

**LITERATURE REVIEW: GAMBARAN HISTOPATOLOGI  
HATI TIKUS DENGAN PEMBERIAN EKSTRAK  
PEGAGAN (*Centella asiatica*)**

**NASKAH PUBLIKASI**



**Disusun oleh :  
Putri Wijayanti  
1811304065**

**PROGRAM STUDI SARJANA TERAPAN  
TEKNOLOGI LABORATORIUM MEDIS  
FAKULTAS ILMU KESEHATAN  
UNIVERSITAS 'AISYIAH  
YOGYAKARTA  
2022**

**HALAMAN PERSETUJUAN**

***LITERATURE REVIEW: GAMBARAN HISTOPATOLOGI  
HATI TIKUS DENGAN PEMBERIAN EKSTRAK  
PEGAGAN (*Centella asiatica*)***

**NASKAH PUBLIKASI**

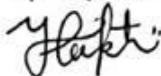
**Disusun oleh :  
Putri Wijayanti  
1811304065**

Telah Memenuhi Persyaratan dan Disetujui untuk Dipublikasikan  
pada Program Studi Sarjana Terapan Teknologi Laboratorium Medis  
Fakultas Ilmu Kesehatan  
di Universitas 'Aisyiyah  
Yogyakarta

Oleh :

Pembimbing : Yeni Rahmawati, S.Si., M.Sc

Tanggal : 17 Agustus 2023

Tanda tangan : 

# **LITERATURE REVIEW: GAMBARAN HISTOPATOLOGI HATI TIKUS DENGAN PEMBERIAN EKSTRAK PEGAGAN (*Centella asiatica*)<sup>1)</sup>**

Putri Wijayanti<sup>2)</sup>, Yeni Rahmawati<sup>3)</sup>

## **ABSTRAK**

*Centella asiatica* (CA) mengandung banyak bahan aktif yang memberikan banyak manfaat bagi tubuh salah satunya sebagai agen antiinflamasi. Ekstrak CA berguna sebagai *hepatoprotektor*. Keracunan obat dapat mengakibatkan kerusakan pada hati, karena hati berperan mendetoksifikasi racun di dalam tubuh. Penelitian ini bertujuan mengetahui gambaran histopatologi hati setelah diinduksi ekstrak CA dan manfaat CA sebagai antiinflamasi, juga variasi dosis serta lama waktu pemberian ekstrak CA terhadap gambaran histopatologi hati. Pencarian *literature* dilakukan pada tiga *database* yaitu PubMed, *Google Cendekia*, dan *Google Scholar*. Senyawa bioaktif dalam CA antara lain senyawa *madekasosida* (*madecassoside*) yang berperan memperbaiki kerusakan sel sehingga *madekasosida* diketahui sebagai senyawa antiinflamasi. Variasi dosis dan lama waktu pemberian CA memberikan efek yang berbeda. Penggunaan dosis tinggi dan dosis rendah tergolong aman dan efektif menyembuhkan kerusakan sel hati. Pengamatan mikroskopis terlihat jaringan hati tikus yang diinduksi obat dosis tinggi menunjukkan struktur histologi tidak normal, organ seluler yang terdistorsi disertai dengan vakuola, sel hipertrofik, kerusakan seluler, peradangan, pelebaran sinusoid interseluler, dan kemacetan di vena sentral. Sedangkan preparat jaringan hati tikus yang keracunan obat secara oral dan diberi perawatan dengan CA menunjukkan susunan hepatosit dan sinusoid yang mendekati normal, disertai dengan kongesti vena sentral (CV) ringan. Senyawa *madekasosida* sebagai agen antiinflamasi pada CA, perbedaan variasi dosis dan lama waktu dalam pemberian CA berpengaruh dalam proses perbaikan kerusakan sel dan memberikan efek yang berbeda, serta terdapat perbedaan struktur hati yang mengalami kerusakan setelah induksi obat dosis tinggi dan mengalami perbaikan setelah diinduksi CA. Perlu dilakukan penelitian dengan induksi obat yang sama untuk memicu kerusakan sel agar diketahui lebih lanjut efek toksisitas obat tersebut.

Kata Kunci : *Centella asiatica*, histopatologi hati, variasi dosis, antiinflamasi  
Kepustakaan : 2012-2022

- 1) Judul skripsi
- 2) Mahasiswa Universitas 'Aisyiyah Yogyakarta
- 3) Dosen Universitas 'Aisyiyah Yogyakarta

# A LITERATURE REVIEW: HISTOPATHOLOGICAL DESCRIPTION OF RAT LIVER WITH *PEGAGAN* (*Centella asiatica*) EXTRACT <sup>1)</sup>

Putri Wijayanti<sup>2)</sup>, Yeni Rahmawati<sup>3)</sup>

## ABSTRACT

*Centella asiatica* (CA) contains many active ingredients that provide many benefits to the body, one of which is as an anti-inflammatory agent. CA extract is useful as a hepatoprotector. Drug poisoning can cause damage to the liver, because the liver plays a role in detoxifying toxins in the body. This study aims to determine the histopathological description of the liver after being induced by CA extract and the benefits of CA as an anti-inflammatory, as well as variations in the dose and duration of CA extract administration on the histopathological appearance of the liver. Literature search was conducted on three databases, namely PubMed, Google Scholar, and Google Scholar. The bioactive compounds in CA include the compound madecassoside (madecassoside) which plays a role in repairing cell damage so that madecassoside is known as an anti-inflammatory compound. Variations in the dose and duration of CA administration give different effects. The use of high doses and low doses is classified as safe and effective in healing liver cell damage. Microscopic observation of rat liver tissue induced by high doses of drugs showed abnormal histological structures, distorted cellular organs accompanied by vacuoles, hypertrophic cells, cellular damage, inflammation, widening of the intercellular sinusoids, and congestion in the central vein. Whereas liver tissue preparations of rats poisoned orally and treated with CA showed a nearly normal arrangement of hepatocytes and sinusoids, accompanied by mild central venous (CV) congestion. Madecassoside compound as an anti-inflammatory agent in CA, differences in dose variations and length of time in giving CA have an effect on the process of repairing cell damage and giving different effects, and there are differences in liver structure which is damaged after induction of high-dose drugs and repairs after induced CA. It is necessary to conduct research with the same drug induced to trigger cell damage in order to know more about the toxic effects of the drug.

