



Jurnal Ilmiah Kesehatan Sandi Husada

<https://akper-sandikarsa.e-journal.id/JIKSH>

Volume 9, Nomor 2, Desember 2020, pp 831-841

p-ISSN: 2354-6093 dan e-ISSN: 2654-4563

DOI: 10.35816/jiskh.v10i2.415

Literature Review

Potensi Kombinasi Ekstrak Daun Kelor (*Moringa oleifera*) dan Artemisia (*Artemisia annua*) Sebagai Antimalaria *Plasmodium falciparum*

*Potential Combination of Moringa (*Moringa oleifera*) and Artemisia (*Artemisia annua*) Leaf Extract Combination as Antimalarial *Plasmodium falciparum**

Elvina Veronica¹, Irene Amelia², Kezia Angelina Yunatan³, Ni Kadek Sinta Dwi Christmayanti⁴, Agung Nova Mahendra⁵

¹²³⁴Prodi Kedokteran dan Profesi Dokter Fakultas Kedokteran Universitas Udayana

⁵Departemen Farmakologi dan Terapi Fakultas Kedokteran Universitas Udayana

Artikel info

Artikel history:

Received; Agustus 2020

Revised; September 2020

Accepted; September 2020

Abstrak

*Pendahuluan: Indonesia merupakan salah satu daerah endemik malaria dengan kematian 10.000 orang setiap tahunnya. Malaria akibat infeksi plasmodium falciparum paling berbahaya dibandingkan plasmodium lainnya karena menyebabkan 90% kematian. Penatalaksanaan malaria seperti kloroquine dan Artemisinin Combination Therapy sudah mengalami resistensi sehingga diperlukan alternatif lain. Artemisin dan daun kelor memiliki senyawa antimalarial. Daun kelor juga kaya nutrisi. Tujuan: Mengetahui potensi kombinasi artemisia dan daun kelor sebagai alternatif antimalarial plasmodium falciparum. Metode: Studi literatur dari tinjauan pustaka, penelitian in silico, in vitro, dan in vivo dari jurnal nasional maupun internasional 10 tahun terakhir. Dicari menggunakan kata kunci Plasmodium falciparum, Moringa oleifera, antimalaria, malaria, dan Artemisin annua. Dari 196 artikel yang ditemukan, digunakan 33 artikel relevan pada literature review ini. Hasil: artemisin tanaman Artemisia annua efektif menghambat pertumbuhan plasmodium fase trophozoite dan schizont. Antioksidan daun kelor (*Moringa oleifera*) menghambat pertumbuhan plasmodium lewat jalur permeasi baru serta mengoptimalkan kinerja artemisin. Daun kelor juga memenuhi kebutuhan gizi harian dan mengatasi malnutrisi. Kombinasi kedua tanaman tersebut diketahui lebih efektif menghambat plasmodium berghei pada hewan uji coba, meningkatkan sistem imun, serta memenuhi kebutuhan gizi dibandingkan penggunaan tunggal. Kesimpulan: Kombinasi artemisia dan daun kelor berpotensi sebagai alternatif antimalarial pada plasmodium falciparum. Perlu penelitian lebih lanjut terkait hal tersebut.*

Abstract

Introduction: Indonesia is one of malaria-endemic areas with 10, 000 deaths/year. Plasmodium falciparum is most dangerous than other plasmodia because it causes 90% of malaria deaths. Malaria management like chloroquine and Artemisinin Combination Therapy already resistance so alternatives are needed. Artemisin and Moringa leaves have antimalarial compounds. Moringa leaves are also rich in nutrients. Objective: To determine the potential combination of artemisin and Moringa leaves as an alternative antimalarial plasmodium falciparum. Methods: Study from literature reviews, in silico, in vitro, and in vivo research from national and international journals in last 10 years using plasmodium falciparum, Moringa oleifera, antimalarial, malaria, and Artemisia annua as keywords. From 196 articles were found, 33 relevant articles used in this study Result: Artemisin in Artemisia annua effectively inhibited trophozoite and schizont of plasmodium. Antioxidants in Moringa leaves inhibit plasmodium growth through new permeation pathways and optimize artemisin performance. Moringa leaves fulfill daily nutritional needs and treat malnutrition. The combination of these plants is known more effective at inhibiting plasmodium berghei in experimental animals, increasing the immune system, and overcome nutritional needs compared to single-use. Conclusion: The combination between artemisia and Moringa leaves is potentially being an alternative antimalarial plasmodium falciparum. Further research is needed.

Keywords:

Artemisia annua,
Moringa olifera,
Plasmodium falciparum,
Antimalaria,
Malaria

Corresponden author:

Email: veronicaelvina@gmail.com



artikel dengan akses terbuka dibawah lisensi CC BY 4.0

Pendahuluan

Malaria merupakan salah satu penyakit infeksi yang sering terjadi pada wilayah tropis yang disebabkan oleh Plasmodium vivax, Plasmodium falciparum, Plasmodium malariae, maupun Plasmodium ovale dengan vektor nyamuk anopheles (Pilotos, etal, 2020). Sama seperti nyamuk Aedes aegyptii yang merupakan vektor penyebab demam berdarah, keberadaan dan perkembangbiakan nyamuk anopheles juga dipengaruhi oleh faktor lingkungan terutama tempat penampungan air (Surmayati, dkk, 2019). Sebesar 41% penduduk di dunia berisiko terkena malaria. Terdapat sekitar tiga ratus hingga lima ratus juta kasus malaria setiap tahunnya dan sebesar satu setengah hingga dua koma tujuh juta kasus tersebut menyebabkan kematian terutama di daerah Asia Tenggara, Asia Selatan, Amerika Tengah, dan Afrika (Febriyanti dan Suwandi, 2019). Pada tahun 2015 terdapat kematian akibat malaria sebesar 429.000 orang dengan rincian 6% di Asia Tenggara, 92% di Afrika, dan 3% di daerah Timur wilayah Mediterania (Putra, 2019). Pada tahun 2017, terdapat 217 juta kasus malaria dan 435.000 kematian yang dilaporkan (Pilotos, etal, 2020).

