IPB University
Bogor Indonesia
@Hak cipta milik IPB University
Hak Cipta Dilindungi Undang-undang
1. Dilarang mengutip sebagian atau seluruh karya tulis ini tanpa mencantumkan dan menyebutkan sumber :
a. Pengutipan hanya untuk kepentingan pendidikan, penelitian, penulisan karya ilmiah, penyusunan laporan, penulisan kritik atau tinjauan suatu masalah
b. Pengutipan tidak merugikan kepentingan yang wajar IPB University.
2. Dilarang mengumumkan dan memperbanyak sebagian atau seluruh karya tulis ini dalam bentuk apapun tanpa izin IPB University.
IPB University
Perpustakaan IPB University

KARAKTERISASI DAN AKTIVITAS PENGHAMBATAN SITOKIN PROINFLAMASI METABOLIT EKSTRAK SAMBILOTO (*Andrographis paniculata* (Burm. F) Nees)

EVUL WINOTO LUKITO

PROGRAM STUDI DOKTOR ILMU KIMIA
FAKULTAS MATEMATIKA DAN ILMU PENGETAHUAN ALAM
INSTITUT PERTANIAN BOGOR
BOGOR
2024

IPB University
Bogor Indonesia
@Hak cipta milik IPB University
IPB University
Hak Cipta Dilindungi Undang-undang
1. Dilarang mengutip sebagian atau seluruh karya tulis ini tanpa mencantumkan dan menyebutkan sumber :
a. Pengutipan hanya untuk kepentingan pendidikan, penelitian, penulisan karya ilmiah, penyusunan laporan, penulisan kritik atau tinjauan suatu masalah
b. Pengutipan tidak merugikan kepentingan yang wajar IPB University.
2. Dilarang mengumumkan dan memperbanyak sebagian atau seluruh karya tulis ini dalam bentuk apapun tanpa izin IPB University.
Perpustakaan IPB University

PERNYATAAN MENGENAI DISERTASI DAN SUMBER INFORMASI SERTA PELIMPAHAN HAK CIPTA

Dengan ini saya menyatakan bahwa disertasi dengan judul "Karakterisasi dan Aktivitas Penghambatan Sitokin Proinflamasi Metabolit Ekstrak Sambiloto (*Andrographis paniculata* (Burm. F) Nees)" adalah karya saya dengan arahan dari dosen pembimbing dan belum diajukan dalam bentuk apa pun kepada perguruan tinggi mana pun. Sumber informasi yang berasal atau dikutip dari karya yang diterbitkan maupun tidak diterbitkan dari penulis lain telah disebutkan dalam teks dan dicantumkan dalam Daftar Pustaka di bagian akhir disertasi ini.

Dengan ini saya melimpahkan hak cipta dari karya tulis saya kepada Institut Pertanian Bogor.

Bogor, Agustus 2024

Evul Winoto Lukito
G4601202006

IPB University
Bogor Indonesia

RINGKASAN

EVUL WINOTO LUKITO. Karakterisasi dan Aktivitas Penghambatan Sitokin Proinflamasi Metabolit Ekstrak Sambiloto (*Andrographis paniculata* (Burm. F) Nees). Dibimbing oleh DYAH ISWANTINI, BUDHI ANTARIKSA, MOHAMAD RAFI, dan SETYANTO TRI WAHYUDI

Inflamasi merupakan respon biologis dari sistem kekebalan tubuh sebagai proteksi tubuh terhadap rangsangan tertentu seperti infeksi mikroba dan kerusakan jaringan. Respon inflamasi sistemik yang tidak terkontrol menyebabkan disfungsi organ dan menimbulkan berbagai penyakit. *Acute Respiratory Distress Syndrome* (ARDS) merupakan inflamasi akut pada sistem pernafasan yang menjadi penyebab utama kematian pada pasien COVID-19. Infeksi mikroorganisme pada tubuh akan mengaktivasi sel makrofag dan memicu respon inflamasi dengan melepaskan sitokin proinflamasi seperti nitrit oksida (NO), TNF-α, IL-1β dan IL-6. Hingga saat ini belum ada obat yang secara spesifik digunakan untuk terapi penyakit akibat COVID-19, penghambatan mediator proinflamasi pada tahap awal COVID-19 merupakan strategi terapi yang efektif untuk mencegah perkembangan ARDS yang lebih parah.

