

**PENGARUH EKSTRAK SAMBILOTO (*Andrographis paniculata* Nees.)
TERHADAP KADAR GAMMA GLUTAMIL TRANSFERASE (GGT)
Studi Eksperimental pada Tikus Putih Jantan Galur Wistar yang Diinduksi
Parasetamol**

Skripsi

Untuk memenuhi sebagian persyaratan
mencapai gelar Sarjana Kedokteran



Oleh :

Luthfiyana Nur Hidayah

30101900114

**FAKULTAS KEDOKTERAN
UNIVERSITAS ISLAM SULTAN AGUNG
SEMARANG**

2023

Skripsi
**PENGARUH EKSTRAK SAMBILOTO (*Andrographis paniculata* Nees.)
TERHADAP KADAR GAMMA GLUTAMIL TRANSFERASE
(GGT)
Studi Eksperimental pada Tikus Putih Jantan Galur Wistar yang Diinduksi
Parasetamol**

Yang dipersiapkan dan disusun oleh

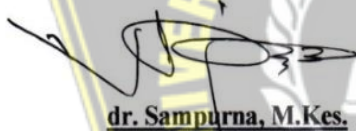
Luthfiyana Nur Hidayah

30101900114

telah dipertahankan di depan Dewan
Penguji pada tanggal 10 Januari 2023 dan
dinyatakan telah memenuhi syarat

Susunan Tim Penguji

Pembimbing I


dr. Sampurna, M.Kes.

Penguji I


dr. Bagas Widivanto M.Biomed

Pembimbing II


dr. Andina Putri Aulia, M.Si

Penguji II


Azizah Hikma Safitri, S.Si, M.Si

Semarang, 10 Januari 2023

Fakultas Kedokteran

Universitas Islam Sultan Agung

Dekan,


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

SURAT PERNYATAAN

Yang bertanda tangan di bawah ini :

Nama : Luthfiyana Nur Hidayah

NIM : 30101900114

Dengan ini menyatakan bahwa skripsi yang berjudul :

**“ PENGARUH EKSTRAK SAMBILOTO (*Andrographis paniculata* Nees.)
TERHADAP KADAR GAMMA GLUTAMIL TRANFERASE (GGT) Studi
Eksperimental pada Tikus Putih Jantan 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, 10 Januari 2022



Luthfiyana Nur Hidayah

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* Nees.) TERHADAP KADAR GAMMA GLUTAMIL TRANSFERASE (GGT) Studi Eksperimental pada Tikus Putih Jantan 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.

Terselesaikannya 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. dr. Rahayu, Sp.MK selaku Dosen Pembimbing Akademik dan Kemahasiswaan dari penulis yang telah memberikan dukungan kepada penulis.
5. 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.
6. Orangtua tercinta Bapak Sunartono dan Ibu Sri Mulyani yang tak henti-hentinya memberikan doa, dorongan dan dukungan kepada penulis untuk menyelesaikan studi Pendidikan Dokter dengan baik.
7. Kakakku Anif Firrizki Muttaqina, Adhitama Noor Idninda, Irma Widya Astuti dan Indra Gunawan, terimakasih atas doa dan motivasinya. Semoga Allah memudahkan segala urusan kalian.
8. Sahabat-sahabat penulis dari sejak SMP dan SMA, yaitu Fetrina Arwanti, Riski Niluh, Alviannisa Rizqi Mahardika, Daryn Nurmala Alisha yang selalu mendukung penulis untuk segera menyelesaikan studi.
9. Teman-teman angkatan penulis Syabila Aldiffah dan VORTICOSA Angkatan 2019 FK Unissula yang sudah memberikan dukungan serta semangat dalam pengerjaan skripsi ini.
10. Asisten Laboratorium Patologi Klinik Fakultas Kedokteran Universitas Islam Sultan Agung Semarang
11. Teman-temanku seperjuangan dalam penelitian payung senantiasa saling mengingatkan dan memberikan kerja sama selama penelitian

berlangsung.

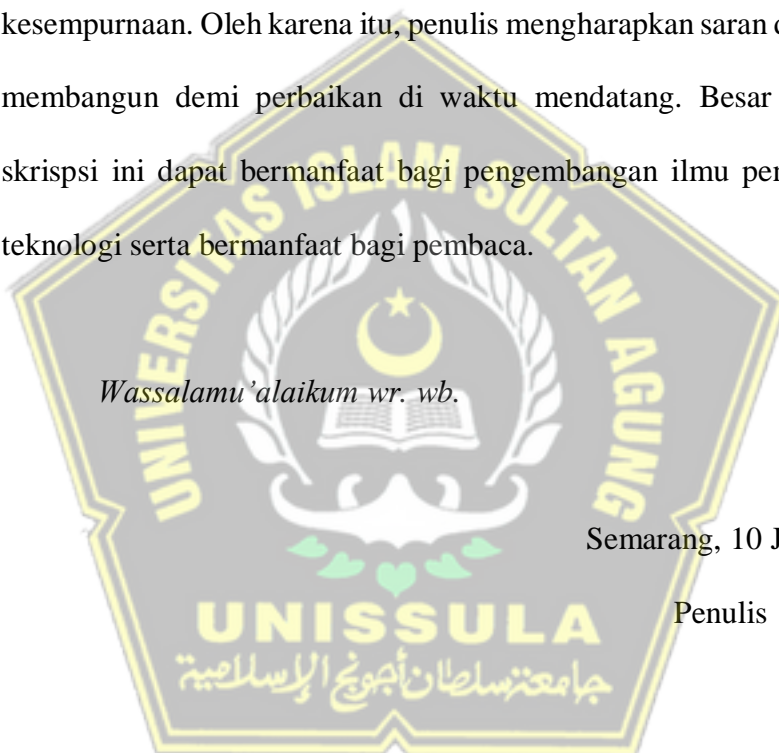
12. Serta pihak yang tidak dapat saya sebutkan satu per satu yang telah membantu dalam penyelesaian skripsi ini baik secara langsung ataupun tidak langsung.

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, 10 Januari 2023

Penulis



Luthfiyana Nur Hidayah

DAFTAR ISI

HALAMAN JUDUL	i
SURAT PERNYATAAN.....	iii
PRAKATA	iii
DAFTAR ISI	vi
DAFTAR SINGKATAN	ix
DAFTAR GAMBAR	x
DAFTAR TABEL	xi
DAFTAR LAMPIRAN.....	xii
INTISARI.....	xiii
BAB I PENDAHULUAN	1
1.1 Latar Belakang	1
1.2 Rumusan Masalah.....	4
1.3 Tujuan Penelitian.....	4
1.3.1 Tujuan Umum.....	4
1.3.2 Tujuan Khusus.....	5
1.4 Manfaat Penelitian.....	5
1.4.1 Manfaat Teoritis.....	5
1.4.2 Manfaat Praktis.....	6
BAB II TINJAUAN PUSTAKA	7
2.1 Gamma Glutamil Transferase (GGT).....	7
2.1.1 Definisi GGT	7
2.1.2 Fungsi GGT.....	7
2.1.3 Pembentukan GGT	8
2.1.4 Faktor Penyebab Tingginya Kadar GGT pada Manusia....	10
2.2 Parasetamol.....	11
2.2.1 Deskripsi Parasetamol.....	11
2.2.2 Metabolisme Parasetamol pada Hepar.....	12
2.2.3 Toksisitas Parasetamol.....	13

2.3	Sambiloto	14
2.3.1	Deskripsi	14
2.3.2	Taksonomi.....	15
2.3.3	Morfologi	16
2.3.4	Kandungan Sambiloto.....	19
2.4	<i>Drug-Induced Liver Injury</i> (DILI)	22
2.4.1	Epidemiologi DILI.....	22
2.4.2	Patogenesis DILI	23
2.4.3	Faktor Resiko DILI.....	24
2.5	Hubungan Ekstrak Sambiloto Terhadap Kadar GGT.....	24
2.6	Kerangka Teori.....	27
2.7	Kerangka Konsep	28
2.8	Hipotesis	28
BAB III METODE PENELITIAN		27
3.1	Jenis Penelitian dan Rancangan Penelitian.....	27
3.2	Variabel Penelitian dan Definisi Operasional	27
3.2.1	Variabel	27
3.2.2	Definisi Operasional	27
3.3	Populasi dan Sampel.....	28
3.3.1	Populasi Penelitian.....	28
3.3.2	Sampel Penelitian	28
3.4	Instrumen dan Bahan Penelitian.....	29
3.4.1	Instrumen Penelitian	29
3.4.2	Bahan Penelitian	30
3.5	Cara Penelitian	31
3.5.1	Pengajuan <i>Ethical Clearence</i>	31
3.5.2	Pembuatan Ekstrak Sambiloto.....	31
3.5.3	Pemberian Parasetamol terhadap Hewan Uji Coba	32
3.5.3	Dosis Penelitian	32
3.5.4	Pemberian Perlakuan	34

3.5.5	Prosedur Pengambilan Darah dan Preparasi Serum.....	34
3.5.6	Pemeriksaan Kadar GGT	35
3.5.7	Lama Perlakuan	36
3.6	Tempat dan Waktu Penelitian	36
3.6.1	Tempat	36
3.6.2	Waktu	36
3.7	Alur Penelitian	37
3.8	Analisis Data	38
BAB IV HASIL PENELITIAN DAN PEMBAHASAN		39
4.1	Hasil Penelitian	39
4.2	Pembahasan.....	42
BAB V KESIMPULAN DAN SARAN.....		48
5.1.	Kesimpulan	48
5.2.	Saran	49
DAFTAR PUSTAKA		50
LAMPIRAN		54

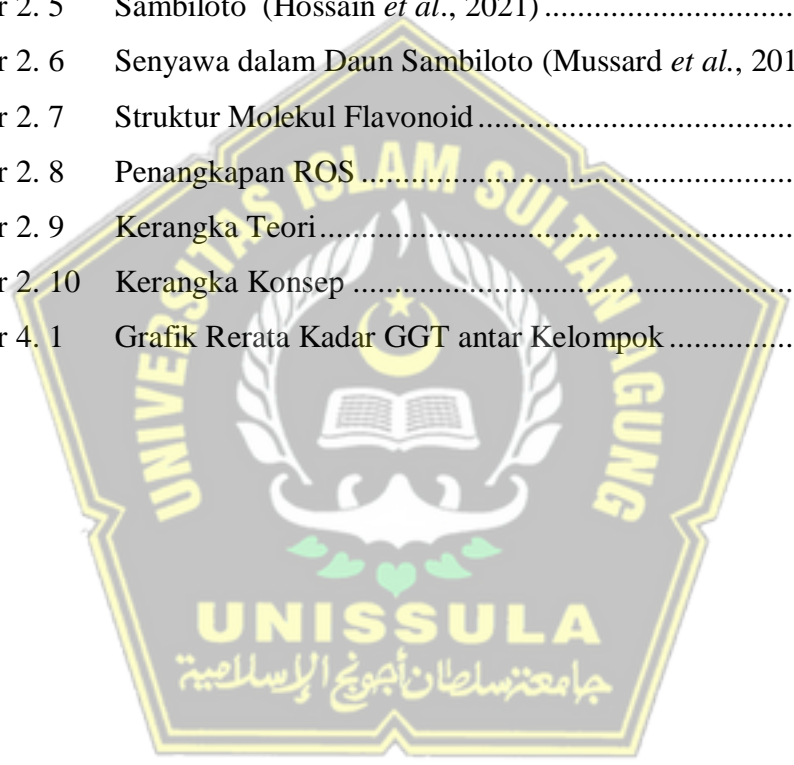


DAFTAR SINGKATAN

APN	: <i>Aminopeptidase-N</i>
ATP	: <i>Adenosina Trifosfat</i>
GCL	: <i>Glutamine Cystein Ligase</i>
COX	: <i>Cyclooxygenase</i>
CYP450	: Sitokrom P450
DILI	: <i>Drug-Induced Liver Injury</i>
DPP	: <i>Dipeptidilpeptidase IV</i>
GGT	: <i>Gamma Glutamil Transferase</i>
GSH	: <i>Glutathione</i>
HSD	: Obat Herbal dan Suplemen Makanan
MDA	: <i>Malondialdehyde</i>
NSAID	: <i>Non-Steroidal Anti-Inflammatory Drugs</i>
OH	: Hidroksil
SSP	: Sistem Saraf Pusat
ROS	: <i>Reactive Oxygen Species</i>

DAFTAR GAMBAR

Gambar 2. 1	Representasi Skema dari Siklus-Glutamil (Balakrishna dan Prabhune, 2014).....	8
Gambar 2. 2	Reaksi GGT (Gumay dan Syazili, 2020)	10
Gambar 2. 3	Struktur Kimia Parasetamol (Jozwiak dan Nowak, 2014).....	11
Gambar 2. 4	Jalur Utama Metabolisme Parasetamol (Caparrotta <i>et al.</i> , 2018) 13	
Gambar 2. 5	Sambiloto (Hossain <i>et al.</i> , 2021)	16
Gambar 2. 6	Senyawa dalam Daun Sambiloto (Mussard <i>et al.</i> , 2019).....	19
Gambar 2. 7	Struktur Molekul Flavonoid	21
Gambar 2. 8	Penangkapan ROS	25
Gambar 2. 9	Kerangka Teori.....	27
Gambar 2. 10	Kerangka Konsep	28
Gambar 4. 1	Grafik Rerata Kadar GGT antar Kelompok	40



