

## Tinjauan Pustaka

# Efek Terapeutik Andrografolid terhadap Penyakit Alzheimer: Tinjauan Sifat Antiinflamasi, Antioksidan, dan Neuroprotektif

Ni Putu Astini Putri\*

<sup>1</sup>Program Studi Farmasi Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam Universitas Udayana Indonesia  
astiniputri565@gmail.com

\*Penulis Korespondensi

**Abstrak**— Penyakit Alzheimer adalah gangguan neurodegeneratif yang ditandai oleh penurunan fungsi kognitif dan akumulasi plak amiloid serta *neurofibrillary tangles* di otak. Proses inflamasi dan stres oksidatif berkontribusi signifikan terhadap patogenesis penyakit ini. Andrografolid adalah senyawa bioaktif utama dalam tanaman sambiloto (*Andrographis paniculata* L.) dikenal memiliki sifat antiinflamasi, antioksidan, dan neuroprotektif. *Review* ini bertujuan untuk mengeksplorasi efek farmakologi andrografolid pada penyakit Alzheimer, termasuk mekanisme kerjanya dalam mengurangi inflamasi, melawan stres oksidatif, dan melindungi neuron dari kerusakan. Metode yang digunakan adalah tinjauan literatur sistematis melalui *database* PubMed dan Scopus, menggunakan kata kunci "*andrographolide*" AND "*alzheimer's disease*" AND ("*treatment*" OR "*medication*") dengan batasan tahun publikasi dari 2019-2024. Dari 65 artikel yang ditemukan, 10 artikel dipilih untuk dianalisis lebih lanjut. Hasil analisis menunjukkan bahwa efek antioksidan dan antiinflamasi andrografolid berkontribusi pada pengurangan pembentukan plak amiloid dengan melindungi neuron dari kerusakan oksidatif dan inflamasi, yang dapat memperburuk patologi amiloid-beta. Andrografolid menghambat enzim beta-sekretase, yang berperan dalam pemotongan protein APP (*Amyloid Precursor Protein*) menjadi amiloid-beta serta mencegah oligomerisasi amiloid-beta. Andrografolid menawarkan potensi terapeutik yang menjanjikan untuk pengobatan penyakit Alzheimer melalui sifat antiinflamasi, antioksidan, dan neuroprotektifnya. Sifat antiinflamasi dan antioksidan dari senyawa ini dapat memberikan pendekatan baru untuk melindungi neuron dan memperlambat progresi penyakit. Namun, penelitian lebih lanjut diperlukan untuk mengkonfirmasi efektivitas dan keamanan andrografolid dalam uji klinis pada manusia. Implementasi klinis andrografolid harus didasarkan pada bukti ilmiah yang kuat dan mempertimbangkan dosis serta formulasi yang optimal untuk memaksimalkan potensi terapeutik dengan efek samping seminimal mungkin.

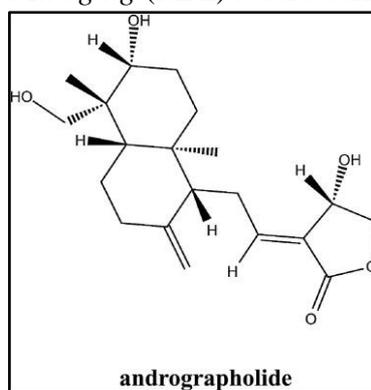
**Kata Kunci**— Alzheimer, andrografolid, antiinflamasi, antioksidan, neuroprotektif

## 1. PENDAHULUAN

Penyakit Alzheimer merupakan penyebab demensia yang paling umum, mencakup 60% hingga 80% kasus. Saat ini, sekitar 35,6 juta orang di seluruh dunia menderita demensia, dan 7,7 juta kasus baru didiagnosis setiap tahun. Studi terkini telah mengonfirmasi tren ini, dengan memperkirakan peningkatan sebesar 87% di Eropa antara tahun 2010 dan 2050. Studi yang telah mengevaluasi penyakit Alzheimer menunjukkan bahwa prevalensi tahunan pada orang berusia 45–64 tahun adalah sekitar 24,2/100.000, dan insidensinya adalah 6,3/100.000. Namun, penyakit ini lebih umum terjadi pada orang yang berusia di atas 65 tahun dan kemungkinan terkena penyakit Alzheimer meningkat secara eksponensial seiring bertambahnya usia menjadi dua kali lipat setiap 5 tahun setelahnya (Pardo-Moreno dkk., 2022).

