



Antagonisme Marmin terhadap Reseptor 5-Hidroksi Triptamin dan Reseptor Histamin pada Otot Polos Ileum Marmut

(Antagonism of Marmin on 5-hydroxytryptamine and Histamine Receptors in Guinea-Pig Ileum Smooth Muscle)

AGUNG ENDRO NUGROHO^{1*}, PUGUH NOVI ARSITO¹, YANCE ANAS¹, JOKO TRI WIBOWO¹, SUGENG RIYANTO², MOHAMAD ASPOLLAH SUKARI³

¹Department of Pharmacology and Clinical Pharmacy, Faculty of Pharmacy, Gadjah Mada University, Jogjakarta 55281, Indonesia.

²Department of Pharmaceutical Chemistry, Faculty of Pharmacy, Gadjah Mada University, Jogjakarta 55281, Indonesia.

³Department of Chemistry, Faculty of Science, Universiti Putra Malaysia, Selangor 43400, Malaysia.

Diterima 27 Februari 2011, Disetujui 1 Juni 2011

Abstrak: Eksplorasi senyawa aktif tanaman obat *Aegle marmelos* Correa (*Rutaceae*) menghasilkan marmin dengan aktivitas yang paling kuat dalam menghambat pelepasan histamin dari kultur sel mast. Pada penelitian ini dipelajari antagonisme marmin pada reseptor 5-hidroksi triptamin dan reseptor histamin pada organ ileum marmut terisolasi. Penelitian ini dikerjakan dengan menggunakan teknik organ terisolasi dalam media dapar Tyrode. Agonis reseptor spesifik yang digunakan adalah histamin dan 5-HT (serotonin). Tipe antagonisme ditetapkan berdasarkan perubahan harga pD_2 dan efek maksimum (Emaks) agonis akibat pemberian senyawa uji, dan dengan menggunakan metode *Schild Regression*. Hasil penelitian menunjukkan bahwa marmin konsentrasi 10 dan 100 μ M menurunkan efek kontraksi maksimum dari 5-HT sebesar masing-masing 40% dan 60%, namun cenderung tidak mempengaruhi harga pD_2 -nya. Di lain pihak, marmin tidak mempengaruhi efek kontraksi maksimum dari histamin pada ileum terisolasi, namun sangat kuat dalam menurunkan harga pD_2 histamin. Dalam hal ini, harga pD_2 merupakan parameter afinitas, sedangkan harga Emaks merupakan parameter aktivitas intrinsik suatu agonis terhadap reseptornya. Dari perhitungan *Schild Regression*, harga slop kurva sebesar 0.8016 atau harga tersebut mendekati nilai 1. Dari penelitian ini disimpulkan bahwa marmin mengantagonis reseptor 5-HT4 secara non-kompetitif, dan mengantagonis reseptor histamin H-1 pada otot polos ileum secara kompetitif.

Kata kunci: *Aegle marmelos* Correa, marmin, histamin, 5-hidroksi triptamin.

Abstract: The exploration of several active compounds of medicinal plants *Aegle marmelos* Correa (*Rutaceae*) have found marmin that strongly inhibit the histamine release from mast cells. The present study investigated the antagonism phenomena of marmin on 5-hydroxy triptamine and histamine receptors in guinea-pig ileum smooth muscle. The study was performed using isolated-organ technique in Tyrode buffer medium. The agonists used to sensitize the receptors were histamine and 5-hydroxy triptamine. The type of antagonism was identified by considering: 1) the decrease of pD_2 or E_{max} values of agonists due to pretreatment of marmin, and 2) Schild regression method. In the study, marmin (10 and 100 μ M) decreased the maximum contraction effect of 5-HT by 40% and 60%, respectively. However, marmin did not influence the pD_2 value of 5-HT. On the other side, marmin did not influence the maximum contraction effect of histamine, however, decreased the pD_2 value of histamine. Based on Schild regression method, the pA_2 value of marmin was 0.8016. In conclusion, marmin non-competitively antagonized 5-HT4 receptor, and competitively antagonized histamine receptor in ileum smooth muscle.

