



**FORUM GURU BESAR**  
INSTITUT TEKNOLOGI BANDUNG



# **Orasi ilmiah Guru Besar Institut Teknologi Bandung**



## **JAMU: TRADISIONAL SAMPAI ERA MODERN Bioteknologi Meningkatkan Kadar Zat Berkhasiat Tanaman Obat**

**Profesor Elfahmi**

**Sekolah Farmasi  
Institut Teknologi Bandung**

**Aula Barat ITB  
18 Maret 2023**

Orasi ilmiah Guru Besar  
Institut Teknologi Bandung

**JAMU: TRADISIONAL SAMPAI ERA MODERN**  
**Bioteknologi Meningkatkan Kadar Zat Berkhasiat**  
**Tanaman Obat**



Orasi ilmiah Guru Besar  
Institut Teknologi Bandung

# **JAMU: TRADISIONAL SAMPAI ERA MODERN**

## **Bioteknologi Meningkatkan Kadar Zat Berkhasiat Tanaman Obat**

**Profesor Elfahmi**

18 Maret 2023  
Aula Barat ITB

Hak cipta © pada penulis dan dilindungi Undang-Undang

Hak penerbitan pada ITB Press

Dilarang memperbanyak sebagian atau seluruh bagian dari buku ini tanpa izin dari penerbit

*Orasi ilmiah Guru Besar Institut Teknologi Bandung:*

**JAMU: TRADISIONAL SAMPAI ERA MODERN**

***Bioteknologi Meningkatkan Kadar Zat Berkhasiat Tanaman Obat***

Penulis : Profesor Elfahmi  
Editor Bahasa : Rina Lestari  
Layout : Ripky  
Cetakan I : 2023  
ISBN : 978-623-297-292-6



📍 Gedung STP ITB, Lantai 1,  
Jl. Ganesa No. 15F Bandung 40132  
☎ +62 22 20469057  
🌐 [www.itbpress.id](http://www.itbpress.id)  
✉ [office@itbpress.id](mailto:office@itbpress.id)  
Anggota Ikapi No. 043/JBA/92  
APPTI No. 005.062.1.10.2018

# PRAKATA

Atas karunia dan rahmat Allah Swt. penulis dapat menuntaskan buku orasi ilmiah ini dengan baik, maka segala puja, puji, dan syukur, penulis panjatkan kehadirat Allah Swt. Yang Maha Pengasih lagi Maha Penyayang. Penghargaan yang tinggi dan rasa hormat, serta terima kasih yang sebesar-besarnya saya sampaikan kepada pimpinan dan anggota Forum Guru Besar Institut Teknologi Bandung, atas kesempatan dalam menulis buku orasi ilmiah ini serta perkenannya saya menyampaikannya pada Sidang Terbuka Forum Guru Besar.

Orasi ilmiah ini adalah sebagai bentuk pertanggungjawaban akademik atas jabatan Guru Besar dalam bidang Bioteknologi Tumbuhan Obat. Sesuai dengan bidang kegurubesaran yang saya dapatkan, maka buku orasi ilmiah ini diberi judul: *Jamu: Pengembangannya dari Pendekatan Tradisional ke Era Modern*. Aplikasi bioteknologi dalam peningkatan kadar zat berkhasiat dari tanaman. Isi buku orasi ilmiah ini merupakan hasil penelitian penulis dan kombinasi dari penelitian global dalam rangka memberikan nilai tambah secara saintifik dan aplikatif bagi pengembangan jamu, obat herbal Indonesia, sehingga berkontribusi jauh lebih besar peningkatan derajat kesehatan dan kesejahteraan masyarakat Indonesia. Di samping itu, agar jamu sebagai sistem pengobatan tradisional Indonesia dapat menjadi dikenal dan dimanfaatkan di dunia global

Semoga tulisan ini dapat memberikan wawasan dan inspirasi yang bermanfaat bagi para pembaca.

Bandung, 18 Maret 2023

Prof. Elfahmi



# SINOPSIS

Jamu adalah sistem pengobatan tradisional Indonesia yang sangat populer bagi masyarakat dan telah digunakan dari waktu ke waktu dan diturunkan dari satu generasi ke generasi berikutnya. Jamu yang semula digunakan secara tradisional, telah berkembang menjadi obat herbal yang luas digunakan dan telah dibuktikan sebagian khasiatnya secara ilmiah melalui berbagai penelitian. Pembuktian khasiat ini dilakukan berdasarkan penggunaan empiris oleh masyarakat. Di dalam pengembangannya, terdapat beberapa tantangan yang dapat menjadi penghambat (*bottleneck*). Namun dengan perkembangan ilmu pengetahuan dan teknologi serta instrumentasi yang mendukung riset, tantangan-tantangan tersebut seyogyanya bisa diatasi. Salah satu tantangan itu adalah rendahnya kadar zat berkhasiat yang bertanggung jawab terhadap efek farmakologi dari tanaman yang digunakan sebagai bahan baku obat herbal. Apabila kadar senyawa berkhasiat rendah maka dibutuhkan bahan baku yang sangat banyak untuk mendapatkan sejumlah tertentu. Berbagai pendekatan untuk meningkatkan kadar zat berkhasiat dari tanaman termasuk dengan mengoptimasi budidaya dengan kondisi terkontrol. Upaya ini tidak selalu berhasil. Pendekatan bioteknologi telah banyak digunakan untuk meningkatkan kadar zat berkhasiat dari tanaman obat, mulai pemanfaatan teknik kultur jaringan dengan berbagai modifikasinya melalui inisiasi berbagai tipe kultur jaringan, termasuk menggunakan elistor, *precursor feeding*, biotransformasi dan lain-lain. Kombinasi teknik kultur jaringan dengan rekayasa genetika dan metabolik diaplikasikan dalam rangka memproduksi metabolit yang aktif dari tanaman obat. Teknologi DNA dan protein rekombinan serta *genome editing* memudahkan investigasi DNA dan enzim yang bertanggung jawab dalam biosintesis senyawa aktif tersebut. Dengan diketahuinya gen pengkode enzim disetiap tahap biosintesis itu maka memungkinkan untuk produksi senyawa berkhasiat dari tanaman menggunakan tanaman lain atau mikroorganisme. Organisme yang sering digunakan untuk tujuan ini adalah *Escherichia coli*, *Saccharomyces cereviceae*, *Bacillus subtilis*, *Piche abies*, dan lain-lainya. Teknik ini dikenal dengan *combinatorial biosynthesis*. Aplikasi dari teknik bioteknologi ini merupakan pembahasan utama dari isi buku orasi ilmiah ini. Pemecahan masalah dari tantangan lainnya juga akan dibahas sehingga solusi tersebut bisa digunakan untuk pengembangan lanjutan dari jamu dan tumbuhan obat

Indonesia, sehingga semakin besar kontribusinya dalam meningkatkan taraf kesehatan dan kesejahteraan masyarakat Indonesia. Di samping itu jamu diharapkan berkembang menjadi produk kesehatan yang dapat dimanfaatkan bukan saja oleh orang Indonesia tetapi juga di dunia global.

# DAFTAR ISI

|                                                                                                      |     |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----|
| PRAKATA.....                                                                                         | v   |
| SINOPSIS .....                                                                                       | vii |
| DAFTAR ISI.....                                                                                      | ix  |
| DAFTAR GAMBAR .....                                                                                  | xi  |
| DAFTAR TABEL .....                                                                                   | xiv |
| 1. Pendahuluan.....                                                                                  | 1   |
| 2. Tanaman sebagai Sumber Penemuan dan Pengembangan Obat .....                                       | 3   |
| 3. Tantangan dalam Pengembangan Tanaman Obat dan Obat Herbal.....                                    | 5   |
| 3.1 Khasiat Obat Herbal Belum Banyak Dibuktikan Secara Ilmiah ....                                   | 5   |
| 3.2 Senyawa Aktif Farmakologi Sering Tidak Diketahui .....                                           | 6   |
| 3.3 Standardisasi, Kontrol Kualitas, dan Stabilitas<br>Kadang Tidak Mudah.....                       | 8   |
| 3.4 Rendahnya Kadar Senyawa Aktif dari Tanaman .....                                                 | 9   |
| 4. Aplikasi Bioteknologi dalam Produksi Senyawa Berkhasiat dari<br>Tanaman Obat .....                | 9   |
| 4.1 Kultur Sel dan Jaringan Tanaman Obat untuk Produksi<br>Senyawa Berkhasiat.....                   | 10  |
| 4.2 Kultur Akar Rambut Transgenik untuk Produksi Senyawa<br>Berkhasiat dari Tanaman .....            | 17  |
| 4.3 Produksi Metabolit Sekunder dengan Teknik <i>Combinatorial</i><br><i>Biosynthesis</i> .....      | 22  |
| 4.4 Produksi Obat Malaria Artemisinin pada Mikroorganisme<br>Rekombinan .....                        | 25  |
| 4.5 Transformasi Gen Kunci pada Biosintesis Artemisinin pada<br>Tanaman <i>Artemisia annua</i> ..... | 27  |
| PENUTUP .....                                                                                        | 34  |
| UCAPAN TERIMA KASIH.....                                                                             | 36  |
| DAFTAR PUSTAKA.....                                                                                  | 39  |
| CURRICULUM VITAE.....                                                                                | 41  |



# DAFTAR GAMBAR

|            |                                                                                                                                                                                                                                                                                            |
|------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Gambar 1.1 | Ilustrasi pengembangan tanaman obat dari pendekatan tradisional sampai era modern dan berkontribusi dalam menjaga kesehatan manusia dan mempunyai nilai ekonomi tinggi ..... 3                                                                                                             |
| Gambar 3.1 | Skema umum uji aktivitas farmakologi dari obat herbal dan obat bahan alam ..... 6                                                                                                                                                                                                          |
| Gambar 3.2 | Skema umum isolasi senyawa aktif dari tanaman ..... 7                                                                                                                                                                                                                                      |
| Gambar 3.3 | Analisis HPLC dari tanaman pegagan ( <i>Centella asiatica</i> ) yang dikoleksi dari berbagai tempat menunjukkan perbedaan signifikan kandungan asiatikosida dan madekasosidanya ..... 8                                                                                                    |
| Gambar 4.1 | Berbagai macam jenis kultur dari tanaman obat yang sering dipakai untuk produk jamu (obat herbal) temu kunci ( <i>Boesenbergia pandurata</i> ) serta analisis KLT dari senyawa sitosterol, panduratin dan kardomomim ..... 14                                                              |
| Gambar 4.2 | Prediksi hubungan biosintesis antara pembentukan senyawa fitosterol, panduratin, dan kardamomin ..... 14                                                                                                                                                                                   |
| Gambar 4.3 | Senyawa lignan yang dihasilkan dari tanaman meniran ( <i>Phyllanthus niruri</i> ) dan peningkatan kadar senyawa kubebin dimetil eter dan urinatetralin setelah ditambahkan precursor asam sinamat dan asam kafeat .... 15                                                                  |
| Gambar 4.4 | Tanaman kumis kucing ( <i>Orthosiphon aristatus</i> Blume Miq.), kultur kalus dan suspensi sel (A), profil kandungan asam rosmarinat (B, kiri), artemisinin (B, kanan), profil aktivitas anzim PAL (C, kiri), 4CL (C, kanan) setelah penambahan asam sinamat dan $\text{Cu}^{2+}$ ..... 16 |
| Gambar 4.5 | Hasil analisis kromatografi lapis tipis (KLT) berbagai jenis kultur <i>Artemisia annua</i> ..... 17                                                                                                                                                                                        |
| Gambar 4.6 | Strategi pembentukan kultur akar rambut transgenik dan beberapa potensi untuk pemanfaatannya ..... 19                                                                                                                                                                                      |
| Gambar 4.7 | Alur produksi dan analisis senyawa flavonoid pada <i>Escherichia coli</i> rekombinan. Jalur biosintesis flavonoid (A). Beberapa plasmid yang membawa gen-gen pengkode enzim yang bertanggung jawab pada biosintesis flavonoid seperti                                                      |

|             |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |
|-------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|             | pada A (B), Ilustrasi koloni <i>E. coli</i> rekombinan yang mengandung kombinasi plasmid-plasmid (C), Suspensi <i>E. coli</i> rekombinan dan sel pellet yang selanjutnya diekstraksi untuk menganalisis kandungan flavonoidnya (D), Alat HPLC untuk menganalisis kandungan flavonoid, dan kromatogram yang menunjukkan kandungan flavonoid dari sel <i>E. coli</i> rekombinan, dibandingkan dengan <i>E. coli</i> wild type yang tidak mengandung flavonoid (sumber: Miyahisa dkk. 2006 dengan modifikasi) .....24                                                                                                                                                   |
| Gambar 4.8  | Strategi <i>combinatorial biosynthesis</i> senyawa antimalaria artemisinin mengguna tanaman, bakteri dan ragi sebagai host untuk produksinya (sumber: roadmap riset pribadi) ...26                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |
| Gambar 4.9  | Jalur biosintesis artemisinin, FPS = Farnesil posfat sintase, ADS = Amorfadien sintase, CYP71AV1 = Sitokhrom P <sub>450</sub> -71AV1, DBR2 = <i>Double bound</i> reductase, ALDH1 = aldehida dehydrogenase. <i>Catatan</i> = jalur ini bagian yang sederhana dari jalur yang kompleks .....26                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |
| Gambar 4.10 | Daun <i>Artemisia annua</i> hasil transformasi genetika yang dimediasi oleh <i>Agrobacterium tumefaciens</i> menggunakan metode jarum suntik (A), vakum (B), akar rambut transgenic (C) dan kandungan artemisinin, wt = <i>wild type</i> , AGL1 = <i>A. tumefaciens</i> kosong, ADS = dengan gen ADS, ADS-P19 = kombinasi ADS dan P19 pada satu plasmid, P19 = hanya mengandung gen P-19 saja, CoT = ADS dan P19 ditransformasi melalui plasmid berbeda.....27                                                                                                                                                                                                       |
| Gambar 4.11 | Strategi kloning amorfadien sintase (ads) berdasarkan rekombinan homolog (A, atas), elektroforegram hasil PCR dari 10 koloni dari ragi <i>Saccharomyces cereviceae</i> rekombinan yang membawa plasmid pBEVY-GU_ads (A, kiri bawah), elektorforegram SDS PAGE dari <i>S. cereviceae</i> wild type, rekombinan dengan dan tanpa induksi dengan protein ads (A, kanan bawah), hasil seleksi koloni <i>S. cereviceae</i> wild type (WT), dan rekombinan yang membawa plasmid pBEVY-GL_fps (B, kiri), elektroforegram gen fps (B, tengah) dan elektroforegram SDS PAGE dari <i>S. cereviceae</i> wild type dan rekombinan dengan keberadaan enzim fps (B, kanan) .....29 |

Gambar 4.12    Peta plasmid (a) pBEVY-GL\_fps, (b) pBEVY-GU\_ads\_cyp71av1eo, (c) pESC-HIS\_cpr, dan (d) pBEVY-L\_dbr2\_aldh1 yang divisualisasi dengan perangkat lunak SnapGene (A), Hasil seleksi media koloni transforman yang mengandung plasmid rekombinan (pBEVY-GL\_fps, pBEVY-GU\_ads\_cyp71av1eo, pESC-HIS\_cpr, dan pBEVY-L\_dbr2\_aldh1) dan *S. cerevisiae* BY4741 wild type (B), Elektroforegram hasil konfirmasi koloni transforman *S. cerevisiae* BY4741 yang mengandung plasmid rekombinan; T4 = Transforman yang mengandung dua plasmid yang berisi empat gen (pBEVY-GU\_ads\_cyp71av1eo dan pBEVY-L\_dbr2\_aldh1); T5 = Transforman yang mengandung tiga plasmid yang berisi lima gen (pBEVY-GU\_ads\_cyp71av1eo, pESC-HIS\_cpr, dan pBEVY-L\_dbr2\_aldh1); T6 = Transforman yang mengandung empat plasmid yang berisi enam gen (pBEVY-GL\_fps, pBEVY-GU\_ads\_cyp71av1eo, pESC-HIS\_cpr, dan pBEVY-L\_dbr2\_aldh1). (Purnomo, 2020)..... 30

Gambar 4.13    Peta plasmid. A. pETDfac: vektor pETDUET-1 yang membawa gen FPS, ADS, CYP, B. pRSFDda: vektor pRSFDuet-1 yang membawa gen DBR2 dan ALDH1, C. pCDFDdi: vektor pCDFDuet-1 yang membawa gen dxs dan idi (Ilustrasi menggunakan perangkat lunak SnapGene). (Lestari, 2021) ..... 33

# DAFTAR TABEL

|           |                                                                                                   |    |
|-----------|---------------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| Tabel 2.1 | Beberapa obat yang berasal dari tanaman .....                                                     | 4  |
| Tabel 4.1 | Garam-garam mineral yang digunakan sebagai media kultur jaringan tanaman (konsentrasi mg/mL)..... | 11 |
| Tabel 4.2 | Produksi senyawa metabolit sekunder dari berbagai jenis kultur jaringan tanaman.....              | 20 |

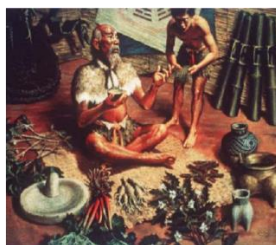
## 1. PENDAHULUAN

Indonesia merupakan salah satu negara dengan keragaman hayati (*megabiodiversity*) sangat tinggi di dunia. Diperkirakan sekitar 30.000 spesies tanaman tumbuh di Indonesia. Sekitar 6.000 spesies dari tanaman tersebut telah digunakan untuk berbagai tujuan, di antaranya sebagai tumbuhan obat. Puluhan juta penduduk Indonesia dari berbagai etnik pernah menggunakan obat herbal untuk berbagai tujuan kesehatan mulai dari pemeliharaan kesehatan sampai pengobatan penyakit. Penggunaan tanaman obat untuk tujuan kesehatan bagi masyarakat Indonesia seperti menjaga agar tubuh tetap sehat dan mengobati penyakit telah dilakukan sejak zaman nenek moyang Indonesia. Secara tradisional masyarakat Indonesia mengonsumsi tanaman obat segar lalu digodok secara mandiri dengan menggunakan air. Hasil rebusan dari tanaman obat berupa sari kemudian dikonsumsi dalam bentuk minuman. Praktik pengobatan dengan menggunakan tumbuhan obat ini berkembang menjadi sebuah sistem pengobatan tradisional Indonesia yang dikenal dengan jamu. Setiap etnik atau suku di daerah Indonesia mempunyai ramuan khas untuk berbagai macam penyakit. Sebagaimana halnya sistem pengobatan tradisional lainnya di dunia seperti obat tradisional Cina (TCM) dari negara Cina, Ayurveda dari India, Kampo dari Jepang, Unani dari Yunani, Jamu telah dimanfaatkan sangat luas di Indonesia dan telah dikembangkan dari waktu ke waktu sehingga memberikan dampak sangat luas bagi seluruh masyarakat di Indonesia. Perkembangan ilmu pengetahuan dan teknologi telah berkontribusi dalam meningkatkan peran jamu atau tanaman obat dalam bidang kesehatan dan mempunyai nilai ekonomi tinggi. Pengembangan jamu dalam berbagai pendekatan tetap menjaga pengetahuan asli (*indigenous knowledge*) sebagai sebuah kekayaan intelektual dan kebanggaan bagi bangsa Indonesia. Penggunaan jamu oleh pengobat tradisional seperti dukun dan tabib terus berlangsung dengan berbagai program peningkatan pengetahuan pengobat tradisional tersebut. Jamu gendong merupakan bentuk penjualan jamu yang diolah secara tradisional dalam bentuk sari segar dan instan dari ramuan tanaman obat dan dijual oleh seorang penjual yang sebagian besar dari kalangan perempuan menggunakan keranjang rotan berisi botol-botol beberapa jenis jamu dan ditempatkan di punggung dengan ikatan selendang. Penjualan dilakukan sepanjang jalan yang dapat ditempuh oleh penjualnya. Cara penjualan ini masih dapat ditemukan sekarang dengan berbagai modifikasi. Untuk mengevaluasi jamu

sebagai salah satu bentuk terapi dengan menggunakan tanaman (fitoterapi) yang rasional perlu mempertimbangkan berbagai aspek termasuk aspek sosial, budaya, ekonomi, dan pertimbangan etik. Berbagai uji praklinik dengan menggunakan enzim (*in vitro*) dan hewan model (*in vivo*) telah dilakukan terhadap ekstrak dan fraksi dari tanaman yang digunakan sebagai bahan baku dalam pembuatan jamu atau obat herbal, namun uji klinis sebagai bukti terhadap khasiatnya masih sangat kurang (Elfahmi dkk. 2014)

Penggunaan obat herbal semakin meningkat dengan dilatar-belakangi gerakan kembali ke alam. Sebagian masyarakat mempercayai bahwa penggunaan obat bahan alam memiliki toksisitas yang lebih rendah dibanding obat sintetik dan telah dikonsumsi sejak lama. Walaupun persepsi ini tidak selalu tepat, namun terus menjadi bagian dari pemahaman masyarakat sehingga mendukung pengembangan secara terus menerus dari obat herbal ini sehingga semakin besar kontribusinya bagi peningkatan derajat kesehatan masyarakat serta bernilai ekonomi tinggi. Saat ini jamu sudah dikembangkan dari pembuatan di industri rumah tangga menjadi industri sedang dan besar. Pemerintah Indonesia, akademisi, peneliti, dan pihak industri telah melakukan berbagai kegiatan pengembangan jamu dari berbagai aspek untuk menghasilkan produk jamu yang telah dibuktikan keamanan dan khasiatnya. Kolaborasi antara peneliti, industri, dan regulator dalam hal ini pemerintah sangat dibutuhkan sehingga terjadi sinergis yang baik antarpihak yang akan menstimulan kegiatan pengembangan bahan obat herbal. Berdasarkan informasi penggunaan secara tradisional untuk berbagai penyakit, jamu juga telah dikembangkan menjadi bahan obat untuk tujuan terapi secara rasional dengan bukti-bukti ilmiah. Secara resmi obat herbal Indonesia yang sudah dikembangkan menjadi produk komersial untuk kesehatan diharuskan terdaftar di Badan Pengawasan Obat dan Makanan Republik Indonesia (BPOM RI). Obat herbal tersebut terdiri atas 3 kategori yaitu: 1) Jamu atau obat tradisional dengan klaim khasiat berdasarkan data empiris, 2) Obat herbal terstandar dengan klaim khasiat berdasarkan uji praklinis dan bahan baku yang digunakan sudah terstandar, dan 3) Fitofarmaka dengan klaim khasiat berdasarkan uji klinis serta bahan baku sudah terstandardisasi. Di samping penggunaan sebagai bahan baku obat herbal, tanaman juga digunakan sebagai sumber penemuan senyawa murni yang selanjutnya digunakan sebagai obat; sebagai komponen suplemen makanan atau nutrasetika dan produk-produk kosmetika. Sebagian besar obat yang herbal dengan nomor izin edar yang dikeluarkan oleh BPOM adalah kategori jamu, sedangkan

kategori obat herbal terstandar dan fitofarmaka masih terbatas. Hal ini menunjukkan bahwa masih sangat dibutuhkan pembuktian khasiat secara ilmiah dari produk-produk obat herbal terutama aspek uji klinis.



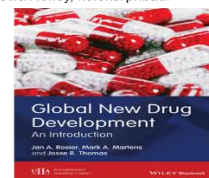
Taken From the book: "Great Moments in Pharmacy"  
By George A. Bender, Paintings By Robert A. Thom



Gambar: CV. Dewa Honey, koleksi pribadi



Gambar: Martha Tilaar



**Gambar 1.1** Ilustrasi pengembangan tanaman obat dari pendekatan tradisional sampai era modern dan berkontribusi dalam menjaga kesehatan manusia dan mempunyai nilai ekonomi tinggi

## 2. TANAMAN SEBAGAI SUMBER PENEMUAN DAN PENGEMBANGAN OBAT

Sejak zaman prasejarah tanaman sudah digunakan untuk mengobati penyakit manusia. Penggunaan tradisional inilah yang menjadi dasar ditemukannya senyawa berkhasiat. Awalnya digunakan dalam bentuk ekstrak tanaman, selanjutnya senyawa berkhasiat diisolasi dan dimurnikan menjadi senyawa tunggal dan dikembangkan menjadi obat konvensional. Tanaman *Papaverum somniferum* secara tradisional digunakan oleh bangsa Yunani dalam bentuk ekstrak tanaman poppy untuk pengobatan. Berdasarkan penggunaan tradisional, tanaman ini selanjutnya dikembangkan menjadi obat penghilang rasa sakit (*pain killer*) kuat, yaitu morfin. Dari senyawa morfin ditemukan turunannya heroin dan kodein yang bukan hanya digunakan sebagai penghilang rasa sakit, tapi juga untuk obat batuk. Tanaman *Digitalis purpurea* L. yang sejak abad ke-10 digunakan sebagai obat tradisional di Eropa. Sejak tahun 1700-an ditemukan senyawa aktif digitoksin sebagai obat jantung. Senyawa digitoksin bersama dengan senyawa analognya seperti digoksin dan asetildigoksin telah digunakan dalam mengobati penyakit jantung sejak lama.