Pencarian metabolit tanaman yang berpotensi sebagai antisitokin merupakan hal yang sangat mendesak untuk dilakukan, uji *in silico* sebagai penapisan awal terhadap beberapa tanaman menunjukkan potensi yang menjanjikan sebagai bahan terapi untuk COVID-19. Sambiloto adalah tanaman yang paling banyak dilaporkan mengandung metabolit dengan aktivitas biologis dan farmakologis yang dapat menurunkan patogenesis COVID-19, seperti antiinflamasi, imunomodulator dan anti virus. Sambiloto telah banyak digunakan untuk pengobatan COVID-19 di beberapa negara asia seperti Indonesia, India, Tiongkok, dan Thailand. Penelitian sambiloto sebagai antiinflamasi telah dilakukan, namun demikian penapisan dan karakterisasi metabolit sambiloto yang potensial sebagai inhibitor pelepasan sitokin proinflamasi belum dilaporkan. Oleh karena itu penelitian ini bertujuan untuk melakukan karakterisasi metabolit sambiloto sebagai inhibitor pelepasan sitokin proinflamasi yang potensial.

Penelitian ini dilakukan dalam 3 tahapan kegiatan, (1) Penapisan metabolit sambiloto yang berpotensi sebagai antiinflamasi dilakukan secara *in silico*, prediksi awal terhadap metabolit potensial digunakan sebagai acuan untuk menentukan pelarut yang sesuai pada proses ekstraksi sampel. (2) Potensi antiinflamasi terbaik dari setiap ekstrak ditentukan secara *in vitro* dengan analisis konsentrasi NO pada sel RAW 264.7 yang terinduksi lipopolisakarida dan identifikasi profil metabolit dari setiap ekstrak dilakukan menggunakan UHPLC-Q-Orbitrap HRMS. (3) Aktivitas penghambatan sitokin proinflamasi ekstrak terbaik ditentukan dengan mengukur kadar TNF-α, IL-1β dan IL-6 pada sel RAW 264.7 yang terinduksi lipopolisakarida, selanjutnya mekanisme penghambatan metabolit terhadap protein reseptor TNF-α, IL-1β, dan IL-6 dievaluasi berdasarkan interaksi molekuler secara *in silico.*

Uji *in silico* sebagai penapisan awal terhadap metabolit sambiloto potensial antiinflamasi menunjukkan bahwa senyawa andrografisida, 14-deoksi andrografosida, neoandrografolida dan apigenin memiliki nilai energi bebas Gibbs (ΔG) paling rendah dan konsisten yaitu kurang dari -6,25 kkal/mol. Kondisi ini

Hak Cipta Dilindungi Undang-undang
1. Dilarang mengutip sebagian atau seluruh karya tulis ini tanpa mencantumkan dan menyebutkan sumber :
a. Pengutipan hanya untuk kepentingan pendidikan, penelitian, penulisan karya ilmiah, penyusunan laporan, penulisan kritik atau tinjauan suatu masalah
b. Pengutipan tidak merugikan kepentingan yang wajar IPB University.
2. Dilarang mengumumkan dan memperbanyak sebagian atau seluruh karya tulis ini dalam bentuk apapun tanpa izin IPB University.
© Hak cipta milik IPB University
IPB University
Perpustakaan IPB University

IPB University
Bogor Indonesia

menunjukkan bahwa empat senyawa tersebut memiliki kestabilan ikatan yang cukup baik terhadap protein reseptor CD14 sel makrofag, sehingga mampu menjadi inhibitor kuat terhadap aktivasi sel makrofag. Andrografisida, 14-deoksiandrografosida, neoandrografolida dan apigenin merupakan senyawa yang bersifat polar, sehingga untuk efektifitas proses ekstraksi digunakan pelarut yang bersifat polar.

Ekstraksi sampel menggunakan pelarut air, etanol 50% dan etanol p.a. Perbedaan konsentrasi pelarut ekstraksi sangat berpengaruh terhadap profil metabolit serta potensi aktivitas antiinflamasinya. Jika dibandingkan dengan ekstrak etanol 50%, ekstrak etanol p.a menunjukkan aktivitas antiinflamasi terbaik yang dibuktikan dengan kemampuannya dalam menghambat pelepasan NO sebesar 91,02%. Ekstrak air lebih berpotensi sebagai imunomodulator yang dibuktikan dengan kemanpuannya meningkatkan pelepasan NO pada sel RAW 264.7 terinduksi LPS. Identifikasi profil metabolit setiap ekstrak menggunakan UHPLC-Q-Orbitrap HRMS mampu mengidentifikasi sebanyak 32 metabolit, terdiri dari 13 senyawa terindentifikasi pada ekstrak air, 26 teridentifikasi pada ekstrak etanol 50%, dan 20 teridentifikasi pada ekstrak etanol p.a. Ekstrak etanol p.a dipilih sebagai ekstrak paling potensial antiinflamasi untuk selanjutnya di lakukan uji aktivitas penghambatan terhadap sitokin proinflamasi TNF-α, IL-1β, dan IL-6.

