

**Pengobatan Komplementer Daun Sambiloto (*Andrographolide*) sebagai Antitrombosis melalui Aktivasi Jalur *Endothelial Nitric Oxide Synthase - Nitric Oxide / Cyclic Guanosin Mono Phosphate***

**Febyan, Ivan Laurentius Susetia\***  
**Shirly Elisa Tedjasaputra\*, Johannes Hudyono\*\*\***

\*Mahasiswa Kepaniteraan  
\*\*Staf Pengajar Bagian Penyakit Dalam  
\*\*\*Staf Pengajar Bagian Kesehatan Kerja  
Fakultas Kedokteran Universitas Kristen Krida Wacana, Jakarta, Indonesia  
Email: Febyohanes2@gmail.com

**Abstrak**

Penyakit kardiovaskular saat ini merupakan salah satu penyebab utama kematian di negara maju dan berkembang, termasuk Indonesia. Salah satu pemicu penyakit kardiovaskular adalah trombosis yang berperan penting pada patogenesis penyakit kardiovaskular yang dapat dicegah dengan obat-obatan antitrombosis. Trombosis merupakan proses pembentukan, atau adanya darah beku yang terdapat di dalam pembuluh darah atau kavitas jantung. Ada dua macam trombosis, yaitu trombosis arterial (trombus putih) yang ditemukan pada arteri, dimana pada trombus tersebut ditemukan lebih banyak platelet, dan trombosis vena (trombus merah) yang ditemukan pada pembuluh darah vena dan mengandung lebih banyak sel darah merah dan lebih sedikit platelet. Peranan pengobatan herbal diperlukan sebagai terapi komplementer yang dapat dimanfaatkan untuk menekan progresifitas pembentukan trombosis yang dapat menyebabkan berbagai komplikasi pada penyakit kardiovaskular.

Pada makalah ini akan dibahas peranan daun Sambiloto (*andrographolide*) sebagai antitrombotis yang melibatkan peningkatan *endothelial nitric oxide synthase - nitric oxide* siklus jalur *guanosin monophosphate*, yang diikuti dengan inhibisi kaskade *phosphoinositide 3-kinase /Akt-p38 Mitogen-activated protein kinase* dan kaskade *phospholipase C  $\gamma$ 2-protein kinase C* yang akan menghambat mobilisasi kadar  $Ca^{2+}$ , dan pada akhirnya menghambat agregasi trombotis. Agregasi trombotis berperan penting dalam berbagai kelainan tromboemboli pada berbagai penyakit kardiovaskular. Oleh karenanya peran *andrographolide* dengan aktivitas antitrombotisnya memiliki potensi sebagai pengobatan komplementer pada pencegahan pembentukan trombus.

**Kata kunci:** *andrographolide*, antitrombosis, *endothelial nitric oxide synthase - nitric oxide/cyclic guanosin mono phosphate*

**Abstract**

*Cardiovascular disease is one of the leading and foremost causes of death in both developed and developing country, including Indonesia. One of the triggers that cause cardiovascular disease is thrombosis which plays an important role in the pathophysiology of acute cardiovascular disease that is preventable with antithrombotic drugs. Thrombosis is the process of forming, or already existed, blood clot in the blood vessel or heart cavity. There are two types of thrombosis, arterial thrombosis (white thrombi) which is found in arterial vessel and more predominated by platelets; and vein thrombosis (red thrombi) which is found in vein vessel and more predominated by red blood cells and less platelets. The role of herbal medication as a complementary medicine can be used to inhibit the progression of thrombosis formation that may cause various complications in cardiovascular disease.*

*This review will discuss that Sambiloto leaf (andrographolide) plays a role in antiplatelet activity, which may involve the activation of the endothelial nitric oxide synthase - nitric oxide/cyclic guanosin monophosphate pathway, resulting in the inhibition of the phosphoinositide 3-kinase /Akt p38 Mitogen-activated protein kinase and phospholipase C  $\gamma$ 2-protein kinase C cascades, followed by the inhibition of relative  $Ca^{2+}$  mobilization and, eventually, inhibition of platelet aggregation. Platelet aggregation plays important roles in a various thromboembolic disorders. Therefore, the role of andrographolide in antiplatelet activation may represent a high therapeutic as complementary medicine to treat thrombus formation.*

