

4. PEMBAHASAN POTENSI EFEKTIVITAS TANAMAN SAMBILOTO SEBAGAI PENUNJANG SISTEM IMUN TERHADAP SARS-CoV2

4.1. PROSES SARS-CoV2 MENGINFEKSI TUBUH

Sistem imun pada tubuh manusia merupakan pertahanan garis depan yang berfungsi untuk melawan patogen yang masuk ke tubuh. Saat ini, orang – orang harus lebih memperhatikan sistem imun mereka dikarenakan pandemi COVID-19 yang sudah melanda sekitar 2 tahun lebih dengan rata – rata gejala yang parah. Oleh karena itu, para ilmuwan dalam bidang medis di seluruh belahan dunia sedang gencar dalam menemukan penunjang sistem imun serta berbagai cara dalam menangani virus COVID-19 ini. Virus ini memiliki 4 komponen protein yang berperan penting dalam melakukan siklus reproduksi, yaitu 3CLpro, PLpro, RdRp, dan Spike-ACE2.

3CLpro merupakan komponen *protease* utama yang terdapat pada virus *severe acute respiratory syndrome* (SARS) (Anand *et al.*, 2003). Komponen utama pada virus SARS-CoV2 ini juga merupakan komponen *protease* yang sama yang terdapat pada virus SARS tahun 2002 lalu di China. 3CLpro juga merupakan enzim utama yang terdapat dalam *human coronavirus* (HCoV) yang berfungsi untuk duplikasi dan memecah *polyprotein* serta proses transkrip pada virus. Namun, *protease* utama pada SARS-CoV2 tahun ini jauh lebih cepat menyebar dibandingkan dengan SARS tahun 2002 silam. Berdasarkan pengalaman menghadapi SARS tahun 2002 lalu, model *protease* ini telah dikembangkan sebagai obat SARS yang berguna untuk mengurangi keparahan bahkan menyembuhkan ketika terdampak daripada virus ini.

PLpro merupakan komponen yang berada dan bekerja berkaitan dengan komponen *protease* utama (3CLpro) pada virus SARS. *Papain-like protease* (PLpro) ini berfungsi untuk memproses replikasi *polyprotein* agar siap disebarkan menjadi individu virus baru (Zhao *et al.*, 2021). PLpro memiliki peranan yang sangat penting dalam pematangan virus, penyebab menghidrolisis rantai ubiquitin untuk respon daripada inflamasi, dan pemicu respon antivirus pada tubuh (Fu *et al.*, 2021) (Klemm *et al.*, 2020).

RdRp merupakan RNA *polymerase* daripada virus SARS-COV2 yang bertugas untuk mensintesis, dan mengkatalisis *template* RNA pada virus (Shannon *et al.*, 2020). Pada dasarnya, RNA – dependent RNA *polymerase* (RdRp) yang terdapat dalam virus SARS dan SARS-COV2 tidak memiliki perbedaan secara signifikan, hanya saja strukturnya mengalami peningkatan yang lebih kompleks. Karena strukturnya yang tidak jauh berbeda, telah dibuat berbagai jenis obat anti RdRp yang telah disetujui peredarannya oleh FDA dan telah membantu proses kesembuhan banyak pasien (El, 2020).

Spike-ACE2 Merupakan protein berbentuk duri – duri (*spike*) yang terdapat pada bagian permukaan virus SARS-COV2 yang bertugas mengikat dan menempel pada bagian permukaan sel – sel organ manusia. Masuknya SARS-COV2 dalam sel inang sangat bergantung pada lonjakan glikoprotein dan *angiotensin-converting enzyme* II (ACE2) pada membran sel manusia (Xia Li *et al.*, 2021). Tingginya kasus penularan SARS-COV2 dibandingkan dengan SARS-COV varian sebelumnya dikarenakan virus SARS-COV2 dapat mengenali reseptor ACE2 pada manusia lebih efisien dan cepat dibandingkan dengan versi sebelumnya.

Secara singkat, proses penularan virus diawali dengan masuknya virus ke dalam paru – paru melalui udara, kemudian virus akan berinkubasi selama kurang lebih 14 hari. Spike-ACE2 pada virus yang masuk akan menempel pada permukaan sel inang. Selama masa inkubasi, RdRp akan mensintesis dan mengkatalisis *template* RNA pada virus. Kemudian 3PLpro yang merupakan protease utama pada virus akan bekerja sama dengan PLpro dengan memecah *polyprotein* dan akan memulai proses replikasi untuk membentuk individu baru dan menyerang sistem imun.

