

**PENGARUH EKSTRAK SAMBILOTO (*Andrographis paniculata* Nees.)
TERHADAP KADAR ALBUMIN
Studi Eksperimental pada Tikus Putih Jantan Galur Wistar yang Diinduksi
Paracetamol**

Skripsi
untuk memenuhi sebagian persyaratan
mencapai gelar Sarjana Kedokteran



Oleh:

Nabila Haynaya Putri

30101900136

**FAKULTAS KEDOKTERAN
UNIVERSITAS ISLAM SULTAN AGUNG
SEMARANG**

2023

SKRIPSI

PENGARUH EKSTRAK SAMBILOTO (*Andrographis paniculata* Nees.) TERHADAP

KADAR ALBUMIN

**Studi Eksperimental pada Tikus Putih Jantan Galur Wistar yang Diinduksi
Parasetamol**

Yang dipersiapkan dan disusun oleh

Nabila Haynaya Putri

30101900136

Telah dipertahankan di depan dewan penguji

Pada tanggal 20 Januari 2023

Dan dinyatakan telah memenuhi syarat

Susunan Tim Penguji

Pembimbing I

Anggota Tim Penguji

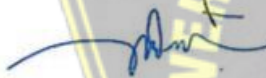


dr. Sampurna M. Kes.



dr. Bagas Widiyanto M. Biomed

Pembimbing II



dr. Andina Putri Aulia M.Si



Azizah Hikma Safitri S.Si., M.Si.

Semarang,

Fakultas Kedokteran

Universitas Islam Sultan Agung

Dekan,



Dr. dr. Setyo Trisnadi, SH., Sp.KE

SURAT PERNYATAAN

Yang bertanda tangan dibawah ini:

Nama : Nabila Haynaya Putri

NIM : 30101900136

Dengan ini menyatakan bahwa Skripsi yang berjudul:

**“PENGARUH EKSTRAK SAMBILOTO (*Andrographis paniculata* Nees.)
TERHADAP KADAR ALBUMIN, Studi Eksperimental pada Tikus Putih
Jantan Galur Wistar yang Diinduksi Parasetamol”**

Adalah benar hasil karya saya dan penuh kesadaran bahwa saya tidak melakukan tindakan plagiasi atau mengambil alih seluruh atau sebagian besar skripsi orang lain tanpa menyebutkan sumbernya. Jika saya terbukti melakukan tindakan plagiasi, saya bersedia menerima sanksi sesuai dengan aturan yang berlaku.

Semarang, 18 Januari 2023

Yang menyatakan,



Nabila Haynaya Putri

PRAKATA

Assalamu'alaikum Warrahmatullahi Wabarakatuh.

Alhamdulillahirabbil'alamiin, segala puji syukur kepada Allah SWT atas limpahan rahmat dan hidayah-Nya sehingga penulis dapat menyelesaikan Skripsi ini tepat waktu dengan judul **“Pengaruh Ekstrak Sambiloto (*Andrographis paniculata* Nees.) Terhadap Kadar Albumin Studi Eksperimental Pada Tikus Putih Jantan Galur Wistar yang Diinduksi Paracetamol”**.

Shalawat serta salam penulis haturkan pada junjungan besar Nabi Muhammad SAW karena beliau adalah jaman kegelapan (jahiliyah) menjadi jaman yang terang benderang. Tujuan penyusunan skripsi ini adalah untuk memenuhi tugas akhir dan melengkapi syarat dalam menempuh Program Pendidikan Sarjana Fakultas Kedokteran Universitas Islam Sultan Agung Semarang. Dalam penyusunan dan penulisan skripsi ini tidak terlepas dari bantuan, bimbingan serta dukungan dari berbagai pihak. Oleh karena itu penulis ingin menyampaikan terima kasih kepada :

1. Dr. dr. Setyo Trisnadi, Sp. KF, SH., selaku Dekan Fakultas Kedokteran Universitas Islam Sultan Agung Semarang.
2. dr. Sampurna, M.Kes dan dr. Andina Putri Aulia, M.Si. selaku dosen pembimbing I dan II yang telah banyak memberi ilmu dan meluangkan waktu untuk membimbing serta membantu penulis menyelesaikan skripsi ini.
3. dr. Bagas Widiyanto M.Biomed dan Ibu Azizah Hikma Safitri, S.Si., M.Si. selaku dosen penguji I dan II yang telah meluangkan waktu untuk

mengarahkan dan membimbing serta membantu penulis menyelesaikan skripsi ini.

4. Para Pimpinan dan Staff PAU Gizi Universitas Gadjah Mada Yogyakarta yang telah mengizinkan dan membantu peneliti dalam pengambilan data penelitian skripsi ini.
5. Ayah Agus Budi dan Ibu Lilis Handayani selaku orang tua penulis yang selalu mendukung dan memberi doa sehingga penulis dapat menyelesaikan skripsi ini.
6. Teman – teman seperjuangan penulis dan keluarga besar Vorticossa 2019 dan semua pihak yang telah mendukung penulis dalam menyelesaikan skripsi ini.

Penulis menyadari bahwa skripsi ini masih jauh dari kesempurnaan mengingat keterbatasan penulis. Oleh karena itu penulis sangat mengharapkan kritik dan saran yang membangun. Harapan penulis semoga skripsi ini bermanfaat bagi para pembaca, almameter dan menjadi salah satu sumbangan untuk dunia ilmiah dan kedokteran.

Wassalamu 'alaikum Warrahmatullahi Wabarakatuh.

Semarang, 20 Januari 2023

Penulis,

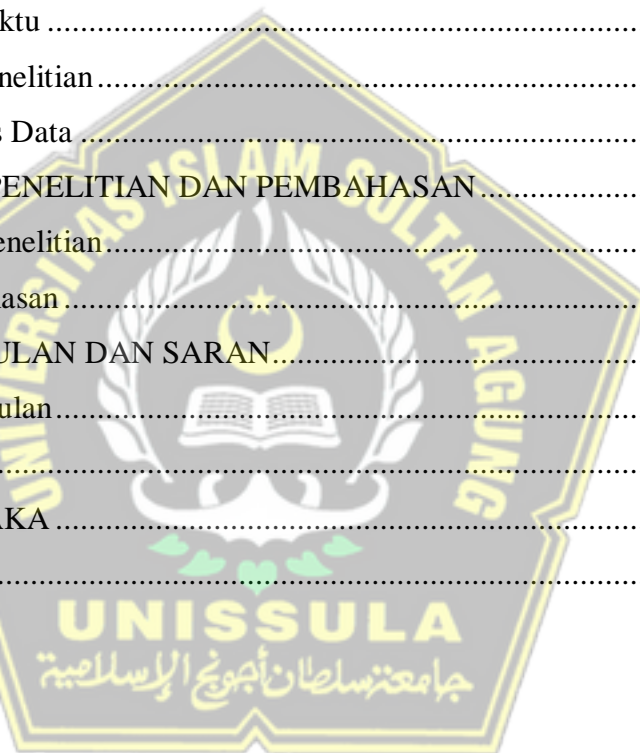
Nabila Haynaya Putri

DAFTAR ISI

HALAMAN JUDUL	i
LEMBAR PENGESAHAN.....	ii
SURAT PERNYATAAN.....	iii
PRAKATA	iv
DAFTAR ISI	vi
DAFTAR SINGKATAN	ix
DAFTAR GAMBAR	x
DAFTAR TABEL	xi
DAFTAR LAMPIRAN.....	xii
INTISARI.....	xiii
BAB I PENDAHULUAN.....	1
1.1 Latar Belakang	1
1.2 Rumusan Masalah.....	4
1.3 Tujuan Penelitian	4
1.3.1 Tujuan Umum.....	4
1.3.2 Tujuan Khusus	5
1.4 Manfaat Penelitian	6
1.4.1 Manfaat Teoritis	6
1.4.2 Manfaat Praktis	6
BAB II TINJAUAN PUSTAKA.....	7
2.1 Albumin.....	7
2.1.1 Definisi	7
2.1.2 Metabolisme Albumin	7
2.1.3 Fungsi Albumin	8
2.1.4 Prinsip Pemeriksaan Albumin dan Nilai Rujukan	9
2.1.5 Faktor yang Mempengaruhi kadar Albumin	13
2.1.6 Kelainan Kadar Albumin.....	14
2.2 <i>Drug- Induced Liver Injury</i> (DILI).....	16
2.2.1 Definisi	16

2.2.2	Klasifikasi DILI	17
2.2.3	Patogenesis DILI.....	18
2.2.4	Faktor Resiko DILI	18
2.3	Sambiloto	19
2.3.1	Morfologi.....	19
2.3.2	Taksonomi	20
2.3.3	Kandungan Sambiloto	21
2.4	Parasetamol.....	22
2.4.1	Mekanisme kerja.....	22
2.4.2	Efek Samping.....	23
2.4.3	Mekanisme Toksisitas	24
2.4.4	Metabolisme Parasetamol.....	25
2.5	Hubungan Ekstrak Sambiloto terhadap Kadar albumin pada Tikus Putih Jantan Galur Wistar yang diinduksi Parasetamol.....	27
2.6	Kerangka Teori	29
2.7	Kerangka Konsep.....	29
2.8	Hipotesis.....	30
BAB III METODE PENELITIAN		31
3.1	Jenis Penelitian	31
3.2	Variabel Penelitian dan Definisi Operasional	31
3.2.1	Variabel	31
3.2.2	Definisi Operasional.....	31
3.3	Populasi dan Sampel	32
3.3.1	Populasi	32
3.3.2	Sampel	32
3.4	Instrumen dan Bahan Penelitian	33
3.4.1	Instrumen Penelitian.....	33
3.4.2	Bahan Penelitian	34
3.5	Cara Penelitian.....	34
3.5.1	Pengajuan <i>Ethical Clearence</i>	34
3.5.2	Pembuatan Ekstrak Sambiloto	34

3.5.3 Pemberian Parasetamol terhadap Hewan Uji Coba.....	35
3.5.4 Dosis Penelitian	36
3.5.5 Pemberian perlakuan	37
3.5.6 Prosedur Pengambilan Darah dan Preparasi Serum	38
3.5.7 Pemeriksaan Kadar Albumin	39
3.5.8 Lama Perlakuan	40
3.6 Tempat dan Waktu Penelitian.....	41
3.6.1 Tempat.....	41
3.6.2 Waktu	41
3.7 Alur Penelitian.....	42
3.8 Analisis Data	43
BAB IV HASIL PENELITIAN DAN PEMBAHASAN.....	44
4.1 Hasil Penelitian.....	44
4.2 Pembahasan.....	46
BAB V KESIMPULAN DAN SARAN.....	49
5.1. Kesimpulan.....	49
5.2. Saran.....	50
DAFTAR PUSTAKA	51
LAMPIRAN	55



DAFTAR SINGKATAN

ALT	: <i>Alanine Aminotransferase</i>
ALP	: <i>Alkaline Phosphatase</i>
AST	: <i>Aspartate aminotransferase</i>
ATP	: Adenosin Tripospat
BB	: Berat Badan
BCG	: <i>Brom Cesol Green</i>
BCP	: <i>Bromcresol Purple</i>
DILI	: <i>Drug-induced injury</i>
DNA	: <i>Deoxyribo Nucleic Acid</i>
G	: Gram
GSH	: <i>Glutathione</i>
HPLC	: <i>High Performance Liquid Chromatography</i>
MDA	: Malondialdehyd
MG	: Miligram
ML	: Mili Liter
NAPQI	: <i>N-acetyl-p-benzoquinoneimine</i>
PSPG	: Pusat Studi Pangan dan Gizi
NSAID	: <i>Nonsteroidal Anti-inflammatory Drugs</i>
ROS	: <i>Reactive Oxygen Species</i>
WHO	: <i>World Health Organization</i>

DAFTAR GAMBAR

Gambar 2. 1. Tanaman Sambiloto	21
Gambar 2. 2. Kerangka Teori.....	29
Gambar 2. 3. Kerangka Konsep.....	29
Gambar 3. 1. Alur Penelitian.....	42
Gambar 4.1. Grafik rata-rata Kadar Albumin antar Kelompok.....	44



DAFTAR TABEL

Tabel 4.1. Hasil Analisis Deskriptif, Normalitas dan Homogenitas Varian Kadar Albumin (U/L) antar Kelompok.....	45
Tabel 4.2. Hasil Analisis Perbedaan Kadar Albumin (U/L) antar Kelompok.....	46



DAFTAR LAMPIRAN

Lampiran 1. Hasil Analisis Statistik	55
Lampiran 2. <i>Ethical Clearance</i>	59
Lampiran 3. Surat Ijin Penelitian.....	60
Lampiran 4. Surat Ijin Pemakaian Laboratorium	61
Lampiran 5. Dokumentasi Penelitian dan Laporan Hasil Uji	64



INTISARI

Cedera hepar yang diakibatkan obat atau drug-induced liver injury (DILI) menjadi masalah kesehatan yang menimbulkan tantangan diagnostik. DILI sering tidak terdiagnosis karena memiliki rentang yang luas, mulai dari asimtomatik hingga gagal hati akut yang dapat mengancam nyawa. Salah satu indikator kerusakan hepar yaitu dengan menurunnya kadar Albumin. Tanaman Sambiloto mengandung senyawa flavonoid yang dapat membantu meningkatkan kadar Albumin. Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui pengaruh ekstrak sambiloto terhadap kadar Albumin pada tikus putih jantan galur wistar yang diinduksi parasetamol.

