



Andrografolid : Potensi Sebagai Antiaterosklerosis Pada Sitokin IL-1 β

Andrographolide : Potency as Antiatherosclerosis in IL-1 β Cytokine

Putu Yudha Ugrasena¹, Iwan Saka Nugraha¹, Ni Wayan Rika Kumara Dewi¹

¹ Program Studi S1 Farmasi Klinis Komunitas, Institut Teknologi dan Kesehatan Bintang Persada

DOI: <https://doi.org/10.35816/jiskh.v12i1.991>

Received: 2022-12-01 / Accepted: 2023-04-04/ Published: 2023-06-01



©The Authors 2023. This is an open-access article under the CC BY 4.0 license

ABSTRACT

The focus is how the role of cytokines in atherosclerosis as a chronic inflammatory disease, as it is known that cytokines regulate complex inflammatory responses in atherosclerotic plaques especially IL-1 β . Sambiloto (*Andrographis Paniculata*) is a plant with various pharmacological activities with andrographolide (AND) is the main bioactive compound belonging to the diterpene lactone group. The purpose of this literature study is the potential of AND on the proinflammatory cytokine IL-1 β as an antiatherosclerosis. This type of research is a qualitative review of various studies on the use of sambiloto plants or andrographolide compounds (AND). Search literature using the Google Scholar database. Keywords used "Andrographis paniculata, andrographolide, IL-1 β , Atherosclerosis. The results showed that AND has effects as an anti-inflammatory, antiatherosclerosis as well as cardiovascular-related diseases. There are not many articles on the activity of AND in IL-1 β against atherosclerosis, but AND is able to provide inhibitory activity of the cytokine IL-1 β against inflammation. Not many researchers have discussed the pharmacological effects of AND as an antiatherosclerosis on IL-1 β therapeutic targets, but from the results of the review AND has a strong potential in inhibiting IL-1 cytokine secretion β .

Keywords: *andrographis paniculata, andrographolide, il-1 β , atherosclerosis.*

ABSTRAK

Fokus utama yaitu bagaimana peran sitokin pada aterosklerosis sebagai penyakit inflamasi kronis, seperti yang diketahui bahwa sitokin mengatur respons inflamasi kompleks dalam plak aterosklerotik khususnya IL-1 β . Sambiloto (*Andrographis Paniculata*) merupakan tanaman dengan berbagai aktivitas farmakologi dengan andrografolid (AND) merupakan senyawa bioaktif utama yang termasuk golongan diterpen lakton. Tujuan studi literatur ini yaitu potensi AND pada sitokin proinflamasi IL-1 β sebagai antiaterosklerosis. Jenis penelitian merupakan tinjauan kualitatif dari berbagai penelitian penggunaan tanaman sambiloto atau senyawa andrografolid (AND). Pencarian literature menggunakan database *Google Scholar*. Kata kunci yang digunakan "Andrographis Paniculata, Andrographolide, IL-1 β , Aterosklerosis. Hasil penelitian menunjukkan bahwa AND memiliki efek sebagai antiinflamasi, antiaterosklerosis serta penyakit yang berhubungan dengan cardiovascular. Tidak banyak ditemukan artikel mengenai aktivitas AND pada IL-1 β terhadap aterosklerosis, namun AND mampu memberikan aktivitas penghambatan pada sitokin IL-1 β terhadap inflamasi. Belum banyak peneliti membahas efek farmakologi AND sebagai antiaterosklerosis pada target terapi IL-1 β namun dari hasil tinjauan AND memiliki potensi kuat dalam menghambat sekresi sitokin IL-1 β .

Kata Kunci: *andrographis paniculata, andrografolid, il-1 β , aterosklerosis*

Corresponding author

Nama : Yudha Ugrasena

Email : ugrasenayudha@gmail.com

Pendahuluan

Aterosklerosis merupakan kondisi perubahan patologi vaskular yang ditandai dengan peradangan dan plak didinding arteri [1]. Aterosklerosis adalah penyakit arteri progresif yang nantinya dapat berkembang menjadi penyakit jantung dan stroke. Kondisi aterosklerosis dari cedera awal pada endotel arteri yang disebabkan oleh faktor mekanis dan lingkungan, mengakibatkan respon inflamasi pada dinding pembuluh darah [2]. Penyakit aterosklerotik kardiovaskular (ACD) meliputi dua kondisi utama: penyakit jantung iskemik (IHD) dan serebrovaskular (terutama stroke iskemik). IHD dan stroke adalah masing-masing penyebab kematian pertama dan ketiga di dunia 247,9 kematian/ 100.000 orang pada 2013, mewakili 84,5% kematian kardiovaskular dan 28,2% dari semua penyebab kematian. Komplikasi aterosklerosis dengan prevalensi kecil termasuk aterosklerosis aorta dan penyakit vaskular perifer [3], [4]. Proses inflamasi pada fase awal aterosklerosis dapat terjadi karena paparan LDL teroksidasi pada makrofag, kemudian pada fase lanjut inflamasi meningkat dengan paparan 'molekul tersembunyi' pada makrofag. Paparan LDL yang teroksidasi secara terus-menerus dan 'molekul tersembunyi' menyebabkan makrofag lebih aktif dan lepasnya sitokin proinflamasi, termasuk IL-1, IL-6, IL-17 dan TNF- α . Sitokin proinflamasi ini dapat menyebabkan kecenderungan diferensiasi sel T naif menjadi sel T efektor proinflamasi, sel Th1, Th2 dan Th17 daripada menjadi sel T *counter-inflammatory* [5]. Fokus utama yaitu bagaimana peran sitokin pada aterosklerosis sebagai penyakit inflamasi kronis, seperti yang diketahui bahwa sitokin mengatur respons inflamasi kompleks dalam plak aterosklerotik [6].

