

**REVIEW ARTIKEL: AKTIVITAS ANDROGRAPHOLIDA DAN SENYAWA TURUNANNYA
DARI TANAMAN SAMBILOTO (*ANDROGRAPHIS PANICULATA*) SEBAGAI
ANTIHIPERLIPIDEMIA**

Dinda Nur Afra, Yoppi Iskandar

Fakultas Farmasi Universitas Padjadjaran

Jl. Raya Bandung, Sumedang Km. 21 Jatinangor 45363 Telp./Fax. (022) 779 6200

dnurafra@gmail.com

Diserahkan 24/06/2019, diterima 01/08/2019

ABSTRAK

Sambiloto (*Andrographis paniculata*) merupakan salah satu tanaman bahan obat yang sudah lama dimanfaatkan untuk beberapa masalah kesehatan. *Andrographis paniculata* memiliki senyawa aktif andrographolida yang dikenal memiliki aktivitas anti-inflamasi dan kini diketahui juga memiliki aktivitas antihiperlipidemia. Tujuan dilakukan review ini adalah untuk mengetahui aktivitas andrographolida dan senyawa turunannya sebagai antihiperlipidemia. Dosis efektif andrographolida sebagai antihiperlipidemia yang di uji pada mencit dan tikus adalah 50-100 mg/kg dan dapat menurunkan kadar *Low Density Lipoprotein* (LDL) hingga 36%.

Kata kunci: *Andrographis paniculata*, andrographolida dan antihiperlipidemia.

ABSTRACT

Sambiloto (Andrographis paniculata) is a medicinal plant that has long been used for several health problems. Andrographis paniculata has an active compound of andrographolide which is known to have anti-inflammatory activity and is now known to also have antihyperlipidemic activity. The purpose of this review was to determine the activity of andrographolide and its derivatives as antihyperlipidemic. The effective dose of andrographolide as antihyperlipidemic tested in mice and rats is 50-100 mg/kg and can reduce levels of Low Density Lipoprotein (LDL) by up to 36%.

Keywords: *Andrographis paniculata, andrographolide and antihyperlipidemic.*

PENDAHULUAN

Pengobatan menggunakan obat antihiperlipidemia sangat dibutuhkan oleh pasien dengan masalah dislipidemia. Dislipidemia adalah suatu keadaan ketika kadar *Low Density Lipoprotein* (LDL) dan kadar kolesterol total didalam tubuh meningkat serta terjadinya penurunan kadar *High Density Lipoprotein* (HDL) (Fodor, 2011). Berdasarkan hasil Riskesdas tahun 2013, penduduk Indonesia memiliki gangguan kolesterol total sebesar 35,9%, kadar LDL tinggi sebesar 15,9%, kadar TG tinggi sebesar 11,9% dan kadar HDL rendah sebesar 22,9% (Depkes RI, 2013).

Andrographis paniculata (*A. paniculata*) merupakan salah satu tanaman obat penting yang digunakan dalam pengobatan berbagai penyakit termasuk gangguan hati dalam sistem pengobatan tradisional India. Sebuah percobaan kecil, acak, terkontrol dengan 60 subjek hipertrigliseridemia menunjukkan bahwa pemberian ekstrak *A. paniculata* secara signifikan dapat menurunkan kadar trigliserida (Phunikhom, et al., 2015).

Indonesia mengenal *A. paniculata* dengan nama Sambiloto dan sudah menjadi salah satu tanaman obat yang dikembangkan serta dinyatakan sebagai bahan obat fitofarmaka yang aman oleh Badan POM.

Kebutuhan *A. paniculata* di Indonesia bisa mencapai 33,47 ton simplisia kering per tahunnya (Royani, et al., 2014). Secara etnobotani, daun dan akar *A. paniculata* telah digunakan sejak berabad-abad di Asia dan Eropa untuk menyembuhkan berbagai macam masalah kesehatan seperti pereda demam, penghilang racun dari tubuh, menghilangkan kusta, gonore, kudis, bisul dan erupsi kulit (Akbar, 2011).

Penelitian mengenai *A. paniculata* menyatakan bahwa tanaman ini memiliki senyawa utama seperti andrographolide dan neoandrographolide yang memiliki aktivitas sebagai antiinflamasi, anti alergi dan immunostimulan (Chandrasekaran, et al., 2010). Saat ini sudah banyak penelitian-penelitian terkait pengembangan senyawa turunan dari *A. paniculata* yang dikembangkan sebagai senyawa yang memiliki aktivitas antihiperlipidemia.

