

Efektivitas Tanaman Sambiloto (*Andrographis paniculata*) dalam Menghambat Infeksi COVID-19: Tinjauan Pustaka

Shintia Christina¹, Kristin Natalia Meta Kali², Reni Angeline¹

¹Departemen Ilmu Patologi Anatomi, Fakultas Kedokteran dan Ilmu Kesehatan, Universitas Kristen Krida Wacana, Jakarta, Indonesia.

²Fakultas Kedokteran dan Ilmu Kesehatan, Universitas Kristen Krida Wacana, Jakarta, Indonesia.

E-mail: shintia.christina@ukrida.ac.id

Abstrak

Sambiloto (*Andrographis paniculata*) telah lama digunakan sebagai bahan jamu oleh masyarakat lokal Indonesia karena tanaman tersebut mudah ditemukan di pekarangan rumah. Sejak terjadinya pandemi COVID-19 berbagai upaya penanganan dilakukan, mulai dari farmakologis dan non-farmakologis. Berbagai tanaman herbal yang berpotensi menjadi pengobatan COVID-19 mulai diuji, termasuk *Andrographis paniculata*. Untuk mengetahui manfaat dan mekanisme *A. paniculata* dalam pengobatan COVID-19, dilakukan studi *literature review* dengan penelusuran data berupa jurnal ilmiah yang dipublikasi dalam 2 tahun terakhir sejak pandemi dimulai. Pada akhir hasil studi ini, *A. paniculata* menunjukkan fungsinya dalam menghambat COVID-19 melalui mekanisme pencegahan perlekatan virus dengan reseptor permukaan sel dan penghambatan replikasi virus.

Kata Kunci: *Andrographis paniculata*, *Andrographolide*, antivirus, COVID-19

The Effectiveness of Sambiloto (*Andrographis paniculata*) Plants in Inhibiting COVID-19 Infection: Literature Review

Abstract

Sambiloto (*Andrographis paniculata*) has long been used as a herbal medicine by local Indonesian people, especially because it is easy to find in the yard of the house. Since the onset of the COVID-19 pandemic, various handling efforts have been carried out, ranging from pharmacological and non-pharmacological. Various herbal plants that have the potential to be used as COVID-19 treatments have begun to be tested, including *A. paniculata*. To find out the benefits and mechanisms of *A. paniculata* in the treatment of COVID-19, a literature review study was conducted by tracing data in the form of scientific journals published in the last 2 years since the pandemic began. At the end of the results of this study, *A. paniculata* demonstrated its function in inhibiting COVID-19 through the mechanism of preventing virus attachment to surface receptors and inhibiting viral replication.

Keywords: *Andrographis paniculata*, *Andrographolide*, antiviral, COVID-19

Pendahuluan

Coronavirus adalah anggota dari sub famili *Corona virinae* dalam keluarga *Coronaviridae* dan ordo *Nidovirales* (*International Committee on Taxonomy of Viruses*). Sub famili ini terdiri dari empat general yaitu *Alphacoronavirus*,

Betacoronavirus, *Gammacoronavirus* dan *Deltacoronavirus* yang dibedakan berdasarkan hubungan filogenetik dan struktur genomiknya. *Alphacoronavirus* dan *Betacoronavirus* biasanya menyebabkan penyakit pernapasan pada manusia dan gastroenteritis pada hewan. Virus ini merupakan virus yang berselubung dengan asam

ribonukleat untai tunggal *sense* positif.^{1,2} Tanda dan gejala umum infeksi SARS-CoV-2 adalah gangguan pernapasan akut, demam, batuk dan sesak napas. Masa inkubasi Covid-19 selama 1 sampai 14 hari, rata-rata timbulnya gejala pada hari ke 5 sampai hari ke 6 sejak terpajan virus. Virus ini dapat terdeteksi di saluran pernapasan atas. Pada kasus yang ringan menimbulkan gejala demam, batuk, lemas, anoreksia, napas pendek, myalgia, anosmia dan ageusia. Pada kasus yang berat dapat menyebabkan pneumonia, sindrom pernapasan akut, gagal ginjal, dan bahkan kematian.³

Kasus COVID-19 pertama di Indonesia diumumkan pada tanggal 2 Maret 2020, sebanyak 2 pasien pada tanggal 6 Maret ditemukan lagi 2 pasien positif COVID-19 dan kasus COVID-19 terus bertambah.³ Organisasi Kesehatan Dunia (WHO) pada tahun 2020 melaporkan bahwa jumlah kasus yang terkonfirmasi COVID-19 di seluruh dunia sebanyak 180,817,269 dengan lebih dari 3,923,238 kematian.

