



6 SKP



One Day National Symposium

Solo Paragon | Minggu, 11 November 2012


MedsMotion 2012
Medical Sebelas Maret Scientific Competition



Actual Comprehensive Database: Invention, Therapies, and Regulation on HERB MEDICINES



Indonesia memiliki 30.000 jenis tanaman dan 7.000 di antaranya memiliki khasiat sebagai obat. Pemanfaatan tanaman untuk mengobati penyakit bukan menjadi rahasia lagi. Akan tetapi para dokter, apoteker, dan farmasi belum banyak ikut andil dalam mengembangkan potensi ini. Bagaimana sebenarnya aplikasi herbal di berbagai aspek bidang kesehatan? Temukan jawabannya di Simposium MedsMotion 2012!



Tanaman Obat Sebagai Bahan Baku Obat Herbal : Standarisasi Kualitas dan Terapi

**Simposium Actual Comprehensive
Database: Invention, Therapies and
Regulation on Herb Medicine
Solo, 11 November 2012**

**Disampaikan Oleh:
Prof. Dr. Ir. Latifah K Darusman, MS
Pusat Studi Biofarmaka LPPM IPB**



Outline

- **Pendahuluan**
- **Sumber dan Pengembangan Obat Herbal**
- **Konsep GAP dan Komponennya**
- **Keragaman Komponen Kimia Tanaman Obat**
- **Pengolahan dan Keamanan**
- **Simpulan**



Pendahuluan



- ◆ Bahan Baku Obat Herbal/ Jamu
- ◆ Tanaman, Hewan, Mikroorganismes
- ◆ Pemanfaatan dilakukan sejak dulu
 - Tumbuhan: Kuinin, Taxol
 - Hewan: Kitin, Kitosan
 - Mikrob: Penisilin
 - Penggunaan semakin berkembang seiring dengan kemampuan IPTEKS dan konsep *back to nature*



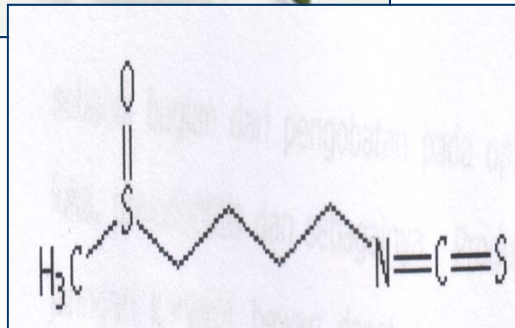
Pendahuluan

- ◆ Tumbuhan Obat
 - Pengembangan untuk budidayanya dan standarisasinya didukung oleh keilmuan kimia, fitokimia, farmakologi, fisiologi
- ◆ Kriteria Tanaman Obat
 - Dibudidaya dan digunakan karena akumulasi bahan bioaktif
 - Penggunaannya pada bagian tertentu
 - Perlu pengolahan sebelum dikonsumsi
 - Dikonsumsi dalam jumlah terbatas
- Mengikuti kaidah Good Agricultural Practices (GAP) dan Good Agricultural and Collection Practices (GACP)





Pendahuluan



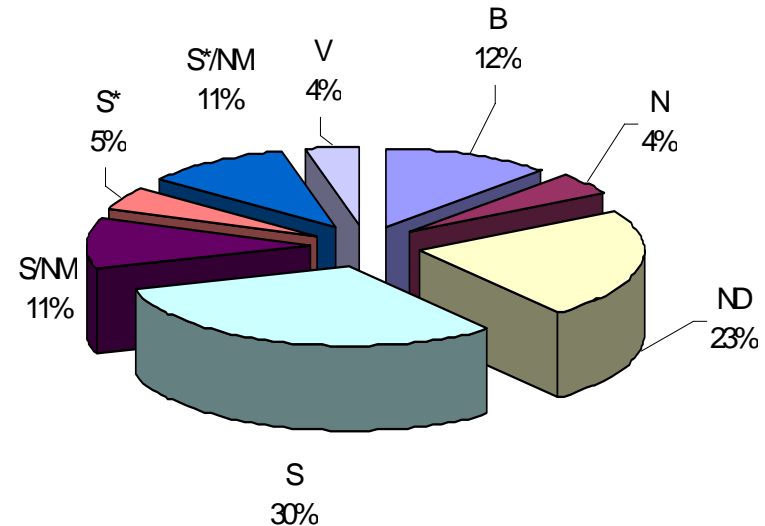
- ◆ Dalam perkembangan penggunaan, tanaman lainnya seperti tanaman pangan dapat dijadikan produk herbal, contoh seledri, brocoli.
- ◆ Istilah dalam pengembangan produk: *food supplement*, *nutricceuticals*, *functional food*, *health food*
- ◆ Semua produk herbal / jamu juga dapat digunakan untuk hewan



Sumber & Pengembangan Obat Herbal

New Chemical Entities (Total 1010 NCE's)
by Source of Compound 01/1981-06/2006

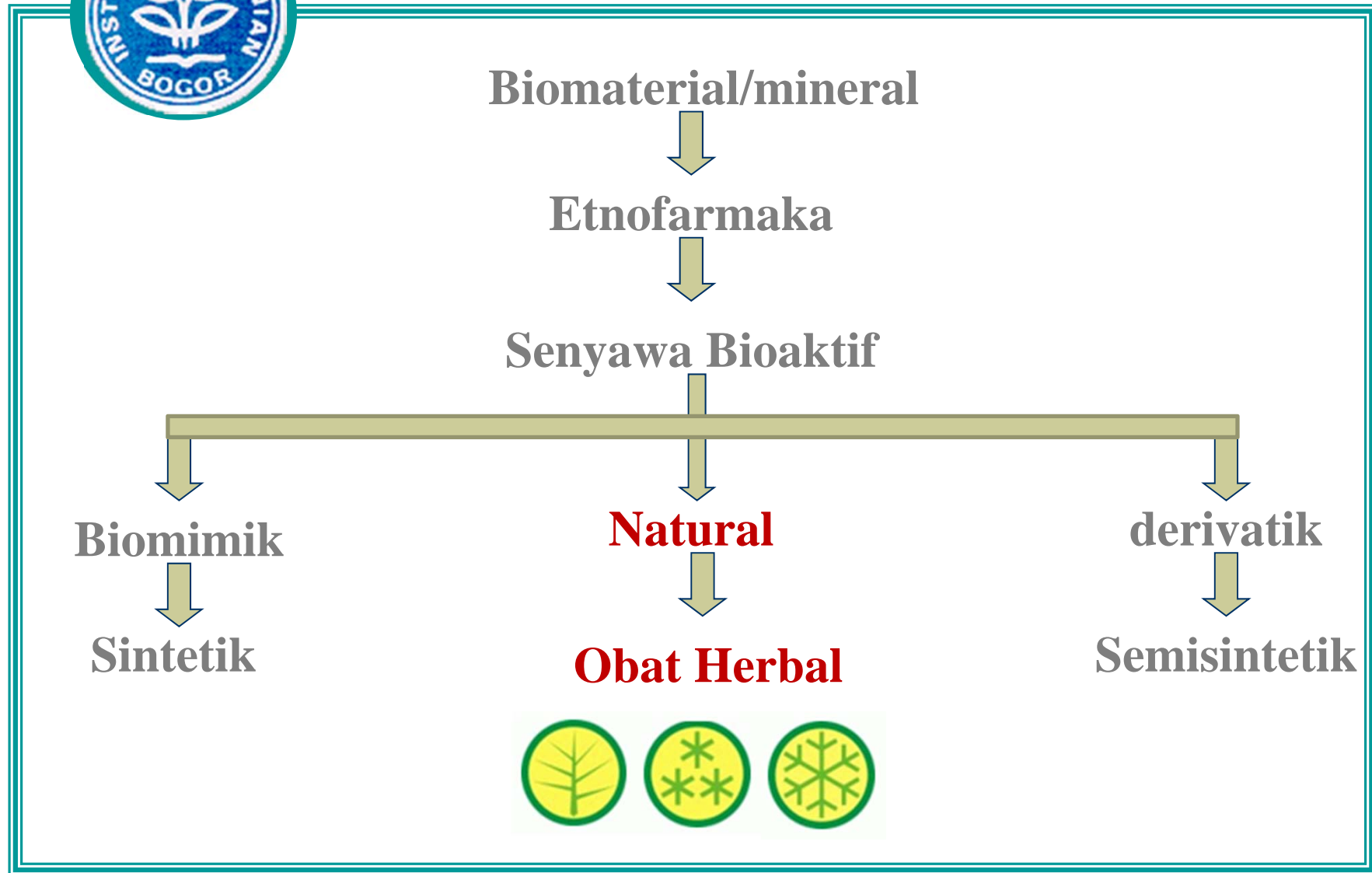
- “B” Biological; usually a large (>45 residues) peptide or protein either isolated from an organism/cell line or produced by biotechnological means in a surrogate host.
- “N” Natural product.
- “ND” Derived from a natural product and is usually a semisynthetic modification.
- “S” Totally synthetic drug, often found by random screening/ modification of an existing agent.
- “S*” Made by total synthesis, but the pharmacophore is/was from a natural product.
- “V” Vaccine.
- Subcategory. “NM” Natural product mimic