Interleukin (IL) -1 merupakan pro-inflamasi sitokin yang menginduksi produksi sitokin dan kemokin serta meningkatkan ekspresi adhesi molekul pada sel endotel, sehingga mengarah ke perekrutan sel inflamasi. Selain itu, IL-1 berkontribusi pada perkembangan kerusakan jaringan dengan merangsang selproliferasi dan pelepasan matriks metaloprotease [7]. IL-1 α dan IL-1 β adalah sitokin proinflamasi yang diproduksi oleh sel myeloid. Sekresi sitokin keluarga IL-1 dan ekspresi reseptornya meningkat pada aorta aterosklerotik. IL-1 β merupakan faktor esensial diferensiasi sel Th17 yang dapat memperburuk inflamasi pada dinding pembuluh darah. Eksperimen pada model tikus mengkonfirmasi sifat proaterogenik IL-1 α dan IL-1 β yang terlibat dalam peningkatan regulasi ekspresi molekul adhesi oleh sel endotel serta aktivasi makrofag [8]. Sambiloto (*Andrographis paniculata* (Burm.f.) Ness) telah banyak digunakan sebagai pengobatan alternative di Negara India, Pakistan, Sri Lanka dan Negara Asia Tenggara termasuk Indonesia [9]. Pada studi fitokimia sambiloto disebutkan bahwa andrografolid (AND) merupakan senyawa bioaktif utama yang termasuk golongan diterpen lakton dan ditemukan golongan senyawa aktif lain seperti terpenoid, glikosida, flavonoid, asam kuinat, xanthone dan noriridoids [10][11]. Berdasarkan kandungan bioaktif sambiloto yang melimpah, sambiloto memiliki beberapa efek farmakologi seperti sebagai antikanker, hepatoprotektif, antivirus, efek antipiretik dan analgesik, imunomodulator, antioksidan, antiinflamasi dan aktivitas antimikroba [10].

Kaitannya terhadap aterosklerosis bahwa AND memiliki efek menghambat sitokin proinflamasi pada aterosklerosis. IL-1 β dan TNF- α termasuk sitokin yang memiliki peran penting dalam respon inflamasi dan sejumlah besar penelitian telah dicoba untuk menggambarkan peran sitokin ini dalam aterogenesis [12]. Setelah mengikat IL-1 reseptor (IL-1R), IL-1 menginduksi produksi sitokin dan kemokin serta ekspresi adhesi molekul pada sel endotel (EC), sehingga mengarah keperekrutan sel inflamasi. Selain itu, IL-1 berkontribusi untuk perkembangan kerusakan vaskular dengan merangsangproliferasi dan diferensiasi sel serta pelepasan enzim pengurai matriks (8)(12). IL-1 β adalah faktor penting diferensiasi sel Th17 yang dapat memperburuk peradangan pada dinding pembuluh darah. Eksperimen dalam model tikus mengkonfirmasi sifat proatherogenik dari IL-1 α dan IL-1 β yang terlibat dalam upregulasi ekspresi molekul adhesi oleh sel endotel serta aktivasi makrofag [8]. Sitokin IL-1 α , IL-1 β dan IL-18 pro-inflamasi memainkan peran utama dalam perkembangan penyakit aterosklerosis [13]. Pada penelitian sebelumnya bahwa pemberian andrographolide secara mampu menghambat pelepasan

dan ekspresi mRNA TNF- α , IL-6, dan IL-1 β pada sel RAW264.7 yang mengalami stimulasi lipopolisakarida (LPS) [14]. Disebutkan pula rasio IL-1/ IL-1Ra memainkan peran penting dalam mekanisme peradangan vaskular dan aterosklerosis pada tikus ApoE [7]. Pemberian AND pada kelinci aterosklerosis yang diinduksi *Porphyromonas gingivalis* (Pg) juga menunjukkan penurunan kadar IL-1 β [15]. Oleh karena itu perlu diulas mengenai potensi aktivitas penggunaan sambiloto dan senyawa AND dalam usaha preventif ataupun kuratif pada aterosklerosis. Beberapa penelitian menunjukkan agen antiinflamasi yaitu antibodi monoklonal anti-interleukin-1-beta (IL-1 β), Canakinumab, dalam uji klinis *Canakinumab Anti-inflammatory Thrombosis Outcome Study* (CANTOS) menunjukkan hasil positif pada penurunan peradangan dan menjadi target terapi aterosklerosis [16]. Sehingga diharapkan nantinya sambiloto ataupun AND mampu menjadi alternative pada pengobatan dengan target terapi IL-1 β pada aterosklerosis.