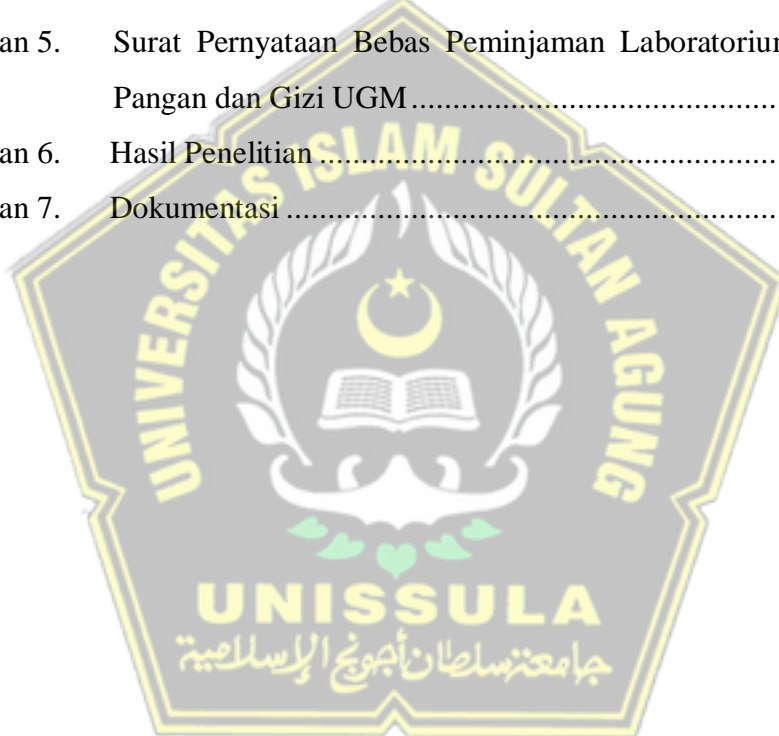
DAFTAR TABEL

Tabel 2. 1	Hasil Skrining Uji Fitokimia Ekstrak Etanol 96% Daun Sambiloto (<i>Andrographis paniculata</i> Nees.) (Widiyastuti, 2017).....	20
Tabel 4. 1	Hasil Analisis Deskriptif Normalitas dan Homogenitas Varian Kadar GGT (U/L) antar Kelompok	41
Tabel 4. 2	Hasil Uji <i>Post Hoc</i> LSD.....	42



DAFTAR LAMPIRAN

Lampiran 1.	Hasil Analisis Statistik	54
Lampiran 2.	Hasil Analisis Perbedaan Kadar GGT antar Kelompok dengan uji <i>One Way Anova</i> dan <i>Post Hoc LSD</i>	58
Lampiran 3.	<i>Ethical Clearance</i>	62
Lampiran 4.	Surat Keterangan Penelitian dari Laboratorium Pusat Studi Pangan dan Gizi UGM	63
Lampiran 5.	Surat Pernyataan Bebas Peminjaman Laboratorium Pusat Studi Pangan dan Gizi UGM	64
Lampiran 6.	Hasil Penelitian	65
Lampiran 7.	Dokumentasi	66



INTISARI

Drug-Induced Liver Injury (DILI) didefinisikan sebagai kerusakan hati yang disebabkan oleh obat-obatan yang melebihi dosis normal. Dosis toksik parasetamol dapat mengakibatkan peningkatan NAPQI dan memicu peningkatan ROS. Kondisi NAPQI yang tinggi akan menyebabkan nekrosis sel yang memicu peningkatan kadar GGT dalam serum. Peningkatan kadar GGT dapat dicegah dengan flavonoid dan andrograpolid yang terkandung pada sambiloto (*Andrographis paniculata* Nees.). Tujuan studi adalah mengetahui pengaruh ekstrak sambiloto terhadap kadar GGT pada tikus putih jantan galur wistar yang diinduksi parasetamol.

Penelitian eksperimental *post test control groups design*, menggunakan hewan uji 30 tikus putih jantan jalur wistar yang dibagi menjadi 5 kelompok secara acak. K1 (kontrol normal), K2 (parasetamol 1000mg/kgBB), K3 (ekstrak sambiloto 100mg/kgBB), K4 (ekstrak sambiloto 200mg/kgBB), dan K5 (ekstrak sambiloto 300mg/kgBB). Tikus diaklimatisasi selama 7 hari, kemudian dirandomisasi. Pemberian parasetamol dosis toksik di hari ke-8 dengan cara diberikan dua kali dengan jeda 16 jam dan dilanjutkan dengan pemberian ekstrak sambiloto selama 7 hari. Pengecekan kadar GGT setiap kelompok dilakukan di hari ke-16 metode spektrofotometri.

Rerata kadar GGT tertinggi terdapat pada kelompok K2 yaitu 21,2 U/L sedangkan yang terendah pada kelompok K1 yaitu 11,49 U/L. Pada uji *One Way Anova* didapatkan $p = 0,000$ ($p < 0,05$), dilanjutkan uji *Post Hoc LSD* didapatkan hasil $p < 0,05$, yang artinya terdapat perbedaan bermakna kadar GGT yang signifikan.

Kesimpulan penelitian menyatakan bahwa terdapat pengaruh ekstrak sambiloto terhadap kadar GGT pada tikus putih jantan galur wistar yang diinduksi parasetamol.

Kata kunci : GGT, Sambiloto, Parasetamol.

BAB I

PENDAHULUAN

1.1 Latar Belakang

Reaksi efek samping obat merupakan efek yang tidak diharapkan pada pemberian suatu terapi. *Drug-Induced Liver Injury* (DILI) menjadi salah satu kejadian reaksi efek samping obat dengan insidensi yang cukup tinggi dan mempengaruhi proses metabolisme hepar (Robiyanto *et al.*, 2019). Salah satu parameter untuk mengetahui fungsi hepar adalah kadar gamma glutamil transferase (GGT) (Koenig dan Seneff, 2015). GGT merupakan protein permukaan sel yang sebagian besar diproduksi di dalam sel hepar dan hepar tempat aktivitas utamanya dengan memanfaatkan *glutathione* (GSH) sebagai antioksidan dan intraseluler sel yang berperan penting dalam perlindungan sel terhadap radikal bebas. Peningkatan GGT dalam plasma darah mengindikasikan kerusakan hepar salah satunya akibat overdosis obat. Penelitian tentang kerusakan hepar akibat parasetamol dengan mengukur kadar GGT masih sangat terbatas.

Katarey dan Verma (2016) menyebutkan insidensi DILI sebesar 13,9-19,1 kasus per seratus ribu penduduk per tahun. Di Inggris, DILI secara spesifik disebabkan oleh parasetamol dengan prosentase 57% dari total kasus DILI (Katarey dan Verma, 2016). Dosis parasetamol yang disarankan pada orang dewasa adalah 500 mg hingga 1000 mg dan dapat dikonsumsi 3 kali sehari dengan dosis maksimumnya 4000 mg (Marzilawati *et al.*, 2012;

Cairns *et al.*, 2019). Sekitar 90.000 kasus masuk ke rumah sakit sejak 2008-2016 dengan angka per tahun meningkat sebanyak 44,3%. tercatat sebanyak 1.816 pasien mengalami *toxic liver diseases* (Cairns *et al.*, 2019). Berdasarkan kondisi tersebut, GGT yang meningkat dapat menandakan adanya hepatotoksisitas yang disebabkan parasetamol. Oleh karena itu, perlu diatasi dengan cepat dan tepat guna mencegah kerusakan hepar lebih lanjut.

Parasetamol termasuk jenis obat yang mengalami *first pass metabolism*. Hepar memiliki peran penting dalam bioavailabilitas maupun distribusi metabolit aktif dari parasetamol. Konsumsi parasetamol berlebihan memiliki banyak efek pada organ tubuh misal hepatotoksik dan nefrotoksik. Kerusakan hepar diawali dengan akumulasi *N-Acetyl-P-Benzoquinone Imine* (NAPQI) yang memiliki efek hepatotoksik. Efek toksik ini berusaha didetoksifikasi tubuh melalui aktivitas antioksidan di hepar, terutama GSH. Konsumsi berlebih parasetamol secara tidak langsung akan menurunkan jumlah GSH dalam hepar (Caparrotta *et al.*, 2018). Efek nefrotoksik akibat parasetamol mungkin dikaitkan dengan aktivasi metabolik dari sitokrom P450 atau aktivasi metabolit melalui reaksi deasetilasi dari parasetamol atau asetaminofen menjadi ortoaminofenol. Studi efek nefrotoksi asetaminofen pada tikus wistar yang diinduksi asetaminofen per oral 2 gram dosis tunggal menunjukkan nilai enzim seperti GGT, dipeptidilpeptidase IV (DPP-IV), dan aminopeptidase-N (APN) tidak berubah signifikan (Olaleye *et al.*, 2014). GGT berperan dalam katalisis

GSH yang berfungsi untuk mengonjugasi prooksidan karena GSH sebagai antioksidan. Ikatan GSH dengan prooksidan akan dikatalisis GGT untuk direduksi sehingga ikatan keduanya terpisah, sehingga GSH pecah kemudian diserap oleh tubuh untuk dibuat GSH yang baru. Konjugasi prooksidan tidak bersifat toksik lagi sehingga akan dibuang oleh tubuh. Peningkatan GGT yang disebabkan oleh peningkatan GSH karena ada oksidatif stres, maka GSH akan meningkat kemudian efek dari peningkatan GSH harus diikuti oleh peningkatan GGT yang bertugas untuk mengatalisis ikatan GSH dengan prooksidan (Gumay dan Syazili, 2020).

Sambiloto (*Andrographis paniculata* Nees.) telah dikenal oleh orang Indonesia sebagai anti hepatotoksik, menangani influenza, mencegah inflamasi, obat malaria, melawan virus dan obat anti kanker. Kandungan dari daun sambiloto yang utama meliputi flavonoid, glikosid, saponin, tannin, alkaloid, dan diterpene lakton di daun sambiloto (Warditiani *et al.*, 2017). Komponen kimia lain ada pada daun dan batang adalah *lactone*, *yellow crystal*, *calmegin* dan *paniculin* (Royani *et al.*, 2015). Penelitian sebelumnya yaitu penelitian terhadap tikus putih yang diberi ekstrak etanol daun kucing-kucingan (*Acalypha indica* L.) selama tujuh hari kemudian pada hari ke-7 diberikan parasetamol sebagai pencegahan dan menunjukkan hasil yang signifikan memiliki pengaruh sebagai hepatoprotektif pada hati tikus putih yang diberikan parasetamol dosis toksik. Hal ini disebabkan karena adanya kandungan flavonoid pada ekstrak etanol daun kucing-kucingan (*Acalypha indica* L.) yang meredam kerusakan hepar dengan cara

menangkap radikal bebas yang dapat menekan dampak buruk terhadap hati (Armansyah *et al.*, 2010). Hossain *et al.*, (2021) mendapati ekstrak daun sambiloto memiliki efek yang sangat baik sebagai anti dislipidemia dan antioksidan. Ekstrak daun sambiloto yang telah terbukti mengandung antioksidan diharapkan dapat dimanfaatkan efek antioksidan ini untuk mencegah dan mengatasi *reactive oxygen species* (ROS) yang berasal dari dalam dan luar tubuh (Warditiani *et al.*, 2017). Menurut latar belakang tersebut, peneliti tertarik untuk melakukan penelitian tentang pengaruh pemberian ekstrak sambiloto terhadap kadar Gamma Glutamil Transferase (GGT) pada tikus putih jantan galur wistar yang diinduksi parasetamol.

1.2 Rumusan Masalah

Berdasarkan latar belakang tersebut, dapat dirumuskan masalah penelitian sebagai berikut : “Apakah terdapat pengaruh ekstrak sambiloto (*Andrographis paniculata* Nees.) terhadap kadar Gamma Glutamil Transferase (GGT) pada tikus putih jantan galur wistar yang diinduksi parasetamol?”

1.3 Tujuan Penelitian

1.3.1 Tujuan Umum

Mengetahui pengaruh ekstrak sambiloto (*Andrographis paniculata* Nees.) terhadap kadar Gamma Glutamil Transferase (GGT) pada tikus putih jantan galur wistar yang diinduksi parasetamol.

1.3.2 Tujuan Khusus

Tujuan Khusus Penelitian Ini adalah :

1.3.2.1. Mengetahui kadar GGT tikus putih jantan galur wistar yang diberi pakan standar.

1.3.2.2. Mengetahui kadar GGT tikus putih jantan galur wistar yang diberi pakan standar + diinduksi parasetamol dosis toksik 1000 mg/kgBB.

1.3.2.3. Mengetahui kadar GGT tikus putih jantan galur wistar yang diberi pakan standar + diinduksi parasetamol dosis toksik 1000 mg/kgBB + ekstrak sambiloto 100 mg/kgBB/hari.

1.3.2.4. Mengetahui kadar GGT tikus putih jantan galur wistar yang diberi pakan standar + diinduksi parasetamol dosis toksik 1000 mg/kgBB + ekstrak sambiloto 200 mg/kgBB/hari.

1.3.2.5. Mengetahui kadar GGT tikus putih jantan galur wistar yang diberi pakan standar + diinduksi parasetamol dosis toksik 1000 mg/kgBB + ekstrak sambiloto 300 mg/kgBB/hari.

1.3.2.6. Menganalisa perbedaan antar kelompok penelitian.

1.4 Manfaat Penelitian

1.4.1 Manfaat Teoritis

Hasil penelitian ini diharapkan dapat dijadikan penelitian pendahuluan tentang ekstrak sambiloto sebagai komponen zat yang dapat menurunkan kadar Gamma Glutamil Transferase (GGT).

1.4.2 Manfaat Praktis

Menjadi terapi alternatif dan terapi pendamping bagi masyarakat bahwa ekstrak sambiloto memiliki manfaat terhadap kadar Gamma Glutamil Transferase (GGT).



BAB II

TINJAUAN PUSTAKA

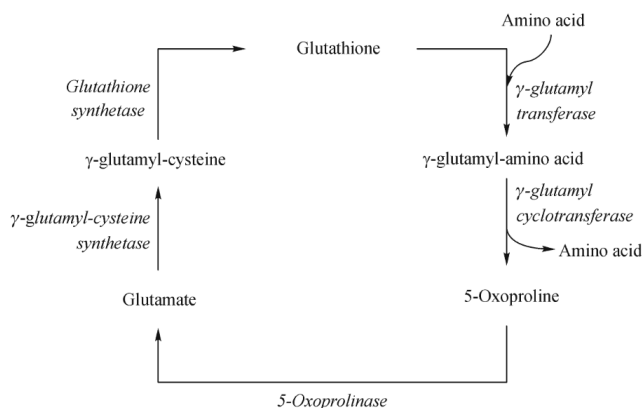
2.1 Gamma Glutamil Transferase (GGT)

2.1.1 Definisi GGT

GGT merupakan enzim hati yang terletak di plasma membran, sebagian besar sel dan jaringan organ, tetapi lebih sering pada hepatosit. Enzim ini sering digunakan menjadi penanda adanya kerusakan oksidatif terutama pada hati (Gumay dan Syazili, 2020). Aktivitas dari enzim GGT sering dijumpai pada hepatosit, tubulus kontortus proksimal ginjal dan kolangiosit. GGT juga dijumpai di paru-paru, sel-sel saraf dan juga plasma darah (Kunutsor, 2016).

