



INTISARI SAINS MEDIS

Published by Intisari Sains Medis

Efek ekstrak sambiloto (*Andrographis paniculata*) terhadap ekspresi matrix metalloproteinase-1 dan hipertrofi jantung pada mencit yang terpapar asap rokok



I Made Agus Endra Permana^{1*}, I Nyoman Wiryawan², Wayan Aryadana², I Gde Raka Widiana³,
I Gusti Kamasan Nyoman Arijana⁴, I Made Satria Yudha Dewangga²

ABSTRACT

Introduction: Sambiloto (*Andrographis paniculata*) is a plant that is often used in traditional medicine and is known to have antioxidant, anti-inflammatory and cardiovascular effects. There are many studies of sambiloto on inflammatory markers, but there is no study on the effect of sambiloto on MMP-1 expression. The purpose of this study was to determine the effect of sambiloto on MMP-1 expression and cardiac hypertrophy in mice exposed to cigarette smoke.

Methods: This research is an experimental analytic study with a randomized post test only control group design. Thirty-two healthy male Swiss Webster mice aged 8-10 weeks weighing 20-30 grams were divided into 4 groups, namely: control group (standard feed + exposure to cigarette smoke), P1 (standard feed + exposure to cigarette smoke + sambiloto extract 18 mg/kg BW), P2 (standard feed + exposure to cigarette smoke + sambiloto extract 29 mg/kg BW), P3 (standard

feed + exposure to cigarette smoke + sambiloto extract 40 mg/kg BW). All groups were followed for 60 days.

Results: There was a significant difference in MMP-1 expression between the control group and all treatment groups. There were significant differences in MMP-1 expression between groups P1 and P2, and between P1 and P3 groups. There was a significant difference in heart weight/weight ratio between the control group and all treatment groups. There was a significant difference in the heart weight/body weight ratio between the P1 and P3 groups.

Conclusion: The administration of sambiloto extract decreased the expression of MMP-1 with a tendency for its effect to increase with increasing dose and the optimal dose was found in the sambiloto extract 29 mg/kg BW. The difference in the effect of sambiloto extract on cardiac hypertrophy only appeared after the dose was increased to 40 mg/kg BW.

Keywords: *Andrographis paniculata*, cigarettes, MMP-1, cardiac hypertrophy.

Cite This Article: Permana, I.M.A.E., Wiryawan, I.N., Aryadana, W., Widiana, I.G.R., Arijana, I.G.K.N., Dewangga, I.M.S.Y. 2021. Efek ekstrak sambiloto (*Andrographis paniculata*) terhadap ekspresi matrix metalloproteinase-1 dan hipertrofi jantung pada mencit yang terpapar asap rokok. *Intisari Sains Medis* 12(2): 591-596. DOI: 10.15562/ism.v12i2.1090

ABSTRAK

Latar Belakang: Sambiloto (*Andrographis paniculata*) merupakan tanaman yang sering dipakai dalam pengobatan tradisional dan diketahui mempunyai efek antioksidan, anti inflamasi dan efek pada sistem kardiovaskular. Terdapat banyak penelitian sambiloto terhadap marker inflamasi, tetapi belum ada penelitian tentang efek ekstrak sambiloto terhadap ekspresi MMP-1. Tujuan dari penelitian ini untuk mengetahui efek ekstrak sambiloto terhadap ekspresi MMP-1 dan hipertrofi jantung pada mencit yang terpapar asap rokok.

Metode: Penelitian ini adalah penelitian analitik eksperimental dengan rancangan *randomized post*

test only control group design. Tiga puluh dua mencit Swiss Webster jantan sehat berumur 8-10 minggu dengan berat 20-30 gram dibagi menjadi 4 kelompok yaitu: kelompok kontrol (pakan standar + paparan asap rokok), P1 (pakan standar + paparan asap rokok + ekstrak sambiloto 18 mg/kg BB), P2 (pakan standar + paparan asap rokok + ekstrak sambiloto 29 mg/kg BB), P3 (pakan standar + paparan asap rokok + ekstrak sambiloto 40 mg/kg BB). Semua kelompok diikuti selama 60 hari.