Keywords : *Centella asiatica*, Liver Histopathology, Dose Variations, Anti-Inflammation

References : 2012-2022

---

<sup>1)</sup> Title

<sup>2)</sup> Student of Universitas 'Aisyiyah Yogyakarta

<sup>3)</sup> Lecturer of Universitas 'Aisyiyah Yogyakarta

## PENDAHULUAN

*Centella asiatica* (Pegagan) merupakan tumbuhan obat dari famili Umbelliferae. Tumbuhan ini tersebar luas di Asia termasuk Indonesia, karena merupakan tumbuhan yang mudah tumbuh di negara beriklim tropis atau subtropis (Kesornbuakao, *et al.*, 2018). Pegagan memiliki banyak manfaat yang berkaitan dengan aktivitas antibakteri, antioksidan, penyembuhan luka, anti-inflamasi dan antikanker (Yasurin, *et al.*, 2016). Pegagan mengandung polifenol, flavonoid, karoten, tanin, vitamin C, triterpenoid (*asiaticoside*) (Sudhakaran, 2017).

Pegagan juga memiliki khasiat lain yaitu berguna untuk melindungi hati dan memulihkan hati yang telah dirusak oleh racun (hepatoprotektor). Hasil penelitian Setiani (2012), telah membuktikan bahwa ekstrak air pegagan berdaun besar dapat memberikan efek hepatoprotektor.

Kandungan pada pegagan seperti *asiaticoside* sebagai kandungan utama dari tanaman pegagan yang mempunyai efek antioksidan sehingga dapat mencegah kerusakan hepar yang diakibatkan oleh reaksi penumpukan zat berbahaya di hati (hepatotoksik). Pegagan juga mengandung berbagai bahan aktif diantaranya ada *triterpenoid saponin*. *Triterpenoid saponin* meliputi *centelloside*, *madecassoside*, dan asam asiatik. Komponen lainnya adalah minyak volatin, *flafonoid*, *tannin*, *fytosterol*, asam amino, dan karbohidrat (Mahmudah, 2017). Menurut beberapa peneliti *asiatikoside* mampu bekerja dalam detoksifikasi pada hati dan merupakan marker dalam penentuan standar baku pada pegagan (*Centella*

*asiatica*). Selain itu kandungan glikosida pada pegagan dapat memperbaiki fungsi kerja hati yang rusak (Vohra, *et al.*, 2011).

Selain senyawa saponin (*asiaticoside*) dan glikosida, pegagan juga memiliki kandungan senyawa madekosida. Kandungan senyawa madekasosida dan asam madekasat dapat membantu penyembuhan kerusakan pada organ hati karena pegagan memiliki khasiat sebagai antiinflamasi. Menurut penelitian Choi, *et al* (2016), mengatakan bahwa khasiat *Centella asiatica* sangat banyak salah satunya yaitu sebagai agen antiinflamasi. Hal yang sama juga dikatakan oleh Kumari, *et al* (2016), bahwa *Centella asiatica* terbukti memiliki efek antiinflamasi dalam proses perbaikan kerusakan pada jaringan. Antiinflamasi merupakan golongan obat yang memiliki aktivitas menekan atau mengurangi peradangan.

Keracunan obat dapat mengakibatkan kerusakan pada fungsi berbagai organ, salah satunya adalah keracunan hati (Dhanalakshmi, 2018). Hati merupakan salah satu organ dalam tubuh yang berperan penting dalam detoksifikasi racun yang masuk ke dalam tubuh. Hati dapat mengubah zat beracun menjadi zat yang tidak berbahaya atau berfungsi sebagai penetralisasi racun. Proses ini didukung oleh sel yang mampu memakan zat racun yaitu sel kupffer (Aisyah, 2015). Menurut penelitian Musfiroh (2015), kerusakan hati akut menyebabkan perubahan metabolisme zat pada hati yang menyebabkan perubahan struktural dan fungsional. Hepatosit atau sel hati merupakan sel berbentuk *polihedral*,

mempunyai enam permukaan atau lebih, dengan batas sel jelas, dan inti bulat di tengah. Terdapat banyak jenis kerusakan hepatosit yang dapat dipengaruhi berbagai macam faktor. Saat terjadi kerusakan hati akan mengalami perubahan struktur, perubahan struktur tersebut yang dapat dilihat secara mikroskopis (Sherwood, 2016).

Penggunaan obat tradisional khususnya pegagan dengan dosis dan interval waktu tertentu diduga akan memberikan efek atau indikasi yang berbeda pada organ-organ tubuh termasuk hati. Oleh karena itu, diperlukan kajian yang berkaitan dengan pengaruh pegagan (*Centella asiatica*) terhadap gambaran mikroskopis histopatologi sel hati agar dapat mengetahui efek pengobatan pegagan dengan variasi dosis dan waktu tertentu. Penelitian yang akan dilakukan oleh peneliti dengan hewan coba tikus yang diinduksi dengan ekstrak pegagan (*Centella asiatica*) dan dilihat perubahan histopatologi organ hati tikus.

## METODE PENELITIAN

Jenis metode penelitian ini adalah *literature review*. Strategi penelusuran pada *literature review* ini berupa jurnal elektronik dan dilakukan melalui pencarian kata kunci yang merujuk pada penelitian ini. Pencarian dilakukan di *database PubMed, Google Cendekia, dan Google Scholar* secara *online*. Kata kunci pola pencarian data yang digunakan pada penelitian ini yaitu menggunakan metode PICO (*Population/Patient/Problem, Intervention, Comparison, Outcome*) yang disajikan pada Tabel 1.

Kata kunci yang digunakan adalah “*Rats*”, “*Centella asiatica extract, Specific dose*”, and “*Liver histopathology*”. Kriteria literatur yang digunakan adalah jurnal elektronik, dapat diakses *full text*, semua jenis studi kecuali *research article, systematic review*, serta tahun terbit jurnal antara 2013-2022, serta jurnal membahas penelitian tentang pengaruh pemberian ekstrak tumbuhan pegagan (*Centella asiatica*) terhadap histopatologi hati.