Beberapa senyawa yang diisolasi dari tumbuhan tersebut ada yang dilanjutkan dengan sintesis secara kimia sehingga diperoleh obat yang lebih baik khasiat dan keamanannya. Jenis ini disebut dengan obat semi sintesis. Contoh yang paling populer adalah aspirin sebagai obat radang (antiinflamasi) dan menurunkan panas badan (antipiretik) adalah hasil modifikasi struktur secara sintesis dari bahan alam salicin yang diisolasi dari kulit batang tanaman *Salix alba* L. (Dias dkk. 2012). Podofilotoksin dari tanaman *Podophyllum hexandrum* dan *Podophyllum hexandrum* yang secara tradisional digunakan sebagai antidot keracunan yang disebabkan gigitan ular, dikembangkan menjadi senyawa antikanker teniposida, etoposida, dan etopopos melalui sintesis secara kimia pada tahapan akhir.

**Tabel 2.1** Beberapa obat yang berasal dari tanaman

| No  | Nama                               | Sumber tanaman                           | Khasiat                           |
|-----|------------------------------------|------------------------------------------|-----------------------------------|
| 1   | Artemisinin, artesunate, artemeter | Antimalaria                              | <i>Artemisia annua</i>            |
| 2   | Asetil digoxin, digitoksin         | Kardiotonik (obat jantung)               | <i>Digitalis lanata</i>           |
|     | Aspirin                            | Analgetik, antipiretik dan antiinflamasi | <i>Salix alba</i>                 |
| 2   | Atropin                            | Antikolinergik                           | <i>Atropa belladonna</i>          |
| 3   | Emetin                             | Antiamuba, emetic                        | <i>Cephaelis ipecacuanha</i>      |
| 4   | Efedrin                            | Simpatomimetik                           | <i>Ephedra sinica</i>             |
| 5   | Etoposida, etopopos teniposida     | Antikanker (semi sintetik)               | <i>Podophyllum hexandrum</i>      |
| 6   | Hiosiamin                          | Antikolinergik                           | <i>Hyoscyamus niger</i>           |
| 7   | Kinin                              | Antimalaria                              | <i>Cincona succirubra</i>         |
| 8   | Kinidin                            | Antimalaria                              | <i>Cincona succirubra</i>         |
| 9   | Sinkonidin                         | Antimalaria                              | <i>Cincona succirubra</i>         |
| 10. | Kokain                             | Anastesi                                 | <i>Erythroxylum coca</i>          |
| 11. | Kodein                             | Analgetik, antitusiv (obat batuk)        | <i>Papaver somniferum</i> (poppy) |
| 12  | Kolsikin amida                     | Antitumor, antigout                      | <i>Colchicum autumnale</i>        |
| 13  | Morfin                             | Analgetic                                | <i>Papaver somniferum</i> (poppy) |
| 14  | Strikhnin                          | Stimulan sayaraf pusat                   | <i>Strychnos nux-vomica</i>       |
| 15  | Taxol, paclitaxel                  | Antikanker                               | <i>Taxus baccata</i>              |
| 16  | Vinkristin, vinblastine            | Antikanker                               | <i>Catharanthus roseus</i>        |

Penemuan obat dari bahan alam terus berlanjut di saat teknologi sintesis kimia dan produk bioteknologi juga berkembang sangat pesat. Periode tahun 1946-1980, dari 75 senyawa baru dengan berat molekul kecil (*small molecule*) yang mendapatkan persetujuan Food Drug Administration (FDA) dan lembaga sejenis di dunia, 40 (53, 3%) di antaranya adalah berasal dari bahan alam dan senyawa semi sintesis. Sedangkan periode 1981-2019,

dari 185 yang disetujui, 62 (33, 33%) diantaranya dari senyawa bahan alam atau semi sintesis. Secara keseluruhan obat baru yang disetujui pada periode 1981-2019 mencapai jumlah 1881, di antaranya 71 (3, 8%) adalah dari bahan alam berupa senyawa murni, 14 (0.8%) adalah bahan alam berupa campuran dari beberapa senyawa bahan alam dan belum menjadi senyawa murni, 356 (18, 59%) merupakan senyawa semi sintesis, 65 (3, 2%) adalah senyawa hasil sintesis total tetapi bagian dari struktur kimianya (*pharmacophore*) berasal dari bahan alam (sebagai *lead compounds*). Sisanya merupakan senyawa hasil total sintesis secara kimia, produk biologi berupa protein atau peptide yang diisolasi dari sel berbagai organisme atau hasil teknologi rekombinan, vaksin dan lain-lain (Newmann and Cragg, 2020).

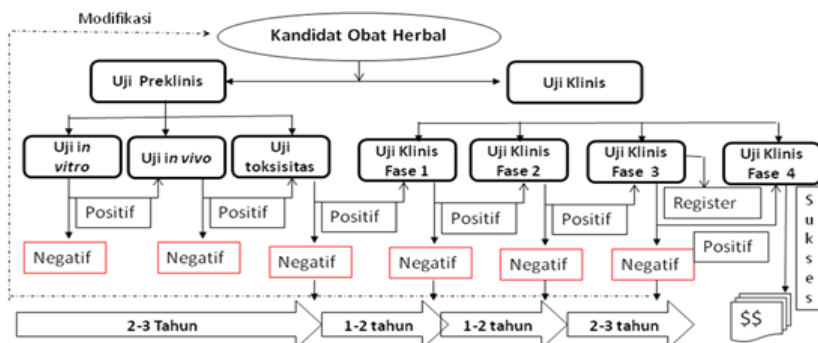
### 3. TANTANGAN DALAM PENGEMBANGAN TANAMAN OBAT DAN OBAT HERBAL

Beberapa permasalahan terkait dengan pengembangan tanaman obat seringkali menjadi tantangan yang perlu diatasi sehingga tidak menjadi penghambat (*bottleneck*) dalam upaya pengembangannya. Dengan perkembangan ilmu pengetahuan, teknologi dan peralatan dari waktu ke waktu, permasalahan tersebut berpeluang dapat diselesaikan di antara sebagai berikut:

#### 3.1 Khasiat Obat Herbal Belum Banyak Dibuktikan Secara Ilmiah

Berbagai metode pengujian untuk membuktikan khasiat dari obat herbal untuk masing-masing penyakit telah berkembang dengan baik. Pemodelan molekul menggunakan komputasi (studi *in silico*) dapat memprediksi khasiat dari suatu obat sehingga menjadi seleksi awal dari banyak kandidat molekul obat. Uji aktivitas *in vitro* di antaranya dengan menggunakan sel lini (*cell line*), reaksi enzimatis, dan lain-lain dapat digunakan untuk bukti awal dari efek farmakologi, dengan bantuan teknologi yang dikenal dengan *high throughput screening* (HTS) memungkinkan untuk mendapatkan data hasil uji dari banyak sampel dalam waktu singkat. Uji lanjutan dilakukan menggunakan hewan model (studi *in vivo*) yang ditujukan untuk pembuktian khasiat dan keamanan dari kandidat obat serta menggunakan pembanding obat yang sudah komersial. Gabungan studi *in vitro* dan *in vivo* ini dikenal dengan uji praklinis. Setelah khasiat dan keamanan obat dibuktikan secara praklinis, maka

kandidat obat memasuki uji klinis dengan pengujian langsung kepada manusia mencakup uji klinis fase 1 untuk pembuktian keamanan serta aktivitas dengan jumlah responden terbatas, uji klinis fase 2 untuk membuktikan khasiat dengan responden lebih banyak, serta uji klinis fase 3 yang dilakukan dengan responden lebih banyak lagi dan dilakukan pada berbagai tempat yang berbeda (*multicenter*).



**Gambar 3.1** Skema umum uji aktivitas farmakologi dari obat herbal dan obat bahan alam

## 3.2 Senyawa Aktif Farmakologi Sering Tidak Diketahui

Teknologi ekstraksi, isolasi, dan pemurnian dari senyawa aktif tumbuhan juga berkembang sangat pesat seperti teknologi kromatografi sehingga memungkinkan untuk memurnikan senyawa target. Pengembangan senyawa obat dari bahan alam awalnya dimulai dari isolasi senyawa aktif yang terkandung pada bahan tanaman sebagai kandidat senyawa obat. Bahan alam diekstraksi dengan menggunakan pelarut yang sesuai dengan kepolaran senyawa yang menjadi target dengan berbagai metode yang cocok seperti maserasi, perkolasi, ekstraksi cair-cair, sokletasi, refluks, perkolasi, dan lain-lain. Ekstrak yang diperoleh dievaluasi menggunakan metode kromatografi untuk melihat profil senyawa yang ada pada ekstrak. Berdasarkan profil tersebut dapat ditentukan sistem fraksinasi apa yang akan digunakan untuk menyederhanakan proses isolasi. Selanjutnya diikuti dengan pemisahan senyawa dengan menggunakan berbagai metode kromatografi seperti kromatografi kolom, cair vakum, kromatografi cair, kromatografi radial, dan lain-lain. Untuk mengetahui proses pemisahan tetap terkontrol untuk senyawa kandidat obat yang diinginkan dari setiap tahapan fraksinasi dan pemisahan dilakukan diuji kandungan kimianya menggunakan kromatografi lapis tipis atau kromatografi cair kinerja tinggi (KCKT, HPLC). Di samping itu setiap fraksi juga diuji untuk mengetahui aktivitas fraksi tersebut, sehingga

fraksi yang aktif bisa dilanjutkan untuk proses pemisahan lebih lanjut. Cara ini lebih dikenal isolasi yang dipandu dengan aktivitas farmakologi (*bioactivity guided fractionation*). Isolat yang diperoleh selanjutnya dimurnikan dengan berbagai macam metode seperti rekristalisasi menggunakan berbagai macam pelarut, KLT dan HPLC preparative, dan lain-lain. Permurnian lanjutan dilakukan untuk menentukan apakah senyawa tersebut sudah memiliki kemurnian tertentu. Untuk mengetahui struktur senyawa hasil isolasi dilakukan elusidasi struktur dengan menggunakan data-data kimia, fisika, dan fisikokimia. Data kimia dapat dilakukan dengan mereaksikan senyawa isolat dengan reagen spesifik sehingga diketahui golongan senyawa. Senyawa hasil isolasi selanjutnya ditentukan dengan menggunakan berbagai metode spektrometri seperti resonansi magnetik inti (Nuclear Magnetic Resonance, NMR) dan spektrometri massa (MS) generasi terbaru memudahkan untuk menentukan nama dan struktur senyawa tersebut termasuk dengan struktur kimia yang sulit sekalipun. Data fisikokimia ini selanjutnya dianalisis untuk mengetahui rumus, berat serta struktur molekul dari senyawa kandidat obat hasil isolasi. Skema umum untuk isolasi kandidat obat ini dapat dilihat pada Gambar 3.2. Setelah didapatkan senyawa kandidat obat yang murni dan diketahui strukturnya baru dilakukan pengujian untuk membuktikan aktivitas farmakologi tertentu. Proses pengembangan ini membutuhkan waktu yang lama, biaya yang besar dan berisiko gagal atau tidak mendapatkan hasil pada akhir pengembangan dikarenakan oleh berbagai sebab seperti aktivitas tidak terlalu bagus atau toksisitas tidak bisa ditolerir.



**Gambar 3.2** Skema umum isolasi senyawa aktif dari tanaman

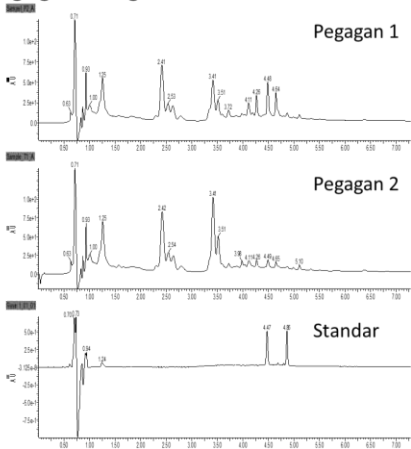
3.3 Standardisasi, Kontrol Kualitas, dan Stabilitas Kadang Tidak Mudah

Berbagai faktor lingkungan dan tempat tumbuh suatu tanaman sangat berpengaruh pada kandungan metabolit sekunder dari tanaman tersebut. Faktor-faktor tersebut di antaranya adalah ketinggian tempat tumbuh, teknik panen dan pasca panen, keanekaragaman genetik, lingkungan tempat tumbuh, faktor biotik, tanah dan nutrisi, air, temperatur, kualitas, intensitas dan lama pencahayaan. Contoh analisis kandungan senyawa asiatikosida dan madekasosida dari tanaman pegagan (*Centella asiatica*) menunjukkan perbedaan kandungan yang sangat signifikan dari tanaman yang dikoleksi pada tempat yang berbeda (Gambar 3.3), sehingga sangat diperlukan proses standardisasi dari bahan baku maupun produk jadi dari obat herbal. Namun demikian saat ini berbagai teknik dan metode analisis dari senyawa berkhasiat maupun senyawa penanda (marker) seperti kromatografi cair kinerja tinggi (HPLC), kromatografi gas (GC) sangat memungkinkan untuk menstandarisasi, mengontrol kualitas dan stabilitas dari bahan baku dan produk jadi sehingga akan didapatkan kualitas yang sama dari setiap produk dari *batch* ke *batch*.

Analisis asiatikosida-madekasosida pada herba pegagan dengan UPLC-UV

| Asal Sampel    | Kadar CATs (% b/b kering) |                  | Keterangan                                        |
|----------------|---------------------------|------------------|---------------------------------------------------|
|                | Asiatikosida (A)          | Madekasosida (M) |                                                   |
| Bali           | 0.0036                    | 0.185            | Herba daun campur batang                          |
| Jatinangor     | 0.067                     | 0.234            | Herba daun campur batang; tanpa naungan; petak 1  |
| Jatinangor     | 0.263                     | 0.299            | Herba daun campur batang; tanpa naungan; petak 2  |
| Jatinangor     | 0.190                     | 0.517            | Herba daun campur batang; dengan naungan; petak 1 |
| Jatinangor     | 0.261                     | 0.964            | Herba daun campur batang; dengan naungan; petak 2 |
| Tanjungsari    | 3.152                     | 8.938            | Herba daun tanpa batang                           |
| Semarang       | 0.468                     | 1.755            | Herba daun campur batang                          |
| Surabaya       | 0.988                     | 1.538            | Herba daun campur batang; banyak tanah            |
| Thailand (SNP) | 0.800                     | 1.66             | Ekstrak serbuk pegagan                            |
| Thailand (SNP) | 0.592                     | 1.44             | Ekstrak cair pegagan                              |

Farmakope Herbal Indonesia  
Karakteristik simplisia pegagan mengandung asiatikosida tidak kurang dari 0,07%



Gambar 3.3 Analisis HPLC dari tanaman pegagan (*Centella asiatica*) yang dikoleksi dari berbagai tempat menunjukkan perbedaan signifikan kandungan asiatikosida dan madekasosidanya

Standardisasi terhadap produk obat herbal, baik bahan baku dan maupun produk jadi menjadi penting dikarenakan aktivitas farmakologi dan keamanan dari produk obat herbal sangat ditentukan oleh kandungan senyawa kimia dan cemaran dari bahan yang digunakan. Standardisasi dengan melibatkan kandungan senyawa kimia idealnya adalah dengan

menggunakan senyawa pembanding yang memberikan aktivitas farmakologi sama seperti klaim dari obat herbal yang diinginkan. Dikarenakan masih banyak senyawa berkhasiat dari tanaman yang belum diketahui khasiatnya maka dapat digunakan senyawa marker (penanda) yang digunakan untuk menentukan mutu bahan baku obat herbal dan produk jadinya. Ketersediaan senyawa marker ini masih menjadi permasalahan dalam pengembangan obat herbal di Indonesia. Sebagian besar dari senyawa marker masih didatangkan dari luar negeri dengan harga mahal dan waktu pengadaan lama, sehingga penelitian dan aktivitas untuk pengadaan senyawa marker ini sangat dibutuhkan.

### 3.4 Rendahnya Kadar Senyawa Aktif dari Tanaman

Peningkatan kandungan senyawa aktif dari tumbuhan telah menjadi perhatian banyak peneliti sehingga berbagai metode telah dikembangkan mulai dari teknik kultur jaringan tanaman dengan berbagai modifikasinya sampai dengan menggunakan rekayasa genetika. Pendekatan bioteknologi juga digunakan untuk produksi senyawa baru yang tidak ada pada tanaman aslinya, produksi senyawa berkhasiat yang awalnya dari tanaman dengan menggunakan organisme lain melalui teknologi DNA rekombinan. Istilah ini juga sering disebut dengan *combinatorial biosynthesis*.

## 4. APLIKASI BIOTEKNOLOGI DALAM PRODUKSI SENYAWA BERKHASIAT DARI TANAMAN OBAT

Perkembangan ilmu, instrumentasi, dan *tool* dalam bidang bioteknologi terutama ilmu DNA rekombinan yang sangat cepat dapat digunakan dalam rekayasa biosintesis metabolit sekunder dari tanaman. Pendekatan bioteknologi yang paling lama diaplikasikan untuk meningkatkan kadar senyawa aktif adalah dengan menggunakan teknik kultur jaringan. Dengan berbagai modifikasi teknik ini terus dimanfaatkan dan dikombinasikan dengan teknik DNA rekombinan di antaranya ditujukan untuk produksi metabolit sekunder dari tanaman. Rekayasa metabolik adalah merupakan proses enzimatik yang digunakan untuk menghasilkan senyawa metabolit pada organisme tanpa merusak senyawa yang sudah ada pada organisme tersebut. Teknik ini dapat meningkatkan kecepatan produksi metabolit sekunder. Pendekatan genomik, proteomik dan metabolomik dapat digunakan untuk menentukan profil genetik dan metabolit dari organisme

hidup, faktor-faktor yang mempengaruhi, jenis enzim dan jalur biosintesis untuk peningkatan produksi metabolit sekunder. Dengan analisis *microarray* dapat digunakan untuk menghasilkan profil transkriptomik dan selanjutnya mengidentifikasi gen yang terlibat dalam proses pembentukan suatu senyawa. DNA pengkode enzim yang mengkatalis setiap tahapan dari biosintesis senyawa aktif dari tanaman dapat ditentukan urutan dan sifatnya. Dengan diketahuinya DNA pengkode tersebut enzim tersebut maka gen-gen tersebut dapat direkayasa sesuai dengan yang diinginkan. Teknik *combinatorial biosynthesis* adalah teknik yang sangat memuaskan untuk memproduksi metabolit aktif dari tanaman obat menggunakan organisme lainnya.

#### **4.1 Kultur Sel dan Jaringan Tanaman Obat untuk Produksi Senyawa Berkhasiat**

Kultur jaringan tanaman adalah teknik yang digunakan untuk menumbuhkan atau memelihara sel, jaringan, organ atau protoplas, dan bagian tanaman lainnya dengan media nutrisi sintetik pada kondisi steril dan terkontrol dari cahaya, temperatur dan kelembaban secara *in vitro*. Lebih spesifik teknik ini juga disebutkan sebagai kultur sel tanaman apabila eksplan yang digunakan atau jenis kultur yang dihasilkan adalah dalam bentuk sel, demikian juga disebut kultur organ tanaman atau kultur protoplas apabila yang digunakan adalah organ atau protoplas. Beberapa variasi lain seperti kultur meristem, kultur antera, atau polen untuk produksi tanaman haploid dan lain-lain. Istilah yang banyak dipakai adalah kultur jaringan tanaman. Eksplan yang sesuai dipilih dan disiapkan untuk kultur kemudian diinkubasi pada medium yang mengandung nutrisi yang sesuai dengan eksplan tanaman untuk diferensiasi dan pertumbuhan. Komposisi medium kultur jaringan sangat menentukan keberhasilan inisiasi berbagai jenis kultur. Medium terdiri dari unsur-unsur makro dan mikro, sumber karbon, vitamin, hormon dan lain-lain. Berbagai medium untuk kultur jaringan terus dikembangkan dan pada saat ini sudah tersedia media yang sudah mengandung komponen-komponen nutrisi yang dibutuhkan sehingga memudahkan pekerjaan kultur jaringan. Namun demikian dibutuhkan berbagai modifikasi dari media tergantung kepada jenis tanaman yang menjadi eksplan serta tipe kultur yang diinginkan. Komposisi beberapa media yang sering digunakan dalam kultur jaringan dapat dilihat pada Tabel 4.1. Pemilihan eksplan yang cocok serta proses sterilisasi semua bahan untuk medium dan peralatan juga menentukan keberhasilan tumbuhnya kultur jaringan. Komposisi hormon yang digunakan

akan menentukan tipe kultur jaringan yang dihasilkan, apakah kultur kalus, kultur akar, atau tunas. Keberhasilan menginisiasi kultur kalus dapat dilanjutkan dengan menggunakan kalus menjadi bahan dasar untuk pembuatan kultur suspensi sel. Dengan sifat totipotensi dari tanaman sangat memungkinkan untuk mendapatkan tanaman lengkap dari berbagai jenis kultur yang diperoleh. Artinya setelah perlakuan kultur jaringan dengan berbagai modifikasi, dan mengandung metabolit sekunder yang diinginkan, maka dapat dilanjutkan dengan induksi tunas untuk mendapatkan tanaman lengkap sebagai bibit unggul tanaman. Teknik ini sudah banyak dilakukan dalam rangka pemuliaan tanaman

**Tabel 4.1** Garam-garam mineral yang digunakan sebagai media kultur jaringan tanaman (konsentrasi mg/mL)

| Unsur (elemen)                                       | Penemu komposisi media (nama media) |       |         |        |           |         |                     |
|------------------------------------------------------|-------------------------------------|-------|---------|--------|-----------|---------|---------------------|
|                                                      | Knop's                              | White | Monnier | Heller | Gautheret | Gamborg | Murashige and Skoog |
| Unsur makro                                          |                                     |       |         |        |           |         |                     |
| NH <sub>4</sub> NO <sub>3</sub>                      |                                     |       | 825     |        |           |         | 1650                |
| (NH <sub>4</sub> ) <sub>2</sub> SO <sub>4</sub>      |                                     |       |         |        |           | 134     |                     |
| CaCl <sub>2</sub> ·2H <sub>2</sub> O                 |                                     |       | 880     | 75     |           | 150     | 440                 |
| Ca(NO <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> ·4H <sub>2</sub> O | 1000                                | 300   |         |        | 500       |         |                     |
| MgSO <sub>4</sub> ·7H <sub>2</sub> O                 | 250                                 | 720   | 370     | 250    | 125       | 250     | 370                 |
| KCl                                                  |                                     | 65    | 350     | 750    |           |         |                     |
| KNO <sub>3</sub>                                     | 250                                 | 80    | 1900    |        | 125       | 2500    | 190                 |
| KH <sub>2</sub> PO <sub>4</sub>                      | 250                                 |       | 170     |        | 125       |         | 170                 |
| NaNO <sub>3</sub>                                    |                                     |       |         | 600    |           |         |                     |
| NaH <sub>2</sub> PO <sub>4</sub> ·H <sub>2</sub> O   |                                     | 16.5  |         | 125    |           | 150     |                     |
| Na <sub>2</sub> SO <sub>4</sub>                      |                                     | 200   |         |        |           |         |                     |
| Unsur mikro                                          |                                     |       |         |        |           |         |                     |
| AlCl <sub>3</sub>                                    |                                     |       |         | 0, 03  |           |         |                     |
| BeSO <sub>4</sub>                                    |                                     |       |         |        | 0, 1      |         |                     |
| CoCl <sub>2</sub> ·6H <sub>2</sub> O                 |                                     |       | 0, 05   |        | 0, 05     | 0, 025  | 0, 025              |
| CuSO <sub>4</sub> ·5H <sub>2</sub> O                 |                                     |       | 0, 05   | 0, 03  | 0, 05     | 0, 025  | 0, 025              |
| FeCl <sub>3</sub> ·6H <sub>2</sub> O                 |                                     |       |         |        |           |         |                     |
| FeSO <sub>4</sub> ·7H <sub>2</sub> O                 |                                     |       | 14, 9   |        |           | 27, 85  | 27, 85              |
| Na <sub>2</sub> EDTA                                 |                                     |       | 11, 1   |        |           | 37, 25  | 37, 25              |
| Fe <sub>2</sub> (SO <sub>4</sub> ) <sub>3</sub>      |                                     | 2, 5  |         |        | 50        |         |                     |
| MnSO <sub>4</sub> ·4H <sub>2</sub> O                 |                                     | 7, 5  | 33, 6   | 0, 1   | 3, 0      | 10      | 22, 3               |
| NiCl <sub>2</sub> ·6H <sub>2</sub> O                 |                                     |       |         | 0, 03  |           |         |                     |
| NiSO <sub>4</sub>                                    |                                     |       |         |        | 0, 05     |         |                     |
| KI                                                   |                                     | 0, 75 | 1, 66   | 0, 1   | 0, 5      | 0, 75   | 0, 83               |
| Na <sub>2</sub> MoO <sub>4</sub> ·2H <sub>2</sub> O  |                                     |       | 0, 5    |        |           | 0, 25   | 0, 25               |
| Ti(SO <sub>4</sub> ) <sub>3</sub>                    |                                     |       |         |        | 0, 2      |         |                     |
| ZnSO <sub>4</sub> ·7H <sub>2</sub> O                 |                                     |       | 21, 0   | 1, 0   | 0, 18     | 2, 0    | 8, 6                |
| H <sub>3</sub> BO <sub>3</sub>                       |                                     | 3, 0  | 12, 4   | 1, 0   | 0, 05     | 3, 0    | 6.2                 |
| Fe Sitrat                                            |                                     | 1, 5  |         |        |           |         |                     |

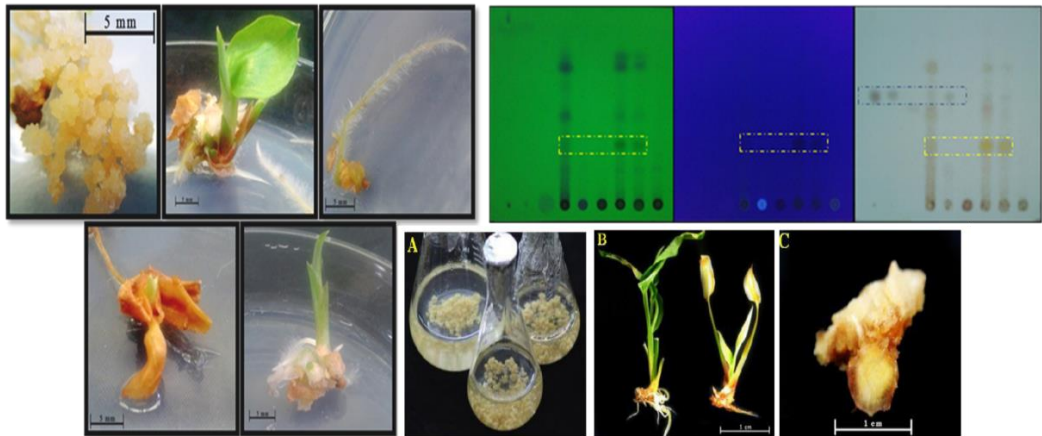
Berbagai jenis kultur jaringan telah dikembangkan dalam rangka produksi senyawa berkhasiat dari tanaman. Kultur jaringan disebut sebagai salah satu bentuk aplikasi dari disiplin ilmu bioteknologi. Kerangka teoretis dan dasar eksperimental dari disiplin ilmu ini diturunkan dari konsep totipotensi, yaitu kemampuan dari sel tunggal untuk membelah dan menghasilkan jaringan dan organ tanaman selanjutnya bisa menjadi tanaman yang utuh. Konsep totipotensi ini melekat dengan teori sel di mana sel merupakan unit utama dan merupakan bagian mendasar bagi semua organisme hidup.