4.2. EFEKTIVITAS SAMBILOTO SEBAGAI PENUNJANG IMUN TUBUH DALAM MELAWAN SARS-CoV2

Berdasarkan berbagai penelitian yang telah dilakukan dalam kurun waktu pandemi ini, tanaman sambiloto (*Andrographis paniculata*) telah menunjukkan berbagai manfaat positif terkait efektivitasnya dalam menangani SARS-CoV2. Meskipun penelitian terkait masih menggunakan media uji *in vivo*, *in vitro*, dan *in silico*, namun sambiloto sudah menunjukkan manfaatnya sebagai penunjang imun serta berperan sebagai *inhibitor* daripada SARS-CoV2 di semua uji telah dilakukan.

4.2.1. ANTIOKSIDAN

Sambiloto memiliki aktivitas antioksidan yang kuat. Antioksidan memiliki manfaat untuk melindungi sel – sel tubuh dari efek paparan radikal bebas. Ketika sel – sel pada tubuh dalam kondisi yang sehat maka patogen akan lebih sulit untuk menginfeksi serta akan mengurangi tingkat keparahan ketika terinfeksi suatu patogen. Aktivitas antioksidan dikatakan sangat kuat apabila nilai IC₅₀-nya (*inhibition concentration*) kurang dari 50 µM. Seluruh kandungan senyawa yang dimiliki sambiloto memiliki aktivitas IC₅₀ yang jauh dibawah angka 50 µM. Nilai tersebut menunjukkan bahwa senyawa yang terdapat pada sambiloto dapat memperkuat imun tubuh dengan memberikan perlindungan pada sel – sel tubuh dari radikal bebas. Daftar kekuatan antioksidan yang terdapat dalam sambiloto dapat dilihat pada lampiran 7.2 halaman 50.

4.2.2. SAMBILOTO SEBAGAI IMMUNOSTIMULANT

Imun merupakan sekumpulan sel – sel, protein, maupun organ, yang bekerja secara sinergis dalam melindungi tubuh dari gangguan biologis yang dapat mengancam kesehatan tubuh. Kondisi sistem imun yang prima sangat dibutuhkan dalam menghadapi pandemi virus SARS-CoV-2. Sistem imun dapat ditingkatkan dengan mengonsumsi makanan yang mengandung banyak gizi dan kandungan senyawa antioksidan sebagai *immunomodulator* maupun menggunakan imun *booster* (Kusuma Dewi & Amelia Riyandari, 2020). *Immunomodulator* sendiri merupakan suatu substansi yang dapat digunakan oleh tubuh untuk memodulasi fungsi dari sistem imun. *Immunomodulator* terbagi menjadi 3, yaitu *immunostimulator* (memacu dan meningkatkan imun), *immunoregulator* (meregulasi sistem imun), dan *immunosupresor* (menekan aktivitas sistem imun) (Block & Mead, 2003). Ketika sistem imun diperkuat, maka tubuh akan lebih mudah menangkal berbagai macam pathogen yang akan menginfeksi termasuk SARS-

CoV-2. Berbagai tanaman herbal yang dapat menjadi penunjang imunitas salah satunya adalah sambiloto

Efek *immunostimulant* pada sambiloto telah diuji oleh Xu *et al.*, (2007) dalam penelitiannya menggunakan mencit sebagai media uji. Hasil penelitian menunjukkan bahwa ekstrak dari *Andrographis paniculata* dapat merangsang IgG dengan meningkatkan kadarnya terhadap *S. typhimurium*, peningkatan tersebut signifikan secara statistik pada tikus yang menerima dua dosis. IgG sendiri merupakan antibodi yang terbentuk setelah adanya IgM dan banyak terdapat dalam darah serta cairan tubuh lainnya. IgG akan berperan dalam imobilisasi pathogen, serta membuat pathogen mudah dikenali sehingga segera dieliminasi oleh sistem imun tubuh (Agustina, 2017). Selain itu, penelitian yang dilakukan oleh Churiyah *et al.*, (2015) menyebutkan bahwa *Andrographolide* memberi efek dalam merangsang proliferasi limfosit pada darah manusia sebesar 38%. Limfosit dapat dijadikan sebagai parameter dalam peningkatan imunitas karena berperan sebagai imunitas adaptif dan memerangi segala zat yang dianggap asing ketika memasuki tubuh. Selain itu, berdasarkan penelitian yang dilakukan oleh Nie *et al.*, (2017) menyebutkan bahwa *Andrographolide* dapat menghambat proses inflamasi pada beberapa jenis penyakit melalui jalur sinyal NF- κ B. Menurut Ea & Baltimore, (2009) *Nuclear Factor Kappa* (NF- κ B) merupakan sel protein yang berperan penting sebagai *regulator* dalam *innate immunity*. Efektivitas sambiloto sebagai *immunostimulant* terbukti dalam penelitian yang dilakukan oleh Budijastuti, (2006) pada media mencit dengan peningkatan jumlah leukosit sebanyak 38% pada mencit yang terpapar benzena. Secara singkat, peningkatan *immunostimulant* akan dipicu akibat stimulasi yang diberikan oleh *andrographolide* kepada IgG, leukosit, jalur sinyal NF- κ B dan limfosit yang akan memperkuat imun tubuh ketika terdapat pathogen.