SAMBILOTO (*Andrographis paniculata*)

Andrographis paniculata (*A. paniculata*) adalah tanaman asli Taiwan, Daratan Cina, dan India serta dapat ditemukan di Asia tropis dan subtropis, Asia Tenggara, dan beberapa negara lain termasuk Kamboja, kepulauan Karibia, Indonesia, Laos, Malaysia, Myanmar, Sri Lanka, Thailand, dan Vietnam (Niranjan, et al., 2010). Pada artikel lainnya dilaporkan bahwa tanaman ini asli dari semenanjung India dan Srilanka dan juga didistribusikan di berbagai wilayah di Asia Tenggara, Cina, Amerika dan Hindia Barat (Okhwarobo, et al., 2014). Tanaman ini juga ditemukan di zona phytogeographical dan

edaphic yang berbeda dari Cina, Amerika dan Hindia Barat (Benoy, et al., 2012).

A. paniculata merupakan salah satu spesies dari genus *Andrographis* yang termasuk keluarga *Acanthaceae*. Hanya sedikit yang sering digunakan dalam pengobatan tradisional untuk berbagai macam masalah kesehatan. *A. paniculata* banyak digunakan sebagai pengobatan herbal pada pengobatan tradisional. Umumnya *A. paniculata* dikenal sebagai *King of Bitters* atau kalmegh (Okhwarobo, et al., 2014). Jumlah total spesies dari genus ini bervariasi dalam beberapa artikel ilmiah yang berbeda, yang terdiri dari 19 (Bhattacharya, et al., 2012), 28 (Niranjan, et al., 2010), 40 (Okhwarobo, et al., 2014), atau 44 (Parixit, et al., 2012) spesies.

Bagian daun, batang, akar, dan seluruh tanaman dari *A. paniculata* dinyatakan memiliki senyawa fitokimia dengan aktivitas farmakologis. Komposisi senyawa fitokimia sangat berbeda berdasarkan bagian yang digunakan, geografi, musim, dan waktu panen. Jumlah andrografolida yang merupakan senyawa bioaktif utama dari *A. paniculata* banyak ditemukan dalam sampel yang dipanen setelah 110 hari penanaman hingga sebelum tahap berbunga (130 hari) (Sharma & Sharma, 2013).

Senyawa bioaktif diekstraksi dengan berbagai jenis pelarut seperti metanol (MeOH), etanol (EtOH), heksana, aseton, aseton-air, kloroform (CHCl₃), dan diklorometana dari seluruh tanaman, daun, bagian udara, batang, dan akar. Studi fitokimia *A. paniculata* sebelumnya telah melaporkan terdapat lebih dari 55 ent-labdane diterpenoid, 30 flavonoid, 8 asam kuinat, 4 xanthones (Xu, et al., 2010), dan

5 noriridoid, yang merupakan andrographidoids A, B, C, D, dan E (Xu, et al., 2012).

AKTIVITAS FARMAKOLOGI *Andrographis paniculata* SEBAGAI ANTIHIPERLIPIDEMIA

Berbagai percobaan praklinis melaporkan efek anti-inflamasi dan hepatoprotektif dari *A. paniculata* dan senyawa utamanya. Andrographolide (AN) yang merupakan senyawa kimia utama dalam ekstrak *A. paniculata* diyakini memiliki potensi tinggi sebagai obat antiinflamasi dengan efek samping lebih ringan dan lebih sedikit dan juga telah dibuktikan secara in vitro dan in vivo pada hewan dan manusia (Chua, 2014). Penelitian terbaru menyatakan bahwa keamanan *A. paniculata* pada uji genotoksik dan juga nilai LD₅₀ ditentukan lebih dari 5 g/kg berat badan tikus dalam studi toksisitas oral akut (Chandrasekaran, et al., 2009).

Pengobatan dengan AN dapat mengurangi diet tinggi lemak yang diinduksi obesitas dan steatosis pada tikus yang diberi makan *High Fat Diet* melalui penekanan jalur *Sterol Regulatory Element Binding Protein*. Dosis andrographolide yang digunakan pada penelitian ini sebanyak 100 mg/kg dan 50 mg/kg per hari selama 12 minggu dan dapat disimpulkan AN dengan dosis 100 mg/kg dapat menurunkan kadar lemak lebih baik dibandingkan lovastatin 30 mg/kg (Ding, et al., 2014).