Keywords: *Aegle marmelos* Correa, marmin, histamine, 5-hydroxy triptamine.

* Penulis korespondensi, Hp. -
e-mail: agungendronugroho@yahoo.com



PENDAHULUAN

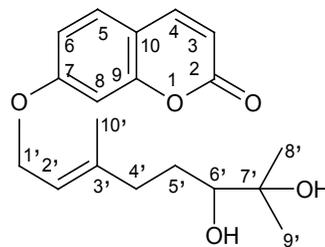
ANTAGONISME merupakan suatu peristiwa pengurangan atau penghapusan efek suatu obat oleh obat lain. Salah satu fenomena antagonisme yang sering dijumpai adalah antagonisme farmakologi. Antagonisme ini merupakan antagonisme yang melibatkan kerja atau efek dari beberapa obat, yang timbul apabila obat dan antagonisnya bekerja pada tempat kerja atau reseptor sama. Berdasarkan sifatnya, antagonisme farmakologi dibedakan menjadi dua yaitu kompetitif dan non-kompetitif. Antagonisme bersifat kompetitif apabila antagonis mengikat tempat ikatan agonis pada reseptornya secara terbalikkan, dan efek tersebut dapat digeser oleh pemberian agonis pada dosis yang tinggi. Dalam hal ini, penambahan dosis agonis dapat mengatasi efek penghambatan antagonis tersebut. Antagonisme bersifat non kompetitif apabila penghambatan efek agonis oleh antagonis tidak dapat diatasi dengan peningkatan kadar agonis. Sebagai akibat, efek maksimal yang dicapai akan berkurang, akan tetapi afinitas agonis terhadap reseptornya tidak berubah^(1,2).

Senyawa 5-hidroksitriptamin (5-HT) disebut juga dengan serotonin, banyak terdistribusi di dinding usus dan lambung (90%), disamping dijumpai dalam platelet dan sebagai neurotransmitter di sistem saraf pusat (SSP). Reseptor serotonin terdapat banyak tipe, dan termasuk suatu reseptor terhubung protein G kecuali reseptor 5-HT₃ yang merupakan reseptor kanal ion. Histamin merupakan senyawa amina basa yang dibentuk dari asam amino histidin dengan bantuan enzim L-histidin dekarboksilase. Dalam tubuh, histamin disimpan pada granul sel mast dan basofil, dan akan dilepaskan jika sel tersebut tersensitisasi baik secara imunologis maupun non-immunologis. Sejauh ini ada empat reseptor histamin, namun baru reseptor H-1 dan H-2 yang sudah dipelajari secara detail^(2,3).

Marmin atau 7-(6',7'-dihidroksigeranil-oksi)kumarin (Gambar 1) merupakan senyawa kumarin yang diisolasi dari kulit batang atau akar dari *Aegle marmelos* Correa⁽⁴⁾. Marmin menunjukkan aktivitas yang kuat dalam menghambat pelepasan histamin dari kultur sel mast baik diinduksi antigen dan stimulan Ca²⁺ hingga 90%. Marmin menghambat influks ⁴⁵Ca²⁺ yang diinduksi oleh thapsigargin secara kuat. Marmin menghambat pelepasan histamin melalui penghambatan Ca²⁺ intraseluler pada sel mast (menghambat Ca²⁺ uptake pada *store-operated calcium channels*) bukan melalui aktivasi PK⁽⁵⁾. Marmin juga mampu menghambat sintesis histamin dari asam amino histidin melalui proses dekarboksilasi katalis suatu enzim L-histidin dekarboksilase (HDC) dalam sel mast⁽⁶⁾.

Pada penelitian ini akan dipelajari fenomena antagonisme marmin pada reseptor 5-hidroksi triptamin

maupun reseptor histamin. Penelitian dikerjakan dengan menggunakan teknik organ terisolasi yaitu ileum marmut⁽⁷⁾, yang kemudian disensitisasi menggunakan agonis histamin dan 5-HT (serotonin) dalam larutan dapar Tyrode. Tipe antagonisme ditetapkan berdasarkan perubahan harga pD₂ dan efek maksimum (Emaks) agonis akibat pemberian senyawa uji, dan dengan menggunakan metode *Schild Regression*.



