

Hepatoprotective potential of *Euphorbia heterophylla* L. leaf extract in reducing bilirubin levels in Wistar rats induced with INH and rifampicin

Potensi hepatoprotektif ekstrak daun *Euphorbia heterophylla* L. dalam menurunkan kadar bilirubin pada tikus Wistar yang diinduksi INH dan rifampisin

Khamdiyah Indah Kurniasih ^{a*}, Fauziah ^a, Uki Septi Ratna ^b

^a Prodi Farmasi, Fakultas Kesehatan, Universitas Harapan Bangsa, Purwokerto, Indonesia.

^b Universitas Setia Budi, Surakarta, Indonesia.

*Corresponding Authors: Khamdiyah@uhb.ac.id

Abstract

Hepatitis is a liver damage disorder characterized by inflammation caused by various factors, one of which is medication use. Liver damage due to medication, or drug-induced liver injury (DILI), has a relatively high prevalence. Isoniazid (INH) + Rifampicin is a combination of drugs that poses a risk of DILI by causing liver damage. One parameter for assessing liver damage is the measurement of total serum bilirubin levels. *Katemas herb* (*Euphorbia heterophylla* L) is a plant known to contain flavonoids, tannins, and saponins with potent antioxidant properties. The high incidence of liver damage due to drug-induced liver injury (DILI) necessitates the exploration of alternative therapies to manage liver disorders. *Katemas* is a wild grass that grows abundantly but remains underutilized. This study aims to evaluate the hepatoprotective activity of *katemas* herb leaves. The method used in this research involves maceration to obtain extracts, with 96% ethanol as the solvent. Testing was conducted on five groups of rats, with total serum bilirubin levels measured across all groups. All groups were induced using INH and RMP. The results showed that Groups III and IV, the dose variation groups, exhibited hepatoprotective activity. Group V, which received the highest dose of 200 mg/kg BW, demonstrated the most significant reduction in total bilirubin levels, with the largest mean decrease (-0.226) and a slight standard deviation (± 0.043).

Keywords: Bilirubin, Hepatitis, *Katemas*, Hepatoprotective

Abstrak

Hepatitis adalah gangguan kerusakan hati yang ditandai dengan peradangan akibat berbagai faktor, salah satunya adalah penggunaan obat. Kerusakan hati akibat penggunaan obat, atau drug-induced liver injury (DILI), memiliki prevalensi yang relatif tinggi. Isoniazid (INH) dan Rifampisin merupakan kombinasi obat yang berisiko menyebabkan DILI dengan memicu kerusakan hati. Salah satu parameter untuk menilai kerusakan hati adalah pengukuran kadar bilirubin serum total. Tanaman *katemas* (*Euphorbia heterophylla* L.) diketahui mengandung flavonoid, tanin, dan saponin yang memiliki sifat antioksidan kuat. Tingginya insiden kerusakan hati akibat DILI mendorong perlunya eksplorasi terapi alternatif dalam mengatasi gangguan hati. *Katemas* merupakan tanaman liar yang tumbuh melimpah, tetapi masih kurang dimanfaatkan. Penelitian ini bertujuan untuk mengevaluasi aktivitas hepatoprotektif ekstrak daun *katemas*. Metode yang digunakan dalam penelitian ini adalah maserasi untuk memperoleh ekstrak dengan pelarut etanol 96%. Pengujian dilakukan pada lima kelompok tikus dengan pengukuran kadar bilirubin serum total di semua kelompok. Semua kelompok diinduksi menggunakan INH dan RMP. Hasil penelitian menunjukkan bahwa Kelompok III dan IV, yang merupakan kelompok variasi dosis, menunjukkan aktivitas hepatoprotektif. Kelompok V, yang menerima dosis tertinggi sebesar 200 mg/kg BB, menunjukkan penurunan kadar bilirubin total paling signifikan dengan rata-rata penurunan terbesar (-0,226) dan standar deviasi yang kecil ($\pm 0,043$).

Kata Kunci: Bilirubin, Hepatitis, *Katemas*, Hepatoprotektif.



