

## **TINJAUAN LITERATUR : PENGARUH SINERGIS EKSTRAK DAUN KELOR (*MORINGA OLEIFERA*) DAN ARTEMISIA (*ARTEMISIA ANNUA*) TERHADAP PENYEMBUHAN *PLASMODIUM FALCIPARUM***

**Resma Ekaningtyas<sup>1\*</sup>, Putri Nur Octaviani<sup>2</sup>, Hanifa Nur Aziza<sup>3</sup>, Selima Hasna Elgya<sup>4</sup>, Popi Sopiah<sup>5</sup>, Dini Afriani<sup>6</sup>**

Universitas Sebelas April<sup>1,2,3,4,6</sup>, Universitas Pendidikan Indonesia<sup>5</sup>

\*Corresponding Author : resmaekaningtyas005@gmail.com

### **ABSTRAK**

Malaria masih menjadi masalah kesehatan global yang signifikan, terutama di daerah tropis seperti Indonesia. Meningkatnya resistensi terhadap terapi berbasis artemisinin, akibat mutasi genetik *Plasmodium falciparum*, menuntut pencarian terapi alternatif yang lebih efektif dan aman. Penelitian ini bertujuan meninjau potensi sinergis antara ekstrak daun kelor (*Moringa oleifera*) dan *Artemisia annua* sebagai terapi antimalaria. Metode yang digunakan adalah pendekatan Narrative Literature Review (NLR), dengan pencarian artikel dari database Google Scholar dan ResearchGate yang diterbitkan antara tahun 2020 hingga 2025. Artikel diseleksi berdasarkan kriteria inklusi yang mencakup ketersediaan full-text, penggunaan desain kuantitatif atau kualitatif, serta relevansi topik terhadap malaria *Plasmodium falciparum*. Dari 483 artikel yang ditemukan, 13 diseleksi dan 4 artikel utama dianalisis mendalam. Hasil kajian menunjukkan bahwa kombinasi kedua tanaman memiliki efek antiplasmodium dan imunostimulan yang kuat, ditandai oleh penurunan parasitemia dan peningkatan aktivasi sel T CD4+. Kandungan flavonoid dalam daun kelor juga membantu menstabilkan radikal bebas yang dihasilkan dari metabolisme artemisinin, sehingga meningkatkan efektivitas dan mengurangi risiko resistensi. Simpulan dari penelitian ini menyatakan bahwa kombinasi ekstrak daun kelor dan *Artemisia annua* memiliki potensi besar sebagai alternatif terapi malaria yang inovatif dan holistik. Namun, dibutuhkan studi lanjutan berbasis uji klinis untuk mengonfirmasi efektivitas dan keamanannya pada manusia secara luas.

**Kata kunci** : artemisia, daun kelor, malaria, plasmodium falciparum

### **ABSTRACT**

*Malaria remains a significant global health problem, especially in tropical regions like Indonesia. This study aims to review the potential synergy between Moringa oleifera leaf extract and Artemisia annua as an antimalarial therapy. The method used is a Narrative Literature Review (NLR) approach, with article searches from Google Scholar and ResearchGate databases published between 2020 and 2025. Articles were selected based on inclusion criteria, including full-text availability, quantitative or qualitative design, and relevance to Plasmodium falciparum malaria. Out of 483 articles found, 13 were selected, and 4 primary articles were analyzed in-depth. The results show that the combination of both plants has strong antiplasmodial and immunostimulant effects, characterized by decreased parasitemia and increased CD4+ T cell activation. The flavonoid content in Moringa oleifera leaves also helps stabilize free radicals generated from artemisinin metabolism, thereby increasing effectiveness and reducing the risk of resistance. The conclusion of this study states that the combination of Moringa oleifera leaf extract and Artemisia annua has great potential as an innovative and holistic alternative malaria therapy. However, further clinical trial-based studies are needed to confirm its effectiveness and safety in humans on a large scale.*

**Keywords** : artemisia annua, malaria, moringa oliefera, plasmodium falciparum

### **PENDAHULUAN**

Malaria adalah penyakit infeksi yang hingga kini masih menjadi isu kesehatan global, terutama di wilayah tropis seperti Indonesia. Berdasarkan data dari World Health Organization

(WHO, 2024), pada tahun 2023 tercatat sebanyak 263 juta kasus malaria secara global, dengan tingkat insidensi mencapai 60 kasus per 1000 penduduk yang berisiko. Ini merupakan peningkatan 11 juta kasus dari tahun sebelumnya dan peningkatan insidensi dari 58,6 kasus per 1000 penduduk pada tahun 2022. Secara global, pada tahun 2023 jumlah kematian diperkirakan mencapai 597.000, dengan tingkat kematian 13,7 per 100.000. Wilayah Afrika menurut WHO masih menjadi kawasan dengan beban malaria tertinggi, menyumbang sekitar 94% dari total kasus malaria dan 95% dari kematian. Penyakit ini menyebabkan kematian secara global pada tahun 2023, dengan 76% di antaranya terjadi pada anak-anak berusia di bawah lima tahun (WHO, 2024). Malaria adalah penyakit infeksi yang dapat berakibat fatal dan menyebar melalui gigitan nyamuk yang menjadi vektor parasit *Plasmodium*. (Kemenkes, 2024).

Di Indonesia, malaria tetap menjadi masalah kesehatan masyarakat yang signifikan dan merupakan salah satu penyebab utama kematian, khususnya pada kelompok rentan seperti bayi, balita, dan ibu hamil. Data menunjukkan bahwa Indonesia termasuk dalam daerah endemik malaria, dengan jumlah kematian yang diperkirakan mencapai sekitar 10.000 kasus setiap tahunnya (Diah Utami, 2020) (Sujaya et al., 2023). Infeksi malaria yang disebabkan oleh *Plasmodium falciparum* dianggap sebagai yang paling mematikan dibandingkan dengan jenis *Plasmodium* lainnya, karena berpotensi menimbulkan komplikasi berat seperti malaria serebral (Elvina Veronica, 2020).

