

REVIEW BIOPROSPECTING ARTEMISININ DARI TANAMAN *Artemisia annua***REVIEW OF BIOPROSPECTING ARTEMISININ FROM *Artemisia annua*****Maratu Soleha¹**¹Pusat Biomedis dan Teknologi Dasar Kesehatan Badan Litbangkes Jakarta

Naskah diterima tanggal 14 Desember 2019

ABSTRACT

Bioprospecting is one of the ways of agricultural crops to get economic benefits. Pharmacological effects of experimental experiments. Economic value can also be seen from the need for drugs based on the prevalence of the disease. In Indonesia the need for artemisinin for malaria treatment is quite large with the prevalence of malaria in 2013 is 6.0 percent. Artemisinin plants from China can grow in Indonesia, they can be further developed. Artemisinin who owns the peroxide bridge structure many of them (Apoptosis) In addition to the treatment of artemisinin malaria artemisini has antibacterial, antifungal, antileishmanial, antioxidant, antitumor, and anti-inflammatory activity. Artemisinin is currently used as an antimalarial according to WHO guidelines in the form of Artemisinin combination therapy (ACTs) with pipagauin or pyrimethamine. Artemisinin as an anti-cancer has been carried out at the pilot clinic scale. Articinin as an antibiotic is susceptible to some gram-negative and positive bacteria, E.coli and H. Pilory. Artemisini has also been printed as an anti-inflammatory and anti-oxidant.

Keywords :Artemisinin, Antimalaria, Cancer, Antibiotics, Peroxida Bridge**ABSTRAK**

Bioprospecting merupakan salah satu cara meneliti tanaman obat untuk mendapatkan manfaat dari efek farmakologis dan memberi nilai tambah dari sisi perekonomian. Efek farmakologis dari di uji secara experimental. Nilai ekonomis juga dapat di lihat dari kebutuhan obat berdasarkan prevalensi penyakit. Di Indonesia kebutuhan artemisinin untuk pengobatan malaria cukup besar dengan prevalensi malaria tahun 2013 adalah 6,0 persen. Tanaman artemisinin yang berasal dari China dapat tumbuh di Indonesia sehingga dapat dikembangkan lebih lanjut pemanfaatanya. Artemisinin yang mempunyai struktur jembatan peroksida banyak di teliti adalah melalui pembentukan radikal bebas sehingga dapat menyebabkan kematian sel(Apoptosis) Di samping untuk pengobatan malaria artemisinin artemisini diketahui memiliki antibakteri, antijamur, antileishmanial, antioksidan, antitumor, dan aktivitas anti-inflamasi. Artemisinin digunakan sebagai antimalaria saat ini sesuai dengan guideline dari WHO dalam bentuk Artemisinin combination therapy (ACTs) dengan pipegauin atau pirimetamin. Artemisinin sebagai anti kanker telah di uji klinik skala pilot. Artmisinin sebagai antibiotik susceptible pada beberapa bakteri gram negative dan positif, E.coli dan H. Pilory. Artemisini juga telah diuji khasiatnya sebagai anti inflamasi dan anti oksidan.

Katakunci :Artemisinin, Antimalaria, Kanker, Antibiotik, Jembatan peroksida**PENDAHULUAN**

Bioprospecting merupakan salah satu cara meneliti tanaman obat untuk mendapatkan manfaat dari efek farmakologis dan memberi nilai tambah dari sisi perekonomian. Efek farmakologis dari di uji secara experimental. Nilai ekonomis juga dapat di lihat dari kebutuhan obat berdasarkan prevalensi penyakit. Di Indonesia

kebutuhan artemisinin untuk pengobatan malaria cukup besar dengan prevalensi malaria tahun 2013 adalah 6,0 persen (Risksesdas, 2013). Artemisinin telah banyak digunakan untuk pengobatan malaria selama dua dekade terakhir. Artemisinin merupakan obat yang digunakan saat ini untuk pengobatan malaria dalam bentuk sediaan fixed dose dengan piperaquin. Antimalaria Artemisia annua saat ini merupakan satu-satunya sumber komersial sesquiterpene.