Copyright © 2020 The author(s). You are free to : **Share** (copy and redistribute the material in any medium or format) and **Adapt** (remix, transform, and build upon the material) under the following terms: **Attribution** – You must give appropriate credit, provide a link to the license, and indicate if changes were made. You may do so in any reasonable manner, but not in any way that suggests the licensor endorses you or your use; **NonCommercial** – You may not use the material for commercial purposes; **ShareAlike** – If you remix, transform, or build upon the material, you must distribute your contributions under the same license as the original. Content from this work may be used under the terms of the a [Creative Commons Attribution-NonCommercial-ShareAlike 4.0 International \(CC BY-NC-SA 4.0\) License](https://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/4.0/)

Article History:

Received:10/08/2024,
Revised: 21/01/2025
Accepted: 22/01/2025
Available Online: 02/01/2025

QR access this Article


<https://doi.org/10.36490/journal-jps.com.v8i1.592>

Pendahuluan

Hepatitis merupakan suatu gangguan kerusakan hati yang ditandai dengan adanya peradangan yang disebabkan oleh berbagai factor, salah satunya adalah penggunaan obat [1,2]. Gangguan hati akibat penggunaan obat-obatan atau *drug-induced liver injury* (DILI) memiliki prevalensi yang cukup tinggi. DILI menempati urutan ke Jumlah korban jiwa akibat DILI mencapai lebih dari 50% dari seluruh kasus kerusakan hati [3]. Di AS dan seluruh dunia, kejadian tahunan DILI pada populasi umum berada di bawah 15-20 per 100.000 populasi [4–6]. Insiden global kasar DILI di perancis adalah 13,9 kasus / 100.000 populasi [7]. Antibiotik Isoniazid (INH) dan Rifampisin (RMP) terbukti dapat menyebabkan gangguan kerusakan hati [8].

INH dan RMP merupakan kombinasi obat yang sering digunakan dalam pengobatan tuberculosis (TBC). Penyebab kerusakan hati akibat isoniazid diyakini adalah akumulasi zat antara toksik dalam metabolismenya. Asetilhidrazin (AcHz), hidrazin (Hz), dan asetilisoniazid (AcINH) adalah metabolit utama INH. Studi mengenai hepatotoksitas INH pada tikus menunjukkan bahwa AcINH dan AcHz dapat menyebabkan nekrosis hati; namun pengobatan dengan INH secara langsung bahkan pada dosis tinggi dan jangka panjang tidak menyebabkan toksisitas [9–11]. RFP menginduksi ekspresi CYP3A4 melalui aktivasi PXR, dan CYP3A4 mendeasetilasi RFP [12]. Berbeda dengan INH, metabolit RFP sebagian besar dianggap tidak beracun. Namun, dengan adanya INH, RFP menyumbangkan gugus asetil ke INH. INH yang diasilasi mengalami percepatan metabolisme menjadi AcHz [13,14], dan dengan demikian, RFP secara signifikan meningkatkan kerusakan hati yang disebabkan oleh INH.

Salah satu parameter kerusakan hati adalah tingginya kadar bilirubin dari batas normal. Nilai normal bilirubin adalah 0,1-1,2 [11,15]. Bilirubin total. Bilirubin adalah suatu pigmen yang terdiri dari senyawa tetrapirrol yang larut dalam lemak yang berasal dari pemecahan enzimatik dari gugus heme dari berbagai hemoprotein yang berasal dari seluruh tubuh .sumber utama dari bilirubin adalah dari pemecahan hemoglobin dari pembentukan sel darah merah yang tidak sempurna (*ineffective erythropoesis*) dalam sumsum tulang [16,17].

Katemas (*Euphorbia heterophylla* L.) merupakan tanaman yang mengandung flavonoid, tanin dan saponin. Katemas terbukti memiliki kandungan total fenolik dan flavonoid ekstrak yang tinggi mempengaruhi aktivitas antioksidan ekstrak yang tergolong sangat kuat [18,19]. Flavonoid diketahui memiliki sifat antioksidan, sifat antioksidan tersebut yang mungkin berperan sebagai hepatoprotektor dan berkaitan dengan peningkatan kadar glutathion hati [20–22].

Penelitian ini penting dilakukan karena hepatitis akibat penggunaan obat merupakan salah satu penyebab utama kerusakan hati, dengan risiko yang meningkat pada penggunaan kombinasi isoniazid (INH) dan rifampisin (RMP). Efek hepatotoksik dari obat-obatan ini dapat memicu peningkatan kadar bilirubin, yang menjadi indikator gangguan fungsi hati. Saat ini, alternatif terapi yang efektif dan aman masih terbatas, sehingga diperlukan eksplorasi bahan alami dengan potensi hepatoprotektif. Katemas (*Euphorbia heterophylla* L.) diketahui memiliki kandungan antioksidan yang dapat membantu melindungi hati dari kerusakan. Oleh karena itu, penelitian ini bertujuan untuk mengevaluasi potensi ekstrak daun katemas sebagai agen hepatoprotektif dalam mengatasi dampak negatif INH dan RMP terhadap fungsi hati.