**Keywords:** *andrographolide, antithrombosis, endothelial nitric oxide synthase - nitric oxide/cyclic guanosin monophosphate*

## **Pendahuluan**

Penyakit kardiovaskular saat ini merupakan salah satu penyebab utama kematian di negara maju dan berkembang, termasuk Indonesia.<sup>1,2</sup> Salah satu pemicu penyakit kardiovaskular adalah trombosis yang merupakan peranan penting pada patogenesis penyakit kardiovaskular yang dapat dicegah dengan obat-obatan antitrombosis.<sup>3</sup> Pada tahun 2010, secara global penyakit ini akan menjadi penyebab kematian pertama di negara berkembang, menggantikan kematian akibat infeksi. Diperkirakan bahwa diseluruh dunia, penyakit kardiovaskular pada tahun 2020 menjadi pembunuh pertama tersering yakni sebesar 36% dari seluruh kematian, angka ini dua kali lebih tinggi dari angka kematian akibat kanker. Di Indonesia dilaporkan penyakit jantung koroner (yang dikelompokkan menjadi penyakit sistem sirkulasi) merupakan penyebab utama dan pertama dari seluruh kematian, yakni sebesar 26,4%, angka ini empat kali lebih tinggi dari angka kematian yang disebabkan oleh kanker (6%).<sup>2</sup> Morbiditas dan mortalitas akibat penyakit kardiovaskular diperkirakan 9,4 juta kematian diseluruh dunia.<sup>4,5</sup> Sindrom Koroner Akut (SKA) adalah salah satu manifestasi klinis Penyakit Jantung Koroner (PJK) yang utama dan paling sering mengakibatkan kematian. SKA menyebabkan angka perawatan rumah sakit yang sangat besar dalam tahun 2003 di Pusat Jantung Nasional dan merupakan masalah utama saat ini. SKA, merupakan PJK yang progresif dan pada perjalanan penyakitnya, sering terjadi perubahan secara tiba-tiba dari keadaan stabil menjadi keadaan tidak stabil atau akut. Mekanisme terjadinya SKA adalah salah satunya karena adanya proses trombosis di dalam sistem pembuluh darah.<sup>2,6,7</sup> Peranan pengobatan herbal merupakan tindakan

komplementer yang dapat dimanfaatkan untuk menekan progresifitas pembentukan trombosis yang dapat menyebabkan berbagai komplikasi pada penyakit kardiovaskular. Dalam makalah ini dibahas peranan daun sambiloto (*andrographolide*) yang ternyata memiliki efek anti trombotik dalam mencegah penyakit jantung koroner dengan berbagai komplikasinya.

## **Definisi Trombosis**

Trombosis merupakan proses pembentukan atau adanya darah beku yang terdapat di dalam pembuluh darah atau kavitas jantung. Ada dua macam trombosis, yaitu trombosis arterial (trombus putih) yang ditemukan pada arteri, dimana pada trombus tersebut ditemukan lebih banyak trombosit, dan trombosis vena (trombus merah) yang ditemukan pada pembuluh darah vena dan mengandung lebih banyak sel darah merah dan lebih sedikit trombosit.<sup>2</sup> Blann AD et al, menyatakan bahwa, pembentukan trombus merah dapat menyebabkan atrial fibrilasi.<sup>8</sup> Komponen-komponen yang berperan dalam proses trombosis adalah dinding pembuluh darah, aliran darah dan darah sendiri yang mencakup platelet, sistem koagulasi, sistem fibrinolitik, dan antikoagulan alamiah.<sup>2</sup>

## **Stimulasi Terbentuknya Aktivasi Trombosit**

Stimulasi trombosit terbentuk oleh adanya agonis (misalnya kolagen) yang menyebabkan perubahan pada metabolisme fosfolipid. Teraktifasinya *phospholipase C* (PLC) menghidrolisa *phosphatidylinositol 4,5-bisphosphate* (PIP<sub>2</sub>) untuk membuat dua *secondary messenger* yaitu, *inositol 1,4,5-trisphosphate* (IP<sub>3</sub>) dan *diacylglycerol* (DAG).<sup>9-11</sup> DAG mengaktifasi *protein kinase*