Produksi senyawa berkhasiat dengan metode ini dapat dilakukan dalam waktu yang jauh lebih singkat berkisar antara 1-6 minggu dibandingkan dengan tanaman aslinya yang biasanya membutuhkan waktu bulanan atau tahunan sebelum dapat dipanen. Kultur kalus merupakan agregat dari sel yang dapat ditumbuhkan pada media tumbuh telah lama digunakan untuk produksi senyawa berkhasiat. Kultur kalus ini selanjutnya dapat digunakan sebagai bahan untuk menginisiasi kultur suspensi pada media cair dan mempunyai kecepatan tumbuh lebih tinggi dibanding kultur kalus. Kultur akar dapat diperoleh dengan mengatur dan mengoptimalkan komponen nutrisi yang ada di media. Jenis kultur akar lainnya yang pembentukannya diinduksi melalui transformasi genetika menggunakan bakteri tanah *Agrobacterium rhizogenes* dikenal dengan akar rambut (*hairy root cultures*). Jenis-jenis kultur tersebut biasanya digunakan untuk produksi senyawa berkhasiat tanpa atau dengan perlakuan menggunakan berbagai jenis elisor (pemicu) baik secara fisik, biologi dan kimia yang dapat menstimulasi produksi senyawa target.

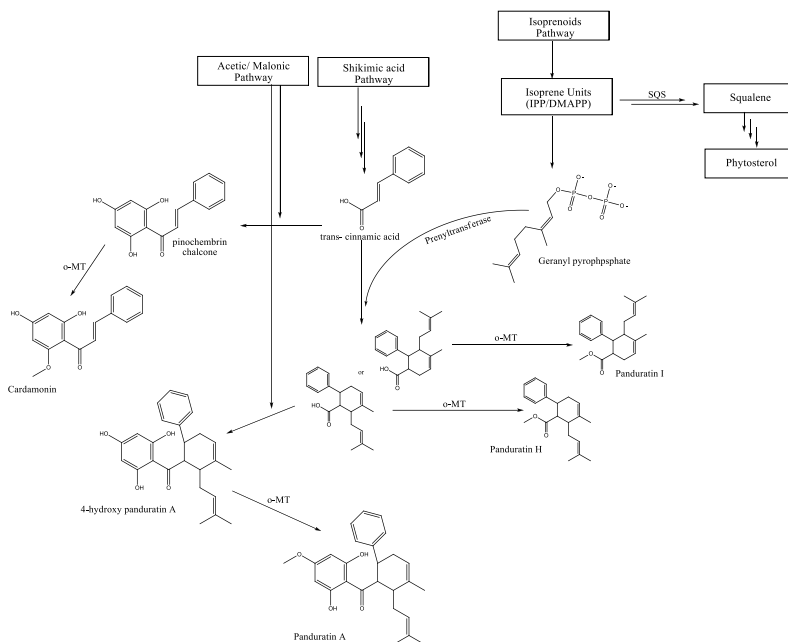
Senyawa yang dihasilkan dari kultur jaringan sering mempunyai profil yang berbeda dari tanaman aslinya. Senyawa yang ada pada tanaman asli bisa tidak ditemukan pada kultur jaringan dan sebaliknya dapat dihasilkan senyawa baru yang tidak ada pada tanaman asli. Senyawa yang sama bisa lebih tinggi atau lebih rendah kadarnya antara tanaman asli dan kultur jaringannya. Hal ini sangat bisa dimengerti karena nutrisi yang digunakan untuk tanaman tumbuh ada perbedaan, sehingga mempengaruhi ekspresi gen yang ada pada tanaman tersebut. Peningkatan kandungan senyawa yang menjadi target dari kultur jaringan dapat ditingkatkan melalui beberapa cara di antaranya dengan penambahan elisor. Elisor adalah stimulan biotik dan abiotik yang menstimulasi produksi metabolit sekunder dengan berbagai mekanisme.

Elisitor biotik biasanya merupakan senyawa asam organik dengan berat molekul rendah, glukana, komponen dinding sel bakteri, dan glikoprotein. Sedangkan elisitor abiotik merupakan garam dari berbagai senyawa kimia, logam berat, radiasi ultraviolet dan infra merah. Sebagai contoh, kultur jaringan *Catharanthus roseus* menghasilkan kandungan alkaloid lebih besar ketika konsentrasi sukrosa pada media dinaikkan menjadi 4-10%, sebaliknya kultur tembakau menghasilkan senyawa ubikuinon-10 lebih tinggi pada konsentrasi sukrosa lebih rendah (Sharma dkk. 2020)

Kultur suspensi sel dari meniran (*Phyllanthus niruri* L.), salah satu tanaman obat yang banyak dipakai pada produk jamu dan obat herbal di Indonesia, menghasilkan senyawa golongan lignan yang tidak ditemukan pada tanaman aslinya. Dua senyawa tersebut adalah urinatetralin dan dimetil cubebin eter. Penambahan senyawa substrat pada biosintesis senyawa lignan tersebut melalui media tumbuh suspensi (*feeding experiment*) dapat meningkatkan kandungan kedua senyawa tersebut masing-masingnya (Elfahmi, dkk, 2006). Kultur kalus dari jenis *Phyllanthus tenellus* menghasilkan senyawa lignan filantin, hifofilantin dan nirantin lebih tinggi 2-3 kali dibanding tanaman aslinya. Jenis hormon yang digunakan untuk menginduksi kalus berpengaruh pada tingkat biomasa dan metabolit sekunder yang dihasilkan. Kultur akar, kalus dan umbi dari temu kunci (*Boesenbergia pandurata*), tanaman yang sering digunakan pada produk jamu menghasilkan profil kandungan metabolit sekunder yang berbeda dengan tanaman aslinya. Senyawa fitosetrol dari daun umbi yang dihasilkan dari kultur tanaman lebih tinggi 2, 85 dan 1, 5 kali berturut-turut dibanding umbi (*rhizome*) dari tanaman aslinya. Senyawa kardamomin hanya diperoleh dari umbi hasil kultur tanaman dengan kadar lebih tinggi 3, 16 kali dibanding umbi tanaman asli. Sedangkan senyawa marker dari tanaman temu kunci, panduratin jauh lebih kecil pada semua jenis kultur dibandingkan tanaman aslinya (Yadnya-Putra dkk, 2014). Dari analisis terhadap hasil penelitian kultur jaringan temu kunci ini dapat diasumsikan jalur biosintesis dari senyawa aktif pada tanaman tersebut.



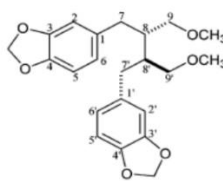
**Gambar 4.1** Berbagai macam jenis kultur dari tanaman obat yang sering dipakai untuk produk jamu (obat herbal) temu kunci (*Boesenbergia pandurata*) serta analisis KLT dari senyawa sitosterol, panduratin dan kardomomim



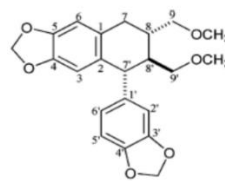
**Gambar 4.2** Prediksi hubungan biosintesis antara pembentukan senyawa fitosterol, panduratin, dan kardamomin



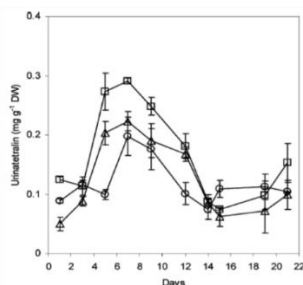
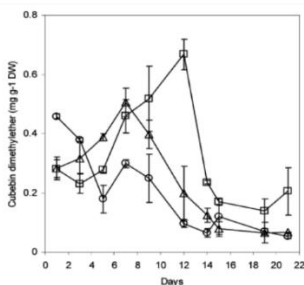
Tanaman meniran (*Phyllanthus niruri* L)



Kubebin dimetil eter



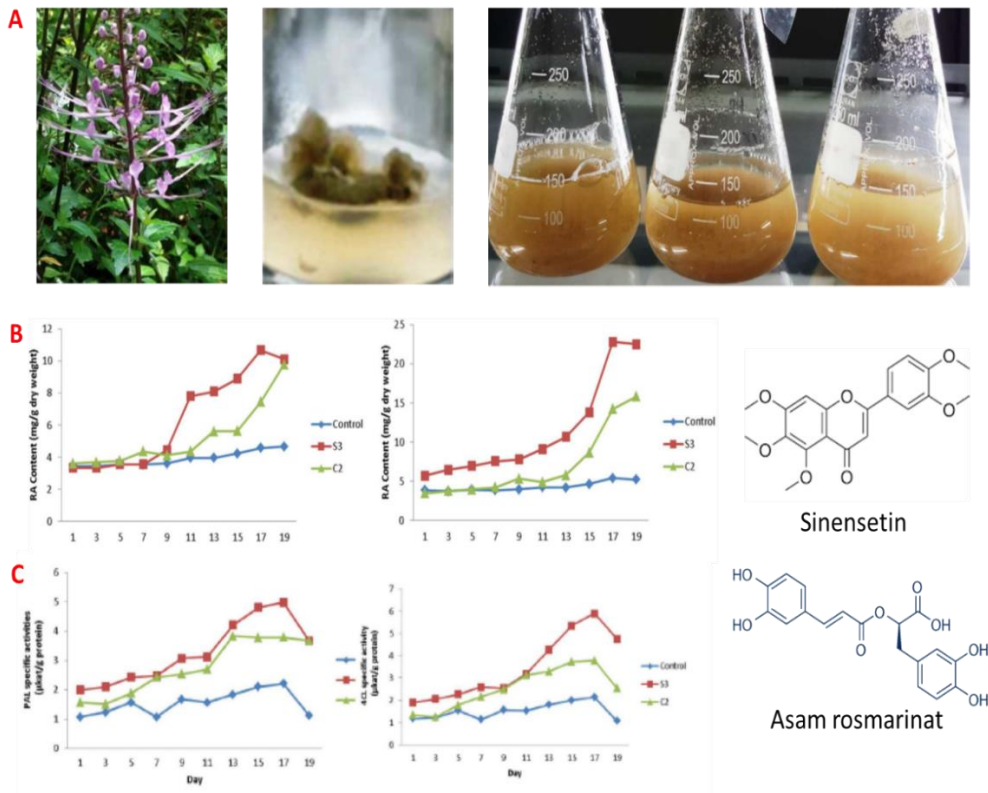
Urinatetralin



**Gambar 4.3** Senyawa lignan yang dihasilkan dari tanaman meniran (*Phyllanthus niruri*) dan peningkatan kadar senyawa kubebin dimetil eter dan urinatetralin setelah ditambahkan precursor asam sinamay dan asam kafeat

Kultur suspensi sel dari kumis kucing (*Orthosiphon aristatus* L), salah satu tanaman obat yang banyak digunakan di Indonesia secara tradisional terutama untuk menurunkan tekanan darah tinggi (antihipertensi), diuresis, batu ginjal, dan lain-lain, mengandung senyawa utama, yaitu senyawa flavonoid sinensetin, asam rosmarinat dan eupatorin. Penambahan prekursor asam sinamat 1 mM dan elisitor  $\text{Cu}^{2+}$  40  $\mu\text{M}$  pada kultur suspensi sel kumis kucing dapat menstimulan produksi sinensetin dan asam rosmarinate mulai dari hari 1 sampai 20. Kadar tertinggi rosmarinat dihasilkan setelah hari ke-17 (10, 67 mg/kg berat kering) setelah penambahan asam sinamat dan hari ke 19 (9, 7 mg/kg berat kering) setelah penambahan elisitor  $\text{Cu}^{2+}$ . Sedangkan kadar tertinggi sinensetin dihasilkan setelah hari ke 19 setelah penambahan asam sinamat, yaitu 22, 5 mg/kg berat kering, dan 15, 8 mg/kg berat kering setelah penambahan elisitor  $\text{Cu}^{2+}$ . Profil kandungan kedua senyawa ini sejalan dengan aktivitas enzim profil aktivitas enzim fenil alanin ammonia liase (PAL) dan kumara CoA ligase (4CL) yang merupakan enzim-enzim pada tahapan biosintesis senyawa golongan fenilpropanoid seperti sinensetin dan asam rosmarinat. Peningkatan aktivitas enzim PAL dan 4 CL terjadi berturut-turut pada hari ke-13 dan 11. Sehingga dapat diasumsikan bahwa asam sinamat dan elisitor  $\text{Cu}^{2+}$  memengaruhi aktivitas enzim PAL dan 4CL dan selanjutnya meningkatkan produksi metabolit sekunder dari kultur suspensi tanaman kumis kucing (Gambar 8). Untuk memastikan kaitan ini masih dibutuhkan

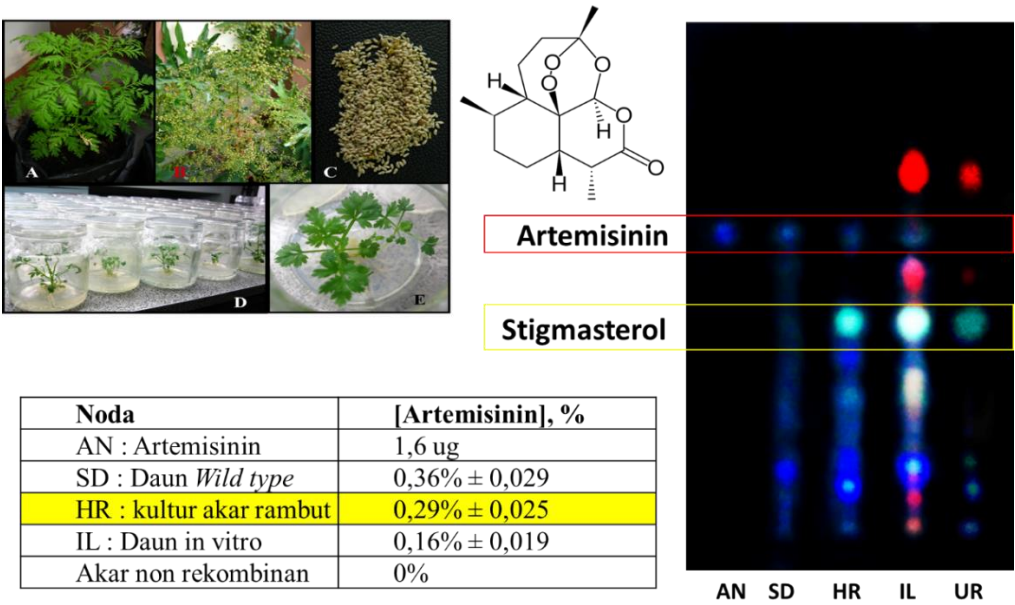
penelitian lanjutan dengan mengisolasi enzim dari kultur dan ditentukan aktivitasnya. (Faramayuda dkk. 2023)



**Gambar 4.4** Tanaman kumis kucing (*Orthosiphon aristatus* Blume Miq.), kultur kalus dan suspensi sel (A), profil kandungan asam rosmarinat (B, kiri), artemisinin (B, kanan), profil aktivitas anzim PAL (C, kiri), 4CL (C, kanan) setelah penambahan asam sinamat dan Cu<sup>2+</sup>

Berbagai jenis kultur tanaman *Artemisia annua* seperti kultur kalus, suspensi sel, tunas, akar dan akar rambut telah diinisiasi dalam rangka produksi senyawa antimalaria artemisinin. Dari semua kultur jaringan tanaman tersebut menghasilkan senyawa artemisinin, namun masih rendah dibandingkan tanaman aslinya. Kultur akar rambut transgenik tanaman *A. annua* menghasilkan artemisinin sebesar 0, 29% ± 0, 025 b/b, hampir mendekati kadar artemisinin dari daun tanaman asli (*wild type*), yaitu 0, 36% ± 0, 029 b/b, padahal kultur akar yang tidak ditransformasi tidak mengandung artemisinin. Hal menarik lainnya adalah peningkatan sangat tinggi dari senyawa stigmasterol di setiap jenis kultur in vitro tanaman *A. annua*. Pada kultur akar rambut kadar fitosterol mencapai 1, 5% dengan komposisi stigmasterol 74.6%, β-sitosterol 13.5%, dan kampesterol 11.9%. Diasumsikan

terjadi pergeseran arah biosintesis dari prekursor farnesil posfat yang diharapkan dikonversi menjadi amorfadien dan pada akhirnya menghasilkan artemisinin menjadi pembentukan senyawa squalen yang dikatalis oleh enzim squalene sintase dan pada akhirnya menghasilkan senyawa stigmasterol. Senyawa stigmasterol yang diproduksi dari kultur akar rambut *A. annua* berpotensi dijadikan bahan untuk pembentukan senyawa golongan steroid ester melalui reaksi esterifikasi stigmasterol dan turunan sterol lainnya dengan asam lemak sumber alam lainnya. Senyawa golongan ini mempunyai aktivitas antikolesterol yang baik. (Tofiana dkk. 2006)



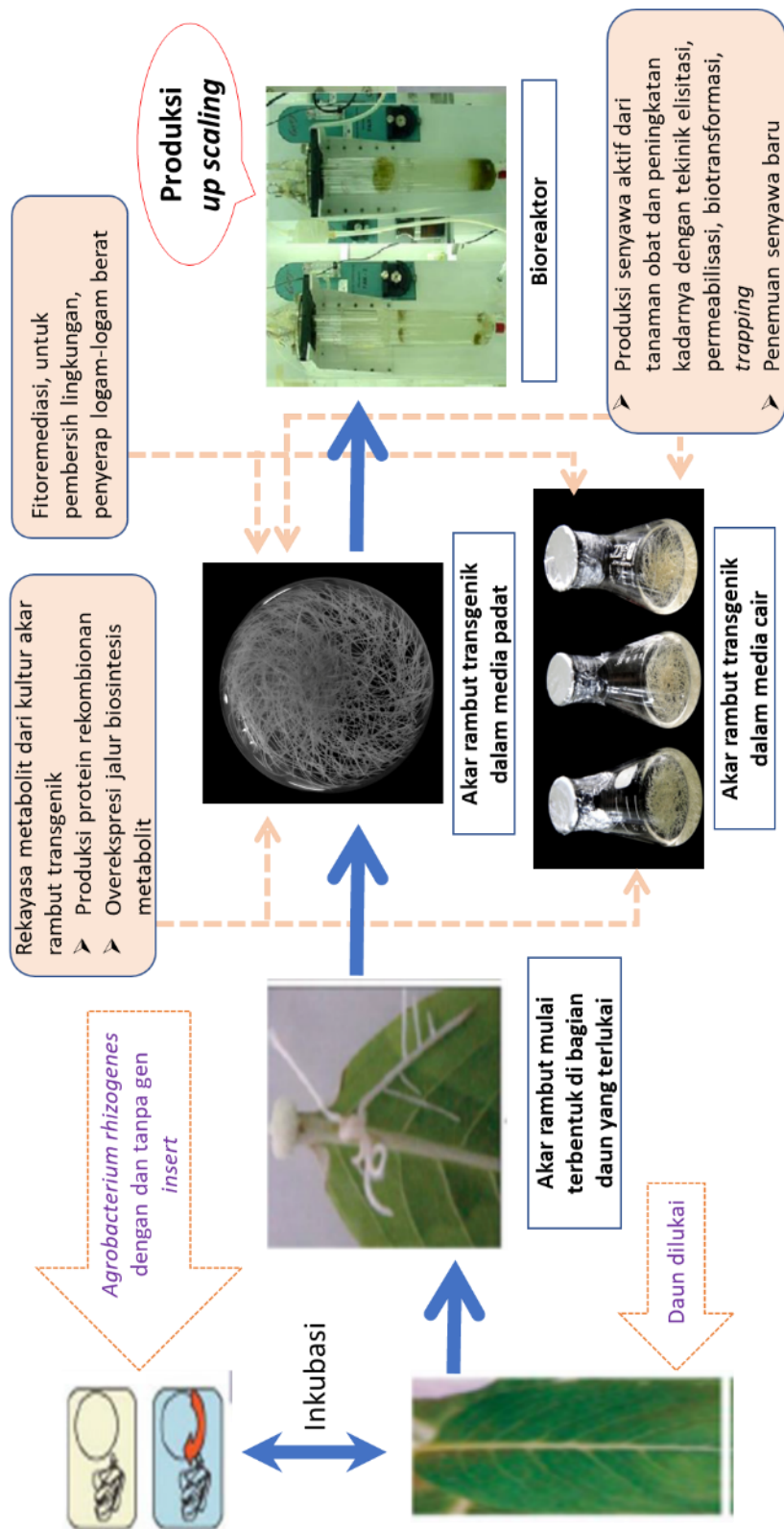
**Gambar 4.5** Hasil analisis kromatografi lapis tipis (KLT) berbagai jenis kultur *Artemisia annua*

#### 4.2 Kultur Akar Rambut Transgenik untuk Produksi Senyawa Berkhasiat dari Tanaman

Teknik yang mengombinasikan kultur jaringan in vitro tanaman dengan teknologi DNA rekombinan salah satunya ditunjukkan oleh kultur akar rambut (*hairy root culture*). Teknik ini sudah berkembang beberapa dekade terakhir untuk berbagai tujuan di antaranya untuk meningkat kemanfaatan tanaman obat dan aromatik. Kultur akar rambut telah digunakan sebagai metode untuk meningkatkan kadar metabolit sekunder dari tanaman atau menemukan senyawa baru diakibatkan sebagai respon pertahanan dari tanaman ketika diinfeksi dengan mikroorganisme berupa bakteri tanah

*Agrobacterium rhizogenes*. Dengan sifat yang stabil secara biokimia, kultur akar rambut digunakan juga untuk mempelajari dan menghasilkan protein rekombinan yang bermanfaat untuk produksi protein untuk terapi dan enzim untuk berbagai keperluan katalis. Kemampuan akar rambut menyerap logam berat dan senyawa lainnya menjadikannya berpotensi untuk digunakan dalam proses remediasi untuk tujuan membersihkan lingkungan. Teknik ini juga dipercaya memiliki kelebihan dalam efisiensi untuk mengekstraksi dan mengkuantifikasi berbagai senyawa kimia dari tumbuhan. Produksi biomassa sel dan senyawa metabolit dalam skala besar (*scale up*) bisa dilakukan melalui bioreaktor dengan berbagai kapasitas sesuai kebutuhan (Gantait dan Mukherjee, 2021, Valdes dkk. 2020).