Alamat korespondensi :maratu15@yahoo.com

WHO merekomendasikan kombinasi artemisinin berbasis terapi (ACTs) untuk pengobatan malaria tanpa komplikasi yang disebabkan oleh parasit *P. falciparum* sedangkan untuk malaria berat di anjurkan menggunakan derivate artemisinin yaitu artemeter injeksi. (WHO, 2018). Tanaman artemisinin yang berasal dari China dapat tumbuh di Indonesia sehingga dapat dikembangkan lebih lanjut pemanfaatanya. Di samping untuk pengobatan malaria artemisinin artemisiniN diketahui memiliki antibakteri, antijamur, antileishmanial, antioksidan, antitumor, dan aktivitas anti-inflamasi (Kim WS, 2015).

METODE PENELITIAN

Metode

Studi literatur dengan mengumpulkan penelitian tentang *artemissia Annua* yang di terbitkan dalam berbagai jurnal ilmiah. Jurnal di kelompokkan berdasarkan efek farmakologi tanaman *Artemissia annua*.

HASIL DAN PEMBAHASAN

Artemisinin

Artemisia annua L. (Asteraceae) adalah ramuan asli tahunan asal dari China, dan telah digunakan selama berabad-abad dalam pengobatan tradisional Asia perawatan dan pencegahan demam dan menggigil [Efferth T, 2014]. Berdasarkan analisis phylogenetic tree yang mencari hubungan kekerabatan terdekat di temukan beberapa spesies dari genus artemisinin yang juga menghasilkan artemisinin diantaranya Artemisinin juga terkandung dalam beberapa spesies dari genus artemisinin diantanya hasil *A. absinthium L.*, *A. annua L.*, *A. apiacea Hance*, *A. thuscula Cav*, *A. arborescens L.*, *A. macrocephala Jacquem. ex Besser*, *A. sieversiana Ehrh.*, *A. thuscula Cav.*, *(A. canariensis Less.)*, *A. tridentata Nutt. subsp. vaseyana (Rydb.) Beetle*. sedangkan tanaman yang mempunyai jembatan peroksida seperti artemisini adalah *A. di* usa juga termasuk dalam sesquiterpene lactone (tehranolide) (Pellicera J, 2018)

Varietas senyawa telah diekstrak dari *Artemisia annua L.* seperti sesquiterpenoids, flavonoid, coumarin, lipid, fenolat, purin, steroid, triterpenoid, alipatik, dan artemisinin [Appalasamy, 2014]. Komponen utama dalam *Artemisia annua L.*, artemisinin memiliki rumus C₁₅H₂₂O₅ dengan berat molekul 282 dan mengandung jembatan peroksida (C-O-O-C) tanpa nitrogen yang mengandung cincin heterosiklik seperti senyawa lain. Artemisinin berinteraksi dengan Fe(II) untuk membentuk radikal bebas (Tilaoui M, 2014). Endoperoksid yang utuh sangat penting, karena derivatif artemisinin yang kekurangan jembatan

endoperoksid tidak memiliki aktivitas antimalarial (Toloui, 2014). Bioaktifitas anti-malaria artemisinin adalah karena reaksinya dengan besi intra sel pada parasit atau sel kanker sehingga terbentuk radikal bebas yang menyebabkan kerusakan sel (apoptosis). Inhibisi pada transmembran pfatp6 juga merupakan mekanisme artemisinin yang lain. (Naik P, 2011) Artemisinin juga dapat diproduksi heterologously dalam tanaman Nicotiana benthamiana dan *Physcomitrella patula*.

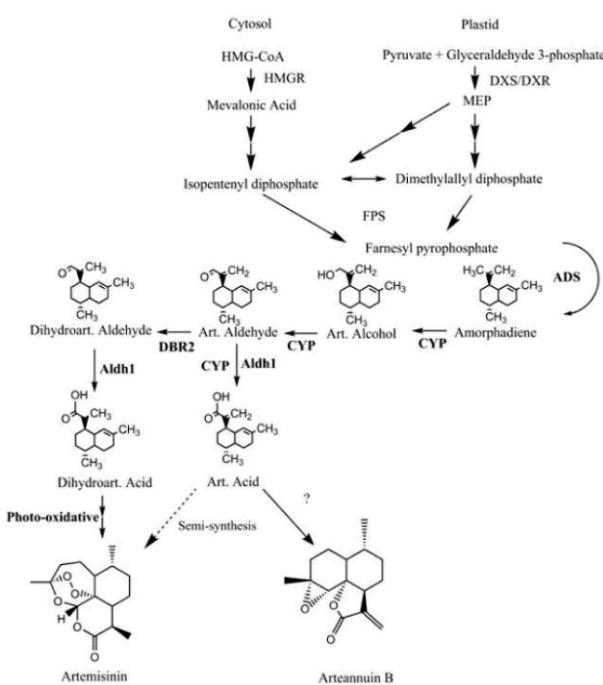
Vaksin terhadap *Plasmodium* disebut PfSPZ dan dapat diproduksi dalam *N. benthamiana* dan *P. patula* tanaman (Han J L 2006, Nur KB 2017). Di daun akumulasi artemisinin adalah 0,01-1,4% berat kering tergantung pada berbagai tanaman. Artemisinin disimpan dalam trichomes kelenjar *A. annua* yang terdapat pada daun, kuncup bunga dan bunga . Berbagai upaya telah dilakukan untuk meningkatkan kadar artemisinin secara fisik dan kimia belum mendapatkan hasil yang optimal. Secara biotechnology peningkatan kadar dapat dilakukan dengan cara rekayasa genetik dengan tujuan meningkatkan kadar pembentukan artemisinin serta memperbanyak densitas trichome pada daun. Perbanyak dengan berbagai media kultivasi dilakukan antara lain dengan perbanyak pada media bioreactor seperti akar, eksplan, e.coli dan yeast (Nur KB 2017, Han JL, 2006).