Penelitian ini merupakan penelitian eksperimental dengan rancangan *posttest only control group design*. Sejumlah 30 ekor tikus putih jantan galur wistar dibagi menjadi 5 kelompok secara random, yaitu : kelompok kontrol negatif (K1), kelompok kontrol positif (K2), kelompok perlakuan I (K3), kelompok perlakuan II (K4), dan kelompok perlakuan III (K5). Seluruh kelompok kecuali kelompok kontrol diinduksi parasetamol selama 1 hari dan selanjutnya diberikan perlakuan sesuai kelompok selama 7 hari. Hari ke-16 dilakukan pengambilan sampel untuk mengukur kadar Albumin dengan menggunakan *Spectrophotometer*. Metode analisis data yang digunakan adalah *One Way Anova* dilanjut *Post Hoc LSD*.

Hasil analisis data dari kelima kelompok dapatkan rerata kadar Albumin pada K1 ($5,04 \pm 0,08$ U/L), K2 ($1,08 \pm 0,06$ U/L), K3 ($1,76 \pm 0,08$ U/L), K4 ($4,14 \pm 0,14$ U/L) dan K5 ($4,78 \pm 0,06$ U/L). Data hasil penelitian kemudian dianalisis menggunakan uji *Post Hoc LSD* didapatkan $p < 0,05$ yang menunjukkan terdapat perbedaan bermakna kadar Albumin antar kelompok perlakuan.

Pemberian ekstrak sambiloto berpengaruh terhadap kadar Albumin pada tikus putih jantan galur wistar yang diinduksi parasetamol.

Kata kunci : Albumin, Parasetamol, Ekstrak Sambiloto

BAB I

PENDAHULUAN

1.1 Latar Belakang

Cedera hepar yang diakibatkan obat atau *drug-induced liver injury* (DILI) menjadi masalah kesehatan yang menimbulkan tantangan diagnostik. DILI sering tidak terdiagnosis karena memiliki rentang yang luas, mulai dari asimtomatik hingga gagal hati akut yang dapat mengancam nyawa (Loho dan Hasan, 2014). Salah satu obat penginduksi kerusakan hati yang sering digunakan adalah parasetamol (Robiyanto *et al.*, 2019). Parasetamol merupakan Obat Anti Inflamasi Non Steroid (NSAID) yang dapat digunakan untuk mengobati demam, nyeri ringan seperti kepala dan juga nyeri otot. Parasetamol merupakan analgesik dan juga antipiretik yang banyak digunakan masyarakat dan obat yang dengan mudah dijual bebas sehingga apabila digunakan melebihi maka dapat memberikan efek yang serius terutama pada organ hepar (Pratiwi dan Prabowo, 2018). Salah satu indikator kerusakan hepar yaitu dengan melihat kadar Albumin (Robiyanto *et al.*, 2019). Protein plasma dihasilkan oleh sel hati dan albumin menjadi protein plasma paling yang banyak di dalam tubuh. Sehingga jika terdapat perubahan kadar, akan mempengaruhi sifat dan fungsinya yang memiliki pengaruh terhadap banyak aspek (Gatta *et al.*, 2012).

Hepar merupakan lokasi utama terjadinya sintesis Albumin, kegagalan hati yang mengakibatkan disfungsi hepar dapat menyebabkan hipoalbuminemia. Hipoalbuminemia merupakan suatu kondisi abnormal

saat kadar Albumin dalam darah rendah. Albumin mempunyai pengaruh yang besar terhadap banyak aspek dan memiliki kaitan dengan efek terapi obat serta aktivitas farmakologi. Albumin berperan penting untuk mengikat maupun membawa senyawa endogen dan zat-zat terkait obat-obatan. Hal tersebut memberi pengaruh pada waktu paruh dan waktu metabolisme pada molekul-molekul bebas yang juga akan berdampak pada perubahan kadarnya (Gatta *et al.*, 2012). Insiden gagal hati akut akibat penggunaan parasetamol diperkirakan 10 per satu juta orang setiap tahunnya di negara maju, sudah lebih dari 2000 kasus di Amerika Serikat (Rotundo dan Pysropoulos, 2020). Menurut data yang dilaporkan sebelumnya insiden tahunan DILI adalah antara 1 dalam 10.000 dan dalam 100.000. Namun dalam studi lain melaporkan insiden yang lebih tinggi. Beberapa studi membuktikan terdapat 19,2 kasus per 100.000 penduduk Islandia, 13,9 kasus per 100.000 penduduk Prancis, dengan rawat inap 12% dan kematian 6% (Licata *et al.*, 2017). Jumlah insiden DILI sebenarnya belum dapat diketahui secara pasti, yang sebenarnya terjadi dapat jauh lebih besar akibat kurangnya sistem pelaporan, sulitnya mendeteksi hingga kurangnya observasi terhadap pasien sehingga perlu penelitian yang berkelanjutan. Jika tidak dilakukan dapat meningkatkan morbiditas maupun mortalitas penduduk (Ashkenazi *et al.*, 2021).

Penggunaan parasetamol dosis toksik, menyebabkan kadar *glutathione-SH* (GSH) dalam sel hati menurun sehingga sel hepar menjadi rentan cedera karena oksidan, dan membuat NAPQI berikatan secara

kovalen dengan makromolekul sel sehingga terjadi gangguan pada sistem enzim. Hasil metabolisme parasetamol yaitu NAPQI tidak lagi dapat dinetralsir kembali oleh *glutathione* hepar sehingga senyawa tersebut yang toksik akan memicu reaksi berantai radikal bebas yang berakibat terjadi kerusakan hepar (Rafita *et al.*, 2015). Adanya gangguan pada organ hepar dapat mempengaruhi kadar albumin dalam darah (Purwanto & Indriawati, 2014). Tanaman Sambiloto (*Andrographis paniculate* Ness) merupakan tanaman yang berpotensi untuk pengobatan alternatif dalam mengobati beberapa penyakit yang mematikan (Fardiyah *et al.*, 2020). Secara klinis senyawa yang terkandung pada sambiloto aktivitasnya dapat berpengaruh pada hepatoprotektif, kardiovaskular, hipoglikemik, anti-fertilitas, immunostimulan, hingga antihepatotoksik. Selain komponen utama yang terkandung yaitu diterpene lakton, sambiloto juga mengandung andrografolid, flavonoid, alkaloid, dan tanin (Royani *et al.*, 2014).

Flavonoid yang terkandung dapat menghambat reaksi oksidasi dengan cara menangkalkan radikal melalui penyumbangan satu electron pada electron tidak berpasangan sehingga akan mengurangi radikal bebas (Utami, 2021). Penelitian oleh Sheeja tahun 2014 pemberian ekstrak sambiloto berpengaruh terhadap *Superoxide Scavenging Activity* dengan menurunkan pembentukan *superoxide radical*. Pemberian ekstrak sambiloto juga terbukti efektif dengan dosis 200mg/kg/BB untuk mencegah kerusakan hepar akibat pemberian tetraklorida dosis toksik berdasarkan skor kerusakan histopatologi *HAI-Knodell Score* (Mahardika *et al.*, 2020).

Kandungan flavonoid yang terdapat pada buah belimbing wuluh terbukti berperan sebagai hepatoprotektor. Flavonoid mengurangi dampak kerusakan hati dengan cara mengikat radikal bebas. Radikal bebas tersebut mempengaruhi keluarnya enzim dan sintesa produk hepar yang menjadi indikator kerusakan hati (Silvani *et al.*, 2019). Upaya penanggulangan masalah DILI menjadi suatu upaya yang harus dilakukan untuk kesejahteraan kesehatan penduduk. Pemberian ekstrak daun sambiloto (*Andrographis paniculata*) sebagai obat herbal terhadap penyakit, menjadikan alternatif pengobatan secara alami dalam mengatasi kerusakan hepar. Berdasarkan uraian diatas maka peneliti tertarik untuk melakukan penelitian secara eksperimental lebih lanjut mengenai khasiat ekstrak sambiloto terhadap kerusakan hepar yang disebabkan oleh parasetamol.

1.2 Rumusan Masalah

Berdasarkan latar belakang tersebut, maka rumusan masalah pada penelitian sebagai berikut: “Apakah terdapat Pengaruh Ekstrak Sambiloto (*Andrographis paniculata* Nees.) terhadap kadar albumin pada Tikus Putih Jantan Galur Wistar yang diinduksi Parasetamol?”

1.3 Tujuan Penelitian

1.3.1 Tujuan Umum

Mengetahui Pengaruh Ekstrak Sambiloto (*Andrographis paniculata* Nees.) terhadap Kadar Albumin pada Tikus Putih Jantan Galur Wistar yang diinduksi Paracetamol.

1.3.2 Tujuan Khusus

Tujuan khusus penelitian ini adalah:

- 1.3.2.1 Untuk memperoleh rerata kadar albumin pada tikus putih jantan galur wistar yang diberi pakan standar.
- 1.3.2.2 Untuk memperoleh rerata kadar albumin pada tikus putih jantan galur wistar yang diberi pakan standar + diinduksi paracetamol dosis toksik 1000mg/kgbb dalam 16 jam.
- 1.3.2.3 Untuk memperoleh rerata kadar albumin pada tikus putih jantan galur wistar yang diberi pakan standar + diinduksi paracetamol dosis toksik 1000mg/kgbb dalam 16 jam + ekstrak sambiloto 100 mg/kgbb selama 7 hari.
- 1.3.2.4 Untuk memperoleh rerata kadar albumin pada tikus putih jantan galur wistar yang diberi pakan standar + diinduksi paracetamol dosis toksik 1000mg/kgbb dalam 16 jam + ekstrak sambiloto 200 mg/kgbb selama 7 hari.
- 1.3.2.5 Untuk memperoleh rerata kadar albumin pada tikus putih jantan galur wistar yang diberi pakan standar + diinduksi paracetamol dosis toksik 1000mg/kgbb dalam 16 jam + ekstrak sambiloto 300 mg/kgbb selama 7 hari.
- 1.3.2.6 Menganalisis perbedaan kadar albumin antar kelompok penelitian.

1.4 Manfaat Penelitian

1.4.1 Manfaat Teoritis

Hasil penelitian ini diharapkan dapat digunakan untuk penelitian pendahuluan tentang ekstrak sambiloto sebagai komponen zat yang dapat menurunkan kadar Albumin.

1.4.2 Manfaat Praktis

Sebagai alternatif dan terapi pendamping bagi masyarakat bahwa ekstrak sambiloto memiliki manfaat terhadap kadar albumin.



BAB II

TINJAUAN PUSTAKA

2.1 Albumin

2.1.1 Definisi

Protein plasma yang jumlahnya cukup banyak di dalam tubuh manusia adalah Albumin, sekitar 55-60% dengan total kadar protein normal 3,5-5,1 g/dl. Protein plasma tersebut memiliki peran penting dalam regenerasi sel, membantu pemulihan saat jaringan sel rusak dan keseimbangan cairan dalam pembuluh darah dengan cairan yang berada di dalam rongga interstitial. Albumin adalah protein serum yang disintesa dihepar. Serum darah albumin memiliki tekanan onkotik yang paling besar dalam mempertahankan cairan vaskuler, membantu metabolisme, transportasi obat-obatan, anti oksidan, anti peradangan, hingga keseimbangan asam dan basa. (Indrawati *et al.*, 2019). Albumin merupakan rantai tunggal peptide dan terdiri dari 585 asam amino. Molekul albumin terdiri dari 17 ikatan disulfida yang menghubungkan asam amino yang mengandung sulfur. Serum albumin dapat mengikat beberapa zat dan hormon yang berbeda, seperti tiroid dan hormon lain yang larut dalam lemak (Gatta *et al.*, 2012).