Berbagai faktor memengaruhi efisiensi kultur akar rambut seperti tipe eksplan yang digunakan, kondisi kultur, strain bakteri yang digunakan untuk induksi, komposisi media, pH media, sumber karbon dan lain-lain. Eksplan yang digunakan untuk menginisiasi kultur akar rambut tidak hanya terbatas pada daun, tetapi juga jaringan lainnya seperti protoplas, kotiledon, hipokotil, tunas, batang, kulit batang akar, dan lain-lain. Kultur akar rambut ini berbeda dengan kultur akar biasa dikarenakan pembentukannya akibat stimulan dari bakteri *Agrobacterium rhizogenes*. Sedangkan kultur akar biasa terbentuk dipicu oleh zat pengatur tumbuh sebagai komponen media kultur. *A. rhizogenes* adalah sejenis bakteri simbiotik yang mempunyai plasmid *root induce* (Ri-plasmid). Plasmid ini menyebabkan penyakit akar rambut pada tanaman yang diinfeksi. Akar rambut ini terbentuk pada jaringan tanaman yang terluka (*wounded plant*) ketika terinfeksi oleh *A. rhizogenes* atau secara taksonomi juga dikenal dengan nama *Rhizobium rhizogenes*. Ketika organ tanaman diinkubasi dengan suspensi bakteri *A. rhizogenes*, tanaman memberikan sinyal berupa senyawa fenolik yang akan diterima oleh kompleks gen penghantar sinyal pada segmen virulensi Ri-plasmid dari *A. rhizogenes*, selanjutnya sinyal ini diteruskan ke plasmid tersebut dan mengaktifasi semua segmen. Beberapa operon pada segmen daerah virulensi bersama-sama menghantarkan gen dari *A. rhizogenes* ke dalam sel tanaman dan terintegrasi pada DNA genomik DNA di sitosol. Gen yang bertanggung jawab untuk menginduksi akar rambut pada tanaman dikenal dengan gen root loci seperti Rol A dan Rol C.. Fragmen DNA bakteri spesifik dari plasmid penginduksi akar (Ri-plasmid), maka tanaman merespon terhadap infeksi tersebut dengan memicu ekspresi beberapa protein yang mempunyai respon pertahanan tanaman (Gantait dan Mukherjee, 2021).



**Gambar 4.6** Strategi pembentukan kultur akar rambut transgenik dan beberapa potensi untuk pemanfaatanya

Kultur akar rambut tanaman *Linum leoni* setelah diinduksi dengan *A. rhizogenes* mampu meningkatkan kadar senyawa antikanker justisidin B yang termasuk ke dalam golongan lignan. Kandungan senyawa ini pada kultur akar rambut lebih tinggi 5 kali lipat (10, 8 mg/kg berat kering) dibanding kandungan kultur kalus in vitro (2, 01 mg/kg berat kering). Kandungan justisidin B dari kultur akar rambut *L. leonii* tersebut dihasilkan setelah hari ke-14, di mana jumlahnya hampir sama dengan yang dihasilkan oleh kultur akar normal dari tanaman ini setelah hari ke 30 (Vasilev dkk. 2006) dan akar rambut jenis lainnya yaitu *L. austriacum* (16, 9 mg/kg berat kering). Untuk memastikan bahwa akar rambut *L. leoni* tersebut memang dihasilkan dari transformasi genetika yang dimediasi oleh *A. rhizogenes*, maka dilakukan analisis menggunakan PCR, dengan pasangan primer 2 gen penanda, yaitu *root loci* A dan C (Rol A dan Rol C) dari *A. rhizogenes* yang ikut terintegrasi ke dalam DNA genomik sel tanaman. Dari hasil analisis PCR diidentifikasi bahwa ke-2 gen tersebut terdeteksi pada DNA genomik tanaman, sehingga dapat dipastikan bahwa akar rambut *L. leoni* memang merupakan akar rambut rekombinan.

Infeksi *A. rhizogenes* terhadap daun pegagan (*Centella asiatica*), tanaman obat yang sering digunakan sebagai bahan aktif berberapa produk jamu, menghasilkan akar rambut transgenik dengan peningkatan kadar senyawa aktif asiatikosida sampai 172 % dibanding kultur akar nonrekombinan (Ruslan dkk. 2012)

**Tabel 4.2** Produksi senyawa metabolit sekunder dari berbagai jenis kultur jaringan tanaman

| No | Nama tanaman                   | Kandungan kimia                                             | Elisitor                             | Tipe kultur |
|----|--------------------------------|-------------------------------------------------------------|--------------------------------------|-------------|
| 1  | <i>Amni majus</i>              | Furanokumarin (psoralen, bergapten santotoksin, imperatorin | Kumarin, siklodekstrin               | AR          |
| 2  | <i>Arabidopsis thaliana</i>    | Kamaleksin                                                  | Stress oksidatif, asam amino         | KS          |
| 3  | <i>Arachis hypogaea</i>        | Resveratrol, piceatannol, aracidin                          |                                      | AR          |
| 4  | <i>Artemisia annua</i>         | Artemisinin, stigmasterol                                   |                                      | KS, KK, AR  |
| 6  | <i>Astragalus membranaceus</i> | Isoflavomoiif                                               | Mdetil jasmonat                      | AR          |
| 6  | <i>Atripa belladona</i>        | Alkaloid tropan                                             | Cu <sup>2+</sup> , Cd <sup>2+</sup>  | KS          |
|    |                                | Skopolamin                                                  |                                      | AR          |
| 7  | <i>Beta vulgaris</i>           | Betalain                                                    |                                      | AR          |
| 8  | <i>Brugmansia candida</i>      | Hyosiamin                                                   | Hemiselulosa                         | KS          |
|    |                                | Scopolamin                                                  |                                      | AR          |
| 9  | <i>Capsicum annum</i>          | Kapsidol                                                    | Selulosa                             | KS          |
| 10 | <i>Catharanthus roseus</i>     | Alkaloid indol,                                             | Dietil amino etil dikloro fenil eter | KS          |

| No | Nama tanaman                          | Kandungan kimia                           | Elisitor                                      | Tipe kultur |
|----|---------------------------------------|-------------------------------------------|-----------------------------------------------|-------------|
| 11 | <i>Centella asiatica</i>              | Asiatikosida,<br>madekasosida             |                                               | KK, KS, AR  |
| 12 | <i>Chicorium intybus</i>              | Eskulin, eskuletin                        | Filtrat<br><i>Phytophthora<br/>parasitica</i> | AR          |
| 13 | <i>Cicer arietinum</i>                | Medikarpin, Maackiain                     | <i>Asochyta rabiei</i>                        | KS          |
| 14 | <i>Coleus blumeii</i>                 | Asam rosmarinat                           |                                               | KS          |
| 15 | <i>Coptis japonica</i>                | Alkaloid benzilisoquinolin<br>Berberin    |                                               | KS          |
| 16 | <i>Datura stramonium</i>              | Golongan seskuiterpenod                   | Ion logam                                     | KS          |
| 17 | <i>Daucus carota</i>                  | Kitinase                                  | Asam salisilat                                | KS          |
| 18 | <i>Dioscoroida deltooides</i>         | Diosgenin                                 |                                               | KS          |
| 19 | <i>Galium verum</i>                   | Antraquinon                               |                                               | KS          |
| 20 | <i>Gallium aparine</i>                | Antraquinon                               |                                               | KS          |
| 21 | <i>Echinacea purpurea</i>             | Asam kafeat                               | Asam gibberelat                               | AR          |
| 22 | <i>Fagopyrum tataricum</i>            | Rutin, kuersetin                          | UV-B                                          | AR          |
| 23 | <i>Glycirrhiza echinate</i>           | Ekinatin                                  | Na-alginat                                    | KS          |
| 24 | <i>Glycirrhiza inflata</i>            | Glisirizin                                | Kitosan, metil<br>jasmonat                    | KS          |
| 25 | <i>Glycirrhiza glabra</i>             | likoagrodin                               |                                               | AR          |
| 26 | <i>Hyoscyamus albus</i>               | Fitoaleksin                               | $\text{Cu}_2\text{SO}_4$                      | KS          |
| 27 | <i>Linum leoni</i>                    | Justicidin B                              |                                               | KK, AR      |
| 28 | <i>Linum usitatisimum</i>             | Lignan                                    |                                               | AS          |
| 29 | <i>Lithospermum<br/>erythrorhizon</i> | Shikonin                                  |                                               | KS          |
| 30 | <i>Morinda citrifolia</i>             | Antrakuinin                               |                                               | KS          |
| 31 | <i>Nicotiana tabacum</i>              | Ubikuinon-10, nikotin                     |                                               | KS          |
| 32 | <i>Ophiorrhiza pumila</i>             | Kamptotecin                               |                                               | AR          |
| 33 | <i>Ortoshipon aristatus</i>           | Sinensetin, asam<br>rosmarinat, eupatorin | Asam salisilat,<br>logam Cu                   | KK, KS      |
| 34 | <i>Panax ginseng</i>                  | Ginsenosid                                |                                               | KK, AR      |
| 35 | <i>Plumbago indica</i>                | Plumbagin                                 | Asam jasmonat                                 | AR          |
| 36 | <i>Phyllanthus niruri</i>             | Dimetil kubebin eter,<br>urinatatralin    | Asam sinamat,<br>asam kafeat                  | KK, KS      |
| 37 | <i>Psoralea coryfolia</i>             | Daidzein                                  | Jasmonat                                      | AR          |
| 38 | <i>Salvia miltiorrhiza</i>            | Golongan Diterpenoid<br>Tansinon          | Elistor ragi                                  | KS<br>AR    |
| 39 | <i>Scopolia parviflora</i>            | Skopolamin                                | Bacteria sp                                   | AR          |
| 40 | <i>Silybium marianum</i>              | Silimarin                                 |                                               | AR          |
| 41 | <i>Stephania cepharantha</i>          | Bisoklaurin                               |                                               | KS          |
| 42 | <i>Solanum khasianum</i>              | Alkaloid                                  | <i>Aspergillus niger</i> ,<br>seluloas        | AR          |
| 43 | <i>Rauwolfia serpentina</i>           | Vomilenin, reserpin                       |                                               | AR          |
|    | <i>Tripterygium wilfordii</i>         | Triptidolida                              |                                               | KS          |
| 44 | <i>Withania somnifera</i>             | Witanolida, witanon                       |                                               | AR          |

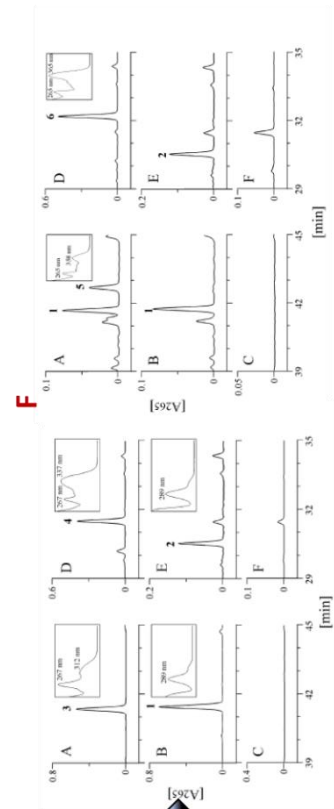
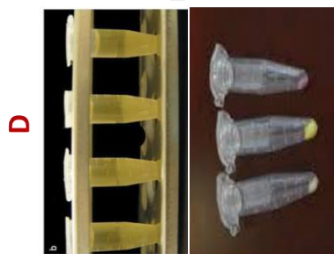
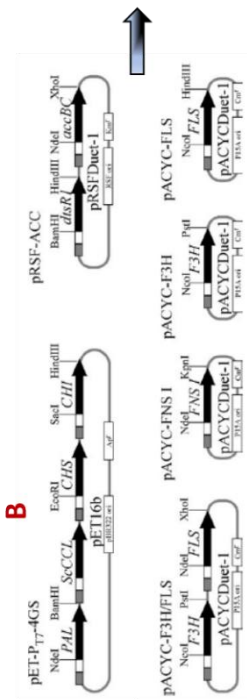
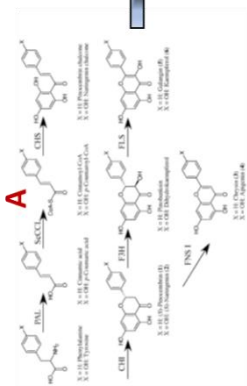
Catatan: tabel ini hanya memuat Sebagian kecil saja sebagai contoh (Fazilli dkk, 2022, Elfahmi dkk. 2014, Fahrauk dkk. 2023, Ruslan dkk. 2012), KK = kultur kalus, KS = kultur suspense sel, AR = kultur akar rambuit

### 4.3 Produksi Metabolit Sekunder dengan Teknik *Combinatorial Biosynthesis*

Pembentukan atau sintesis senyawa kimia pada organisme lainnya dikenal dengan istilah biosintesis. Strategi untuk merekayasa biosintesis dengan modifikasi tahapan jalur biosintesis melibatkan rekayasa gen, enzim heterolog dan substrat di tingkat, jaringan, dan organ. Teknik ini memungkinkan untuk memproduksi senyawa metabolit sekunder yang awalnya diambil dari tanaman dengan menggunakan mikroorganisme seperti bakteri, jamur, atau tanaman lainnya. Produksi metabolit sekunder dari tanaman biasanya membutuhkan waktu lama sesuai dengan umur tanamannya yang berkisar dari bulanan sampai tahunan, maka dengan keberhasilan menggunakan mikroorganisme rekombinan untuk produksi metabolit sekunder tersebut, produksi dapat dilakukan dalam waktu sangat singkat dan dalam jumlah yang besar sesuai dengan kebutuhannya. Teknik ini dapat juga digunakan untuk memodifikasi senyawa metabolit sekunder melalui rekayasa biosintesis senyawa tersebut.

Salah satu contoh keberhasilan aplikasi teknik ini adalah produksi berbagai senyawa flavonoid yang berasal dari tanaman menggunakan *Eschericia coli* dan *Saccharomyces cereviceae* rekombinan. Flavonoid adalah salah satu golongan metabolit sekunder dari tanaman yang mempunyai berbagai aktivitas farmakologi. Golongan senyawa ini mempunyai struktur ini C6-C3-C6 yang dihasilkan dari proses biosintesis dari senyawa fenil propanoid, merupakan salah satu golongan metabolit sekunder yang terdapat dari hampir semua famili tanaman, sedikit dari jamur, dan jarang dihasilkan oleh mikroorganisme. Jalur biosintesis senyawa flavonoid sudah banyak diteliti dan diketahui enzim yang mengkatalis di setiap tahapan biosintesis tersebut. Urutan DNA dari gen-gen yang mengkode enzim tersebut telah diketahui sehingga dapat digunakan untuk rekayasa biosintesis senyawa flavonoid untuk tujuan peningkatan produksi dan penemuan senyawa flavonoid baru. Beberapa gen pengode enzim yang bertanggung jawab di setiap tahapan biosintesis tanaman tersebut dikloning dan ditransformasikan ke mikroorganisme tersebut. Enzim fenil alanin ammonia liase (PAL) yang merubah fenil alanin dan tirosin menjadi masing-masingnya berturut turut asam kumarat dan asam p kumarat, selanjutnya enzim sinamat/kumarat CoA ligase (ScCCL) menghasilkan kumaril CoA dan p-kumaril CoA, enzim kalkon sintase (CHS) menghasilkan pinocembrin kalkon dan naringenin kalkon, enzim kalkon isomerase menghasilkan pinocembrin dan naringenin.

Senyawa pinocembrin dan naringenin menjadi precursor senyawa flavonoid lainnya melalui dua jalur. Jalur pertama senyawa tersebut dikonversi oleh enzim flavanon-3-hidroksilase (*F3H*) menjadi pinobanksin dan dihidrokaempferol, selanjutnya dengan enzim flavonol sintase menghasilkan galangin dan kaempferol. Jalur kedua melalui konversi oleh enzim flavon sintase I (*FNS 1*) menjadi senyawa krisin dan apigenin. Gen pengkode enzim tersebut dikonstruksi menjadi beberapa kombinasi plasmid, yaitu plasmid yang mengandung vektor pET 16B dan 4 gen (*PAL*, *ScCCL*, *CHS* dan *CHI*), plasmid yang mengandung kombinasi 2 gen *F3H*, *FLS*, plasmid yang mengandung 1 gen masing-masingnya, *F3H*, *FLS* dan *FNS1* yang dikonstruksi pada vektor pACYCDuet-1. Kombinasi dari plasmid-plasmid ini dikloning pada beberapa jenis vektor ekspresi dan selanjutnya ditransformasikan ke *E. coli*. Koloni yang terbentuk selanjutnya ditumbuhkan dalam media cair dan diinkubasi sampai didapatkan kultur cair *E. coli* rekombinan. Sel yang mengandung plasmid dengan kombinasi beberapa gen selanjutnya dianalisis dengan kromatografi cair kinerja tinggi (HPLC). Dari hasil analisis HPLC senyawa-senyawa flavonoid tersebut diproduksi oleh *E. coli* rekombinan, sedangkan *E. coli* yang tidak direkombinan tidak mengandung flavonoid. Dikarenakan sel *E. coli* tidak mengandung senyawa fenil alanin dan tirosin yang digunakan sebagai precursor terbentuknya senyawa golongan flavonoid tersebut, walaupun sudah mengandung semua enzim yang terekspresi pada selnya, maka produk flavonoid tidak akan terbentuk. Untuk itu senyawa fenil alanin dan tirosin ditambahkan pada media kultur *E. coli* rekombinan, proses ini pada tanaman dikenal dengan *precursor feeding* (Miyahisa dkk. 2006, Sheng dkk 2020). Kedua senyawa precursor ini selanjutnya dikonversi menjadi berbagai senyawa flavonoid seperti tahapan-tahapan pada biosintesis (Gambar 4.7).

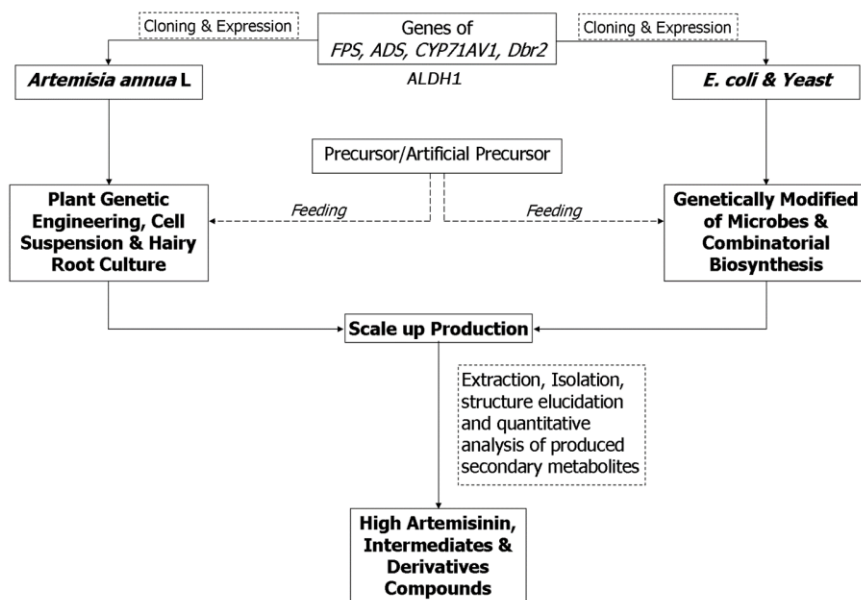


**Gambar 4.7** Alur produksi dan analisis senyawa flavonoid pada *Escherichia coli* rekombinan. Jalur biosintesis flavonoid (A). Beberapa plasmid yang membawa gen-gen pengkode enzim yang bertanggung jawab pada biosintesis flavonoid seperti pada A (B), ilustrasi koloni *E. coli* rekombinan yang mengandung kombinasi plasmid-plasmid (C). Suspensi *E. coli* rekombinan dan sel pellet yang selanjutnya diekstraksi untuk menganalisis kandungan flavonoidnya (D). Alat HPLC untuk menganalisis kandungan flavonoid, dan kromatogram yang menunjukkan kandungan flavonoid dari sel *E. coli* rekombinan, dibandingkan dengan *E. coli* wild type yang tidak mengandung flavonoid (sumber: Miyahisa dkk. 2006 dengan modifikasi)

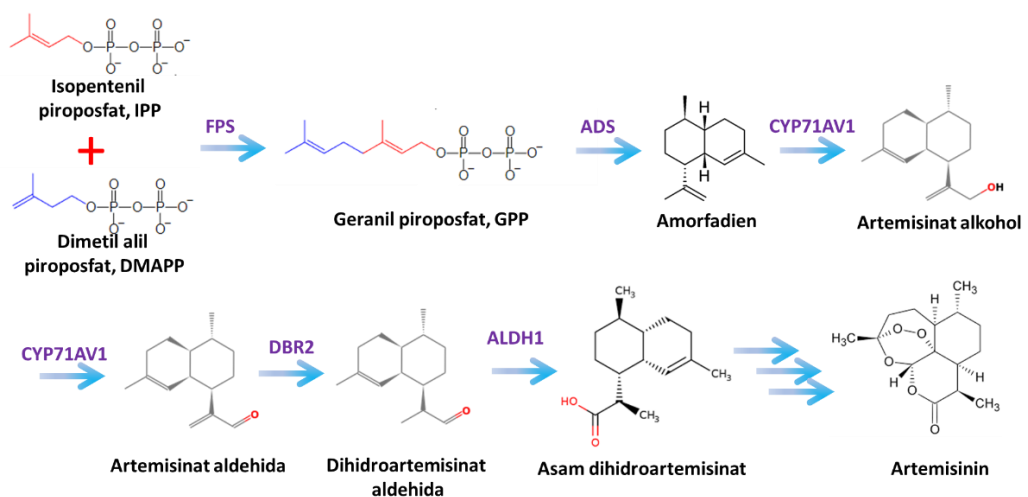
#### 4.4 Produksi Obat Malaria Artemisinin pada Mikroorganisme Rekombinan

Artemisinin merupakan obat antimalaria pilihan yang direkomendasikan oleh WHO melalui program *artemisinin combination therapy* (ACT). Pilihan ini diambil karena obat antimalaria lainnya telah menimbulkan resistensi bagi parasit penyebab malaria *Plasmodium falciparum* dan memiliki efek samping yang tidak diinginkan. Penggunaan artemisinin semakin meningkat sehingga kebutuhan terhadap bahan baku juga semakin besar. Sumber bahan baku artemisinin masih berasal dari tanaman *Artemisia annua* dengan kadar rendah, sedangkan sintesis kimia belum menunjukkan hasil yang memuaskan dikarenakan struktur senyawa artemisinin yang kompleks. Strategi yang banyak dilakukan oleh para peneliti untuk mengatasi permasalahan ini adalah dengan pendekatan bioteknologi. Berbagai jenis kultur jaringan tanaman *A. annua* belum menghasilkan kadar artemisinin yang dapat menggantikan produksinya dari tanaman. Sehingga berbagai pendekatan lainnya terus dilakukan melalui rekayasa genetika dengan teknik *combinatorial biosynthesis*.

Artemisinin disintesis oleh tanaman melalui proses yang sangat kompleks dan melibatkan berbagai enzim. Diantara enzim-enzim tersebut terdapat enzim kunci yang paling berperan seperti farnesil posfat sintase (fps) yang mengkatalis pembentukan senyawa farnesil posfat (fpp) dari kondensasi dua senyawa isoprenoid, yaitu isopentenyl piroposfat (IPP) dan Dimetil alil piroposfat (DMAPP), senyawa farnesil posfat dikonversi oleh enzim amorfadien sintase menjadi senyawa amorfadien, selanjutnya dengan enzim sitokrom 71AV1 yang mengkatalis 2 tahapan menghasilkan senyawa berturut-turut artemisinin alkohol dan artemisinin aldehida. Enzim *double bond reductase* (Dbr2) mengkatalis perubahan artemisinin aldehida menjadi dihidroartemisinin aldehida. Tahapan berikutnya terbentuk senyawa asam dihidroartemisinin yang dikatalis oleh enzim aldehid dehidrogenase (ALDH1), senyawa ini selanjutnya secara spontan dengan beberapa tahap reaksi lainnya menghasilkan senyawa artemisinin. Kelima enzim kunci ini yang banyak direkayasa dan ditransformasikan kepada berbagai organisme lain seperti tanaman, bakteri dan jamur. Kelima gen kunci dari biosintesis artemisinin ini banyak digunakan dalam studi rekayasa genetika dengan tujuan meningkatkan kadar senyawa artemisinin atau turunannya.



