

**PENGARUH EKSTRAK SAMBILOTO TERHADAP KADAR *SERUM*  
*GLUTAMATE OXALOACETATE TRANSAMINASE (SGOT)***

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

**Skripsi**

Untuk memenuhi sebagian persyaratan  
mencapai gelar Sarjana Kedokteran



Oleh

**Dian Sulistyowati**

**30101900062**

**FAKULTAS KEDOKTERAN  
UNIVERSITAS ISLAM SULTAN AGUNG  
SEMARANG**

**2023**

## SKRIPSI

### PENGARUH EKSTRAK SAMBILOTO TERHADAP KADAR *SERUM GLUTAMATE OXALOACETATE TRANSAMINASE* (SGOT)

Uji Eksperimental pada Tikus Putih Jantan Galur Wistar yang Diinduksi Parasetamol

Yang dipersiapkan dan disusun oleh

**Dian Sulistyowati**

**30101900062**

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.KF

## SURAT PERNYATAAN

Yang bertanda tangan dibawah ini:

Nama : Dian Sulistyowati

NIM : 30101900062

Dengan ini menyatakan bahwa Skripsi yang berjudul:

**“PENGARUH EKSTRAK SAMBILOTO TERHADAP KADAR *SERUM GLUTAMATE OXALOACETATE TRANSAMINASE* (SGOT), Uji 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, 14 Januari 2023

Yang menyatakan,



Dian Sulistyowati

## PRAKATA

*Assalamu'alaikum Warahmatullahi Wabarakatuh*

*Alhamdulillahirobbil alamin*, puji dan syukur atas kehadiran Allah SWT atas rahmat dan hidayah-Nya. Tiada kata lain selain mengucapkan puji syukur sehingga saya selaku penulis mampu menyelesaikan skripsi dengan judul “Pengaruh Ekstrak Sambiloto Terhadap Kadar *Serum Glutamate Oxaloacetate Transaminase* (SGOT), Uji Eksperimental pada Tikus Putih Jantan Galur Wistar yang Diinduksi Parasetamol” sebagai persyaratan untuk mendapatkan gelar sarjana Kedokteran Universitas Islam Sultan Agung Semarang.

Dalam penulisan dan penyusunan skripsi ini penulis ingin mengucapkan terimakasih sebesar-besarnya kepada berbagai pihak atas dukungan dan juga bimbinganya selama ini, diantaranya:

1. Dr. dr. H. 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 pertama dan kedua saya, yang telah memberikan bimbingan, ilmu, motivasi, saran dan dukungan selama penulis menyelesaikan penelitian ini.
3. dr. Bagas Widiyanto, M.Biomed dan Bu Azizah Hikma Safitri, S.Si., M.Si selaku dosen penguji pertama dan kedua saya yang telah memberikan masukan, saran dan dukungan sehingga peneliti dapat menyelesaikan penelitian tepat waktu.

4. Kepala Bagian Pusat Studi Pangan dan Gizi Universitas Gadjah Mada serta staff dan jajarannya yang telah membantu dan menyediakan tempat untuk penelitian ini dari awal hingga selesai.
5. Keluarga tercinta bapak Bambang Sutejo, mama Mariyati, mama Masnam, mas Teguh, mas Juli, mba Septi, mba Sri, mas Fajar, mba Aflikih, mba Nia terimakasih atas dukungan, pengorbanan, kasih sayang, perhatian, bimbingan, cinta dan arahan sejak penulis dari kecil hingga berada di titik ini.
6. Teman-teman saya Muhammad Rizqi Syahputra, Tiara, Nadia, Ninaqorina, Nabila, Haritsa, Luthfiyana dan juga teman-teman Vorticosa 2019 yang telah memberikan banyak dukungan, bantuan dan doanya.

Penulis menyadari bahwa masih ada kekurangan yang terdapat dalam penulisan skripsi ini. Oleh karena itu penulis mengharapkan saran dan kritik agar dapat lebih baik untuk skripsi selanjutnya. Harapan penulis semoga skripsi ini dapat bermanfaat bagi kita semua dalam bidang kedokteran ataupun non kedokteran.

*Wassalamualaikum Warahmatullahi Wabarakatuh.*

Semarang, 14 Januari 2023

Penulis,

Dian Sulistyowati



## DAFTAR ISI

|                                                             |      |
|-------------------------------------------------------------|------|
| HALAMAN JUDUL.....                                          | i    |
| HALAMAN PENGESAHAN.....                                     | ii   |
| SURAT PERNYATAAN .....                                      | iii  |
| PRAKATA.....                                                | iv   |
| DAFTAR ISI.....                                             | vi   |
| DAFTAR TABEL.....                                           | ix   |
| DAFTAR GAMBAR .....                                         | x    |
| DAFTAR LAMPIRAN.....                                        | xi   |
| INTISARI.....                                               | xiii |
| BAB I PENDAHULUAN.....                                      | 1    |
| 1.1 Latar Belakang .....                                    | 1    |
| 1.2 Rumusan Masalah .....                                   | 3    |
| 1.3 Tujuan Penelitian .....                                 | 4    |
| 1.3.1 Tujuan Umum.....                                      | 4    |
| 1.3.2 Tujuan Khusus.....                                    | 4    |
| 1.4 Manfaat Penelitian .....                                | 5    |
| 1.4.1 Manfaat Teoritis.....                                 | 5    |
| 1.4.2 Manfaat Praktis.....                                  | 5    |
| BAB II TINJAUAN PUSKATA.....                                | 6    |
| 2.1. <i>Serum Glutamate Oxaloacetate Transaminase</i> ..... | 6    |
| 2.1.1. Definisi .....                                       | 6    |
| 2.1.2. Aktivitas SGOT pada Cedera Hepatik.....              | 7    |
| 2.1.3. Proses Pembentukan dan Fungsi SGOT .....             | 9    |
| 2.1.4. Metode Pemeriksaan SGOT .....                        | 10   |
| 2.1.5. Faktor-faktor yang Mempengaruhi Nilai SGOT .....     | 11   |
| 2.2. <i>Sambiloto (Andrographis paniculata Ness.)</i> ..... | 14   |
| 2.2.1. Taksonomi .....                                      | 14   |
| 2.2.2. Morfologi Tanaman .....                              | 14   |
| 2.2.3. Nama Lain .....                                      | 16   |

|                                                                                                           |    |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| 2.2.4. Khasiat Sambiloto.....                                                                             | 16 |
| 2.2.5. Kandungan.....                                                                                     | 17 |
| 2.3. Parasetamol .....                                                                                    | 19 |
| 2.3.1. Definisi .....                                                                                     | 19 |
| 2.3.2. Mekanisme Toksisitas Parasetamol .....                                                             | 20 |
| 2.3.3. Pemeriksaan Toksisitas Parasetamol.....                                                            | 26 |
| 2.4. Hubungan Ekstrak Sambiloto terhadap Kadar SGOT pada Tikus<br>Wistar yang Diinduksi Parasetamol ..... | 27 |
| 2.5. Kerangka Teori.....                                                                                  | 30 |
| 2.6. Kerangka Konsep .....                                                                                | 30 |
| 2.7. Hipotesis.....                                                                                       | 31 |
| BAB III METODE PENELITIAN .....                                                                           | 32 |
| 3.1. Jenis Penelitian dan Rancangan Penelitian .....                                                      | 32 |
| 3.2. Variabel Penelitian dan Definisi Operasional .....                                                   | 32 |
| 3.2.1. Variabel.....                                                                                      | 32 |
| 3.2.2. Definisi Operasional .....                                                                         | 32 |
| 3.3. Populasi dan Sampel .....                                                                            | 33 |
| 3.3.1. Populasi.....                                                                                      | 33 |
| 3.3.2. Sampel .....                                                                                       | 33 |
| 3.3.3. Kriteria Sampel .....                                                                              | 34 |
| 3.4. Alat dan Bahan Penelitian .....                                                                      | 34 |
| 3.4.1. Alat Penelitian .....                                                                              | 34 |
| 3.4.2. Bahan Penelitian .....                                                                             | 35 |
| 3.5. Cara Penelitian .....                                                                                | 35 |
| 3.5.1. Pengajuan <i>Ethical Clearance</i> .....                                                           | 35 |
| 3.5.2. Cara Pembuatan Ekstrak Sambiloto .....                                                             | 36 |
| 3.5.3. Penentuan Dosis dan Induksi Paracetamol .....                                                      | 37 |
| 3.5.4. Penentuan Dosis Ekstrak Sambiloto .....                                                            | 38 |
| 3.5.5. Prosedur Penelitian .....                                                                          | 38 |
| 3.5.6. Pengambilan Darah dan Preparasi Serum.....                                                         | 40 |
| 3.5.7. Cara Pemeriksaan SGOT .....                                                                        | 41 |

|                                                     |           |
|-----------------------------------------------------|-----------|
| 3.6. Alur penelitian.....                           | 43        |
| 3.7. Tempat dan Waktu Penelitian .....              | 44        |
| 3.8. Analisa Hasil .....                            | 44        |
| <b>BAB IV HASIL PENELITIAN DAN PEMBAHASAN .....</b> | <b>45</b> |
| 4.1. Hasil Penelitian .....                         | 45        |
| 4.2. Pembahasan.....                                | 47        |
| <b>BAB V KESIMPULAN DAN SARAN.....</b>              | <b>52</b> |
| 5.1. Kesimpulan.....                                | 52        |
| 5.2. Saran.....                                     | 53        |
| <b>DAFTAR PUSTAKA .....</b>                         | <b>54</b> |
| <b>LAMPIRAN.....</b>                                | <b>59</b> |





## DAFTAR TABEL

|                                                                                                               |    |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| Tabel 4.1. Hasil Analisis Deskriptif, Normalitas dan Homogenitas Varian Kadar SGOT (U/L) antar Kelompok ..... | 46 |
| Tabel 4.2. Hasil Analisis Perbedaan Kadar SGOT (U/L) antar Kelompok .....                                     | 47 |



## DAFTAR GAMBAR

|                                                                                        |    |
|----------------------------------------------------------------------------------------|----|
| Gambar 2.1. Prinsip Metode Pemeriksaan Kadar SGOT Dengan Metode Spektrofotometri ..... | 11 |
| Gambar 2.2. Tanaman Sambiloto.....                                                     | 15 |
| Gambar 2.3. Kerangka Teori.....                                                        | 30 |
| Gambar 2.4. Kerangka Konsep .....                                                      | 30 |
| Gambar 3.1. Alur Penelitian.....                                                       | 43 |
| Gambar 4.1. Grafik Rerata Kadar SGOT antar Kelompok.....                               | 45 |

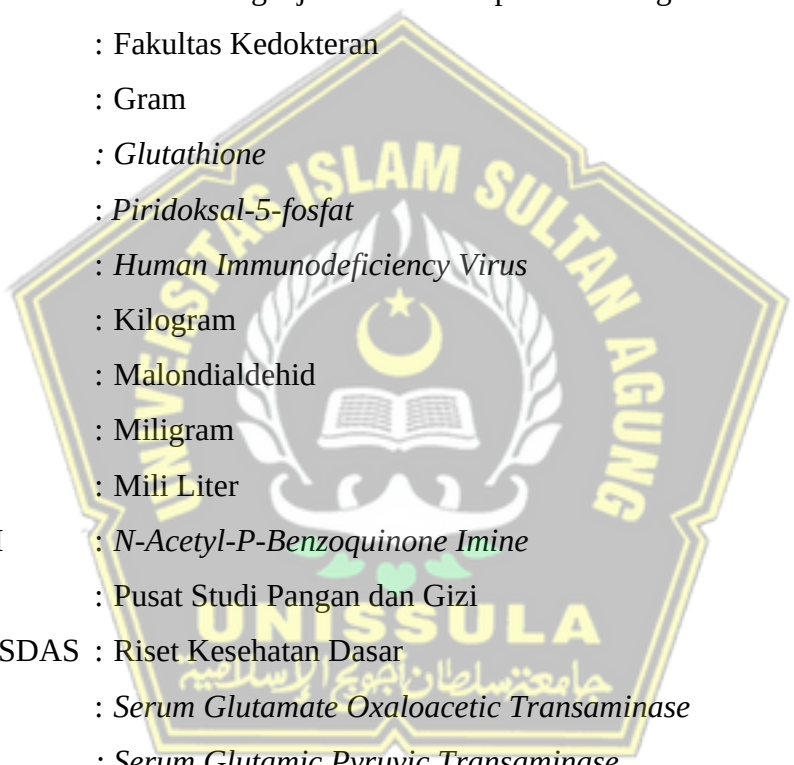


## DAFTAR LAMPIRAN

|                                                                 |    |
|-----------------------------------------------------------------|----|
| Lampiran 1. Hasil Analisis Statistik.....                       | 59 |
| Lampiran 2. Proses Penelitian.....                              | 61 |
| Lampiran 3. Surat Keterangan Bebas Peminjaman Laboratorium..... | 62 |
| Lampiran 4. Ethical Clearance.....                              | 63 |
| Lampiran 5. Surat Keterangan Selesai Penelitian.....            | 64 |
| Lampiran 6. Laporan Hasil Uji .....                             | 65 |
| Lampiran 7. Undangan Ujian Hasil Penelitian .....               | 67 |



## DAFTAR SINGKATAN



|           |                                                   |
|-----------|---------------------------------------------------|
| ALT       | : Alanin Aminotransferase                         |
| AST       | : Aspartate Aminotransferase                      |
| ATP       | : Adenosin Tripospat                              |
| DILI      | : <i>Drug Induced Liver Injury</i>                |
| BB        | : Berat Badan                                     |
| BPPT      | : Badan Pengkajian dan Penerapan Teknologi        |
| FK        | : Fakultas Kedokteran                             |
| G         | : Gram                                            |
| GSH       | : <i>Glutathione</i>                              |
| P5P       | : <i>Piridoksal-5-fosfat</i>                      |
| HIV       | : <i>Human Immunodeficiency Virus</i>             |
| KG        | : Kilogram                                        |
| MDA       | : Malondialdehid                                  |
| MG        | : Miligram                                        |
| ML        | : Mili Liter                                      |
| NAPQI     | : <i>N-Acetyl-P-Benzoquinone Imine</i>            |
| PSPG      | : Pusat Studi Pangan dan Gizi                     |
| RISKESDAS | : Riset Kesehatan Dasar                           |
| SGOT      | : <i>Serum Glutamate Oxaloacetic Transaminase</i> |
| SGPT      | : <i>Serum Glutamic Pyruvic Transaminase</i>      |
| UGM       | : Universitas Gadjah Mada                         |

## INTISARI

*Drug induced lived injury* (DILI) lebih mungkin terjadi karena mayoritas obat mengalami metabolisme parsial atau keseluruhan serta eliminasi di hepar. Upaya proteksi perlu dilakukan, diantaranya dengan memanfaatkan tanaman sambiloto (*Andrographis paniculata*) yang dikenal bersifat hepatoprotektor. Tujuan penelitian ini mengetahui pengaruh ekstrak sambiloto pada kadar serum *glutamate oxaloacetic transaminase* (SGOT).

