

Review Artikel

Potensi Aktivitas Hepatoprotektor dari Meniran (*Phyllanthus niruri* L.) pada Penderita Penyakit Hati

Ni Putu Rika Noviyanti^{1*}, Sagung Chandra Yowani²

¹Program Studi Farmasi, Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam, Universitas Udayana, rikanoviyanti@gmail.com

²Program Studi Farmasi, Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam, Universitas Udayana, cyowani@yahoo.com

*Penulis Korespondensi

Abstrak– Penyakit hati bisa diakibatkan oleh sejumlah faktor diantaranya faktor genetik, infeksi virus, konsumsi alkohol, obesitas, bahan kimia, serta konsumsi obat-obatan. Setiap tahunnya, di wilayah Asia Tenggara, terjadi sekitar 410.000 kematian akibat hepatitis. Dari keseluruhan kasus kematian tersebut, sebanyak 78% terjadi pada penderita kanker hati dan sirosis yang dipicu oleh hepatitis B dan C. Salah satu tanaman yang dapat memberikan efek hepatoprotektif yaitu meniran (*Phyllanthus niruri* L.). Review artikel ini bertujuan untuk mengetahui mekanisme aktivitas hepatoprotektor dari tanaman meniran (*Phyllanthus niruri* L.) terhadap perbaikan kondisi penderita penyakit hati. Data terkait aktivitas hepatoprotektor tanaman meniran dihimpun melalui sejumlah literatur, baik itu jurnal nasional maupun internasional, yang dipublikasikan pada situs seperti ScienceDirect, Google Scholar, Pubmed, ResearchGate, dan Elsevier. Hasil menunjukkan bahwa *P. niruri* memberikan aktivitas hepatoprotektif melalui mekanisme pengurangan peroksidasi lipid dan mempertahankan *glutathione* dalam bentuk tereduksi. Ekstrak air *P. niruri* mampu memberikan penurunan kadar enzim *aspartate aminotransferase* (AST) dan *alanine aminotransferase* (ALT) secara signifikan ($p < 0,001$), bila dibandingkan dengan kelompok kontrol dan kelompok yang diinduksi CCl₄. Selain itu, isolat protein *P. niruri* melindungi jaringan hati terhadap kerusakan oksidatif dan membantu merangsang mekanisme perbaikan yang ada di hati. Senyawa mayor yang berperan dalam memberikan aktivitas hepatoprotektor tersebut yakni filantin yang merupakan golongan senyawa lignan. Dengan demikian, *P. niruri* memiliki potensi aktivitas hepatoprotektor yang memberikan perbaikan kondisi pada penderita penyakit hati. Penelitian lebih lanjut dibutuhkan untuk memperoleh dosis maksimum dari tanaman terkait dan isolat protein yang berperan sebagai hepatoprotektor dalam *P. niruri*.

Kata Kunci– Alanine Aminotransferase (ALT), Aspartate Aminotransferase (AST), Hati, Hepatoprotektor, *Phyllanthus niruri* L.

1. PENDAHULUAN

Hati merupakan salah satu organ metabolisme yang berperan pada proses sintesis empedu, produksi protein plasma, degradasi racun, sintesis zat baru, serta pemeliharaan homeostasis glukosa dan lipid dalam tubuh [1]. Mengingat pentingnya peran organ hati di dalam tubuh, maka seseorang perlu untuk memberikan perhatian lebih pada kesehatan hati agar terhindar dari gangguan maupun penyakit. Penyakit hati merupakan salah satu penyakit paling umum di dunia dengan prognosis buruk, terutama terkait *fatty liver*, kolestasis, hepatitis, fibrosis hati, sirosis, dan kanker hati [2]. Adapun beberapa faktor yang dapat menyebabkan timbulnya penyakit-penyakit pada hati antara lain faktor genetik, infeksi virus, konsumsi alkohol, obesitas, paparan bahan-bahan kimia, serta dapat dipicu oleh konsumsi obat-obatan.