Metode Penelitian

Penelitian ini merupakan studi eksperimental laboratorium yang bertujuan untuk mengevaluasi efek hepatoprotektif ekstrak daun katemas. Ekstraksi dilakukan menggunakan metode maserasi dengan pelarut etanol 70%. Untuk menguji efek tersebut, digunakan tikus putih galur Wistar sebagai hewan uji, dengan total 30 ekor yang dibagi secara acak ke dalam lima kelompok perlakuan. Seluruh tikus terlebih dahulu diinduksi dengan isoniazid (INH) dan rifampisin (RMP) untuk memicu kerusakan hati. Kelompok I berfungsi sebagai kontrol negatif yang hanya diberikan INH dan RMP tanpa perlakuan tambahan, sedangkan Kelompok II sebagai kontrol positif menerima kurkuma dengan dosis 3,6 mg/200 g BB. Sementara itu, Kelompok III, IV, dan V diberikan ekstrak daun katemas dengan dosis bertingkat, yaitu 50 mg/kg BB, 100 mg/kg BB, dan 200 mg/kg BB. Penelitian ini berlangsung selama 27 hari, dengan pengukuran kadar bilirubin total dilakukan pada hari ke-0 dan hari ke-28 untuk menilai tingkat kerusakan hati. Data yang diperoleh kemudian dianalisis menggunakan uji ANOVA dua arah (*Two-Way ANOVA*) untuk menentukan signifikansi perbedaan antar kelompok perlakuan [23–28].

Metode pemeriksaan bilirubin total secara fotometrik dengan menggunakan serum bilirubin total. uji bilirubin total 1000 μ l yang diinkubasi selama 5 menit terlebih dahulu kemudian ditambahkan sample serum sebesar 100 μ l kemudian diinkubasi selama 10-30 menit. Serum didapat dari darah yang diambil melalui vena mata dan kemudian disentrifuge selama 5 menit agar terpisah dari plasma. Kemudian dilakukan pengukuran fotometer dengan Panjang gelombang 546 nm [29–32].

Hasil Dan Pembahasan

Hasil penelitian ini diawali dengan sortasi daun herba katemas, kemudian dilakukan perajangan, pengeringan serta proses penghalusan dengan menggunakan blander, dan selanjutnya dilakukan proses ekstraksi dengan menggunakan metode maserasi dengan menggunakan pelarut etanol 96% dengan perbandingan 1: 10. Ekstrak yang digunakan adalah sebanyak 250 gr dan pelarut yang digunakan adalah 2,5 L. Setelah didapat ekstrak kental maka proses selanjutnya adalah perlakuan kehewan uji selama 27 hari. Hewan uji dibagi menjadi 5 kelompok yaitu kelompok I (INH+ Rifampisin), kelompok II (INH+Rifampisin+ Curcumin), Kelompok III (INH+Rifampisin+ Ekstrak 50g), Kelompok IV(INH+Rifampisin+ Ekstrak 100g), Kelompok V (INH+Rifampisin+ Ekstrak 200g). Sebelum diberikan perlakuan, sampel darah diambil dari masing-masing kelompok tikus melalui vena retro-orbital menggunakan metode kapiler hematokrit. Pengambilan darah ini dilakukan untuk memperoleh data awal (*pre-test*) yang akan menjadi dasar perbandingan terhadap data setelah perlakuan. Setelah 28 hari perlakuan, pengambilan darah dilakukan kembali melalui vena retro-orbital untuk mendapatkan data akhir (*post-test*). Penggunaan vena retro-orbital sebagai metode pengambilan darah pada tikus merupakan teknik yang umum digunakan dalam penelitian biomedis karena memungkinkan pengambilan sampel dengan volume yang cukup untuk analisis laboratorium serta memiliki tingkat keberhasilan yang tinggi jika dilakukan dengan teknik yang tepat [33]. Namun, metode ini harus dilakukan dengan hati-hati untuk mengurangi risiko cedera atau stres pada hewan uji [34]. Hasil dari analisis darah sebelum dan sesudah perlakuan dapat dilihat pada Tabel 1 dan Gambar 1. Data pre-test dan post-test tersebut mencerminkan perubahan parameter hematologis dan biokimia darah yang dapat memberikan gambaran mengenai efek perlakuan yang diberikan terhadap kondisi fisiologis tikus.

Analisis data pre-test bertujuan untuk memastikan bahwa kondisi awal semua kelompok perlakuan berada dalam keadaan yang sebanding, sehingga perbedaan yang diamati pada post-test dapat dikaitkan dengan perlakuan yang diberikan. Setelah 28 hari perlakuan, analisis post-test dilakukan untuk menilai perubahan yang terjadi, baik peningkatan maupun penurunan parameter yang diukur. Parameter hematologis seperti jumlah sel darah merah (eritrosit), sel darah putih (leukosit), kadar hemoglobin, serta hematokrit dianalisis untuk mengamati respons imun dan kesehatan sistem peredaran darah tikus uji.