Ekstrak etanol p.a pada dosis 40 µg/mL mampu menghambat pelepasan sitokin proinflamasi TNF-α dan IL-1β sebesar 100% dan IL-6 sebesar 85,59 %. Karakterisasi metabolit potensial antisitokin dilakukan secara *in silico* dengan melakukan evaluasi interaksi molekuler metabolit dengan protein reseptor sitokin proinflamasi TNF-α, IL-1β dan IL-6. Metabolit potensial inhibitor sitokin proinflamasi di nilai berdasarkan energi afinitas ikatan yang paling kuat. Andrografolakton, diterpen II (Lakton), 14-deoksiandrogra folida, 14-deoksiandrografosida, dan apigenin-7-O-glukuronida merupakan metabolit potensial inhibitor TNF-α dengan ΔG paling rendah dan konsisten yaitu kurang dari -9,46 kkal/mol terhadap protein reseptor TNF-α. Bisandrografolida-A, neoandrografolida, 14-deoksiandrografosida, diterpene II (Laktone), 14-deoksiandrografosida, dan andrografolakton adalah metabolit potensial inhibitor IL-1β dengan ΔG paling rendah dan konsisten yaitu kurang dari -7,28 kkal/mol terhadap protein reseptor IL-1β. 14- deoksiandrografosida, bisandrografolida-A, diterpen II (Lakton), apigenin- 7-O-glukuronida dan neoandrografolida adalah metabolit potensial inhibitor IL-6 dengan ΔG paling rendah dan konsisten yaitu kurang dari -7,10 kkal/mol terhadap protein reseptor IL-6. Ekstrak etanol p.a daun sambiloto merupakan kandidat inhibitor potensial untuk pengobatan penyakit terkait inflamasi termasuk infeksi COVID-19.

Kata kunci: antiinflamasi, metabolit, proinflamasi, sambiloto, sitokin

@Hak cipta milik IPB University
IPB University
Hak Cipta Dilindungi Undang-undang
1. Dilarang mengutip sebagian atau seluruh karya tulis ini tanpa mencantumkan dan menyebutkan sumber :
a. Pengutipan hanya untuk kepentingan pendidikan, penelitian, penulisan karya ilmiah, penyusunan laporan, penulisan kritik atau tinjauan suatu masalah
b. Pengutipan tidak merugikan kepentingan yang wajar IPB University.
2. Dilarang mengumumkan dan memperbanyak sebagian atau seluruh karya tulis ini dalam bentuk apapun tanpa izin IPB University.
Perpustakaan IPB University

IPB University
Bogor Indonesia
Hak Cipta Dilindungi Undang-undang
1. Dilarang mengutip sebagian atau seluruh karya tulis ini tanpa mencantumkan dan menyebutkan sumber :
a. Pengutipan hanya untuk kepentingan pendidikan, penelitian, penulisan karya ilmiah, penyusunan laporan, penulisan kritik atau tinjauan suatu masalah
b. Pengutipan tidak merugikan kepentingan yang wajar IPB University.
2. Dilarang mengumumkan dan memperbanyak sebagian atau seluruh karya tulis ini dalam bentuk apapun tanpa izin IPB University.
© Hak cipta milik IPB University
IPB University
Perpustakaan IPB University

SUMMARY

EVUL WINOTO LUKITO. Characterization and Inhibitory Activity of Proinflammatory Cytokine Metabolite Extract Sambiloto (*Andrographis paniculate* (Burm. F) Nees). Supervised by DYAH ISWANTINI, BUDHI ANTARIKSA, MOHAMAD RAFI, and SETYANTO TRI WAHYUDI

Inflammation is a biological response from the immune system as the body's protection against certain stimuli such as microbial infections and tissue damage. An uncontrolled systemic inflammatory response causes organ dysfunction and causes various diseases. Acute respiratory distress syndrome (ARDS) is an acute inflammation of the respiratory system which is the main cause of death in COVID-19 patients. Infection with microorganisms in the body will activate macrophage cells and trigger an inflammatory response by releasing pro-inflammatory cytokines such as nitric oxide (NO), TNF-α, IL-1β and IL-6. Until now there is no drug specifically used to treat disease caused by COVID-19, inhibiting pro- inflammatory mediators in the early stages of COVID-19 is an effective therapeutic strategy to prevent the development of more severe ARDS. The search for plant metabolites that have the potential to act as anticytokines is something that is very urgent to do, in silico tests as an initial screening of several plants show promising potential as therapeutic agents for COVID-19. Sambiloto is the plant most frequently reported to contain metabolites with biological and pharmacological activities that can reduce the pathogenesis of COVID-19, such as anti-inflammatory, immunomodulatory and anti-viral. Sambiloto has been widely used to treat COVID-19 in several Asian countries such as Indonesia, India, China and Thailand. Research on Sambiloto as an antiinflammatory has been carried out, nHowever, screening and characterization of bitter metabolites that have potential as inhibitors of proinflammatory cytokine release have not been reported. Therefore, this study aims to characterize the metabolite of Sambiloto as a potential inhibitor of pro-inflammatory cytokine release.

