has a good bioactivity as an antioxidant, antidiabetic, antimicrobial, anticancer, anti-inflammatory and others. This review aims to provide the scientific evidences related to the synergism of secondary metabolites and the bioactivities of *M. calabura* for further research on natural products.

Keywords: bioactivity, flavonoid, *Muntingia calabura*, secondary metabolite

PENDAHULUAN

Jamu atau obat tradisional telah dikonsumsi oleh sejumlah besar penduduk di dunia sebagai obat alternatif selama ratusan tahun. Selain itu, jamu juga digunakan sebagai suplemen kesehatan utama oleh sekitar 80% penduduk di negara berkembang di seluruh dunia. Sekitar 85% bahan dari obat tradisional melibatkan ekstrak tanaman. Bahkan,

sejumlah obat-obatan modern atau sintetis dibuat dari hasil isolasi tanaman yang didasarkan pada obat-obat tradisional. Salah satu tanaman yang telah digunakan sebagai obat tradisional adalah *Muntingia calabura*. *M. calabura* dikenal di seluruh dunia sebagai *Jamaican cherry* dan di Indonesia, khususnya oleh penduduk Indonesia, *M. calabura* dikenal sebagai *kersen* atau *talok* (Mahmood *et al.*, 2014). *M. calabura* berasal dari bagian selatan Mexico, daerah tropis selatan Amerika, Antilles, Trinidad dan St. Vincent. *M. calabura* secara luas dipelihara di daerah tropis seperti India dan Asia selatan yaitu Indonesia, Malaysia, Filipina dan Taiwan. Di Indonesia, *M. calabura* biasanya dikenal sebagai tanaman liar. Masyarakat di Indonesia biasanya mengonsumsi buah *M. calabura* secara langsung karena rasanya yang manis, namun *M. calabura* belum dikenal secara luas sebagai obat tradisional. Sedangkan masyarakat Peru telah menggunakan bagian bunga dan batang dari *M. calabura* sebagai antiseptik dan mengurangi pembengkakan. Bagian daun yang telah direbus atau direndam dalam air, digunakan untuk mengurangi radang perut, pembengkakan pada kelenjar prostat, menurunkan sakit kepala dan demam. Selain itu, bagian batangnya juga dimanfaatkan untuk mengurangi pembengkakan pada luka. Di Colombia, infusi dari bunga digunakan sebagai obat penenang. Di Mexico, *M. calabura* digunakan sebagai pengobatan campak dan sakit perut. Di Filipina, bagian bunga digunakan sebagai obat sakit kepala atau demam, obat penenang, antispasmodik dan antidiareptik (Mahmood *et al.*, 2014; Sufian *et al.*, 2013)

Isolasi metabolit sekunder dari bagian akar (Kaneda *et al.*, 1991), batang (Kuo *et al.*, 2014; Chen *et al.*, 2004) dan daun (Sufian *et al.*, 2013; Yusof *et al.*, 2013; Chen *et al.*, 2007; Chen *et al.*, 2005; Su *et al.*, 2003) *M. calabura* telah dilaporkan. Sebagian besar metabolit sekunder yang dilaporkan merupakan golongan flavonoid seperti, kalkon (Kuo *et al.*, 2014; Sufian *et al.*, 2013; Yusof *et al.*, 2013; Chen *et al.*, 2007; Chen *et al.*, 2005; Su *et al.*, 2003), flavanon (Kuo *et al.*, 2014; Sufian *et al.*, 2013; Yusof *et al.*, 2013; Chen *et al.*, 2007; Chen *et al.*, 2005; Chen *et al.*, 2004; Su *et al.*, 2003), flavan (Kuo *et al.*, 2014; Chen *et al.*, 2007; Chen *et al.*, 2004; Su *et al.*, 2003; Kaneda *et al.*, 1991) dan biflavan (Kaneda *et al.*, 1991). Senyawa flavonoid telah diketahui memberikan efek farmakologi. Oleh karena itu, tanaman yang mengandung flavonoid banyak dimanfaatkan sebagai bahan obat herbal. Selain itu, beberapa penelitian telah melaporkan efek farmakologi dari *M. calabura* sebagai antioksidan (Buhian *et al.*, 2017; Balan *et al.*, 2015; Zakaria *et al.*, 2014a; Sindhe *et al.*, 2013; Gomathi *et al.*, 2013; Preethi *et al.*, 2012; Zakaria *et al.*, 2011; Siddiqua *et al.*, 2010; Preethi *et al.*, 2010); anti-inflamasi (Balan *et al.*, 2015; Zakaria *et al.*, 2014a;

Gomathi *et al.*, 2013; Preethi *et al.*, 2012; Zakaria *et al.*, 2007a); antimikroba (Buhian *et al.*, 2016; Rajesh *et al.*, 2014; Sufian *et al.*, 2013; Sibi *et al.*, 2013; Sibi *et al.*, 2012); antidiabetes (Khan *et al.*, 2015; Sindhe *et al.*, 2013; Sridhar *et al.*, 2011); antikanker (Rofiee *et al.*, 2015; Sufian *et al.*, 2013; Chen *et al.*, 2004; Chen *et al.*, 2005; Kaneda *et al.*, 1991); antinyeri (Zakaria *et al.*, 2016; Zakaria *et al.*, 2014b; Yusof *et al.*, 2013; Sani *et al.*, 2012; Zakaria *et al.*, 2007b); *antiulcer* (Balan *et al.*, 2015; Ibrahim *et al.*, 2012) dan lain-lain. Berdasarkan bioaktivitas *M. calabura* dari tinjauan tersebut, review ini bertujuan untuk memberikan fakta ilmiah terkait sinergitas senyawa metabolit sekunder dan aktivitas biologis dari *M. calabura* sebagai bahan acuan pada penelitian selanjutnya.

Taksonomi dan Botani

Berdasarkan studi literatur, *M. calabura* merupakan spesies tanaman yang termasuk ke dalam kingdom Plantae; orde Malvales; famili Muntingiaceae dan genus *Muntingia* L. Tanaman ini merupakan pohon hijau yang tingginya mencapai 3 - 12 m. Tanaman ini terdiri atas bagian akar, batang, daun, bunga dan buah yang tumbuh di sepanjang tahun. Bagian daun berbentuk lonjong-bulat, menuju puncak semakin tajam, tepinya bergigi kecil dengan panjang 4 - 15 cm dan lebar 1 - 6 cm. Bagian bunga berukuran kecil yaitu terdiri dari kelopak dengan diameter sekitar 1 cm dan jumlahnya sekitar 5 pasang. Bagian bunga terdiri dari banyak benang sari yang menyebar dan kepala sari yang berwarna kuning. Sedangkan bagian buah berbentuk bulat kecil dengan diameter sekitar 1,5 cm, berwarna hijau hingga merah pucat saat matang dan tersebar banyak pada pohon (Vijayanand and Thomas, 2016). Gambar 1 merupakan morfologi dari daun dan bunga *M. calabura*.



Gambar 1. *Muntingia calabura*

Isolasi Metabolit Sekunder

Bagian dari tanaman *M. calabura* dari beberapa negara telah dilaporkan tentang isolasi metabolit sekunder dan efek farmakologinya. Isolasi metabolit sekunder dilakukan pada bagian daun, batang dan akar *M. calabura* dengan pelarut yang berbeda. Hasil isolasi sebagian besar menunjukkan flavonoid sebagai konstituen utama. Isolasi dari ekstrak metanol daun dari *M. calabura* yang dipartisi dengan etil asetat, petroleum eter, kloroform dan butanol dihasilkan sekitar 60 senyawa yang terdiri dari flavanon, calkon, flavon dan flavan. Isolasi dari ekstrak metanol batang dari *M. calabura* yang dipartisi dengan kloroform dan diklorometana dihasilkan sekitar 26 senyawa yang terdiri dari flavon, flavanon, flavan, biflavan dan calkon. Sedangkan isolasi dari ekstrak metanol akar *M. calabura* yang dipartisi dengan petroleum eter dihasilkan sekitar 11 senyawa diantaranya termasuk dalam kelompok flavon, flavan dan biflavan. Pada Tabel 1 dan Gambar 2 telah dilaporkan 99 metabolit sekunder yang diisolasi dari ekstrak daun, batang dan akar dari *M. calabura* yang tumbuh di berbagai belahan dunia.

