

**PENGARUH EKSTRAK SAMBILOTO (*Andrographis paniculata*)
TERHADAP KADAR *SERUM GLUTAMIC PYRUVIC TRANSAMINASE*
(Studi Eksperimental pada Tikus Putih Jantan Galur Wistar yang Diinduksi
Parasetamol)**

Skripsi

Untuk memenuhi sebagian persyaratan
mencapai gelar Sarjana Kedokteran



Oleh :

Aqila Karjana

30101900030

FAKULTAS KEDOKTERAN
UNIVERSITAS ISLAM SULTAN AGUNG
SEMARANG

2022

SKRIPSI
PENGARUH EKSTRAK SAMBILOTO (*Andrographis paniculata*)
TERHADAP KADAR SERUM GLUTAMIC PYRUVIC
TRANSAMINASE
(Studi Eksperimental pada Tikus Putih Jantan Galur Wistar yang
Diinduksi Parasetamol)

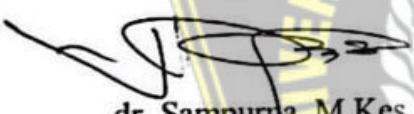
Yang dipersiapkan dan disusun oleh
Aqila Karjana
30101900030


telah dipertahankan di depan Dewan Penguji
pada tanggal 19 November 2022
dan dinyatakan telah memenuhi syarat

Susunan Tim Penguji

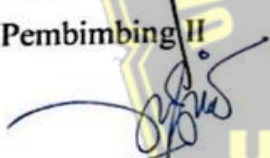
Pembimbing I

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, 19 November 2022

Fakultas Kedokteran Universitas

Islam Sultan Agung

Dekan,



Dr.dr. H. Setyo Trisnadi, Sp.KF.,S.H.

SURAT PERNYATAAN

Yang bertanda tangan di bawah ini :

Nama : Aqila Karjana

NIM : 30101900030

Dengan ini menyatakan bahwa skripsi yang berjudul :

**“PENGARUH EKSTRAK SAMBILOTO (*Andrographis paniculata*)
TERHADAP KADAR *SERUM GLUTAMIC PYRUVIC TRANSAMINASE*
(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, 15 November 2022



Aqila Karjana

PRAKATA

Assalamu'alaikum wr. wb.

Alhamdulillahirobbil'alamin, puji syukur kehadiran Allah SWT atas anugrah dan rahmat-Nya sehingga penulis dapat menyelesaikan skripsi ini yang berjudul **“Pengaruh Ekstrak Sambiloto (*Andrographis paniculata*) Terhadap Kadar Serum Glutamic Pyruvic Transaminase : Studi Eksperimental pada Tikus Putih Jantan Galur Wistar yang Diinduksi Parasetamol”** dengan tepat waktu. Skripsi ini disusun sebagai salah satu syarat untuk mencapai gelar Sarjana Kedokteran di Universitas Islam Sultan Agung Semarang.

Terselesainya penyusunan skripsi ini tidak lepas dari doa, dukungan, dan bantuan dari berbagai pihak. Oleh karena itu, pada kesempatan ini penulis ingin menyampaikan ucapan terimakasih kepada :

1. Dr. dr. H. Setyo Trisnadi, Sp. KF., S.H. selaku Dekan Fakultas Kedokteran Universitas Islam Sultan Agung Semarang.
2. dr. Sampurna, M.Kes. selaku Dosen Pembimbing I dan dr. Andina Putri Aulia, M.Si selaku Dosen Pembimbing II yang telah memberikan bimbingan, saran, dan dorongan sehingga penyusunan skripsi ini dapat terselesaikan.
3. dr. Bagas Widiyanto, M.Biomed. selaku Dosen Penguji I dan Azizah Hikma Safitri, S.Si, M.Si selaku Dosen Penguji II yang telah meluangkan waktu, pikiran, ilmu, serta kesabarannya dalam memberikan masukan dalam penyempurnaan skripsi ini.

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. Kedua orang tua yang saya sayangi dan saya cintai Bapak Karjana dan Ibu Shanti Permata Sari, serta keluarga besar yang telah memberikan doa, semangat, serta dukungan moral, dan spiritual selama penyusunan skripsi ini.
6. Teman-teman saya Indah Arumsari, Arkan Zikri Berlian, Tio Fikri Pradana, Cendani Chandradewi, Brilliant Sofia Maharani, dan VORTICOSA angkatan 2019 FK Unissula yang sudah memberikan dukungan serta semangat dalam pengerjaan skripsi ini.
7. Sejawat-sejawat MAPADOKS Fakultas Kedokteran Universitas Islam Sultan Agung Semarang
8. Asisten-asisten Laboratorium Patologi Klinik Fakultas Kedokteran Universitas Islam Sultan Agung Semarang
9. Serta pihak yang tidak dapat saya sebutkan satu per satu yang telah membantu dalam penyelesaian skripsi ini baik secara langsung ataupun tidak langsung.

Penulis menyadari bahwa penyusunan skripsi ini masih jauh dari kesempurnaan. Oleh karena itu, penulis mengharapkan saran dan kritik yang membangun demi perbaikan di waktu mendatang. Besar harapan saya skripsi ini dapat bermanfaat bagi pengembangan ilmu pengetahuan dan teknologi serta bermanfaat bagi pembaca.

Wassalamu'alaikum wr. wb.

Semarang, 15 November 2022
Penulis




Aqila Karjana

DAFTAR ISI

| | |
|---|------|
| HALAMAN JUDUL..... | i |
| LEMBAR PENGESAHAN | ii |
| SURAT PERNYATAAN..... | iii |
| PRAKATA..... | iv |
| DAFTAR ISI..... | vii |
| DAFTAR SINGKATAN | x |
| DAFTAR GAMBAR | xi |
| DAFTAR TABEL..... | xii |
| DAFTAR LAMPIRAN..... | xiii |
| INTISARI..... | xiv |
| BAB I PENDAHULUAN..... | 1 |
| 1.1. Latar Belakang..... | 1 |
| 1.2. Perumusan Masalah | 4 |
| 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 Teori | 5 |
| 1.4.2. Manfaat Praktis | 6 |
| BAB II TINJAUAN PUSTAKA..... | 6 |
| 2.1. SGPT..... | 6 |
| 2.1.1. Definisi dan Fungsi SGPT | 6 |
| 2.1.2. Prinsip Pemeriksaan SGPT dan Nilai Rujukan | 7 |
| 2.1.3. Kondisi Penyebab Meningkatnya SGPT | 8 |
| 2.2. Parasetamol | 8 |
| 2.2.1. Definisi Parasetamol..... | 8 |

| | | |
|---------------------------------------|---|-----------|
| 2.2.2. | Farmakokinetik dan Farmakodinamik | 10 |
| 2.2.3. | Dosis Lazim dan Dosis Toksik | 12 |
| 2.2.4. | Efek Samping | 12 |
| 2.2.5. | Mekanisme Toksisitas | 14 |
| 2.3. | Sambiloto..... | 15 |
| 2.3.1. | Secara Umum | 15 |
| 2.3.2. | Morfologi | 17 |
| 2.3.3. | Kandungan Sambiloto | 18 |
| 2.4. | Hepar..... | 20 |
| 2.4.1. | Struktur Hepar | 20 |
| 2.4.2. | Fungsi Hepar | 21 |
| 2.4.3. | Mekanisme Umum Metabolisme Obat di Hepar | 22 |
| 2.4.4. | Faktor Risiko yang Mempengaruhi dan Menyebabkan Kerusakan Hepar | 24 |
| 2.5. | Hubungan Ekstrak Sambiloto terhadap Kadar SGPT pada Tikus Putih Jantan Galur Wistar yang diinduksi Parasetamol..... | 27 |
| 2.6. | Kerangka Teori..... | 29 |
| 2.7. | Kerangka Konsep | 30 |
| 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 | 35 |
| 3.5.3. | Pemberian Parasetamol terhadap Hewan Uji Coba | 36 |
| 3.5.4. | Dosis Penelitian | 37 |
| 3.5.5. | Pemberian Perlakuan..... | 38 |
| 3.5.6. | Prosedur Pengambilan Darah dan Preparasi Serum..... | 39 |
| 3.5.7. | Pemeriksaan Kadar SGPT | 40 |
| 3.5.8. | Lama Perlakuan | 41 |
| 3.6. | Tempat dan Waktu Penelitian..... | 42 |
| 3.6.1. | Tempat | 42 |
| 3.6.2. | Waktu | 42 |
| 3.7. | Alur Penelitian | 43 |
| 3.8. | Analisis Data | 44 |
| BAB IV HASIL PENELITIAN DAN PEMBAHASAN..... | | 45 |
| 4.1. | Hasil Penelitian..... | 45 |
| 4.2. | Pembahasan..... | 48 |
| BAB V KESIMPULAN DAN SARAN..... | | 51 |
| 5.1. | Kesimpulan..... | 51 |
| 5.2. | Saran..... | 52 |
| DAFTAR PUSTAKA | | 53 |

DAFTAR SINGKATAN

| | |
|------------------|---|
| GPT | : <i>Glutamic pyruvic transaminase</i> |
| GOT | : <i>Glutamic oxaloacetic transaminase</i> |
| SGPT | : <i>Serum glutamic pyruvic transaminase</i> |
| SGOT | : <i>Serum glutamic oxaloacetic transaminase</i> |
| GHA | : <i>Gagal hati akut</i> |
| NAPQI | : <i>N-acetyl-p-benzoquinone imine</i> |
| GSH | : <i>Glutation</i> |
| GGT | : <i>Gamma-glutamyl transferase</i> |
| CCL ₄ | : <i>Carbon tetrachloride</i> |
| ALT | : <i>Alanin aminotransferase</i> |
| AST | : <i>Aspartat aminotransferase</i> |
| NH ₂ | : <i>Amino radical</i> |
| LDH | : <i>Lactat dehydrogenase</i> |
| NAD ⁺ | : <i>Nicotinamide adenine dinucleotide</i> |
| NADH | : <i>Nicotinamide adenine dinucleotide hydrogen</i> |
| COX | : <i>Cyclooxygenase</i> |
| EDTA | : <i>Ethylenediaminetetraacetic acid</i> |
| CNS | : <i>Central nervous system</i> |
| ASI | : <i>Air susu ibu</i> |
| ATP | : <i>Adenosin triposfat</i> |
| BSLT | : <i>Brine shrimp lethality test</i> |
| HCl | : <i>Hydrochloric acid</i> |
| IL-10 | : <i>Interleukin 10</i> |
| NK | : <i>Natural killer</i> |
| C-11 | : <i>Carbon-11</i> |
| OH | : <i>Hidroksida</i> |
| ROS | : <i>Reactive oxygen species</i> |
| MAPK | : <i>Mitogen-activated protein kinase</i> |

DAFTAR GAMBAR

| | | |
|--------------|--|----|
| Gambar 2. 1. | Morfologi <i>Andrographis paniculata</i> | 17 |
| Gambar 2. 2. | Kerangka Teori..... | 29 |
| Gambar 2. 3. | Kerangka Konsep | 30 |
| Gambar 4. 1. | Diagram Batang Data Rerata Kadar SGPT (U/L)..... | 46 |



DAFTAR TABEL

| | | |
|-------------|---|----|
| Tabel 2. 1. | Hasil Skrining Uji Fitokimia Ekstrak Etanol 96% Daun Sambiloto (<i>Andrographis paniculata</i> (Burm.f.) Nees) (Fitri, 2021)..... | 19 |
| Tabel 4. 1. | Hasil Analisa Uji Normalitas, Homogenitas, One Way Anova..... | 47 |
| Tabel 4. 2. | Hasil Analisa Statistik Kadar SGPT Antar Kelompok Uji | 47 |



DAFTAR LAMPIRAN

| | | |
|--------------|---|----|
| Lampiran 1. | Hasil Perhitungan Kadar SGPT | 58 |
| Lampiran 2. | Hasil Perhitungan Rata-Rata Kadar SGPT dan Standar Deviasi dengan Uji Deskriptif | 59 |
| Lampiran 3. | Hasil Analisis Uji Normalitas dan Homogenitas Data Kadar SGPT dengan Saphiro-Wilk dan Levene Test | 60 |
| Lampiran 4. | Hasil Uji Analisis Statistik Parametrik One Way Anova dan Post Hoc LSD | 60 |
| Lampiran 5. | Proses Penelitian | 62 |
| Lampiran 6. | Ethical Clearance | 65 |
| Lampiran 7. | Surat Keterangan Bebas Peminjaman Laboratorium | 66 |
| Lampiran 8. | Surat Keterangan Selesai Penelitian | 67 |
| Lampiran 9. | Laporan Hasil Uji | 68 |
| Lampiran 10. | Surat Undangan Ujian Hasil | 70 |



INTISARI

Kerusakan sel hepar dapat terjadi akibat penggunaan parasetamol yang tidak sesuai dosis terapeutiknya sehingga menyebabkan gagal hati akut yang ditandai peningkatan kadar enzim SGPT. Gagal hati akut belum ada pengobatan khususnya dan membutuhkan penanganan yang tepat karena apabila kerusakan hepar cukup parah harus dilakukannya transplantasi hepar. Ekstrak sambiloto mengandung komponen yang berperan sebagai *hepatoprotector agent* dan antioksidan sehingga dapat mencegah kerusakan sel hepar. Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui pengaruh ekstrak sambiloto terhadap kadar SGPT pada tikus putih jantan galur wistar yang diinduksi parasetamol.

Penelitian ini menggunakan jenis penelitian eksperimental dengan rancangan "post test only control group design" dengan sampel penelitian 30 ekor tikus putih jantan galur wistar, dibagi menjadi 5 kelompok secara acak. Kelompok 1 (kontrol normal), kelompok 2 (kontrol negatif diinduksi parasetamol), kelompok 3 (ekstrak sambiloto 100mg/kgBB), kelompok 4 (ekstrak sambiloto 200mg/kgBB), kelompok 5 (ekstrak sambiloto 300mg/kgBB). Setelah pemberian perlakuan dilakukan pemeriksaan kadar SGPT. Data yang diperoleh dianalisis menggunakan uji normalitas, homogenitas, *One Way Anova* dilanjutkan dengan uji *Post Hoc LSD*.