Gambar 1. Struktur kimia dari marmin⁽⁴⁾.

BAHAN DAN METODE

BAHAN. Bahan utama dalam penelitian ini adalah marmin, senyawa aktif *Aegle marmelos* Correa yang diperoleh dari Prof. Dr. Sugeng Riyanto, MS, Apt (Bagian Kimia Farmasi, Fakultas Farmasi UGM). Hewan percobaan yang digunakan dalam penelitian adalah marmut jantan kualitas lokal dengan berat badan antara 300-450 gram diperoleh dari Lab. Farmakologi dan Toksikologi Fakultas Farmasi UGM.

Bahan kimia yang digunakan adalah larutan dapar Tyrode kualitas farmasetis, gas karbogen mengandung 95% oksigen dan 5% karbon dioksida (PT. Aneka Gas dan Industri Semarang cabang Yogyakarta), agonis reseptor: histamin, serotonin (5-hidroksi triptamin) (Sigma, USA), aqua demineralisata (PT. Ikaparmindo Putramas, Jakarta) dan aquadestilata (Laboratorium Kimia Instrumental, Fakultas Farmasi, Universitas Gadjah Mada, Yogyakarta).

Alat. Alat-alat yang digunakan untuk uji organ terisolasi adalah satu set peralatan preparasi hewan uji (Surgical Sutures, Bio-Dynamics, Germany), pencampur Vortex (CAT. M. Zipppear GmbH, Etzenbach, W. Germany), pengaduk magnet, termostat tipe 1419 (B. Brawn, W. Germany), transduser isotonik (Level transducer tipe 368, HSE, W. Germany), recorder (Kipp & Zonen BBD 41, The Netherlands), dua set organ bath volume 20 ml, bridge amplifier tipe 336 (HSS, Germany), stacvold tipe KSV 500, pemanas tipe M 22/1 (Frano Geratetechnik, Germany).

METODE. Preparasi organ ileum. Marmut jantan dikurbankan dengan cara dislokasi tulang belakang kepala. Bagian perut dibuka, *caecum* yang terlihat diangkat ke atas dan ileum dapat ditemukan di bagian belakang *caecum*. Ileum sepanjang ±3 cm dipisahkan dan ditempatkan di dalam cawan petri yang berisi

larutan dapar *Tyrode*. Isi ileum dikeluarkan dengan cara memasukkan larutan dapar *Tyrode* ke dalam salah satu ujung ileum sehingga isi ileum terdorong keluar lewat ujung lainnya. Setelah itu, ileum dibersihkan dari jaringan lemak yang melekat. Setelah bersih, ileum dipotong menjadi dua bagian masing-masing sepanjang ± 1 cm. Pada kedua ujung dari masing-masing potongan ileum diikatkan benang steril dengan menggunakan jarum bengkok yang ditusukan dari bagian luar ke arah dalam ileum. Kedua ujung ileum dibiarkan tetap terbuka. Satu ujung ileum diikatkan pada kait di dalam organ bath yang telah berisi larutan dapar *Tyrode* pada suhu konstan (37°C) dan dialiri dengan gas karbogen, sedangkan ujung lainnya diikatkan dengan tuas pencatat. Dengan posisi seperti itu, ileum direndam dalam organ bath dengan media larutan dapar *Tyrode*.