Dalam alur pembentukan artemisinin pada tanaman terdapat beberapa jalur metabolism yang berperan diantaranya farnesyl diphosphate sintase (FPS) farnesyl pirofosfat(FPP), amorphadiene monooxygenase (ADS), 1-deoxyxylulose 5-phosphate synthase (DXS), 1-deoxyxylulose 5-phosphate reductoisomerase (DXR) 3-hydroxy-3methylglutaryl-CoA reductase (HMGR), amorphadiene synthase (ADS), sitokrom P450 enzim., amorphadiene synthase (ADS), aldehyde dehydrogenase1 (Aldh1), , CYP71AV1 (CYP), double bond reductase 2 (DBR2), dimethylallyl diphosphate (DMAPP), , isopentenyl diphosphate (IPP), methyl erythritol phosphate pathway (MEP), mevalonic acid (MVA). Banyak penulis yang telah mempublikasikan jalur pembentukan metabolit artemisinin satu diantaranya jalur metabolisme pada Gambar 1. (Ikram, 2017, Arsenault PR. 2010).

Di samping efek farmakologis artemisinin yang telah lama di kenal sebagai obat malaria, artemisinin juga telah diuji efek farmakologinya secara *in vitro* maupun *in vivo*. Penelitian tentang efek farmakologi artemisinin yang telah dilakukan tercantum dalam tabel di bawah ini

Anti Malaria

Malaria masih menjangkiti beberapa Negara berkembang termasuk Indonesia. Obat



Gambar 1. Jalur biosintesis artemisinin
Sumber: Arsenault PR. (2010)

Keterangan :

ADS, amorphadiene synthase; Aldh1, aldehyde dehydrogenase 1; CYP, CYP71AV1; DBR2, double bond reductase 2; DMAPP, dimethylallyl diphosphate; DXS, 1- deoxyxylulose 5- phosphate synthase; DXR, 1-deoxyxylulose 5-phosphate reductoisomerase; HMGR, 3-hydroxy-3-methylglutaryl-CoA reductase; IPP, isopentenyl diphosphate; MEP, methyl erythritol phosphate ; MVA, mevalonic acid

yang saat ini di gunakan adalah ACT yaitu artemisinin combination therapy, kombinasi antara artemisinin dengan obat malaria yang lain antara lain pirimetamin, piperaquin (WHO, 2018) Analog sintetik dari artemisinin yaitu dihydroartemisinin, artemeter, arteether, dan artesunat juga berpotensi untuk dikembangkan namun saat ini senyawa tersebut belum digunakan dalam praktik klinis karena belum ada data bioavailabilitasnya serta efeknya tidak sekuat artemisinin karena tidak mempunyai jembatan peroksida seperti artemisinin kecuali di hidroartemisinin. Senyawa golongan flavonoid dari artemisia annua juga dapat meningkatkan potensi efek sinergi dengan artemisinin baik sebagai antimalarial maupun sebagai antikanker Flavonoid yang ada pada daun *A. annua* telah bekerja dengan mekanisme menekan Enzim CYP450 bertanggung jawab untuk mengubah penyerapan dan metabolisme artemisinin ditubuh, Fungsi lain dari flavonoid adalah sebagai immunomodulator bagi penderita penyakit kronis. Ria (Jorge F.S, 2010). Artemisinin secara khusus dan selektif menghambat