C (PKC).<sup>11</sup> Hal ini dapat menginduksi fosforilasi protein (pleckstrin, p47) dan melepas *Adenosin Triphosphate* (ATP). PLC $\gamma$ 2 terlibat pada *collagen-dependent signaling* untuk trombosit. Dalam studi ini, baik fosforilasi PLC $\gamma$ 2 dan aktivasi PKC dapat diinhibisi oleh andrographolide yang menunjukkan aktivitas antitrombosit. Selain itu, pembentukan *thromboxane B2* (T $_xB_2$ ) yang terinduksi oleh kolagen, suatu metabolit stabil dari T $_xA_2$  (*thromboxane A2*), juga diinhibisi oleh andrographolide. T $_xA_2$  penting dalam agregasi trombosit yang terinduksi oleh kolagen.

*Mitogen-activated protein kinase* (MAPK) memiliki tiga kelompok antara lain, kelompok *extracellular signal-regulated kinase* (ERK), p38 MAPK, dan *c-Jun N-terminal Kinase* JNK di dalam sel-sel vaskular.<sup>9,12</sup> Kelompok ERK antara lain, p44 ERK1 dan p42 ERK2 terlibat dalam proliferasi, adhesi, dan progresi sel. Di dalam trombosit, ERK2 dapat difosforilasi oleh agonisnya (misal: kolagen, thrombin). Aktivasi ERK2 dapat menginduksi fosforilasi *myosin* rantai ringan dan penempatan-ulang (*rearrangement*) *cytoskeleton* dalam trombosit. P38 MAPK dan kelompok JNK, yang di dalamnya termasuk isoform 46-kDa JNK1 dan 55-kDa JNK2, terlibat dalam apoptosis.<sup>9</sup>

Kelompok ERK, JNK, dan p38 MAPK terdapat di dalam trombosit. Peran kelompok JNK dan kelompok ERK dalam patofisiologi belum jelas, tetapi ketiga kelompok ini merupakan suppresor dari aktivasi  $\alpha_{IIb}\beta_3$  *integrin* atau regulator negatif dari aktivasi trombosit. Di lain pihak, p38 MAPK memberikan signal penting untuk agregasi yang terinduksi kolagen.<sup>9-10</sup> Di antara banyaknya target p38 MAPK, yang paling relevan secara fisiologis di dalam trombosit adalah *cytosolic phospholipase A<sub>2</sub>* (cPLA $_2$ ) yang mengkatalis pelepasan AA (*arachidonic acid* / asam arakidonat) untuk memproduksi T $_xA_2$ .<sup>10</sup> Dengan demikian, p38 MAPK menyediakan jalur agregasi trombosit berbasis T $_xA_2$ .<sup>9</sup>

Aktivasi trombosit pada sistem vaskular dapat diinhibisi oleh dua jalur intraselular yang diregulasi oleh siklus GMP maupun siklus AMP.<sup>10</sup> Pentingnya siklus nukleotida dalam modulasi reaktivitas trombosit telah diketahui. Selain menginhibisi sebagian besar respon trombosit, peningkatan

aktivitas siklus nukleotida menurunkan konsentrasi Ca<sup>2+</sup> intraselular dengan mengambil Ca<sup>2+</sup> ke dalam *dense tubular system* (DTS) yang memberikan efek negatif pada aktivitas PLC dan PKC. Dengan demikian, siklus *Adenosin Mono Phosphate* (AMP) dan siklus *Guanosin Mono Phosphate* (GMP) bekerja sama menghambat agregasi trombosit.<sup>9</sup>