Uji aktivitas agonis terhadap reseptor 5-hidroksi triptamin atau histamin. Pada organ ileum dilakukan pengenalan agonis reseptor (serotonin, histamin) dengan konsentrasi 3.10^{-4} M. Selanjutnya, organ dicuci dengan menggunakan larutan dapar *Tyrode* selama 60 menit dan dilanjutkan dengan pengukuran kontraksi otot polos ileum setelah pemberian peringkat konsentrasi agonis. Langkah tersebut dilakukan dua kali secara berurutan. Setelah itu, organ dicuci kembali dengan larutan dapar *Tyrode*. Organ bath diisi dengan 20 ml larutan dapar *Tyrode* kemudian ditambahkan larutan uji dengan konsentrasi tertentu dan didiamkan sekitar 15 menit. Selanjutnya dilakukan pengukuran kontraksi organ terisolasi karena pemberian seri konsentrasi larutan agonis (10^{-8} hingga 10^{-3} M). Sebagai catatan, karena keterbatasan peralatan maka tipe reseptor 5-hidroksi triptamin yang dipelajari hanya 5-HT₄, dan tipe reseptor histamin hanya reseptor H-1.

Penetapan tipe antagonisme. Pada prinsipnya mengacu kepada percobaan di atas, apabila marmin menunjukkan aktivitas antagonisme terhadap agonis reseptor (serotonin, histamin) maka dilakukan penetapan tipe antagonismenya berdasarkan profil kurva hubungan antara logaritma dosis terhadap respon yang dihasilkan oleh agonis (KLD_R). Apabila perlakuan marmin dapat menggeser KLD_R agonis ke kanan, tanpa mempengaruhi Emaksnya dan mempunyai harga slope = 1 (pada perhitungan *Schild Regression*) maka mengindikasikan peristiwa antagonis kompetitif. Apabila perlakuan marmin mengakibatkan KLD_R agonis turun melandai (Emaksnya turun dan pD₂ cenderung tetap) maka mengindikasikan peristiwa antagonis non-kompetitif⁽¹⁾.

Analisis data. Data rekaman respon biologis kontraksi otot polos ileum terisolasi diinduksi agonis reseptor setelah pemberian marmin konsentrasi tertentu diubah dalam bentuk % respon dengan cara membandingkan tinggi rekaman kontraksi pada

konsentrasi tertentu (p) terhadap tinggi maksimal rekaman yang dihasilkan (q).

$$\% \text{ respon} = \frac{(p)}{(q)} \times 100 \%$$

Harga % respon ini kemudian diplotkan terhadap logaritma konsentrasi sehingga diperoleh kurva log dosis vs. respon (KLD_R) sehingga dapat dihitung harga pD₂ nya. Penyajian data harga % respon kontraksi maksimal (Emaks) dan pD₂ dinyatakan dalam purata \pm SEM. Pembuatan kurva dosis-respon dan perhitungan harga pD₂ menggunakan Microsoft Excel 2000, sedangkan untuk analisis antagonisme menggunakan parameter pA₂ yang dihitung dengan metoda Schild Regression, dengan formula seperti disajikan di bawah ini.

$$pA_2 = -\log [A]_2 = \log (1 / [A]_2)$$

$$pA_2 = -\log [A]_X + \log (x - 1)$$

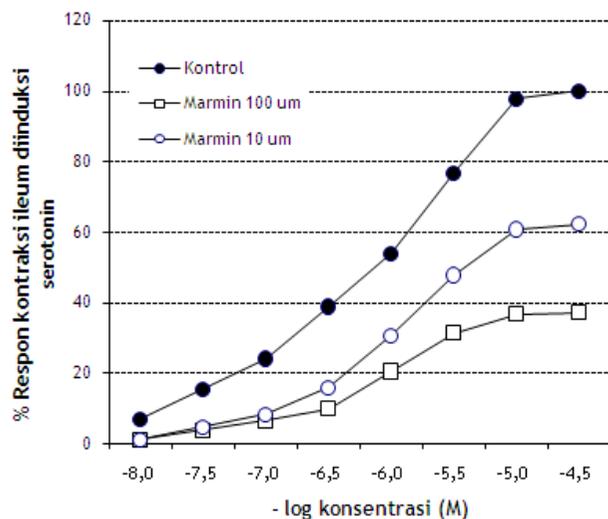
Dimana x adalah rasio konsentrasi efektif agonis dengan antagonis terhadap tanpa adanya antagonis, sedangkan [A] merupakan konsentrasi antagonis.