2.1.2 Metabolisme Albumin

Pada tubuh manusia dewasa normal, Albumin disintesa oleh hati sekitar 100-200 mikrogram per gram jaringan hati per hari,

kemudian akan didistribusikan ke dalam plasma secara vaskuler dan ke dalam kulit secara ekstravaskuler sebesar 40-60%, di hati 15%, ginjal sekitar 10%, dan sisanya ke dalam saluran cerna melalui dinding lambung (Murray *et al.*, 2009). Hepar merupakan bagian utama tempat sintesis Albumin dengan jumlah sintesis hampir 50% dari upaya metabolisme hepar. Laju sintesis dapat dipengaruhi oleh tekanan onkotik, peradangan, status hormone, dan nutrisi. Terdapat dua tempat sintesis Albumin di dalam sel hepar. Albumin yang diproduksi di polisom bebas diperlukan untuk intravascular sedangkan yang diproduksi di poliribosom berkaitan dengan reticulum endoplasma (Rosida, 2016). Saat terjadi metabolisme terdapat kemungkinan seperti penurunan pasokan asam amino, terganggunya proses sintesis, hingga masalah distribusi misalnya edema dapat menyebabkan terjadinya hypoalbuminemia. Ketika terjadi tekanan onkotik yang menurun maka sintesis albumin akan meningkat, sedangkan saat tekanan onkotik meningkat, sintesis albumin akan menurun (Jamaluddin *et al.*, 2020).

2.1.3 Fungsi Albumin

Albumin menjadi regulator utama dari tekanan osmotik koloid dimana sebagian besar merupakan plasma tekanan osmotik koloid normal dan 50% adalah protein. Sehingga albumin mempunyai peran penting dalam sirkulasi, diantaranya sebagai berikut : (Gatta *et al.*, 2012).

a. Alat pengikat dan transport

Albumin dapat mengikat beberapa partikel atau zat, dan berperan untuk mengangkut molekul metabolit dan juga obat.

b. Mempertahankan tekanan osmotik plasma

Albumin memelihara tekanan 70-80% tekanan osmotik plasma, sehingga terjadi keseimbangan antara hidrostatis dan tekanan osmotik koloid.

c. Mempertahankan keseimbangan asam dan basa

Albumin mempertahankan keseimbangan asam dan basa, mempunyai banyak anoda bermuatan positif dan mempunyai peran saat gugus anion dibentuk yang akan mempengaruhi status asam basa.

d. Efek antioksidan

Sifat antioksidan tersebut mendeteksi radikal bebas yang dapat mempengaruhi pathogenesis inflamasi penyakit. Albumin menghambat produksi radikal bebas eksogen dengan leukosit polimorfonuklear.

2.1.4 Prinsip Pemeriksaan Albumin dan Nilai Rujukan

a. Metode pemeriksaan albumin

Serum yang diambil dari darah vena merupakan bahan yang akan digunakan untuk pemeriksaan. Serum tersebut perlu dipisahkan dari sel darah. Sampel yang belum segera diperiksa lebih baik disimpan di lemari es karena dapat mempengaruhi

kadar tersebut. Sampel yang akan diperiksa tidak lipemik, hemolisis maupun ikterik karena akan mempengaruhi hasil pemeriksaan. Serum darah yaitu plasma tanpa fibrinogen, sel, maupun faktor koagulasi lainnya. Serum merupakan sisa darah yang membeku. Serum didapatkan dengan cara mensentrifugasi sejumlah darah yang dibiarkan tanpa adanya antikoagulan. Sedangkan plasma dibuat dari darah yang berisi antikoagulan di tabung lalu di sentrifugasikan dalam waktu dan kecepatan tertentu sehingga bagian plasma akan terpisah dengan bagian lainnya (Murray *et al.*, 2009).

Metode pemeriksaan kadar Albumin, antara lain:

1. Metode Elektrophoresis

Metode elektrophoresis dilakukan dengan pemisahan protein berdasarkan muatan elektriknya. Protein ditempatkan di suatu arus elektrik dan akan pindah sesuai gerakan alirannya, dengan pergerakan yang ditentukan larutan penyangga. Arus bergantung dengan muatannya yaitu muatan positif atau negatif.

Kation memiliki muatan positif akan bergerak ke arah kutub katode, sedangkan anion dengan muatan negatif akan bergerak ke arah kutub anode. Metode tersebut cukup akurat, namun membutuhkan waktu yang lama untuk pengerjaannya.

2. Dye binding

- a. BCG (*Brom Cesol Green*) merupakan zat warna dari

triphenylmethane family (triarylmethane dyes) sebagai petunjuk pH dan *tracking dye* saat elektroforesis gel agarose DNA. Pada saat hipoalbuminemia pengukuran BCG memberikan hasil lebih tinggi. Terutama penderita yang memiliki kadar albumin rendah disertai fraksi α globulin yang meningkat. Pemeriksaan BCG merupakan metode *in vitro*, kadar paling rendah yang dapat dibaca yaitu 0,02 g/dl sedangkan kadar paling tinggi yaitu 6,27 g/dl. (Ilmiah *et al.*, 2018). Prinsip kerja metode ini adalah *bromcresol green* dengan albumin dalam larutan sitrat akan membentuk kompleks warna. Absorbansi dari kompleks tersebut proposional dengan konsentrasi albumin yang ada pada sampel. Warna yang terbentuk adalah kuning-hijau ke hijau-biru.

BCG + Albumin larutan sitrat pH 4,2 BCG – Albumin Kompleks

- b. BCP (*Bromcresol Purple*), menjadi gold standar untuk pemeriksaan kadar albumin. Prinsip metode ini yaitu BCP akan mengikat albumin tanpa adanya peran dari unsur lain yang akan mempengaruhi proses reaksi BCP tidak bereaksi dengan globulin. Hasil pemeriksaan didapatkan nilai kadar albumin rendah dibandingkan yang sebenarnya ketika bilirubin, trigliserida dan hemoglobin dalam keadaan

meningkat. metode BCP dianggap lebih tepat dan sensitive dibanding dengan metode BCG. Pemeriksaan tersebut secara *in vitro*, kadar yang paling rendah dapat dibaca yaitu 0,06 gr/dl sedangkan kadar tertinggi 8,0 gr/dl.

3. Presipitasi

Metode ini memberikan serum ke suatu koloid yang sesuai. Albumin memiliki daya larut yang berbeda saat di larutan garam pekat. Albumin dan alpha globulin normalnya akan menstabilkan system tersebut. Sedangkan jika terjadi kelebihan immunoglobulin maka akan merusak stabilitas sistem dan muncul presipitasi.

4. HPLC (*High Performance Liquid Chromatography*)

Metode dengan kromatografi dengan menggunakan bahan kimia dalam mengidentifikasi atau memisahkan suatu campuran. HPLC menjadi metode rujukan. Komponennya terdiri dari reservoir bahan pelarut, kolom analitik, pompa, injector, detector, perekam dan pembuangan sisa-sisa pemeriksaan. Nilai rujukan metode ini yaitu 2,7-3,8 gr/dl (Murray *et al.*, 2009).

b. Nilai rujukan

Nilai rujukan kadar albumin untuk usia dewasa adalah 3,5 – 5,2 gr/dl atau 35 – 52 gr/l. Nilai rujukan kadar albumin pada kriteria lainnya adalah sebagai berikut:

- Wanita Dewasa : 3,5 - 5,0 gr/dl
- Laki-laki Dewasa : 3,8 – 5,1 gr/dl
- Anak : 4,0 – 5,8 gr/dl
- Bayi : 4,0 – 5,8 gr/dl
- Bayi baru lahir : 2,9 – 5,4 gr/dl
- Tikus putih jantan : 3,0 – 5,0 gr/dl

2.1.5 Faktor yang Mempengaruhi kadar Albumin

Kadar albumin dalam tubuh dapat mengalami kenaikan maupun penurunan yang disebabkan oleh :

1. Infeksi Peradangan

Selama peradangan, sitokin seperti faktor nekrosis tumor dan interleukin-1 berfungsi untuk mendorong asam amino menjauh dari produksi protein yang tidak penting untuk proses inflamasi dan menuju protein fase akut positif, termasuk globulin, fibrinogen, dan haptoglobin. Pada protein fase akut negatif seperti albumin, laju sintesis akan menurun. Penurunan selama peradangan pada manusia rata-rata 0,5g/dl, sedangkan pada tikus menurun hampir 60%

2. Malnutrisi

Malnutrisi merupakan keadaan kurang terpenuhinya kebutuhan nutrisi tubuh. Keadaan tersebut mengalami penurunan asupan protein dan defisiensi asam amino yang mengakibatkan hypoalbuminemia. Penurunan kemampuan sintesis albumin dan

penurunan kadar secara klinis terjadi pada kasus malnutrisi yang kronis karena kapasitas hepatosit dalam mensintesis menjadi normal setelah di refeeding (Dwi Larasati *et al.*, 2017).

3. Obat-Obatan

Albumin memiliki peran sebagai alat pengikat dan transport zat atau obat-obatan. Salah satu obat penginduksi kerusakan hepar yang sering digunakan dan mudah didapatkan oleh masyarakat adalah paracetamol. Apabila digunakan dengan melebihi dosis dapat menyebabkan perubahan kadar albumin (Gatta *et al.*, 2012)

4. Asidosis Metabolik

Asidosis metabolik merupakan gangguan keseimbangan asam basa yang cukup banyak ditemukan. Ditandai dengan penurunan pH darah dan penurunan kadar bikarbonat plasma. Albumin memiliki peran dalam mempertahankan keseimbangan asam dan basa. Jika terdapat gangguan dapat mempengaruhi kadar albumin (Ilmiah *et al.*, 2018).

2.1.6 Kelainan Kadar Albumin

Bila kadar albumin kurang dari 3,5 g/dl dianggap sebagai hipoalbuminemia sedangkan jika kadar albumin melebihi 5,5 gr/dl dianggap sebagai hiperalbuminemia.

a. Hipoalbuminemia

Jika terdapat disfungsi sintesis sel hati, maka kadar albumin menurun (hipoalbuminemia) terutama saat terjadi lesi sel hati

yang luas dan kronik. Hipoalbuminemia dapat terjadi karena beberapa kondisi, seperti hilangnya protein nefropati, gangguan hati, peradangan, ketidakseimbangan hormon serta penyakit pada ginjal. (Dewitri Merthayasa *et al.*, 2019). Dengan penurunan albumin dapat mempengaruhi proses terapi yang sedang dilakukan pasien karena berhubungan dengan peran albumin sebagai tempat berikatan substansi farmakologis. Derajat penurunan kadar albumin dibagi menjadi tiga yaitu, hipoalbumin ringan (3,2-3,5 g/dl), hipoalbumin sedang (2,8-3,2 g/dl), dan hipoalbumin berat (<2,8 g/dl).

Kondisi yang sering menyebabkan hypoalbuminemia yaitu:

- a. Menurunnya sintesis albumin: keadaan malnutrisi, penyakit hati, kelainan genetik, radang menahun, sindrom malabsorpsi.
- b. Katabolisme meningkat: kehamilan, gagal jantung kongesti dan sirosis hati
- c. Peningkatan ekskresi: penyakit usus, luka bakar yang meluas dan nefrotik sindrom.

Hipoalbuminemia dapat diperberat karena berbagai masalah seperti, keganasan, diabetes, gagal jantung, hingga malabsorpsi. Hal tersebut dapat menyebabkan hipoksia jaringan yang berlanjut dengan kegagalan multiorgan (Pitoyo dan Kristianto, 2020).

b. Hiperalbuminemia

Hiperalbuminemia yaitu ketika kadar albumin melebihi batas normal. Peningkatan kadar albumin dapat dijumpai ketika seseorang dengan dehidrasi akut dan syok. Hiperalbuminemia juga dapat terjadi karena diet tinggi protein dan penerapan tourniquet dengan waktu panjang saat pengambilan darah. Namun keadaan hiperalbuminemia jarang ditemukan dibandingkan hipoalbuminemia (Pitoyo dan Kristianto, 2020).

2.2 *Drug- Induced Liver Injury (DILI)*

2.2.1 Definisi

Istilah DILI umum digunakan untuk menggambarkan jejas pada hepar yang disebabkan oleh berbagai obat atau agen non-infeksius lain yang menyebabkan kelainan fungsi hati. Tubuh melakukan mekanisme biotransformasi didalam hepar yaitu dengan menginaktivasi dan mengekskresikan bahan asing keluar dari tubuh. Bahan-bahan asing tersebut berupa bahan dari alam (xenobiotik) atau hasil sintesis dalam tubuh. Kebanyakan zat tersebut akan menjadi toksik ketika dalam konsentrasi lebih tinggi. Pada beberapa kasus, biotransformasi hepar dapat menghasilkan metabolit yang lebih berbahaya dan toksik. Proses tersebut disebut toksifikasi atau bioaktivasi. Fenomena tersebut yaitu DILI. Spektrum cedera hati yang di induksi obat bervariasi dan luas dari asimtomatik hingga gagal hati. Insiden DILI masi dianggap rendah, yaitu antara 1 dari

10.000 sampai 1 dari 100.000 pasien, hal tersebut dikarenakan sulitnya mendeteksi atau mendiagnosis hingga pelaporan yang kurang cukup (Ashkenazi *et al.*, 2021).