Perlu diketahui bahwa penyakit hati menyumbang >2 juta kematian/tahun, yang meliputi sirosis, hepatitis, dan kanker hati, serta menyumbang sekitar 4% dari semua kematian di seluruh dunia (1 dari 25 kematian) [3]. Penyakit hati dapat menyebabkan berbagai morbiditas ekstrahepatik, yang secara signifikan berkontribusi terhadap kematian dan penurunan kualitas hidup [2]. Morbiditas dan mortalitas penyakit hati mengalami peningkatan tahun demi tahun di seluruh dunia sehingga menjadi permasalahan kesehatan masyarakat yang utama [1]. Organisasi kesehatan dunia, WHO, memprediksikan bahwa terdapat kira-kira 39,4 juta orang di Asia Tenggara yang menderita hepatitis B kronis dan 10,3 juta orang mengidap hepatitis C kronis. Setiap tahunnya, di wilayah Asia Tenggara, terjadi sekitar 410.000 kematian akibat hepatitis. Dari keseluruhan kasus kematian tersebut, sebanyak 78% terjadi pada penderita kanker hati dan sirosis yang dipicu oleh hepatitis B dan C. Indonesia pun termasuk ke dalam daftar negara yang memiliki tingkat prevalensi hepatitis B tinggi di kawasan Asia Tenggara [4].

Pemberian terapi bagi penderita penyakit hati menjadi suatu hal yang penting, dimana agen hepatoprotektor memainkan peran krusial [5]. Pengembangan-pengembangan beberapa obat baru yang efektif dan rendah toksisitasnya untuk pengobatan penyakit hati sangat dibutuhkan mengingat penyakit hati ini telah menjadi masalah kesehatan utama [1]. Sejumlah tanaman herbal diketahui memiliki aktivitas hepatoprotektif yang dapat digunakan dalam terapi alternatif penyakit hati, salah satunya yaitu meniran (*Phyllanthus niruri* L.). Berdasarkan studi terhadap aktivitas farmakologinya, diketahui bahwa meniran (*Phyllanthus niruri* L.) memiliki aktivitas antikanker, antiinflamasi, antioksidan, antivirus, antifungi, hepatoprotektif, penurunan lipid, penyembuhan luka, imunomodulator, dan antidiabetik [6, 7]. Meniran (*Phyllanthus niruri* L.) tergolong tanaman tropis dan termuat dalam Ayurveda serta digunakan pada pengobatan penyakit hati dan ginjal [8]. Di dalam *P. niruri*, terkandung senyawa fitokimia antara lain flavonoid, terpen, kumarin, lignan, tanin, saponin, dan alkaloid [7]. Adapun penulisan *review* artikel ini bertujuan untuk mengetahui mekanisme aktivitas hepatoprotektor dari tanaman meniran (*Phyllanthus niruri* L.) terhadap perbaikan berbagai kondisi cedera atau kerusakan hati.

2. METODE

Penyusunan *review* artikel dilakukan menggunakan metode studi literatur. Data terkait aktivitas hepatoprotektor tanaman meniran (*Phyllanthus niruri* L.) dihimpun melalui sejumlah literatur, baik itu jurnal nasional maupun internasional, yang dipublikasikan pada situs seperti ScienceDirect, Google Scholar, Pubmed, ResearchGate, dan Elsevier. Artikel yang ditinjau akan dipilih berdasarkan tahun terbitnya yaitu berada pada rentang tahun 2018 sampai 2023. Kata kunci yang menjadi acuan dalam penelusuran literatur yakni “Aktivitas Farmakologi”, “Aktivitas Hepatoprotektif”, “Skrining Fitokimia”, “*Phyllanthus niruri* L.”, “*Liver Disease*”, “*Liver Injury*”, dan “*Liver Damage*”. Berdasarkan kata kunci dan tahun publikasi tersebut, dilakukan pemilahan literatur sesuai dengan kriteria inklusi yaitu artikel yang membahas senyawa fitokimia, aktivitas farmakologi dan/atau aktivitas hepatoprotektor dari tanaman meniran (*Phyllanthus niruri* L.). Sementara itu, terkait kriteria eksklusi, yaitu artikel yang tidak membahas senyawa fitokimia, aktivitas farmakologi, dan/atau aktivitas hepatoprotektor dari tanaman meniran (*Phyllanthus niruri*

L.). Artikel yang telah sesuai dengan kriteria inklusi dan eksklusi, kemudian ditinjau dan diulas dalam *review* artikel.