Indonesia merupakan salah satu daerah endemik malaria dengan kematian sebesar 10.000 orang setiap tahunnya (Kaseke, Karim, Hadju, dan Nurdin, 2015). Pada tahun 2013, terdapat 4,8 juta penduduk Indonesia yang terkena malaria dan 23.483 orang di antaranya meninggal dunia (Hutagalung, 2017). API (Annual Parasite Incidence) merupakan skala untuk mengukur kematian akibat malaria di Indonesia. Nilai API diperoleh berdasarkan total jumlah kasus malaria per seribu penduduk setiap tahun. Nilai API tahun 2016 yaitu 0,77 yang menandakan bahwa Indonesia tergolong daerah endemik malaria (Juliawan, 2019). Kasus malaria di Indonesia marak terjadi di bagian Timur Indonesia yang disebabkan oleh 2 tipe plasmodium utama penyebab malaria yaitu 62% karena Plasmodium falciparum dan 33% karena Plasmodium vivax. (Hutagalung, 2017). Di antara jenis plasmodium tersebut, infeksi Plasmodium falciparum yang paling berbahaya karena dapat menyebabkan 90% kematian pada kasus malaria (Ataei & Delnavaz, 2019).

Vaksin RTS, S/AS01 yang digunakan sebagai profilaksis malaria juga tidak sepenuhnya mencegah malaria dan hanya memiliki efikasi 80% untuk mencegah invasi plasmodium saat fase preeritrositik. Selain itu, obat malaria seperti kloroquine maupun ACT (Artemisinin Combination Therapy) digunakan untuk profilaksis dan pengobatan malaria karena dapat menghambat fase pre eritrositik serta membunuh plasmodium fase aseksual di darah. Walaupun begitu, obat-obat tersebut sudah mulai mengalami resistensi (Juliawan, 2019). Obat golongan kuinolon dan Dichlorodiphenyltrichloroethane (DDT) dikenal sejak tahun 1945 sedangkan ACT dikenal mulai tahun 2005 karena terjadi resistensi obat sebelumnya (Tajuddeen & Herdeen, 2019). Pada tahun 2008-2009 dilaporkan terjadi resistensi parsial artesunat yang merupakan salah satu obat lini pertama malaria berat yang ditandai dengan melambatnya pembunuhan plasmodium sesudah 3 hari pasca pemberian pengobatan (Menard dan Dondorp, 2017).

Resistensi obat malaria terjadi karena adanya infeksi multiklonial yang menimbulkan perbedaan strain maupun mutasi gen pada plasmodium, parasiterelated, imunitas pasien, dan faktor obat yang dikonsumsi oleh pasien (Febriyanti dan Suwandi, 2019). Pada umumnya resisten obat ini terjadi pada fase aseksual plasmodium yang berada di hepar (Menard dan Dondorp, 2017). Kondisi resistensi obat serta kondisi lingkungan yang mempengaruhi prevalensi di suatu daerah membuat banyak peneliti mulai mencari alternatif obat malaria terutama dari tanaman (Tajuddeen & Herdeen, 2019). Penelitian menyatakan beberapa tanaman dapat meningkatkan kinerja artemisia sebagai antimalarial (Somsak et al., 2016). Oleh karena itu, penulis tertarik untuk meninjau kajian pustaka terkait kombinasi alternatif tanaman artemisia dengan tanaman lain yang berpotensi menjadi alternatif antimalarial dalam menghambat Plasmodium falciparum seperti daun kelor. Daun kelor diketahui memiliki kaya nutrisi dan banyak mengandung senyawa antioksidan serta dapat berperan sebagai antimalaria (Pilotos, Ibrahim, Mowa, dan Opata, 2020).

Metode

Metode studi literature review ini berasal dari tinjauan pustaka dan studi lainnya dengan mengumpulkan berbagai literatur yang relevan. Literatur dicari menggunakan kata kunci Plasmodium falciparum, Moringa oleifera, antimalaria, malaria, dan Artemisin annua. Literatur yang digunakan merupakan literatur yang berasal dari jurnal nasional maupun jurnal internasional dan diakses melalui Pubmed, Medline, serta Google Scholar. Literatur yang digunakan merupakan artikel tinjauan pustaka dan artikel ilmiah hasil riset penelitian uji coba in vivo, in silico, dan in vitro yang berasal dari tahun 2011 hingga tahun 2020. Dari 196 artikel yang ditemukan saat pengetikan kata kunci, digunakan 33 artikel yang relevan terkait studi literature review ini.