Rerata kadar SGPT kelompok 1 (18,37 U/L), kelompok 2 (28,64 U/L), Kelompok 3 (25,81 U/L), kelompok 4 (23,63 U/L) dan kelompok 5 (22,17 U/L). Hasil uji normalitas data ($p > 0,05$), uji homogenitas ($p = 0,888$), *One Way Anova* menunjukkan hasil signifikan 0,000. Uji *Post Hoc LSD* menunjukkan adanya perbedaan signifikan rerata kadar SGPT pada semua pasangan kelompok dengan $p < 0,05$.

Kesimpulan penelitian ini adalah adanya pengaruh ekstrak sambiloto terhadap kadar SGPT pada tikus putih jantan galur wistar yang diinduksi parasetamol.

Kata kunci: *Parasetamol, Sambiloto, SGPT*

BAB I

PENDAHULUAN

1.1. Latar Belakang

Kerusakan sel hepar (hepatosit) disebabkan antara lain oleh karena bakteri, virus, penyakit autoimun hati, obat atau berbagai zat kimia lain yang memiliki daya hepatotoksik, salah satunya adalah parasetamol (Sujono, 2012). Penggunaan parasetamol yang tidak sesuai dengan dosis terapeutiknya dapat menyebabkan overdosis obat yang mengakibatkan nekrosis sel hepar dan terjadinya gagal hati akut (CIOMS, 2021). Kerusakan sel hepar menyebabkan enzim hepar intraseluler SGPT meningkat dalam darah yang kemudian dapat diukur sebagai indikator kerusakan hepar (Sulaiman, 2012). Sambiloto merupakan tanaman tradisional yang menjadi bahan fitofarmaka yang aman dikonsumsi, berkhasiat untuk dijadikan bahan obat, dan minim efek samping (Royani *et al.*, 2014). Sejauh ini penelitian mengenai terapi kerusakan sel hepar akibat dari overdosis parasetamol menggunakan ekstrak sambiloto dengan kadar SGPT sebagai parameter masih sangat terbatas, sehingga penelitian ini perlu dilakukan.

Gagal hati akut (GHA) didefinisikan sebagai suatu penyakit yang mengancam jiwa terkait dengan angka mortalitasnya yang tinggi karena berhubungan dengan terjadinya ensefalopati akut dan koagulopati dalam jangka waktu yang cepat tanpa adanya riwayat sirosis hati dan terjadi dalam beberapa minggu atau bahkan hari (Thanapirom *et al.*, 2019). Data di Amerika Serikat menyatakan, setiap 2.000 kasus GHA, kurang lebih 50%

nya disebabkan oleh obat-obatan (39% akibat parasetamol dan 13% lainnya akibat reaksi idiosinkrasi obat) (Pandit, Sachdeva dan Bafna, 2012). Data untuk angka mortalitasnya pada tahun 2008 didapatkan sebesar 1,4 per 100.000 orang (Asrani, 2013). Hingga saat ini GHA masih belum ada pengobatan khususnya. Pengobatan GHA yang diberikan hanya bertujuan untuk menstabilkan kondisi tubuh karena organ hepar yang rusak beberapa masih dapat kembali normal, tetapi apabila kerusakan organ hepar cukup parah, fungsi hepar tidak dapat kembali, dan pada akhirnya harus dilakukan transplantasi hepar (Shalimar dan Acharya, 2015). Pengobatan akibat overdosis parasetamol sendiri hingga saat ini dengan pemberian arang aktif dan obat asetilsistein yang memiliki efektifitas tambahan menstimulasi pembentukan antioksidan glutathion (GSH) sebagai penghambat radikal bebas, akan tetapi obat ini merupakan obat keras, memiliki efek samping yang cukup berarti, kurang efektif bila diberikan setelah 8 jam, dan tidak diperbolehkan dihentikan lebih awal (Agrawal dan Babak, 2022). Oleh karena itu, GHA yang disebabkan kerusakan sel hepar akibat parasetamol sangat berpengaruh besar terhadap kesehatan dan membutuhkan penanganan tepat.

Andrographis paniculata dikenal dengan nama “sambiloto” merupakan tanaman herbal yang memiliki komponen bioaktif utama yaitu andrografolid dan flavonoid yang berperan sebagai *hepatoprotector agent* (Jayakumar *et al.*, 2013). Andrografolid sendiri terbukti berguna sebagai antioksidan yang dapat menurunkan hasil *lipid peroxidation*,

mempertahankan kadar GSH, menstimulasi sintesis GSH, mencegah pembentukan radikal bebas, serta memperbaiki kerusakan oksidatif, (Mahardika, 2020). Selain andrografolid juga terdapat senyawa flavonoid yang akan memperbaiki kerusakan sel dengan meredam radikal bebas karena nantinya flavonoid akan mendonorkan satu atom hidrogennya kepada radikal bebas untuk menstabilkan senyawa radikal tersebut, selain itu flavonoid dapat menggantikan GSH yang telah terdepleksi, menstimulasi pembentukan GSH serta memberikan kesempatan GSH untuk resintesis (Wayan *et al.*, 2014). Saat terjadi overdosis parasetamol, kadar antioksidan yang diproduksi oleh sel hepar menjadi sangat berkurang dan akibat dari biotransformasi parasetamol yang membentuk metabolit toksik tidak stabil yaitu NAPQI menyebabkan terjadinya disfungsi mitokondrial dan kegagalan berbagai sistem enzim (Sujono, 2012). Semua enzim yang meningkat dapat menjadi indikator kerusakan hepar, namun kadar SGPT dan SGOT merupakan indikator yang dipilih untuk tujuan diagnostik karena kadarnya lebih sensitif dan khas dalam menilai kerusakan hepar, enzim tersebut akan meningkat lebih dahulu dan drastis daripada enzim lainnya (Widarti dan Nurqaidah, 2019).

Berdasarkan uraian diatas, peningkatan enzim diharapkan dapat kembali normal dengan pemberian ekstrak sambiloto dikarenakan terbukti bahwa adanya hubungan kandungan yang terdapat pada sambiloto terhadap aktivitas antioksidan. Penelitian sebelumnya yang pernah dilakukan yaitu penelitian terhadap mencit yang diinduksi CCl_4 dosis toksik kemudian

diberikan ekstrak sambiloto sebagai pencegahan dan menunjukkan hasil dapat menurunkan skor kerusakan histopatologi pada hepar mencit (Mahardika, 2020). Oleh karena itu, peneliti tertarik untuk melakukan penelitian tentang pengaruh pemberian ekstrak sambiloto sebagai terapi terhadap kadar SGPT tikus putih jantan galur wistar yang diinduksi parasetamol dosis toksik.

1.2. Perumusan Masalah

Apakah terdapat pengaruh pemberian ekstrak sambiloto terhadap kadar SGPT pada tikus putih jantan galur wistar yang diinduksi parasetamol?

1.3. Tujuan Penelitian

1.3.1. Tujuan Umum

Mengetahui pengaruh ekstrak sambiloto terhadap kadar SGPT pada tikus putih jantan galur wistar yang diinduksi parasetamol.

1.3.2. Tujuan Khusus

Tujuan khusus penelitian ini adalah :

1.3.2.1. Memperoleh rerata kadar SGPT pada tikus putih jantan galur wistar yang mendapat diet pakan standar.

1.3.2.2. Memperoleh rerata kadar SGPT pada tikus putih jantan galur wistar yang mendapat diet pakan standar + diinduksi parasetamol dosis toksik.

1.3.2.3. Memperoleh rerata kadar SGPT pada tikus putih jantan galur wistar yang mendapat diet pakan standar + diinduksi parasetamol dosis toksik + ekstrak sambiloto 100 mg/kgBB/hari.

1.3.2.4. Memperoleh rerata kadar SGPT pada tikus putih jantan galur wistar yang mendapat diet pakan standar + diinduksi parasetamol dosis toksik + ekstrak sambiloto 200 mg/kgBB/hari.

1.3.2.5. Memperoleh rerata kadar SGPT pada tikus putih jantan galur wistar yang mendapat diet pakan standar + diinduksi parasetamol dosis toksik + ekstrak sambiloto 300 mg/kgBB/hari.

1.3.2.6. Menganalisis perbedaan kadar SGPT antar kelompok penelitian.

1.4. Manfaat Penelitian

1.4.1. Manfaat Teori

Data analisa hasil pada penelitian ini diharapkan dapat dijadikan penelitian pendahuluan mengenai manfaat ekstrak sambiloto sebagai hepatoprotektor yang menurunkan kadar SGPT akibat dari toksisitas parasetamol.

1.4.2. Manfaat Praktis

Penelitian ini diharapkan menjadi bahan informasi masyarakat tentang manfaat ekstrak sambiloto sebagai terapi adjuvan penyakit hepar.



BAB II

TINJAUAN PUSTAKA

2.1. SGPT

2.1.1. Definisi dan Fungsi SGPT

SGPT atau *alanin aminotransferase* (ALT) merupakan enzim yang dapat ditemukan di sel-sel jaringan tubuh seperti otot jantung, ginjal, dan sel lainnya, tetapi paling banyak ditemukan di dalam hepatosit atau sel hepar. Enzim ini sebagian besar berikatan dalam sitoplasma hepatosit dan merupakan salah satu enzim utama yang efektif digunakan untuk menegakkan diagnosis kerusakan hepar. Kadar enzim SGPT ini sering dibandingkan dengan kadar SGOT/AST untuk tujuan diagnostik. Kadar SGPT akan meningkat lebih khas pada kasus hepatitis akut dan nekrosis hati, sedangkan kadar SGOT akan meningkat lebih khas pada kasus hepatitis kronis, kanker hati, infark miokardium akut, sirosis, dan kongesti hati dikarenakan SGOT lebih banyak terdapat di otot jantung, baru setelah itu sel-sel hati, dan sel-sel organ lainnya (Kee, 2014).

SGPT yang berikatan dengan sitoplasma hepatosit dianggap lebih spesifik dan sensitif dalam menilai kerusakan parenkim sel hati dibandingkan dengan SGOT. Kebanyakan hasil dari kerusakan parenkim hati akut juga menunjukkan bahwa hasil tes SGPT lebih meningkat daripada SGOT sedangkan untuk kerusakan hati kronis didapatkan sebaliknya. Hal ini berhubungan dengan kerusakan

parenkim hati yang menyebabkan nekrosis sel hepatosit. Nekrosis akut ditandai dengan bocornya enzim-enzim sitoplasma hepatosit dalam jumlah yang banyak sehingga menyebabkan hasil dari tes SGPT meningkat (Kee, 2014).

2.1.2. Prinsip Pemeriksaan SGPT dan Nilai Rujukan

Prinsip pemeriksaan SGPT dimana GPT akan mengkatalisis dari reaksi pemindahan gugus asam amino (NH₂) dari L-alanin dan alfa-ketoglutarat sehingga menghasilkan piruvat dan glutamat. Setelah itu, dengan adanya NADH yang bereaksi dengan piruvat dan dibantu oleh LDH maka piruvat direduksi menjadi laktat dan teroksidasi menjadi NAD⁺. Spektrofotometer akan mengikuti penurunan konsentrasi NADH atau disebut penurunan absorbansi pada panjang gelombang 340 nm. Penurunan absorbansi yang terlihat ini sebanding dengan aktivitas katalisasi enzim SGPT (Kurniawan, 2019).

Jenis spesimen yang dipakai untuk mengukur kadar SGPT adalah serum, plasma heparin ataupun EDTA. Nilai rujukan atau kadar normal dari SGPT yaitu < 42 U/L untuk pria dan < 32 U/L untuk wanita (Hasanuddin, Thahir dan Hardianti, 2019).

Faktor yang mempengaruhi hasil pemeriksaan SGPT yaitu apabila spesimen darah terlihat ikterus ataupun hemolisis karena dapat menghasilkan positif palsu pada pemeriksaan. Dan apabila

pasien meminum obat-obatan seperti aspirin dapat menghasilkan negatif palsu. Apabila hal ini terjadi sebaiknya pemeriksaan diulang (Hasanuddin, Thahir dan Hardianti, 2019).

2.1.3. Kondisi Penyebab Meningkatnya SGPT

Menurut Riswanto (2013) ada beberapa kasus yang dapat meningkatkan kadar enzim SGPT, yaitu:

- Meningkatnya SGPT >20x normal: hepatitis virus akut, overdosis obat ataupun toksisitas bahan kimia (nekrosis hati).
- Meningkatnya 3-10x normal: hepatitis kronis aktif, sindroma reyes, sumbatan empedu ekstrahepatik, dan infark miokardium.
- Meningkatnya 1-3x normal: sirosis laennec, pankreatitis, sirosis hepar, sirosis biliaris (Riswanto, 2013).

2.2. Parasetamol

2.2.1. Definisi Parasetamol

Parasetamol atau secara internasional lebih dikenal dengan nama asetaminofen merupakan obat yang dikonsumsi secara luas di kalangan anak-anak, orang tua, maupun para pakar kesehatan karena sifatnya yang dapat menghilangkan nyeri (analgesik) dan menurunkan demam (antipiretik) (Moriarty dan Carroll, 2016). Obat ini merupakan turunan derivat asetanilin dan mulai digunakan pertama kali pada tahun 1833 di Eropa (Laksono dan Isngadi, 2022). Parasetamol tidak sulit untuk ditemukan karena obat ini tersedia di

apotek umum dan distribusinya tersebar luas. Mekanisme kerja parasetamol ini tidak sepenuhnya dipahami, tetapi diketahui berhubungan dalam kaskade arakidonat dengan menghambat sintesis prostaglandin dan bekerja sangat selektif terhadap enzim siklooksigenase (COX) di *central nervous system* (CNS). Parasetamol juga memiliki efek antiinflamasi biarpun tidak sekuat efek analgesik dan antipiretiknya. Akibat dari keefektifannya dalam hal menghilangkan nyeri, parasetamol sering menjadi pengganti obat lain, salah satunya aspirin (Moriarty dan Carroll, 2016).

