



Review Artikel : Efek Hepatoprotektor Pada Herba Sambiloto (*Andrographis paniculate*) Terhadap Jejas Hati Imbas Obat Antituberkulosis

Dedeh Indah¹, Gita Silpiani Kurnia², Maya Arfania³

^{1,2,3} Universitas Buana Perjuangan Karawang, Jawa Barat

Email : fm19.dedehindah@mhs.ubpkarawang.ac.id¹, fm19.gitakurnia@mhs.ubpkarawang.ac.id², maya.arfania@ubpkarawang.ac.id³

Abstrak

Jejas hati imbas obat (*drug-induced liver injury*; DILI) atau biasa dikenal dengan hepatotoksitas imbas obat merupakan kerusakan pada hepar yang disebabkan oleh pajanan terhadap obat atau agen non-infeksius. Jejas hati imbas obat ditandai dengan peningkatan kadar enzim hati dan kerusakan jaringan hati. Tujuan dari review ini adalah untuk mengetahui efektivitas dari herba sambiloto (*Andrographis paniculata*) terhadap jejas hati imbas dari obat antituberkulosis. Metode yang digunakan literature review dengan mengumpulkan informasi tambahan dari database *Google Scholar*, *Scienedirect* dan *Research Gate*. Jejas hati imbas obat sering disebabkan oleh konsumsi beberapa obat seperti parasetamol dan rifampisin. Jejas hati imbas obat dapat dibagi menjadi jejas hati imbas obat tipe intrinsik dan jejas hati imbas obat tipe idiosinkratik. Pemberian sambiloto (*Andrographis paniculata*) pada mencit maupun tikus yang mengalami jejas hati imbas obat menyebabkan penurunan kadar enzim hati di dalam darah dan memperbaiki gambaran histologis hati sehingga sambiloto dapat menjadi salah satu terapi adjuvant untuk mengatasi jejas hati imbas obat.

Kata kunci: *Jejas hati imbas obat, Tuberkulosis, sambiloto*

Abstract

Drug-induced liver injury (DILI) or commonly known as drug-induced hepatotoxicity is damage to the liver caused by exposure to drugs or non-infectious agents. Drug-induced liver injury is characterized by elevated liver enzyme levels and liver tissue damage. The purpose of this review is to determine the effectiveness of bitter herbs (*Andrographis paniculata*) against liver injury induced by antituberculosis drugs. The method used was a literature review by collecting additional information from the Google Scholar database, Scienedirect and Research Gate. Drug-induced liver injury is often caused by the consumption of several drugs such as paracetamol and rifampicin. Drug-induced liver injury can be divided into intrinsic type of drug-induced liver injury and idiosyncratic type of drug-induced liver injury. Administration of Sambiloto (*Andrographis paniculata*) to mice and rats that have experienced drug-induced liver injury causes a decrease in liver enzyme levels in the blood and improves the histological picture of the liver so that Sambiloto can be one of the adjuvant therapies to treat drug-induced liver injury.

Keywords: *drug-induced liver injury, tuberculosis, Sambiloto*

PENDAHULUAN

Jejas hati imbas obat (*drug-induced liver injury*; DILI) atau biasa dikenal dengan hepatotoksisitas imbas obat merupakan kerusakan pada hepar yang disebabkan oleh pajanan terhadap obat atau agen non-infeksius (Loho et.al., 2014). Hepatotoksisitas imbas obat adalah komplikasi potensial yang hampir selalu ada pada setiap pemberian terapi obat-obatan. Hal ini terjadi karena hati berperan sebagai pusat metabolisme dari semua obat dan zat-zat asing yang masuk ke tubuh (Bayupurnama, 2014).

Jejas hati imbas obat dapat dibagi menjadi tipe intrinsik dan tipe idiosinkratik. Berdasarkan pola kerusakan hati, jejas hati imbas obat dapat dibagi menjadi tipe hepatoseluler, kolestasis dan campuran. Penatalaksanaan jejas hati imbas obat dapat dilakukan dengan menghentikan obat yang sedang dikonsumsi terutama yang menyebabkan efek hepatotoksik, dapat juga dilakukan rawat inap untuk pasien, bahkan dapat dilakukan transplantasi hati. Tinjauan Pustaka ini membahas efek hepatoprotektor sambiloto (*Andrographis paniculata*) untuk jejas hati yang disebabkan oleh obat terutama parasetamol dan rifampisin.