Hasil: Terdapat perbedaan signifikan ekspresi MMP-1 antara kelompok kontrol dengan semua kelompok perlakuan. Terdapat perbedaan signifikan ekspresi

¹PPDS-1 Ilmu Penyakit Jantung dan Pembuluh Darah, Fakultas Kedokteran, Universitas Udayana-RSUP Sanglah Denpasar, Bali, Indonesia;

²Departemen/KSM Ilmu Penyakit Jantung dan Pembuluh Darah, Fakultas Kedokteran, Universitas Udayana-RSUP Sanglah Denpasar, Bali, Indonesia;

³Departemen/KSM Ilmu Penyakit Dalam, Fakultas Kedokteran, Universitas Udayana-RSUP Sanglah Denpasar, Bali, Indonesia;

⁴Departemen/KSM Histologi Fakultas Kedokteran, Universitas Udayana, Denpasar, Bali, Indonesia;

*Korespondensi:

I Made Agus Endra Permana;
PPDS-1 Ilmu Penyakit Jantung dan Pembuluh Darah,
Fakultas Kedokteran, Universitas Udayana-RSUP
Sanglah Denpasar, Bali, Indonesia;
aguscrash23@gmail.com

Diterima: 17-06-2021
Disetujui: 03-08-2021
Diterbitkan: 24-08-2021

MMP-1 antara kelompok P1 dengan P2, dan antara P1 dengan P3. Terdapat perbedaan signifikan rasio berat jantung/berat badan antara kelompok kontrol dengan semua kelompok perlakuan. Terdapat perbedaan signifikan rasio berat jantung/berat badan antara kelompok P1 dengan P3.

Simpulan: Pemberian ekstrak sambiloto menurunkan ekspresi MMP-1 dengan kecenderungan efeknya meningkat dengan peningkatan dosis dan dosis optimal terdapat pada ekstrak sambiloto 29 mg/kg BB. Perbedaan efek ekstrak sambiloto terhadap hipertrofi jantung baru muncul setelah dosis ditingkatkan menjadi 40 mg/kg BB.

Kata kunci: sambiloto, rokok, MMP-1, hipertrofi jantung.

Sitasi Artikel ini: Permana, I.M.A.E., Wiryawan, I.N., Aryadana, W., Widiana, I.G.R., Arijana, I.G.K.N., Dewangga, I.M.S.Y. 2021. Efek ekstrak sambiloto (*Andrographis paniculata*) terhadap ekspresi matrix metalloproteinase-1 dan hipertrofi jantung pada mencit yang terpapar asap rokok. *Intisari Sains Medis* 12(2): 591-596. DOI: [10.15562/ism.v12i2.1090](https://doi.org/10.15562/ism.v12i2.1090)

LATAR BELAKANG

Penyakit kardiovaskular (CVD) merupakan penyebab tersering morbiditas dan mortalitas di seluruh dunia. Organisasi kesehatan dunia (WHO) memperkirakan total 17.5 juta kematian kardiovaskular per tahun (31% dari seluruh kematian) disebabkan karena infark miokard dan stroke.¹ Faktor resiko terjadinya penyakit kardiovaskular dibagi dua yaitu faktor resiko yang tidak dapat dimodifikasi dan faktor resiko yang dapat dimodifikasi. Merokok, diabetes melitus, dislipidemia, hipertensi, obesitas, dan pola hidup kurang aktifitas merupakan faktor resiko yang dapat dimodifikasi. Sedangkan faktor resiko yang tidak dapat dimodifikasi seperti usia, jenis kelamin dan faktor genetik.²

Merokok merupakan faktor resiko mayor terjadinya CVD, dimana perokok kronik meningkatkan resiko penyakit jantung koroner (PJK) sebesar dua sampai empat kali dibandingkan bukan perokok. WHO memperkirakan sebanyak 5 juta kematian setiap tahun karena merokok aktif dan lebih dari 600 ribu kematian per tahun pada perokok pasif. Perokok pasif meningkatkan resiko penyakit jantung sebesar 25-30% dan resiko stroke sebesar 20-30%.¹ Rokok mengandung lebih dari 4720 kandungan termasuk kimiawi berbahaya seperti *polycyclic aromatic hydrocarbons*, radikal bebas dan gas oksidatif. Efek samping rokok terhadap kardiovaskular antara lain disfungsi vaskular, merusak fungsi endotel dan platelet, dan mempengaruhi profil lipid. Inflamasi merupakan mekanisme penting dalam pembentukan dan perkembangan

aterosklerosis.³ *Matrix metalloproteinase-1* (MMP-1) merupakan salah satu dari sedikit protease yang mampu mengurai kolagen fibrillar pada dinding pembuluh darah (tipe I dan III) dan juga berperan terhadap inflamasi melalui proses sitokin dan reseptor.⁴ Komponen rokok yaitu *acrolein* berperan terhadap penyakit kardiovaskular melalui peningkatan MMP-1 dan menurunkan sekresi Biology of Tissue Inhibitor of Metalloproteinase 3 (TIMP-3) pada endotel, sehingga menghambat angiogenesis, disrupti matriks, dan injuri pembuluh darah.⁵