Sifat analgesik dari parasetamol tidak seperti analgesik opioid sehingga tidak ada efek ketergantungan atau toleransi yang terlihat dari obat ini. Akan tetapi, terdapat *ceiling effect* yang berarti adanya efek tertinggi pada sifat analgesiknya dan tidak ada efek analgesik tambahan, dimana dampak obat pada tubuh stabil. Apabila mengonsumsi dosis yang lebih tinggi tidak akan memberikan peningkatan efektivitas, tetapi justru dapat menyebabkan timbulnya efek samping yang tidak diinginkan (Moriarty dan Carroll, 2016). Penggunaan jangka panjang ataupun dengan dosis toksik cenderung menghabiskan simpanan GSH sebagai antioksidan dan meningkatkan jumlah radikal bebas. Jika hal ini terjadi akan meningkatkan toksisitas sehingga terjadi overdosis parasetamol yang dapat mengakibatkan hepatotoksitas yang berakibat fatal.

2.2.2. Farmakokinetik dan Farmakodinamik

Untuk farmakokinetik parasetamol sebagai berikut (Supernaw, 2007):

a. Absorpsi

Obat diabsorpsi dengan baik setelah pemberian parasetamol melalui oral maupun rektal. Lamanya waktu yang diperlukan untuk mencapai konsentrasi plasma puncak kurang lebih 10-60 menit untuk pemberian oral, 2-3 jam untuk pemberian rektal, dan 15 menit untuk pemberian melalui intravena.

b. Distribusi

Didistribusikan dengan cepat ke sebagian besar jaringan tubuh. Pendistribusian zat yang terkandung dalam parasetamol dapat melewati plasenta dan masuk ke dalam ASI ibu. Untuk ikatan protein dalam plasma atau *protein plasma binding* sekitar 10-25%.

c. Metabolisme

Pada konsumsi parasetamol dosis normal, parasetamol akan mengalami biotransformasi di dalam hepar dengan metabolisme utama yaitu konjugasi dengan asam glukoronat sebanyak 40%-70%, dengan sulfat 20%-46%, <5% dikonjugasi dengan sistein, dan sebagian kecil dimetabolisme oleh enzim sitokrom P450 2E1 (CYP2E1), dan sedikit sitokrom P450 1A2, 3A4, dan 2A6 yang akan mengkonversikan parasetamol menjadi metabolit

toksik yaitu NAPQI. Terbentuknya NAPQI akan didetoksifikasi atau dinetralkan melalui konjugasi dengan GSH di hepar maupun ginjal. Hasil reaksi konjugasi asam glukoronat, sulfat, dan sistein akan menghasilkan senyawa tidak toksik dan larut air dan nantinya akan disekresikan dalam urin (Ismeri *et al.*, 2011).

d. Ekskresi

Dieliminasi terutama melalui urin dengan metabolit parasetamol yang dikeluarkan yaitu <5% sebagai obat utuh yang tidak berubah, 20-30% sebagai metabolit sulfat, dan 60-80% sebagai metabolit glukuronida. Waktu paruh untuk eliminasi kira-kira 1-3 jam.

Pada orang yang mengonsumsi dosis toksik ataupun pasien yang memiliki kerusakan hati mengalami perpanjangan waktu paruh parasetamol. Dan untuk pasien yang memiliki gangguan ginjal sedang sampai berat, konjugat-konjugat dari parasetamolnya mungkin terakumulasi.

Efek di dalam tubuh yang dapat mengurangi ataupun menghilangkan nyeri ringan sampai sedang merupakan pengaruh analgesik dari parasetamol. Pengaruh menurunkan suhu tubuh yaitu sifat antipiretik parasetamol memiliki mekanisme yang diperkirakan berdasarkan efek langsung ke pusat sentral pengatur suhu dan termoregulasi yaitu ke hipotalamus. Pada parasetamol didapatkan efek antiinflamasi yang lemah karena berkaitan dengan mekanisme

parasetamol yang hanya merupakan penghambat siklooksigenasi tingkat lemah sedangkan pada saat terjadi inflamasi ditemukan konsentrasi peroksida dengan kadar yang tinggi. Parasetamol juga memiliki efek penghambat prostaglandin yang kurang kuat. Untuk itu efek iritasi, pengikisan lapisan organ, dan perdarahan organ cerna seperti lambung jarang ditemukan pada konsumsi parasetamol, juga pada gangguan keseimbangan asam basa maupun pernapasan (Supernaw, 2007).

2.2.3. Dosis Lazim dan Dosis Toksik

Dosis lazim sediaan oral parasetamol orang dewasa sebesar 325-650 mg setiap 4-6 jam atau 1g setiap 4-6 jam apabila perlu, tanpa melebihi dosis maksimumnya yaitu sekitar 4g perhari. Dan untuk anak-anak dianjurkan dengan dosis sebesar 10-15mg/kgBB setiap 4-6 jam hingga dosis maksimum hariannya 50-75mg/kgBB (Supernaw, 2007). Sedangkan untuk dosis yang berpotensi toksik ialah lebih dari 150mg/kgBB atau 7,5-10g dalam dosis tunggal pada orang dewasa (Yoon *et al.*, 2016). Pada anak-anak, dosis toksik nya ialah dosis tunggal sebesar 150mg/kgBB; 200mg/kgBB pada anak berumur 1-6 tahun dalam kondisi sehat (Farrel, 2021).

2.2.4. Efek Samping

Efek samping parasetamol disebabkan karena penggunaan secara terus menerus atau dalam dosis toksik yang dapat mengakibatkan overdosis obat dan keracunan. Apabila obat ini

banyak di dalam tubuh akan meningkatkan NAPQI yang merupakan metabolit toksik yang dihasilkan akibat dari metabolisme parasetamol di dalam tubuh.

Efek samping parasetamol sendiri terbagi dalam 4 fase, yaitu (Jozwiak-Bebenista dan Nowak, 2014):

1. Fase 1

Awalnya akan merasakan kehilangan nafsu makan, diikuti dengan mual, muntah, malaise atau perasaan tidak enak badan, dan keringat yang berlebihan.

2. Fase 2

Adanya pembesaran hepar, peningkatan kadar enzim-enzim penanda adanya kerusakan hepar seperti SGPT dan SGOT, peningkatan bilirubin, bertambah lamanya waktu pembekuan darah, dan terkadang terjadi oliguria.

3. Fase 3

Pada fase 3 ini gejala yang timbul mirip seperti pada fase 1, dan muncul 3-5 hari setelah gejala awal, ditambah dengan pasien terlihat kuning (*jaundice*) akibat pigmen empedu yang menumpuk dan hal ini merupakan gejala awal dari gagal hati. Kelainan lainnya berupa koagulopati dan kemungkinan adanya ensefalopati akut (hilangnya fungsi otak). Pasien juga mungkin dapat mengalami gagal ginjal dan kardiomiopati (kelainan jantung).

4. Fase 4

Pemulihan tubuh atau komplikasi lebih lanjut menuju kegagalan hati yang fatal.

2.2.5. Mekanisme Toksisitas

Pada keadaan normal, metabolisme utama parasetamol yaitu melalui konjugasi sulfat dan asam glukoronat dan sebagian kecil dimetabolisme oleh enzim sitokrom P450 2E1 (CYP2E1), dan sedikit sitokrom P450 1A2, 3A4, dan 2A6 yang nantinya akan mengkonversikan parasetamol menjadi metabolit toksik tidak stabil dan reaktif yaitu NAPQI. Kemudian NAPQI akan didetoksifikasi atau dinetralkan melalui konjugasi dengan GSH. Sedangkan pada keadaan toksisitas, jalur utama sulfat dan asam glukoronat akan terurai sehingga sitokrom P450 menjadi memproduksi NAPQI dalam jumlah yang besar akibat rangsangan dari parasetamol sendiri. Hal ini menyebabkan NAPQI yang dikonjugasi dengan GSH bertambah banyak sedangkan sel-sel hepar yang membutuhkan GSH sebagai antioksidan menjadi kekurangan GSH sehingga ketika melewati batas kapasitas konjugasi dengan GSH, NAPQI akan berikatan kovalen dengan makromolekul penting yaitu protein membran sel dan lipid dalam sel hepar dan pada akhirnya mengakibatkan terjadinya nekrosis hati. Selain itu, nekrosis hati juga disebabkan akibat dari radikal bebas yang tidak diikat antioksidan yang meningkatkan stress oksidatif, menjadikan hilangnya

kemampuan mitokondria untuk mensintesis ATP. Dengan tidak adanya ATP, maka sel-sel hati akan rusak (Asrianty, 2017).

2.3. Sambiloto

2.3.1. Secara Umum

Tanaman sambiloto merupakan salah satu jenis tumbuhan terna yang tumbuh subur dan telah dibudidayakan di banyak negara, termasuk Indonesia. Di Indonesia, sambiloto dapat ditemukan di sekitar halaman rumah, kebun, sawah, lapangan rumput bahkan semak-semak (Patin, Zaini dan Sulastris, 2018). Sambiloto memiliki banyak nama sebutan, di timur laut India dipanggil dengan sebutan Maha-tita yang artinya “*king of bitters*”. Sebagai herba Ayurveda dikenal dengan nama Kalmegh atau Kalamegha, artinya “*dark cloud*” atau “awan gelap”. Selain itu, dikenal sebagai Bhui-neem, yang berarti “*neem of the ground*” atau “mimba tanah”, karena sambiloto ini, biarpun ukurannya kecil, memiliki rasa pahit yang sama kuatnya dengan pohon mimba besar (*Azadirachta indica*) (Nautiyal *et al.*, 2020). Ada pula nama lokal atau nama daerah, diantaranya: ki peurat, ki oray, takilo (Sunda); takila, sambilata, sadilata, bidara (Jawa); dan pepaitan (Jawa) (Sikumalay, Suharti dan Masri, 2016).

Tanaman sambiloto ialah salah satu tanaman herbal yang sering digunakan sebagai formulasi obat karena sifatnya sebagai antiinflamasi, antivirus, anti kanker, imunostimulan, anti bakteri,

dan hepatoprotektor. Semua bagian tanaman ini seluruhnya dapat dijadikan sebagai obat karena memiliki kandungan senyawa kimia yang bermanfaat, tetapi rasanya sangat pahit jika dimakan langsung maupun direbus daunnya untuk diminum. Rasa pahit yang timbul diduga berasal dari senyawa yang ada dalam sambiloto yaitu Andrografolid (Imanta dan Hidajati, 2017). Andrografolid dan flavonoid merupakan komponen bioaktif yang terkandung di dalam sambiloto berfungsi sebagai antioksidan yang berperan sebagai hepatoprotektor (Rachman, 2015).

Menurut ilmu taksonomi tumbuh-tumbuhan, sambiloto atau *Andrographis paniculata* diklasifikasikan sebagai berikut :

Kingdom : *Plantae*

Divisi : *Magnoliophyta*

Kelas : *Magnoliopsida*

Ordo : *Lamiales*

Famili : *Acanthaceae*

Genus : *Andrographis*

Spesies : *paniculata (Burm. f.) Wall. Ex Nees.*

(MyBIS, 2022)

2.3.2. Morfologi

Sambiloto (*Andrographis paniculata*) merupakan tanaman yang hidup tahunan, bercabang, tumbuh tegak, dan dapat ditemukan di seluruh dataran, seperti di habitat lembab, pantai, tanah limbah, lereng bukit, peternakan, pinggir jalan, dan juga bisa dibudidayakan di kebun. Sambiloto banyak tumbuh dan dibudidayakan di Asia Tenggara dan Selatan termasuk Sri Lanka, Pakistan, Thailand, Brunei, Indonesia (khususnya di Jawa), India, Hindia Barat seperti Barbados, Jamaika, Bahama, dan di daerah tropis Amerika dan juga di barat daya Nigeria . Data morfologi dari sambiloto dapat dilihat pada gambar dibawah :

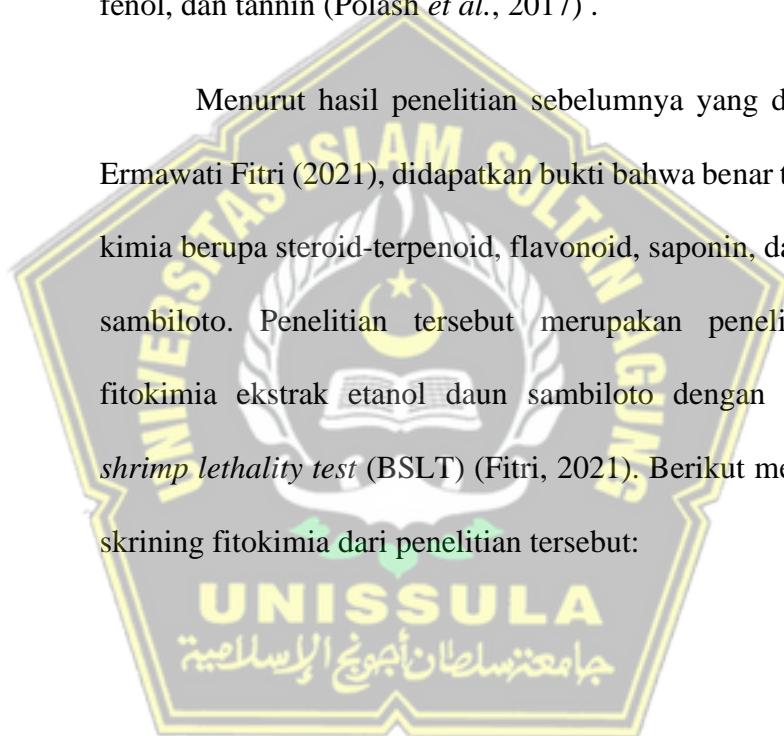


Gambar 2. 1. Morfologi *Andrographis paniculata*. (a) *A. paniculata* dewasa dalam polibag, (b) fase berbunga, (c) pemanenan benih, (d) semai *in vitro*, (e) *A. paniculata* muda dalam polibag, (f) akar adventif *A. paniculata*, (g) bibit vegetatif. Panah satu arah menunjukkan tahap perkembangan dan panah dua arah menunjukkan perbanyakan vegetatif tanaman (Foto diambil dari penelitian M.S. Hossain, kecuali (b)) (Sanower Hossain *et al.*, 2014).