Studi eksperimen dengan desain *posttest only control group design*. Subjek penelitian 30 ekor tikus putih jantan Wistar yang dibagi 5 kelompok: K1 (kontrol normal dengan perlakuan standar), K2 (kontrol negatif diinduksi parasetamol), K3, K4 dan K5 (diinduksi parasetamol dan diberi ekstrak sambiloto dosis 100, 200 dan 300 mg/kgBB peroral). Dosis parasetamol yang digunakan 1000 mg/kgBB diberikan 2x dengan interval 16 jam setelah adaptasi selama 7 hari. Hari berikutnya diberikan ekstrak sambiloto selama 7 hari. Hari ke-16 dilakukan pemeriksaan kadar SGOT dari sampel serum secara spektrofotometrik, dilanjutkan analisis menggunakan uji one way anova dan *post hoc least significance difference* (LSD).

Rerata kadar SGOT di K2 yang tertinggi ( $77,19 \pm 0,69$  U/L), K1 yang terendah ( $37,87 \pm 1,47$  U/L), sedangkan pada K3, K4, dan K5 masing-masing  $61,66 \pm 1,23$ ;  $50,98 \pm 1,30$ ; dan  $40,86 \pm 1,12$  U/L. Uji one way anova didapatkan  $p < 0,001$ ; begitu juga dengan perbandingan kadar SGOT antar dua kelompok dengan uji post hoc LSD masing-masing menunjukkan nilai  $p < 0,001$ .

Kesimpulan penelitian menyatakan bahwa pemberian ekstrak sambiloto berpengaruh pada kadar SGOT pada tikus putih jantan Wistar yang diinduksi parasetamol dosis toksik.

**Kata kunci:** SGOT, ekstrak sambiloto

# BAB I

## PENDAHULUAN

### 1.1 Latar Belakang

Hepar menjadi organ yang paling berisiko terkena efek samping obat atau yang dikenal dengan istilah hepatotoksisitas atau *drug induced liver injury* (DILI) karena mayoritas obat mengalami metabolisme parsial atau keseluruhan dan eliminasi melalui organ ini (Loho dan Hasan, 2014). DILI menjadi masalah klinis yang sangat berisiko diantaranya menjadi penyebab penyakit liver akut/kronis karena efek obat pada proses metabolisme hepar (Robiyanto *et al.*, 2019). Jenis obat yang umum menjadi sebab DILI yaitu parasetamol, karena merupakan obat yang dijual bebas sehingga poten digunakan dalam dosis berlebih (Ramachandran dan Jaeschke, 2017). Kerusakan sel hepar menyebabkan berbagai enzim dan molekul-molekul dalam hepar tersekresi dan masuk ke plasma darah. Salah satu enzim yang menandakan kerusakan sel hepar tersebut yaitu *serum glutamate oxaloacetic transaminase* (SGOT) (Prabowo *et al.*, 2014). Penelitian mengenai upaya proteksi kerusakan sel hepar akibat toksisitas parasetamol yang dinilai dari kadar SGOT menggunakan ekstrak sambiloto (*Andrographis paniculata*) masih terbatas, sehingga penelitian ini penting dilakukan.

Kejadian DILI termasuk jarang karena penetapan diagnosis yang sulit serta tingkat pelaporannya masih rendah dengan insiden sekitar 1 per 10 ribu hingga 1 per 100 ribu pasien (Loho dan Hasan, 2014). DILI dapat berdampak kematian jika diabaikan, dampak lainnya yaitu jaundice sebesar 2-3%,



jaundice hepatitis akut 10%, dan gagal hepar fulminan 30% (Paniagua dan Amariles, 2017). Kejadian DILI oleh paracetamol di salah satu rumah sakit tersier di Indonesia dilaporkan sekitar 3% (Febriani *et al.*, 2019), sedangkan menurut data Riskesdas 2010 dilaporkan sebesar 39% (Departemen Kesehatan Republik Indonesia, 2010). Hepatotoksitas akibat penggunaan obat yang kurang bijak dikhawatirkan akan semakin meningkat sehingga diperlukan upaya pencegahannya, diantaranya dengan memanfaatkan tanaman sambiloto dan meneliti efeknya terhadap kadar SGOT pada tikus Wistar yang diinduksi paracetamol. SGOT meningkat di atas normal saat dinding sel hepar mengalami kerusakan (Robiyanto *et al.*, 2019). Penurunan SGOT dapat menjadi *marker* keberhasilan pencegahan/pengelolaan DILI.

Obat atau metabolitnya yaitu *N-acetyl-p-benzoquinone imine* (NAPQI) menyebabkan stres sel baik secara langsung maupun melalui *reactive oxygen species* (ROS) selama oksidasi obat melalui sitokrom P450 dan merusak fungsi mitokondria yang dapat menginisiasi apoptosis atau nekrosis yang menyebabkan kematian sel hepar (Ramachandran dan Jaeschke, 2017). Proses tersebut dapat mengganggu integritas sel hepatoseluler dan mengakibatkan tersekresinya enzim SGOT yang selanjutnya akan masuk dalam aliran darah (Robiyanto *et al.*, 2019). Beberapa penelitian terdahulu telah menunjukkan manfaat hepatoprotektor tanaman sambiloto antara lain melalui penurunan indeks aktivitas histologi hepar pada mencit yang diinduksi karbon tetraklorida (CCl<sub>4</sub>) (Mahardika *et al.*, 2020), penurunan kadar malondialdehid (MDA) (Rachman *et al.*, 2015) dan kadar alanin

aminotransferase (ALT) atau *Serum Glutamic Pyruvic Transaminase* (SGPT) pada tikus Wistar yang diinduksi parasetamol (Prabowo *et al.*, 2014), juga menurunkan persentase perlemakan hepar, kadar SGOT dan SGPT serta kadar kolesterol total pada tikus putih wistar yang sebelumnya telah diinduksi diet tinggi lemak selama 70 hari (Jong *et al.*, 2018).

Sambiloto memiliki sifat hepatoprotektor karena mengandung senyawa aktif antioksidan andrografolid serta flavonoid (Prabowo *et al.*, 2014). Kadar andrografolid daun sambiloto dari beberapa daerah di Pulau Jawa dilaporkan sekitar 2,19% dari berat kering (Royani *et al.*, 2014), sementara itu menurut pengukuran kadar total flavonoid ekstrak etanol daun sambiloto didapatkan sekitar 46,3 g/kg (Rais, 2015). Andrografolid bertindak sebagai pemutus reaksi berantai peroksidasi lipid, sedangkan flavonoid menghambat proses biotransformasi parasetamol menjadi senyawa yang lebih toksik (Prabowo *et al.*, 2014). Berdasarkan beberapa laporan hasil penelitian tampak bahwa pengaruh ekstrak sambiloto terhadap kadar SGOT pada tikus yang diinduksi parasetamol masih terbatas sehingga perlu diteliti pengaruh pemberian ekstrak sambiloto terhadap kadar SGOT pada tikus Wistar yang diinduksi parasetamol. Sediaan ekstrak dipilih karena dapat diperoleh pemisahan senyawa penting yang terkandung dalam sambiloto sehingga efektifitasnya bisa tinggi (BPPT, 2017).

## 1.2 Rumusan Masalah

Berdasarkan latar belakang masalah yang telah diuraikan diatas, maka rumusan masalah dalam penelitian ini adalah: Apakah terdapat pengaruh

ekstrak sambiloto terhadap kadar SGOT pada tikus Wistar yang diinduksi parasetamol?

### 1.3 Tujuan Penelitian

#### 1.3.1 Tujuan Umum

Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui pengaruh ekstrak sambiloto terhadap kadar SGOT pada tikus Wistar yang diinduksi parasetamol.

#### 1.3.2 Tujuan Khusus

Tujuan khusus dalam penelitian ini adalah:

1. Untuk memperoleh rerata kadar SGOT pada kelompok tikus Wistar yang hanya mendapat diet pakan standar.
2. Untuk memperoleh rerata kadar SGOT pada kelompok tikus Wistar yang diberi diet pakan standar dan diinduksi parasetamol dosis toksik.
3. Untuk memperoleh rerata kadar SGOT pada kelompok tikus Wistar yang diberi diet pakan standar dan diinduksi parasetamol dosis toksik serta diberi ekstrak sambiloto dosis 100 mg/kgBB/hari.
4. Untuk memperoleh rerata kadar SGOT pada kelompok tikus Wistar yang diberi diet pakan standar dan diinduksi parasetamol dosis toksik serta diberi ekstrak sambiloto dosis 200 mg/kgBB/hari.
5. Untuk memperoleh rerata kadar SGOT pada kelompok tikus Wistar yang diberi diet pakan standar dan diinduksi parasetamol

dosis toksik serta diberi ekstrak sambiloto dosis 300 mg/kgBB/hari.

6. Menganalisis perbedaan kadar SGOT antar kelompok.

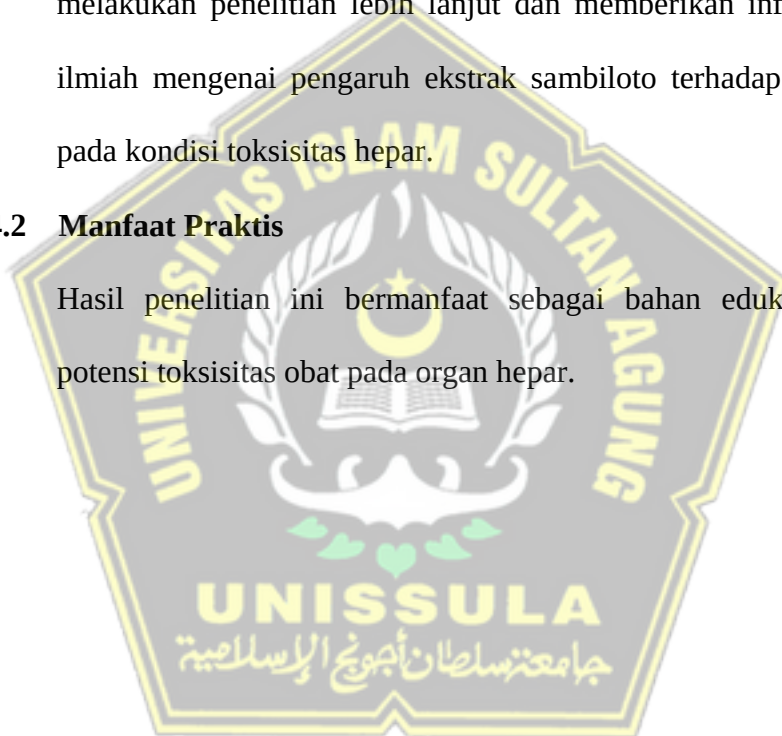
#### **1.4 Manfaat Penelitian**

##### **1.4.1 Manfaat Teoritis**

Penelitian ini diharapkan dapat digunakan sebagai acuan untuk melakukan penelitian lebih lanjut dan memberikan informasi secara ilmiah mengenai pengaruh ekstrak sambiloto terhadap kadar SGOT pada kondisi toksisitas hepar.

##### **1.4.2 Manfaat Praktis**

Hasil penelitian ini bermanfaat sebagai bahan edukasi mengenai potensi toksisitas obat pada organ hepar.



## BAB II

### TINJAUAN PUSKATA

#### 2.1. *Serum Glutamate Oxaloacetate Transaminase (SGOT)*

##### 2.1.1. Definisi

Serum *glutamate oxaloacetate transaminase* (SGOT) merupakan enzim yang dijumpai dalam otot jantung dan hepar. Enzim ini dijumpai pada otot rangka, ginjal, serta pankreas dalam konsentrasi sedang dan dalam konsentrasi rendah di darah, akan tetapi apabila terjadi cedera seluler enzim ini akan dilepaskan dalam jumlah yang banyak ke sirkulasi. Kadar SGOT yang jumlahnya 2 sampai 3 kali dari batas nilai normal mengindikasikan kelainan fungsi hepar (York, 2017).

Sebutan lain dari SGOT yaitu enzim aspartate aminotransferase (AST), enzim transaminase yang mengkatalisis konversi aspartate dan ketoglutarat- $\alpha$  menjadi oksaloasetat serta glutamat. SGOT ditemukan pada sitoplasma hepatosit dan jaringan lain termasuk otot skeletal. Cedera pada hepatosit menyebabkan SGOT bocor dan memasuki kompartemen ekstraseluler disertai dengan peningkatan aktivitas SGOT serum. Enzim SGOT juga ditemukan dalam cairan serebrospinal, eksudat, dan transudat sesuai dengan tingkat kerusakan seluler (Washington dan Van Hoosier, 2012).

### 2.1.2. Aktivitas SGOT pada Cedera Hepatik

SGOT berfungsi untuk mentransaminasi aspartat. SGOT bersama dengan SGPT dalam bentuk rasio SGOT/SGPT digunakan untuk membantu membedakan cedera ekstrahepatik dan hepatik. Rasio SGOT/SGPT sebesar 2 : 1 menunjukkan cedera hepatik, sementara itu rasio SGOT/SGPT  $\leq 0,4$  selama penyembuhan dari hepatotoksitas berat akut menunjukkan prognosis penyembuhan yang baik (Gwaltney-Brant, 2016).