Table 1. Pola Kata Kunci Penelitian pada Metode PICO

No	PICO	Kata Kunci
1	<i>Problem</i>	<i>Rats</i>
2	<i>Intervention</i>	<i>Centella asiatica extract, specific dose</i>
3	<i>Comparison</i>	-
4	<i>Outcome</i>	<i>Liver histopathology</i>

## HASIL DAN PEMBAHASAN

### A. Hasil Penelitian

Berdasarkan metode literatur didapatkan sebanyak 1.268 jurnal. Kemudian dilakukan seleksi dan telaah pada jurnal dan didapatkan 10

jurnal yang memenuhi kriteria inklusi, eksklusi, dan relevan dengan topik penelitian serta tujuan penelitian Kesepuluh jurnal tersebut kemudian dirangkum dan disajikan pada Tabel 2.

Tabel 2. Matriks Sintesis Literatur

No.	Judul/ Penulis/ Tahun	Tujuan Penelitian	Jenis Penelitian	Pengumpulan Data	Populasi/ Jumlah Sampel	Hasil Penelitian
1.	<i>Protective effect of Centella asiatica leaf extract on Dimethylnitrosamine-induced liver injury in rats</i> /Choi, et al./ 2016	Mengidentifikasi efek antiinflamasi <i>Centella asiatica</i> pada cedera hati yang diinduksi <i>Dimethylnitrosamine</i> (DMN) pada tikus.	<i>Eksperimental</i>	Primer	Sebanyak 40 ekor tikus jantan (berumur 6 minggu dengan berat 180-200 g)	Analisis histologi hati menunjukkan bahwa <i>Centella asiatica</i> secara signifikan mengurangi degenerasi intralobular dan nekrosis fokal, serta fibrosis pada jaringan hati.
2.	<i>Preclinical Safety Assesment of Standadized Extraxt of Centella asiatica (L.) Urban Leaves</i> /Deshpande, et al./ 2015	Menganalisis toksisitas oral akut (AOT), toksisitas subkronik, dan potensi mutagenik ekstrak standar <i>Centella asiatica (L.) Urban leaf</i> (INDCA)	<i>Eksperimental</i>	Primer	Tikus jantan dan betina berusia 6-8 minggu dengan berat 125-150 g	Hasil menunjukkan tidak ada perbedaan yang signifikan pada jaringan organ hati secara makroskopis dan mikroskopis dari kelompok perlakuan dibandingkan dengan kelompok kontrol.
3.	<i>Protective effect of centella triterpene saponins against cyclophosphamide-induced immune and hepatic system dysfunction in rats: its possible mechanisms of</i>	Menganalisis efek perlindungan <i>Centella triterpene saponin</i> (EXT) terhadap pengaruh induksi siklofosfamid (CYP) terhadap reaksi	<i>Eksperimental</i>	Primer	Tikus diacak menjadi lima kelompok yang terdiri dari enam hewan di setiap kelompok	Hasil menunjukkan bahwa saponin (EXT) dapat memperbaiki sistem imun dan fungsi sistem hati tikus dari efek immunosupresi dan hepatotoksitas akibat induksi siklofosfamid (CYP)

Tabel 2. Lanjutan

	<i>action / Duggina, et al./ 2015</i>	hepatotoksitas dan imunosupresi pada tikus				
4.	Aktivitas Hepatoprotektor Kombinasi Ekstrak Air Pegagan ( <i>Centella asiatica</i> L. Urban) dan Ekstrak Etanol Kunyit ( <i>Curcuma longa</i> Linn) terhadap Tikus Putih Jantan <i>Sprague Dawley</i> / Firman, et al./ 2017	Mengidentifikasi aktivitas hepatoprotektor ekstrak pegagan pada tikus jantan yang diinduksi parasetamol.	<i>Eksperimental</i>	Primer	Tikus putih jantan galur yang berumur 3 hingga 4 bulan dengan bobot 180 g hingga 220 g sebanyak 48 ekor	Hasil menunjukkan bahwa ekstrak air pegagan ( <i>Centella asiatica</i> ) bersifat hepatoprotektor terhadap kerusakan hati yang diinduksi parasetamol
5.	<i>The ameliorating effect of Centella asiatica ethanolic extract on albino rats treated with isoniazid/ Ghosh, et al./ 2016</i>	Menguji efek perbaikan dari ekstrak etanol <i>Centella asiatica</i> pada tikus yang diinduksi isoniazid	<i>Eksperimental</i>	Primer	Tikus jantan Wistar albino dengan berat badan 180-200 g	Hasil menunjukkan semua parameter yang terpengaruhi oleh efek samping induksi isoniazid kembali mendekati normal. Diketahui konsentrasi ekstrak CA yang efektif dalam perbaikan histologi hati ditemukan pada dosis 100 mg/kg bb.
6.	<i>A Comparative Study of the Hepatoprotective Effect of Centella asiatica Extract (CA-HE50) on</i>	Mengidentifikasi efek hepatoprotektif <i>Centella asiatica</i> (CA-HE50) pada tikus yang mengalami gagal hati akut yang	<i>Eksperimental</i>	Primer	Sebanyak 48 ekor tikus berumur 6 minggu	Hasil menunjukkan bahwa CA-HE50 memiliki efek sebagai hepatoprotektif dan berpotensi sebagai agen profilaksis dan terapeutik pada kasus gagal ginjal akut

Tabel 2. Lanjutan

	<i>Lipopolysaccharide/D-galactosamine-Induced Acute Liver Injury in C57BL/6 Mice / Hong, et al./ 2021</i>	diinduksi D-galaktosamin				
7.	<i>In vitro and In vivo Antioxidant, Anti-hyperlipidemic Properties and Chemical Characterization of Centella asiatica (L.) Extract / Kumari, et al./ 2016</i>	Mengidentifikasi senyawa fenolik yang terdapat pada pegagan ( <i>C.asiatica</i> ) dan mengevaluasi potensi antioksidan serta efek penurunan kolesterol pada model hewan percobaan.	<i>Eksperimental</i>	Primer	Tikus Wistar albino dewasa (150–200 g)	Pengamatan histopatologi lebih lanjut menunjukkan diferensiasi yang jelas dan perubahan struktural pada hati kelompok perlakuan diberi makan kolesterol tinggi (HCF) dan kelompok yang diberi ekstrak <i>Centella asiatica</i> (CAE)
8.	<i>Hepatoprotective effect of Centella asiatica 50% ethanol extract against acetaminophen-induced acute liver injury in BALB/c mice / Park, et al./ 2021</i>	Mengidentifikasi efek hepatoprotektif <i>Centella asiatica</i> (CA-HE50) terhadap kerusakan hati yang diinduksi asetaminofen	<i>Eksperimental</i>	Primer	Sebanyak 50 tikus jantan berumus 5 minggu	Hasil menunjukkan bahwa CA-HE50 dapat membantu mengurangi kerusakan jaringan hati akibat efek samping induksi asetaminofen.
9.	<i>Hepatoprotective activity of Centella asiatica linn. against paracetamol induced liver damage in</i>	Mengidentifikasi aktivitas hepatoprotektif dari <i>Centella asiatica</i> terhadap kerusakan hati	<i>Eksperimental</i>	Primer	Tikus Wistar albino dewasa yang sehat (berukuran 150 hingga 200 g)	Hasil yang diperoleh menunjukkan bahwa <i>Centella asiatica</i> L. secara signifikan mengurangi peroksidasi lipid di jaringan