3. HASIL DAN PEMBAHASAN

Penyakit hati merupakan salah satu penyakit paling umum di dunia dengan prognosis buruk, terutama terkait *fatty liver*, kolestasis, hepatitis, fibrosis hati, sirosis, dan kanker hati [2]. Penyakit hati bisa diakibatkan oleh sejumlah faktor diantaranya virus, obat-obatan atau bahan kimia, obesitas, diabetes bahkan serangan dari sistem imun. Pada kondisi hepatitis, penyebab utamanya adalah berupa virus hepatotropik, tetapi dapat pula dikarenakan beberapa zat beracun, penyakit autoimun maupun kondisi bawaan [9]. Penyakit hepatitis terdiri atas hepatitis A, hepatitis B, hepatitis C, hepatitis D, dan hepatitis E. Pada kondisi lainnya, cedera hati kronis dapat menyebabkan kerusakan pada jaringan hati normal, kemudian mengakibatkan berkembangnya nodul regeneratif yang dikelilingi oleh bahan fibrotik padat sebagai tanda diagnostik sirosis. Penyebab utama sirosis yaitu hepatitis C, asupan alkohol berlebihan, dan *nonalcoholic fatty liver disease* [10]. Adapun *fatty liver disease* adalah penyebab utama kelainan enzim hati dan penyebab utama penyakit hati kronis. FLD ini mencakup berbagai etiologi dan spektrum penyakit yang ditandai dengan akumulasi lipid di hati. Secara umum, FLD terbagi menjadi dua yaitu *alcoholic liver disease* (ALD) dan *nonalcoholic fatty liver disease* (NAFLD). NAFLD mencakup spektrum proses penyakit mulai dari pengendapan lipid sederhana (>5% dari parenkim hati), hingga steatosis dengan gambaran histologis cedera hati, seperti *ballooning degeneration* dan peradangan lobular, dan sirosis. Faktor risiko terjadinya NAFLD antara lain obesitas, sindrom metabolik, diabetes melitus tipe-2, dislipidemia, dan resistensi insulin. Faktor risiko untuk NAFLD meliputi obesitas, sindrom metabolik, diabetes mellitus tipe-2, dislipidemia, dan resistensi insulin. Sementara itu, untuk ALD, cedera akibat alkohol dapat menyebabkan steatosis sederhana (>5%) menjadi steatohepatitis dan sirosis [11].

Morbiditas dan mortalitas penyakit hati mengalami peningkatan tahun demi tahun di seluruh dunia sehingga menjadi permasalahan kesehatan masyarakat yang utama [1]. Pasien dengan penyakit hati disarankan untuk menggunakan berbagai macam produk hepatoprotektor [12]. Terapi farmakologi untuk mengatasi permasalahan pada hati dengan menggunakan obat sintesis dalam beberapa kasus dapat menimbulkan efek negatif yang besar. Pengembangan-pengembangan beberapa obat baru yang efektif dan rendah toksisitasnya untuk pengobatan penyakit hati sangat dibutuhkan. Oleh karena itu, minat untuk mengevaluasi tanaman herbal tradisional yang diklaim memiliki sifat hepatoprotektif semakin meningkat. Meniran (*Phyllanthus niruri* L.) merupakan salah satu tanaman yang dapat memberikan efek hepatoprotektif.