This research was carried out in 3 activity stages, (1) Screening of bitter metabolites that have the potential to be antiinflammatory was carried out in silico, initial predictions of potential metabolites were used as a reference to determine the appropriate solvent for the sample extraction process. (2) The best anti-inflammatory potential of each extract was determined in vitro by analyzing the NO concentration in lipopolysaccharide-induced RAW 264.7 cells and identification of the metabolite profile of each extract was carried out using UHPLC-Q-Orbitrap HRMS. (3) The pro-inflammatory cytokine inhibitory activity of the best extract was determined by measuring the levels of TNF-α, IL-1β and IL-6 in lipopolysaccharide-induced RAW 264.7 cells, then the mechanism of metabolite inhibition of the receptor proteins TNF-α, IL-1β and IL- 6 was evaluated based on in silico molecular interactions.

Test *in silico* as an initial screening of potential anti-inflammatory bitter metabolites, it was shown that the compounds andrografisida, 14-deoxyandro graphoside, neoandrographolide and apigenin had the lowest and most consistent Gibbs free energy (ΔG) values, namely less than -6.25 kcal/mol. This condition shows that these four compounds have fairly good binding stability to the CD14 receptor protein of macrophage cells, so they are able to become strong

IPB University
Bogor Indonesia

inhibitors of macrophage cell activation. Andrographiside, 14-deoxyandro graphoside,neoandrographolide and apigenin are polar compounds, so for the effectiveness of the extraction process polar solvents are used.

Sample extraction used water, 50% ethanol and pro analitic ethanol. Differences in extraction solvent concentration greatly influenced the metabolite profile and potential antiinflammatory activity. When compared with 50% ethanol extract, pro analitic ethanol extract showed the best antiinflammatory activity as evidenced by its ability to inhibit NO release by 91.02%. The water extract has greater potential as an immunomodulator as evidenced by its ability to increase NO release in RAW 264.7 cells induced by LPS. Identification of the metabolite profile of each extract using UHPLC-Q-Orbitrap HRMS was able to identify 32 metabolites, consisting of 13 compounds identified in the water extract, 26 identified in the 50% ethanol extract, and 20 were identified in the pro analitic ethanol extract. Pro analitic ethanol extract was chosen as the extract with the most anti- inflammatory potential and then tested for inhibitory activity against the proinflammatory cytokines TNF-α, IL-1β, and IL-6.

P.a ethanol extract at a dose of 40 µg/mL was able to inhibit the release of proinflammatory cytokines TNF-α and IL-1β by 100% and IL-6 by 85.59%. Characterization of potential anticytokine metabolites was carried out in silico by evaluating the molecular interactions of the metabolites with the proinflammatory cytokine receptor proteins TNF-α, IL-1β and IL-6. Potential metabolites Pro-inflammatory cytokine inhibitors were assessed based on binding affinity energy the strongest. Andrographolactone, diterpene II (Lactone), 14-deoxyandrographolide, 14-deoxyandrographoside, and apigenin-7-O-glucuronide are potential metabolites of TNF-α inhibitors withThe lowest and most consistent ΔG is less than -9.46 kcal/mol for the receptor protein TNF-α. Bisandrographolide-A, neoandrographolide, 14-deoxyandrographoside, diterpene II (Lactone), 14-deoxyandrographoside, and andrographolactone are potential metabolites of IL-1β inhibitors withThe lowest and most consistent ΔG is less than -7.28 kcal/mol for the receptor protein IL-1β. 14-deoxyandrographoside, bisandrographolide-A, diterpene II (Lactone), apigenin-7-O-glucuronide, neoandrographolide are potential metabolites of IL-6 inhibitors withThe lowest and most consistent ΔG is less than -7.10 kcal/mol for the receptor proteinIL-6. The ethanol extract of bitter leaves is a potential inhibitor candidate for the treatment of inflammation-related diseases including COVID-19 infection.