4.3. SAMBILOTO SEBAGAI ANTIINFLAMASI DAN EFEKTIVITASNYA TERHADAP SARS-CoV2

4.3.1. ANTIINFLAMASI

Sambiloto telah dikenal sejak dulu sebagai obat herbal yang “serba guna” dalam menangani berbagai macam penyakit yang sering menjangkit masyarakat. Sambiloto sendiri terbukti cukup ampuh dalam mengatasi bermacam penyakit tersebut serta menurunkan gula dalam darah terutama pada penderita diabetes tipe 2 (Zhang *et al.*, 2009). Dalam beberapa jurnal penelitian yang ditemukan, sambiloto mampu menahan inflamasi yang diakibatkan oleh

berbagai penyakit seperti diare, rheumatoid arthritis, anti-inflamasi, anti-kanker, antidiabetes, bahkan edema pada hewan (Burgos *et al.*, 2020; Gan *et al.*, 2019; Shen *et al.*, 2002).

Inflamasi merupakan salah satu dari bentuk respon imun tubuh yang terjadi akibat kekebalan tubuh yang bereaksi ketika suatu zat yang dianggap asing masuk dan tidak dikenali oleh tubuh. Secara singkat, proses inflamasi terjadi dengan diawali iritasi dan sel – sel tubuh akan memperbaiki jaringan yang rusak. Bakteri yang telah masuk ke dalam luka tersebut akan dikeluarkan dalam bentuk nanah diikuti dengan pertumbuhan jaringan baru yang rusak dibawahnya. Dalam beberapa penelitian yang ditemukan, sambiloto memiliki sifat sebagai antiinflamasi. Efektivitas sambiloto tersebut telah teruji baik dengan media binatang, sel kultur, maupun *clinical study* yang telah menggunakan manusia sebagai media uji.

Sambiloto memiliki sifat sebagai antiinflamasi pada tingkat *cell culture* yang ditunjukkan pada penelitian yang dilakukan oleh Yuan *et al.*, (2018), dengan menggunakan media sel kanker kolon manusia. Berdasarkan hasil yang didapat, ekstrak sambiloto diketahui dapat menghambat TNF- α pada HCT116 (sel kolon) ganas dengan cara menstimulasi IL-8. Selain itu, pada tingkat lebih lanjut yaitu *animal study* yang menggunakan mencit sebagai media teliti, sambiloto memiliki efek dalam menghambat infiltrasi sel inflamasi pada periodontitis dengan dosis paling efektif sebanyak 900 ml /BB (Fauzia *et al.*, 2015). Berdasarkan penelitian yang dilakukan oleh Zou *et al.*, (2016), ekstrak daripada *andrographolide* memiliki efek antiinflamasi yang ditandai dengan berkurangnya produksi sitokin dan kemokin, yang disebabkan karena turunnya IL-1 β , IL-6, CXCL-1, MCP-1 dan RANTES yang diberikan dengan dosis *therapeutic*. Ekstrak *andrographolide* juga memiliki efek dalam menghambat pelepasan TNF- α (Low *et al.*, 2015). Selain itu, zat *neoandrographolide* yang terdapat pada sambiloto memiliki sifat sebagai antiinflamasi sekaligus antivirus (Adiguna *et al.*, 2021). Menurut penelitian yang dilakukan oleh (Cai *et al.*, 2020) turunan lain dari *andrographolide* yaitu 14-*deoxy*-11,12-*dehydroandrographolide* menunjukkan efek antiinflamasi dan antivirus yang kuat pada virus *influeza* tingkatan studi *in vivo* dan *in vitro* .