Selain itu, analisis biokimia darah seperti kadar glukosa, kolesterol, trigliserida, serta enzim hati (SGOT dan SGPT) dapat memberikan informasi lebih lanjut mengenai efek metabolik perlakuan. Perubahan signifikan pada parameter ini dapat mengindikasikan adanya efek farmakologis, toksikologis, atau terapeutik dari perlakuan yang diberikan [33].

Berdasarkan tabel 1 menunjukkan bahwa kelompok I yang merupakan kelompok kontrol negatif dengan perlakuan INH+ Rifampisin memiliki peningkatan kadar bilirubin yang signifikan (Mean \pm SD = 0.752

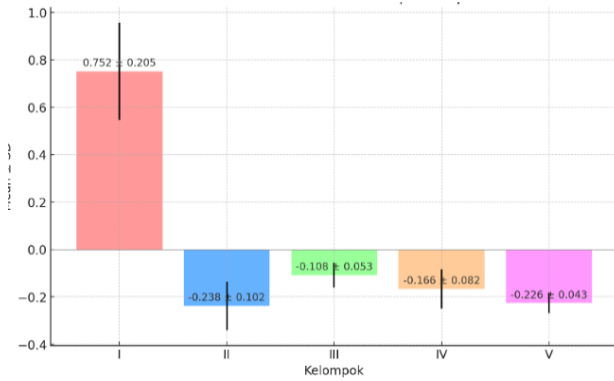
± 0.205), menunjukkan potensi hepatotoksik yang tinggi karena adanya peningkatan bilirubin setelah perlakuan. Kelompok II yang merupakan kelompok control positif dengan perlakuan curcumin+ INH + Rifampisin menunjukkan hasil penurunan kadar bilirubin total yang signifikan (Mean \pm SD = -0.238 ± 0.102) Kelompok II hingga Kelompok V merupakan kelompok dengan perlakuan pemberian ekstrak daun katemas dengan variasi dosis + INH+ Rifampisin juga menunjukkan penurunan kadar bilirubin, dengan Kelompok V yang merupakan variasi dosis ekstrak daun katemas 200 mg/200g memiliki nilai mean penurunan terbesar (-0.226) dan standar deviasi yang kecil (± 0.043), menunjukkan hasil yang paling stabil dan konsisten.

Penggunaan INH dan Rifampisin terbukti dapat meningkatkan serum bilirubin total. Penelitian lain menyebutkan Penggunaan awal rifampisin dapat meningkatkan kadar bilirubin total namun akan mengalami penurunan Kembali selama beberapa hari. INH adalah hidrazida yang mudah teroksidasi (Imir *et al.*,2016). Acetylhydrazine (AcHz), hydrazine (Hz), dan acetylisoniazid (AcINH) adalah metabolit utama INH.7 Jalur utama metabolisme INH meliputi: (1) Asetilasi membentuk AcINH melalui N -acetyltransferase (NAT) 2; dan (2) Hidrolisis untuk menghasilkan asam isonikotinic (INA) dan Hz melalui amidase. AcINH juga dapat dihidrolisis untuk membentuk INA dan AcHz. Selain itu, Hz dapat diasetilasi menjadi AcHz dan diacetylhydrazine (DiAcHz). Hz dan AcHz dianggap teroksidasi lebih lanjut menjadi metabolit reaktif dan terlibat dalam hepatotoksitas INH [9,10,35–37].

Rifampisin penginduksi CYP450. Di dalam hepar, CYP450 berada di retikulum endoplasma halus dan mikrosom. CYP450 berperan sebagai biokatalis dalam reaksi hidroksilasi metabolisme xenobiotik (bahan asing yang masuk dalam tubuh). Pada reaksi hidroksilasi, 1 atom oksigen (O₂) akan membentuk molekul air dan 1 atom lainnya masuk ke xenobiotik dan membentuk xenobiotik yang lebih polar. Apabila terlalu banyak xenobiotik yang masuk, maka akan semakin tinggi penggunaan O₂ untuk menghasilkan ATP. Sehingga terjadi pemakaian cepat O₂ (*respiratory burst*) yang dapat menyebabkan pembengkakan hati karena sifatnya yang pro inflamasi [38].