sarco/endoplasma reticulum Ca²⁺-ATPase (SERCA) *P. falciparum* setelah aktivasi oleh ion besi (Krisna S, 2010). Penghambatan enzim the malarial calcium-dependent ATP ase (PfATP6) yang terletak dalam kompartemen intrasel terbungkus membran yang disebut retikulum endoplasma. Pada Plasmodium, kompartemen ini tersebar luas dalam sitoplasma di luar food vacuole. Radikal bebas yang dihasilkan Artemisinin mengikat dan menghambat PfATP6 dengan cara berikatan dengan hidrofobic pocket yang berada di transmembran PfATP6 sehingga transport calcium ke dalam sel. (Naik PK Artemisinin yang resisten di duga karena mengalami mutasi pada gene PfATP6. (Martínez AF 2013). Mekanisme spesifiknya masih belum jelas tetapi perlunya jembatan endoperokside untuk aktivitas antimalaria sebagian besar telah dipublikasikan.

Sebagai antisipasi artemisinin yang mengalami resisten di perlukan explorasi sumber obat malaria dari genus artemisia. Modifikasi metabolit artemisinin untuk memperbaiki penyerapan serta konjugasi artemisinin dengan protein lain yang dapat meningkatkan efektivitas serta metabolismenya dapat dilakukan untuk mendapatkan senyawa artemisinin yang lebih poten.

Anti kanker

Di Indonesia yang berpenduduk sekitar 220 juta jiwa, terdapat sekitar 52 juta perempuan yang terancam kanker serviks. Penyebab utama dari kanker serviks adalah infeksi HPV (Human Papilloma Virus (Rasjidi I, 2009).

Efek samping yang timbul karena obat kanker diantaranya alopecia (94,1%), diikuti mual (84,3%), muntah (58,8%) diare (80%), rentan terinfeksi (61,5%), neuropati (50%) myalgia (90%), (41,7%) dan trombositopenia (100%) (Faisel CTW, 2012). Efek samping yang terjadi karena obat kanker yang saat ini di pakai bekerja tidak selektif pada sel kanker jadi sel sehat juga mengalami efek samping yang buruk (Faisel CTW, 2012). Bahan aktifnya, artemisinin , telah dikembangkan sebagai obat antimalaria dan digunakan di seluruh dunia. Menariknya, bioaktivitas tidak terbatas pada pengobatan malaria tetapi juga berkhasiat farmakologis untuk penyakit lain diantaranya kanker, antimikroba, antiinflamasi.

Artemisinin untuk pengobatan kanker telah di teliti secara *in vivo* dan *in vitro*. Mekanisme artemisinin terhadap tumor bersifat multi-spesifik. Respon seluler artemisinin dan turunannya (dihydroartemisinin, artesunat, artemeter, arteether) terhadap sel-sel kanker adalah respon stres oksidatif oleh spesies oksigen reaktif dan oksida nitrat, kerusakan dan perbaikan DNA (perbaikan eksisi dasar, rekombinasi homolog, non-homolog end-joining),

Tabel 1. Efek Farmakologi dan Mekanisme kerja artemisinin

Efek Farmakologi	Metabolit/++	Mekanisme	Ref
1 Anti Malaria	Artemisinin Artesunat Dihidroartemisinin	menghambat retikulum sarco endoplasma Ca ²⁺ ATPase SERCA) P. falciparum setelah aktivasi oleh ion besi	Krishna S (2010)
2 Anti kanker	Artemisinin	Pembentukan chelating fe(II)	Faisel CTW
	Artemisinin-Transferin	radikal bebas dalam sel	(2012)
	Dihidroartemisinin	Kanker sehingga sel mengalami apoptosis	
3 Antimikroba	Artemisinin+flavonoid	Immunomodulator	
	Artemisinin+Prekursor	Seperti Mekanisme Streptomycin	
	β-artecyclopropylmether (senyawa turunan eter)		
4 Anti inflamasi	Artemisinin	Menurunkan mediator inflamasi NO	Goswami S
	Ekstrak aceton A. annua		2012