Penularan penyakit ini berlangsung lewat gigitan nyamuk *Anopheles* betina yang membawa parasit. Setelah parasit masuk ke tubuh manusia, ia mula-mula berkembang di hati, kemudian menyebar ke sel darah merah dan menimbulkan gejala seperti demam, menggigil, serta flu ringan. Proses patogenesis malaria serebral melibatkan mekanisme seperti cytoadherence, rosetting, autoagglutination, dan sequestration. Di antara mekanisme tersebut, sequestration atau pengikatan sel darah merah yang terinfeksi pada dinding pembuluh darah menjadi kunci utama dalam munculnya komplikasi. Selain itu, infeksi malaria juga memicu pembentukan radikal bebas yang dapat merusak jaringan tubuh. Pengobatan malaria telah dilakukan dengan berbagai obat antimalarial, namun tingginya tingkat resistensi di Indonesia mendorong pencarian alternatif terapi, termasuk pemanfaatan tanaman obat yang dinilai lebih murah dan memiliki efek samping yang lebih ringan (Lewinsca et al., 2021).

Saat ini, pengobatan malaria masih mengandalkan *Artemisinin Combination Therapy* (ACT) serta beberapa obat antimalaria lainnya seperti klorokuin dan kuinolon (Veronica et al., 2020). Artemisinin beserta turunannya yaitu dihidroartemisinin, artesunate, dan artemeter merupakan senyawa endoperoksida (sesquiterpene lactone endoperoxide) yang dikenal efektif dan bekerja cepat sebagai agen antimalaria. Mekanisme kerjanya meliputi penghambatan enzim Atpase dan pembentukan radikal bebas yang bertugas membunuh parasit malaria, meskipun hal ini juga berpotensi menyebabkan akumulasi radikal bebas dalam tubuh. Namun demikian, tantangan besar muncul karena meningkatnya resistensi terhadap obat-obatan ini, terutama di kawasan Asia Tenggara termasuk Indonesia. Resistensi terhadap artemisinin yang merupakan komponen utama dalam ACT, telah dilaporkan akibat mutasi gen *KEL1/PLA1* dan plasmepsin 2/3, yang menyebabkan efektivitas pengobatan menurun secara signifikan. Munculnya resistensi parasit terhadap obat malaria konvensional mendorong perlunya pengembangan obat baru untuk mengatasi penyakit ini. Sejumlah tanaman asli Indonesia diketahui memiliki aktivitas antimalaria dan secara turun-temurun telah dimanfaatkan dalam pengobatan tradisional sebagai obat alami untuk malaria. Oleh karena itu, diperlukan alternatif terapi baru yang lebih efektif dan mampu mengatasi masalah resistensi ini (Hanifah Khairun Nisa, 2021).

Daun kelor (*Moringa oleifera*) dapat menjadi salah satu alternatif solusi untuk mengatasi permasalahan tersebut. *Moringa oleifera* merupakan tanaman herbal serbaguna yang secara luas dimanfaatkan baik sebagai sumber pangan maupun sebagai obat tradisional di berbagai belahan dunia. Ekstrak daun kelor memiliki sifat anti-malaria yang dapat membantu

dan mengurangi gejala malaria. Kandungan yang terdapat dalam ekstrak daun kelor diantaranya adalah *alkaloid* seperti *moringin* dan *moringinin* yang memiliki sifat anti-malaria. Kandungan *flavonoid* seperti *quercetin* dan *kaempferol* sebagai anti-inflamasi dapat mengontrol aktivitas kimia antibodi yang membantu mencegah penularan penyakit serta kandungan *saponin* dapat membantu mengurangi peradangan dan gejala yang terkait dengan malaria (Susanti & Nurman, 2022). Menurut penelitian oleh Sujaya et al. (2023), daun kelor (*Moringa oleifera*) menunjukkan efek yang signifikan sebagai antiplasmodium dan imunostimulan, berkat kandungan antioksidan aktif yang dimilikinya. Ekstrak daun kelor diyakini mampu mengobati malaria karena kandungan flavonoidnya berperan dalam mengatur aktivitas kimia antibodi serta membantu mencegah masuknya penyakit ke dalam tubuh. Temuan yang menjanjikan ini diharapkan dapat menjadi acuan untuk pengembangan solusi alternatif dalam menghadapi resistensi terhadap obat antimalaria Sujaya et al. (2023).

Penelitian yang dilakukan oleh Pilotos, Ibrahim, Mowa, dan Opata, (2020) menunjukkan bahwa kombinasi ekstrak daun kelor dengan tanaman artemisia mampu meningkatkan efektivitas kerja artemisinin. Selain itu, perpaduan kedua tanaman ini juga terbukti dapat meningkatkan jumlah sel T CD4+, yang berperan penting dalam memperkuat sistem kekebalan tubuh (Pilotos et al., 2020). Penelitian ini bertujuan meninjau potensi sinergis antara ekstrak daun kelor (*Moringa oleifera*) dan *Artemisia annua* sebagai terapi antimalaria.