Penyakit Alzheimer ditandai dengan penurunan memori, bahasa, pemecahan masalah dan keterampilan kognitif lainnya yang mempengaruhi kemampuan seseorang untuk melakukan kegiatan sehari-hari. Penurunan ini terjadi karena sel-sel saraf (neuron) di bagian otak yang terlibat dalam fungsi kognitif telah rusak dan tidak lagi berfungsi normal. Pada penyakit Alzheimer, kerusakan saraf akhirnya mempengaruhi bagian otak yang memungkinkan seseorang untuk melaksanakan fungsi tubuh dasar seperti berjalan dan menelan. Pada akhirnya, penderita dapat mengalami kematian setelah beberapa tahun karena kemampuan motoriknya sudah tidak berfungsi. Alzheimer diduga terjadi karena penumpukan protein *beta-amyloid* yang menyebabkan plak pada jaringan otak. Secara normal, *beta-amyloid* tidak akan membentuk plak yang dapat menyebabkan gangguan sistem kerja saraf pada otak. Namun, karena terjadi *misfolding* protein, plak dapat menstimulasi kematian sel saraf (Sianturi, 2021).

Dalam pengobatan penyakit Alzheimer, beberapa terapi yang disetujui termasuk aducanumab, donepezil, galantamine, rivastigmine, dan memantine. Aducanumab digunakan khusus untuk membersihkan plak A $\beta$ , sementara donepezil, galantamine, dan rivastigmine berfokus pada pengobatan simptomatik dengan mengaktifkan sistem kolinergik. Memantine berfungsi sebagai antagonis reseptor *N-methyl-D-aspartate* (NMDA). Namun, setiap pengobatan memiliki efek samping dan permasalahan tersendiri. Tacrine misalnya mengalami penurunan efektivitas dan dihentikan penggunaannya pada tahun 2013 karena banyaknya efek samping. Sementara itu, donepezil, galantamine, dan rivastigmine umumnya menyebabkan efek samping seperti mual, diare, dan insomnia, yang dapat mempengaruhi kualitas hidup pasien. Memantine meskipun lebih baik ditoleransi juga dapat menyebabkan efek samping seperti pusing, kelelahan, dan sakit kepala. Selain itu, aducanumab menimbulkan kekhawatiran mengenai efek samping seperti edema otak dan mikrohemoragik, yang memerlukan pemantauan *Magnetic Resonance Imaging* (MRI) secara berkala (Pardo-Moreno dkk., 2022).



**Gambar 1.** Struktur Kimia Andrografolid

Sumber: (Lu dkk., 2019)

Beberapa penelitian telah menunjukkan potensi andrografolid dalam pengobatan penyakit neurodegeneratif, termasuk penyakit Alzheimer. Andrografolid adalah senyawa bioaktif utama dalam tanaman sambiloto (*Andrographis paniculata* L.) yang dikenal memiliki sifat antiinflamasi, antioksidan, dan neuroprotektif yang kuat. Senyawa ini dapat menembus *Blood-Brain Barrier* (BBB), menjadikannya agen potensial untuk pengobatan penyakit *Central Nervous System* (CNS), seperti Alzheimer dan Parkinson. Dengan mengurangi peradangan di otak, andrografolid berpotensi melindungi neuron dari kerusakan dan memperlambat

perkembangan penyakit neurodegeneratif. Selain itu, sifat antioksidannya membantu mengurangi stres oksidatif yang menjadi faktor utama dalam berbagai kondisi neurodegeneratif, termasuk Alzheimer, melalui mekanisme pengurangan *Reactive Oxygen Species* (ROS) dan peroksidasi lipid, sehingga memberikan efek perlindungan pada jaringan saraf (Abedi dkk., 2021; Lindsay dkk., 2020; Zhang dkk., 2021). Penelitian ini memiliki urgensi untuk memberikan kontribusi signifikan dalam pengembangan alternatif terapi yang lebih efektif dan aman untuk Alzheimer. Oleh karena itu, review ini bertujuan untuk mengeksplorasi efek farmakologi andrografolid pada penyakit Alzheimer, termasuk mekanisme kerjanya dalam mengurangi inflamasi, melawan stres oksidatif, dan melindungi neuron dari kerusakan.