Aktivitas SGOT masih bisa stabil saat disimpan dalam temperatur ruangan selama 3 (tiga) hari, jika disimpan dalam lemari pendingin selama 3 (tiga) minggu akan kehilangan kestabilan <10%, sedangkan jika dibekukan selama 1 (satu) tahun akan kehilangan kestabilan hingga < 15%. Aktivitas SGOT di hepar adalah sebesar 9000 kali lebih tinggi daripada dalam serum (Vupplanchi dan Chalasani, 2018).

Pada sebagian besar spesies, dalam kondisi cedera hepar ringan peningkatan SGOT tidak disertai dengan peningkatan SGPT. Hal tersebut terjadi perbedaan lokasi sitosolik dan mitokondrial dalam hepatosit serta perbedaan waktu paruh serum. Penelitian pada anjing menunjukkan peningkatan aktivitas SGOT 5 hingga 10 kali lipat dalam 6-8 jam setelah hepatotoksitas obat tunggal, dan dapat hilang dari sirkulasi dalam waktu 24 jam (York, 2017).



Enzim SGOT dikode dalam dua gen berbeda yaitu GOT1 dan GOT2. Gen GOT1 mengkode c-SGOT yang terdapat dalam sitosol dan melimpah pada jantung, otot skeletal serta sel-sel darah merah. Gen GOT2 mengkode m-SGOT atau isoform mitokondrial SGOT yang melimpah di hepatosit. Aktivitas katalitik isoform SGOT tersebut serupa, akan tetapi dapat dibedakan melalui *immunoassay* atau uji modifikasi enzim karena m-SGOT sangat rentan terhadap proteolisis oleh proteinase K (Sepulveda, 2019).

Isoform m-SGOT dalam serum memiliki waktu paruh yang lebih lama (~87 jam) daripada c-SGOT. c-SGOT dominan dalam plasma orang sehat (~88-95% dari aktivitas SGOT) dan pasien dengan penyakit hepar ringan, m-SGOT dominan dalam parenkim hepar (~80% dari total AST) dan meningkat melebihi c-SGOT pada hepatitis akut dan penyakit hepar yang lebih parah. Lokasi sitoplasma memungkinkan c-SGOT bocor ke dalam sirkulasi sistemik dengan kerusakan seluler ringan dan reversibel, sedangkan m-SGOT lebih banyak muncul saat terjadi cedera pada mitokondria (misalnya, terkait dengan iskemia hepar atau nekrosis parah). Rasio m-SGOT terhadap c-SGOT biasanya meningkat pada hepatitis alkoholik, yang mencerminkan kerentanan mitokondria terhadap kerusakan akibat induksi etanol, sedangkan pada hepatitis virus tanpa komplikasi, lesi dominan di membran sel sehingga c-SGOT lebih dominan (Sepulveda, 2019).

### 2.1.3. Proses Pembentukan dan Fungsi SGOT

SGOT merupakan enzim penting dalam metabolisme asam amino, yang bekerja mentransfer gugus amino dari berbagai asam amino dan 2-oksoglutarat ( $\alpha$ -ketoglutarat), yang berfungsi sebagai akseptor gugus amino untuk menghasilkan glutamat dalam reaksi yang melibatkan koenzim piridoksal-5-fosfat (P5P) vitamin B6. Berikutnya glutamat berfungsi sebagai donor amina berbagai asam keto untuk membentuk asam amino, misalnya untuk membentuk alanin dari piruvat dengan SGOT dan aspartat dari oksaloasetat dengan SGPT (Sepulveda, 2019). SGOT berlimpah dalam sitosol hepatosit sedangkan isozim SGOT pada mitokondria. Enzim ini meningkat kadarnya karena adanya kebocoran dari sel-sel yang mengalami kerusakan (Dhillon dan Steadman, 2012).

SGOT merupakan enzim organ-nonspesifik yang terletak di banyak jaringan tubuh manusia dimana ia mengkatalisis reaksi reversibel transaminasi. SGOT memiliki dua isoform yaitu aspartat aminotransferase - sitoplasma (AST1) dan mitokondria (AST2), yang biasanya terjadi bersama-sama dan berinteraksi satu sama lain secara metabolik. Kedua isoform adalah homodimer yang mengandung daerah yang sangat konservatif yang bertanggung jawab atas sifat katalitik enzim. Fitur umum dari semua transfeses amino aspartat adalah Lys-259 residu ikatan kovalen dengan gugus prostetik - piridoksal fosfat. Perbedaan dalam struktur utama isoform AST

menentukan sifat fisiko-kimiawi, kinetik dan imunologisnya. Terkait dengan konsentrasi L-aspartat (L-Asp) dalam darah yang rendah, SGOT menjadi satu-satunya enzim yang mensuplai asam amino tersebut sebagai substrat pada berbagai proses metabolisme, seperti siklus urea atau nukleotida purin dan pirimidin di hepar, sintesis L-arginin di ginjal dan siklus nukleotida purin di otak dan otot rangka. SGOT juga terlibat dalam produksi D-aspartat yang mengatur aktivitas metabolisme pada tingkat autokrin, parakrin dan endokrin. SGOT menjadi bagian dari transport malat-aspartat di miokardium, terlibat dalam glukoneogenesis di hepar dan ginjal, gliseronogenesis di jaringan adiposa, dan sintesis neurotransmitter dan jalur neuro-glia di otak. SGOT juga berperan dalam glutaminolisis - jalur metabolisme normal dalam sel tumor (Otto-Ślusarczyk *et al.*, 2016).

#### 2.1.4. Metode Pemeriksaan SGOT

Kadar SGOT dapat diperiksa dengan metode spektrofotometri, yaitu metode pemeriksaan SGOT berdasarkan prinsip dimana glutamat oksaloasetat transaminase (GOT) atau aspartat transaminase mengkatalis transfer gugus amino dari L-aspartat ke 2-oksolutarat untuk membentuk oksaloasetat dan L-glutamat. Laktat dehidrogenase (LDH) berikutnya mengkonversi oksaloasetat menjadi L-malat dengan mengoksidasi Nikotinamida Adenosin Dinukleotida Hidrogen (NADH) menjadi NAD<sup>+</sup>. Reaksi tersebut digambarkan pada Gambar 2.1 (Panteghini dan Bais, 2017):



5. Peningkatan sedang (3-5 kali nilai normal): obstruksi saluran empedu, aritmia jantung, gagal jantung kongestif, tumor hepar (metastasis atau primer), distriphia muscularis.
6. Peningkatan tinggi (>5 kali nilai normal): kerusakan hepatoseluler akut, infark miokard, kolaps sirkulasi, pankreatitis akut, mononucleosis infeksiosa.
7. Hemolisis sampel darah. Injeksi per *intra-muscular* (IM) dapat meningkatkan kadar SGOT.
8. Pengambilan darah pada area yang terpasang jalur intravena dapat menurunkan kadar SGOT.
9. Obat-obatan yang dapat meningkatkan kadar SGOT seperti dari golongan antibiotik yaitu vankomisin dan minosiklin, sedangkan dari golongan antituberkulosis yang meliputi isoniasid, rifampisin dan pirazinamid, serta dari golongan antagonis estrogen (tamoksifen), antineoplastik (everolimus, metotreksat), dan jenis obat lainnya seperti akarbose, amiodaron, atorvastatin, enalapril, ezetimib, flupirtin, metildopa, papaverin, perheksilin, propafenon, troglitazon, retinol, asal lipoak, aktinomisin D, busulfan, donepezil, esomeprazol, glibenklamid, gliklazid, glimepirid, loratadin, mesalamin, mesalazin, metformin, nilutamid, indisin N-oksida, orlistat, oksimetolon, piglitazon, ranitidin, rosiglitazon, dan sulfasalazin (Alejandro *et al.*, 2017)

Pada pemeriksaan laboratorium terdapat beberapa tahapan yang dapat mempengaruhi kadar SGOT, yaitu tahap: (Siregar *et al.*, 2018)

1. Pra analitik

Tahap praanalitik atau persiapan awal sangat menentukan mutu sampel. Pada tahap praanalitik, pengambilan plasma dan serum perlu dilakukan secara tepat dan dalam volume yang sesuai serta menggunakan alat dan bahan yang berkualitas baik. Komposisi antikoagulan juga harus sesuai. Spesimen darah diupayakan agar tidak mengalami hemolisis. Intake nutrisi manis atau asin juga termasuk dalam faktor yang dapat mempengaruhi hasil pemeriksaan SGOT.

2. Analitik

Tahap analitik merupakan tahap pengerjaan pengujian sampel hingga didapatkan hasil pemeriksaan. Faktor analitik yang mempengaruhi temuan laboratorium diantaranya kualitas reagen, akurasi dan presisi, kalibrasi alat serta ketepatan cara pemeriksaan sampel.

3. Pasca analitik

Pasca analitik merupakan tahap akhir yaitu pengeluaran hasil pemeriksaan. Pada tahap ini faktor berpengaruh meliputi pencatatan hasil, interpretasi dan pelaporannya.



## 2.2. Sambiloto (*Andrographis paniculata* Ness.)

### 2.2.1. Taksonomi

Taksonomi dari tanaman sambiloto meliputi (Fatmawati dan Putri, 2019):

Kingdom : *Plantae* (tumbuh-tumbuhan)

Divisi : *Magnoliophyta*

Kelas : *Magnoliopsida*

Ordo : *Lamiales*

Family : *Acanthaceae*

Genus : *Andrographis*

Spesies : *Andrographis paniculata* (Burm. f) Nees

### 2.2.2. Morfologi Tanaman

Sambiloto yang dapat dilihat pada Gambar 2.2 termasuk dalam herba yang mudah tumbuh di tempat terbuka seperti di tepi sungai, kebun, tanah kosong agak lembab, serta di pekarangan. Sambiloto termasuk dalam tanaman dataran rendah yang sampai dataran dengan ketinggian 700 m diatas permukaan laut (dpl). Sambiloto termasuk terna semusim dengan tinggi 50-90 cm dengan banyak cabang dalam batang berbentuk segi empat (kwadrangularis) bernodus besar (Pratama dan Ramadhan, 2021).

Daun sambiloto merupakan daun tunggal bertangkai pendek, terletak berhadapan silang, berbentuk lancet meruncing pada pangkal daun juga pada ujung daun, tepian daun rata, berwarna permukaan

hijau tua pada bagian atas dan hijau muda di bagian bawah. Panjang daun sekitar 2 hingga 8 cm dengan lebar 1 hingga 3 cm. Bunga berbentuk rasemosa dengan cabang berbentuk malai, muncul dari batang atau ketiak daun. Bentuk bunga berbibir berupa abung kecil berwarna putih dengan bintik ungu (Fatmawati, 2019).



Sumber: (Ukpanukpong *et al.*, 2018)

Gambar 2.2. Tanaman Sambiloto

Buah tanaman sambiloto memiliki bentuk bulat panjang (jorong) dengan pangkal dan ujung yang tajam. Panjang buah sekitar 2 cm, terdiri atas 2 (dua) rongga yang berisi 3-7 biji gepeng kecil berwarna coklat muda (Prapanza dan Marianto, 2013). Biji dan batang tanaman digunakan untuk perbanyakan (Pratama dan Ramadhan, 2021).

### 2.2.3. Nama Lain

Sambiloto dikenal dengan nama lain seperti *ki oray*, *ki peurat* dan *takilo* (Sunda), *takila*, *sadilata*, dan *bidara* (Jawa), *pepaitan* (Sumatera), *kirata* dan *mahtikta* (India/Pakistan), *chuan xin lian*, *yi jian xi*, *lan he lian* (China), *cong-cong*, *xuyen tam lien* (Vietnam), dan *creat*, *green chiretta*, *halviva* serta *kariyat* (Inggris) (Pratama dan Ramadhan, 2021). Tanaman sambiloto di Madura disebut sebagai *pepaitan*, *ampadu tanah* untuk daerah Sumatera Barat, serta *sambilata*, *kiular* dan lain-lain di berbagai daerah lain (Fatmawati dan Putri, 2019).

### 2.2.4. Khasiat Sambiloto

Semua bagian dari tanaman sambiloto memiliki khasiat pengobatan, dengan bagian paling sering digunakan yaitu daun dan batang. Khasiat pengobatan dari sambiloto meliputi antiinflamasi, antibakteri, antijamur, antioksidan, antikanker, antidiabetes, antipiretik, anti-HIV sampai dengan hepatoprotektif (Utami dan Puspaningtyas, 2019). Pemanfaatan sambiloto untuk pengobatan telah tercantum dalam Daftar Nasional Esensial Obat-obatan. Penggunaan sambiloto hanya dianjurkan untuk penggunaan jangka pendek, karena senyawa andrografolid memiliki potensi antifertilitas melalui penghambatan spermatogenesis (Hidayat dan Napitupulu, 2015).

Khasiat sambiloto terdapat pada kandungan senyawa aktif yang termasuk dalam andrografolid (deoksiandrografolid, neoandrografolid,

14-deoksiandrografolida, 11-12-didehidroandrografolid, homoandrografolid), polimetoksiflavon, flavonoid, alkana, keton, aldehida, mineral, asam kersik serta damar (Utami dan Puspaningtyas, 2019). Andrografolid juga memiliki manfaat hepatoprotektor (mampu menjaga sel hepar dalam keadaan normal dengan bertindak sebagai antioksidan) dan kekebalan tubuh. Senyawa tersebut dapat menstimuli daya tahan seluler dan memproduksi senyawa kekebalan tubuh. Peran antibakteri ditunjukkan oleh 3-O-D-glukosil-14-deoksiandrografolid dan 14-deoksiandrografolid (Utami dan Puspaningtyas, 2013).

