

1. PENDAHULUAN

1.1. Latar Belakang

Sambiloto (*Andrographis paniculata*) merupakan tumbuhan yang berasal dari India serta beberapa negara di Asia. Sambiloto sudah dipakai sejak lama untuk membantu proses penyembuhan berbagai permasalahan kesehatan oleh orang – orang yang berada di wilayah India, China sampai dengan Asia Tenggara (Munawar *et al.*, 2015). Permasalahan kesehatan itu diantaranya seperti kanker, inflamasi, malaria, diabetes serta berbagai penyakit lainnya (Bhan *et al.*, 2017). Sambiloto sendiri telah dipakai sebagai herbal berbasis pangan fungsional oleh masyarakat tradisional dengan cara dikonsumsi secara langsung. Berdasarkan penelitian yang telah dilakukan sebelumnya, herbal sambiloto diketahui tidak memiliki toksisitas sehingga aman digunakan dalam dosis therapeutic.

Sambiloto dikenal memiliki banyak senyawa polar. Senyawa polar merupakan senyawa kovalen yang terbentuk dari dua unsur yang berbeda dan memiliki sifat elektronegatif yang berbeda sehingga dapat menghasilkan momen dipol. Senyawa polar sendiri dapat mengekstrak baik senyawa polar maupun semi polar (Firdayani & Winarni Agustini, 2015). Salah satu senyawa polar pada sambiloto bernama *andrographolide* (C₂₀H₃₀O₅). *Andrographolide* merupakan senyawa yang diekstrak daripada tanaman *Andrographis paniculata*. Zat aktif *diterpenoid lactone* atau *andrographolide* merupakan komponen utama yang mendominasi di dalam daun daripada *A. paniculata* (Bhan *et al.*, 2017). Selain itu, terdapat komponen lainnya seperti *neoandrographolide*, *dehydroandrographolide* dan lain sebagainya.

Pada tahun 2019 lalu, hampir seluruh penjuru dunia diserang oleh pandemi wabah virus yang mematikan. Menurut WHO (2019), *Coronavirus disease* (COVID-19) merupakan virus patogen yang menyerang sistem pernapasan manusia dan mengakibatkan infeksi yang berujung pada sesak nafas hingga kematian. Kasus virus ini pertama kali muncul di provinsi Wuhan, China pada tanggal 31 Desember 2019 dengan kasus pertama adalah pneumonia yang cukup parah dan tidak diketahui dari mana asalnya (Sohrabi *et al.*, 2020). Virus ini memiliki rasio penularan yang sangat tinggi dan juga cepat terutama pada orang yang telah menerima transplantasi organ biasanya akan memiliki dampak yang lebih parah (Pereira *et al.*, 2020).

Penularan virus ini sangat mudah terjadi pada saat berkontak langsung dengan penderita. *Case Fatality Rates* (CFR) pada COVID-19 ini sendiri memiliki peningkatan resiko sampai dengan 50% pada penderita yang sudah berusia lanjut dengan rentan 60 tahun keatas (Porcheddu *et al.*, 2020). Dalam hal ini, virus corona juga akan memperburuk kondisi orang yang telah memiliki riwayat penyakit kronis karena sistem imun dalam tubuh pasien tersebut mengalami penurunan. Berdasarkan data saat ini, COVID-19 telah banyak bermutasi dengan berbagai varian yang jauh lebih mudah menular dibandingkan dengan varian awalnya. Macam varian tersebut adalah Alpha, Beta, Gamma, Delta dan yang saat ini sedang merebak dikalangan masyarakat adalah varian Omicron. Varian ini pertama kali dilaporkan oleh WHO pada 24 November 2021 di negara Afrika Selatan (WHO, 2021). Virus omicron ini sangat mudah menyebar dikarenakan domain dari RBD-nya sangat tinggi, namun karena domain N-terminal nya dan daya *binding affinity*-nya rendah pada *lipid raft*, maka gejala yang ditimbulkan tidak separah varian sebelumnya seperti alpha dan delta (Fantini *et al.*, 2022; Khandia *et al.*, 2022).