J. Nat. Prod. 2007, 70, 461-477



Alur Perkembangan Obat





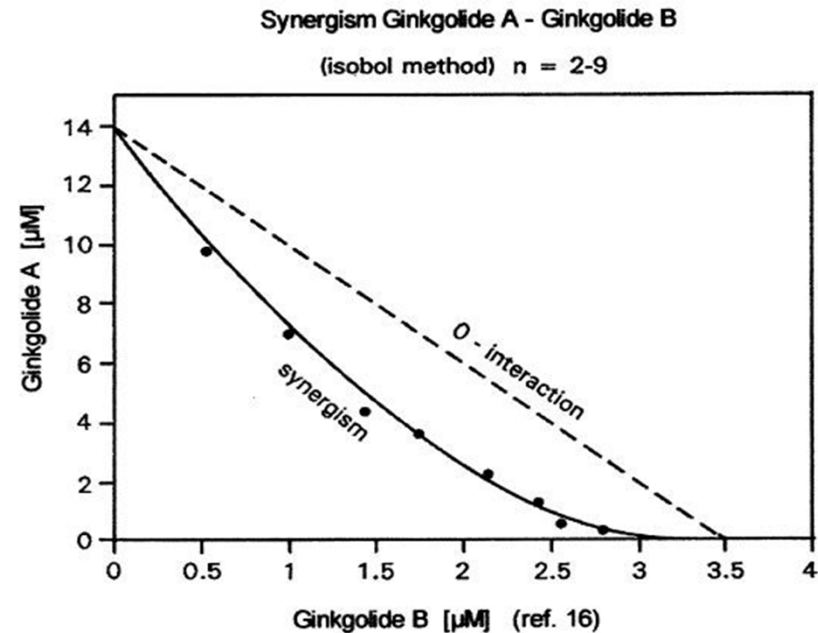
Paradigma Obat Herbal → Sinergi ...

Multi-targeted therapy



Synergistic effects

It is one main aim of the herbal research to find a scientific rationale for the therapeutic superiority of many herbal drug extracts derived from traditional medicine as compared with single constituents thereof



Isobol curve for 50% inhibition of a Ginkgolide AB-combination In PAF-induced in vitro thrombocyte aggregation assay

Pure Appl. Chem., Vol. 71, No. 9, pp. 1649-1654, 1999.