Hasil Dan Pembahasan

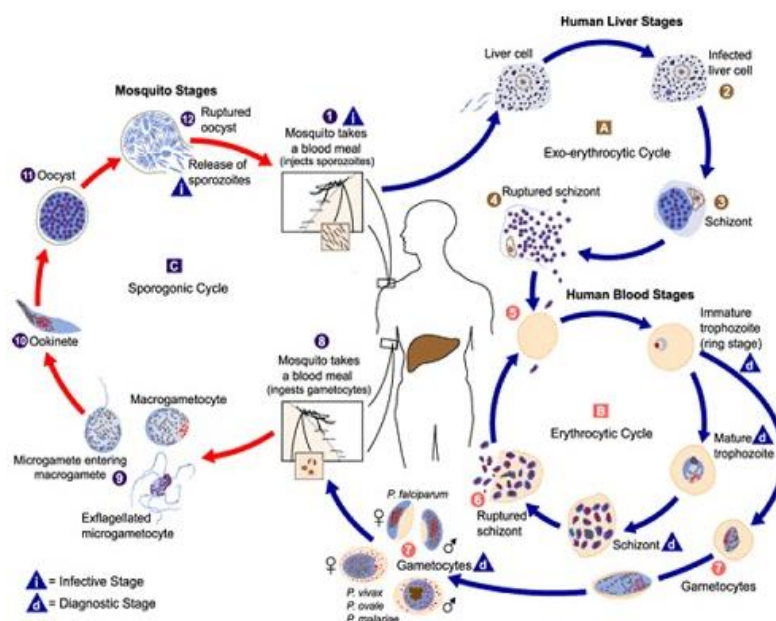
Siklus malaria terdiri dari 2 tahap yaitu skizogoni/aseksual yang terjadi pada manusia dan siklus sporogoni/seksual yang membentuk sporozoit di nyamuk. Saat nyamuk menghisap darah manusia, sporozoit akan masuk ke darah manusia lewat air liur nyamuk lalu masuk ke hati dan berkembang menjadi tropozoit hati yang diikuti dengan skizon hati. Skizon hati terdiri dari sepuluh ribu sampai tiga puluh ribu merozoit hati dan bertahan selama 2 minggu (CDC, 2019). Merozoit menghasilkan serine protease dan memecah protein band 3 eritrosit. Protein ini bernotabene dalam homeostasis submembran dan memperbaiki kerusakan sitoskeleton sekaligus membentuk Parasitophorous Vacuolar Membrane (PVM) yang berada di junction area. Akibatnya, terbentuk annulus pada eritrosit dan adanya perluasan PVM sehingga plasmodium dapat masuk dan menginfeksi eritrosit (Muti'ah R, 2013). Proses pembentukan merozoit Plasmodium falciparum memerlukan waktu kurang lebih 5 setengah hari. Siklus ini dinamakan sebagai siklus aseksual dan berlangsung selama 48 jam (Adryanto, 2013). Pada infeksi akibat Plasmodium falciparum sebagian merozoit akan membentuk stadium seksual setelah mengalami 2-3 siklus skizogoni, di mana gametosit yang ada di nyamuk berkembang menjadi zigot. Zigot lalu berkembang menjadi ookinet dan keluar dari tubuh nyamuk berbentuk ookista dan siap menginfeksi manusia dalam bentuk sprozoit. Masa inkubasi malaria karena Plasmodium falciparum kurang lebih 12 hari (CDC, 2019).

Eritrosit yang terkena Plasmodium falciparum akan bersekuestrasi di mana eritrosit menyebar ke pembuluh kapiler tubuh serta akan mengalami proses sitoherensi yaitu penempelan antara reseptor endotel kapiler dengan knob yang merupakan eritrosit terinfeksi plasmodium falciparum dan membentuk tonjolan berisi antigen Plasmodium falciparum serta sitokin yang dihasilkan oleh sel monosit, makrofag, dan limfosit sehingga terjadi penyumbatan atau obstruksi dan menyebabkan iskemia maupun gangguan kinerja organ lainnya. Proses obstruksi juga dipengaruhi oleh proses rosette. Rosette merupakan kumpulan sel eritrosit yang terinfeksi Plasmodium falciparum dengan eritrosit lain (Depkumham, 2013). Hemoglobin eritrosit terinfeksi akan digunakan plasmodium sebagai sumber makanan sehingga ikatan Heme terlepas dan berubah menjadi hemozoin serta membuat Fe pada eritrosit teroksidasi menjadi Fe³⁺ yang merangsang pelepasan elektron dan membentuk Reactive Oxygen Intermediate (ROI) seperti O₂⁻ dan H₂O₂. Kedua zat tersebut berbahaya bagi tubuh karena dapat mematikan sel (Muti'ah R, 2013).

Proses perjalanan seseorang terinfeksi malaria dibagi menjadi beberapa tahap. Tahap pertama adalah serangan primer yang diikuti periode latent di mana tidak ada gejala yang muncul pada tahap ini. Tahap selanjutnya adalah recrudescence yang merupakan pengulangan parasitemia dan gejala klinik 8 minggu setelah berakhirnya serangan primer. Tahap terakhir adalah recurrence: yang merupakan pengulangan gejala parasitemia atau klinik dalam kurun waktu 24 minggu setelah serangan primer (Muti'ah R, 2013). Gejala klinis malaria dibagi menjadi periode dingin, panas, dan berkeringat. Periode dingin ditandai dengan kulit pucat, sianosis, mengigil dan terjadi selama 15-60 menit. Infeksi malaria akibat plasmodium falciparum cenderung menyebabkan malaria berat dibandingkan infeksi plasmodium lainnya. Pada anak-anak dapat menyebabkan tremor berkelanjutan. Pada periode panas, suhu penderita dapat mencapai 400 atau lebih. Pada periode berkeringat suhu tubuh mulai turun (Muti'ah R, 2013).

Gejala lain yang dialami penderita malaria antara lain demam, anemia, dan splenomegali. Demam yang terjadi diakibatkan karena skizon darah pecah dan memicu makrofag, limfosit, atau monosit untuk mengeluarkan beragam sitokin seperti IL maupun TNF (Tumor Nekrosis Factor). Demam karena infeksi Plasmodium falciparum biasanya timbul hari ketiga dari serangan demam dengan interval demam tidak jelas dan puncak demam

mengikuti pola malaria tertiana. (Adryanto, 2013). Anemia terjadi karena adanya eritrosit yang pecah akibat plasmodium. Plasmodium yang dihancurkan oleh sel-sel limfosit dan monosit menimbulkan inflamasi dan perbesaran lien atau yang lebih dikenal dengan istilah splenomegali (Depkumham, 2013).



