

## Evaluasi Efektivitas Sambiloto (*Andrographis paniculata*) sebagai Hepatoprotektor terhadap Jejas Hati Imbas Obat

Mariska Elisabeth<sup>1</sup>, Gerardo Vico Fernando Budiono<sup>2</sup>, Fanny Rahardja<sup>3</sup>, Julia Windi Gunadi<sup>4</sup>

<sup>1</sup>Departemen Patologi Anatomi Fakultas Kedokteran, Universitas Kristen Maranatha, Bandung, Indonesia

<sup>2</sup>Fakultas Kedokteran, Universitas Kristen Maranatha, Bandung, Indonesia

<sup>3</sup>Departemen Mikrobiologi Fakultas Kedokteran, Universitas Kristen Maranatha, Bandung, Indonesia

<sup>4</sup>Departemen Fisiologi Fakultas Kedokteran, Universitas Kristen Maranatha, Bandung, Indonesia

Alamat Korespondensi: vicofernando14@gmail.com

### Abstrak

Jejas hati imbas obat ditandai dengan peningkatan kadar enzim hati dan kerusakan jaringan hati. Jejas hati imbas obat sering disebabkan oleh konsumsi beberapa obat seperti parasetamol dan rifampisin. Jejas hati imbas obat dapat dibagi menjadi jejas hati imbas obat tipe intrinsik dan jejas hati imbas obat tipe idiosinkratik. Penatalaksanaan jejas hati imbas obat adalah dengan menghentikan konsumsi obat terkait. Salah satu obat herbal asli Indonesia adalah tanaman sambiloto (*Andrographis paniculata*) yang memiliki banyak manfaat salah satunya sebagai hepatoprotektor dan agen antiinflamasi. Pemberian sambiloto (*Andrographis paniculata*) pada mencit maupun tikus yang mengalami jejas hati imbas obat menyebabkan penurunan kadar enzim hati di dalam darah dan memperbaiki gambaran histologis hati sehingga sambiloto dapat menjadi salah satu terapi adjuvant untuk mengatasi jejas hati imbas obat.

**Kata Kunci :** *Andrographis paniculata*, jejas hati imbas obat, parasetamol, rifampisin, sambiloto

### *Evaluation of Andrographis paniculata as a Hepatoprotector Agent Against Drug-Induced Liver Injury*

#### Abstract

The drug-induced liver injury which is characterized by elevated levels of liver enzymes and liver tissue damage is often caused by the consumption of some drugs such as paracetamol and rifampicin. The treatment for drug-induced liver injury is mainly by stopping the consumption of the drugs. Drug-induced liver injury can be classified into intrinsic drug-induced liver injury and idiosyncratic drug-induced liver injury. *Andrographis paniculata* is a herbal medicine from Indonesia that have some benefits such as hepatoprotective activity and anti-inflammatory effect on the liver. Administration of *A. paniculata* for drug-induced liver injury in mice or rats lowered liver enzymes and improve the liver histologic appearance. It can be concluded that *A. paniculata* can be used as one of the adjuvant therapies for drug-induced liver injury.

**Keywords:** *A. Paniculata*, drug-induced liver injury, paracetamol, rifampicin, king of bitters,

#### Pendahuluan

*Drug induced liver injury* atau jejas hati imbas obat merupakan jejas yang disebabkan oleh pajanan beberapa macam obat maupun agen non infeksius yang dapat menyebabkan disfungsi hati maupun kelainan pada tes fungsi hati.<sup>1</sup> Hal ini dapat terjadi karena sebagian besar obat akan dimetabolisme di dalam hati. Jejas hati imbas obat merupakan penyebab sekitar 10% dari seluruh kasus hepatitis, 5% kasus rawat inap serta 50%

kasus gagal hati akut.<sup>2</sup> Jejas hati imbas obat dapat dibagi menjadi tipe intrinsik dan tipe idiosinkratik.<sup>3</sup> Berdasarkan pola kerusakan hati, jejas hati imbas obat dapat dibagi menjadi tipe hepatoseluler, kolestasis dan campuran.<sup>4</sup> Penatalaksanaan jejas hati imbas obat dapat dilakukan dengan menghentikan obat yang sedang dikonsumsi terutama yang menyebabkan efek hepatotoksik, dapat juga dilakukan rawat inap untuk pasien, bahkan dapat dilakukan transplantasi hati.<sup>5</sup> Tinjauan Pustaka ini membahas efek

#### How to Cite:

Elisabeth M., Budiono G. V. F., Rahardja F., Gunadi J. W. Evaluasi Efektivitas Sambiloto (*Andrographis paniculata*) sebagai Hepatoprotektor terhadap Jejas Hati Imbas Obat. *J Kdoct Meditek*, 2022; 28(3), 313–321. Available from:

<http://ejournal.ukrida.ac.id/ojs/index.php/Meditek/article/view/2457/version/2449> DOI: <https://doi.org/10.36452/jkdoctmeditek.v28i3.2457>

hepatoprotektor sambiloto (*Andrographis paniculata*) untuk jejas hati yang disebabkan oleh obat terutama parasetamol dan rifampisin.