Metode statistik yang digunakan dalam penelitian ini adalah analisis varian (ANOVA) satu arah dan dilanjutkan uji t LSD. Taraf kepercayaan yang digunakan adalah 95%. Uji statistik ini menggunakan program komputer SPSS Version 16.

HASIL DAN PEMBAHASAN

Uji aktivitas marmin terhadap reseptor 5-hidroksi triptamin. Data penelitian berupa rata-rata: 1). persentase respon kontraksi otot polos ileum marmut terisolasi (terhadap respon maksimum oleh agonis serotonin) versus logaritma konsentrasi serotonin; dan 2) nilai pD₂-nya setelah perlakuan marmin. Dalam hal ini, harga pD₂ merupakan parameter afinitas, sedangkan harga Emaks merupakan parameter aktivitas intrinsik suatu agonis terhadap reseptornya⁽¹⁾. Reseptor serotonin (5-HT) mempunyai banyak sub tipe, dan pada saluran pencernaan reseptor 5-HT₄ memegang peranan penting dalam perangsangan kontraksi atau aktivitas peristaltik. Pemberian serotonin pada otot polos ileum akan menghasilkan respon kontraksi otot polos ileum tersebut.

Pada penelitian ini, medium yang digunakan adalah larutan dapar *Tyrode* pH 7.4. Data penelitian berupa rata-rata prosentase respon maksimum kontraksi otot polos ileum terisolasi serta nilai pD₂-nya disajikan pada Tabel 1, sedangkan grafiknya disajikan pada Gambar 2. Pemberian seri konsentrasi serotonin (10^{-8} hingga 10^{-4} M) merangsang kontraksi otot polos ileum secara bertingkat (*gradual response*), seperti disajikan pada Gambar 2. Harga pD₂ serotonin terhadap reseptor 5-HT₄ otot polos ileum marmut adalah 6.31 ± 0.10 .



Gambar 2. Kurva hubungan log. konsentrasi serotonin terhadap % respon kontraksi otot polos ileum terisolasi (KLDL) tanpa atau dengan praperlakuan marmin dosis 10 µM dan 100 µM (n = 4-6).

Pada percobaan ini, pemberian marmin dengan konsentrasi 10 dan 100 µM (10 menit sebelum pemberian serotonin) menurunkan kemampuan serotonin dalam mengkontraksi otot polos ileum terisolasi (Gambar 2), menurunkan harga pD_2 serotonin masing-masing menjadi sebesar 6.02 ± 0.14 dan 6.12 ± 0.11 , juga menurunkan secara kuat efek kontraksi maksimum serotonin sebesar masing-masing 40 dan 60% (Tabel 1). Hal ini menunjukkan bahwa marmin menurunkan afinitas dan efikasi dari serotonin terhadap reseptor 5-HT₄ pada otot polos ileum marmut. Namun, jika kita perhatikan Tabel 1, pengaruh marmin terhadap Emaks serotonin jauh lebih kuat dibandingkan terhadap pD_2 . Antagonisme antara marmin pada reseptor serotonin (5-HT₄) kemungkinan besar bersifat “non-kompetitif”.

Tabel 1. Harga pD_2 dan Emaks histamin pada otot polos ileum terisolasi tanpa atau dengan praperlakuan marmin dosis 10 µM dan 100 µM (n = 4-6).

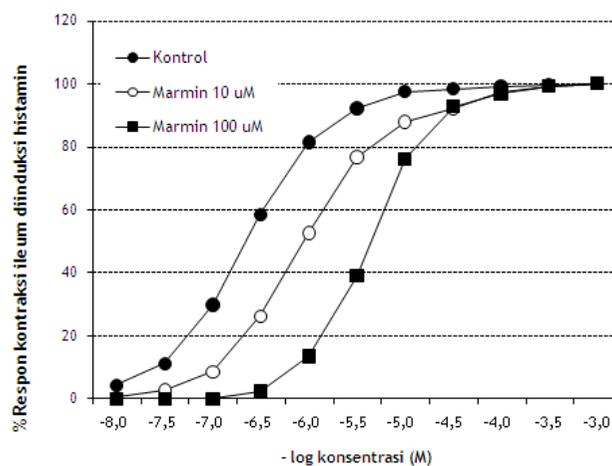
Praperlakuan	pD_2	Emaks (%)
Kontrol	6.31 ± 0.10	100 ± 0.00
Marmin 10 µM	$6.02 \pm 0.14^*$	$62.35 \pm 8.43^*$
Marmin 100 µM	$6.12 \pm 0.11^{**}$	$37.13 \pm 9.57^*$