Gambar 1. Siklus hidup plasmodium penyebab malaria (CDC, 2019)

Banyak studi yang sudah dilakukan pada tanaman obat untuk mengetahui efektifitas tanaman tersebut sebagai antimalarial. Penelitian uji malaria yang dilakukan tahun 2015 di Sumatera Utara menggunakan 15 tanaman yaitu pepaya, luffa, tempuyuh wiyang, brotowali, kuming kucing, asam gelugur, johar, jambu, sirsak, mahoni, sembung, meniran hijau, pare, pulai, dan *L. cylindrica*. Studi dilakukan secara *in vitro* menggunakan 70% ekstrak etanol tanaman terhadap plasmodium falciparum. Hasil dari penelitian tersebut bahwa semua tanaman tersebut berpotensi menjadi anti malaria kecuali tanaman kumis kucing dan *L.cylindrica* dengan rata-rata $IC_{50} < 10$ mg/mL. Pada studi *in vivo* ditemukan daya hambat plasmodium sangat baik pada tanaman pepaya, sembung, pulai, pare, asam gelugur, johar, dan sonchifolius dengan ED_{50} sebesar 101-250 mg/kgBB sedangkan ekstrak jambu, brotowali, dan sirsak menunjukkan aktivitas antiplasmodial sedang dengan ED_{50} sebesar 251-500 mg/kgBB. Tanaman yang dapat berfungsi antimalarial tersebut pada umumnya mengandung senyawa antioksidan alkaloid, flavonoid, saponin, tannin, cumarine, sterols quinone, triterpenes, dan sterols (Abdillah et al., 2015).

Tanaman kelor (*Moringa oleifera*) termasuk dalam familia Moringaceae dan dikenal juga dengan nama marangghi, molong, dan ongge dapat tumbuh di dataran rendah dan dataran tinggi dengan tinggi tanaman sekitar tujuh sampai sebelas meter. Daun tanaman kelor memiliki bentuk yang mirip seperti telur dan merupakan daun majemuk dan bunganya berwarna kuning keputihan (Dwika, Putra, Agung et al., 2016). Tanaman ini mengandung asam amino, anti inflamasi, dan vitamin serta sering digunakan untuk pengobatan tradisional seperti iritasi, radang usus besar, diabetes, penurun hipertensi (Dwika, Putra, Agung et al., 2016). Hampir semua bagian dari tanaman kelor dapat digunakan. Kandungan zat pada daun kelor antara lain saponin, tanin, zat terpenoids, vitamin C, flavonoid seperti khalkon dan kaempferol, alkaloids, dan quercetin dan fenol (Gopalakrishnan, Kumar, dan Doriya, 2016).

Banyak sekali kandungan gizi yang terdapat pada kelor seperti Fe, Ca, vitamin B1, vitamin B3, vitamin C, vitamin E, dan lain sebagainya. Kelor mengandung vitamin C tujuh kali lebih tinggi dibandingkan vitamin pada jeruk, vitamin A sepuluh kali lebih tinggi dibandingkan wortel, Ca sepuluh kali lebih tinggi dibandingkan dengan susu, kalium sepuluh kali lebih banyak dari pisang, zat besi (Fe) dua puluh lima kali lebih tinggi dibandingkan bayam, protein sembilan kali lebih tinggi dibandingkan dengan yoghurt sehingga kelor dapat digunakan untuk memenuhi kebutuhan Angka Kecukupan Gizi (AKG) dan mencegah malnutrisi (Gopalakrishnan, Kumar, dan Doriya, 2016). Sebanyak 8 gram daun kelor dapat memenuhi 14% protein, 23% Fe, dan 40% Ca kebutuhan AKG pada anak-anak. Selain itu, suplemen daun kelor diketahui dapat memenuhi 70% kebutuhan gizi malnutrisi anak grade II dan 60% kebutuhan nutrisi anak grade I (Pilotos, Ibrahim, Mowa, dan Opata, 2020). Penelitian yang dilakukan oleh Pilotos et al menemukan bahwa daun kelor dapat memenuhi kebutuhan nutrisi pada tikus yang terinfeksi Plasmodium chabaudi serta meningkatkan kadar sel T CD4+ bersama dengan ekspresi gen Tbet dalam mengurangi jumlah plasmodium (Pilotos, Ibrahim, Mowa, dan Opata, 2020). Penelitian lain untuk menguji toksisitas daun kelor dan profilaksi pada 100 ekor tikus albino yang terinfeksi plasmodium berghei menunjukkan bahwa ekstrak biji kelor berdosisi 300 mg/kg dapat berperan sebagai profilaksis malaria dengan menurunkan 79,18% jumlah plasmodium serta tidak menimbulkan efek toksisitas (Obediah dan Christian, 2020).