Tabel 1. Perubahan kadar bilirubin

Kelompok	Pre- test (mg/dL)	Post- Test (mg/dL)	Selisih	Mean \pm SD
I	0.48	1.49	1,01	0.752 \pm 0.205
	0.57	1.12	0,55	
	0.42	0.93	0,51	
	0.23	0.96	0,73	
	0.24	1.20	0,96	
II	0.57	0.13	-0,44	-0.238 \pm 0.102
	0.46	0.27	-0,19	
	0.35	0.18	-0,17	
	0.43	0.25	-0,18	
	0.49	0.28	-0,21	
III	0.20	0.13	-0,07	-0.108 \pm 0.053
	0.42	0.29	-0,13	
	0.65	0.45	-0,20	
	0.43	0.38	-0,05	
	0.28	0.19	-0,09	
IV	0.54	0.24	-0,30	-0.166 \pm 0.082
	0.36	0.21	-0,15	
	0.25	0.15	-0,10	
	0.37	0.16	-0,21	
	0.35	0.28	-0,07	
V	0.36	0.17	-0,19	-0.226 \pm 0.043
	0.43	0.15	0,28	
	0.65	0.38	-0,27	
	0.44	0.27	-0,17	
	0.48	0.26	-0,22	



Gambar 1. Grafik perubahan kadar Bilirubin total

Dua senyawa dari *Euphorbia heterophylla* yang mungkin sangat berperan dalam aktivitas hepatoprotektor adalah flavonoid dan saponin. Flavonoid dan saponin merupakan senyawa bioaktif yang banyak ditemukan dalam tumbuhan, termasuk *Euphorbia heterophylla*. Kedua senyawa ini telah dilaporkan memiliki aktivitas hepatoprotektor, yaitu kemampuan untuk melindungi hati dari kerusakan akibat paparan zat toksik atau stres oksidatif. Flavonoid, sebagai senyawa polifenolik, berperan sebagai antioksidan kuat karena mengandung gugus hidroksil (OH) yang mampu mendonorkan atom hidrogen untuk menetralkan radikal bebas. Mekanisme ini mencegah kerusakan sel hati yang disebabkan oleh stres oksidatif, seperti yang dijelaskan dalam penelitian terbaru oleh Zhang et al. (2022) [39]. Selain itu, flavonoid juga mampu menghambat peroksidasi lipid, yang merupakan indikator kerusakan oksidatif pada membran sel hati. Hal ini didukung oleh studi yang menunjukkan bahwa flavonoid meningkatkan aktivitas enzim detoksifikasi seperti glutathion-S-transferase (GST), sehingga membantu mengurangi akumulasi metabolit toksik dalam hati [40,41]. Selain itu flavonoid, yang mengandung gugus fenolik, berperan sebagai penangkap radikal bebas dengan mendonorkan atom hidrogen, sehingga mereduksi radikal bebas menjadi bentuk yang lebih stabil. Mekanisme ini memungkinkan flavonoid mengikat radikal bebas atau metabolit toksik obat secara langsung, sehingga menghambat kerusakan hati. Saponin, di sisi lain, memiliki kemampuan membentuk spesies reaktif seperti superoksida dan hidroperoksida sebagai antioksidan, yang dapat menghambat pembentukan lipid peroksida [42,43].

Saponin, di sisi lain, merupakan senyawa glikosida yang juga memiliki aktivitas hepatoprotektor. Saponin bekerja dengan membentuk spesies reaktif seperti superoksida dan hidroperoksida, yang berfungsi sebagai antioksidan untuk mengurangi stres oksidatif. Studi oleh Huang, Q., Zhang, S., Zheng, L., He, M., Huang, R., & Lin, X. (2012) menunjukkan bahwa saponin mampu menghambat pembentukan lipid peroksida, yang merupakan produk dari kerusakan oksidatif pada sel hati [44,45]. Selain itu, saponin juga diketahui dapat menstabilkan membran sel hati, mencegah kebocoran enzim hati seperti ALT dan AST ke dalam aliran darah, yang merupakan tanda kerusakan hati [39]. Kombinasi dari kedua mekanisme ini membuat saponin efektif dalam melindungi hati dari kerusakan.

Dalam penelitian lain yang mempelajari efek saponin yang berasal dari tanaman akar kuning (*Arcangelisia flava* (L.) Merr) mengungkapkan bahwa senyawa ini mampu menekan peningkatan aktivitas enzim hati, seperti aspartat aminotransferase (AST) dan alanin aminotransferase (ALT), pada tikus yang telah diinduksi dengan parasetamol. Temuan ini mengindikasikan bahwa saponin berpotensi sebagai agen hepatoprotektif melalui mekanisme antioksidan [46]. Efek hepatoprotektif dari saponin berkaitan dengan kemampuannya dalam menghasilkan spesies reaktif, seperti superoksida dan hidroperoksida, yang berperan sebagai antioksidan. Dengan mekanisme ini, saponin dapat menghambat pembentukan lipid peroksida, yang merupakan salah satu penyebab utama kerusakan hati [42,47].