2.1.2 Fungsi GGT

GGT memiliki tiga fungsi utama yaitu berperan dalam sintesis protein, berperan dalam regulasi aktivitas GSH dalam jaringan, serta berperan dalam pengangkutan asam amino melalui membran sel (Gumay dan Syazili, 2020). Gamma glutamil transferase memainkan peran kunci dalam katabolisme ekstra seluler GSH (Matsha *et al.*, 2014). Representasi skema siklus glutamil dapat dilihat pada Gambar 2.1.



Gambar 2. 1 Representasi Skema dari Siklus- Glutamil (Balakrishna dan Prabhune, 2014)

GSH merupakan tripeptida berperan sebagai antioksidan yang diproduksi oleh tubuh terdapat 3 asam amino meliputi sistein, glutamat, dan glisin. Enzim GGT membelah tripeptida menjadi satu glutamat tunggal dan dipeptida (sistein dan glisin). Sel akan menyerap kembali asam amino yang terurai melalui transporter asam amino, glutamat yang berada di dalam sel dapat dimanfaatkan untuk membentuk tripeptida dalam bentuk glutathione baru. Enzim GGT berfungsi dalam menjaga komponen asam amino terutama glutamat. Glutamat menjadi bahan baku utama pembentukan GSH di intra-seluler. GSH digunakan untuk mencegah efek radikal bebas yang terbentuk selama reaksi peroksidasi maupun reaksi fenton (Koenig dan Seneff, 2015).

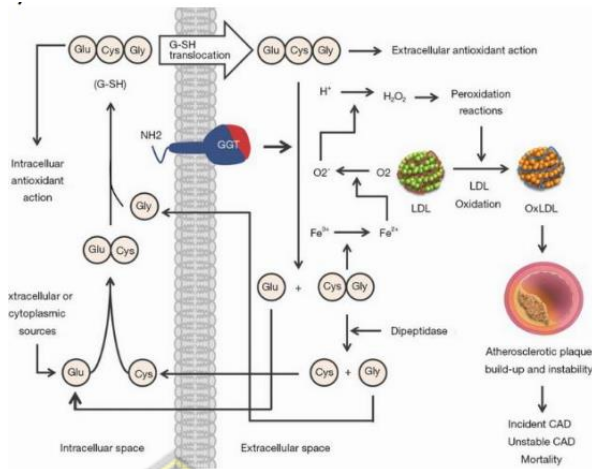
2.1.3 Pembentukan GGT

GGT adalah glikoprotein yang memiliki berat molekul 68.000 dalton, terdapat dua rantai protein meliputi rantai panjang dan

pendek memiliki berat molekul masing-masing 46.000 dan 22.000 dalton. GGT terlibat dalam pengangkutan asam amino melalui membran sel, resistensi obat dan metabolisme leukotrien. Enzim GGT ini juga memiliki peran dan tanggung jawab terhadap katabolisme GSH. Nilai normal GGT di plasma darah yaitu 0-40 U/L. (Kunutsor, 2016).

Enzim GGT diterjemahkan oleh tujuh gen *ggt* yang terletak pada kromosom 22 dimana *GG1* merupakan gen protein lengkap bersifat aktif serta fungsional. Transkripsi gen ini dikontrol dari banyak promotor gen serta bertanggung jawab atas variasi bentuk molekul atau spesifisitas jaringan. Enzim ini melalui proses pembelahan autoproteolitik untuk membentuk subunit besar dan kecil. Pada membran sel, enzim ini mempunyai subunit besar dan pada bagian intraseluler mempunyai situs aktif. (Kunutsor, 2016).

Katabolisme GSH dibantu dan dipertanggungjawabkan oleh enzim GGT. Proses tersebut terjadi melalui hidrolisis ikatan *gamma-glutamyl* dari GSH yang telah mengalami reduksi dan oksidasi, kemudian terjadi penguraian menjadi glutamat, sistin dan glisin. Reaksi *gamma* glutamil transferase (GGT) dan mekanisme yang diusulkan terkait aktivitas prooksidan dan aterogenik dapat dilihat pada Gambar 2.2.



Gambar 2. 2 Reaksi GGT (Gumay dan Syazili, 2020)

2.1.4 Faktor Penyebab Tingginya Kadar GGT pada Manusia

GGT dapat ditemukan di retikulum endoplasma sel hati sedangkan pada empedu dapat ditemukan di sel epitel. Peningkatan kadar GGT serum dapat dipicu oleh faktor-faktor, antara lain komposisi lemak tubuh, asupan alkohol, lipid plasma, merokok, tekanan darah, genetika, konsumsi obat dan lipid plasma. Selama kerusakan sel yang diakibatkan oleh penyakit hepatoseluler dan hepatobilier akan terus menyebabkan meningkatnya aktivitas GGT (Jeharu *et al.*, 2020). Selain itu, peningkatan GGT mengindikasikan adanya kerusakan hepar dan saluran empedu, penyakit perlemakan hati dan inflamasi hati lainnya (Koenig dan Seneff, 2015). Penderita penyakit sindrom metabolik, kardiovaskular atau arterosklerosis, kondisi stres oksidatif serta penyakit saraf neurodegeneratif juga menyebabkan peningkatan GGT (Gumay dan Syazili, 2020).

2.2 Parasetamol

2.2.1 Deskripsi Parasetamol

Parasetamol adalah senyawa kimia yang juga dikenal sebagai *N-acetyl-para-aminophenol* merupakan analgesik dan antipiretik yang ditoleransi dengan baik dan pada dosis yang dianjurkan umumnya aman untuk orang sehat (Cairns *et al.*, 2019). Parasetamol beredar bebas di pasaran tanpa menggunakan resep dokter dan digunakan secara luas di berbagai negara (Amalia *et al.*, 2017). Struktur parasetamol dapat dilihat pada Gambar 2.3.



Gambar 2. 3 Struktur Kimia Parasetamol (Jozwiak dan Nowak, 2014)

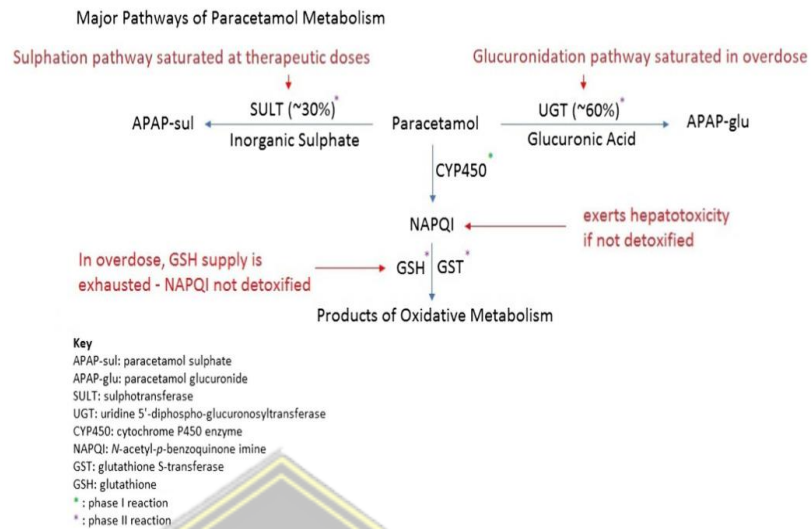
Parasetamol mengurangi produksi prostaglandin dengan menghambat aktivitas *Cycloocygenase* (COX) yang dihasilkan di sistem saraf pusat (SSP) sehingga memberikan efek analgesik (Jozwiak dan Nowak, 2014)

Parasetamol tersedia dalam wujud sediaan tunggal yang berbentuk tablet 500 mg atau dalam sediaan sirup yang berisi 120 mg/5 ml. Dosis parasetamol bagi dewasa 300 mg - 1 gram per kali

hingga 4 gram per hari, untuk anak 6-12 tahun (150-300 mg/kali), maksimumnya adalah 1,2 g per hari. Dosis 60-120 mg per kali untuk anak usia 1-6 tahun, dan 60 mg per kali untuk bayi di bawah 1 tahun dan maksimum diberikan 6 kali sehari untuk keduanya (Sciences, 2016).

2.2.2 Metabolisme Parasetamol pada Hepar

Parasetamol dimetabolisme di hepar dalam dua tahap. Tahap pertama, sebagian kecil parasetamol dioksidasi menjadi NAPQI oleh sitokrom P-450. NAPQI akan dikonjugasi oleh GSH hepar yang mempunyai karakteristik nukleofil atau kelebihan elektron karena NAPQI memiliki karakteristik elektrofil atau kehilangan elektron sehingga GSH memberikan elektronnya kepada NAPQI. Tahap kedua, nantinya sebagian besar parasetamol dikonjugasikan bersama asam sulfat dan asam glukoronat serta proses selanjutnya akan diekskresikan melalui urin (Rahmawati *et al.*, 2018). Mekanisme metabolisme parasetamol dapat dilihat pada Gambar 2.4.



Gambar 2. 4 Jalur Utama Metabolisme Parasetamol (Caparrotta *et al.*, 2018)

Penggunaan parasetamol yang berlebihan dapat mengakibatkan hepatotoksisitas yang disebabkan proses biotransformasi oleh enzim sitokrom P450 menggunakan bantuan isoenzim CYP2NEI yang menghasilkan pembentukan metabolit reaktif toksik (*N-asetil-p-benzoquinon*) dan radikal bebas (Indahsari, 2017).

2.2.3 Toksisitas Parasetamol

Pemberian dosis tunggal sebesar 10-15 gram (200-250 mg/kgBB) parasetamol dapat mengakibatkan hepatotoksisitas. Pada hari pertama setelah konsumsi parasetamol, keracunan akut parasetamol belum menandakan kondisi yang mengancam, namun setelah hari kedua akan muncul mual, muntah dan anoreksia serta sakit perut yang berlangsung sekitar satu minggu bahkan lebih. Pada

hari kedua akan muncul gangguan hepar dengan gejala kadar bilirubin serum, peningkatan aktivitas serum transaminase, pemanjangan masa protrombin serta laktat dehydrogenase (Sciences, 2016).

Kekurangan penggunaan terapi parasetamol adalah hasil metabolismenya menjadi metabolit toksik (*N-acetyl-p-benzoquinone imine*), penggunaan jangka panjang dapat mengakibatkan gangguan fungsi ginjal, tekanan darah tinggi dan peningkatan prevalensi infark jantung. Penggunaan parasetamol pada dosis toksik juga mengakibatkan hepatotoksitas yang efeknya akan menyebabkan peningkatan aktivitas aminotransferase pada dosis terapeutik, cedera hati atau DILI dalam kasus penggunaan yang berlebihan, meningkatkan resiko kerusakan hati sebelumnya yang disebabkan oleh konsumsi alkohol. Namun pada dosis rendah sering tidak efisien (Jozwiak dan Nowak, 2014).

2.3 Sambiloto

2.3.1 Deskripsi

Sambiloto (*Andrographis paniculata* Nees.) adalah tanaman yang dapat dijadikan obat tradisional yang sudah terkenal di seluruh dunia termasuk indonesia. Tanaman ini telah dinyatakan sebagai bahan obat fitofarmaka yang aman dan bernilai ekonomis (Royani *et al.*, 2014). Sambiloto dapat tumbuh subur di wilayah nusantara terutama di wilayah dataran rendah maupun dataran tinggi yaitu

sekitar \pm 1600 dpl dan tumbuh ideal pada pH tanah 6 – 7 (netral) serta suhu udara 25 – 32°C dengan kelembapan antara 70 - 90%. Tanaman sambiloto dapat tumbuh mencapai ketinggian 30-110 cm. Habitat sambiloto di tempat terbuka dengan udara sejuk dan sedikit lembab seperti di ladang, tebing, pinggir jalan, semak belukar, kebun, tepi sungai, lereng bukit, tanah limbah, hutan, pantai dan lain-lain (Hossain *et al.*, 2021)

Seluruh komponen dari tanaman sambiloto meliputi akar, batang, daun, bunga dan buah memiliki rasa pahit bila dimakan atau direbus bila diminum. Bagian tersering yang digunakan sebagai obat adalah daun dan batangnya, namun sebenarnya semua komponen dari sambiloto dapat dikonsumsi sebagai obat tradisional (Widyawati, 2016).

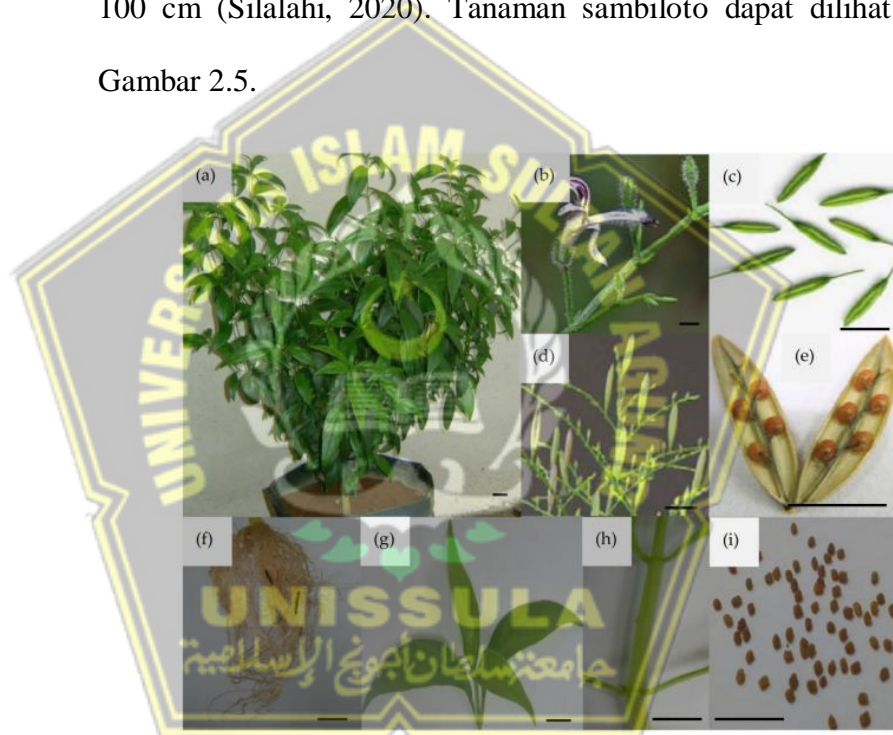
2.3.2 Taksonomi

Taksonomi dari sambiloto (*Andrographis paniculata* Nees.) meliputi :

Kingdom	: <i>Plantae</i>
Divisi	: <i>Tracheophyta</i>
Kelas	: <i>Magnoliopsida</i>
Bangsa	: <i>Lamiales</i>
Suku	: <i>Acanthaceae</i>
Marga	: <i>Andrographis</i> Wall. <i>ex</i> Nees
Spesies	: <i>Andrographis paniculata</i>

2.3.3 Morfologi

Tanaman sambiloto mempunyai 18 – 26 spesies. Batang berkayu dengan penampang melintang yang memiliki pangkal batang bulat dengan batang muda berbentuk segi empat, kemudian pada saat tua berubah menjadi bulat. Akar dan daun sambiloto sering dimanfaatkan sebagai obat. Tanaman ini memiliki tinggi antara 30-100 cm (Silalahi, 2020). Tanaman sambiloto dapat dilihat pada Gambar 2.5.