Agen hepatoprotektif merupakan suatu senyawa yang dapat melindungi, memulihkan, maupun mengurangi kerusakan hati yang telah terkena agen hepatotoksik seperti obat, racun, atau penyakit.<sup>6</sup> *A. paniculata* atau sambiloto merupakan salah satu tanaman obat yang tumbuh baik di Indonesia, India, Thailand maupun China. Tanaman ini masuk ke famili *Acanthaceae* dan memiliki tinggi 30 – 110 cm, memiliki batang hijau gelap mencapai 100 cm, serta memiliki daun yang memiliki panjang 2 – 12 cm. Tanaman ini juga mempunyai bunga berwarna putih dengan bintik ungu pada kelopakannya. Pada bulan Desember hingga April, bunga tanaman ini akan bermekaran.<sup>7</sup>

Kandungan kimia yang terkandung di tanaman sambiloto (*A. paniculata*) adalah senyawa andrographolide, 14-deoxyandrographolide, flavonoid, asam kuinat, serta xanthone.<sup>7</sup> Andrographolid dapat mengurangi kerusakan yang disebabkan oleh parasetamol dan rifampisin dengan mengurangi kematian sel hepatosit dan juga menurunkan kadar SGPT, SGOT, ALP bahkan bilirubin menjadi normal.<sup>8</sup> Oleh karena itu *A. paniculata* dapat menjadi salah satu alternatif pengobatan herbal yang memiliki efek samping minimal dan mudah didapatkan di Indonesia.

Tinjauan pustaka ini bertujuan untuk mengetahui efek hepatoprotektor *A. paniculata* terhadap jejas hati imbas obat yang disebabkan oleh parasetamol dan rifampisin

### **Anatomi, Histologi dan Fisiologi Hati**

Hati merupakan salah satu organ terbesar yang memiliki berat hingga 2% berat badan orang dewasa.<sup>9</sup> Hati dapat ditemukan di regio hipokondrium dekstra hingga regio epigastrium bahkan mencapai regio hipokondrium sinistra. Lobus anatomis hati dipisahkan oleh ligamentum *falciforme* menjadi lobus dekstra dan lobus sinistra. Porta hepatis memisahkan lobus asesorius menjadi lobus kuadratus dan lobus kaudatus. Garis *Cantlie* memisahkan hati menjadi dua lobus fungsional yaitu lobus dekstra dan lobus sinistra yang kemudian dibagi menjadi 8 segmen sesuai dengan vaskularisasi hati.<sup>10</sup> Organ ini memiliki unit fungsional yaitu lobulus-lobulus yang disusun oleh hepatosit dan dibagi menjadi 3 zona yaitu Zona I, Zona II dan Zona III. Pada zona I dapat ditemukan kumpulan hepatosit yang tersusun di sekitar aksis yang terbentuk oleh trias porta dan

cabang pembuluh darah yang terdistribusi meninggalkan trias porta. Zona ini paling dekat dengan aliran darah arteri yang mengalirkan banyak oksigen dan nutrisi. Zona II merupakan zona yang berada di tengah dan sering disebut dengan zona transisi. Pada zona III atau zona periasinar dapat ditemukan kumpulan hepatosit yang membentuk ujung dari asinus dan memiliki lokasi yang paling dekat dengan vena hepatis terminal yang mengalirkan banyak oksigen dan nutrisi keluar dari hati. Trias porta merupakan struktur yang terdapat di dalam hati yang terdiri dari cabang arteri kecil, cabang vena porta dan saluran limfe.<sup>9</sup> Apabila terjadi kerusakan pada hati terutama yang disebabkan oleh jejas hati imbas obat maka kerusakan hati akan bermula dari zona III atau zona periasinar yang kemudian akan menyebar hingga zona I.<sup>11</sup> Organ ini mendapatkan suplai perdarahan terbesar melalui vena porta hepatis dan sisanya melalui arteri hepatis. Vena porta menyuplai 75-80% darah kaya oksigen dan nutrien yang berasal dari sirkulasi sistemik menuju hepar yang memperdarahi parenkim hepar termasuk hepatosit. Arteri hepatis yang merupakan cabang dari trunkus coeliacus menyuplai 20-25% darah menuju hepar terutama struktur non parenkim seperti ductus biliaris intrahepatis. Persarafan organ ini didapat dari plexus hepaticus yang merupakan cabang dari plexus coeliacus yang salah satu fungsinya adalah untuk vasokonstriksi.<sup>10</sup>

Beberapa sel yang terdapat pada hati yaitu hepatosit, sel Kupffer, sel endotel, sel dendritik dan sel bintang. Hepatosit merupakan sel epitel poligonal dan membentuk 70-80% berat total hati. Sel ini memiliki diameter 30-40  $\mu$ m dan tersusun secara anastomosis dipisahkan oleh sinusoid hepatis. Hepatosit memiliki sitoplasma merah dan nukleus yang sentral, bulat dan tunggal serta satu nukleolus. Sitoplasma hepatosit mengandung granula lipofusin yang berwarna coklat keemasan. Di dalam hepatosit juga terdapat glikogen, trigliserida, feritin, dan protein lain. Apabila terjadi infeksi dan jejas dapat memengaruhi proses regenerasi sel dan menyebabkan hepatosit memiliki dua nukleus. Hepatosit memiliki 3 permukaan di membran plasma hepatosit yang memiliki fungsinya masing-masing. Permukaan sinusoid berada di dekat spatium Disse dan memiliki banyak mikrovili yang berfungsi untuk meningkatkan permukaan hepatosit menjadi 6 kali lipat. Permukaan ini memudahkan proses pertukaran berbagai zat dengan darah. Permukaan lateral berada di permukaan sinusoid hingga ujung kanalikulus yang memiliki fungsi adhesi difasilitasi salah satunya oleh desmosom.