2.2.2 Klasifikasi DILI

Langkah untuk mengidentifikasi yaitu dengan membedakan DILI idiosinkratik atau tidak terduga maupun DILI intrinsik atau terduga. Dengan melibatkan dua mekanisme yaitu hepatotoksik langsung melalui obat atau metabolit aktifnya dan reaksi imunitas yang merugikan. Efek langsung yang diberikan akan menyebabkan toksisitas yang terduga, dan *dose-dependent*. DILI terduga merupakan jenis DILI yang paling sering ditemukan dengan reaksi toksisitas yang rentan dialami oleh pasien dengan penggunaan obat penginduksi kerusakan hepar. Sebaliknya, pada beberapa pasien mengalami reaksi idiosinkratik yang tidak berhubungan dengan efek farmakologis obat selama terapi obat. DILI idiosinkratik jarang didapatkan dan mempunyai periode yang lebih panjang dibanding DILI terduga (Cinthya *et al.*, 2012).

Berdasarkan pola jejas hati DILI diklasifikasikan menjadi hepatik, kolestatik, atau campuran. Jejas hati hepatoselular menyebabkan kadar serum ALT dan AST meningkat, biasanya sebelum peningkatan bilirubin total, dengan sedikit peningkatan ALP. Sedangkan pada jejas kolestatik terdapat peningkatan ALP yang mendahului atau relative signifikan untuk peningkatan ALT

dan AST. Selain itu terdapat jejas mitokondria yang dinilai dengan biopsy hati. Jejas tersebut menyebabkan asidosis, disertai sedikit peningkatan enzim aminotransferase (Loho dan Hasan, 2014).

2.2.3 Patogenesis DILI

Terdapat dua proses yang terjadi ketika hepatosit mengalami kematian, yaitu proses yang diperantarai apoptosis atau nekrosis. Saat proses apoptosis terjadi fragmentasi sel menjadi sebuah pecahan kecil dengan membran sel yang tetap utuh. Pecahan tersebut dihilangkan dengan proses fagositosis tanpa merangsang respons imun penjamu. Sedangkan, proses nekrosis mengakibatkan fungsi mitokondria hilang dan deplesi ATP yang menyebabkan terjadinya inflamasi lokal. Kedua proses tersebut dapat teretus melalui berbagai mekanisme. Namun, sebagian besar DILI diawali bioaktivasi obat menjadi metabolit reaktif yang berinteraksi dengan makromolekul seperti, lemak, protein, dan asam nukleat. Hal tersebut dapat menyebabkan disfungsi protein, kerusakan DNA, peroksidasi lipid hingga stress oksidatif. Gangguan fungsi seluler yang terjadi pada akhirnya mengakibatkan kematian sel dan gagal hati (Loho dan Hasan, 2014).

2.2.4 Faktor Resiko DILI

Setiap individu mempunyai kerentanan yang berbeda terhadap obat-obatan. Ada beberapa faktor yang mengakibatkan seseorang rentan mengalami hepatotoksisitas akibat obat. Faktor risiko DILI

dapat dibagi menjadi faktor lingkungan dan faktor genetic. Faktor lingkungan meliputi kombinasi obat, efek samping obat sebelumnya, usia lanjut, jenis kelamin perempuan, status gizi, kehamilan, konsumsi alkohol, peradangan, dan penyakit bawaan. Dengan bertambahnya usia, risiko DILI akan meningkat, hal tersebut karena usia lanjut cukup banyak mengkonsumsi beberapa obat yang merubah farmakokinetik obat. Sedangkan, faktor genetic meliputi mutase pada enzim sitokrom P450, ekspresi protein transpor dan reseptor nukleus, dan perubahan tingkat komponen imun (Suh, 2019).

2.3 Sambiloto

2.3.1 Morfologi

Andrographis paniculata atau sambiloto umumnya dikenal sebagai '*King of Bitter*', yaitu tanaman kecil, tahunan, bercabang dan tegak milik keluarga *Acanthaceae*. Tumbuh subur di Asia Tenggara termasuk India, Sri Lanka, Jawa, Pakistan, Indonesia dan Malaysia. Tanaman tersebut tumbuh dengan baik di habitat yang beragam seperti lembab, daerah teduh, lereng bukit, dataran, peternakan, pantai, lahan kosong dan lahan kering atau basah (Tipakorn *et al.*, 2017).

Bagian daun, akar, batang dan seluruh tanaman sambiloto (*Andrographis paniculata* Nees) mempunyai senyawa fitokimia dengan aktivitas farmakologis. Studi fitokimia *A.paniculata*

sebelumnya telah melaporkan bahwa terdapat 55 ent-labdane diterpenoid, 30 flavonoid, 8 asam kuinat, 4 xanthones (Afra dan Iskandar, 2019).

Sambiloto memiliki kandungan senyawa andrografolid, neo-andrografolid, panikulin, mineral, flavonoid, asam kersik, dan damar. Andrografolid merupakan senyawa diterpen dan memiliki aktivitas farmakologi dengan rasa pahit, dengan kadar 2,5-4,6% dari bobot kering (Mardiana dan Handayani, 2017).

2.3.2 Taksonomi

Menurut ilmu taksonomi tumbuhan sambiloto diklasifikasikan sebagai berikut :

Kingdom : *Plantae*

Divisi : *Spermatophyta*

Subdivisi : *Angiospermae*

Class : *Dicotyledoneae*

Ordo : *Solanales*

Famili : *Acanthaceae*

Genus : *Andrographis*

Spesies : *Andrographis paniculata* Nees



Sumber: (Ruhnayat *et al.*, 2013)

Gambar 2. 1. Tanaman Sambiloto

2.3.3 Kandungan Sambiloto

Sambiloto (*Andrographis paniculata* Nees) mengandung senyawa diterpene, laktone, dan flavanoid. Flavanoid ditemukan pada bagian akar dan daun tanaman. Sedangkan alkana, ketone dan aldehid ditemukan di bagian batang dan daun. Pada awalnya diduga bahwa senyawa yang dapat menimbulkan rasa pahit yaitu lakton andrographolide, selanjutnya diketahui bahwa daun sambiloto terdapat dua senyawa yang menimbulkan rasa pahit yaitu andrographolide dan kalmeghin. Empat senyawa lakton yang telah ditemukan yaitu:

- *deoxyandrographolide*
- *andrographolide*
- *neoandrographolide*
- *14-deoxy-11, 12-didehydroandrographolide*

(Ratnani *et al.*, 2012).

Sebelumnya sudah dilakukan beberapa penelitian untuk

mengidentifikasi kandungan senyawa kimia yang ada pada tanaman sambiloto. Hasil tersebut menunjukkan terdapat senyawa golongan flavonoid dan terpenoid. Senyawa terpenoid mempunyai aktivitas biologis yakni anti inflamasi, antifungi, antioksidan, anti bakteri, hingga anti kanker. Sedangkan senyawa golongan flavonoid menjadi senyawa polifenol yang memiliki beberapa tipe seperti dalam bentuk bebas, aglikon ataupun terikat sebagai glikosida. Flavonoid mempunyai beberapa aktivitas biologis yakni antibakteri, antidepresan, antitumor dan antioksidan (Wardiatini *et al.*, 2014).

2.4 Parasetamol

Parasetamol atau asetaminofen merupakan metabolit fenasetin dengan efek antipiretik dan analgetik yang telah banyak digunakan di seluruh dunia. Parasetamol sering dikonsumsi sebagai obat untuk mengatasi nyeri yang ringan, hingga berat. Parasetamol bekerja dengan menghambat prostaglandin yang lemah di jaringan (Asmara dan Nugroho, 2017). Parasetamol merupakan obat yang mudah diperoleh tanpa resep dokter atau dikenal dengan obat bebas (*over the counter*). Banyak orang dewasa salah memahami mengenai petunjuk dalam penggunaan obat bebas sehingga sering terjadi overdosis parasetamol (Wolf *et al.*, 2012).

2.4.1 Mekanisme kerja

Parasetamol sebagai analgesik bekerja dengan menghambat N-methyl-D-aspartat, sintesis nitrit oksida, dan pelepasan prostaglandin E2 (Dewi dan Nugroho, 2019). Penggunaan

parasetamol yakni dengan menghambat siklooksigenase membuat konversi asam arakhidonat menjadi prostaglandin terganggu. Obat tersebut termasuk obat yang memiliki efek kuat pada pusat pengaturan panas sehingga parasetamol menjadi obat yang sering digunakan dalam menghilangkan atau meredakan rasa nyeri yang ringan hingga sedang. Parasetamol bekerja dengan menekan efek zat pirogen endogen melalui penghambatan sintesa prostaglandin (Benjamin *et al.*, 2020).

2.4.2 Efek Samping

Pada dosis terapi, NAPQI dikonjugasi oleh glutathione menghasilkan asam merkapturat dan sistein yang selanjutnya disekresikan lewat urin. Tetapi saat penggunaan berlebih, jumlah metabolit reaktif meningkat dengan cadangan glutathione berkurang. Hepatotoksik terjadi jika glutathione cepat habis karena berkurang cukup banyak dari jumlah normal. NAPQI yang terakumulasi dapat membentuk ikatan kovalen dengan protein atau asam nukleat hepatosit sehingga jika terjadi overdosis dimana menyebabkan toksisitas akut akan menyebabkan nekrosis hepar (HL dan Mettilda Bai, 2012).

Parasetamol memiliki efek samping yang terbagi dalam 4 fase yaitu: (Jozwiak-Bebenista dan Nowak, 2014)

- Fase 1

Diawali dengan kehilangan nafsu makan, mual, muntah, hingga

perasaan tidak menentu yang tidak nyaman (malaise) dan mengeluarkan banyak keringat.

- Fase 2

Terdapat pembesaran pada liver, peningkatan bilirubin dan konsentrasi enzim hepatic, pembekuan darah dengan waktu yang bertambah lama dan terjadi penurunan volume urin,

- Fase 3

Kejadian fase 1 berulang biasanya 3-5 hari setelah muncul gejala awal dengan disertai gejala gagal hati yaitu pasien tampak kuning karena adanya penumpukan pigmen empedu di kulit, membrane mukosa dan sklera, hipoglikemia, kelainan pada pembekuan darah, dan penyakit degenerative otak,

- Fase 4

Fase penyembuhan namun dapat menjadi gagal hati yang membahayakan.

2.4.3 Mekanisme Toksisitas

Dosis parasetamol yang dianjurkan untuk orang dewasa adalah 650mg-1000mg setiap 4-6 jam, tidak melebihi 4gr/hari. Toksisitas dapat berkembang pada 7,5g/hari menjadi 10g/hari atau 140mg/kg. Toksisitas parasetamol berhubungan dengan produksi NAPQI. Dengan penggunaan dosis akut yang cukup besar atau penggunaan yang kronis, jalur metabolisme utama akan menjadi jenuh, sehingga parasetamol akan dimetabolisme oleh sistem CYP450 yang akan

menghasilkan peningkatan produksi NAPQI. Saat kondisi normal, NAPQI akan dinetralkan oleh konjugasi yaitu dengan GSH. Namun pada keadaan toksisitas NAPQI yang terakumulasi dikonjugasi GSH bertambah banyak sedangkan GSH yang dibutuhkan adalah sebagai antioksidan akan berkurang dan saat melewati kapasitas konjugasi dengan GSH, NAPQI berikatan dengan protein seluler yang ada di sel hati dan akan menyebabkan kerusakan hati (Muslim, 2020).

2.4.4 Metabolisme Parasetamol

Tempat utama terjadinya metabolisme obat yaitu di hati, tetapi ginjal, paru-paru dan saluran pencernaan juga menjadi tempat metabolisme obat yang penting. Saat obat digunakan secara oral, obat tersebut akan diabsorpsi melalui membran mukosa usus halus atau dari lambung. Saat obat keluar dari saluran pencernaan akan dibawa oleh aliran darah menuju hati dan akan metabolisme yang pertama kali. Metabolisme dengan enzim-enzim yang ada di hati yaitu *presystemic* atau *first-pass effect* yang dapat mendeaktivasi obat.