Gambar 2. 5 Sambiloto (Hossain *et al.*, 2021)

Penelitian Pujiasmanto *et al.*, (2007) mengatakan pada dataran tinggi tanaman sambiloto relatif lebih tinggi dari pada di dataran rendah, daunnya lebih panjang dibandingkan di dataran rendah. Ciri morfologi tumbuhan sambiloto di berbagai habitat sebagai berikut :

a. Akar

Tanaman sambiloto memiliki akar tunggang. Akar sambiloto akan tumbuh hingga kedalaman 25 cm dari permukaan tanah yang subur dan banyak unsur hara. Terdapat perbedaan panjang akar di dataran rendah yaitu 9,66 cm dan di dataran menengah adalah 11,50 cm serta di dataran tinggi adalah 7,28 cm (Pujiasmanto *et al.*, 2007).

b. Batang

Batang tanaman sambiloto adalah batang berkayu, berwarna hijau tua dengan panjang 30-110 cm dengan diameter 2 hingga 6 mm serta memiliki penampang melintang pangkal batang bulat (Hossain *et al.*, 2021). Pada batang mudah akan berbentuk segi empat setelah tua menjadi bulat. Batang sambiloto akan bercabang dengan sumbu utama yang akhirnya tumbuh lebih jauh dan searah, sedangkan cabang-cabangnya terbentuk secara bergantian dari bawah ke atas (Pujiasmanto *et al.*, 2007).

c. Daun

Daun sambiloto adalah jenis daun tunggal, berbentuk bulat telur, berwarna hijau tua, berbentuk bulat telur dan menyilang berhadap-hadapan, pangkal dan puncak runcing, tepi rata, menyirip berurat, tangkai daun sangat pendek serta memiliki rasa sangat pahit (Hossain *et al.*, 2021). Terdapat perbedaan

ukuran daun di berbagai habitat. Pada dataran rendah memiliki panjang dan lebar yaitu 8 cm dan 1,7 cm, dataran menengah memiliki panjang dan lebar secara berturut-turut 13 cm dan 3,5 cm serta di dataran tinggi memiliki panjang 5 cm dan lebar 1,5 cm (Yanti dan Mitika, 2017).

d. Bunga

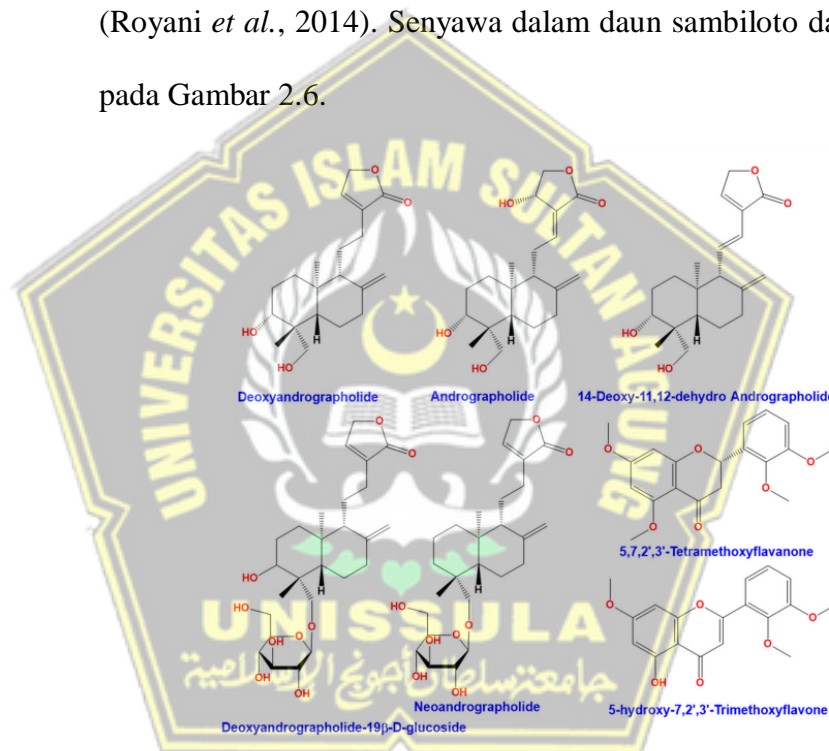
Bunga tanaman sambiloto termasuk bunga majemuk dengan bentuk tandan di ketiak daun dan ujung batang. Kelopak berbentuk lanset, terbagi menjadi lima bagian, pangkalnya saling melekat, warnanya hijau, benang sari berjumlah dua bulat panjang, kepala sari bulat, ungu putih pendek, kepala putiknya berwarna ungu kecoklatan, mahkotanya berbentuk lonjong, pangkalnya berlekatan serta bagian dalamnya berwarna putih bernoda ungu sedangkan bagian luarnya terdapat rambut dan warnanya merah (Pujiasmanto *et al.*, 2007).

e. Buah

Buah tanaman sambiloto memiliki bentuk jorong dan bagian pangkal serta ujung buahnya tajam. Panjang buah tanaman sambiloto sekitar 2 cm dengan lebar sekitar 4 mm. Buah berwarna hijau (muda), setelah itu akan berubah menjadi hitam (tua). Buah sambiloto memiliki biji yang berjumlah 11-12 biji, berbentuk gepeng dan berwarna coklat muda (Pujiasmanto *et al.*, 2007).

2.3.4 Kandungan Sambiloto

Kandungan sambiloto (*Andrographis paniculata* Nees.) adalah diterpen lakton yang khasiatnya sangat banyak bagi tubuh. Komponen utama dari diterpene lakton antara lain *andrographolide*, *neoandrographolide*, *dehydroandrographolide*, *deoxyandrographolide-19-β-D-glukosa* dan *deoxyandrographolide* (Royani *et al.*, 2014). Senyawa dalam daun sambiloto dapat dilihat pada Gambar 2.6.



Gambar 2. 6 Senyawa dalam Daun Sambiloto (Mussard *et al.*, 2019)

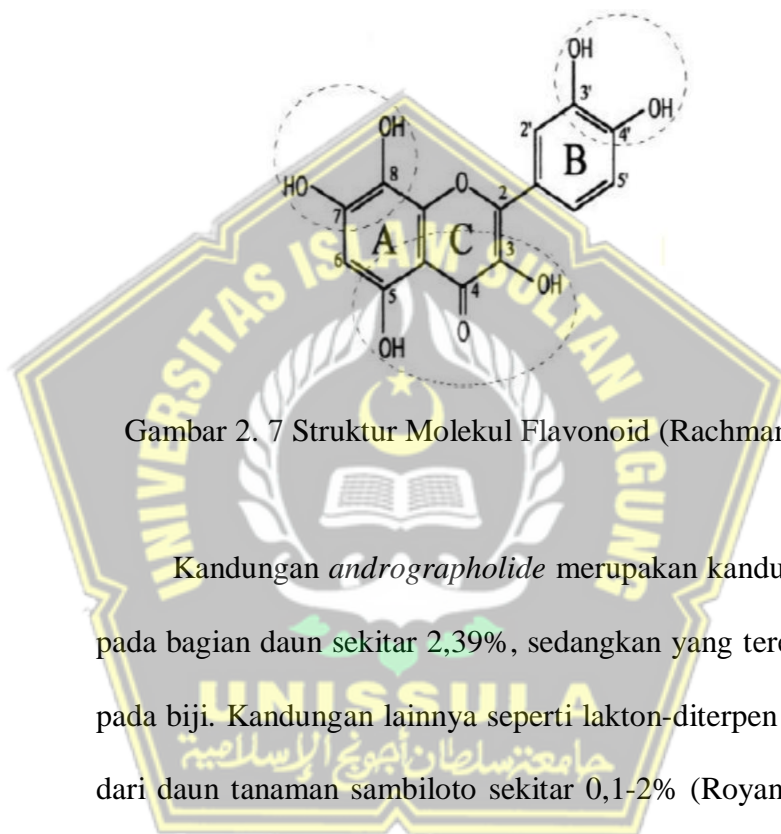
Kandungan *andrographolide* pada sambiloto dapat berfungsi sebagai antihepatotoksik secara *in vitro* dan *in vivo*. Kandungan lain tanaman sambiloto adalah flavonoid, saponin, tanin dan alkaloid (Widiyastuti, 2017). Hasil skrining uji fitokimia daun sambiloto dapat dilihat pada Tabel 2.1.

Tabel 2. 1 Hasil Skrining Uji Fitokimia Ekstrak Etanol 96% Daun Sambiloto (*Andrographis paniculata* Nees.) (Widiyastuti, 2017)

No.	Golongan Senyawa	Hasil Literatur	Hasil Pengamatan	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	+

Kandungan flavonoid yang terkandung dalam sambiloto juga mempunyai peran penting dalam meredam radikal bebas yang akan diikat dengan gugus OH pada struktur molekul flavonoid yang dapat dilihat pada Gambar 2.7. Penelitian Ran *et al.*, (2016) telah melakukan isolasi kandungan kimia pada daun, akar, batang dan biji. Hasil pada penelitian tersebut menunjukkan bahwa dari daun terdapat *14-deoxy-12-hydroxyandrografolide*, *stigmasterol*, β -*sitosterol* dan klorofil. Pada akar didapatkan β -*sitosterol*,

stigmasterol, ester trans-sinamat rantai panjang, ester β -sitosterol dengan asam lemak, 5,2-dihydroxy-7,8- dimethoxyflavone, sedangkan bijinya mengandung *monogalactosyl diasilgliserol*, β -sitosterol, *lupeol*, *triacylglycerol*. Batang didapatkan senyawa 14-deoxyandrografolid.



Gambar 2. 7 Struktur Molekul Flavonoid (Rachman, 2015)

Kandungan *andrographolide* merupakan kandungan tertinggi pada bagian daun sekitar 2,39%, sedangkan yang terendah terdapat pada biji. Kandungan lainnya seperti lakton-diterpen yang diisolasi dari daun tanaman sambiloto sekitar 0,1-2% (Royani *et al*, 2014). Penelitian Pujiasmanto *et al.*, (2007) mengatakan terdapat perbedaan kandungan sambiloto di berbagai habitat. Kandungan andrograpolid di dataran rendah, dataran menengah dan dataran tinggi secara berturut-turut adalah 2,27%, 1,37% dan 0,89%, sehingga dapat disimpulkan di dataran menengah memiliki kandungan andrograpolid yang lebih tinggi daripada di dataran tinggi maupun dataran rendah.

2.4 *Drug-Induced Liver Injury (DILI)*

2.4.1 Epidemiologi DILI

DILI adalah cedera hepar yang disebabkan oleh paparan obat-obatan atau bahan non infeksi. Cedera terkait obat sangat bervariasi dari tanpa gejala, gejala ringan hingga mengakibatkan gagal hati akut yang mengancam jiwa. Insidensi hepatotoksitas yang diinduksi obat terbilang rendah, berkisar antara 1 dalam 10.000 hingga 1 dalam 100.000 pasien, dikarenakan kesulitan diagnostik dan tingkat pelaporan yang rendah. Kunci penting mendiagnosis DILI adalah paparan obat harus terjadi sebelum kerusakan hepar terjadi dan penyakit lain yang dapat mengakibatkan cedera hati harus disingkirkan. Cedera hati akan membaik saat penghentian obat tertentu dan cedera hati dapat terjadi lebih cepat dan lebih berat pada paparan berikutnya, terutama jika cedera hati yang terjadi akibat proses kekebalan tubuh (Loho dan Hasan, 2014).

Menurut Licata *et al.*, (2017) insiden DILI meningkat di Amerika Serikat dan beberapa bangsa Eropa dengan kejadian jumlah 19,1 kasus per seratus ribu penduduk Islandia dan 13,9 kasus per seratus ribu penduduk Perancis dengan rawat inap 12% dan kematian 6% (500 kematian per tahun pada populasi umum Perancis). Kasus DILI di Italia menemukan bahwa sekitar kasus DILI per 100.000 penduduk, setengahnya disebabkan oleh penggunaan NSAID. Penelitian Licata *et al.*, (2017) mengatakan

bahwa berbagai obat yang dapat menyebabkan DILI antara lain antibiotik (23,4%), statin (4,3%), obat-obat psikiatri (7,6%), anti-trombosit (7,6%), Imunosupresan (10,9%) dan NSAID (35,5%). NSAID adalah kelas obat yang banyak digunakan, sering kali dikelola sendiri dalam indikasi dan dosis, tidak selalu memerlukan resep medis dan beredar bebas di pasaran. Hal ini menyebabkan risiko tinggi efek samping, termasuk risiko cedera hati atau DILI.

2.4.2 Patogenesis DILI

Kematian hepatosit seperti kondisi DILI melalui 2 proses, meliputi proses apoptosis dan proses nekrosis. Proses apoptosis, sel menyusut dan membelah menjadi fragmen yang lebih kecil sedangkan membran sel tetap utuh. Fragmen-fragmen dihilangkan melalui proses fagositosis yang biasanya tidak menyebabkan rangsangan respon imun dalam tubuh inangnya. Berbanding terbalik dengan nekrosis, yang mengakibatkan adanya hilang fungsi dari mitokondria serta penipisan ATP kemudian terjadi pembengkakan dan lisis sel lalu memicu proses inflamasi lokal (Loho dan Hasan, 2014).