berbagai mode kematian sel (apoptosis, autophagy, ferroptosis, nekrosis, nekroptosis, oncosis), penghambatan angiogenesis dan jalur transduksi sinyal terkait tumor (misalnya jalur Wnt / β-catenin, jalur AMPK, jalur metastatik, dan lain-lain) dan sinyal transduser (NF-κB, MYC / MAX, AP-1, CREBP, mTOR dll) (Efferth T, 2004). Banyak penelitian yang mengemukakan mekanisme kerja artemisinin terhadap sel kanker adalah pada artemisinin bekerja selektif pada sel kanker karena pada sel kanker sangat intensif melakukan pembelahan sehingga lebih banyak mengandung Fe(II) di dalam sel kankernya jumlah besi ini akan diikat oleh jembatan peroksida yang terkandung dalam molekul artemisinin sehingga membentuk radikal besas yang akan merusak sel kanker dan menyebabkan kematian sel (Apoptosis).

Sel kanker lebih banyak mengandung besi Fe(II) di dalam selnya sehingga artemisinin lebih selektif bekerja pada sel kanker. (Tilaoui M, 2017). Mekanisme antikanker dari dihydroartemisinin adalah formasi radikal bebas-toksik melalui proses yang diperantarai zat besi (Chan HW). Turunan artemisinin yang lain tidak mengandung jembatan peroksida sehingga kurang reaktif di bandingkan dengan artemisinin. Proses perusakan sel terjadi ketika jembatan peroksida terbuka dan menangkap besi lalu terjadi transfer oksigen ke chelating fesi menjadi Fe(IV) yang merupakan molekul yang tidak stabil sehingga dapat menyebabkan alkilasi

menyebabkan kerusakan protein pada sel kanker. Artemisinin menghasilkan radikal bebas sitotoksik ketika bereaksi dengan besi. Toksisitasnya lebih selektif sel kanker karena sel kanker mengandung kadar besi bebas intraseluler yang lebih tinggi di bandingkan sel norma (Tilaoui M, 2017). Pada sel kanker di temukan banyak reseptor transferrin yang dibutuhkan untuk transport FE(II) ke dalam sel karena sangat dibutuhkan untuk proses pembelahan sel (Lai H, 2009).

Karena tingkat pembelahannya yang cepat, sebagian besar sel kanker memiliki tingkat asupan zat besi yang tinggi dan menekspresikan konsentrasi permukaan sel yang tinggi reseptor transferin, yang terlibat dalam pengangkutan zat besi ke dalam sel. Modifikasi Artemisinin-transferrin konjugat dapat dikembangkan menjadi agen terapeutik yang kuat untuk kanker pada manusia karena senyawa konjugat tersebut dapat membantu masuknya obat artemisinin ke dalam sel kanker. Senyawa konyugat Artemisinin-transferrin secara signifikan efektif memperlambat laju pertumbuhan payudara tumor pada tikus. Tidak ada efek samping yang signifikan yang diamati pada tikus selama perawatan (Lai H, 2009).

Penambahan halotransferin secara signifikan dapat menurunkan jumlah sel (Lai H, 2009). Artemisinin beserta analognya yang relative lebih murah daripada obat yang tersedia saat ini dapat diimbangi sebagai terapi

kombinasi bagi penderita kanker (Narendra, 2004).

Obat artemisinin sedang dalam tahap penelitian menuju ujiklinik. Penelitian uji klinik skala pilot a fase I/II menunjukkan aktivitas antikanker dari senyawa ini pada hewan dan manusia. Diperlukan uji klinik full study untuk menetapkan efikasi penggunaan artemisinin sebagai obat kanker. Karena kasus hepatotoksitas yang tidak terduga, kombinasi obat tipe artemisinin dengan obat komplementer dan alternatif tidak direkomendasikan, sampai uji klinis terkontrol akan membuktikan keamanan kombinasi perawatan (Efferth T, 2015).

Secara umum, agresivitas tumor berkorelasi positif dengan Dihydroartemisinin (DHA), metabolit aktif artemisinin, memiliki sitotoksitas selektif terhadap Molt-4 manusia sel limfoblastoid. Yang menjadi perhatian adalah apakah sel kanker bisa mengembangkan resistansi terhadap DHA setelah diulang pemberianya, sehingga membatasi kemanjuran terapetiknya. Pada percobaan pada MOLT -4 sel line dikembangkan garis sel Molt-4 tahan DHA (RTN) dengan memaparkan Molt-4 sel secara bertahap meningkat konsentrasi DHA secara *in vitro*. Penghambatan setengah maksimal konsentrasi (IC50) DHA untuk sel RTN adalah 7.1 kali lebih tinggi dari sel Molt-4. Sel RTN memiliki yang lebih tinggi tingkat pertumbuhan dari sel-sel Molt-4. Toksisitas dari dua artemisinin sintetis yang lebih kuat senyawa, artemisinin dimer-alkohol dan artemisinin tagged holotransferrin menuju sel RTN; Sel RTN menunjukkan tidak ada resistensi silang yang signifikan terhadap senyawa ini (Park J, 2014).