Key words: anti-inflammatory, *A.paniculata*, cytokines, metabolites, pro-inflammatory

@Hak cipta milik IPB University

Hak Cipta Dilindungi Undang-undang
1. Dilarang mengutip sebagian atau seluruh karya tulis ini tanpa mencantumkan dan menyebutkan sumber :
a. Pengutipan hanya untuk kepentingan pendidikan, penelitian, penulisan karya ilmiah, penyusunan laporan, penulisan kritik atau tinjauan suatu masalah
b. Pengutipan tidak merugikan kepentingan yang wajar IPB University.
2. Dilarang mengumumkan dan memperbanyak sebagian atau seluruh karya tulis ini dalam bentuk apapun tanpa izin IPB University.

IPB University

Perpustakaan IPB University

IPB University
Bogor Indonesia
@Hak cipta milik IPB University
Hak Cipta Dilindungi Undang-undang
1. Dilarang mengutip sebagian atau seluruh karya tulis ini tanpa mencantumkan dan menyebutkan sumber :
a. Pengutipan hanya untuk kepentingan pendidikan, penelitian, penulisan karya ilmiah, penyusunan laporan, penulisan kritik atau tinjauan suatu masalah
b. Pengutipan tidak merugikan kepentingan yang wajar IPB University.
2. Dilarang mengumumkan dan memperbanyak sebagian atau seluruh karya tulis ini dalam bentuk apapun tanpa izin IPB University.

© Hak Cipta milik IPB, tahun 2024
Hak Cipta dilindungi Undang-Undang

Dilarang mengutip sebagian atau seluruh karya tulis ini tanpa mencantumkan atau menyebutkan sumbernya. Pengutipan hanya untuk kepentingan pendidikan, penelitian, penulisan karya ilmiah, penyusunan laporan, penulisan kritik, atau tinjauan suatu masalah, dan pengutipan tersebut tidak merugikan kepentingan IPB.

Dilarang mengumumkan dan memperbanyak sebagian atau seluruh karya tulis ini dalam bentuk apa pun tanpa izin IPB.

IPB University
Perpustakaan IPB University

IPB University
Bogor Indonesia

KARAKTERISASI DAN AKTIVITAS PENGHAMBATAN SITOKIN PROINFLAMASI METABOLIT EKSTRAK SAMBILOTO (*Andrographis paniculata* (Burm. F) Nees)

EVUL WINOTO LUKITO

Disertasi
sebagai salah satu syarat untuk memperoleh gelar
Doktor pada
Program Studi Ilmu Kimia

PROGRAM STUDI DOKTOR ILMU KIMIA
FAKULTAS MATEMATIKA DAN ILMU PENGETAHUAN ALAM
INSTITUT PERTANIAN BOGOR
BOGOR
2024

@Hak cipta milik IPB University
IPB University
Hak Cipta Dilindungi Undang-undang
1. Dilarang mengutip sebagian atau seluruh karya tulis ini tanpa mencantumkan dan menyebutkan sumber :
a. Pengutipan hanya untuk kepentingan pendidikan, penelitian, penulisan karya ilmiah, penyusunan laporan, penulisan kritik atau tinjauan suatu masalah
b. Pengutipan tidak merugikan kepentingan yang wajar IPB University.
2. Dilarang mengumumkan dan memperbanyak sebagian atau seluruh karya tulis ini dalam bentuk apapun tanpa izin IPB University.
Perpustakaan IPB University

IPB University
Bogor Indonesia
Hak Cipta Dilindungi Undang-undang
1. Dilarang mengutip sebagian atau seluruh karya tulis ini tanpa mencantumkan dan menyebutkan sumber :
a. Pengutipan hanya untuk kepentingan pendidikan, penelitian, penulisan karya ilmiah, penyusunan laporan, penulisan kritik atau tinjauan suatu masalah
b. Pengutipan tidak merugikan kepentingan yang wajar IPB University.
2. Dilarang mengumumkan dan memperbanyak sebagian atau seluruh karya tulis ini dalam bentuk apapun tanpa izin IPB University.
@Hak cipta milik IPB University
IPB University
Perpustakaan IPB University

Penguji Luar Komisi Pembimbing pada Ujian Tertutup Disertasi:

1. Prof. Dr. Dra. Purwantiningsih Sugita, MS.
2. Drh. Min Rahminiwati, MS, Ph.D

Promotor Luar Komisi Pembimbing pada Sidang Promosi Terbuka Disertasi:

1. Prof. Dr. Dra. Purwantiningsih Sugita, MS.
2. Drh. Min Rahminiwati, MS, Ph.D

IPB University
Bogor Indonesia

Judul : Karakterisasi dan Aktivitas Penghambatan Sitokin Proinflamasi Metabolit Ekstrak Sambiloto (*Andrographis paniculata* (Burm. F) Nees)
Nama : Evul Winoto Lukito
NIM : G4601202006