Ekstrak sambiloto juga memiliki potensi sebagai regimen dalam pengobatan pasien COVID-19 yang ditunjukkan dengan penurunan jumlah pasien yang positif SARS-Cov-2 di hari kelima serta penurunan jumlah pasien dengan kadar C reactive protein (CRP) > 10 mg/L pada hari kelima, serta penurunan jumlah pasien yang mengembangkan pneumonia. Efikasi ekstrak sambiloto pada kesembuhan COVID-19 tersebut disebabkan karena senyawa andrografolid dan turunannya bersifat anti-SARS-Cov-2 dan antiinflamasi (Wanaratna *et al.*, 2022).

#### 2.2.5. Kandungan

Daun tanaman sambiloto mengandung senyawa andrografolid sekitar 2,5-4,8% dari berat kering (Prapanza dan Marianto, 2013). Daun tanaman sambiloto juga banyak mengandung lakton (Utami dan Puspaningtyas, 2013). Senyawa kimia yang teridentifikasi pada daun

sambiloto selain zat pahit (andrografolid) juga terdapat 2-cis-6-trans farnesol, 2-trans-6-farnesol, panikulida A sampai dengan C, deoksiandrografolida-19 $\alpha$ -D-glukosida, 14-deoksiandrografolida, dan lain-lain. Daun tanaman sambiloto juga mengandung asam kafeat, asam klorogenat, homoandrografolid, homoandrografolid, 3,5 dekafeoil-d-asam kuinat, deoksiandrografolid, dan didehidroandrografolid (Anggraini *et al.*, 2022). Daun sambiloto juga terkandung saponin, flavonoid, alkaloid dan tanin (Kartasubrata, 2019). Rasa pahit pada daun disebabkan oleh adanya lakton andrografolida bernama kalmeghin. Glukosida diterpen (deoksiandrografolida-19 $\beta$ -D-glukosida) juga telah terdeteksi pada daun (Kumar *et al.*, 2012).

Batang tanaman sambiloto juga banyak mengandung senyawa andrografolid (Prapanza dan Marianto, 2013) juga lakton (Utami dan Puspaningtyas, 2013). Lakton, pamikulin, kalulegin, dan hablur kuning berasa sangat pahit juga ditemukan pada batang tanaman sambiloto (Kartasubrata, 2019). Bagian batang juga mengandung alkana, keton, dan aldehida, serta empat jenis lakton - Chuanxinlian A (deoxyandrographolide), B (andrographolide), C (neoandrographolide) dan D (14-deoxy-11, 12-didehydroandrographolide), 6 diterpenoid dari jenis ent-labdane, dua glukosida diterpen dan empat dimer diterpen (bis-andrografolida A, B, C, dan D), 2 flavonoid yaitu 5, 7, 2', 3'-tetrametoksiflavanon dan 5-

hidroksi-7, 2', 3'-trimetoksiflavon diisolasi dari seluruh tanaman, sementara 12 flavonoid baru dan 14 diterpenoid telah dilaporkan dari bagian batang (Kumar *et al.*, 2012).

Akar tanaman sambiloto terkandung flavonoid, andrographin, berbagai mineral serta senyawa-senyawa seperti aldehid, alkane, damar, minyak atsiri, keton, dan lain-lain (Prapanza dan Marianto, 2013). Flavonoid pada akar sambiloto berupa polimetoksiflavon, androrafin, mono-o-metilwithin, panikulin, dan apigenin-7,4 dimetileter (Utami dan Puspaningtyas, 2013).

## **2.3. Parasetamol**

### **2.3.1. Definisi**

Parasetamol atau asetaminofen adalah obat analgesik antipiretik yang tersedia dalam berbagai jenis sediaan seperti kapsul, tablet, drop, eliksir, supositoria serta suspensi. Parasetamol tablet biasanya diberikan dalam dosis 500 mg bahan aktif. Obat ini juga sering diberikan dalam satu formulasi dengan obat lain (Sudjadi dan Rohman, 2018). Parasetamol merupakan derivat atau turunan dari asetanilida yang merupakan metabolit dari fenasetin. Parasetamol berkhasiat sebagai analgetis dan antipiretik tetapi tidak antiinflamasi. Parasetamol juga dikenal sebagai zat antinyeri paling aman dan untuk swamedikasi. Sekitar 50% dari efek analgetis parasetamol diperkuat oleh kodein dan kofein (Tjay dan Rahardja, 2015).



Parasetamol cepat diresorpsi di usus namun lambat di rektal dengan waktu paruh plasma 1-4 jam. Parasetamol dalam hepar diurai menjadi metabolit-metabolit toksis yang diekskresi dengan kemih sebagai konjugat glukoronida dan sulfat. Parasetamol bekerja dengan cara memblok produksi prostaglandin secara sentral. Parasetamol dapat digunakan secara aman pada wanita hamil maupun menyusui. Parasetamol berinteraksi dengan antikoagulansia pada dosis tinggi, memperpanjang waktu paruh kloramfenikol, dan meningkatkan risiko neutropenia pada penggunaan zidovudin (Tjay dan Rahardja, 2015).

### **2.3.2. Mekanisme Toksisitas Parasetamol**

Penggunaan parasetamol secara kronis dalam dosis 3-4 g/hari menyebabkan kerusakan hepar sedangkan pada dosis >6 g menyebabkan nekrosis hepar ireversibel. Hepatotoksisitas tersebut disebabkan oleh metabolit-metabolit parasetamol yang tidak lagi mampu ditangkal oleh GSH. Pada penggunaan dosis >10 g, menyebabkan persediaan GSH habis (depleksi GSH) sehingga metabolit-metabolit parasetamol mengikatkan diri pada protein dengan gugusan -SH di sel-sel hepar dan menyebabkan kerusakan ireversibel. Penggunaan dosis 20 g sudah berdampak fatal. Zat penawar (antidot) toksisitas parasetamol yaitu N-asetilsistein yang diberikan sedini mungkin, disarankan dalam 8-10 jam pasca intosikasi atau dapat ditangani melalui cuci lambung (Tjay dan Rahardja, 2015).

Metabolisme parasetamol terutama terjadi melalui glukuronidasi dan sulfurasi yang keduanya terjadi di hati. Pada overdosis, jalur ini menjadi jenuh, dan selanjutnya dimetabolisme menjadi NAPQI oleh sitokrom P450 yaitu zat beracun yang direduksi oleh glutathione (GSH) menjadi senyawa merkaptat dan sistein tidak beracun yang kemudian diekskresikan melalui ginjal. Overdosis parasetamol menyebabkan deplesi cadangan GSH, dan saat kadar GSH tersisa <30% dari normal, kadar NAPQI meningkat dan akan berikatan dengan makromolekul hati yang menyebabkan nekrosis hati dan peristiwa tersebut irreversibel (Agrawal & Khazaeni, 2020). Proses glukoronidasi merupakan reaksi konjugasi terpenting dan tersering dari proses toksisitas parasetamol (Harvey dan Champe, 2013).

Parasetamol dimetabolisme terutama di hepar, dan sebagian besar zat metaboliknya diekskresikan melalui lewat urin sedangkan dalam porsi kecil dihidroksilasi oleh sitokrom P-450 untuk pembentukan NAPQI sangat reaktif yang berpotensi menjadi metabolit berbahaya. Penggunaan parasetamol dalam dosis tinggi akan meningkatkan NAPQI dalam hepar yang kemudian bereaksi dengan protein hepar hingga berakibat hepatotoksik. NAPQI menyebabkan penurunan GSH, ikatan kovalen makromolekul hepar, peroksidasi lemak serta oksidasi protein-thiol. Rangkaian peristiwa tersebut mengakibatkan toksisitas metabolit hepar, sehingga muncul gangguan di mitokondria yang berakibat pada penurunan produksi ATP,

gangguan pada ion homeostatis yang berakibat pembengkakan dan peningkatan ion  $\text{Ca}^{2+}$  sehingga meningkatkan produksi enzim degeneratif, serta gangguan sitoskeleton yang berakibat pembengkakan pada hepar dan peningkatan nekrosis sel hepar. Pada kondisi hepar mengalami kerusakan, kadar SGOT keluar dari sel-sel hepar dan masuk ke dalam sirkulasi darah sehingga kadarnya menjadi tinggi (Asmara dan Nugroho, 2017).

Paracetamol adalah obat yang aman pada dosis terapi  $\leq 4\text{g}$  per hari untuk orang dewasa. Overdosis paracetamol bisa menyebabkan kerusakan hepar yang parah bahkan sampai gagal hepar akut. Paracetamol tidak hanya dalam obat nyeri tertentu tetapi juga hadir di obat tidur, obat flu dan banyak obat lain yang dijual bebas. Penggunaan paracetamol dalam dosis berlebih seringkali merupakan ketidaksengajaan, karena biasanya jumlah obat yang digunakan tidak hanya satu. Selain itu karena jenis obat ini dijual bebas maka overdosis paracetamol menjadi penyebab tersering dari gagal hepar akut di Amerika Serikat dan Inggris (Jaeschke, 2016).

*Food Drug Administration* (FDA) Amerika Serikat telah membatasi segala bentuk pengobatan yang mengombinasikan parasetamol dengan dosis maksimal 325 mg per tablet (Tittarelli *et al.*, 2017). Dosis anjuran untuk Parasetamol oral atau rektal pada demam simptomatik (suhu  $> 38,5^{\circ}\text{C}$ ) adalah 15 mg/kg setiap 6 jam ( $\leq 60$  mg/kg/hari), sedangkan rekomendasi untuk analgesia adalah 15 mg/kg

setiap 4-6 jam, hingga maksimum 60-90 mg/kg/hari untuk dosis oral dan dosis rektal menjadi 20 mg/kg/dosis setiap 6 jam, hingga maksimum 90 mg/kg/hari. Pemberian Parasetamol dosis supratherapeutik yang berkelanjutan ( $>90$  mg/kg/hari) kepada anak yang sakit di bawah 2 tahun selama lebih dari 1 hari telah diidentifikasi sebagai risiko yang signifikan untuk hepatotoksitas, sedangkan pada konsumsi akut Parasetamol dosis yang lebih tinggi dari 150 mg/kg dikaitkan dengan toksisitas (Gaffar & Tadvi, 2014).

Mekanisme kerusakan hepar akibat induksi parasetamol meliputi (Rotundo & Pysopoulos, 2020):

1. Reaksi Fase I

Reaksi ini merupakan fase praklinik yang terjadi segera setelah konsumsi parasetamol dengan kadar toksik dan dapat bertahan 12-24 jam. Gejala non-spesifik yang terlihat antara lain mual, muntah, diaforesis atau lesu.

2. Reaksi Fase II

Reaksi fase II terjadi satu sampai 2 hari setelah konsumsi parasetamol. Bukti toksisitas tampak dari nilai-nilai hasil pemeriksaan laboratorium berupa peningkatan enzim hati, laktat, dan *international normalized ratio* (INR). Secara klinis dapat ditemui nyeri perut kuadran kanan atas.

### 3. Reaksi fase III

Cedera hati akibat toksisitas paracetamol dapat berlanjut ke fase ketiga, yang biasanya terjadi pada hari ketiga hingga kelima. Gejala mual dan muntah dapat kambuh atau memburuk dan disertai dengan kelelahan, penyakit kuning, dan depresi sistem saraf pusat yang bervariasi dari kebingungan hingga koma. Peningkatan enzim aminotransferase hati bisa mencapai 10.000 IU/L. Nekrosis dan kegagalan hati yang dihasilkan bisa berakibat fatal dan berhubungan dengan kegagalan multiorgan.

### 4. Reaksi fase IV

Fase IV merupakan fase pemulihan dengan normalisasi nilai laboratorium; sekitar 70% pasien akan sembuh total, sementara 1%-2% berisiko meninggal karena gagal hati. Kematian akibat toksisitas parasetamol yang tidak diobati terjadi 4 hingga 18 hari kemudian.

Salah satu peristiwa paling awal yang terkait dengan keracunan paracetamol dan generasi NAPQI yang berlebihan adalah menipisnya glutathione baik sitosol maupun mitokondria. Cedera hepatosit dipicu ketika GSH terdepleksi kurang dari 30% dari nilai normal. Setelah GSH habis, NAPQI yang tidak dinetralkan kemudian bebas bereaksi dengan target alternatif, seperti makromolekul nukleofilik, protein, DNA dan lipid tidak jenuh. Peristiwa tersebut menggerakkan serangkaian metabolisme seluler yang akhirnya menghasilkan

kematian hepatoseluler. Kematian sel oleh paracetamol telah dikaitkan pada NAPQI yang berlebihan dengan target yang spesifik di dalam sel. Selanjutnya, penurunan GSH mitokondria dapat menyebabkan deplesi sitosol, karena 3-hydroxyacetanalide (AMAP), sebuah isomer APAP (Paracetamol), menghasilkan tingkat deplesi GSH sitosol yang serupa dengan yang dihasilkan oleh paracetamol, tetapi tanpa menghasilkan hepatotoksisitas. Ini menunjukkan bahwa overdosis paracetamol memicu terjadinya disfungsi mitokondria sebagai konsekuensi dari NAPQI yang mengikat protein mitokondria, yang juga terkait dengan *reaktif oksigen species* (ROS) dan penghambatan respirasi mitokondria serta penurunan tingkat ATP. Setelah pembentukan awal NAPQI, beberapa senyawa lainnya memperluas kematian seluler yang mengakibatkan kerusakan jaringan. Selain deplesi GSH dan induksi stres oksidatif oleh paracetamol, transisi permeabilitas membran mitokondria (MPT) juga terjadi. MPT menyebabkan disfungsi mitokondria yang melibatkan pembengkakan organel dan pelepasan fosforilasi oksidatif. Beberapa pengamatan yang dinyatakan sebelumnya menunjukkan bahwa selama toksisitas hepar karena paracetamol, beberapa komponen apoptosis menjadi aktif. Namun, histopatologi hepar menunjukkan bahwa kerusakan hepar terdapat di daerah nekrotik fokal yang menyebar ke seluruh parenkim. Daerah yang terkena adalah zona centrilobular (zona III) karena distribusi dan isi yang lebih besar CYP450, dan dengan



demikian kapasitas bioaktivasi hepatosit yang lebih besar di wilayah tersebut. Toksisitas dan penyebaran nekrosis juga bisa meluas zona I dan II, yang umumnya terlihat dengan dosis parasetamol yang sangat beracun (Ghanem *et al.*, 2016).