Sumber & Pengembangan Obat Herbal

Jamu



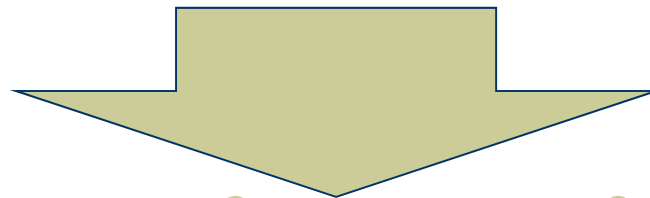
Herbal Terstandar



Fitofarmaka



Multi components-Multi ingredients

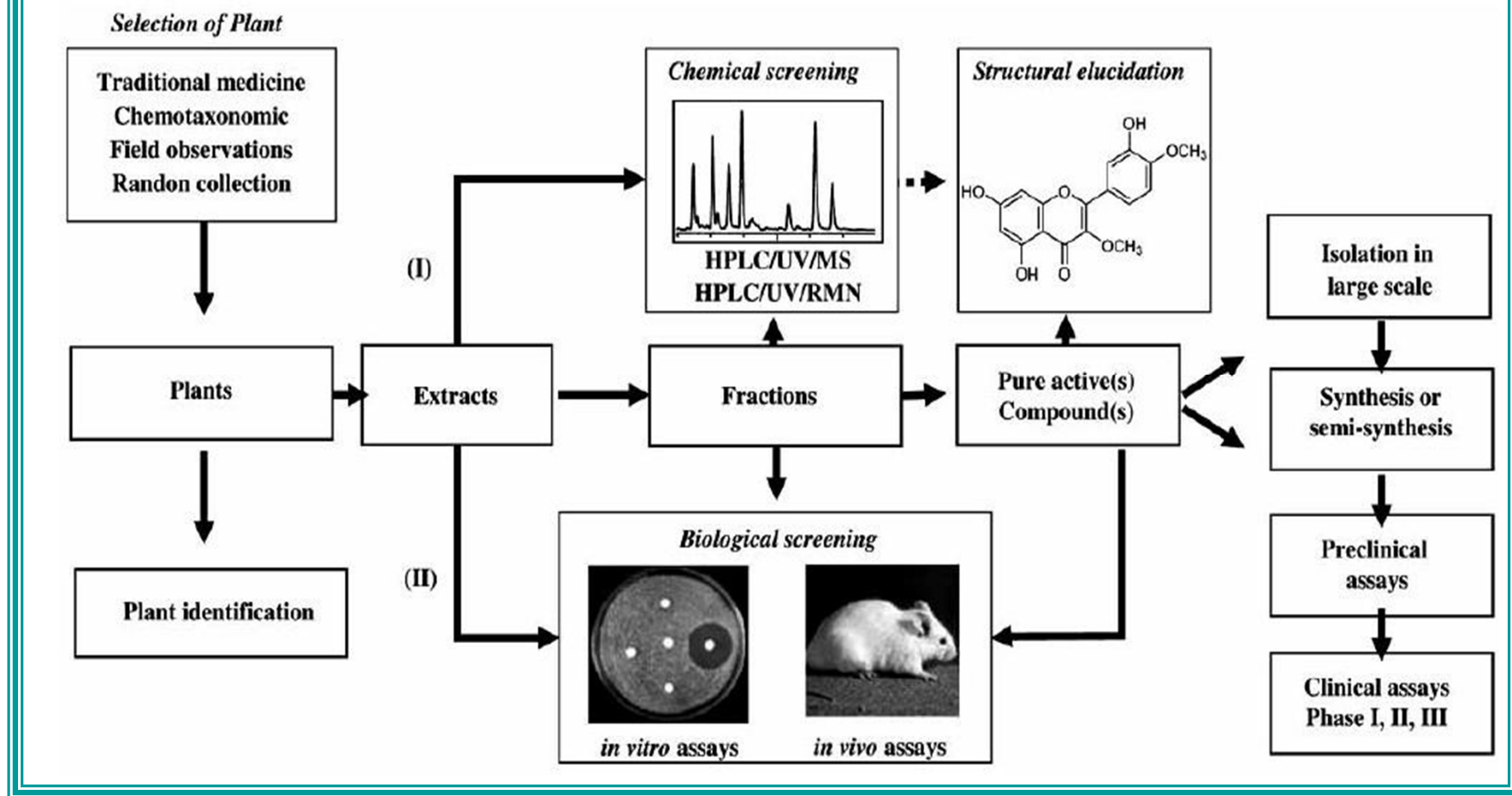


Sinergi



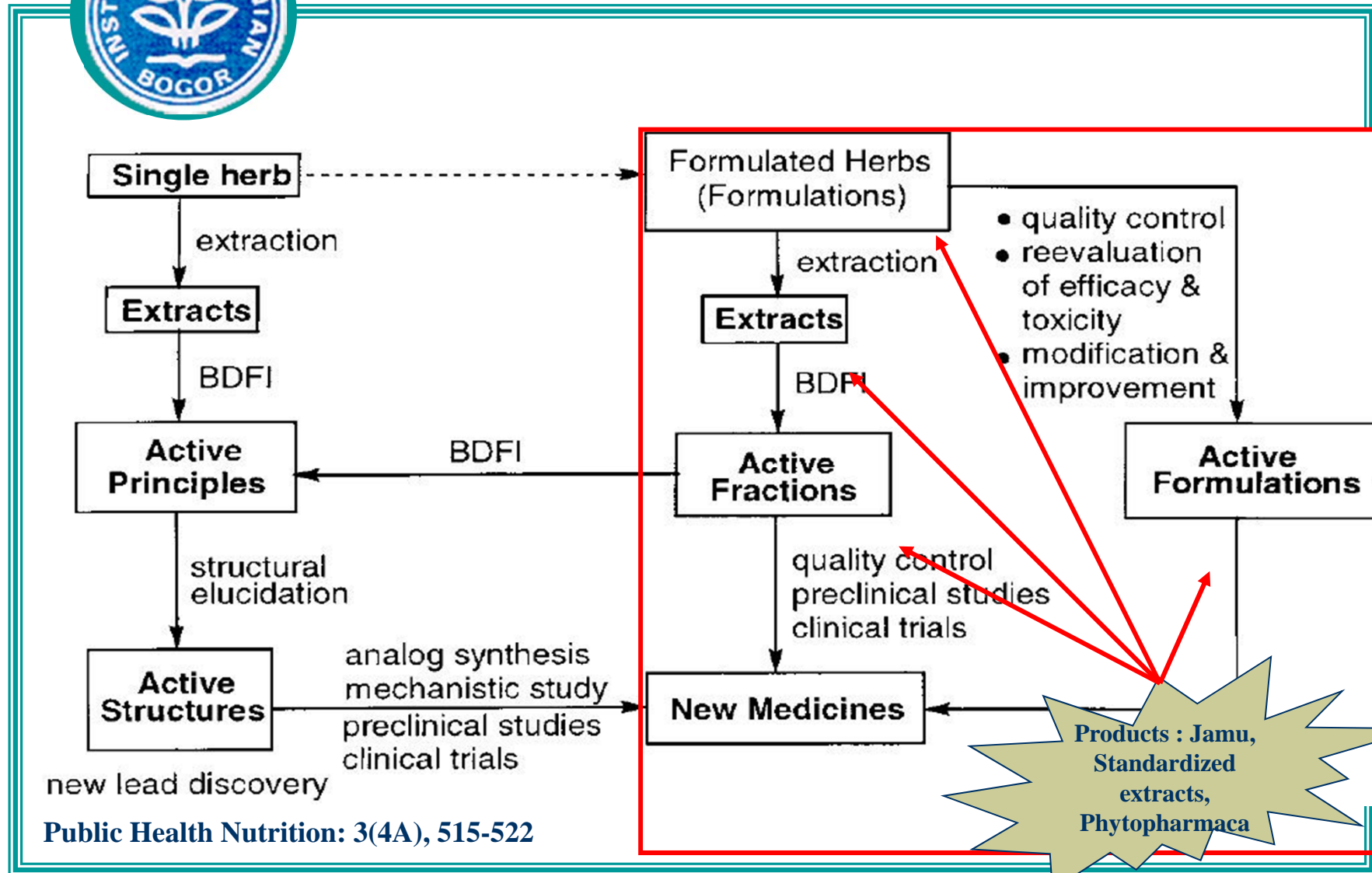
Konsep Pengembangan Obat

Current Drug Targets, 2009, 10, 202-211





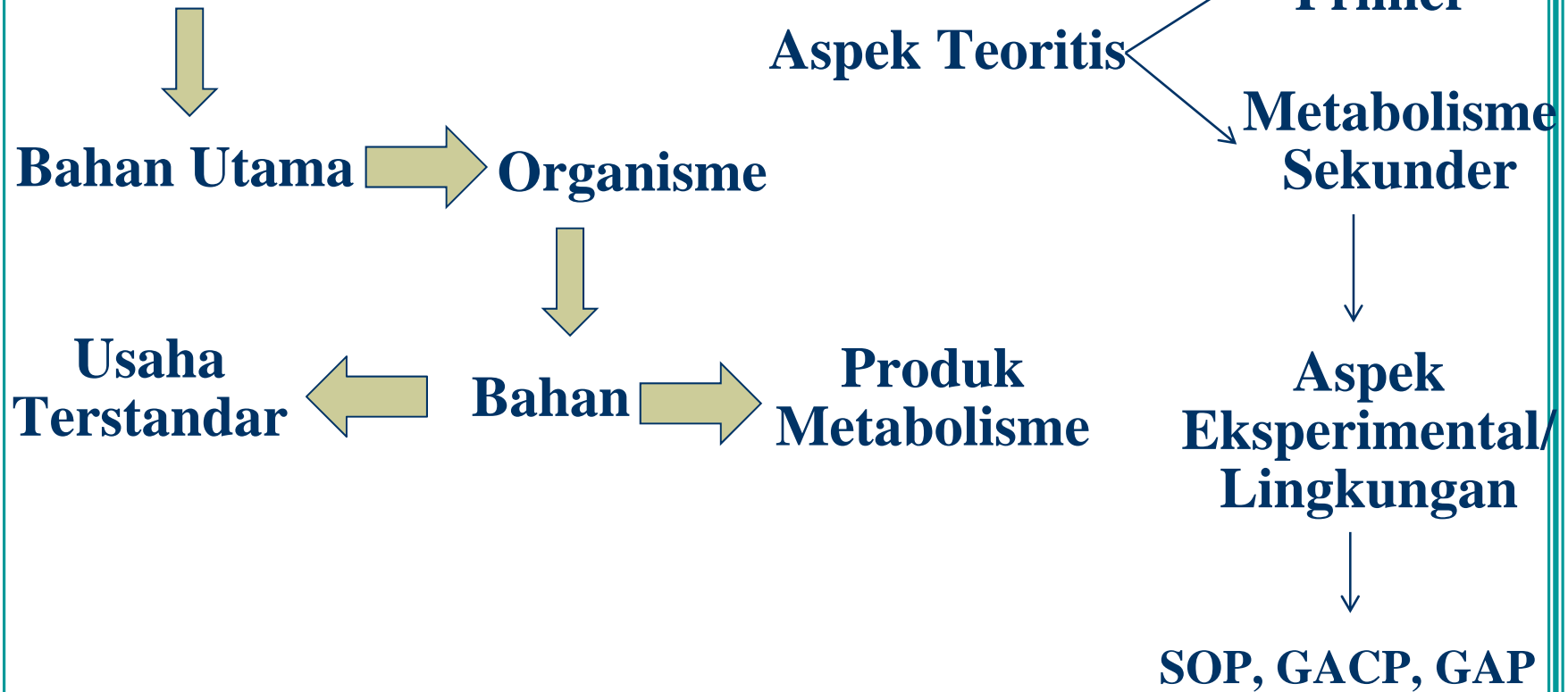
Konsep Pengembangan Herbal/Jamu





Sumber & Pengembangan Obat Herbal

Dari Konsep Pengembangan Obat maupun Herbal





Konsep GAP dan Komponennya



- ◆ Tiga hal yang mendasari konsep GAP
 - Kondisi iklim dan tanah
 - Ciri biologis tanaman
 - Kondisi ekologis
- ◆ Tiga hal ini juga mendasari konsep bioregional: pemetaan komoditas atau tanaman unggulan daerah



Konsep GAP dan Komponennya

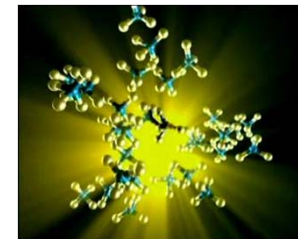
- ◆ **Komponen GAP**
 - Kesesuaian tanah dan iklim;
 - Benih/bibit yang baik/vigor;
 - Persiapan lahan dan pemupukan;
 - Penanganan terhadap hama dan penyakit dan
 - Pengairan / irigasi.
- ◆ **Penekanan pada pertanian organik: dicirikan pemilihan lahan, pemberian asupan pupuk yang berasal dari bahan alam dan pemeliharaan tanaman dalam penanganan hama dan penyakit juga menggunakan bahan alam**