Selain itu, trombosit memproduksi *nitric oxide* (NO) dalam jumlah yang lebih kecil daripada sel endotelial. NO adalah inhibitor aktivitas trombosit yang telah diketahui dengan baik.<sup>13-16</sup> Sebagian besar aktivitas NO terjadi melalui stimulasi *guanylate cyclase* intraselular, yang menyebabkan peningkatan aktivitas siklus GMP lihat gambar 1.<sup>14,16</sup> Baik isoform iNOs (*inducible eNOs*) dan *endothelial nitric oxide synthase* (eNOs) ditemukan di dalam trombosit, tetapi eNOs lebih dominan. Dalam studi ini, andrographolide meningkatkan aktivitas siklus GMP.<sup>9</sup>

### **Gambaran Umum Sambiloto (*Andrographis Paniculata*)**

Sambiloto (*Andrographis paniculata*) ialah tumbuhan semusim yang termasuk dalam suku *Acanthaceae*.<sup>17</sup> Herbal Sambiloto yang juga dikenal sebagai “*King of Bitters*” sudah umum digunakan dalam pengobatan tradisional di Cina, India dan Asia Tenggara termasuk Indonesia.<sup>18-19</sup> Sambiloto termasuk salah satu tanaman obat unggulan Indonesia selain temulawak, pegagan, menguku, lada, lidah buaya, dan kunyit. Penggunaan sambiloto sebagai obat sudah terbukti secara nyata, efektif, aman, dan berkhasiat.<sup>20</sup> Tumbuhan sambiloto memiliki daya adaptasi pada lingkungan ekologi setempat. Tumbuhan tersebut terdapat di seluruh Nusantara karena dapat tumbuh dan berkembang baik pada berbagai topografi dan jenis tanah.<sup>17</sup> Kandungan kimia dari Sambiloto yaitu, laktone yang terdiri dari deoksiandrografolid, andrographolide (zat pahit), neoandrografolid, 14-deoksi-11, 12 didehidroandrografolid, dan homoandrografolid, juga terdapat flavonoid, alkane, keton aldehid, mineral (kalium, kalsium, dan natrium), asam kersik dan damar. Komponen aktif dari sambiloto yaitu *Andrographolide*.<sup>18</sup>

## Efek Andrographolide terhadap Aktivasi Trombosit

*Andrographolide* merupakan zat aktif yang berasal dari daun sambiloto (*Andrographis paniculata*) bersifat inhibitor NF- $\kappa$ B.<sup>12</sup> Aktivasi trombosit berkaitan dengan berbagai penyakit thrombosis. *Andrographolide* menghambat aktivasi trombosit yang terstimulasi oleh kolagen diikuti dengan mobilisasi  $Ca^{2+}$ , pembentukan TxA<sub>2</sub>, PLC $\gamma$ 2, PKC, MAPK, dan *Akt phosphorylation*.<sup>14</sup>

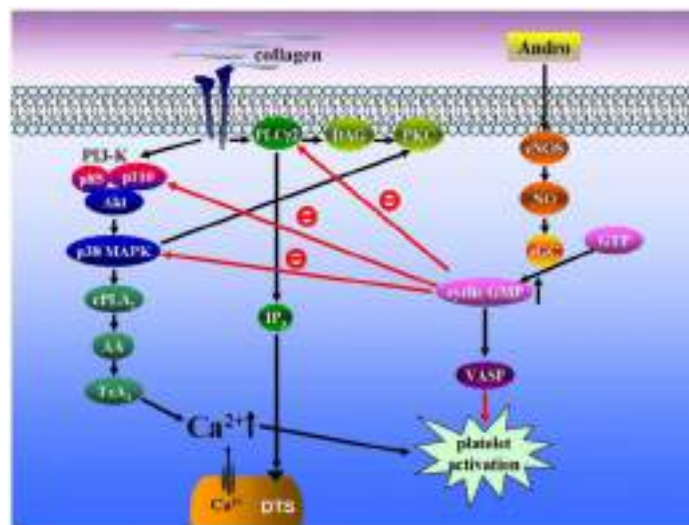
ODQ (Oxadizolo & Quinoxalin) adalah suatu inhibitor guanylate cyclase, secara jelas dapat mengembalikan efek inhibitor andrographolide terhadap aktivasi trombosit, p38 MAPK, dan *Akt phosphorylation*, dan efek stimulasi fosforilasi *vasodilator-stimulated phosphoprotein* (VASP) oleh andrographolide. Selain itu, *phosphoinositide 3-kinase* (PI3 kinase) inhibitor (LY294002) secara signifikan mengurangi fosforilasi p38 MPAK. Sedangkan p38 MAPK inhibitor (SB203580) dan LY 294002 mengurangi aktivitas PKC yang terstimulasi oleh kolagen.<sup>14</sup>

