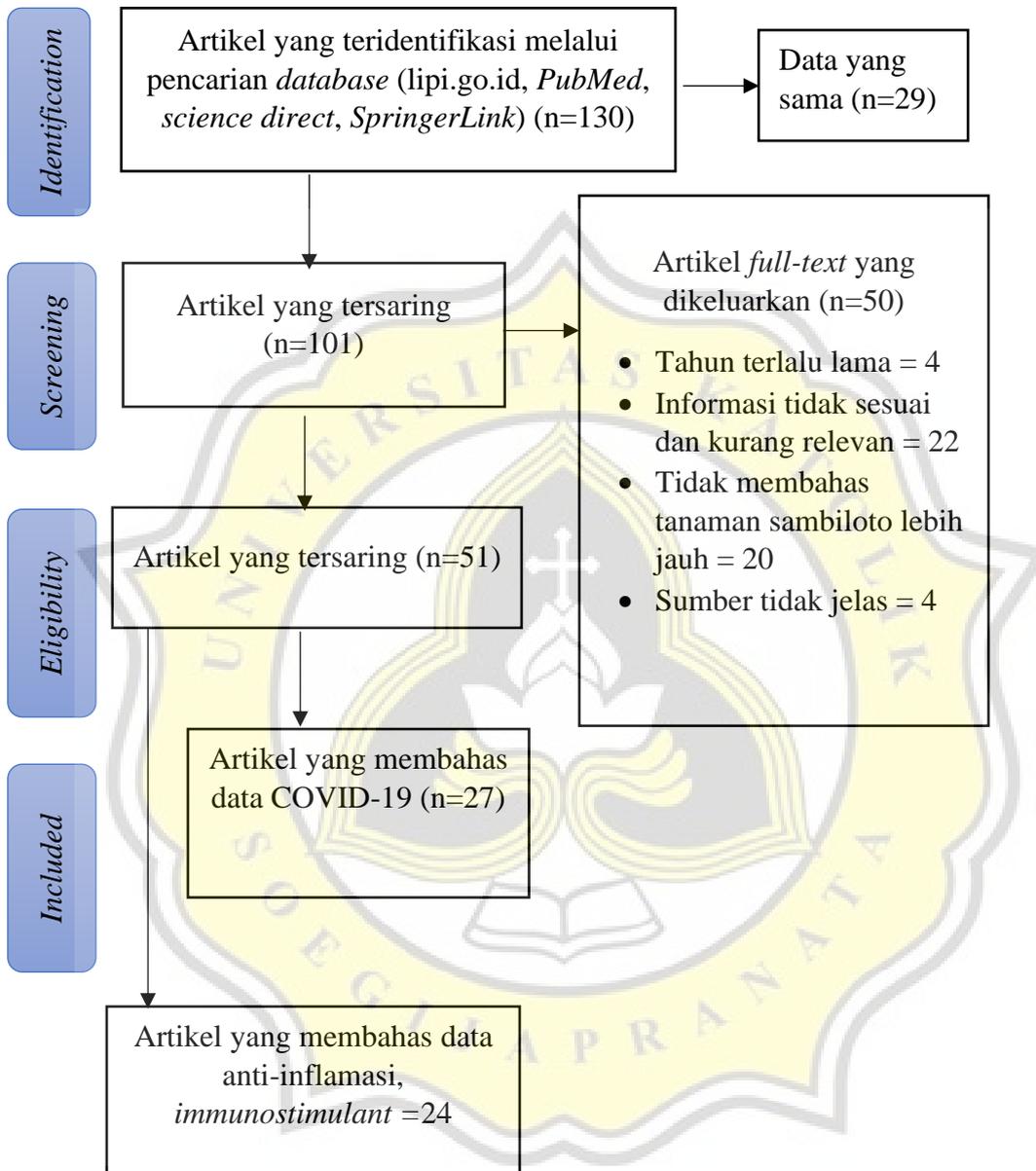


### 3. HASIL PENELITIAN

#### 3.1. Diagram Alir PRISMA

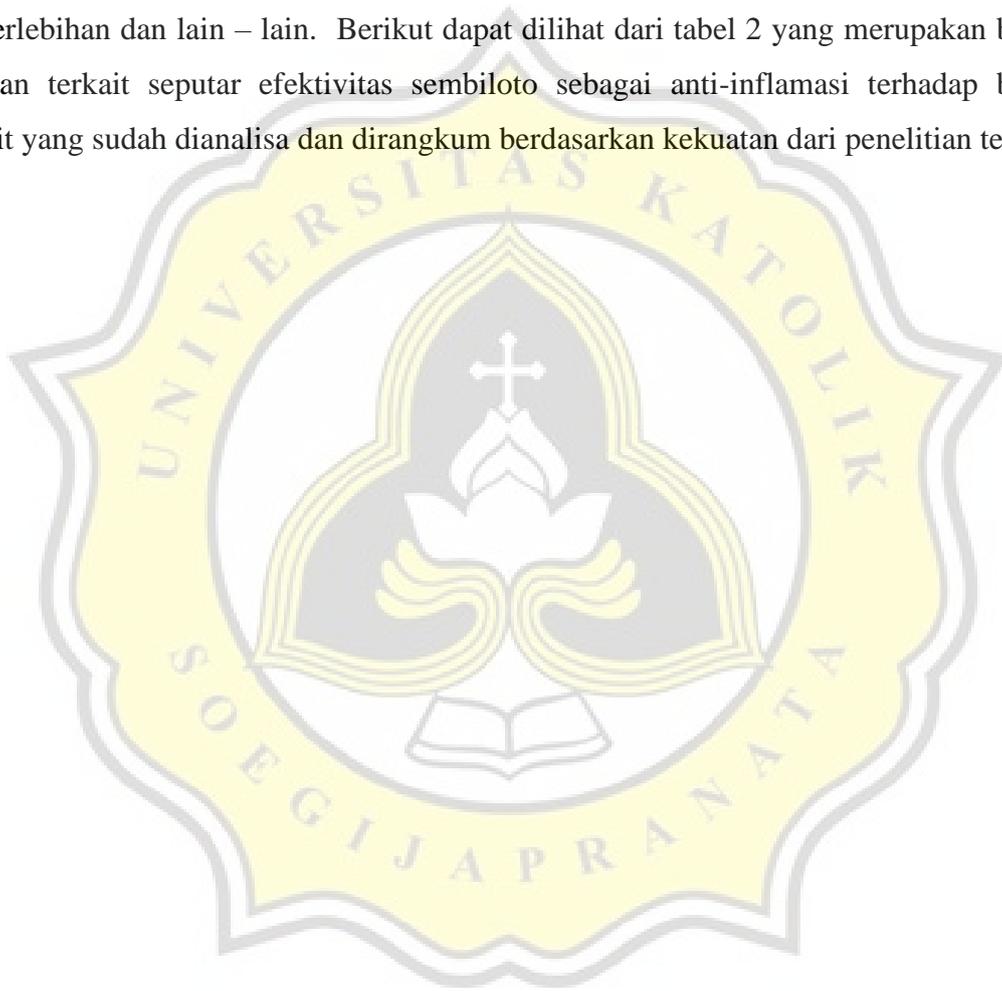


Gambar 10 Hasil Pencarian Data Berdasarkan PRISMA

## 3.2. Efektivitas Komponen Polar

### 3.2.1. Antiinflamasi

Berdasarkan tabel 1 dibawah, didapati bahwa sambiloto memiliki peran dalam menghambat TNF- $\alpha$  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- $\alpha$ . 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- $\alpha$ , IL-8	<i>Andrographolide</i> menghambat TNF- $\alpha$ 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- $\alpha$ , 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- $\alpha$	(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- $\alpha$ pada sel manusia	<i>In Vitro</i> ( <i>Cell