

**PANGAN FUNGSIONAL DAN SENYAWA BIOAKTIF PADA
TANAMAN HERBAL DAN REMPAH INDONESIA:
TINJAUAN SISTEMATIS TERHADAP POTENSI AKSINYA
SEBAGAI *IMMUNE CHECKPOINT INHIBITOR* PADA
IMUNOTERAPI KANKER**

***FUNCTIONAL FOODS AND BIOACTIVE COMPOUNDS FROM
INDONESIAN HERBS AND SPICES: A SYSTEMATIC REVIEW
OF ITS POTENTIAL ACTIONS AS IMMUNE CHECKPOINT
INHIBITOR IN CANCER IMMUNOTHERAPY***



TUGAS AKHIR S1

**OLEH
Princy Devina Jusuf
17.I1.0093**

**KONSENTRASI *FOOD TECHNOLOGY AND
INNOVATION*
PROGRAM STUDI SARJANA TEKNOLOGI PANGAN
FAKULTAS TEKNOLOGI PERTANIAN
UNIVERSITAS KATOLIK SOEGIJAPRANATA
SEMARANG**

2022

**PANGAN FUNGSIONAL DAN SENYAWA BIOAKTIF PADA
TANAMAN HERBAL DAN REMPAH INDONESIA:
TINJAUAN SISTEMATIS TERHADAP POTENSI AKSINYA
SEBAGAI *IMMUNE CHECKPOINT INHIBITOR* PADA
IMUNOTERAPI KANKER**

***FUNCTIONAL FOODS AND BIOACTIVE COMPOUNDS FROM
INDONESIAN HERBS AND SPICES: A SYSTEMATIC REVIEW
OF ITS POTENTIAL ACTIONS AS IMMUNE CHECKPOINT
INHIBITOR IN CANCER IMMUNOTHERAPY***

TUGAS AKHIR S1

Diajukan untuk
memenuhi persyaratan yang diperlukan untuk
memperoleh gelar Sarjana Teknologi Pangan

OLEH

Princy Devina Jusuf

17.11.0093

**KONSENTRASI *FOOD TECHNOLOGY AND
INNOVATION*
PROGRAM STUDI SARJANA TEKNOLOGI PANGAN
FAKULTAS TEKNOLOGI PERTANIAN
UNIVERSITAS KATOLIK SOEGIJAPRANATA
SEMARANG**

2022

HALAMAN PENGESAHAN

PANGAN FUNGSIONAL DAN SENYAWA BIOAKTIF PADA TANAMAN HERBAL DAN REMPAH INDONESIA: TINJAUAN SISTEMATIS TERHADAP POTENSI AKSINYA SEBAGAI IMMUNE CHECKPOINT INHIBITOR PADA IMUNOTERAPI KANKER

*FUNCTIONAL FOODS AND BIOACTIVE COMPOUNDS FROM
INDONESIAN HERBS AND SPICES: A SYSTEMATIC REVIEW OF ITS
POTENTIAL ACTIONS AS IMMUNE CHECKPOINT INHIBITOR IN
CANCER IMMUNOTHERAPY*

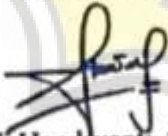
Oleh:
Princy Devina Jusuf
17.11.0093

PROGRAM STUDI: SARJANA TEKNOLOGI PANGAN

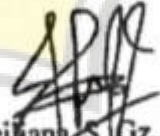
Tugas Akhir ini telah disetujui dan dipertahankan di hadapan Sidang Penguji pada tanggal: 7 Oktober 2022 sebagai persyaratan untuk memperoleh gelar Sarjana Teknologi Pangan.

