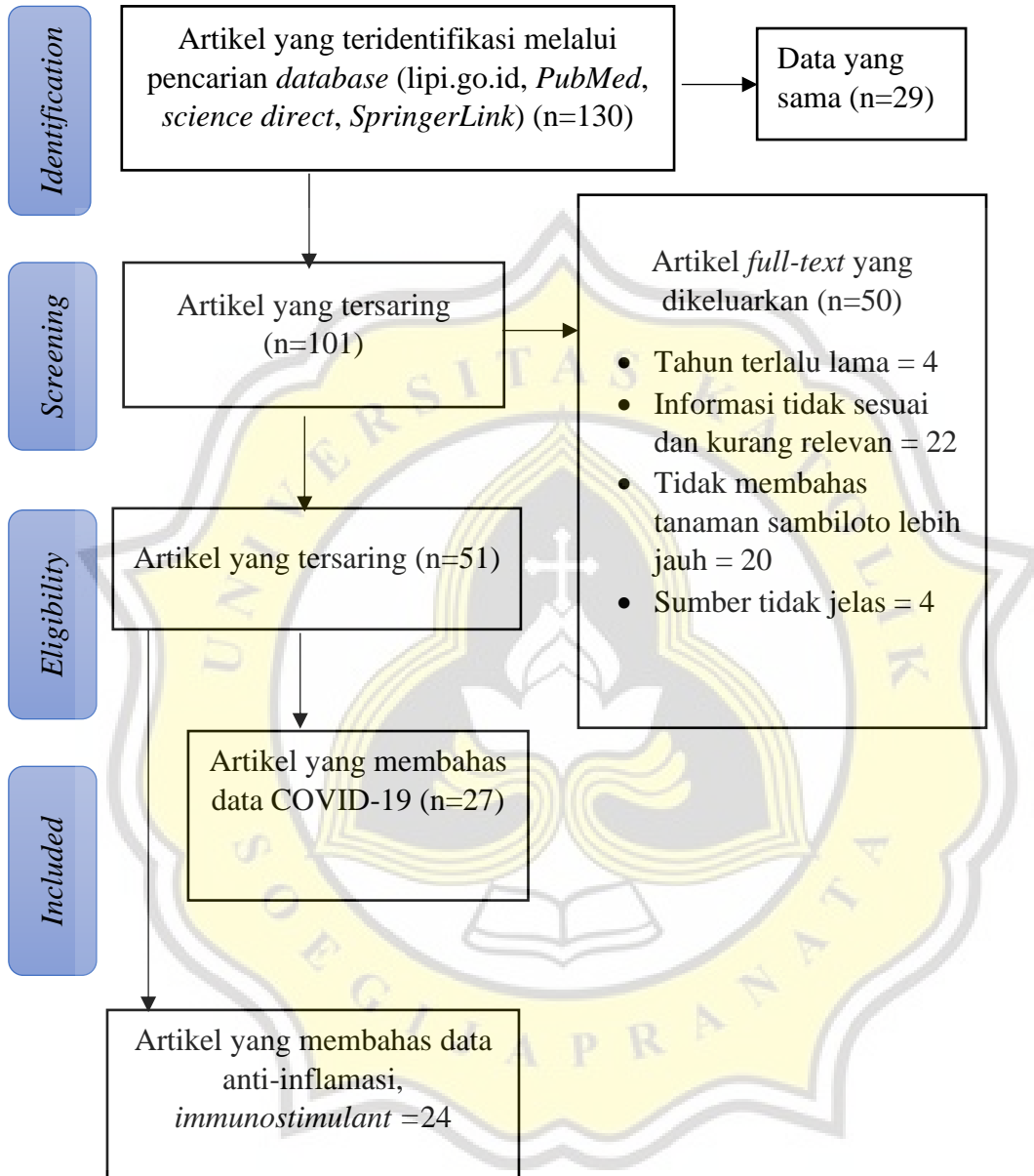


3. HASIL PENELITIAN

3.1. Diagram Alir PRISMA

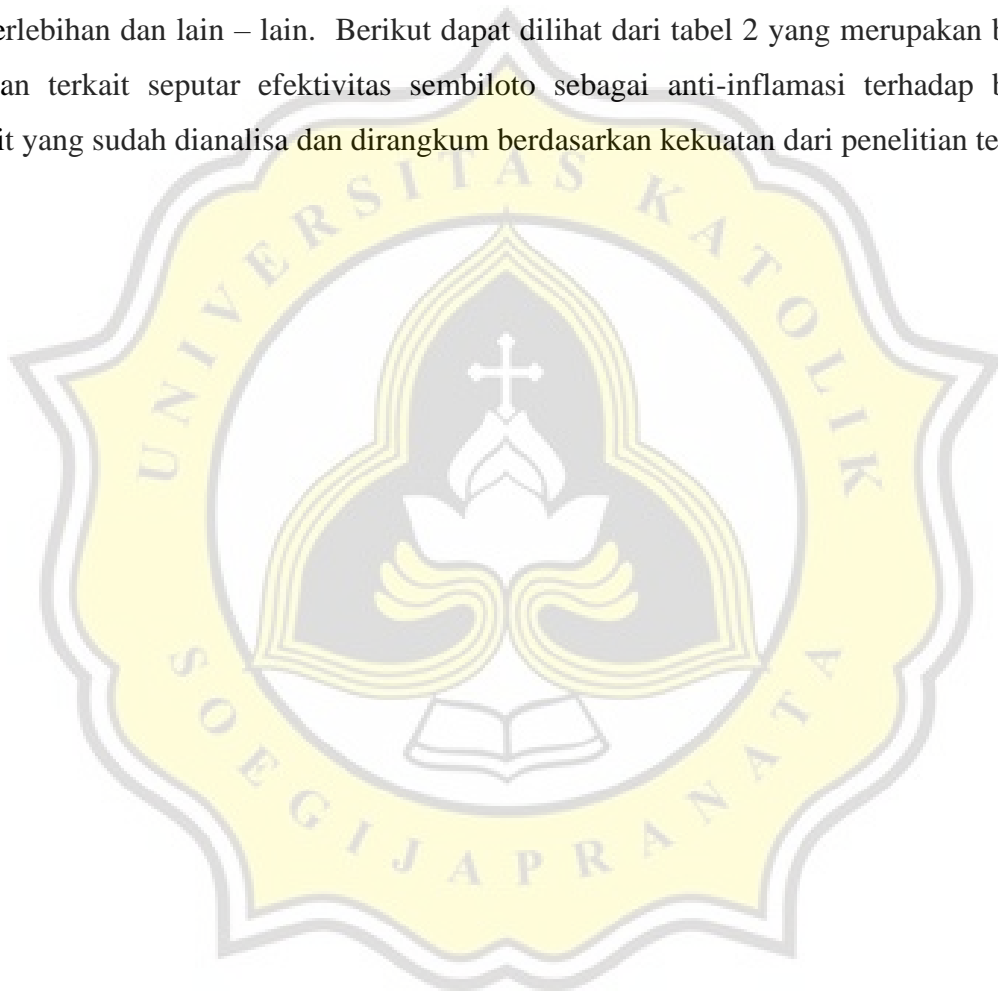


Gambar 10 Hasil Pencarian Data Berdasarkan PRISMA

3.2. Efektivitas Komponen Polar

3.2.1. Antiinflamasi

Berdasarkan tabel 1 dibawah, didapati bahwa sambiloto memiliki peran dalam menghambat TNF- α pada sel kanker kolorektal dengan cara menstimulasi IL-8. Sambiloto juga tidak memiliki efek samping pada sel RAW264.7 (sel makrofag pada tikus untuk uji *immunomodulator*) serta menunjukkan *binding affinity* yang kuat pada IL-6, VEGFA, PTGS2, MMP-9, dan TNF- α . Zat pada sambiloto juga dapat menghambat infiltrasi dan proses inflamasi pada tikus dengan infeksi periodontitis, mengurangi produksi sitokin dan kemokin yang berlebihan dan lain – lain. Berikut dapat dilihat dari tabel 2 yang merupakan beberapa penelitian terkait seputar efektivitas sambiloto sebagai anti-inflamasi terhadap beberapa penyakit yang sudah dianalisa dan dirangkum berdasarkan kekuatan dari penelitian tersebut.