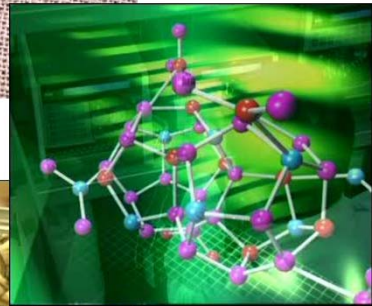


Pertimbangan Penting dalam Penerapan GAP

- ◆ Landasan pengetahuan untuk penerapan GAP
 - Pengetahuan budidaya yang berkaitan dengan ciri taksonomi tanaman, fisiologi dan faktor-faktor lingkungan yang mempengaruhi pertumbuhan tanaman
 - Pengetahuan kimia yang berkaitan dengan biosintesis dan analisis senyawa aktif
 - Pengetahuan mengenai produk apa yang diharapkan oleh pengguna



Pertimbangan Penting dalam Penerapan GAP

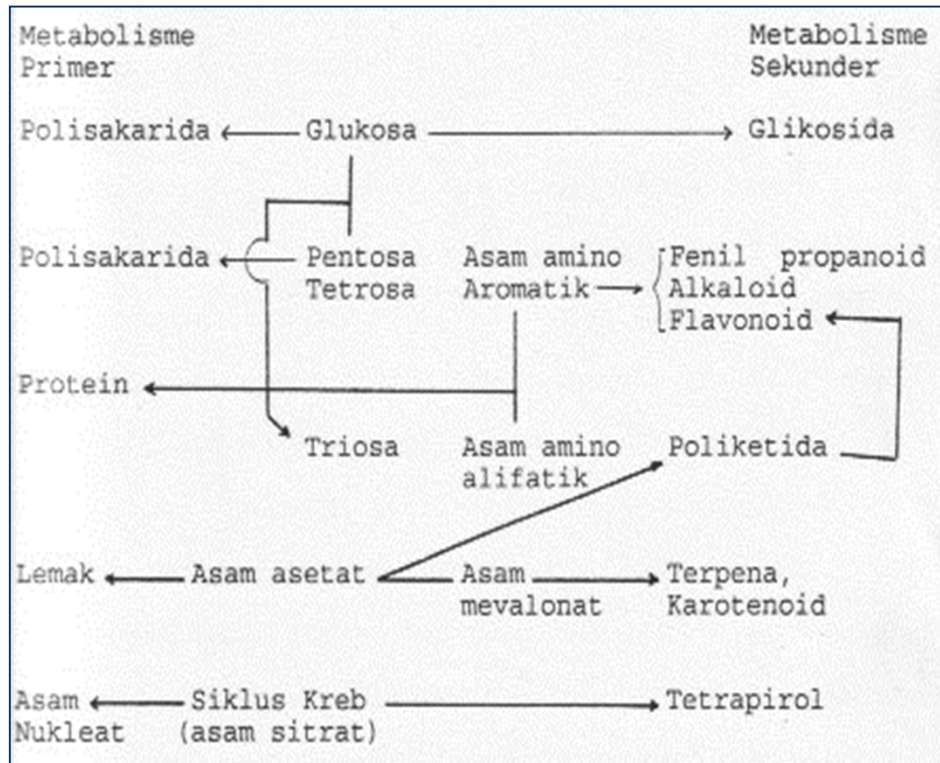


- ◆ Contoh penerapan dengan tujuan mendapatkan simplisia terstandar
 - Melakukan optimasi berdasarkan pengetahuan yang ada
 - ➔ manipulasi teknik budidaya



Keragaman Komponen Kimia Tanaman Obat

Aspek Teoritis Tanaman Obat



- ◆ Komponen kimia dalam tanaman (organisme):
 - Metabolit primer (protein, lemak, karbohidrat, dan asam nukleat)
 - Metabolit sekunder (alkaloid, flavonoid, terpenoid dll)
- ◆ Sistem metabolisme tidak terpisah tetapi memiliki keterkaitan satu sama lainnya



Bolton *et al.*, 2008. *Physiol. Mol. Plant Pathol.* 72:104-110.

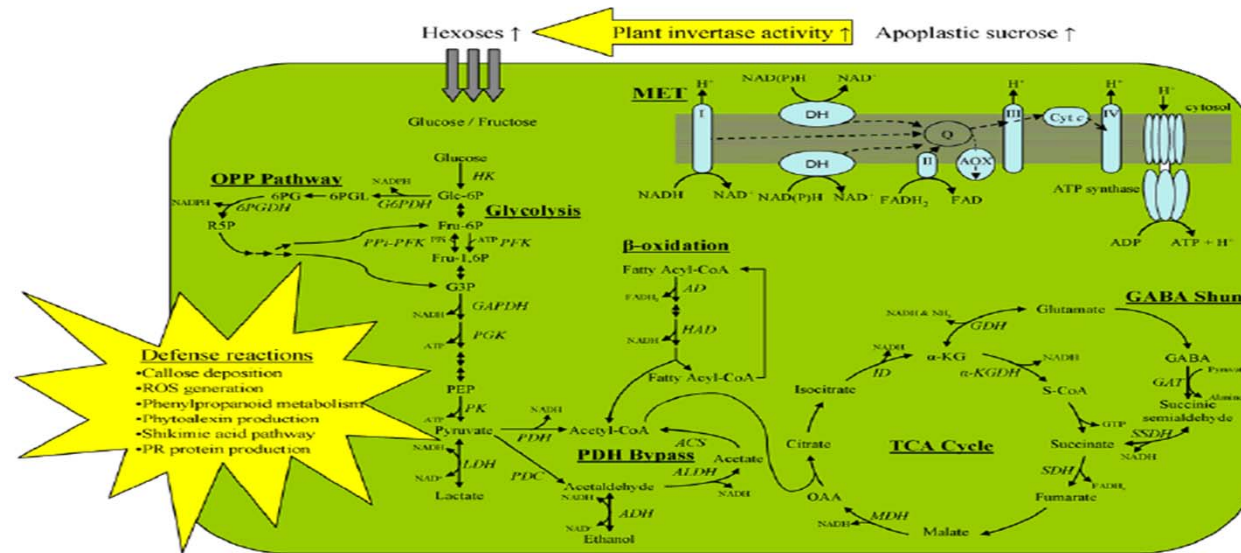


Fig. 2. Primary metabolism pathways involved in plant defense. The pathways of glycolysis, oxidative pentose phosphate (OPP), pyruvate metabolism including the pyruvate dehydrogenase (PDH) bypass, β -oxidation, TCA cycle, 4-aminobutyrate (γ -aminobutyrate) (GABA) shunt, and the mitochondrial electron transport (MET) are shown. Only enzymes that catalyze reactions that are related to energy production are shown. Electron donors (NAD(P)H and $FADH_2$) from primary metabolism pathways can be used in the MET to produce ATP or be involved directly in various defense reaction pathways such as in reactive oxygen species (ROS) production. Abbreviations: HK, hexokinase; Glc-6P, glucose 6-phosphate; Fru-6P, fructose-6-phosphate; PPI-PFK pyrophosphate:fructose-6-phosphate 1-phosphotransferase; PFK, phosphofruktokinase; Fru-1,6P, fructose-1,6-bisphosphate; G3P, glyceraldehyde-3-phosphate; GAPDH, glyceraldehyde-3-phosphate dehydrogenase; PGK, phosphoglycerate kinase; PEP, phosphoenolpyruvate; PK, pyruvate kinase; LDH, lactate dehydrogenase; PDH, pyruvate dehydrogenase; PDC, pyruvate decarboxylase; ALDH, acetaldehyde dehydrogenase; ACS, acetyl-CoA synthase; AD, acyl-CoA dehydrogenase; HAD, 3-L-hydroxyacyl-CoA dehydrogenase; ID, isocitrate dehydrogenase; α -KG, α -ketoglutarate; α -KGDH, α -ketoglutarate dehydrogenase; S-CoA, succinyl-CoA; OAA, oxaloacetate; GDH, glutamate dehydrogenase; GAT, 4-aminobutyrate aminotransferase; SSDH, succinic semialdehyde dehydrogenase; DH, internal/external NADH dehydrogenase; Q, ubiquinone; AOX, alternative oxidase; and Cyt *c*, cytochrome *c*. Adapted from Bolton *et al.* 2008.