Semarang, 7 Oktober 2022
Fakultas Teknologi Pertanian
Universitas Katolik Soegijapranata

Pembimbing I


Dea N. Hendryanti, S.TP., MS
0581.2015.297

Pembimbing II


Meikang, S.Gz., MS.
0581.2017.316

Dekan



Dr. **Christiana Hartajanie, MP.**
0581.2002.281
FAKULTAS TEKNOLOGI PERTANIAN
PRODI TEKNOLOGI PANGAN

HALAMAN PERNYATAAN KEASLIAN TULISAN

Saya, yang bertanda tangan di bawah ini,

Nama Lengkap : Princy Devina Jusuf
Nomor Induk Mahasiswa : 17.11.0093
Fakultas : Teknologi Pertanian
Program Studi dan Konsentrasi : Teknologi Pangan / *Food Technology and Innovation*

Dengan ini saya menyatakan bahwa tulisan Tugas Akhir yang berjudul “Pangan Fungsional dan Senyawa Bioaktif Pada Tanaman Herbal dan Rempah Indonesia: Tinjauan Sistematis Terhadap Potensi Aksinya Sebagai *Immune Checkpoint Inhibitor* Pada Imunoterapi Kanker” ini merupakan karya saya dan belum pernah diajukan untuk memperoleh gelar kesarjana. Sepanjang pengetahuan saya belum terdapat karya yang pernah ditulis atau diterbitkan oleh orang lain, kecuali yang secara tertulis diacu dalam tulisan ini dan disebutkan dalam daftar pustaka.

Apabila di kemudian hari ternyata terbukti bahwa tulisan Tugas Akhir ini sebagian atau seluruhnya merupakan hasil plagiasi, maka saya bersedia untuk menerima konsekuensi atas ketidakjujuran daya sesuai peraturan di Universitas Katolik Soegijapranata Semarang dan/atau peraturan perundang-undangan yang berlaku.

Semarang, 7 Oktober 2022

Yang menyatakan,



Princy Devina Jusuf

17.11.0093

HALAMAN PERNYATAAN PUBLIKASI KARYA ILMIAH UNTUK KEPENTINGAN AKADEMIS

Yang bertanda tangan di bawah ini:

Nama : Princy Devina Jusuf
Progdi / Konsentrasi : Teknologi Pangan / *Food Technology and Innovation*
Fakultas : Teknologi Pertanian
Jenis Karya : Tugas Akhir

Menyetujui untuk memberikan kepada Universitas Katolik Soegijapranata Semarang Hak Bebas Royalti Non Eksklusif atas karya ilmiah yang berjudul “Pangan Fungsional dan Senyawa Bioaktif Pada Tanaman Herbal dan Rempah Indonesia: Tinjauan Sistematis Terhadap Potensi Aksinya Sebagai *Immune Checkpoint Inhibitor* Pada Imunoterapi Kanker” beserta perangkat yang ada (jika diperlukan). Dengan Hak Bebas Royalti Non Eksklusif ini Universitas Katolik Soegijapranata berhak menyimpan, mengalihkan media/formatkan, mengelola dalam bentuk pangkalan data (*database*), merawat, dan mempublikasikan tugas akhir ini selama tetap mencantumkan nama saya sebagai penulis / pencipta dan sebagai pemilik Hak Cipta.

Demikian pernyataan ini saya buat dengan sebenarnya.