Isolasi Senyawa dari Daun

Isolasi senyawa dari daun *M. calabura* yang berasal dari Peru dan Malaysia telah dilakukan dengan ekstraksi dan partisi yang sama. Hal ini ditunjukkan pada kesamaan pelarut yang digunakan saat proses ekstraksi maupun partisi. Metanol digunakan sebagai pelarut ekstraksi sedangkan petroleum eter, etil asetat dan aquades digunakan sebagai pelarut partisi (Sufian *et al.*, 2013; Yusof *et al.*, 2013; Su *et al.*, 2003). Hasil dari proses partisi kemudian dilakukan fraksinasi lebih lanjut. Fraksinasi lebih lanjut yang dilakukan oleh Su *et al.* (2003) dan Sufian *et al.* (2013) diambil dari partisi etil asetat. Sedangkan fraksinasi lebih lanjut yang dilakukan oleh Izwan *et al.* (2013) diambil dari partisi petroleum eter. Meskipun bagian partisi yang diambil sama, namun teknik lebih lanjut dalam proses fraksinasinya berbeda. Su *et al.* (2003) melaporkan bahwa fraksinasi dari partisi etil asetat dilakukan dengan kromatografi kolom silika gel dengan gradien eluen kloroform:metanol (30:1 → 1:1) dihasilkan 12 fraksi. Fraksi ke-3 dan ke-4 kemudian dimurnikan lebih lanjut dengan kromatografi kolom silika gel dengan gradien eluen petroleum eter:aseton (8:1 → 1:1) sebagian besar dihasilkan senyawa flavonoid diantaranya 5 flavanon (**1**) (**3**) (**5**) (**6**) (**12**), 3 calkon (**2**) (**4**) (**8**), 7 flavon (**7**) (**9**) (**13-17**), 1 flavan (**11**) dan 1 asam fenolat (**10**) (Su *et al.*, 2003). Fraksinasi lebih lanjut lainnya dari partisi etil asetat dilakukan dengan kromatografi kolom vakum dengan eluen *n*-heksana:etil asetat (9:1 → 1:9) dihasilkan 7 fraksi. Fraksi ke-5 kemudian dimurnikan lebih lanjut

dengan kromatografi kolom silika gel dengan eluen *n*-heksana:etil asetat (9:1) dihasilkan 1 flavon (**20**) dan eluen *n*-heksana:kloroform:diklorometana (7:2:0,5) dihasilkan 2 flavon (**18**) (**19**) dan 1 calkon (**4**) (Sufian *et al.*, 2013). Selanjutnya, Yusof *et al.* (2013) melaporkan fraksinasi dari partisi petroleum eter yang dilakukan dengan kromatografi kolom vakum dengan eluen *n*-heksana:etil asetat (9:1) dihasilkan 7 fraksi. Fraksi ke-4 kemudian dimurnikan lebih lanjut menghasilkan 2 flavon (**21**), (**22**), 1 calkon (**23**) dan 1 senyawa baru yang dinamakan calaburon (**24**) (Yusof *et al.*, 2013).

Isolasi senyawa pada bagian daun *M. calabura* yang berasal dari Taiwan juga telah dilakukan dengan pelarut ekstraksi sama namun pelarut partisi dan fraksinasi lebih lanjut berbeda. Pada penelitian ini, metanol digunakan sebagai pelarut ekstraksi kemudian pelarut kloroform:aquades (1:1) dan *n*-butanol:aquades (1:1) digunakan sebagai pelarut partisi diperoleh masing-masing 15 fraksi yaitu 15 fraksi A (fraksi larut kloroform) dan 15 fraksi B (fraksi larut *n*-butanol). Selanjutnya, fraksinasi lebih lanjut dilakukan pada keduanya. Fraksi A dilakukan kromatografi kolom silika gel dengan beberapa gradien eluen yaitu *n*-heksana:etil asetat (1:0 → 0:9) dihasilkan 5 fraksi yang kemudian dilakukan kromatografi lapis tipis preparatif (KLTP) dihasilkan senyawa β -amirenon (**41**). Eluen diklorometana:metanol (20:1) dihasilkan 10 fraksi yang kemudian dilakukan KLTP dihasilkan 2 flavon (**25**) (**42**), 2 calkon (**26**) (**48**), 1 terpenoid (**41**), 2 tokospirol (**44**) (**45**), 1 quinon (**46**) dan asam isovanilat (**47**). Eluen *n*-heksana:etil asetat (7:1) dihasilkan 10 fraksi yang kemudian dilakukan KLTP dihasilkan 3 flavon (**22**) (**27**) (**28**), 1 calkon (**29**), 1 muntingon (**30**), 1 flavanon (**31**), 3 steroid (**50**) (**51**) (**52**). Untuk eluen *n*-heksana:etil asetat (4:1) dihasilkan 9 fraksi yang kemudian dilakukan KLTP dihasilkan 4 flavon (**32**) (**33**) (**18**) (**14**) dan 1 calkon (**34**). Selanjutnya untuk eluen diklorometana:metanol dihasilkan 15 fraksi yang dilakukan KLTP dihasilkan 3 flavanon (**36**) (**37**) (**38**), 3 calkon (**35**) (**36**) (**53**), 1 flavan (**54**), 1 fenolat (**55**), 2 flavon (**56**) (**58**), quinon (**46**) dan asam kumarat (**57**). Selain itu, fraksi B juga dilakukan kromatografi kolom silika gel dengan 2 jenis gradien eluen yaitu diklorometana:metanol (8:1) dihasilkan 7 fraksi yang kemudian dilakukan KLTP dihasilkan 2 senyawa galangin (**39**) (**40**) dan nitrofenol (**59**) dan eluen diklorometana:metanol (6:1) dihasilkan 10 fraksi yang dilakukan KLTP dihasilkan metil galat (**60**) (Chen *et al.*, 2007; Chen *et al.*, 2005).

Isolasi Senyawa dari Batang

Isolasi senyawa dari kulit batang *M. calabura* yang berasal dari Taiwan telah dilakukan dengan pelarut ekstraksi sama namun pelarut partisi dan fraksinasi lebih lanjut

berbeda. Pada penelitian ini, metanol digunakan sebagai pelarut ekstraksi. Chen *et al.* (2004) melaporkan bahwa eluen aquades:kloroform (1:1) digunakan sebagai pelarut partisi yang kemudian dielusidasi lebih lanjut dengan eluen *n*-heksana:etil asetat (9:1) dihasilkan 13 fraksi. Fraksi ke-2 selanjutnya dilakukan kromatografi kolom dengan beberapa gradien eluen yaitu pertama eluen *n*-heksana:aseton (3:1) memperoleh 6 fraksi yang kemudian diperoleh 2 senyawa kosanol (**61**) dan (**62**) melalui KLTP. Selanjutnya, eluen *n*-heksana:etil asetat (8:1) memperoleh 10 fraksi yang kemudian melalui KLTP diperoleh senyawa sterol (**63**) dan (**64**). Terakhir, eluen kloroform:aseton (10:1) menghasilkan 5 flavon (**65**) (**66**) (**69**) (**70**) (**71**), 1 flavan (**67**), stigmaston (**68**), asam vanilat (**72**), propanon (**73**) dan asam syringat (**74**) (Chen *et al.*, 2004). Kuo *et al.* (2014) juga telah melakukan isolasi senyawa pada batang *M. calabura* dengan pelarut ekstraksi yang sama yaitu metanol namun pelarut partisi dan fraksinasi berbeda dibandingkan oleh isolasi yang dilakukan Chen *et al.* (2004). Eluen diklorometana:aquades (1:1) digunakan sebagai pelarut partisi yang menghasilkan 3 fraksi (A-C). Pada penelitian ini, fraksinasi lebih lanjut difokuskan pada fraksi A. Fraksi A dilakukan kromatografi kolom silika gel dengan eluen diklorometana yang secara bertahap dinaikkan kepolarannya dengan metanol dihasilkan 11 fraksi. Fraksi ke-2 kemudian difraksinasi lebih lanjut menggunakan eluen *n*-heksana:etil asetat (15:1 → 0:1) untuk memperoleh 10 fraksi yang menghasilkan senyawa sitosterol (**63**) melalui KLTP. Fraksi ke-3 difraksinasi dengan eluen diklorometana:metanol (15:1 → 0:1) untuk menghasilkan 9 fraksi yang memperoleh 1 senyawa flavon (**76**), 1 flavan (**67**) dan 1 flavanon (**77**). Selanjutnya, fraksi ke-4 difraksinasi dengan eluen kloroform:metanol (10:1 → 0:1) untuk memperoleh 12 fraksi yang menghasilkan 2 biflavan (**78**) (**79**), 2 flavon (**80**) (**81**) dan asam ferulat (**82**). Fraksi ke-5 difraksinasi dengan eluen kloroform:metanol (10:1 → 0:1) juga untuk memperoleh 10 fraksi lain yang menghasilkan 1 kalkon (**83**), 1 flavanon (**84**) dan 1 flavan (**85**) melalui KLTP. Terakhir, fraksi ke-8 juga difraksinasi lebih lanjut dengan eluen diklorometana:metanol (6:1 → 0:1) untuk menghasilkan 8 fraksi yang menghasilkan senyawa asam galat (**86**) dan kuersetin (**87**) melalui KLTP (Kuo *et al.*, 2014).

Isolasi Senyawa dari Akar

Isolasi senyawa pada bagian akar *M. calabura* belum banyak dilaporkan. Isolasi senyawa telah dilakukan pada bagian akar *M. calabura* yang berasal dari Filipina. Isolasi dilakukan dengan ekstraksi metanol yang kemudian dipartisi dengan petroleum eter. Hasil partisi dilakukan fraksinasi lebih lanjut dengan kromatografi kolom silika gel dengan

kloroform (100%) dan kloroform:metanol (9:1) dihasilkan 8 fraksi. Fraksi ke-5 kemudian dilakukan fraksinasi lebih lanjut dengan beberapa gradien eluen yaitu toluena:aseton (40:1 → 10:1) dihasilkan 7 flavan (**88**) (**89**) (**90**) (**91**) (**92**) (**93**) (**94**), untuk toluena:aseton (20:1 → 10:1) dihasilkan 2 flavon (**95**) (**97**) dan 2 biflavan (**96**) (**98**), terakhir dengan eluen toluena:aseton (7:1) dihasilkan 1 flavon (**99**) (Kaneda *et al.*, 1991).