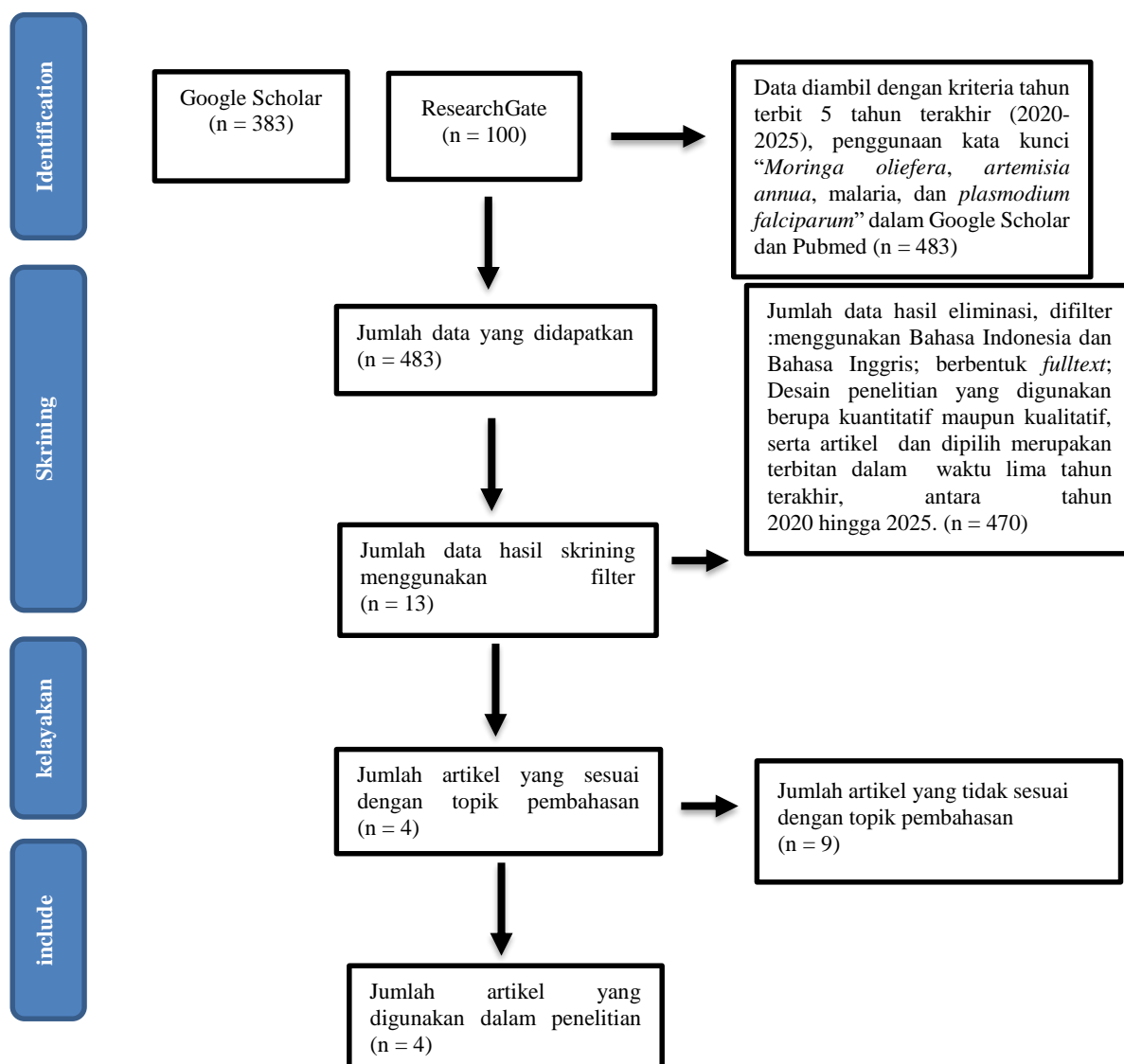
## METODE

Penelitian ini menggunakan metode literature review dengan pendekatan Narrative Literature Review (NLR). Pendekatan NLR merupakan metode kajian pustaka yang dilakukan dengan menyusun serta menginterpretasikan berbagai hasil penelitian terkait topik secara naratif. Dengan kata lain, temuan-temuan dari penelitian terdahulu disusun dan disajikan dalam bentuk uraian cerita atau narasi yang saling terhubung. Pencarian artikel dilakukan melalui basis data online Google Scholar dan ResearchGate Artikel dicari melalui basis data daring seperti Google Scholar dan ResearchGate. Pencarian dilakukan dengan mengacu pada kriteria inklusi untuk memastikan artikel yang diperoleh sesuai dengan kebutuhan penelitian. Adapun kriteria inklusi tersebut mencakup: 1) Artikel ditulis dalam Bahasa Indonesia atau Bahasa Inggris; 2) Artikel tersedia dalam bentuk fulltext; 3) Menggunakan desain penelitian kuantitatif atau kualitatif; 4) Artikel diterbitkan dalam rentang waktu lima tahun terakhir, yaitu antara tahun 2020 hingga 2025.

Dari Google Scholar dicari dengan kata kunci “daun kelor (*moringa oleifera*), artemisia (*artemisia annua*), malaria (*malaria*), dan *plasmodium falciparum*”, dengan kriteria tahun terbit 5 tahun terakhir (2020-2025) dihasilkan 383 artikel. Artikel penelitian kemudian di skrining dan dihasilkan sebanyak 14 artikel, sehingga didapat 9 artikel yang dianalisis sesuai dengan topik yang akan kami angkat. Dari Database ResearchGate, dihasilkan 4 dari 100 artikel yang sesuai dengan kriteria inklusi dari hasil pencarian dengan keyword "daun kelor (*moringa oleifera*), artemisia (*artemisia annua*), malaria (*malaria*), dan *plasmodium falciparum*". Kemudian dari hasil yang telah kami temukan sebanyak 34 artikel penelitian. Analisis lanjutan dilakukan dengan menelusuri pembahasan yang relevan untuk mendukung penyelesaian penelitian ini. Hasilnya, diperoleh empat jurnal penelitian yang dinilai dapat memberikan kontribusi dalam mendukung penelitian yang sedang dilakukan.

## HASIL

Berikut ini adalah hasil penelusuran dan analisis artikel yang telah dikumpulkan oleh peneliti, yang kemudian disajikan dalam bentuk diagram alur PRISMA (gambar 1).