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

Kandungan kimia yang terkandung di tanaman sambiloto (*A. paniculata*) adalah senyawa andrographolide, 14-deoxyandrographolide, flavonoid, asam kuintat, serta xanthone.⁷ Andrographolid dapat mengurangi kerusakan yang disebabkan oleh parasetamol dan rifampisin dengan mengurangi kematian sel hepatosit dan juga menurunkan kadar SGPT, SGOT, ALP bahkan bilirubin menjadi normal.⁸ Oleh karena itu *A. paniculata* dapat menjadi salah satu alternatif pengobatan herbal yang memiliki efek samping minimal dan mudah didapatkan di Indonesia. Tinjauan pustaka ini bertujuan untuk mengetahui efek hepatoprotektor *A. paniculata* terhadap jejas hati imbas obat yang disebabkan oleh parasetamol dan rifampisin.

Data epidemiologi menunjukkan, insiden hepatotoksisitas imbas obat terjadi sebanyak 1:10.000 sampai dengan 1:100.000 individu setiap tahun. Insiden hepatotoksisitas imbas obat yang sebenarnya sulit diketahui. Jumlah aktualnya dapat jauh lebih besar. Hal ini disebabkan sistem pelaporan yang belum memadai, kesulitan dalam mendeteksi atau mendiagnosis, serta kurangnya observasi pada pasien-pasien yang mengalami hepatotoksisitas imbas obat tersebut. Meskipun insidennya tidak banyak, kejadian hepatotoksisitas imbas obat dapat berakibat serius dan fatal. Lebih dari 10% pasien yang terdiagnosis sebagai DILI akan berujung pada kematian (Bell et.al., 2009).

METODE

Metode yang digunakan yaitu *literature review* dimana metode ini merupakan penulisan dengan cara mencari literature dari nasional atau internasional, literature ini didapatkan dari, jurnal, internet, dan sumber pustaka lainnya. Review ini dilakukan dengan mengumpulkan data penelitian dan karya ilmiah dengan objek review. Data yang didapatkan dalam review ini yaitu data sekunder dari database *Google Scholar*, *Research gate*, dan *Scencedirect*.

HASIL DAN PEMBAHASAN

Jejas hati imbas obat dapat disebabkan oleh obat anti tuberkulosis (OAT) yaitu obat rifampisin. Rifampisin merupakan obat yang digunakan untuk mengatasi tuberculosi, antibiotik ini dihasilkan oleh *Streptomyces mediterranei*. Rifampicin dimetabolisme melalui hati menjadi bentuk *desacetyl* rifampisin yang lebih polar. Rifampisin memiliki efek yang lebih hepatotoksik dibandingkan dengan obat antituberculosis lainnya. Rifampisin dapat mengaktifkan *xeno sensing pregnane X receptor* (PXR) dan akan meningkatkan transkripsi sitokrom P₄₅₀ dan *glutathion S-transferase*, saat fase I dan fase II dan transporter saat fase III. Apabila dikombinasikan dengan isoniazid, salah satu obat anti tuberculosi lainnya, maka akan terjadi peningkatan produksi hidrazine.

Peningkatan metabolisme isoniazid menyebabkan efek hepatotoksik yang disebabkan oleh rifampisin yang mengaktifkan sitokrom 450. Jejas hati imbas obat yang disebabkan oleh obat anti tuberculosi khususnya rifampisin akan terjadi setelah 2 bulan konsumsi obat. Jejas hati imbas obat terutama yang disebabkan oleh rifampisin akan mengakibatkan terjadinya stres oksidatif mitokondria, apoptosis hepatosit, kolestasi dan akumulasi lipid di hati.