Menghadapi situasi seperti ini, maka diperlukan upaya pengendalian dan pencegahan COVID-19. Salah satu upaya pencegahan yang dapat dilakukan masyarakat adalah dengan meningkatkan daya tahan tubuh. Daya tahan tubuh dapat dijaga dan ditingkatkan, melalui kebiasaan hidup sehat antara lain menjaga kebersihan, asupan nutrisi yang baik, olahraga yang teratur dan ditambah dengan penggunaan suplemen kesehatan dan ramuan herbal dengan tanaman *A. paniculata*.

Salah satu upaya penanggulangan COVID-19 di seluruh dunia termasuk Indonesia adalah dengan cara pemberian vaksin.³ Vaksinasi COVID-19 bertujuan untuk mengurangi transmisi atau penularan COVID-19, menurunkan angka kesakitan dan kematian akibat COVID-19, mencapai kekebalan kelompok di masyarakat (*herd immunity*) dan melindungi masyarakat dari COVID-19 agar tetap produktif secara sosial dan ekonomi. Selain vaksinasi dan terapi farmakologis upaya non-farmakologis juga diharapkan dapat mencegah penyebaran virus COVID-19. Salah satu upaya non-farmakologis yaitu mematuhi protokol 6M: memakai masker saat diluar rumah, menjaga jarak minimal 1 m, mencuci tangan menggunakan sabun pada air mengalir, membatasi mobilisasi dan interaksi dengan orang lain, membersihkan diri setelah keluar rumah,

meningkatkan perilaku hidup bersih dan sehat (PHBS). Disarankan juga untuk berjemur matahari minimal 10-15 menit setiap hari sebelum jam 9 pagi dan setelah jam 3 sore, senantiasa membuka jendela setiap hari agar dapat terjadi pertukaran sirkulasi udara dan menerapkan etika batuk yang benar.^{4,5} Selain itu pemanfaatan tanaman tradisional sebagai obat dapat menjadi pilihan alternatif.

Andrographis paniculata, dikenal sebagai “raja pahit” dan termasuk dalam famili *Acanthaceae*.⁶ *Andrographis paniculata* memiliki senyawa utama yaitu *andrographolide* yang terbukti memiliki efek anti inflamasi, anti kanker, anti obesitas dan anti diabetes.⁷ *Andrographolide* juga memiliki sifat antivirus pada Chikungunya⁸, menghambat virus herpes simpleks tipe-1⁹ dan mempunyai aktivitas anti-*dengue*¹⁰, dimana pernah terjadi wabah demam berdarah di India pada tahun 2006 dan mereka mengkonsumsi ekstrak air *Andrographis paniculata* melalui saran dari Departemen AYUSH (Ayurveda, Unani, Siddha dan Homeopati) India dan terjadi penurunan kasus, untuk orang sehat bisa sebagai penguat kekebalan tubuh.² Baru-baru ini dilakukan pemeriksaan secara *in silico* pada *andrographolide*, ternyata ditemukan memiliki potensi aktivitas anti-SARS-CoV-2 melalui penargetan spesifik reseptor inang ACE-2 (*Angiotensin Converting Enzyme-2*) dan faktor virus yaitu, RNA polimerase yang bergantung pada RNA, protease utama, protease 3-CL, protease PL, dan spikeprotein.¹¹

Tumbuhan sebagai obat tradisional relatif lebih aman dibandingkan dengan obat sintesis, namun perlu informasi yang menyeluruh sehingga dapat meminimalisasi efek sampingnya. Penulisan artikel ini bertujuan untuk mengkaji apakah benar *A. paniculata* dan komponen utamanya *andrographolide* mempunyai efektivitas anti SARS-CoV2. Diharapkan bisa menjadi bahan aman dikonsumsi sebagai alternatif untuk meningkatkan daya tahan tubuh dan membantu dalam penyembuhan pasien positif COVID-19 di Indonesia.