Permukaan kanalikulus merupakan awal mula terjadinya sistem drainase limfe di dalam hati. Banyak ditemukan mikrovilli ireguler yang memiliki fungsi untuk memperluas permukaan hepatosit sehingga mencapai zona periportal. Permukaan membran pada hepatosit mengekskresikan leukotrien, garam empedu, senobiotik, dan metabolit lain ke dalam limfe. Di dalam hati dapat ditemukan banyak limfosit, sel NK, dan sel Kuppffer yang dapat membantu meningkatkan respon imun tubuh untuk melawan inflamasi maupun infeksi sehingga organ hati dapat dipertimbangkan sebagai salah satu organ limfoid di dalam tubuh. Sel Kuppffer merupakan sel makrofag khusus yang berada di dalam hati berlokasi di dalam lumen sinusoid yang memiliki fungsi untuk memfagositosis sel yang mengalami apoptosis dan nekrosis. Sel Kuppffer apabila teraktivasi akan terjadi pelepasan sitokin pro inflamasi seperti IL-1 dan IL-6 untuk memediasi respon imun di dalam hati. Sel dendritik di dalam hati memiliki peran yang penting untuk regulasi respon imun dan sel ini dapat ditemukan di dalam trias porta. Sel bintang atau *hepatic stellate cells* sering dikenal dengan liposit dan memiliki fungsi untuk menyimpan vitamin A dan menghasilkan beberapa faktor pertumbuhan untuk sel di hati.<sup>9</sup>

Hati juga merupakan salah satu organ yang penting yang memiliki berbagai fungsi yaitu menghasilkan cairan empedu, menyimpan dan memetabolisme berbagai vitamin yang dapat larut di dalam lemak, metabolisme obat-obatan, metabolisme bilirubin, sintesis plasma protein yang ada di tubuh kita seperti albumin, protein C, protein S, dan masih banyak lagi. Fungsi metabolisme dan detoksifikasi obat memerlukan proses yang utama yaitu biotransformasi yang kemudian akan merubah bentuk obat dari lipofilik menjadi hidrofilik melalui fase I dan fase II. Proses fase I berhubungan dengan oksidasi, reduksi, dan hidrolisis menggunakan sitokrom P450 (CYP450) sehingga menghasilkan produk yang lebih hidrofilik. Pada fase II kemudian akan terjadi konjugasi sehingga metabolit yang sudah dibentuk pada fase I akan lebih hidrofilik sehingga dapat disekresikan melalui cairan empedu maupun pembuluh darah.<sup>9</sup>

### ***Drug Induced Liver Injury***

*Drug induced liver injury* atau jejas hati imbas obat dapat disebabkan oleh beberapa obat seperti parasetamol dan rifampisin. Jejas hati imbas obat juga dapat dipengaruhi oleh beberapa faktor. Faktor usia pada seseorang dapat berkontribusi

untuk meningkatkan risiko terjadinya jejas hati imbas obat. Wanita lebih rentan mengalami jejas hati imbas obat dibandingkan pria. Etnis tertentu juga dapat mempengaruhi kejadian terjadinya jejas hati imbas obat dikarenakan terdapat perbedaan lingkungan, gaya hidup dan pola makan. Jejas hati imbas obat yang disebabkan beberapa obat seperti isoniazid, methotrexate dan halothane dapat dipengaruhi oleh kebiasaan konsumsi alkohol secara rutin. Beberapa penyakit seperti hepatitis B maupun C dapat meningkatkan risiko terjadinya jejas hati imbas obat terutama yang disebabkan oleh terapi anti HIV maupun terapi anti TB.<sup>4</sup>

Jejas hati imbas obat dapat diklasifikasikan menjadi jejas hati imbas obat tipe intrinsik dan jejas hati imbas obat tipe idiosinkratik. Jejas hati imbas obat tipe intrinsik disebabkan oleh toksisitas obat itu sendiri yang dapat disebabkan oleh dosis yang dikonsumsi melebihi batas normal misalnya para parasetamol atau acetaminophen. Jejas hati imbas obat tipe idiosinkratik terjadi karena adanya interaksi antara faktor faktor yang terdapat di pasien yang mengonsumsi obat tersebut dengan obat yang diminumnya. Jejas hati obat tipe intrinsik sangat bergantung dengan dosis (*dose dependent*) sehingga lebih mudah untuk diketahui penyebabnya dan juga memiliki waktu yang lebih singkat untuk terjadi jejas hati imbas obat. Jejas hati imbas obat tipe idiosinkratik misalnya pada konsumsi obat anti tuberkulosis yaitu rifampisin tidak bergantung dengan dosis (*dose independency*) dan juga memiliki waktu yang cenderung lebih lama.