4.3.2. ANTIVIRUS TERHADAP SARS-CoV2

Selain efeknya sebagai antiinflamasi, sambiloto juga menunjukkan efektivitas sebagai antivirus terhadap SARS-CoV2. Berdasarkan penelitian yang telah dilakukan selama kurun waktu awal pandemi 2019 sampai dengan saat ini 2022, didapati hasil bahwa sambiloto memiliki efektivitas untuk menghambat infeksi akibat SARS-CoV2 pada sel epitel paru – paru manusia (Calu-3) (Sa-Ngiamsuntorn *et al.*, 2020). Menurut hasil penelitian berbasis *in silico* yang dilakukan oleh Murugan *et al.*, (2021), ekstrak sambiloto memiliki aktivitas *binding affinity* yang kuat terhadap protease pada SARS-CoV-2, memperlambat replikasi, serta mengikat RNA. Zat aktif pada sambiloto juga menunjukkan *binding affinity* pada struktur kristal corona yaitu 6LU7 serta berperan aktif dalam mengikat protease utama pada SARS-CoV2. (Kalirajan Rajagopal *et al.*, 2020; Sukardiman *et al.*, 2020). *Binding affinity* sendiri merupakan kemampuan suatu zat untuk berikatan dengan reseptor pada patogen. Selain itu, *andrographolide* dapat bekerja sama dengan molekul lain sebagai agen anti-inflamasi pada infeksi saluran pernapasan atas, dan secara signifikan dapat menurunkan produksi sitokin dan pro-inflamasi akibat infeksi virus (Banerjee *et al.*, 2021).

Secara garis besar, karakteristik antiviral yang dimiliki oleh sambiloto adalah dapat melakukan pengikatan pada protease utama SARS-COV2, mengikat RNA virus, dan menghambat replikasi sehingga laju dari proses infeksi yang disebabkan oleh virus akan terhambat juga. Selain memperlambat proses infeksi pada virus, *andrographolide* juga dapat memperpanjang kelangsungan hidup (*viability*) pada sel paru – paru (Calu-3) (Sa-Ngiamsuntorn *et al.*, 2020).

4.4. POTENSI TOKSISITAS DAN *SIDE EFFECT*

4.4.1. *SIDE EFFECT*

Dalam dosis konsumsi tertentu, sambiloto memiliki kemampuan untuk menurunkan gula darah. Hal ini telah banyak dibuktikan menggunakan media uji berupa tikus putih. Sambiloto bekerja dengan cara menaikkan kadar insulin dalam darah, menurunkan gula darah, yang biasa diamati dan memberikan efek pada manusia yang terkena diabetes tipe 2 (Zhang *et al.*, 2009). Meskipun tidak ada data yang akurat terkait efek samping daripada penggunaan sambiloto pada tubuh manusia, namun efek samping tetap perlu diwaspadai

pada orang yang memiliki sistem yang sensitif karena dapat menimbulkan berbagai macam gejala seperti mual, gangguan pencernaan dan lain sebagainya. Sebelum mengonsumsi pangan fungsional berbasis herbal, konsultasi dokter sangat diperlukan. Sehingga target daripada konsumen yang akan dituju untuk sejauh ini akan terfokus ke orang dewasa pada tingkat gula darah yang stabil atau tinggi dengan sistem metabolisme tubuh yang tidak sensitif.



4.4.2. POTENSI TOKSISITAS

Toksistas merupakan sebuah tingkatan dari kerusakan suatu organ setelah terpapar oleh suatu zat. Berdasarkan penelitian yang dilakukan oleh Zhu *et al.*, (2021) pada tingkat *cell culture*, ekstrak sambiloto tidak memiliki efek samping apapun pada sel makrogaf tikus (RAW264.7). Selain itu, efektivitas sambiloto sebagai anti-SARS-CoV2 juga tidak memiliki efek samping pada organ lain dalam model *cell culture* (Sa-Ngiamsumtorn *et al.*, 2020). Meskipun tumbuhan ini memiliki kadar *andrographolide* yang tinggi, namun sejauh ini belum ditemukan adanya data hematologi dan biokimia klinis terkait dengan toksistas yang terjadi akibat tingginya kadar daripada zat ini.