2.3.3. Kandungan Sambiloto

Kandungan utama yang terdapat pada sambiloto adalah lakton diterpen termasuk andrografolid, neoandrografolid, deoksiandrografolid, andrografisid, deoksiandrografisid dan andropanosid (Kemenkes RI, 2016). Selain itu, bahan kimia yang terkandung dalam sambiloto yaitu flavonoid, glikosida, saponin, fenol, dan tannin (Polash *et al.*, 2017) .

Menurut hasil penelitian sebelumnya yang dilakukan oleh Ermawati Fitri (2021), didapatkan bukti bahwa benar terdapat bahan kimia berupa steroid-terpenoid, flavonoid, saponin, dan tannin pada sambiloto. Penelitian tersebut merupakan penelitian skrining fitokimia ekstrak etanol daun sambiloto dengan metode *brine shrimp lethality test* (BSLT) (Fitri, 2021). Berikut merupakan hasil skrining fitokimia dari penelitian tersebut:



Tabel 2. 1. Hasil Skrining Uji Fitokimia Ekstrak Etanol 96% Daun Sambiloto (*Andrographis paniculata* (Burm.f.) Nees) (Fitri, 2021).

| No. | Golongan Senyawa | Hasil Pengamatan | Hasil Literatur | Hasil Skrining |
|-----|-------------------|--|--|----------------|
| 1. | Steroid-terpenoid | Terbentuk cincin kecoklatan | Terbentuk cincin kecoklatan | + |
| 2. | Flavonoid | Terjadi warna oranye | Terjadi warna oranye | + |
| 3. | Saponin | Terbentuk busa yang stabil selama 30 detik dan tidak hilang setelah ditambah HCl 2N | Terbentuk busa yang stabil selama 30 detik dan tidak hilang setelah ditambah HCl 2N | + |
| 4. | Alkaloid | Uji Dragendorf : Tidak terbentuk endapan merah jingga Uji Mayer : Tidak terbentuk endapan berwarna putih Uji Wagner : Tidak terjadi endapan coklat | Uji Dragendorf : Tidak terbentuk endapan merah jingga Uji Mayer : Tidak terbentuk endapan berwarna putih Uji Wagner : Tidak terjadi endapan coklat | - |
| 5. | Tannin | Terbentuk warna hijau | Terbentuk warna hijau | + |

2.4. Hepar

2.4.1. Struktur Hepar

Dilihat secara morfologis hepar tampak seperti salah satu organ yang sederhana. Sedangkan secara fungsional hepar adalah organ yang paling kompleks.

Adapun struktur hepar sebagai berikut (Ernest, 2012):

a) Kelenjar tubular campuran

Hepar merupakan kelenjar terbesar yang ada pada tubuh manusia. Hepar sendiri memiliki berat sekitar 1200-1600 gram dengan rentang berat wanita yang lebih besar daripada pria.

Hepar dibungkus oleh jaringan fibrosa yang tipis yang disebut dengan "*Glisson's capsule*" atau "kapsul Glisson" yang letaknya tepat dibawah peritoneum viseral.

b) Pembagian Lobus

Pembagian lobus secara anatomi; hepar memiliki lobus kanan yang jauh lebih besar daripada lobus kiri, juga memiliki dua lobus yang tidak berkembang, yaitu lobus kuadratus atau disebut segmen medial lobus kanan dan lobus kaudatus.

Pembagian lobus secara fungsional; Lobus kanan dan lobus kiri mempunyai aliran empedu dan perdarahan yang berbeda satu sama lain. Lobus kuadratus merupakan bagian fungsional lobus kiri, karena pada lobus ini menerima perdarahan dari arteri hepatica kiri dan mengalir ductus hepaticus. Sedangkan

lobus kaudatus, menerima darah dari arteri hepatica kanan dan kiri dan akan mensekresikan empedu ke dalam kedua salurannya, yaitu duktus hepatica kanan dan kiri, yang merupakan bagian fungsional lobus kiri dan lobus kanan.

2.4.2. Fungsi Hepar

Hepar memiliki fungsi yang paling kompleks dan juga banyak, antara lain:

1. Memproduksi protein plasma seperti albumin, globulin, fibrinogen, protombin, juga heparin.
2. Fagositosis bagi mikroorganisme maupun sel-sel darah yang sudah tua ataupun rusak.
3. Sebagai pusat dari metabolisme tiga makronutrien utama yaitu protein, lemak, dan karbohidrat
4. Tempat detoksifikasi zat-zat beracun bagi tubuh
5. Penghasil cairan empedu
6. Sebagai tempat penyimpanan vitamin, mineral, zat besi, glikogen, dan berbagai zat lainnya (Irianto, 2012).

Terdapat pula pemeriksaan fisiologi hepar yang dapat dilakukan untuk mengetahui apakah sel-sel hati mengalami kerusakan atau tidak akibat dari infeksi virus, bakteri, ataupun obat-obatan. Pemeriksaan fisiologi hepar secara sederhana dapat digunakan untuk mendapatkan informasi mengenai jenis-jenis disfungsi hati, yaitu:

1. Penanda nekrosis hepatosit: SGOT, SGPT, dan LDH
2. Penanda kolestasis: bilirubin direk, *gamma-glutamyl transferase* (GGT), dan folfatase alkali
3. Penanda fisiologi sintesis: albumin, prealbumin (transtiretin), masaprotrombin, dan kolinesterase (Kosasih dan Kosasih, 2011).

2.4.3. Mekanisme Umum Metabolisme Obat di Hepar

Metabolisme atau biotransformasi obat ialah proses tubuh dalam mengubah komposisi obat menjadi lebih larut air agar dapat dikeluarkan dari dalam tubuh. Tempat metabolisme utama yaitu terjadi di hepar. Adapun tempat lainnya yaitu di ginjal, dinding usus, darah, kulit, otak, dan juga di lumen usus besar oleh flora usus. Tujuan dari metabolisme obat ialah mengubah obat larut lemak (nonpolar) menjadi larut air (polar) agar dapat dengan mudah diekskresikan melalui ginjal ataupun empedu. Perubahan ini dapat membuat obat aktif menjadi tidak aktif atau lebih aktif, kurang aktif, atau bisa menjadi toksik (Setiawati, 2008).

Reaksi metabolisme terjadi dalam 2 fase, yaitu reaksi fase I dan reaksi fase II. Reaksi fase I meliputi oksidasi, reduksi, dan hidrolisis yang bertujuan untuk mengubah molekul obat nonpolar (lipofilik) menjadi molekul lebih polar dan menyiapkan untuk reaksi fase II. Pada metabolisme fase ini dapat meningkatkan, menurunkan, atau tidak mengubah efek farmakologis obat.

Sedangkan pada fase II terjadi reaksi konjugasi atau penggabungan dengan molekul polar yang ada dalam tubuh, misal asetil, sulfat, glukoronat, dan metil, yang menyebabkan konjugat obat yang terkonjugasi tersebut lebih larut air untuk diekskresikan (Tjay dan Rahardja, 2007).

Enzim hepatic mikrosomal berperan hampir pada sebagian besar metabolisme obat. Enzim ini terletak di dalam *smoothendoplasmic reticulum* hepar dan sebagian juga terdapat pada ginjal, korteks adrenal dan saluran pencernaan. Enzim yang berperan dalam reaksi fase I meliputi *cytochrome P450*, *non-cytochrome P450*, dan *flavin-containing monooxygenase* (Nelson *et al.*, 2018). Enzim *cytochrome P450* sebagian besar ialah enzim hepatic mikrosomal dan ada beberapa enzim P450 mitokondrial. *Cytochrome P450* berfungsi sebagai sistem oksidase yang melibatkan tahap oksidasi dan reduksi molekul obat. Adapun enzim yang berperan dalam reaksi fase II sama dengan fase I yaitu melibatkan enzim *cytochrome P450* dalam proses konjugasi, ada pula enzim lainnya yang terlibat yaitu *glucuronosyltransferase*, *gluthathione-S-transferase*, *sulfo-transferase* dan *N-acetyl-transferase*. Enzim-enzim ini akan mengubah molekul obat menjadi lebih larut air (hidrofilik) (Rodwell *et al.*, 2018).

2.4.4. Faktor Risiko yang Mempengaruhi dan Menyebabkan

Kerusakan Hepar

1. Obat dan Dosis

Beberapa obat, baik dari resep dokter maupun dibeli secara langsung apabila tidak digunakan sesuai dosis yang ditentukan dapat menyebabkan kerusakan pada hepar atau hepatotoksitas melalui berbagai mekanisme. Obat-obat tersebut contohnya seperti, parasetamol (asetaminofen), nefazodone, tolcapon, sulfametoksazole, isoniazid, terbinafine, halotan, carbamazepine dan masih banyak lagi obat lainnya (Andrade *et al.*, 2019). Kerusakan hepar yang timbul dapat berupa lesi biokimia tanpa adanya kerusakan sel seperti peradangan dan nekrosis sampai ditemukannya nekrosis yang sangat luas (Abbas, Aster, dan Kumar, 2015).

2. Usia

Pada individu yang telah berusia lanjut, kemampuan imunitas tubuh yang dimiliki untuk melawan infeksi dan kecepatan respon imunnya mulai perlahan menurun. Menurunnya efektivitas sistem imun pada individu usia lanjut disebabkan karena adanya perubahan jumlah sel T akibat hasil dari mengecil dan menghilangnya organ timus untuk memproduksi IL-10 sehingga rentan terhadap kerusakan hepar. Hal lain yang juga berpengaruh yaitu adanya kemunduran

fungsi fisiologis tubuh, aliran darah menuju hepar berkurang dan terjadinya gangguan metabolisme (Abbas, Aster, dan Kumar, 2015).

3. Nutrisi

Kekurangan gizi yang terjadi pada anak maupun dewasa dapat mengakibatkan kerusakan hepatosit. Adapun hal lain yang dapat menginduksi kerusakan hepatosit konsumsi lemak bersamaan dengan zat toksik yang dapat menyebabkan perlemakan hepar dikarenakan hepar yang lebih mengutamakan pengeluaran zat toksik, akibatnya metabolisme lemak menjadi terganggu (Abbas, Aster, dan Kumar, 2015).

4. Alkohol dan Zat Toksik

Konsumsi alkohol secara berlebihan dapat menyebabkan kelainan morfologi pada sel hepar karena rusaknya membran sel hepatosit serta sitoskeletonnya dan juga dapat menyebabkan perlemakan hepar (Jozwiak-Bebenista dan Nowak, 2014).

Untuk zat toksik yang berbahaya antara lain etanol, karbon tetraklorida, dan bromobenzen. Zat toksik tersebut dapat menyebabkan perlemakan mikrovaskular hepar, nekrosis sentrilobular, sampai nekrosis masif sel sel hepar. Zat toksik lainnya yaitu boraks, juga dapat mengakibatkan peningkatan kadar enzim SGPT, yaitu marker penanda kerusakan hepatosit (Jozwiak-Bebenista dan Nowak, 2014).

5. Stress

Saat individu sedang mengalami stress, hormon-hormon yang ada didalam tubuh akan meningkat, salah satunya kortisol. Kortisol akan menekan proliferasi leukosit dan sel natural killer (NK) sehingga menyebabkan imunitas tubuh berkurang, risiko kerusakan pada hepar juga meningkat (Abbas, Aster, dan Kumar, 2015).

6. Infeksi

Infeksi virus seperti hepatitis A, hepatitis B, hepatitis C, *Epsteinn-Barr* virus (EBV), dan virus lainnya menyebabkan kerusakan perlahan-lahan pada organ hepar. Selain virus adapula bakteri yang dapat menyebabkan kerusakan hepar meliputi *E.coli*, *enterococcus*, stafilokokus, dan streptokokus, yang awalnya dapat bermula dari infeksi abdomen, atau trauma abdomen yang mengakibatkan abses hepar (Kim dan Chung., 2021).

7. Keganasan

Kerusakan hepar lainnya dapat disebabkan karena keganasan. Keganasan hepar dapat diklasifikasikan menjadi kanker hati primer dan kanker hati akibat metastatik dari organ lainnya. Kanker hati primer yaitu tumor yang berasal dari sel-sel hati itu sendiri dan secara umum dikenal dengan karsinoma hepatoseluler. Kanker ini merupakan kanker pembunuh nomor 3

di dunia. Karsinoma hepatoseluler berhubungan dengan infeksi hepatitis B dan hepatitis C (Hashem B., 2012). Adapun keganasan lainnya pada hepar yaitu kolangiokarsinoma.