Tabel 2. Lanjutan

<i>experimental animals / Sivakumar, et al./ 2018</i>	yang diinduksi parasetamol	hati dan efektif dalam mengembalikan aktivitas enzim antioksidan menuju normal.
10. Aktivitas Hepatoprotektor Ekstrak Air Herba Pegagan Daun Kecil ( <i>Centella asiatica</i> L. Urb.) Terhadap Tikus Putih Jantan <i>Sprague Dawley</i> L. yang diinduksi dengan Parasetamol / Wiendarlina, / 2018	Mengetahui aktivitas hepatoprotektor dan dosis efektif dari ekstrak air herba pegagan daun kecil ( <i>Centella asiatica</i> L. Urb) terhadap tikus putih jantan <i>Sprague Dawley</i> yang diinduksi dengan parasetamol.	<i>Eksperimental</i> Primer Tikus putih jantan galur yang digunakan berumur 3-4 bulan dengan bobot 180 g – 220 g. Hasil penelitian menunjukkan <i>Centella asiatica</i> efektif dalam memperbaiki kerusakan jaringan hati karena efek induksi parasetamol



## B. Pembahasan

### 1. Kerusakan Sel hati Akibat Induksi Obat

Penyebab timbulnya penyakit hati akut dan kronis adalah obat-obat penginduksi kerusakan hati atau *drug induced liver injury* (DILI) atau bersifat hepatotoksin (Sonderop, 2011). Hepatotoksisitas yang diakibatkan oleh obat merupakan

masalah klinis yang sangat berisiko jika obat digunakan dalam dosis yang tidak tepat. Kondisi ini dapat mempengaruhi proses metabolisme hati (Sanchez, 2012). Berikut ini beberapa variasi obat yang dapat mengakibatkan kerusakan pada hati, seperti yang disajikan pada Tabel 4.3 berikut.

Tabel 4.3 Variasi Obat dan Dosis yang digunakan untuk Memicu Kerusakan Sel Hati

Peneliti	Induksi Obat	Dosis yang digunakan	Ref
Choi, <i>et al.</i> (2016)	<i>Dimethylnitrosamine</i> (DMN)	30 mg/kg bb	(1)
Desphande, <i>et al.</i> (2015)	Tidak ada	-	(2)
Duggina, <i>et al.</i> (2015)	<i>Cyclophosphamide</i> (CYP)	10 mg/kg bb	(3)
Firman, <i>et al.</i> (2017)	Parasetamol	180 mg/200 g bb	(4)
Ghosh, <i>et al.</i> (2016)	<i>Isoniazid</i>	50 mg/kg bb	(5)
Hong, <i>et al.</i> (2021)	<i>D-galactosamine</i>	200 mg/kg bb	(6)
Kumari, <i>et al.</i> (2016)	Tidak ada	-	(7)
Park, <i>et al.</i> (2021)	<i>Acetaminopen</i>	200 mg/kg bb	(8)
Sivakumar, <i>et al.</i> (2018)	Parasetamol	3 g/kg bb	(9)
Wiendarlina, <i>et al.</i> (2018)	Parasetamol	180 mg/200 g bb	(10)

Berdasarkan data hasil pada Tabel 4.3 didapatkan beberapa variasi obat yang dapat menimbulkan kerusakan pada hati. Menurut Choi, *et al.* (2016), mengatakan bahwa *Dimethylnitrosamine* (DMN) merupakan salah satu bahan kimia yang dapat merusak hati dan sering ditemukan dalam produk industri. DMN bersifat hepatotoksin kuat, karsinogen, dan bersifat mutagen. Efek yang ditimbulkan pada hati antara lain nekrosis sentral, peradangan dan pendarahan. Selain itu, paparan tunggal dan berulang terhadap DMN menyebabkan cedera hati akut dan kronis yang menyebabkan nekrosis, fibrosis, dan degenerasi intralobular.

Nekrosis merupakan kondisi cedera pada sel yang mengakibatkan kematian dini sel-sel dan jaringan hidup dan ditandai dengan adanya perubahan dan destruksi nukleus. Nekrosis sel hati dapat mengakibatkan gangguan metabolisme bilirubin dalam hati berupa kegagalan hati untuk mengeksresi bilirubin yang dibentuknya ke dalam empedu. Keadaan ini mengakibatkan bilirubin tertimbun dalam darah, dan bila mencapai konsentrasi tertentu akan merembes kedalam jaringan yang kemudian menjadi kuning. Keadaan tersebut dinamakan penyakit kuning atau ikterus (Jayakumar, 2012). Degenerasi intralobular adalah kerusakan akibat zat toksik atau

kerusakan imunologis yang dapat menyebabkan hepatosit intralobular membengkak serta tampak adanya edematosa, sitoplasma iregular bergumpal dan rongga-rongga jernih melebar.

Obat lain yang dapat menyebabkan kerusakan nekrosis hati adalah parasetamol. Hal ini dapat dilihat pada penelitian yang dilakukan oleh Firman, *et al.* (2017), Sivakumar, *et al.* (2018), dan Wiendarlina, *et al.* (2018), yang menggunakan parasetamol sebagai penginduksi kerusakan hati. Penelitian Park, *et al.* (2021), menggunakan *Acetaminopen* sebagai penginduksi kerusakan hati. *Acetaminopen* juga dikenal sebagai parasetamol (di Eropa dan daerah lain di dunia), telah dilaporkan menjadi salah satu produk farmasi yang paling umum menyebabkan *Drug-induced liver injury* (DILI). Penelitian Sivakumar, *et al.* (2018), mengatakan bahwa sejumlah laporan menunjukkan overdosis parasetamol dapat menyebabkan nekrosis pada manusia dan hewan coba.