Mekanisme absorpsi parasetamol berlangsung secara transport pasif pada saluran cerna terutama pada usus halus, sehingga hal yang dapat mempengaruhi kecepatan pengosongan lambung akan mempengaruhi keefektifan absorpsi obat tersebut. Sedangkan distribusi obat terjadi dalam jaringan atau organ tersebut terakumulasi. Distribusi obat dilakukan setelah absorpsi obat

mencapai sirkulasi sistemik. Obat didistribusikan melalui aliran darah ke berbagai bagian tubuh (Rollando, 2017).

Reaksi Metabolisme obat secara umum terbagi menjadi 2 yaitu :

a. Reaksi Fase I

Reaksi perubahan gugus fungsional atau penyiapan obat dalam memasuki fase II yang meliputi reaksi oksidasi, reduksi, dan hidrolisis. Hasil yang didapatkan langsung dikeluarkan dari dalam tubuh, obat menjadi lebih polar dengan menjadi inaktif, lebih aktif atau kurang aktif. Apabila masih polar atau belum dapat dikeluarkan maka dapat langsung masuk ke transformasi fase II.

b. Reaksi Fase II

Pada reaksi fase II terjadi reaksi konjugasi molekul obat dan metabolit yang terjadi pada reaksi fase I dan akan menghasilkan derivat senyawa yang polar. Transformasi fase II akan diekskresikan lewat ginjal hingga keluar dari tubuh lewat urin.

Eksresi obat menjadi eliminasi terakhir obat tersebut dari sirkulasi sistemik melalui ginjal bersama urin, melalui empedu dan air liur ke dalam usus bersama tinja, melalui keringat atau melalui kulit. Mekanisme melalui ginjal yaitu dengan filtrasi glomerulus, sekresi aktif tubuler, dan reabsorpsi tubuler (Rollando, 2017).

2.5 Pengaruh Ekstrak Sambiloto terhadap Kadar albumin pada Tikus Putih Jantan Galur Wistar yang diinduksi Parasetamol

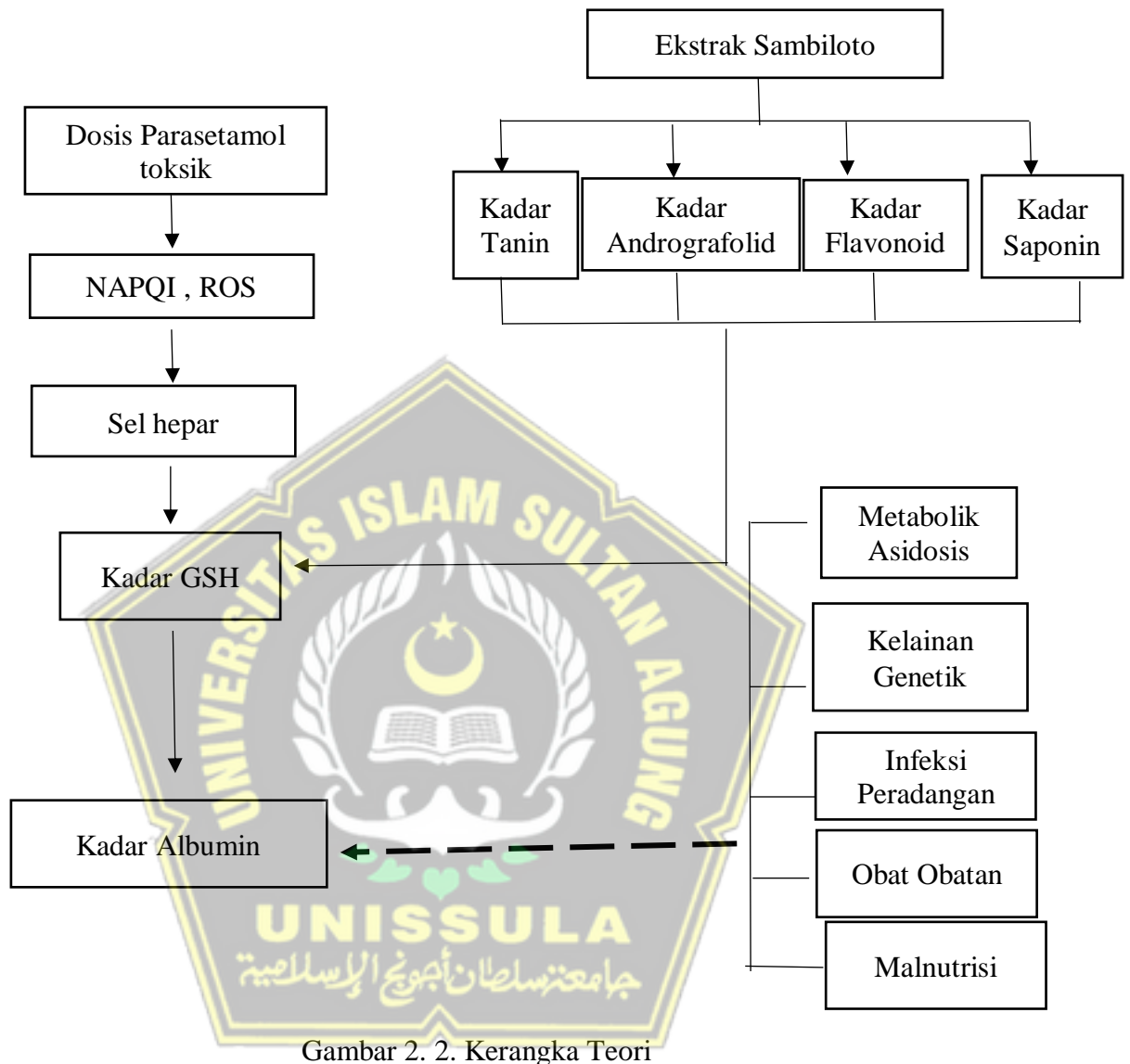
Mekanisme kerusakan sel hepar oleh parasetamol berkaitan dengan aktivitas metabolik parasetamol melalui sistem sitokrom P450 yang menghasilkan NAPQI, dan berkonjugasi dengan GSH yang kemudian disekresikan keluar sel. Setelah GSH habis, NAPQI akan berikatan dengan protein sel. Hal tersebut dapat mengakibatkan disfungsi mitokondrial dengan terhambatnya respirasi, hingga penurunan ATP di hepar. Sehingga stress oksidatif dapat terjadi dan berlanjut menjadi nekrosis hati. Salah satu indikator kerusakan hepar dengan melihat kadar enzim yang berperan dalam pembentukan asam amino yang dibutuhkan untuk menyusun protein di hepar. Saat terjadi kerusakan hepar kadar albumin dalam darah akan mengalami penurunan akibat terganggunya proses sintesa albumin (Jamaluddin *et al.*, 2020)

Tanaman sambiloto mempunyai kandungan flavonoid yang berfungsi sebagai antioksidan. Flavonoid mendonasikan atom hidrogennya atau dengan kemampuannya mengkelat logam, berada dalam bentuk glukosida atau bentuk bebas yaitu aglikon. Potensi antioksidan tersebut dilakukan secara *in vivo* maupun *in vitro*. Mekanisme flavonoid secara langsung dengan mendonorkan ion hidrogen yang dapat menetralsir efek toksik dari radikal bebas sedangkan secara tidak langsung dengan meningkatkan ekspresi gen antioksidan endogen melalui beberapa mekanisme (Silalahi, 2020).

Khasiat pada Andrografolid dan Flavonoid pada tanaman sambiloto berdasarkan teori di atas membuktikan bahwa senyawa tersebut berperan sebagai hepatoprotektor. Jika terjadi penanda kerusakan hepar seperti perubahan enzim dan produk protein albumin yang akan menurun, maka dengan manfaat dari flavonoid dan andrografolid dapat membantu memperbaiki kadar tersebut.



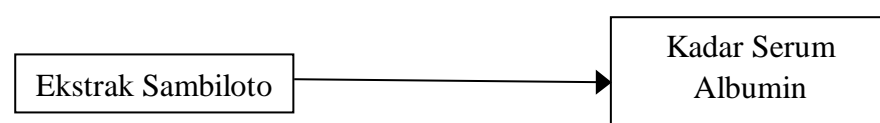
2.6 Kerangka Teori



Gambar 2. 2. Kerangka Teori

2.7 Kerangka Konsep

Kerangka konsep dalam penelitian ini dapat ditunjukkan seperti gambar dibawah ini:



Gambar 2. 3. Kerangka Konsep

2.8 Hipotesis

Terdapat pengaruh ekstrak sambiloto terhadap kadar serum *Albumin* pada tikus putih jantan galur wistar yang diinduksi parasetamol.



BAB III

METODE PENELITIAN

3.1 Jenis Penelitian

Jenis penelitian yang akan dipilih dengan adalah penelitian laboratorik eksperimental dengan rancangan penelitian “*post test only control group design*”.

3.2 Variabel Penelitian dan Definisi Operasional

3.2.1 Variabel

3.2.1.1 Variabel Bebas

Ekstrak Sambiloto

3.2.1.2 Variabel Tergantung

Kadar Albumin

3.2.2 Definisi Operasional

3.2.2.1 Ekstrak Sambiloto

Merupakan ekstrak dari hasil ekstraksi tanaman sambiloto (*Andrographis paniculate*) yang diperoleh dengan proses ekstraksi dengan pelarut etanol dan diberikan ke hewan coba secara per oral dengan menggunakan sonde dan dibuat dalam dosis 100, 200 dan 300 mg/kgBB/hari. Ekstrak sambiloto diberikan 1x sehari selama 7 hari.

Skala : Ordinal

3.2.2.2 Kadar Albumin

Kadar Albumin dalam darah hewan coba dinyatakan dengan satuan mg/dl dan sampel darah diambil melalui vena oftalmikus hewan coba. Pengukuran dilakukan di Laboratorium Gizi Pusat Studi Pangan dan Gizi (PSPG) Universitas Gadjah Mada dengan metode fotometrik menggunakan *Automatic Spectrophotometer Unit* yaitu mencampurkan sampel serum darah hewan coba dengan reagen Albumin.

3.3 Populasi dan Sampel

3.3.1 Populasi

Tikus Putih Jantan Galur Wistar (*Rattus norvegicus*) yang dipelihara di Laboratorium Gizi Pusat Studi Pangan dan Gizi (PSPG) Universitas Gadjah Mada.

3.3.2 Sampel

Sampel penelitian ini diambil secara acak. Menggunakan standar yang ditetapkan oleh WHO terkait penentuan besar sampel yaitu 5 ekor tikus per kelompok. Penelitian ini akan ditambahkan 1 ekor tikus per kelompok untuk menghindari *lost of follow*, maka jumlah sampel yang diperlukan yaitu 30 ekor tikus dengan kriteria sebagai berikut:

a. Kriteria Inklusi:

1. Galur tikus : Tikus Putih Galur Wistar

2. Jenis kelamin : Jantan
3. Umur : 2-3 Bulan
4. Berat badan : \pm 190 gram
5. Belum pernah digunakan untuk eksperimen lain
6. Tidak terdapat kelainan anatomis, gerak aktif, tidak luka ataupun cacat, makan dan minum normal.

b. Kriteria Eksklusi :

1. Tikus yang mati selama adaptasi

3.4 Instrumen dan Bahan Penelitian

3.4.1 Instrumen Penelitian

1. Kandang hewan
2. Sonde oral
3. Spuit
4. Rak dan tabung reaksi
5. Cryotube 2 ml
6. Kapas steril
7. Mikrohematokrit untuk mengambil sampel darah tikus
8. Sentrifuge
9. Stopwatch
10. Alat-alat gelas laboratorium (gelas ukur, gelas beker, dll)
11. Pisau
12. Maserator

13. Penguap vakum / *rotatory evaporator*

14. *Automatic Spectrophotometer Unit*

3.4.2 Bahan Penelitian

1. Tikus putih jantan galur Wistar
2. Ekstrak sambiloto yang sudah dibuat dan siap digunakan
3. Pakan standar
4. Parasetamol dosis toksik
5. Albumin reagen kit
6. Aquades
7. Etanol 95%

3.5 Cara Penelitian

3.5.1 Pengajuan *Ethical Clearence*

Ethical Clearance penelitian diajukan ke Komisi Bioetika Penelitian Kedokteran / Kesehatan Fakultas Kedokteran Universitas Islam Agung Semarang.

3.5.2 Pembuatan Ekstrak Sambiloto

Cara pembuatan ekstrak sambiloto sebagai berikut:

1. Pembuatan Simplisia

Pengumpulan herba sambiloto diambil manual, lalu dikumpulkan dan disortasi basah untuk memisahkan kotoran maupun bahan asing sehingga didapatkan herba yang bersih dan layak digunakan. Kemudian dilakukan pencucian dengan air bersih supaya menghilangkan kotoran tanpa menghilangkan zat

yang berkhasiat. Setelah itu, perajangan menggunakan pisau ataupun alat mesin. Untuk pengeringan, dilakukan dengan cahaya matahari langsung selama satu hari dan setelah itu di keringkan dengan suhu 45° selama 4 jam. Selanjutnya di sortasi kering dan disimpan di dalam wadah yang tidak bereaksi dengan simplisia sambiloto. Simplisia sambiloto kering akan dimasukkan di wadah dan dalam suhu kamar (15° – 30°).