Disetujui oleh

Pembimbing 1:
Prof. Dr. Dyah Iswantini, M.Sc. Agr

Pembimbing 2:
dr. Budhi Antariksa, Sp.P (K), Ph.D

Pembimbing 3:
Prof. Dr. Mohamad Rafi, M.Si

Pembimbing 4:
Dr. Setyanto Tri Wahyudi, S.Si., M.Si

Diketahui oleh

Ketua Program Studi:
Prof. Dr. Irmanida Batubara, S.Si., M.Si.
NIP 19750807 200501 2 001

Dekan Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam:
Dr. Berry Juliandi, M.Si
NIP 19780723 200701 1 001

Tanggal Ujian: 5 Juni 2024 Tanggal Lulus:

@Hak cipta milik IPB University
IPB University
Hak Cipta Dilindungi Undang-undang
1. Dilarang mengutip sebagian atau seluruh karya tulis ini tanpa mencantumkan dan menyebutkan sumber :
a. Pengutipan hanya untuk kepentingan pendidikan, penelitian, penulisan karya ilmiah, penyusunan laporan, penulisan kritik atau tinjauan suatu masalah
b. Pengutipan tidak merugikan kepentingan yang wajar IPB University.
2. Dilarang mengumumkan dan memperbanyak sebagian atau seluruh karya tulis ini dalam bentuk apapun tanpa izin IPB University.
Perpustakaan IPB University

IPB University
Bogor Indonesia

PRAKATA

Puji dan syukur penulis panjatkan kepada Allah *subhanaahu wa ta'ala* atas segala karunia-Nya sehingga karya ilmiah ini berhasil diselesaikan. Tema yang dipilih dalam penelitian ini ialah "Karakterisasi dan Aktivitas Penghambatan Sitokin Proinflamasi Metabolit Ekstrak Sambiloto (*Andrographis paniculata* (Burm.F) Nees)". Penulisan karya ilmiah ini dilakukan dalam rangka memenuhi salah satu syarat untuk memperoleh gelar Doktor pada Program Studi Ilmu Kimia pada Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam, Institut Pertanian Bogor. Penulis menyadari bahwa, tanpa bantuan dan bimbingan dari berbagai pihak, mulai dari pengumpulan bahan materi sampai pada penyusunan disertasi, sangatlah sulit bagi saya untuk menyelesaikan disertasi ini.

Penulis mengucapkan terima kasih kepada para pembimbing Prof. Dr. Dyah Iswantini Pradono, M.Sc. Agr (IPB), dr. Budhi Antariksa, Sp.P (K), Ph.D (UI), Prof. Dr. Mohamad Rafi, M.Si (IPB), Dr. Setyanto Tri Wahyudi, M.Si (IPB) yang telah menyediakan waktu, tenaga, dan pikiran untuk diskusi, bimbingan kepada saya dalam penyusunan disertasi. Ucapan terimakasih juga disampaikan kepada Prof. Dr. Purwantiningsih, MS. dan Drh. Min Rahminiwati, MS. Ph.D selaku penguji dan promotor luar komisi pembimbing yang telah memberikan saran serta masukan berguna dalam penyempurnaan disertasi ini. Ucapan terimakasih juga disampaikan kepada Ketua Program Studi Pasca Sarjana Kimia, Prof. Dr. Irmanida Batubara, S.Si., M.Si, dan Sekretaris Program Studi Dr. Wulan Tri Wahyuni, M.Si atas bantuannya kepada penulis dalam menyelesaikan program studi Doktor Ilmu Kimia, Departemen Kimia, FMIPA, IPB.

Penulis juga mengucapkan terimakasih kepada Kepala Pusat Kesehatan TNI AD, Mayor Jenderal TNI Dr. dr. Sukirman, Sp.KK., M.Kes., S.H., FINSDV., FAADV., Direktur Kecabangan Kesehatan Puskesad Brigadir Jenderal TNI dr. Djanuar Fitriadi, Sp.B yang telah memberikan izin belajar kepada saya dalam menyelesaikan pendidikan Doktor Ilmu Kimia di Sekolah Pasca Sarjana IPB. Penulis mengucapkan terimakasih kepada Kepala Lembaga Biomedis Pusat Kesehatan TNI AD, Kolonel CKM Drs. Ambiyo, Apt., yang telah memberikan izin menggunakan laboratorium kimia fisika untuk melakukan penelitian. Ucapan terimakasih yang tak terhingga tak lupa disampaikan kepada ayah (Agus Munadjat), Ibu (Sri Hartini), istri (Hj. Dwi Mulyani Prihartantri), anak (Abdullah Zabdan Lukito) serta seluruh keluarga yang telah memberikan dukungan, doa, perhatian, pengertian serta kasih sayang kepada penulis selama menempuh pendidikan Doktor Ilmu Kimia di Sekolah Pasca Sarjana IPB.