Menurut Wiendarlina, *et al.* (2018), parasetamol dapat bersifat toksik jika dikonsumsi secara berlebihan dan menyebabkan kerusakan pada sel hati. Parasetamol di dalam hati akan mengalami metabolisme, sebagian besar akan berkonjugasi dengan asam glukoronat dan asam sulfat sedangkan sisanya oleh dioksidasi sistem sitokrom P-450 mikrosomal sehingga membentuk suatu metabolit yaitu *N-asetil-pbenzokinonimina* (NABKI) yang bersifat hepatotoksin, dalam keadaan normal metabolit tersebut akan diikat oleh glutathion (GSH) hati sebelum diekskresikan melalui ginjal. Tetapi,

jika kandungan glutathion hati berkurang menjadi 20-30% dari normalnya maka NABKI dapat berikatan dengan makromolekul protein sel hati. Akibatnya terjadi kematian sel hati atau nekrosis.

Selain *Dimethylnitrosamine* (DMN) dan parasetamol, obat yang dapat menyebabkan kerusakan hati yaitu *Cyclophosphamide* (CYP). *Cyclophosphamide* adalah umumnya digunakan untuk menangani kanker, termasuk limfoma, leukemia, kanker ovarium, retinoblastoma, atau kanker payudara. Menurut penelitian Duggina, *et al.* (2015), *Cyclophosphamide* (CYP) dapat menyebabkan kerusakan hati jika dikonsumsi jangka panjang atau dosis yang tinggi. Induksi *Cyclophosphamide* (CYP) dalam dosis tinggi juga dapat menyebabkan kerusakan sel salah satunya terjadinya fibrosis. Fibrosis hati merupakan kondisi ketika hati dipenuhi oleh jaringan yang luka sehingga hati tidak dapat berfungsi dengan baik. Fibrosis hati merupakan akibat dari tidak seimbangnya sintesis dan degradasi extracellular matrix (ECM). Aktivasi ini dipicu oleh faktor pelepasan yang dihasilkan hepatosit dan sel Kupffer. Sel stellate merupakan sel penghasil utama extracellular matrix (ECM) setelah terjadi cedera pada hati. Sel stellate terletak antara hepatosit dan sel endotel sinusoid. Pembentukan ECM disebabkan adanya pembentuk jaringan mirip fibroblast yang dihasilkan sel *stellate* dan dipengaruhi oleh beberapa sitokin (Hirlan, 2014).

Penelitian Ghosh, *et al.* (2016), menggunakan Isoniazid sebagai penginduksi kerusakan hati. Isoniazid metabolit hidrazin dapat menginduksi

hepatotoksitas. Hepatotoksitas isoniazid menyebabkan kerusakan hepatoseluler, sehingga berbagai enzim yang biasanya terletak di sitosol dilepaskan ke dalam aliran darah. Peningkatan kadar enzim penanda ini disebabkan karena kebocoran enzim dari hati akibat kerusakan jaringan. Obat lain yang dapat merusak sel hati yaitu D-galactosamine. Obat ini digunakan pada penelitian Hong, *et al.* (2021) sebagai penginduksi kerusakan hati pada hewan coba. D-galactosamine adalah turunan amino dari gula galaktosa, yang sering digunakan dengan lipopolisakarida (LPS) untuk menginduksi stres oksidatif pada hepatosit dan peradangan hati, yang menyebabkan terjadinya gagal hati akut.

## 2. Kandungan Senyawa Bioaktif pada *Centella asiatica*

Menurut penelitian yang dilakukan oleh Duggina, *et al.* (2015), *Centella asiatica* mempunyai kandungan senyawa bioaktif yang dapat mengurangi kerusakan sel hati. Salah satu kandungan bioaktif tersebut antara lain senyawa madekasosida (madecassoside) dan saponin triterpen (asiaticoside). Hasil penelitian Duggina, *et al.* (2015), menyatakan bahwa saponin dapat memperbaiki kerja sistem imun dan fungsi sistem hati, serta menghambat toksisitas hati yang diinduksi

*Cyclophosphamide* (CYP) dosis tinggi. *Asiaticoside* bekerja dalam detoksifikasi hati dan merupakan marka dalam penentuan standar baku pegagan. Madekasosida berperan penting dalam memperbaiki kerusakan sel dengan mensintesis kolagen..

Saponin triterpen (*asiaticoside*) merupakan senyawa utama yang mempunyai aktivitas antioksidan yang kuat pada tumbuhan *Centella asiatica*. Antioksidan bermanfaat untuk melindungi tubuh terhadap stres oksidatif, mengatasi ketidakseimbangan kadar radikal bebas, serta melindungi dari toksisitas hati (Park, *et al.*, 2021). Selain itu, bahan aktif asiaticoside dapat mempercepat penyembuhan luka dengan cara meningkatkan kandungan hidroksiplorin dan mukopolisakarida yang merupakan bahan untuk mensintesis matriks ekstraseluler (Hong, *et al.*, 2021).

## 3. Variasi Dosis dan Lama Waktu Pemberian *Centella asiatica*

Penggunaan obat herbal khususnya pegagan (*Centella asiatica*) dengan dosis dan jangka waktu tertentu diduga akan memberikan efek atau indikasi yang berbeda pada organ-organ tubuh termasuk hati. Variasi dosis dan lama waktu pemberian *Centella asiatica* disajikan pada Tabel 4.4 berikut.

