

REVIEW: AKTIVITAS FARMAKOLOGI SENYAWA KALKON DALAM TANAMAN ASHITABA (*Angelica keiskei* Koidzumi)

Ira N. Lestari*, Neily Zakiyah, Ajeng Diantini

Fakultas Farmasi Universitas Padjadjaran
iranovianty21@gmail.com
diserahkan 14/06/2022, diterima 28/11/2022

ABSTRAK

Ashitaba (*Angelica keiskei* Koidzumi) atau yang sering disebut juga sebagai seledri Jepang adalah tanaman yang berasal dari pantai Pasifik Jepang dan akhir – akhir ini menjadi populer sebagai obat herbal di negara – negara Asia. Di Indonesia, tanaman ini bisa ditemukan antara lain di Trawas, Tawangmangu, Manoko, dan Lombok. Berbagai macam golongan metabolit sekunder telah diisolasi dan di karakterisasi dari tanaman ashitaba seperti kalkon, flavanon dan kumarin yang diketahui memiliki berbagai macam aktivitas farmakologi. Senyawa utama yang banyak terkandung dalam ashitaba adalah kalkon berupa 4-hidroksiderisin dan xantoangelol. Pada *review* ini, dibahas aktivitas farmakologi dari senyawa kalkon dalam tanaman ashitaba beserta mekanismenya. Metode yang digunakan yaitu artikel review dengan penelusuran literatur melalui Pubmed dan Google Scholar menggunakan sumber data elektronik yang terpublikasi dari tahun 2012 sampai 2022. Dari hasil *review* yang diperoleh menunjukkan bahwa ashitaba memiliki potensi besar untuk pengembangan obat baru sebagai antidiabetes, antitumor, antibakteri, anti-inflamasi, dan lain – lain.

Kata Kunci: kalkon, ashitaba (*Angelica keiskei* Koidzumi), aktivitas farmakologi.

ABSTRACT

Ashitaba (Angelica keiskei Koidzumi) or often referred to as Japanese celery is a plant from the Pacific coast of Japan and has recently become popular as a herbal medicine in Asian countries. In Indonesia, this plant can be found in Trawas, Tawangmangu, Manoko, and Lombok. Various types of secondary metabolites have been isolated and characterized from ashitaba plants such as chalcone, flavanones and coumarins which are known to have various pharmacological activities. The main compounds contained in ashitaba are chalcone such as 4-hydroxydericin and xanthoangelol. In this review, the pharmacological activity of chalcone compounds in the ashitaba plant and its mechanism is discussed. The method used is a review of articles with literature searches through Pubmed and Google Scholar using electronic data sources published from 2012 until 2022. From the results of the review which show that ashitaba has great potential for the development of new drugs as antidiabetic, antitumor, antibacterial, anti-inflammatory, and so on.

Keywords: chalcone, ashitaba (*Angelica keiskei* Koidzumi), pharmacological activity.

PENDAHULUAN

Tanaman obat banyak digunakan di Indonesia maupun di seluruh dunia dengan tujuan terapeutik baik untuk pencegahan maupun pengobatan penyakit. Hal tersebut dikarenakan tanaman obat dianggap lebih efektif, tidak

beracun, ekonomis, dan memiliki efek samping yang minimal jika dibandingkan dengan obat dari bahan kimia (Siregar dkk, 2020). Salah satu tanaman obat yang bisa dimanfaatkan dan sudah banyak diteliti terkait aktivitas farmakologinya adalah ashitaba (*Angelica keiskei*).

Ashitaba atau sering dikenal sebagai seledri jepang merupakan tanaman yang berasal dari Jepang, namun dapat tumbuh subur di Indonesia dan banyak dibudidayakan secara organik untuk diolah menjadi produk sebagai pengobatan herbal penyakit tertentu seperti jantung, diabetes, hipertensi, serta baik untuk imunitas tubuh (Kusumawardhany dkk, 2021).

Berdasarkan penelitian – penelitian yang telah dilakukan terhadap tanaman ashitaba (akar, batang, daun, getah, dan buah), beberapa senyawa bioaktif seperti kalkon, kumarin, dan flavanon berhasil diisolasi dan dikarakterisasi (Caesar dan Cech, 2016). Kalkon merupakan senyawa utama yang paling banyak ditemukan dalam tanaman ashitaba terutama di bagian kulit akar. Kalkon termasuk salah satu prekursor flavonoid yang mengandung gugus etilen keto ($-\text{CO}-\text{CH}=\text{CH}-$) yang reaktif (Jayapal dkk, 2010). Pada tanaman ashitaba, kalkon banyak ditemukan dalam bentuk prenilasinya pada posisi 5' yang melalui berbagai tahap biosintesis yaitu jalur asetat, sikimat dan isoprenoid (Caesar dan Cech, 2016). Hal tersebut yang mengakibatkan senyawa kalkon memiliki aktivitas farmakologis yang berbeda – beda.

Aktivitas farmakologis senyawa kalkon sudah banyak diteliti sehingga tanaman ashitaba banyak dimanfaatkan untuk tanaman obat sebagai antikanker, antidiabetes, antiinflamasi, antioksidan, antibakteri, dan banyak aktivitas lainnya. Oleh karena itu, diperlukan *review* mengenai aktivitas farmakologi tanaman ashitaba sebagai salah satu sumber informasi dalam

pengobatan maupun penelitian.

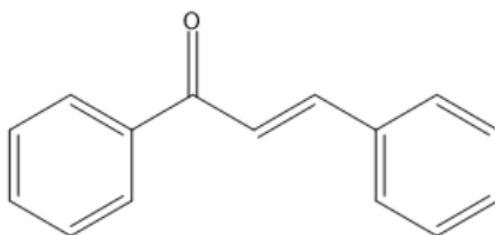
METODE

Metode yang digunakan dalam penulisan *review* ini adalah penelusuran literatur secara *online*. Sumber data sekunder yang digunakan meliputi jurnal nasional maupun jurnal internasional yang tersedia pada database Pubmed dan Google Scholar dengan kata kunci “*pharmacology activity of chalcone from Angelica keiskei*” dan “aktivitas farmakologi kalkon dari *Angelica keiskei*”.