Berdasarkan berbagai penelitian sebelumnya, pemilihan topik terkait dengan pemanfaatan daun sambiloto sebagai *herbal drink* untuk *immunostimulant* sekaligus sebagai anti-virus pada saat pandemi sangat menarik untuk diteliti dan dipelajari lebih lanjut. Hal ini dikarenakan tingkat keparahan seseorang ketika terkena sebuah penyakit sangat ditentukan pada kuat lemahnya sistem imun tubuh. Selain itu, pokok bahasan sambiloto dapat lebih difokuskan sebagai anti-virus pada SARS-CoV2 mengingat hasil yang diperoleh dari berbagai penelitian sebelumnya terkait anti-virus pada beberapa penyakit telah menunjukkan hasil yang nyata, seperti mengurangi gejala keparahan pada HIV, infeksi, dan lain sebagainya. Tidak hanya itu, senyawa pada sambiloto seperti *andrographolide* dan turunannya dapat menjadi *immunostimulant* dan *immunomodulator*. *Immunostimulant* sendiri merupakan aktivitas untuk merangsang sistem imun sedangkan *immunomodulator* merupakan zat yang berfungsi untuk menguatkan sistem imun. Sambiloto sebagai pangan fungsional berbasis *herbal drink* sangat menarik untuk diteliti lebih lanjut karena memiliki karakteristik rasa yang sangat pahit yang didapat dari zat bernama *andrographolide*. Maka dari itu, diperlukan juga pedoman dosis yang digunakan sebagai batas aman untuk mengkonsumsinya. Potensi besar itulah yang melandasi keperluan dilakukannya penelitian berbasis *review* yang lebih mendalam terkait pemanfaatan sambiloto sebagai *herbal drink* dalam meningkatkan imunitas pada saat menghadapi pandemi dengan berlandaskan pada *evidence-based-analysis* secara in-vitro (*cell culture*), in-vivo (*animal*) dan *human study* di era pandemi ini.

1.2. TINJAUAN PUSTAKA

1.2.1. Tumbuhan Sambiloto (*Andrographis paniculata*)

Sambiloto (*Andrographis paniculata*) memiliki klasifikasi sebagai berikut:



Gambar 1. Tanaman Sambiloto

Sumber: (Ratnani *et al.*, 2012)

Kingdom : *Plantae*

Divisi : *Spermatophyta*

Sub Divisi : *Angiospermae*

Kelas : *Dicotyledoneae*

Ordo : *Solanaceae*

Famili : *Acanthaceae*

Genus : *Andrographis*

Spesies : *Andrographis paniculata*

(Ratnani *et al.*, 2012)

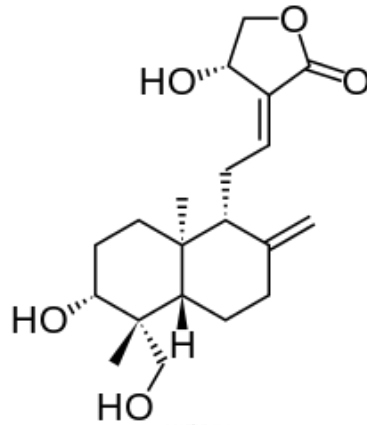
Tanaman tropis ini banyak tumbuh di India, China dan meluas hingga Asia Tenggara. Tanaman ini memiliki rasa sangat pahit yang didapat dari zat aktif bernama *andrographolide* (Antika & Sasongkowati, 2015). Tumbuhan ini memiliki ukuran setinggi 40-90 cm dengan struktur batang berkayu dan memiliki akar tunggang (Pujiasmanto & Moenandir, 2007). Sering kali, tumbuhan ini tumbuh liar di dekat sawah, ladang, pinggir sungai, pinggir jalan, hingga tebing. Secara singkat, sambiloto memiliki kandungan memiliki banyak sekali kandungan bioaktif seperti *andrographolide*, *deoxyandrographolide-19-β-D-Glukosa*, *dehydroandrographolide* (Patarapanich *et al.*, 2007), flavonoid, saponin, alkaloid, dan tanin (Royani *et al.*, 2014).

Tanaman ini sering digunakan oleh masyarakat tradisional untuk mengobati berbagai penyakit seperti anti kanker, anti inflamasi, malaria, diabetes (Bhan *et al.*, 2017). Pada negara Myanmar dan China, seluruh bagian daripada tanaman sambiloto ini dapat dimanfaatkan untuk mengobati demam, disentri, diare, serta sebagai penawar racun pada ular dan obat malaria (Patarapanich *et al.*, 2007). Selain untuk mengobati berbagai macam penyakit, tanaman ini juga memiliki sifat sebagai *antidiabetic* yang berarti dapat menurunkan gula darah (Nugroho *et al.*, 2012).