Gambaran histopatologis hepar yang mengalami jejas hati imbas obat tipe intrinsik juga lebih jelas untuk diidentifikasi dibandingkan dengan gambaran histopatologis hepar tipe idiosinkratik yang cenderung bervariasi. Insidensi terjadinya jejas hati imbas obat tipe intrinsik lebih tinggi dibandingkan dengan tipe idiosinkratik.<sup>3</sup> Pola kerusakan pada hati yang disebabkan oleh jejas hati imbas obat, dapat dikelompokkan menjadi kerusakan hepatoseluler, kolestasis dan campuran. Kerusakan hati tipe hepatoseluler ditunjukkan oleh peningkatan kadar enzim hati terutama SGPT 5 kali lipat dari normal atau rasio aktivitas serum SGPT dibandingkan ALP 5 kali atau lebih. Kerusakan hati tipe kolestasis ditandai dengan adanya peningkatan 5 kali lipat kadar enzim hepar yaitu ALP atau rasio aktivitas serum SGPT dibandingkan ALP yaitu 2 kali atau kurang. Apabila didapatkan rasio aktivitas serum SGPT dibandingkan ALP yaitu nilainya di antara 2 hingga 5 maka dapat didefinisikan sebagai kerusakan hati tipe campuran. Manifestasi klinis

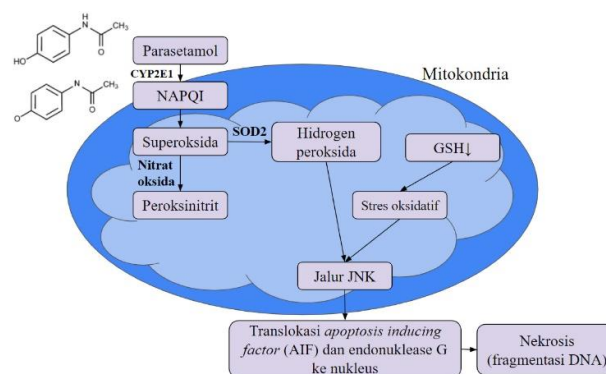
yang disebabkan oleh jejas hati imbas obat dapat berupa ikterik, koagulopati dan ensefalopati meskipun sebagian besar penderita tidak terdapat manifestasi klinis yang khas.<sup>4</sup> Jejas hati imbas obat dapat menjadi penyakit kronis apabila ditemukan manifestasi klinis jejas hati imbas obat akut, dimana pada pemeriksaan histopatologi didapati adanya kerusakan hati yang terjadi lebih dari 1 tahun dari awal mula terjadinya jejas.

Penatalaksanaan jejas hati imbas obat yang disebabkan oleh parasetamol dapat diberikan N-acetylcysteine secara intravena 12 jam setelah konsumsi parasetamol. Terapi ini dapat diberikan apabila kadar parasetamol telah diketahui dan terjadi peningkatan kadar SGOT.<sup>4</sup> Jejas hati imbas obat yang disebabkan oleh rifampisin menyebabkan gangguan sekresi bilirubin dan terjadi nekrosis pada lobulus hati. Penanganan jejas hati imbas obat yang disebabkan oleh rifampisin adalah dengan menghentikan pemberian rifampisin.<sup>12</sup> Salah satu tanaman herbal yang dapat menjadi terapi adjuvant adalah tanaman sambiloto (*A. paniculata*) yang memiliki efek antiinflamasi dan hepatoprotektor yang dapat mengurangi gejala yang ditimbulkan dari jejas hati imbas obat yang disebabkan oleh parasetamol maupun rifampisin.<sup>13</sup>

### Mekanisme Obat Hepatotoksik terhadap Hati

Individu yang mengonsumsi obat dengan dosis tertentu mengalami jejas hati imbas obat yang ditandai dengan adanya kematian sel hepatosit yang kemudian bisa menyebabkan gagal hati akut.<sup>14</sup> Parasetamol merupakan salah satu obat analgesik yang sering digunakan pada dosis terapeutik.<sup>15</sup> Menurut *US Food and Drug Administration (FDA) Advisory Committee* dosis maksimum parasetamol yang dapat dikonsumsi adalah 3250 mg dimana dosis terapeutik parasetamol adalah 325–1000 mg/dosis.<sup>16</sup> Namun apabila seseorang mengonsumsi parasetamol melebihi dosis maksimum maka dapat mengakibatkan kematian sel hepatosit.<sup>15</sup> Kematian sel hepatosit ini dapat terjadi melalui nekrosis maupun apoptosis tergantung jalur yang teraktivasi. Tergantung pada dosisnya, parasetamol dapat menyebabkan toksisitas secara langsung pada hati.<sup>17</sup> Jejas hati imbas obat yang disebabkan oleh parasetamol menyumbang 50% kasus jejas hati imbas obat tipe intrinsik yang paling sering terjadi di Amerika Serikat maupun di Eropa. Beberapa kasus disebabkan oleh konsumsi parasetamol yang melebihi dosis normal maupun mengonsumsi parasetamol dengan dosis 2-10