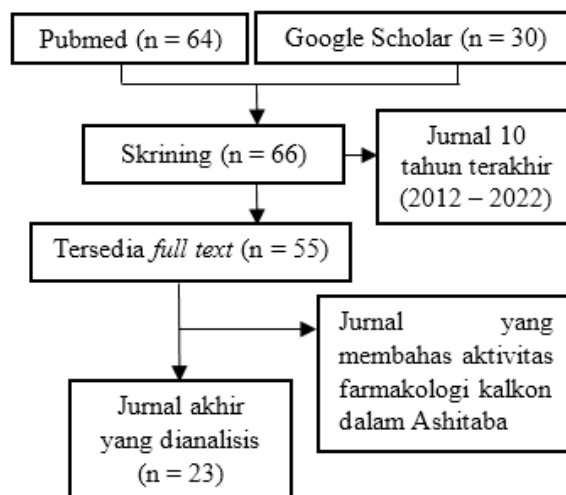
Data yang diperoleh kemudian diseleksi berdasarkan kriteria inklusi, yaitu pustaka diterbitkan dalam 10 tahun terakhir dan berkaitan dengan aktivitas farmakologi senyawa kalkon tanaman ashitaba berdasarkan pengujian secara *in vitro* maupun *in vivo*. Sedangkan, kriteria eksklusi yaitu jurnal yang tidak tersedia dalam bentuk *full text*, memuat informasi tentang ashitaba tetapi tidak berkaitan dengan aktivitas farmakologi senyawa kalkon, serta jurnal acuan dengan publikasi di bawah tahun 2012. Berdasarkan 94 jurnal yang berhasil ditemukan, terseleksi 23 jurnal yang memenuhi kriteria. Berikut bagan alir pencarian literatur dalam *review* artikel ini.

HASIL DAN PEMBAHASAN

Berikut adalah hasil penelusuran dari jurnal yang memenuhi kriteria terkait dengan aktivitas farmakologi senyawa kalkon dari tanaman ashitaba (*Angelica keiskei* Koidzumi).



Gambar 1. Struktur Senyawa Kalkon (Digambar dengan ChemDraw)



Gambar 2. Bagan Alir Pencarian Literatur

Tabel 1. Aktivitas Farmakologi Senyawa Kalkan dari Tanaman Ashitaba

Senyawa	Jenis Ekstrak	Aktivitas Farmakologi	Metode Penelitian	Hasil Penelitian	Referensi
4-hidroksi derisin	Ekstrak etanol akar	Anti-miopati	<i>In vivo</i> dengan hewan tikus Sprague Dawley yang diinduksi deksametason	4-hidroksiderisin mengatasi atrofi otot melalui penurunan degradasi protein otot dan pengaktifan diferensiasi mioblas	Kweon et al., 2019
	Ekstrak etil asetat akar	Antitumor	<i>In vivo</i> dengan hewan tikus melanoma defisiensi Pten	4-hidroksiderisin menghambat perkembangan melanoma dengan memblokir sinyal BRAFV600E dan PI3-K, menghentikan siklus sel pada fase G1, dan induksi apoptosis	Zhang et al., 2018
	Ekstrak etil asetat batang	Antidiabetes	Studi kinetik aktivitas penghambatan terhadap PTP1B menggunakan pNPP sebagai substrat <i>In vitro</i> dengan sel adiposit 3T3-L1 untuk melihat penyerapan glukosa, serta mikroskop imunofluoresensi untuk melihat translokasi GLUT4	Aktivitas penghambatan 4-hidroksiderisin terhadap PTP1B dinyatakan kuat dengan nilai IC ₅₀ sebesar 2,47 µg/mL 4-hidroksiderisin meningkatkan penyerapan glukosa hingga 48% pada dosis 10 µmol/L, serta meningkatkan imunofluoresensi GLUT4 pada dosis 20 µmol/L	Li et al., 2015 Ohta et al., 2015
	Ekstrak etil asetat daun	Anti-inflamasi	<i>In vitro</i> dengan sel RAW 264,7 untuk mengamati penghambatan produksi nitrit oksida (NO)	Menghambat produksi NO dan ekspresi sitokin proinflamasi (IL-1b dan IL-6) serta menekan translokasi NF-κB	Hee et al., 2014

Tabel 1. Aktivitas Farmakologi Senyawa Kalkon dari Tanaman Ashitaba

Senyawa	Jenis Ekstrak	Aktivitas Farmakologi	Metode Penelitian	Hasil Penelitian	Referensi
4-hidroksi derisin	Ekstrak etil asetat akar	Antimikroba	<i>In vitro</i> dengan medium Mueller-Hinton Broth untuk pengamatan pertumbuhan <i>Staphylococcus aureus</i>	Aktivitas penghambatan 4-hidroksiderisin terhadap pertumbuhan <i>Staphylococcus aureus</i> dinyatakan dengan KHM $\leq 4,6 \mu\text{M}$ dan IC ₅₀ = $2 \mu\text{M}$	Caesar et al., 2018 Battenberg et al., 2013
	Ekstrak daun		<i>In vitro</i> dengan medium Mueller-Hinton Agar untuk pengamatan pertumbuhan <i>Staphylococcus epidermidis</i>	Pada konsentrasi ekstrak 100%, daya hambat sedang dengan diameter hambat $19,66 \pm 0,57$, pada konsentrasi ekstrak 50%, daya hambat lemah dengan diameter hambat $13,33 \pm 2,51$	Wardani dkk, 2020
	Ekstrak metanol	Antiplatelet	<i>In vitro</i> dengan menggunakan platelet yang distimulasi kolagen dan faktor aktivasi platelet	Hasil penghambatan agregasi platelet yang diinduksi kolagen (IC ₅₀ = $41,9 \mu\text{M}$), dan yang diinduksi faktor aktivasi platelet (IC ₅₀ = $46,1 \mu\text{M}$)	Son et al., 2014
Isobavakalkon	Ekstrak etil asetat akar	Anti-obesitas	Uji aktivitas penghambatan proliferasi adiposit metode MTT assay, serta secara <i>in vitro</i> dengan pewarnaan Oil Red-O (ORO)	Hasil MTT assay isobavakalkon yaitu menghambat proliferasi sel sebesar 38,6% (hari ke-2) dan 31,0% (hari ke-8) serta hasil pewarnaan ORO pada hari ke-8 menunjukkan penghambatan akumulasi lipid	Lee et al., 2018
		Anti-inflamasi	<i>In vitro</i> dengan sel RAW 264,7 untuk mengamati penghambatan produksi nitrit oksida sintase	Menekan ekspresi nitrit oksida sintase (iNOS) yang diinduksi oleh agonis <i>toll like receptor</i> (TLR)	Shin et al., 2013
Isoliquiritin genin	Ekstrak etil asetat batang	Agen sitoprotektif	<i>In vitro</i> dengan sel Hep3B, yang dibandingkan dengan kontrol DMSO	Pada konsentrasi $100 \mu\text{M}$ menurunkan sitotoksitas hingga $126,17 \pm 1,92\%$	Kil et al., 2017
Jeju kalkon-F	Ekstrak etil asetat batang	Agen sitoprotektif	<i>In vitro</i> dengan sel Hep3B, yang dibandingkan dengan kontrol DMSO	Pada konsentrasi $100 \mu\text{M}$ menurunkan sitotoksitas hingga $112,61 \pm 1,71\%$	Kil et al., 2017
Xantoangelol	Eksudat	Anti trombotik	<i>In vivo</i> dengan tikus yang kadar lipopolisakaridanya rendah, cenderung trombotik	Penekanan peningkatan <i>plasminogen activator inhibitor-1</i> (PAI-1) dalam plasma tikus	Ohkura et al., 2018
	Ekstrak etil asetat akar	Antitumor	<i>In vitro</i> untuk uji penghambatan terhadap sel karsinoma hepatoselular manusia (HCC)	Menekan migrasi dan invasi sel oleh induksi autofagi melalui aktivasi jalur pensinyalan AMPK/mTOR	Yang et al., 2018