* berbeda bermakna dibandingkan kontrol ($P < 0.05$)

** tidak berbeda bermakna dibandingkan kontrol ($P > 0.05$)

Uji aktivitas marmin terhadap reseptor histamin.

Pada otot polos ileum juga terdapat reseptor histamin yaitu reseptor H-1. Data penelitian berupa rata-rata prosentase respon maksimum kontraksi otot polos ileum terisolasi serta nilai pD_2 -nya disajikan pada Tabel 2, sedangkan grafiknya disajikan pada Gambar 3. Pemberian seri konsentrasi histamin (10^{-8} hingga 10^{-3} M) merangsang kontraksi otot polos ileum secara



Gambar 3. Kurva hubungan log. konsentrasi histamin terhadap % respon kontraksi otot polos ileum terisolasi (KLDL) tanpa atau dengan praperlakuan marmin dosis 10 µM dan 100 µM (n = 5-10).

bertingkat (*gradual response*). Harga pD_2 histamin terhadap reseptor H-1 otot polos ileum marmut adalah 6.61 ± 0.04 .

Pada percobaan ini, pemberian marmin dengan konsentrasi 10 dan 100 µM (10 menit sebelum pemberian histamin) menurunkan kemampuan histamin dalam mengkontraksi otot polos ileum terisolasi (Gambar 3), menurunkan harga pD_2 histamin masing-masing menjadi sebesar 6.00 ± 0.05 dan 5.30 ± 0.03 , tapi tidak mengubah efek maksimumnya (Tabel 2). Hal ini mengindikasikan bahwa marmin menurunkan afinitas histamin terhadap reseptor H-1 pada otot polos ileum namun tidak mempengaruhi efikasinya.

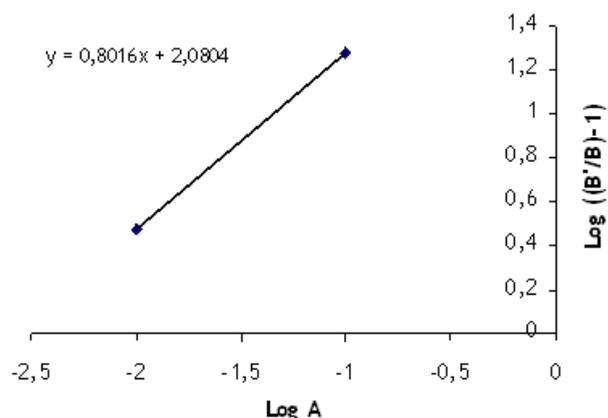
Tabel 2. Harga pD_2 dan Emaks histamin pada otot polos ileum terisolasi tanpa atau dengan praperlakuan marmin dosis 10 µM dan 100 µM (n = 5-10).

Praperlakuan	pD_2	Emaks (%)
Kontrol	6.61 ± 0.04	100 ± 0.00
Marmin 10 µM	$6.00 \pm 0.05^*$	$100 \pm 0.00^{**}$
Marmin 100 µM	$5.30 \pm 0.03^*$	$100 \pm 0.00^{**}$

* berbeda bermakna dibandingkan kontrol ($P < 0.05$)

** tidak berbeda bermakna dibandingkan kontrol ($P > 0.05$)

Berdasarkan hasil penelitian di atas (Gambar 3), perlakuan marmin dapat menggeser KLDL histamin ke kanan, tanpa mempengaruhi Emaksnya. Ini menunjukkan bahwa marmin merupakan antagonis reseptor histamin (H-1) pada otot polos ileum marmut. Selanjutnya, untuk membuktikan hal tersebut dilakukan pengujian dengan menggunakan Metoda *Schild Regression*, dan apabila terbukti bahwa antagonisme bersifat kompetitif, maka kemudian dihitung harga parameter pA_2 -nya. Apabila harga slop kurva yang didapatkan adalah mendekati harga 1 maka dinyatakan antagonisme kompetitif⁽¹⁾.