Tabel 1. Metabolit sekunder dari berbagai bagian *M. calabura*.

Bagian / asal	Ekstrak	Eluen	Senyawa	Referensi			
Daun/ Peru	Metanol yang dipartisi etil asetat	kloroform:metanol (50:1)	(2S)-5,7-Dihidroksiflavanon (1)	(Su <i>et al.</i> , 2003)			
		petroleum eter:aseton (5:1)	2',4'-Dihidroksidihidroalkon (2)				
		<i>n</i> -heksana:aseton (5:1 - 2:1)	(2S)-5,7-Dihidroksiflavanon (1) (2R,3R)-3,5,7-Trihidroksiflavanon (3)				
		kloroform:aseton (10:1 – 5:2)	2',4'-Dihidroksicalkon (4) (2S)-7-Hidroksiflavanon (5) (2S)-5-Hidroksi-7-metoksiflavanon (6) 7,3',4'-Trimetoksiisoflavan (7)				
		kloroform:metanol (30:1 – 10:1) <i>n</i> -heksana:etil asetat (5:1 – 2:1)	4,2',4'-Trihidroksicalkon (8) 3,3'-Dimetoksi-5,7,4'-trihidroksiflavan (9) Asam 2 α ,3 β -dihidroksiolean-12-en-28-at (10) (2S)-5'-Hidroksi-7,8,3',4'-tetrametoksiflavan (11) (2R,3R)-7-Metoksi-3,5,8-trihidroksiflavanon (12) 5,4'-Dihidroksi-3,7,8-trimetoksiflavan (13)				
		metanol	8-Metoksi-3,5,7-trihidroksiflavan (14) 3,5-Dihidroksi-7,8-dimetoksiflavan (15) 7-Hidroksiisoflavan (16) 5-Hidroksi-3,7,8,4'-tetrametoksiflavan (17)				
		kloroform:metanol (30:1)	5,7-Dihidroksi-3,8-dimetoksiflavan (18) 2',4'-Dihidroksicalkon (4) 5-Hidroksi-3,8-dimetoksiflavan (19) 3,5,7-Trihidroksi-8-metoksiflavan (20)				
		kloroform:aseton (4:1 – 1:1)	5-Hidroksi-3,7,8-trimetoksiflavan (21) 3,7-Dimetoksi-5-hidroksiflavan (22) 2',3'-Dihidroksi-4'-				
		Daun/ Malaysia	Metanol yang dipartisi etil asetat		<i>n</i> -heksan:kloroform:diklorometana (7:2:0,5)	5,7-Dihidroksi-3,8-dimetoksiflavan (18) 2',4'-Dihidroksicalkon (4) 5-Hidroksi-3,8-dimetoksiflavan (19) 3,5,7-Trihidroksi-8-metoksiflavan (20)	(Sufian <i>et al.</i> , 2013)
					<i>n</i> -heksana:etil asetat (8:2)	5-Hidroksi-3,7,8-trimetoksiflavan (21) 3,7-Dimetoksi-5-hidroksiflavan (22) 2',3'-Dihidroksi-4'-	
Daun/ Malaysia	Metanol yang dipartisi petroleum eter	<i>n</i> -heksana:aseton (9,5:0,5)	5-Hidroksi-3,7,8-trimetoksiflavan (21) 3,7-Dimetoksi-5-hidroksiflavan (22) 2',3'-Dihidroksi-4'-	(Yusof <i>et al.</i> , 2013)			

Tabel 1. Metabolit sekunder dari berbagai bagian *M. calabura*. (lanjutan)

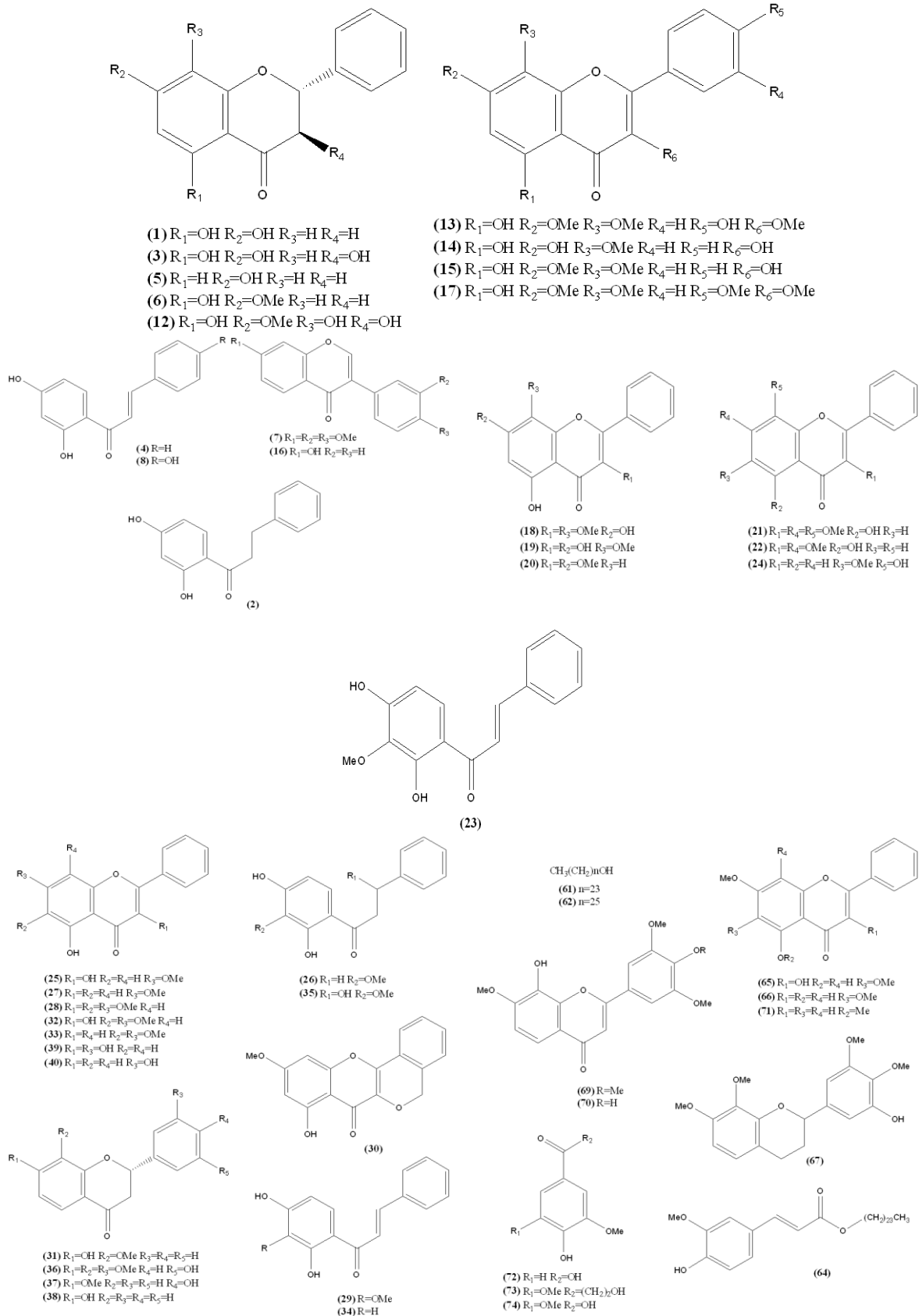
Bagian / asal	Ekstrak	Eluen	Senyawa	Referensi	
			metoksicalkon (23) calaburon (flavon baru) (24)		
Daun/ Taiwan	Metanol yang dipartisi kloroform	<i>n</i> -heksana:aseton (7:1)	3,5-Dihidroksi-7-metoksiflavon (25)	(Chen <i>et al.</i> , 2005)	
		kloroform:etil asetat (30:1)	2',4'-Dihidroksi-3'-metoksidiidrocalcalkon (26)		
		<i>n</i> -heksana:aseton (7:1)	3,7-Dimetoksi-5-hidroksiflavon (22)		
		kloroform	5-Hidroksi-7-metoksiflavon (27)		
		kloroform:etil asetat (20:1)	5-Hidroksi-3,6,7-trimetoksiflavon (28)		
		kloroform:metanol (45:1)	2',4'-Dihidroksi-3'-metoksicalkon (29)		
		kloroform:aseton (30:1)	Muntingon (30)		
		diklorometana	7-Hidroksi-8-metoksiflavanon (31)		
		kloroform:aseton (40:1)	3,5-Dihidroksi-6,7-dimetoksiflavon (32)		
		diklorometana:metanol (20:1)	6,7-Dimetoksi-5-hidroksiflavon (33)		
		kloroform:metanol (20:1)	2',4'-Dihidrocalcalkon (34)		
		diklorometana:metanol (2:1)	5,7-Dihidroksi-3,8-dimetoksiflavon (18)		
			kloroform:metanol (20:1)		8-Metoksi-3,5,7-trihidroksiflavon (14)
			diklorometana:metanol (2:1)		(-)-3'-Metoksi-2',4', β -trihidroksidiidrocalcalkon (35)
			<i>n</i> -heksana:aseton (2:1)		(2S)-(-)-5'-Hidroksi-7,3',4'-trimetoksiflavanon (36)
	kloroform:metanol (20:1)	(2S)-4'-Hidroksi-7-metoksiflavanon (37)			
		7-Hidroksiflavanon (38)			
	Metanol yang dipartisi <i>n</i> -butanol	2',4'-Dihidroksidiidrocalcalkon (2)			
		Galangin (39)			
		Khrisin (40)			
Daun/ Taiwan	Metanol yang dipartisi kloroform	<i>n</i> -heksana:etil asetat diklorometana	β -amirenon (41)	(Chen <i>et al.</i> , 2007)	
			5,7-Dihidroksi-3-metoksiflavon (42)		
			δ -tokoferol (43)		
		<i>n</i> -heksana:aseton (7:1)	α -tokospirol B (44)		
		<i>n</i> -heksana:aseton (8:1)	α -tokospirol A (45)		
		kloroform:etil asetat (30:1)	α -tokoferilquinon (46)		
		<i>n</i> -heksana:aseton (7:1)	Asam isovanilat (47)		
		diklorometana:metanol (20:1)	4,2',4'-Trihidroksi-3'-metoksidiidrocalcalkon (48)		
			5,7-Dihidroksi-6-metoksiflavon (49)		
			<i>n</i> -heksana:aseton (7:1)		β -sitostenon (50)
	diklorometana:metanol (20:1)	β -sitosterol (51)			
		stigmasterol (52)			