*Andrographolide* juga mengurangi pembentukan *hydroxy radical* (OH) yang terinisiasi oleh kolagen. Studi ini menunjukkan untuk pertama kalinya *andrographolide* berperan pada aktivitas antitrombosit, yang melibatkan aktivasi eNOS-

NO/cyclic GMP pathway dan memberikan efek inhibisi PI3 kinase/Akt-p38 MPAK dan kaskade PLC $\gamma$ 2-PKC, yang berakhir pada inaktivasi trombosit.<sup>12,21</sup> Sebagai perbandingan, triflavin adalah  $\alpha_{IIb}\beta_3$  *disintegrin* yang menghambat agregasi trombosit dengan secara langsung menginterferensi ikatan fibrinogen pada  $\alpha_{IIb}\beta_3$  *disintegrin*. Yee YM dkk menyatakan bahwa, efek inhibitor andrographolide terhadap agregasi trombosit tidak melibatkan pengikatan dengan trombosit  $\alpha_{IIb}\beta_3$  *disintegrin* seperti pada triflavin.<sup>9</sup>

*Andrographolide* secara signifikan menghambat formasi TxA<sub>2</sub>, paling tidak sebagian formasi TxA<sub>2</sub>, dengan menghambat fosforilasi p38 MAPK. Telah diketahui bahwa fungsi Akt adalah sebagai salah satu efektor utama PI3 kinase. Dalam penelitian oleh Jayakumar dkk menjelaskan bahwa, SB203580 dan LY294002 menghambat aktivasi PKC terinduksi kolagen.<sup>21-22</sup>

Pada penelitian yang dilakukan oleh Lu JW ditemukan bahwa, *andrographolide* menstimulasi baik fosforilasi eNOS dan pelepasan NO dan inhibisi agregasi trombosis termediasi *andrographolide*, serta p38 MAPK dan fosforilasi secara nyata dikembalikan oleh ODQ. Hasil ini mengindikasikan bahwa sinyal dari siklus GMP berperan penting dalam aktivitas antitrombosit *andrographolide* (lihat gambar 1)



**Gambar 1.** Skema hipotetik yang menunjukkan signal inhibitori aktivasi trombosit oleh *andrographolide*. Kolagen terikat pada reseptor kemudian mengaktifkan kaskade PLC $\gamma$ 2-DGA-PKC dan PI3 kinase / Akt-p38MAPK. P38 MAPK dapat mengaktifkan  $\mu$ PLA<sub>2</sub>, yang mengkatalisis pelepasan *arachidonic acid* / asam arakidonat (AA) untuk

memproduksi pembentukan thromboxane A<sub>2</sub> (TxA<sub>2</sub>). *Andrographolide* (andro) dapat mengaktifasi endothelial nitric oxide synthase (eNOS)-NO- siklus GMP pathway, diikuti dengan inhibisi kaskade PLCγ2-DGA-PKC dan PI3 kinase / Akt, dan pada akhirnya menghambat aktivasi trombosit. sGC: *soluble guanylate cyclase*, VASP: *vasodilator-stimulated phosphoprotein*, DTS: *dense tubular system*.<sup>21-22</sup>

Lu JW dkk menyatakan bahwa, *Andrographolide* pada dosis 25-75μM menunjukkan aktivitas yang lebih baik dalam menghambat aktivasi trombosit yang terstimulasi oleh kolagen. *Andrographolide* menghambat aktivasi trombosit terstimulasi oleh kolagen yang diikuti dengan mobilisasi Ca<sup>2+</sup>, pembentukan (TxA<sub>2</sub>), serta *phospholipase C* (PLC)γ2, (PKC), (MAPK), dan *Akt phosphorylation*