2. Pembuatan Ekstrak Kental

Dimulai dengan penghalusan simplisia kering sehingga terbentuk serbuk simplisia. Lalu dilanjutkan proses maserasi menggunakan etanol 95%. Perbandingan antara serbuk kering sambiloto dengan etanol 95% yaitu 1 : 10. Semua bahan dicampur ke dalam maserator, direndam 6 jam dengan diaduk sesekali lalu didiamkan selama 24 jam. Setelah itu, maserat dapat dipisah dari ampasnya lalu proses maserasi diulangi kembali. Hasil tersebut diuapkan menggunakan penguap vakum / *rotatoryevaporator* sampai mendapatkan hasil ekstrak kental (Rivai *et al.*, 2014).

3.5.3 Pemberian Parasetamol terhadap Hewan Uji Coba

Penelitian ini dilakukan menggunakan Tikus Putih Jantan galur Wistar (*Rattus norvegicus*) sebanyak 30 ekor tikus yang berusia 2-3 bulan dengan berat badan ±300g. Tikus diadaptasikan selama 7 hari dengan lingkungan sekitar, lalu diberi pakan standar,

minum, dan ditempatkan di kandang agar sehat dan dapat sesuai kriteria penelitian. Perlakuan induksi parasetamol diberikan secara peroral menggunakan sonde oral yang ditempel di langit-langit mulut atas tikus, kemudian perlahan sonde didorong sampai esofagus dan obat dimasukkan. Induksi dilakukan setelah 7 hari diadaptasikan.

3.5.4 Dosis Penelitian

3.5.4.1 Penetapan Dosis Ekstrak Sambiloto

Berikut perhitungan dosis yang digunakan :

- a. Besaran dosis ekstrak sambiloto 200 mg/kbBB/hari

(Mahardika, 2020)

$$\rightarrow 300/1000 \times 100 = 30\text{mg}/300\text{gBB}$$

- b. Besaran dosis ekstrak sambiloto 300 mg/kbBB/hari

(Nasir *et al.*, 2013)

$$\rightarrow 300/1000 \times 200 = 60\text{mg}/300\text{gBB}$$

- c. Besaran dosis ekstrak sambiloto 100 mg/kbBB/hari

$$\rightarrow 300/1000 \times 300 = 90\text{mg}/300\text{gBB}$$

3.5.4.2. Penetapan Dosis Parasetamol

Pada manusia dosis toksik parasetamol yaitu melebihi 150mg/kgBB namun pada beberapa penelitian menyatakan bahwa dosis yang lebih rendah dapat menyebabkan gagal hati akut (Yoon *et al.*, 2016). Dosis ini di konversikan dari manusia dengan berat 70kg ke tikus dengan berat 200gr

menggunakan tabel konversi yang sudah ditetapkan faktor konversinya.

Dosis toksik parasetamol untuk manusia 70 kg

$$= 150 \text{ mg} \times 70 \text{ kg}$$

$$= 10.500 \text{ mg}$$

Konversi untuk tikus 200gr

$$= \text{Dosis Toksik} \times \text{Faktor Konversi}$$

$$= 10.500 \times 0,018$$

$$= 189 \sim 200 \text{ mg}/200\text{gBB}$$

$$= 300 \text{ mg}/300\text{gBB}$$

= 1000 mg/KgBB tikus putih jantan galur wistar.yang diberikan dua kali dengan jangnan waktu 16 jam untuk setiap pemberian (Wahyuningsih dan Aulia, 2020).

3.5.5 Pemberian perlakuan

1. Kelompok I (K1) : Kelompok kontrol normal, tikus jantan galur wistar yang mendapat diet pakan standar
2. Kelompok II (K2) : Kelompok uji kontrol negatif, tikus jantan galur wistar yang mendapat diet pakan standar + diinduksi paracetamol dosistoksik 1000 mg/kgBB dalam 16 jam.
3. Kelompok III (K3) : Kelompok uji perlakuan I, tikus jantan galur wistar yang mendapat diet pakan standar + diinduksi paracetamol dosistoksik 1000 mg/kgBB dalam 16 jam + ekstrak sambiloto 100 mg/kgBB/hari selama 7 hari

4. Kelompok IV (K4) : Kelompok uji perlakuan II, tikus jantan galur wistar yang mendapat diet pakan standar + diinduksi paracetamol dosistoksik 1000 mg/kgBB dalam 16 jam + ekstrak sambiloto 200 mg/kgBB/hari selama 7 hari
5. Kelompok V (K5) : Kelompok uji perlakuan II, tikus jantan galur wistar yang mendapat diet pakan standar + diinduksi paracetamol dosistoksik 1000 mg/kgBB dalam 16 jam + ekstrak sambiloto 300 mg/kgBB/hari selama 7 hari

3.5.6 Prosedur Pengambilan Darah dan Preparasi Serum

Prosedur pengambilan darah dan preparasi serum yaitu sebagai berikut :

1. Alat dan bahan yang digunakan untuk mengambil darah dan preparasi serum berupa tabung mikrohematokrit atau tabung kapiler, tabung endrof, kapas steril, sentrifuge, mikro pipet, mikro tip, dan cryotube 2ml.
2. Pada tiap kaki tikus sebelah kanan diberi label dan tabung penampung sampel darah. Tikus yang pertama kali diambil darahnya diberikan nomor urut spesimen 1, dan seterusnya.
3. Tabung kapiler ditusukkan pada vena oftalmikus yang berada di pleksus retro orbital tikus.
4. Tabung kapiler diputar perlahan hingga darah mulai keluar kemudian tampung ke dalam tabung endrof yang sudah diberi label sebanyak 0,5cc.

5. Tabung kapiler dicabut dari mata tikus lalu dibersihkan sisa darah yang ada di sekitar bola mata tikus dengan kapas steril.
6. Darah didiamkan selama 30 menit dengan suhu 25 °C hingga darah membeku.
7. Serum darah didapatkan melalui sentrifugasi dengan kecepatan 2000 rpm dalam waktu 15 menit pada suhu 14°C.
8. Serum yang merupakan lapisan paling atas berwarna kuning diambil menggunakan mikropipet secara perlahan-lahan agar endapan sel darah tidak ikut terambil.
9. Serum dimasukkan ke dalam cryotube 2 ml.

3.5.7 Pemeriksaan Kadar Albumin

Cara kerja pemeriksaan kadar Albumin ialah sebagai berikut:

1. Penyiapan Serum
 - a. Alat dan bahan dipersiapkan
 - b. Darah dimasukkan ke dalam tabung sentrifuge
 - c. Sentrifugasi selama \pm 15 menit pada kecepatan 6000 rpm
 - d. Serum darah diambil dan dimasukkan ke dalam tabung reaksi
2. Pengukuran absorban blanko
 - a. Alat dan bahan dipersiapkan
 - b. Sebanyak 10 μ L aquadest diambil dengan pipet dan dimasukkan ke dalam kuvet dengan ditambahkan 1000 μ L reagen albumin

- c. Serum yang telah diletakkan dalam kuvet diinkubasi pada suhu 25°C selama 10 menit
 - d. Absorbansi dikur dengan spektrofotometer pada panjang gelombang 546 nm
3. Pengukuran absorban standar
- a. Alat dan bahan dipersiapkan
 - b. Sebanyak 10 μL larutan standar diambil menggunakan pipet dengan ditambahkan 1000 μL reagen albumin dan dimasukkan ke dalam kuvet
 - e. Serum yang telah diletakkan dalam kuvet diinkubasi pada suhu 25°C selama 10 menit
 - f. Absorbansi dikur dengan spektrofotometer pada panjang gelombang 546 nm
4. Pengukuran absorban sampel
- a. Alat dan bahan dipersiapkan
 - b. Sebanyak 10 μL sampel diambil menggunakan pipet dengan ditambahkan 1000 μL reagen albumin dan dimasukkan ke dalam kuvet
 - c. Serum yang telah diletakkan dalam kuvet diinkubasi pada suhu 25°C selama 10 menit
 - d. Absorbansi dikur dengan spektrofotometer pada panjang gelombang 546 nm

3.5.8 Lama Perlakuan

Pemberian parasetamol dosis toksik diberikan setelah 7 hari hewan coba diadaptasi yaitu pada hari ke 8. Kemudian, diberikan ekstrak sambiloto selama 7 hari. Pada hari ke 16 diambil darahnya sehingga mendapatkan serum untuk melakukan pemeriksaan Albumin. Lama perlakuan yang dibutuhkan adalah 9 hari.

3.6 Tempat dan Waktu Penelitian

3.6.1 Tempat

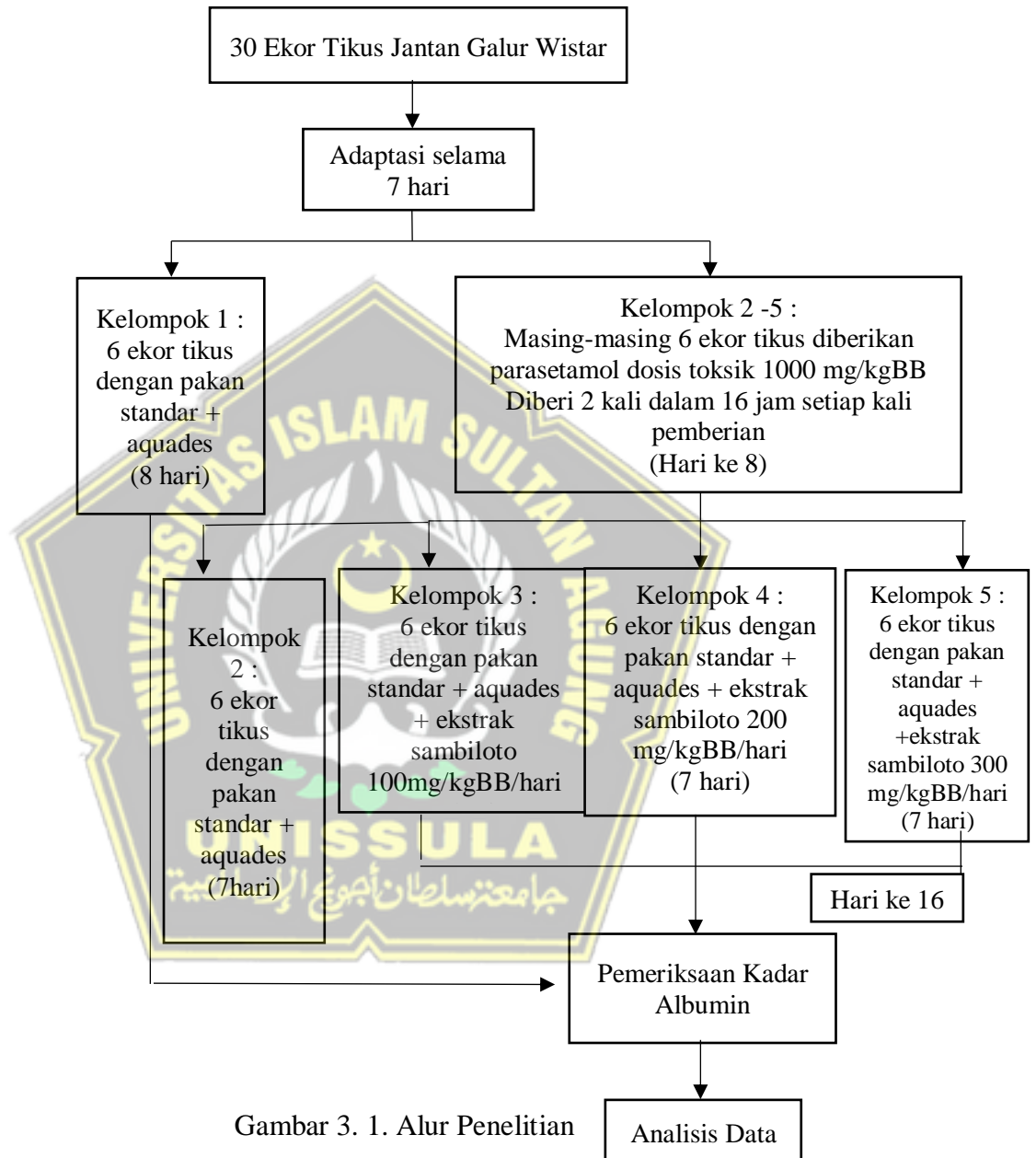
3.6.1.1 Perlakuan pada hewan coba (tikus) dilakukan di Laboratorium Gizi Pusat Studi Pangan dan Gizi (PSPG) Universitas Gadjah Mada (UGM).