Tabel 1. Metabolit sekunder dari berbagai bagian *M. calabura*. (lanjutan)

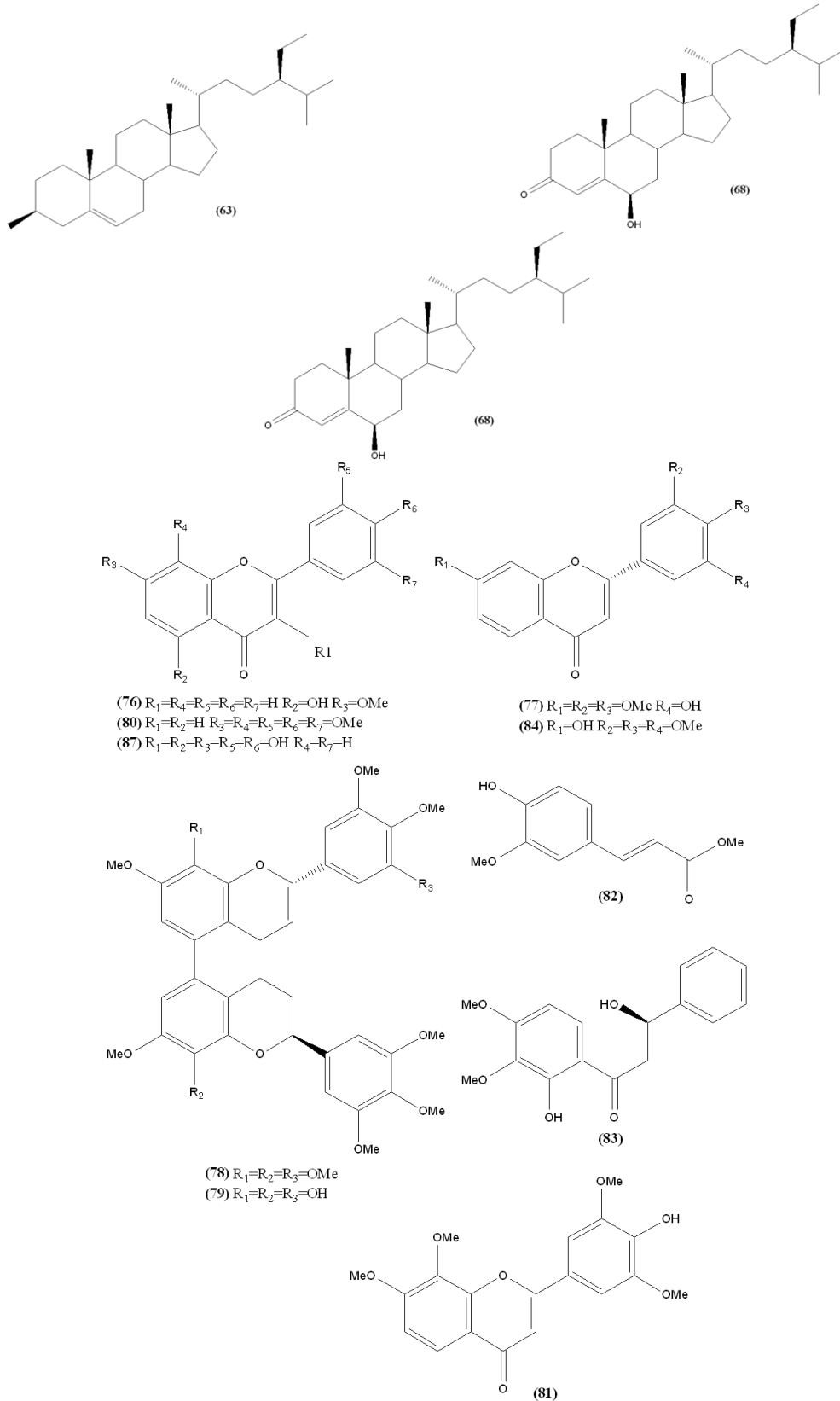
Bagian / asal	Ekstrak	Eluen	Senyawa	Referensi			
		kloroform:aseton (20:1)	2,3-Dihidroksi-4,3',4',5'-tetrametoksidihirocalkon (53)				
		kloroform:metanol (20:1)	7,8,3',4',5'-Pentametoksiflavan (54) Metil-4-hidroksibenzoat (55) 5,4'-Dihidroksi-3,7-dimetoksiflavan (56) α -tokoferilquinon (46)				
		kloroform:aseton (10:1) <i>n</i> -heksana:aseton (2:1)	Trans-metil-p-koumarat (57) 7-Metoksiflavan (58)				
		kloroform:metanol (2:1) kloroform:metanol (5:1)	p-nitrofenol (59) Metil galat (60)				
		Kulit batang/ Taiwan	Metanol yang dipartisi <i>n</i> -butanol		<i>n</i> -heksana:etil asetat (10:1)	1-Tetrakosanol (61) 1-Heksakosanol (62)	(Chen <i>et al.</i> , 2004)
					kloroform:aseton (20:1)	β -sitosterol (63) Tetrakosil ferulat (64)	
<i>n</i> -heksana:etil asetat (1:1)	6,7-Dimetoksi-hidroksiflavan (65)						
kloroform:aseton (20:1)	3,5-Dihidroksi-6,7-dimetoksiflavan (66)						
diklorometana:metanol (20:1)	(2S)-5'-Hidroksi-7,8,3',4'-tetrametoksiflavan (67) 6 β -hidroksistigmast-4-en-3-on (68)						
kloroform:aseton (20:1)	8-Hidroksi-7,3',4',5'-tetrametoksiflavan (69) 8,4'-Dihidroksi-7,3',5'-trimetoksiflavan (70) 5,7-Dimetoksiflavan (71)						
diklorometana:metanol (20:1)	Asam vanilat (72) 3-Hidroksi-1-(3,5-dimetoksi-4-						
diklorometana:metanol (20:1)	hidroksifenil)propan-1-on (73) Asam syringat (74)						
Batang/ Taiwan	Metanol yang dipartisi diklorometana			metanol	β -sitostenon (75)	(Kuo <i>et al.</i> , 2014)	
				<i>n</i> -heksana:aseton (10:1)	β -sitosterol (63)		
		kloroform:aseton (15:1)	5-Hidroksi-7-metoksiflavan (75)				
		<i>n</i> -heksana:aseton (2:1)	(2S)-5'-Hidroksi-7,8,3',4'-tetrametoksiflavan (76)				
		<i>n</i> -heksana:aseton (1:1)	(2S)-7-Hidroksi-8-metoksiflavanon (77)				
		<i>n</i> -heksana:aseton (5:1)	(M),(2S),(2''S)-, (P),(2S),(2''S)- 7,8,3',4',5',7'',8'',3''',4''',5'''- dekametoksi-5,5''-biflavan (78)				
<i>n</i> -heksana:aseton (3:1)	(M),(2S),(2''S)-, (P),(2S),(2''S)-8,5',8''- trihidroksi- 7,3',4',7'',3''',4''',5'''-						

Tabel 1. Metabolit sekunder dari berbagai bagian *M. calabura*. (lanjutan)