Metode

Penelitian ini merupakan review kualitatif dari berbagai penelitian penggunaan tanaman sambiloto atau senyawa andrografolid (AND) secara preventif ataupun kuratif melalui target terapi IL-1 β pada aterosklerosis. Metode analisa data dilakukan secara kualitatif dengan pencarian pada aktivitas and terhadap IL-1 β pada aterosklerosis dan penyakit kardiovaskular lainnya, aktivitas and terhadap sitokin proinflamasi IL-1 β , aktivitas herbal lainnya terhadap IL-1 β pada aterosklerosis. Pencarian literature menggunakan database *Google Scholar*. Kata kunci yang digunakan “*Andrographis Paniculata, Andrographolide, IL-1 β , Aterosklerosis*. Tanaman yang menjadi fokus adalah Sambiloto (*Andrographis paniculata* (Burm.f.) Ness) dan senyawa aktif/biomarker yang digunakan yaitu andrografolid (AND). Sumber data merupakan artikel penelitian primer yang dipublikasikan dalam bahasa Inggris dan/atau bahasa Indonesia. Kriteria inklusi artikel penelitian sebagai sumber data penelitian mengenai aktivitas sambiloto ataupun AND terhadap kadar IL-1 β pada aterosklerosis atau penyakit yang berhubungan dengan aterosklerosis. Serta ditelusuri pula aktivitas AND terhadap kadar IL-1 β sebagai proinflamasi sitokin. Metode analisis data secara kualitatif dengan mendeskripsikan bentuk sediaan tanaman yang dikonsumsi, dosis penggunaan, durasi pemberian, subjek penelitian, hasil pengukuran sitokin IL-1 β pada penggunaan sambiloto ataupun AND pada aterosklerosis.

Hasil

Hasil penelusuran pustaka sebagai sumber data menggunakan media pencari online yaitu *Google Scholar* Diperoleh hasil seperti tabel 1.

Tabel 1. Potensi Aktivitas AND terhadap IL-1 β pada Aterosklerosis dan Penyakit Kardiovaskular Lainnya

Sumber	Bentuk Sediaan	Subjek Penelitian	Perlakuan	Indikator Terukur
Jia Shu <i>et al</i> , 2020 [17]	Senyawa andrografolid standar sigma aldrich	Tikus Jantan Sehat C57BL/6 usia 8 minggu	Tikus dibagi ke dalam 5 kelompok secara acak (n=10), Tikus di injeksikan vitamin D3 (600.000 U/kg) untuk pengkondisian CHD - Kelompok Normal - Kelompok Andro (50mg/kg) - Kelompok CHD - CHD + Andro (10mg/kg) - CHD +Andro	Dibandingkan dengan kelompok CHD, kelompok CHD+AND 10mg/kg* dan CHD +AND (50mg/kg)** menurunkan kadar IL-1 β berkaitan dengan terjadinya inflamasi pada sistem kardiovaskular (* P<0,05; **P<0,01)

		(50mg/kg)	
		Durasi perlakuan selama 42 hari.	
Batran <i>et al</i> , 2014 [15]	Senyawa andrografolid standar sigma aldrich (USA)	Kelinci jantan putih New Zealand, berat 3-3,5 Kg.	<p>Kelinci dibagi menjadi 5 kelompok acak (n=6).</p> <ul style="list-style-type: none"> - Kelompok Normal - Kelompok Aterogenik - Kelompok kontrol positif (atorvastatin) - Kelompok aterogenik + AND (10mg/kg) - Kelompok aterogenik +AND (20mg/kg) <p>Kelinci kelompok aterogenik diberikan <i>Porphyromonas gingivalis</i>(Pg) ATCC 33277 (0,2mL dari $1,5 \times 10^{12}$ sel bakteri / mL dalam 2% CMC dengan PBS) 5 kali seminggu selama 12 minggu. Kelompok perlakuan diberikan AND 5 kali seminggu selama 12 minggu</p>
			<p>Pengukuran kadar IL-1β dengan ELISA (Abscam, USA). Kelinci pada kelompok aterogenik secara signifikan lebih tinggi kadar IL-1β ($P < 0,05$) pada nilai $84,33 \pm 0,67$ (pg / mL), dibandingkan dengan kelompok kontrol normal. Khususnya, kelinci yang diberikan AND 10mg/kg dan AND 20mg/kg memiliki tingkat IL-1β yang lebih rendah secara signifikan, pada nilai $62,45 \pm 1,43$ (pg / mL) dan $55,95 \pm 1,16$ (pg / mL) dibandingkan dengan kelompok aterogenik</p>

Pencarian dilakukan juga terhadap aktivitas AND pada penghambatan sitokin proinflamasi IL-1 β . Dirangkum berdasarkan tabel 2.