Berdasarkan data pada Tabel 1, terlihat bahwa kelompok yang diberi perlakuan dengan ekstrak *Euphorbia heterophylla* (kelompok II, III, IV, dan V) menunjukkan penurunan kadar bilirubin total setelah perlakuan (post-test) dibandingkan dengan sebelum perlakuan (pre-test). Penurunan ini mengindikasikan perbaikan fungsi hati, yang mungkin disebabkan oleh aktivitas antioksidan dari flavonoid dan saponin. Sebaliknya, kelompok kontrol (kelompok I) menunjukkan peningkatan kadar bilirubin, yang mengindikasikan kerusakan hati. Grafik 1 juga memperkuat temuan ini dengan menunjukkan penurunan kadar bilirubin yang signifikan pada kelompok yang diberi ekstrak *Euphorbia heterophylla*. Hasil ini konsisten

dengan penelitian sebelumnya yang melaporkan bahwa senyawa flavonoid dan saponin dapat melindungi hati melalui mekanisme antioksidan dan stabilisasi membran sel [39–41,44]

Penelitian lain menunjukkan bahwa ekstrak etanolik herba kate mas (*Euphorbia heterophylla* L.) memiliki efek hepatoprotektif dengan menurunkan kadar bilirubin serum pada tikus putih galur Wistar yang diinduksi dengan isoniazid dan rifampisin. Ekstrak ini mengandung flavonoid yang berperan sebagai antioksidan, sehingga dapat melindungi hati dari kerusakan yang disebabkan oleh obat-obatan hepatotoksik.

Kesimpulan

Hasil penelitian ini menunjukkan bahwa pemberian isoniazid (INH) dan rifampisin (RMP) secara signifikan meningkatkan kadar bilirubin total, menandakan adanya efek hepatotoksik. Sebaliknya, kelompok yang menerima ekstrak daun katemas dengan berbagai dosis mengalami penurunan kadar bilirubin, dengan efek hepatoprotektif paling optimal pada kelompok yang diberikan dosis 200 mg/kg BB. Efek perlindungan ini diduga berasal dari kandungan flavonoid dan saponin yang berperan sebagai antioksidan, mampu menangkal radikal bebas, serta menghambat peroksidasi lipid. Selain itu, kelompok dengan dosis ekstrak tertinggi (Kelompok V) menunjukkan efektivitas paling tinggi dalam menurunkan kadar bilirubin total, dengan hasil yang sebanding dengan kelompok kontrol positif (Kelompok II) yang menerima kurkumin, sebagaimana ditunjukkan oleh nilai rata-rata \pm SD sebesar -0.226 ± 0.043 . Temuan ini mengindikasikan bahwa ekstrak daun katemas memiliki potensi untuk dikembangkan sebagai agen hepatoprotektif dalam mencegah kerusakan hati akibat penggunaan obat yang bersifat hepatotoksik.

Conflict of Interest

Para penulis menegaskan bahwa penelitian ini tidak memiliki konflik kepentingan. Seluruh proses penelitian dan penulisan artikel dilakukan secara mandiri tanpa intervensi dari pihak eksternal, serta tanpa adanya kepentingan pribadi, finansial, atau profesional yang dapat memengaruhi objektivitas dan integritas penelitian.

Acknowledgment

Peneliti menyampaikan apresiasi yang sebesar-besarnya kepada semua pihak yang telah memberikan dukungan dalam pelaksanaan penelitian ini, terutama kepada Universitas Harapan Bangsa..

Supplementary Materials

Referensi

- [1] Kemkes. Termasuk Silent Killer, Hepatitis Bisa Dicegah dan Diobati. KemkesGold 2024. <https://sehatnegeriku.kemkes.go.id/baca/umum/20200728/0534544/termasuk-silent-killer-hepatitis-dicegah-dan-diobati/>.
- [2] INDONESIA R. Petunjuk Teknis Manajemen Program Hepatitis B dan C n.d.
- [3] Tujios SR, Lee WM. Acute liver failure induced by idiosyncratic reaction to drugs: Challenges in diagnosis and therapy. *Liver Int* 2018;38:6–14.
- [4] Chalasani N, Bonkovsky HL, Fontana R, Lee W, Stolz A, Talwalkar J, et al. Features and outcomes of 899 patients with drug-induced liver injury: the DILIN prospective study. *Gastroenterology* 2015;148:1340–52.
- [5] Lee WM. Drug-induced hepatotoxicity. *N Engl J Med* 2003;349:474–85.
- [6] Francis P, Navarro VJ. Drug induced hepatotoxicity 2020.
- [7] Sgro C, Clinard F, Ouazir K, Chanay H, Allard C, Guilleminet C, et al. Incidence of drug-induced hepatic injuries: a French population-based study. *Hepatology* 2002;36:451–5.