2.5. Hubungan Ekstrak Sambiloto terhadap Kadar SGPT pada Tikus Putih Jantan Galur Wistar yang diinduksi Parasetamol

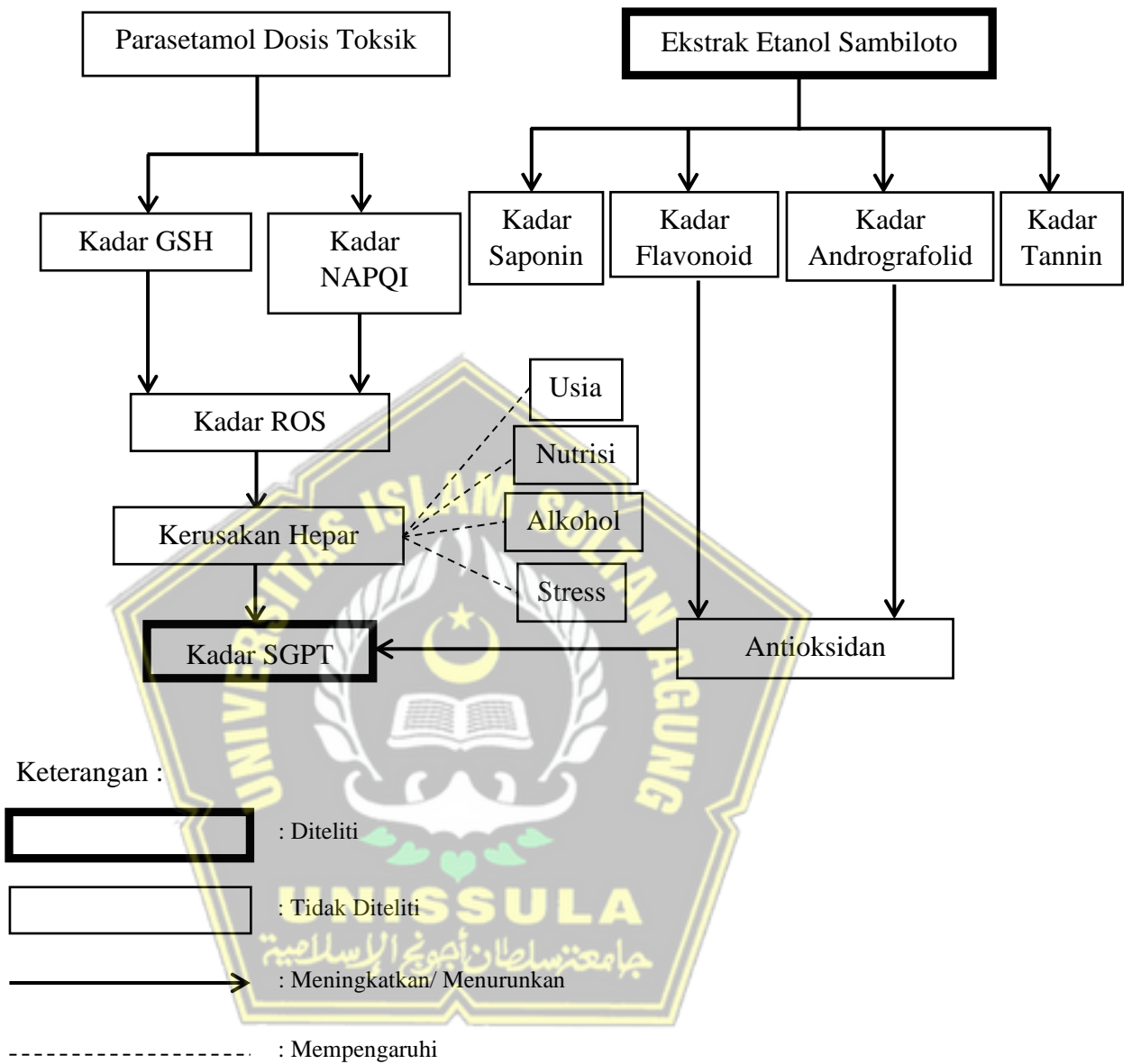
Menurut uji fitokimia sambiloto ekstrak etanol terbukti bahwa tanaman sambiloto mengandung beberapa metabolit sekunder yaitu diterpenoid lakton, flavonoid, saponin, dan tannin. Diterpenoid lakton yang paling banyak ditemukan dalam sambiloto yaitu andrografolid. Andrografolid ini bersifat menurunkan hasil peroksidasi lemak dan sebagai antioksidan. Struktur hidrogen alilik pada atom karbon C-11 yang ada pada andrografolid berperan penting dalam fungsinya sebagai antioksidan. Andrografolid ini akan memberikan hidrogen aliliknya agar dapat berpasangan dengan radikal bebas, sehingga radikal bebas bisa dihambat. Selain itu, andrografolid berpengaruh terhadap aktifitas enzim-enzim antioksidan dengan cara meningkatkan kerjanya. Andrografolid juga dapat meningkatkan pengisian GSH yang berfungsi sebagai antioksidan endogen (Rachman, 2015).

Flavonoid yang terkandung dalam tanaman sambiloto memiliki peran sebagai antioksidan (Mussard *et al.*, 2019). Dibuktikan pada penelitian sebelumnya, flavonoid menunjukkan aktivitas antioksidan secara *in vivo* maupun *in vitro*. Sebagai antioksidan, flavonoid dilihat dari struktur kimianya dapat meningkatkan fungsinya sebagai *radical scavenger* atau

peredam dari radikal bebas. Struktur yang ada pada flavonoid memiliki gugus OH yang dapat menggantikan GSH yang telah hilang oleh karena radikal bebas yang dibentuk akibat toksisitas parasetamol sehingga GSH mempunyai waktu untuk resintesis. Selain itu, sintesis GSH juga dapat distimulasi oleh flavonoid melalui jalur de novo (Rachman, 2015). Kegunaan dari flavonoid dan anrografolid yang telah disebutkan diatas berhubungan dengan perannya sebagai hepatoprotektor. Apabila terjadi peningkatan kadar penanda enzim kerusakan hepar yaitu SGPT dan SGOT, maka dengan adanya peran dari flavonoid dan andrografolid yang ada pada sambiloto, dapat berguna dalam menurunkan kadar enzim-enzim tersebut.



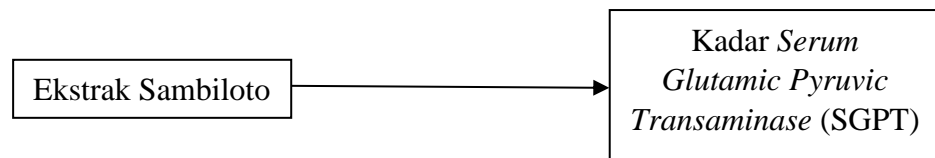
2.6. Kerangka Teori



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 SGPT pada tikus putih jantan galur wistar yang diinduksi parasetamol.



BAB III

METODE PENELITIAN

3.1. Jenis Penelitian

Jenis penelitian ini dipilih dengan menggunakan jenis penelitian laboratorik eksperimental dengan rancangan penelitian “*post test only control group design*”. Penelitian eksperimen akan melihat pengaruh pemberian ekstrak sambiloto terhadap kadar SGPT pada tikus putih jantan galur wistar yang diinduksi parasetamol.

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 SGPT

3.2.2. Definisi Operasional

3.2.2.1. Ekstrak Sambiloto

Ekstrak sambiloto adalah hasil ekstraksi tanaman sambiloto (*Andrographis paniculata*) yang diperoleh melalui proses ekstraksi dengan pelarut etanol 95% yang diberikan ke hewan coba secara per oral dengan menggunakan sonde dan dibuat dalam dosis 100, 200, dan

300 mg/kgBB/hari. Pemberian ekstrak sambiloto diberikan sebanyak 1x sehari selama 7 hari.

Skala : Ordinal

3.2.2.2. Kadar SGPT

Kadar SGPT dalam darah dinyatakan dalam satuan U/L 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 kinetik menggunakan alat *Automatic Spectrophotometer Unit* dengan cara mencampurkan sampel serum darah hewan coba dengan reagen SGPT.

Skala : Rasio

3.3. Populasi dan Sampel

3.3.1. Populasi

Populasi yang terdapat pada penelitian ini adalah 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 diambil secara acak sesuai standar yang diterapkan oleh WHO terkait penentuan besar sampel yaitu 5 ekor tikus per kelompok. Setiap kelompok akan ditambahkan 1 ekor tikus untuk menghindari *lost of follow*, sehingga jumlah sampel

yang diperlukan adalah 30 ekor tikus dengan kriteria berikut :

a. Kriteria Inklusi sebagai berikut :

1. Galur tikus : Tikus Putih Galur Wistar
2. Jenis kelamin : Jantan
3. Umur : 2-3 Bulan
4. Berat badan : \pm 200 gram
5. Belum pernah digunakan untuk eksperimen lain
6. Tidak memiliki kelainan anatomis, gerak aktif, tidak ada luka maupun cacat, makan dan minum normal.

b. Kriteria drop out sebagai berikut :

1. Tikus yang mati selama masa perlakuan.

3.4. Instrumen dan Bahan Penelitian

3.4.1. Instrumen Penelitian

Instrumen penelitian yang digunakan ialah sebagai berikut :

1. Kandang hewan coba serta tempat pakan dan minum
2. Timbangan hewan dan timbangan analitik
3. Sonde oral
4. Rak dan tabung reaksi
5. Tabung ependrof
6. Rak kuvet dan kuvet
7. Mikropipet dengan *yellow tip* dan *blue tip*
8. *Cryotube* 2 ml
9. Kapas steril

10. Mikrohematokrit untuk mengambil sampel darah tikus
11. Sentrifuge
12. Stopwatch
13. Alat-alat gelas laboratorium (gelas ukur, gelas beker, dll)
14. Pisau
15. Maserator
16. Penguap vakum / *rotatory evaporator*
17. *Automatic Spectrophotometer Unit*

3.4.2. Bahan Penelitian

Bahan yang digunakan ialah sebagai berikut :

1. Hewan coba
2. Ekstrak sambiloto yang sudah dibuat dan siap digunakan
3. Pakan standar
4. Parasetamol dosis toksik
5. SGPT reagen kit
6. Aquades
7. Etanol 95%

3.5. Cara Penelitian

3.5.1. Pengajuan *Ethical Clearance*

Pengajuan *ethical clearance* penelitian diajukan ke Komisi Bioetika Penelitian Kedokteran / Kesehatan Fakultas Kedokteran Universitas Islam Sultan Agung Semarang.

3.5.2. Pembuatan Ekstrak Sambiloto

Proses pembuatan ekstrak sambiloto sebagai berikut:

1. Pembuatan Simplisia

Pembuatan simplisia sambiloto dimulai dengan pengumpulan herba sambiloto yang didapatkan dari Pasar Beringharjo Yogyakarta, kemudian disortasi basah terlebih dahulu untuk memisahkan kotoran maupun bahan asing yang menempel hingga didapatkan herba yang bersih dan layak digunakan. Kemudian dilakukan pencucian dengan aquades ataupun air bersih yang mengalir secara singkat guna menghilangkan kotoran seperti tanah yang melekat, tetapi tidak menghilangkan zat-zat yang berkhasiat dari herba sambiloto tersebut. Setelah itu, dilakukan perajangan menggunakan pisau ataupun alat mesin perajang khusus guna mempermudah proses pengeringan. Untuk proses pengeringan, dikeringkan dengan cahaya matahari langsung selama 1 hari penuh dan setelahnya di keringkan dengan suhu 45° selama 4 jam. Selanjutnya di sortasi kering dan disimpan di wadah yang bersifat tidak bereaksi dengan simplisia sambiloto. Simplisia sambiloto kering yang telah dimasukkan wadah disimpan pada suhu kamar ($15^{\circ} - 30^{\circ}$).

2. Pembuatan Ekstrak Kental

Pembuatan ekstrak kental diawali dengan penghalusan simplisia kering terlebih dahulu sehingga terbentuk serbuk simplisia. Kemudian dilanjutkan proses maserasi menggunakan etanol 95%. Perbandingan serbuk kering sambiloto dengan etanol 95% ialah 1 : 10. Semua bahan dicampur dan dimasukkan ke dalam maserator, direndam 6 jam, diaduk sesekali, dan dibiarkan selama 24 jam penuh. Lalu, maserat dipisahkan dari ampasnya dan proses maserasi diulangi 2 kali, lalu hasil maserasi diuapkan menggunakan penguap vakum / *rotatory evaporator* hingga didapatkan hasil ekstrak kental. (Rivai, Febrikesari dan Fadhilah, 2014).

3.5.3. Pemberian Parasetamol terhadap Hewan Uji Coba

Penelitian dilakukan menggunakan Tikus Putih Jantan Galur Wistar (*Rattus norvegicus*) sebanyak 30 ekor tikus yang berusia 2-3 bulan dengan berat badan ± 200 g. Tikus diadaptasikan terlebih dahulu selama 7 hari dengan lingkungan sekitar, diberi pakan standar, minum, dan ditempatkan di kandang tikus yang sudah disiapkan agar sehat dan dapat menyesuaikan kriteria penelitian.

Perlakuan dengan 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). Induksi parasetamol dilakukan pada hari ke 8 setelah 7 hari diadaptasikan.

3.5.4. Dosis Penelitian

3.5.4.1. Penetapan Dosis Ekstrak Sambiloto

Berikut merupakan jumlah besaran dosis ekstrak sambiloto yang diberikan pada hewan coba :

a. Besaran dosis ekstrak sambiloto 100 mg/kgBB/hari

$$\rightarrow 200/1000 \times 100 = 20\text{mg}/200\text{gBB}$$

b. Besaran dosis ekstrak sambiloto 200 mg/kgBB/hari

(Mahardika, 2020)

$$\rightarrow 200/1000 \times 200 = 40\text{mg}/200\text{gBB}$$

c. Besaran dosis ekstrak sambiloto 300 mg/kgBB/hari

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

3.5.4.2. Penetapan Dosis Parasetamol

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

$$= \text{Dosis Toksik} \times \text{Faktor Konversi (Stevani, 2016)}$$

$$= 10.500 \times 0,018$$

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

= 1000 mg/KgBB. Hewan uji coba diinduksi parasetamol dosis toksik 1000mg/kgBB dalam 16 jam (diberikan dua kali pemberian dengan rentang waktu 16 jam setiap pemberian) (Wahyuningsih dan Aulia, 2020).