Tanaman kelor juga merupakan hepatoprotektor. Ekstrak daun tanaman kelor dapat menurunkan kadar SGOT serta SGPT pada tikus yang sudah diinduksi dengan paracetamol dengan dosis efektif yaitu 1gr/200 grBB tikus (Indahsari, Masfufatun, dan Devi, 2018). Kandungan antioksidan daun kelor dapat berperan sebagai antimalarial. Senyawa flavonoid dapat menghambat pertumbuhan plasmodium lewat jalur permeasi baru dengan menghambat pembentukan membrane oleh plasmodium saat fase intraeritrositik dan menghambat proses degradasi hemoglobin sehingga plasmodium tidak dapat berkembang dan dapat mencegah anemia (Widyawaruyanti dan Zaini, 2011). Kaempferol menghambat pembentukan ROS (Reactive Oxidative Stress), sintesis protein GSK3 β , dan menghambat proses peroksidasi lemak penyebab rusaknya membrane sel karena infeksi plasmodium (Somsak, Onrak, dan Damkaew, 2018). Vitamin C pada daun kelor meningkatkan pemecahan He menjadi zat Fe $^{2+}$ yang menghambat pertumbuhan plasmodium. Vitamin C pada eritrosit yang defisit zat glutathione akan meningkatkan hidrogen peroksida yang dapat melepaskan senyawa haem yang menghambat pertumbuhan plasmodium pada fase intraeritrosit dan mencegah hemolisis. Vitamin C juga mengandung antioksidan yang melawan sel toksik (Marwaha, 2016).

Tanaman artemisia (*Artemisia annua*) atau yang lebih dikenal dengan istilah ganjo lalai merupakan salah satu tanaman anti malaria yang berasal dari China. Tanaman ini tumbuh di ketinggian 1000 m-1500 m (Sadiq, Hayat, dan Ashraf, 2014). Kadar artemisin terbanyak berada pada daun dan bunga. Artemisin berguna sebagai zat anti malaria karena dapat membunuh fase aseksual (fase skizonticidal) pada nyamuk anopheles dalam 2 hari (Pusat Penelitian dan Perkembangan Perkebunan, 2015). Studi in vivo lainnya menggunakan ekstrak n-Hexana daun artemisia dapat menghambat pertumbuhan Plasmodium berghei pada tikus uji coba dengan ED $_{50}$ 238,7 mg/kg BB (Darlina, Aryanti, Teja, dan Aziz, 2016). Dosis pemberian tanaman ini bagi penderita malaria sebesar 50 – 70 mg/kg berat badan dan dikonsumsi dua kali sehari selama 3 sampai 5 hari (Pusat Penelitian dan Perkembangan Perkebunan, 2015).

Zat artemisin pada tanaman *Artemisia annua* merupakan golongan terpenoid dapat memutuskan siklus malaria. Zat terpenoid di artemisin memiliki kemampuan membasmi plasmodium lebih pada flavonoid. Walaupun begitu, waktu yang diperlukan artemisin

untuk mencapai organ target sangatlah lama. Artemisin menghambat pertumbuhan plasmodium pada tahap eritrositik. Ion Fe^{2+} memutuskan jembatan peroksida artemisin dan membentuk radikal bebas yang membunuh parasit. Ion Fe^{2+} berasal dari Heme pada eritrosit yang telah mengalami perobakan (Muti'ah R, 2013).

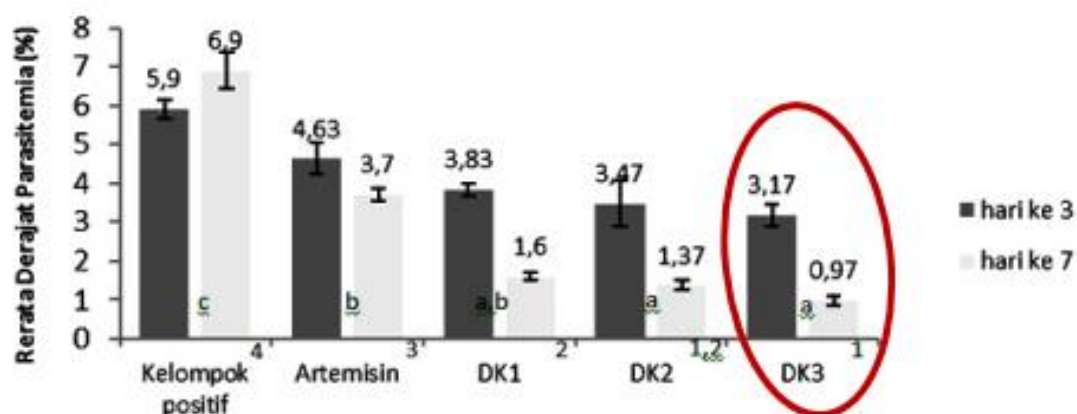
Artemisinin menghambat PfATPase6 yang merupakan salah satu faktor penghambat homeostasis Ca Plasmodium terutama dalam proses proliferasi, maturasi, dan pembelahan sel (Wang et al., 2015). PfATP6 memiliki struktur yang sama dengan ATPase mamalia Sarcoplasmic Endoplasmic Reticulum Calcium ATPase (SERCA) yang dapat ditemukan pada kompartemen intrasel retikulum endoplasma. Artemisin juga menghambat proses metabolisme asam karbosilat, metabolisme asam amino, dan proses sintesis ribonukleotida. Pada dasarnya, kandungan zat dalam artemisin mampu untuk menghambat semua fase pada siklus Plasmodium. Meskipun begitu, zat artemisin paling ampuh menghambat pertumbuhan plasmodium pada fase trophozoite dan schizont 100 kali lebih tinggi daripada fase awal (Ismail et al., 2016).