Paparan asap rokok menyebabkan perubahan pada fungsi dan struktur kardiovaskular. Salah satunya dapat terjadi remodeling jantung atau ventrikel yang dikarakteristikan dengan kelainan molekuler, seluler, dan interstitial sehingga terjadi perubahan ukuran, berat, geometri dan fungsi jantung. Paparan rokok menyebabkan pembesaran jantung kiri, hipertrofi miokardium, dan disfungsi ventrikel. Mekanisme yang berperan antara lain perubahan hemodinamik dan neurohormonal, stres oksidatif, inflamasi, bioavailabilitas *nitric oxide* (NO), matrix metalloproteinase dan aktivasi *mitogen-activated protein kinase*.⁶ Paparan asap rokok pada tikus selama 1 bulan dapat menyebabkan hipertrofi jantung, inflamasi, pro fibrotik dan peningkatan marker aterosklerosis dan kalsifikasi aorta. Pemberian antioksidan dapat mencegah hipertrofi jantung dan menurunkan kadar marker aterosklerosis yang disebabkan paparan rokok.⁷

Sambiloto (*Andrographis paniculata*) merupakan tanaman yang telah lama

digunakan pada pengobatan tradisional di Asia. Kandungan sambiloto (*andrographolide*) mempunyai efek antioksidan, antiinflamasi dan efek pada sistem kardiovaskular. Beberapa studi menunjukkan efek anti-aterosklerosis sambiloto dimana dapat memperbaiki inflamasi dan efek hipolipidemik potent dengan menurunkan kadar kolesterol total, trigliserida, *high density lipoprotein cholesterol* (HDL), dan *low density lipoprotein cholesterol* (LDL).⁸ Walaupun demikian belum terdapat penelitian tentang efek ekstrak sambiloto terhadap ekspresi *matrix metalloproteinase-1* (MMP-1) dan hipertrofi jantung. Berdasarkan uraian di atas maka akan dilakukan penelitian mengenai efek pemberian ekstrak sambiloto (*Andrographis paniculata*) terhadap ekspresi *matrix metalloproteinase-1* dan hipertrofi jantung pada mencit yang terpapar asap rokok

METODE

Penelitian analitik eksperimental ini mengadopsi rancangan *randomized post test only control group design*. Penelitian dilaksanakan pada bulan Oktober 2020 sampai dengan Januari 2021. Pembuatan ekstrak sambiloto dilaksanakan di Laboratorium Biologi, Fakultas Farmasi, Universitas Udayana. Pemeliharaan mencit dan pemeriksaan ekspresi MMP-1 dilakukan di Lab Biomedik Terpadu bagian histologi Fakultas Kedokteran Universitas Udayana.

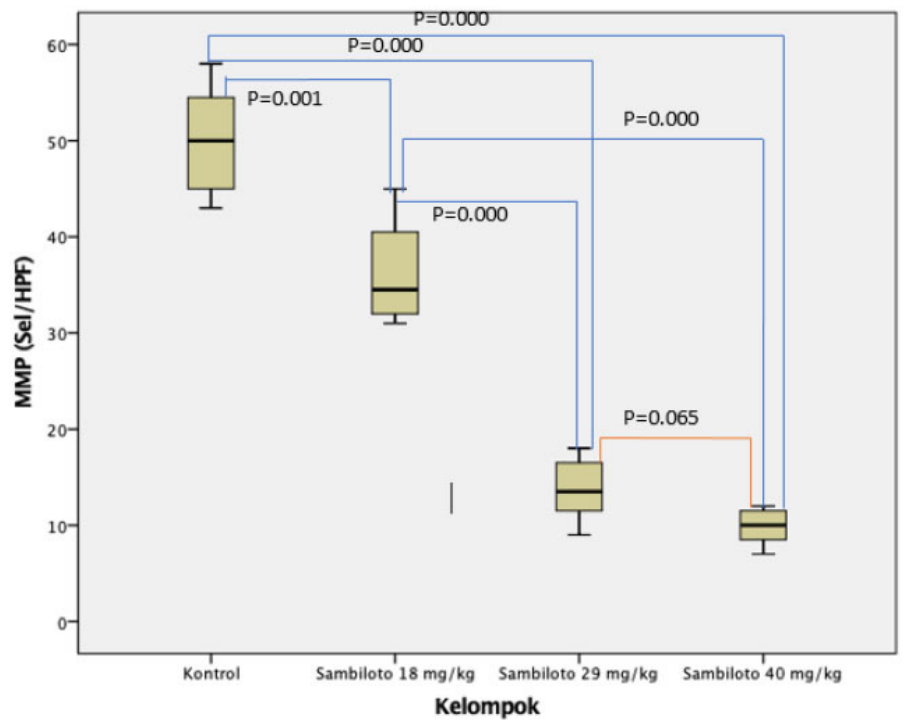
Total sampel penelitian adalah 32 ekor mencit Swiss Webster jantan sehat berumur 8-10 minggu dengan berat 20-