## 2. METODE

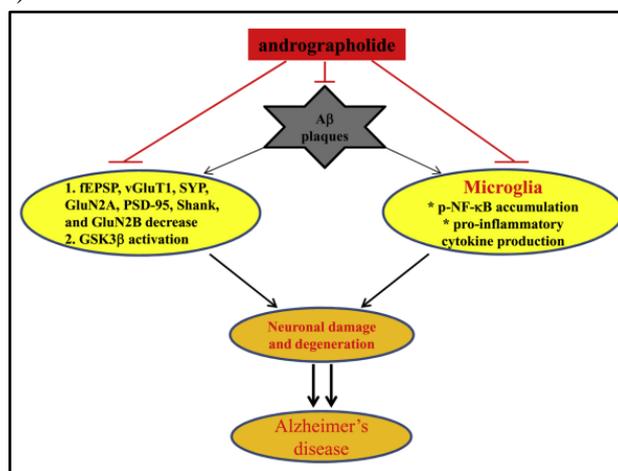
Metode dalam pembuatan *review* artikel ini mencakup penelusuran literatur dari jurnal ilmiah secara daring, baik yang berskala nasional maupun internasional. Sumber informasi utama diperoleh dari *database* PubMed dan Scopus. Proses pencarian literatur menggunakan kata kunci "*andrographolide*" AND "*alzheimer's disease*" AND ("*treatment*" OR "*medication*"). Jurnal-jurnal yang dipertimbangkan untuk analisis terutama berasal dari lima tahun terakhir (2019-2024). Seluruh pustaka yang diperoleh dari hasil penelusuran, digabungkan dan dilakukan proses skrining terhadap parameter inklusi hingga sesuai dengan pedoman PRISMA (*Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses*). Parameter inklusi yang telah ditetapkan dalam proses skrining artikel ilmiah yakni artikel berjenis *research article* dan artikel yang meneliti potensi efek farmakologis andrografolid terhadap penyakit Alzheimer. Setelah melalui beberapa tahap seleksi, termasuk penghapusan artikel duplikat dan evaluasi kelayakan, terpilih 10 artikel dari 65 artikel yang memenuhi kriteria inklusi untuk dianalisis lebih lanjut. PRISMA membantu menjamin bahwa hanya artikel yang benar-benar relevan dan memiliki kualitas metodologis yang baik yang dimasukkan ke dalam kajian ini.

## 3. HASIL DAN PEMBAHASAN

*Andrographolide* menunjukkan potensi yang menjanjikan dalam pengobatan Alzheimer, terutama melalui kemampuannya untuk mengurangi neuroinflamasi dan memperbaiki fungsi kognitif. Penelitian pada model hewan transgenik APP/PS1 menunjukkan bahwa perlakuan dengan *Andrographolide* dapat memperbaiki kemampuan kognitif, seperti yang terlihat dalam uji *morris water maze*, di mana waktu yang dibutuhkan untuk menemukan platform berkurang secara signifikan. Selain itu, *Andrographolide* terbukti mengurangi akumulasi *amyloid-beta* (A $\beta$ ) di otak, yang merupakan salah satu ciri khas dari Alzheimer, sehingga berpotensi mengurangi pembentukan plak *senile* yang merusak neuron. Penelitian juga menunjukkan bahwa *Andrographolide* dapat menghambat aktivasi mikroglia, sel imun di otak yang berperan dalam proses inflamasi, serta menurunkan kadar sitokin proinflamasi seperti IL-1 $\beta$  dan TNF- $\alpha$ . Analisis lebih lanjut mengungkapkan bahwa *Andrographolide* dapat memodulasi ekspresi gen yang terlibat dalam jalur sinyal inflamasi, termasuk jalur sinyal *toll-like receptor* (Zhang dkk., 2021).