Metodologi Penelitian

Penulisan artikel ini menggunakan *database online* ilmiah yang mendukung dalam pemberian data sesuai dengan judul yang telah ditetapkan, antara lain dengan menggunakan *Google Scholar*

atau *Google Cendekiawan*, *Pubmed*, *Science Direct* dan *search engine* lainnya yang dapat memberikan informasi data yang perlu disajikan berdasarkan kata kunci *Andrographis paniculata*, *sambiloto*, *andrographolide*, inhibitor COVID-19 dan aktivitas anti SARS-CoV-2. Kriteria inklusi pengambilan data antara lain: penelitian yang dipublikasi dengan rentang waktu tahun 2020-2022, jurnal dalam bentuk *full text*, dan penelitian yang ditulis dalam bahasa Indonesia ATAU bahasa Inggris. Sedangkan kriteria eksklusi yang ditetapkan antara lain: artikel/jurnal hanya berbentuk abstrak, dan artikel yang tidak sesuai dengan judul dan tujuan penulisan tinjauan pustaka ini.

Hasil

Dari penelusuran literatur didapatkan 12 artikel ilmiah yang sesuai dengan cakupan bahasan tinjauan pustaka dengan judul ini. Delapan jurnal menunjukkan efektifitas *A. paniculata* dalam menghambat reseptor protease SARS-CoV-2. Tiga jurnal menyatakan *A. paniculata* efektif dalam menghambat replikasi virus dan pelepasan virus. Satu jurnal menyatakan *A. paniculata* dapat mengikat protein *spike* virus sehingga menghambat ikatan virus dengan reseptor ACE-2. Satu jurnal lainnya menunjukkan *A. paniculata* dapat menghambat terjadinya badai sitokin.

Pembahasan

Analisis *docking/docking molecular* merupakan simulasi secara komputasi (3D) yang digunakan untuk memprediksi ikatan antara obat/ligan dan reseptor/protein dengan memasang suatu molekul kecil (ligan) pada sisi aktif dari reseptor, yang banyak digunakan dalam proses penemuan dan pengembangan obat baru dengan aktivitas yang lebih baik.

Enmozhi *et al.* (2020) dengan penelitiannya yang menggunakan studi *in silico: docking molecular*, analisis target, prediksi toksisitas dan prediksi ADME mendapatkan bahwa *A. paniculata* efektif menghambat reseptor dari protease SARS-CoV-2 saat digabungkan secara *in silico* dengan skor *docking* -3.094357 kkal/mol. Dibandingkan dengan disulfiram (-46.16 kkal/mol), *tideglusib* (-61.79 kkal/mol) dan *shikonin* (-17.35 kkal/mol).

Sukardiman *et al.* (2020) pada penelitiannya yang menggunakan *docking molecular* untuk menemukan inhibitor COVID-19 dan *in silico* toksisitas *andrographolide* menemukan bahwa *andrographolide* memiliki dua senyawa flavonoid yang terdiri dari glikosida 5,4'-dihidroksi-7-O- β -D-piran-glikuronat butil ester dan andrografolida glikosida 3-O- β -D-*glucopyransyl-andrographolide*, keduanya memiliki energi ikat bebas yang lebih rendah dan kemiripan tertinggi dalam jenis interaksi dengan residu asam amino dibandingkan dengan indinavir atau remdesivir. Penelitian tersebut membuktikan bahwa *A. paniculata* secara *in silico* efektif menghambat peningkatan NOD-like receptor protein 3, caspase-1, dan interleukin-1 yang terlibat dalam patogenesis SARS-CoV dan SARS-CoV-2. *Andrographis paniculata* memiliki potensi protease utama 6LU7 COVID-19. Hasil penelitian ini perlu diteliti lebih lanjut untuk pemakaiannya pada manusia atau secara *in vivo*.⁴