Keragaan Komponen Kimia Tanaman Obat

Aspek Teoritis Tanaman Obat

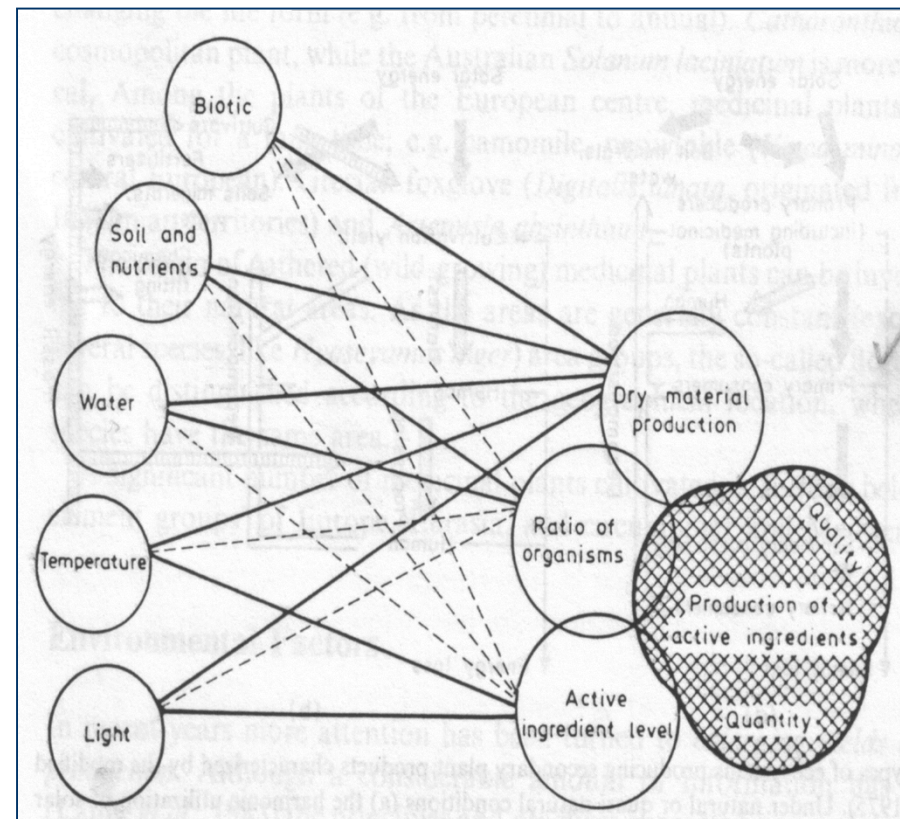
- ◆ Jalur biosintesis primer terdapat pada seluruh organisme, jalur biosintesis sekunder tergantung organisme, regulasi biokimia dan tingkat fisiologis
- ◆ Penggolongan metabolit dan alur biogenetik
 - Metabolit: alkaloid, glikosida, minyak atsiri dan komponen aktif lainnya
 - Alur biogenetik: Sakarida, fenoloid, poliketida, terpenoid dan azotoid.



Keragaan Komponen Kimia Tanaman Obat

Aspek Teoritis dalam Penerapan GAP

- ◆ **Faktor Lingkungan Tumbuh dan Proses Dinamik Metabolisme**
 - Lingkungan tumbuh dapat mengganggu aktivitas regulasi
 - Pekaruh faktor lingkungan:
 - Sebagai faktor pembatas
 - Sebagai faktor stress





Keragaan Komponen Kimia Tanaman Obat

Aspek Lingkungan dalam Penerapan GAP

Standarisasi Budidaya: evaluasi terkait dengan **daya adaptasi** bibit temulawak dan **perbedaan waktu tanam**.