Meniran (*Phyllanthus niruri* L.) adalah tanaman yang hidup di wilayah tropis dan subtropis serta termasuk ke dalam famili Euphorbiaceae. *Phyllanthus niruri* L. termasuk ke dalam tanaman herba tahunan yang memiliki tinggi berkisar antara 30-60 cm. Tanaman meniran (*Phyllanthus niruri* L.) ditunjukkan oleh gambar 1. Batangnya berbentuk bulat, licin, tidak berbulu, berdiameter ± 3 mm, dan memiliki warna hijau. Meniran memiliki jumlah daun yang banyak, berwarna hijau, tersusun rapat secara bergantian di setiap sisi batang, berbentuk lonjong-lonjong dan tumpul, dengan panjang $\pm 1,5$ cm, lebar ± 7 mm, serta tepi rata. Bunga dari *P. niruri* merupakan bunga uniseksual

(berkelamin tunggal), berwarna kekuningan, kecil dan banyak serta tersusun pada ketiak daun (*axillary*). Adapun bagian buah, memiliki bentuk kapsul sangat kecil, cekung, bulat, dan berdiameter 2-3 mm. Biji meniran berukuran kecil, teksturnya keras, mempunyai bentuk seperti ginjal, dan warnanya coklat. *P. niruri* mempunyai akar tunggang dengan warna putih kotor [7, 13]. Klasifikasi tanaman meniran adalah sebagai berikut.



Gambar 1. Meniran (*Phyllanthus niruri* L.)
Sumber: [13]

Kingdom : Plantae
Divisi : Spermatophyta
Subdivisi : Angiospermae
Kelas : Dicotyledoneae
Ordo : Euphorbiales
Famili : Euphorbiaceae
Genus : *Phyllanthus*
Spesies : *Phyllanthus niruri* L.
Sinonim : 1. *Phyllanthus debilis* Klein ex Willd
2. *Phyllanthus niruri* L. var *debilis* (Klein ex. Wild). Muell.Arg. [7, 13]

Meniran (*Phyllanthus niruri* L.) dikenal juga sebagai ‘*Gale of the wind*’, ‘*Chancapiedra*’ (*stone breaker*), dan ‘*Seed under a leaf*’ berkaitan dengan morfologi dan aktivitas farmakologinya [7]. Melalui berbagai studi yang telah dilakukan, diketahui bahwa meniran memiliki aktivitas farmakologi antara lain antispasmodik [14], antikanker, antifungi [15], imunomodulator, antibakteri [16], antihipertensi [17], antimikroba, antiinflamasi [18], antivirus [19], antianemia [20], antioksidan [21], antidiabetik [22], dan hepatoprotektor [8]. Adapun senyawa fitokimia yang terkandung dalam tanaman meniran telah diketahui melalui sejumlah studi. Skrining fitokimia yang dilakukan terhadap ekstrak etanol 96% daun meniran (*Phyllanthus niruri* L.), menunjukkan hasil positif pada golongan senyawa flavonoid, terpenoid, steroid, saponin, alkaloid, tanin, fenol, dan glikosida [23]. Berdasarkan studi lainnya, diketahui pula bahwa ekstrak air daun meniran positif mengandung senyawa flavonoid, saponin, tanin, alkaloid, glikosida, steroid, lignan, dan

antrakuinon [24]. Pada ekstrak air batang meniran, terdeteksi kandungan flavonoid, asam amino, karbohidrat, protein, dan saponin. Sementara itu, ekstrak air dari bagian akar meniran positif mengandung flavonoid, asam amino, karbohidrat, protein, saponin, dan diterpen. Dengan menggunakan pelarut lain yaitu etanol, pada ekstrak batang meniran terdeteksi adanya asam amino, protein, saponin, dan diterpen. Sedangkan, ekstrak etanol akar meniran diketahui positif mengandung flavonoid, fenolik, dan saponin [25].

Berkaitan dengan aktivitas hepatoprotektif dari meniran, telah dihimpun sejumlah studi terkait dengan pemanfaatan ekstrak meniran (*Phyllanthus niruri* L.) terhadap permasalahan hepatotoksitas yang diinduksi berbagai faktor (Tabel 1). Sejumlah studi, secara in vitro dan in vivo, telah dilakukan dengan beberapa pemodelan, salah satunya diinduksi dengan CCl₄. Karbon tetraklorida (CCl₄) adalah senyawa hepatotoksik kuat dan banyak digunakan untuk menginduksi cedera hati pada model hewan [21]. Toksisitas CCl₄ menyebabkan produksi radikal bebas dan peradangan dalam jumlah besar yang mempengaruhi membran struktural serta fungsional hepatosit [26]. Karbon tetraklorida (CCl₄) akan diubah oleh sitokrom P450 oksidase menjadi radikal triklorometil (CCl₃[·]). Radikal triklorometil kemudian diubah menjadi radikal triklorometil peroksil (CCl₃O₂[·]) yang lebih toksik dengan adanya oksigen. Metabolit ini bereaksi dengan *polyunsaturated fatty acids* yang terdapat pada membran sel dengan inisiasi peroksidasi lipid yang disertai penurunan aktivitas superoksida dismutase (SOD) dan katalase (CAT). Berkurangnya aktivitas SOD dan CAT secara signifikan meningkatkan status stres oksidatif di hati [27].