Dalam gambar 2, beberapa elemen kunci yang terlibat dalam patogenesis kerusakan neuron akibat Alzheimer's Disease (AD) diidentifikasi. Pertama, terdapat penurunan dalam *field excitatory postsynaptic potential* (fEPSP) dan protein terkait sinapsis seperti *synaptophysin* (SYP), *vesicular glutamate transporter 1* (vGluT1), dan subunit GluN2A dari

reseptor NMDA, yang mencerminkan kerusakan sinaptik yang terjadi pada AD. Selain itu, gambar menunjukkan bahwa *andrographolide* dapat mengurangi aktivitas GSK3 $\beta$ , enzim yang berperan dalam regulasi berbagai proses seluler, termasuk fosforilasi tau, yang berkontribusi pada pembentukan *neurofibrillary tangles* dalam AD. *Andrographolide* juga ditunjukkan dapat mengurangi agregasi dan deposisi protein beta-amiloid (A $\beta$ ), yang merupakan salah satu ciri khas dari AD, di mana agregasi A $\beta$  berkontribusi pada pembentukan plak yang merusak neuron. Selain itu, gambar 2 mencakup penghambatan fosforilasi NF- $\kappa$ B dan aktivasi mikroglia yang berlebihan, yang merupakan respons inflamasi yang sering terjadi pada AD. Dengan demikian, *andrographolide* dapat mengurangi inflamasi ini, yang berkontribusi pada perlindungan neuron. Secara keseluruhan, gambar ini menyimpulkan bahwa *andrographolide* memiliki potensi untuk membalikkan beberapa perubahan patologis yang terjadi pada AD, termasuk perbaikan fungsi sinaptik, pengurangan agregasi A $\beta$ , dan penghambatan jalur inflamasi, yang semuanya berkontribusi pada perlindungan neuron dan perbaikan fungsi kognitif (Lu dkk., 2019).



**Gambar 2.** Mekanisme Potensial *Andrographolide* pada penyakit Alzheimer

Sumber: (Lu dkk., 2019)

Tabel 1 merangkum beberapa penelitian yang mengevaluasi efek Andrografolid, senyawa aktif yang diekstrak dari tanaman *Andrographis paniculata* L. terhadap model penyakit Alzheimer. Penelitian-penelitian ini menggunakan berbagai metode pengujian untuk menilai dampak Andrografolid pada fungsi kognitif dan neuroproteksi.

**Tabel 1.** Potensi Efek Andrografolid terhadap Penyakit Alzheimer

Metode pengujian	Objek penelitian	Dosis pengujian	Hasil pengujian	Referensi
Efek neurogenesis dan memori spasial diuji menggunakan penanda proliferasi sel (BrdU dan Ki67), penanda neuron imatur	Tikus model Alzheimer APPswe/PSEN1 $\Delta$ E9 berusia 8 bulan, serta tikus liar non-transgenik sebagai kontrol	2 mg/kg Andrografolid, ditambah injeksi 100 mg/kg 5-Bromo-2'-deoxyuridine (BrdU) selama 3 hari untuk analisis proliferasi sel	Andrografolid meningkatkan proliferasi sel di hippocampus, memperbaiki memori spasial, namun tidak mencegah sepenuhnya defisit kognitif	(Arredondo dkk., 2021)