### 2.3.3. Pemeriksaan Toksisitas Parasetamol

Riwayat pasien serta pemeriksaan fisik sangat penting, terutama dalam menggambarkan perjalanan waktu dan dosis parasetamol yang telah dikonsumsi. Pengukuran dosis parasetamol biasanya dilakukan saat pasien dirawat di UGD. Identifikasi perubahan status mental dan/atau kecurigaan niat menyakiti diri sendiri juga perlu dicurigai pada kasus toksisitas parasetamol. Kadar parasetamol 4 jam pasca konsumsi dapat digunakan sebagai panduan terapi dan dapat memengaruhi prognosis pasien. Studi laboratorium tambahan juga diperlukan untuk mendapatkan parameter klinis penting lainnya, meliputi gas darah arteri (untuk mengidentifikasi status asam/basa), profil koagulasi, panel metabolisme dasar, tes fungsi hati, dan skrining obat urin (untuk menentukan kemungkinan konsumsi secara bersamaan dengan jenis obat lain) (Beltrán-olazábal *et al.*, 2019).

Proses diagnosis tergantung pada asupan (overdosis tunggal akut setelah overdosis berulang). Nomogram Rumack-Matthew dapat digunakan setelah overdosis tunggal akut (kurang dari 24 jam konsumsi). Nomogram memplot waktu independen dalam jam terhadap konsentrasi parasetamol. Kemungkinan toksisitas hati dapat

dicurigai jika kadar parasetamol mencapai 200 µg/mL pada 4 jam dan 25 µg/mL pada 16 jam setelah konsumsi akut. Pasien dengan kadar parasetamol dalam serum tersebut berisiko mengalami hepatotoksitas berat yang diantaranya didefinisikan memiliki kadar AST > 1000 IU/L (Beltrán-olazábal *et al.*, 2019).

#### **2.4. Hubungan Ekstrak Sambiloto terhadap Kadar SGOT pada Tikus Wistar yang Diinduksi Parasetamol**

Hepatotoksitas parasetamol terdiri atas nekrosis sentrilobular disertai dengan kongesti dan gagal hepar. Parasetamol melalui metabolisme tahap II oleh konjugasi dengan sulfat dan glukoronida diubah menjadi senyawa tidak aktif, sedangkan sejumlah kecil lainnya dioksidasi melalui sistem enzim sitokrom P450. Sitokrom tersebut mengubah parasetamol menjadi metabolit intermediet yang sangat reaktif yaitu NAPQI. Penurunan satu elektron NAPQI menghasilkan radikal semikuinon yang secara kovalen dapat terikat pada makromolekul membran sel dan meningkatkan peroksidasi lipid sehingga menghasilkan kerusakan jaringan. Parasetamol dalam dosis yang lebih tinggi dan NAPQI dapat mengalkilasi serta mengoksidasi GSH intrasel dan menghasilkan deplesi GSH yang terdapat dalam hepar yang sebagai akibatnya juga dapat meningkatkan peroksidasi lipid dan kerusakan hepar. Pada kondisi kerusakan hepar tersebut enzim-enzim intra hepar seperti SGOT tersekresi dari sitoplasma sel hepatosit yang rusak dan kemudian masuk dalam pembuluh atau sirkulasi darah sehingga kadarnya dalam serum menjadi meningkat (Bhakuni *et al.*, 2016).

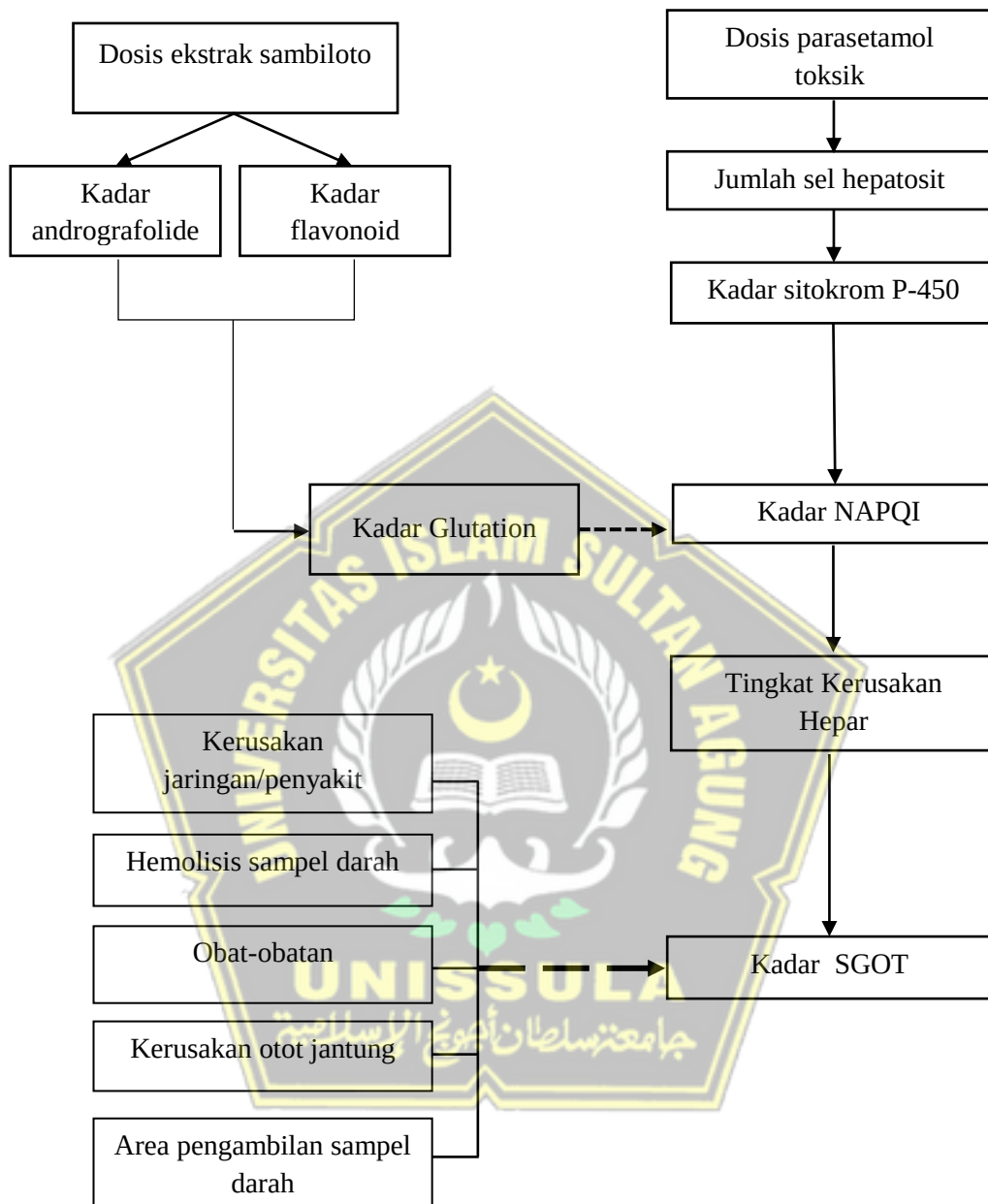
Sambiloto berperan sebagai hepatoprotektor dengan bertindak menghambat produksi radikal bebas oleh induksi parasetamol, yang dapat teramati dari penurunan kadar MDA pada jaringan hepar sebagai produk peroksidasi lipid akibat stres oksidatif (Andriani *et al.*, 2018). Secara spesifik, potensi ekstrak sambiloto dapat memperbaiki kerusakan sel-sel hepar karena mengandung senyawa andrografolid yang dapat bertindak sebagai pemutus reaksi berantai peroksidasi lipid ditandai dengan penurunan kadar MDA (Rajalakshmi *et al.*, 2012). Andrografolid merupakan senyawa aktif utama dalam sambiloto yang bertindak sebagai antioksidan eksogen. Andrografolid memiliki kelompok hidrogen alifatik pada atom karbon C-11 yang dapat bertindak sebagai pendonor hidrogen untuk elektron tidak berpasangan pada senyawa radikal bebas (Andriani *et al.*, 2018).

Sedangkan flavonoid menghambat proses biotransformasi parasetamol menjadi senyawa yang lebih toksik. Flavonoid dengan gugus hidroksi fenolik yang dimilikinya berperan menangkap radikal bebas. Flavonoid dengan energi yang dimiliki mampu melepaskan radikal hidrogen dapat menstimuli kemunculan radikal baru yang relatif lebih stabil serta tidak reaktif melalui efek resonansi inti aromatis (Prabowo *et al.*, 2014). Gugus OH flavonoid membantu mengkonjugasi parasetamol menjadi asam merkapturat serta mengubah NAPQI menjadi metabolit pasif hidrofilik agar mudah diekskresi lewat urin. Melalui mekanisme tersebut enzim sitokrom P-450 secara tidak langsung dapat diturunkan begitu juga dengan NAPQI sehingga kerusakan

hepar dapat dicegah dan ekskresi enzim SGOT dari sel-sel hepar ke dalam sirkulasi darah juga menurun (Gani *et al.*, 2018; Mussard *et al.*, 2019).

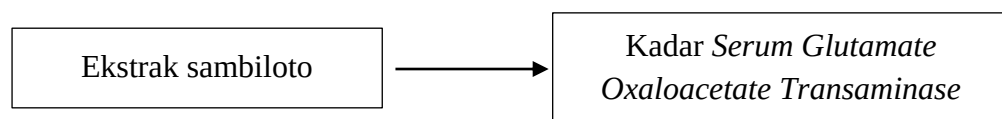


## 2.5. Kerangka Teori



Gambar 2.3. Kerangka Teori

## 2.6. Kerangka Konsep



Gambar 2.4. Kerangka Konsep

## 2.7. Hipotesis

Terdapat pengaruh pemberian ekstrak sambiloto terhadap kadar SGOT pada tikus jantan Wistar yang diinduksi parasetamol.





## **BAB III**

### **METODE PENELITIAN**

#### **3.1. Jenis Penelitian dan Rancangan Penelitian**

Penelitian yang dilakukan merupakan penelitian eksperimental menggunakan hewan coba di laboratorium dengan desain penelitian "*post test only control group design*", yaitu penelitian dengan memberikan intervensi ekstrak sambiloto pada tikus yang diinduksi parasetamol dan memeriksa kadar SGOT di akhir penelitian dengan menyertakan kelompok kontrol (tikus normal dan yang diinduksi parasetamol saja) serta tikus yang diberi intervensi atau perlakuan.

#### **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 SGOT

##### **3.2.2. Definisi Operasional**

###### **3.2.2.1. Ekstrak sambiloto**

Ekstrak sambiloto yaitu hasil ekstraksi tanaman sambiloto organik yang masih segar yang didapatkan/dibeli di UGM PSPG. Ekstrak sambiloto diperoleh melalui proses ekstraksi dengan pelarut etanol 95% yang diberikan ke tikus

jantan Wistar secara peroral menggunakan sonde dalam dosis 100, 200 dan 300 mg/kgBB/hari dengan frekuensi satu kali per hari (1x/hari) selama 7 (tujuh) hari.

Skala : Ordinal

#### 3.2.2.2. Kadar SGOT

Kadar SGOT adalah banyaknya enzim SGOT dalam sampel darah tikus yang diambil dari vena oftalmikus dan dinilai melalui uji laboratorium dengan menggunakan alat *automatic spectrophometer unit* serta dinyatakan dalam satuan U/L.

Skala : Rasio

### 3.3. Populasi dan Sampel

#### 3.3.1. Populasi

Tikus putih jantan galur wistar yang dipelihara di Laboratorium Pusat Studi Pangan dan Gizi (PSPG) Fakultas Kedokteran (FK) Universitas Gadjah Mada (UGM) Yogyakarta.

#### 3.3.2. Sampel

Jumlah minimal sampel hewan untuk studi eksperimen yang disarankan WHO adalah minimal 5 ekor dan ditambah 1 ekor untuk menghindari kemungkinan *lost of follow*, sehingga jumlah tiap kelompok adalah 6 ekor tikus. Sampel dalam penelitian ini berjumlah 30 ekor tikus yang diambil secara random kemudian dibagi secara acak dalam 5 kelompok uji.

### 3.3.3. Kriteria Sampel

1. Inklusi
  - a) Tikus putih (*Rattus norvegicus*) galur Wistar
  - b) Berjenis kelamin jantan
  - c) Umur 2-3 bulan
  - d) Berat tikus  $\pm 300$  gram
  - e) Tikus sehat pada penampilan luar: gerak aktif, makan dan minum normal, tidak ada luka, tidak cacat.
2. *Drop Out*

Tikus yang mati selama masa penelitian

### 3.4. Alat dan Bahan Penelitian

#### 3.4.1. Alat Penelitian

- a. Kandang tikus lengkap dengan tempat makan dan minum
- b. Timbangan hewan coba dan timbangan analitik
- c. Sonde oral
- d. Mikrohematokrit tubes
- e. Rak dan tabung reaksi
- f. Cryotube 2 ml
- g. Beker glass, gelas ukur, batang pengaduk, pipet tetes
- h. *Sentrifuge*
- i. *Maserator*
- j. *Rotary evaporator*
- k. Botol penampung darah

- l. Kapas steril
- m. Kertas saring
- n. Kapas

#### 3.4.2. Bahan Penelitian

- a. Tikus putih jantan Wistar
- b. Tanaman sambiloto
- c. Pakan standar
- d. Aquadest
- e. Serum darah tikus
- f. Paracetamol dosis toksik
- g. Etanol 95%
- h. SGOT reagen kit

#### 3.5. Cara Penelitian

##### 3.5.1. Pengajuan *Ethical Clearance*

Pengajuan *ethical clearance* dilakukan setelah usulan penelitian melewati proses review dan mendapat persetujuan baik dari dosen pembimbing maupun penguji. *Ethical clearance* diajukan kepada Komisi Bioetika Penelitian Kedokteran/Kesehatan FK Universitas Islam Sultan Agung (Unissula) Semarang.