Tabel 1 EFEKTIVITAS ANTIINFLAMASI PADA SENYAWA POLAR SAMBILOTO

NO	Deskripsi	Desain Penelitian	Kekuatan Penelitian	Inflammatory Biomancer	Hasil	Referensi
1	Sel pasien dengan kanker kolorektal yang diambil dan diberikan <i>treatment</i> dengan ekstrak daun sambiloto	<i>In Vitro</i> (<i>Cell Culture</i>)	Lemah	TNF- α , IL-8	<i>Andrographolide</i> menghambat TNF- α dengan cara menstimulasi IL-8 yang berada pada sel HCT116 ganas yang bersarang pada pasien	(Yuan <i>et al.</i> , 2018)
2	Uji toksisitas dan efektivitas terhadap SARS-CoV2 yang dilakukan pada obat Chuan Xin Lian yang berbahan dasar senyawa dari <i>Andrographolide</i> . Obat ini diberikan dengan dosis tertentu pada sel RAW264 yang diinkubasi.	<i>In Vitro</i> (<i>Cell Culture</i>)	Lemah	IL-6, VEGFA, PTGST2, TNF- α , MMP-9	Ekstrak senyawa yang terdapat pada obat ini ketika diberikan dosis 10, 5, 2.5, dan 1.25 $\mu\text{g/mL}$ tidak menimbulkan efek samping apapun pada sel RAW264.7 serta memberikan efek <i>binding affinity</i> yang kuat secara signifikan pada IL-6, VEGFA, PTGS2, MMP-9, dan TNF- α	(Zhu <i>et al.</i> , 2021)
3	Ekstrak APN diuji kadar antioksidannya dengan metode DPPH dan kapasitas antioksidannya radikal oksigen (ORAC) serta uji antioksidan Folin Ciocalteu (FC). Pengujian difokuskan kepada aktivitas APN dalam menghambat TNF- α pada sel manusia	<i>In Vitro</i> (<i>Cell Culture</i>)	Lemah	TNF- α	Zat <i>Andrographolide</i> pada <i>andrographis paniculata</i> menunjukkan efek <i>binding affinity</i> pada radikal DPPH secara signifikan dengan nilai $p = 0,8 > 0,05$ sebesar 3 kali lipat dan memiliki sedikit efek dalam menghambat pelepasan TNF- α	(Low <i>et al.</i> , 2015)

- | | | | | | |
|--|---|---------------|--|---|-------------------------------------|
| <p>4 Uji anti-inflamasi pada APN diuji dengan menggunakan 36 tikus sehat betina dibagi menjadi kelompok kontrol, kelompok PID, kelompok APN1, kelompok APN2, kelompok APN3 dan kelompok prednison</p> | <p><i>In Vivo</i>
(<i>Animal Study</i>)</p> | <p>Sedang</p> | <p>IL-1β, IL-6, CXCL-1, MCP-1, RANTES</p> | <p>Didapati sambiloto memiliki efek anti-inflamasi pada PID dengan cara mengurangi produksi sitokin dan kemokin yang berlebihan termasuk IL-1β, IL-6, CXCL-1, MCP-1 dan RANTES secara signifikan dengan cara yang bergantung pada dosis serta memblokir aktivasi NF-κB yang diinduksi oleh patogen</p> | <p>(Zou <i>et al.</i>, 2016)</p> |
| <p>5 Tikus sebanyak 64 ekor diberi <i>silk ligament</i> untuk memicu inflamasi kemudian diberikan ekstrak sambiloto dengan dosis berbeda secara oral. Pengecatan hematoksilin eoksin dilakukan untuk menghitung jumlah inflamasi pada sel.</p> | <p><i>In Vivo</i>
(<i>Animal Study</i>)</p> | <p>Sedang</p> | <p>IL-1, PGE-2, TNF-α</p> | <p>Ekstrak sambiloto dengan dosis 900 ml /BB yang diberikan pada tikus yang terkena periodontitis dapat menurunkan jumlah infiltrasi sel netrofil yang disebabkan oleh sitokin IL-1 dan TNF-α secara signifikan dengan nilai $p < 0,05$.</p> | <p>(Fauzia <i>et al.</i>, 2015)</p> |