Metode pengujian	Objek penelitian	Dosis pengujian	Hasil pengujian	Referensi
(DCX), serta tes memori spasial berbasis objek ( <i>Object Location Memory/OLM</i> )				
Pengujian mencakup pengambilan glukosa otak, aktivitas enzim metabolisme, tes kognitif ( <i>Novel Object Recognition (NOR)</i> dan <i>Novel Object Location (NOL)</i> ), serta rekaman elektrofisiologi sinaptik	Tikus transgenik J20 Tg dengan mutasi protein APP manusia, serta tikus liar C57BL/6 sebagai kontrol	2 mg/kg andrografolid, tiga kali per minggu selama 16 minggu	Andrografolid meningkatkan pengambilan glukosa, aktivitas metabolisme enzim, memperbaiki kognisi, dan memulihkan transmisi sinaptik serta meningkatkan Long-Term Potentiation (LTP) di hippocampus	(Cisternas dkk., 2019)
Analisis dilakukan dengan metode Western blot, real-time qPCR, dan pengujian aktivitas enzimatis fluorimetri	Sel-sel neuroblastoma manusia SH-SY5Y dan HEK293	Pengujian dilakukan pada konsentrasi 1 nM hingga 1 $\mu$ M untuk andrographolide dan turunannya	Turunan andrografolid, seperti 9, 31, dan 37, meningkatkan sekresi sAPP $\alpha$ dan menunjukkan potensi sebagai inhibitor $\beta$ -secretase, berperan dalam mengurangi pembentukan plak amyloid yang terkait Alzheimer	(Dey dkk., 2021)
Pengujian dilakukan dengan menyuntikkan Andrografolid secara intraperitoneal	Tikus <i>Octodon degus</i> muda dan dewasa	2.0 mg/kg dan 4.0 mg/kg, yang disuntikkan tiga kali per minggu selama 3 bulan	Andrografolid memulihkan jalur sinyal Wnt yang terganggu, memperbaiki penurunan kognitif, dan	(Inestrosa dkk., 2020)

Metode pengujian	Objek penelitian	Dosis pengujian	Hasil pengujian	Referensi
(IP) kepada tikus			mengurangi akumulasi beta-amiloid (A $\beta$ ) serta fosforilasi tau, yang merupakan tanda Alzheimer	
Andrografolid diberikan secara intraperitoneal (IP) tiga kali seminggu selama 3 bulan	Tikus <i>Octodon degus</i> berusia 56 bulan (hewan tua) dan 12 bulan (hewan muda sebagai kontrol)	2 mg/kg dan 4 mg/kg	Andrografolid mengurangi beban amyloid- $\beta$ (A $\beta$ ), astrogliosis, tingkat IL-6 (penanda inflamasi), serta menurunkan stres oksidatif di otak, ditunjukkan oleh penurunan kadar 4-HNE dan <i>N</i> -tyrosine	(Lindsay dkk., 2020)
Pengujian menggunakan <i>Morris water maze</i> . Analisis biokimia dan histologis dilakukan pada otak dan serum	Tikus model Alzheimer dan sel PC12	Ekstrak <i>Andrographis paniculata</i> (200, 400, 600 mg/kg/hari) dan andrografolid (2 mg/kg/2 hari)	<i>Andrographis paniculata</i> dan andrografolid meningkatkan memori, mengurangi kerusakan otak, dan mengaktifkan jalur p62-Keap1-Nrf2	(Ma dkk., 2023)
Tikus Wistar diinduksi Alzheimer dengan streptozotocin (STZ) dan diuji menggunakan <i>Morris water maze</i> dan analisis biokimia	Tikus Wistar jantan berusia dewasa	15, 30, dan 60 mg/kg secara oral selama 14 hari	Andrografolid secara signifikan memperbaiki memori dan perilaku kognitif, menurunkan kadar A $\beta$ 1-42 dan protein tau, serta mengurangi penanda neuroinflamasi seperti TNF- $\alpha$ , IL-1 $\beta$ , dan IL-6	(Patel dkk., 2021)
Uji <i>in vitro</i>	Sel BV-2 (mikroglia) dan sel PC12	Konsentrasi 20 $\mu$ M	Senyawa 3 dan 12 menekan produksi NO, TNF- $\alpha$ , dan	(Xu dkk., 2019)