Tabel 1. Aktivitas Farmakologi Senyawa Kalkon dari Tanaman Ashitaba

Senyawa	Jenis Ekstrak	Aktivitas Farmakologi	Metode Penelitian	Hasil Penelitian	Referensi
Xantoangelol	Ekstrak etil asetat batang	Antidiabetes	Studi kinetik aktivitas penghambatan terhadap PTP1B menggunakan pNPP sebagai substrat	Aktivitas penghambatan xantoangelol terhadap PTP1B dinyatakan kuat dengan nilai IC_{50} sebesar 1,97 $\mu\text{g/mL}$	Li et al., 2015
	Ekstrak etil asetat akar	Antimikroba	<i>In vitro</i> dengan medium Mueller-Hinton Broth untuk pengamatan pertumbuhan <i>Staphylococcus aureus</i>	Aktivitas penghambatan xantoangelol terhadap pertumbuhan <i>Staphylococcus aureus</i> dinyatakan dengan $KHM \leq 4 \mu\text{M}$, $IC_{50} = 2,3 \mu\text{M}$	Caesar et al., 2018
	Serbuk ashitaba	Anti-infertilitas	<i>In vivo</i> dengan hewan tikus yang diinduksi stres untuk peningkatan suhu testis tikus	Xantoangelol 3 mg/kg dapat mencegah peningkatan suhu testis tikus sehingga kepadatan dan kualitas sperma lebih baik	Kokubu et al., 2019
	Ekstrak metanol	Antiplatelet	<i>In vitro</i> dengan menggunakan platelet yang distimulasi kolagen dan faktor aktivasi platelet	Hasil penghambatan agregasi platelet yang diinduksi kolagen ($IC_{50} = 35,9 \mu\text{M}$), dan yang diinduksi faktor aktivasi platelet ($IC_{50} = 42,3 \mu\text{M}$)	Son et al., 2014
	Ekstrak etanol batang	Antimalaria	<i>In vitro</i> dengan metode sumuran berisi parasit <i>Plasmodium falciparum</i> dan ekstrak, dibuat daerah hapusan dengan pewarna giemsa 10%	Konsentrasi ekstrak ashitaba 100; 10; 1; 0,1; dan 0,01 $\mu\text{g/mL}$ mempunyai nilai hambatan rata-rata sebesar 67,75%; 46,61%; 32,56%; 19,60%; dan 7,56% serta nilai IC_{50} 11,07 $\mu\text{g/mL}$ (baik)	Wardani dkk, 2020
	Ekstrak etanol daun	Antioksidan	Uji antioksidan metode DPPH, dengan mekanisme penangkapan radikal bebas dilihat dari berkurangnya intensitas warna ungu larutan DPPH	Aktivitas antioksidan ekstrak etanol ashitaba yang dikeringkan dengan oven ($IC_{50} = 350,24 \pm 108,59 \mu\text{g/mL}$) dan yang dikeringkan dengan matahari ($IC_{50} = 3979,46 \pm 1929,93 \mu\text{g/mL}$)	Hajrin dan Juli antoni, 2019
Xantoangelol B	Eksudat	Anti trombotik	<i>In vivo</i> dengan tikus yang kadar lipopolisakaridanya rendah, cenderung trombotik	Penekanan peningkatan plasminogen activator inhibitor-1 (PAI-1) dalam plasma tikus	Ohkura et al., 2018
	Ekstrak etil asetat daun	Anti-inflamasi	<i>In vitro</i> dengan sel RAW 264,7 untuk mengamati penghambatan produksi nitrit oksida (NO)	Menghambat produksi NO dan ekspresi sitokin proinflamasi (IL-1b dan IL-6) serta menekan translokasi NF- κB	Hee et al., 2014
Xantoangelol D	Ekstrak etil asetat batang	Antidiabetes	Studi kinetik aktivitas penghambatan terhadap PTP1B menggunakan pNPP sebagai substrat	Aktivitas penghambatan xantoangelol D terhadap PTP1B dinyatakan kuat dengan nilai IC_{50} sebesar 3,97 $\mu\text{g/mL}$	Li et al., 2015