Semarang



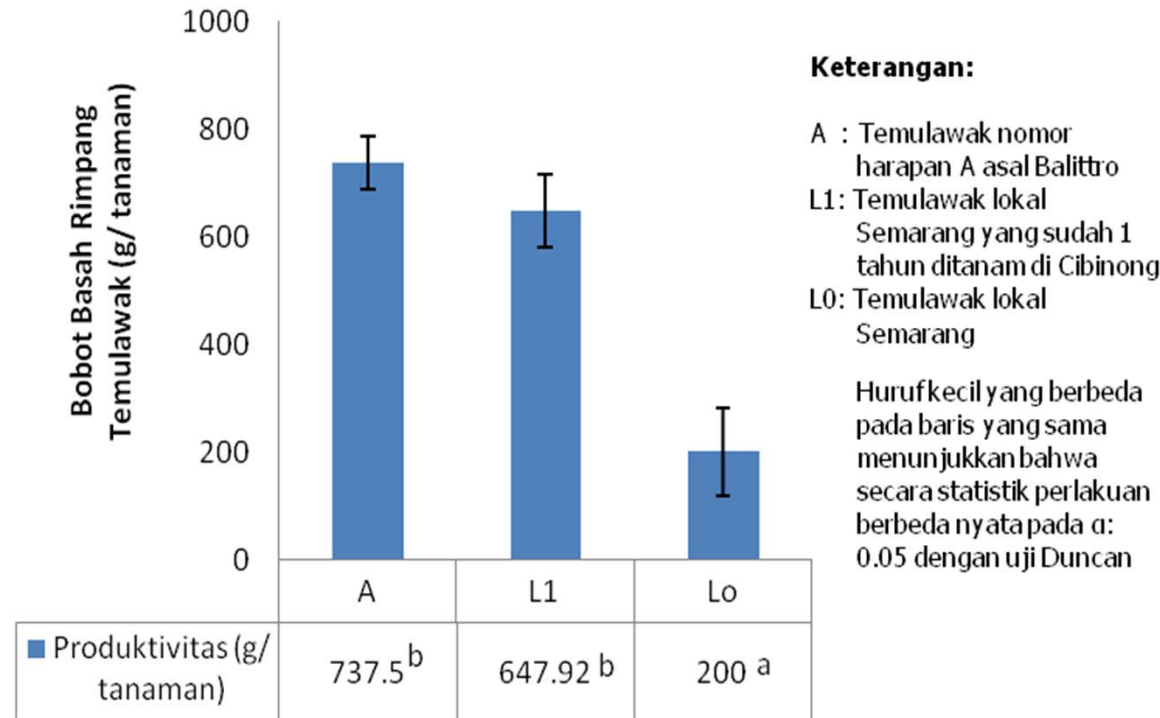
Cibinong





Keragaan Komponen Kimia Tanaman Obat

Aspek Lingkungan dalam Penerapan GAP

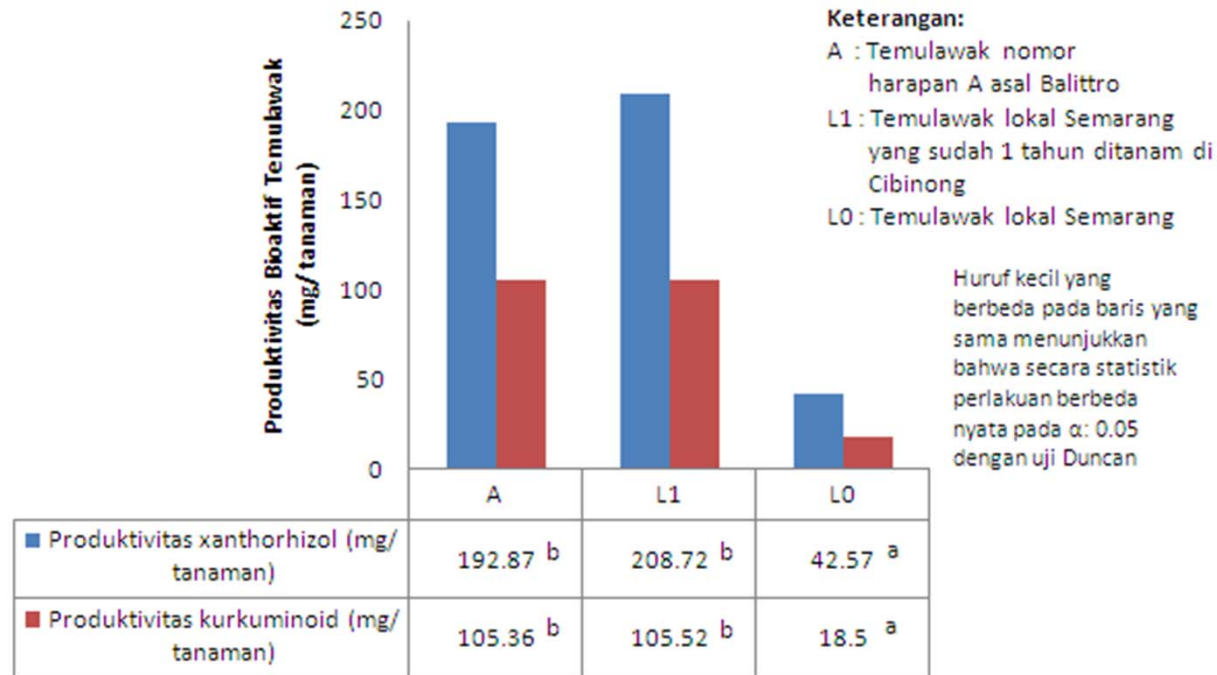


- ◆ Masa adaptasi berpengaruh terhadap produksi rimpang
- ◆ Temulawak lokal semarang memerlukan masa adaptasi minimal 1 tahun pada sentra budidaya baru → produksi rimpang optimal



Keragaan Komponen Kimia Tanaman Obat

Aspek Lingkungan dalam Penerapan GAP



- Masa adaptasi berpengaruh terhadap produksi bioaktif
- Temulawak lokal semarang memerlukan masa adaptasi minimal 1 tahun pada sentra budidaya baru → produksi bioaktif optimal



Keragaan Komponen Kimia Tanaman Obat

Aspek Lingkungan dalam Penerapan GAP

Tabel 10. Pengaruh periode pencahayaan dan klon daun dewa terhadap kandungan total flavonoid dan antosianin daun umur 16 MST

Perlakuan	Total Flavonoid (%)	Antosianin (%)
Cahaya 100% 4 bulan	5.94	0.0233e
Naungan 25 % 1 bulan, 3 bulan cahaya 100%	8.81	0.0308d
Naungan 25 % 2 bulan, 2 bulan cahaya 100%	8.18	0.0353cd
Naungan 25 % 3 bulan, 1 bulan cahaya 100%	11.57	0.0348cd
Naungan 25 % 4 bulan	10.16	0.0353cd
Naungan 50 % 1 bulan, 3 bulan cahaya 100%	11.42	0.0495a
Naungan 50 % 2 bulan, 2 bulan cahaya 100%	10.05	0.0358cd
Naungan 50 % 3 bulan, 1 bulan cahaya 100%	11.92	0.0370bc
Naungan 50 % 4 bulan	10.58	0.0417b
Klon 9	9.91	0.0445a
Klon 7	10.00	0.0274b

Keterangan: Angka yang diikuti oleh huruf yang sama pada kolom yang sama tidak berbeda nyata dengan uji DMRT pada α : 0.05. Untuk flavonoid tidak dianalisis statistik karena merupakan hasil analisis komposit



Keragaan Komponen Kimia Tanaman Obat

Aspek Lingkungan dalam Penerapan GAP

Tabel 14. Kandungan Andrographolida Tajuk pada Berbagai Taraf Naungan dan Kombinasi Pemupukan N dan P pada Panen Pertama

Perlakuan	Kandungan Andrographolida (mg/g simplisia)	Produksi Andrographolida (mg/tanaman)	Produksi Andrographolida (kg/ha)
Taraf Naungan			
Tanpa Naungan	13.55	507.75	56.42
Naungan 25 %	16.36	506.57	56.29
Naungan 50 %	15.45	364.28	40.48
Taraf Kombinasi Pupuk			
100 kg N +100 kg P ₂ O ₅ /ha	16.20 ab	470.77	52.31
150 kg N +100 kg P ₂ O ₅ /ha	16.41 ab	493.82	54.87
200 kg N +100 kg P ₂ O ₅ /ha	17.01 a	511.75	56.86
150 kg N +150 kg P ₂ O ₅ /ha	13.25 b	423.67	47.07
200 kg N +150 kg P ₂ O ₅ /ha	13.12 b	397.83	44.20
200 kg N +200 kg P ₂ O ₅ /ha	14.73 ab	459.36	51.04

Keterangan: angka pada kolom yang sama diikuti dengan huruf yang berbeda menunjukkan hasil yang berbeda nyata pada uji DMRT taraf 10%



Optimalisasi GAP dan GMP

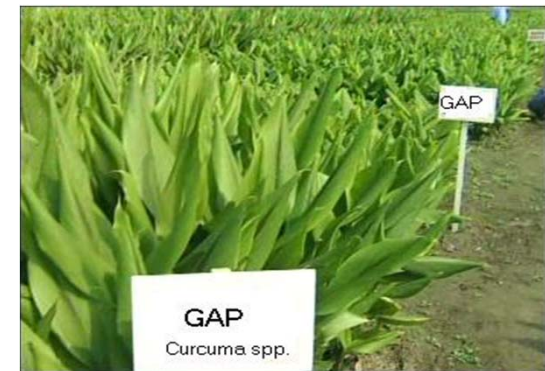
- ◆ Beragam penggunaan memunculkan kebutuhan rangkaian satuan operasi budidaya untuk optimasi karakteristik tanaman sesuai tujuan penggunaan
- ◆ GAP atau cara pertanian yang baik pada dasarnya adalah rangkaian satuan operasi teratur/terstandar dari mulai kegiatan di lapang (*on-farm*) sampai pasca panen (*off-farm*) awal (*preliminary post harvest*).
- ◆ Tujuan budidaya akan membedakan penekanan pada aspek GAP yang dianggap penting





Optimalisasi GAP dan GMP

- ◆ Pendekatan alternatif produksi tanaman obat: Pemanenan secara lestari berdasarkan prinsip konservasi
- ◆ Satuan operasi GAP untuk menghasilkan bahan berkhasiat mengikuti sistem panca usaha tani





Optimalisasi GAP dan GMP

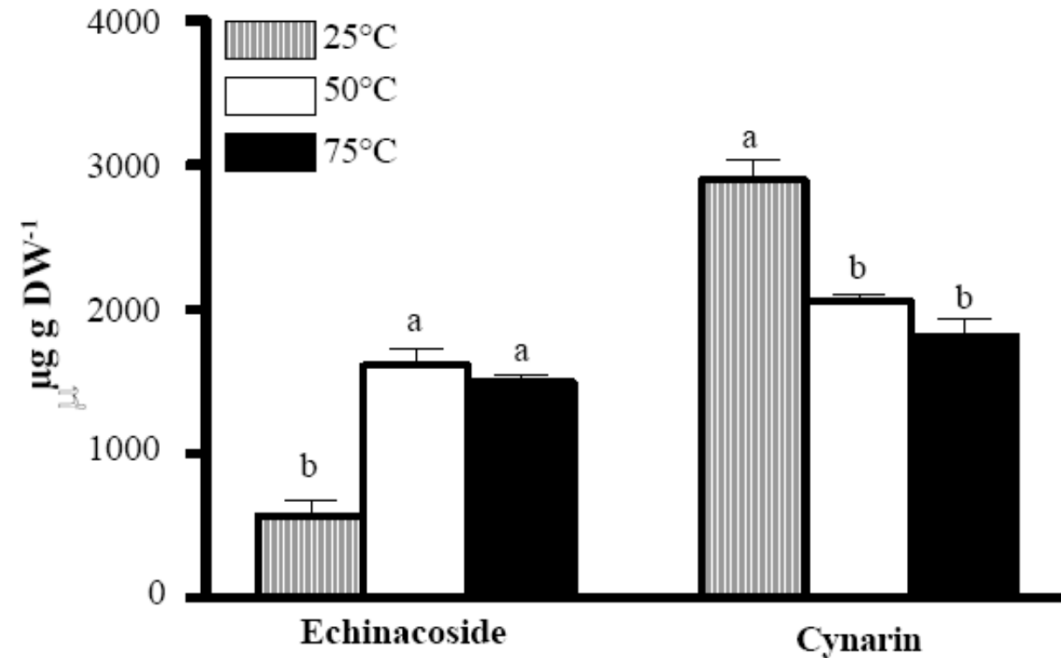
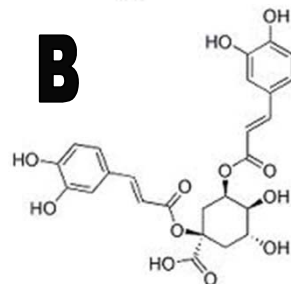
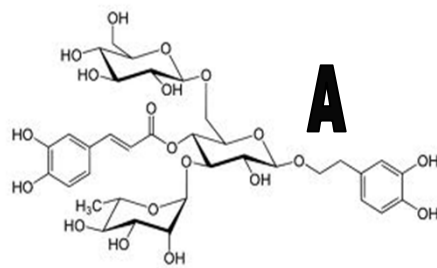