Akhir kata, penulis berharap Allah Subhanahu Wa ta'ala, Tuhan yang maha kuasa berkenan membalas segala kebaikan semua pihak yang telah membantu penyelesaian penulisan disertasi ini. Semoga disertasi ini membawa manfaat bagi pengembangan ilmu pengetahuan.

Bogor, Agustus 2024

Evul Winoto Lukito

Hak Cipta Dilindungi Undang-undang
1. Dilarang mengutip sebagian atau seluruh karya tulis ini tanpa mencantumkan dan menyebutkan sumber :
a. Pengutipan hanya untuk kepentingan pendidikan, penelitian, penulisan karya ilmiah, penyusunan laporan, penulisan kritik atau tinjauan suatu masalah
b. Pengutipan tidak merugikan kepentingan yang wajar IPB University.
2. Dilarang mengumumkan dan memperbanyak sebagian atau seluruh karya tulis ini dalam bentuk apapun tanpa izin IPB University.
@Hak cipta milik IPB University
IPB University
Perpustakaan IPB University

IPB University
Bogor Indonesia
@Hak cipta milik IPB University
Hak Cipta Dilindungi Undang-undang
1. Dilarang mengutip sebagian atau seluruh karya tulis ini tanpa mencantumkan dan menyebutkan sumber :
a. Pengutipan hanya untuk kepentingan pendidikan, penelitian, penulisan karya ilmiah, penyusunan laporan, penulisan kritik atau tinjauan suatu masalah
b. Pengutipan tidak merugikan kepentingan yang wajar IPB University.
2. Dilarang mengumumkan dan memperbanyak sebagian atau seluruh karya tulis ini dalam bentuk apapun tanpa izin IPB University.
IPB University
Perpustakaan IPB University

DAFTAR ISI

DAFTAR TABEL iii

DAFTAR GAMBAR iii

DAFTAR LAMPIRAN iv

I PENDAHULUAN
- 1.1 Latar Belakang 1
- 1.2 Perumusan Masalah 3
- 1.3 Tujuan 3
- 1.4 Manfaat 3
- 1.5 Kebaruan (*novelty*) 4
- 1.6 Sistematika Disertasi 4
- 1.7 Hipotesis 4

II TINJAUAN PUSTAKA
- 2.1 Inflamasi 5
- 2.2 Mediator Inflamasi 5
- 2.3 Antiinflamasi 6
- 2.4 Sambiloto (*Andrographis paniculata* (Burm. F) Nees) 6

III PENAPISAN POTENSI ANTIINFLAMASI METABOLIT SAMBILOTO (*Andrographis paniculata*) SECARA *IN SILICO* DAN PEREDIKSI ADMET
- 3.1 Abstrak 10
- 3.2 Pendahuluan 10
- 3.3 Metode 12
- 3.4 Hasil dan Pembahasan 14
- 3.5 Simpulan 20

IV PROFIL METABOLIT DAN AKTIVITAS ANTIINFLAMASI EKSTRAK SAMBILOTO (*Andrographis paniculata* (Burm. F) Nees) MENGUNAKAN PELARUT BERBEDA
- 4.1 Abstrak 21
- 4.2 Pendahuluan 21
- 4.3 Metode 23
- 4.4 Hasil dan Pembahasan 25
- 4.5 Simpulan 32

V KARAKTERISASI DAN AKTIVITAS PENGHAMBATAN SITOKIN PROINFLAMASI EKSTRAK ETANOL SAMBILOTO (*Andrographis panuculata* (Burn,F) Nees) SECARA *IN SILICO* DAN *IN VITRO*
5.1 Abstrak 33
5.2 Pendahuluan 33
5.3 Metode 34
5.4 Hasil dan Pembahasan 36
5.5 Simpulan 41

VI PEMBAHASAN UMUM 43

VII SIMPULAN DAN SARAN
7.1 Simpulan 46
7.2 Saran 46

DAFTAR PUSTAKA 48

LAMPIRAN 54

RIWAYAT HIDUP 64

IPB University
Bogor Indonesia
@Hak cipta milik IPB University
IPB University
Hak Cipta Dilindungi Undang-undang
1. Dilarang mengutip sebagian atau seluruh karya tulis ini tanpa mencantumkan dan menyebutkan sumber :
a. Pengutipan hanya untuk kepentingan pendidikan, penelitian, penulisan karya ilmiah, penyusunan laporan, penulisan kritik atau tinjauan suatu masalah
b. Pengutipan tidak merugikan kepentingan yang wajar IPB University.
2. Dilarang mengumumkan dan memperbanyak sebagian atau seluruh karya tulis ini dalam bentuk apapun tanpa izin IPB University.
Perpustakaan IPB University