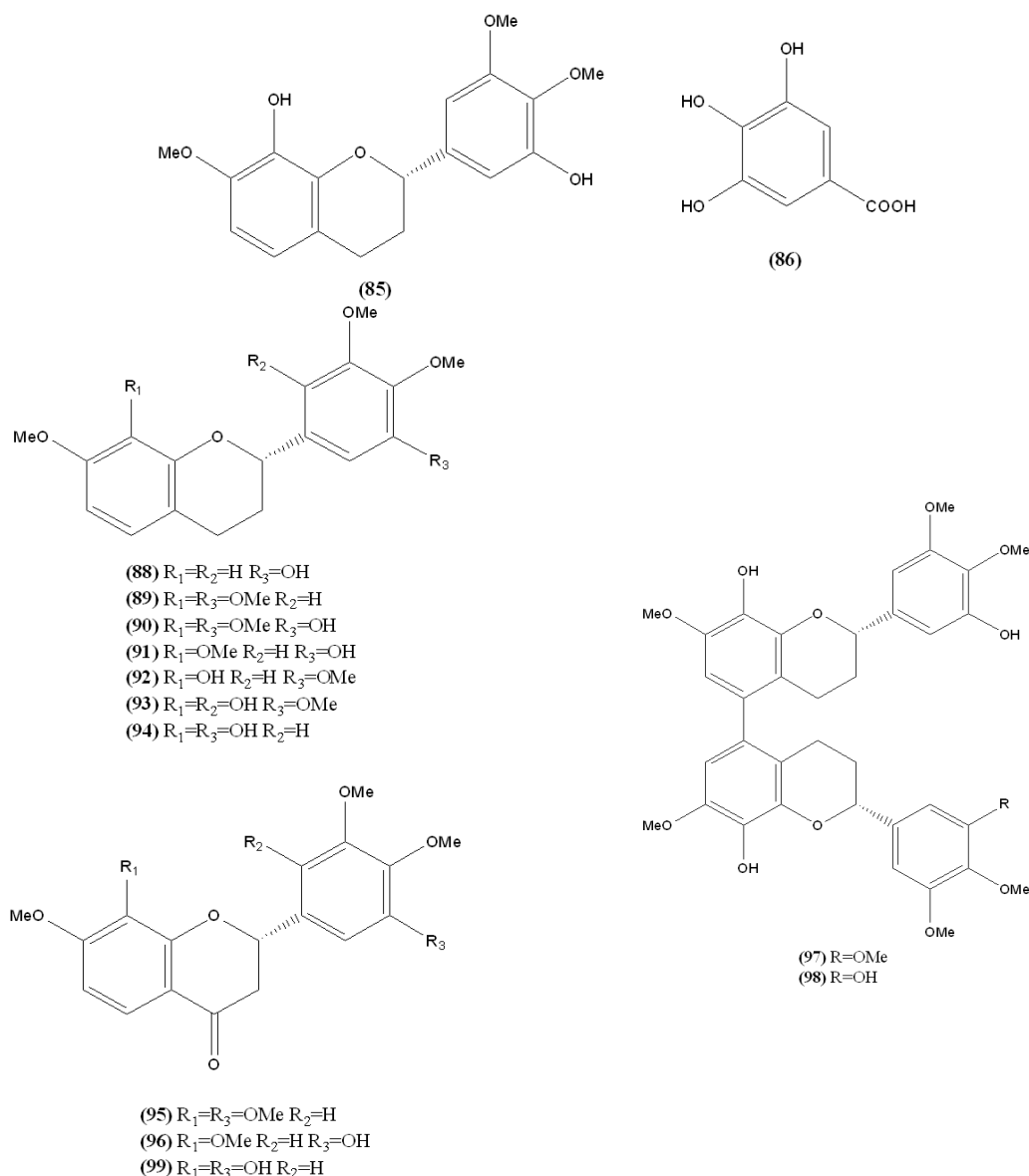
Bagian / asal	Bagian / asal	Bagian / asal	Bagian / asal	Bagian / asal
			heptametoksi-5,5"-biflavan (79)	
		diklorometana:aseton (4:1)	7,8,3',4',5'-	
		kloroform:aseton (4:1)	Pentametoksiflavan (80)	
		kloroform:aseton (5:1)	4'-Hidroksi-7,8,3',5'-	
		<i>n</i> -heksana:aseton (4:3)	tetrametoksiflavan (81)	
			(E)-asam ferulat (82)	
			(R)-2', β -dihidroksi-3',4'-	
			dimetoksidihidrocalkon (83)	
		<i>n</i> -heksana:aseton (3:2)	(2S)-7-hidroksi-flavanon (84)	
		<i>n</i> -heksana:etil asetat (1:1)	(2S)-8,5'-dihidroksi-7,3",4"-	
			trimetoksiflavan (85)	
		etil asetat:metanol (1:1)	Asam galat (86)	
		diklorometana:metanol (2:1)	Quercetin (87)	
Akar/ Filipina	Metanol yang dipartisi petroleum eter	toluena:aseton (40:1 → 10:1)	(2S)-5'-hidroksi-7,3',4'-	(Kaneda <i>et al.</i> , 1991)
			trimetoksiflavan (88)	
			(2S)-	
			7,8,3',4',5'pentametoksiflavan (89)	
			(2S)-2'-hidroksi-7,8,3',4',5'-	
			pentametoksiflavan (90)	
			(2S)-5'-hidroksi-7,8,3',4'-	
			tetrametoksiflavan (91)	
			(2S)-8-hidroksi-7,3',4',5'-	
			tetrametoksiflavan (92)	
			(2S)-8,2'-dihidroksi-	
			7,3',4',5'-tetrametoksiflavan (93)	
		toluena:aseton (20:1 → 10:1)	(2S)-8,5'-dihidroksi-7,3',4'-	
			trimetoksiflavan (94)	
			7,8,3',4',5'-	
			Pentametoksiflavan (95)	
			(M),(2S),(2"S)-	
			,(P),(2S),(2"S)-8,8"-5'-	
			trihidroksi-7,7"-3',3"-4',4"-	
			5"-heptametoksi-5,5"-	
			biflavan (96)	
			5'-Hidroksi-7,8,3',4'-	
			Tetrametoksiflavan (97)	
			(M),(2S),(2"S)-	
			,(P),(2S),(2"S)-8,8"-5',5"-	
			tetrahidroksi-7,7"-3',3"-	
		toluena:aseton (7:1)	4',4"-Heksametoksi-5,5"-	
			biflavan (98)	
			8,5'-Dihidroksi-7,3',4'-	
			trimetoksiflavan (99)	



Gambar 2. Struktur 99 metabolit sekunder dari *M. calabura*.



Gambar 2. Struktur 99 metabolit sekunder dari *M. calabura*. (lanjutan)



Gambar 2. Struktur 99 metabolit sekunder dari *M. calabura*. (lanjutan)

BIOAKTIVITAS

Antioksidan

Reactive Oxygen Species (ROS) merupakan radikal berbahaya terhadap tubuh manusia (Hidayati *et al.*, 2017). Bahaya radikal bebas dalam jangka panjang dihubungkan dengan penyakit kronis seperti kanker, diabetes, penyakit neurodegenerative dan kardiovaskuler (Putri *et al.*, 2018). Sehingga, antioksidan diperlukan sebagai penangkal radikal bebas. Antioksidan merupakan konstituen kimia yang mampu menangkal radikal bebas dengan mendonorkan protonnya (Fitriana *et al.*, 2016). Bagian dari ekstrak daun *M. calabura* yang berasal dari India, Malaysia dan Filipina telah diuji aktivitas antioksidannya. Uji aktivitas antioksidan telah dilakukan pada beberapa ekstrak daun *M.*

calabura (EDMC) yaitu ekstrak metanol (EMDMC) (Balan *et al.*, 2015; Zakaria *et al.*, 2014a; Zakaria *et al.*, 2011; Siddiqua *et al.*, 2010), ekstrak etanol (EEDMC) (Buhian *et al.*, 2017), ekstrak petroleum eter (EPEDMC) (Sindhe *et al.*, 2013), ekstrak kloroform (EKDMC) (Sindhe *et al.*, 2013; Zakaria *et al.*, 2011), ekstrak etil asetat (EEADMC) (Sindhe *et al.*, 2013) dan ekstrak aquades (EAQDMC) (Sindhe *et al.*, 2013; Zakaria *et al.*, 2011). Dari beberapa EDMC, EMDMC adalah ekstrak yang sering digunakan pada uji aktivitas antioksidan. Berdasarkan literatur, uji aktivitas antioksidan pada EDMC telah dilakukan dengan beberapa metode. Metode-metode tersebut antara lain penentuan penghambatan DPPH, superoksida, ORAC, total fenolat, total flavonoid dan logam kelat. Metode penentuan penghambatan pada DPPH dan total fenolat merupakan dua metode yang sering digunakan dalam penentuan aktivitas antioksidan EDMC dan diperoleh nilai antioksidannya sebesar $99,2 \pm 0,0\%$. Hasil uji menunjukkan bahwa EMDMC memberikan hasil penghambatan DPPH dan superoksida dalam konsentrasi 100 $\mu\text{g/mL}$ serta total fenolat dalam konsentrasi 6,25 mg/mL paling tinggi dari pada EAQDMC dan EKDMC dengan nilai masing-masing $99,2 \pm 0,0\%$; $95,5 \pm 0,6\%$ dan $2978,1 \pm 4,34$ mg/100 g asam galat (Zakaria *et al.*, 2011). Sedangkan hasil uji terbaik dari penentuan total flavonoid dan logam kelat ditunjukkan oleh EPEDMC dan EEADMC masing masing $247,92 \pm 1,56$ dan $123,316 \pm 0,54$ $\mu\text{g/mg}$ (Sindhe *et al.*, 2013).