4.5. CARA KONSUMSI SAMBILOTO

Berdasarkan data yang didapat dari tabel 5, berbagai macam cara konsumsi sambiloto paling sering dengan cara diekstrak menggunakan ethanol maupun dengan cara tradisional yaitu langsung diseduh menggunakan air panas. Kedua cara tersebut memiliki kelebihan dan kekurangan masing – masing. Metode esktraksi memiliki kelebihan dapat mengekstrak dengan sempurna kandungan zat – zat penting yang terdapat didalam sambiloto sehingga dapat memaksimalkan manfaat yang dimiliki oleh tumbuhan ini. Kekurangannya adalah metodenya tidak dapat dilakukan oleh sembarang orang, tidak praktis, serta memiliki durasi waktu yang lama pada saat pemrosesannya. Sedangkan untuk metode yang diseduh menggunakan air panas memiliki kelebihan cepat pada saat proses pembuatannya, praktis dan *simple* serta dapat dilakukan dimana saja oleh orang dari semua kalangan. Untuk kekurangannya, metode ini tidak dapat mengambil seluruh komponen zat aktif pada tanaman sambiloto dengan sempurna serta pada saat proses penyeduhan tidak boleh dilakukan terlalu lama karena komponen zat aktif sambiloto sangat rentan terhadap suhu yang terlalu tinggi. Pada metode konsumsi yang lain contohnya dalam bentuk serbuk (*simplisia*) yang dimasukkan ke dalam kapsul kebanyakan hanya dilakukan oleh perusahaan obat besar dengan teknologi produksi yang memadai dan memenuhi standar.

Dalam proses penyeduhan sambiloto, daun sambiloto tidak boleh terkena suhu air yang terlalu tinggi karena akan menyebabkan rusaknya antioksidan yang berada didalamnya. Berdasarkan penelitian yang dilakukan oleh Patin *et al.*, (2018), suhu pengeringan terbaik ada pada kisaran 60°C dengan kisaran aktivitas antioksidan sebesar 78,29%. Menurutnya,

semakin panas suhu yang digunakan saat pengeringan sambiloto, maka akan merusak struktur antioksidannya serta menimbulkan aroma yang berbeda ketika diseduh menjadi teh.