Metode pengujian	Objek penelitian	Dosis pengujian	Hasil pengujian	Referensi
			IL-6, serta melindungi neuron dari kerusakan inflamasi dan oksidatif. Senyawa 10 paling efektif dalam merangsang pertumbuhan neurit, menunjukkan potensi sebagai terapi Alzheimer	
Pengujian dilakukan menggunakan pendekatan <i>in silico</i> dengan <i>molecular docking</i>	Protein target utama yang terlibat dalam Alzheimer, termasuk PTGS2 (COX-2) dan ACHE ( <i>acetylcholinesterase</i> )	Dosis andrografolid dianalisis melalui simulasi <i>molecular docking</i> , dengan senyawa yang menghasilkan energi ikatan terbaik dipilih untuk studi lebih lanjut.	Andrografolid menunjukkan afinitas yang baik terhadap PTGS2 dan ACHE, berpotensi sebagai agen anti-Alzheimer dengan efek anti-inflamasi dan perlindungan terhadap neurotransmitter kolinergik. Beberapa derivatif andrografolid menunjukkan hasil <i>docking</i> lebih baik dibandingkan andrografolid asli	(Yanzhao dkk., 2023)
Uji <i>Morris Water Maze</i> (MWM), imunohistokimia, qRT-PCR, dan analisis transkriptom RNA-seq	Tikus APP/PS1 transgenik yang merupakan model Alzheimer digunakan sebagai subjek penelitian dan tikus <i>wild-type</i> sebagai kontrol	Andrografolid diberikan secara intraperitoneal dengan dosis 2,0 mg/kg tiga kali seminggu selama 4 minggu	Andrografolid memperbaiki defisit kognitif, mengurangi deposisi A $\beta$ , menurunkan aktivasi mikroglia, serta mengurangi produksi sitokin pro-inflamasi seperti IL-1 $\beta$ dan TNF- $\alpha$	(Zhang dkk., 2021)

Andrografolid menunjukkan potensi yang signifikan dalam pengobatan penyakit Alzheimer melalui kemampuannya untuk memodulasi jalur sinyal Wnt. Dengan menginaktivasi enzim GSK-3 $\beta$ , andrografolid dapat meningkatkan kadar  $\beta$ -catenin, yang berkontribusi pada pemulihan fungsi kognitif dan perlindungan neuron. Penelitian menunjukkan bahwa Andrografolid mengurangi akumulasi beta-amiloid (A $\beta$ ) dan fosforilasi tau, dua karakteristik utama dari patologi Alzheimer. Selain itu, andrografolid juga memiliki efek neuroprotektif dengan mengurangi peradangan dan stres oksidatif, serta merangsang neurogenesis. Hasil ini menunjukkan bahwa andrografolid memiliki potensi sebagai agen terapeutik yang menjanjikan untuk meningkatkan kesehatan otak pada individu yang mengalami penuaan atau penyakit neurodegeneratif (Inestrosa dkk., 2020). Andrografolid memiliki sifat neuroprotektif yang mampu meningkatkan produksi sAPP $\alpha$  yang berhubungan dengan pengolahan  $\beta$ APP, serta menunjukkan aktivitas anti-angiogenesis yang bermanfaat dalam pengobatan kanker. Selain itu, modifikasi pada andrografolid dapat meningkatkan kemampuannya dalam menghambat enzim BACE1, yang terlibat dalam pembentukan plak *amyloid* (Dey dkk., 2021).

Penelitian oleh (Yanzhao dkk., 2023), mengidentifikasi PTGS2 (*Cyclooxygenase-2*) dan ACHE (*Acetylcholinesterase*) sebagai target utama untuk aktivitas anti-alzheimer dari *andrographolide*. Hasil *docking* molekuler menunjukkan bahwa *andrographolide* dan beberapa analognya memiliki energi pengikatan yang baik dengan target-target ini, menunjukkan potensi terapeutik yang tinggi. Berdasarkan analisis struktur-aktivitas, peneliti merancang senyawa baru yang menunjukkan hasil *docking* yang lebih baik dibandingkan *andrographolide*. Senyawa baru ini mempertahankan struktur *laktone* lima anggota dari *andrographolide* dan menambahkan substituen cincin benzena, yang dapat meningkatkan aktivitasnya. *Andrographolide* menunjukkan kemampuan untuk mempengaruhi beberapa jalur dan target, menjadikannya kandidat ideal untuk pengembangan terapi berbasis *andrographolide* untuk penyakit Alzheimer.