Tabel 4.4 Variasi Dosis dan Lama Waktu Pemberian *Centella asiatica*

Peneliti	Dosis	Lama waktu	Ref
Choi, <i>et al.</i> (2016)	100 dan 200 mg/kg	5 hari	(1)
Desphande, <i>et al.</i> (2015)	250, 500, dan 1000 mg/kg	90 hari	(2)
Duggina, <i>et al.</i> (2015)	250 mg/kg	30 hari	(3)
Firman, <i>et al.</i> (2017)	6.25 mg/200 gram bb	7 hari	(4)
Ghosh, <i>et al.</i> (2016)	20, 40, 60, dan 100 mg/kg	30 hari	(5)

Hong, <i>et al.</i> (2021)	100 dan 200 mg/kg	2 minggu	(6)
Kumari, <i>et al.</i> (2016)	250, 500, dan 1000 mg/kg	4 minggu	(7)
Park, <i>et al.</i> (2021)	50, 100 dan 200 mg/kg	7 hari	(8)
Sivakumar, <i>et al.</i> (2018)	100 dan 200 mg/kg	14 hari	(9)
Wiendarlina, <i>et al.</i> (2018)	6.25, 12.5, 25, dan 50 mg/200 gram bb	14 hari	(10)

Penelitian Choi, *et al.* (2016), menyatakan bahwa pegagan juga secara signifikan menurunkan degenerasi intralobular dan nekrosis fokal pada dosis 100 dan 200 mg/kg. *Centella asiatica* mengurangi fibrosis hati pada dosis 100 mg/kg, dan efek yang signifikan ditunjukkan pada tikus yang diobati dengan 200 mg/kg. Penelitian dilakukan dalam jangka waktu 5 hari dengan hasil *Centella asiatica* dapat mengurangi kerusakan jaringan hati. Penelitian lain yang menggunakan dosis yang sama tetapi dengan jangka waktu berbeda yaitu penelitian Hong, *et al.* (2021) dan Sivakumar, *et al.* (2018). Penelitian Hong, *et al.* (2021), mendapatkan hasil pada dosis 100 dan 200 mg/kg terbukti dapat menurunkan kerusakan hati dalam waktu 2 minggu. Hal ini sejalan dengan penelitian Sivakumar, *et al.* (2018) yang menggunakan dosis dan lama waktu yang sama menunjukkan *C. asiatica* mampu menurunkan enzim penanda kerusakan hati yaitu *Serum Glutamic Pyruvic Transaminase* (SGPT) dan *Serum Glutamic Oxaloacetic Transaminase* (SGOT) mendekati normal, hal ini berarti *C. asiatica* mampu memberikan perbaikan terhadap kerusakan hati.

Penelitian Park, *et al.* (2021), menggunakan dosis 50, 100 dan 200 mg/kg dengan lama waktu 7 hari. Hasil menunjukkan bahwa pemberian ekstrak *Centella asiatica* dosis 200 mg/kg signifikan memperbaiki

kerusakan sel hati, terbukti hati yang diberi dosis 200 mg/kg memiliki sel-sel hati yang tidak dapat dibedakan dengan kelompok normal. Penelitian Ghosh, *et al.* (2016) dilakukan dengan variasi dosis *Centella asiatica* 20, 40, 60, dan 100 mg/kg dalam 30 hari. Didapatkan hasil semua parameter yang terpengaruh kembali ke tingkat mendekati normal dan terjadi perbaikan kerusakan hati, dengan konsentrasi ekstrak yang efektif ditemukan pada dosis 100 mg/kg.

Penelitian dengan dosis *Centella asiatica* yang cukup tinggi dilakukan pada penelitian Desphande, *et al.* (2015) dan Kumari, *et al.* (2016) dengan menggunakan dosis 250, 500, dan 1000 mg/kg dalam jangka waktu yang berbeda. Penelitian Desphande, *et al.* (2015) dilakukan dalam 90 hari dengan hasil pemberian CA dosis tinggi (1000 mg/kg) dianggap aman dan tidak memberikan efek toksisitas pada hati, hanya saja perlu diperhatikan kembali kondisi kerusakan yang terjadi dalam penggunaan CA dosis tinggi.

Sejalan dengan hasil penelitian Kumari, *et al.* (2016) yang dilakukan dalam 4 minggu pemberian CA dosis tinggi (1000 mg/kg) menunjukkan hasil yang baik dan tidak ada terjadi kematian. Kedua penelitian ini dosis 250 dan 500 mg/kg lebih disarankan untuk digunakan dalam perbaikan kerusakan hati walaupun penggunaan dosis tinggi (1000 mg/kg) juga masih tergolong aman dalam perbaikan

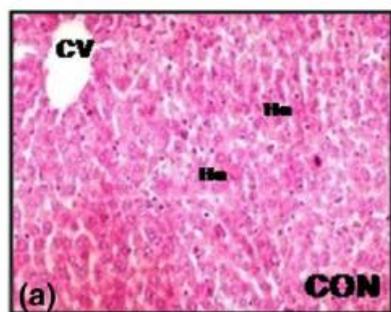
kerusakan hati. Pernyataan ini didukung dengan hasil penelitian Duggina, *et al.* (2015) yang menggunakan CA dengan dosis 250 mg/kg selama 30 hari. Dosis tersebut terbukti memberikan efek terapeutik atau perbaikan terhadap kerusakan hati yang ditandai dengan perbaikan penanda fungsi hati yang mendekati normal.

Penelitian *Centella asiatica* dengan dosis rendah juga dilakukan pada penelitian Firman, *et al.* (2017) dengan dosis 6.25 mg/200 gram bb selama 7 hari. Hasil menunjukkan potensinya sebagai hepatoprotektor, hal ini dapat dilihat dari menurunnya kadar SGPT pada tikus secara signifikan yang diperoleh dari ekstrak pegagan dosis 6,25 mg/200 gram bb. Hasil yang sama juga didapatkan pada penelitian Wiendarlina, *et al.* (2018) yang menggunakan variasi dosis 6.25, 12.5, 25, dan 50 mg/200 gram bb selama 14 hari. Berdasarkan penurunan kadar SGPT dan hasil histopatologi jaringan hati, ekstrak pegagan dosis 12,25 mg/200 g BB merupakan dosis paling efektif. Hasil penelitian menunjukkan adanya aktivitas hepatoprotektor pada ekstrak air herba pegagan dengan

persentase penurunan kadar SGPT pada dosis 50 mg/200 g BB, dosis 25 mg/200 g BB, dosis 12,5 mg/200 g BB dan dosis 6,25 mg/200 g BB masing-masing sebesar 77,81%, 38,46%, 79,95% dan 55,20%.