DAFTAR TABEL

1	Nilai energi bebas Gibbs (ΔG) metabolit sambiloto dan kontrol positif deksametason terhadap protein reseptor CD14 (PDB ID: 4GLP)	15
2	Urutan energi bebas Gibbs (ΔG) pada pengujian dinamika molekuler metabolit sambiloto terhadap protein reseptor CD14 (PDB ID: 4GLP	17
3	Prediksi ADMET metabolit sambiloto potensial antiinflamasi	18
4	Nilai energi MMPBSA senyawa kompleks CD14 dan Apigenin	20
5	Profil metabolit ekstrak daun sambiloto pada berbagai pelarut yang berhasil terkonfirmasi UHPLC-Q-Orbitrap HRMS	27
6	Identifikasi metabolit ekstrak sambiloto pada pelarut air, pelarut etanol 50% dan pelarut etanol p.a.	28
7	Potensi penghambatan ekstrak etanol p.a sambiloto terhadap pelepasan sitokin proinflamasi sel makrofag RAW 264.7 terinduksi lipopolisakarida	37
8	Metabolit ekstrak etanol p.a daun sambiloto teridentifikasi dengan UHPLC-Q-Orbitrap HRMS.	40
9	Urutan energi bebas Gibbs (ΔG) terbaik lima metabolit sambiloto terhadap protein reseptor TNF-α, IL-1β, dan IL-6	41

DAFTAR GAMBAR

1	Sistematika kerja penelitian	4
2	Bagian bagian tanaman sambiloto	8
3	Skema penapisan potensi antiinflamasi metabolit sambiloto	12
4	Metabolit sambiloto potensial inhibitor reseptor protein CD14	17
5	(A) Nilai RMSD Protein reseptor CD14. (B) Nilai RMSD Struktur komplek protein reseptor CD14-apigenin	19
6	Pengaruh pelarut ekstraksi terhadap rendemen ekstrak daun sambiloto	25
7	Profil kromatogram ekstrak air (A), ekstrak etanol 50% (B) dan ekstrak etanol p.a (C) dalam mode ionisasi negatif	26
8	Profil kromatogram ekstrak air (A), ekstrak etanol 50% (B) dan ekstrak etanol p.a (C) dalam mode ionisasi positif	27
9	Pengaruh ekstrak sambiloto terhadap viabilitas sel makrofag RAW264.	30
10	Pengaruh ekstrak sambiloto terhadap pelepasan nitrit oksida (NO) pada sel makrofag RAW 264.7 terinduksi lipopolisakarida	31
11	Pengaruh ekstrak etanol p.a daun sambiloto terhadap viabilitas sel RAW264.7	37

IPB University
Bogor Indonesia
@Hak cipta milik IPB University
IPB University
Hak Cipta Dilindungi Undang-undang
1. Dilarang mengutip sebagian atau seluruh karya tulis ini tanpa mencantumkan dan menyebutkan sumber :
a. Pengutipan hanya untuk kepentingan pendidikan, penelitian, penulisan karya ilmiah, penyusunan laporan, penulisan kritik atau tinjauan suatu masalah
b. Pengutipan tidak merugikan kepentingan yang wajar IPB University.
2. Dilarang mengumumkan dan memperbanyak sebagian atau seluruh karya tulis ini dalam bentuk apapun tanpa izin IPB University.
Perpustakaan IPB University

12	Profil kromatogram ekstrak etanol p.a sambiloto pada mode ionisasi negatif (A) dan ionisasi positif (B)	39
13	Metabolit diduga hanya teridentifikasi pada ekstrak etanol p.a	39

DAFTAR LAMPIRAN

1	Diagram alir penelitian	56
2	Energi bebas Gibbs (ΔG) metabolit sambiloto	57
3	Pengujian nitrit oksida ekstrak sambiloto	59
4	Spektrum LC-MS/MS ekstrak daun sambiloto lima ulangan	60
5	*In house database* metabolit sambiloto	63

IPB University
Bogor Indonesia
@Hak cipta milik IPB University
IPB University
Hak Cipta Dilindungi Undang-undang
1. Dilarang mengutip sebagian atau seluruh karya tulis ini tanpa mencantumkan dan menyebutkan sumber :
a. Pengutipan hanya untuk kepentingan pendidikan, penelitian, penulisan karya ilmiah, penyusunan laporan, penulisan kritik atau tinjauan suatu masalah
b. Pengutipan tidak merugikan kepentingan yang wajar IPB University.
2. Dilarang mengumumkan dan memperbanyak sebagian atau seluruh karya tulis ini dalam bentuk apapun tanpa izin IPB University.
Perpustakaan IPB University