3.6.1.2 Proses penghitungan pemeriksaan kadar Albumin dilakukan di Laboratorium Gizi Pusat Studi Pangan dan Gizi (PSPG) Universitas Gadjah Mada (UGM).

3.6.2 Waktu

Waktu keseluruhan yang dibutuhkan dalam penelitian ini yaitu kurang lebih 16 hari, penelitian dilakukan mulai bulan September 2022 dan pemeriksaan kadar Albumin dilakukan setelah perlakuan percobaan pada masing-masing kelompok.

3.7 Alur Penelitian



Gambar 3. 1. Alur Penelitian

3.8 Analisis Data

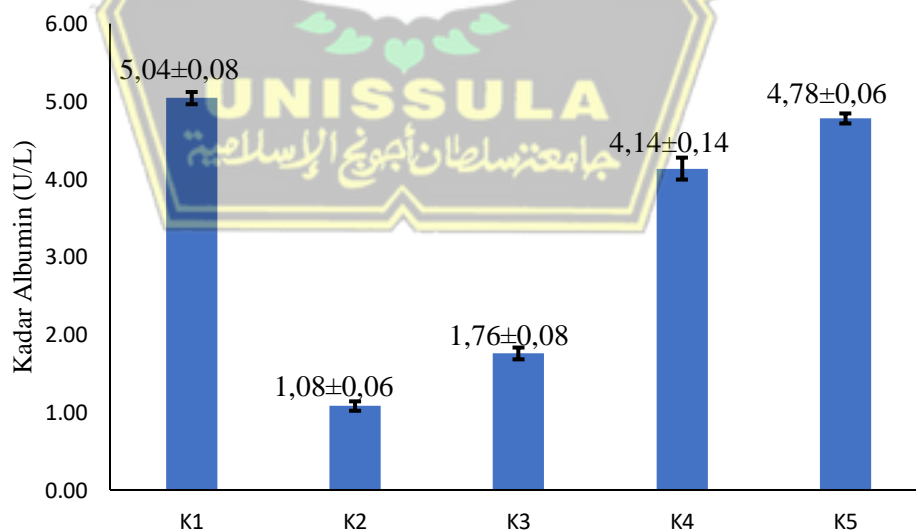
Data didapatkan dengan melakukan penghitungan kadar Albumin dengan metode spektrofotometri menggunakan Alat *Spectrophotometer Unit*. Uji diawali dengan uji parametik *Shapiro-Wilk* dan uji *Levene* yang dipilih untuk mengetahui dari normalitas persebaran dan homogenitas data serta karena jumlah sampel <50 dan skala data dari variabel Albumin adalah rasio maka kedua uji tersebut dipilih. Pada uji *Shapiro-Wilk* dan uji *Levene* didapatkan hasil nilai ($P > 0,05$) maka sampel dinyatakan homogen dan terdistribusi normal. Sehingga syarat uji parametrik terpenuhi dan dapat dilanjutkan uji hipotesis menggunakan uji *One Way Anova*. Berdasarkan hasil uji *One Way Anova* diperoleh ($P < 0,05$) artinya paling tidak terdapat dua kelompok atau lebih yang memiliki perbedaan bermakna. Analisis lebih lanjut yaitu menggunakan uji *post hoc* LSD untuk menilai perbedaan antar kelompok. Hasil uji *post hoc* LSD ($P < 0,05$) sehingga didapatkan adanya perbedaan kadar Albumin yang bermakna antar kelompok perlakuan

BAB IV

HASIL PENELITIAN DAN PEMBAHASAN

4.1. Hasil Penelitian

Penelitian ini telah dilakukan pada bulan September 2022 selama 16 hari di Laboratorium Gizi Pusat Studi Pangan dan Gizi (PSPG) Universitas Gadjah Mada Yogyakarta. Jumlah sampel yang digunakan pada penelitian ini masih sama antara awal sampai dengan akhir penelitian yaitu sebanyak 30 ekor tikus, karena tidak ada tikus *drop out* atau mati selama penelitian. Desain akhir penelitian yang dilakukan adalah penelitian eksperimental dengan *Post Test Control Group Design*. Hasil akhir penelitian berupa data kadar Albumin dengan setiap kelompok yang diukur menggunakan teknik spektrofotometri. Gambaran kadar Albumin pada tiap kelompok dapat dilihat dari grafik berikut



Keterangan: K1 = kontrol normal, K2 = kontrol negatif, K3 = induksi parasetamol + ekstrak sambiloto 100 mg/kgBB, K4 = induksi parasetamol + ekstrak sambiloto 200 mg/kgBB, K5 = induksi parasetamol + ekstrak sambiloto 300 mg/kgBB

Gambar 4.1. Grafik rata-rata Kadar Albumin antar Kelompok

Pada grafik diatas kadar Albumin disajikan melalui nilai rata-rata dan standar deviasi, karena sebaran data dimasing-masing kelompok yaitu normal dengan ($p > 0,05$) dan memiliki varian data homogen ($p > 0,05$). Hasil analisis normalitas sebaran data dan homogenitas variasi dapat dilihat melalui Tabel 4.1.

Tabel 4.1. Hasil Analisis Deskriptif, Normalitas dan Homogenitas Varian Kadar Albumin (U/L) antar Kelompok

Kelompok	<i>p-value</i>		
	<i>Shapiro Wilk Test</i>	<i>Levene Test</i>	<i>One Way Anova</i>
K1	0,762*		
K2	0,798*		
K3	0,992*	0,258**	<0,001***
K4	0,716*		
K5	0,992*		

Keterangan: * sebaran data normal, ** varian homogen, *** beda bermakna

Hasil uji normalitas tiap kelompok menggunakan *Shapiro-Wilk* dan didapatkan ($p > 0,05$), kemudian uji variasi menggunakan *Levene test* didapatkan ($p > 0,05$) sehingga terdistribusi normal dan homogen. Berdasarkan hasil uji normalitas dan homogenitas maka syarat pengujian hipotesis dapat dilakukan uji parametrik dengan uji *One Way Anova*. Berdasarkan uji *One Way Anova* diperoleh $p = 0,001$ ($p < 0,05$) sehingga dapat disimpulkan bahwa paling tidak terdapat dua kelompok yang memiliki perbedaan rata-rata kadar Albumin yang bermakna. Analisis lebih lanjut yaitu dengan uji beda antar kelompok menggunakan uji *post hoc* LSD yang disajikan pada tabel berikut :

Tabel 4.2. Hasil Analisis Perbedaan Kadar Albumin (U/L) antar Kelompok

Kelompok	K1	K2	K3	K4	K5
K1	-	0,000*	0,000*	0,000*	0,000*
K2	-	-	0,000*	0,000*	0,000*
K3	-	-	-	0,000*	0,000*
K4	-	-	-	-	0,000*
K5	-	-	-	-	-

Keterangan: * = beda bermakna

Uji *post hoc LSD* dilakukan untuk mengetahui adanya perbedaan antar kelompok. Hasil pada tabel 4.2 uji *post hoc LSD* menunjukkan ($p < 0,05$) yaitu perbandingan kadar Albumin antar dua kelompok menunjukkan perbedaan bermakna dalam meningkatkan kadar Albumin. Kadar Albumin pada kelompok K3, K4 dan K5 lebih tinggi daripada K2. Hal ini dapat diartikan bahwa pemberian ekstrak sambiloto pada pasien yang mengalami toksisitas akibat parasetamol dapat meningkatkan kadar Albumin.

4.2. Pembahasan

Terdapat perbedaan bermakna antara kelompok normal dengan kelompok yang diinduksi parasetamol dengan dosis toksik 1000 mg/kgBB. Hal ini sesuai dengan penelitian yang dilakukan oleh (Robiyanto *et al*, 2019) akibat efek toksik langsung dari penggunaan dosis tinggi parasetamol menyebabkan cedera hepatoseluler akut dan serius. Albumin yang menjadi sebagian besar kandungan dari total protein yang di sintesis oleh hepar, mengalami penurunan jumlah saat terjadi kerusakan. Kerusakan sel hati tersebut terjadi akibat penggunaan dosis yang cukup besar sehingga jalur metabolisme utama akan menjadi jenuh, parasetamol akan dimetabolisme oleh sistem CYP450 yang akan menghasilkan peningkatan produksi NAPQI. Saat kondisi normal, NAPQI akan dinetralkan oleh konjugasi yaitu dengan

GSH. Namun pada keadaan toksisitas NAPQI yang terakumulasi dikonjugasi GSH bertambah banyak sedangkan GSH yang dibutuhkan adalah sebagai antioksidan akan berkurang dan saat melewati kapasitas konjugasi dengan GSH, NAPQI berikatan dengan protein seluler yang ada di sel hati dan akan menyebabkan kerusakan hati (Muslim, 2020). Kerusakan sel hepatosit yang berkelanjutan dapat mengakibatkan terganggunya fungsi hati untuk mensintesis protein-protein penting salah satunya adalah Albumin (Purwanto dan Indriawati, 2014).

Penelitian ini menunjukkan hasil terdapat perbedaan signifikan rata-rata kadar Albumin antara kelompok K2 yaitu tikus yang diinduksi parasetamol dosis toksik dengan kelompok K3, K4, K5 yang diberikan daun sambiloto dengan dosis 100, 200, hingga 300 mg/kgBB/hari selama 7 hari pasca induksi parasetamol dosis toksik. Penelitian yang dilakukan oleh (Rachman *et al.*, 2015) menyebutkan bahwa pemberian ekstrak sambiloto dengan dosis 500 mg/kgBB dapat menurunkan kadar MDA pada tikus yang diinduksi parasetamol dosis toksik 1000 mg/kgBB. Penelitian lain yang dilakukan oleh (Pratiwi *et al.*, 2015) menunjukkan bahwa pemberian flavonoid & andrographolide yang terdapat pada *Mangifera foetida L.* atau daun manga bacang menunjukkan peningkatan pada kadar Albumin. Peningkatan rata-rata kadar Albumin pada kelompok perlakuan disebabkan oleh pengaruh penggunaan dosis ekstrak sambiloto yang diberikan, semakin tinggi dosis yang diberikan kandungan zat aktifnya semakin optimal sehingga efek yang diberikan akan lebih baik. Namun pengaruh ketiga dosis tersebut belum mencapai kadar Albumin pada tikus yang normal. Sehingga terdapat kemungkinan bahwa dosis yang digunakan belum sesuai dengan dosis yang efektif.

Aspek farmakologis pada sambiloto berkaitan dengan profil kimia dan mekanisme kerja sebagai antioksidan untuk menangkal radikal bebas. Senyawa yang

terdapat pada sambiloto akan memberikan satu atau lebih elektronnya kepada radikal bebas sehingga mencegah terjadinya reaksi berantai dan menghentikan kerusakan (Journal dan Yunita, 2021). Flavonoid yang terkandung didalamnya mendonasikan atom hidrogen dengan mendonorkan ion hidrogen yang dapat menetralkan efek toksik dari radikal bebas sedangkan secara tidak langsung dengan meningkatkan ekspresi gen antioksidan endogen melalui beberapa mekanisme (Utami, 2021). Andrographolide sebagai antioksidan mengatur *up-regulates* pertahanan antioksidan di sel hati selain itu juga memiliki aktivitas hepatoprotektif sehingga kerusakan hati dapat dicegah dan dapat memperbaiki sintesis protein yang terjadi di hati.

Hasil penelitian ini membuktikan bahwa ekstrak sambiloto dapat digunakan untuk memperbaiki kerusakan hati akibat toksisitas parasetamol. Namun masih terdapat keterbatasan yaitu belum diperhitungkan presentase zat aktifnya sehingga belum bisa disimpulkan zat aktif yang paling efektif. Pada penggunaan parasetamol dan penambahan dari kandungan sambiloto masih belum didapatkan hasil yang sama dengan Kelompok 1, meskipun secara klinis laboratorium terjadi sebuah kenaikan pada hasil analistik dan masih ditemukan perbedaan yang bermakna. Sehingga perlu dilakukan kembali penelitian yang lebih lanjut.