Hipotesa sitotoksitas artemisinin disebabkan radikal bebas yang terbentuk oleh interaksi endoperoksid dengan zat besi intraseluler, di uji secara *in vitro* dalam sel kanker Molt-4 manusia sel-sel leukemia T-limfoblastoid, terbukti pada penelitian dengan pemberian N-tert-butyl-alpha-phenylnitron (PBN) sebagai penangkap radikal bebas dan deferoxamine (DX) sebagai chelating agen. Efek artemisinin menurun setelah pemberian PBN dan DX. Hal ini menunjukkan artemisinin bersifat sebagai chelating agen dan radikal bebas (Chan HW, 2013).

Artemisinin adalah senyawa kimia diekstraksi dari tanaman *Artemisia annua* L. Itu telah terbukti selektif membunuh sel kanker *in vitro* dan menghambat pertumbuhan tumor fibrosarcoma yang diimplan pada tikus. Pada uji sinergi *in vitro* antara artemisinin dan obat kemoterapi, vincristin secara *in vivo* diselidiki menggunakan DBA2 / P815 (H2d) model tikus (P815 (murinmastocytoma) dan garis sel BSR (ginjal adenokarsinoma hamster)) jelas menunjukkan bahwa pemberian artemisinin oral

menghambat perkembangan tumor padat. Artemisinin yang menyebabkan efek sitotoksik diferensial tidak hanya tergantung pada konsentrasi dan waktu paparan tetapi juga pada sel target (Chan HW, 2013).

Antimikroba

Explorasi terhadap anti mikroba perlu dilakukan karena semakin banyak antibiotik yang mengalami resistensi (Chudlori 2012, Nirajan 2014). Salah satu alternatif antimikroba yang bisa di eksplorasi adalah artemisinin yang telah di uji pada berbagai bakteri baik gram positif maupun gram negatif.

Artemisia annua L ramuan obat, menghasilkan metabolit sekunder dengan sifat antimikroba. Daun tiga klon *in vitro* *A. annua* L diekstraksi dan dua senyawa bioaktif, artemisinin dan prekursor, diisolasi oleh kromatografi lapis tipis. Senyawa-senyawa ini ditemukan efektif dalam menghambat pertumbuhan bakteri Gram-positif dan Gram-negatif tetapi tidak *Candida albicans*. Bakteri gram positif yang di uji diantaranya *Staphylococcus aureus*, *Bacillus thuringiensis*, and *Bacillus subtilis* sedangkan gran negative yang diuji *Escherichia coli* and *Salmonella* sp., and a yeast strain, *Candida albicans*. Yang paling efektif dari semua yang diuji adalah pada *S. aureus*.

Aktivitas antimikrobanya mirip dengan antibiotik streptomisin. menghambat pertumbuhan mikroba yang diuji pada konsentrasi inhibisi minimum 0,09 mg/mL, dan uji toksisitas menggunakan udang air garam menunjukkan bahwa bahkan konsentrasi rendah 0,09 mg/mL sangat mematikan terhadap udang air asin dengan mortalitas 100%. menilai. Penelitian ini menunjukkan bahwa *in vitro* budidaya planlet *A. annua* dapat digunakan sebagai metode alternatif untuk produksi artemisinin dengan aktivitas antimikroba (Appalasamy S, 2014).

Artemisinin obat antimalaria dari *Artemisia annua* menunjukkan sangat kuat aktivitas melawan *Helicobacter pylori*, patogen yang bertanggung jawab untuk penyakit ulkus peptikum. Infeksi *helicobacter pylori* yang tidak ditangani dapat menyebabkan kanker usus dan lambung (Ma JL 2012). Upaya untuk mengembangkan antibiotik yang baru yang mengandung sesquiterpene seperti itu laktone endoperoxide, serangkaian analog (dua molekul alami dan 15semisintetik) termasuk delapan senyawa yang disintesis dari artemisinin kemudian diuji kepekaanya terhadap standar strain *H. pylori*. Dari lima molekul menjanjikan, turunan eter yang baru disintesis β -artecyclopropylmether ditemukan menjadi senyawa yang paling kuat, yang menunjukkan nilai MIC-range, MIC90 dan MBC-range 54 0,25–1.0 μ g/ml, 1.0 μ g/ml dan 1–16 μ g/ml,

masing-masing, terhadap resisten maupun sensitif 55 strain *H. pylori*. β -artecyclopropylmether bisa menjadi kandidat utama untuk anti *H. pylori*. Seperti kekambuhan ulkus gastroduodenal diyakini terutama disebabkan oleh resistensi antibiotik dari organisme komensal *H. Pylori* (Goswami S, 2012).