g/hari selama beberapa hari.<sup>4</sup>



Gambar 1. Dosis Tinggi Parasetamol Menyebabkan Kerusakan Hepatosit

Metabolisme parasetamol di dalam hati diperantarai oleh *N-acetyl-p-benzoquinone imine* (NAPQI) yang kemudian menginduksi stres oksidatif mitokondria. Parasetamol dirubah menjadi NAPQI melalui enzim CYP2E1 yang nanti dirubah menjadi superoksida. Peroksinitrit akan dihasilkan oleh peningkatan superoksida dari rantai transport elektron mitokondria dan reaksinya dengan nitrat oksida. Enzim superoksida dismutase 2 (SOD2) akan memecah superoksida menjadi hidrogen peroksida. Apabila jumlah GSH di dalam mitokondria menurun maka metabolit yang toksik akan berikatan dengan protein mitokondria dan dapat menimbulkan stres oksidatif. Jalur *c-Jun N-terminal kinase* (JNK) akan diaktifkan oleh hidrogen peroksida dan stres oksidatif mitokondria melalui beberapa jalur dan akan terjadi fosforilasi dan translokasi ke mitokondria. Hal ini menyebabkan aktivasi transisi permeabilitas mitokondria yang diperkuat oleh stress oksidatif mitokondria sehingga terjadi translokasi protein mitokondria yaitu *apoptosis inducing factor* (AIF) dan endonuklease G ke dalam nukleus. Translokasi protein tersebut akan menyebabkan nekrosis yang ditunjukkan dengan fragmentasi DNA.<sup>18</sup> Overdosis parasetamol juga menyebabkan menurunkan kadar glutathione. Kerusakan hepatosit akan menyebabkan kebocoran membran plasma yang didahului dengan gangguan fungsi transport hepatosit sehingga akan terjadi peningkatan enzim hati seperti SGPT, SGOT, ALP, dan LDH.<sup>19</sup>

Jejas hati imbas obat dapat disebabkan oleh obat anti tuberkulosis (OAT) yang salah satunya merupakan rifampisin. Prevalensi jejas hati imbas obat yang disebabkan oleh OAT adalah 58% dari seluruh kasus jejas hati imbas obat.<sup>12</sup> Rifampisin merupakan salah satu obat yang dikenal untuk mengatasi tuberkulosis, antibiotik ini dihasilkan

oleh *Streptomyces mediterranei*.<sup>20</sup> Obat ini akan dimetabolisme melalui hati menjadi bentuk desacetyl rifampisin yang lebih polar. Rifampisin sering dikaitkan dengan jejas hati imbas obat dan merupakan obat yang memiliki efek yang lebih hepatotoksik dibandingkan dengan obat anti tuberculosis lainnya. Rifampisin dapat mengaktifkan *xeno sensing pregnane X receptor* (PXR) dan akan meningkatkan transkripsi sitokrom P450 dan glutathion S-transferase, saat fase I dan fase II dan transporter saat fase III. Apabila dikombinasikan dengan isoniazid, salah satu obat anti tuberculosis lainnya, maka akan terjadi peningkatan produksi *hydrazine*. Peningkatan metabolisme isoniazid menyebabkan efek hepatotoksik yang disebabkan oleh rifampisin yang mengaktifkan sitokrom 450.<sup>21</sup> Jejas hati imbas obat yang disebabkan oleh obat anti tuberculosis khususnya rifampisin akan terjadi setelah 2 bulan konsumsi obat tersebut dimana puncak insidensi terdapat pada 2 minggu pertama.<sup>22</sup> Jejas hati imbas obat terutama yang disebabkan oleh rifampisin akan mengakibatkan terjadinya stres oksidatif mitokondria, apoptosis hepatosit, kolestasis dan akumulasi lipid di hati.<sup>23</sup>

### Sambiloto (*A. paniculata*)

*A. paniculata* merupakan tanaman yang dapat ditemukan di China, Taiwan, India, Kamboja, Laos, Malaysia, Myanmar, Sri Lanka, Thailand, Vietnam dan khususnya di Indonesia. Tanaman ini banyak tumbuh di negara yang memiliki iklim tropis maupun subtropis dan sering disebut *king of bitters*, karena rasanya yang pahit apabila dikonsumsi oleh masyarakat.<sup>24</sup> Hirarki taksonomi dapat dilihat pada Tabel 1.

Tabel 1. Hierarki Taksonomi Sambiloto<sup>7</sup>

Taksonomi	
Kingdom	Plantae
Divisi	Angiosperma
Kelas	Dicotyledonae
Ordo	Personales
Famili	Acanthaceae
Genus	Andrographis
Spesies	<i>Andrographis paniculata</i> (Burm. f.) <i>Nees</i>

Genus *Andrographis* memiliki 44 spesies dan yang terutama dikenal luas adalah *A. paniculata*. Tanaman *A. paniculata* banyak tumbuh di tanah yang lembap terutama pada dataran rendah dan juga dapat dibudidayakan di dalam taman. Tanaman ini dapat tumbuh hingga mencapai ketinggian 91,8 cm. Batang *A. paniculata* termasuk batang yang berkayu dan memiliki bentuk segi empat. Daun *A. paniculata* berwarna hijau mengkilat dan memiliki tepi daun yang rata. Pada tanaman yang sudah tua maka akan ditemukan bunga yang tumbuh di percabangan serta ketiak daun dan berwarna putih dengan bercak berwarna ungu. Pada tanaman dewasa juga dapat ditemukan 10 – 12 biji di dalam satu buah *A. paniculata* yang memiliki bentuk runcing. *A. paniculata* merupakan salah satu tanaman yang tumbuh di Indonesia, tanaman ini memiliki banyak fungsi sebagai agen hepatoprotektor, anti inflamasi, anti hiperglikemi, anti kanker, antioksidan, antihiperlipidemia dan sebagai imunostimulator.<sup>13</sup> *A. paniculata* yang diberikan kepada manusia dalam beberapa penelitian dikabarkan aman untuk dikonsumsi pada dosis yang tidak berlebihan. Terdapat efek antispermatogenik pada sistem reproduksi manusia yang dapat menyebabkan kerusakan pada sel sertoli sehingga dapat menurunkan kesuburan pada manusia. Beberapa efek samping lain yang dilaporkan meliputi terjadinya muntah pada beberapa orang yang disebabkan oleh rasa pahit dari *A. paniculata*, terjadi reaksi alergi, kelelahan, sakit kepala, diare, kehilangan nafsu makan, mual, dan limfadenopati. Oleh karena itu *A. paniculata* sebaiknya tidak dikonsumsi wanita hamil karena dapat memengaruhi kehamilan tersebut. Pada ekstrak etanol serta metanol dari tanaman utuh, daun dan batang *A. paniculata* didapatkan kandungan zat aktif yang terdiri dari diterpenoid dan flavonoid, yang dapat dilihat pada tabel berikut (Tabel 2).<sup>25</sup>