- ◆ Terdapat keterkaitan yang erat antara GAP dan GMP
- ◆ Optimasi aspek GAP akan sia-sia jika penanganan pascapanen tidak tepat
- ◆ Contoh: Simplisia akan mengalami pengurangan komponen aktif/kerusakan ketika ditangani dengan teknik pengeringan yang panasnya tidak terkontrol



Pasca Panen: Efek Pengeringan

Journal of Food, Agriculture & Environment, Vol.8 (2), April 2010



Pengaruh proses pengeringan (25 °C air drying, 50 dan 75 °C oven drying) terhadap kandungan echinacoside (A) dan cynarin (B) dari simplisia *Echinacea angustifolia*

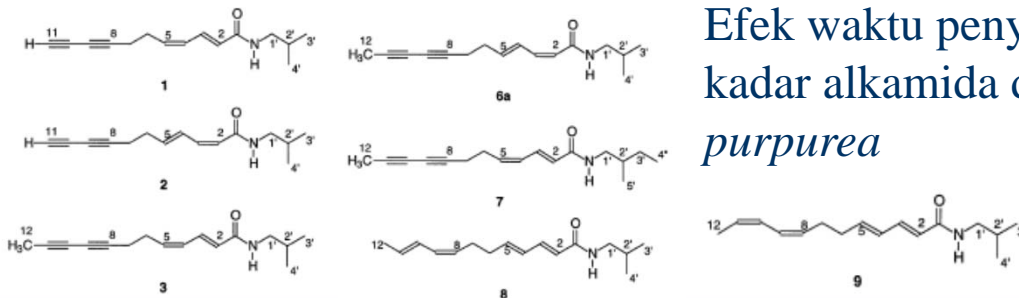


Pasca Panen: Efek Penyimpanan

Planta Med. 66 (2000)

Alkamides	16 weeks, unchopped ^a			16 weeks, chopped ^a			32 weeks, chopped ^a			64 weeks, chopped ^a			Treatment Effect ^b		
	-18 °C	3 °C	24 °C	-18 °C	3 °C	24 °C	-18 °C	3 °C	24 °C	-18 °C	3 °C	24 °C	Chop ^c	Temp	Time
1	0.38 (0.18)	0.48 (0.13)	0.29 (0.07)	0.51 (0.14)	0.41 (0.16)	0.21 (0.06)	0.43 (0.06)	0.33 (0.08)	0.07 (0.02)	0.31 (0.09)	0.20 (0.07)	0.02 (0.01)	ns	**	**
2	0.74 (0.27)	0.95 (0.07)	0.70 (0.17)	1.06 (0.28)	0.78 (0.12)	0.53 (0.15)	0.92 (0.07)	0.62 (0.09)	0.22 (0.04)	0.61 (0.10)	0.38 (0.06)	0.08 (0.02)	ns	**	**
3	0.56 (0.14)	0.75 (0.15)	0.49 (0.07)	0.65 (0.15)	0.58 (0.12)	0.42 (0.06)	0.66 (0.04)	0.45 (0.04)	0.30 (0.07)	0.48 (0.08)	0.35 (0.07)	0.13 (0.01)	ns	**	**
6a	0.22 (0.09)	0.39 (0.13)	0.22 (0.03)	0.26 (0.06)	0.26 (0.08)	0.16 (0.03)	0.25 (0.03)	0.16 (0.01)	0.11 (0.04)	0.18 (0.05)	0.13 (0.03)	0.05 (0.01)	ns	**	**
7	0.35 (0.13)	0.47 (0.08)	0.33 (0.04)	0.40 (0.07)	0.39 (0.10)	0.26 (0.05)	0.40 (0.03)	0.27 (0.02)	0.17 (0.04)	0.30 (0.05)	0.21 (0.05)	0.08 (0.01)	ns	**	**
8 + 9	2.22 (0.83)	2.65 (1.02)	2.42 (0.99)	3.39 (1.22)	2.68 (0.65)	1.71 (0.64)	2.88 (0.44)	2.44 (0.35)	0.69 (0.13)	2.16 (0.42)	1.55 (0.40)	0.30 (0.11)	ns	**	**
Total	4.47 (1.51)	5.68 (0.93)	4.45 (1.28)	6.28 (1.75)	5.09 (1.20)	3.28 (0.88)	5.54 (0.57)	4.28 (0.55)	1.55 (0.21)	4.04 (0.67)	2.82 (0.62)	0.66 (0.13)	ns	**	**

^a Means of five samples (standard deviation). ^b ns = P > 0.05; ** = P < 0.01. ^c 16 weeks only.



Efek waktu penyimpanan dan suhu terhadap kadar alkamida dari simplisia *Echinacea purpurea*



Isu-isu terkait keamanan herbal

- ◆ Isu keamanan terkait produk
 - Kontaminasi logam berat
 - Pencampuran dengan bahan kimia obat
 - Cemarkan Pestisida dan bahan fumigasi
 - Cemarkan mikroba patogen
 - Kekeliruan dalam identifikasi simplisia

Penyebab

- ◆ Lingkungan dan kondisi dimana tumbuhan obat ditanam dan dipanen
- ◆ Keadaan dimana simplisia dikeringkan dan di proses
- ◆ Kondisi penyimpanan dan transportasi
- ◆ Proses pengolahan ketika produk jadi herbal dihasilkan

- ◆ Isu keamanan terkait penggunaan
 - Reaksi alergi
 - Interaksi herbal-obat
 - Penggunaan herbal dalam jangka panjang

Pedoman WHO untuk penilaian keamanan Herbal



- ◆ Penilaian harus melingkupi semua aspek keamanan herbal
- ◆ Jika produk digunakan secara tradisional tanpa menunjukkan bahaya, untuk itu tidak ada regulasi yang ketat yang diperlukan kecuali suatu bukti baru menuntut suatu penilaian kembail risk-benefit dari herbal bersangkutan
- ◆ Suatu literatur review harus merujuk ke artikel aslinya atau menggunakan monograf yang tersedia
- ◆ Efek samping yang dilaporkan harus didokumentasikan
- ◆ Studi toksikologi harus menjadi bagian dari penilaian
- ◆ Dokumentasi akan keamanan penggunaan berdasarkan pengalaman harus tersedia



Persyaratan untuk Produk Fitofarmaka

- ◆ Produk Fitofarmaka (Keputusan Menteri Kesehatan RI, No. 761/Menkes/SK/IX/1992)
 - Bahan baku terstandar
 - Pengujian Farmakologik (Uji khasiat atau pemastian khasiat)
 - Pengujian Toksisitas
 - Akut
 - Subakut
 - Kronik
 - Spesifik: Toksisitas pada janin, Mutagenitas, toksisitas topikal, Toksistas pada darah dan lain-lain
 - Pengujian Farmakodinamik
 - Pengembangan Sediaan (Formulasi, tunggal atau maksimal 5)
 - Penapisan Fitokimia dan Standarisasi Sediaan
 - **Pengujian Klinik**