Selain andrographolide (AN), neoandrographolide (NEO) adalah diterpenoid dari *A. paniculata* yang dilaporkan menunjukkan aktivitas biologis dengan spektrum yang luas. Salah satu penelitian menunjukkan perbandingan aktivitas AN dan

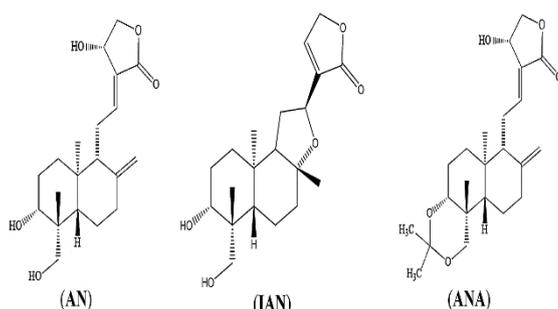
NEO dengan dosis 50 mg/kg, 20 mg/kg dan 2 mg/kg terhadap efek hipolipidemia pada mencit hiperlipidemia yang diinduksi emulsi kuning telur 75% dan pada tikus hiperlipidemia yang diinduksi oleh emulsi lemak tinggi. Kedua senyawa tersebut memiliki efek antihiperlipid pada mencit maupun tikus uji dan menghasilkan penurunan kadar LDL serum yang signifikan. Bila dibandingkan dengan kelompok kontrol negatif, penurunan kadar LDL dari penggunaan AN dan NEO adalah 36,0 % dan 20,7%. (Yang, et al., 2012).

Saat ini sudah banyak turunan semisintetik yang didapatkan dari AN dengan tujuan penelitian pembentukan senyawa turunan ini adalah untuk peningkatan bioefisiensi untuk berbagai penyakit (Aromdee, 2014). Beberapa turunan semisintetik dari AN juga dicoba untuk meningkatkan efek sebagai antihiperlipidemia (Wang, et al., 2012) dan efek hepatoprotektif (Tang, et al., 2014).

Senyawa AN merupakan senyawa yang terdiri dari tiga kelompok gugus OH (C-3, C-14 dan C-19), dua ikatan rangkap ($\Delta^{12(13)}$ dan $\Delta^{8(17)}$) dan satu kelompok α -alkylidene- γ -butyrolactone, seluruhnya merupakan target utama untuk modifikasi struktural dalam senyawa AN (Zhou, et al., 2013). Di antara seluruh gugus tersebut, kelompok gugus OH adalah bagian modifikasi yang paling umum dan penelitian sebelumnya menunjukkan bahwa OH pada C-14 terlibat dengan sitotoksitas AN (Aromdee, 2014). Sebuah penelitian melaporkan bahwa perlindungan gugus hidroksil pada C-3 dan C-19 meningkatkan efektivitas anti-inflamasi senyawa AN (Chen, et al., 2014) dan tidak ada hubungan aktivitas struktur yang ditetapkan untuk efek

hepatoproteksi senyawa AN (Tang, et al., 2014).

Salah satu cara untuk mengisolasi AN dengan mengekstraksi *A. Paniculata* menggunakan methanol dengan metode perkolasi, lalu filtrate di refluks. Turunan senyawa AN pertama yang dapat di uji aktivitasnya adalah Isoandrographolida (IAN). IAN diperoleh dengan AN ditambahkan HCl pekat, lalu diekstraksi dengan diklorometan, dikeringkan dengan Na₂SO₄ anhidrat dan dikristalisasi dengan etil asetat. Turunan senyawa AN kedua adalah 3,19 Acetonildene Andrographolida (ANA). ANA diperoleh dengan AN ditambahkan DMSO, dimetoksi propan dan pirinium-*p*-toluen sulfonate, lalu diekstraksi dengan diklorometan, dikeringkan dengan Na₂SO₄ anhidrat dan dikristalisasi dengan methanol (Toppo, et al., 2017).



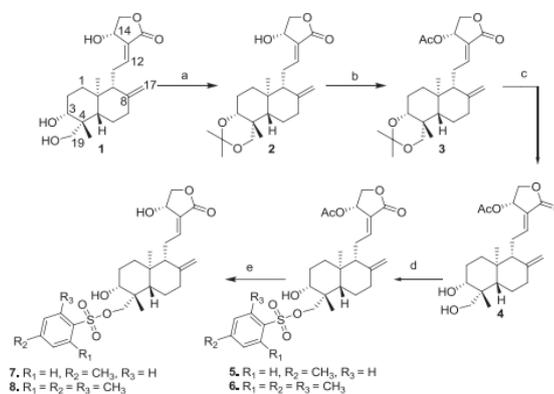
Gambar 1 Struktur andrographolida dan turunannya (Toppo, et al., 2017)

Senyawa AN, IAN, dan ANA diberikan pada tikus dengan dosis 50 mg/kg. Setelah dilakukan pengujian selama 4 minggu. Tikus uji yang diberikan AN, IAN, dan fenobarbitat (kontrol positif) secara signifikan menurunkan kadar kolesterol total dan trigliserida, sedangkan ANA tidak memberikan efek menurunkan kolesterol total dan trigliserida. Efek IAN relatif lebih tinggi dari AN (Toppo, et al., 2017).