Tabel 2. Kandungan Zat Aktif *Andrographis paniculata*

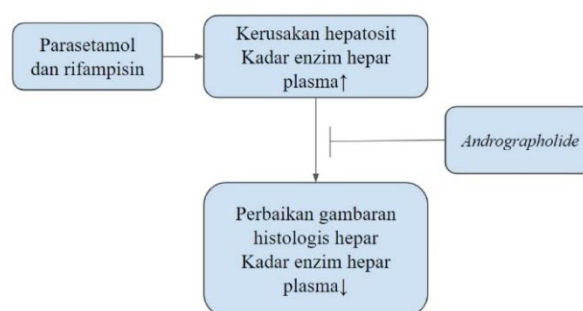
Kandungan Zat Aktif <i>Andrographis paniculata</i>	
<b>Diterpenoid</b>	<b>Flavonoid</b>
Andrographolide	5-hydroxy-7,8-dimethoxyflavone
14-deoxyandrographolide	5-hydroxy-7,8,2',5'-tetramethoxyflavone
Neoandrographolide	5-hydroxy-7,8,2',3'-tetramethoxyflavone
14-deoxy-11,12-didehydroandrographolide	5-hydroxy-7,8,2'-trimethoxyflavone
14-deoxy-14,15-didehydroandrographolide	7-O-methylwogonin
Andrograpanin	2'-methyl ether
Isoandrographolide	
14-acetylandrographolide	
19-O-acetylanhydroandrographolide	

### *Andrographolide* sebagai Hepatoprotektor

Salah satu kandungan zat aktif *diterpenoid lactone* yang terdapat di *A. paniculata* yang dapat berfungsi sebagai hepatoprotektor adalah *andrographolide*.<sup>26</sup> *Andrographolide* telah terbukti menjadi salah satu agen hepatoprotektor dengan meningkatkan respon inflamasi pada hati tikus yang diinduksi thioacetamide<sup>27</sup> dan melindungi hati tikus dengan mengembalikan kadar enzim hati seperti SGPT, SGOT, LDH, bilirubin pada hati tikus yang diinduksi CCL<sub>4</sub>.<sup>28</sup> Hati yang diinduksi CCL<sub>4</sub> mengalami penurunan tingkat nekrosis setelah diberikan ekstrak etanol *A. paniculata*.<sup>29</sup> *Andrographolide* melindungi hati dari hidrogen peroksida melalui jalur pengaktifan reseptor adenosine A2A, dan terjadi aktivasi transkripsi Nrf2 dan ekspresi p38/MAPK. *Andrographolide* juga menunjukkan efek hepatoprotektor pada hati yang diinduksi lipopolisakarida/D-galaktosamin (LPS/D-GalN) melalui jalur NF-κB dan aktivasi jalur Nrf2.<sup>13</sup> *Andrographolide* memiliki efek yang cukup baik pada hati mencit yang diinduksi ethanol sehingga *A. paniculata* dapat menjadi terapi adjuvant untuk memperbaiki kerusakan hati.

Pada pemberian obat anti tuberkulosis rifampisin dosis 300 mg/kg dan isoniazid dosis 150 mg/kg selama 21 hari pada mencit didapatkan perubahan enzim hati dan juga gambaran histopatologis hati. Kadar SGOT dan SGPT mengalami peningkatan yang signifikan setelah diberikan rifampisin dosis 300 mg/kg. Gambaran histopatologis hati tampak terjadi oedem sel hepatosit, degenerasi lemak, vakuolisasi pada hati mencit yang diberikan dosis tunggal rifampisin atau isoniazid maupun dosis gabungan rifampisin dan isoniazid. Salah satu penanda terjadinya kerusakan hati adalah peningkatan kadar *malondialdehyde* (MDA) yang merupakan produk akhir dari lipid peroksidase yang meningkat kadarnya setelah diberikan rifampisin.<sup>30</sup> Pada mencit yang diinduksi isoniazid dan rifampisin

dosis 50/100 mg/kg/hari selama 21 hari juga menunjukkan kerusakan hati berupa disintegrasi sel hepatosit dan vakuolisasi hepatosit di vena pericentral serta terjadi peningkatan kadar SGOT dan SGPT setelah dilakukan pemeriksaan.<sup>31</sup> *Andrographolide* yang diberikan pada hati yang mengalami kerusakan akan terjadi perbaikan gambaran histopatologis hati dan juga menurunkan kadar enzim hati seperti SGOT, SGPT, lipid peroksidase, dan ALP pada tikus.<sup>8</sup>