Semarang, 7 Oktober 2022

Yang menyatakan,



Princy Devina Jusuf

RINGKASAN

Indonesia memiliki beragam tanaman herbal dan rempah yang telah dimanfaatkan oleh sebagian besar masyarakat lokal Indonesia sebagai pengobatan tradisional yang diolah menjadi pangan fungsional. Pangan fungsional merupakan makanan yang sangat bermanfaat bagi kesehatan tubuh karena mengandung nutrisi dan senyawa bioaktif. Melihat banyaknya tanaman herbal dan rempah lokal yang terdapat di Indonesia yang telah digunakan sejak jaman dulu sebagai pengobatan tradisional untuk berbagai penyakit menunjukkan bahwa komponen fitokimia bioaktif yang terkandung di dalamnya memiliki potensi untuk penyembuhan penyakit termasuk kanker. Tingkat pengidap penyakit kanker di Indonesia kian meningkat setiap tahun dan telah dilakukan pengembangan metode pengobatan kanker dengan memanfaatkan sistem kekebalan tubuh untuk memulihkan kekebalan anti-tumor dengan metode imunoterapi kanker. Salah satu metode imunoterapi kanker yang digunakan untuk alternatif pengobatan adalah dengan menggunakan *Immune Checkpoint Inhibitor (ICI)*. *Food and Drugs and Administration (FDA)* telah menyetujui beberapa target antibodi yang dapat ditekan seperti PD-1, PD-L1, dan CTLA-1. Namun, berdasarkan pengamatan pada beberapa pasien yang menggunakan metode pengobatan ICI, sebagian besar pasien menunjukkan adanya efek samping *off-target* sehingga dilakukan penelitian terhadap penggunaan senyawa bioaktif dari sumber alami dan telah terbukti dapat mendorong dan mendukung proses pengobatan dengan imunoterapi ICI. Studi *review* ini bertujuan untuk mengetahui berbagai jenis senyawa bioaktif pada ekstrak tanaman herbal dan rempah lokal Indonesia yang dapat berpotensi untuk berperan sebagai ICI pada imunoterapi kanker. Studi ini dilakukan dengan menggunakan metode *systematic review*, diawali dengan proses identifikasi permasalahan menggunakan metode analisis kesenjangan dari berbagai jurnal penelitian, lalu dilanjutkan dengan pengumpulan literatur menggunakan berbagai *database* ilmiah dengan total 269 artikel, kemudian dilakukan penyaringan literatur berbasis kriteria inklusi dan eksklusi untuk membantu proses analisis dengan metode *evidence-based practice* hingga diperoleh sebanyak 31 jurnal artikel penelitian yang digunakan sebagai data untuk dianalisa. Dalam studi ini ditemukan senyawa bioaktif, seperti *anthocyanin*, *curcumin*, *luteolin*, *andrographolide*, *gingerol*, *epigallocatechin gallate*, *asiaticoside*, *gallic acid*, *kaempferol*, dan *quercetin* yang telah diuji secara *in vivo* dan *in vitro* dapat bekerja dengan cara menurunkan ekspresi dari PD-1, PD-L1, serta meningkatkan kinerja dari antibodi anti-PD-L1 dan anti-CTLA-4. Senyawa bioaktif tersebut dapat ditemukan pada *Andrographis paniculata* (sambiloto), *Camellia sinensis* (teh), *Centella asiatica* (pegagan), *Clitoria ternatea L.* (telang), *Curcuma domestica Val.* (kunyit), *Curcuma longa L.* (kunyit), *Curcuma xanthorrhiza* (temulawak), *Curcuma zedoaria* (kunyit putih), *Moringa oleifera* (kelor), *Phaleria macrocarpa* (buah mahkota dewa), *Zingiber officinale Roscoe* (jahe merah) dan menunjukkan bahwa dalam satu tanaman dapat ditemukan satu dan/atau lebih dari satu jenis senyawa bioaktif. Pada studi *review* sistematis yang telah dilakukan, tanaman herbal dan rempah menunjukkan potensi aksi untuk bekerja secara *multiple-targeted* apabila diolah menjadi pangan

fungsiional sehingga perlu dilakukan penelitian lebih dalam terkait mekanisme multi-targets senyawa bioaktif pada pangan fungsiional serta mekanisme senyawa bioaktif sebagai ICI pada tahap uji klinis.