3.5.5. Pemberian Perlakuan

1. K1: Kelompok uji kontrol normal, tikus putih jantan galur wistar yang mendapat diet pakan standar
2. K2: Kelompok uji kontrol negatif tikus putih jantan galur wistar yang mendapat diet pakan standar + diinduksi parasetamol dosis toksik 1000 mg/kgBB dalam 16 jam.
3. K3: Kelompok uji perlakuan I, tikus putih jantan galur wistar yang mendapat diet pakan standar + diinduksi parasetamol

dosis toksik 1000 mg/kgBB dalam 16 jam + ekstrak sambiloto 100 mg/kgBB/hari selama 7 hari

4. K4: Kelompok uji perlakuan II, tikus putih jantan galur wistar yang mendapat diet pakan standar + diinduksi parasetamol dosis toksik 1000 mg/kgBB dalam 16 jam + ekstrak sambiloto 200 mg/kgBB/hari selama 7 hari
5. K5: Kelompok uji perlakuan III, tikus jantan galur wistar yang mendapat diet pakan standar + diinduksi parasetamol dosis toksik 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 ialah sebagai berikut (Balitbang Kemenkes RI, 2015) (Aisyah, 2018):

1. Alat dan bahan yang digunakan untuk mengambil darah dan preparasi serum berupa tabung mikrohematokrit atau tabung kapiler, tabung endprof, kapas steril, sentrifugasi, mikro pipet, mikro tip, dan *cryotube* 2ml.
2. Hewan uji tikus diberikan label yang diikatkan pada kaki kanan tikus. Tikus yang pertama kali diambil darahnya diberikan nomor urut spesimen 1 setiap kelompoknya, dan seterusnya.

3. Pengambilan darah tikus menggunakan tabung kapiler yang ditusukkan pada vena oftalmikus yang berada di pleksus retro orbital tikus.
4. Tabung kapiler diputar perlahan hingga darah keluar kemudian darah ditampung ke dalam tabung ependrof yang sudah diberi label sesuai dengan label di kaki tikus sebanyak 0,5 ml.
5. Tabung kapiler dilepaskan dari mata tikus kemudian darah yang ada di sekitar bola mata tikus dibersihkan menggunakan kapas steril.
6. Darah dalam tabung didiamkan selama 30 menit pada suhu 25°C hingga darah membeku.
7. Darah yang sudah membeku disentrifugasi dengan kecepatan 2000 rpm dalam waktu 15 menit pada suhu 14°C.
8. Setelah di sentrifugasi, 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 SGPT

Cara kerja pemeriksaan kadar SGPT ialah sebagai berikut :

1. Alat dan bahan yang digunakan berupa serum, reagen 1 GPT / ALT, reagen 2 GPT / ALT, tabung reaksi, *yellow tip*, *blue tip*,

kuvet, dan spektrofotometer (*Automatic Spectrophotometer Unit*).

2. Spektrofotometer dengan metode kinetik disiapkan dengan panjang gelombang 340 nm, factor -1768, temperatur dalam alat 37°C, dan dilakukan *auto-zero* dengan aquades.
3. Reagen SGPT siap pakai dibuat terlebih dahulu dengan mencampurkan 5 bagian reagen 1 GPT dengan 1 bagian reagen 2 GPT, dan dihomogenkan.
4. 100 µL serum darah diambil dengan pipet dan dimasukkan ke dalam tabung reaksi, ditambahkan 1000 µL reagen siap pakai SGPT yang sudah dibuat, dan larutan dihomogenkan.
5. Larutan diinkubasi selama 1 menit dalam suhu ruang.
6. Larutan dipindahkan ke kuvet dan kuvet dimasukkan ke dalam spektrofotometer.
7. Angka yang tampil pada monitor spektrofotometer merupakan kadar SGPT hewan uji.

3.5.8. Lama Perlakuan

Pemberian parasetamol dosis toksik diberikan pada hari 8 setelah 7 hari adaptasi. Kemudian diberikan ekstrak sambiloto selama 7 hari. Setelah itu, pada hari ke 16 diambil darahnya

sehingga mendapatkan serum untuk melakukan pemeriksaan SGPT.

Lama perlakuan yang dibutuhkan penelitian ini adalah 9 hari.

3.6. Tempat dan Waktu Penelitian

3.6.1. Tempat

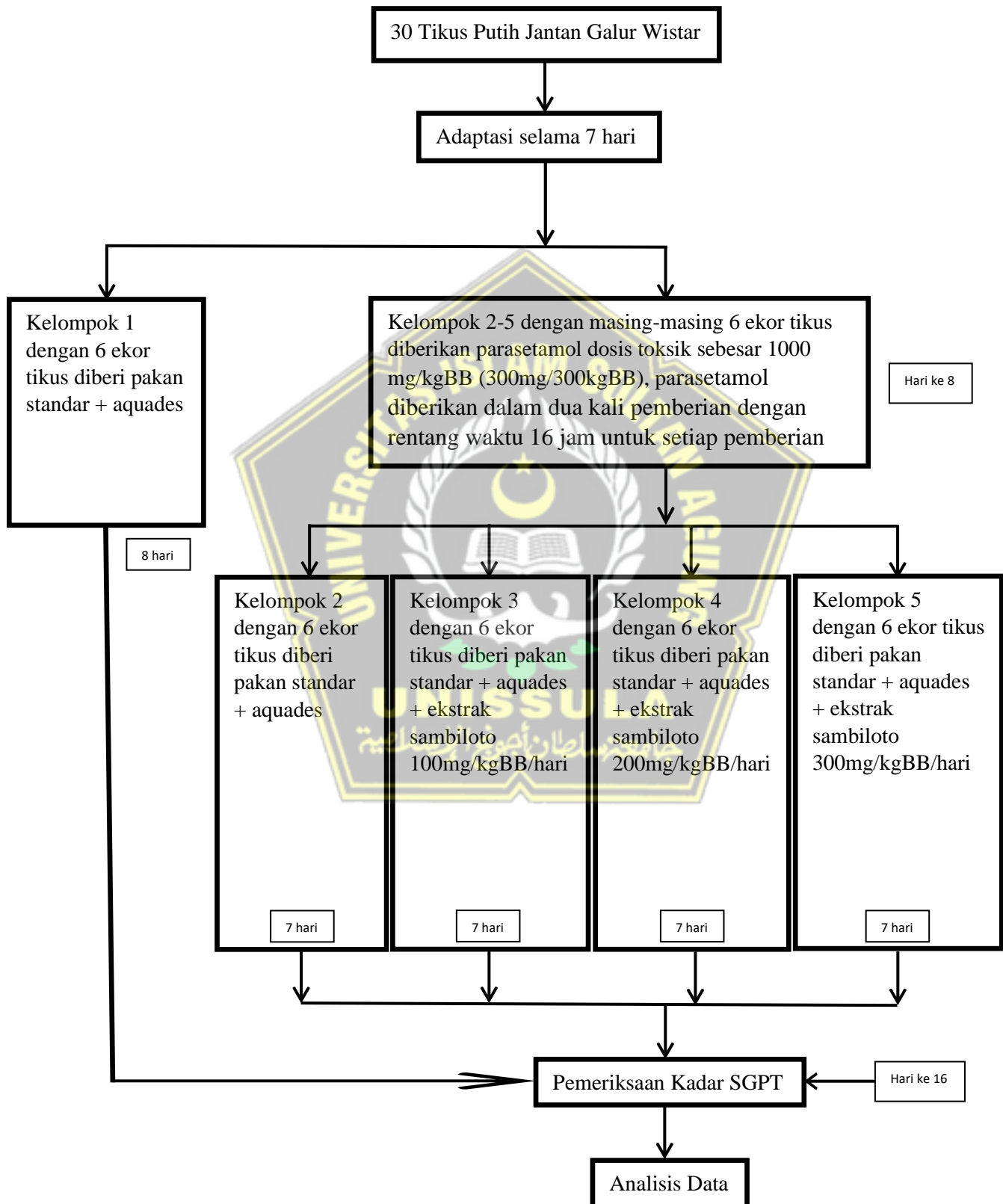
3.6.1.1. Perlakuan pada hewan coba (tikus) dilakukan di Laboratorium Gizi Pusat Studi Pangan dan Gizi (PSPG) Universitas Gadjah Mada (UGM).

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

3.6.2. Waktu

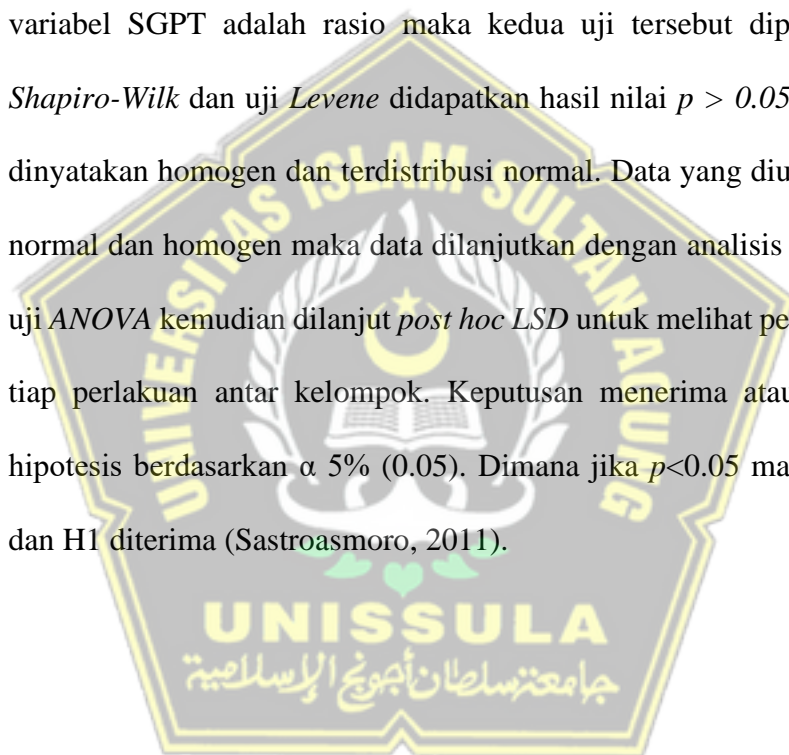
Waktu keseluruhan yang dibutuhkan dalam penelitian ini kurang lebih 16 hari, penelitian dilakukan mulai bulan September 2022 dan pemeriksaan kadar SGPT dilakukan setelah perlakuan pada masing-masing kelompok.

3.7. Alur Penelitian



3.8. Analisis Data

Data didapatkan dengan melakukan penghitungan kadar SGPT dengan metode kinetik spektrofotometri memakai alat *Automatic 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 SGPT 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. Data yang diuji terdistribusi normal dan homogen maka data dilanjutkan dengan analisis menggunakan uji *ANOVA* kemudian dilanjut *post hoc LSD* untuk melihat perbedaan rerata tiap perlakuan antar kelompok. Keputusan menerima ataupun menolak hipotesis berdasarkan α 5% (0.05). Dimana jika $p < 0.05$ maka H_0 ditolak dan H_1 diterima (Sastroasmoro, 2011).



BAB IV

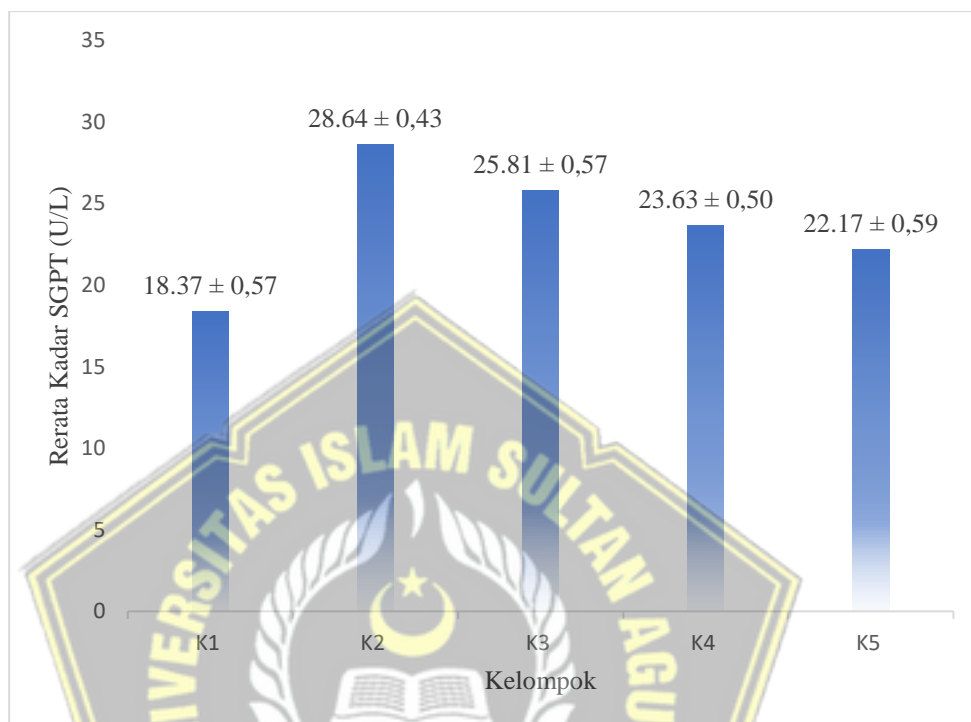
HASIL PENELITIAN DAN PEMBAHASAN

4.1. Hasil Penelitian

Penelitian ini tentang pengaruh ekstrak sambiloto terhadap kadar SGPT tikus putih jantan galur wistar yang diinduksi parasetamol yang bertujuan untuk mengetahui apakah ekstrak sambiloto mempunyai peran dalam memengaruhi kadar SGPT dalam darah. Penelitian ini telah dilakukan di Laboratorium Pusat Studi Pangan dan Gizi (PSPG) Universitas Gadjah Mada Yogyakarta selama kurang lebih 16 hari. Penelitian dilakukan menggunakan 30 ekor tikus putih jantan galur wistar sebagai hewan uji coba yang dibagi menjadi 5 kelompok secara acak. Kelompok kontrol normal (K1) diberi pakan standar dan aquades; kelompok kontrol negatif (K2) diberi pakan standar, aquades, dan parasetamol dosis toksik; kelompok perlakuan 1 (K3) diberi pakan standar, aquades, parasetamol dosis toksik, dan ekstrak sambiloto sebanyak 100mg/kgBB/hari; kelompok perlakuan 2 (K4) diberi pakan standar, aquades, parasetamol dosis toksik, dan ekstrak sambiloto sebanyak 200mg/kgBB/hari; kelompok perlakuan 3 (K5) diberi pakan standar, aquades, parasetamol dosis toksik, dan ekstrak sambiloto sebanyak 300mg/kgBB/hari. Penelitian ini ialah penelitian eksperimental dengan rancangan penelitian *Post Test Only-Control Group Design*.