Tabel 1. Aktivitas Farmakologi Senyawa Kalkon dari Tanaman Ashitaba

Senyawa	Jenis Ekstrak	Aktivitas Farmakologi	Metode Penelitian	Hasil Penelitian	Referensi
Xanto angelol E	Ekstrak etanol akar	Antivirus	Metode microplate 96-well untuk mengamati penghambatan sistein protease SARS-CoV	Aktivitas penghambatan 3CLpro dan PLpro paling kuat dengan nilai IC_{50} 11,4 dan 1,2 μ M	Park et al., 2016
	Ekstrak etil asetat batang	Antidiabetes	Studi kinetik aktivitas penghambatan terhadap PTP1B menggunakan pNPP sebagai substrat	Aktivitas penghambatan xantoangelol E terhadap PTP1B dinyatakan kuat dengan nilai IC_{50} sebesar 1,43 μ g/mL	Li et al., 2015
	Ekstrak etil asetat daun	Anti-inflamasi	<i>In vitro</i> dengan sel RAW 264,7 untuk mengamati penghambatan produksi nitrit oksida (NO)	Menghambat produksi NO dan ekspresi sitokin proinflamasi (IL-1b dan IL-6) serta menekan translokasi NF- κ B	Hee et al., 2014
Xanto angelol F	Ekstrak etil asetat batang	Antidiabetes	Studi kinetik aktivitas penghambatan terhadap PTP1B menggunakan pNPP sebagai substrat	Aktivitas penghambatan xantoangelol F terhadap PTP1B dinyatakan kuat dengan nilai IC_{50} sebesar 1,67 μ g/mL	Li et al., 2015
Xanto angelol J	Ekstrak etil asetat	Antivirus	<i>In vitro</i> dengan sel Raji untuk mengamati penghambatan terhadap virus Eipstein-Barr (EBV-EA)	Efek penghambatan dinyatakan dengan nilai IC_{50} sebesar 219 μ g/mL yang lebih baik dibandingkan kontrol beta karoten dengan IC_{50} sebesar 397 μ g/mL	Akihisa et al., 2012
Xanto angelol K	Ekstrak etil asetat batang	Antidiabetes	Studi kinetik aktivitas penghambatan terhadap PTP1B menggunakan pNPP sebagai substrat	Aktivitas penghambatan xantoangelol K terhadap PTP1B dinyatakan kuat dengan nilai IC_{50} sebesar 0,82 μ g/mL	Li et al., 2015
	Ekstrak etil asetat akar	Antimikroba	<i>In vitro</i> dengan medium Mueller-Hinton Broth untuk pengamatan pertumbuhan <i>Staphylococcus aureus</i>	Aktivitas penghambatan xantoangelol terhadap pertumbuhan <i>Staphylococcus aureus</i> dinyatakan dengan IC_{50} = 168 μ M	Caesar et al., 2018
Xanto keismin K	Ekstrak etil asetat daun	Anti-inflamasi	<i>In vivo</i> pada tikus putih jantan galur Sprague dawley dengan metode induksi edema pada telapak kaki tikus menggunakan karagenan 1%	Dosis ekstrak diberikan 1000; 2000; dan 4000 mg/kgBB yang disuspensikan dalam Na-CMC 0,5% memiliki aktivitas anti-inflamasi tidak bergantung pada dosis	As'ada dkk, 2018

1. Antibakteri

Aktivitas antibakteri senyawa kalkon dari ashitaba telah banyak dilaporkan pada beberapa bakteri Gram positif dan negatif dengan aktivitas

paling baik ditunjukkan senyawa pada bakteri Gram positif. Kalkon telah diuji terhadap bakteri *Staphylococcus aureus* dan MRSA melalui penentuan nilai konsentrasi hambat

minimum (KHM). Hasil isolat dari fraksi etil asetat batang ashitaba yang terdiri dari senyawa 4-hidroksiderisin, xantoangelol, xantoangelol E, dan xantoangelol K diuji aktivitas antimikrobanya dengan masing – masing konsentrasi 10 dan 100 µg/mL, dilarutkan dalam EtOH/DMSO (1:1) kemudian diencerkan dengan MHB (Mueller Hinton Broth) hingga konsentrasi akhir dalam media kurang dari 2%. Kloramfenikol digunakan sebagai kontrol positif. Setiap sumuran diinokulasikan dengan bakteri lalu diinkubasi selama 24 jam pada suhu 37°C kemudian diukur *optical density* (OD) pada panjang gelombang 600 nm menggunakan *microplate reader*, diperoleh hasil untuk 4 hidroksiderisin ($KHM \leq 4,6 \mu M$, $IC_{50} = 2 \mu M$), xantoangelol ($KHM \leq 4 \mu M$, $IC_{50} = 2,3 \mu M$) dan xantoangelol K ($IC_{50} = 168 \mu M$). (Caesar et al., 2018).

Dalam penelitian lain juga menjelaskan terkait mekanisme antibakteri dari 4-hidroksiderisin terhadap bakteri *Staphylococcus aureus* yaitu alkilasi residu sistein penting dalam enzim bakteri amino-acyl-tRNA sintetase yang merupakan enzim esensial untuk sintesis protein bakteri dengan mengkatalisis kondensasi spesifik dari asam amino tunggal dengan tRNA yang sesuai. Oleh karena itu, adanya penghambatan dapat menyebabkan akumulasi tRNA yang tidak bermuatan pada ribosom dan akhirnya menginduksi kematian sel karena mengganggu sintesis protein bakteri. (Battenberg et al., 2013).

Aktivitas antibakteri dari ekstrak etanol daun ashitaba telah diuji terhadap bakteri penyebab jerawat yaitu *Staphylococcus epidermidis* yang dilihat dari daya hambatnya menggunakan metode sumuran. Konsentrasi ekstrak yang digunakan adalah 25%; 50%; dan 100% dengan hasil diameter hambatan pada konsentrasi 100% sebesar $19,66 \pm 0,57$ (daya hambat sedang), pada konsentrasi 50% sebesar $13,33 \pm 2,51$ (daya

hambat lemah). (Wardani dkk, 2019).

2. Anti-inflamasi

Fraksi etil asetat dari ekstrak etanol ashitaba menunjukkan aktivitas penghambatan yang kuat terhadap produksi nitrit oksida (NO) dalam sel RAW 264,7 yang diaktifkan lipopolisakarida (LPS). Dari suatu penelitian dengan 7 senyawa kalkon, 4 diantaranya yaitu 4-hidroksiderisin, xantoangelol E, xantokeismin A, dan xantoangelol B menunjukkan aktivitas penghambatan produksi NO dan ekspresi sitokin proinflamasi (IL-1b dan IL-6), dalam makrofag yang diaktifkan LPS. Selain itu, senyawa kalkon tersebut dapat menekan ekspresi gen COX2 dengan menghambat degradasi inhibitor $\kappa B\alpha$ dan translokasi NF- κB ke dalam nukleus makrofag yang diaktivasi LPS. Dengan kedua mekanisme tersebut, maka keempat senyawa kalkon di atas dari ashitaba mungkin memiliki khasiat sebagai agen anti-inflamasi (Chang et al., 2014).

Pada penelitian lain juga telah dilakukan pengujian aktivitas anti-inflamasi dari senyawa isobavakalkon pada sel RAW 264,7 dengan hasil menunjukkan bahwa senyawa isobavakalkon dapat menekan ekspresi nitrit oksida sintase (iNOS) yang diinduksi oleh agonis *toll like receptor* (TLR). Aktivasi diregulasi jalur persinyalan TLR menginduksi aktivasi berbagai faktor transkripsi seperti NF- κB yang mengarah pada induksi pro-inflamasi. (Shin et al., 2013).