Tabel 1. Pengujian Aktivitas Hepatoprotektor Meniran (*Phyllanthus niruri* L.)

Jenis Uji	Jenis Ekstrak	Desain Percobaan dan Dosis Perlakuan	Hasil	Sumber
In vitro	Ekstrak air dari bagian tanaman yang berada di atas tanah (<i>aerial parts</i>)	Sel monolayer clone-9 dan Hepg2 yang dikultur diinkubasi dengan tiga konsentrasi sampel berbeda (1, 0.1, 0.01 mg/mL). Untuk inkubasi kontrol negatif digunakan <i>phosphate-buffered saline</i> , sedangkan inkubasi kontrol positif digunakan Silymarin. Setelah diinkubasi selama 1 jam, ditambahkan CCl ₄ pada konsentrasi akhir 40 mM (dalam DMSO 0,05%). Semua inkubasi dilanjutkan selama 24 jam.	Penggunaan ekstrak air <i>P. niruri</i> secara signifikan mencegah peningkatan kadar AST, ALT, GSH, dan SOD yang diinduksi CCl ₄ . Pada sel monolayer clone-9, diperoleh rata-rata penurunan enzim AST, ALT, GSH, dan SOD untuk kelompok dengan perlakuan ekstrak air 1 mg/mL terhadap kelompok yang diinduksi CCl ₄ secara berturut-turut yaitu 34,68%; 39,57%; 49,21%; dan 40,88%. Sementara itu, pada sel Hepg2, diperoleh nilai rata-rata penurunan enzim AST, ALT, GSH, dan SOD untuk kelompok perlakuan ekstrak air 1 mg/mL terhadap kelompok yang diinduksi CCl ₄	[8]

			secara berturut-turut yaitu 33,99%; 33,03%; 33,67%; dan 34,71%.	
In vivo	Ekstrak air dari bagian tanaman yang berada di atas tanah (<i>aerial parts</i>)	Digunakan tikus Wistar jantan yang memiliki berat berkisar antara 200-250 gram. Hewan didistribusikan ke dalam enam kelompok yang terdiri atas 6 ekor tikus untuk setiap kelompok. Kelompok I merupakan kelompok kontrol yang menerima air melalui injeksi oral diikuti dengan injeksi intraperitoneal minyak jagung setelah 4 jam. Kelompok II merupakan kelompok yang telah diinjeksikan 1 mL/kg campuran CCl ₄ -minyak jagung 50% sebanyak satu kali. Kelompok III-VI: diberi perlakuan awal dengan injeksi ekstrak air bolus oral (masing-masing 25, 50, 100, dan 200 mg/kg), kemudian diberikan injeksi intraperitoneal CCl ₄ 4 jam perlakuan awal setelah perlakuan awal.	Dosis 25 dan 50 mg/kg tidak mampu menghasilkan penurunan kadar enzim AST dan ALT secara signifikan. Namun, penurunan yang signifikan diamati mulai dari dosis 100 mg/kg. Adapun rata-rata penurunan kadar enzim AST dan ALT pada kelompok yang diberi perlakuan CCl ₄ + ekstrak air 100 mg/kg terhadap kelompok yang diinduksi CCl ₄ 1 mL/kg secara berturut-turut yaitu 22,68% dan 25,93%. Sedangkan, rata-rata penurunan enzim AST dan ALT pada kelompok yang diberi perlakuan CCl ₄ + ekstrak air 200 mg/kg terhadap kelompok yang diinduksi CCl ₄ 1 mL/kg secara berturut-turut yaitu 29,11% dan 28,83%.	[8]
In vivo	Ekstrak etanol daun meniran	Subjek penelitian yaitu tikus Albino galur Wistar dengan berat rata-rata 180 ± 10 gram. Sebanyak tiga puluh (30) tikus digunakan dalam penelitian ini, dengan distribusi 5 tikus untuk setiap kelompoknya. Kelompok I (kontrol) diberikan minyak zaitun	Perlakuan pada tikus dengan ekstrak etanol daun meniran dosis 200 mg/kgBB menyebabkan penurunan aktivitas ALT dan γ-GT yang bermakna (p≤0,05), bila dibandingkan dengan kelompok perlakuan CCl ₄ , namun tidak terdapat penurunan aktivitas	[27]