30 gram yang diambil secara acak dari populasi mencit Swiss Webster yang terpapar asap rokok di Lab Biomedik Terpadu, Universitas Udayana. Semua sampel mencit terlebih dahulu diadaptasi selama tujuh hari. Sampel dibagi menjadi 4 kelompok diantaranya satu kelompok kontrol dan tiga kelompok perlakuan. Kelompok kontrol mendapatkan pakan standar dan paparan asap rokok. Kelompok perlakuan 1 diberikan pakan standar, paparan asap rokok dan ekstrak sambiloto dosis 18 mg/kg BB. Kelompok perlakuan 2 diberikan pakan standar, paparan asap rokok dan ekstrak sambiloto dosis 29 mg/kg BB. Kelompok perlakuan 3 diberikan pakan standar, paparan asap rokok dan ekstrak sambiloto dosis 40 mg/kg BB.

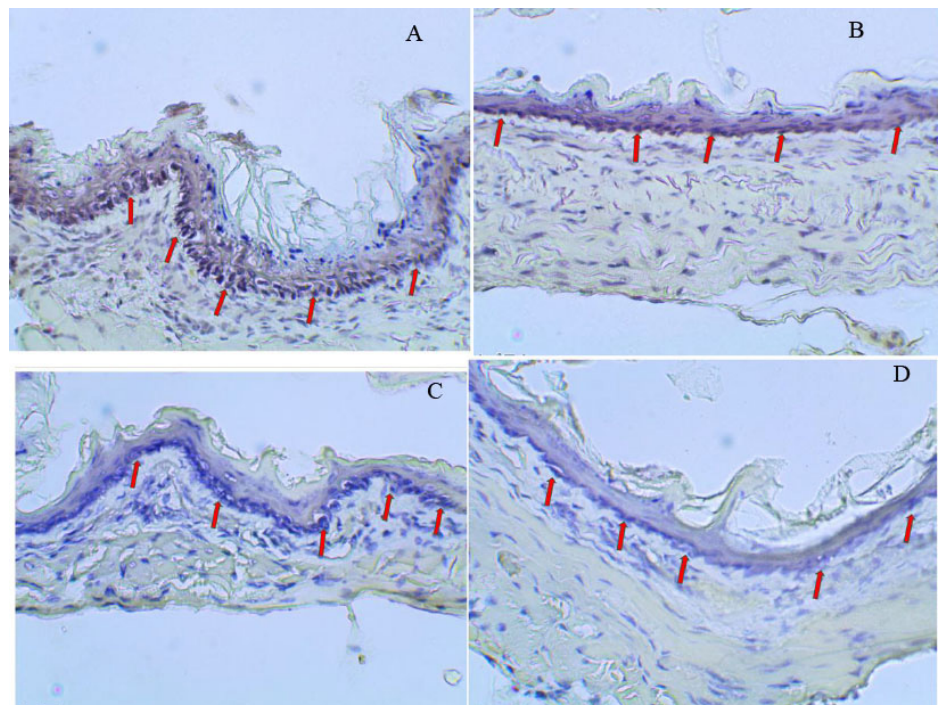
Mencit dipelihara dalam kandang secara berkelompok, sebanyak 8 ekor mencit per kandang. Kandang terbuat dari bak plastik berukuran 30 x 20 x 20 cm dengan alas sekam untuk menyerap kotoran mencit dan pada bagian atas diberi tutup dari anyaman kawat. Kandang ditempatkan dalam ruangan berventilasi dan udara alami. Pada hari ke 61 mencit dikorbankan untuk diperiksa ekspresi MMP-1 pada aorta ascenden dan mengukur rasio berat jantung/berat badan mencit.

Pemaparan asap rokok dilakukan dengan memasukkan 8 ekor mencit ke dalam *smoking chamber* kemudian rokok dipasang pada pipa yang dihubungkan dengan pompa udara. Rokok yang digunakan adalah rokok kretek dengan kandungan nikotin 2,2 mg dan tar 31 mg. Rokok yang telah dipasang kemudian dibakar, selanjutnya pompa udara dinyalakan, bersamaan dengan itu oksigen juga dialirkan kedalam *smoking chamber* dengan kecepatan 0,5 ppm. Perlakuan pemaparan dilakukan dengan menggunakan 2 batang rokok selama 30-40 menit dan dilakukan dua kali setiap hari (pukul 09.00 dan 14.00 wita), selama 60 hari. Pemaparan ini dilakukan kepada semua kelompok.