#### 4. KESIMPULAN

Kesimpulan dari tinjauan ini menunjukkan bahwa andrografolid, senyawa bioaktif utama dari tanaman sambiloto, memiliki potensi terapeutik yang signifikan dalam pengobatan penyakit Alzheimer. Melalui mekanisme kerja yang meliputi pengurangan neuroinflamasi, penghambatan akumulasi amiloid-beta, dan perlindungan neuron dari kerusakan, andrografolid dapat memperbaiki fungsi kognitif pada model hewan transgenik. Temuan ini memberikan implikasi penting bagi pengembangan terapi baru untuk Alzheimer, terutama dalam konteks penggunaan obat herbal yang lebih aman dan efektif. Namun, penelitian lebih lanjut diperlukan untuk mengeksplorasi dosis optimal, efek jangka panjang, serta mekanisme molekuler yang lebih mendalam dari andrografolid. Saran untuk penelitian selanjutnya mencakup studi klinis yang lebih luas dan terkontrol, serta investigasi terhadap kombinasi andrografolid dengan terapi konvensional untuk meningkatkan efektivitas pengobatan Alzheimer.

#### SARAN

Saran untuk penelitian ini mencakup beberapa aspek penting yang perlu diperhatikan untuk meningkatkan kualitas dan relevansi studi mengenai andrografolid dalam pengobatan penyakit Alzheimer. Salah satu keterbatasan utama dari penelitian ini adalah kurangnya data dari uji klinis pada manusia, yang membuat hasil dari model hewan tidak sepenuhnya dapat

digeneralisasi. Selain itu, variasi dalam dosis dan formulasi andrografolid yang digunakan dalam berbagai studi dapat mempengaruhi hasil dan kesimpulan yang diambil. Meskipun terdapat keterbatasan, penelitian ini menunjukkan potensi andrografolid sebagai agen terapeutik yang menjanjikan dengan sifat antiinflamasi dan neuroprotektif yang kuat, memberikan dasar yang kuat untuk penelitian lebih lanjut dan pengembangan terapi berbasis herbal. Untuk mengatasi keterbatasan yang ada, disarankan agar penelitian selanjutnya fokus pada uji klinis yang terstruktur dengan baik untuk mengevaluasi efektivitas dan keamanan andrografolid pada pasien Alzheimer. Pendekatan alternatif yang mungkin termasuk penggunaan kombinasi andrografolid dengan terapi konvensional untuk meningkatkan hasil klinis. Selain itu, penelitian lebih lanjut perlu dilakukan untuk mengeksplorasi mekanisme molekuler yang mendasari efek andrografolid, serta untuk menentukan dosis dan formulasi yang optimal. Langkah-langkah yang tepat dalam meminimalkan keterbatasan ini meliputi kolaborasi multidisiplin antara peneliti, klinisi, dan ahli farmasi untuk merancang studi yang komprehensif, serta penggunaan metodologi yang lebih canggih dalam analisis data untuk mendapatkan hasil yang lebih akurat dan dapat diandalkan.