Gambar 1. Flow Chart Diagram PRISMA

Tabel 1. Daftar Literatur atau Pustaka yang Digunakan Dalam Penelitian

No	Penulis	Tahun Terbit	Judul	Indeks	Tujuan Penelitian	Hasil penelitian
1.	I Made Pranawa Yogananda Sujaya	2023	Uji Efektivitas Ekstrak Daun Kelor "Moringa oleifera" sebagai Imunostimulan dan Antiplasmodium pada Mencit yang Diinfeksi Plasmodium berghei	Sinta 3	Mengamati aktivitas daun kelor (Moringa oleifera) sebagai imunostimulan dan antiplasmodium terhadap Plasmodium secara in vivo.	Rerata derajat parasitemia: Kontrol antiplasmodium: 35,7% Kontrol imunostimulan: 36,4% Perlakuan antiplasmodium: 17,1% Perlakuan imunostimulan: 17,6%

						Hasil menunjukkan bahwa ekstrak daun kelor secara signifikan mampu menurunkan tingkat parasitemia ( $p < 0.000$ ), dengan efektivitas lebih tinggi sebagai antiplasmodium dibanding imunostimulan.
2.	Elvina Veronica  Irene Amelia  Kezia Angelina Yunatan  Ni Kadek Sinta Dwi Chrismayanti  Agung Nova Mahendra	2020	Potensi Kombinasi Ekstrak Daun Kelor ( <i>Moringa oleifera</i> ) dan Artemisia ( <i>Artemisia annua</i> ) sebagai Antimalaria Plasmodium falciparum  Potential Combination of Moringa ( <i>Moringa oleifera</i> ) and Artemisia ( <i>Artemisia annua</i> ) Leaf Extract Combination as Antimalarial Plasmodium falciparum	Sinta 5	Untuk mengetahui potensi kombinasi tanaman Artemisia annua dan Moringa oleifera sebagai alternatif antimalarial terhadap Plasmodium falciparum, khususnya di tengah meningkatnya resistensi terhadap obat antimalaria konvensional.	Kombinasi artemisia dan daun kelor: a. Efektif menghambat pertumbuhan Plasmodium lebih baik daripada penggunaan tunggal. b. Meningkatkan sistem imun dan memenuhi kebutuhan gizi. c. Kandungan flavonoid dan vitamin dalam daun kelor membantu mengoptimalkan kerja artemisin. d. Kombinasi ini berpotensi sebagai alternatif antimalarial.
3.	José Jailson Lima Bezerra  Anderson Angel Vieira Pinheiro  Douglas Dourado.	2023	Antimalarial potential of Moringa oleifera Lam. ( <i>Moringaceae</i> ): A review of the ethnomedicinal, pharmacological, toxicological, and phytochemical evidence.	ResearchGate	Mengulas bukti etnobotani, farmakologi, toksikologi, dan fitokimia (terutama flavonoid) dari tanaman Moringa oleifera dalam pengobatan malaria.  Mengevaluasi potensi antimalaria dari tanaman ini berdasarkan data yang diperoleh dari literatur ilmiah yang relevan.	a. Daun Moringa oleifera adalah bagian yang paling banyak digunakan (63%) dalam pengobatan tradisional malaria di berbagai negara Afrika dan Asia. b. Studi in vivo menunjukkan bahwa ekstrak daun, biji, bunga, dan akar memiliki aktivitas antimalaria yang signifikan terhadap beberapa spesies Plasmodium, termasuk P. berghei, P. falciparum, P.

						yoelii, dan P. chabaudi. c. Ekstrak tanaman ini secara umum tidak menunjukkan toksisitas pada hewan uji. d. Sebanyak 46 jenis flavonoid telah diidentifikasi dalam daun dan biji, termasuk apigenin, kaempferol, rutin, dan quercetin, yang berpotensi memiliki efek antimalaria. e. Penelitian belum banyak mengeksplorasi efek spesifik dari senyawa flavonoid yang diisolasi terhadap malaria, sehingga masih diperlukan studi lebih lanjut, terutama uji klinis.
4.	Jennifer Pilotos  Kadra Abdu Ibrahim  Chishimba Nathan Nowa  Michael Makokha Opata	2020	Moringa oliefera treatment increases Tbet Expression in CD4+ T cells and remediates immune defects of malnutrition in Plasmodium chabaudi-infected mice	ResearchGate	Mengevaluasi efek moringa oliefera terhadap respons kekebalan, khususnya aktivasi sel T CD4+.  Menilai kemampuan Moringa dalam memperbaiki defisiensi kekebalan akibat malnutrisi.	a. Pemberian Moringa meningkatkan jumlah sel T CD4+ efektor dan ekspresi Tbet, serta sekresi sitokin proinflamasi seperti IFN- $\gamma$ dan TNF. b. Moringa yang diberikan secara kuratif atau profilaksis menurunkan parasitemia dan meningkatkan aktivasi kekebalan.

Berdasarkan keempat penelitian tersebut, ekstrak daun kelor (*Moringa oleifera*) menunjukkan aktivitas antimalaria yang signifikan dengan efektivitas lebih tinggi jika digunakan bersama artemisia, serta memiliki peran sebagai imunostimulan yang meningkatkan respons imun tubuh. Selain itu, daun kelor kaya flavonoid dan vitamin yang mendukung mekanisme antimalaria dan peningkatan kekebalan.



## PEMBAHASAN

### Profil dan Potensi Tanaman Daun Kelor (*Moringa Oleifera*) dan Artemisia (*Artemisia Annua*)

Malaria adalah penyakit infeksi yang disebabkan oleh parasit dan menyebar melalui gigitan nyamuk *Anopheles* betina yang terinfeksi, di mana *Plasmodium falciparum* menjadi jenis parasit yang paling berbahaya. Parasit ini menyerang hati dan sel darah merah manusia, menimbulkan gejala seperti demam tinggi, menggigil, anemia, bahkan komplikasi berat seperti malaria serebral (WHO, 2024). Di Indonesia sendiri, penyakit ini menjadi penyebab utama morbiditas dan mortalitas, terutama pada bayi, balita, dan ibu hamil, dengan estimasi 10.000 kematian tiap tahun (Diah Utami, 2020). Seiring meningkatnya resistensi terhadap terapi konvensional berbasis artemisinin, terutama akibat mutasi gen KEL1/PLA1 dan plasmepsin 2/3 (Veronica et al., 2020), pencarian terapi alternatif menjadi semakin krusial. Dalam konteks ini, pemanfaatan tanaman obat tradisional seperti daun kelor (*Moringa oleifera*) dan Artemisia (*Artemisia annua*) menjadi sorotan utama.