Prosedur pemeriksaan MMP-1 dimulai dari pembuatan sediaan histopatologis yang terdiri dari beberapa tahap yaitu fiksasi, dehidrasi, clearing, embedding, dan pemotongan. Pengecatan enzim MMP-1 mempergunakan *Kit MMP-1*

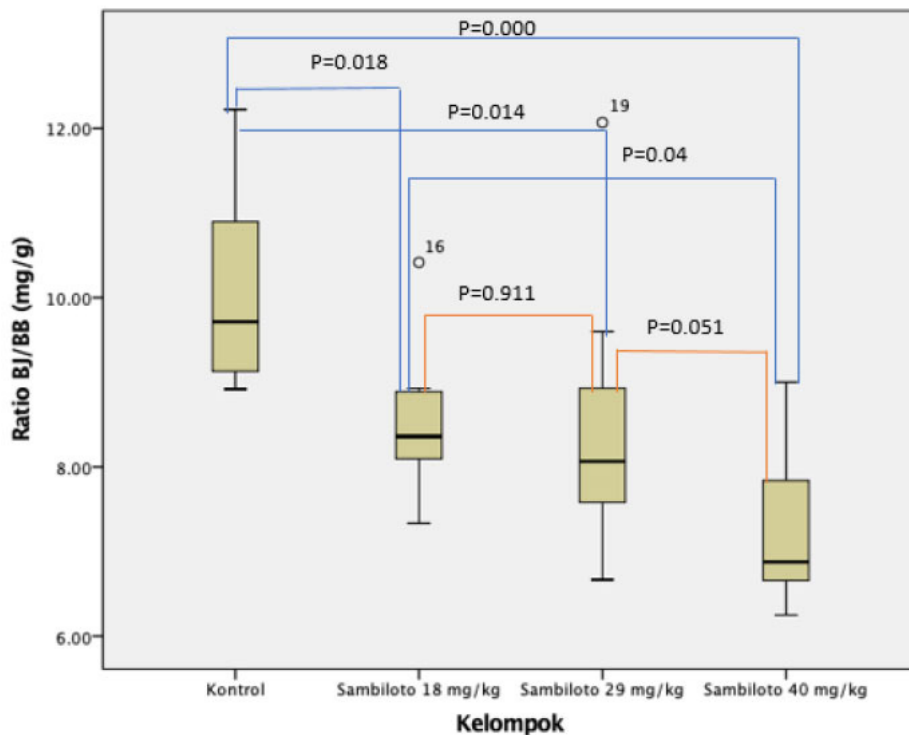


Grafik 1. Grafik Box Plot Perbandingan Rerata Ekspresi MMP-1 Pada Masing-Masing Kelompok.



Gambar 1. Gambaran histologi yang menunjukkan ekspresi MMP-1 pada tunika intima aorta ascenden. A. Ekspresi MMP-1 pada kelompok kontrol, B. Ekspresi MMP-1 pada kelompok perlakuan 1, C. Ekspresi MMP-1 pada kelompok perlakuan 2, D. Ekspresi MMP-1 pada kelompok perlakuan 3.

(Dako EnVision®+ Dual Link System-HRP MMP-1 sediaan dilakukan dengan metode analisis digital dengan pembesaran lensa (DAB+)). Perhitungan jumlah ekspresi



Grafik 2. Grafik Box Plot Rasio Berat Jantung/Berat Badan Mencit Pada Masing-Masing Kelompok.

okuler 10 kali dan lensa objektif 40 kali, menggunakan mikroskop Olympus CX41 (Japan), difoto dengan kamera *OptilabPro* (Miconos, Indonesia). HRP akan berwarna coklat pada sitoplasma sel endotel yang menunjukkan ekspresi MMP-1 dan dihitung berdasarkan sel tunika intima yang mengekspresikan MMP-1. Kuantifikasi MMP-1 adalah jumlah sel di tunika intima aorta ascenden yang mengekspresikan MMP-1 dalam lapangan pandang dengan pembesaran total 400x, dihitung masing-masing untuk satu lingkaran aorta. Hipertrofi jantung ditentukan dengan penghitungan rasio berat jantung (mg) dibagi berat badan mencit (gram).