1.2.2. Komponen Bioaktif pada Sambiloto

Sambiloto merupakan tumbuhan yang memiliki banyak sekali komponen senyawa yang terkandung didalamnya. Senyawa yang terkandung memiliki manfaat masing – masing terhadap kesehatan tubuh manusia. Pada tumbuhan ini, senyawa yang terkandung terbagi menjadi dua, yaitu senyawa polar dan non polar. Senyawa polar merupakan hasil senyawa yang terbentuk daripada ikatan elektron antar unsur satu dengan yang lainnya. Senyawa polar ini juga memiliki kemampuan untuk mengesktrak senyawa dari polar hingga semi polar (Firdayani & Winarni Agustini, 2015). Contoh senyawa polar pada tanaman sambiloto adalah *andrographolide*, *deoxyandrographolide-19-β-D-Glukosa*, *dehydroandrographolide*, flavonoid, saponin, alkaloid, dan tanin (Patarapanich *et al.*, 2007). Senyawa non polar merupakan senyawa yang terbentuk dari sebuah atom dengan ikatan satu sama lain yang memiliki keelektronegatifan dengan kekuatan yang sama besarnya ke semua arah. Senyawa non polar yang berada pada tanaman sambiloto misalnya adalah Karbon dan Alkana. Menurut penelitian yang dilakukan oleh Rais, (2014) zat *andrographolide* memiliki sifat senyawa semi polar yang dibuktikan dengan adanya noda pada senyawa tersebut saat dilarutkan dengan pelarut kloroform dan etanol. Pada pembahasan kali ini akan difokuskan pada senyawa yang merupakan turunan dari diterpenoid yaitu *andrographolide*, *neoandrographolide*, *14-deoxyandrographolide*, *14-deoxy 11, 12-dehydro andrographolide*. Pada dasarnya, seluruh senyawa yang terdapat pada sambiloto merupakan antioksidan yang tidak tahan terhadap suhu panas.

Diterpene lacton merupakan senyawa yang terdapat dalam *Andrographolide* yang menempati posisi pertama dengan persentase terbesar yang menempati tumbuhan sambiloto. Menurut Royani *et al* (2014), biasanya, kandungan daripada *andrographolide* ini berkisar antara 0,29 – 4,44% dengan kadar rata – rata adalah 2,19% berat kering.

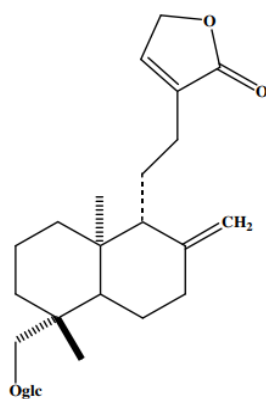


Gambar 2 Andrographolide

Andrographolide sendiri memiliki rumus kimia $C_{20}H_{30}O_5$, dengan berat molekul sebesar $350.455 \text{ g}\cdot\text{mol}^{-1}$, densitas 1.2317 g/cm^3 , dan titik didih 230 sampai 231 °C atau 446 sampai 448 °F (503 - 504 K). Berdasarkan penelitian yang dilakukan oleh Illah *et al.*, (2014) kandungan dari 20 gram ekstrak sambiloto mengandung 0,99 gram *andrographolide*. Senyawa ini memiliki rasa yang sangat pahit saat diminum. Kandungan *andrographolide* ini juga memiliki sifat menurunkan gula darah sehingga bermanfaat sebagai antidiabetes mellitus tipe 2 (Adha *et al.*, 2019). *Andrographolide* ini bekerja dengan cara meningkatkan penggunaan glukosa sehingga menurunkan kadar gula darah pada tikus dengan tidak mengubah persentase kolesterol yang terdapat dalam darah (Nugroho *et al.*, 2012). Pada beberapa penelitian terbaru, *andrographolide* pada sambiloto memiliki efek mengurangi tingkat keparahan terhadap pasien yang terdampak COVID-19. Menurut Murugan *et al.*, (2021) dengan penelitian berbasis *in silico*, senyawa *andrographolide* memiliki sifat *binding affinity* yang cukup kuat terhadap keempat protease utama pada SARS-CoV2 yaitu PLpro,3CLpro, Rdrp, Spike-ACE-2. Selain itu, terdapat beberapa turunan dari *andrographolide* seperti:

a. Neoandrographolide

Selain *andrographolide*, terdapat senyawa lain pada *diterpene lactone* yaitu *neoandrographolide*. Senyawa ini memiliki rumus senyawa $C_{26}H_{40}O_8$, berat sekitar $480,6 \text{ g mol}^{-1}$, dan memiliki sifat tidak tahan terhadap suhu yang tinggi (Megantara *et al.*, 2021). Beberapa dari penelitian telah menguji khasiat daripada senyawa ini secara *in vivo* dan *in vitro* dan mendapatkan hasil bahwa senyawa ini memiliki sifat sebagai *anti-inflammatory* (Liu *et al.*, 2007)