Proses apoptosis dan nekrosis dipicu oleh banyak mekanisme. Kebanyakan kasus DILI akan terjadi bioaktivasi obat hingga terbentuk metabolit reaktif. Metabolit ini dapat membentuk interaksi dengan makro-molekul seluler seperti protein, asam nukleat dan lemak. Kondisi ini mengakibatkan terbentuknya stres oksidatif dan

peroksidasi lipid kemudian menyebabkan disfungsi protein dan kerusakan DNA. Efek lainnya meliputi adanya ketidakseimbangan gradien ionik, pengaruh pada cadangan kalsium intra-seluler sehingga terjadi disfungsi mitokondria serta gangguan produksi energi. Gangguan fungsi secara seluler berakhir menjadi kematian sel dan lebih lanjut terjadi gagal hati (Loho dan Hasan, 2014).

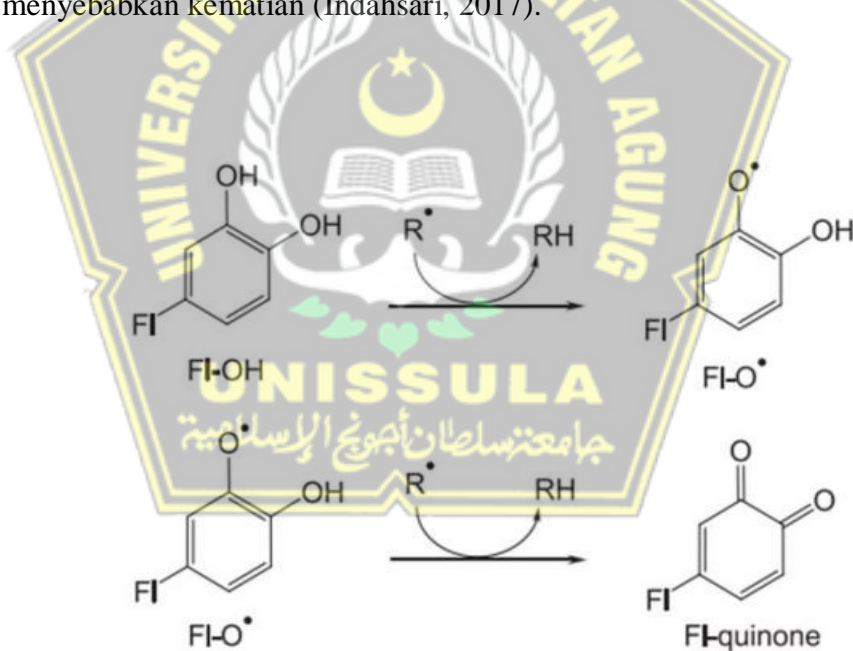
2.4..3 Faktor Resiko DILI

Kasus DILI pada usia tua lebih beresiko dibanding usia muda. Faktor tersebut kemungkinan dikarenakan pada usia tua sudah banyak menerima banyak obat, memiliki toleransi yang rendah dan kepatuhan yang rendah terhadap terapi serta usia tua memiliki prevalensi sindrom metabolik. Faktor resiko lain DILI adalah diabetes, dislipidemia dan hipertensi (Andrade dan Robles, 2020). DILI juga sering terjadi pada anak-anak karena penggunaan antibiotik yang tinggi pada masa kanak-kanak. Wanita lebih terpengaruh daripada pria, ada juga perbedaan status sosial ekonomi, kelas kaya lebih terpengaruh karena penyebaran obat herbal dan suplemen makanan (HSD) yang harus dibeli melalui internet tanpa resep atau pengawasan medis. Penggunaan suplemen, produk hormonal, sering terjadi di kalangan binaragawan yang berolahraga (Licata *et al.*, 2017).

2.5 Hubungan Ekstrak Sambiloto Terhadap Kadar GGT

Penggunaan parasetamol yang berlebihan dapat menyebabkan

kerusakan hati. Cedera hati yang diinduksi oleh parasetamol dosis toksik disebabkan oleh pembentukan metabolit reaktif toksik (*N*-asetil-*p*-benzoquinon) dan radikal bebas oleh enzim sitokrom P450 dengan bantuan isoenzim CYP2E1 melalui proses biotransformasi. Metabolit reaktif toksik dan radikal bebas dapat mengganggu integritas membran sel dan menyebabkan kerusakan hati, diantaranya dapat mengakibatkan DILI. Overdosis parasetamol dapat terjadi pada penggunaan akut atau berulang. Hepatotoksisitas dapat terjadi dengan dosis 7,5-10 gram diberikan dalam 8 jam atau kurang. Penggunaan 15 gram atau lebih parasetamol dapat menyebabkan kematian (Indahsari, 2017).

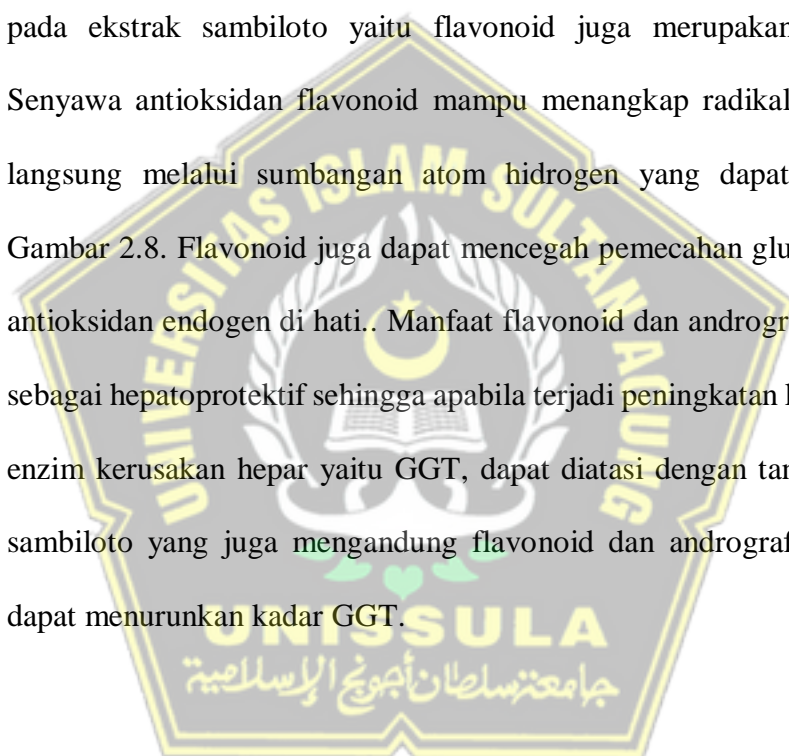


R^\bullet adalah radikal bebas. $FI-O^\bullet$ adalah radikal fenoksil

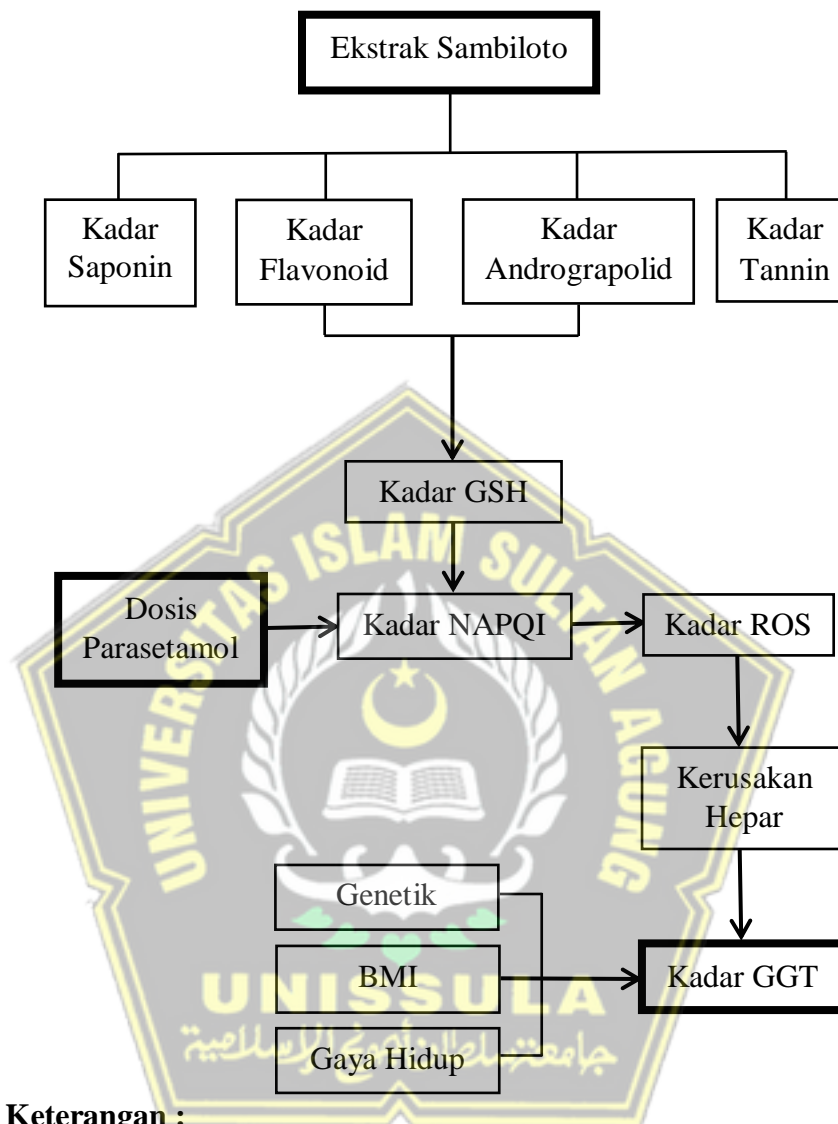
Gambar 2. 8 Penangkapan ROS (Arifin dan Ibrahim, 2018)

Ekstrak sambiloto yang mengandung andrograpolid banyak diteliti dapat menurunkan resiko hepatotoksik yang bisa disebabkan karena

konsumsi parasetamol dalam dosis toksik karena bersifat sebagai hepatoprotektif dan antioksidan (Royani *et al*, 2014). Andrografolid memiliki peran penting sebagai antioksidan agar radikal bebas dapat dihambat dengan cara memberikan struktur hidrogen alilik ke atom karbon C-11 memungkinkannya berpasangan dengan elektron radikal bebas yang tidak berpasangan (Rachman, 2015). Kandungan lainnya yang ditemukan pada ekstrak sambiloto yaitu flavonoid juga merupakan antioksidan. Senyawa antioksidan flavonoid mampu menangkap radikal bebas secara langsung melalui sumbangan atom hidrogen yang dapat dilihat pada Gambar 2.8. Flavonoid juga dapat mencegah pemecahan glutathione hepatik antioksidan endogen di hati. Manfaat flavonoid dan andrografolid terbukti sebagai hepatoprotektif sehingga apabila terjadi peningkatan kadar penanda enzim kerusakan hepar yaitu GGT, dapat diatasi dengan tanaman ekstrak sambiloto yang juga mengandung flavonoid dan andrografolid sehingga dapat menurunkan kadar GGT.



2.6 Kerangka Teori



Keterangan :

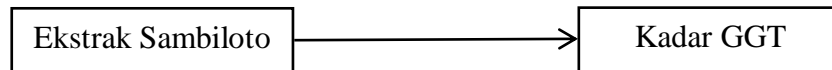
: Diteliti

: Tidak diteliti

—————> : Meningkatkan

Gambar 2. 9 Kerangka Teori

2.7 Kerangka Konsep



Gambar 2. 10 Kerangka Konsep

2.8 Hipotesis

Terdapat pengaruh pemberian ekstrak sambiloto (*Andrographis paniculata* Nees.) terhadap kadar GGT pada tikus putih jantan galur wistar yang diinduksi parasetamol.



BAB III

METODE PENELITIAN

3.1 Jenis Penelitian dan Rancangan Penelitian

Desain penelitian ini adalah eksperimental menggunakan rancangan penelitian “*Post Test Control Group Design*”.

3.2 Variabel Penelitian dan Definisi Operasional

3.2.1 Variabel

3.2.1.1 Variabel Bebas

Variabel bebas studi ini yaitu ekstrak sambiloto (*Andrographis paniculata* Nees.)

3.2.1.2 Variabel Tergantung

Variabel tergantung studi ini yaitu kadar GGT

3.2.2 Definisi Operasional

3.2.2.1 Ekstrak Sambiloto

Ekstrak sambiloto merupakan tanaman sambiloto (*Andrographis paniculata* Nees) yang didapatkan dari Pasar Beringharjo Yogyakarta. Dosis yang digunakan yaitu 100, 200 dan 300 mg/kgBB/hari yang dibuat sediaan ekstrak. Ekstrak tanaman sambiloto didapatkan melalui proses ekstraksi dengan pelarut etanol 95% yang diberikan ke hewan uji secara per oral dengan menggunakan sonde.

Pemberian ekstrak sambiloto diberikan sebanyak satu kali sehari selama 7 hari.

Skala : Ordinal

3.2.2.2 Kadar GGT

Kadar GGT merupakan kadar GGT yang diperoleh dari serum darah yang diambil melalui vena oftalmikus hewan uji. Kadar GGT mengacu dalam satuan U/L dan diukur menggunakan metode fotometrik dengan alat *Automatic Spectrophotometer Unit* dengan cara mencampurkan sampel serum darah hewan coba dengan reagen GGT.

Skala : Rasio

3.3 Populasi dan Sampel

3.3.1 Populasi Penelitian

Populasi penelitian yaitu tikus putih jantan galur wistar yang dirawat di Laboratorium Hewan Coba PSPG UGM.

3.3.2 Sampel Penelitian

Pengambilan sampel penelitian ini dilakukan secara acak. Penentuan besar sampel yaitu 5 ekor tikus putih jantan tiap kelompok sesuai standar yang diterapkan oleh WHO. Mengantisipasi terjadinya *lost of follow*, maka dilebihkan 1 ekor tikus per kelompok, sehingga jumlah sampel yang diperlukan adalah 30 ekor tikus yang memenuhi kriteria dibawah ini :

Kriteria inklusi :

- a. Tikus jantan galur wistar
- b. Umur 2-3 bulan
- c. Berat badan 150-200 gram
- d. Tidak terdapat kelainan anatomi
- e. Tidak terdapat luka

Kriteria eksklusi :

- a. Tikus tidak bergerak aktif
- b. Tikus tidak makan dan minum dengan baik

Kriteria drop out :

- a. Tikus yang mati saat perlakuan selama penelitian.