### 3.5.2. Cara Pembuatan Ekstrak Sambiloto

Pembuatan ekstrak sambiloto dilakukan dengan cara:

1. Pembuatan simplisia dengan langka-langkah berikut:
  - a. Daun pada tanaman sambiloto dipetik.
  - b. Daun sambiloto berikutnya dipilih dan dipilah dari kotoran dan bahan asing yang menempel pada tanaman
  - c. Daun sambiloto dicuci dengan air bersih yang mengalir
  - d. Daun sambiloto dirajang atau diiris tipis-tipis dengan pisau ataupun dengan alat perajang khusus untuk mempermudah proses pengeringan guna pembuatan simplisia kering. Pengeringan sambiloto dilakukan di bawah terik sinar matahari langsung sekitar 1 (satu) hari penuh, dilanjutkan dengan pengeringan menggunakan oven pada suhu 45<sup>0</sup>C selama 4 jam.
  - e. Sambiloto yang sudah kering selanjutnya disortasi dan ditempatkan dalam wadah yang tidak reaktif terhadap simplisia sambiloto dan disimpan pada suhu ruang (15-30<sup>0</sup>C).
2. Pembuatan ekstrak kental

Simplisia kering sambiloto dihaluskan hingga menjadi serbuk, kemudian dimaserasi dengan larutan etanol 95%. Perbandingan serbuk kering sambiloto dengan etanol 95% ialah 1 : 10. Semua bahan dicampur dan dimasukkan ke dalam maserator, direndam 6 jam sambil diaduk sesekali dan didiamkan selama 24

jam penuh. Maserat kemudian dipisahkan dari ampasnya dan proses maserasi diulangi 2 kali. Hasil maserasi kemudian diuapkan menggunakan *rotatory evaporator* hingga didapatkan hasil ekstrak kental (Rivai *et al.*, 2014).

### 3.5.3. Penentuan Dosis dan Induksi Paracetamol

Dosis paracetamol yang dianggap toksik pada manusia yaitu di atas 150 mg/kgBB atau sekitar 10.500 mg/70 kgBB (Yoon *et al.*, 2016). Dosis tersebut kemudian dikonversikan ke tikus dengan berat 200 gr dengan angka konversi sebesar 0,018 sehingga didapatkan dosis sebesar:

$$0,018 \times 10.500 \text{ mg} = 189 \text{ mg}/200 \text{ gBB}$$

dibulatkan menjadi 200 mg/200 gBB

Sehingga untuk tikus dengan berat 300 g maka dosis yang diperlukan adalah 300 mg/300 gBB atau 1000 mg/kgBB dengan frekuensi pemberian 2 (dua) kali dalam interval pemberian selama 16 jam. Induksi parasetamol dosis toksik dilakukan hari ke-8 setelah tikus diadaptasi selama 7 hari. Induksi parasetamol diberikan secara peroral menggunakan sonde oral yang ditempelkan di langit-langit mulut atas tikus, lalu dengan perlahan sondanya didorong hingga esofagus dan obat dimasukkan (Stevani, 2016).



#### 3.5.4. Penentuan Dosis Ekstrak Sambiloto

Dosis ekstrak sambiloto yang digunakan merujuk pada penelitian sebelumnya mengenai efek hepatoprotektif ekstrak daun sambiloto terhadap gambaran histopatologi hepar mencit yang dipapar timbal asetat. Dosis ekstrak daun sambiloto yang digunakan yaitu 3,54 mg/20 gBB; 5,46 mg/20 gBB dan 7,40 mg/20 gBB yang berikutnya dikonversi untuk pemberian ke tikus dengan berat badan 200 g maka dosis yang dibutuhkan untuk tikus adalah dikali dengan angka konversi (7) sehingga dosis yang didapat yaitu (Putri *et al.*, 2016):

$$\text{Dosis 1} \rightarrow 3,54 \text{ mg/20 gBB} \times 7 = 24,78 \text{ mg/200 gBB} = 123,9 \text{ mg/kgBB}$$

$$\text{Dosis 2} \rightarrow 5,46 \text{ mg/20 gBB} \times 7 = 38,22 \text{ mg/200 gBB} = 191,1 \text{ mg/kgBB}$$

$$\text{Dosis 3} \rightarrow 7,40 \text{ mg/20 gBB} \times 7 = 51,80 \text{ mg/200 gBB} = 259,0 \text{ mg/kgBB}$$

Ketiga dosis tersebut dibulatkan dalam format ratusan sehingga didapatkan:

$$\text{Dosis 1} \rightarrow 100 \text{ mg/kgBB}$$

$$\text{Dosis 2} \rightarrow 200 \text{ mg/kgBB}$$

$$\text{Dosis 3} \rightarrow 300 \text{ mg/kgBB}$$

#### 3.5.5. Prosedur Penelitian

Penelitian dilakukan di Laboratorium PSPG UGM Yogyakarta, dengan rangkaian prosedur penelitian sebagai berikut:

1. Tikus putih jantan galur wistar terlebih dahulu diadaptasikan terhadap lingkungan selama 7 hari supaya tikus dapat terbiasa dengan lingkungannya dan tidak stress yang dapat mempengaruhi penelitian.
2. Subjek uji tikus dirandom menjadi 5 kelompok, setiap kelompok terdiri dari 6 ekor tikus.
3. Semua tikus diberikan pakan/minum sesuai dengan standart.
4. Tikus kemudian diberi perlakuan sesuai kelompok masing-masing, yaitu :

Kelompok I : K1

Merupakan kelompok kontrol normal dimana tikus hanya diberi diet pakan standar.

Kelompok II : K2

Merupakan kelompok kontrol negatif, dimana tikus diberi diet pakan standar dan diinduksi parasetamol dosis toksik 1000 mg/kgBB dalam 2x pemberian dengan interval 16 jam.

Kelompok III : K3

Merupakan kelompok perlakuan I, dimana tikus diberi diet pakan standar dan diinduksi parasetamol dosis toksik 1000 mg/kgBB dalam 2x pemberian dengan interval 16 jam

dan selanjutnya diberi ekstrak sambiloto 100 mg/kgBB/hari selama 7 hari.

Kelompok IV : K4

Merupakan kelompok perlakuan II, dimana tikus diberi diet pakan standar dan diinduksi parasetamol dosis toksik 1000 mg/kgBB dalam 2x pemberian dengan interval 16 jam dan selanjutnya diberi ekstrak sambiloto 200 mg/kgBB/hari selama 7 hari.

Kelompok V : K5

Merupakan kelompok perlakuan III, dimana tikus diberi diet pakan standar dan diinduksi parasetamol dosis toksik 1000 mg/kgBB dalam 2x pemberian dengan interval 16 jam dan selanjutnya diberi ekstrak sambiloto 300 mg/kgBB/hari selama 7 hari.

### 3.5.6. Pengambilan Darah dan Preparasi Serum

Pengambilan sampel darah dan preparasi dilakukan sebagai berikut:

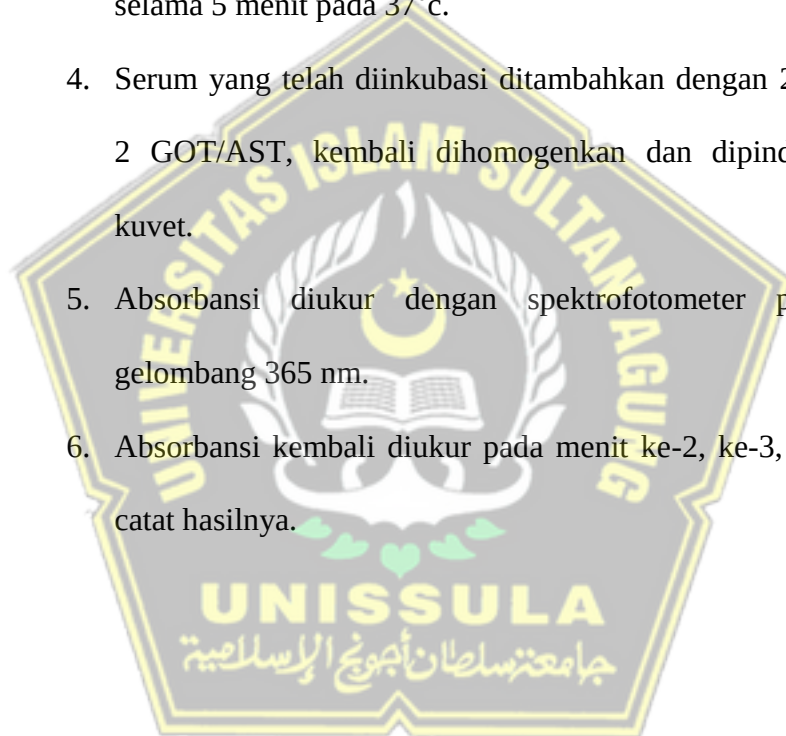
1. Alat dan bahan pengambilan sampel darah dan preparasi serum seperti mikrohematokrit tube atau tabung kapiler, tabung endorf, kapas steril, sentrifuse, mikro pipet, mikro tip dan cryotube 2 ml disiapkan terlebih dahulu.

2. Pada tiap kaki tikus diberi label sebelah kanan dan tabung penampung sampel darah secara berurutan menurut urutan pengambilan sampel darah.
3. Tabung kapiler ditusukkan pada vena opftalmikus yang terletak di pleksus retroorbital.
4. Tabung kapiler diputar secara perlahan hingga darah keluar dan ditampung sebanyak 0,5 cc dalam tabung ependorf yang telah diberi label.
5. Setelah darah cukup, mikrohematokrit atau tabung kapiler dicabut kemudian dibersihkan dengan alkohol swab pada sisa darah yang ada di sudut bola mata.
6. Darah didiamkan selama 30 menit pada suhu 25<sup>0</sup>C hingga darah membeku
7. Serum darah didapatkan dengan melakukan sentrifugasi dengan kecepatan 2000 rpm selama 15 menit.
8. Serum (warna kuning di lapisan paling atas) diambil dengan mikropipet secara perlahan agar endapan sel darah tidak ikut terambil.
9. Serum dimasukkan ke dalam cryotube 2 ml yang sudah berlabel.

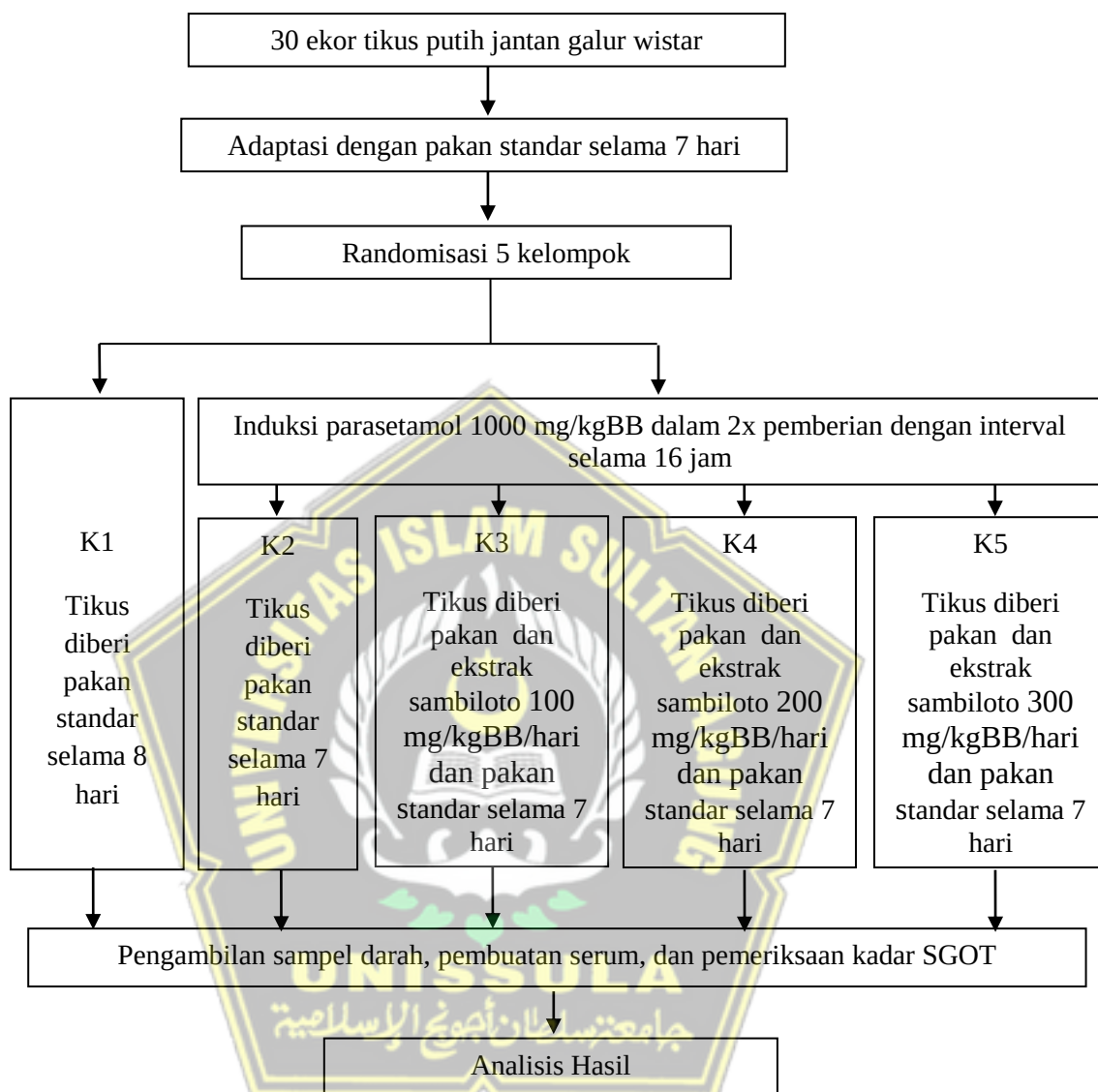
### 3.5.7. Cara Pemeriksaan SGOT

Serum plasma dilakukan uji laboratorium dengan alat Automatic Spektrofotometrik Unit. Kadar SGOT dinyatakan dalam satuan U/L. Pemeriksaan dilakukan dengan cara:

1. Serum, SGOT reagen kit, tabung reaksi, pipet dan spektrofotometer disiapkan terlebih dahulu.
2. Sebanyak 100 ml serum diambil dengan pipet dan dimasukkan dalam tabung reaksi ditambahkan dengan 1000 ml reagen 1 GOT/AST dan dihomogenkan.
3. Serum yang telah diletakkan dalam tabung reaksi diinkubasi selama 5 menit pada 37<sup>0</sup>c.
4. Serum yang telah diinkubasi ditambahkan dengan 250 ml reagen 2 GOT/AST, kembali dihomogenkan dan dipindahkan dalam kuvet.
5. Absorbansi diukur dengan spektrofotometer pada panjang gelombang 365 nm.
6. Absorbansi kembali diukur pada menit ke-2, ke-3, dan ke-4 dan catat hasilnya.