Pengujian *in vivo* lain dilakukan dengan ekstrak etanol 70% daun ashitaba yang diberikan pada tikus putih jantan galur Sprague dawley dengan metode induksi edema pada telapak kaki tikus menggunakan karagenan 1% sebanyak 0,2 mL. Dosis ekstrak diberikan 1000; 2000; dan 4000 mg/kgBB yang disuspensikan dalam Na-CMC 0,5%. Hasil penelitian menunjukkan bahwa pada rentang dosis tersebut ekstrak etanol 70%

daun ashitaba memiliki aktivitas anti-inflamasi yang tidak bergantung pada dosis. (As'ada dkk, 2018).

3. Antioksidan

Aktivitas radikal bebas yang dapat merusak sel dapat dihambat dengan kerja antioksidan. Penelitian telah dilakukan terkait dengan uji aktivitas antioksidan ekstrak ashitaba menggunakan metode DPPH. Mekanisme reaksi dari aktivitas penangkapan radikal bebas dilihat dari berkurangnya intensitas warna ungu larutan DPPH. Potensi aktivitas antioksidan ditentukan dengan nilai IC_{50} yaitu konsentrasi senyawa uji yang dapat menangkap radikal bebas DPPH sebesar 50%. Semakin kecil IC_{50} artinya semakin besar kemampuan senyawa untuk menangkap radikal bebas sebanyak 50%.

Pada penelitian ini, digunakan dua sampel ekstrak ashitaba yaitu yang dikeringkan dengan oven dan ekstrak ashitaba yang dikeringkan dengan matahari. Hasil menunjukkan bahwa aktivitas vitamin C sebagai penangkap radikal bebas lebih besar ($IC_{50} = 15,45 \mu\text{g/mL}$) dibandingkan dengan sampel ekstrak etanol ashitaba. Sedangkan aktivitas ekstrak etanol ashitaba yang dikeringkan dengan oven lebih besar ($IC_{50} = 350,24 \pm 108,59 \mu\text{g/mL}$) dibandingkan ekstrak etanol daun ashitaba yang dikeringkan dengan matahari ($IC_{50} = 3979,46 \pm 1929,93 \mu\text{g/mL}$) (Hajrin dan Juliantoni, 2019).

4. Antidiabetes

Ashitaba merupakan tanaman yang sudah banyak digunakan sebagai antidiabetes karena kandungan kalkonnya dengan berbagai mekanisme. Dalam suatu penelitian yang menguji isolat kalkon dari batang ashitaba, menunjukkan bahwa xantoangelol K, xantoangelol, xantoangelol F, 4-hidroksiderrisin, xantoangelol

D, dan xantoangelol E memiliki aktivitas penghambatan terhadap protein tirosin fosfatase 1B (PTP1B) yang merupakan enzim penting pengatur sensitivitas insulin karena berperan dalam aktivasi transduksi sinyal leptin yang berkaitan dengan patogenesis terjadinya diabetes mellitus. Efek penghambatan PTP1B dari keenam senyawa kalkon tersebut cukup kuat dengan nilai IC_{50} sebesar 0,82; 1,97; 1,67; 2,47; 3,97; dan 1,43 $\mu\text{g/mL}$ dengan karakteristik khas berupa inhibitor kompetitif. (Li et al., 2015).

Mekanisme lain dari senyawa kalkon dalam ashitaba terkait dengan antidiabetes adalah 4-hidroksiderrisin dan xantoangelol yang dapat meningkatkan penyerapan glukosa dan translokasi *glucose transporter 4* (GLUT4) di sel adiposit 3T3-L1. Kedua senyawa kalkon tersebut juga menstimulasi fosforilasi 5' *adenosine monophosphate-activated protein kinase* (AMPK) dan target *acetyl-CoA carboxylase*. Hasil ini menunjukkan bahwa 4-hidroksiderrisin dan xantoangelol dapat meningkatkan penyerapan glukosa yang bergantung pada GLUT4 melalui jalur persinyalan LKB1/AMPK di adiposit 3T3-L1. (Ohta et al., 2015; Li et al., 2015).

5. Antivirus

Salah satu virus penyebab sindrom pernapasan akut yang parah yaitu SARS-COV memiliki dua protein protease penting terdiri dari *chymotrypsin-like protease* (3CLpro) dan *papain-like protease* (PLpro) yang merupakan target menarik untuk pengembangan obat anti-SARS. Dalam sebuah penelitian yang telah dilakukan terhadap sembilan senyawa kalkon terakilasi yang diisolasi dari tanaman ashitaba diuji aktivitasnya terhadap penghambatan kerja enzim protease. Hasil penelitian tersebut menunjukkan bahwa senyawa xantoangelol E yang mengandung gugus perhidroksil memiliki aktivitas penghambatan

3CLpro dan PLpro paling kuat diantara kalkon lainnya dengan nilai IC_{50} 11,4 dan 1,2 μ M. (Park et al., 2016).

Pada penelitian lain, dilakukan uji aktivitas antivirus dari senyawa kalkon xantoangelol D, xantoangelol F dan xantoangelol J terhadap Epstein-Barr (EBV-EA) virus pada induksi antigen awal oleh *12-O-tetradecanoylphorbol 13-acetate* (TPA) dalam sel Raji. Semua senyawa yang diuji menunjukkan efek penghambatan terhadap EBV-EA dengan potensi yang lebih tinggi dari b-karoten. (Akihisa et al., 2012).

6. Antimalaria

Malaria merupakan permasalahan kesehatan yang serius dikarenakan terjadinya resistensi parasit malaria terhadap obat – obatan sintetis. Dalam suatu penelitian, dilakukan pengujian aktivitas antimalaria dari ekstrak etanol batang ashitaba terhadap parasit *Plasmodium falciparum* strain 3D7 dengan konsentrasi ekstrak 100, 10, 1, 0,1 dan 0,01 μ g/ml. Hasil yang diperoleh menunjukkan bahwa ekstrak batang ashitaba mempunyai nilai hambatan rata-rata sebesar 67,75%; 46,61%; 32,56%; 19,60%; dan 7,56%. Hasil uji aktivitas antimalaria ekstrak etanol batang ashitaba mempunyai nilai IC_{50} 11,07 μ g/mL yang termasuk dalam kategori aktivitas antimalaria yang baik dengan nilai IC_{50} berada pada rentang 10-50 μ g/mL.