Pada penelitian yang dilakukan Sangiansuntorn *et al.* (2021) dengan metode platform pencitraan konten tinggi dan uji plak untuk studi keluaran virus menggunakan model sel epitel paru-paru manusia (*Calu-3*) didapatkan bahwa *andrographolide* menghambat SARS-CoV-2 pada replikasi virus dan pelepasan virus. Ekstrak *A. paniculata* tidak menunjukkan adanya sitotoksitas pada 6 sel yang mewakili 5 organ utama yang meliputi hati (HepG2 dan imHC), ginjal (HK-2), usus (Caco-2), paru-paru (*Calu-3*) dan otak (SH-SY5Y). *Andrographolide* tidak menimbulkan gejala neurotoksisitas karena merupakan senyawa yang dapat diserap gastrointestinal tanpa adanya kemampuan melewati sawar darah otak, dan merupakan substrat P-gp, yang menunjukkan *andrographolide* akan “dipompa keluar” dari sistem saraf pusat (SSP) sehingga tidak menimbulkan efek neurotoksisitas yang signifikan.¹¹

Pada penelitian Murugan *et al.* (2020) yang menggunakan metode *docking molecular* dan dinamika molekuler, serta pendekatan perhitungan energi bebas berbasis MM-GBSA mendapatkan bahwa *A. paniculata* menunjukkan adanya potensi untuk melawan Covid-19 karena senyawa terapeutik dalam *A. paniculata* adalah AGP-1, AGP-2, AGP-3, AGP-4, AGP-3 yang merupakan senyawa terapeutik terbaik dan memiliki afinitas

pengikatan terbesar. AGP-3 menunjukkan ikatan terhadap *RNA-directed RNA polymerase/RdRp* (24,2 kkal/mol) yang mengkatalisis sintesis RNA dan pengikatan pada protein *spike* yang bertanggung jawab untuk pengenalan sel inang.

Swaminathan *et al.* (2021) dalam penelitiannya yang menggunakan metode analisis *docking molecular*, interaksi pengikatan, ADME, dan profil toksisitas mendapatkan bahwa *andrographolide* efektif untuk menghambat SARS-CoV-2 karena memiliki afinitas pengikatan -3,3 kJ/mol dan dapat bertindak sebagai penghambat protease utama SARS-CoV-2. *Andrographolide* juga ADME memiliki presentase kemampuan obat sebesar 65,78 % terhadap protein target virus Corona serta toksisitas *A. paniculata* yang cukup rendah sehingga tergolong aman untuk digunakan sebagai pengobatan.

Pada penelitian yang dilakukan Rajagopal *et al.* (2020) yang menggunakan metode *in silico* (*docking molecular*) didapatkan bahwa unsur kimia dari kunyit (siklokukumin dan kurkumin) dan *A. paniculata* (*andrographolide* dan *dihydroxydimetoksiflavin*) secara signifikan berikatan dengan situs aktif protease utama COVID-19 dengan skor G-6 dibanding hidrosiklorokuin (skor G -5.47), neflinavir (G-5.93) dan menghambat protease utama SARS-CoV2.

Hiremath *et al.* (2021), pada penelitiannya yang menggunakan metode *in silico* analisis *docking molecular* untuk menganalisa farmakokinetik dan farmakodinamik dari komponen fitokimia yang terdapat pada *A. paniculata*. Dari hasil analisis *docking* yang dilakukan untuk menilai efektifitas suatu senyawa untuk dijadikan obat, didapatkan skor *docking* yang lebih baik dibandingkan dengan remdesivir yang digunakan sebagai kontrol. Fitokimia *A. paniculata* terhadap protein SARS-CoV-2 menunjukkan afinitas energi ikat dengan skor *dock* 6,0 kkal/mol yang dianggap sebagai nilai batas untuk mempertimbangkan afinitas pengikatan yang efektif. Evaluasi ADME mendapatkan bahwa komponen fitokimia *A. paniculata* lebih mudah diserap di usus dibandingkan dengan remdesivir. Selain itu, komponen *A. paniculata* ini mudah larut didalam air dan teruji tidak bersifat karsinogenik.