### 3.6. Alur penelitian



Gambar 3.1. Alur Penelitian

### 3.7. Tempat dan Waktu Penelitian

#### 3.7.1. Tempat Penelitian

Pelaksanaan penelitian dilakukan di Laboratorium PSPG FK UGM Yogyakarta.

#### 3.7.2. Waktu Penelitian

Penelitian akan dilakukan pada bulan Juli 2022.

### 3.8. Analisa Hasil

Data kadar SGOT pada hepar yang sudah diproses, disunting, ditabulasi dan dibersihkan kemudian dilakukan analisis data. Data kadar SGOT pada tiap kelompok kemudian diuji normalitas data dengan *Shapiro-Wilk* dan homogenitas variannya dengan *Levene test*. Kadar SGOT tiap kelompok memiliki sebaran normal ( $p > 0,05$ ) dan varian homogen ( $p > 0,05$ ), sehingga perbedaan kadar SGOT antar kelima kelompok dianalisa dengan uji One Way Anova dan didapatkan perbedaan bermakna ( $p < 0,05$ ) kemudian dilanjutkan dengan uji post hoc LSD.

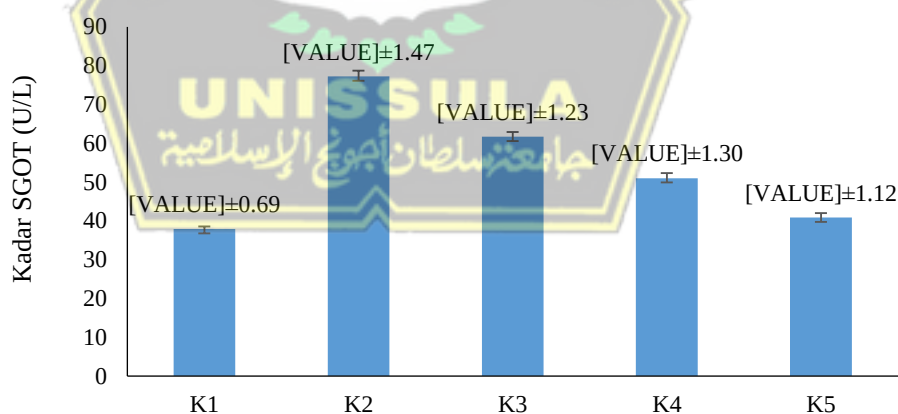


## BAB IV

### HASIL PENELITIAN DAN PEMBAHASAN

#### 4.1. Hasil Penelitian

Penelitian ini telah dilakukan di Laboratorium Gizi Pusat Studi Pangan dan Gizi (PSPG) Universitas Gadjah Mada Yogyakarta pada bulan Juli 2022. Jumlah sampel dalam penelitian ini masih tetap antara awal sampai dengan akhir penelitian yaitu sebanyak 30 ekor tikus, karena tidak ada tikus *drop out* atau mati selama penelitian. Hasil akhir penelitian berupa data kadar SGOT di masing-masing kelompok yang diukur dengan teknik spektrofotometri. Gambaran kadar SGOT pada tiap kelompok dapat dilihat dari Gambar 4.1.



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 SGOT antar Kelompok

Berdasarkan Gambar 4.1 diketahui bahwa kelompok K2 memiliki kadar SGOT tertinggi yaitu sebesar  $77,19 \pm 0,69$  U/L sedangkan kelompok K1 memiliki kadar SGOT terendah yaitu sebesar  $37,87 \pm 1,47$  U/L. Kadar SGOT pada kelompok K3, K4, dan K5 tampak lebih rendah daripada di kelompok K2 tetapi lebih tinggi daripada di kelompok K1. Kadar SGOT pada K3 sampai dengan K5 cenderung terus menurun.

Kadar SGOT pada grafik di atas disajikan dalam nilai rata-rata dan standar deviasi, karena sebaran data kadar SGOT di keempat kelompok adalah normal ( $p > 0,05$ ) juga memiliki varian data yang homogen ( $p > 0,05$ ). Hasil analisis normalitas sebaran data dan homogenitas varian ditunjukkan pada Tabel 4.1.

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

| Kelompok | <i>p-value</i>           |                    |                      |
|----------|--------------------------|--------------------|----------------------|
|          | <i>Shapiro Wilk Test</i> | <i>Levene Test</i> | <i>One Way Anova</i> |
| K1       | 0,960*                   |                    |                      |
| K2       | 0,799*                   |                    |                      |
| K3       | 0,757*                   | 0,535**            | <0,001***            |
| K4       | 0,051*                   |                    |                      |
| K5       | 0,781*                   |                    |                      |

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

Pengujian ada tidaknya perbedaan kadar SGOT antar kelima kelompok dilakukan dengan uji One Way Anova dan diperoleh nilai  $p < 0,001$ . Nilai  $p$  tersebut  $< 0,05$  sehingga dinyatakan terdapat perbedaan kadar SGOT antar kelima kelompok. Pengujian dilanjutkan dengan uji beda antar dua kelompok menggunakan uji post hoc LSD yang disajikan pada Tabel 4.2.

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

| Kelompok | K1 | K2      | K3      | K4      | K5      |
|----------|----|---------|---------|---------|---------|
| K1       | -  | <0,001* | <0,001* | <0,001* | <0,001* |
| K2       | -  | -       | <0,001* | <0,001* | <0,001* |
| K3       | -  | -       | -       | <0,001* | <0,001* |
| K4       | -  | -       | -       | -       | <0,001* |
| K5       | -  | -       | -       | -       | -       |

Keterangan: \* = beda bermakna

Hasil pada Tabel 4.2 menunjukkan bahwa perbandingan kadar SGOT antar dua kelompok semuanya menunjukkan perbedaan bermakna ( $p < 0,05$ ). Kadar SGOT pada kelompok K2, K3, K4, dan K5 lebih tinggi daripada di K1, sedangkan kadar SGOT pada kelompok K3, K4, dan K5 lebih rendah daripada di K2, kadar SGOT di kelompok K4 dan K5 lebih rendah daripada di K3, dan kadar SGOT di kelompok K5 lebih rendah daripada di K4.

#### 4.2. Pembahasan

Induksi parasetamol dalam dosis toksik (1000 mg/kgBB) pada tikus Wistar menyebabkan peningkatan kadar SGOT yang merupakan salah satu penanda kerusakan sel hepar. Hasil ini terlihat dari adanya perbedaan rerata kadar SGOT yang bermakna antara kelompok K1 dengan kelompok K2. Peningkatan kadar SGOT tersebut terjadi karena parasetamol dapat membentuk metabolit reaktif *N-acetyl-p-benzoquinone imine* (NAPQI) yang dapat menyebabkan kematian atau kerusakan sel hepar sehingga mengakibatkan enzim dan molekul-molekul dalam hepar keluar dan masuk ke dalam plasma darah (Prabowo *et al.*, 2014). Mekanisme NAPQI pada stres sel hepar terjadi secara langsung melalui sitokrom P450 atau melalui ROS selama oksidasi obat yang kemudian merusak fungsi mitokondria

sehingga terjadi inisiasi apoptosis atau nekrosis penyebab kematian sel hepar (Ramachandran dan Jaeschke, 2017). ROS terbentuk karena metabolit NAPQI mengalkilasi serta mengoksidasi GSH intrasel dan menghasilkan deplesi GSH yang terdapat dalam hepar yang sebagai akibatnya juga dapat meningkatkan peroksidasi lipid dan kerusakan hepar (Bhakuni *et al.*, 2016). NAPQI kemudian mengikatkan diri pada protein yang memiliki gugus –SH di sel hepar sehingga kerusakan yang terjadi ireversibel atau mati (Tjay dan Rahardja, 2015). Kematian sel hepar menyebabkan gangguan integritas sel hepatoseluler sehingga enzim SGOT terekskresi dan memasuki aliran darah, sehingga kadarnya ditemukan meningkat (Robiyanto *et al.*, 2019).

Perbedaan kadar SGOT antara kelompok K2 (tikus yang diinduksi parasetamol) dengan K1 (tikus normal) yang bermakna disebabkan karena dosis parasetamol yang digunakan merupakan dosis yang dapat berefek hepatotoksisitas. Dosis yang digunakan sesuai dengan dosis dalam penelitian terdahulu bahwa efek hepatotoksisitas parasetamol pada tikus terdapat pada dosis tunggal 1000 mg/kgBB. Penelitian tersebut menyatakan bahwa efek hepatotoksisitas induksi parasetamol dosis toksik masih ringan setelah 24 jam tetapi akan menjadi berat setelah sekitar 3-4 hari pasca induksi, yaitu memasuki fase III yaitu fase mulai munculnya tanda-tanda hepatotoksik berat seperti enselopati, koagulopati, serta abnormalitas hepar berat (Rusmaladewi dan Istanto, 2014). Penelitian lain juga menunjukkan bahwa induksi parasetamol intraperitoneal 1000 mg/kgBB berakibat pada hepatotoksisitas yang dari sudut pandang molekuler terjadi karena adanya

polarisasi makrofag tipe 1 (M1) yang berperan dalam cedera jaringan/inflamasi dan makrofag tipe 2 (M2) yang berperan dalam antiinflamasi/fibrosis. Terutama polarisasi M1 yang juga terkait dengan *Damage-Associated Molecular Patterns* (DAMPs) dan autofagi. Makrofag hepatik memiliki peran penting pada homeostasis dan pengembangan lesi di hepar (Tsuji *et al.*, 2020).

Pemberian ekstrak sambiloto mulai dari dosis 100, 200, sampai 300 mg/kgBB/hari selama 7 hari pasca induksi parasetamol berefek menurunkan kadar SGOT. Efek penurunan tersebut terjadi karena ekstrak sambiloto dapat menangkal produksi radikal bebas yang berlebihan. Bukti bahwa ekstrak sambiloto berperan dalam menangkal radikal bebas salah satunya yaitu melalui penurunan kadar MDA pada jaringan hepar (Andriani *et al.*, 2018). Kemampuan tersebut dimiliki karena sambiloto mengandung senyawa aktif antioksidan andrografolid serta flavonoid. Andrografolid bertindak sebagai pemutus reaksi berantai peroksidasi lipid (Rajalakshmi *et al.*, 2012), karena andrografolid memiliki kelompok hidrogen alifatik pada atom karbon C-11 yang dapat bertindak sebagai pedonor hidrogen untuk elektron tidak berpasangan pada senyawa radikal bebas (Andriani *et al.*, 2018).

Struktur molekul flavonoid mengandung gugus hidroksi fenolik yang mampu menangkap radikal bebas dan pengkelat logam dalam susunan molekulnya. Gugus hidroksi fenolik melalui efek resonansi inti aromatis juga dapat menjadi donor hidrogen pada radikal hidrogen sehingga dapat

menstimuli kemunculan radikal baru yang relatif lebih stabil serta tidak reaktif (Prabowo *et al.*, 2014). Gugus OH flavonoid membantu mengkonjugasi parasetamol menjadi asam merkapturat serta mengubah NAPQI menjadi metabolit pasif hidrofilik agar mudah diekskresi lewat urin. Melalui mekanisme tersebut enzim sitokrom P-450 secara tidak langsung dapat diturunkan begitu juga dengan NAPQI sehingga kerusakan hepar dapat dicegah dan ekskresi enzim SGOT dari sel-sel hepar ke dalam sirkulasi darah juga menurun (Gani *et al.*, 2018; Mussard *et al.*, 2019).

Efek penurunan kadar SGOT pada tikus yang diinduksi parasetamol oleh ekstrak sambiloto menunjukkan pola tergantung dosis dari 100 mg/kgBB hingga pada dosis 300 mg/kgBB, dimana semakin tinggi dosis ekstrak semakin rendah kadar SGOT yang didapat. Dosis yang lebih tinggi menunjukkan bahwa kandungan zat aktifnya juga tinggi sehingga efek yang dihasilkan juga lebih baik. Pengaruh ketiga dosis ekstrak tersebut namun demikian belum dapat menyamai kadar SGOT pada tikus normal. Terdapat kemungkinan bahwa dosisnya masih kurang mencukupi dosis efektif. Penelitian terdahulu menyebutkan bahwa dosis efektif dari ekstrak sambiloto yang dapat menurunkan kadar MDA adalah 500 mg/kgBB, sedangkan pada dosis 1000 mg/kgBB dan 2000 mg/kgBB sudah mencapai tingkat jenuh yang justru tidak dapat mempengaruhi kadar MDA pada tikus yang diinduksi parasetamol dosis toksik (Rachman *et al.*, 2015).

Hasil penelitian ini menunjukkan bahwa ekstrak sambiloto dapat digunakan sebagai penawar kerusakan hepar akibat toksisitas parasetamol,

namun masih terdapat keterbatasan yaitu zat aktif dalam ekstrak sambiloto pada penelitian ini juga tidak diukur sehingga tidak diketahui apakah zat aktif yang dibutuhkan untuk memperbaiki kerusakan hepar sudah tercukupi atau belum.