SUMMARY

Indonesia has a variety of herbs and spices that have been used by most local Indonesians as traditional medicines that are processed into functional food, a food that is very beneficial for the health of the body because it contains nutrients and bioactive compounds. Seeing a large number of local herbs and spices found in Indonesia that have been used since ancient times as a traditional treatment for various diseases shows that the bioactive phytochemical components contained in them have the potential to cure diseases including cancer. The rate of people with cancer in Indonesia is increasing every year and the development of cancer treatment methods has been carried out by utilizing the immune system to restore anti-tumor immunity with cancer immunotherapy methods. One of the cancer immunotherapy methods used for alternative treatment is to use an Immune Checkpoint Inhibitor (ICI). The Food and Drugs and Administration (FDA) has approved several targets of suppressible antibodies such as PD-1, PD-L1, and CTLA-4. However, based on observations in some patients who used the ICI treatment method, most patients showed off-target side effects so, research was carried out on the use of bioactive compounds from natural sources and has been shown to be able to support and support the treatment process with ICI immunotherapy. This review study aims to determine various types of bioactive compounds in extracts of local Indonesian herbs and spices that can potentially act as ICI in cancer immunotherapy. This study was conducted using a systematic review method, starting with the problem identification process using the gap analysis method from various research journals, then continuing with collecting literature articles using various scientific databases with a total of 269 articles, then filtering the articles based on inclusion and exclusion criteria to assist the analysis process using the evidence-based practice method to obtain as many as 31 research journal articles that are used as data for analysis. In this study, bioactive compounds, such as anthocyanins, curcumin, luteolin, andrographolide, gingerol, epigallocatechin gallate, asiaticoside, gallic acid, kaempferol, and quercetin which have been tested in vivo and in vitro can work by decreasing the expression of PD-1, PD-L1, as well as enhancing the performance of anti-PD-L1 and anti-CTLA-4 antibodies. These bioactive compounds can be found in *Andrographis paniculata* (sambiloto), *Camellia sinensis* (tea), *Centella asiatica* (pegagan), *Clitoria ternatea* L. (telang), *Curcuma domestica* Val. (turmeric), *Curcuma longa* L. (turmeric), *Curcuma xanthorrhiza* (temulawak), *Curcuma zedoaria* (white turmeric), *Moringa oleifera* (kelor), *Phaleria macrocarpa* (God's crown fruit), *Zingiber officinale* Roscoe (red ginger) and indicate that in one plant can be found one and/or more than one type of bioactive compound. In this systematic review study, herbs and spices show the potential for action to work multiple-targeted when processed into functional food, more in-depth research is needed regarding the multi-targeted mechanism of bioactive compounds in functional foods and the mechanism of bioactive compounds as ICI at the clinical trial stage.

KATA PENGANTAR

Puji syukur kepada Tuhan Yang Maha Esa atas kasih-Nya kepada penulis karena telah menyelesaikan tugas akhir dengan judul “Pangan Fungsional dan Senyawa Bioaktif Pada Tanaman Herbal dan Rempah Indonesia: Tinjauan Sistematis Terhadap Potensi Aksinya Sebagai *Immune Checkpoint Inhibitor* Pada Imunoterapi Kanker” dengan baik. Tugas akhir ini disusun serta diselesaikan dalam rangka memenuhi salah satu syarat untuk memperoleh gelar Sarjana Teknologi Pangan di Fakultas Teknologi Pertanian Universitas Katolik Soegijapranata Semarang. Tugas akhir ini dapat diselesaikan dengan baik atas bantuan dari berbagai pihak. Maka, Penulis hendak menyampaikan ucapan terima kasih kepada:

1. Tuhan Yesus Kristus, yang memberikan penyertaan-Nya dalam berbagai rupa hingga tugas akhir ini dapat terselesaikan dengan baik.
2. Dr. Dra. Laksmi Hartajanie, MP., selaku Dekan Fakultas Teknologi Pertanian Unika Soegijapranata.
3. Dea N. Hendryanti, S.TP., MS. selaku dosen pembimbing I dan Meiliana, S. Gz, M.S. selaku dosen pembimbing II yang telah dengan sabar memberikan dukungan, kritik dan saran, serta meluangkan waktu dalam membimbing Penulis hingga dapat menyelesaikan tugas akhir.
4. Seluruh tenaga pendidik dan kependidikan Fakultas Teknologi Pertanian di Unika Soegijapranata atas ilmu dan pengalaman yang telah diberikan selama penulis melakukan studi di Unika Soegijapranata.
5. Ayah, Ibu, Kakak, Adik dan Nenek penulis yang selalu memberikan dukungan penuh secara moril dan materil, serta Momo peliharaan penulis yang menjadi *support* emosional penulis selama masa penulisan tugas akhir.
6. Glory Leadera Sarwono, Fransiska Gema Mutiara P., Yessivica Dinda K., Cindy Augustine., Catharina Benita I., Steffani Sylvia T., Theresia Mardiani Tirza P., Michael Liondy., Viola, Devi Candamita L. dan seluruh teman – teman yang namanya tidak dapat Penulis sebutkan satu persatu, karena telah mendukung, menyemangati, memotivasi dan mendengarkan setiap keluh kesah Penulis serta

memberikan berbagai saran agar Penulis dapat menyelesaikan tugas akhir ini dengan baik.