Bagian dari buah *M. calabura* yang berasal dari India juga telah dilaporkan sebagai antioksidan. Beberapa literatur melaporkan bahwa telah dilakukan uji aktivitas antioksidan pada beberapa ekstrak buah *M. calabura* (EBMC) yaitu ekstrak petroleum eter (EPEBMC) (Preethi *et al.*, 2010), ekstrak kloroform (Vijayanand and Thomas, 2016; Preethi *et al.*, 2010), ekstrak etil asetat (EEABMC), ekstrak butanol (EBBMC) (Preethi *et al.*, 2010), ekstrak etanol (EEBMC) (Vijayanand and Thomas, 2016), ekstrak metanol (EMBMC) (Vijayanand and Thomas, 2016; Preethi *et al.*, 2012; Preethi *et al.*, 2010), ekstrak aquades (EAQBMC) (Vijayanand and Thomas, 2016) dan ekstrak campuran metanol:aseton:air (3:5:3) (Gomathi *et al.*, 2013). Hasil uji menunjukkan bahwa EMBMC memberikan hasil penghambatan DPPH (94% pada konsentrasi 500 $\mu\text{g/mL}$) (Preethi *et al.*, 2012) dan total fenolat sejumlah 1486 mg/100 g (Preethi *et al.*, 2010). Hasil tersebut menunjukkan bahwa aktivitas penghambatan DPPH dan total fenolat dari EMBMC adalah paling baik diantara EBMC yang lain. Sedangkan hasil uji terbaik dari aktivitas radikal hidroksil yaitu $280,4 \pm 0,8$ g/mL dan uji FRAP $70,00 \pm 0,00\%$ ditunjukkan oleh EKBMC. Selain itu, pada EPEBMC dilakukan uji aktivitas logam kelat yang menunjukkan hasil yang baik yaitu

480,6 ± 0,02 g/mL, pada EEABMC juga menunjukkan aktivitas penghambatan radikal nitrit oksida yang baik sebesar 497,2 ± 0,08 g/mL (Preethi *et al.*, 2010) dan pada EEBMC dilakukan uji penghambatan CUPRAC dengan nilai penghambatan moderat sebesar 55,6 ± 0,00% (Vijayanand and Thomas, 2016).

Bagian dari batang dan akar *M. calabura* belum banyak dikaji aktivitas antioksidannya. Beberapa literatur melaporkan bahwa bagian batang *M. calabura* yang berasal dari Filipina dan bagian akar *M. calabura* yang berasal dari India telah diuji aktivitas antioksidannya. Uji aktivitas antioksidan dilakukan pada ekstrak etanol batang *M. calabura* (EEBTMC) dan ekstrak aquades akar *M. calabura* (EAQAMC). Hasil uji menunjukkan aktivitas antioksidan yang baik. Hal ini dapat dilihat pada hasil uji penghambatan DPPH memberikan prosentase penghambatan yang baik pada EEBTMC (93,9 ± 2,2%) pada konsentrasi 4 mg/mL (Buhian *et al.*, 2017) dan EAQAMC dengan nilai penghambatan 61% dibandingkan dengan kontrol positif asam askorbat (58%) dalam konsentrasi masing-masing 400 µM (Khan *et al.*, 2015).

Antidiabetes

Diabetes mellitus merupakan gangguan metabolisme makhluk hidup yang disebabkan oleh kekurangan insulin atau ketidakfungsian insulin yang ditandai dengan meningkatnya kadar gula dalam darah atau disebut sebagai hiperglikemia (Fatmawati *et al.*, 2011a; 2011b). Peran antidiabetes adalah sebagai inhibitor pemecahan karbohidrat menjadi glukosa untuk menormalkan kadar gula dalam darah. Aktivitas antidiabetes pada bagian daun dari *M. calabura* yang berasal dari India telah dilaporkan oleh Sridhar *et al.* (2011) dan Sindhe *et al.* (2013). Sridhar *et al.* (2011) melaporkan bahwa uji antidiabetes dilakukan pada ekstrak metanol daun *M. calabura* (EMDMC) secara *in vivo* menggunakan tikus jantan jenis wistar yang dibuat diabetes. Hasil uji menunjukkan bahwa ketiga kelompok tikus uji mampu menurunkan kadar glukosa dengan nilai masing-masing 23,92 ± 1,81; 93,71 ± 0,81; dan 43,76 ± 4,75 mg/dl selama 8 hari (Sridhar *et al.*, 2011).

Penelitian selanjutnya dilakukan oleh Sindhe *et al.* (2013) yaitu uji antidiabetes dilakukan secara *in vivo* dengan tikus jantan dewasa jenis wistar strain albino yang kemudian ditambahkan ekstrak kloroform daun *M. calabura* (EKDMC), ekstrak etanol (EEDMC) dan ekstrak aquades (EAQDMC) ke dalam tubuh tikus yang dibuat diabetes selama 14 hari. Hasil uji menunjukkan bahwa tikus diabetes yang diberi 1000 mg/Kg EEDMC mampu menurunkan kadar glukosa plasma lebih baik dari pada tikus diabetes yang diberi ekstrak lain sebesar 120 ±

0,17 mg/dl selama 14 hari dibandingkan dengan tikus diabetes yang diberi glibenklamida $148,85 \pm 1,87$ mg/dl (Sindhe *et al.*, 2013).

Khan *et al.* (2015) melaporkan bahwa uji antidiabetes dilakukan pada ekstrak aquades akar *M. calabura* (EAQAMC) yang berasal dari India dengan uji aktivitas penghambatan pada enzim α -amilase dan α -glukosidase secara *in vitro*. Hasil uji menunjukkan bahwa aktivitas penghambatan pada 1000 μ g/mL EAQAMC mencapai $67,23 \pm 0,23\%$, lebih tinggi dari pada 1000 μ g/mL standar akarbosa ($65,24 \pm 0,00\%$). Sedangkan uji penghambatan pada enzim α -glukosidase terhadap EAQAMC diukur dengan metode oksidasi peroksidase glukosidase. Hasil uji menunjukkan bahwa aktivitas penghambatan pada 1000 μ g/mL EAQAMC mencapai $78,33 \pm 0,31\%$, lebih rendah dibandingkan dengan 1000 μ g/mL standar akarbosa ($84,21 \pm 0,00\%$) (Khan *et al.*, 2015).

Antimikroba

Aktivitas antimikroba yang meliputi antibakteri dan antijamur telah dilaporkan baik ekstrak maupun senyawa dari *M. calabura*. Sibi *et al.* (2012) melaporkan uji aktivitas antibakteri pada ekstrak aquades dan metanol *M. calabura* yang berasal dari daun (EAQDMC/EMDMC), batang (EAQBPMC/EMBTMC) dan buah (EAQBMC/EMBMC). Uji aktivitas dilakukan dengan metode *agar well diffusion* dengan DMSO sebagai kontrol negatif terhadap beberapa bakteri yaitu *Bacillus cereus*, *Klebsiella pneumonia*, *Micrococcus luteus*, *Proteus vulgaris*, *Pseudomonas aeruginosa* dan *Serratia marcescens*. Aktivitas diukur berdasarkan nilai diameter area penghambatan dengan skala antibiotik HiMedia setelah 24 jam inkubasi. Hasil uji aktivitas antibakteri menunjukkan bahwa ekstrak aquades dan metanol menunjukkan aktivitas penghambatan paling baik terhadap *M. luteus*. Sedangkan aktivitas antijamur ditunjukkan oleh ekstrak metanol daun dan batang terhadap *Fusarium sp* dengan area penghambatan masing-masing 30 dan 20 dm dan area penghambatan *Penicillium sp* masing-masing 26 dan 20 dm (Sibi *et al.*, 2012). Ekstrak metanol akar *M. calabura* (EMAMC) juga menunjukkan aktivitas antijamur terhadap *Alternaria solani* ($2,3 \pm 0,17$ cm), *Fusarium oxysporum f.sp. lycopersici* ($2,0 \pm 0,46$ cm), *Phytophthora sp* ($1,8 \pm 0,12$ cm), *Rhizoctonia solani* ($1,5 \pm 0,17$ cm), *Aspergillus niger* ($1,6 \pm 0,09$ cm) dan *Colletotrichum sp* ($1,7 \pm 0,06$ cm). Berdasarkan hasil penelitian tersebut, ekstrak metanol *M. calabura* berpotensi sebagai antijamur (Rajesh *et al.*, 2014). Pada penelitian selanjutnya, Sibi *et al.* (2013) melaporkan *minimum inhibitory concentration* (MIC) dari beberapa ekstrak buah *M. calabura* terhadap jenis bakteri yang berbeda dari penelitian sebelumnya. Ekstrak yang digunakan meliputi ekstrak petroleum eter (EPEBMC), kloroform (EKBMC), etil asetat (EEABMC), aseton

(EABMC), metanol (EMBMC) dan aquades (EAQBMC). Uji MIC dilakukan dengan metode *well diffusion* dan *broth dilution* terhadap bakteri yaitu *Bacillus cereus*, *Bacillus subtilis*, *Staphylococcus aureus*, *Escherichia coli*, *Salmonella typhi*, *Shigella flexneri* dan *Candida albicans*. Hasil uji menunjukkan bahwa EPEBMC dan EKBMC tidak aktif menghambat sebagian besar patogen yang diujikan. Sedangkan EABMC menunjukkan aktivitas penghambatan paling signifikan terhadap *B. cereus*, *B. subtilis*, *S. aureus* dan *S. flexneri* dengan nilai MIC 10 – 40 µg/mL.