Untuk terapi klinis, dosis *andrographolide* untuk mayoritas pasien adalah 60 mg / hari, dengan dosis maksimal 360 mg / hari. Jayakumar T dkk menyatakan bahwa, farmakokinetik *andrographolide* pada dosis 10 mg/kg, dalam bentuk sediaan intravena pada tikus ditemukannya kadar *andrographolide* dalam darah sekitar 11 μg/ml (~30μM) tidak menyebabkan toksisitas pada tikus tersebut.<sup>21-23</sup> *Andrographolide* sebaiknya tidak diberikan pada kehamilan, ibu menyusui, tidak dianjurkan pada penderita alergi, mempunyai efek sinergistik terhadap isoniazid.<sup>24-27</sup> Efek samping *Andrographolide* dapat menimbulkan rasa tidak nyaman pada lambung, muntah, hilang nafsu makan.<sup>28</sup>

## Kesimpulan

*Andrographolide* merupakan komponen aktif yang berasal dari daun sambiloto (*Andrographis paniculata*). Pada penelitian didapatkan bahwa *andrographolide* mempunyai peran sebagai antitrombosis yang melibatkan peningkatan eNOS-NO- siklus jalur GMP, yang diikuti dengan inhibisi kaskade p13 kinase/Akt-p38 MAPK dan kaskade PLCγ2-PKC, yang kemudian menghambat mobilisasi kadar Ca<sup>2+</sup>, dan pada akhirnya menghambat agregasi trombosit. Agregasi trombosit berperan penting dalam berbagai kelainan thromboembolik pada berbagai penyakit kardiovaskular. Oleh karenanya, peran *andrographolide* dengan aktivitas antitrombotiknya memiliki potensi terapi sebagai pengobatan komplementer pada pencegahan pembentukan trombus.

## Daftar Pustaka

1. Rahajeng E, Tuminah S. Prevalensi hipertensi dan determinannya di Indonesia. Maj Kedokt Indon 2009 Des; 59(12):580-87
2. Direktorat Bina Farmasi Komunitas dan Klinik Ditjen Bina Kefarmasian dan Alat Kesehatan. Departemen Kesehatan. Pharmaceutical care untuk pasien penyakit jantung koroner: fokus sindrom koroner akut. Direktorat Bina Farmasi Komunitas dan Klinik Ditjen Bina Kefarmasian dan Alat Kesehatan. Departemen Kesehatan. 2006:1-81
3. Halvorsen S, Andreotti F, TenBerg JM et al. Aspirin therapy in primary cardiovascular disease prevention. JAAC 2014 Jul 22;64(3):319-27
4. Sarma A, Donoghue ML. Surviving the gauntlet: modern challenges in cardiovascular drug approval and implementation. AHJ 2015:191-93
5. McChindle BW, Manlhiot C, Cochrane A, et al. Factors associated with thrombotic complications after the fontan procedure. JAAC 2013 Jan 22;61(3):346-53
6. Islamee AU. Faktor-faktor risiko penyakit kardiovaskular. FKM UI 2008:10-50
7. Thygesen K, Alpert JS, White HD. Universal definition of myocardial infarction. JAAC 2007 Nov 27;50(22):2173-95
8. Blann AD, Lip GW. Atrial fibrillation and thrombosis: the missing molecular links. JAAC 2013 Feb 26;61(8):861-2
9. Lee YM, Chen WF, Chou DS, Jayakumar T, Hou SY, Lee JJ, et al. Cyclic nucleotides and mitogen-activated protein kinases: regulation of simvastatin in platelet activation. J Biomed Sci 2010;17(45):1-10.
10. Chang CC, Lu WJ, Ong ET, Chiang CW, Lin SC, Huang SY. A novel role of sesamol in inhibiting NF-κB mediated