#### 4. Gambaran Mikroskopis Preparat Hati

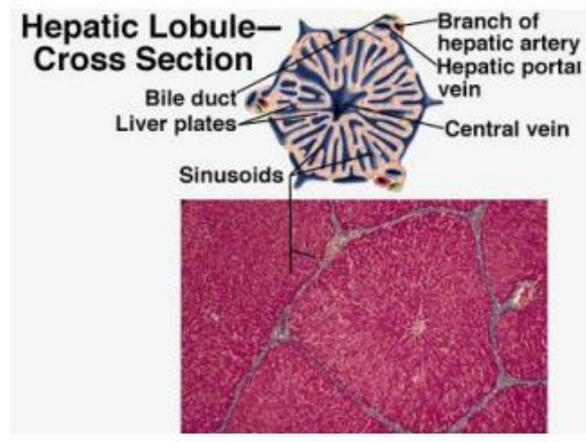
Pengamatan mikroskopis jaringan hati bertujuan untuk mengamati struktur anatomi jaringan hati secara detail. Pengamatan mikroskopis hati yang dilakukan pada penelitian Duggina, *et al.* (2015) yaitu pengamatan hati tikus normal dan hati tikus yang diberi perlakuan dengan diinduksi *Centella triterpene saponins* (EXT). Pengamatan hati tikus normal (Gambar 4.1), terlihat sel-sel hati disekitar vena sentral (CV) normal dengan sinusoid sempit, tanpa kongesti sinusoidal, dan tanpa pembengkakan jaringan seluler. Sedangkan hati tikus yang diberi perlakuan dengan diinduksi *Centella triterpene saponins* (EXT) dan *Cyclophosphamide* (CYP) (Gambar 4.2) terlihat adanya kerusakan hati ringan mengalami perbaikan struktur histologi hampir mendekati normal.



Gambar 4.1 Preparat Jaringan Hati Tikus Normal (Duggina, *et al.* 2015)



Gambar 4.2 Preparat Jaringan Hati Tikus diinduksi EXT+CYP (Duggina, *et al.* 2015)

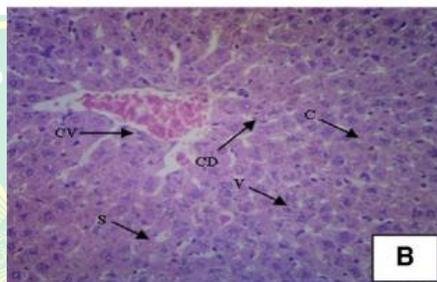


Gambar 4.3 Preparat Jaringan Hati Normal (Deshpande, *et al.* 2015)

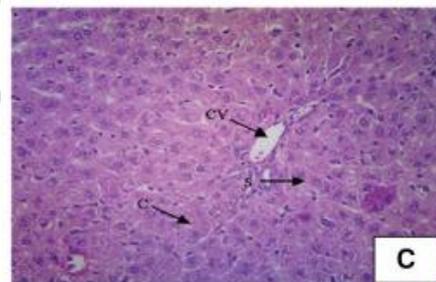
Keterangan: CV atau *central vein* (*vena sentralis*), *boundary lobule* (*lobus hepaticus*), *portal area* (*porta hepatica*), *hepatic artery* (*arteri hepaticus*), *bile duct* (*ductus biliferus*), *sinusoids* (*sinusoid*).

Pengamatan mikroskopis hati juga dapat dilihat pada preparat penelitian yang dilakukan Ghosh, *et*

*al* (2016) pada Gambar 4.4 dan Gambar 4.5 berikut.



Gambar 4.4 Preparat Jaringan Hati Tikus diinduksi *Isoniazid* (INH) (Ghosh, *et al.*, 2016)



Gambar 4.5 Preparat Jaringan Hati Tikus diinduksi INH +CA (Ghosh, *et al.*, 2016)

Keterangan: CV atau *central vein* (*vena sentralis*), S atau sinusoid.

Hasil pengamatan mikroskopis terlihat jaringan hati tikus yang diinduksi INH menunjukkan struktur histologi normal organisasi seluler yang terdistorsi disertai dengan vakuola, sel hipertrofik, kerusakan seluler, peradangan, pelebaran sinusoid interseluler, dan kemacetan

di vena sentral. Nukleolus tidak berbeda, dan nukleus tampaknya memiliki kromatin yang lebih kental (Gambar 4.4). Sedangkan pada preparat jaringan hati tikus yang keracunan *Isoniazid* (INH) secara oral dan diberi perawatan dengan CA menunjukkan susunan hepatosit dan

sinusoid yang mendekati normal, disertai dengan kongesti vena sentral (CV) ringan. Nukleus dan nukleolus juga tampak hampir berbeda dengan kromatin yang kurang terkondensasi. Vena sentral (CV) dan Sinusoida (S) juga menunjukkan perbaikan. Sinusoid terdapat sel kupffer yang merupakan sel fagosit atau makrofag yang berfungsi untuk 13 memfagosit eritrosit tua, memakan hemoglobin, dan mensekresi protein yang berkaitan dengan proses imunologik (Ghosh, *et al.*, 2016).

Perbaikan sel hati tersebut setelah diberi ekstrak CA membuktikan bahwa *Centella asiatica* memiliki khasiat salah satunya yaitu sebagai agen antiinflamasi (Choi, *et al.*, 2016). Pernyataan tersebut juga dikatakan oleh Kumari, *et al* (2016) melalui penelitiannya yang mendapatkan hasil bahwa *Centella asiatica* terbukti memiliki efek antiinflamasi dalam proses perbaikan kerusakan pada jaringan. Antiinflamasi merupakan golongan obat yang memiliki aktivitas menekan atau mengurangi peradangan. Kandungan senyawa madekasosida dan asam madekasat pada *Centella asiatica* sudah banyak terbukti dapat membantu penyembuhan kerusakan pada organ hati karena pegagan memiliki khasiat sebagai antiinflamasi.

## PENUTUP

### Simpulan

1. Obat yang memicu kerusakan sel hati antara lain *Dimethylnitrosamine* (DMN) dosis 30 mg/kgbb, *Cyclophosphamide* (CYP) dosis 10 mg/kg bb,

Parasetamol dosis 3-200 g/kg bb, *Isoniazid* 50 mg/kg bb, *D-galactosamine* dosis 200 mg/kg bb, dan *Acetaminopen* dosis 200 mg/kg bb.

2. Adanya variasi dosis dan lama waktu dalam pemberian *Centella asiatica* berpengaruh pada hasil dalam proses perbaikan kerusakan sel.
3. Senyawa bioaktif yang terkandung dalam *Centella asiatica* antara lain senyawa madekasosida (*madecassoside*) dan saponin triterpen (*asiaticoside*).
4. Terdapat perbedaan struktur jaringan pada preparat jaringan hati normal, mengalami kerusakan setelah induksi obat dosis tinggi, dan jaringan hati yang mengalami perbaikan setelah diinduksi CA.