Salah satu tujuan penelitian mengembangkan senyawa turuna AN adalah

untuk menguji pentingnya gugus hidroksil dari andrographolida untuk aktivitas antihiperlipidemic dan antioksidan. Pada penelitian lainnya, dilakukan pengembangan senyawa turunan lainnya seperti pada skema di bawah ini:

Awalnya, gugus hidroksil pada C-3 dan C-19 dari AN (1) dilindungi sebagai isopropilidena untuk menghasilkan 2 dan kemudian hidrosil alilik pada C-14 diasetilasi dengan asetat anhidrida untuk menghasilkan 3. Cincin isopropilidin senyawa 3 dihidrolisa untuk mendapatkan 14 -Acetyl andrographolide (4) dengan HCl 1N. Reaksi sulfonasi dilakukan pada 14-asetil andrografolid (4) untuk menghasilkan turunan 5 dan 6 dan selanjutnya dihidrolisis dengan NaOMe untuk menghasilkan senyawa terdeasetilasi masing-masing 7 dan 8. Pada penelitian ini didapatkan 15 senyawa turunan. Hasil yang didapatkan senyawa 7 merupakan senyawa turunan paling baik dengan dosis 100 mg/kg. Senyawa 7 dapat menurunkan kadar kolesterol total sebesar 33%, lemak plasma sebesar 37% dan trigliserida sebesar 35% (Pandeti, et al., 2013).



Gambar 2 Skema sistesis turunan andrographolida

SIMPULAN

Andrographis paniculata merupakan tanaman obat yang memiliki senyawa utama andrographolida. Andrographolida memiliki banyak aktivitas farmakologi, salah satunya sebagai antihiperlipidemia. Andrographolida mulai di kembangkan dengan mendapatkan senyawa-senyawa turunannya. Pemberian andrographolida dengan dosis 100 mg/kg efektif menurunkan kadar LDL hingga 36%, sedangkan senyawa lainnya seperti neoandrographolide sebesar 20,7%. Senyawa turunan dari andrographolida juga memberikan aktivitas yang efektif sebagai antihiperlipidemia, bahkan dapat menurunkan kadar trigliserida hingga 35% dan senyawa turunan seperti Isoandrographolida memiliki aktivitas antihiperlipidemia lebih baik dibandingkan dengan andrographolida.

DAFTAR PUSTAKA

Akbar, S., 2011. *Andrographis paniculata*: a Review of Pharmacological Activities and Clinical Effects. *Alternative Medicine Review*, 16(1), pp. 66-77.

Aromdee, C., 2014. Andrographolide: Progression in Its Modifications and Applications a Patent Review (2012-2014). *Expert Opinion on Therapeutic Patents*, 24(10), pp. 1129-1138.

Benoy, G. K. et al., 2012. An Overview on *Andrographis paniculata* (burm. F.) Nees. *International Journal of Research in Ayurveda and Pharmacy*, 3(6), p. 752-760.

Bhattacharya, S., Puri, S., Jamwal, A. & Sharma, S., 2012. Studies on Seed Germination and Seedling Growth in Kalmegh (*Andrographis paniculata*

Wall. Ex Nees) Under Abiotic Stress Conditions. *International Journal of Science, Environment and Technology*, 1(3), pp. 197-204.

Chandrasekaran, C. V., Gupta, A. & Agarwal, A., 2010. Effect of an Extract of *Andrographis paniculata* Leaves on Inflammatory and Allergic Mediators In Vitro. *Journal of Ethnopharmacology*, Volume 129, pp. 203-207.

Chandrasekaran, C. V. et al., 2009. Evaluation of The Genotoxic Potential and Acute Oral Toxicity of Standardized Extract of *Andrographis paniculata* (Kalmcold). *Food and Chemical Toxicology*, Volume 47, pp. 1892-1902.