Pada hari ke-16 setelah dilakukan adaptasi selama 7 hari dan perlakuan pada setiap kelompok dilakukan pengambilan darah dan pengukuran kadar SGPT dengan metode spektrofotometri menggunakan

alat *automatic spectrophotometer*. Hasil pemeriksaan kadar SGPT pada setiap kelompok ditunjukkan pada dan gambar 4.1.



Gambar 4. 1. Diagram Batang Data Rerata Kadar SGPT (U/L)

Kadar SGPT pada K1 didapatkan hasil dengan rerata sebesar 18,37 U/L, sedangkan pada K2, kadar SGPT mengalami peningkatan dengan rerata sebesar 28,64 U/L. Kemudian dilihat pada K3 dengan pemberian ekstrak sambiloto 100mg/kgBB, rerata kadar SGPT didapatkan sebesar 25,81 U/L. Data K4 dengan pemberian ekstrak sambiloto 200mg/kgBB, rerata kadar SGPT didapatkan sebesar 23,63 U/L. Data K5 dengan pemberian dosis ekstrak 300mg/kgBB didapatkan hasil rerata kadar SGPT sebesar 22,17 U/L. Hasil uji analisis statistik dapat dilihat pada Tabel 4.1.

Tabel 4. 1. Hasil Analisa Uji Normalitas, Homogenitas, One Way Anova.

| Kelompok | <i>p-value</i> | | |
|----------|----------------|-------------|----------------------|
| | Normalitas | Homogenitas | <i>One Way Anova</i> |
| K1 | 0,416* | 0,888** | 0,000 |
| K2 | 0,167* | | |
| K3 | 0,416* | | |
| K4 | 0,468* | | |
| K5 | 0,419* | | |

Keterangan : * = distribusi data normal; ** = varian data homogen.

Hasil uji normalitas pada tiap kelompok terpenuhi ($p > 0,05$) dengan varian data didapatkan hasil homogen ($p > 0,05$), sehingga dinyatakan untuk data kelima kelompok tersebut memenuhi syarat uji hipotesis menggunakan uji parametrik *One Way Anova*. Hasilnya diperoleh nilai $p = 0,000$ ($p < 0,05$), berarti dapat disimpulkan bahwa terdapat perbedaan rerata kadar SGPT pada ke lima kelompok tersebut atau paling tidak terdapat dua kelompok yang mempunyai rerata kadar SGPT yang berbeda secara signifikan. Analisis lanjut untuk mengetahui perbedaan rerata kadar SGPT antar kelompok dengan uji analisis *post hoc LSD*.

Tabel 4. 2. Hasil Analisa Statistik Kadar SGPT Antar Kelompok Uji

| Kadar SGPT | 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 : * = ada perbedaan signifikan

Hasil pada tabel 4.2. diketahui bahwa semua pasangan kelompok menunjukkan perbedaan rerata kadar SGPT yang signifikan ($p < 0,05$). K3, K4, dan K5 mempunyai nilai p sebesar 0,000 ($p < 0,05$) terhadap K2 yang menunjukkan perbedaan rerata kadar SGPT antar kelompok tersebut berbeda signifikan.

4.2. Pembahasan

Penelitian ini berhasil membuat kadar SGPT meningkat dengan induksi parasetamol dosis toksik sebesar 1000 mg/kgBB, diberikan dalam dua kali pemberian dengan rentang waktu 16 jam untuk setiap pemberian kepada hewan uji coba pada hari ke-8, dilihat dari data K2 terhadap K1 didapatkan $p = 0,000$ berarti terdapat perbedaan yang signifikan. Hal ini sejalan dengan teori penelitian sebelumnya menurut Wahyuningsih dan Aulia (2020) bahwa pemberian parasetamol dosis toksik akan meningkatkan konsentrasi metabolit toksik tidak stabil yaitu NAPQI yang menyebabkan peningkatan ROS sehingga mengakibatkan kerusakan dan kebocoran sel hepar, oleh karena itu, akibat induksi parasetamol dosis toksik akan meningkatkan kadar SGPT dalam darah (Wahyuningsih dan Aulia, 2020).

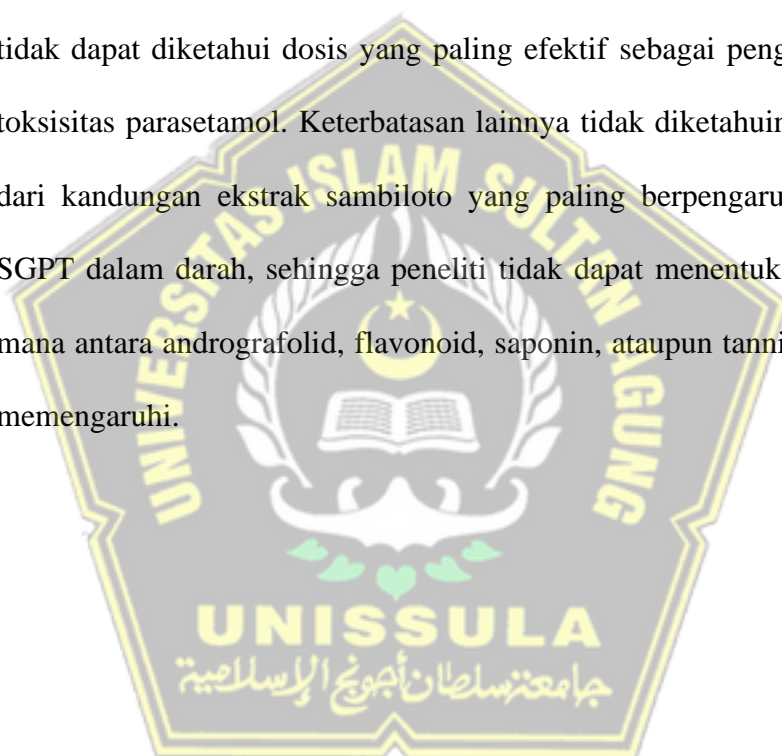
Berdasarkan hasil analisis, kelompok tikus yang diinduksi sambiloto K3, K4, dan K5 terhadap K2 menunjukkan nilai $p = 0,000$ berarti terdapat perbedaan yang signifikan, dengan kadar SGPT pada ketiga kelompok tersebut menurun secara berurutan. Berdasarkan penelitian menurut Wahyuni (2005), air rebusan daun sambiloto terbukti dapat menurunkan kadar SGPT (Wahyuni, 2005). Hal ini disebabkan karena kandungan yang

ada pada sambiloto yaitu andrografolid dan flavonoid. Dalam penelitian skrining fitokimia ekstrak etanol daun sambiloto yang dilakukan oleh Fitri (2021) terbukti bahwa benar terdapat kandungan kimia andrografolid dan flavonoid pada sambiloto (Fitri, 2021). Andrografolid dan flavonoid dapat meredam radikal bebas akibat pemberian parasetamol dosis toksik. Andrografolid akan menangkap dan menghambat radikal bebas kemudian dijadikan produk non toksik atau non radikal. Selain itu, andrografolid juga berpengaruh pada peningkatan aktifitas enzim-enzim antioksidan dan peningkatan pengisian antioksidan endogen yaitu GSH (Wahyuni, 2005; Rachman, 2015). Flavonoid sendiri mempunyai potensi untuk memengaruhi kaskade sinyal MAPK, yaitu sinyal yang diaktifkan oleh stres oksidatif dan berfungsi sebagai mediator terhadap stressor. Flavonoid mengikat langsung situs aktif dari protein dan juga menginduksi aktivasi dari ROS-scavenging atau peredam radikal bebas. Selain itu, flavonoid memiliki pengaruh terhadap detoksifikasi ROS dan dapat menstimulasi sintesis GSH melalui jalur *de novo* (Rachman, 2015; Mahardika, 2020).

Dari ketiga perlakuan pemberian ekstrak sambiloto dengan berbagai dosis yaitu dosis 100mg/KgBB/hari, 200mg/KgBB/hari, dan 300mg/kgBB/hari yang paling berpengaruh dalam menurunkan kadar SGPT yang diinduksi parasetamol dosis toksik mendekati kelompok kontrol normal dan dapat dikatakan dosis terbaik ialah dengan pemberian ekstrak sambiloto 300mg/KgBB. Penurunan kadar SGPT pada dosis ekstrak sambiloto yang semakin tinggi ini mungkin disebabkan karena dosis

300mg/KgBB memiliki kadar andrografolid dan flavonoid yang lebih tinggi dibandingkan dengan dosis lainnya.

Hasil dari penelitian ini memberikan makna bahwa ekstrak sambiloto memberikan pengaruh terhadap kadar SGPT dan bersifat kuratif terhadap toksisitas parasetamol, namun masih terdapat keterbatasan dalam penelitian ini yaitu dosis ekstrak sambiloto yang masih kurang bervariasi sehingga tidak dapat diketahui dosis yang paling efektif sebagai pengobatan akibat toksisitas parasetamol. Keterbatasan lainnya tidak diketahuinya persentase dari kandungan ekstrak sambiloto yang paling berpengaruh pada kadar SGPT dalam darah, sehingga peneliti tidak dapat menentukan kandungan mana antara andrografolid, flavonoid, saponin, ataupun tannin yang paling memengaruhi.



BAB V

KESIMPULAN DAN SARAN

5.1. Kesimpulan

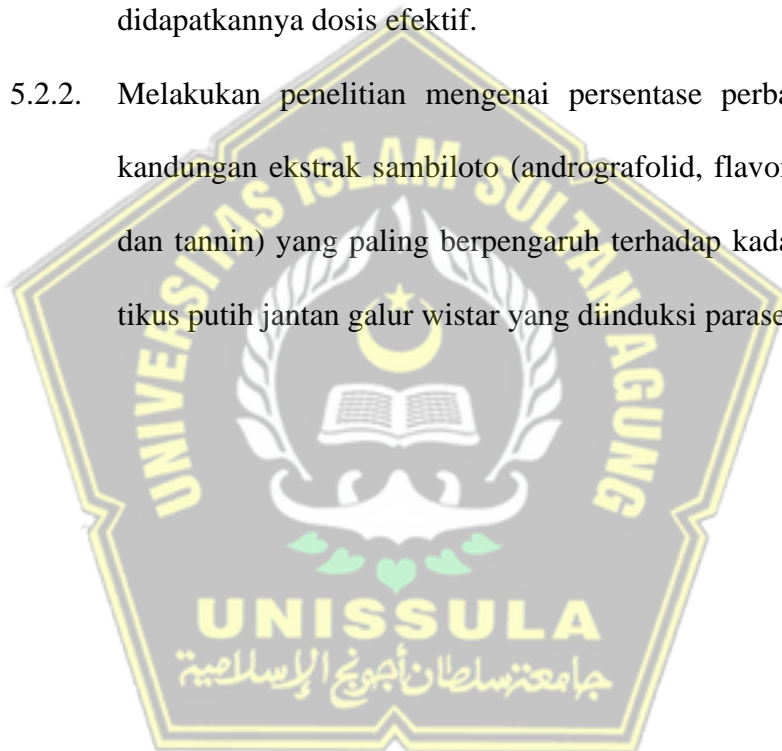
- 5.1.1. Rerata kadar SGPT tikus putih jantan galur wistar yang diberi pakan standar adalah sebesar 18,37 U/L.
- 5.1.2. Rerata kadar SGPT tikus putih jantan galur wistar yang diinduksi parasetamol dosis toksik adalah sebesar 28,64 U/L.
- 5.1.3. Rerata kadar SGPT tikus putih jantan galur wistar yang diinduksi parasetamol dosis toksik kemudian diberi ekstrak sambiloto dengan dosis 100mg/kgBB/hari selama 7 hari adalah sebesar 25,81 U/L.
- 5.1.4. Rerata kadar SGPT tikus putih jantan galur wistar yang diinduksi parasetamol dosis toksik kemudian diberi ekstrak sambiloto dengan dosis 200mg/kgBB/hari selama 7 hari adalah sebesar 23,63 U/L.
- 5.1.5. Rerata kadar SGPT tikus putih jantan galur wistar yang diinduksi parasetamol dosis toksik kemudian diberi ekstrak sambiloto dengan dosis 300mg/kgBB/hari selama 7 hari adalah sebesar 22,17 U/L.
- 5.1.6. Hasil dari analisis statistik antar kelompok percobaan didapatkan tiap perbandingan memiliki nilai $p < 0,05$ yang berarti memiliki perbedaan signifikan.

5.1.7. Terdapat pengaruh ekstrak sambiloto terhadap kadar SGPT pada tikus putih jantan galur wistar yang diinduksi parasetamol.

5.2. Saran

5.2.1. Perlu dilakukan penelitian mengenai pengaruh ekstrak sambiloto terhadap kadar SGPT pada tikus putih jantan galur wistar yang diinduksi parasetamol dalam berbagai variasi dosis agar didapatkannya dosis efektif.

5.2.2. Melakukan penelitian mengenai persentase perbandingan dari kandungan ekstrak sambiloto (andrografolid, flavonoid, saponin, dan tannin) yang paling berpengaruh terhadap kadar SGPT pada tikus putih jantan galur wistar yang diinduksi parasetamol.