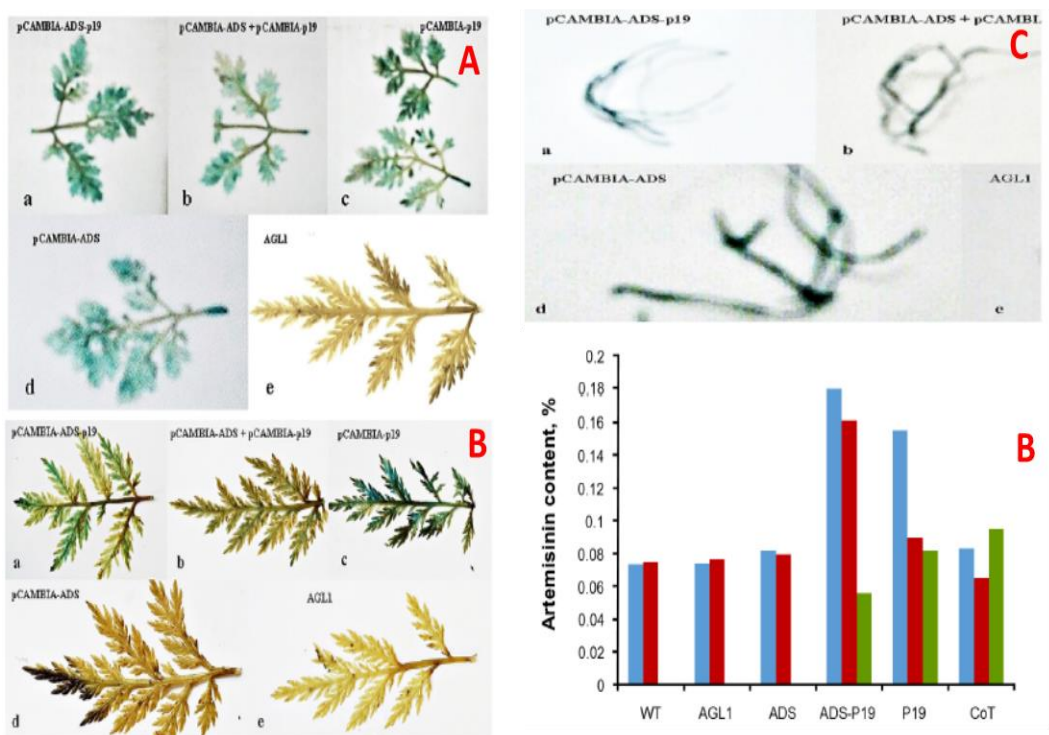
**Gambar 4.8** Strategi *combinatorial biosynthesis* senyawa antimalaria artemisinin menggunakan tanaman, bakteri dan ragi sebagai host untuk produksinya (sumber: roadmap riset pribadi)



**Gambar 4.9** Jalur biosintesis artemisinin, FPS = Farnesil posfat sintase, ADS = Amorfadien sintase, CYP71AV1 = Sitokrom P<sub>450</sub> 71AV1, DBR2 = *Double bound reductase*, ALDH1 = aldehida dehydrogenase. *Catatan* = jalur ini bagian yang sederhana dari jalur yang kompleks

## 4.5 Transformasi Gen Kunci pada Biosintesis Artemisinin pada Tanaman *Artemisia annua*

Transformasi ADS dan *anti silencing* p-19 pada tanaman *A. annua* dengan mediasi *Agrobacterium tumefaciens* dengan metode vakum dan jarum suntik menunjukkan keberhasilan transformasi genetika sampai 99% yang ditunjukkan dengan pewarnaan biru sebagai visualisasi. Kadar artemisinin tertinggi dihasilkan dari sampel daun transgenik sampai 0,18% dengan kenaikan sebesar 2,57 kali dibandingkan daun yang tidak ditransformasi (Elfahmi et al. 2020)



**Gambar 4.10** Daun *Artemisia annua* hasil transformasi genetika yang dimediasi oleh *Agrobacterium tumefaciens* menggunakan metode jarum suntik (A), vakum (B), akar rambut transgenik (C) dan kandungan artemisinin, wt = wild type, AGL1 = *A. tumefaciens* kosong, ADS = dengan gen ADS, ADS-P19 = kombinasi ADS dan P19 pada satu plasmid, P19 = hanya mengandung gen P-19 saja, CoT = ADS dan P19 ditransformasi melalui plasmid berbeda.

Dua enzim kunci pada biosintesis artemisinin, *fps* dan *ads* telah ditransformasikan kepada ragi *Sacharomyces cerevisiae* menggunakan vektor p\_BEVY. Plasmid rekombinan yang mengandung dua gen tersebut tersebut, yaitu pBEVY-GU\_ads dan pBEVY\_GL\_fps telah dikonstruksi dengan baik. Gen

ads yang telah dioptimasi, diamplifikasi menggunakan PCR dengan pasangan primer yang didesain untuk menghasilkan rekombinasi homolog antara gen ads dan plasmid, sedangkan gen fps yang dioptimasi dikloning menggunakan metode klasik. Transforman ditumbuhkan pada media selektif *Synthetic Defined*

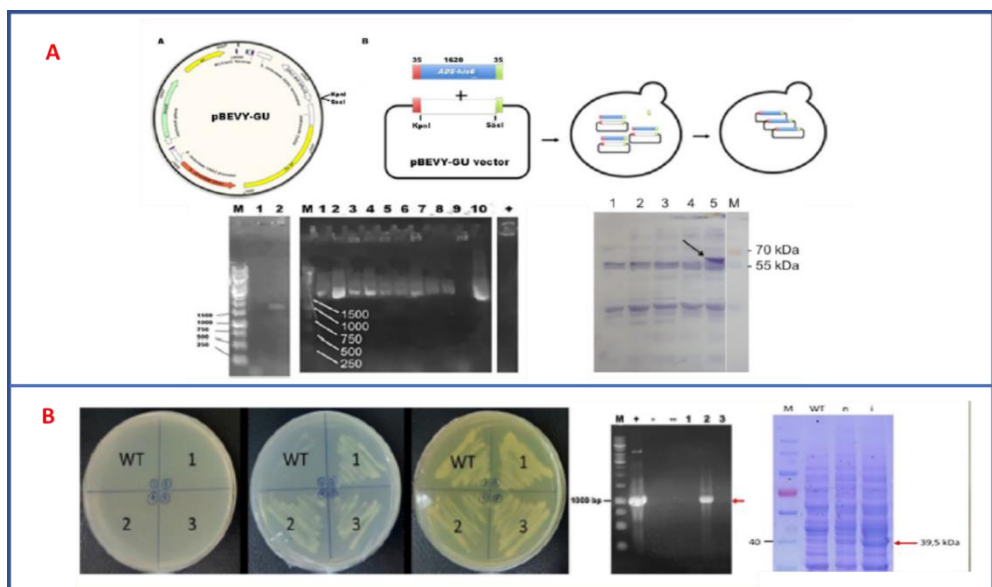
(SD) tanpa leusin untuk transforman yang mengandung plasmid pBEVY-GL\_fps dan media tanpa urasil untuk transforman yang mengandung plasmid pBEVY-GU\_ads. Konfirmasi dilakukan dengan menggunakan PCR, penentuan urutan DNA (*sequencing*) serta dengan analisis restriksi. Untuk menentukan apakah protein ads dan fps diekspresikan pada ragi rekombinan, dilakukan dengan analisis SDS PAGE. Dari hasil analisis tersebut dapat disimpulkan bahwa gen ads dan fps telah terekspresi pada ragi *S. cereviceae*. Tahapan selanjutnya ke-5 gen kunci tersebut ditambah dengan gen CPR yang berguna sebagai pasangan gen CYP71AV1 di kloning dan ditransformasikan kepada *S. cereviceae* dengan berbagai kombinasi. Empat plasmid rekombinan, yang pertama adalah pBEVY-GL\_fps yang mengandung gen sintetis fps yang telah dilakukan optimasi kodon untuk diekspresikan pada *A. annua*. Gen fps mempunyai ukuran 1032 pb. Gen disisipkan pada vektor pBEVY-GL, yakni vektor ekspresi dengan promotor dua arah yang mempunyai ukuran 6649 pb. Gen fps disisipkan pada *Multiple Cloning Site* (MCSII) dengan promotor Gal10.

Plasmid yang kedua, yakni plasmid pBEVY-GU\_ads\_cyp71av1eo yang mengandung gen sintetis ads yang telah dilakukan optimasi kodon untuk diekspresikan pada *S. cerevisiae*. Dikarenakan gen ads aslinya dari tanaman, maka dibutuhkan penyesuaian atau untuk optimasi kodon yang sesuai dengan *host* yang dituju. Gen ads yang dilengkapi dengan his6x-tag pada ujung C mempunyai ukuran 1620 pb. Selain itu gen sintetis cyp71av1 juga merupakan gen sintetis hasil optimasi kodon untuk diekspresikan pada *E. coli* dan memiliki ukuran 1434 pb. Kedua gen dikloning pada vektor pBEVY-GU, yakni vektor ekspresi dengan promotor dua arah yang mempunyai ukuran 6145 pb. Gen ads disisipkan pada *Multiple Cloning Site* (MCSI) dengan promotor Gal1 sedangkan gen cyp71av1eo pada MCSII dengan promotor Gal10. (Purnomo, 2020).

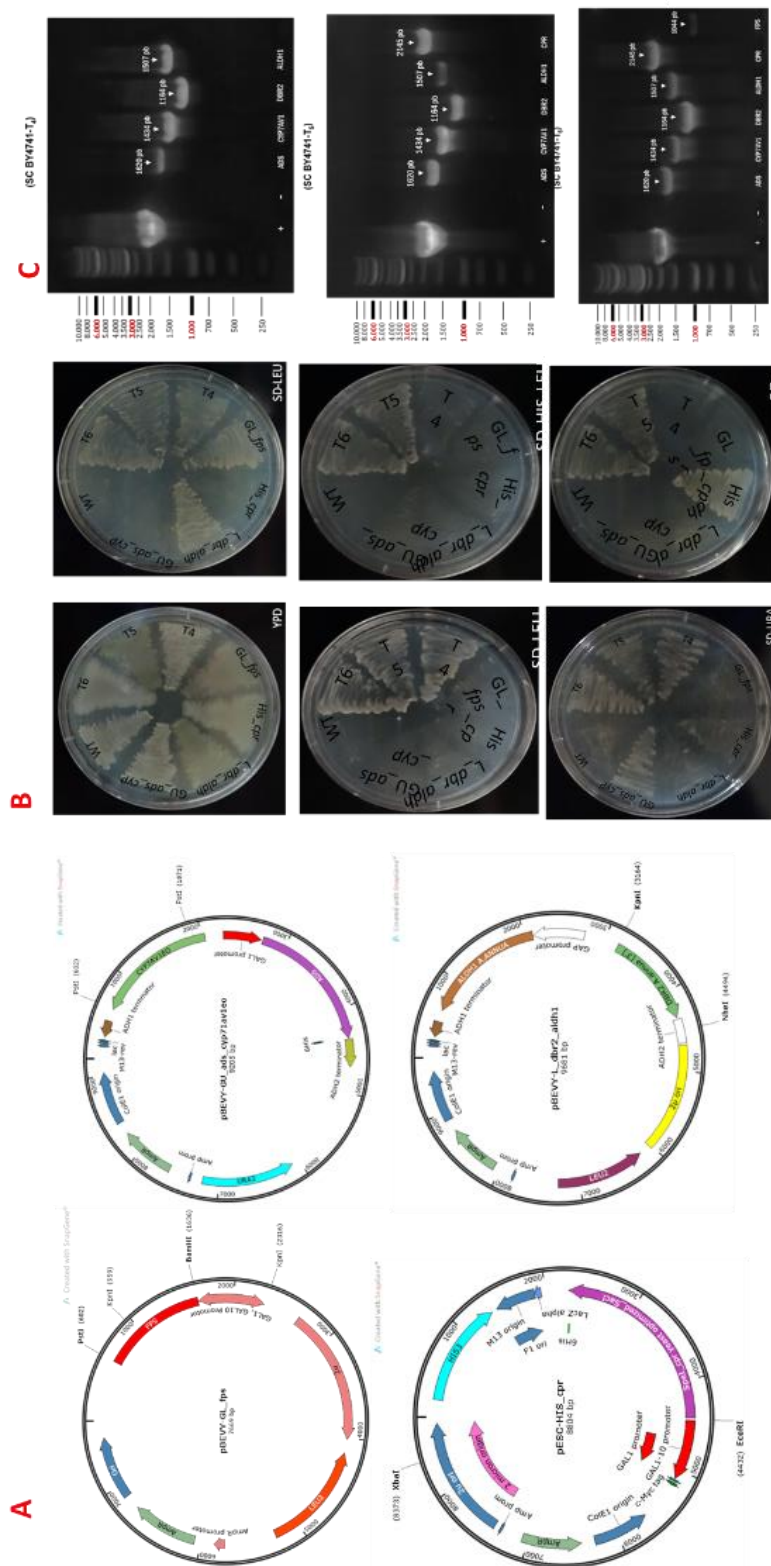
Plasmid yang ketiga, yakni pESC-HIS\_cpr yang mengandung gen sintetis cpr yang telah dilakukan optimasi kodon untuk diekspresikan pada *S. cerevisiae*. Gen cpr yang dilengkapi dengan his6x-tag pada ujung C mempunyai ukuran 2145 pb. Khusus untuk gen cpr ini menggunakan vektor yang berbeda,

yaitu pESC-HIS yang merupakan vektor ekspresi lainnya dengan promotor dua arah dan mempunyai ukuran 6706 pb. Gen cpr disisipkan pada *Multiple Cloning Site* (MCSII) dengan promotor Gal10. Variasi vektor yang digunakan ditunjukkan agar proses transformasi ke dalam *S. cereviceae* berjalan dengan baik (Purnomo, 2020)

Plasmid yang keempat, yakni pBEVY-L\_dbr2\_aldh1 yang mengandung gen sintetis dbr2 dan aldh1 yang telah dilakukan optimasi kodon untuk diekspresikan pada tanaman *A. annua*. Gen dbr2 dan aldh1 memiliki ukuran berturut-turut adalah 1164 pb dan 1507 pb. Kedua gen disisipkan pada vektor pBEVY-L, yakni vektor ekspresi dengan promotor dua arah yang mempunyai ukuran 7037 pb. Gen dbr2 disisipkan pada *Multiple Cloning Site* (MCSI) dan aldh1 pada MCSII dengan promotor Gap. (Purnomo, 2020). Ke-4 plasmid ini selanjutnya ditransformasikan ke *S. cereviceae* dan diinkubasi. Keberhasilan transformasi dicek dengan menggunakan PCR. Hasil analisis PCR menunjukkan bahwa semua gen yang ditransformasi telah terintegrasi ke dalam genomic DNA *S. cereviceae* rekombinan. (Gambar 14) (Purnomo, 2020)



**Gambar 4.11** Strategi kloning amorfadien sintase (ads) berdasarkan rekombinan homolog (A, atas), elektroforegram hasil PCR dari 10 koloni dari ragi *Saccharomyces cereviceae* rekombinan yang membawa plasmid pBEVY-GU\_ads (A, kiri bawah), elektroforegram SDS PAGE dari *S. cereviceae* wild type, rekombinan dengan dan tanpa induksi dengan protein ads (A, kanan bawah), hasil seleksi koloni *S. cereviceae* wild type (WT), dan rekombinan yang membawa plasmid pBEVY-GU\_fps (B, kiri), elektroforegram gen fps (B, tengah) dan elektroforegram SDS PAGE dari *S. cereviceae* wild type dan rekombinan dengan keberadaan enzim fps (B, kanan)



**Gambar 4.12** Peta plasmid (a) pBEVY-GL\_fps, (b) pBEVY-GU\_ads\_cyp71av1eo, (c) pESC-HIS\_cpr, dan (d) pBEVY-L\_dbr2\_aldh1 yang divisualisasi dengan perangkat lunak SnapGene (A), Hasil seleksi media koloni transforman yang mengandung plasmid rekombinan (pBEVY-GL\_fps, pBEVY-GU\_ads\_cyp71av1eo, pESC-HIS\_cpr, dan pBEVY-L\_dbr2\_aldh1) dan *S. cerevisiae* BY4741 wild type (B), Elektroforegram hasil konfirmasi koloni transforman *S. cerevisiae* BY4741 yang mengandung plasmid rekombinan; T4 = Transforman yang mengandung dua plasmid yang berisi empat gen (pBEVY-GU\_ads\_cyp71av1eo dan pBEVY-L\_dbr2\_aldh1); T5 = Transforman yang mengandung tiga plasmid yang berisi lima gen (pBEVY-GU\_ads\_cyp71av1eo, pESC-HIS\_cpr, dan pBEVY-L\_dbr2\_aldh1); T6 = Transforman yang mengandung empat plasmid yang berisi enam gen (pBEVY-GL\_fps, pBEVY-GU\_ads\_cyp71av1eo, pESC-HIS\_cpr, dan pBEVY-L\_dbr2\_aldh1). (Purnomo, 2020)

Penelitian dalam rangka menghasilkan *S. cereviceae* rekombinan yang mengandung kadar artemisinin dan atau turunannya terus dilakukan oleh peneliti di berbagai dunia. Rekayasa gen yang mengode enzim amorfadien sintase menjadi beberapa strain dalam rangka meningkat kemampuan katalitiknya, mampu meningkatkan produksi amorfadien pada *S. cereviceae* rekombinan, selanjutnya dengan rekayasa gen setelahnya mampu mengonversi amorfadien menjadi asam artemisinat dalam jumlah besar, yaitu 25 g/L. Senyawa asam artemisinat ini selanjutnya disintesis menjadi senyawa artemisinin secara kimia. Hasil ini merupakan yang paling tinggi dalam produksi senyawa turunan artemisinin menggunakan combinatorial biosintesis pada *S. cereviceae* rekombinan (Paddon dkk. 2013).

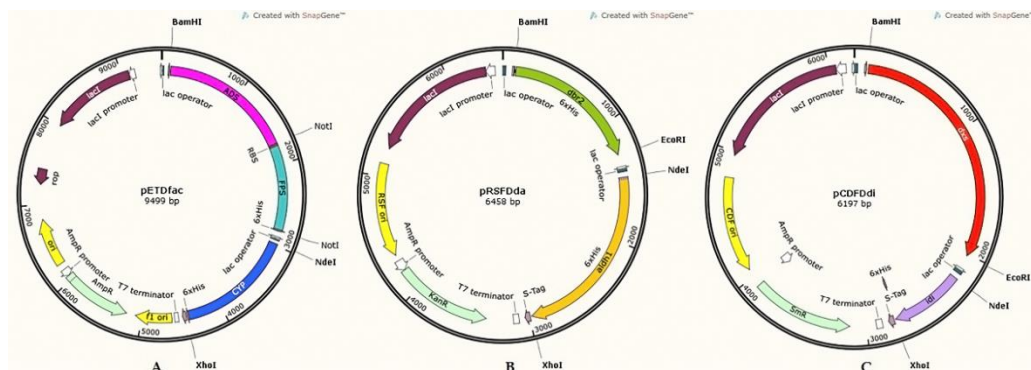
Selain *S. cereviceae*, *Eschericia coli* rekombinan juga digunakan sebagai host dalam meningkatkan produksi artemisinin. Gen-gen kunci yang pengkode ke-5 enzim utama pada biosintesis artemisinin, yaitu FPS, ADS, CYT71AV1, DBR2 dan ALDH1 serta 2 gen pengkode enzim yang bertanggung jawab pada proses pembentukan prekursor awal, yaitu 1-deoksi-D-xylulosa 5-ppsfat (DXP) sintase (*dxs*) dari *Bacillus subtilis* dan isopentenil diposfat delta isomerase (IDI) gene (*idi*) dari *E. coli* juga ditransformasi bersamaan dengan 5 gen sebelumnya, dengan tujuan untuk meningkatkan produksi IPP dan DMAPP melalui jalur metileritritol posfat (MEP) pada *E. coli*. Kedua senyawa ini merupakan prekursor pembentukan farnesil posfat (FPP) yang selanjutnya digunakan untuk menghasilkan amorfadien (Lestari, 2022).

Di dalam tanaman *A. annua* artemisinin dibentuk melalui dua jalur biosintesis, yaitu jalur mevalonat (MVA) dan metileritritol fosfat (MEP). Sel *E. coli* sendiri memiliki jalur MEP untuk memproduksi senyawa isopentenil pirofosfat (IPP) dan dimetil alil pirofosfat (DMAPP) yang merupakan prekursor paling awal untuk biosintesis artemisinin. Sehingga prekursor ini berpeluang dimiliki oleh *E. coli* yang akan dijadikan host untuk produksi senyawa target yang diinginkan. Hal ini mendorong upaya untuk memproduksi prekursor artemisinin melalui ekspresi heterolog gen pengkode enzim yang terlibat pada biosintesis artemisinin di *E. coli*. Adapun enzim yang terkait biosintesis artemisinin melalui jalur MEP di antaranya adalah deoksiselulosa fosfat sintase (DXS), isopentenil-pirofosfat delta isomerase (IDI), farnesil pirofosfat sintase (FPS), amorfadien sintase (ADS), sitokrom p450 monooksigenase (CYP), aldehyd artemisinat delta-11(13) reduktase (DBR2) dan aldehyd dehidrogenase (ALDH1) (Lestari 2021).

Untuk mengekspresikan gen-gen tersebut di sel *E. coli* dilakukan penyisipan gen ke dalam plasmid sebagai vektornya. Tiga plasmid, yaitu pETDUET-1, pRSFDUET-1, dan pCDFDUET-1 telah mengandung semua gen yang telah berhasil dikloning ke dalam vektor. Karena ukuran gen total yang akan ditransformasikan ke dalam *E. coli* cukup besar maka kloning dilakukan dengan menggunakan 3 plasmid yang berbeda. Gen pengkode enzim FPS, ADS dan CYP disisipkan pada plasmid pETDUET-1 menghasilkan plasmid rekombinan pETDfac, gen pengkode enzim DBR2 dan ALDH1 disisipkan pada plasmid pRSFDUET-1 menghasilkan plasmid rekombinan pRSFDda dan gen pengkode enzim DXS dan IDI disisipkan pada plasmid pCDFDUET-1 menghasilkan plasmid rekombinan pCDFDdi. Penyisipan gen FPS, ADS dan CYP berhasil dilakukan dengan metode *cut and paste*, sedangkan penyisipan gen DBR2, ALDH1, dxs dan idi dilakukan secara sintesis oleh perusahaan GenScript

Plasmid rekombinan dengan berbagai kombinasi gen *insert* ditransformasikan ke dalam *E. coli* BL21(DE3) menggunakan metode yang biasa dipakai untuk ekspresi gen sisipan menjadi protein aktif (enzim). Beberapa faktor yang mempengaruhi ekspresi gen sisipan telah dioptimasi seperti konsentrasi isopropil  $\beta$ -d-1-tiogalaktopiranosida (IPTG) sebagai penginduksi, waktu inkubasi, suhu inkubasi dan media kultur. Hasil ekspresi gen sisipan diperiksa dengan sodium dodesil sulfat-poliakrilamida gel elektroforesis (SDS-PAGE) dan western blot.

Berdasarkan hasil SDS-PAGE disimpulkan bahwa kondisi optimum untuk ekspresi protein adalah induksi IPTG konsentrasi 0, 5 mM dengan waktu inkubasi 24 jam pada suhu 20 °C menggunakan media Luria Bertani. Dari hasil analisis *western blot* terhadap total protein, protein bentuk badan inklusi (*inclusion bodies protein-IB*) dan protein terlarut (*soluble protein*) diperoleh bahwa mayoritas protein dihasilkan dalam bentuk IB dan hanya protein IDI dan sejumlah kecil CYP dan DBR2 yang dihasilkan dalam bentuk terlarut. Hal ini menyebabkan aktivitas protein dalam mengubah substrat menghasilkan prekursor artemisinin menjadi tidak optimum (Lestari 2021).