Andrographis paniculata (*A. paniculata*) atau sambiloto, umumnya dikenal sebagai 'King of Bitter', adalah tanaman kecil, tahunan, dan bercabang yang tergolong dalam keluarga Acanthaceae. *Andrographis paniculata* dilaporkan memiliki efek hepatoprotektor, antimalaria, antihipertensi, antipiretik, antitrombolitik, dan antidot untuk gigitan ular (Mishra *et al*, 2009).

Sambiloto memiliki senyawa aktif *andrographolide* dan flavonoid yang bersifat sebagai antioksidan. Senyawa antioksidan flavonoid dapat menurunkan radikal bebas dan mencegah terjadinya deplesi glutathion hepar yang merupakan antioksidan endogen di hepar. Salah satu kandungan zat aktif *diterpenoid lactone* yang terdapat di *Andrographis paniculata* yang dapat berfungsi sebagai hepatoprotektor adalah *andrographolide*. *Andrographolide* selain sebagai hepatoprotektor juga mampu menghambat pertumbuhan sel kanker hati, payudara, prostat serta meningkatkan produksi antibodi yang dapat menghambat virus HIV (Prapanca,2003).

Andrographolide menjadi salah satu agen hepatoprotektor dengan meningkatkan respon inflamasi pada hati tikus yang diinduksi thioacetamide dan melindungi hati tikus dengan mengembalikan kadar enzim hati seperti SGPT, SGOT, LDH, bilirubin pada hati tikus yang diinduksi CCL₄. *Andrographolide* juga menunjukkan efek hepatoprotektor pada hati yang diinduksi lipopolisakarida/D-galaktosamin (LPS/D-GalN) melalui jalur NF- κ B dan aktivasi jalur Nrf₂ (Dai Y *et al.*,2019)

Hepatic injury yang disebabkan oleh CCL₄ disebabkan oleh overproduksi dari *triklorometil-free radical*, kemudian akan mengalami proses inflamasi yang diinisiasi oleh Kuppfer sel. Kuppfer sel akan melepaskan berbagai macam mediator inflamasi atau sitokin, yang akhirnya mengarah ke liver injury. Ketika terjadi kerusakan jaringan, memicu aktivasi makrofag yang menyebabkan overproduksi dari TNF- α sehingga memicu nekrosis hepatitis. Kelompok yang mendapatkan CCL₄ dosis toksik, kadar TNF- α nya mengalami peningkatan sehingga terjadi inflamasi dan nekrosis, namun pemberian ekstrak daun Sambiloto secara signifikan menurunkan efek nekrosis dan inflamasi menjadi berkurang (Basu S,2003).

Pemberian ekstrak daun Sambiloto (*Andrographis paniculata*) dapat menurunkan HAI (*Histology Activity Indeks*)-*Knodell Score* pada hepar mencit yang diinduksi dengan karbon tetraklorida dosis toksik. Herba sambiloto (*Andrographis paniculata*) yang memiliki kandungan zat aktif *andrographolide* dapat menjadi obat tradisional yang dapat mengembalikan fungsi hati dengan baik dan membuat kadar enzim hati di dalam darah menjadi normal. herba sambiloto (*Andrographis paniculate*) merupakan tanaman yang dapat menjadi agen hepatoprotektor yang dapat digunakan sebagai alternatif dalam menangani jejas hati imbas dari penggunaan obat antituberculosis.

SIMPULAN

Jejas hati Jejas hati imbas obat (*drug-induced liver injury*; DILI) atau biasa dikenal dengan hepatotoksisitas imbas obat merupakan kerusakan pada hepar. salah satunya adalah penggunaan rifampicin pada pasien penderita Tuberkulosis. Rifampicin dimetabolisme melalui hati menjadi bentuk desacetyl rifampisin yang lebih polar. Apabila dikombinasikan dengan isoniazid, salah satu obat anti tuberkulosis lainnya, maka akan terjadi peningkatan produksi hidrazine. Rifampisin dapat mengaktifkan xeno sensing pregnane X receptor (PXR) dan akan meningkatkan transkripsi sitokrom P450 dan glutathion S-transferase. Andrographolide menjadi salah satu agen hepatoprotektor dengan meningkatkan respon inflamasi pada hati tikus yang diinduksi thioacetamide. Kupffer sel akan melepaskan berbagai macam mediator inflamasi atau sitokin, yang akhirnya mengarah ke liver injury.