Pada gigi terdapat beberapa bakteri yang dapat menyebabkan penyakit diantanya genus *fusarium* yang dapat menyebabkan lubang pada gigi atau penyakit periodontopathic. *Fusarium* juga terdapat pada organ genital dan saluran pernapasan bagian atas. (Suwandi T 2010). Ekstrak artemisinin memiliki aktivitas antimikroba terhadap mikroorganisme yang menyebabkan penyakit periodontopathic diantaranya *Aggregatibacter actinomycetemcomitans*, *Fusobacterium nucleatum* subsp. *animalis*, *Fusobacteriumnucleatum* subsp. *polymorphum*, dan *Prevotella intermedia*. *F. Artemisinin* dapat dipertimbangkan untuk digunakan dalam produk farmasi untuk pengobatan penyakit gigi (Kim WS, 2015).

Antinflamatori dan antioksidan

Inflamasi terjadi ketika tubuh mengalami kerusakan atau mendapat serangan dari virus atau bakteri. Tubuh melepaskan mediator inflamasi untuk menekan inflamasi pada tubuh. Pada kasus inflamasi makrofag mengeluarkan beberapa jenis mediator inflamasi diantaranya interleukin (IL)-1 β , IL-6, IL-10, prostaglandin E2 (PGE2) dan nitrit oksida (NO). Sitokin seperti IL-1 β , IL-6 and IL-10 yang merupakan protein yang dapat larut dalam air. Pada media inflamasi terdapat nitrit oksida yang merupakan radikal bebas yang mengganggu keseimbangan dalam tubuh (Munazir, 2001).

Sifat anti-inflamasi, antioksidan dari artemisinin yang berasal dari air, ekstrak metanol, etanol, atau aseton *Artemisia annua* L diuji dengan menggunakan murine macrophage sel. Empat jenis artemisinin mengandung ekstrak memiliki efek anti-inflamasi. Dengan pemberian ekstrak tersebut dapat menurunkan kadar NO, Ekstrak acetone memiliki efek terbesar jika dibandingkan dengan ekstrak etanol methanol dan air (Kim WS, 2015).

KESIMPULAN

Metabolit aktif artemisinin memiliki struktur jembatan peroksida yang yang menyebabkan apoptosis pada sel kanker, mekanisme artemisinin yang lain adalah inhibisi calcium-dependent ATPase (SERCA) (PfATP6)

Potensi artemisinin masih bisa dikembangkan sebagai obat malaria anti kanker antibiotik dan anti inflamasi.

UCAPAN TERIMA KASIH

Terima kasih penulis sampaikan kepada Puslitbang Biomedis dan Teknologi Dasar Kesehatan Badan Litbangkes yang telah memfasilitasi sehingga naskah ini dapat ditulis.

DAFTAR PUSTAKA

Badan Penelitian dan Pengembangan Kesehatan. Riset Kesehatan Dasar. 2013 WHO. (2018). Overview of malaria treatment. <http://www.who.int/malaria/areas/treatment/overview/en/>

Kim WS, Choi WJ ,Lee S ,Kim WJ ,Lee DC, Sohn DU, Shin HS, and Kim WY.(2015). Anti-inflammatory, Antioxidant and Antimicrobial Effects of Artemisinin Extracts from *Artemisia annua* L . Korean J PhysiolPharmacol Vol 19: 21 –27, January,

<http://dx.doi.org/10.4196/kjpp.2015.19.1.21>

Efferth T. (2015) Artemisinin–Second Career as Anticancer Drug?, Modern Research on Chinese Materia Medica .World J Tradit Chin Med; 1(4): 2 –25. DOI: 10.15806/j.issn.2311-8571.2015.0036