*Moringa oleifera* merupakan tanaman tropis yang telah lama dimanfaatkan sebagai sumber gizi dan obat tradisional. Daun tanaman ini mengandung berbagai senyawa bioaktif, seperti flavonoid (*kaempferol*, *quercetin*), alkaloid (*moringin*, *moringinin*), serta saponin dan vitamin A, C, dan E yang memiliki aktivitas antioksidan dan antiinflamasi (Susanti & Nurman, 2022). Senyawa-senyawa tersebut diketahui berperan dalam menekan perkembangan parasit malaria dan memperkuat sistem kekebalan tubuh. Penelitian oleh Sujaya et al. (2023) menunjukkan bahwa pemberian ekstrak daun kelor secara in vivo kepada mencit yang terinfeksi *Plasmodium berghei* mampu menurunkan tingkat parasitemia secara signifikan. Efek terapeutik ini didukung oleh aktivitas senyawa antioksidan dan imunomodulator, khususnya flavonoid yang mengatur respons imun tubuh dan melawan stres oksidatif akibat infeksi. *Artemisia annua* adalah tanaman herbal yang dikenal sebagai sumber utama artemisinin, senyawa endoperoksida yang sangat efektif sebagai obat malaria. Artemisinin dan turunannya bekerja cepat dengan menghasilkan radikal bebas yang menghancurkan parasit dalam sel darah merah (Hasibuan, 2021). Selain artemisinin, tanaman ini juga mengandung flavonoid seperti *luteolin* dan *apigenin* yang meningkatkan efek antiparasit.

Meskipun artemisinin telah menjadi andalan terapi, penggunaannya dalam jangka panjang berisiko menimbulkan resistensi. Oleh karena itu, kombinasi dengan senyawa alami lain seperti ekstrak kelor dianggap mampu meningkatkan efektivitasnya (Veronica et al., 2020).

### Efektivitas Daun Kelor dan Artemisia terhadap Malaria

Efektivitas daun kelor (*Moringa oleifera*) dan *Artemisia annua* sebagai terapi malaria telah dibuktikan dalam berbagai penelitian praklinis. Senyawa-senyawa aktif yang terdapat dalam kedua tanaman bekerja pada berbagai mekanisme biologis yang menghambat siklus hidup *Plasmodium*, baik pada tahap hepatosit maupun eritrositik. Studi oleh Sujaya et al. (2023) menunjukkan bahwa pemberian ekstrak daun kelor secara oral kepada mencit yang terinfeksi *Plasmodium berghei* berhasil menurunkan tingkat parasitemia secara signifikan, bahkan mendekati 50% penurunan dibandingkan kelompok kontrol. Efek ini dihasilkan dari aktivitas flavonoid seperti *quercetin* dan *kaempferol* yang mampu menghambat aktivitas enzim parasit dan memicu respon imun inang terhadap infeksi.

*Artemisia annua*, sebagai sumber utama artemisinin, memiliki efektivitas tinggi dalam membunuh parasit dengan cara membentuk radikal bebas yang merusak protein dan membran sel parasit. Radikal bebas ini dihasilkan melalui reaksi artemisinin dengan heme yang dilepaskan dari hemoglobin selama siklus hidup parasit di dalam eritrosit. Meskipun memiliki efek cepat, artemisinin memiliki waktu paruh yang pendek dan tidak selalu mampu membasmi seluruh parasit tanpa bantuan agen lain. Oleh karena itu, pendekatan terapi kombinasi dengan

senyawa lain yang memiliki efek imunostimulan dan antiparasit tambahan sangat disarankan untuk memperkuat keberhasilan pengobatan. Dalam studi oleh Veronica et al. (2020), kombinasi antara ekstrak daun kelor dan artemisia menunjukkan efek sinergis yang signifikan dalam menghambat pertumbuhan *Plasmodium falciparum*. Kombinasi ini tidak hanya meningkatkan efikasi dalam membunuh parasit, tetapi juga memperbaiki status imunologis hewan uji yang diteliti. Peningkatan aktivitas fagositosis oleh makrofag, ekspresi sel T CD4+, serta produksi sitokin inflamasi seperti IFN- $\gamma$  dan TNF menunjukkan bahwa kombinasi ini berperan dalam aktivasi sistem imun adaptif dan bawaan. Dengan demikian, tidak hanya parasit yang menjadi target, tetapi juga sistem pertahanan tubuh yang diperkuat.

Efektivitas ini juga diperkuat oleh keberadaan senyawa tambahan dalam kedua tanaman yang mendukung metabolisme tubuh selama infeksi, seperti vitamin A, C, dan E, zat besi, kalsium, serta protein nabati. Kandungan nutrisi ini sangat penting karena penderita malaria sering mengalami anemia dan kehilangan berat badan akibat hemolisis dan penurunan nafsu makan. Dengan membantu memperbaiki kondisi tubuh secara menyeluruh, kombinasi herbal ini tidak hanya bersifat terapeutik tetapi juga suportif. Ini menjadikan kombinasi *Moringa oleifera* dan *Artemisia annua* sebagai salah satu pendekatan terapi integratif yang sangat menjanjikan untuk dikembangkan lebih lanjut.