Senyawa yang diprediksi memiliki mekanisme penghambatan parasit dari batang ashitaba adalah kalkon yaitu menargetkan membran yang dibentuk parasit malaria stadium intraeritrosit yaitu Jalur Permeasi Baru dengan menghambat transport nutrisi yang dibutuhkan parasit serta menargetkan vakuola makanan parasit malaria dengan menghambat proses degradasi hemoglobin dan detoksifikasi heme. (Wardani dkk, 2020).

7. Antitumor

Melanoma merupakan tumor agresif pada kulit dengan pencegahan dan pengobatan yang masih kurang efektif. Pada melanoma, baik jalur pensinyalan BRAF/MEK/ERK dan PI3-K/AKT diaktifkan melalui beberapa mekanisme, yang menyebabkan perkembangan siklus sel dan pencegahan apoptosis. Oleh karena itu, strategi terapi untuk menargetkan BRAF dan PI3-K perlu diperhatikan. Dalam penelitian yang telah dilakukan menggunakan model tikus melanoma defisiensi Pten yang diaktifkan BRAF, senyawa kalkon ashitaba yaitu 4-hidroksiderisin dan xanthoangelol, diketahui dapat menghambat perkembangan melanoma dengan secara langsung memblokir sinyal BRAFV600E dan PI3-K, menyebabkan siklus sel berhenti pada fase G1 dan menginduksi apoptosis pada sel melanoma (Zhang et al., 2018).

Selain itu, telah dilakukan penelitian 4-hidroksiderisin, xantoangelol, dan xantoangelol D terhadap lini sel kanker manusia yaitu HL60 (human leukemia) dengan hasil menunjukkan aktivitas penghambatan IC_{50} sebesar 5,5; 5,9: dan 11,9 μ M. (Akihisa et al., 2012).

Pada penelitian lain, dilakukan pengujian aktivitas xantoangelol terhadap sel karsinoma hepatoseluler manusia (HCC) secara *in vitro* dan *in vivo* yang menunjukkan sifat antineoplastik. Meskipun pengobatan dengan xantoangelol tidak signifikan mengurangi viabilitas garis sel Hep3B dan Huh7, tetapi dapat menekan migrasi dan invasi sel. Mekanisme anti-metastasis xantoangelol disebabkan oleh induksi autofagi melalui aktivasi jalur persinyalan AMPK/mTOR dengan meningkatkan ekspresi p-AMPK sambil menurunkan ekspresi p-MTOR yang menyebabkan penghambatan metastasis. (Yang et al., 2018).

Pertumbuhan tumor dan metastasis juga

sangat erat kaitannya dengan makrofag M2 yang diinduksi TAMs. *Tumor-associated macrophages* (TAMs) adalah sel kunci yang menciptakan lingkungan mikro tumor immunosupresif (TME) dengan memproduksi sitokin, kemokin, faktor pertumbuhan, dan memicu pelepasan protein pos pemeriksaan imun penghambatan dalam sel T. Studi *in vitro* dilakukan untuk menyelidiki aktivitas 4-hidroksiderisin dan xantoangelol terkait ekspresi dan fosforilasi transduser sinyal dan aktivator transkripsi 3 (Stat 3) dalam proses diferensiasi makrofag terpolarisasi M2. Studi *in vivo* dilakukan pada tikus yang mengandung osteosarcoma LM8 yang sangat metastatik. Hasil menunjukkan bahwa xantoangelol (25 atau 50 mg/kg, dua kali sehari) menghambat pertumbuhan tumor, metastasis ke paru-paru dan hati, dan ekspresi TAM pada tumor. Selain itu, xantoangelol (10, 25 atau 50 μ M) dan 4-hidroksiderisin (5, 10, 25 atau 50 μ M) menghambat produksi IL-10 dan *monosit chemoattractant protein* (MCP)-1 dalam makrofag terpolarisasi M2. Selanjutnya, xantoangelol (5-50 μ M) menghambat fosforilasi Stat 3 tanpa mempengaruhi ekspresi protein Stat 3 dalam proses diferensiasi M2. (Sumiyoshi et al., 2015).

8. Antiobesitas

Senyawa isobavakalkon yang telah diisolasi dari fraksi etil asetat ekstrak ashitaba kemudian diuji efek inhibisinya terhadap proliferasi adiposit menggunakan metode MTT *assay* pada hari ke 0, 2, dan 8. Isobavakalkon secara signifikan menghambat proliferasi sel sebesar 38,6% (hari ke-2) dan 31,0% (hari ke-8) dibandingkan dengan pengobatan media diferensiasi (MDI). Efek anti-adipogenik IBC juga ditentukan secara *in vitro* dengan pewarnaan Oil Red-O (ORO) pada hari ke-8 dengan hasil bahwa IBC tergantung dosis dapat menghambat

akumulasi lipid. Pada IBC konsentrasi 40 μ M menghasilkan efek penghambatan maksimal (75%) dibandingkan dengan pengobatan MDI. Hasil ini menunjukkan bahwa IBC bisa menjadi senyawa untuk pengembangan obat antiobesitas. (Lee et al., 2018).

9. Agen sitoprotektif

Beberapa senyawa kalkon yang telah diisolasi dari ekstrak etil asetat ashitaba diuji efek sitoprotektifnya terhadap stres oksidatif dalam sel Hep3B hepatoma manusia diinduksi glukosa oksidase (GOX) yang mengkatalisis oksidasi -D glukosa dengan adanya oksigen untuk menghasilkan asam glukonat D dengan produksi hidrogen peroksida mengakibatkan kerusakan oksidatif pada sel. Hasil menunjukkan bahwa senyawa kalkon dengan konsentrasi 100 μ M tanpa gugus substituen pada C-3' (isoliquiritigenin) dapat menurunkan sitotoksitas lebih besar hingga $126,17 \pm 1,92\%$ dibandingkan senyawa kalkon dengan gugus substituen pada C-3' (jejukalkon F) dengan aktivitas proliferasi sebesar $112,61 \pm 1,71\%$. (Kil et al., 2017).

10. Anti-infertilitas

Penurunan produksi sperma manusia telah menjadi perhatian serius di seluruh dunia karena mengarah pada peningkatan angka infertilitas yang dapat disebabkan gangguan sistem endokrin dan perubahan gaya hidup yang mengarah pada peningkatan suhu testis. Dalam suatu penelitian menggunakan serbuk ashitaba 57,5 mg/kg dan komponen fungsionalnya xantoangelol 3 mg/kg, dapat mencegah peningkatan suhu testis tikus yang diinduksi stress sehingga meningkatkan kepadatan dan kualitas sperma. Serbuk ashitaba dan xantoangelol bekerja dengan menurunkan ekspresi protein Hsp1a dan Hsp40 yang banyak diekspresikan testis dan berperan dalam kesuburan

serta menekan jumlah enzim glutathion sintase. (Kokubu et al., 2019).