Tabel 2. Aktivitas AND terhadap sitokin proinflamasi IL-1 β

Sumber	Bentuk Sediaan	Subjek Penelitian	Perlakuan	Indikator Terukur
Chandrasekarann <i>et al</i> , 2010 [18]	Ekstrak <i>Andrographis paniculata</i> (AP)	Kultur sel makrofag murine J774A.1 (TIB-67TM), HL-60 kultur sel leukemiapromyelocytic manusia (CCL-240TM) dan kultur sel leukemia basofilik RBL-2H3tikus(CRL-2256TM)	Makrofag murine J774A.1 disemai pada kepadatan 1×10^5 sel / sumur dan diinkubasi. Makrofag itu diberikan AP pada konsentrasi non-sitotoksik yang berbeda (5-40 μ g/mL) dan diinkubasi selama 1 jam, LPS (5 μ g / mL) ditambahkan dan inkubasi selama 6 jam. Sel-sel tersebut dilisiskan menggunakan buffer lisis sel [0,1% Triton X-100	AP menunjukkan penghambatan IL-1 β dalam sel J774A.1 pada dosis 5, 10, 20, 30, 50 μ g / mL. Penghambatan maksimum diamati pada dosis 30 dan 40 μ g / mL ($P < 0,01$ dibandingkan tanpa AP).

			dan penghambat protease (1 ×)] dalam kombinasi dengan siklus <i>freeze thaw</i> yang berulang. Plat disentrifugasi dan supernatan dikumpulkan. tingkat IL-1 β diukur dengan kit ELISA. Dexamethason digunakan sebagai senyawa standar.	
Li <i>et al</i> , 2017 [19]	Senyawa andrografolid (<i>Control of pharmaceutical and Biological Product, Beijing, China</i>)	Sel makrofag monosit tikus RAW264.7 dari Universitas Jilin (Changchun, Cina)	Sel RAW264.7 (2×10^6 sel / ml, dengan 2 ml masing-masing sumur) diinkubasi dengan penambahan konsentrasi AND yang berbeda (6.25, 12.5, dan 25 μg / ml) selama 1 jam, diikuti dengan stimulasi dengan LPS (1 μg / ml) selama 18 jam. Supernatansel kemudian digunakan untuk mengukur sitokin proinflamasi IL-1β	Efek AND pada sekresis sitokin proinflamasi di sel RAW264.7 yang distimulasi LPS menggunakan ELISA. Hasil menunjukkan bahwa AND secara signifikan menghambat ekspresi TNF-α, IL-6, dan IL-1β dalam sel RAW264.7 yang distimulasi LPS (P<0,01)
Kim <i>et al</i> , 2019 [20]	AND (Pubchem CID: 5318517) diperoleh dari Selleckchem (Houston, TX, USA), Purity > 99%	Kultur sel makrofag murine RAW 264.7 diperoleh dari <i>Shanghai Institute for Biological Sciences</i>	RAW264.7 (5×10^5 sel / ml di 12-well plate) sel diberi perlakuan awal dengan atau tanpa Andro selama 1 jam kemudian diinkubasi dengan atau tanpa LPS selama 12 jam (untuk pengujian ELISA) dan supernatant dikumpulkan. Konsentrasi IL-1β ditentukan menggunakan Duo Set ELISA Kits (R&D Systems, Minneapolis, MN, AS). Perlakuan untuk menentukan produksi mRNA dengan isolasi total RNA RAW264.7 menggunakan RNAiso Plus. 1 μg dari RNA ditranskripsikan	Hasil ELISA menunjukkan produksi IL-1β menurun pada konsentrasi 1 μM dan 10 μM (p<0,05). Pada ekspresi mRNA bahwa kedua konsentrasi menurunkan ekspresi mRNA IL-1β dengan konsentrasi 1 μM (p<0,05) dan 10 μM (p<0,001).

			secara terbalik menjadi cDNA menggunakan <i>Prime Script RT Reagent Kit</i> . Siklus PCR sebagai berikut: 95 ° C selama 10 menit, diikuti oleh 40 siklus 95 ° C selama 15 detik dan 60 ° C selama 1 menit. Kelompok perlakuan yaitu <ul style="list-style-type: none"> - Kelompok Normal - Kelompok LPS - Kelompok LPS+AND 1µM - Kelompok LPS+AND 10µM 	
Zhu <i>et al</i> , 2013 [21]	Standar AND	Mencit BALB/C jantan berusia 6 minggu dengan berat (16-20 g).	40 mencit BALB / c jantan dibagi secara acak menjadi 4 kelompok (n = 10) : <ul style="list-style-type: none"> - kelompok kontrol - kelompok LPS - kelompok perlakuan AND (Sigma, St.Louis, MO, USA) dosis rendah (1 mg/kg, LPS + Andro- Kelompok L) - kelompok perlakuan AND dosis tinggi (10 mg / kg, kelompok LPS + Andro-H). 3 hari setelah injeksi LPS, dengan atau tanpa pemberian AND mencit di buat preparat paru-parunya untuk melihat sitokin proinflamasi IL-1β dengan ELISA	Hasilnya kelompok dengan AND dosis rendah dan tinggi menunjukkan penurunan jumlah IL-1β pada paru-paru mencit. Nilai signifikansi untuk AND dosis rendah yaitu p<0,01 dibandingkan kontrol dan kelompok LPS, untuk AND dosis tinggi yaitu p<0,01 dibandingkan kontrol, kelompok LPS, dan AND dosis rendah
Thakur <i>et al</i> , 2015 [22]	Isolat AND (99.0% pure by HPLC)	Kultur sel HL-60	Sel HL-60 dikultur (1x10 ⁶ sel / sumur / ml media RPMI) dalam 24 plat sumur. Ekspresi sitokin IL-1β dihitung dengan metode RT-PCR (<i>High Capacity cDNA Reverse Transcription Kit</i> ,	Inkubasi sel dengan 10 µM andrographolide secara signifikan menekan ekspresi darisitokin anti-inflamasi IL-1β (p<0,05)