Penelitian Lim *et al.* (2021) yang menggunakan metode studi *in silico* menemukan mekanisme *andrographolide* sebagai antivirus mirip dengan cara kerja remdesivir. Remdesivir yang merupakan antivirus spektrum luas, merupakan sebuah *prodrug*, yang setelah serangkaian transformasi, membentuk nukleosida trifosfat untuk digunakan oleh enzim RdRp virus. Enzim RdRp ini bertanggung jawab untuk replikasi RNA dari virus Corona. Sehingga nantinya akan menghambat replikasi virus Corona. Tidak seperti mekanisme remdesivir sebagai *prodrug*, hasil analisis *docking* didapatkan bahwa *andrographolide* dan turunannya mengikat langsung ke enzim RdRp. Simulasi molekuler memprediksi bahwa analog *neoandrographolide* dan *14-deoxyandrographolide* mengikat lebih kuat dibandingkan senyawa utamanya, yaitu *andrographolide*, dan berpotensi untuk mengikat dan memblokir situs masuk nukleotida RdRp. *Andrographis paniculata* yang dikenal sebagai *Xiyanping* (XYP) terbukti secara efektif dapat mempercepat penyembuhan pada pasien Covid-19 karena *andrographolide* memiliki afinitas pengikatan yang lebih tinggi terhadap reseptor ACE-2 manusia dan sebagai ligan potensial yang dapat mengikat berbagai target virus SARS-CoV-2.

Pada penelitian yang dilakukan Shi TZ *et al.* (2020) dengan metode *docking molecular* dan *in silico* juga mendapatkan hasil *A. paniculata* dan *andrographolide* efektif secara *in silico* menghambat aktivitas protease 2019-nCoV Mpro pada IC₅₀ dari 15,05 ± 1,58 µ M. Didapatkan *andrographolide* dan turunannya menghambat aktivitas protease utama dan mengganggu replikasi SARS-CoV dan 2019-nCoV. Sehingga sangat mungkin untuk dijadikan salah satu opsi tatalaksana COVID-19.

Wanaratna *et al.* (2021), pada penelitiannya menggunakan metode uji coba acak, *double blind* terkontrol pada pasien usia 18-60 tahun tanpa komorbid yang terkonfirmasi Covid-19 gejala ringan. Dua puluh sembilan pasien mendapatkan medikasi dengan ekstrak *A. paniculata* dan 28 pasien merupakan grup kontrol yang mendapatkan plasebo. Ekstrak *A. paniculata* yang diberikan adalah 20 mg diberikan 3 kali sehari (60 mg/hari) selama 5 hari. Dari 29 pasien yang diberikan APE, didapatkan 1 pasien yang mendapatkan gejala ringan saluran pencernaan yaitu diare, dan pada

grup kontrol didapatkan 1 pasien yang mengalami palpitasi. Walaupun dalam studi ini terbatas pada sampel yang sedikit, namun penelitian ini merekomendasikan efikasi yang menjanjikan dan keamanan penggunaan *A. paniculata* pada pasien dengan Covid-19 gejala ringan.

Penelitian Zhang *et al.* (2021), menggunakan metode studi multisenter, *open-label* dan uji coba acak. Penelitian dilakukan pada 130 pasien terkonfirmasi Covid-19 dengan gejala ringan sampai dengan sedang. Enam puluh lima pasien diberikan dengan injeksi XYP dan 65 pasien yang lain dikategorikan menjadi grup kontrol. 65 pasien diberikan XYP dengan dosis 10 mg/kgbb per hari dengan dosis maksimal 500 mg. XYP diencerkan dalam glukosa 5% atau NaCl 0,9% dengan konsentrasi 1 mg/mL, 30-40 tetes per menit selama 7-14 hari. Sifat ADME dan farmakokinetik dilakukan sesuai lima aturan Lipinski terhadap *P. amaris* dan *A. paniculata*. Semua senyawa turunannya tidak melanggar aturan Lipinski dan telah lulus uji karsinogenik. Semuanya menunjukkan sifat non-karsinogenik. Karena semua senyawa telah menunjukkan sifat non-karsinogenik dan sifat farmakokinetik yang baik, senyawa ini secara individu atau dalam kombinasi mungkin efektif melawan SARS-CoV-2. Dari penelitian ini disimpulkan bahwa injeksi XYP efektif menjadi pengobatan yang aman dan efektif dalam meningkatkan kesembuhan penyakit. Dengan resolusi gejala lebih cepat (demam dan batuk), dan dapat mencegah perkembangan pneumonia akibat COVID-19. XYP dalam penelitian ini tidak menimbulkan efek samping atau komplikasi dan menunjukkan profil keamanan yang baik pada pasien COVID-19 ringan hingga sedang.²³