HASIL PENELITIAN

Berdasarkan *Post hoc* analisis menggunakan *Tamhane* didapatkan perbedaan signifikan ekspresi MMP-1 antara kelompok kontrol dengan kelompok sambiloto 18 mg/kg (beda rerata 13,75 sel/HPF {95% CI 5,56 – 21,94; P = 0.001}), sambiloto 29 mg/kg (beda rerata 36,25 sel/HPF {95% CI 29,21 – 43,29; P = 0.000}), dan sambiloto 40 mg/kg (beda rerata

40,12 sel/HPF {95% CI 33,25 – 47,00; P = 0.000}). Bila ditelaah antara kelompok perlakuan terdapat perbedaan signifikan antara kelompok sambiloto 18 mg/kg dengan sambiloto 29 mg/kg (beda rerata 22,50 sel/HPF {95% CI 15,61 – 29,39; P = 0.000}) dan antara kelompok sambiloto 18 mg/kg dengan sambiloto 40 mg/kg (beda rerata 26,37 sel/HPF {95% CI 19,68 – 33,07; P = 0.000}). Dapat disimpulkan bahwa pemberian ekstrak sambiloto menurunkan ekspresi MMP-1 dengan kecenderungan efeknya meningkat dengan peningkatan dosis, dimana dosis optimal terdapat pada kelompok 2 yang diberikan ekstrak sambiloto dosis 29 mg/kg BB (**Grafik 1**). Gambara ekspresi MMP-1 secara imunohistokimia pada masing-masing kelompok dapat dilihat pada **Gambar 1**.

Berdasarkan *Post hoc* analisis menggunakan *LSD* didapatkan perbedaan signifikan hipertrofi jantung berdasarkan rasio berat jantung/berat badan antara kelompok kontrol dengan kelompok sambiloto 18 mg/kg (beda rerata 1,52 mg/g {95% CI 0,28 – 2,76; P = 0.018}), sambiloto 29 mg/kg (beda rerata 1,59 mg/g {95% CI 0,35 – 2,83; P = 0.014}), dan sambiloto

40 mg/kg (beda rerata 2,82 mg/g {95% CI 1,58 – 4,06; P = 0.000}). Bila ditelaah antara kelompok perlakuan terdapat perbedaan signifikan antara kelompok sambiloto 18 mg/kg dengan sambiloto 40 mg/kg (beda rerata 1,30 mg/g {95% CI 0,06 – 2,54; P = 0.04}). Dapat disimpulkan bahwa perbedaan efek ekstrak sambiloto terhadap hipertrofi jantung baru muncul setelah dosis ditingkatkan menjadi 40 mg/kg BB (**Grafik 2**).

PEMBAHASAN

Perkembangan plak aterosklerotik terjadi karena perubahan struktur yang menyebabkan akumulasi sel, matriks ekstraseluler, dan lipid dalam lapisan intima arteri. Peningkatan ekspresi dan aktivasi MMP berhubungan dengan perkembangan lesi arteri neointimal dan migrasi sel otot polos setelah terjadi cedera arteri, sedangkan inhibisi MMP menurunkan migrasi sel otot polos. Pada penelitian ini paparan asap rokok meningkatkan ekspresi MMP-1. Penelitian lain menunjukkan komponen rokok yaitu *acrolein* berkontribusi terhadap penyakit vaskular melalui peningkatan MMP-1 dan penurunan sekresi TIMP-3 pada endotel, sehingga menyebabkan angiogenesis, disrupsi matriks, dan cedera vaskular.⁵ Selain itu rokok juga dapat menginduksi ekspresi MMP-1 mRNA dan protein, dan meningkatkan aktivitas kolagenolitik sel saluran nafas manusia.⁹

Pada penelitian ini pemberian ekstrak sambiloto terbukti menurunkan ekspresi MMP-1 dengan kecenderungan efeknya meningkat dengan peningkatan dosis, dimana dosis optimal terdapat pada kelompok 2 yang diberikan ekstrak sambiloto dosis 29 mg/kg BB. Penelitian tentang efek ekstrak sambiloto terhadap ekspresi MMP mendapatkan hasil bahwa *Andrographolide* menurunkan ekspresi MMP-9 pada *human monocytic THP-1 cells* melalui mekanisme inhibisi NF- κ B.¹⁰

Mekanisme ekstrak sambiloto dalam menurunkan ekspresi MMP-1 belum diketahui secara pasti. Walaupun demikian terdapat beberapa studi yang menunjukkan aktivitas antioksidan *A. paniculata* dan kandungannya yang berperan terhadap pencegahan aterosklerosis. Hal ini sesuai dengan penelitian *Andrographolide* yang

dapat menurunkan ekspresi *Monocyte Chemoattractant Protein-1* (MCP-1) pada stadium awal aterosklerosis.¹¹ Studi *in vitro* juga mendapatkan hasil *Andrographolide* menurunkan proses aterosklerosis dengan menekan proinflamasi dan pembentukan *foam cell* yang dimediasi *reactive oxygen species*.¹² Selain itu *Andrographolide* diketahui dapat menurunkan cedera stress oksidatif pada sel kultur RAW 264.7 yang diberikan ekstrak rokok melalui mekanisme inhibisi sinyal *SIRT1/ERK*.¹³ Penelitian lain juga membuktikan bahwa pemberian ekstrak sambiloto dapat menurunkan hipertrofi jantung dan apoptosis pada mencit yang diberikan makanan tinggi lemak.¹⁴