Aktivitas antibakteri dari ekstrak etanol daun (EEDMC) dan batang (EEBTMC) *M. calabura* telah dilaporkan oleh Buhian *et al.* (2016). Uji aktivitas antibakteri dilakukan dengan metode *disc diffusion* pada bakteri *P. aeruginosa*, *S. typhimurium*, *S. aureus* dan *B. subtilis*. EEDMC dan EEBTMC memberikan aktivitas penghambatan dan nilai MIC yang baik terhadap *P. aeruginosa* dan *S. aureus* dengan area penghambatan masing-masing 20,0 mm (MIC 2,5 mg/mL) dan 37,7 mm (MIC 1,25 mg/mL) untuk EEDMC dan 15,7 mm (MIC 2,5 mg/mL) dan 24,7 mm (MIC 1,25 mg/mL) untuk EEBTMC (Buhian *et al.*, 2016). Selain pada ekstrak, uji aktivitas antibakteri juga dilakukan pada senyawa (4), (18), (19) dan (20) yang diisolasi dari ekstrak metanol daun *M. calabura*. Uji aktivitas dilakukan dengan metode *micro-dilution broth* dengan nilai MIC paling baik ditunjukkan oleh senyawa (4) (50 µg/mL terhadap *methicillin-sensitive Staphylococcus aureus* (MSSA) dan 100 µg/mL terhadap *methicillin-resistant Staphylococcus aureus* (MRSA)) (Sufian *et al.*, 2013). Berdasarkan studi literatur, ekstrak dari *M. calabura* aktif melawan bakteri gram positif (*B. cereus*, *B. subtilis*, *S. aureus*, *S. flexneri*) maupun negatif (*P. aeruginosa*) sehingga *M. calabura* sangat berpotensi sebagai antibakteri.

Antikanker

Sejak abad 19, sebagian besar senyawa isolasi dari *M. calabura* dilaporkan sebagai antikanker. Senyawa tersebut merupakan golongan dari flavonoid. Kaneda *et al.* (1991) melaporkan uji aktivitas antikanker pada beberapa sel yaitu BC1 (*human breast cancer*), HT-1080 (*human fibrosarcoma*), Lu1 (*human lung cancer*), Me12 (*human melanoma*), Co12 (*human colon cancer*), KB (*human nasopharyngeal carcinoma*), KB-V (*vincristine-resistant KB*) dan P-388 (*murine lymphocytic leukemia*). Hasil uji sitotoksitas menunjukkan bahwa 3 senyawa flavan (90), (96) dan (98) aktif terhadap sel-sel tersebut dengan nilai penghambatan secara berurutan 20,0; 4,0 dan 0,8 µg/mL (Kaneda *et al.*, 1991). Selain itu, uji sitotoksitas pada sel-sel yang sama juga dilakukan terhadap senyawa (4) (Sufian *et al.*, 2013; Chen *et al.*, 2005; Nshimo *et al.*, 1993). Senyawa (4) memiliki sitotoksitas yang baik terhadap sel kanker leukemia (P-388) dan kanker kolon (HT-29) dengan nilai IC₅₀ masing-masing 0,21 dan 1,20

$\mu\text{g/mL}$ dengan kontrol positif mithramycin (Chen *et al.*, 2005). Selain itu, senyawa (**4**) juga memiliki efek sitotoksik terhadap sel kanker leukemia (HL60), kanker payudara (MCF7) dan kanker hati (WRL68) dengan nilai IC_{50} masing-masing 3,43; 11,78; dan 34,35 $\mu\text{g/mL}$ dengan kontrol positif doksorubisin (Sufian *et al.*, 2013). Adapun senyawa flavonoid lain yang juga dilaporkan memiliki efek sitotoksik yang baik terhadap sel P.388 adalah senyawa (**67**) dengan nilai IC_{50} $11,1 \pm 1,0 \mu\text{g/mL}$ (Chen *et al.*, 2004). Selain pada beberapa senyawa, uji sitotoksitas juga dilakukan pada ekstrak daun *M. calabura* yaitu ekstrak metanol, petroleum eter, etil asetat dan air. Ekstrak metanol menunjukkan efek sitotoksik paling baik diantara ekstrak yang lain terhadap sel HL60, MCF7, HCT116 dan WRL68 dengan masing-masing nilai IC_{50} 30,90; 34,73; 61,29 dan $>100 \mu\text{g/mL}$ (Sufian *et al.*, 2013). Berdasarkan studi literatur, senyawa (**4**) merupakan senyawa yang sangat berpotensi sebagai antikanker.

Anti-inflamasi

Anti-inflamasi berfungsi sebagai obat dalam penyembuhan penyakit radang (Yuliana and Fatmawati, 2018). *M. calabura* dilaporkan memiliki aktivitas anti-inflamasi oleh Zakaria *et al.* (2007a). Uji aktivitas dilakukan dengan metode *carrageenan-induced paw edema* pada ekstrak aquades daun (EAQDMC). Hasil uji menunjukkan EAQDMC (27 dan 135 mg/Kg) memberikan aktivitas signifikan lebih besar dibandingkan asam asetilsalisilat (ASA) (100 mg/Kg) (Zakaria *et al.*, 2007a). Dengan metode yang sama, aktivitas anti-inflamasi pada ekstrak polifenol dan metanol *M. calabura* juga telah dilaporkan. Uji aktivitas dilaporkan secara *in vivo* dengan dua metode yaitu *carrageenan-induced paw edema* dan *cotton pellet-induced granuloma*. Hasil uji menunjukkan bahwa ekstrak polifenol (400 mg/Kg) mampu menghambat inflamasi edema hingga 68,87% yang dibandingkan dengan standar indometasin (81,92%). Sedangkan granuloma mampu dihambat oleh ekstrak polifenol (400 mg/Kg) hingga 55,64% dan dibandingkan dengan obat pembanding naprosen (64,28%). Hal ini menunjukkan bahwa ekstrak polifenol mampu menangkal radikal bebas dan menurunkan kadar peroksidasi lipid (LPO) (Gomathi *et al.*, 2013). Kemudian ekstrak metanol buah (300 mg/Kg) dilaporkan mampu menghambat edema hingga 62,43% dibandingkan dengan standard indomethacin (80,48%) (Preethi *et al.*, 2012). Selain itu, ekstrak metanol daun (EMDMC) juga dilaporkan memiliki aktivitas anti-inflamasi. Uji aktivitas dilakukan dengan dua metode *in vitro* yaitu uji lipoksigenase dan santinoksidase. EMDMC (100 mg/mL) memberikan efek penghambatan signifikan terhadap lipoksigenase sebesar 87,65% dan santinoksidase dengan nilai penghambatan 51,89% (Zakaria *et al.*, 2014a). Selanjutnya, Balan *et al.* (2015) melaporkan aktivitas anti-inflamasi dengan metode yang sama dengan Zakaria *et al.* (2014a) terhadap

fraksi petroleum eter, etil asetat dan aquades yang diperoleh dari ekstrak metanol. Hasil uji menunjukkan bahwa fraksi etil asetat memberikan prosentase penghambatan paling tinggi dibandingkan dengan fraksi lain dengan nilai penghambatan 95,54% terhadap lipoksigenase dan 72,81% terhadap santinoksidase (Balan *et al.*, 2015).

KESIMPULAN

M. calabura merupakan salah satu bahan alam yang digunakan sebagai obat tradisional atau jamu oleh masyarakat. Konstituen kimia dari tanaman ini telah dibuktikan secara ilmiah mengandung senyawa golongan flavonoid dan memiliki aktivitas biologis yang baik. Oleh karena itu, tanaman *M. calabura* sangat berpotensi di bidang farmakologi sebagai tanaman obat. Selain itu, penelitian lebih lanjut juga perlu dilakukan untuk uji bioaktivitas senyawa dari *M. calabura* yang belum banyak diungkap.

DAFTAR PUSTAKA

- Balan, T., Sani, M. H. M., Ahmad, S. H. M., Suppaiah, V., Mohtarrudin, N., Jamaludin, F., and Zakaria, Z. A. 2015. Antioxidant and anti-inflammatory activities contribute to the prophylactic effect of semi-purified fractions obtained from the crude methanol extract of *Muntingia calabura* leaves against gastric ulceration in rats. *Journal of Ethnopharmacology* 164, 1-15.
- Buhian, W. P. C., Rubio, R. O., Valle, D. L. J., and Puzon, J. J. M. 2016. Bioactive metabolite profiles and antimicrobial activity of ethanolic extracts from *Muntingia calabura* L. leaves and stems. *Asian Pacific Journal of Tropical Biomedicine* 6(8), 682-685.
- Buhian, W. P. C., Rubio, R. O., and Puzon, J. J. M. 2017. Chromatographic fingerprinting and free-radical scavenging activity of ethanol extracts of *Muntingia calabura* L. leaves and stems. *Asian Pacific Journal of Tropical Biomedicine* 7(2), 139-143.
- Chen, J. J., Lin, R. W., Duh, C. Y., Huang, H. Y., and Chen, I. S. 2004. Flavones and Cytotoxic Constituents from the Stem Bark of *Muntingia calabura*. *Journal of the Chinese Chemical Society* 51, 665-670.
- Chen, J. J., Lee, H. H., Duh, C. Y., and Chen, I. S. 2005. Cytotoxic Chalcones and Flavonoids from the Leaves of *Muntingia calabura*. *Planta Med* 71, 970-973.
- Chen, J. J., Lee, H. H., Shih, C. D., Liao, C. H., Chen, I. S., and Chou, T. H. 2007. New Dihydrochalcones and Anti-Platelet Aggregation Constituents from the Leaves of *Muntingia calabura*. *Planta Med* 73, 572-577.
- Fatmawati, S., Shimizu, K., and Kondo, R. 2011a. Ganoderol B: A potent alpha-glucosidase inhibitor isolated from the fruiting body of *Ganoderma lucidum*. *Phytomedicine* 18, 1053-1055.