Dilakukan pula pencarian terhadap potensi beberapa herbal yang memiliki aktivitas antiaterosklerosis pada target terapi IL-1 β

Tabel 3. Aktivitas herbal lainnya terhadap IL-1 β pada aterosklerosis

Sumber	Herbal dan Bentuk Sediaan	Subjek Penelitian	Perlakuan, Dosis, dan Durasi Konsumsi	Indikator Terukur
Xu <i>et al</i> , 2015 [23]	<i>Salvia miltiorrhizae</i> / Senyawa <i>Salviolic Acid</i> B (SAB purity 98% determined by HPLC)	Kultur sel endotel manusia EA.hy926	Inkubasi Sel EA.hy926 dengan platelet teraktivasi Dalam kelompok SAB, sel endotel diberi perlakuan dengan SAB (konsentrasi 1, 0, 1, 5, 10 μ g/ml masing-masing) selama 24 jam. Ko-kultur sel endotel dengan platelet dilakukan pada suhu 37 °C selama 12 jam. Ekspresi sitokin pro-inflamasi IL-1 β ditentukan dalam supernatan kultur dengan <i>Bead Based Multiplex Flow Cytometrykit 5-plex</i> kustom Aimplex®. Ekspresi mRNA IL-1 β ditentukan dengan metode RT-PCR. Sel EA.hy926 dipanen dan total RNA diekstraksi. Selanjutnya dilakukan <i>Real-time Quantitative RT-PCR Analysis</i>	SAB Menghambat Ekspresi mRNA dan Pelepasan Protein IL-1 β di sel EA.Hy926 yang Diinduksi platelet. Dosis SAB 5 μ g/ml memberikan penurunan dengan nilai $p < 0,05$ dan dosis SAB 10 μ g/ml memberikan penurunan ekspresi dan pelepasan sitokin dengan nilai $p < 0,01$.
Liu <i>et al</i> , 2017 [24]	<i>Curcuma Wenyujin</i> / senyawa β -Elemene dengan kemurnian 99.3%	Mencit ApoE $^{-/-}$ jantan umur 4 Minggu dengan genetik C57BL/6 diperoleh dari Universitas Nanjing di Cina	Mencit diberi makan diet tinggi lemak (HFD) selama 16 minggu sebelum pemeriksaan aterosklerosis. Profil ekspresi sitokin pada lisat jaringan aorta mencit dilakukan dengan <i>array profiler proteome</i> . Terdapat tiga kelompok dalam uji ini, yaitu kelompok kontrol, HFD, dan β -Elemene	Pengaruh pemberian β -elemene pada aorta. Profil ekspresi sitokin di Arteri mencit dianalisis menggunakan <i>Sitokin Array Proteome Profiler</i> . IL-1 β pada pemberian β -Elemene menunjukkan penurunan signifikan dibandingkan

				dengan kelompok HFD p<0,01
Wang <i>et al</i> , 2016 [25]	<i>Pogostemonis herba/</i> Senyawa standar <i>Patchouli alcohol</i> (PA)	Mencit ApoE KO usia 2 bulan.	Mencti dibagi secara acak menjadi dua kelompok (diobati dengan PA vs. tidak diobati, n = 16 untuk setiap kelompok) dan menjalani diet aterogenik yang mengandung 0,25% kolesterol(Sigma) dan 20% lemak babi selama 10 minggu. Untuk kelompok yang diobati dengan PA, PA disuspensikandalam minyak zaitun dan diadministrasikan secara intragastrik pada 40 mg / kg setiap hari selama pemberian makan aterogenik, sementara minyak zaitun dengan volume sama diberikan pada kelompok non-PA (kontrol)	Ekspresi IL-1 β ditentukan menggunakan RT-PCR. Eksrpesi sitokin dengan pemberian PA dibandingkan kelompok kontrol terjadi penurunan signifikan dengan nilai p<0,001
He <i>et al</i> , 2014 [26]	<i>Allium Fistulosum/</i> ekstrak batang bawang fistular	Tikus Sprague Dawley jantan (umur, 12 minggu; berat, 200-250 g)	30 tikus dibagi secara acak menjadi 3 kelompok sebagai berikut: kelompok kontrol (n = 10), kelompok aterosklerosis dengan pengobatan non ekstrak (model, n = 10) dan kelompok aterosklerosis dengan pengobatan ekstrak batang bawang fistular (pengobatan, n = 10).Aterosklerosis diinduksi dengan makanan diet tinggi lemak dan vitamin D2. Kelompok perlakuan diberi pakan yang sama, dan ekstrak batang bawang fistular diberikan perfusi lambung (20 mg / kg) mulai minggu kelima	