		<p>(i.p) seminggu sekali selama 28 hari. Kelompok II diberikan CCl₄ dalam minyak zaitun (1:1v/v; 3 mL/kgBB, i.p) sekali seminggu selama 28 hari (hari ke-7, ke-14, ke-21, dan ke-28). Kelompok III diberikan CCl₄ dalam minyak zaitun dan diobati dengan ekstrak etanol daun <i>P. niruri</i> (200 mg/kgBB) sekali sehari dari hari ke-7 sampai dengan hari ke-28. Kelompok IV diberikan CCl₄ dalam minyak zaitun dan diobati dengan ekstrak 500 mg/kgBB sekali sehari dari hari ke-7 sampai dengan hari ke-28. Kelompok V: Tikus diberikan CCl₄ dalam minyak zaitun dan diobati dengan ekstrak 1000 mg/kgBB sekali sehari dari hari ke-7 sampai dengan hari ke-28. Kelompok VI diberi ekstrak 500 mg/kgBB sekali sehari dari hari ke-7 sampai dengan hari ke-28.</p>	<p>AST yang bermakna dibanding kelompok perlakuan CCl₄. Pada kelompok yang mendapat perlakuan ekstrak 500 dan 1000 mg/kgBB, diketahui bahwa kadar enzim ALT, AST, dan γ-GT mengalami penurunan yang signifikan ($p \leq 0,05$) bila dibandingkan dengan kelompok yang diinduksi CCl₄. Kelompok yang mendapatkan ekstrak saja pada dosis 500 mg/kg mengalami penurunan kadar ALT, AST, dan γ-GT serum secara signifikan ($p \leq 0,05$) dibanding kelompok kontrol. Rata-rata penurunan kadar ALT, AST, dan γ-GT pada kelompok yang mendapatkan ekstrak 500 mg/kgBB terhadap kelompok perlakuan CCl₄ 3 mL/kg secara berturut-turut yaitu 44,47%; 28,11%; dan 40,02%. Sedangkan, rata-rata penurunan kadar ALT, AST, dan γ-GT pada kelompok yang diberi perlakuan ekstrak 1000 mg/kgBB terhadap kelompok yang diinduksi CCl₄ 3 mL/kg secara berturut-turut yaitu 40,84%; 41,55%; dan 44,25%.</p>	
In vivo	Ekstrak daun meniran	<p>Digunakan mencit C57lb/6 yang berusia 4-5 minggu. Terdapat 10 kelompok perlakuan dengan 8 mencit pada masing-masing kelompok. Kelompok I merupakan kelompok kontrol yang diberikan <i>saline</i>.</p>	<p>Kadar SGOT dan SGPT diketahui lebih tinggi pada kelompok MCDD bila dibandingkan kelompok kontrol ($50,17 \pm 7,68$ vs. $17,15 \pm 4,86$; $P < 0,0001$, $71,18 \pm 9,13$ vs. $25,28 \pm 4,69$; $P < 0,0001$). Sementara itu, perubahan kadar enzim SGOT dan SGPT pada</p>	[28]