Artemisin juga mengandung enzim cysteine protease inhibitor ALLN, Plasmepsin-2 dan Plasmepsin-1 yang berfungsi menghancurkan plasmodium pada fase trophozoite dan schizont dengan cara mendegradasi protein yang diperlukan plasmodium pada fase tersebut. Zat pada Artemisin baru dapat diaktivasi setelah bertemu zat Heme (Wang et al., 2015). Artemisin mengganggu jalur biosintesis asam nukleat maupun sintesis glikolisis plasmodium falciparum dan mengubah asam dihidrofolik (dihydrofolate; vitamin B9) menjadi tetrahidrofolikasin dengan dihidrofolat yang memblokir pembentukan DNA plasmodium sehingga membuat parasit tersebut mati (Ismail et al., 2016). Beberapa flavonoid lainnya dalam *Artemisia annua*, terutama metamoksilat flavon seperti eupatorin, chrysoplenol-D, chrysoplenetin, dan cirsilineol meningkatkan aktivitas artemisinin melawan *Plasmodium falciparum* dengan menghambat zat-zat inflamator seperti Interleukin (IL)-6, IL-8, dan Nuclear Factor κ B (Yarnell, 2014).

Artemisin memiliki waktu paruh plasma yang cukup singkat yaitu sekitar 1 jam. Durasi ini tentu lebih singkat jika dibandingkan dengan obat ACT (Artemisinin Combination Therapy) lainnya yang memerlukan waktu paruh plasma beberapa hari hingga minggu sehingga resistensi monoterapi obat artemisin secara tidak langsung menimbulkan resistensi pada obat ACT tersebut. Kegagalan penggunaan obat ACT pada malaria telah dilaporkan dalam beberapa tahun terakhir. Salah satunya penggunaan obat ACT yang terdiri dari Dihydroartemisinin piperazine dan mefloquine artesunat diketahui telah gagal dalam memberantas malaria di daerah Kamboja lebih dari 30% sesudah pemberian obat tersebut selama 3-4 minggu pada tahun 2013 (Menard dan Dondorp, 2017). Studi serupa yang dilakukan pada tahun 2015 dalam penggunaan obat malaria ACT (Dihydroartemisinin dengan piperazine) menunjukkan 50% kegagalan dalam pengobatan di wilayah Thailand, Kamboja, dan Vietnam. Salah satu penyebab resistensi obat artemisin yaitu sebesar 88% diakibatkan mutasi gen KEL1/PLA1 pada plasmodium sedangkan resistensi piperazine dikarenakan terdapat mutasi plasmepsin 2 dan plasmepsin 3 pada plasmodium (Ménard dan Fidock, 2019).

Belum ada penelitian terkait kombinasi *Artemisia annua* dan *Moringa oleifera* terhadap antimalarial *Plasmodium falciparum*. Berdasarkan penjelasan sebelumnya, kombinasi daun kelor dan artemisia berpotensi sebagai antimalaria alternatif pada *Plasmodium falciparum* yang merupakan salah satu penyebab malaria pada manusia dengan komplikasi berat. Terdapat beberapa penelitian yang menyatakan bahwa kombinasi daun kelor dan artemisin lebih efektif dalam mengatasi *Plasmodium berghei* pada hewan uji coba. *Plasmodium berghei* merupakan salah satu plasmodium parasit yang ditemukan pada hewan pengerat. Menurut penelitian Endang, Fitri, dan Anggun pada tahun 2016,

kombinasi *Moringa oleifera* dan *Artemisia annua* terbukti dapat menurunkan jumlah *Plasmodium berghei* dalam eritrosit pada mencit lebih efektif daripada hanya menggunakan artemisia saja atau tanaman *Mongira oleifera* saja dengan penurunan derajat parasit sebesar 69,4%. Dosis yang digunakan pada percobaan ini yaitu (Gambar 2) artemisia sebesar 0,12 mg/hari dan ekstrak *Moringa oleifera* 15 mg/hari (Endang, Fitri, dan Anggun, 2016). Hal ini disebabkan karena senyawa flavonoid pada daun kelor akan bersinergi dengan senyawa artemisinin pada tanaman artemisia dan membentuk artemisinin peroksida sehingga membentuk efek antimalarial yang lebih baik jika dibandingkan dengan penggunaan kedua tanaman tersebut secara tunggal (Septiana, Umaroh, Gangga, dan Simanjuntak, 2017)



Gambar 2. Gambar grafik efektivitas kombinasi artemisinin pada tanaman *Artemisia annua* dan daun kelor dalam menurunkan derajat parasitemia pada hari ke-7 dan ke-3 (Endang, Fitri, dan Anggun, 2016)

Keterangan:

- Kelompok Positif : Terinfeksi *Plasmodium berghei* tanpa diberi pengobatan
 Artemisin : Terinfeksi *Plasmodium berghei* serta hanya diberikan Artemisia dosis 0,12 mg/hari
 DK1 : Terinfeksi *Plasmodium berghei* + kombinasi artemisia dosis 0,12 mg/hari + ekstrak daun kelor 3,75 mg/hari
 DK2 : Terinfeksi *Plasmodium berghei* + kombinasi artemisia dosis 0,12 mg/hari + ekstrak daun kelor 7,5 mg/hari
 DK3 : Terinfeksi *Plasmodium berghei* + kombinasi artemisia dosis 0,12 mg/hari + ekstrak daun kelor 15 mg/hari

Penelitian oleh Somsak et al pada tahun 2016 juga menyatakan bahwa kombinasi daun kelor dan artemisia dapat menurunkan jumlah *Plasmodium berghei* pada tikus yang terinfeksi sebesar 91%. Jumlah ini lebih tinggi jika dibandingkan dengan pemberian artesunat saja dengan penurunan plasmodium sebesar 50% (Somsak et al., 2016). Ekstrak daun kelor pada kombinasi daun kelor dengan artemisia dapat memaksimalkan kinerja artemisinin. Kombinasi daun kelor dan artemisia juga meningkatkan sel T CD4+ untuk meningkatkan daya tahan (Pilotos, Ibrahim, Mowa, dan Opata, 2020).