## BAB V

### KESIMPULAN DAN SARAN

#### 5.1. Kesimpulan

- 5.1.1. Ekstrak sambiloto berpengaruh terhadap kadar SGOT pada tikus Wistar yang diinduksi parasetamol.
- 5.1.2. Rerata kadar SGOT pada kelompok tikus Wistar yang diberi diet pakan standar adalah  $37,78 \pm 1,47$  U/L.
- 5.1.3. Rerata kadar SGOT pada kelompok tikus Wistar yang diberi diet pakan standar dan diinduksi parasetamol dosis toksik adalah  $77,19 \pm 0,69$  U/L.
- 5.1.4. Rerata kadar SGOT pada kelompok tikus Wistar yang diberi diet pakan standar dan diinduksi parasetamol dosis toksik serta diberi ekstrak sambiloto dosis 100 mg/kgBB/hari adalah  $61,66 \pm 1,23$  U/L.
- 5.1.5. Rerata kadar SGOT pada kelompok tikus Wistar yang diberi diet pakan standar dan diinduksi parasetamol dosis toksik serta diberi ekstrak sambiloto dosis 200 mg/kgBB/hari adalah  $50,98 \pm 1,30$  U/L.
- 5.1.6. Rerata kadar SGOT pada kelompok tikus Wistar yang diberi diet pakan standar dan diinduksi parasetamol dosis toksik serta diberi ekstrak sambiloto dosis 300 mg/kgBB/hari adalah  $40,86 \pm 1,12$  U/L.
- 5.1.7. Terdapat perbedaan kadar SGOT antar kelompok yang signifikan ( $p < 0,05$ ).

## 5.2. Saran

Hasil penelitian ini memunculkan saran untuk penelitian lebih lanjut tentang mengukur senyawa aktif ekstrak sambiloto yang berperan dalam penurunan kadar SGOT.



## DAFTAR PUSTAKA

- Agrawal, S. & Khazaeni, B. 2020. *Acetaminophen Toxicity - StatPearls - NCBI Bookshelf. StatPearls Publishing LLC.* Tersedia di <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK441917/>.
- Alejandro, C.P., Laura, C.P. & Amariles, P. 2017. Structured literature review of hepatic toxicity caused by medicines. *Revista Colombiana de Gastroenterologia*, 32(4).
- Andriani, A., Novriany, V., Suseno, G., Effiana, E. & Fitrianingrum, I. 2018. Hepatoprotective effect of methanol extract of sambiloto leaves (*Andrographis paniculata*) against malondialdehyde levels in liver tissues of paracetamol-induced Wistar rat. *Nusantara Bioscience*, 10(2): 87–90.
- Anggraini, D.D., Nurcahya, I., Yuniati, S., Ridhwan, M., Kartikasari, M.N.D., Jawang, U.P., Lewu, L.D., Andalia, N., Yassir, M., Killa, Y.M., Susanti, L., Syamsi, N. & Putri, N.R. 2022. *Tanaman Obat Keluarga*. Padang: Get Press.
- Asmara, D. & Nugroho, T. 2017. Pengaruh Pemberian Analgesik Kombinasi Parasetamol Dan Tramadol Terhadap Kadar Serum Glutamat Oksaloasetat Transaminase Tikus Wistar. *Diponegoro Medical Journal (Jurnal Kedokteran Diponegoro)*, 6(2): 417–426.
- Beltrán-olazábal, A., Martínez-galán, P. & Castejón-moreno, R. 2019. Management of acetaminophen toxicity, a review. *Iberoamerican Journal of Medicine*, 1: 22–28.
- Bhakuni, G.S., Bedi, O., Bariwal, J., Deshmukh, R. & Kumar, P. 2016. Animal models of hepatotoxicity. *Inflammation Research*, 65(1): 13–24.
- Departemen Kesehatan Republik Indonesia 2010. *Riset Kesehatan Dasar 2010*. Jakarta: Depkes RI.
- Dhillon, A. & Steadman, R.H. 2012. Liver Diseases. *Anesthesia and Uncommon Diseases (Sixth Edition)*. Elsevier, hal.162–214.
- Fatmawati, S. 2019. Bioaktivitas dan Konstituen Kimia Tanaman Obat Indonesia. Yogyakarta: Deepublish Publisher.
- Fatmawati, S. & Putri, D.A. 2019. Tanaman Sambiloto (*Andrographis paniculata*). *Bioaktivitas dan Konstituen Kimia Tanaman Obat Indonesia*. Yogyakarta: Deepublish, hal.81–3.
- Febriani, S., Setyaningrum, N. & Hadi, N.S. 2019. Profil Keracunan di Fasilitas Kesehatan Tersier Kota Yogyakarta Periode 2016 – 2017. *Kartika : Jurnal Ilmiah Farmasi*, 7(2): 58–65.

- Gaffar, U.B. & Tadvi, N.A. 2014. Paracetamol Toxicity: A Review. *Journal of Contemporary Medicine and Dentistry*, 2(3): 12–15.
- Gani, A.P., Pramono, S., Martono, S. & Widyarini, S. 2018. Radical Scavenging Activity Combination of Sambiloto (*Andrographis paniculata* Nees.) and Patikan Kebo (*Euphorbia hirta* L.) Ethanolic Extracts on 2,2-Diphenyl-1-Picrylhydrazyl (DPPH). *Majalah Obat Tradisional*, 23(3): 79.
- Ghanem, C.I., Maria, J.P., Manautou, J.E. & Mottino, A.D. 2016. Acetaminophen; From Liver To Brain: New Insights Into Drug Pharmacological Action And Toxicity. *HHS Public Access*, 123(3): 413–423.
- Gwaltney-Brant, S.M. 2016. Nutraceuticals in Hepatic Diseases. *Nutraceuticals, Efficacy, Safety and Toxicity*. Academic Press Elsevier, hal.87–79.
- Harvey, R.A. & Champe, P.C. 2013. *Lippincott's illustrated reviews : pharmacology Farmakologi Ulasan Bergambar*. 4 ed. Penerbit Buku Kedokteran : EGC.
- Hidayat, S. & Napitupulu, R.M. 2015. *Kitab Tumbuhan Obat*. Jakarta: Agriflo (Penebar Swadaya Group).
- Jaeschke, H. 2016. *HHS Public Access*. 33(4): 464–471.
- Jong, F.H.H., Gunawan, A., Santoso, M.W.A., Anjani, S., Tirthaningsih, N.W. & Basori, A. 2018. 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 Indonesiana*, 54(2): 89.
- Kartasubrata, J. 2019. *Sukses Budi Daya Tanaman Obat*. Bogor: PT Penerbit IPB Press.
- Kumar, A., Dora, J., Singh, A. & Tripathi, R. 2012. A Review on King of Bitter (Kalmegh). *International Journal of Research in Pharmacy and Chemistry*, 2(1): 116–124.
- Loho, I.M. & Hasan, I. 2014. Drug-Induced Liver Injury – Tantangan dalam Diagnosis. *Continuing medical education*, 41(3): 167–170.
- Mahardika, G.G., Dewi, S.N.W. & Aman, I.G.M. 2020. Ekstrak Etanol Daun Sambiloto (*Andrographis Paniculata*) Menurunkan HAI (Histology Activity Indeks)-Knodell Score pada Hepar Mencit (*Mus Musculus*) Jantan yang Diinduksi CCL4. *Jurnal Medika Udayana*, 9(4): 3–8.
- Mussard, E., Cesaro, A., Lespessailles, E., Legrain, B., Berteina-Raboin, S. & Toumi, H. 2019. Andrographolide, a natural antioxidant: An update. *Antioxidants*, 8(12): 1–20.
- Otto-Ślusarczyk, D., Graboń, W. & Mielczarek-Putka, M. 2016. Aminotransferaza asparaginianowa--kluczowy enzym w metabolizmie ogólnoustrojowym

człowieka. *Postepy Hig Med Dosw*, 70: 219–230.

Paniagua, A.C. & Amariles, P. 2017. Hepatotoxicity by Drugs. *Pharmacokinetics and Adverse Effects of Drugs - Mechanisms and Risks Factors*. IntechOpen, hal.77–78. Tersedia di <https://www.intechopen.com/books/advanced-biometric-technologies/liveness-detection-in-biometrics>.

Panteghini, M. & Bais, R. 2017. Serum Enzymes. *Basic Medical Key*. Philadelphia: Elsevier, hal.634–6.

Prabowo, Y., Bangsawan, P.I. & Andriani 2014. *Hepatoprotector Effect Extract of Andrographis paniculata Nees Againsts Alanin Aminotransferase (ALT) Activity in Plasma Male Wistar Rat (Rattus norvegicus) Induced Paracetamol*.

Prapanza, I. & Marianto, L.A. 2013. *Khasiat & Manfaat Sambiloto Raja Pahit Penakluk Aneka Penyakit*. Jakarta: AgroMedia Pustaka.

Pratama, A.B. & Ramadhan, F.D. 2021. *Khasiat Tanaman Obat Herbal*. Jakarta: Pustaka Media.

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.

Rais, I.R. 2015. Isolasi dan Penentuan Kadar Flavonoid Ekstrak Etanolik Herba Sambiloto (*Andrographis paniculata* (Burm. F.) Ness). *Pharmaciana*, 5(1): 100–106.

Rajalakshmi, G., Jothi, K.A., Venkatesan, R.S. & Jegathesan, K. 2012. Hepatoprotective Activity of *Andrographis paniculata* on Paracetamol Induced Liver Damage in Rats. *Journal of Pharmacy Research*, 5(6): 2983–2986.

Ramachandran, A. & Jaeschke, H. 2017. Mechanisms of acetaminophen hepatotoxicity and their translation to the human pathophysiology. *Journal of Clinical and Translational Research*, 3(1): 157–169.

Rivai, H., Febrikesari, G. & Fadhillah, H. 2014. Pembuatan dan Karakterisasai Ekstrak Kering Herba Sambiloto (*Andrographis paniculata* Nees.). *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.

Rotundo, L. & Pyrsopoulos, 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.
- Rusmaladewi, A. & Istanto, W. 2014. Pengaruh Pemberian N-Acetylcysteine terhadap Kadar SGOT dan SGPT pada Tikus Wistar yang Diberi Parasetamol. *Medica Hospitalia : Journal of Clinical Medicine*, 2(2): 78–83.
- Sepulveda, J.L. 2019. Challenges in routine clinical chemistry analysis: proteins and enzymes. *Accurate Results in the Clinical Laboratory Accurate Results in the Clinical Laboratory*, Second. Elsevier, hal.141–163.
- Siregar, M.T., Wulan, W.S., Setiawan, D. & Nuryati, A. 2018. *Bahan Ajar Teknologi Laboratorium Medik (TLIM) Kendali Mutu*. Jakarta: BPPSDMK Kemenkes RI.
- Sudjadi & Rohman, A. 2018. *Analisis Kuantitatif Obat*. Yogyakarta: Gadjah Mada University Press.
- Tittarelli, R., Pellegrini, M., Scarpellini, M.G., Marinelli, E., Bruti, V., Di Luca, N.M., Busardò, F.P. & Zaami, S. 2017. Hepatotoxicity of paracetamol and related fatalities. *European Review for Medical and Pharmacological Sciences*, 21(1): 95–101.
- Tjay, T.H. & Rahardja, K. 2015. *Obat-obat Penting*. Ketujuh ed. Jakarta: PT Elex Media Komputindo.
- Tsuji, Y., Kuramochi, M., Golbar, H.M., Izawa, T., Kuwamura, M. & Yamate, J. 2020. Acetaminophen-induced rat hepatotoxicity based on m1/m2-macrophage polarization, in possible relation to damage-associated molecular patterns and autophagy. *International Journal of Molecular Sciences*, 21(23): 1–23.
- Ukpanukpong, R.U., Bassey, S.O., D.O, A., W.A, O. & J.A, U. 2018. Antidirrheal and Antihepatic Effect of *Andrographis paniculata* Leaf Extract on Castor Oil Induced Diarrhea in Wistar Rats. *The Pharmaceutical and Chemical Journal*, 5(1): 62–76. Tersedia di [https://www.researchgate.net/publication/346511973\\_CODENUSA\\_PCJHB\\_A\\_Antidirrheal\\_and\\_Antihepatic\\_Effect\\_of\\_Andrographis\\_paniculata\\_Leaf\\_Extract\\_on\\_Castor\\_Oil\\_Induced\\_Diarrhea\\_in\\_Wistar\\_Rats](https://www.researchgate.net/publication/346511973_CODENUSA_PCJHB_A_Antidirrheal_and_Antihepatic_Effect_of_Andrographis_paniculata_Leaf_Extract_on_Castor_Oil_Induced_Diarrhea_in_Wistar_Rats).
- Utami, P. & Puspaningtyas, D.E. 2013. *The Miracle of Herbs*. Jakarta: AgroMedia Pustaka.
- Utami, P. & Puspaningtyas, D.E. 2019. *The Miracle of Herbs*. Jakarta: AgroMedia

Pustaka.

- Vupplanchi, R. & Chalasani, N. 2018. Laboratory Tests in Liver Disease. *Practical Hepatic Pathology: a Diagnostic Approach*. Elsevier, hal.43–53.
- Wanaratna, K., Leethong, P., Inchai, N., Chueawiang, W., Sriraksa, P., Tabmee, A. & Sirinavin, S. 2022. Efficacy and Safety of Andrographis Paniculata Extract in Patients with Mild COVID-19: A Randomized Controlled Trial. *Archives of Internal Medicine Research*, 05(03): 3–7.
- Washington, I.M. & Van Hoosier, G. 2012. Clinical Biochemistry and Hematology. *The Laboratory Rabbit, Guinea Pig, Hamster, and Other Rodents*. Academic Press Elsevier, hal.63.
- Yoon, E., Babar, A., Choudhary, M., Kutner, M. & Prysopoulos, N. 2016. Acetaminophen-induced hepatotoxicity: A comprehensive update. *Journal of Clinical and Translational Hepatology*, 4(2): 131–142.
- York, M.J. 2017. *A Comprehensive Guide to Toxicology in Nonclinical Drug Development*. Second ed. Academic Press Elsevier.