**Gambar 4.13** Peta plasmid. A. pETDfac: vektor pETDUET-1 yang membawa gen FPS, ADS, CYP, B. pRSFDda: vektor pRSFDuet-1 yang membawa gen DBR2 dan ALDH1, C. pCDFDdi: vektor pCDFDuet-1 yang membawa gen dxs dan idi (Ilustrasi menggunakan perangkat lunak SnapGene). (Lestari, 2021)

Analisis kandungan metabolit sekunder dari *E. coli* rekombinan yang mengandung 5 gen kunci dan 2 gen tahap awal dari biosintesis artemisin dilakukan dengan metode HPLC. Suspensi sel rekombinan disentrifus untuk menghasilkan pellet sel. Sel lalu diekstraksi dengan etil asetat, lalu pelarutnya diuapkan, untuk selanjutnya, residu dilarutkan kembali dengan metanol dan diinjeksikan ke alat HPLC. Analisis ini juga dilakukan dengan menggunakan teknik kromatografi lapis tipis (KLT). Berdasarkan data KLT dan HPLC disimpulkan bahwa *E. coli* rekombinan yang membawa gen belum menunjukkan hasil positif menghasilkan senyawa target yang diinginkan, sehingga masih diperlukan optimasi ekspresi dan menguji aktivitas enzim-enzim yang dihasilkan. Pada level genetik, semua gen yang ditransformasikan ke *E. coli* sudah terkonfirmasi masuk ke dalam *E. coli*. Demikian juga dari hasil elektroforesis SDS PAGE, protein dari berbagai plasmid menunjukkan pita protein target. Metode analisis dan preparasi sampel bisa jadi merupakan faktor yang perlu diperbaiki. Senyawa intermediet pada pembentukan artemisinin pada biosintesis artemisinin merupakan senyawa yang tidak stabil, sehingga kemungkinan pada proses preparasi dan analisis terdapat perubahan atau menguap.

## PENUTUP

Jamu sebagai sistem pengobatan tradisional Indonesia terus mengalami pengembangan dari berbagai aspek. Pengembangan ini sangat didukung oleh perkembangan ilmu pengetahuan dan teknologi, instrumentasi, dan regulasi. Sebagai negara dengan kekayaan hayati yang sangat besar, maka sangat memungkinkan Indonesia mempunyai kemandirian bahan baku dan produk obat herbal. Kebijakan pemerintah yang sangat mendorong pemanfaatan produk dalam negeri juga menjadi daya dorong untuk semakin menguatkan peran obat herbal bagi kemandirian bangsa. Berbeda dengan obat konvensional yang sebagian besar bahan baku adalah produk impor, bukan hanya senyawa aktif (*active pharmaceutical ingredient*), tetapi juga bahan pembantunya, maka senyawa aktif dan bahan pembantu untuk produk obat herbal maupun obat yang diturunkan dari bahan alam berpotensi tersedia sebagai produk dalam negeri. Namun demikian masih banyak produk-produk bahan alam masih diimpor. Ketertarikan industri farmasi besar dalam mengeksplorasi bahan alam juga sangat menentukan dalam mencapai usaha kemandirian ini. Produk obat herbal yang menggunakan ekstrak, fraksi dari tanaman obat dan campurannya telah banyak diproduksi di Indonesia. Sampai saat ini belum ada obat yang diisolasi dari bahan alam yang dikomersialkan sebagai obat konvensional yang dikembangkan di Indonesia, walaupun beberapa tanaman penghasil obat tersebut tumbuh di Indonesia seperti obat antikanker vinkristin dan vinblastine dari tanaman tapak dara (*Catharantus roseus*), obat malaria kinin, kinidin, sinkonidin dari tanaman kina (*Chincona succirubra*) dan artemisinin (*Artemisia annua*), obat antikanker taxol, paclitaxel dan turunannya dari *Taxus brevifolia* atau *Taxus baccata*

Walaupun penggunaan obat dari hasil sintesis kimia dan produk biologi seperti rekombinan protein berkembang sangat pesat akhir-akhir ini, tetapi bahan alam terutama tanaman masih merupakan sumber yang menarik untuk pengembangan obat. Melihat perkembangan sistem pengobatan tradisional di negara-negara lain seperti sistem pengobatan tradisional Cina (TCM) yang terus didukung dengan data-data ilmiah maka jamu juga berpeluang meraih posisi yang sama dengan TCM tersebut. Penelitian yang berkualitas, komprehensif dan berkesinambungan, juga melibatkan berbagai pihak merupakan faktor utama dalam menjadikan obat herbal Indonesia semakin jauh berkembang. Pada saat kasus covid-19 melanda dunia pada akhir Desember 2019 dan dalam waktu cepat menyebar ke seluruh dunia,

maka obat herbal menjadi perhatian khusus dalam menangani kasus tersebut. Sekitar 4 bulan dari awal kasus covid-19 terungkap di negara Cina, Otoritas Cina sudah mengeluarkan 28 jenis pedoman (*guidelines*), 2 di antaranya dikeluarkan oleh pemerintah Korea, untuk penggunaan obat tradisional Cina dalam penanganan kasus covid-19. Pedoman memuat beberapa formula yang masing-masingnya mengandung lebih dari 1 tanaman. Hasil penggunaan obat herbal ini menunjukkan efek yang bagus bagi pasien covid-19, di antaranya 23 formula efektif untuk gejala ringan, 31 formula untuk gejala sedang, 21 formula untuk gejala berat, 23 formula untuk pemulihan. Langkah ini merupakan Langkah yang cepat dan tepat yang tentunya didukung oleh data-data ilmiah, yang perlu ditiru bagi pengembangan obat herbal Indonesia.

Tantangan yang ada dalam upaya pengembangan obat herbal Indonesia, senantiasa bisa dihadapi dengan baik melalui penguasaan ilmu dan teknologi. Salah satu pendekatan yang banyak digunakan saat ini adalah teknik bioteknologi mulai dari kultur sel, jaringan dan organ tanaman sampai rekayasa genetika. Pemanfaatan Teknik ini banyak digunakan untuk mengatasi rendahnya kadar zat berkhasiat pada tanaman. Teknologi DNA dan protein rekombinan memberikan kontribusi besar pada pengembangan tanaman obat yang biasa digunakan dalam pembuatan produk jamu atau obat herbal. Diharapkan teknik ini dapat dikuasai oleh para peneliti Indonesia untuk memberikan manfaat yang banyak bagi pengembangan tanaman obat Indonesia baik dalam menghasilkan bibit unggul maupun dalam memproduksi metabolit sekunder dari tanaman yang bisa dikembangkan dalam rangka penemuan obat baru. Bagi akademisi dan peneliti teknik ini bisa dimanfaatkan untuk berbagai inovasi-inovasi dalam penelitian. Aplikasi teknik bioteknologi dalam pengembangan obat herbal di Indonesia adalah satu dari berbagai upaya lainnya seperti membuktikan khasiat dari obat herbal melalui penelitian ilmiah sehingga level produk obat herbalnya bisa ditingkatkan. Upaya lainnya adalah dengan mengisolasi senyawa aktif dari tanaman obat Indonesia dan menguji aktivitas farmakologi sehingga pada saatnya nanti ada obat konvensional yang diisolasi dari tanaman obat Indonesia, dilakukan oleh peneliti dan inovator Indonesia dan dilakukan di Indonesia masuk ke pasar komersial tidak hanya untuk diedarkan di Indonesia, tetapi juga ke pasar global. Upaya ini bukan merupakan pekerjaan yang mudah, namun dengan merencanakan strategi yang baik, konsisten, sinergisme yang semakin kuat antara pihak-pihak yang terkait, tidak merupakan hasil mustahil untuk bisa terwujud.

# UCAPAN TERIMA KASIH

Menjadi Guru Besar di ITB sebagai salah satu perguruan tinggi terbaik di Indonesia adalah sebuah karunia besar dan Rahmat dari Allah Swt., Untuk itu puji dan syukur saya panjatkan pada Allah Swt.. Atas perkenan Allah Swt. juga Buku Orasi Ilmiah Guru Besar ini dapat diselesaikan. Buku ini disusun dengan bantuan, arahan, dan masukan dari banyak pihak. Karena itu, pada kesempatan ini, izinkan saya mengungkapkan ucapan terima kasih secara tulus kepada mereka.

1. Pimpinan ITB, juga pimpinan dan seluruh Anggota Forum Guru Besar ITB, atas kesempatan yang diberikan kepada saya untuk menyampaikan orasi ilmiah di hadapan para hadirin sekalian pada forum yang terhormat ini.
2. Prof. Kosasih Padmawinata (alm), Prof. Iwang Soediro (alm), Prof. Soediro Soetarno (alm), Prof. Asep Gana Suganda (alm), Prof Komar Ruslan Wirasutisna selaku guru, pembimbing, yang telah membimbing, membantu, dan menjadi promotor untuk menjadi dosen di Farmasi ITB.
3. Para Profesor lain di lingkungan Farmasi, Prof. Goeswin Agus, , Prof. Slamet Ibrahim, Prof. Andreanus Soemardji, Prof. Yeyet Cahyati Soemirtapura, Prof. Elin Yulinah, Prof. Sukmadjaya Asy'ari, Prof Sundani Nurono, Prof. Tutus Gusdinar Kartawinata, Prof. Jessie Sofia Pamudji, Prof. Sukrasno, Prof. Irda Fiddriany, Prof. Marlia Singgih, Prof. Debbie Soefie Retnoningrum, (alm), Prof. Daryono Hadi Tjahjono, Prof. Rahmana Emran Kartasasmita, Prof. Heni Rachmawati, dan semua kolega di Komunitas Farmasi ITB yang telah bersama-sama memajukan pendidikan Farmasi di ITB dan di Indonesia
4. Para Dosen di lingkungan Farmasi ITB: Dr. Maria Immaculata Iwo, Dr. Lucy Dewi Nurhajati Sasongko, Dr. Kusnandar Anggadiredja. Dr. Tri Suciati, Dr. Dicky Mudhakir, Dr. Syamsul bahri, Dr, Sophi Damayanti, Dr. Tommi Aprianto, Dr. Kusnaedi, Dr. Didi Sunadi, Dr. Nia Sri Rahmania, Dr. Rini Syafriani, Dr. Ilma Nugrahani, Dr. Saleh Wikarsa, Dr. Tomi Hendrayana, Dra. Anis Sussieyani, M.Ds. Dr. Catur Riani, dan dosen-dosen lainnya
5. Prof. Irda Fiddriany, M.Si., selaku Ketua KK dan semua anggota KK Biologi Farmasi Prof. Sukraso, Siti Kusmardiyani, M.Sc., Dr. Asyari Nawawi, Dr. M. Insanu, Dr. Rika Hartati, Dr. Hegar Pramastya, Dr. Defri Rizaldy, Atina

Rizkiya Choirunnisa, M.Si., Rr Sarlita Dwiani, M.Sc., Ariranur Hanifadli, M.Si. yang senantiasa memberikan semangat dan dukungan dalam proses pengajuan jabatan Guru Besar ini.

6. Dekan dan Wakil Dekan dan para Kaprodi di lingkungan Sekolah Farmasi ITB, Prof. I Ketut Adnyana, Dr. Lia Amalia, Dr M. Insanu, Dr. Rahmat Mauluddin, Dr. Neng Fisher, Dr. Elin Julianti
7. Para tendik yang telah memberikan dukungan dan bantuan dalam proses pengajuan jabatan Guru Besar ini hingga tuntas, mengurus Bu Jani, Bu Inshe, Bu Neni, Bu Ani, Pak Ardi, Bu Siti dan Ardi. Serta tendik, laboran dan teknisi SF ITB
8. Para mahasiswa bimbingan S3, S2, dan S1 yang bekerja sama dalam melaksanakan penelitian
9. Tim markherb (EBM Scitech), Dr. Agus Chahyadi, Dr. Andi Rifqi Rosandy, Dr. Laode Muh. Ramadhan Al Muqarrabun, Dr. Adrian S. Siregar, Nurinanda P. Qomalasari, Syefira Salsabila, M.S.Farm, Sumail Sidik Ode Ishak, M.S.Farm, apt. Diah Astari Salam, M.S. Farm, Amrianto M.S.Farm, Ulla Aulia, M.Si
10. Para orang tua, Ayahanda M. Yaman (alm) dan Ibunda Ema, (alm), ayah mertua Arman Awal dan ibu mertua Fauzina, serta Uda/uni anggota E 5, Ermanto, Efriyanto, Etimurni dan Efrizal beserta keluarga, Teti, Fauzan, Firman, Riri dan keluarga,
11. Ananda tercinta, “FNAAN” **F**athiya, **N**urul, **A**hmad, **A**ini dan **N**adhira yang selalu menjadi inspirasi, semoga Ananda tumbuh jadi anak-anak yang cerdas dan shaleh, shalehah
12. Dan yang istimewa, terima kasih banyak kepada istri cantik tercinta, Yulia Helmi, atas kebersamaan, atas pendampingan, dukungan, dan cinta yang diberikan dalam berbagai kondisi. Yang selalu memberikan warna indah dalam setiap hari-hari yang dilalui. Terima kasih, Sayang.



# DAFTAR PUSTAKA

- Dias, D.A, Urban, S., Roessner U., 2012. A Historical Overview of Natural Products in Drug Discovery, *Metabolites*, 2, 303-336
- Elfahmi, Cahyani, F.M., Kristanti, T., Suhandono S. 2020 Transformation of amorphadiene synthase and antisilencing P19 genes into *Artemisia annua* L. and its effect on artemisinin production. *Advanced Pharmaceutical Bulletin*, 10(3): 464-471
- Elfahmi, Batterman, S., Koulman, A., Hackl, T., Bos, R., Kayser, O., Woerdenbag, H.J., Quax, W.J., 2006 Lignan from cell suspension cultures of *Phyllanthus niruri*, an Indonesian Medicinal Plants. *Journal of Natural Products*, 69 (1), 55-58
- Elfahmi, Hapsari, R.A., Chrysanthi, T, Synthiarini, V., Masduki, F.F., Setiawan, A. Muranaka, T. 2021 Expression of Two Key Enzymes of Artemisinin Biosynthesis *fps* and *ads* Genes in *Saccharomyces cerevisiae*. *Advanced Pharmaceutical Bulletin*, 11(1), 181-187
- Elfahmi, Woerdenbag, H.J., Kayser, O. 2014 *Jamu: Indonesian traditional medicines toward rational phytopharmacological use*. *Journal of Herbal Medicines*, 51-73, 2014
- Faramayuda, F., Mariani, T.S., Elfahmi, Sukrasno. Influence of elicitation and precursors on major secondary metabolite production in cultures of purple *Orthosiphon aristatus* Blume Miq. *Biocatalysis and Agricultural Biotechnology* 42 (2022) 102324
- Fazili1, M.A., Bashir, I, Ahmad, A, Yaqoob, U, Geelani, S.N. 2022. In vitro strategies for the enhancement of secondary metabolite production in plants: a review. *Bulletin of the National Research Centre* 46:35
- Letari, T. “Ekspresi Heterolog Gen Pengkode Beberapa Enzim Terkait Biosintesis Artemisinin di *Escherichia Coli*” Disertasi Program Doktor Farmasi
- Newmann, D.J., Cragg, G.M., 2020. Natural Products as Sources of New Drugs over the Nearly Four Decades from 01/1981 to 09/2019 *J. Nat. Prod.* 2020, 83, 770–803

- Paddon, C.J, Westfall, P.J., Pitera, D.J., et al, 2013. High-level semi-synthetic production of the potent antimalarial artemisinin, *Nature*, 496. 529
- Purnomo, I. “Ekspresi Enam Enzim Kunci Dalam Produksi Prekursor Artemisinin Semisintetis Pada *Saccharomyces Cerevisiae* By4741”. Tesis, Program Studi Magister Farmasi ITB, 2020.
- Ruslan, K., Selfitri, A.D., Bulan, S.A., Rukayadi, Y., Elfahmi, 2012. Effect of *Agrobacterium rhizogenes* and elicitation on the asiaticoside production in cell cultures of *Centella asiatica*, *Pharmacognosy Magazine*. 8(30):111-115
- Sharma, S., Kukreja S., Jaddon, V.S., 2020 Plant Tissue Culture Methods In Secondary Metabolite Production – A Mini Review. *Plant Cell Biotechnology and Molecular Biology* 21(43&44):144-153
- Tofiana, F.A., Iwo, M.I., Elfahmi, Kartasasmita, R.E., 2016. Synthesis of stigmasteryl oleate, palmitate and stearate applying ethyl chloroformate as activator. *Journal of Chemical and Pharmaceutical Research*, 2016, 8(2):371-378
- Yadnya-Putra, AGR, Chahyadi, A., Elfahmi. 2014. Production of panduratin A, cardamomin and sitosterol using Cell Cultures of Fingerroot (*Boesenbergia pandurata* (Roxb.) Schlechter)). *Bioscience, Biotechnology Research Asia*, 11(1), 43-52
- Vasilev, N., Elfahmi, Bos, R., Kayser, O., Momekov, G., Konstantinov, S., Ionkova, I, 2006. Production of Cytotoxic Arylnaphthalene Lignan from Genetically Transformed Root Cultures of *Linum leonii* *Journal of Natural Products*, 69 (7) 1014-1017

# CURRICULUM VITAE



Nama : Prof. Dr. Elfahmi, S.Si., M.Si.  
Tempat/tgl lahir : Ampang Pulai (Padang), 25 April 1969  
Kel. Keahlian : Biologi Farmasi  
Alamat Kantor : Jalan Ganesha 10 Bandung  
Nama Istri : Yulia Helmi, S.E.Ak., QGIA.  
Nama Anak : 1. Fathiya Mufidah, S.T., M.T.  
2. Nurul Rahimah  
3. Ahmad Muzakki Imanullah  
4. Yusriah Qurrata 'Aini  
5. Nadhira Ni'amillah

## I. RIWAYAT PENDIDIKAN

- Doktor (Dr.), Departement of Pharmaceutical Biology, University of Groningen, the Netherlands, 2006.
- Magister Sains (M.Si.), Departemen Farmasi, Institut Teknologi Bandung (ITB), 1997.
- Apoteker (Apt.), Jurusan Farmasi, Universitas Andalas (UNAND), 1995.
- Sarjana Sains (S.Si), Jurusan Farmasi, Universitas Andalas (UNAND), 1993.

## II. RIWAYAT KERJA DI ITB

- Staff Pengajar Sekolah Farmasi ITB, sejak 1997
- Kepala Divisi Pelatihan, Unit Pengembangan Manusia dan Organisasi (UPT-PMO), 2010 – 2011
- Ketua Prodi Pascasarjana, Sekolah Farmasi ITB, 2011 – 2015
- Ketua Pusat Penelitian Bioscience and Biotechnology Research Centre (BBRC) ITB, 2015 – 2020
- Wakil Dekan Akademik, Sekolah Farmasi ITB, 2020 – Sekarang
- Kepala Pusat Unggulan Iptek (PUI) Nutrasetikal ITB
- Wakil Ketua PIU Science and Technology Park (STP) ITB – Bandung Teknopolis

### **III. RIWAYAT KEPANGKATAN**

- CPNS, III/a, 1 Februari 1998
- PNS, Penata Muda, III/a, 1 Agustus 1999
- Penata Muda Tk.I, III/b, 1 April 2002
- Penata, III/c, 1 Oktober 2009
- Penata Tk.I, III/d, 1 Oktober 2011
- Pembina, IV/a, 1 Oktober 2013
- Pembina Tk.I, IV/b, 1 Oktober 2022

### **IV. RIWAYAT JABATAN FUNGSIONAL**

- Asisten Ahli Madya, 1 Agustus 1999
- Asisten Ahli, 2001
- Lektor, 1 Juni 2009
- Lektor Kepala, 1 Juni 2013
- Profesor/Guru Besar, 1 April 2022

### **V. KEGIATAN PENELITIAN DAN PENGABDIAN KEPADA MASYARAKAT**

#### **Penelitian**

- Phytochemical Study and Initiation of Cell and Organ Cultures, In Order to Provide The Safety *Jatropha Curcas* Plants as The Source of Biofuel. Funded by SEAMEO BIOTROP (as Principal Investigator, PI), 2007 (as Principal Investigator, PI)
- Production of active compounds in hairy root cultures of Indonesian Herbal medicines. Funded by Riset KK ITB (as Principal Investigator, PI), 2007
- Skrining dan Isolasi Senyawa Aktif Lignan dari Tumbuhan Obat Indonesia. Funded by Riset KK ITB (as member), 2007
- The use of cell cultures and genetic transformation techniques for the production of active compounds from Indonesian medicinal plants. Funded by Indonesian Toray Sciences Foundation (as a Principal Investigator), 2008
- Studi metabolit sekunder tanaman *Jatropha curcas* untuk nilai tambah disamping sebagai sumber *biofuel* . Funded by Riset KK ITB (as a member), 2009

- Produksi obat antimalaria artemisinin dan andrografolida dari tanaman dengan rekayasa metabolik dan genetic. Funded by Riset Unggulan ITB (as a Principal Investigator), 2009
- Upaya peningkatan produksi obat antimalaria artemisinin dan turunannya dari tanaman *Artemisia annua* dengan teknik *combinatorial biosynthesis*. (as a Principal Investigator), 2010
- Pembinaan Industri Kecil Obat Tradisional (IKOT) dalam rangka meningkatkan kualitas produk, SDM dan lain-lain. Tahun I (as a Principal Investigator), 2009
- Pembinaan Industri Kecil Obat Tradisional (IKOT) dalam rangka meningkatkan kualitas produk, SDM dan lain-lain. Tahun II (as a Principal Investigator), 2010
- Pembinaan masyarakat dan UMKM dalam budidaya, pengolahan bahan baku, serta inisiasi produk untuk tujuan pengembangan obat herbal Indonesia. Funded by PPM ITB (as a Principal Investigator), 2010
- Pembinaan Industri Kecil Obat Tradisional (IKOT) dalam rangka meningkatkan kualitas produk, SDM dan lain-lain. Tahun III (as a Principal Investigator), 2011
- Produksi obat antimalaria Artemisinin Dengan pendekatan Bioteknologi. Funded by Patent based research Funding, IMHERE. (as a Principal Investigator), 2011
- Kloning P19 dari Tomato Bushy Stunt Virus (TBSV) dan Aplikasinya dalam Peningkatan Kadar Artemisinin, Pusat Pengembangan Kesehatan dan Obat (PPKO ITB), 2012 (as Principal Investigator, PI)
- IbIKK Senyawa Marker (tahun 2), DP2M DIKTI, 2014-2016 (as Principal Investigator, PI)
- Produksi obat dihidroartemisinin untuk kemandirian bahan baku obat malaria (Tahun 2), Balitbangkes Kemenkes RI, 2014-2016 (as Principal Investigator, PI)
- Transformasi gen-gen kunci *fps* dan *dbr2* dalam biosintesis obat antimalaria artemisinin dari *Artemisia annua* untuk peningkatan kadar, Riset Inovasi ITB, 2015 (as Principal Investigator, PI)
- Produksi Fitosterol dari Akar Rambut *Artemisia annua* L. sebagai Bahan Baku Pangan Fungsional, Riset KK ITB, 2014
- Peningkatan Produksi Obat Antimalaria Artemisinin pada *Artemisia annua* L. melalui Rekayasa Biosintesis: Kloning dan Ekspresi Aldehyde

Dehydrogenase (Aldh1), Riset Inovasi ITB, 2014 (as Principal Investigator, PI)

- Pemanfaatan tanaman obat hasil budidaya masyarakat untuk obat herbal dalam mencapai kampung sehat, PPM ITB, 2014. (as Principal Investigator, PI)
- Pembinaan masyarakat dalam budidaya dan pengolahan bahan baku *Stevia rebaudiana* untuk tujuan pengembangan produk obat herbal dan makanan berbasis steviosida, PPM ITB, 2013. (as Principal Investigator, PI)
- Peningkatan Produksi Obat Antimalaria Artemisinin pada *Artemisia annua* L. melalui Rekayasa Biosintesis: *Kloning dan ekspresi enzim cytochrome monooxygenase (CYP71AV1)*, Riset Inovasi ITB, 2013 (as Principal Investigator, PI)
- Attempts to establish plant cell factories for production of CA/CDCA, raw material of UDCA. Transformation of cholesterol 7 $\alpha$ -hydroxylase (*cytP7A1*) and 3 $\beta$ -hydroxy- $\Delta^5$ -C<sub>27</sub>-steroid oxydoreductase (*hsd3b7*), two genes in CA? CDCA biosynthesis into a cholesterol-rich plant (Collaboration with Daewoong Pharmaceutical, Ltd. Korea 2018) (as Principal Investigator, PI)
- Development of chenodeoxycholic acid (CDCA) production from chicken bile and the stability of chicken bile (Collaboration with Daewoong Pharmaceutical, Ltd. Korea 2018) (as Principal Investigator, PI)
- BICFH 2019, Kemenristek Dikti
- Development of unagi fish for functional food (Collaboration with PT IMEDCO), 2019) (as Principal Investigator, PI)
- Produk skin care Berbasis Flavonoid, LPIK ITB, 2019 (as Principal Investigator, PI)
- Riset Unggulan 2020: Pusat Penelitian Biosains dan Bioteknologi ITB (as Principal Investigator, PI)
- World Class Profesor (WCP) dengan Osaka University, Kemenristek Dikti, 2019
- Rekayasa kultur jaringan tanaman kumis kucing (*Orthosiphon aristatus* L) untuk produksi senyawa berkhasiat sinensetin dan turunannya, Penelitian Dasar (PD), Kemenristek Dikti, 2018-2020 (as Principal Investigator, PI)
- Pengembangan produksi sinensetin berbasis data genomic dan variasi genetic populasi kumis kucing *Orthosiphon aristatus* Indonesia untuk aplikasi Kesehatan, Kemenristek Dikti, 2020 (Principal Investigator)