#### DAFTAR PUSTAKA

- Arredondo, S. B., Reyes, D. T., Herrera-Soto, A., Mardones, M. D., Inestrosa, N. C., & Varela-Nallar, L. (2021). Andrographolide promotes hippocampal neurogenesis and spatial memory in the APPswe/PS1 $\Delta$ E9 mouse model of Alzheimer's disease. *Scientific Reports*, *11*(1), 22904. <https://doi.org/10.1038/s41598-021-01977-x>.
- Cisternas, P., Oliva, C. A., Torres, V. I., Barrera, D. P., & Inestrosa, N. C. (2019). Presymptomatic treatment with andrographolide improves brain metabolic markers and cognitive behavior in a model of early-onset Alzheimer's disease. *Frontiers in Cellular Neuroscience*, *13*. Scopus. <https://doi.org/10.3389/fncel.2019.00295>.
- Dey, A., Chen, R., Li, F., Maitra, S., Hernandez, J.-F., Zhou, G.-C., & Vincent, B. (2021). Synthesis and Characterization of Andrographolide Derivatives as Regulators of  $\beta$ APP Processing in Human Cells. *Molecules (Basel, Switzerland)*, *26*(24). <https://doi.org/10.3390/molecules26247660>.
- Inestrosa, N. C., Tapia-Rojas, C., Lindsay, C. B., & Zolezzi, J. M. (2020). Wnt Signaling Pathway Dysregulation in the Aging Brain: Lessons From the Octodon degus. *Frontiers in Cell and Developmental Biology*, *8*, 734. <https://doi.org/10.3389/fcell.2020.00734>.
- Lindsay, C. B., Zolezzi, J. M., Rivera, D. S., Cisternas, P., Bozinovic, F., & Inestrosa, N. C. (2020). Andrographolide Reduces Neuroinflammation and Oxidative Stress in Aged Octodon degus. *Molecular Neurobiology*, *57*(2), 1131–1145. <https://doi.org/10.1007/s12035-019-01784-6>.
- Lu, J., Ma, Y., Wu, J., Huang, H., Wang, X., Chen, Z., Chen, J., He, H., & Huang, C. (2019). A review for the neuroprotective effects of andrographolide in the central nervous system. *Biomedicine & Pharmacotherapy*, *117*, 109078. <https://doi.org/10.1016/j.biopha.2019.109078>.
- Ma, J., Zheng, M., Zhang, X., Lu, J., & Gu, L. (2023). Ethanol extract of *Andrographis paniculata* alleviates aluminum-induced neurotoxicity and cognitive impairment through regulating the p62-keap1-Nrf2 pathway. *BMC Complementary Medicine and Therapies*, *23*(1), 441. <https://doi.org/10.1186/s12906-023-04290-4>.

- Pardo-Moreno, T., González-Acedo, A., Rivas-Domínguez, A., García-Morales, V., García-Cozar, F. J., Ramos-Rodríguez, J. J., & Melguizo-Rodríguez, L. (2022). Therapeutic Approach to Alzheimer's Disease: Current Treatments and New Perspectives. *Pharmaceutics*, *14*(6), 1117. <https://doi.org/10.3390/pharmaceutics14061117>.
- Patel, R., Kaur, K., & Singh, S. (2021). Protective effect of andrographolide against STZ induced Alzheimer's disease in experimental rats: Possible neuromodulation and A $\beta$ ((1-42)) analysis. *Inflammopharmacology*, *29*(4), 1157–1168. <https://doi.org/10.1007/s10787-021-00843-6>.
- Sianturi, A. G. M. (2021). Stadium, Diagnosis, dan Tatalaksana Penyakit Alzheimer. *Majalah Kesehatan Indonesia*, *2*(2), 39–44. <https://doi.org/10.47679/makein.202132>.
- Xu, Y., Wei, H., Wang, J., Wang, W., & Gao, J. (2019). Synthesis of andrographolide analogues and their neuroprotection and neurite outgrowth-promoting activities. *Bioorganic and Medicinal Chemistry*, *27*(11), 2209–2219. Scopus. <https://doi.org/10.1016/j.bmc.2019.04.025>.
- Yanzhao, Z., Chinnappan, S., Agarwal, N., Gautam, V., & Gaurav, A. (2023). Elucidation of Mechanism of Anti-Alzheimer activity of Andrographolide and design of new Anti-Alzheimer compounds using Insilco approach. *Current Trends in Biotechnology and Pharmacy*, *17*(4A), 22–27. Scopus. <https://doi.org/10.5530/ctbp.2023.4s.86>.
- Zhang, J., Zheng, Y., Zhao, Y., Zhang, Y., Liu, Y., Ma, F., Wang, X., & Fu, J. (2021). Andrographolide ameliorates neuroinflammation in APP/PS1 transgenic mice. *International Immunopharmacology*, *96*, 107808. <https://doi.org/10.1016/j.intimp.2021.107808>.