Pellicer J, C. Lagoudakis HS, Carrió E, Ernsth M, Garnatjed T, Olwen M. Gracea, Grasc A, Mumbrúe M, Vallès J, Vitalesd D, Rønstedb N. (2018) A phylogenetic road map to antimalarial *Artemisia* species. Journal of Ethnopharmacology. Volume 225, 28 October, Pages 1-9

Appalasamy S, Lo KY, Ch'ng SJ, Nornadia K, Othman A S , and Chan L K. (2014).Antimicrobial Activity of Artemisinin and Precursor Derived from In Vitro Plantlets of *Artemisia annua* L.BioMed Research International. Volume, Article ID 215872 , 6 pages.<http://dx.doi.org/10.1155/2014/215872>

Tilaoui M, Mouse HA, Jaafari A, Zyad A. Differential Effect of Artemisinin Against Cancer Cell Lines. Nat. Prod. Bioprospect. (2014) 4:189–196 DOI 10.1007/s13659-014-0024-4

Naik PK , Srivastava M, Bajaj P, Jain S, Dubey A, Ranjan P, Kumar R, Singh H.(2011). The binding modes and binding affinities of artemisinin derivatives with Plasmodium falciparum Ca2+-ATPase (PfATP6). J Mol Model. Feb;17(2):333-57. doi: 10.1007/s00894-010-0726-4. Epub 2010 May 12.

Han, J. L., Liu, B. Y., Ye, H. C., Wang, H., Li, Z. Q., and Li, G. F. (2006). Effects of overexpression of the endogenous farnesyl diphosphate synthase on the artemisinin content in *Artemisia annua* L. J. Integr. Plant Biol. 48, 482–487. doi:

- 10.1111/j.1744-7909.2006.00208.x
Nur K. B. K. Ikram ,Henrik T. Simonsen A Review
of Biotechnological
ArtemisininProduction in Plants. Plant
Sci., 15 November 2017 |
<https://doi.org/10.3389/fpls.2017.01966>
- Wang, Y., Yang, K., Jing, F., Li, M., Deng, T.,
Huang, R., et al. (2011). Cloning and
characterization of trichome-specific
promoter of cpr71av1 gene involved in
artemisinin biosynthesis in *Artemisia*
annua L. Mol. Biol. 45, 751. doi:
10.1134/S0026893311040145
- Ikram, N. K. B., Beyraghdar Kashkooli, A.,
Peramuna, A. V., Van Der Krol, A. R.,
Bouwmeester, H., and Simonsen, H. T.
(2017). Stable production of the
antimalarial drug artemisinin in the moss
Physcomitrella patens. Front. Bioeng.
Biotechnol. 5:47. doi:
10.3389/fbioe.2017.00047
- Arsenault PR, Vail DR, Wobbe KK, Weathers PJ.
(2010). Effect of sugars on artemisinin
production in *Artemisia annua* L.:
transcription and metabolite
measurements. Molecules. Mar
30; 15 (4): 2302 - 18. doi:
10.3390/molecules15042302.
- Jorge F.S. Ferreira, Devanand L. Luthria,
Sasaki T and Heyerick A.(2010).Flavonoids from *Artemisia*
annua L. as Antioxidants and Their
Potential Synergism with Artemisinin
against Malaria and Cancer. Molecules,
15, 3135 - 3170 ;
doi:10.3390/molecules15053135
- Krishna S, Pulcini S, Fatih F, Staines H.(
2010).Artemisinins and the biological
basis for the PfATP6/SERCA hypothesis.
Trends in parasitology. Volume 26, Issue
11, November Pages 517-523
- Martínez AF, Mula P, Cravo P, Charle P, Amor A,
Ncogo P, Benito A, and Berzosa P.
(2013)Characterization of the
Plasmodium falciparum
Sarcoplasmic/Endoplasmic Reticulum
Ca²⁺-ATPase Gene in Samples from
Equatorial Guinea before Implementation
of Artemisinin-Based Combination
Therapy. Am J Trop Med Hyg. Jan 9;
88 (1) : 43 – 47 . doi :
10.4269/ajtmh.2012.12-0364
- Rasjidi I. (2009).Epidemiologi Kanker Serviks.
Indonesian Journal of Cancer. Vol 3, No 3
- Faisel CTW .(2012). Gambaran Efek Samping
Kemoterapi Berbasis Antrasiklin Pada
Pasien Kanker Payudara Di Rsud Dokter
Soedarso Pontianak. Fakultas
Kedokteran Universitas Tanjungpura
Pontianak