DAFTAR PUSTAKA

- Abbas, A., Aster, J., & Kumar, V. (2015). *Buku Ajar Patologi Robbins*. Singapura: Elsevier Saunders.
- Agrawal, S., & Babak, K. (2022). *Acetaminophen Toxicity*. California: StatPearls Publishing, Treasure Island.
- Aisyah. (2018). Pengaruh Ekstrak Buah Pir (*Pyrus communis*) terhadap Kadar Trigliserida Studi Eksperimental Pada Tikus Putih Jantan Galur Wistar Hiperlipidemia. *Journal of Chemical Information and Modeling*, 1689-1699.
- Andrade, R. J. *et al.* (2019) 'EASL Clinical Practice Guidelines: Drug-induced liver injury', *Journal of Hepatology*, 70(6), pp. 1222–1261. doi: 10.1016/j.jhep.2019.02.014.
- Asrani, S. K. (2013) 'Underestimation of Liver-Related mortality in the United States', *Gastroenterology*, 145(1). doi: 10.1053/j.gastro.2013.04.005.Underestimation.
- Asrianty, A. (2017) *Evaluasi Hepatotoksik Dan Efektivitas Penggunaan Paracetamol Infus Dengan Kombinasi Obat-Obat Penginduksi Hati Pada Pasien Interna Dan Icu Di Rumah Sakit Umum Pusat Dr. Wahidin Sudirohusodo Makassar Evaluation*. Hasanuddin University.
- Balitbang Kemenkes RI (2015) *Riset Khusus Vektor dan Reservoir Penyakit: Pedoman Pengumpulan Data Reservoir (Tikus) di Lapangan*. 1st edn. Jakarta: Lembaga Penerbit Badan Penelitian dan Pengembangan Kesehatan. Available at: <http://www.b2p2vrp.litbang.kemkes.go.id/publikasi/download/61>.
- CIOMS (2021) *Drug-induced liver injury (DILI): Current status and future directions for drug development and the post-market setting. A consensus by a CIOMS Working Group. Geneva, Switzerland: Council for International Organizations of Medical Sciences (CIOMS), 2020*, Cioms.
- Ernest, W. (2012). *Quick Review Anatomi Klinik Edisi Kedua Jilid Satu*. (d. Gunardi S, Trans.) Tangerang Selatan: Binarupa Aksara Publisher.
- Farrel, S. E. (2021, October 05). *Medsape*. Retrieved from Acetaminophen Toxicity: <https://emedicine.medscape.com/article/820200-overview>
- Fitri, E. (2021). *Skring Fitokimia dan Uji Toksisitas Ekstrak Etanol Daun Sambiloto (Abdrographis panicula (Burm.f.Ness) dengan Metode Brine Shrimp Lethality Test (BSLT)*. Jakarta, Indonesia: Analisa Farmasi dan Makanan Kemenkes.

- Hasanuddin, A., Thahir, S. and Hardianti, D. (2019) 'Gambaran Kadar *Serum Glutamate Oxalocetic Transminase* (SGOT) Dan *Glutamate Pyruvat Transminase* (SGPT) Pada Pasien Diabetes Melitus Di Rsud Syekh Yusuf Kab.Gowa', *Jurnal Media Laboran*, 9(2), pp. 23–28.
- Hashem B. (2012). 'Epidemiology of Viral Hepatitis and Hepatocellular Carcinoma' *Gastroenterology*, 142 (6), 1264-1273.
- Imanta, E. and Hidajati, N. (2017) 'Uji Biolarvasida Nyamuk *Aedes aegypti* Dari Hasil Isolasi Ekstrak Metanol Tanaman Sambiloto (*Andrographis paniculata* NESS) Test of Biolarvasida *Aedes Aegypti* From Isolation Methanol Extract of Plant Sambiloto (*Andrographis paniculata* NESS) Elasti Imant', *Departement of Chemictry, Faculty Mathematics and Natural Sciences*, 6(1), pp. 36–41.
- Irianto, K. (2012). *Anatomi dan Fisiologi* (2nd ed.). Bandung, Indonesia: Alfabeta.
- Ismeri, Rosary. F., dan Ichsan. S.A., 2011, Kajian Metabolik Ekstrak Daun Kari sebagai Hepatoprotektor Pada Tikus Putih Galur Sprague Dawly, Departemen Biokimia Institut Pertanian Bogor, Bogor.
- James, L., & Mayeux PR, H. J. (2003). Acetaminophen-induced hepatotoxicity. *Drug Matab Dispos*, 31, 1499-1560.
- Jayakumar, T. *et al.* (2013) 'Experimental and clinical pharmacology of *andrographis paniculata* and its major bioactive phytoconstituent *andrographolide*', *Evidence-based Complementary and Alternative Medicine*, 2013(Figure 1). doi: 10.1155/2013/846740.
- Jozwiak-Bebenista, M. and Nowak, J. Z. (2014) 'Paracetamol: Mechanism of action, applications and safety concern', *Acta Poloniae Pharmaceutica - Drug Research*, 71(1), pp. 11–23.
- Kee, J. L. (2014). *Pedoman Pemeriksaan Laboratorium & Diagnostil* (6th ed.). Jakart: EGC.
- Kemenkes RI (2016) 'Peraturan Menteri Kesehatan Republik Indonesia Nomor 6 Tahun 2016 Tentang Formularium Obat Herbal Asli Indonesia', *Science of Surverying and Mapping*. Indonesia.
- Kim AY, Chung RT. Bacterial, parasitic, and fungal infections of the liver, including liver abscesses. In: Feldman M, Friedman LS, Brandt LJ, eds. *Sleisenger and Fordtran's Gastrointestinal and Liver Disease*. 11th ed. Philadelphia, PA: Elsevier; 2021:chap 84.
- Klaassen, C. D. (2019). *Casarett and Doull's toxicology : the basic science of poisons* (9th ed.). New York: McGraw-Hill Education. Retrieved February 21, 2021

- Kosasih, E., & Kosasih, A. (2011). *Tafsiran Hasil Pemeriksaan Laboratorium Klinik Edisi ke 2*. Jakarta: Kharisma Publishing Group.
- Kurniawan, F. B. (2019). *Kimia Klinik: Praktikum Analisis Kesehatan*. Jakarta: EGC.
- Laksono, R. M., & Isngadi. (2022). Chapter 15 - Intravenous paracetamol : Features and applications. In R. Rajendram, V. B. Patel, V. R. Preedy, & e. Colin R. Martin Laksono, *Treatments, Mechanism, and Adverse Reactions of Anesthetics and Analgesics* (pp. 139-150). Malang: Departement of Anesthsiology and Intensive Care, Faculty of Medicine, University of Brawijaya.
- Mahardika, G. G. (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), p. 16. doi: :10.24843.MU.2020.V9.i5.P16.
- Md. Sanower Hossain, Z. U. (2014). *Andrographis paniculata* (Burm. f.) Wall. ex Nees: A Review of Ethnobotany, Phytochemistry, and Pharmacology. *The Scientific World Journal*. doi: <https://doi.org/10.1155/2014/274905>
- Moriarty, C. and Carroll, W. (2016) 'Paracetamol: Pharmacology, prescribing and controversies', *Archives of Disease in Childhood: Education and Practice Edition*, 101(6), pp. 331–334. doi: 10.1136/archdischild-2014-307287.
- Mussard, E. *et al.* (2019) 'Andrographolide, a natural antioxidant: An update', *Antioxidants*, 8(12), pp. 1–20. doi: 10.3390/antiox8120571.
- MyBIS. (2022). *Malaysia Biodiversity Information System (MyBIS)*. Retrieved 02 22, 2022, from Malaysia Biodiversity Information System (MyBIS) Website: <https://www.mybis.gov.my/sp/30916>
- Nautiyal, D. P. *et al.* (2020) 'Pharmacognostical & TLC Fingerprinting of *Andrographis Paniculata* (Kalmegh)', *Saudi Journal of Medical and Pharmaceutical Sciences*, 06(02), pp. 160–167. doi: 10.36348/sjmps.2020.v06i02.003.
- Nelson DL, and Cox MM, *Lehninger: Principles of Biochemistry*. 7th ed. New York: W. H. Freeman & Company, 2017 (2174-7)
- Pandit, A., Sachdeva, T. and Bafna, P. (2012) 'Drug-induced hepatotoxicity: A review', *Journal of Applied Pharmaceutical Science*, 2(5), pp. 233–243. doi: 10.7324/JAPS.2012.2541.
- Patin, E. W., Zaini, M. A. and Sulastri, Y. (2018) 'Pengaruh Variasi Suhu Pengeringan Terhadap Sifat Fisiko Kimia Teh Daun Sambiloto (*Andrographis paniculata*)', *Pro Food*, 4(1), pp. 251–258. doi: 10.29303/profood.v4i1.72.

- Polash, S. A. *et al.* (2017) 'Investigation of the Phytochemicals, Antioxidant, and Antimicrobial Activity of the <i>Andrographis paniculata</i> Leaf and Stem Extracts', *Advances in Bioscience and Biotechnology*, 08(05), pp. 149–162. doi: 10.4236/abb.2017.85012.
- Rachman, F. (2015) *Uji Efek Hepatoprotektor Ekstrak Metanol Daun Sambiloto (Andrographis Paniculata) Terhadap Kadar Malondialdehid Plasma Tikus Putih (Rattus Norvegicus) Jantan Galur Wistar Yang Diinduksi Parasetamol.*
- Riswanto. (2013). *Pemeriksaan Laboratorium Hematologi.* Yogyakarta: Alfabeta & Kenal Medika.
- Rivai, H., Febrikesari, G. and Fadhilah, H. (2014) 'Pembuatan Dan Karakterisasi Ekstrak Kering Herba Sambiloto (*Andrographis paniculata* Nees.) Harrizul Rivai 1) , Gusmi Febrikesari 2) , Humaira Fadhilah 2) 1)', *Jurnal Farmasi Higea*, 6(1), pp. 19–28.
- Rodwell VW, Bender DA, Botham KM, Kennelly PJ, Weil PA. Harper's Illustrated Biochemistry. 31th ed. New York: Mc Graw Hill LANGE, 2018
- 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. <https://doi.org/10.29122/jbbi.v1i1.547>
- Sanower Hossain, M. *et al.* (2014) 'A Review of Ethnobotany, Phytochemistry, and Pharmacology', *The Scientific World Journal*, 2014, pp. 1–28.
- Sastroasmoro, S. (2011) 'Perkiraan Besar Sampel dalam Penelitian Klinis', *Dasar-dasar Metodologi Penelitian*, p. 359.
- Setiawati. 2008. *Farmakologi dan Terapi*, Edisi Kelima, Balai Penerbit FKUI, Jakarta.
- Shalimar and Acharya, S. K. (2015) 'Management in Acute Liver Failure', *Journal of Clinical and Experimental Hepatology*. Elsevier Ltd, 5(S1), pp. S104–S115. doi: 10.1016/j.jceh.2014.11.005.
- Sikumalay, A., Suharti, N. and Masri, M. (2016) 'Efek Antibakteri dari Rebusan Daun Sambiloto (*Andrographis paniculata* Nees) dan Produk Herbal Sambiloto Terhadap *Staphylococcus Aureus*', *Jurnal Kesehatan Andalas*, 5(1), pp. 196–200. doi: 10.25077/jka.v5i1.468.
- Stevani, H. (2016) *PRAKTIKUM FARMAKOLOGI.* 1st edn. Jakarta: Kementrian Kesehatan Republik Indonesia.
- Sujono, T. A. (2012) 'Efek Infusa Bunga Rosella (*Hibiscus sabdariffa*) Pada Serum Glutamate Piruvat Transaminase Tikus Yang Diinduksi Parasetamol Dosis Toksik', *PHARMACON*, 13(2), pp. 65–69.

- Sulaiman, A. (2012). *Buku Ajar Ilmu Penyakit Hati*. Jakarta: Sagung Seto.
- Supernaw, R. B. (2007). Pain Management. In S. D. Waldman, & J. I. Bloch, *Weiner's Pain Management A Practical Guide for Clinicians* (pp. 927-933). Philadelphia: W.B. Saunders.
- Thanapirom, K. *et al.* (2019) 'The incidence, etiologies, outcomes, and predictors of mortality of acute liver failure in Thailand: A population-base study', *BMC Gastroenterology*. *BMC Gastroenterology*, 19(1), pp. 1–7. doi: 10.1186/s12876-019-0935-y.
- Tjay, T.H & Rahardja, K., 2007, *Obat-Obat Penting Khasiat, Penggunaan dan Efek-Efek Sampingnya*, PT. Elex Media Komputindo, Jakarta.
- Wahyuni, S. (2005) 'Pengaruh Daun Sambiloto (*Andrographis Paniculata*, Nees) Terhadap Kadar SGPT Dan SGOT Tikus Putih', *Gamma*, 1(1), Pp. 45–53.
- Wahyuningsih, H. and 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), pp. 172–177. doi: 10.33084/bjmlt.v3i1.1791.
- Wayan, N. *et al.* (2014) 'Aktivitas Antioksidan Senyawa Flavonoid Ekstrak Etanol Biji Terong Belanda (*Solanum Betaceum*, Syn) Dalam Menghambat Reaksi Peroksidasi Lemak Pada Plasma Darah Tikus Wistar', *Cakra Kimia [Indonesian E-Journal of Applied Chemistry]*, 2(1), pp. 7–16.
- Widarti, W. and Nurqaidah, N. (2019) 'Analisis Kadar Serum Glutamic Pyruvic Transaminase (Sgpt) Dan Serum Glutamic Oxaloacetic Transaminase (Sgot) Pada Petani Yang Menggunakan Pestisida', *Jurnal Media Analisis Kesehatan*, 10(1), p. 35. doi: 10.32382/mak.v10i1.984.
- Yoon, E. *et al.* (2016) 'Acetaminophen-induced hepatotoxicity: A comprehensive update', *Journal of Clinical and Translational Hepatology*, 4(2), pp. 131–142. doi: 10.14218/JCTH.2015.00052.