Simpulan Dan Saran

Kombinasi daun *Moringa oleifera* dan *Artemisia annua* berpotensi sebagai antimalaria pada *Plasmodium falciparum*, meningkatkan imun, dan memenuhi kebutuhan gizi. Perlu penelitian lebih lanjut terkait kombinasi daun kelor dengan *Artemisia annua* terutama berhubungan dengan dosis dan efek samping yang ditimbulkan.

Daftar Rujukan

- Abdillah, S., Tambunan, R. M., Farida, Y., Sandhiutami, N. M. D., & Dewi, R. M. (2015). Phytochemical screening and antimalarial activity of some plants traditionally used in Indonesia. *Asian Pacific Journal of Tropical Disease*, 5(6), 454–457. Doi: 10.1016/S2222-1808(15)60814-3
- Adryanto, W., 2013. Hasil Penelitian Karakteristik Penderita Malaria Yang Dirawat Di Rsup Dr. Wahidin Sudirohusodo Makassar Periode 1 Januari 2011-31 Desember 2012. S1. Universitas Hasanuddin Makassar.
- Ataei Azimi, A., & Delnavaz Hashemloian, B. (2019). Terpenoid Compounds and Anti-Hemozoin and Anti-Ciliates Protozians Effects of *Artemisia annua* L. and *Chenopodium botrys* L. *Journal of Medicinal Plants*, 18(71), 49–66. Doi: 10.29252/jmp.3.71.49
- Cdc.gov. (2019). CDC - Dpdx Laboratory Identification Of Parasites Of Public Health Concern- Malaria. [online] Available at: <<https://www.cdc.gov/dpdx/malaria/index.html>> [Accessed 12 August 2020].
- Darlina, Aryanti, Teja, & Aziz, A. (2016). Aktivitas Antimalaria Ekstrak n-Hexana Daun *Artemisia Cina* Galur Iradiasi terhadap *Plasmodium berghei* ANKA. *Jurnal Ilmu Kefarmasian Indonesia*, 14(2), 226-232.
- Dwika, W., Putra, P., Agung, A., Oka Dharmayudha, G., & Sudimartini, L. M. (2016). Identifikasi Senyawa Kimia Ekstrak Etanol Daun Kelor (*Moringa oleifera* L) di Bali (Identification Of Chemical Compounds Ethanol Extract Leaf *Moringa (Moringa Oleifera L)* In Bali). *Indonesia Medicus Veterinus Oktober*, 5(5), 464–473.
- Endang Hernowati, T., Enggar Fitri, L., & anggun pertiwi, resti. (2016). Pengaruh Artemisin dan *Moringa* terhadap Derajat Parasitemia, Kadar Malondialdehyde serta Histopatologi Otak Mencit Malaria. *Jurnal Kedokteran Brawijaya*, 29(2), 132–138. Doi: 10.21776/ub.jkb.2016.029.02.6
- Febriyanti R, Suwandi J. (2019). Aktivitas Antimalaria Senyawa Tanaman Daun Kapur (*Harmsioplanax aculeatus*) terhadap *Plasmodium sp. Medula*, 9(3), 465-471.
- Gopalakrishnan, L., Kumar, D.S., & Doriya, K. (2016). *Moringa oleifera*: A review on nutritive importance and its medicinal application. *Food Science and Human Wellness*, 5(2), 49-56. Doi: 10.1016/j.fshw.2016.04.001
- Hutagalung, J. (2017). Prevalence of asymptomatic submicroscopic malaria in eastern Indonesia: a cross sectional survey and spatial analysis. *The Lancet Global Health*, 5, S13. Doi: 10.1016/s2214-109x(17)30120-1
- Kumala, N., Masfufatun, & Devi, E. (2016). Potensi Ekstrak Daun Kelor (*Moringa oleifera*) Sebagai Hepatoprotektor pada Tikus Putih (*Rattus novergicus*) yang Diinduksi Parasetamol Dosis Toksik. *Jurnal Ilmiah Kedokteran*, 5(1), 58–66.
- Ismail, H. M., Barton, V., Phanchana, M., Charoensutthivarakul, S., Wong, M. H. L., Hemingway, J., Ward, S. A. (2016). Artemisinin activity-based probes identify multiple molecular targets within the asexual stage of the malaria parasites *Plasmodium falciparum* 3D7. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 113(8), 2080–2085. Doi: 10.1073/pnas.1600459113
- Juliawan, K. (2019). RTS, S/AS01 sebagai Vaksin Malaria Generasi Pertama. *JKSH: Jurnal Ilmiah Kesehatan Sandi Husada*, 10(2), 275-280. Doi: 10.35816/jiskh.v10i2.170