Ket: APN= *Andrographis paniculate* Nees; HCT116= *Human Colorectal Carcinoma* ; CXCL-1= *Chemokine (C-X-C) motif* ; MCP-1= *Monocyte chemoattractant protein-1* ; RANTES= *Regulated upon Activation, Normal T Cell Expressed and Presumably Secreted* ; VEGFA= *Vascular endothelial growth factor A* ; PTGS2= *Prostaglandin-endoperoxide synthase* ; MMP-9= *Matrix Metalloproteinase-9*

3.2.2. Efektivitas Terhadap SARS-COV2

Saat ini potensi efektivitas dari senyawa pada tumbuhan sambiloto tersebut sedang gencar dilakukan untuk menanggulangi pandemi covid terutama terhadap jenis SARS-COV2. Berdasarkan data yang diperoleh, sambiloto dapat menghambat infeksi pada paru – paru yang terkena SARS-CoV-2, serta memiliki kemampuan *binding affinity* yang kuat pada protease utama dari virus tersebut. Berikut merupakan rangkuman dari beberapa penelitian beserta dengan bukti kekuatan ilmiahnya.



Tabel 2 EFEKTIVITAS SENYAWA SAMBILOTO SEBAGAI ANTIVIRUS SARS-COV2

No	Deskripsi	Desain Penelitian	Kekuatan Penelitian	Inflammatory Biomancer	Hasil	Referensi
1	Ekstrak sambiloto diberikan pada sel Calu-3 yang telah terinfeksi oleh SARS-CoV-2 dengan variasi konsentrasi 0.25TCID ₅₀ , 2.5TCID ₅₀ , and 25TCID ₅₀ , selama 2 jam. Sel tersebut kemudian di inkubasi selama kurang lebih 48 jam	<i>In Vitro (Cell Culture)</i>	Lemah	Spike-ACE-2, PLpro, Rdrp	Ekstrak sambiloto dapat menghambat infeksi dari keempat protease utama tersebut (ACE-2, PLpro, CLpro, Rdrp) secara signifikan pada model sel paru – paru (Calu 3) sebanyak 9,54% dan 1,68% pada aktivitas <i>andrographolide</i> serta viability sel Calu3 sebesar 58,03%. Sambiloto juga tidak menunjukkan toxicity pada organ lain.	(Sa-Ngiamsuntorn <i>et al.</i> , 2020)
2	Ekstrak dari sambiloto diambil dan diberikan pada protease utama SARS-CoV-2 yaitu 3CLpro, PLpro, Spike-ACE2, Rdrp dengan dosis therapeutic.	<i>In Silico</i>	Lemah	3CLpro, PLpro, Rdrp, Spike-ACE-2	Ekstrak sambiloto memiliki aktivitas <i>binding affinity</i> yang kuat terhadap semua protease pada SARS-CoV-2 dengan nilai -8.5 kcal/mol. Ekstrak dari sambiloto mampu memperlambat replikasi, serta mengikat RNA dari SARS-CoV-2.	(Murugan <i>et al.</i> , 2021)

3 Ligan dari *andrographolide* disiapkan melalui hardware dan software, serta menggunakan aplikasi HyperChem 7.5., OpenBabel 2.4.1 dan AutoDockTools 1.5.6. Proses validasi dilakukan dengan cara mengekstrak molekul AP dari reseptornya. Selanjutnya, molekul AP di-docking dan di re-docking pada titik ikat protein aktifnya dengan menggunakan Autodockvina 1.1.2 dan Chimera 1.1.3.1