Pada penelitian ini pemberian paparan asap rokok selama 60 hari menyebabkan hipertrofi jantung pada semua kelompok. Hasil ini sesuai dengan penelitian lainnya yaitu pemberian asap rokok pada tikus dapat menginduksi terjadinya hipertrofi jantung, inflamasi dan cedera pembuluh darah.⁷ Nikotin juga terbukti menginduksi hipertrofi kardiomyosit pada kardiomyosit tikus Wistar melalui mekanisme *TRPC3-mediated Ca²⁺/NFAT signaling pathway*.¹⁵

Pada penelitian ini pemberian ekstrak sambiloto dapat mengurangi hipertrofi jantung, dimana perbedaan efek baru muncul setelah dosis ditingkatkan menjadi 40 mg/kg BB. Pemberian ekstrak sambiloto belum mampu mencegah terjadinya hipertrofi jantung pada mencit yang diberikan paparan asap rokok, kemungkinan karena dosis dan durasi pemberian ekstrak sambiloto masih rendah.

Mekanisme ekstrak sambiloto terhadap pencegahan hipertrofi jantung belum diketahui secara pasti. Walaupun demikian terdapat penelitian tentang efek antioksidan terhadap pencegahan hipertrofi jantung yang dilakukan oleh Al Hariri dkk. dimana paparan asap rokok pada tikus menyebabkan hipertrofi jantung dan pemberian antioksidan *pomegranate* (buah delima) 1 minggu sebelum paparan asap rokok sampai 4 minggu paparan rokok, dapat mencegah hipertrofi jantung pada kelompok perlakuan. Mekanisme yang berperan dalam pencegahan hipertrofi adalah efek antioksidan *pomegranate* yang dapat mengurangi proses inflamasi dan mencegah perubahan

selular dan molekuler miokardium.⁷ Mekanisme yang sama mungkin juga berperan pada pemberian ekstrak sambiloto. Selain itu ekstrak sambiloto juga berperan menghambat pertumbuhan sel dan sintesis DNA.¹⁶

SIMPULAN

Terdapat perbedaan ekspresi MMP-1 antara kelompok kontrol dengan kelompok sambiloto 18 mg/kg, kelompok sambiloto 29 mg/kg dan kelompok sambiloto 40 mg/kg. Pemberian ekstrak sambiloto menurunkan ekspresi MMP-1 dengan kecenderungan efeknya meningkat dengan peningkatan dosis, dimana dosis optimal terdapat pada kelompok 2 yang diberikan ekstrak sambiloto dosis 29 mg/kg BB. Terdapat perbedaan hipertrofi jantung (rasio berat jantung/berat badan) antara kelompok kontrol dengan sambiloto 18 mg/kg, kelompok sambiloto 29 mg/kg dan kelompok sambiloto 40 mg/kg. Perbedaan efek ekstrak sambiloto terhadap hipertrofi jantung baru muncul setelah dosis ditingkatkan menjadi 40 mg/kg BB.

ETIK PENELITIAN

Penelitian ini telah mendapatkan ijin dari Komisi Etik Penelitian Fakultas Kedokteran Universitas Udayana/RSUP Sanglah Denpasar (no. 2020.02.1.0742).

KONFLIK KEPENTINGAN

Semua peneliti/penulis menyatakan penelitian ini bebas dari konflik kepentingan dan penulisan yang dilakukan secara mandiri tanpa ada pengaruh dari pihak ketiga.

SUMBER PENDANAAN

Studi ini tidak mendapatkan pendanaan dari pihak manaapun.

KONTRIBUSI PENULIS

AEP, INW, WA, GRW dan SYD menyusun ide dan rancangan penelitian. AEP dan KNA melaksanakan penelitian. AEP dan GRW bersama-sama menganalisis data. AEP menyusun draf manuskrip dan INW dan WA melakukan revisi. Semua penulis bersedia bertanggung jawab atas isi naskah.