- Fatmawati, S., Shimizu, K., and Kondo, R. 2011b. Structure-activity relationships of ganoderma acids from *Ganoderma lucidum* as aldose reductase. *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters* 21, 7295-7297.
- Fitriana, W. D., Ersam, T., Shimizu, K., and Fatmawati, S. 2016. Antioxidant Activity of *Moringa oleifera* Extracts. *Indonesian Journal Chemistry* 16(3), 297-301.
- Gomathi, R., Anusuya, N., and Manian, S. 2013. A Dietary Antioxidant Supplementation of Jamaican Cherries (*Muntingia calabura* L.) Attenuates Inflammatory Related Disorders. *Food Science Biotechnology* 22(3), 787-794.
- Hidayati, M. D., Ersam, T., Shimizu, K., and Fatmawati, S. 2017. Antioxidant Activity of *Syzygium polyanthum* Extracts. *Indonesian Journal Chemistry* 17(1), 49-53.
- Ibrahim, I. A. A., Abdulla, M. A., Abdelwahab, S. I., Bayaty, F. A., and Majid, N. A. 2012. Leaves Extract of *Muntingia calabura* Protects Against Gastric Ulcer Induced by Ethanol in Sprague-Dawley Rats. *Clinical and Experimental Pharmacology* 5, 1-6.
- Kaneda, N., Pezzuto, J. M., Soejarto, D. D., Kinghorn, A. D., and Farnsworth, N. R. 1991. Plant Anticancer Agents, XLVIII. New Cytotoxic Flavonoids from *Muntingia calabura* Roots. *Journal of Natural Products* 54(1), 196-206.
- Khan, M. A. Y., Ramadas, D., Mundasada, S. C., Kumar, S. N., Kashyap, H. R., and Chikkanna, D. 2015. In Vitro Anti-Diabetic Activity of *Muntingia calabura* root proteins. *Biotechnology and Sciences* 4(10), 1526-1534.
- Kuo, W. L., Liao, H. R., and Chen, J. J. 2014. Biflavans, Flavonoids, and a Dihydrochalcone from the Stem Wood of *Muntingia calabura* and Their Inhibitory Activities on Neutrophil Pro-Inflammatory Responses. *Molecules* 19, 521-535.
- Mahmood, N. D., Nasir, N. L. M., Rofiee, M. S., Tohid, S. F. M., Ching, S. M., Teh, L. K., Salleh, M. Z., and Zakaria, Z. A. 2014. *Muntingia calabura*: A review of its traditional uses, chemical properties, and pharmacological observations. *Pharmaceutical Biology* 52(12), 1598-1623.
- Nshimo, C. M., Pezzuto, J. M., Kinghorn, A. D., and Farnsworth, N. R. 1993. Cytotoxic Constituents of *Muntingia calabura* Leaves and Stems Collected in Thailand. *International Journal of Pharmacology* 31(1), 77-81.
- Preethi, K., Vijayalakshmi, N., Shamna, R., and Sasikumar, J. M. 2010. In Vitro Antioxidant Activity of Extracts from Fruits of *Muntingia calabura* Linn. from India. *Pharmacognosy Journal* 2(14), 11-18.
- Preethi, K., Premasudha, P., and Keerthana, K. 2012. Anti-inflammatory Activity of *Muntingia calabura* Fruits. *Pharmacognosy Journal* 4(30), 51-56.
- Putri, D. A., Ulfi, A., Purnomo, A. S., and Fatmawati, S. 2018. Antioxidant and antimicrobial activities of *Ananas comosus* peel extracts. *Malaysian Journal of Fundamental and Applied Sciences* 14(2), 307-311.
- Rajesh, R., Jaivel, N., and Marimuthu, P. 2014. Antifungal metabolite from *Muntingia calabura* root against early leaf blight of tomato. *Journal of Medicinal Plant Research* 8(17), 646-656.
- Rofiee, M. S., Yusof, M. I. M., Hisam, E. E. A., Bannur, Z., Zakaria, Z. A., Somchit, M. N., Teh, L. K., and Salleh, M. Z. 2015. Isolating the metabolic pathways involved in the hepatoprotective effect of *Muntingia calabura* against CCl₄-induced liver injury using LCMS Q-TOF. *Journal of Ethnopharmacology* 166, 109-118.

- Sani, M. H. M., Zakaria, Z. A., Balan, T., Teh, L. K., and Salleh, M. Z. 2012. Antinociceptive Activity of Methanol Extract of *Muntingia calabura* Leaves and the Mechanisms of Action Involved. *Hindawi* 2012, 1-10.
- Sibi, G., Naveen, R., Dhananjaya, K., Ravikumar, K. R., and Mallesha, H. 2012. Potential use of *Muntingia calabura* L. extracts against human and plant pathogens. *Pharmacognosy Journal* 4(34), 44-47.
- Sibi, G., Kaushik, K., Dhananjaya, K., and Ravikumar, K. R. 2013. *In vitro* antimicrobial activity of *Muntingia calabura* fruit extracts against food borne pathogens. *Pharmacognosy Journal* 5(3), 135-136.
- Siddiqua, A., Premakumari, K. B., Sultana, R., Vithya, V., and Savitha, S. 2010. Antioxidant activity and Estimation of Total Phenolic Content of *Muntingia calabura* by Colorimetry. *International Journal of ChemTech Research* 2(1), 205-208.
- Sindhe, A. M., Bodke, Y. D., and Chandrashekar, A. 2013. Antioxidant and *in vivo* anti-hyperglycemic activity of *Muntingia calabura* leaves extracts. *Der Pharmacia Lettre* 5(3), 427-435.
- Sridhar, M., Thirupathi, K., Chaitanya, G., Kumar, B. R., and Mohan, G. K. 2011. Antidiabetic effect of leaves of *Muntingia calabura* L., In normal and alloxan-induced diabetic rats. *Pharmacologyonline* 2, 626-632.
- Su, B. M., Park, E. J., Vigo, J. S., Graham, J. G., Cabieses, F., Fong, H. H. S., Pezzuto, J. M., and Kinghorn, A. D. 2003. Activity-guided isolation of the chemical constituents of *Muntingia calabura* using a quinone reductase induction assay. *Phytochemistry* 63, 335-341.
- Sufian, A. S., Ramasamy, K., Ahmat, N., Zakaria, Z. A., Izwan, M., and Yusof, M. 2013. Isolation and identification of antibacterial and cytotoxic compounds from the leaves of *Muntingia calabura* L.. *Journal of Ethnopharmacology* 146, 198-204.
- Vijayanand, S. and Thomas, A. S. 2016. Screening of *Michelia champacca* and *Muntingia calabura* extracts for potential Bioactives. *International Journal of Pharma Sciences and Research* 7(6), 266-273.
- Yuliana and Fatmawati, S. 2018. Senyawa Metabolit Sekunder dan Aspek Farmakologi *Alocasia macrorrhizos*. *Akta Kimia Indonesia* 3(1), 141-158.
- Yusof, M. I. M., Salleh, M. Z., Kek, T. L., Ahmat, N., Azmin, N. F. N., and Zakaria, Z. A. 2013. Activity-guided isolation of bioactive constituents with antinociceptive activity from *Muntingia calabura* L. Leaves using the formalin test. *Hindawi* 2013, 1-27.
- Zakaria, Z. A., Hazalin, N. A. M. N., Zaid, S. N. H. M., Ghani, M. A., Hassan, M. H., Gopalan, H. K., and Sulaiman, M. R. 2007a. Antinociceptive, anti-inflammatory and antipyretic effects of *Muntingia calabura* aquades extract in animal models. *Journal of Natural Medicine* 61, 443-448.
- Zakaria, Z. A., Mustapha, S., Sulaiman, M. R., Jais, A. M. M., Somchit, M. N., and Abdullah, F. C. 2007b. The Antinociceptive Action of Aquades Extract from *Muntingia calabura* Leaves: The Role of Opioid Receptors. *Medical Principles and Practice* 16, 130-136.

- Zakaria, Z. A., Mohamed, A. M., Jamil, N. S. M., Rofiee, M. S., Hussain, M. K., Sulaiman, M. R., Teh, L. K., and Salleh, M. Z. 2011. *In vitro* Antiproliferative and Antioxidant Activities of the Extracts of *Muntingia calabura* Leaves. *The American Journal of Chinese Medicine* 39(1), 183-200.
- Zakaria, Z. A., Balan, T., Suppaiah, V., Ahmad, S., and Jamaludin, F. 2014a. Mechanism(s) of action involved in the gastroprotective activity of *Muntingia calabura*. *Journal of Ethnopharmacology* 151, 1184-1193.
- Zakaria, Z. A., Sani, M.H .M., Cheema, M. S., Kader, A. A., Kek, T. L., and Salleh, M. Z. 2014b. Antinociceptive activity of methanolic extract of *Muntingia calabura* leaves: further elucidation of the possible mechanisms. *BMC Complementary & Alternative Medicine* 14(63), 1-12.
- Zakaria, Z. A., Sani, M. H. M., Kadir, A. A., Kek, T. L., and Salleh, M. Z. 2016. Antinociceptive effect of semi-purified petroleum ether partition of *Muntingia calabura* leaves. *Brazillian Journal of Pharmacognosy* 26(4), 408-419.