3.4 Instrumen dan Bahan Penelitian

3.4.1 Instrumen Penelitian

- a. Kandang tikus
- b. Tempat minum dan makan tikus
- c. Timbangan hewan dan timbangan analitik
- d. Sonde oral
- e. Label (untuk identitas)
- f. Jarum suntik/spuit
- g. Rak dan tabung reaksi
- h. Crytube 2 ml
- i. Kapas steril

- j. Mikrohetokrit untuk mengambil sampel darah tikus
 - k. Sentrifuge
 - l. Stopwatch
 - m. Alat-alat gelas laboratorium (gelas ukur, gelas beker, tabung serologi dll)
 - n. Mikropipet dan tip
 - o. Pisau
 - p. Maserator
 - q. Penguap vakum / *rotatory evaporator*
 - r. *Automatic Spectrophotometer Unit*
- 3.4.2 Bahan Penelitian
- 3.4.2.1 Bahan perawatan hewan percobaan:
 - a. Tikus galur wistar
 - b. Pakan standart dan minum tikus
 - 3.4.2.2 Bahan perlakuan penelitian
 - a. Ekstrak sambiloto
 - b. Akuades
 - c. Parasetamol dosis 1000 mg/kgBB
 - d. Reagen dyasis Gamma-GT
 - e. Akuades
 - f. Etanol 95%

3.5 Cara Penelitian

3.5.1 Pengajuan *Ethical Clearance*

Pengajuan *ethical clearance* penelitian diajukan ke Fakultas Kedokteran Universitas Islam Sultan Agung Semarang yang menangani tentang bioetika penelitian kedokteran atau Kesehatan.

3.5.2 Pembuatan Ekstrak Sambiloto

Pembuatan ekstrak sambiloto dimulai dengan pembuatan simplisia sambiloto yang diambil secara manual lalu dicuci dengan aquades atau air bersih yang mengalir untuk menghilangkan kotoran. Setelah itu, dilakukan perajangan dengan pisau atau alat pemotong (mesin perajang khusus) untuk mempermudah proses pengeringan. Proses pengeringan dapat dikeringkan dengan sinar matahari selama 1 hari penuh dilanjutkan dikeringkan di suhu 45° selama 4 jam dan disimpan di wadah pada suhu kamar (15° – 30°). Ekstrak sambiloto yang dibuat adalah ekstrak kental, diawali dengan menghaluskan simplisia yang telah dikeringkan sehingga terbentuk serbuk simplisia. Kemudian dilanjutkan maserasi dengan menggunakan etanol 95%. Perbandingan antara serbuk kering sambiloto dan etanol 95% yaitu 1:10. Semua bahan dicampur dan dimasukkan ke dalam maserator, lalu direndam 6 jam setelahnya didiamkan selama 24 jam penuh. Jika sudah 24 jam, maserat disaring dari ampasnya selanjutnya dilakukan proses maserasi sebanyak dua kali. Hasil maserasi diuapkan menggunakan mesin *rotatory evaporator* sampai

didapatkan hasil ekstrak kental (Rivai *et al*, 2014).

3.5.3 Pemberian Parasetamol terhadap Hewan Uji Coba

Penelitian menggunakan 30 tikus putih jantan galur wistar yang berusia 2 sampai 3 bulan yang memiliki berat badan 150-200 g. Tikus yang akan diuji, harus melewati masa adaptasi selama 7 hari dengan lingkungan sekitar. Selama masa adaptasi diberikan pakan standar, diberi minum, dan tempatkan di kandang tikus yang telah disiapkan agar selalu terjaga kondisi tubuhnya dan sehat sehingga dapat menyesuaikan kriteria penelitian.

Induksi parasetamol dilakukan pada hari ke 8 setelah 7 hari masa adaptasi. Induksi parasetamol diberikan secara peroral menggunakan sonde oral dengan cara ditempelkan di langit-langit mulut tikus, lalu sonde dimasukan secara perlahan hingga esofagus dan obat dimasukkan (Stevani, 2016).

3.5.3 Dosis Penelitian

3.5.3.1 Penetapan Dosis Ekstrak Sambiloto

Berikut merupakan perhitungan jumlah besaran dosis yang diberikan pada hewan uji :

3.5.3.1.1 Besaran dosis ekstrak sambiloto 100 mg/kgbb/hari (Nasir *et al.*, 2013).

$$\rightarrow 300/1000 \times 200 = 30\text{mg}/300\text{gbb}$$

3.5.3.1.2 Besaran dosis ekstrak sambiloto 200 mg/kgbb/hari (Mahardika *et al*, 2020).

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

3.5.3.1.3 Besaran dosis ekstrak sambiloto 300 mg/kgbb/hari (Nasir *et al.*, 2013).

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

3.5.3.2 Penetapan Dosis Parasetamol

Dosis toksik parasetamol pada manusia yaitu melebihi 150mg/kgBB (Singh *et al.*, 2016). Dosis ini di konversikan dari manusia yang memiliki berat badan 70 kg ke tikus dengan berat badan 200gr dengan 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

$$= \text{Dosis toksik} \times \text{Faktor konversi (Stevani, 2016).}$$

$$= 10.500 \times 0,018$$

$$= 189 \sim 200 \text{ Mg}/200\text{gbb}$$

Sehingga diperlukan dosis 200 mg/200gBB atau 1000 mg/kgBB, yang diberikan dua kali dengan jarak waktu 16 jam untuk setiap pemberian (Wahyuningsih dan Aulia, 2020).

3.5.4 Pemberian Perlakuan

1. Kelompok 1 (kontrol negatif) : tikus putih jantan diberi pakan standar.
2. Kelompok 2 (kontrol positif) : tikus diberikan pakan standar + diinduksi parasetamol dosis toksik 1000 mg/KgBB diberikan sebanyak 2x pemberian dengan jeda 16 jam.
3. Kelompok 3 : kelompok uji perlakuan I, tikus diberikan pakan standar + diinduksi parasetamol dosis toksik 1000 mg/KgBB diberikan sebanyak 2x pemberian dengan jeda 16 jam + ekstrak sambiloto 100 mg/KgBB/hari selama 7 hari.
4. Kelompok 4 : kelompok uji perlakuan II, tikus diberikan pakan standar + diinduksi parasetamol dosis toksik 1000 mg/KgBB diberikan sebanyak 2x pemberian dengan jeda 16 jam + ekstrak sambiloto 200 mg/KgBB/hari selama 7 hari.
5. Kelompok 5 : kelompok uji perlakuan III, tikus diberikan pakan standar + diinduksi parasetamol dosis toksik 1000 mg/KgBB diberikan sebanyak 2x pemberian dengan jeda 16 jam + ekstrak sambiloto 300 mg/KgBB/hari selama 7 hari.

3.5.5 Prosedur Pengambilan Darah dan Preparasi Serum

Prosedur pengambilan darah dan preparasi serum ialah sebagai berikut (Balitbang Kemenkes RI, 2015) :

1. Sebelum dilakukan penusukan, disiapkan mikrohematokrit dan eppendorf berisi antikoagulan, kapas steril, sentrifuge,

mikro pipet, mikro tip, dan cryotube 2 ml.

2. Tikus yang akan diuji diberi label dengan cara diikat pada kaki kanan tikus. misalnya, pada tikus yang pertama kali diambil darahnya diberikan nomor 1 dan seterusnya.
3. Tabung kapiler disiapkan, kemudian ditusukkan pada vena oftalmikus yang berada di pleksus retro orbital tikus.
4. Tabung kapiler diputar secara perlahan hingga darah keluar kemudian darah ditampung di dalam tabung ependrof yang sudah diberi label sebanyak 0,5cc.
5. Tabung kapiler dilepaskan dari mata kemudian dibersihkan darah yang ada di sekitar bola mata tikus dengan kapas steril.
6. Darah didiamkan yang sudah diambil ± 30 menit dengan suhu 25°C sampai darah tersebut membeku.
7. Darah disentrifuge pada kecepatan 2000 rpm selama 15 menit dengan suhu 14°C .
8. Serum yang diambil merupakan lapisan paling atas berwarna kuning menggunakan mikropipet secara perlahan-lahan agar endapan sel darah tidak ikut terambil.
9. Serum dimasukkan ke dalam cryotube 2 ml.

3.5.6 Pemeriksaan Kadar GGT

Cara kerja pemeriksaan kadar GGT ialah sebagai berikut :

1. Alat, bahan dan reagen disiapkan.
2. Monoreagen 1000 μl dan kalibrator 100 μl dicampur.

3. Absorbansi dibaca paska 1 menit. Paska 1,2,3 menit absorbansinya dibaca kembali pada panjang gelombang 405 nm dengan menggunakan spektrofometer (*automatic spectrophotometer unit*).
4. Hasil yang didapatkan dicatat.
5. Alat dan bahan dibersihkan.

3.5.7 Lama Perlakuan

Masa adaptasi dilakukan selama 7 hari, setelahnya dilakukan pemberian parasetamol dosis toksik, kemudian diberikan ekstrak sambiloto selama 7 hari, tepat di hari ke-16 diambil darahnya sehingga mendapatkan serum yang akan diperiksa kadar GGT. Durasi penelitian yang dibutuhkan adalah 9 hari.

3.6 Tempat dan Waktu Penelitian

3.6.1 Tempat

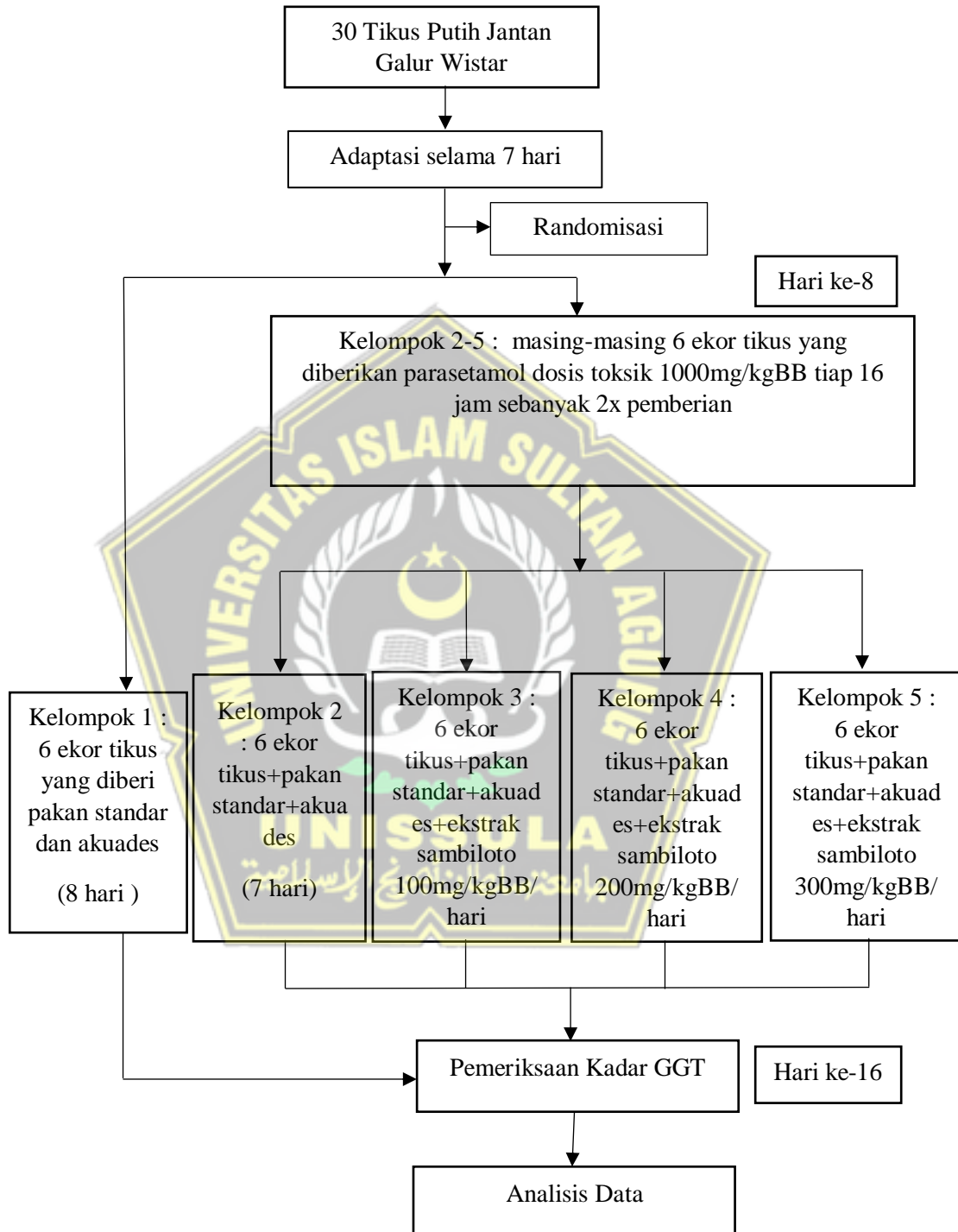
3.6.1.1 Tempat Penelitian

Tempat penelitian dilaksanakan di Universitas Gajah Mada (UGM) tepatnya di Laboratorium Pusat Studi Pangan dan Gizi (PSPG).