DAFTAR PUSTAKA

- Dunbar A, Gotsis W, Frishman W. Second-hand tobacco smoke and cardiovascular disease risk: an epidemiological review. *Cardiol Rev.* 2013;21(2):94-100. Available from: doi: 10.1097/CRD.0b013e31827362e4. PMID: 22968181.
- Erhardt L. Cigarette smoking: An underrated risk factor for cardiovascular disease. *Atherosclerosis.* 2009;205(1):23-32. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.atherosclerosis.2009.01.007>
- DiGiacomo SI, Jazayeri M-A, Barua RS, Ambrose JA. Environmental Tobacco Smoke and Cardiovascular Disease. *Int J Environ Res Public Health.* 2018;16(1):96. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30602668>
- Fearon IM, Gaça MD, Nordskog BK. In vitro models for assessing the potential cardiovascular disease risk associated with cigarette smoking. *Toxicol Vit.* 2013;27(1):513-22. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.tiv.2012.08.018>
- Lemaître V, Dabo AJ, D'Armiento J. Cigarette smoke components induce matrix metalloproteinase-1 in aortic endothelial cells through inhibition of mTOR signaling. *Toxicol Sci.* 2011;07/08. 2011;123(2):542-9. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21742783>
- F. Minicucci M, S. Azevedo P, F. Polegato B, A.R. Paiva S, A.M. Zornoff L. Cardiac Remodeling Induced by Smoking: Concepts, Relevance, and Potential Mechanisms. *Inflamm Allergy-Drug Targets.* 2012;11(6):442-7. Available from: <http://dx.doi.org/10.2174/187152812803589958>
- Al Hariri M, Zibara K, Farhat W, Hashem Y, Soudani N, Al Ibrahim F, et al. Cigarette Smoking-Induced Cardiac Hypertrophy, Vascular Inflammation and Injury Are Attenuated by Antioxidant Supplementation in an Animal Model. *Front Pharmacol.* 2016;7:397. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27881962>
- Warditiani NK, Susanti NMP, Arisanti CIS, Putri NPRD, Wirasuta IMAG. Antidyslipidemia and antioxidant activity of andrographolide compound from sambiloto (*andropholis paniculata*) herb. *Int J Pharm Pharm Sci.* 2017;9(7):59. Available from: <http://dx.doi.org/10.22159/ijpps.2017v9i7.18109>
- Mercer BA, Kolesnikova N, Sonett J, D'Armiento J. Extracellular Regulated Kinase/Mitogen Activated Protein Kinase Is Up-regulated in Pulmonary Emphysema and Mediates Matrix Metalloproteinase-1 Induction by Cigarette Smoke. *J Biol Chem.* 2004;279(17):17690-6. Available from: <http://dx.doi.org/10.1074/jbc.m313842200>
- Lee W-R, Chung C-L, Hsiao C-J, Chou Y-C, Hsueh P-J, Yang P-C, et al. Suppression of matrix metalloproteinase-9 expression by andrographolide in human monocytic THP-1 cells via inhibition of NF-κB activation. *Phytomedicine.* 2012;19(3-4):270-7. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.phymed.2011.11.012>
- Yulis Hamidy M, Oenzil F, Yanwirasti Y, Aldi Y. Effect of Andrographolide on Monocyte

- Chemoattractant Protein-1 Expression at the Initiation Stage of Atherosclerosis in Atherogenic Diet-Fed Rats. *Biomed Pharmacol J.* 2019;12(3):1167–73. Available from: <http://dx.doi.org/10.13005/bpj/1745>
12. Wu T, Peng Y, Yan S, Li N, Chen Y, Lan T. Andrographolide Ameliorates Atherosclerosis by Suppressing Pro-Inflammation and ROS Generation-Mediated Foam Cell Formation. *Inflammation.* 2018;41(5):1681–9. Available from: <http://dx.doi.org/10.1007/s10753-018-0812-9>
 13. Zhang X, Ding M, Cheng C, Zhang Y, Xiang S, Lu J, et al. Andrographolide attenuates oxidative stress injury in cigarette smoke extract exposed macrophages through inhibiting SIRT1/ERK signaling. *Int Immunopharmacol.* 2020;81:106230. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.intimp.2020.106230>
 14. Hsieh Y-L, Shibu MA, Lii C-K, Viswanadha VP, Lin Y-L, Lai C-H, et al. Andrographis paniculata extract attenuates pathological cardiac hypertrophy and apoptosis in high-fat diet fed mice. *J Ethnopharmacol.* 2016;192:170–7. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jep.2016.07.018>
 15. Li N, Si B, Ju J-F, Zhu M, You F, Wang D, et al. Nicotine Induces Cardiomyocyte Hypertrophy Through TRPC3-Mediated Ca²⁺/NFAT Signalling Pathway. *Can J Cardiol.* 2016;32(10):1260.e1-1260.e10. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.cjca.2015.12.015>
 16. Hossain MS, Urbi Z, Sule A, Hafizur Rahman KM. Andrographis paniculata (Burm. f.) Wall. ex Nees: a review of ethnobotany, phytochemistry, and pharmacology. *ScientificWorldJournal.* 2014/12/24. 2014;2014:274905. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25950015>



This work is licensed under a Creative Commons Attribution