### Saran

Bagi peneliti selanjutnya disarankan untuk melakukan penelitian dengan induksi obat yang sama untuk memicu kerusakan sel agar diketahui lebih lanjut efek toksisitas obat tersebut.

### DAFTAR PUSTAKA

- Aisyah, S.H., Budiman., D., Florenstina., & Aliza, D. (2015). Efek pemberian Minyak Jelantah terhadap Gambaran Histopatologis Hati TikusPutih. *Jurnal Media Veterinaria*. 9(1) : 23.
- Choi, M. J., Zheng, H. M., Jae, M. K., Kye, W. L., *et al.*, (2016). Protective effect of *Centella asiatica* leaf extract on *Dimethylnitrosamine*-induced liver injury in rats. *Journal of*

- Molecular Medical Report*. Vol 14 (1).
- Deshpande, P. O., Vishwaraman, M., & Prasad, T. (2015). Preclinical Safety Assessment of Standardized Extract of *Centella asiatica* (L.) Urban Leaves. *Journal of Toxicology International*. Vol 22.
- Dhanalakshmi, P., Shamsudin, M., Xavier, T.F. (2018). Biological Efficacy of *Centella asiatica* (L) urban Against Opportunistic Pathogens. *Journal of Pharmacy and Biological Sciences*. 8, 209-213.
- Duggina, P. O., Chandra, M., Seshadri, R. V., Suman, B., & Vijaya, T. (2015). Protective effect of *Centella triterpene saponins* against cyclophosphamide-induced immune and hepatic system dysfunction in rats: its possible mechanisms of action. *Journal Physiol Biocem*. Vol 71.
- Firman, G. T., Min, R., & Ike, Y. W. (2017). Aktivitas Hepatoprotektor Kombinasi Ekstrak Air Pegagan (*Centella asiatica* L. Urban) dan Ekstrak Etanol Kunyit (*Curcuma longa* Linn) terhadap Tikus Putih Jantan *Sprague Dawley*. *Jurnal Fitofarmaka*. Vol 7 (1).
- Ghosh, K., Indra., & Jagadeesan, G. (2016). The ameliorating effect of *Centella asiatica ethanolic extract* on albino rats treated with isoniazid. *J Basic Clin Physiol Pharmacol*. Vol 1 (1).
- Hirlan. (2014). *Gastritis: Dalam Ilmu Penyakit Dalam*. Balai Penerbit FKUI: Jakarta.
- Hong, W., Jeon, H., Hyelin, J., Minsung, K., Joongyeon, C., et al. (2021). A Comparative Study of the Hepatoprotective Effect of *Centella asiatica Extract* (CA-HE50) on Lipopolysaccharide/ D-galactosamine-Induced Acute Liver Injury in C57BL/6 Mice. *Journal Nutrient*. Vol 13.
- Kesornbuakao, K., Amornraksa, S., Sriariyanun, M., Asavasanti, S., Yasurin, P. (2018). The antibacterial and antioxidant activity of *Centella Asiatica* chloroform extract-loaded gelatin nanoparticles. *MATEC Web of Conferences, 2018 4th International Conference on Chemical Materials and Process*. 187:02002, 6 p.
- Kumari, S., Meetal, D., Elancheran, R., Jibon, K., & Rajiakhsmi, C. (2016). In vitro and In vivo Antioxidant, Anti-hyperlipidemic Properties and Chemical Characterization of *Centella asiatica* (L.) Extract. *Journal Frontiers in Pharmacology*. Vol 7.
- Mahmudah, F.L., & Atun, S. (2017). Uji aktivitas antibakteri dari ekstrak etanol temukunci (*Boesenbergia pandurata*) terhadap bakteri *Streptococcus mutans*. *Jurnal Penelitian Saintek*. 22(1): 59-66.
- Musfiroh, I., Nursyamsiah, T., Sutrisna, E., & Muhtadi, A. (2015). Isolasi dan Karakterisasi Asam Asiatat dari Ekstrak Etanol Herba Pegagan (*Centella asiatica*.(L.) Urban. *Jurnal Farmasi Indonesia*. 1,4.
- Park, D., Hyelin, J., Jeong, E. K., Young, G., Tae, H. C., et al., (2021). Hepatoprotective effect of *Centella asiatica* 50% ethanol extract against acetaminophen-induced acute liver injury in BALB/c mice. *Journal Toxicol Res*. Vol 37.

- Sanchez, W., & Talwalkar, J.A. (2012). *Liver Cirrhosis*. Mayo College of Medicine: San Antonio.
- Setiani, I. (2012). Uji Aktivitas Hepatoprotektor Ekstrak Air Herba Pegagan (*Centella asiatica* L. Urban) terhadap Tikus Putih Jantan Sprague Dawley yang Diinduksi Parasetamol. *Skripsi*. Jurusan Farmasi, Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam Universitas Pakuan Bogor.
- Sherwood, L. (2016). *Fisiologi Manusia dari Sel ke Sistem*. Ed 8. Jakarta: EGC.
- Sivakumar, V., Mohamed, S., & Divya, B. (2018). *Hepatoprotective activity of Centella asiatica linn. against paracetamol induced liver damage in experimental animals*. *Journal Emer Life Sci Res*. Vol 4 (1).
- Sonderup, M.W. (2011). Drug induced liver injury: drug-induced liver injury is a significant cause of liver disease. including chronic liver disease. *Continuing Medical Education*. 29(6): 2442–2446
- Sudhakaran, M.V. (2017). Botanical Pharmacognosy of *Centella asiatica* (Linn.) Urban. *Pharmacognosy Journal*. 9, 546.
- Vohra, K. (2011). An Insight on *Centella asiatica* Linn.: A Review on Recent Research. *Pharmacologyonline*. 2: 440-462.
- Wiendarlina, I. Y., Min, R., & Fajar, T.G. (2018). Aktivitas Hepatoprotektor Ekstrak Air Herba Pegagan Daun Kecil (*Centella asiatica* L. Urb.) Terhadap Tikus Putih Jantan Sprague Dawley L. yang diinduksi dengan Parasetamol. *Fitofarmaka Jurnal Ilmiah Farmasi*. Vol 8 (1).
- Yasurin, P. (2016). The bioavailability activity of *Centella asiatica*. *KMUTNB Int J Appl Sci Technol*. 9(1):1-9.