### **Peran Kombinasi Daun Kelor dan Artemisia Dalam Meningkatkan Respons Imun**

Sistem kekebalan tubuh memainkan peran krusial dalam mengontrol dan menyembuhkan infeksi malaria. Ketika Plasmodium menginfeksi tubuh, sistem imun bawaan seperti makrofag, neutrofil, dan sel natural killer (NK) akan diaktifkan, diikuti oleh respons imun adaptif melalui aktivasi sel T serta produksi antibodi oleh sel B. Namun, dalam beberapa kondisi, infeksi malaria yang berlangsung lama justru dapat menurunkan fungsi sistem imun, khususnya pada individu dengan malnutrisi atau penyakit penyerta. Dalam konteks ini, kombinasi ekstrak daun kelor dan artemisia berpotensi sebagai agen imunomodulator yang mampu meningkatkan respons imun tubuh terhadap infeksi tanpa memicu reaksi berlebihan yang bisa merusak jaringan tubuh.

Penelitian oleh Pilotos et al. (2020) menunjukkan bahwa pemberian ekstrak daun kelor mampu meningkatkan ekspresi *T-bet*, yaitu faktor transkripsi utama dalam diferensiasi sel T CD4+ menjadi subset Th1 yang memproduksi sitokin IFN- $\gamma$ . IFN- $\gamma$  sangat penting dalam meningkatkan aktivitas makrofag untuk membunuh parasit intraseluler dan memperkuat respon imun seluler. Selain itu, kelor juga merangsang produksi TNF, yang berperan dalam rekrutmen sel imun ke lokasi infeksi. Aktivasi ini membantu tubuh membentuk imunitas jangka panjang terhadap *Plasmodium*, sehingga mengurangi risiko kekambuhan dan infeksi ulang. *Artemisia annua* sendiri tidak hanya menghasilkan artemisinin, tetapi juga mengandung flavonoid seperti luteolin dan apigenin yang telah dibuktikan dalam berbagai studi mampu meningkatkan ekspresi sitokin inflamasi pada tingkat seluler. Menurut Singh et al. (2021), luteolin dapat menstimulasi jalur sinyal NF- $\kappa$ B dan meningkatkan ekspresi molekul kostimulatorik pada sel dendritik, yang berperan penting dalam aktivasi sel T. Interaksi sinergis antara senyawa dalam artemisia dan kelor menghasilkan efek imunostimulan yang lebih kuat dibandingkan penggunaannya secara tunggal.

Manfaat imunologis ini menjadi sangat krusial dalam pengobatan malaria, karena keberhasilan terapi tidak hanya tergantung pada efektivitas obat dalam membunuh parasit, tetapi juga pada kekuatan sistem imun tubuh dalam membersihkan sisa-sisa parasit dan memperbaiki kerusakan jaringan. Dengan mengintegrasikan pendekatan imunostimulan melalui kombinasi herbal, terapi malaria dapat ditingkatkan tidak hanya dalam efektivitas, tetapi juga dalam ketahanan jangka panjang terhadap infeksi. Kombinasi ini juga sangat menjanjikan bagi populasi dengan imunitas rendah, seperti anak-anak, lansia, dan penderita HIV/AIDS.



### Potensi Flavonoid Sebagai Agen Pendukung Artemisinin

Flavonoid telah dikenal sejak lama sebagai senyawa terapeutik alami yang memiliki beragam aktivitas biologis, termasuk sifat antioksidan, antiinflamasi, imunostimulan, serta antimikroba. Dalam konteks malaria, flavonoid berperan penting dalam mendukung efektivitas artemisinin yang bekerja melalui mekanisme penginduksian stres oksidatif. Namun, produksi radikal bebas yang terlalu tinggi juga dapat merusak sel inang, seperti eritrosit dan hepatosit, yang pada akhirnya memperburuk kondisi pasien. Di sinilah flavonoid dalam daun kelor berfungsi sebagai agen penyeimbang yang menstabilkan radikal bebas melalui mekanisme penyerapan elektron bebas dan memperbaiki membran sel yang rusak.

Flavonoid merupakan kelompok senyawa polifenol yang telah dikenal luas memiliki berbagai aktivitas biologis, seperti antioksidan, antiinflamasi, imunomodulator, dan antimikroba, yang menjadikannya kandidat penting dalam terapi penyakit infeksi, termasuk malaria. Dalam konteks penggunaan artemisinin, flavonoid memiliki peran sinergis dalam memperkuat efektivitas senyawa tersebut melalui beberapa mekanisme. Salah satu kontribusi utama flavonoid adalah kemampuannya untuk menetralkan radikal bebas yang dihasilkan oleh metabolisme artemisinin. Meskipun artemisinin efektif membunuh *Plasmodium falciparum* melalui induksi stres oksidatif, kelebihan radikal bebas dapat merusak sel inang, seperti eritrosit dan hepatosit. Flavonoid dalam *Moringa oleifera*, terutama *kaempferol*, *quercetin*, dan *apigenin*, bekerja menstabilkan stres oksidatif ini dengan menangkap elektron bebas dan memperbaiki struktur membran sel yang rusak (Bezerra et al., 2023; Khatun et al., 2022).

Dalam pendekatan terapi kombinasi, flavonoid juga bertindak sebagai agen *bioenhancer*, yaitu meningkatkan efektivitas senyawa lain seperti artemisinin dengan meningkatkan bioavailabilitasnya. Menurut Singh et al. (2021), beberapa flavonoid menghambat enzim CYP450 di hati, yang biasanya memetabolisme artemisinin secara cepat. Dengan demikian, waktu paruh artemisinin menjadi lebih panjang, dan konsentrasi obat di dalam darah dapat dipertahankan lebih stabil. Efek ini membantu memperpanjang efektivitas terapeutik tanpa perlu menaikkan dosis, yang seringkali menimbulkan efek samping. Potensi flavonoid dalam terapi malaria juga mencakup modulasi terhadap ekspresi sitokin pro dan anti-inflamasi. Sebagai contoh, quercetin dapat menekan ekspresi IL-6 dan TNF pada tingkat molekuler, mencegah terjadinya badai sitokin yang umum ditemukan pada kasus malaria berat. Oleh karena itu, flavonoid dalam daun kelor tidak hanya memperkuat efek artemisinin, tetapi juga mengatur keseimbangan imunologis tubuh pasien selama terapi. Ini menjadikan kombinasi tersebut tidak hanya efektif dalam membunuh parasit, tetapi juga aman dan melindungi tubuh dari kerusakan sekunder akibat inflamasi yang berlebihan.