Gambar 2. Mekanisme Kerja *Andrographolide* terhadap Jejas Hati Imbas Obat

### Penutup

Beberapa obat hepatotoksik yang dikonsumsi oleh masyarakat adalah parasetamol dan rifampisin. Parasetamol merupakan obat yang sering sebagai obat antipiretik yang dapat menurunkan demam. Rifampisin juga dikenal sebagai salah satu obat anti tuberkulosis yang biasanya dikonsumsi oleh penderita TBC. Apabila obat-obatan ini dikonsumsi pada dosis tinggi dapat memicu terjadinya jejas hati imbas obat. Salah satu tanaman herbal Indonesia yaitu sambiloto (*Andrographis paniculata*) yang memiliki kandungan zat aktif *andrographolide* dapat menjadi obat herbal yang bisa mengembalikan fungsi hati dengan baik dan membuat kadar enzim hati di dalam darah menjadi normal. Maka sambiloto (*A. paniculata*) dapat

menjadi salah satu tanaman herbal yang memiliki fungsi sebagai agen hepatoprotektif yang dapat digunakan oleh kalangan masyarakat luas.

#### Daftar Singkatan

AIF	<i>Apoptosis inducing factor</i>
ALP	<i>Alkaline fosfatase</i>
CCL4	Karbon tetraklorida
CYP2E1	Sitokrom P450 2E1
CYP450	Sitokrom P450
GSH	<i>Glutathione</i>
IL-1	Interleukin 1
IL-6	Interleukin 6
JNK	c-Jun N-terminal kinase
LDH	Laktat dehidrogenase
LPS/D-GalN	Lipopolisakarida/D-galaktosamin
MDA	<i>Malondialdehyde</i>
NAPQI	<i>N-acetyl-p-benzoquinone imine</i>
Nf-KB	<i>Nuclear factor kappa-light-chain-enhancer of activated B cells</i>
NK	<i>Natural killer</i>
Nrf2	<i>Nuclear factor-erythroid factor 2-related factor 2</i>
P38/MAPK	<i>p38 mitogen-activated protein kinase</i>
PXR	<i>Pregnane X receptor</i>
SGOT	<i>Serum Glutamic Oxaloacetic Transaminase</i>
SGPT	<i>Serum Glutamic Pyruvic Transaminase</i>

#### Daftar Pustaka

- Suk KT, Kim DJ. Drug-induced liver injury: present and future. *Clin Mol Hepatol*. 2012;18(3):249–57.
- Singh D, Cho WC, Upadhyay G. Drug-induced liver toxicity and prevention by herbal antioxidants: An Overview. *Front Physiol*. 2016;6:1–18.
- Teschke R. Idiosyncratic DILI: Analysis of 46,266 Cases assessed for causality by RUCAM and published from 2014 to early 2019. *Front Pharmacol* [Internet]. 2019; 23:10. Available from: <https://www.frontiersin.org/article/10.3389/fphar.2019.00730/full>
- Andrade RJ, Aithal GP, Björnsson ES, Kaplowitz N, Kullak-Ublick GA, Larrey D, et al. EASL Clinical practice guidelines: Drug-induced liver injury. *J Hepatol* [Internet]. 2019;70(6):1222–61. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0168827819301291>
- Bessone F, Hernandez N, Tagle M, Arrese M, Parana R, Méndez-Sánchez N, et al. Drug-induced liver injury: A management position paper from the Latin American Association for study of the liver. *Ann Hepatol* [Internet]. 2021;24:100321. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S166526812100020X>
- Shamsi-Baghbanan H, Sharifan A, Esmaili S, Minaei B. Hepatoprotective herbs, Avicenna viewpoint. *Iran Red Crescent Med J*. 2014;16(1).
- Sanower Hossain M, Urbi Z, Sule A, Hafizur Rahman KM. A Review of ethnobotany, phytochemistry, and pharmacology. *Sci World J*. 2014;2014:1–28.
- Jong FHH, Gunawan A, Santoso MWA, Anjani S, Tirthaningsih NW, Basori A. Effects of sambiloto ethanol extract on fatty liver, SGOT/SGPT levels and lipid profile of wistar strain white rat (*Rattus norvegicus*) exposed to high-fat diet. *Folia Medica Indones*. 2018;54(2):89.
- Cullen JM, Stalker MJ. Liver and biliary system. In: Jubb, Kennedy & Palmer's Pathology of domestic animals: Volume 2 [Internet]. Elsevier; 2016. p. 258-352.e1. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/B9780702053184000085>
- Moore KL. Clinically oriented anatomy. 7th ed. 2014.
- Cunningham RP, Porat-Shliom N. Liver zonation – revisiting old questions with new technologies. *Front Physiol* [Internet]. 2021 Sep 9;12. Available from: <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fphys.2021.732929/full>
- Kim J-H, Nam W, Kim S, Kwon O, Seung E, Jo J, et al. Mechanism Investigation of rifampicin-induced liver injury using comparative toxicoproteomics in mice. *Int J Mol Sci* [Internet]. 2017 Jul 2;18(7):1417. Available from: <http://www.mdpi.com/1422-0067/18/7/1417>
- Dai Y, Chen S-R, Chai L, Zhao J, Wang Y, Wang Y. Overview of pharmacological activities of *Andrographis paniculata* and its major compound andrographolide. *Crit Rev Food Sci Nutr* [Internet]. 2019 Jun 27;59(sup1):S17–29. Available from: <https://www.tandfonline.com/doi/full/10.1080/10408398.2018.1501657>
- Yuan, Liyun and NK. Mechanisms of drug-induced liver injury. *Clin Liver Dis*.