Gambar 4. Hasil analisa antagonisme marmin terhadap reseptor histamin (H-1) otot polos ileum marmut menggunakan Metoda Schild Regression.

Dari analisa antagonisme dengan metoda *Schild Regression* (Gambar 4), didapatkan harga slop kurva sebesar 0.8016 dan harga tersebut mendekati nilai 1. Oleh karena itu, tipe antagonisme antara marmin dengan reseptor histamin (H-1) otot polos ileum marmut adalah "kompetitif", dan harga pA_2 marmin sebesar 2.080.

Penelitian mengenai senyawa kumarin sebagai agen anti alergi bermula dari penelitian oleh Assem dan Chong⁽⁸⁾, yang melaporkan bahwa 3,4-dimetil-7-[4-(*p*-klorobenzil)-piperazin-1-il]-propoksikumarin dihidroklorida, menunjukkan beberapa aktivitas sebagai anti-alergi. Senyawa turunan kumarin menunjukkan aktivitas antagonis histamin yang kuat pada percobaan dengan menggunakan organ ileum terisolasi, dengan harga pA_2 sebesar 9.8; dan juga pada percobaan trakea terisolasi. Namun, senyawa kumarin hanya menunjukkan aktivitas antagonisme yang relatif lemah terhadap *slow-reacting substance* proses anafilaksis yaitu serotonin, prostaglandin E1, E2 dan F2 α , bradikinin dan angiotensin pada percobaan ileum terisolasi, dengan harga pA_2 sebesar 5.6 hingga 6.1. Pada percobaan organ uterus terisolasi, senyawa kumarin juga mengantagonis prostaglandin E1, E2 dan F2 α , dan angiotensin dengan harga pA_2 dengan nilai sama. Senyawa kumarin tersebut juga menunjukkan aktivitas penghambatan pelepasan histamin pada kultur sel leukosit manusia. Ringkasnya, dari penelitian tersebut senyawa turunan kumarin menunjukkan aktivitas antagonis yang kuat pada reseptor histamin, dan penghambatan pelepasan histamin dari sel leukosit^(8,9,10).

Marmin merupakan senyawa turunan kumarin dengan nama kimia 7-(6',7'-dihidroksigeranil-oksi) kumarin, dengan modifikasi gugus fungsional pada posisi nomer 7 struktur kumarin. Hal ini jika dikaitkan dengan fakta ilmiah di atas maka dapat dihipotesiskan bahwa marmin mempunyai aktivitas anti alergi, dengan menghambat pelepasan histamin dari sel mast atau/ dan mengantagonis reseptor histamin. Takase *et al.*⁽⁹⁾ melaporkan bahwa marmin yang diisolasi dari tanaman

Aurantii fructus immaratus menunjukkan aktivitas penghambatan kontraksi dan aktivitas relaksasi pada otot polos ileum marmut yang diinduksi asetilkolin dan histamin. Percobaan anti-alergi *in vitro* menunjukkan bahwa marmin yang diisolasi dari tanaman *Aegle marmelos* Correa mampu menghambat pelepasan histamin dari RBL-2H3 terinduksi DNP24-BSA atau thapsigargin hingga 70%. Namun, marmin tidak mampu menghambat pelepasan histamin yang diinduksi *phorbol myristate acetate* (PMA), senyawa aktivator PKC⁽⁵⁾. DNP24-BSA merupakan antigen yang bisa mengaktifasi sel mast melalui mekanisme imunologis yang mengakibatkan peningkatan konsentrasi Ca^{2+} dan protein kinase C (PKC) pada sel mast. Aktivasi kedua pembawa pesan tersebut secara sinergi akan merangsang pelepasan mediator histamin dari sel mast. Di lain pihak, thapsigargin adalah senyawa yang mampu merangsang kenaikan konsentrasi Ca^{2+} melalui aktivasi *sarco/endoplasmic reticulum Ca^{2+} ATPase* (SERCA). Kenaikan konsentrasi Ca^{2+} pada sel mast dapat berasal dari intracelullar Ca^{2+} store atau proses influks Ca^{2+} . Pada penelitian awal, marmin mampu menghambat $^{45}Ca^{2+}$ uptake yang diinduksi thapsigargin⁽⁴⁾. Penelitian terakhir kami menunjukkan bahwa marmin juga mampu menghambat sintesis histamin dari asam amino histidin melalui proses dekarboksilasi katalis suatu enzim L-histidin dekarboksilase (HDC) dalam sel mast⁽⁵⁾.