Bantuan, dukungan dan bimbingan berbagai pihak sangat memberikan pelajaran berharga bagi Penulis. Penulis sadar bahwa laporan ini masih banyak kekurangan. Namun, penulis berharap tugas akhir ini dapat berguna dan memberikan manfaat bagi pembaca yang umumnya bagi mahasiswa Fakultas Teknologi Pertanian Universitas Katolik Soegijapranata. Segala kritik dan saran yang membangun sangat diharapkan demi kebaikan penulis di masa mendatang. Terima kasih dan Tuhan memberkati.

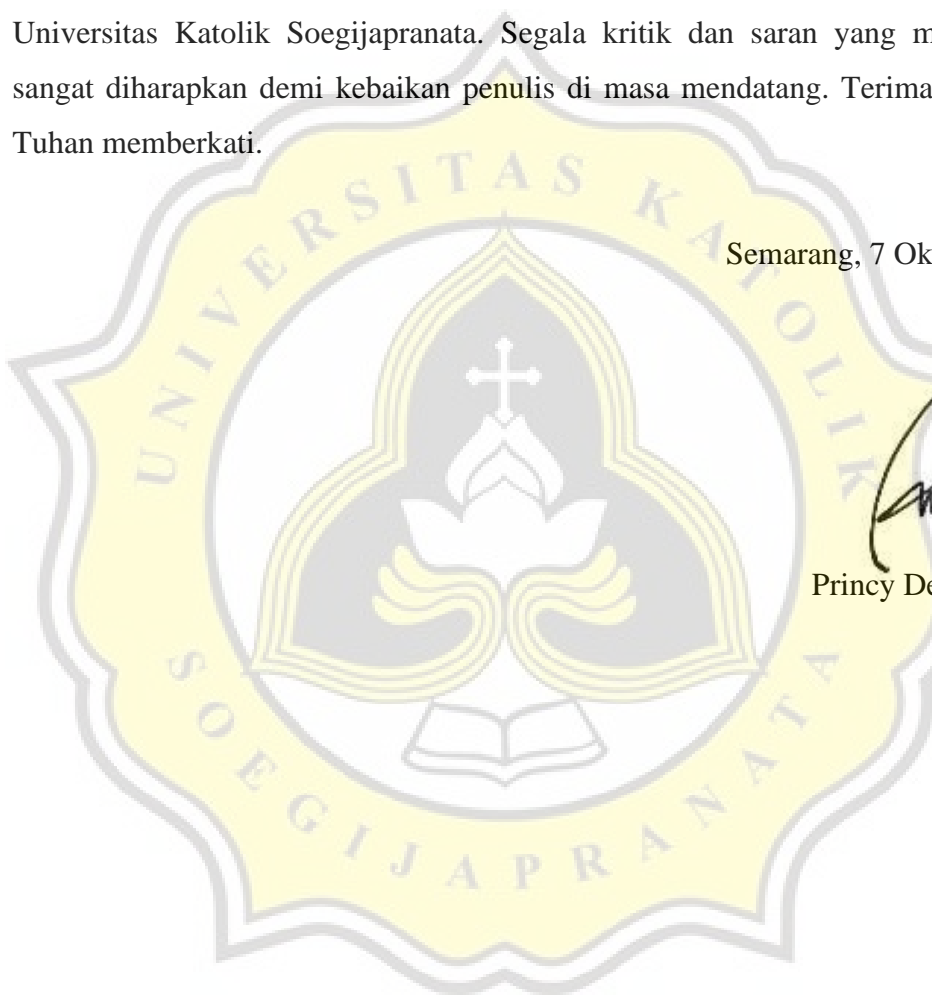
Semarang, 7 Oktober 2022

Penulis,



Princy Devina Jusuf

17.II.0093



DAFTAR ISI

JUDUL	i
HALAMAN PENGESAHAN.....	Error! Bookmark not defined.
HALAMAN PERNYATAAN KEASLIAN TULISAN.....	Error! Bookmark not defined.
RINGKASAN	v
<i>SUMMARY</i>	vii
KATA PENGANTAR	viii
DAFTAR ISI.....	x
DAFTAR TABEL.....	xii
DAFTAR GAMBAR	xiii
DAFTAR LAMPIRAN.....	xiv
BAB I PENDAHULUAN.....	15
1.1. Latar Belakang	15
1.2. <i>Gap Analysis</i>	17
1.3. Rumusan Masalah	20
1.4. Tujuan <i>Review</i>	20
BAB II TINJAUAN PUSTAKA.....	21
2.1. Sistem Imun	21
2.2. <i>Tumor Microenvironment</i> dan Imunoterapi Kanker	22
2.3. <i>Immune Checkpoint Inhibitor</i> (ICI)	24
2.4. <i>FDA Approved Immunotherapy Antibodies</i>	25
2.5. Fitokimia	28
2.6. Tanaman herbal lokal Indonesia	28
BAB III METODE PENELITIAN.....	35
3.1. Waktu Pengulasan.....	35
3.2. Proses Pengulasan	35
3.3. Analisis Kesenjangan	35
3.4. Pengumpulan Literatur.....	35
3.5. Penyaringan Literatur	36
3.6. Analisis.....	38
3.7. Diagram Tulang Ikan	40
BAB IV HASIL PENELITIAN	41
4.1. Natural Compounds Potential as <i>Immune Checkpoint Inhibitor</i>	42
4.2. Eksplorasi Potensi Tanaman Herbal Lokal Indonesia	46
BAB V PEMBAHASAN	53