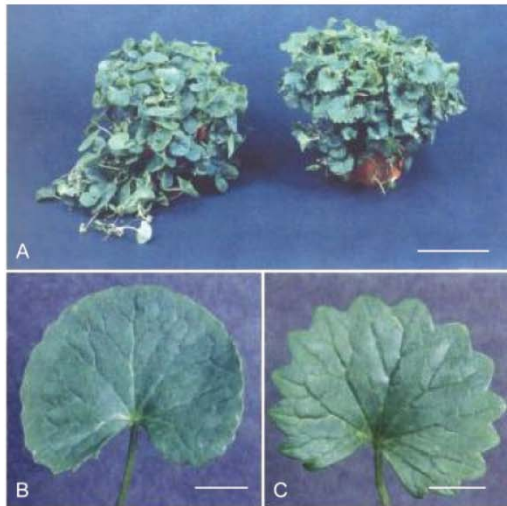
Farmakope Herbal Indonesia

- **Berisi Monografi simplisia dan sediaan ekstrak sebagai acuan untuk kualitas dan keamanan bahan baku herbal**
Contoh: simplisia buah adas
 - **Identitas simplisia**
 - **Mikroskopis**
 - **Senyawa identitas: Trans-anetol**
 - **Pola kromatografi: kromatografi lapis tipis**
 - **Susut pengeringan, abu total, sari larut air, sari larut etanol, kandungan kimia (minyak atsiri dan trans anetol)**



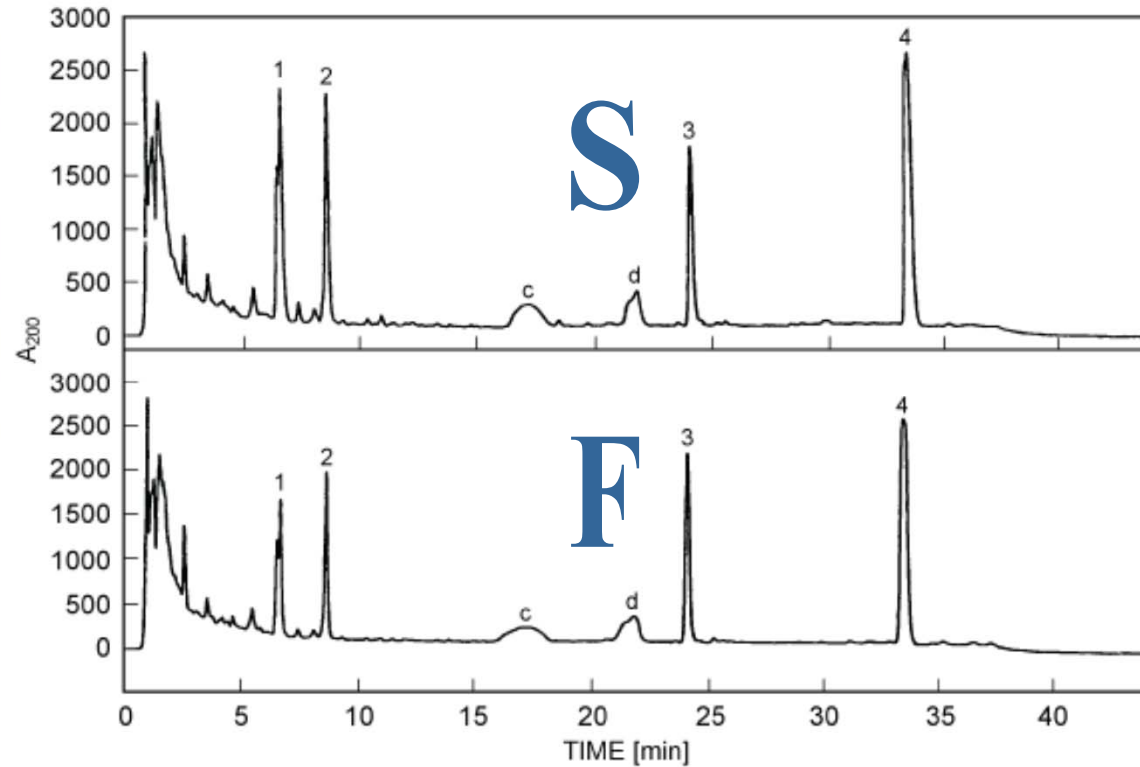
Pencirian: Marker dan Fingerprint

Biologia Plantarum, 51, 34-42



S

F

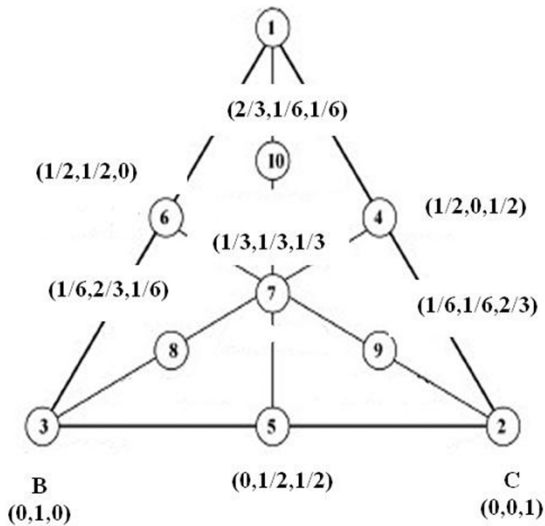


Profile HPLC dari ekstrak daun *C. asiatica* dari dua fenotif yang berbeda (S & F, 1 - madecassoside, 2 – **asiaticoside**)

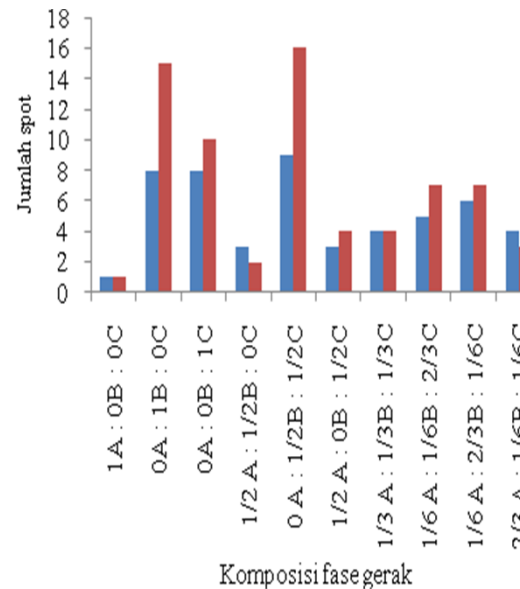


Pencirian melalui Fingerprint

Case Study IV: TLC fingerprint of *Curcuma xanthorrhiza* extract

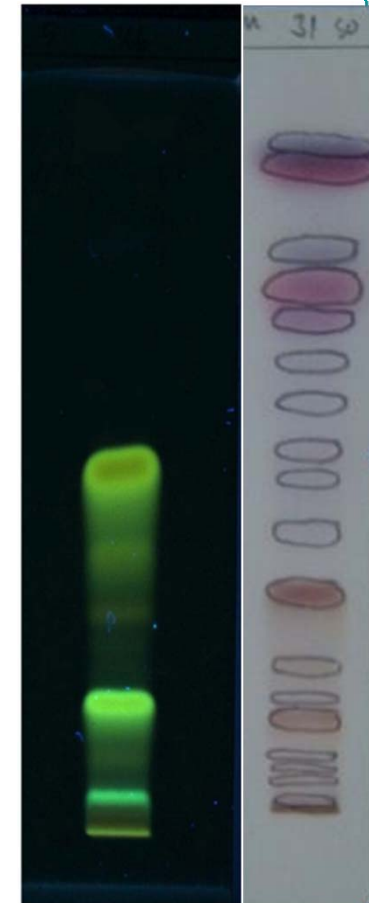


Experiment design for optimization of separation based on eluent composition



Amount of spots detected from different eluent composition (A:acetone, B:dichloromethane, C:chloroform, detection UV

366nm ■ ,vanilin ■)





Simpulan

- **Komponen kimia pada tanaman baik tunggal maupun multi komponen ditentukan oleh proses metabolisme dan dipengaruhi oleh faktor lingkungan**
- **Pencirian atau karakteristik tanaman obat untuk terapi didasarkan kepada penentuan marker dan atau fingerprint**
- **Keamanan untuk terapi perlu memperhatikan kondisi GAP, GMP dan persyaratan formal**



Ucapan Terima Kasih

- **Kepada semua Tim Peneliti di PS. Biofarmaka yang telah memberikan data dan fakta pada presentasi ini**
- **Kepada IPB, Kemendikbud, Kemenristek, Kementan dan Mitra PS. Biofarmaka lainnya atas pendanaan penelitian**