Pembahasan

Pada hasil penelitian diatas bahwa AND memiliki efek antiinflamasi dan antiaterosklerosis serta penyakit yang berhubungan dengan cardiovascular. AND dan turunannya menurunkan regulasi molekul adhesi, sitokin proinflamasi, kemokin, lipid mediator dan NO, terutama dengan menghambat aktivasi NF- κ B [20]. Dalam review tidak banyak ditemukan artikel mengenai aktivitas AND pada IL-1 β terhadap aterosklerosis, namun AND mampu memberikan aktivitas penghambatan pada sitokin IL-1 β terhadap beberapa penyakit lainnya seperti inflamasi. IL-1 β merupakan salah satu sitokin inflamasi terpenting dan memicu serangan akut pada inflamasi lokal dan sistemik. Juga berkontribusi pada beberapa penyakit kronis [27]. Pada tabel 1 disebutkan bahwa AND memberikan potensi terhadap sekresi IL-1 β pada aterosklerosis dan CHD. Sekresi sitokin keluarga IL-1 dan ekspresi reseptornya meningkat pada aorta aterosklerotik. IL-1 β merupakan faktor penting dari diferensiasi sel Th17 yang dapat memperburuk inflamasi pada dinding pembuluh darah [8].

IL-1 β mempercepat permeabilitas endotel dan merangsang pelepasan kemokin, yang mengarah ke akumulasi sel-sel inflamasi termasuk neutrofil dan makrofag [17]. Berdasarkan hasil review bahwa AND mengalihkan polarisasi makrofag dari subset pro-inflamasi ke subset anti-inflamasi, menurunkan kadar TNF- α , MCP-1, dan hs-CRP, IL-1 β , hal ini menunjukkan bahwa AND menekan inflamasi miokard pada tikus dengan penyakit jantung koroner. Keluarga IL-1 terdiri dari empat protein dengan urutan homologi yaitu IL-1 α , IL-1 β , IL1 reseptor antagonis (IL-1ra), dan IL-18. Reaktivitas IL-1 β ditemukan dalam monosit, makrofag, EC, dan VSMC pada plak aterosklerotik. [15]. Pada penelitian tabel 1 bahwa setelah 12 minggu pengobatan AND dengan induksi *Porphyromonas gingivalis* (Pg), kadar IL-1 β dalam serum menurun setelah pemberian AND. Hal ini menunjukkan bahwa AND dapat mencegah aterosklerosis, dengan mengurangi inflamasi pada pembuluh darah. Sebagai kontrol positif bahwa atorvastatin (AV) telah secara signifikan menurunkan kadar IL-1, hal ini dikarenakan AV termasuk dalam kategori statin, dan statin dapat berperan sebagai agen antiinflamasi serta memiliki efek penurunan lipid [17]. Mekanisme IL-1 termasuk IL-1 β pada aterosklerosis menyebabkan terjadinya disfungsi endotel.

IL-1 menstimulasi pelepasan endotelin-1 yang merupakan suatu vasokonstriktor yang kuat. IL-1 juga menstimulasi *inducible nitricoxide synthase* (iNOS) yang menyebabkan peningkatan pembentukan ROS dan *reactivenitrogen species* (RNS) seperti nitrotyrosine yang selanjutnya akan menyebabkan stres oksidatif dan disfungsi endotel [28]. Aktivitas AND sebagai antiaterosklerosis pada IL-1 searah dengan aktivitasnya sebagai antiinflamasi. Penghambatan pada Isoform IL-1 α dan IL-1 β keduanya maemiliki aktivitas menurunkan tingkat keparahan lesi aterosklerosis. Namun netralisasi IL-1 α tidak signifikan dalam menurunkan atheromata karena sitokin ini terlibat pada fase awal, berbeda pada IL-1 β yang menyebabkan evolusi inflamasi awal hingga atheroma [29]. Pada tabel 2 disebutkan bahwa AND memiliki aktivitas yang kuat dalam menghambat pelepasan mediator pro inflamasi seperti IL-1 β .

Disebutkan bahwa ekstrak *Andrographis paniculata* dan AND dilaporkan dapat menghambat IL-1 β pada sel makrofag [18]–[20]. Makrofag berperan penting dalam proses inflamasi. Ketika inflamasi dipicu oleh suatu patogen, makrofag mengenali PAMPs melalui TLR4 seperti LPS dan protein virus lainnya. Terbentuk kompleks TLR4 dan aktivasi NF- κ B dan MAPK untuk aktivasi sitokin proinflamasi seperti IL-1 β . Yang selanjutnya meningkatkan regulasi dari ROS, NO, dan PG E2 menyebabkan kerusakan dan inflamasi [20]. Berkaitan dengan stabilitas plak, sitokin pro-inflamasi seperti TNF- α , IFN- γ dan IL-1 β dapat menginduksi makrofag dan apoptosis sel busa, menyebabkan melekasnya kandungan lipidnya ke intima arteri dan berkontribusi terhadap ukuran inti lipid di dalam plak [13]. Hasil pada tabel 3 menunjukkan aktivitas tanaman kandungan non AND memberikan efek penghambatan pada IL-1 β Secara signifikan pada kejadian inflamasi. Pengujian yang dilakukan melalui ELISA ataupun ekspresi gen melalui teknik analisa PCR [23]–[26]. Pendekatan pada tabel 3 menunjukkan bahwa IL-1 β memiliki peran dalam terjadinya inflamasi dan erat kaitannya dengan kejadian aterosklerosis. Perkembangan pengobatan dengan target terapi IL-1 β pada aterosklerosis semakin meingkat dengan adanya

upaya untuk mengurangi inflamasi sebagai langkah berikutnya dalam mengurangi risiko aterosklerosis ataupun penyakit kardiovaskular [16]. Hasil penelitian CANTOS (canakinumab) mengidentifikasi IL-1 sebagai target efektif untuk mitigasi risiko inflamasi residual. Oleh karena itu pengembangan pengobatan herbal (CAM) termasuk penggunaan AND pada sitokin IL-1 mampu memberi arah pengobatan baru untuk terapi aterosklerosis.