Pada penelitian yang dilakukan Rehan *et al.* (2021) yang menggunakan metode *docking molecular* dan pendekatan komputasi rasional didapatkan bahwa *andrographolide* dapat mejadi terapi yang efektif dan menjanjikan untuk melawan Covid-19. Analisis *docking molecular* menunjukkan bahwa *andrographolide* dapat menghambat NFkB1 dan TNF dan memblokir jalur yang bertanggung jawab atas badai sitokin akibat COVID-19.

Simpulan

Andrographis paniculata terbukti efektif secara *in silico* dan analisis docking molecular menjadi tatalaksana dalam pencegahan maupun melawan virus Covid-19. *Andrographis paniculata* atau sambiloto, dari 12 artikel yang ditelaah menunjukkan efektivitas dalam menghambat infeksi COVID-19. Senyawa aktif yang berperan dalam hal tersebut antara lain: *deoxyandrographolide*, *andrographolide*, 14-*deoxy*-11, *neoandrographolide*, 12-*didehydroandrographolide*, *omoandrographolide*, diterpenoid, dan flavonoid.

Daftar Pustaka

1. Silalahi M. Sambiloto (*Andrographis paniculata*) dan bioaktivitasnya. BEST Journal. 2020;3(1): 76-84.
2. Enmozhi Sk, Raja K, Sebastine I, Joseph J. Andrographolide as a potential inhibitor of SARS-CoV-2 main protease: an in silico approach. J Biomol Struct. 2020: 1-7.
3. Pedoman Tatalaksana COVID-19 edisi 3. Jakarta. 2020.
4. Sukardiman, Ervina M, Pratama MRF, Poerwono H, Siswodihardjo S. The coronavirus disease 2019 main protease inhibitor from *Andrographis paniculata* (Burm.f) Ness. J Adv Pharm Technol Res. 2020;11: 157-62.
5. Keputusan Menteri Kesehatan Republik Indonesia Nomor 382 tahun 2020 tentang Protokol Kesehatan Bagi Masyarakat di Tempat dan Fasilitas Umum dalam Rangka Pencegahan dan Pengendalian *Corona Virus Disease* 2019 (COVID-19).
6. Pholpana N, Rangkadilok N, Saehun J, Ritruetchai S, Satayavivad J. Changes in the contents of four active diterpenoids at different growth stages in *Andrographis paniculata* (Burm.f) Nees (*Chuanxinlian*). Chinese Medicine. 2013;8(2): 1-12.
7. Dai Y, Chen SR, Chai L, Zhao J, Wang Y. Overview of pharmacological activities of *Andrographis paniculata* and its major compound Andrographolide. Crit Rev Food Sci Nutr. 2018: 1549-91.
8. Wintachai P, Kaur P, Lee RCH, Ramphan S. Activity of andrographolide against