- 2013;17,4:507–18.
15. Graham GG, Davies MJ, Day RO, Mohamudally A, Scott KF. The modern pharmacology of paracetamol: therapeutic actions, mechanism of action, metabolism, toxicity and recent pharmacological findings. *Inflammopharmacology* [Internet]. 2013 Jun 30;21(3):201–32. Available from: <http://link.springer.com/10.1007/s10787-013-0172-x>
  16. Krenzelok EP, Royal MA. Confusion: acetaminophen dosing changes based on NO Evidence in adults. *drugs R D* [Internet]. 2012 Jun 18;12(2):45–8. Available from: <http://link.springer.com/10.2165/11633010-000000000-00000>
  17. Dara L, Kaplowitz N. Cell death in drug-induced liver injury. In: *Cellular injury in liver diseases* [Internet]. Cham: Springer International Publishing; 2017. p. 1–35. Available from: [http://link.springer.com/10.1007/978-3-319-53774-0\\_1](http://link.springer.com/10.1007/978-3-319-53774-0_1)
  18. Moles A, Torres S, Baulies A, Garcia-Ruiz C, Fernandez-Checa JC. Mitochondrial-lysosomal axis in acetaminophen hepatotoxicity. *Front Pharmacol* [Internet]. 2018 May 15;9. Available from: <http://journal.frontiersin.org/article/10.3389/fphar.2018.00453/full>
  19. Rotundo L, Prysopoulos N. Liver injury induced by paracetamol and challenges associated with intentional and unintentional use. *World J Hepatol* [Internet]. 2020 Apr 27;12(4):125–36. Available from: <https://www.wjgnet.com/1948-5182/full/v12/i4/125.htm>
  20. Rothstein DM. Rifamycins, alone and in combination. *Cold Spring Harb Perspect Med* [Internet]. 2016 Jul;6(7):a027011. Available from: <http://perspectivesinmedicine.cshlp.org/lookup/doi/10.1101/cshperspect.a027011>
  21. Ramappa V, Aithal GP. Hepatotoxicity related to anti-tuberculosis drugs: mechanisms and management. *J Clin Exp Hepatol* [Internet]. 2013 Mar;3(1):37–49. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0973688312001211>
  22. Soedarsono S, Riadi ARW. Tuberculosis drug-induced liver injury. *J Respirasi*. 2020;6(2):49.
  23. Huang J-H, Zhang C, Zhang D-G, Li L, Chen X, Xu D-X. Rifampicin-Induced hepatic lipid accumulation: Association with up-regulation of peroxisome proliferator-activated receptor  $\gamma$  in mouse liver. Aspichueta P, editor. *PLoS One* [Internet]. 2016 Nov 2;11(11):e0165787. Available from: <https://dx.plos.org/10.1371/journal.pone.0165787>
  24. Hidayat S, Zuhud EAM, Widyatmoko D, Bahruni B, Batubara I. The commercial potential of forest trees as medicinal and health ingredients. *Biodiversitas J Biol Divers* [Internet]. 2021 Jun 24;22(7). Available from: <https://smujo.id/biodiv/article/view/8640>
  25. Mussard E, Jousselin S, Cesaro A, Legrain B, Lespessailles E, Esteve E, et al. *Andrographis paniculata* and its bioactive diterpenoids protect dermal fibroblasts against inflammation and oxidative stress. *Antioxidants* [Internet]. 2020 May 15;9(5):432. Available from: <https://www.mdpi.com/2076-3921/9/5/432>
  26. Jayakumar T, Hsieh C-Y, Lee J-J, Sheu J-R. Experimental and clinical pharmacology of *andrographis paniculata* and its major bioactive phytoconstituent andrographolide. *Evidence-Based Complement Altern Med* [Internet]. 2013;2013:1–16. Available from: <http://www.hindawi.com/journals/ecam/2013/846740/>
  27. Lee T-Y, Chang H-H, Wen C-K, Huang T-H, Chang Y-S. Modulation of thioacetamide-induced hepatic inflammations, angiogenesis and fibrosis by andrographolide in mice. *J Ethnopharmacol* [Internet]. 2014 Dec;158:423–30. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0378874114007661>
  28. Tatiya A, Sutar M, Surana S, Gamit N. Hepatoprotective effect of poly herbal formulation against various hepatotoxic agents in rats. *Pharmacognosy Res* [Internet]. 2012;4(1):50. Available from: <https://www.phcogres.com/article/2012/4/1/1041030974-849091040>
  29. Mahardika GG, Dewi NWS. Ekstrak etanol daun sambiloto (*Andrographis paniculata*) menurunkan HAI (Histology Activity Index)-Knodell Score pada hepar mencit (*Mus musculus*) jantan yang diinduksi CCL4. *J Med Udayana*. 2020;9.
  30. Lian Y, Zhao J, Xu P, Wang Y, Zhao J, Jia L, et al. Protective effects of metallothionein on isoniazid and rifampicin-induced hepatotoxicity in mice. Ho W, editor. *PLoS One* [Internet]. 2013 Aug 13;8(8):e72058. Available from: <https://dx.plos.org/10.1371/journal.pone.0072058>



31. Shih T-Y, Young T-H, Lee H-S, Hsieh C-B, Hu OY-P. Protective effects of kaempferol on isoniazid- and rifampicin-induced hepatotoxicity. *AAPS J* [Internet]. 2013 Jul 17;15(3):753–62. Available from: <http://link.springer.com/10.1208/s12248-013-9490-6>