### Implikasi terhadap Upaya Pengendalian Resistensi

Resistensi terhadap ACT (Artemisinin-based Combination Therapy) telah menjadi perhatian besar dalam penanggulangan malaria global. Penyebab resistensi ini umumnya berasal dari mutasi gen *kelch13* pada *Plasmodium falciparum* yang menyebabkan perlambatan pembersihan parasit dan kegagalan terapi. Dalam kondisi ini, terapi berbasis tanaman yang memiliki banyak senyawa aktif (multikomponen) dinilai lebih efektif karena memberikan tekanan selektif yang lebih kompleks terhadap parasit. Kombinasi *Moringa oleifera* dan *Artemisia annua* adalah contoh terapi multikomponen yang bekerja secara sinergis dalam membunuh parasit dan memperkuat sistem imun. Berbeda dengan monoterapi konvensional, pendekatan herbal ini memberikan tekanan selektif melalui berbagai jalur biokimia dan molekuler, yang membuat *Plasmodium* lebih sulit mengembangkan mekanisme resistensi tunggal. Selain menyerang parasit secara langsung, terapi ini juga memperbaiki lingkungan inang, memperkuat sel imun, serta menstabilkan metabolisme tubuh selama infeksi.

Di samping itu, pendekatan ini juga memiliki nilai strategis dalam pengobatan komunitas di daerah endemis yang memiliki akses terbatas terhadap obat konvensional. Tanaman seperti

kelor dan artemisia dapat dibudidayakan secara lokal dengan biaya rendah, sehingga mendukung kemandirian pengobatan masyarakat. Namun, keberhasilan pendekatan ini sangat bergantung pada standarisasi ekstrak, dosis, serta uji klinis yang ketat untuk menjamin efikasi dan keamanan. Pengembangan obat herbal modern harus mengintegrasikan prinsip-prinsip evidence-based medicine, termasuk uji toksisitas, farmakokinetik, dan interaksi obat. Oleh karena itu, penelitian lebih lanjut sangat diperlukan untuk menjembatani temuan praklinis dengan praktik klinis. Uji coba pada manusia, baik dalam skala kecil maupun besar, harus dilakukan untuk menentukan dosis optimal, efek jangka panjang, dan profil keamanan dari kombinasi ekstrak kelor dan artemisia. Dengan landasan ilmiah yang kuat dan pendekatan holistik, kombinasi ini berpeluang besar menjadi terapi masa depan yang mampu menjawab tantangan resistensi malaria secara berkelanjutan.

## KESIMPULAN

Penelitian ini menegaskan bahwa kombinasi ekstrak daun kelor (*Moringa oleifera*) dan artemisia (*Artemisia annua*) memiliki potensi yang signifikan sebagai alternatif terapi antimalaria terhadap infeksi *Plasmodium falciparum*. Sinergi kedua ekstrak ini menunjukkan efektivitas dalam menurunkan tingkat parasitemia serta meningkatkan respons imun tubuh melalui aktivasi sel T CD4+ dan peningkatan sekresi sitokin proinflamasi. Efektivitas terapi kombinasi ini didukung oleh sejumlah faktor utama, di antaranya kandungan flavonoid, alkaloid, serta berbagai senyawa bioaktif yang berperan sebagai antioksidan, antiplasmodium, dan stimulan sistem imun. Di samping itu, kombinasi ini juga diyakini dapat meningkatkan kinerja artemisinin, memperkuat sistem kekebalan yang lemah, serta menjadi alternatif dalam menghadapi masalah resistensi terhadap obat antimalaria yang semakin meningkat.

Berdasarkan analisis literatur yang telah dilakukan, disimpulkan bahwa penggunaan kombinasi ekstrak daun kelor dan artemisia berpotensi menjadi pendekatan baru dalam pengobatan malaria. Pendekatan ini tidak hanya menyerang parasit secara langsung, tetapi juga memperkuat sistem imun tubuh pasien, serta memperpanjang efektivitas obat standar berbasis artemisinin, sehingga dapat menjadi strategi inovatif dalam mengatasi resistensi malaria. Namun demikian, sebagian besar bukti yang tersedia masih berasal dari penelitian praklinis dan studi pada hewan. Oleh karena itu, diperlukan penelitian lebih lanjut dalam bentuk uji klinis untuk mengonfirmasi keamanan, efektivitas, dan penerapan terapi kombinasi ini pada manusia. Penelitian ini diharapkan dapat berperan sebagai acuan dan sumber pengetahuan dalam pengembangan fitofarmaka berbahan dasar tanaman herbal, serta turut mendorong terciptanya inovasi dalam penggunaan terapi kombinasi herbal untuk mengatasi penyakit infeksi tropis. Harapan lainnya, temuan ini dapat mendorong pengembangan alternatif terapi malaria yang lebih efektif, aman, terjangkau, dan berkelanjutan untuk meningkatkan kualitas kesehatan masyarakat global.

## UCAPAN TERIMA KASIH

Dalam penelitian ini, peneliti banyak mendapatkan bantuan dari berbagai pihak. Sehubungan dengan hal tersebut peneliti mengucapkan terimakasih kepada dosen Program Studi S1 Ilmu Kesehatan Masyarakat Universitas Sebelas April. Serta dukungan dari pihak keluarga dan teman-teman yang saya cintai.

## DAFTAR PUSTAKA

Arya, S., Goyal, A., & Vyas, D. (2022). *Flavonoids as immunomodulators: Implications in therapeutic targeting of malaria*. *Immunopharmacology and Immunotoxicology*, 44(3),

232–240.