BAB V

KESIMPULAN DAN SARAN

5.1. Kesimpulan

- 5.1.1. Ekstrak sambiloto berpengaruh terhadap kadar albumin pada tikus putih jantan galur wistar yang diinduksi parasetamol
- 5.1.2. Rerata kadar albumin pada tikus putih jantan galur wistar diberi pakan standar adalah $5,04 \pm 0,08$ U/L.
- 5.1.3. Rerata kadar albumin pada tikus putih jantan galur wistar yang diberi pakan standar + diinduksi paracetamol dosis toksik 1000mg/kgbb dalam 16 jam adalah $1,08 \pm 0,06$ U/L.
- 5.1.4. Rerata kadar albumin pada tikus putih jantan galur wistar yang diberi pakan standar + diinduksi paracetamol dosis toksik 1000mg/kgbb dalam 16 jam + ekstrak sambiloto 100 mg/kgbb selama 7 adalah $1,76 \pm 0,08$ U/L.
- 5.1.5. Rerata kadar albumin pada tikus putih jantan galur wistar yang diberi pakan standar + diinduksi paracetamol dosis toksik 1000mg/kgbb dalam 16 jam + ekstrak sambiloto 200 mg/kgbb selama 7 hari adalah $4,14 \pm 0,14$ U/L.
- 5.1.6. Rerata kadar albumin pada tikus putih jantan galur wistar yang diberi pakan standar + diinduksi paracetamol dosis toksik 1000mg/kgbb dalam 16 jam + ekstrak sambiloto 300 mg/kgbb selama 7 hari adalah $4,78 \pm 0,06$ U/L.

5.1.7. Hasil analisis statistik menunjukkan terdapat perbedaan signifikan rerata kadar albumin antar kelompok perlakuan ($p < 0,05$).

5.2. Saran

Hasil penelitian ini memunculkan saran untuk perlu dilakukan penelitian lebih lanjut tentang pengukuran senyawa aktif pada ekstrak sambiloto yang berperan dalam peningkatan kadar Albumin.



DAFTAR PUSTAKA

- Afra, D. N., & Iskandar, Y. (2019). Aktivitas Andrographolida Dan Senyawa Turunannya Dari Tanaman Sambiloto (*Andrographis Paniculata*) Sebagai Antihiperlipidemia. *Farmaka*, 17(2), 118–123.
- Ashkenazi, I., Lurie, Y., Kenig, A., Gafanovich, I., Resnick, E., Bdolach-abram, T., & Katz, D. E. (2021). *Characterization of patients diagnosed with drug-induced liver injury*. 7, 36–40.
- Asmara, D. T., & Nugroho, T. E. (2017). *Dan Tramadol Terhadap Kadar Serum Glutamat*. 6(2), 417–426.
- Benjamin, S. G., Yudistira, A., & Rotinsulu, H. (2020). Uji Efek Antipiretik Ekstrak Etanol Daun Miana(*Coleus Scutellarioides* [L]) Benth Pada Tikus Putih Jantan Galur Wistar (*Rattus Norvegicus*). *Pharmacon*, 9(1), 55.
- Cinthy, S. E., Pradipta, I. S., Abdulah, R., : K., & Farm, S. (2012). Penggunaan Obat Penginduksi Kerusakan Hati pada Pasien Rawat Inap Penyakit Hati Administration of Drug Induce Liver Injury to the Inpatients with Liver Disease. *Jurnal Farmasi Klinik Indonesia*, 1(2), 43.
- Dewi, G. P., & Nugroho, T. E. (2019). Pengaruh Pemberian Analgesik Kombinasi Parasetamol Dan Morfin Terhadap Kreatinin Serum. 8(1), 8–19.
- Dwi Larasati, M., Natalia Probandari, A., & Poncorini Pamungkasari, E. (2017). Hubungan Faktor Risiko Malnutrisi dan Kadar Albumin Serum terhadap Lama Rawat Inap Pasien Kanker Ginekologi. *Jurnal Kedokteran Brawijaya*, 29(4), 316–323.
- Fardiyah, Q., Ersam, T., Suyanta, Slamet, A., Suprpto, & Kurniawan, F. (2020). New potential and characterization of *Andrographis paniculata* L. Ness plant extracts as photoprotective agent. *Arabian Journal of Chemistry*, 13(12), 888-8897.
- Gatta, A., Verardo, A., & Bolognesi, M. (2012). Hypoalbuminemia. *Internal and Emergency Medicine*, 7(SUPPL. 3), 193–199.
- HL, V. M., & Mettilda Bai, S. M. (2012). Beware of Paracetamol Toxicity. *Journal of Clinical Toxicology*, 02(07), 2–4.
- Ilmiah, M., Anniwati, L., & Soehartini, S. (2018). Metode Bromcresol Green (Bcg) Dan Bromcresol Purple (Bcp) Pada Sirosis Hati Yang Mendapat Infus Albumin. *Indonesian Journal of Clinical Pathology and Medical Laboratory*, 20(2), 73.

- Indrawati, A., Syarif, J., & Marselina. (2019). Gambaran Kadar Albumin Darah pada Usia Lanjut yang Tinggal di Jalan Bung Lorong 10 Kecamatan Tamalanrea Makassar. *Jurnal Media Laboran*, 9(2), 44–48.
- Jamaluddin, J., Gunawan, G., Nurhafisah, S., Jerni, P. A., Okvhyantha, D., Mantika, A. F., Jessica, J., Samaliwu, A. I., Yusriadi, Y., & Widodo, A. (2020). Kadar Albumin Pada Ikan Sidat *Anguilla marmorata* Q Gaimard dan *Anguilla bicolor* Asal Sungai Palu dan Danau Poso. *Ghidza: Jurnal Gizi Dan Kesehatan*, 4(1), 60-68.
- Journal, H., & Yunita, E. (2021). Senyawa Antioksidan. 4, 43–56.
- Jozwiak-Bebenista, M., & Nowak, J. Z. (2014). Paracetamol: Mechanism of action, applications and safety concern. *Acta Poloniae Pharmaceutica - Drug Research*, 71(1), 11–23.
- Licata, A., Minissale, M. G., Calvaruso, V., & Craxì, A. (2017). A focus on epidemiology of drug-induced liver injury: Analysis of a prospective cohort. *European Review for Medical and Pharmacological Sciences*, 21(1), 112–121.
- Loho, I. M., & Hasan, I. (2014). Drug-Induced Liver Injury – Tantangan dalam Diagnosis. *Continuing Medical Education*, 41(3), 167–170.
- Mahardika, G. G., Wayan, N., Dewi, S., Aman, I. G. M., Studi, P., Kedokteran, S., & Universitas, F. K. (2020). *Flavonoid Senyawa*. 9(4), 3–8.
- Mardiana, R. N., & Handayani, N. (2017). Antibacterial activity of the sambiloto leaf extracts (*Andrographis paniculata*) to *Bacillus cereus* and *Pseudomonas aeruginosa*. *Biofarmasi Journal of Natural Product Biochemistry*, 14(1), 19–24.
- Murray, R. K., K. D., & Rodwell, V. (2009). *Protein plasma dan immunoglobulin. Dalam : Buku ajar Biokimia harper. Edisi 27*. EGC.
- Muslim, A. S. (2020). Open Acces Acces. *Jurnal Bagus*, 02(01), 402–406.
- Pitoyo, C. W., & Kristianto, A. (2020). Hipoalbuminemia Pada Pasien Sakit Kritis. *Indonesia Journal Chest*, 7(2), 66–77.
- Pratiwi, A., Aruduna A.T.T, dan L. D. . (2015). (The Effect Of *Mangifera Foetida* Leaves Extract Towards The Levels Of Albumin And Total Protein Serum In Protein Energy Malnutrition-Induced . *Penelitian Gizi Dan Makanan*, 38(2), 133–138.
- Pratiwi, Y. S., & Prabowo, S. (2018). Pengaruh Pemberian Ekstrak Kulit Buah

- Alpukat (*Persea Americana*) Terhadap Kadar Malondialdehida (MDA) Jaringan Hepar Tikus Putih (*Rattus norvegicus*) Jantan Galur Wistar yang Diinduksi Parasetamol Dosis Tinggi. *Hang Tuah Medical Journal*, 15(2), 177.
- Purwanto, A. A., & Indriawati, R. (2014). Pengaruh Seduhan Teh *Hibiscus sabdariffa* L terhadap Kadar Albumin pada *Rattus norvegicus* yang Diinduksi CCl₄. *Mutiara Medika*, 14(1), 25–32.
- Rachman, F., Yanti, S. N. R. S. A., & Andriani. (2015). Uji Efek Hepatoprotektor Ekstrak Metanol Daun Sambiloto (*A. Paniculata*) terhadap Kadar Malondialdehid Plasma Tikus Jantan Galur Wistar yang Diinduksi Parasetamol. *Naskah Publikasi Universitas Tanjung Pura*, 151, 1–11.
- Rafita, I. D., Lisdiana, Marianti, A., & Jurusan Biologi, FMIPA Universitas Negeri Semarang, I. (2015). *Unnes Journal of Life Science*. 4(1), 29–37.
- Ratnani, R. D., Hidrotropi, E., Hartati, I., & Kurniasari, L. (2012). Potensi Produksi Andrographolide Dari Sambiloto (*Andrographis paniculata* Nees) Melalui Proses Ekstraksi Hidrotropi. 8(1), 6–10.
- Rivai, H., Febrikesari, G., & Fadhilah, H. (2014). Pembuat dan Karakteristik Ekstrak Kering Herba Sambiloto (*Andrographis paniculata* Nees.) Harrizul Rivai 1) , Gusmi Febrikesari 2) , Humaira Fadhilah 2) 1). *Jurnal Farmasi Higea*, 6(1), 19–28.
- Robiyanto, R., Liana, J., & Purwanti, N. U. (2019). Kejadian Obat-Obatan Penginduksi Kerusakan Liver pada Pasien Sirosis Rawat Inap di RSUD Dokter Soedarso Kalimantan Barat. *Jurnal Sains Farmasi & Klinis*, 6(3), 274.
- Rollando. (2017). *Kimia Medisinal*.
- Rosida, A. (2016). Pemeriksaan Laboratorium Penyakit Hati. *Berkala Kedokteran*, 12(1), 123.
- Rotundo, L., & Pysopoulos, N. (2020). Liver injury induced by paracetamol and challenges associated with intentional and unintentional use. *World Journal of Hepatology*, 12(4), 125–136.
- Royani, J. I., Hardianto, D., & Wahyuni, S. (2014). Analisa Kandungan Andrographolide Pada Tanaman Sambiloto (*Andrographis paniculata*) Dari 12 Lokasi Di Pulau Jawa. *Jurnal Bioteknologi & Biosains Indonesia (JBBI)*, 1(1), 15.
- Ruhnayat, A., Wahyudi, A., & Rostiana, O. (2013). Sirkuler: Informasi Teknologi Tanaman Rempah dan Obat Teknik Budidaya Pala. *Balai Penelitian Tanaman Rempah*, 1689–1699.

- Silalahi, M. (2020). Sambiroto (*Andrographis paniculata*) dan Bioaktivitasnya. *BEST Journal (Biology Education, Sains and Technology)*, 3(1), 76–84.
- Silvani, F. N., Sukohar, A., & Rudiyanto, W. (2019). Pengaruh ekstrak etanol belimbing wuluh (*Averrhoa bilimbi* Linn) sebagai antioksidan terhadap histopatologi hepar tikus galur Sprague dawley yang diinduksi parasetamol. *Majority*, 8(1), 95–101.
- Suh, J. I. (2019). *Drug-induced liver injury*.
- Tipakorn, N., Tartrakoon, W., Thinggaard, G., & Ter Meulen, U. (2017). Antibacterial activity of *Andrographis paniculata* leaf extracts. *Journal of Agriculture and Rural Development in the Tropics and Subtropics, Supplement*, 6(80), 187–194.
- Utami, Y. P. (2021). Uji Aktivitas Ekstrak Etanol Akar Sambilto (*Andrographis paniculata* Ness.) Dengan Metode DPPH. *Jurnal Farmasi Medica/Pharmacy Medical Journal (PMJ)*, 4(1), 20.
- Wahyuningsih, H., & Aulia, A. P. (2020). Review: Effect of Red Cabbage Juice (*Brassica oleracea* var. *Capitata* f. *Rubra*) on SGPT Level. *Borneo Journal of Medical Laboratory Technology*, 3(1), 172–177.
- Wardiatini, N. K., Larasanty, L. P. F., Widjaja, I. N. ., Juniari, N. P. M., Nugroho, a. E., & Pramono, S. (2014). Identifikasi Kandungan Kimia Ekstrak Terpurifikasi Herba Sambiloto. *Jurnal Farmasi Udayana*, 1–4.
- Wolf, M. S., King, J., Jacobson, K., Di Francesco, L., Bailey, S. C., Mullen, R., McCarthy, D., Serper, M., Davis, T. C., & Parker, R. M. (2012). Risk of unintentional overdose with non-prescription acetaminophen products. *Journal of General Internal Medicine*, 27(12), 1587–1593.