- Kaseke, M. M., Hadju, V., Karim, S., & Nurdin, A. (2015). Anti-Plasmodium Falciparum In Vitro Activity Of Calophyllum Bicolor Extract: Morphology and Ultra Structure. *Bali Medical Journal*, 4(3), 114. Doi: 10.15562/bmj.v4i3.150
- Marwaha, N. (2016). Ascorbic acid co-administration with artemisinin based combination therapies in falciparum malaria. *Indian Journal of Medical Research*, 143(5), 539. Doi: 10.4103/0971-5916.187100
- Menard, D., & Dondorp, A. (2017). Antimalarial drug resistance: a threat to malaria elimination. *Cold Spring Harbor Perspectives in Medicine*, 7(7), 1-24. <https://doi.org/10.1101/cshperspect.a025619>
- Ménard, D., & Fidock, D. (2019). Accelerated evolution and spread of multidrug-resistant Plasmodium falciparum takes down the latest first-line antimalarial drug in southeast Asia. *The Lancet Infectious Diseases*, 19(9), 916-917. Doi: 10.1016/s1473-3099(19)30394-9
- Muti'ah, R. (2013). Penyakit Malaria dan Mekanisme Kerja Obat-Obat Antimalaria. *Alchemy Journal of Chemistry*, 2(1), 80-91. Doi: 10.18860/al.v0i0.2293
- Obediah, G. A., & Christian Obi, N. (2020). Anti-plasmodial Effect of Moringa oleifera Seeds in Plasmodium berghei Infected Albino Rats. *Biochemistry & Pharmacology: Open Access*, 9(1), 1-5. Doi: 10.35248/2167-0501.20.9.268
- Pilotos, J., Ibrahim, K. A., Mowa, C. N., & Opata, M. M. (2020). Moringa oleifera treatment increases Tbet expression in CD4+ T cells and remediates immune defects of malnutrition in Plasmodium chabaudi-infected mice. *Malaria Journal*, 19(1), 1-16. Doi: 10.1186/s12936-020-3129-8
- Putra, R. (2019). Hubungan Pemeliharaan Hewan Ternak Dengan Prevalensi Kasus Malaria. *JKSH: Jurnal Ilmiah Kesehatan Sandi Husada*, 10(2), 350-353. Doi: 10.35816/jiskh.v10i2.189
- Pusat Penelitian dan Perkembangan Perkebunan. (2015). Artemisia Tanaman Anti Malaria. [online] Available at: <<http://perkebunan.litbang.pertanian.go.id/artemisia-tanaman-anti-malaria/>> [Accessed 13 August 2020].
- Sadiq, A., Hayat, M. Q., & Ashraf, M. (2014). Ethnopharmacology of Artemisia annua L.: A review. In *Artemisia Annu - Pharmacology and Biotechnology* (Vol. 9783642410277, pp. 9-25). Doi: 10.1007/978-3-642-41027-7_2
- Septiana, E., Umaroh, A., Gangga, E., & Simanjuntak, P. (2017). Aktivitas Penghambatan Polimerisasi Heme Ekstrak Daun Sembung (Blumea balsamifera) Sebagai Antimalaria. *Buletin Penelitian Tanaman Rempah Dan Obat*, 28(1), 29-36. Doi: 10.21082/bullitro.v28n1.2017.29-36
- Somsak, V., Borkaew, P., Klubsri, C., Dondee, K., Bootprom, P., & Saiphet, B. (2016). Antimalarial Properties of Aqueous Crude Extracts of Gynostemma pentaphyllum and Moringa oleifera Leaves in Combination with Artesunate in Plasmodium berghei -Infected Mice. *Journal of Tropical Medicine*, 2016. Doi: 10.1155/2016/8031392
- Somsak, V., Damkaew, A., & Onrak, P. (2018). Antimalarial Activity of Kaempferol and Its Combination with Chloroquine in Plasmodium berghei Infection in Mice. *Journal of Pathogens*, 2018, 1-7. Doi: 10.1155/2018/3912090
- Surmayati, M., Rosmiaty, & Wasilah. (2019). Studi Kasus Pada Pasien Demam Berdarah Dengue. *JKSH: Jurnal Ilmiah Kesehatan Sandi Husada*, 10(2), 51-56. doi: 10.35816/jiskh.v10i2
- Tajuddeen, N., & Van Heerden, F. R. (2019). Antiplasmodial natural products: An update. *Malaria Journal*, 18(404), 1-62. Doi: 10.1186/s12936-019-3026-1
- Wang, J., Zhang, C. J., Chia, W. N., Loh, C. C. Y., Li, Z., Lee, Y. M., Lin, Q. (2015). Haem-activated promiscuous targeting of artemisinin in Plasmodium falciparum. *Nature*

- Communications, 6. Doi: 10.1038/ncomms10111
- Widyawaruyanti, A., & Zaini, N. C. (2011). Mekanisme dan Aktivitas Antimalaria dari Senyawa Flavonoid yang Diisolasi dari Cempedak (*Artocarpus Champeden*). *Jbp*, 13(2), 67–77.
- Sadiq, A., Hayat, M. Q., & Ashraf, M. (2014). Ethnopharmacology of *Artemisia annua* L.: A review. In *Artemisia Annua - Pharmacology and Biotechnology* (Vol. 9783642410277, pp. 9–25). Doi: 10.1007/978-3-642-41027-7_2
- www.djpp.depkes.go.id - Ditjen PP. (2013). Lampiran Peraturan Menteri Kesehatan Republik Indonesia Nomor 5 Tahun 2013 Tentang Pedoman Tata Laksana Malaria. [online] Available at:
<[*Elvina Veronica, etal, Potential Combination of Moringa \(Moringa oleifera\) and Artemisia \(Artemisia annua\) Leaf Extract Combination as Antimalarial Plasmodium falciparum*](http://ditjenpp.kemendiknas.go.id/inc/buka.php?czozNToiZD1ibisyMDEzJmY9Ym4xMjgtMjAxM2xhbXAucGRmJmpzPTEiOw==#:~:text=Malaria%20berat%20akibat%20P.%20falciparum,pembuluh%20kapiler%20alat%20dalam%20tubuh.>
[Accessed 12 August 2020].</p><p>Yarnell, E. (2014). <i>Artemisia annua</i> (Sweet Annie), Other <i>Artemisia</i> Species, Artemisinin, Artemisinin Derivatives, and Malaria. <i>Journal of Restorative Medicine</i>, 3(1), 69–84. Doi: 10.14200/jrm.2014.3.0105.</p></div><div data-bbox=)