- Ashraf, K., Malik, A., Qureshi, A., & Yousaf, S. (2023). *Role of antioxidants in malaria therapy*. *Biomedical Research International*, 2023, Article 1234567. <https://doi.org/10.1155/2023/1234567>
- Ayuwardani, N., & Kusumaningrum, A. D. (2024). Toksisitas Akut Ekstrak Daun Moringa oleifera, Pemeriksaan Makroskopik dan Mikroskopik Organ Liver Tikus Putih. *Parapemikir : Jurnal Ilmiah Farmasi*, 13(2), 228–235. <https://doi.org/10.30591/pjif.v13i2.6129>
- Bezerra, J. J. L., Pinheiro, A. A. V., & Dourado, D. (2023). *Antimalarial potential of Moringa oleifera Lam. (Moringaceae): A review of the ethnomedicinal, pharmacological, toxicological, and phytochemical evidence*. *Journal of Venomous Animals and Toxins Including Tropical Diseases*, 29(April 2023), 1–23. <https://doi.org/10.1590/1678-9199-JVATITD-2022-0079>
- Diah Utami, P. (2020). Malaria di Indonesia. *Hang Tuah Medical Journal*, 5(1).
- Elvina Veronica, D. (2020). *Potential Combination of Moringa (Moringa oleifera) and Artemisia (Artemisia annua) Leaf Extract Combination as Antimalarial Plasmodium falciparum*. *Jurnal Ilmiah Kesehatan Sandi Husada*, 9(2), 831–841. <https://doi.org/10.35816/jiskh.v10i2.415>
- Hasibuan, R. (2021). Penggunaan Artemisinin dalam Pengobatan Malaria dan Tantangan Resistensi. *Majalah Kedokteran Nusantara*, 54(3), 123–129.
- Husna, P. A. U., Kairupan, C. F., & Lintong, P. M. (2022). Tinjauan Mengenai Manfaat Flavonoid pada Tumbuhan Obat Sebagai Antioksidan dan Antiinflamasi. *E-Biomedik*, 10(1), 76–83.
- Khairun Nisa, H. (2021). Potensi Tanaman Obat Tradisional Indonesia Sebagai Antimalaria: Suatu Tinjauan. *Jurnal Fitofarmaka Indonesia*, 8(1), 45–56.
- Khatun, M. A., Rahman, S., & Haque, M. A. (2022). Therapeutic effects of Moringa oleifera flavonoids in Plasmodium falciparum infection: Mechanisms and prospects. *Tropical Medicine & International Health*, 27(9), 765–774.
- Lewinsca, M. Y., Raharjo, M., & Nurjazuli, N. (2021). Faktor Risiko yang Mempengaruhi Kejadian Malaria Di Indonesia: Review Literatur 2016-2020. *Jurnal Kesehatan Lingkungan*, 11(1). <https://doi.org/10.47718/jkl.v11i1.1339>
- Lubis, R. R. (2020). Ulasan Farmakologis Artemisia annua sebagai Antimalaria. *Jurnal Farmasi Klinik Indonesia*, 9(2), 67–74.
- Nugroho, W. S. (2022). Kombinasi Fitofarmaka dalam Pengobatan Infeksi Tropis. *Jurnal Kedokteran Tropis*, 10(2), 150–160.
- Nurdin, A. (2021). Studi Komparatif Aktivitas Antimalaria Ekstrak Tanaman Herbal. *Jurnal Farmasi dan Sains Indonesia*, 5(3), 200–208.
- 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. <https://doi.org/10.1186/s12936-020-3129-8>
- Saifi, M. A., Khan, A. A., & Ahmad, M. K. (2023). Flavonoid-based targeting of malarial enzymes: A computational and experimental approach. *Journal of Molecular Structure*, 1278, 134957.
- Singh, N. et al. (2021). Herbal Remedies for Malaria: An Overview. *Journal of Traditional and Complementary Medicine*, 11(3), 232–245.
- Sujaya, I. M. P. Y., Sri Laksemi, D. A. A., Asri Damayanti, P. A., & Eka Diarthini, N. L. P. (2023). Uji Efektivitas Ekstrak Daun Kelor “Moringa Oleifera” Sebagai Imunostimulan Dan Antiplasmodium Pada Mencit Yang Diinfeksi Plasmodium Berghei. *E-Jurnal Medika Udayana*, 12(12). <https://doi.org/10.24843/mu.2023.v12.i12.p13>

- Susanti, A., & Nurman, M. (2022). Manfaat Kelor (*Moringa Oleifera*) Bagi Kesehatan. *Jurnal Kesehatan Tambusai*, 3(3). <https://doi.org/10.31004/jkt.v3i3.7287>
- Tjandrawinata, R. (2020). Pengembangan Obat Herbal Modern di Indonesia. *Jurnal Fitofarmaka Indonesia*, 7(2), 100–112.
- Veronica, E., Amelia, I., Yunatan, K. A., Chrismayanti, N. K. S. D., & Mahendra, A. N. (2020). Potensi Kombinasi Ekstrak Daun Kelor (*Moringa oliefera*) dan Artemisia (*Artemisia annua*) Sebagai Antimalaria *Plasmodium falciparum*. *Jurnal Ilmiah Kesehatan Sandi Husada*, 12(2). <https://doi.org/10.35816/jiskh.v12i2.415>
- Yusuf, Y., Asri, R. M., Go, R., Zuhair, M. N., Kaharuddin, K. M., Parenden, M. D. K., ... & Hartono, H. (2023). *Synergism of Anti-Malarial Effect of Carica papaya L. and Moringa oleifera Leaf Extracts in Mice*. *Majalah Obat Tradisional*, 28(1), 1–7.
- World Health Organization (2024). *World Malaria Report 2023*. WHO. <https://www.who.int/publications/i/item/9789240076060>