3.6.2 Waktu

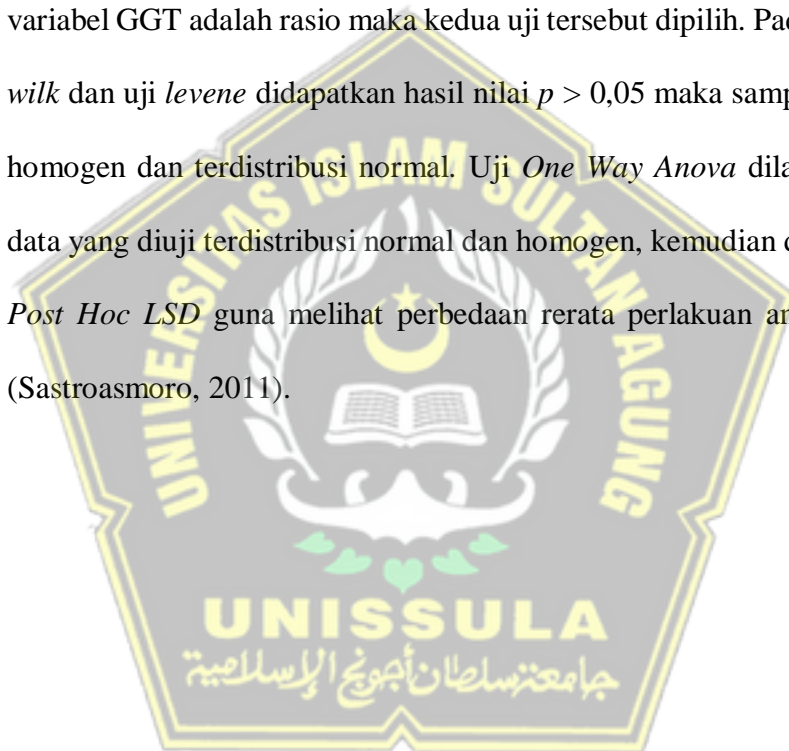
Waktu keseluruhan yang dibutuhkan dalam penelitian ini kurang lebih 16 hari, penelitian dilakukan pada bulan September 2022 dilanjutkan pengecekan kadar GGT setelah melakukan penelitian pada tiap kelompok.

3.7 Alur Penelitian



3.8 Analisis Data

Data didapatkan dengan melakukan penghitungan kadar GGT dengan metode spektrofotometri memakai alat *automatic spectrophotometer unit*. Uji diawali dengan uji parametrik *shapiro-wilk* dan uji *levene* yang dipilih untuk mengetahui dari normalitas persebaran dan homogenitas data serta karena jumlah sampel ≤ 30 dan skala data dari variabel GGT 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. Uji *One Way Anova* dilakukan karena data yang diuji terdistribusi normal dan homogen, kemudian dilanjutkan uji *Post Hoc LSD* guna melihat perbedaan rerata perlakuan antar kelompok (Sastroasmoro, 2011).



BAB IV

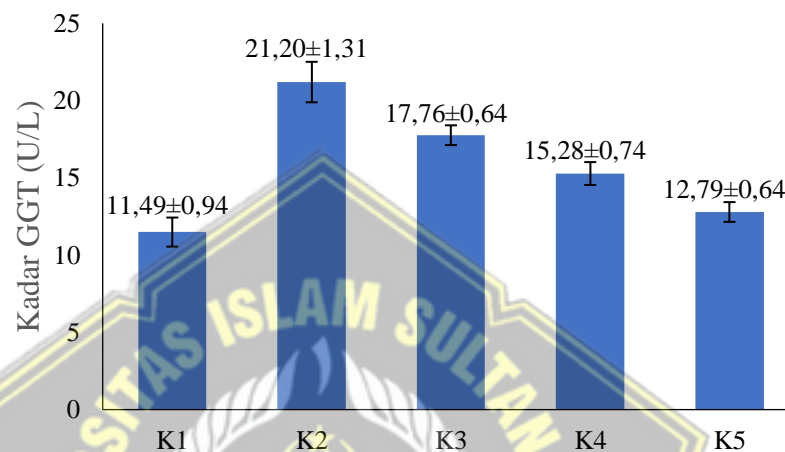
HASIL PENELITIAN DAN PEMBAHASAN

4.1 Hasil Penelitian

Studi dilakukan selama 16 hari di Laboratorium Pusat Studi Pangan dan Gizi (PSPG) Universitas Gadjah Mada Yogyakarta pada bulan September 2022. Penelitian dilakukan untuk mengetahui pengaruh ekstrak sambiloto terhadap kadar GGT pada tikus putih jantan galur wistar yang diinduksi parasetamol. Uji pengaruh ekstrak sambiloto terhadap kadar GGT tikus putih jantan galur wistar yang diinduksi parasetamol dilakukan pada 30 ekor tikus yang dibagi 5 kelompok secara acak. Desain studi ini yaitu penelitian eksperimental dengan *Post Test Control Group Design*. Kelompok 1 (K1) diberi pakan standar dan akuades; kelompok 2 (K2) diberi pakan standar, akuades, diberi parasetamol dosis toksik 1000 mg/kgBB; kelompok 3 (K3) diberi pakan standar, akuades, diberi parasetamol dosis toksik 1000 mg/kgBB dan diberikan ekstrak sambiloto 100 mg/kgBB/hari; kelompok 4 (K4) diberi pakan standar, akuades, diberi parasetamol dosis toksik 1000 mg/KgBB dan diberikan ekstrak sambiloto 200 mg/kgBB/hari; kelompok 5 (K5) diberi pakan standar, akuades, diberi parasetamol dosis toksik 1000 mg/KgBB dan diberikan ekstrak sambiloto 300 mg/kgBB/hari.

Tikus diadaptasi selama 7 hari, kemudian dilakukan randomisasi. Pada hari ke-8 diberikan parasetamol dosis toksik sebanyak 2 kali dengan jeda 16 jam dan dilanjutkan dengan penelitian ekstrak sambiloto selama 7

hari. Setiap kelompok dilakukan pengecekan kadar GGT di hari ke-16 dengan menggunakan alat *automatic spectrophotometer unit* metode spektrofotometri. Hasil setelah dilakukan pemeriksaan kadar GGT dapat dilihat pada gambar 4.1.



Keterangan : K1 = kontrol negatif, K2 = kontrol positif, K3 = perlakuan 1 dengan induksi parasetamol + ekstrak sambiloto 100mg/kgBB, K4 = perlakuan 2 dengan induksi parasetamol + ekstrak sambiloto 200mg/kgBB, K5 = perlakuan 3 dengan induksi parasetamol + ekstrak sambiloto 300mg/kgBB

Gambar 4. 1 Grafik Rerata Kadar GGT antar Kelompok

Berdasarkan hasil rerata kadar GGT pada kelompok kontrol negatif (K1) yang diberi pakan standar dan akuades mempunyai kadar GGT paling rendah yaitu 11,49 U/L sedangkan pada kontrol positif (K2) yang diberikan pakan standar dan akuades dan diinduksi parasetamol dosis toksik 1000 mg/KgBB memiliki kadar GGT paling tinggi yaitu 21,20 U/L. Hasil statistik dapat dibaca pada tabel 4.1.

Tabel 4. 1 Hasil Analisis Deskriptif Normalitas dan Homogenitas Varian Kadar GGT (U/L) antar Kelompok

Kelompok	<i>p-value</i>		
	<i>Shapiro Wilk Test</i>	<i>Levene Test</i>	<i>One Way Onova</i>
K1	0,065		
K2	0,158		
K3	0,167	0,070**	<0,001***
K4	0,820		
K5	0,167		

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

Hasil uji *Shapiro-Wilk* untuk menganalisis normalitas data pada tiap kelompok dengan nilai $p > 0,05$ kemudian uji variasi menggunakan *Levene test* diuji homogenitas didapatkan $p > 0,05$ sehingga data terdistribusi normal dan homogen. Berdasarkan hasil analisis normalitas dan homogenitas maka uji parametrik yang harus dilakukan adalah uji *One Way Anova*. Hasil uji parametrik *One Way Anova* didapatkan $p = 0,000$ ($p < 0,05$), sehingga dapat disimpulkan bahwa paling tidak terdapat dua kelompok yang memiliki perbedaan rerata kadar GGT yang bermakna. Analisis lebih lanjut dilakukan uji *Post Hoc LSD* untuk mengetahui perbedaan kadar GGT antar kelompok dan didapat hasil sebagai berikut :

Tabel 4. 2 Hasil Uji *Post Hoc* LSD

Kadar GGT	K1	K2	K3	K4	K5
K1	-	0,000*	0,000*	0,000*	0,018*
K2		-	0,000*	0,000*	0,000*
K3			-	0,000*	0,000*
K4				-	0,000*
K5					-

Keterangan : * = perbedaan bermakna

Hasil uji *Post Hoc* LSD menunjukkan bahwa setiap kelompok uji memiliki $p < 0,05$ maka, terdapat perbedaan bermakna antar kelompok dalam rerata kadar GGT dengan didapatkan dari ketiga kelompok dengan perlakuan pemberian ekstrak sambiloto, perlakuan pemberian ekstrak sambiloto dosis 300mg/kgBB mendapat kadar GGT yang paling rendah.

4.2 Pembahasan

Berdasarkan hasil penelitian terdapat pengaruh ekstrak sambiloto terhadap kadar GGT pada tikus putih jantan yang diinduksi parasetamol. Dosis toksik parasetamol yang diberikan adalah 1000 mg/kgBB kepada hewan uji coba sebanyak 2 kali dengan jeda 16 jam. Pemberian dosis tersebut berhasil meningkatkan kadar GGT pada hewan uji, hal tersebut sesuai dengan penelitian Aulia dan Wahyuningsih (2021), bahwa pada dosis 1000 mg/kgBB mengakibatkan kenaikan enzim hepar meliputi SGPT, SGOT, ALP dan GGT. Peningkatan kadar GGT menyebabkan kerusakan hepar yang diawali dengan reaksi toksisitas dari parasetamol akan diekspresikan dengan mengonjugasi sulfat dan glukoronida, kemudian akan mengalami oksidasi dalam jumlah kecil oleh sistem enzim sitokrom P540. Sitokrom P540 akan merubah parasetamol menjadi NAPQI (Ramachandran

dan Jaeschke, 2017). Pada kasus intoksikasi parasetamol mengakibatkan terurainya glukoronida dan jalur sulfat sehingga parasetamol mendorong sistem sitokrom P450 menghasilkan tingginya kadar NAPQI. Apapun yang bersifat toksik yang masuk ke dalam tubuh akan dilawan dengan GSH yang merupakan antioksidan endogen yang paling baik, tetapi jika terdapat parasetamol dosis toksik yang akan menyebabkan tingginya kadar NAPQI. Kadar NAPQI yang tinggi akan mengakibatkan GSH terdepleksi, sementara kadar NAPQI akan semakin tinggi dan semakin bebas sehingga akan memicu peningkatan ROS (Rachman, 2015). Kondisi NAPQI yang bebas akan berikatan dengan protein dan lipid yang akan menimbulkan pembentukan lipid peroksida berupa (*Malondialdehyde*) MDA dan hepatoseluler kekurangan GSH yang dapat menyebabkan kerusakan pada membran plasma, membran organel dan nekrosis sel yang akan memicu terlepasnya GGT yang terikat pada membran ke dalam sirkulasi sistemik. Hal tersebut menyebabkan meningkatnya kadar GGT dalam serum (Haurissa, 2014).

Berdasarkan uji *Post Hoc LSD* terjadi perbedaan bermakna signifikan pada K2 dengan K3, K4 dan K5. Didapatkan nilai $p = 0,000$ ($p < 0,05$), sehingga membuktikan bahwa pemberian ekstrak sambiloto dosis 100 mg/KgBB, 200 mg/KgBB dan 300 mg/KgBB selama 7 hari mempengaruhi rerata kadar GGT, hal tersebut sejalan dengan penelitian Andriani (2019), bahwa pemberian dosis tersebut dapat berfungsi sebagai hepatoprotektor terhadap GSH jaringan hepar setelah dipapar parasetamol,

sehingga akan terjadi perbaikan pada hepar. Hepar yang mengalami perbaikan ditandai dengan penurunan GGT dalam serum. Penurunan kadar GGT dipengaruhi oleh ekstrak sambiloto yang mengandung andrograpolid dan flavonoid sebagai antioksidan. Andrograpolid mempunyai struktur hidrogen alilik yang terdapat pada atom karbon C-11 sebagai antioksidan. Andrograpolid memberikan hidrogen aliliknya agar berikatan dengan elektron tak berpasangan dari radikal bebas. Andrograpolid juga akan meningkatkan aktivitas enzim antioksidan serta meningkatkan GSH sebagai antioksidan endogen.

Perbedaan bermakna juga terjadi pada K2 dan K4 yang ditunjukkan pada nilai $p = 0,000$ ($p < 0,05$), membuktikan bahwa dengan pemberian ekstrak sambiloto dosis 200 mg/kgBB selama 7 hari berpengaruh terhadap kadar GGT, hal tersebut sesuai dengan penelitian yang dilakukan oleh Adiputra (2022), bahwa flavonoid yang terkandung dalam ubi jalar varietas ungu kultivar dapat mempengaruhi kadar GGT pada tikus wistar putih jantan yang diberi diet aterogenik. Ekstrak sambiloto mengandung flavonoid yang mempunyai gugus OH yang berperan meredam anti radikal bebas. Terdapat cincin B (3'dan 4') dan cincin A (7-OH dan 8-OH) yang memiliki dua hidroksil berfungsi sebagai donor elektron agar berikatan dengan radikal bebas. Pada cincin C (terikat pada C3) terdapat gugus OH yang meredam antioksidan, sementara pada C2-C3 terdapat ikatan rangkap yang berikatan dengan gugus keto yang terdapat pada C4 berfungsi menjadi

penangkal radikal bebas, sama halnya dengan 3-OH dan 5-OH yang berikatan dengan 4-karbonil.

Perbedaan bermakna juga terjadi pada K2 dan K5 dengan nilai $p = 0,000$ ($p < 0,05$), membuktikan bahwa ekstrak sambiloto dengan dosis 300mg/kgBB berpengaruh terhadap kadar GGT, hal tersebut sesuai dengan penelitian Olaleye *et al.*, (2014) bahwa flavonoid dapat menangkap ROS secara langsung agar dapat ternetralisir dengan cara mendonorkan atom hidrogennya. Penipisan GSH oleh radikal bebas yang diakibatkan pemberian parasetamol dosis toksik akan digantikan oleh gugus OH pada flavonoid. Flavonoid membantu GSH tersintesis kembali melalui dua jalur yaitu jalur resintesis dan jalur *de novo*. Jalur resintesis yang dimaksud adalah flavonoid menggantikan GSH sementara, saat GSH mengalami resintesis. Pada jalur *de novo*, flavonoid menstimulasi terjadinya sintesis GSH dengan cara memicu ekspresi gen GCL (*Glutamine Cystein Ligase*) sehingga menstimulasi sintesis enzim GCL yang akan meningkatkan kadar GSH (Rachman, 2015 ; Arifin dan Ibrahim, 2018). Pada ketiga kelompok perlakuan ditemukan rerata kadar GGT cenderung menurun, sehingga membuktikan bahwa semakin tinggi dosis ekstrak sambiloto, maka semakin tinggi pengaruhnya terhadap kadar GGT atau memiliki pola *dose dependent*.