In Silico Lemah 6LU7

Hasil penelitian (Sukardiman *et al.*, 2020) menunjukkan bahwa DGE dan GAD memiliki ΔG yang lebih kecil dibandingkan REM dan Indinavir terhadap 6LU7. DGE dan GAD memiliki kekuatan *binding affinity* sebesar -6,8 kcal/mol. Sehingga AP memiliki kemungkinan untuk berperan sebagai penghambat protease utama COVID-19



- 4 Struktur protein SARS-CoV-2 disiapkan dalam model bentuk 3D melalui bank data protein dengan menggunakan software Schrödinger suite 2019-4. Kemudian dilakukan proses perkaitan senyawa *andrographolide* dan SARS-CoV-2, *screening* untuk konstituen fitokimia *andrographolide* dan kunyit dengan metode *in silico* ADMET. Setelah itu dilakukan *binding energy calculation* menggunakan Prime/MM-GBSA.
- In Silico* Lemah 3CLpro, PLpro, Rdrp, Spike-ACE-2 Berdasarkan penelitian *in silico*, kandungan senyawa kimia dari kunyit seperti cyclocurcumin dan curcumin serta dari *Andrographis paniculata* seperti *andrographolide* dan *dihydroxy dimethoxy flavone*, secara signifikan mengikat situs aktif protease utama SARS CoV-2 (3CLpro, PLpro, Rdrp, Spike-ACE-2). (K Rajagopal, 2020)
- 5 Daun sambiloto yang telah dikeringkan kemudian diekstraksi menggunakan ethanol. Ekstrak yang diperoleh dipekatkan pada tekanan kurang dari 700 mm Hg dalam *rotary evaporator*. Ekstrak yang didapat lalu dilarutkan dalam methanol yang kemudian difilter dan dilanjutkan dengan proses LC-ESI-MS/MS *analyses*.
- In Silico* Lemah IL2, PIK3CB, ROS1, TLR9, TLR4, CCR4 Hasil penelitian bahwa *andrographolide* bersama dengan molekul lain bekerja maksimal sebagai agen anti-inflamasi pada infeksi saluran pernapasan atas dan secara signifikan ($p < 0,05$) dapat menurunkan produksi sitokin (IL-2) dan pro-inflamasi (PIK3CB, ROS1, TLR9, TLR4, CCR4) pada infeksi COVID-19. (Banerjee *et al.*, 2021)

Ket: AP= *Andrographis paniculata* ; TCID= *Median Tissue Culture Infection Dose* ; HK= *Human Kidney*; Caco= *Human colon adenocarcinoma* ; HepG2= *Liver Hepatocellular Carcinoma* ; THR24= *Anti-phospho-FOXO1 (Antibody)* ; LEU27= *insulin like growth factor II* ; FABP5= *Fatty Acid Binding Protein 5* ; FGF1= *Fibroblast Growth Factor* ; IL= *Interleukin* ; MAP2K3= *Mitogen Activated Protein Kinase* ; PIK3CB= *Phosphatidylinositol-4,5-Bisphosphate 3-Kinase Catalytic Subunit Beta* ; ROS1= *Receptor Tyrosine Kinase* ; TLR= *Toll-Like Receptor* ; CCR4= *C-C chemokine receptor type 4*



3.2.3. *Immunostimulant*

Berdasarkan tabel 3 dibawah, sambiloto memiliki kemampuan dalam memperkuat antibodi pada tubuh dengan dijadikan vaksin salmonella, selain itu sambiloto juga dapat merangsang proliferasi limfosit pada paru – paru manusia sebesar 38%. Sambiloto juga dapat menjadi inhibitor inflamasi yang dipicu melalui rangsangan terhadap NF- κ B. Data tersebut dapat dilihat pada tabel dibawah.