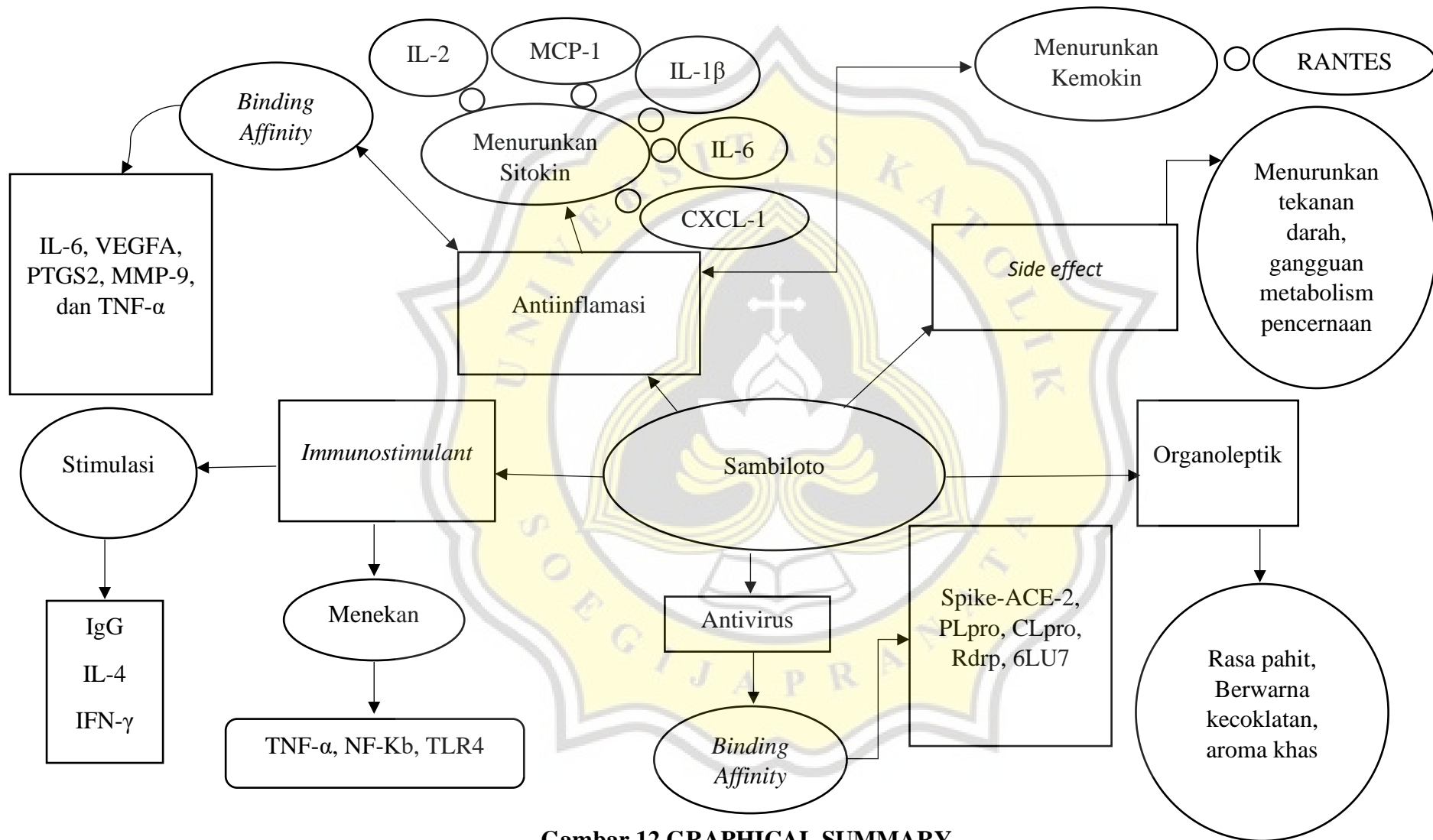
4.5.1. KARAKTERISTIK SENSORI

Julukan “The King of Bitter” pada sambiloto merupakan hasil dari organoleptic yang dimiliki oleh sambiloto dan berasal dari zat bernama *andrographolide* (Mishra *et al.*, 2010). Zat pahit ini memiliki warna bening crystal dan kebanyakan terdapat pada daun sambiloto (Chao & Lin, 2010). Berdasarkan penelitian berbasis *in silico* yang dilakukan oleh K Rajagopal (2020), mulut manusia hanya dapat menyerap zat *andrographolide* dengan efektivitas sebesar 77,655. Menurut Patin *et al.*, (2018), sambiloto yang dibuat menjadi teh memiliki rasa yang sangat pahit, aroma khas sambiloto, dan berwarna kuning kecoklatan. Sedangkan sambiloto yang hanya diambil ekstraknya memiliki rasa yang pahit, aroma khas sambiloto dan berwarna hijau tua (Dewi *et al.*, 2016; Rahayu *et al.*, 2020; Rochmat, 2015).

4.5.2. DOSIS

Berdasarkan penelitian yang telah dilakukan sebelumnya, dosis pasti untuk konsumsi sambiloto pada manusia belum pernah dilakukan. Namun pada tingkat *animal study*, dosis maksimal aman zat *andrographolide* yang dianjurkan adalah 60mg / KgBB / hari (Thakur *et al.*, 2016). Banyak kandungan *andrographolide* pada setiap daun sambiloto berbeda – beda bergantung pada daerah tumbuh, kadar nutrisi serta kondisi cuaca. Berdasarkan penelitian yang dilakukan oleh (Illah *et al.*, 2014) kandungan dari 20 gram ekstrak sambiloto mengandung 0,99 gram *andrographolide*. Dalam penelitian yang dilakukan oleh Bothiraja *et al.*, (2013) menunjukkan hasil uji toksisitas dari tanaman daun sambiloto yang diekstrak menggunakan air dengan kisaran aman dengan LD₅₀ sebesar 5g/KgBB. Untuk mendapatkan hasil yang maksimal, konsumsi sambiloto dapat dilakukan secara therapeutic dengan anjuran dari dokter. Berdasarkan penelitian yang dilakukan oleh Patin *et al.*, (2018), proses penyeduhan teh sambiloto dapat dilakukan menggunakan 3 gram daun sambiloto kering yang diseduh dengan air panas sekitar 100°C sebanyak 200 ml. Namun, batas tingkat penerimaan tubuh seseorang terhadap suatu zat tidak memiliki parameter yang pasti, sehingga takaran secara therapeutic sangat diperlukan.

4.6. GRAPHICAL SUMMARY



Gambar 12 GRAPHICAL SUMMARY