Pada penelitian ini, marmin yang diisolasi dari tanaman *Aegle marmelos* Correa menghambat kontraksi otot polos ileum yang diinduksi oleh agonis histamin. Marmin mengantagonis aktivitas agonis histamin pada reseptor histamin H-1 secara kompetitif dengan harga pA_2 sebesar 2.08. Selain itu, marmin menghambat kontraksi otot polos ileum yang diinduksi serotonin (reseptor 5-HT4) secara non-kompetitif. Marmin menurunkan efek kontraksi maksimum yang diinduksi serotonin namun cenderung tidak mempengaruhi harga pD_2 serotonin.

SIMPULAN

Dari hasil penelitian, disimpulkan bahwa marmin menghambat kontraksi otot polos yang diinduksi histamin (reseptor H-1) secara kompetitif dengan harga pA_2 sebesar 2.08 serta menghambat kontraksi otot polos ileum yang diinduksi serotonin (reseptor 5-HT4) secara non-kompetitif

DAFTAR PUSTAKA

1. Pratt WB and Taylor P. Principles of Drug Action. New York: Churchill Livingstone; 1990. 1-70.
2. Rang HP, Dale MM, and Ritter JM. Pharmacology, 4th Ed., Melbourne: Churchill Livingstone; 2003. 7-20,



- 217-241.
3. Metcalfe DD, Baram D, Mekori YA. Mast cells. *Physiological Reviews*, 1997. 77(4): 1033-1064.
 4. Riyanto S. Phytochemical Studies and Bioactivity Tests of *Murraya paniculata* Jack, *Aegle marmelos* Correa, and *Zingiber amaricans* Blume [Dissertation]. Universiti Putra Malaysia; 2003. 58-67, 179-188.
 5. Nugroho AE, Riyanto S, Sukari MA, Maeyama K. The Effects of Compounds Isolated from *Aegle marmelos* Correa, on The Histamine Release from Mast Cells, 81th Annual Meeting of The Japanese Pharmacological Society, Yokohama March 17-18th; 2008. 189P.
 6. Nugroho AE, Sahid NA, Riysanto S, Maeyama K, Ikawati I. Effects of Marmin, isolated from *Aegle marmelos* Correa, on the L-histidine decarboxylase (HDC) enzyme in RBL-2H3 cells, *Thai J. Pharm Sci*, 2011. 35: 1-7.
 7. Vogel GH. *Drug Discovery and Evaluation Pharmacological Assays*, 2nd Eds. New York : Springer-Verlag; 2002. 873-884.
 8. Assem ES and Chong EK. Profiles of Different anti-allergiy effects of a new histamine antagonist, *BM 15,100*, *Br J Pharmacol*. 1976. 57(3): 437P-438P.
 9. Takase H, Yamamoto K, Hirano H, Saito Y, Yamashita A. Pharmacological profile of gastric mucosal protection by marmin and nobiletin from a traditional herbal medicine, *Aurantii fructus immaturus*, *Jpn J Pharmacol*. 1994. 66(1): 139-147.
 10. Gonsior E, Schultze-Werninghaus G and Wuthrich B. Protective Antiallergic Effects of a New Coumarin Compound (BM 15.100) in Experimental Asthma, *Int J Clin Pharmacol Biopharm*, 1979. 17(7): 283-289.