Tabel 3 EFEKTIVITAS SENYAWA SAMBILOTO SEBAGAI IMMUNOSTIMULANT

No	Deskripsi	Desain Penelitian	Kekuatan Penelitian	Inflammatory Biomancer	Hasil	Referensi
1	Tikus diimunisasi dengan <i>S. typhimurium</i> yang tidak aktif kemudian diberikan makan dengan ekstrak <i>Andrographis paniculata</i> (APE) atau <i>Andrographolide</i> (AND).	<i>In Vivo</i> (<i>Animal Study</i>)	Sedang	IgG, IFN- γ , IL-2	APE dan AND ditemukan dapat menstimulasi IL-2, IFN- γ untuk memperkuat antibodi secara signifikan ($p < 0,05$) terhadap bakteri Salmonella	(Xu <i>et al.</i> , 2007)
2	Serbuk sambiloto dimaserasi dengan ethanol 90% kemudian dianalisis dengan HPLC. Sampel darah kemudian diambil dari pendonor dan diberikan perlakuan dengan ekstrak sambiloto untuk mengukur peningkatan jumlah limfosit sebagai parameter aktivitas <i>immunostimulant</i> .	<i>In Vitro</i> (<i>Cell Culture</i>)	Lemah	Limfosit, IL-4	<i>Andrographolide</i> memberi efek dalam merangsang proliferasi limfosit sebesar 38% pada sel paru – paru serta berfungsi sebagai <i>immunostimulant</i> karena dapat mengatur produksi antibodi seperti IL-4.	(Churiyah <i>et al.</i> , 2015)

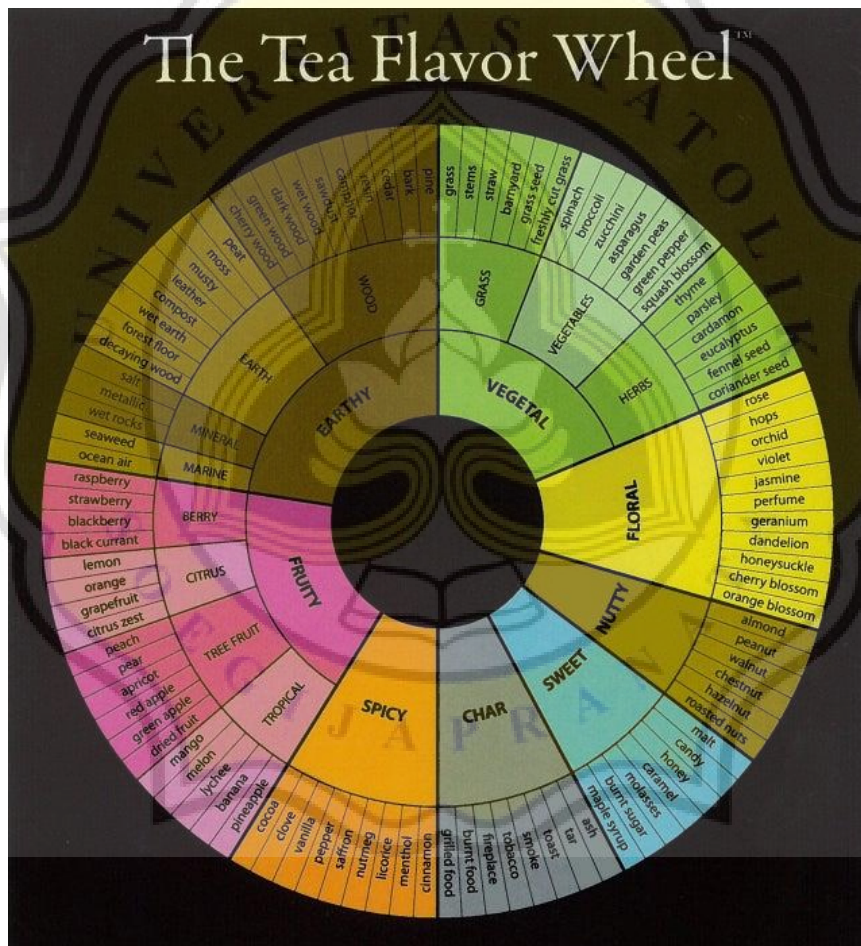
- | | | | | | |
|---|---|---------------|----------------------------------|--|----------------------------------|
| <p>3 Tikus – tikus betina diambil secara acak kemudian dibagi menjadi 3 kelompok berupa sham, LPS dan LPS dengan tambahan komponen <i>andrographolide</i>. Kemudian setelah 6 jam diteliti dengan diambil paru – parunya.</p> | <p><i>In Vivo</i>
(<i>Animal Study</i>)</p> | <p>Sedang</p> | <p>NF-κB, TNF-α, IFN-γ, TLR4</p> | <p><i>Andrographolide</i> beserta turunannya dalam konsentrasi tertentu dapat menjadi inhibitor spesifik pada beberapa jenis agen pro-inflamasi seperti TNF-α, NF-Kb, TLR4 dan IFN-γ secara signifikan (p<0,05) serta berfungsi sebagai pelindung pada infeksi paru – paru akut</p> | <p>(Nie <i>et al.</i>, 2017)</p> |
| <p>4 Tikus putih dibagi menjadi 5 kelompok dan diberikan perlakuan berbeda yaitu kontrol, benzene saja, benzene + filtrat sambiloto 0,15 ml, benzene + filtrat sambiloto 0,3 ml dan benzene + filtrat sambiloto 0,45 ml. Setelah itu, dilakukan pengukuran jumlah sel darah putih</p> | <p><i>In Vivo</i>
(<i>Animal Study</i>)</p> | <p>Sedang</p> | <p>Leukosit</p> | <p>Pemberian filtrat sambiloto dapat meningkatkan jumlah leukosit pada tikus putih yang terpapar oleh benzene secara signifikan. Sedangkan dosis terbaik yang dapat diberikan adalah berkisar antara 0,45 ml.</p> | <p>(Budijastuti, 2006)</p> |