5.1. Mekanisme Imunoterapi <i>Immune Checkpoint Inhibitor</i> (ICI)	53
5.2. Potensi Senyawa Alami Sebagai Alternatif Imunoterapi <i>Immune Checkpoint Inhibitor</i> (ICI)	57
5.3. Ekstraksi Senyawa Fitokima Bioaktif pada Tanaman Herbal dan Rempah Indonesia	64
5.4. Penerapan Tanaman Herbal dan Rempah sebagai Imunoterapi Kanker	68
BAB VI KESIMPULAN DAN SARAN	70
6.1. Kesimpulan	70
6.2. Saran.....	70

DAFTAR PUSTAKA72
LAMPIRAN92



DAFTAR TABEL

Tabel 1. Publikasi Review Sebelumnya.....	18
Tabel 2. FDA <i>Approved Antibodies Targeting Immune Checkpoints</i>	26
Tabel 3. Daftar Tanaman Herbal Lokal	30
Tabel 4. Penelitian <i>In Vitro</i> dan <i>In Vivo</i> senyawa alami yang berpotensi sebagai <i>Immune Checkpoint Inhibitor</i>	42
Tabel 5. Senyawa aktif dalam Tanaman dan Herbal Lokal Indonesia.....	46



DAFTAR GAMBAR

Gambar 1. <i>Tumor microenvironment</i> dan Imunoterapi.....	23
Gambar 2. Hasil Pencarian Data Berdasarkan PRISMA	37
Gambar 3. <i>Evidence Pyramid</i>	38
Gambar 4. Diagram Tulang Ikan	40
Gambar 5. Mekanisme sistem imun tubuh.....	53
Gambar 6. Pasangan sel imun tubuh dengan APC.....	54
Gambar 7. Mekanisme Senyawa Inhibitor CTLA-4.....	56
Gambar 8. Proses <i>deubiquitination</i> dan stabilisasi PD-L1 oleh CSN5.....	61
Gambar 9. Perbandingan jumlah kandungan senyawa <i>kaempferol</i> pada berbagai tanaman herbal	65
Gambar 10. Perbandingan jumlah kandungan senyawa <i>quercetin</i> pada berbagai tanaman herbal	66
Gambar 11. Perbandingan kandungan <i>curcumin</i> pada <i>Curcuma</i> spp.	67



DAFTAR LAMPIRAN

Lampiran 1.	Perhitungan <i>Human Equivalent Dose</i> (HED)	92
Lampiran 2.	Tanaman Herbal Lokal Indonesia Potensi ICI	93
Lampiran 3.	Hasil <i>Plagiarism Scan</i>	96