DAFTAR PUSTAKA

- Basu S. Carbon tetrachloride-induced lipid peroxidation: eicosanoid formation and their regulation by antioxidant nutrients. *Toxicology*, 2003;189:113-127.
- Bayupurnama P (2014). Hepatotoksisitas imbas obat. Dalam Sudoyo AW, Setiyohadi B, Alwi I, Simadibrata M, Setiati S (eds). Buku ajar ilmu penyakit dalam jilid II. Jakarta: Pusat Penerbitan Departemen Ilmu Penyakit Dalam FK UI, pp: 2007-2012
- Bell LN, Naga C (2009). Epidemiology of idiosyncratic drug-induced liver injury. *National Institute of Health*, 29 (4): 337-347
- Brouckaert P., Fiers W., *Curr. Top. Tumor Necrosis Factor and the Systemic Inflammatory Response Syndrome. Microbiol. Immunol.*, 1996;216:167-187.
- Dai, Y., Chen, S. R., Chai, L., Zhao, J., Wang, Y., & Wang, Y. (2019). Overview of pharmacological activities of *Andrographis paniculata* and its major compound andrographolide. *Critical reviews in food science and nutrition*, 59(sup1), S17-S29.
- Feng, J., Zhu, H., Feng, Z. Protective Mechanism of Andrographolide against Carbon Tetrachloride-Induced Acute Liver Injury in Mice. *Biol Pharm*, 2011;34(2):1666-1670
- Kim, J. H., Nam, W. S., Kim, S. J., Kwon, O. K., Seung, E. J., Jo, J. J., ... & Lee, S. (2017). Mechanism investigation of rifampicin-induced liver injury using comparative toxicoproteomics in mice. *International journal of molecular sciences*, 18(7), 1417.
- Lee, T. Y., Chang, H. H., Wen, C. K., Huang, T. H., & Chang, Y. S. (2014). Modulation of thioacetamide-induced hepatic inflammations, angiogenesis and fibrosis by andrographolide in mice. *Journal of Ethnopharmacology*, 158, 423-430.
- Loho, I. M., & Hasan, I. (2014). Drug-induced liver injury—tantangan dalam diagnosis. *Cermin Dunia Kedokteran*, 41(3), 167-170.
- Mahardika, G. G., Dewi, N. W. S., & Aman, I. G. M. (2020). Ekstrak Etanol Daun Sambiloto (*Andrographis paniculata*) Menurunkan HAI (Histology Activity Indeks)-Knodell Scor Pada Hepar Mencit (*Mus musculus*) Jantan Yang Diinduksi CCL4. *E-Jurnal Medika Udayana*, 9(5), 75-80.
- Mishra US, Mishra A, Kumari R, Murthy PN, Naik BS. Antibacterial Activity of *Andrographis paniculata*. *Indian J Pharm Sci*. 2009. 71(4): 436–438.
- N. Verma and M. Vinayak. Antioxidant action of *Andrographis paniculata* on lymphoma. *Molecular Biology Reports* vol.35 no.4: 2008; p.535–40.
- Rothstein, D. M. (2016). Rifamycins, alone and in combination. *Cold Spring Harbor perspectives in medicine*, 6(7), a027011.
- Suman Pattanayak dkk. Hepatoprotective Activity of Crude Flavonoids Extract of *Cajanus scarabaeoides* (L) in Paracetamol Intoxicated Albino Rats. *Asian J Pharm Biol Res* Vol. 1(1): 2011; p.22-7.
- Tatiya, A. U., Surana, S. J., Sutar, M. P., & Gamit, N. H. (2012). Hepatoprotective effect of poly herbal formulation against various hepatotoxic agents in rats. *Pharmacognosy Research*, 4(1), 50.