Culture</i> )	Lemah	TNF- $\alpha$	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- $\alpha$	(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><br/>(<i>Animal Study</i>)</p> | <p>Sedang</p> | <p>IL-1<math>\beta</math>, 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-1<math>\beta</math>, IL-6, CXCL-1, MCP-1 dan RANTES secara signifikan dengan cara yang bergantung pada dosis serta memblokir aktivasi NF-<math>\kappa</math>B 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><br/>(<i>Animal Study</i>)</p> | <p>Sedang</p> | <p>IL-1, PGE-2, TNF-<math>\alpha</math></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-<math>\alpha</math> secara signifikan dengan nilai <math>p &lt; 0,05</math>.</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 <sub>50</sub> , 2.5TCID <sub>50</sub> , and 25TCID <sub>50</sub> , 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 menunjukkan bahwa DGE dan GAD memiliki  $\Delta G$  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

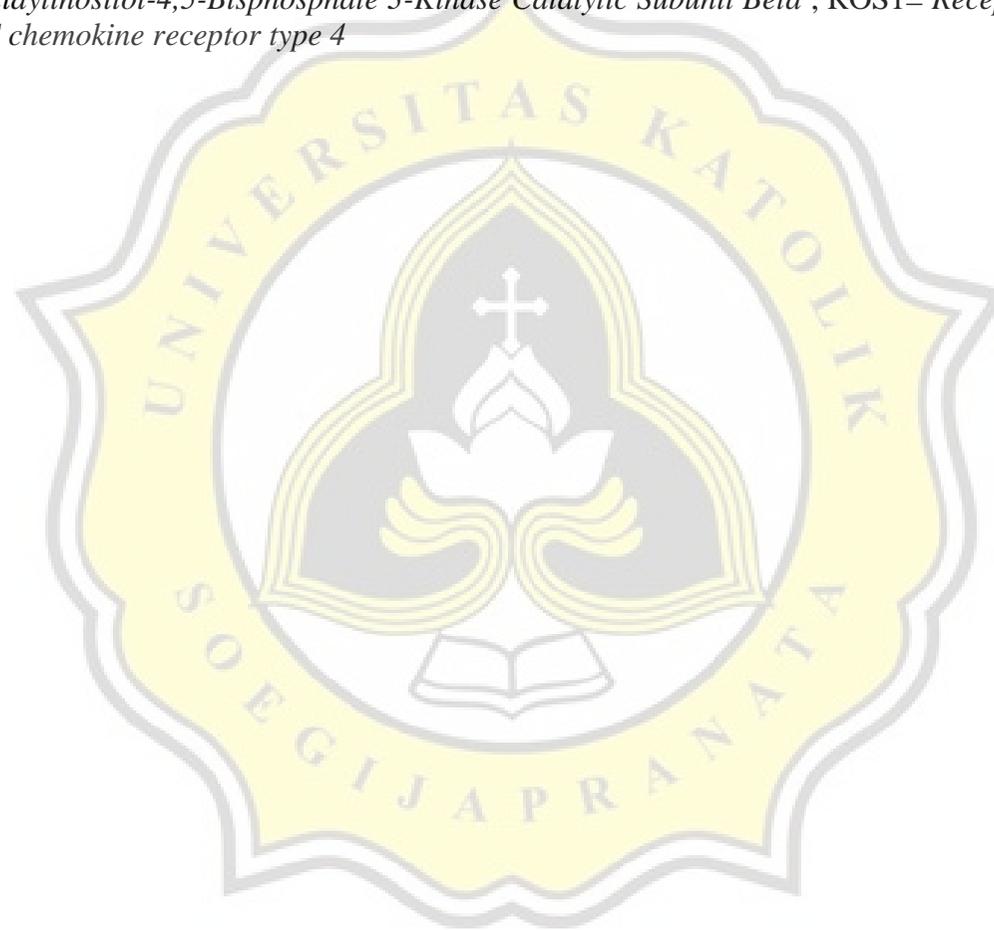
(Sukardiman *et al.*, 2020)



- 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- $\kappa$ 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- $\gamma$ , IL-2	APE dan AND ditemukan dapat menstimulasi IL-2, IFN- $\gamma$ 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><br/>(<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&lt;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><br/>(<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*



### **3.3. 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