- signaling in platelet activation. *J Biomed Sci* 2011;18(93):1-10.
11. Broos K, Feys HB, Meyer SFD, Vanhoorelbeke K, Deckmyn H. Platelets at work in primary hemostasis. *Blood Review* 2011;25:155-67.
  12. Chang C-C, Duann Y-F, Yen T-L, Chen Y-Y, Jayakumar T, Ong E-T, et al. Andrographolide, a Novel NF- $\kappa$ B Inhibitor, Inhibits Vascular Smooth Muscle Cell Proliferation and Cerebral Endothelial Cell Inflammation. *Acta Cardiol Sin* 2014;30:308-15.
  13. Isenberg JS, Romeo MJ, Yu C, Yu CK, Nghiem K, Monsale J, et al. Thrombospondin-1 stimulates platelet aggregation by blocking the antithrombotic activity of nitric oxide/cGMP signaling. *BLOOD* 2008 Jan;111(2):613-23.
  14. Eren E, Ellidag HY, Aydin O, Yilmaz N. Homocysteine, paraoxonase-1 and vascular endothelial dysfunction: omnibus viis romam pervenitur. *JCDR* 2014;8(9):1-4.
  15. Clutton P, Miermont A, Freedman JE. Regulation of endogenous reactive oxygen species in platelets can reverse aggregation. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2004 Jan: 187-92.
  16. Smolenski A. Novel roles of cAMP/cGMP-dependent signaling in platelets. *JTH* 2011;10:167-76.
  17. Pujiasmanto B, Moemandir J, Syamsulnahri, dkk. Kajian agroekologi dan morfologi sambiloto (*andrographis paniculata* ness) pada berbagai habitat. *Biodiversitas* Okt 2007;8(4):326-29.
  18. Widyawati T. Aspek farmakologi sambiloto (*andrographis paniculata* nees). *Majalah Kedokteran Nusantara* Sept 2007;40(3):216-22.
  19. Sudarmi, Retnaningsih N, Tari AIN. Kajian jenia tanah dan naungan terhadap hasil dan analisis usaha tani sambiloto (*andrographis paniculata* ness). Program Studi Agribisnis Fakultas Pertanian Univet Bantara Sukoharjo Juni 2014:1-10.
  20. Suryawati S, Djunaedy A, Trieandari A. Respon tanaman sambiloto (*andrographis paniculata* ness) akibat naungan dan selang penyiraman air. *Embryo Des* 2007;4(2):146-55.
  21. Jayakumar T, Hsieh CY, Lee JJ, Sheu JR. Experimental and clinical pharmacology of andrographis paniculata and Its major bioactive phytoconstituent andrographolide. *ECAM* 2013:1-16.
  22. Lu JW, Lee JJ, Chou DS, et al. A novel role of andrographolide, an NF kappa B inhibitor, on inhibition of platelet activation: the pivotal mechanisms of endothelial nitric oxide synthase/cyclic GMP. *J Mol Med, Springer* 6 August 2011;1-13.
  23. Fuentes E, Palomo I. Relationship between platelet PPARs, cAMP levels, and p-selectin expression: antiplatelet activity of natural products. *ECAM* 2013:1-10.
  24. Jarukamjorn K, Nemoto N. Pharmacological aspects of andrographis paniculata on health and its major diterpenoid constituent andrographolide. *J Health Sci* 2008;54(4):370-81
  25. Benoy G.K, Animesh D.K, Aninda M, et al. An overview on andrographis paniculata (burm.f.) nees. *IJRAP* Nov-Des 2012;3(6):752-60
  26. Varma A, Padh H, Shrivastava N. Andrographolide: A New Plant-Derived Antineoplastic Entity on Horizon. *PERD* 5 August 2009 August 5:1-10
  27. Sukardian, Studiawan H. Ethyl acetate fraction of *andrographis paniculata* ness increases cytotoxic effect of 5-fluorouracil on human cancer cell lines. *Int J Pharm Pharm Sci* 2014; 6(5):67-71
  28. Dey YN, Kumari S, Ota S, Srikanth N. Phytopharmacological review of *Andrographis paniculata* (Burm.f) Wall. ex Nees. *Int J Nutrition, Pharmacology, Neurological Diseases* 2013;3(1):3-10