Simpulan dan Saran

AND walaupun belum banyak peneliti membahas mengenai efek farmakologi antiaterosklerosis pada target terapi IL-1 β namun memiliki potensi kuat dalam menghambat sekresi sitokin tersebut. Kadar sitokin IL-1 β menurun pada aterosklerosis dan CHD dengan pemberian AND. Efek AND pada inflamasi terhadap target IL-1 β juga telah banyak dibahas dan menunjukkan bahwa terjadi penurunan IL-1 β pada subjek penelitian. Hal ini menunjukkan bahwa *andrographis paniculata* memiliki potensi aktivitas terhadap pengobatan aterosklerosis melalui penghambatan IL-1 β . Dibutuhkan penelitian lebih lanjut mengenai aktivitas AND pada sitokin IL-1 β sebagai antiaterosklerosis secara *in vivo* dan mekanisme terhadap IL-1 β

Daftar Rujukan

- [1] A. P. Hendrata, K. Handono, H. Kalim, and L. E. Fitri, "Andrographis paniculata can modulate the ratio of Treg to Th17 cells in atherosclerotic rats," *Clinical Nutrition Experimental*, vol. 20, pp. 20–29, 2018, doi: 10.1016/j.yclnex.2018.05.002.
- [2] R. Mota, J. W. Homeister, M. S. Willis, and E. M. Bahnson, "Atherosclerosis: Pathogenesis, Genetics and Experimental Models," in *eLS*, 2017, pp. 1–10. doi: 10.1002/9780470015902.a0005998.pub3.
- [3] S. Barquera *et al.*, "Global Overview of the Epidemiology of Atherosclerotic Cardiovascular Disease," *Archives of Medical Research*, vol. 46, no. 5, pp. 328–338, Jul. 2015, doi: 10.1016/j.arcmed.2015.06.006.
- [4] S. Barquera *et al.*, "Global Atlas on cardiovascular disease prevention and control," *Archives of Medical Research*, vol. 46, no. 5, pp. 328–338, Jul. 2015, doi: 10.1016/j.gheart.2018.09.511.
- [5] K. J. Moore and I. Tabas, "Macrophages in the pathogenesis of atherosclerosis.," *Cell*, vol. 145, no. 3, pp. 341–355, 2011, doi: 10.1016/j.cell.2011.04.005.The.
- [6] Di. Tousoulis, E. Oikonomou, E. K. Economou, F. Crea, and J. C. Kaski, "Inflammatory cytokines in atherosclerosis: Current therapeutic approaches," *European Heart Journal*, vol. 37, no. 22, pp. 1723–1735, 2016, doi: 10.1093/eurheartj/ehv759.
- [7] F. Merhi-Soussi *et al.*, "Interleukin-1 plays a major role in vascular inflammation and atherosclerosis in male apolipoprotein E-knockout mice," *Cardiovascular Research*, vol. 66, no. 3, pp. 583–593, 2005, doi: 10.1016/j.cardiores.2005.01.008.
- [8] A. R. Fatkhullina, I. O. Peshkova, and E. K. Koltsova, "The role of cytokines in the development of atherosclerosis," *Biochemistry (Moscow)*, vol. 81, no. 11, pp. 1358–1370, 2016, doi: 10.1134/S0006297916110134.
- [9] Y. P. Nagaraja and V. Krishna, "Hepatoprotective effect of the Aqueous Extract and 5-Hydroxy, 7,8,2' Trimethoxy Flavone of Andrographis alata Nees. in Carbon Tetrachloride Treated Rats," *Achievements in the Life Sciences*, vol. 7, pp. 1–6, 2016.
- [10] W. Zou *et al.*, "The anti-inflammatory effect of Andrographis paniculata (Burm. f.) Nees on pelvic inflammatory disease in rats through down-regulation of the NF-KB pathway," *BMC Complementary and Alternative Medicine*, vol. 16, no. 1, pp. 1–7, 2016, doi: 10.1186/s12906-016-1466-5.
- [11] N. K. Warditiani, N. M. P. Susanti, C. I. S. Arisanti, N. P. R. D. Putri, and I. M. A. G. Wirasuta, "Antidyslipidemia and Antioxidant Activity of Andrographolide Compound From Sambilotto (*Andrographis Paniculata*) Herb," *International Journal of Pharmacy and Pharmaceutical Sciences*, vol. 9, no. 7, p. 59, 2017, doi: 10.22159/ijpps.2017v9i7.18109.