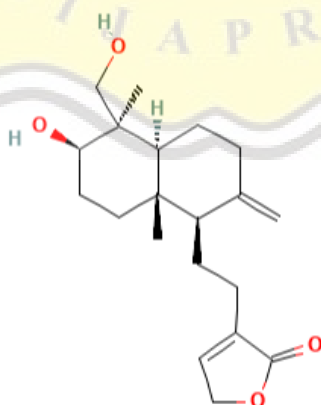
Gambar 3 *Neoandrographolide*

Sumber: pubchem.ncbi

Berdasarkan penelitian berbasis *in silico* yang dilakukan oleh Murugan *et al* (2021), *neoandrographolide* memiliki *binding affinity* yang paling tinggi terhadap SARS-COV-2 serta memiliki sifat antioksidan yang kuat. Senyawa ini memiliki struktur seperti kristal bening dan biasa dibuat sebagai obat di China bernama Chuan Xin Lian yang digunakan untuk menyembuhkan disentri, faringitis, dan juga infeksi pernapasan bagian atas (Gong *et al.*, 2018).

b. *14-deoxyandrographolide*

Senyawa ini merupakan senyawa yang memiliki jumlah cukup banyak dalam menempati ruang pada tanaman sambiloto.



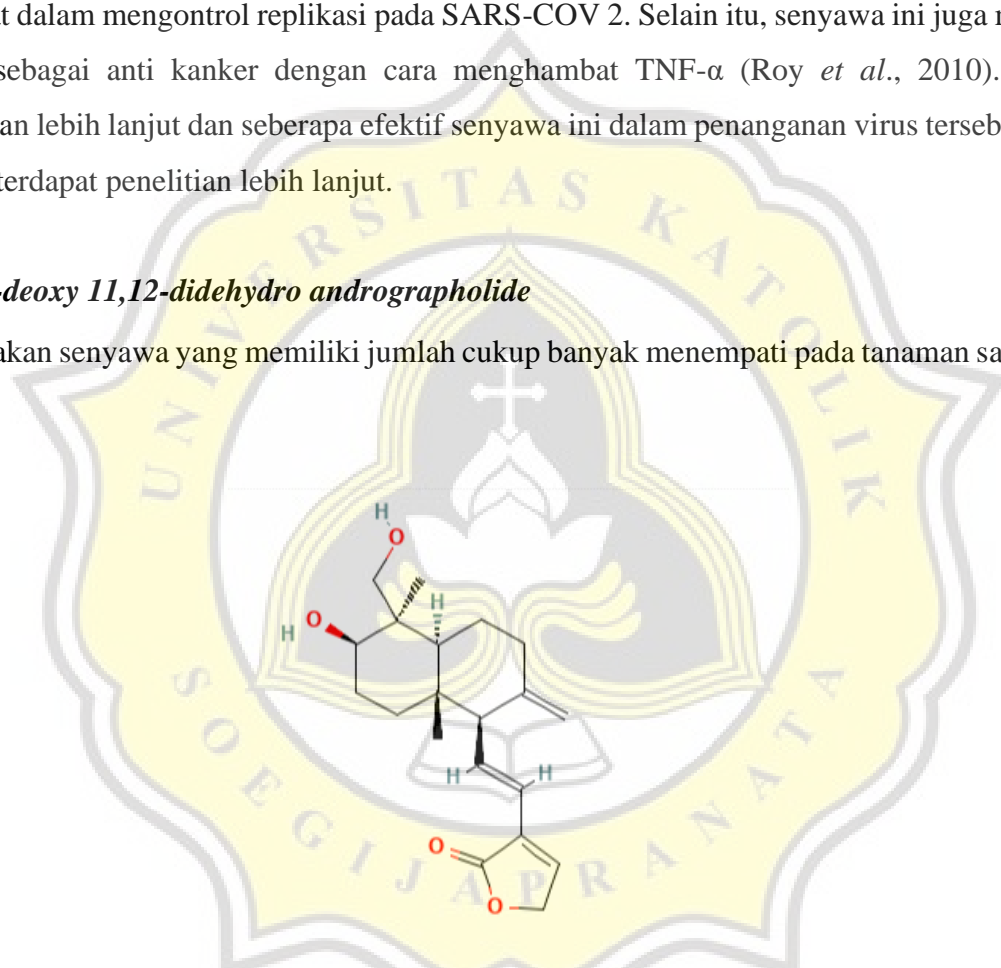
Gambar 4 *14-deoxy andrographolide*

Sumber: pubchem.ncbi

Berat daripada senyawa ini sekitar $334,4 \text{ g mol}^{-1}$, dengan rumus kimia $\text{C}_{20}\text{H}_{30}\text{O}_4$. Aktivitas antioksidan pada senyawa ini cukup kuat sehingga tidak tahan terhadap suhu yang terlalu tinggi. Rasa daripada senyawa ini mirip dengan *andrographolide* pada umumnya yaitu pahit. Selain itu, senyawa ini juga sering digunakan sebagai campuran bahan pada beberapa obat – obatan tertentu di negara seperti Amerika karena manfaatnya yang begitu banyak (NCBI, 2017). Beberapa penelitian terbaru menunjukkan bahwa kandungan senyawa ini memiliki manfaat dalam mengontrol replikasi pada SARS-COV 2. Selain itu, senyawa ini juga memiliki peran sebagai anti kanker dengan cara menghambat $\text{TNF-}\alpha$ (Roy *et al.*, 2010). Namun kegunaan lebih lanjut dan seberapa efektif senyawa ini dalam penanganan virus tersebut masih belum terdapat penelitian lebih lanjut.

c. 14-deoxy 11,12-didehydro andrographolide

Merupakan senyawa yang memiliki jumlah cukup banyak menempati pada tanaman sambiloto.



Gambar 5 14-deoxy 11,12-didehydro andrographolide

Sumber: pubchem.ncbi