- Transformasi gen kunci biosintesis obat antimalaria artemisinin pada ragi *Sacharomyces cereviceae*, Penelitian Dasar Unggulan Perguruan Tinggi (PDUPT), 2017-2019 (as Principal Investigator, PI)
- Uji aktivitas antivirus dan antimikroba beberapa senyawa isolate dari tanaman obat serta kajian molekularnya, 2020, WCU ITB
- Program pengabdian masyarakat ITB, pembinaan masyarakat dalam pengembangan obat herbal, LPPM ITB 2019-2020
- WCU ITB for the host of Postdoctoral fellowship, 2018-202
- Joint development of Nutraceutical, University of Shizuoka, Japan, 2020
- Pilot scale produksi bioflavonoid dari daun singkong dan aplikasinya sebagai zat aktif dalam produksi kosmetik dan nutrasetikal, LPIK ITB, 2020
- Senyawa marker dan senyawa berkhasiat dari bahan alam (as Principal Investigator) funded by RISPRO LPDP, 2019-2023 (Principle Inversigator)
- Pengembangan produk bahan alam dan bioteknologi untuk pangan, nutrasetikal, kesehatan, dan lingkungan Riset, Unggulan ITB, 2015-2019 (Principle Investigator)
- Grant for PUI PT Nutraceutial, Kemenristek Dikti, 2020-2023 (Principle Investigator)
- Pengembangan obat herbal antidiabetes dan kajian mekanisme dari ekstrak dan fraksi daun katuk *Sauropus androgynus* serta scale up produksi senyawa aktif, Riset Unggulan ITB, 2021. (Principle Investigator)
- Isolasi dan produksi Senyawa Marker antibakteri dari tanaman air *Photos tener*, Kemenristek Dikti, 2021. (Principle Investigator)
- Asian Network Research Collaboration (SATU), Kerjasama dengan Univeristas di Malaysia.2021
- Anticancer of secondary metabolites from simbion fungi from marine sponges (Funded by Collaboration Research Indonesia (RKI)

### **Pengabdian kepada Masyarakat**

- Pembinaan IKOT 2009-2011 dengan program IpBE (Kemenristek Dikti)
- Iptek bagi Inovasi dan Kewirausahaan kampus (IbIKK)
- Tenaga ahli BPOM RI
- Tenaga ahli Kemenkes Republik Indonesia

## VI. PUBLIKASI

### Buku

- **Elfahmi**, Chahyadi, A., Rosandy, A. R., Qomaladewi, N. P., Al Muqarrabun, L. M. R. Herbal Medicines for Management of COVID-19 Pandemic. Preventive Medicine of Covid-19: Traditional Local Knowledge in Indonesia and Malaysia. Terengganu: Penerbit UMT.
- III Farmakope Herbal Indonesia, Kemenkes RI, Semua edisi
- Serial The Power of Obat Asli Indonesia: Pegagan (*Centella asiatica* (L.) Urban 2016, ISBN. BPOM RI . 978-602-7899-40-7
- Serial The Power of Obat Asli Indonesia: Kelor (*Moringa oleifera* Lam. ISBN. BPOM RI, 978-602-7899-40-7
- Serial The Power of Obat Asli Indonesia: Jahe (*Zingiber officinale* Roscoe. 2016 BPOM RI, ISBN 978-602-7899-38-4
- Serial The Power of Obat Asli Indonesia: Binahong (*Anredera cordifolia* (Ten.). Stenis), 2016, . BPOM RI. ISBN 978-602-7899-37-7
- Serial The Power of Obat Asli Indonesia: Bawang putih (*Allium sativum* L, 2016. BPOM RI. ISBN. 978-602-7899-36-0

### Jurnal Internasional

- Putra, N., Garmana, A.N., Qomaladewi, N.P., Amrianto, Al Muqarrabun LM.R., Rosandy A.R., Chahyadi A, Insanu, M., **Elfahmi**, Bioactivity-guided isolation of a bioactive compound with  $\alpha$ -glucosidase inhibitory activity from the leaves extract of *Sauropus androgynus*. Sustainable Chemistry and Pharmacy, 2023, 31, 100907
- Dwita, L.P., Iwo, M.I., Mauludin, R., **Elfahmi**, Neuroprotective potential of lignan-rich fraction of *Piper cubeba* L. by improving antioxidant capacity in the rat's brain, Brazilian journal of biology = Revista brasleira de biologia, 2023, 82, pp. e266573
- Faramayuda, F., Syam, A.K., Mariani, T.S., **Elfahmi**, Sukrasno, Effect of media variation on the induction and phytochemical profile of callus in two varieties of Cat's Whiskers (*Orthosiphon aristatus* Blume Miq), HAYATI Journal of Biosciences, 2023, 30(1), pp. 159–170
- Faramayuda, F., Riyanti, S., Suryani, ...Mariani, T., Sukrasno, Standardization of *Orthosiphon Aristatus*, Blume MIQ, International Journal of Applied Pharmaceutics, 2022, 14(Special issue 5), pp. 72–79
- Sahidin I., Wahyuni, Rahim, A.R., Arba M., Yodha, A.W.M., Rahmatika N.S, Sabandar C.W., Manggau, M.A., Khalid, R.M., Al Muqarrabun,

L.M.R., Rosandy, A.R., Chahyadi, A., Hartati R., **Elfahmi**, Radical scavenging and antimicrobial activities of diarylheptanoids and steroids from *Etlingera calophrys* rhizome. *Sustainable Chemistry and Pharmacy*, 2022, 29, 100767

- Faramayuda, F., Mariani, T.S., **Elfahmi**, Sukrasno, Influence of elicitation and precursors on major secondary metabolite production in cultures of purple *Orthosiphon aristatus* Blume Miq. *Biocatalysis and Agricultural Biotechnology*, 2022, 42, 102324
- Rissyelly, Aziz, S., Sangande, F., **Elfahmi**, Sukrasno, The Inhibition of 15-Lipoxygenase by *Blechnum orientale* Leaves and its Glycoside-flavonoid Isolates: In Vitro and In Silico Studies, *HAYATI Journal of Biosciences*, 2022, 29(3), pp. 353–359
- Prima, S.R., **Elfahmi**, Julianti, E., Fidrianny, I., Evaluation of Antibacterial and Antioxidant Activity of Endophytic Fungi Isolated from *Capsicum Annuum* L. and *Allium Cepa* L., *Pharmacognosy Journal*, 2022, 14(2), pp. 329–334
- Nugroho, G.A., Wediasari, F., Fadhilah, Z., ...Setiawan, H., **Elfahmi**, Potency of Antidiabetic Effects of the Combination of *Syzygium cumini* and *Andrographis paniculata* in Rats with High-Fat Diet- and Streptozotocin-Induced Diabetes, *Pharmacognosy Journal*, 2022, 14(2), pp. 406–412
- Faramayuda, F., Mariani, T.S., **Elfahmi**, Sukrasno, Sinensetin Contents of Purple and White Purple Variety of *Orthosiphon aristatus* (Blume) Miq. *Jordan Journal of Biological Sciences*, 2022, 15(1), pp. 127–132
- Windyaswari, A.S., **Elfahmi**, Hartati, R., ...Syam, A.K., Putri, A.S. Antioxidant Activity from the Endemic Aquatic *Pothos Tener* Wall Lives in Bantimurung Waterfalls. *IOP Conference Series: Earth and Environmental Science*, 2022, 1104(1), 012001
- Faramayuda, F., Mariani, T.S., **Elfahmi**, Sukrasno, Plant tissue culture of cat whiskers (*Orthosiphon aristatus* Blume Miq): A review of secondary metabolite production and micropropagation, *Pharmacy Education*, 2022, 22(2), pp. 92–97
- Sulistiarini, R., Soemardji, A.A., **Elfahmi**, ...Prabandari, E.E., Waluyo, D. Antiplasmodial Activity and Malate Quinone Oxidoreductase Inhibitor of Steroid Isolated From *Fibraurea tinctoria*, *Rasayan Journal of Chemistry*, 2022, 15(1), pp. 377–386

- Lestari, T., Riani, C., **Elfahmi**, E., Suganda, A.G., Heterologous expression of enzymes involved in artemisinin biosynthesis via methylerythritol phosphate pathway from *Artemisia annua* in *Escherichia coli*. *Journal of Research in Pharmacy*, 2022, 26(6), pp. 1656–1664
- Masaenah, E., Elya, B., Setiawan, H., Fadhillah, Z. Wediasari, F., Nugroho, W.H., **Elfahmi**, , Mozef, T., Antidiabetic activity and acute toxicity of combined extract of *Andrographis paniculata*, *Syzygium cumini*, and *Caesalpinia sappan*, *Heliyon*, 2021, 7(12), e08561
- Yanza, Y.R., Fitri, A., Suwignyo, B., **Elfahmi**, Hidayatik, N., Kumalasari, N.R., Irawan, A., Jayanegara, A., The utilisation of tannin extract as a dietary additive in ruminant nutrition: A meta-analysis, *Animals*, 2021, 11(11), 3317
- Purnamasari, N.A.D., Dzakwan, M., Pramukantoro, G.E., Mauludin, R., **Elfahmi**, Myricetin nano-phytosomes peel-off gel mask formulation as antioxidant. *International Journal of Applied Pharmaceutics*, 2021, 13(4), pp. 278–281
- Faramayuda, F., Julian, S., Windyaswari, A.S., **Elfahmi**, , Sukrasno, , A comparative pharmacognostic study of the two orthosiphon aristatus (Blume) miq. Varieties. *Journal of Experimental Biology and Agricultural Sciences*. 2021, 9(Special Issue 2), pp. S228–S233
- Faramayuda, F., Mariani, T.S., **Elfahmi**, , Sukrasno, Chemical Compound Identification of Two Varieties Cat of Whiskers (*Orthosiphon aristatus* Blume Miq) from In Vitro Culture. *Sarhad Journal of Agriculture*, 2021, 37(4), pp. 1355–1363
- Faramayuda, F., Mariani, T.S., **Elfahmi**, E., Sukrasno, S., Potential of orthosiphon aristatus blume miq as antiviral: A review. *Tropical Journal of Natural Product Research*, 2021, 5(3), pp. 410–419
- Raunsai, M.M., **Elfahmi**, Chahyadi, A., Suhandono, S., Kristianti, T., Al Muqarrabun, L.M.R. Ursodeoxycholic acid: a systematic review on the chemical and biochemical properties, biosynthesis, sources and pharmacological activities, *CRBB*, 3, (1) 178-185
- Purnamasari, N.A.D., Dzakwan, M., Pramukantoro, G.E., Mauludin, R., **Elfahmi**, Myricetin nano-phytosomes peel-off gel mask formulation as antioxidant. *International Journal of Applied Pharmaceutics*, 2021, 13(4), 278–281
- Faramayuda, F., Mariani, T.S., **Elfahmi**, , Sukrasno, Identification of Secondary Metabolites from Callus *Orthosiphon aristatus* (Blume) Miq by

Thin Layer Chromatography. Sarhad Journal of Agriculture, 2021, 37(3), 1081–1088

- Faramayuda, F., Mariani, T.S., **Elfahmi**, , Sukrasno, Micropropagation and secondary metabolites content of white-purple varieties of orthosiphon aristatus blume miq. Pakistan Journal of Biological Sciences, 2021, 24(8), 858–867
- Faramayuda, F., Mariani, T.S., **Elfahmi**, , Sukrasno, Phytochemical analysis of callus two varieties orthosiphon aristatus (Blume) miq on murashige and skoog media: A strategic step of secondary metabolite production. International Journal of Applied Pharmaceuticsthis link is disabled, 2021, 13(special issue 2), 71–77
- **Elfahmi**, Hapsari, R.A., Chrysanthi, T., Synthiarini, V., Masduki, F.F., Setiawan, A., Muranaka, T., Expression of two key enzymes of artemisinin biosynthesis fps and ads genes in *Saccharomyces cerevisiae*. Advanced Pharmaceutical Bulletin, 2021, 11(1), 181-187
- Pramastya H., Song Y, **Elfahmi**, Sukrasno, Quax WJ, Positioning *Bacillus subtilis* as terpenoid cell factory. Journal of Applied Microbiology, 2021, 130(6), pp. 1839–1856, <https://doi.org/10.1111/jam.14904>
- Chahyadi A., **Elfahmi**. The influence of extraction methods on rutin yield of cassava leaves (*Manihot esculenta* Crants). Saudi Pharmaceutical Journal, 2020, 28 (11) 1466-1473
- Faramayuda F, Mariani TS, **Elfahmi**, Sukrasno. Short communication: Callus induction in purple and white-purple varieties of Arthosiphon aristatus (Blume) Miq. Biodiversitas, 2020, 21 (10) 4967-4972
- Purnamasari NAD, Dzakwan M, Pramukantoro GE, Mauludin R, **Elfahmi**. Evaluation of myricetin nanophytosome with thin-sonication layer hydration method using ethanol and acetone solvents. International Journal of Applied Pharmaceutics, 2020, 12 (5) 153-157
- Aziz S., **Elfahmi**, Soemardji AA., Sukrasno. Molecular docking, synthesis and biological evaluation of ergosteryl-ferulate as a HMG-CoA reductase inhibitor. Pakistan Journal of Pharmaceutical Science, 2020, 33 (3), 997-1003
- **Elfahmi**, Adnyana, I.K., Fitria, Taufikurahman. Antidiabetes activity of herbal product containing *Phyllanthus niruri* and *Zingiber americans*. Sains Malaysiana, 49 (9), 2159-2168
- **Elfahmi**, Chahyadi, A. The diversity of ursodeoxycholic acid precursors from bile waste of commercially available fishes, poultry and livestock in

Indonesia. Brazilian Journal of Pharmaceutical Science, 2020, Vol 56. e18094

- **Elfahmi**, Cahyani, F.M., Kristanti, T. Suhandono, S. Transformation of amorphaadiene synthase and antisilencing P19 genes into *Artemisia annua* L. and its effect on artemisinin production. Advanced Pharmaceutical Bulletin, 2020;10(3): 464-471
- **Elfahmi**, Santoso, W., Anggadiredja, K., Uji aktivitas antidiabetes produk obat herbal yang mengandung ekstrak brotowali (*Tinospora crispa* (L.) Miers ex Hoff.f & Thoms.). J Sains Farm Klin 2019. 6(3), 213-219
- Insanu M., Aziz S., Fidrianny I., Hartati R., **Elfahmi**, Sukrasno, Wirasutisna K.R., Natural anthraquinone from the bark of *Cinchona officinalis* L., Rasayan Journal of Chemistry. 2019, 12, 2, 519 – 522.....Q2
- Aziz S., **Elfahmi**, Soemardji A.A., Sukrasno, 2019, Anti-hypercholesterolemic agent from indonesian rice bran. Int. J. Res. Pharm. Sci., 10(4), 2733-2738
- Kusriani, R.H., Rosandhy, S.M., **Elfahmi**: "Luteolin, a flavonoid from *Syzygium myrtifolium* Walp". Current Research on Biosciences and Biotechnology Vol.1 (1), 31-33
- Huda, C., Indrayati, A., **Elfahmi**: "Deteksi molekuler ekson 3 gen beta globin pada pasien beta talasemia mayor di RSUD Dr. Soeroto Ngawi menggunakan Metode Polymerase Chain Reaction-Single Strand Conformation Polimorfism, Molecular Detection of Exon 3 of Beta Globin Gene from Thalassemia Beta Major Patients in RSUD DR. Soeroto Ngawi using Polymerase Chain Reaction-Single Strand Conformation Polimorfism Methods". Jurnal Farmasi Indonesia, Maret 2019, Vol.16 No.1
- Dadang Juanda, Widhya Aligita, **Elfahmi**, Rika Hartati, Sabilla Musaad, Antioxidant and Alpha Glucosidase Inhibition Activity of Kupa (*Syzygium Polychepalum* Miq.) Cortex. International Journal of Pharmaceutical and Phytopharmacological Research. 2018, 8 (3), 33-38
- Herdwiani W., Soemardji AA, **Elfahmi**, Tan MI, Nabila K, Anita K: "Aktivitas Sitotoksik Ekstrak Etanol Kulit Buah Pinang (*Areca catechu*) dan Daun Kayu Manis (*Cinnamomum burmanni*)". Jurnal Farmasi Indonesia, Maret 2018, Vol.15 No.1, hal. 71-78
- Totik Sri Mariani, **Elfahmi**, Yesi Gusnelti, Hiroshi Miyake: "Tissue Culture of Cat Whiskers (*Orthosiphon stamineus*)". JOJ Horticulture & Arboriculture, Vol.1 (1), February 2018

- Wicaksono, I.A., Lestari, T<sup>b</sup>, Ulfa, E.U., Riani, C., **Elfahmi**, E. Subcloning of genes encoding cytochrome P450 monooxygenase into expression vector in *Escherichia coli*. *Asian Journal of Pharmaceutical and Clinical Research*, 2017, 10 (Special issue), 69-71.....Q3
- **Elfahmi**, Syaikhul Aziz, Iman Sulaiman, Isolation of flavonoid compound from ethyl acetate extract of fingerroot (*Boesenbergia Pandurata* (Roxb.) Schlechter) rhizome. *Research Journal of Pharmaceutical, Biological and Chemical Sciences*, 2017.8 (4), 1192-1198
- Febriani, Y. Fidrianny, I., **Elfahmi**, Isolation of two methoxy flavonoid compounds from kumis kucing (*Orthosiphon stamineus*, Benth.) a popular plant in Jamu, *Research Journal of Pharmaceutical, Biological and Chemical Sciences*, 2017. 8 (3), 1640-1646
- Agus Supriadi, Ana Indrayati, **Elfahmi**: "Deteksi Molekuler Ekson 1 Gen Beta Globin Pada Pasien Talasemia Beta Mayor di RSUD Dr. Soeroto Ngawi dengan Metode Polymerase Chain Reaction (PCR), Molecular Detection of Exon 1 of The Beta Globin Gene in Beta Thalassemia Major Patients in RSUD Dr. Soeroto Ngawi with Polymerase Chain Reaction (PCR) Method". *Jurnal Farmasi Indonesia*, Vol.14 No.2, November 2017, hal. 191-200
- **Elfahmi**, Lubis, A.D.M., Kristanti, T., Cahyani, F.M., Suhandono, S. Transient Transformation of Artemisinic Aldehyde  $\Delta$  11 (13) Double Bond Reductase (*dbpA*) Gene Into *Artemisia annua* L. *Indonesian Journal of Biotechnology*, 2016, Vol. 21, No. 2, pp. 76–85
- Tofiana, F.A., Immaculata, I.M., Kartasasmita, R.E., **Elfahmi**, Stigmasterol content of *Artemisia annua* and phytosterol profile. *Asian Journal of Pharmaceutical and Clinical Research*. 2016, 8(2): 371-378
- Herdwiani W, Soemardji A, **Elfahmi**, Tan MI, Gas Chromatograph-Mass Spectrometer Analysis And Acute Oral Toxicity Of *Cinnamomum Burmannii*, *Ness Ex Bl. Essential Oil Asian J Pharm Clin Res*, Vol 9, Issue 3, 2016, 240-245
- Herdwiani, W. Soemardjie, A.A., **Elfahmi**, Tan, M. A review of Cinnamon as a potent anticancer drug. *Asian J Pharm Clin Res*, Vol 9, Issue 3, 2016, 8-13
- Tofiana, F.A., Immaculata, I.M., **Elfahmi**, Kartasasmita, R.E., Synthesis of stigmasteryl oleate, palmitate and stearate applying ethyl chloroformate as an activator. *Asian J Pharm Clin Res*, Vol 9, Suppl. 2, 2016, 239-241

- **Elfahmi**, Fani Mutia Cahyani, Andre Ditya Maulana Lubis, Tati Kristanti, Sony Suhandono: "Transient Transformation of Artemisinic Aldehyde  $\Delta$  11(13) Double Bond Reductase (dbr2) Gene into *Artemisia annua* L" Indonesian Journal of Biotechnology, December 2016 Vol. 21.No.2 pp 76-85
- Fahrauk Faramayuda, **Elfahmi**, Riska Sigit Ramelan: "Optimasi Induksi Kalus Tanaman Cabe Jawa (*Piper Retrofractum* Vahl) Dengan Berbagai Variasi Zat Pengatur Tumbuh". Kartika Jurnal Ilmiah Farmasi., Des 2016, Vol. 4, No. 2, pp. 21-25
- Rostinawati, T., Riani, C., **Elfahmi**, E., Sumirtapura, Y.C., Retnoningrum, D.S. Y93F substitution of cyclodextrin glucanotransferase from *Bacillus* sp. A2-5a and its enzyme characterization, Biotechnology, 2015, 14, 4, 181-187
- **Elfahmi**, Editorial: Current Issues on Future Researches and Applications of Natural Product Medicines, Procedia Chemistry, 2014, 13, 1-12
- Agus Chahyadi, Rika Hartati, Komar Ruslan Wirasutisna, **Elfahmi**, Boesenbergia Pandurata Roxb., An Indonesian Medicinal Plant: Phytochemistry, Biological Activity, Plant Biotechnology, Procedia Chemistry, 2014, 13, 13-37
- **Elfahmi**, Luthfia Nurhalim, Tati Kristanti, Agus Chahyadi, Sony Suhandono, Effect of Terbinafin and DMSO on The Gene Expression Level of Squalene Synthase (Sqs) and Amorpho-4, 11-Diene Synthase (Ads) in *Artemisia annua* Procedia Chemistry, 2014, 13, 85-91
- Anak Agung Gede Rai Yadnya-Putra, Agus Chahyadi, **Elfahmi**, Production of panduratin A, cardamomin and sitosterol using Cell Cultures of Fingerroot (*Boesenbergia pandurata* (Roxb.) Schlechter)). Bioscience, Biotechnology Research Asia, 2014, 11(1), 43-52
- **Elfahmi**, Herman J. Woerdenbag, Oliver Kayser, Jamu: Indonesian traditional medicines toward rational phytopharmacological use. Journal of Herbal Medicines, 4, 51-73, 2014
- **Elfahmi**, Agus Chayadi, Sony Suhandono, Optimization of Genetic Transformation of *Artemisia annua* L. Using *Agrobacterium* for Artemisinin Production. Pharmacognosy Magazine, 10 (7), 2014. S176-S180
- W Herdwiani, F. Leviana, Z. Imama, Sari, Andreanus A Soemardji, **Elfahmi**, MI Tan: "Cytotoxicity Effect of Cinnamon Oil on WiDr & Vero Culture Cell and Sub Cronis Toxicity Effect of Cinnamon Oil on Alt/Ast Levels Male RAT, Efek Sitotoksitas Minyak Kayu Manis Terhadap Kultur

Sel WiDr & Vero Serta Efek Toksisitas Subkronis Minyak Kayu Manis pada Kadar ALT/ ASL Tikus Putih Jantan" Jurnal Tumbuhan Obat Indonesia Vol.7, No.1, 2014,

- **Elfahmi**, Syaikhul Aziz dan Akbar Dana: "Elisitasi kultur sel temulawak (*Curcuma xanthorrhiza* Roxb) untuk Produksi Senyawa Aktif Xantorizol". *Acta Pharmaceutica Indonesia*, Vol XXXIX, No 1 & 2 (2014), pp. 15-17
- Sukandar, E.Y., Nurdewi, **Elfahmi**, Antihypercholesterolemic effect of combination of *Guazuma ulmifolia* Lamk. leaves and *Curcuma xanthorrhiza* Roxb. rhizomes extract in wistar rats. *International Journal of Pharmacology*, 2012, 8 (4), pp. 277-282, 2012
- Komar Ruslan, Retno Wahyuningrum, Marlia Singgih, Yaya Rukayadi, **Elfahmi**. Antimicrobial and cytotoxic activities of *Jatropha curcas* Linn, seedcake from biofuel production. *Journal of Pure and Applied Microbiology*. 2012, 6, (2), 645-651
- Sukrasno, Kartika, Fidrianny, I., **Elfahmi**, Anam, K., Influence of storage on the volatile oil content of *Curcuma* rhizome, *Research Journal of Medicinal Plant*, 2012, 6 (3), pp. 274-280
- **Elfahmi**, Komar Ruslan Wirasutisna, Sieb Batterman, Albert Koulman, Oliver Kayser, Herman J. Woerdenbag, Wim J. Quax. "Reduced Coniferin and Enhanced 6-Methoxypodophyllotoxin Production in *Linum flavum* Cell Cultures". *Pharmacognosy Journal*, 2010, 2, (17) 74-80
- Komar Ruslan Wirasutisna, Artri, **Elfahmi**, "Reducing of phorbol ester content in callus cultures of physic nut (*Jatropha Curcas* L.) using manganese chloride and n-ethylmaleimid". *Pharmacognosy Journal*, 2011, 3 (20), 42-46.
- Komar Ruslan, Anggrahaeni Dewi Selfitri, Shella Agusta Bulan, Yaya Rukayadi and **Elfahmi**, Effect of *Agrobacterium rhizogenes* and elicitation on the asiaticoside production in cell cultures of *Centella asiatica*, *Pharmacognosy Magazine*. 2012 Apr;8(30):111-5. doi: 10.4103/0973-1296.96552
- **Elfahmi**, Artri, Komar Ruslan, Phytochemical study of *Jatropha curcas* cell cultuer, *BIOTROPIA*, 2011, 18 (1) 42-49
- **Elfahmi**, Sieb Batterman, Albert Koulman, Thomas Hackl, Rein Bos, Oliver Kayser, Herman J. Woerdenbag, Wim J. Quax, Lignan from cell suspension cultures of *Phyllanthus niruri*, an Indonesian Medicinal Plants. *Journal of Natural Products*, 2006, 69 (1), 55-58

- Nikolay Vasilev, **Elfahmi**, Rein Bos, Oliver Kayser, Georgi Momekov, Spiro Konstantinov, Iliana Ionkova, Production of Cytotoxic Arylnaphthalene Lignan from Genetically Transformed Root Cultures of *Linum leonii* Journal of Natural Products, 2006, 69 (7) 1014-1017
- **Elfahmi**, Rein Bos, Komar Ruslan, Herman J. Woerdenbag, Oliver Kayser, and Wim J. Quax. Essential oil constituents of *Piper cubeba* from Indonesia, Journal of Essential Oil Research, 2007, 19, 14-17
- **Elfahmi**, Ruslan, K., Batterman, S., Bos, R., Kayser, O., Woerdenbag, H.J., Quax, W.J. Lignan profile of *Piper cubeba*, an Indonesian medicinal plant. Biochemical Ecology and Systematics, **2007**, 397-402.
- **Elfahmi**, Koulman, A., Julsing, M.K., Er is meer onder de zon; traditionele therapie van tropische ziekten. In *Foliolum*, Jaargang XV Editie III, Februari 2002, pp. 31-35.