- [8] Gaude GS, Chaudhury A, Hattiholi J. Drug-induced hepatitis and the risk factors for liver injury in pulmonary tuberculosis patients. *J Fam Med Prim Care* 2015;4:238–43.
- [9] Metushi IG, Cai P, Zhu X, Nakagawa T, Uetrecht JP. A fresh look at the mechanism of isoniazid-induced hepatotoxicity. *Clin Pharmacol Ther* 2011;89:911–4.
- [10] Metushi I, Uetrecht J, Phillips E. Mechanism of isoniazid-induced hepatotoxicity: then and now. *Br J Clin Pharmacol* 2016;81:1030–6.
- [11] Metushi IG, Uetrecht J. Isoniazid-induced liver injury and immune response in mice. *J Immunotoxicol* 2014;11:383–92.
- [12] Pan Y, Tang P, Cao J, Song Q, Zhu L, Ma S, et al. Lipid peroxidation aggravates anti-tuberculosis drug-induced liver injury: Evidence of ferroptosis induction. *Biochem Biophys Res Commun* 2020;533:1512–8.
- [13] Chen J, Wang JL, Ma GW. Study the characteristics and mechanism of liver damage using simvastatin combined with HRZ. *Anti Infect Pharm* 2016;13:729–35.
- [14] Zhuang X, Li L, Liu T, Zhang R, Yang P, Wang X, et al. Mechanisms of isoniazid and rifampicin-induced liver injury and the effects of natural medicinal ingredients: A review. *Front Pharmacol* 2022;13:1–18. <https://doi.org/10.3389/fphar.2022.1037814>.
- [15] Rosida A. Pemeriksaan laboratorium penyakit hati. *Berk Kedokt* 2016;12:123–31.
- [16] Firani NK. *Metabolisme karbohidrat: tinjauan biokimia dan patologis*. Universitas Brawijaya Press; 2017.
- [17] Badrinath M, Chen P, John S. Isoniazid toxicity. *StatPearls [Internet]*, StatPearls Publishing; 2024.
- [18] Madalena L, Sunarni T, Leviana F. Aktivitas antioksidan herba kate mas (*Euphorbia heterophylla* L.) terhadap radikal DPPH (1, 1-difenil-2-pikrilhidrazil). *J Farm Indones* 2010;7:78–83.
- [19] Hilma R, Gustina N, Syahri J. Pengukuran Total Fenolik, Flavonoid, Aktivitas Antioksidan dan Antidiabetes Ekstrak Etil Asetat Daun Katemas (*Euphorbia heterophylla*, L.) Secara In Vitro dan In Silico Melalui Inhibisi Enzim α -Glukosidase. *ALCHEMY J Penelit Kim* 2020;16:240–9.
- [20] Nofanni IM, Ruqoyah D. Uji Aktivitas Hepatoprotektor Dan Antioksidan Fraksi Etil Asetat Daun Kenikir (*Cosmos Caudatus* K) Pada Tikus Jantan Galur Wistar Yang Diinduksi Alkohol. *J Kesehat Kusuma Husada* 2016.
- [21] Madhav NV, Bairy K. Hepatoprotective activity of Aloe vera gel against paracetamol induced hepatotoxicity in albino rats. *Carbon N Y* 2011;2.
- [22] Ebenyi L. A Comparison of the Effects of Aloe Barbadensis and Allium Sativum Extracts on Paracetamol- Induced Hepatotoxicity In Albino Rats. *IOSR J Pharm Biol Sci* 2012;4:28–31. <https://doi.org/10.9790/3008-0452831>.
- [23] Friedman LS, Martin P. *Handbook of Liver Disease E-Book*. Elsevier Health Sciences; 2017.
- [24] Field A. *Discovering statistics using IBM SPSS statistics*. Sage publications limited; 2024.
- [25] Aggarwal BB, Harikumar KB. Potential therapeutic effects of curcumin, the anti-inflammatory agent, against neurodegenerative, cardiovascular, pulmonary, metabolic, autoimmune and neoplastic diseases. *Int J Biochem Cell Biol* 2009;41:40–59.
- [26] Song Y, Ma J, Gao H, Zhai J, Zhang Y, Gong J, et al. The identification of key metabolites and mechanisms during isoniazid/rifampicin-induced neurotoxicity and hepatotoxicity in a mouse model by HPLC-TOF/MS-based untargeted urine metabolomics. *J Pharm Biomed Anal* 2023;236:115709.
- [27] Giknis MLA, Clifford C. Clinical laboratory parameters for Crl: WI (Han) rats. *Charles River Lab Int* 2008:1–17.
- [28] Harborne AJ. *Phytochemical methods are a guide to modern techniques of plant analysis*. Springer science & business media; 1998.
- [29] Rifai N. *Textbook of Clinical Chemistry and Molecular Diagnostics*. Elsevier Health Sciences; 2017.
- [30] Rifai N. *Tietz Fundamentals of Clinical Chemistry and Molecular Diagnostics 8 e; South Asia edition; E-book*. Elsevier Health Sciences; 2019.
- [31] Kaplan LA, Pesce AJ, Kazmierczak SC. *Clinical chemistry: theory, analysis, correlation*. vol. 1. Mosby; 2003.
- [32] Doumas BT, Wu T-W. The measurement of bilirubin fractions in serum. *Crit Rev Clin Lab Sci* 1991;28:415–45.
- [33] Parasuraman S, Raveendran R, Kesavan R. Blood sample collection in small laboratory animals. *J*