Senyawa yang memiliki rumus kimia $\text{C}_{20}\text{H}_{28}\text{O}_4$ dengan berat molekul kurang lebih $332,4 \text{ g mol}^{-1}$ (NCBI, 2021). Senyawa ini juga memiliki aktivitas antioksidan yang kuat sehingga perlakuan dengan suhu yang terlalu tinggi akan mengurangi efektivitasnya bahkan merusak. Menurut penelitian yang dilakukan oleh Jadhav & Karuppayil (2021), diantara banyak senyawa yang terdapat pada sambiloto, senyawa ini memiliki peran sebagai *antiinflammatory*,

antihepatotoxic, dan juga sebagai *immunomodulatory*. Senyawa ini juga memiliki peranan dalam mengurangi tingkat keparahan pada penderita HIV serta memiliki efek dalam mengurangi keparahan penderita diabetes (Lee *et al.*, 2010). Selain itu, kandungan senyawa ini juga sudah banyak digunakan sebagai salah satu dari komposisi dari berbagai macam obat – obatan di berbagai negara. Namun seberapa tinggi tingkat efektivitasnya untuk meningkatkan imunitas masih belum diketahui karena kebanyakan daripada penelitian tersebut masih menggunakan mencit sebagai media uji.

1.2.3. Mekanisme Tubuh dalam Melawan Infeksi Virus

Virus corona merupakan virus yang berasal dari China kemudian menyebar hingga hampir ke seluruh dunia. Covid-19 dilaporkan pertama kali muncul di Wuhan, Provinsi Hubei China. Kasus utama dari virus ini mirip seperti gejala pneumonia akut yang tidak diketahui asalnya (Sohrabi *et al.*, 2020). Namun tak lama setelah itu, virus ini telah menjalar hampir ke seluruh dunia. Hal ini dikarenakan proses penularan virus yang tergolong sangat cepat berpindah antar manusia. Covid-19 ini merupakan salah satu jenis SARS (*Serve Acute Respiratory Syndrome*) dan juga MERS (*Middle East Respiratory Syndrome*) (Sohrabi *et al.*, 2020). Pada dasarnya, virus ini merupakan RNA rantai tunggal dengan 4 jenis varian yaitu (α , β , γ , δ) yang telah teridentifikasi dengan virus corona pada manusia (HCoV) yang terdeteksi dalam α coronavirus (HCoV-229E dan NL63) dan β -coronavirus (MERS-CoV, SARS-CoV, HCoV-OC43 and HCoV-HKU1) (Xiaowei Li *et al.*, 2020).