- [12] R. Kleemann, S. Zadelaar, and T. Kooistra, "Cytokines and atherosclerosis: A comprehensive review of studies in mice," *Cardiovascular Research*, vol. 79, no. 3, pp. 360–376, 2008, doi: 10.1093/cvr/cvn120.
- [13] J. W. E. Moss and D. P. Ramji, "Cytokines: Roles in atherosclerosis disease progression and potential therapeutic targets," *Future Medicinal Chemistry*, vol. 8, no. 11, pp. 1317–1330, 2016, doi: 10.4155/fmc-2016-0072.
- [14] Y. Li *et al.*, "Andrographolide Inhibits Inflammatory Cytokines Secretion in LPS-Stimulated RAW264.7 Cells through Suppression of NF- κ B/MAPK Signaling Pathway," *Evidence-based Complementary and Alternative Medicine*, vol. 2017, 2017, doi: 10.1155/2017/8248142.
- [15] R. Al Batran, F. Al-Bayaty, M. M. Jamil Al-Obaidi, S. F. Hussain, and T. Z. Mulok, "Evaluation of the effect of andrographolide on atherosclerotic rabbits induced by *Porphyromonas gingivalis*," *BioMed Research International*, vol. 2014, 2014, doi: 10.1155/2014/724718.
- [16] M. T. Nguyen, S. L. Verweij, F. M. Van Der Valk, and E. S. G. Strees, "Inflammation as a Therapeutic Target in Atherosclerosis," *Journal of Clinical Medicine*, vol. 8, no. 1109, pp. 1–20, 2019, doi: 10.1097/MOL.000000000000233.
- [17] J. Shu, R. Huang, Y. Tian, Y. Liu, R. Zhu, and G. Shi, "Andrographolide protects against endothelial dysfunction and inflammatory response in rats with coronary heart disease by regulating ppar and nf- κ b signaling pathways," *Annals of Palliative Medicine*, vol. 9, no. 4, pp. 1965–1975, 2020, doi: 10.21037/apm-20-960.
- [18] C. V. Chandrasekaran, A. Gupta, and A. Agarwal, "Effect of an extract of *Andrographis paniculata* leaves on inflammatory and allergic mediators in vitro," *Journal of Ethnopharmacology*, vol. 129, no. 2, pp. 203–207, 2010, doi: 10.1016/j.jep.2010.03.007.
- [19] Y. Li *et al.*, "Andrographolide Inhibits Inflammatory Cytokines Secretion in LPS-Stimulated RAW264.7 Cells through Suppression of NF- κ B/MAPK Signaling Pathway," *Evidence-based Complementary and Alternative Medicine*, vol. 2017, no. June, 2017, doi: 10.1155/2017/8248142.
- [20] N. Kim *et al.*, "Andrographolide inhibits inflammatory responses in LPS-stimulated macrophages and murine acute colitis through activating AMPK," *Biochemical Pharmacology*, vol. 170, no. August, p. 113646, 2019, doi: 10.1016/j.bcp.2019.113646.
- [21] T. Zhu *et al.*, "Andrographolide Protects against LPS-Induced Acute Lung Injury by Inactivation of NF- κ B," *PLoS ONE*, vol. 8, no. 2, 2013, doi: 10.1371/journal.pone.0056407.
- [22] A. K. Thakur, U. K. Soni, G. Rai, S. S. Chatterjee, and V. Kumar, "Andrographolide Modulate some Toll-like Receptors and Cytokines Expressions in HL-60 Cell Line," *Pharmacy & Pharmacology International Journal*, vol. 2, no. 4, pp. 116–120, 2015, doi: 10.15406/ppij.2015.02.00027.
- [23] S. Xu *et al.*, "Salvianolic acid B inhibits platelets-mediated inflammatory response in vascular endothelial cells," *Thrombosis Research*, vol. 135, no. 1, pp. 137–145, 2015, doi: 10.1016/j.thromres.2014.10.034.
- [24] M. Liu *et al.*, " β -Elemene attenuates atherosclerosis in apolipoprotein E-deficient mice via restoring NO levels and alleviating oxidative stress," *Biomedicine and Pharmacotherapy*, vol. 95, no. July, pp. 1789–1798, 2017, doi: 10.1016/j.biopha.2017.08.092.
- [25] H. T. Wang *et al.*, "Patchouli alcohol attenuates experimental atherosclerosis via inhibiting macrophage infiltration and its inflammatory responses," *Biomedicine and Pharmacotherapy*, vol. 83, pp. 930–935, 2016, doi: 10.1016/j.biopha.2016.08.005.
- [26] B. He *et al.*, "Fistular onion stalk extract exhibits anti-atherosclerotic effects in rats," *Experimental and Therapeutic Medicine*, vol. 8, no. 3, pp. 785–792, 2014, doi: 10.3892/etm.2014.1790.
- [27] C. Prachar, F.-J. Kaup, and S. Neumann, "Interleukin-1 Beta (IL-1 β) in the Peripheral Blood of Dogs as a Possible Marker for the Detection of Early Stages of Inflammation," *Open Journal of Veterinary Medicine*, vol. 03, no. 07, pp. 302–308, 2013, doi: 10.4236/ojvm.2013.37049.
- [28] M. Y. Hamidy, "Mekanisme Kerja dan Target Molekuler Interleukin-1 receptor antagonist (Anakinra) pada Aterosklerosis," *JIK*, vol. 11, no. 2, pp. 59–64, 2017.

- [29] G. B. Lim, "Research Highlights Inflammation & Myocardial Infarction," 2019.