Pharmacol Pharmacother 2010;1:87.

- [34] Diehl K, Hull R, Morton D, Pfister R, Rabemampianina Y, Smith D, et al. A good practice guide to the administration of substances and removal of blood, including routes and volumes. *J Appl Toxicol An Int J* 2001;21:15–23.
- [35] Wang P, Pradhan K, Zhong X, Ma X. Isoniazid metabolism and hepatotoxicity. *Acta Pharm Sin B* 2016;6:384–92. <https://doi.org/https://doi.org/10.1016/j.apsb.2016.07.014>.
- [36] Ramappa V, Aithal GP. Hepatotoxicity related to anti-tuberculosis drugs: mechanisms and management. *J Clin Exp Hepatol* 2013;3:37–49.
- [37] Zhang G, Chen L, Wen Y, Rao Z, Wei Y, Wu X. Pyridoxal isonicotinoyl hydrazone inhibition of FXR is involved in the pathogenesis of isoniazid-induced liver injury. *Toxicol Appl Pharmacol* 2020;402:115134.
- [38] Hawarima V, Susianti S, Mustafa S. Efek Protektif Thymoquinone Terhadap Gambaran Histopatologi Hepar Pada Tikus Putih (*Rattus norvegicus*) Galur Sprague Dawley Yang Diinduksi Rifampicin. *J Kesehat Dan Agromedicine* 2019;6.
- [39] Zhang S, Chen J, Sun A, Zhao L. Protective effects and antioxidant mechanism of bamboo leaf flavonoids on hepatocytes injured by CCl₄. *Food Agric Immunol* 2014;25:386–96.
- [40] Kumar S, Pandey AK. Chemistry and Biological Activities of Flavonoids: An Overview. *Sci World J* 2013;2013:162750. <https://doi.org/https://doi.org/10.1155/2013/162750>.
- [41] Kim M, Jee S-C, Sung J-S. Hepatoprotective effects of flavonoids against benzo [a] pyrene-induced oxidative liver damage along its metabolic pathways. *Antioxidants* 2024;13:180.
- [42] Putri WCW, Yuliawati Y. Uji Aktivitas Hepatoprotektor Ekstrak Etanol Daun Rambutan (*Nephelium lappaceum* L.) pada Mencit Putih Jantan yang Diinduksi Parasetamol. *Pharmacon J Farm Indones* 2021;18:148–56.
- [43] Gülçin İ, Huyut Z, Elmastaş M, Aboul-Enein HY. Radical scavenging and antioxidant activity of tannic acid. *Arab J Chem* 2010;3:43–53.
- [44] Khan MI, Karima G, Khan MZ, Shin JH, Kim JD. Therapeutic effects of saponins for the prevention and treatment of cancer by ameliorating inflammation and angiogenesis and inducing antioxidant and apoptotic effects in human cells. *Int J Mol Sci* 2022;23:10665.
- [45] Huang Q, Zhang S, Zheng L, He M, Huang R, Lin X. Hepatoprotective effects of total saponins isolated from *Taraphochlamys affinis* against carbon tetrachloride-induced liver injury in rats. *Food Chem Toxicol* 2012;50:713–8.
- [46] Adji P. Daya antioksidasi saponin akar kuning (*Archangelisia flava* (L) Merr) sebagai mekanisme hepatoproteksi pada tikus yang diberi parasetamol 2004.
- [47] Gusungi DE, Maarisit W, Hariyadi H, Potalangi NO. Studi Aktivitas Antioksidan Dan Antikanker Payudara (MCF-7) Ekstrak Etanol Daun Benalu Langsung *Dendrophthoe pentandra*. *Biofarmasetikal Trop (The Trop J Biopharm* 2020;3:166–74.