Virus corona ini bermutasi jauh lebih mematikan dibandingkan dengan varian awalnya. Efek dari mutasi ini adalah virus semakin cepat dan mudah menular. Hasil rata-rata dari *Case Fatality Rates* (CFR) pada COVID-19 ini sendiri memiliki peningkatan resiko sampai dengan 50% pada penderita yang sudah berusia lanjut dengan rentan 60 tahun keatas (Porcheddu *et al.*, 2020). Sedangkan kasus di Indonesia dilansir dari JHU CSSE COVID-19, memiliki lonjakan terbesar dengan rata-rata 44,145 kasus baru setiap minggunya. Virus ini pada awalnya memiliki persentase penularan yang dan tingkat *fatality* yang tinggi hanya pada orang dewasa lansia saja. Namun setelah beberapa kali bermutasi, semua kalangan usia memiliki persentase penularan dan tingkat keparahan yang sama.

Manusia memiliki sistem imun yang berperan dalam mempertahankan tubuh dari berbagai macam virus dan bakteri patogen. Sistem imun terbagi menjadi 2 jenis sistem pertahanan yaitu

innate immunity dan *adaptive immunity*. *Innate immunity* atau sistem imun bawaan merupakan pertahanan awal daripada sistem imun tubuh yang bekerja dengan cara mengenali struktur molekul asing terutama patogen (PAMP) pada mikroba kemudian akan memberikan sinyal melewati batas tertentu yang akan dikodekan pada reseptor yang disebut dengan pola pengenalan reseptor (PRRs) (Pasare & Medzhitov, 2004). Secara singkat, *innate immunity* akan segera bereaksi cepat mengontrol replikasi patogen yang menginfeksi ketika terdapat virus maupun bakteri patogen yang menimbulkan inflamasi pada tubuh. Sistem imun bawaan tubuh ini terdiri dari 4 bagian, yaitu *epitel barriers*, *dendritic cell*, *phagocytes*, *complement* serta *natural killer cells*. *Epitel barrier* merupakan sistem pertahanan terluar dari tubuh manusia yang terdapat pada kulit *Dendritic cell* merupakan jaringan yang menjembatani antara sistem imun bawaan (*innate immunity*) dan *adaptive immunity*. Sedangkan *natural killer* (NK-cell) merupakan inti daripada sistem imun bawaan yang bertugas dalam mengeliminasi sel yang terinfeksi virus dan juga sel tumor serta memproduksi sitokin dan kimokin yang akan berperan mengaktifkan komponen sel lain dari *innate* dan *adaptive immunity* (Fuentes *et al.*, 2017).

Adaptive immunity merupakan pertahanan sistem imun di barisan kedua yang memiliki sistem yang lebih kompleks dan memiliki 2 bagian inti utama yaitu sel timus (T-cell) dan *bone marrow cell* (B-cell). B-cell merupakan sel yang diproduksi dari tulang belakang. Dalam *adaptive immunity*, reseptor T – cell & B – cell dihasilkan secara somatik dan memerlukan adaptasi dahulu sebelum bereaksi terhadap suatu gangguan (Medzhitov, 2000). T-cell dan B-cell akan mengenali zat asing yang disebut dengan antigen. Selama waktu aktivasi T-cell, B-cell akan menyerap antigen kemudian menyajikan antigen dalam bentuk potongan. Setelah T-cell aktif, sel ini akan berperan sebagai *killer cell* dengan memproduksi senyawa toksik untuk mengeliminasi virus atau bakteri tersebut (Fuentes *et al.*, 2017). *Adaptive immunity* akan bereaksi ketika *innate immunity* tidak dapat menangani virus atau bakteri patogen yang masuk. Kedua sel pada sistem imun ini akan menurun kemampuannya yang akan ditandai dengan penurunan fungsi imun, infeksi berkelanjutan, dan tumor ganas yang terjadi seiring dengan bertambahnya usia pada manusia yang disebut dengan *immunosenescence* (Castelo-Branco & Soveral, 2014) (Fuentes *et al.*, 2017).

1.3. Tujuan Penelitian

Literatur *review* ini bertujuan untuk:

- Mengumpulkan bukti terkait efektivitas senyawa polar pada sambiloto dalam menghadapi pandemi covid-19
- Mengetahui mekanisme cara senyawa tersebut menunjang sistem imun dalam tubuh manusia
- Mengetahui seberapa efektif senyawa pada sambiloto terhadap covid-19 jika diolah sebagai *herbal drink*
- Mengetahui dosis yang dapat dijadikan pedoman dalam mengkonsumsi sambiloto supaya mendapatkan hasil yang maksimal.