Chen, H. et al., 2014. Synthesis: Structure-Activity Relationships and Biological Evaluation of Dehydroandrographolide and Andrographolide Derivatives as Novel Anti-Hepatitis B Virus Agents. *Bioorg Med Chem Lett*, 24(10), pp. 2353-2359.

Chua, L. S., 2014. Review on Liver Inflammation and Antiinflammatory Activity of *Andrographis paniculata* for Hepatoprotection. *Phytotherapy Research*, 28(11), pp. 1589-1598.

Depkes RI, 2013. *Hasil Riset Kesehatan Dasar 2013*. Jakarta: Kementerian Kesehatan RI.

Ding, L. et al., 2014. Andrographolide Prevents High Fat Diet Induced Obesity in C57BL/6 Mice by Suppressing The Sterol Regulatory Element Binding Protein Pathway. *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*, 351(2), pp. 474-483.

Fodor, G., 2011. Primary Prevention of CVD: Treating Dyslipidemia. *Am Fam Physician*, 83(10), pp. 1207-1208.

Niranjan, A., Tewari, S. K. & Lehri, A., 2010. Biological Activities of Kalmegh (*Andrographis paniculata* Nees) and Its Active Principles-A review. *Indian Journal of Natural Products and Resources*, 1(2), pp. 125-135.

Okhuarobo, A. et al., 2014. Harnessing the Medicinal Properties of *Andrographis paniculata* for Diseases and Beyond: a Review of its Phytochemistry and Pharmacology. *Asian Pacific Journal of Tropical Disease*, 4(3), pp. 213-222.

- Pandeti, S. et al., 2013. Synthesis of New Andrographolide Derivatives and Evaluation of Their Antidyslipidemic, LDL-Oxidation and Antioxidant Activity. *European Journal of Medicinal Chemistry*, Volume 69, pp. 439-448.
- Parixit, B., Bharath, C., Rajarajeshwari, N. & Ganapaty, S., 2012. The Genus Andrographis—a review. *International Journal of Pharmaceutical Sciences*, 4(1), pp. 1835-1856.
- Phunikhom, K. et al., 2015. Effect of Andrographis paniculata Extract on Triglyceride Levels of The Patients with Hypertriglyceridemia: a Randomized Controlled Trial. *J. Med. Assoc. Thai*, Volume 98, pp. 41-47.
- Royani, J. I., Hardianto, D. & Wahyuni, S., 2014. Analisa Kandungan Andrographolide pada Tanaman Sambiloto (*Andrographis paniculata*) dari 12 Lokasi di Pulau Jawa. *Jurnal Bioteknologi & Biosains Indonesia*, 1(1), pp. 15-20.
- Sharma, M. & Sharma, R., 2013. Identification, Purification and Quantification of Andrographolide from *Andrographis paniculata* (burm. F.) Nees by HPTLC at Different Stages of Life Cycle of Crop. *Journal of Current Chemical and Pharmaceutical Sciences*, 3(1), pp. 23-32.
- Tang, C. et al., 2014. Design, Synthesis, and Biological Evaluation of Andrographolide Derivatives as Potent Hepatoprotective Agents. *Chem Biol Drug Des*, 83(3), pp. 324-333.
- Toppo, E. et al., 2017. Effect of Two Andrographolide Derivatives on Cellular and Rodent Models of Non-Alcoholic Fatty Liver Disease. *Biomedicine & Pharmacotherapy*, Volume 95, pp. 402-411.
- Wang, B. et al., 2012. Synthesis and Preliminary Antihyperlipidemic Activities Evaluation of Andrographolide Derivatives. *Medical Chemistry*, 8(2), pp. 293-298.
- Xu, C., Chou, G. X., Wang, C. H. & Wang, Z. T., 2012. Rare Noriridoids from the Roots of *Andrographis paniculata*. *Phytochemistry*, Volume 77, pp. 275-279.
- Xu, C., Chou, G. X. & Wang, Z. T., 2010. A New Diterpene from The Leaves of *Andrographis paniculata* Nees. *Fitoterapia*, 81(6), pp. 610-613.
- Yang, T., Shi, H., Wang, Z. & Wang, C., 2012. Hypolipidemic Effects of Andrographolide and Neoandrographolide in Mice and Rats. *Phytotherapy Research*, 27(4), pp. 618-623.
- Zhou, B., Zhang, X. & Wu, X., 2013. Biological Activities and Corresponding SARs of Andrographolide and Its Derivatives. *Mini-Reviews in Medicinal Chemistry*, 13(2), pp. 298-309.