Ket: APE= *Andrographis paniculata* ekstrak ; AND= *andrographolide* ; NF-κB= *nuclear factor κ-light-chain enhancer of activated B cells* ; IFN-γ= *interferon gamma*

3.2.4. Karakteristik Sensori

Tabel 4 HASIL DARI UJI ORGANOLEPTIK TEH SAMBILOTO

No	Jenis Sampel	Warna	Rasa	Aroma	Referensi
1	Herbal drink (Teh)	Kuning kecoklatan	Sangat pahit	Khas	(Patin <i>et al.</i> , 2018)
2	Ekstrak	Hijau kecoklatan	Sangat pahit	Khas	(Rahayu <i>et al.</i> , 2020)
3	Ekstrak	Hijau kecoklatan	Pahit	Khas	(Dewi <i>et al.</i> , 2016)
4	Ekstrak	Hijau kehitaman	Pahit	Khas	(Rochmat, 2015)



Gambar 11 Tea Flavor Wheel

3.3. Ragam Cara Konsumsi Sambiloto

Berbagai cara dapat dilakukan dalam mengkonsumsi sambiloto, seperti dimakan secara langsung, diseduh menggunakan air panas, maupun dijadikan simplisia dan dimasukkan ke dalam obat. Berbagai cara tersebut sudah dirangkum dalam tabel 5 dibawah ini.



Tabel 5 TEMUAN SEBELUMNYA TERKAIT CARA KONSUMSI SAMBILOTO

No	Topik Yang Diteliti	Sumber	Cara Konsumsi
1	Efektivitas komponen potensial dalam sambiloto terhadap SARS-CoV2 yang diteliti menggunakan uji coba computer (<i>in silico</i>) maupun dengan konsumsi obat.	(Murugan <i>et al.</i> , 2021)	Dijadikan obat bubuk dalam kapsul
2	Efektivitas <i>andrographolide</i> dalam mengatasi kanker serta potensinya dalam sebagai <i>immunostimulatory</i>	(Ajaya Kumar <i>et al.</i> , 2004)	Diekstrak
3	Mengontrol kualitas tanaman sambiloto dari India yang tumbuh di Nigeria	(Ameh <i>et al.</i> , 2010)	Diekstrak
4	Efek samping atau <i>toxicity</i> yang ditimbulkan ketika mengkonsumsi sambiloto.	(Worasuttayangkurn <i>et al.</i> , 2019)	Diekstrak
5	Analisa fungsi senyawa aktif pada sambiloto	(Dai <i>et al.</i> , 2019)	Dimakan, diminum, diekstrak