- chikungunya virus infection. *Sci Rep.* 2015;5: 1479-93.
9. Seubsasana S, Pientong C, Ekalaksananan T, Thongchai S. A potential andrographolide analogue against the replication of herpes simplex virus type 1 in vero cells. *Med Chem.* 2011;7(3):1-9.
 10. Ramalingam S, Karupannan S, Padmanaban P, Vijayan S, Sheriff K, Palani G, *et al.* Anti-dengue activity of *Andrographis paniculata* extracts and quantification of dengue viral inhibition by SYBR green reverse transcription polymerase chain reaction. *AYU.* 2018;39: 87-91.
 11. Sangiamsuntorn K, Suksatu A, Pewkliang Y, Thongsri P. Anti-SARS-CoV-2 activity of *Andrographis paniculata* extract and its major component andrographolide in human lung epithelial cells and cytotoxicity evaluation in major organ cell representatives. *J Nat Prod.* 2021;84: 1261-70.
 12. Murugan NA, Pandian CJ, Jeyakanthan J. Computational investigation on *Andrographis paniculata* phytochemicals to evaluate their potency against SARS-CoV-2 in comparison to known antiviral compounds in drug trials. *J Biomol Struct.* 2020: 1-12.
 13. Swaminathan K, Karunkaran KN, Manoharan JP, Vidyalakshmi S. SARS-CoV2 multiple target inhibitors from *Andrographis paniculata*: An in-silico report. *Eur J Mol Clin Med.* 2021;8(3): 1653-85.
 14. Gautret P, Lagier JC, Parola P, Hoang VT. Hydroxychloroquine and azithromycin as a treatment of COVID-19: results of an open-label non randomized clinical trial. *Int J Antimicrob Agents.* 2020;56: 1-6.
 15. Horby P, Lim WS, Emberson JR, Mafham M, Bell JL, Linsell L, *et al.* Dexamethasone in hospitalized patients with Covid-19: Preliminary report. *N Engl J Med.* 2020: 1-11.
 16. Alkandahri MY, Subarnas A, Berbudi A. Aktivitas immunomodulator tanaman sambiloto (*Andrographis paniculata*). *Farmaka.* 2020;16(3): 16-21.
 17. Gupta S, Mishara KP, Ganju L. Broad-spectrum antiviral properties of andrographolide. *Arch Virol.* 2017;162: 611-23.
 18. Rajagopal K, Varakumar P, Baliwada A, Byran G. Activity of phytochemical constituents of *Curcuma longa* (turmeric) and *Andrographis paniculata* against coronavirus (COVID-19): an in silico approach. *Future J Pharm Sci.* 2020;6(104): 1-10.
 19. Hiremath S, Kumar HDV, Nandan M, Mantesh M. In silico docking analysis revealed the potential of phytochemicals present in *Phyllanthus amarus* and *Andrographis paniculata*, used in ayurveda medicine in inhibiting SARS-CoV-2. *3 Biotech.* 2021;11(44): 1-18.
 20. Lim XY, Chen JSW, Tan TYC, Teh BP, Razak MRMA, Mohammad S. *Andrographis paniculata* (Burm. F.) wall ex nees, andrographolide, and andrographolide analogues as SARS-CoV-2 antivirals? A rapid review. *Nat Prod Commun.* 2021;16(5): 1-15.
 21. Shi TH, Huang YL, Chen CC, Pi WC, Hsu YL. Andrographolide and its fluorescent derivative inhibit the main proteases of 2019-nCoV and SARS-CoV through covalent linkage. *Biochem Biophys Res Commun.* 2020: 1-7.
 22. Wanaratna K, Leethong P, Inchai N, Chueawiang W. Efficacy and safety of *Andrographis paniculata* extract in patients with mild COVID-19: A randomized controlled trial. *BMJ.* 2021: 1-15.
 23. Zhang XY, Lv L, Zhou YL, Xie LD, Xu Q. Efficacy and safety of xiyanning injection in the treatment of COVID-19: A multicenter, prospective, open-label and randomized controlled trial. *Phytother Res.* 2021;35: 4401-10.
 24. Rehan M, Ahmed F, Howladar S, Refai MY, Baeissa HM. A computational approach identified Andrographolide as a potential drug for suppressing COVID-19-Induced cytokine storm. *Front Immunol.* 2021;12: 1-10.
 25. Wang Z, Yang L. Chinese herbal medicine: Fighting SARS-CoV-2 infection on all fronts. *J Ethnopharmacol.* 2021;270: 1-12.
 26. Lakshmi SA, Shafreen RM, Priya A, Shunmugiah KP. Etnomedisin asal India

untuk memerangi infeksi COVID-19 dengan menghambat replikasi virus: menggunakan pendekatan penemuan obat berbasis struktur. *J Biomol Struct.* 2020: 13-29.

27. Shabnashmi PS. Cynthia C. Potensi inhibitor protease utama SARS-CoV-2 dari *Andrographis paniculata*. *J Kimia Farmasi Res.* 2020;12(12): 22-9.