11. Antimiopati

Ekstrak etanol ashitaba telah diuji terhadap tikus dengan atrofi otot yang diinduksi oleh deksametason. Pemberian ekstrak etanol ashitaba secara oral (250 atau 500 mg/kg) menunjukkan berkurangnya kerusakan atrofi otot dan menurunkan tingkat mRNA dari ubiquitin-E3-ligase yang terikat pada otot. Di antara sepuluh senyawa yang diisolasi dari ekstrak etanol ashitaba, 4-hidroksiderisin adalah senyawa yang paling efektif merangsang miogenesis mioblas C2C12 melalui aktivasi protein kinase yang diaktifkan mitogen p38 (MAPK) serta melindungi degradasi rantai berat myosin (MHC) melalui penekanan ekspresi MAFbx, MuRF-1 dan myostatin. Hasil ini menunjukkan bahwa senyawa 4-hidroksiderisin dapat mengatasi atrofi otot melalui mekanisme ganda yaitu mengurangi degradasi protein otot dan pengaktifan diferensiasi mioblas. (Kweon et al., 2019).

12. Antitrombotik

Antitrombotik adalah senyawa untuk menghambat agregasi trombosit penyebab terbentuknya trombus pada pembuluh darah. Senyawa kalkon pada ashitaba yaitu xantoangelol E secara *in vitro* diketahui dapat menghambat sintesis tromboksan B₂ (TXB₂) yang berperan dalam agregasi platelet. Senyawa kalkon lainnya yaitu xantoangelol A, B, dan D berdasarkan penelitian pada tikus dengan kadar lipopolisakarida yang rendah dan kecenderungan trombotik kemudian diberikan asupan oral eksudat ashitaba ternyata menunjukkan hasil penekanan peningkatan PAI-1 dalam plasma tikus. *Plasminogen activator inhibitor-1* (PAI-1) berfungsi menghambat *plasminogen activator*

(tPA) pada reaksi fibrinolisis darah. Oleh karena itu, trombus menjadi sulit larut apabila konsentrasi PAI-1 dalam plasma meningkat, sehingga dapat terjadi pembekuan darah yang menetap menyebabkan trombosis. (Ohkura et al., 2018).

Dalam penelitian lain juga dilakukan pengujian aktivitas antiplatelet dari isolat kalkon fraksi etil asetat batang ashitaba yaitu 4-hidroksiderisin dan xantoangelol dengan hasil penghambatan agregasi platelet yang diinduksi kolagen (IC₅₀ 41,9 dan 35,9 μ M), faktor aktivasi platelet (IC₅₀ 46,1 dan 42,3 μ M) tetapi tidak menghambat agregasi yang diinduksi oleh trombin (IC₅₀ > 80 μ M) (Son et al., 2014).

SIMPULAN

Kalkon merupakan senyawa utama dalam tanaman ashitaba (*Angelica keiskei* Koidzumi) memiliki berbagai macam aktivitas farmakologi. Dalam review ini, telah dibahas 12 jenis kalkon yang terdiri dari 4-hidroksiderisin, isobavakalkon, isoliquiritigenin, jejukalkon-F, xantoangelol, xantoangelol B, xantoangelol D, xantoangelol E, xantoangelol F, xantoangelol J, xantoangelol K dan xantokeismin A. Aktivitas farmakologi dari senyawa – senyawa kalkon tersebut antara lain sebagai antibakteri, anti-inflamasi, antioksidan, antidiabetes, antivirus, antimalaria, antitumor, anti-obesitas, agen sitoprotektif, anti-infertilitas, anti-miopati, dan antitrombotik.

DAFTAR PUSTAKA

Akihisa, T., Motoi, T., Seki, A., Kikuchi, T., Fukatsu, M., Tokuda, H., Suzuki, N., dan Kimura, Y. 2012. Cytotoxic Activities and Anti-Tumor-Promoting Effects of Prenylated Chalcones from *Angelica keiskei*. Chemistry and Biodiversity. Vol.

- 9: 318 – 330.
- As'ada, H., Saibi, Y., dan Aldrat, H. 2018. Aktivitas Antiinflamasi Ekstrak Etanol 70% Daun Ashitaba (*Angelica keiskei*) secara In Vivo dengan Penginduksi Karagenan. *Jurnal Farmasi Lampung*. Vol. 7 (2): 75 – 80.
- Battenberg, O. A., Yang, Y., Verhelst, S. H. L., dan Sieber, S. A. 2012. Target profiling of 4-hydroxyderricin in *S. aureus* reveals seryl-tRNA synthetase binding and inhibition by covalent modification. *Molecular BioSystems*. Vol. 9 (3): 321 – 532.
- Caesar, L. K., dan Cech, N. B. 2016. A Review of the Medicinal Uses and Pharmacology of Ashitaba. *Planta Medica*. Vol. 82 (14).
- Caesar, L., Kellogg, J. J., Kvalheim, O. M., Cech, R. A., dan Cech, N. B. 2018. Integration of Biochemometrics and Molecular Networking to Identify Bioactive Constituents of Ashitaba (*Angelica keiskei* Koidzumi). *Planta Med.* Vol. 84 (9-10): 721 – 728.
- Chang, H. R., Lee, H. J., dan Ryu, J. 2014. Chalcones from *Angelica keiskei* Attenuate the Inflammatory Responses by Suppressing Nuclear Translocation of NF- κ B. *Journal of Medicinal Food*. Vol. 17 (12): 1 – 8.
- Hajrin, W., dan Julianтони, Y. 2019. Formulasi Lotion Ekstrak Etanolik Herba Ashitaba (*Angelica keiskei*) sebagai Penangkal Radikal Bebas. *Jurnal Kedokteran Unram*. Vol. 8 (2): 5 – 8.
- Jayapal, M.R., Prasad, K.S., Prasad, P.R., dan Sreedhar, N.Y. 2010. Synthesis and Characterization of 4-Hydroxy Chalcones Using PEG-400 as a Recyclable Solvent. *Research Journal of Pharmaceutical, Biological and Chemical Sciences*. Vol.1 (4): 480-485.
- Kokubu, D., Ooba, R., Abe, Y., Ishizaki, H., Yoshida, S., Asano, A., Kashiwabara, S., dan Miyazaki, H. 2019. *Angelica keiskei* (Ashitaba) powder and its functional compound xanthoangelol prevent heat stress-induced impairment in sperm density and quality in mouse testes. *Journal of Reproduction and Development*. Vol. 65 (2): 139 – 146.
- Kusumawardhany, P. A., Dewi, A. D. R., Iswadi, H., dan Widjaja, L. K. 2021. Tanaman Malaikat dari Trawas, Indonesia Ashitaba (Seledri Jepang). Surabaya: Direktorat Penerbitan dan Publikasi Ilmiah Universitas Surabaya.
- Kil, Y. S., Park, J., Jafari, M., Woo, H. A., dan Seo, E. K. 2017. Minor phenolics from *Angelica keiskei* and their proliferative effects on Hep3B cells. *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*. Vol. 27 (14): 3065-3070.
- Kweon, M., Lee, H., Park, C., Choi, Y. H., dan Ryu J.H. 2019. A Chalcone from Ashitaba (*Angelica keiskei*) Stimulates Myoblast Differentiation and Inhibits Dexamethasone-Induced Muscle Atrophy. *Nutrients*. Vol. 11 (2419).
- Li, Y., Goto, Y., Yamakuni, K., Takahashi, H., Takahashi, N., Jheng, H., Nomura, W., Taniguchi, M., Baba, K., Murakami, S., dan Kawada, T. 2015. 4-Hydroxyderricin, as a PPAR γ Agonist, Promotes Adipogenesis, Adiponectin Secretion, and Glucose Uptake in 3T3-L1 Cells. *Lipids*. Vol. 51 (7): 787 – 795.
- Li, J., Gao, L., Meng, F., Tang, C., Zhang, R., Li, J., Luo, C., Li, J., dan Zhao, W. 2015. PTP1B inhibitors from stems of *Angelica keiskei* (Ashitaba). *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*. Vol. 25: 2028 – 2032.
- Lee, H., Li, H., Kweon, M., Choi, Y., Kim, M.