Penelitian ini diharapkan dapat dijadikan penelitian pendahuluan tentang ekstrak sambiloto (*Andrographis paniculata* Nees.) yang mengandung andrograpolid dan flavonoid sebagai komponen zat yang dapat

menurunkan kadar GGT, sebagai alternatif dan terapi pendamping bagi masyarakat terhadap *Drug-Induced Liver Injury* akibat parasetamol dosis toksik. Keterbatasan penelitian ini meliputi tidak menghitung presentase bahan aktif ekstrak sambiloto, sehingga belum mengetahui kandungan ekstrak sambiloto manakah yang memiliki efek yang paling tinggi.



BAB V

KESIMPULAN DAN SARAN

5.1. Kesimpulan

- 5.1.1. Terdapat pengaruh ekstrak sambiloto terhadap kadar GGT pada tikus putih jantan galur wistar yang diinduksi parasetamol.
- 5.1.2. Rerata kadar GGT tikus putih jantan galur wistar yang diberi pakan standar adalah sebesar 11,49 U/L.
- 5.1.3. Rerata kadar GGT tikus putih jantan galur wistar yang diberi pakan standar dan diinduksi parasetamol dosis toksik adalah sebesar 21,20 U/L.
- 5.1.4. Rerata kadar GGT tikus putih jantan galur wistar yang diberi pakan standar dan diinduksi parasetamol dosis 1000 mg/kgBB yang diberi ekstrak sambiloto dengan 100 mg/kgBB adalah sebesar 17,76 U/L.
- 5.1.5. Rerata kadar GGT tikus putih jantan galur wistar yang diberi pakan standar dan diinduksi parasetamol dosis 1000 mg/kgBB yang diberi ekstrak sambiloto dengan 200 mg/kgBB adalah sebesar 15,28 U/L.
- 5.1.6. Rerata kadar GGT tikus putih jantan galur wistar yang diberi pakan standar dan diinduksi parasetamol dosis 1000 mg/kgBB yang diberi ekstrak sambiloto dengan 300 mg/kgBB adalah sebesar 12,79 U/L.
- 5.1.7. Terdapat perbedaan bermakna antar lima kelompok berdasarkan hasil analisis statistik didapatkan $p < 0,05$.

5.2. Saran

- 5.2.1. Perlu dilakukan penelitian lebih lanjut dengan menghitung dan membandingkan presentase bahan aktif ekstrak sambiloto, sehingga dapat mengetahui bahan aktif manakah yang memiliki efek paling tinggi.



DAFTAR PUSTAKA

- Adiputra, N.W., 2022, Pengaruh Pemberian Ekstrak Ubi Jalar (*Ipomoea batatas L.*) Varietas Ungu Kultivar Gunung Kawi terhadap Kadar Gamma – Gt pada Tikus Wistar Putih Jantan (*Rattus Norvegicus Strain Wistar*) yang Diberi Diet Aterogenik, *Meditory : The Journal of Medical Laboratory*, 10(1), pp. 46–53. doi:10.33992/m.v10i1.1936.
- Amalia, R., Setyawati, A.N., dan Ngestiningsih., 2017, Analisis Ekstrak Buah Kiwi (*Actinidia deliciosa*) pada Kadar Ureum dan Kreatinin Serum Tikus Wistar yang Diinduksi Parasetamol, *Diponegoro Medical Journal (Jurnal Kedokteran Diponegoro)*, 6(2), pp. 1186–1195.
- Andrade, R.J., dan Robles-Díaz M., 2020, Diagnostic and prognostic assessment of suspected drug-induced liver injury in clinical practice, *Liver International*, 40(1), pp. 6–17. doi:10.1111/liv.14271.
- Andreas Erick Haurissa., 2014, Gamma-Glutamyltransferase sebagai Biomarker Risiko Penyakit Kardiovaskuler, *Cdk*, 41(11), pp. 816–818.
- Andriani., 2019, Uji Efek Hepatoprotektor Andrographolide terhadap Kadar Glutation Jaringan Hepar Tikus *Rattus Norvegicus* Galur Program Studi Kedokteran, FK UNTAN Departemen Mikrobiologi Medik, Program Studi Kedokteran, FK UNTAN Departemen Biokimia Medik, Program Studi Kedokteran, 5, pp. 1314–1321.
- Arifin, B., dan Ibrahim, 2018, Struktur, Bioaktivitas dan Antioksidan Flavonoid, *Jurnal Zarah*, 6(1), pp. 21–29. doi:10.31629/zarah.v6i1.313.
- Armansyah., Sutriana, A., Aliza, D., 2010, Aktivitas Hepatoprotektif Ekstrak Etanol Daun Kucing-kucingan (*Acalypha indica L.*) pada Tikus Putih (*Rattus Novergicus*) yang Diinduksi Parasetamol, *Jurnal Ilmu-Ilmu Peternakan*, 0(0), pp. 292–298.
- Aulia, A.P., dan Wahyuningsih, H., 2021, Effect of Red Cabbage Juice as a Hepatoprotector on Liver Enzyme Levels, *Borneo Journal of Medical Laboratory Technology*, 4(1), pp. 272–278. doi:10.33084/bjmlt.v4i1.2957.
- Balitbang Kemenkes RI, 2015, *Riset Khusus Vektor dan Reservoir Penyakit: Pedoman Pengumpulan Data Reservoir (Tikus) di Lapangan*. Available at: <http://www.b2p2vrp.litbang.kemkes.go.id/publikasi/download/61>.
- Benesic, A., 2019, Drug-induced liver injury (DILI), *MMW-Fortschritte der Medizin*, 161(8), pp. 57–62. doi:10.1007/s15006-019-0458-z.

- Cairns, R., Clair, E.W., Andrew, H.D., 2019, Paracetamol poisoning-related hospital admissions and deaths in Australia, 2004–2017, *Medical Journal of Australia*, 211(5), pp. 218–223. doi:10.5694/mja2.50296.
- Caparrotta, T.M., Antonie D.J., Dear J.W., 2018, Are some people at increased risk of paracetamol-induced liver injury? A critical review of the literature, pp. 147–160.
- Gumay, B.S., dan Syazili, M., 2020, Penggunaan Klinis Aktivitas Enzim Gamma-Glutamyl Transferase (GGT) Plasma dan Potensinya sebagai Biomarker untuk Berbagai Penyakit, *Lab.Biokimia, Biologi Molekuler dan Fisiologi. Fakultas Kedokteran Lampung.*, 9(1), pp. 1–6. Available at: <http://repository.lppm.unila.ac.id>.
- Hossain, S., Urbi, Z., Karuniawati, H., Mohiuddin, R.B., 2021 *Andrographis paniculata* (Burm. f.) wall. ex nees: An updated review of phytochemistry, antimicrobial pharmacology, and clinical safety and efficacy, *Life*, 11(4), pp. 1–39. doi:10.3390/life11040348.
- Indahsari, N.K., 2017, Histopatologi Hepar Tikus Putih (*Rattus Novergicus*) yang Diinduksi Dengan Parasetamol Dosis Toksik Pasca Pemberian Ekstrak Etanol Daun Kelor (*Moringa oleifera*) Noer Kumala Indahsari, *Jurnal Kimia Riset*, 2(2), pp. 123–130.
- Jeharu, S.A., Putra, G.P.A.F.S., Widayanti, N.P., 2020 Pengaruh Pemberian Variasi Dosis Rifampisin terhadap Kadar Gamma Glutamyl Transferase dan Alkaline Phosphatase pada Tikus Putih Galur Wistar, *Bali International Scientific Forum*, 1(1), pp. 25–34.
- Jozwiak-Bebenista, M., dan Nowak, J.Z., 2014, Paracetamol: Mechanism of action, applications and safety concern, *Acta Poloniae Pharmaceutica - Drug Research*, 71(1), pp. 11–23.
- Koenig, G., dan Seneff, S., 2015, Gamma-Glutamyltransferase: A Predictive Biomarker of Cellular Antioxidant Inadequacy and Disease Risk, *Disease Markers*, 2015. doi:10.1155/2015/818570.
- Kunutsor, S.K., 2016, Gamma-glutamyltransferase—friend or foe within?, *Liver International*, 36(12), pp. 1723–1734. doi:10.1111/liv.13221.
- Licata, A., Minissale, M.G., Calvaruso, V., Craxi, A., 2017, A focus on epidemiology of drug-induced liver injury: Analysis of a prospective cohort, *European Review for Medical and Pharmacological Sciences*, 21(1), pp. 112–121.
- Loho, I.M., dan Hasan, I., 2014, Drug-Induced Liver Injury – Tantangan dalam Diagnosis, *Continuing medical education*, 41(3), pp. 167–170.

- Mahardika, G.G., Sucindra, N.W., Aman., 2020, Ekstrak Etanol Daun Sambiloto (*Andrographis Paniculata*) Menurunkan HAI (Histology Activity Indeks)-Knodell Score Pada Hepar Mencit (*Mus Musculus*) Jantan yang Diinduksi CC14, *Jurnal Medika Udayana*, 9(4), pp. 3–8.
- Marzilawati, A.R., Ngau, Y., dan Mahadeva, S., 2012, Low Rates Of Hepatotoxicity Among Asian Patients With Paracetamol Overdose : a review of 1024 cases, pp. 2–8.
- Matsha, T.E., Macharia, M., Yako, Y., Erasmus, R.T., 2014, Gamma-Glutamyltransferase, Insulin Resistance And Cardiometabolic Risk Profile In A Middle-Aged African population, *European Journal of Preventive Cardiology*, 21(12), pp. 1541–1548. doi:10.1177/2047487313501967.
- Mussard, E., Cesaro, A., Lespessailles, E., Legrain, B., 2019, Andrographolide, a natural antioxidant: An update, *Antioxidants*, 8(12), pp. 1–20. doi:10.3390/antiox8120571.
- Nasir, A., Abubakar, M.G., Shehu, R.A., Aliyu, U., 2013, Hepatoprotective Effect of the Aqueous Leaf Extract of *Andrographis paniculata* Nees Against Carbon Tetrachloride – Induced Hepatotoxicity in Rats, *Nigerian Journal of Basic and Applied Sciences*, 21(1), pp. 45–54. doi:10.4314/njbas.v21i1.7.
- Niki, R., Sugiyanta, dan Sakinah, E.N., 2018, Pengaruh Pemberian Cuka Apel “A” terhadap Kadar MDA Hepar Tikus Wistar Jantan yang Diinduksi Parasetamol Dosis Toksik, *Pustaka Kesehatan*, 6(2), p. 272. doi:10.19184/pk.v6i2.7667.
- Olaleye, M.T., Amobonye, A.M., Komolafe, K., Akinmoladun, A.B., 2014, Protective effects of Parinari Curatellifolia Flavonoids Against Acetaminophen-Induced Hepatic Necrosis In Rats, *Saudi Journal of Biological Sciences*, 21(5), pp. 486–492. doi:10.1016/j.sjbs.2014.06.005.
- Pujiasmanto, B., Moenandir., Syamsulbahri., Kuswanto., 2007, Study On The Morphology And Agroecology Of Creat (*Andrographis paniculata* ness.) in Various Habitat, *Biodiversitas Journal of Biological Diversity*, 8(4), pp. 326–329. doi:10.13057/biodiv/d080416.
- 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, *Khatulistiwa Informatika*, 3(2), pp. 124–133.
- Ramachandran, A., dan Jaeschke, H., 2017, Mechanisms of Acetaminophen Hepatotoxicity and Their Translation to The Human Pathophysiology, *Journal of Clinical and Translational Research*, 3, pp. 157–169. doi:10.18053/jctres.03.2017s1.002.

- Rivai, H., Febrikesari, G., dan 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.
- Robiyanto, R., Liana, J., dan 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), p. 274. doi:10.25077/jsfk.6.3.274-285.2019.
- Royani, J.I., Hardianto, D., dan Wahyuni, S., 2014, Analysis of Andrographolide Contents on Sambiloto Plants (*Andrographis paniculata*) Derived from 12 Locations in Java Island, *Jurnal Bioteknologi & Biosains Indonesia*, 1(1), pp. 15–20. Available at: <http://ejurnal.bppt.go.id/index.php/JBBI>.
- Sciences, H., 2016, *Farmakologi dan Terapi Edisi 5*.
- Silalahi, M., 2020, Sambiroto (*Andrographis paniculata*) dan Bioaktivitasnya, *BEST Journal (Biology Education, Sains and Technology)*, 3(1), pp. 76–84. doi:10.30743/best.v3i1.2448.
- Singh, T., Gupta, N., Alkhouri., Carey, W.D., Hanouneh, I.A., 2016, A guide to managing acute liver failure, *Cleveland Clinic Journal of Medicine*, 83(6), pp. 453–462. doi:10.3949/ccjm.83a.15101.
- Stevani, H., 2016, *Praktikum Farmakologi*, 59.
- Tan, M.C.S., Oyong, G.G., Shen, C.C., Ragasa., 2016, Chemical composition of *Andrographis paniculata* (Burm.f.), *Research Journal of Pharmaceutical, Biological and Chemical Sciences*, 7(6), pp. 2405–2408.
- Wahyuningsih, H., dan 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.
- Warditiani, N.K., Susanti, N.M.P., Arisanti, C.I.S., Putri, N.P.R.D., Wirasuta, I.M.A.G., 2017, Antidyslipidemia and Antioxidant Activity Of Andrographolide Compound From Sambiloto (*Andrographis Paniculata*) Herb, 9(7).
- Widiyastuti, Y., 2017, Sambiloto (*Andrographis paniculata* Nees.) Si Pahit yang Semakin Melejit, *Balai Besar Penelitian dan Pengembangan Tanaman Obat dan Obat Tradisional*, 1, pp. 1–138.
- Widyawati, T., 2016, Aspek Farmakologi Sambiloto (*Andrographis paniculata* Nees), 4(April).

Yanti, Y.N., dan Mitika, S., 2017, Uji Efektivitas Antibakteri Ekstrak Etanol Daun Sambiloto (*Andrographis paniculata* Ness) terhadap Bakteri *Staphylococcus aureus*, *Jurnal Ilmiah Ibnu Sina (JIIS): Ilmu Farmasi dan Kesehatan*, 2(1), pp. 158–168. Available at: <http://jiis.akfar-isfibjm.ac.id/index.php/JIIS/article/view/93>.