### Seminar Internasional

- **Elfahmi**, Ethical consideration in the development of medicinal plants, Bioethic course, University of Turku, Finland, 2002
- **Elfahmi**, S. Batterman, Koulman, A. Hoge, L.H. Bos, R., Woerdenbag, H. Quax, W., Effect of the Na<sub>2</sub>EDTA on the coniferin an 6-methoxypodophyllotoxin production in *Linum flavum* L. cell suspension cultures, Proceeding International Meeting, Phytochemistry and Biology of Lignans, Duesseldorf, Germany, April 6-9, 2003
- **Elfahmi**, S. Batterman, Koulman, A. Hoge, L.H. Bos, R., Woerdenbag, H. Quax, W., Inhibition of coniferin an 6-methoxypodophyllotoxin production in *Linum flavum* L. cell suspension cultures by coniferyl alcohol glucosyltransferase inhibitor, Proceeding Annual meeting of The American Society of Pharmacognosy, North Caroline, USA, July 12-16, 2003.
- **Elfahmi**, S. Batterman, Koulman, A. Bos, R., Woerdenbag, H. Quax, W., New lignan from cell suspension culture of *Phyllanthus niruri*, Proceeding Future trends in Phytochemistry, A young scientists symposium, Gargnano, Italy, May 5-8, 2004
- **Elfahmi**, Batterman, S., Koulman, A., Bos, R., Kayser, O., Woerdenbag, H.J., Quax, W.J. New lignan from cell suspension cultures of *Phyllanthus niruri*. (the same poster with 6). Figon Dutch Medicine Days 2004, The Future of the past, Oktober 2004, Lunteren, The Netherlands

- **Elfahmi**, Batterman, S., Bos, R, Kayser, O., Woerdenbag, H.J., Quax, W.J. Biosynthesis of cytotoxic lignans in cell suspension cultures of *Linum flavum*: key role of glucosyltransferase. In an International Congress: Chemistry, pharmacology and biosynthesis of alkaloids, 25 – 29 April 2006, Belek, Antalya, Turkey
- **Elfahmi**, Biosynthesis of cytotoxic lignans: a biotechnological approach 12th Asian Symposium on Medicinal plants, Spices and other natural products (ASOMPS XII), Andalas University, Padang, Indonesia, November, 13-18<sup>th</sup>
- **Elfahmi**<sup>1</sup>, Nickolay vasilev<sup>2</sup>, Rein Bos<sup>3</sup>, Oliver Kayser<sup>3</sup>, Georgi Momekov<sup>4</sup>, Spiro Konstantinov<sup>4</sup>, and Iliana Ionkova<sup>2</sup> Genetic transformation of *L. leonii* hairy root cultures for the production of a cytotoxic lignan, justicidin B. IOCD International Seminar, Surabaya, June, 2007
- **Elfahmi**<sup>1</sup>, Komar Ruslan W<sup>1</sup>, Debbie S. Retnoningrum Meilina Marsinta M<sup>1</sup>, Production of active compound from medicinal plant using cell and hairy root cultures. International Seminar on Pharmaceutics, Grand Aquilla, Bandung, Oktober 31th-November 1, 2008, Bandung
- **Elfahmi**, Selfitri AD, 2008. Elicitation and genetic transformation effects to asiaticoside production in callus of *Centella asiatica*. ICMNS, Bandung, Indonesia 28-30 October 2008-12-08
- Komar Ruslan, **Elfahmi**, As'ari Nawawi, Popy Indrayani, SCREENING AND ISOLATION OF ACTIVE LIGNAN FROM INDONESIAN MEDICINAL PLANTS, International Seminar on Pharmaceutics, Grand Aquilla, Bandung, Oktober 31th-November 1, 2008, Bandung
- **Elfahmi** et al. *Development of Indonesian medicinal plants: the use of biotechnological approach*. 4th Asian association of schools of pharmacy- 9<sup>th</sup> Malaysian pharmaceutical society, pharmacy scientific conference 2009, 10th – 13th June 2009, Vistana Hotel, Pulau Pinang, Malaysia.
- **Elfahmi** et al. Enhancement of secondary metabolite production of medicinal plants: the use of biotechnological approaches. Bandung International Conference on Medicinal Chemistry Frontiers in Medicinal Chemistry: Emerging Targets, Novel Candidates and Innovative Strategies. (ITB Campus, 6-8 August 2009)
- **Elfahmi**, Artri and Ruslan KR. Engineering of secondary metabolite production of medicinal plants using biotechnological approaches. Simposium Nasional Kimia Bahan Alam XVII (*SimNasKBA-2009*) di

Semarang, Jawa Tengah, Indonesia, yang akan berlangsung pada tanggal 27-28 Oktober 2009

- **Elfahmi**, Enhancement of secondary metabolite production of medicinal plants: the use of biotechnological approaches, ICMC Bandung 2009
- **Elfahmi**, Artri, Komar Ruslan, Engineering of secondary metabolite production of medicinal plants using biotechnological approaches. Simposium Nasional Kimia Bahan Alam XVII (*SimNasKBA-2009*) *Pemberdayaan Keanekaragaman Hayati Indonesia untuk Bioindustri* Semarang, 27-28 Oktober 2009
- **Elfahmi**, Marshinta M., Usviany, V., Lestari T. Cahyadi, A, Production of antimalarial artemisinin using cell culture of *Artemisia annua*, an effort to enhance the yield, ICMC Bandung, 2009
- **Elfahmi**, Peningkatan kadar metabolit sekunder dari tanaman dengan pendekatan bioteknologi. Kongres IAI, 2010. Makasar
- **Elfahmi**, Alergi dan Obat Herbal, Kuliah Umum, Unibersitas Garut, 2010
- **Elfahmi**, Dari Alam, dengan Pengetahuan untuk Kesehatan. Seminar Nasional dan Musyawarah Wilayah, ISMAFARSI Wilayah Bandung Raya, STIKes BTH Tasikmalaya, 26 Juni 2010
- **Elfahmi**, Pembuatan obat herbal yang baik, Universitas Pakuan Bogor, 2 Oktober 2010
- **Elfahmi**, Peningkatan kadar metabolit sekunder dari tanaman dengan pendekatan bioteknologi. Kongres IAI, 2010. Makasar
- **Elfahmi**, Alergi dan Obat Herbal, Kuliah Umum, Unibersitas Garut, 2010
- **Elfahmi**, Dari Alam, dengan Pengetahuan untuk Kesehatan. Seminar Nasional dan Musyawarah Wilayah, ISMAFARSI Wilayah Bandung Raya, STIKes BTH Tasikmalaya, 26 Juni 2010
- **Elfahmi**, Pembuatan obat herbal yang baik, Universitas Pakuan Bogor, 2 Oktober 2010
- **Elfahmi**, Production of antimalarial artemisin in *Artemisia annua* using biotechnological techniques. FAPA Congress, The 24th Federation of Asian Pharmaceutical, Associations Congress, Bali, Indonesia on September 13 - 16, 2012
- **Elfahmi**, Enhanced secondary metabolites production from medicinal plants using biotechnological techniques, Natpro4, Chiang Mai, Thailand, 28-30 November 2012

- **Elfahmi**, Attempt to enhance antimalarial artemisinin from *Artemisia annua* using biotechnological approaches, ISNPM, Bandung, 22-23 November 2012
- **Elfahmi**, and research team, Engineering of artemisinin production from *Artemisia annua* using biotechnological techniques, ASOMPS XIV, Pakistan, 9-12 Desember 2013
- **Elfahmi**, Peningkatan kandungan zat berkhasiat dari tanaman dengan pendekatan bioteknologi. Kuliah umum, UIN Jakarta, 21 November 2013
- **Elfahmi**, Sehat Alami dengan Herbal, Seminar Nasional Farmasi, Solo, 8 Juni 2014
- **Elfahmi**, Pengembangan obat herbal dengan pendekatan tradisional dan teknologi terkini, Seminar Nasional Farmasi, Unand, Padang, 13-14 Juni 2014
- **Elfahmi** Kurikulum Menghadapi Tantangan Global Dunia Kefarmasian, Workshop Evaluasi Prodi Farmasi, Universitas Islam Negeri Jakarta, 19 September 20114
- **Elfahmi**, Rekayasa Produksi Senyawa Berkhasiat Pada Tanaman dengan menggunakan Mikroorganisme, Kuliah Umum, Pusat Penelitian Keshatan dan Obat (PPKO) ITB, 24 September 2014
- **Elfahmi**, Agus Chahyadi, Tati Kristanti, Deka Novalina, Nofiyani Safitri, Syaikhul Aziz, Fajar Ayu Tofiana, Sony Suhandono, Agrobacterium-mediated transformation for the production of active secondary metabolites from medicinal plants, ISIMS, Padang 16-17 Oktober 2014
- **Elfahmi**, Riset, Inovasi dan Kreativitas dalam peningkatan Pemanfaatan Bioresources dalam ketahanan Obat dan Kesehatan, Bioresources LIPI EXPO, BOTANIC SQUARE, BOGOR, 25 September 2014
- **Elfahmi** Nofiyani Safitri, Agus Chahyadi, Sony Suhandono The role of *p19* gene in the transformation efficiency of amorphaadiene synthase in *Artemisia annua* for artemisinin production, 4<sup>th</sup> World Congress on Biotechnology, Valencia, Spain, 25-27 Juni 2014
- **Elfahmi** et.al. Engineering of an antimalarial, artemisinin production: transformation of armophadiene synthase (ads), one of key enzymes for artemisinin production into *Artemisia annua*, the Humboldt Kolleg – 2nd International Conference on Natural Sciences (HK-ICONS)., Malang, Indonesia 25-28 September 2014

- **Elfahmi**, Kultur Jaringan Tanaman dan Teknik Bioteknologi Upaya peningkatan pemanfaatan tanaman obat, RnD Forum, PT Kalbe Farma, November 2014
- **Elfahmi**, Obat Herbal untuk Menangani Hiperkolesterol Seminar Nasional “Kupas Tuntas Kolesterol serta Penanganan Tepat Hiperlipidemia” HIMAFARMA FMIPA UNS SOLO, 6 Desember 2014
- **Elfahmi**, Standarisasi Bahan Obat Tradisional Dalam Menjamin Mutu Produk Obat Tradisional (Obat Herbal), Seminar nasional Peningkatan Mutu Obat Tradisional Dalam Menjawab Tantangan MEA, Universitas Setiabudi Solo, 28 Februari 2015
- **Elfahmi**, Elin Julianti, Researches and the use of the natural products including marine sources in Indonesia, one of the biggest biodiversity countries in the world. Workshop on Marine natural Product, Guangxi, Chine, November, 2015
- **Elfahmi**, Engineering of organisms for the production of antimalarial artemisinin and its derivatives. Internasional Seminar on Pharmaceutics (ISP)., Bandung, 3-5 Agustus 2015
- **Elfahmi**, Sony Suhandono, Tati Kristanti, Agus Chahyadi, Nicolay Vasilev, Anak Agung Gede Rai Yadnya-Putra, Nofiyani Safitri, Deka Noviana, Enhancement of secondary metabolite contents from medicinal plants using plant cultures and genetic engineering techniques, ISPSA, Tokushima Bunri University, Tokushima, Japan, August 30<sup>th</sup> – Sept 3<sup>rd</sup> 2015
- **Elfahmi**, Anak Agung Gede Rai Adnyana Putra, Agus Chahyadi, Tati Kristanti, Suaikhul Aziz, Masmaranti Chairunnisa, Sony Suhandono, Secondary metabolites production from plants using cell cultures and biotechnology approaches: case of *Boesenbergia pandurata* and *Artemisa annua* Pharmnet 1, Bangkok, Thailand, 2-4 Desember 2015
- Rizqiya Astri Hapsari, Dessy Natalia, **Elfahmi**, Fifi Fitriyah Masduki Optimization of semi-synthetic artemisinic acid production in *Saccharomyces cerevisiae*. ICMNS, November 2016, Bandung
- Annisa Auliya Aksa, Dessy Natalia, **Elfahmi**, Fifi Fitriyah Masduki, Cloning and Expression of yeast optimized *Artemisia annua* Amorphadiene Synthase (ADS) in *Saccharomyces cerevisiae* for Production of Semi-Synthetic Artemisinin. ICMNS, November 2016, Bandung
- **Elfahmi**, Standardization, safety and efficacy aspects: bottleneck, challenges and opportunities in development of herbal medicines.

International Conference of Herbal medicine, YARSI, Jakarta 6-7 Oktober 2016,

- **Elfahmi**, Tati Kristanti, Fanny Meutia Cahyani, Syaikhul Aziz, Sony Suhandono. The production of active secondary metabolites from *Agrobacterium*-transformed plants. Asean Microbial Biotechnology Meeting, Bali, August 2016
- **Elfahmi**, Masmaranti Chaerunisa, Andre Ditya Maulana Lubis, Fani Mutia Cahyani, Tati Kristanti, Sony Suhandono, Cloning and transformation of *dbr2*, a gene of antimalarial artemisinin biosynthesis in *Artemisia annua*. 14<sup>th</sup> Eurasia Conference on Chemistry and Sciences, Karachi, Paksitan. 15-18 December 2016
- Yessi Febriani, Irda Fidrianny, **Elfahmi**, Isolation of Sinensetin and Another Methoxyflavone from Kumis Kucing (*Orthosiphon stamineus*, Benth.). International Seminar on Clinical and Pharmacy (ISPCP), Bandung, Augustus 2016
- **Elfahmi**, Nofiayni Safitri, Agus Chahyadi, Fani Mutia Cahyani, Tati Kristanti, Sony Suhandono Engineering Of Antimalarial Artemisinin Biosynthesis In *Artemisia Annua* L., An Update. the 29<sup>th</sup> International Symposium on the Chemistry of Natural Products (ISCNP-29) and the 9th International Conference on Biodiversity (ICOB-9) will be organized during September 24-27, 2016 in İzmir-Turkey
- **Elfahmi**, Javanese/Indonesian Traditional Medicines “JAMU” Past, Present and Future, Jvanese Heritage, Singapore, 2016
- **Elfahmi**, Biotechnology of medicinal plants producing active compounds, The R&D Meeting at The Daewoong Phar, aceutical Co. Ltd (Invited speaker)
- **Elfahmi**, An update of research on artemisinin production: cloning of aldehyde dehydrogenase (*aldh1*) into *Agrobacterium tumefaciens*. International Conference on Interdisiplinaryty in Natural Drug Research, Padang, August, 29-30, 2017. (Invited speaker)
- **Elfahmi**, Aplikasi Perkembangan Ilmu Dan Teknologi Untuk Pengembangan Obat Herbal Untuk Peran Lebih Besar Bagi Kesehatan. Pertemuan Ilmiah Tahunan Program Pascasarjana UNPAD, Bandung, 30 Oktober 2017 (Invited speaker)
- **Elfahmi**, Bioteknologi untuk Penemuan dan Produksi Senyawa Alami Sebagai Bahan Farmasi, Simnas HKBAI 2017, Fakultas Farmasi Universitas Mulawarman, Samarinda, 7-8 November 2017 (Invited speaker)

- **Elfahmi**, Kompetensi yang harus dimiliki oleh seorang Farmasis dan perkembangan terkini riset kefarmasian Lokakarya Kurikulum Prodi Farmasi, Fakultas Kedokteran UNDIP Semarang, 25 November 2017, (Kuliah Tamu)
- **Elfahmi**, Pengembangan Obat Herbal Indonesia; Peluang dan Tantangan. Seminar Nasional Bahan Alam, Universitas Bengkulu (UNIB), Bengkulu, 25 November 2017
- **Elfahmi**, Community empowering through cultivation of medicinal plants and development of herbal medicines, Endinamosis 2, CRCS ITB, Bandung, 3 November 2017 (Oral Presentation)
- **Elfahmi**, Fanny Meutia Cahyani, Veronica Yeni Sijabat, Rika Hartati, Tati Kristanti, Sony Suhandono, Engineering of Farnesyl phosphate synthase, a key enzyme on antimalarial artemisinin biosynthesis in *Artemisia annua*. ASOMPS XV and 22nd NPSP Annual Convention, December 6 – 8, 2017, National Institute of Physics ICSI, UP Diliman, Quezon City, Philippine (Invited speaker)
- **Elfahmi**, Fany M. Cahyani, Ariranur Haniffadli, Leli Sualfiani Saula Sony Suhandono, Tati Kristanti, Catur Riani, Engineering Of Key Genes On Antimalarial Artemisinin Biosynthetic Pathway; An Update, ASIAPHARM, 2018, BALI (invited speakers)
- **Elfahmi**, et. al. Transformation Of Genes Encoding Key Enzymes Of Antimalarial Artemisinin Biosynthetic Pathway Into *Artemisia Annua*, *Saccharomyces Cereviceae* And *Eschericia Coli*, ISNPM 2018 (Invited speakers)
- **Elfahmi**, Development of herbal medicines from traditional into evidence based medicines; could it be as a first choice for healthcare? ICHM 2018, University of Yarsi (Invited speakers)
- **Elfahmi**, Fifi F. Masduki, , Rizqiya Astri, Vaniarta Shinthyarini, Cloning and extraction of farnesyl phosphate synthase and amorphaadien synthase genes from *Artemisia Annua* L. into *Saccharomyces Cerevisiae* By4741, ICPF 2018. University of Shizuoka, Japan, 14-15 November 2018
- **Elfahmi**<sup>1</sup>, Yesi Febriani, Sukrasno and Yesi Gusnelti, Analysis of secondary metabolites from Indonesian medicinal plant *Orthosiphon stamineus* and its cell cultures, ASOMPS XVI. University of Colombo, Srilangka, 14-15 Desember 2018.
- **Elfahmi**, Sony Suhandono, Tati Kristanti, Agus Chahyadi, Fifi F. Masduki, Catur Riani, Rizqiya Astri Engineering of key genes of plant secondary

metabolites biosynthetic pathway, in order to enhance their production in biological system, ICNP 2019 Universiti Malaysia Serawak, Malaysia, 26-28 Maret 2019

- **Elfahmi**, Perkembangan Herbal Genomic di Indonesia, Seinar Nasional Kefarmasian, Stikes Nasional, Solo, 20 Juli 2019
- **Elfahmi**, Sony Suhandono, Tati Kristanti, Agus Chahyadi, Anak Agung Gede Rai Yadnya-Putra, Nofiyani Safitri, Biotechnological approaches for the production of active compounds of medicinal plants: from classical to the recent developmental methods AASP 2019, Ajou University, Suwon, Korea3-5 Juli 2019
- **Elfahmi**, "Intervensi teknologi pada pengembangan bahan alam untuk sediaan farmasi berkualitas " Workshop, "Mempersiapkan Profesi Apoteker Sesuai dengan Tuntutan Pasar" Fakultas Farmasi Universitas Andalas, 13-14 September 2019.
- **Elfahmi**, Development of medicinal plants using classical and biotechnological approaches, BIS 2019 Universiti Terengganu, Malaysia, 24 Oktober 2019
- **Elfahmi**, Production of secondary metabolites from plants using cell culture techniques and combinatorial biosynthesis as the tools AFPS 2019 & ICAPPS 2019, AFPS & Universitas Indonesia 24-26 Oktober 2019
- **Elfahmi**, Agus Chahyadi, Fahrauk Faramayuda, Yessy Febriani, Yessy Gusnelti Exploring of flavonoid- rich plants for herbal medicines and nutraceutical, FSAH 2019, 26-28 November 2019. Taiwan
- Suci Damayanti, Lydia Prima, **Elfahmi**, Fitofarmaka, an advanced development of indonesian traditional medicines jamu; social aspects for better health, ICUW2019, UTM, Malaysia, Perintis and Asasi, 4-5 Desember 2019
- **Elfahmi**, I Ketut Adnyana, Ika Fitria, Tufikurrahman, Improvement the quality of jamu product as antidiabetes, in contribution for health, ICUW2020, UTM, Malaysia, Perintis and Asasi, 4-5 Desember 2019
- **Elfahmi**, Production of active compounds from medicinal plants using genetic engineering techniques: status, challenges, and prospects, ASOMPS XVII

## VII. PENGHARGAAN

- University Research and Graduate Education (URGE) grant for Master degree 1995
- QUE project Grant for Ph.D. degree (2001)
- Ubbo Emius Scholarship (2005-2006)
- Travel Grant to attend the Summer School, University of Turku, Finland (2002)
- Travel Grant to attend the transgenic plant course, University of Bochum, Germany, 2002
- The PSE symposium Grant, Italy (2004)
- The PSE symposium Grant, Turkey (2006)
- The best presenter of Toray Seminar (2009)
- The best program of Community Services of DHGE 2009
- *Dosen berprestasi* (Best lecturer) School of Pharmacy, ITB 2010
- Timmerman Award (1st winner) 2011
- Best researcher from Pharmacy to ITB, 2012
- Finalist Research Kalbe Science Award 2014
- Dosen Berprestasi Nasional, Peringkat 2, 2014
- Inovator of ITB 2015
- Best Presenter in *Pertemuan Ilmiah Tahunan* (PIT) IAI, Bukittinggi, Mei 2015
- Best Oral Presenter in Pharmanet, Bangkok, Thailand, 2015
- Innovation award dari LPIK ITB, 2019
- Satyalencana Karya Satya 10 thn, Pemerintah Republik Indonesia, 2015
- Satyalencana Karya Satya 20 thn, Pemerintah Republik Indonesia, 2020
- Inovator Terbaik ITB, 2022



📍 Gedung STP ITB, Lantai 1,  
Jl. Ganesa No. 15F Bandung 40132  
☎ +62 22 20469057  
🌐 [www.itbpress.id](http://www.itbpress.id)  
✉ [office@itbpress.id](mailto:office@itbpress.id)  
Anggota Ikapi No. 043/JBA/92  
APPTI No. 005.062.1.10.2018

## Forum Guru Besar Institut Teknologi Bandung

Jalan Dipati Ukur No. 4, Bandung 40132  
E-mail: [sekretariat-fgb@itb.ac.id](mailto:sekretariat-fgb@itb.ac.id)  
Telp. (022) 2512532

🌐 [fgb.itb.ac.id](http://fgb.itb.ac.id)    [FgbItb](#)    [FGB\\_ITB](#)  
📱 [@fgbitb\\_1920](#)    [Forum Guru Besar ITB](#)

ISBN 978-623-297-292-6