- J., dan Ryu, J. 2018. Isobavachalcone from *Angelica keiskei* Inhibits Adipogenesis and Prevents Lipid Accumulation. *International Journal of Molecular Sciences*. Vol. 19 (1693).
- Ohkura, N., Atsumi, G., Ohnishi, K., Baba, K., dan Taniguchi, M. 2018. Possible antithrombotic effects of *Angelica keiskei* (Ashitaba). *Pharmazie*. 73: 315 – 317.
- Ohta, M., Fujinami, A., Oishi, K., Kobayashi, N., Amano, A., et al. 2015. Two chalcones, 4-hydroxyderricin and xanthoangelol, stimulate GLUT4-dependent glucose uptake through the LKB1/AMP-activated protein kinase signaling pathway in 3T3-L1 adipocytes. *Nutrition Research*. Vol. 35 (7): 618 – 625.
- Ohta, M., Fujinami, A., Oishi, K., Kobayashi, N., Ohnishi, K., dan Ohkura, N. 2018. Ashitaba (*Angelica Keiskei*) Exudate Prevents Increases in Plasminogen Activator Inhibitor-1 Induced by Obesity in Tsumura Suzuki Obese Diabetic Mice. *Journal of Dietary Supplements*. Vol. 16 (3): 331 – 344.
- Park, J. Y., Ko, J. A., Kim, D. W., Kim, Y. M., Kwon, H. J., Jeong, H. J., Kim, C. Y., Park, K. H., Lee, W. S., Ryu, Y. B. 2016. Chalcones isolated from *Angelica keiskei* inhibit cysteine proteases of SARS-CoV. *Journal of Enzyme Inhibition and Medicinal Chemistry*. Vol. 31 (1): 23 – 30.
- Shin, H. J., Shon, D. H., dan Youn, H. S. 2013. Isobavachalcone suppresses expression of inducible nitric oxide synthase induced by Toll-like receptor agonists. *International Immunopharmacology*. Vol. 15 (1): 38 – 41.
- Siregar, R. S., Tanjung, A. F., Siregar, A. F., Salsabila, Bangun, I. H., dan Mulya, M. O. 2020. Studi Literatur tentang Pemanfaatan Tanaman Obat Tradisional. *Scenario* 2020. Hal. 385 – 391.
- Sumiyoshi, M., Taniguchi, M., Baba, K., dan Kimura, Y. 2015. Antitumor and antimetastatic actions of xanthoangelol and 4-hydroxyderricin isolated from *Angelica keiskei* roots through the inhibited activation and differentiation of M2 macrophages. *Phytomedicine*. Vol. 22 (7-8): 759 – 767.
- Son, D. J., Park, Y. O., Yu, C., Lee, S. E., dan Park, Y. H. 2014. Bioassay-guided isolation and identification of anti-platelet-active compounds from the root of Ashitaba (*Angelica keiskei* Koidz.). *Natural Product Research*. Vol. 28 (24): 2312 – 2316.
- Wardani, A. K., Fitriana, Y., dan Malfadinata, S. 2019. Uji Aktivitas Antibakteri Penyebab Jerawat *Staphylococcus epidermidis* Menggunakan Ekstrak Daun Ashitaba (*Angelica keiskei*). *Jurnal Ilmu Kefarmasian*. Vol. 1 (1): 14 – 19.
- Wardani, A. K., Wahid, A. R., dan Astuti, Y. 2020. Uji Aktivitas Antimalaria in vitro dari Ekstrak Etanol Batang Tanaman Ashitaba (*Angelica keiskei* [Miq.] Koidz.). *Jurnal Ilmu Kefarmasian Indonesia*. Vol. 18 (2): 202 – 206.
- Yang, X., Xie, J., Liu, X., Li, Z., Fang, K., Zhang, L., Han, M., Zhang, Z., Gong, Z., Lin, X., Shi, X., Gao, H., dan Lu, K. 2018. Autophagy induction by xanthoangelol exhibits anti-metastatic activities in hepatocellular carcinoma. *Cell Biochemistry and Function*. 1 – 11.
- Zhang, T., Wang, Q., Fredimoses, M., Gao, G., et al. 2018. The Ashitaba (*Angelica keiskei*) chalcones 4-hydroxyderricin and xanthoangelol suppress melanomagenesis by targeting BRAF and PI3-K. *Cancer Prev Res*. Vol. 11 (10): 607–620.