		<p>Kelompok II dan III diberikan <i>saline</i> + filantin yang diperoleh dari ekstrak daun meniran, masing-masing 200 dan 400 mg/kg. Kelompok IV menerima <i>Methionine Choline Deficient Diet</i> (MCDD). Kelompok V dan VI mendapat perlakuan MCDD + filantin yang diperoleh dari ekstrak daun meniran, masing-masing 200 dan 400 mg/kg. Kelompok VII dan VIII diberikan <i>saline</i> + filantin komersial, masing-masing 2 dan 4 mg/kg. Kelompok IX dan X mendapat perlakuan MCDD + filantin komersial, masing-masing 2 dan 4 mg/kg. Total durasi penelitian adalah 4 minggu.</p>	<p>kelompok II dan III dibandingkan dengan kelompok I (kontrol) tidak signifikan ($P=0.865$; $P=0.445$). Kadar enzim SGOT dan SGPT pada kelompok VII dibanding kelompok I secara berturut-turut yaitu $14,64 \pm 2,02$ vs. $17,15 \pm 4,86$; dan $25,30 \pm 5,69$ vs. $25,28 \pm 4,69$, sedangkan pada kelompok VIII $17,73 \pm 4,53$ vs. $17,15 \pm 0,835$ dan $28,24 \pm 4,70$ vs. $25,28 \pm 4,69$. Pada kelompok yang mendapat perlakuan MCDD + filantin ekstrak daun meniran, kadar SGOT dan SGPT kelompok VI secara signifikan lebih rendah ($P=0,0009$) dibandingkan kelompok V terhadap mencit yang menerima perlakuan MCDD.</p>	
In vivo	Ekstrak air herba meniran	<p>Digunakan mencit Swiss Albino betina dengan berat rata-rata 30-40 gram. Hewan uji didistribusikan ke dalam 3 kelompok yang terdiri atas 6 ekor mencit untuk setiap kelompok. Kelompok I sebagai kelompok kontrol diberikan <i>saline</i> 10 mg/kgBB per hari secara p.o. Kelompok II diberikan campuran CCl_4 dalam minyak kelapa dengan perbandingan 1:1 sebanyak 1 mL/kgBB p.o., tiga kali seminggu selama 2 minggu. Kelompok III diberikan ekstrak air <i>P. niruri</i> 200 mg/kgBB p.o., tiga kali seminggu selama 2 minggu, bersamaan dengan campuran CCl_4 dalam minyak kelapa yang</p>	<p>Pemberian ekstrak air herba meniran sebanyak 200 mg/kgBB secara signifikan ($p<0,05$) mampu mengurangi peningkatan enzim AST dan ALT sebagai penanda adanya gangguan pada hati yang diinduksi CCl_4 jika dibandingkan dengan kelompok II.</p>	[29]

		sama seperti kelompok II.		
--	--	---------------------------	--	--

Untuk mengetahui adanya gangguan fungsi hati, dapat dilakukan pemeriksaan terhadap kadar enzim *alanine aminotransferase* (ALT) atau *serum glutamic pyruvic transaminase* (SGPT) dan *aspartate aminotransferase* (AST) atau serum glutamic oxaloacetic transaminase (SGOT) yang merupakan indikator marker tanda kerusakan hati [30]. Selain itu, terdapat pula *alkaline phosphatase* (ALP) yang bersama-sama dengan ALT dan AST menjadi penanda paling sensitif dalam diagnosis kerusakan hati. Hal tersebut dikarenakan lokasinya yang berada di sitoplasma dan dilepaskan ke dalam sirkulasi setelah kerusakan sel [29]. Berdasarkan studi *in vitro* yang dilakukan Ezzat *et al.* (2020), diketahui bahwa CCl₄ mampu menginduksi toksisitas pada sel clone-9 dan sel Hepg2 yang menyebabkan peningkatan kadar *aspartate aminotransferase* (AST), *alanine aminotransferase* (ALT), *glutathione* (GSH), dan *superoxide dismutase* (SOD) yang signifikan. Toksisitas yang disebabkan oleh CCl₄ dalam sel clone-9 dan Hepg2 secara signifikan ($p < 0,001$) pulih dengan pengobatan dengan ekstrak air *P. niruri* pada semua dosis yang diuji (0,01-1 mg/mL) [8]. Sel Hepg2 dapat berperan sebagai model yang baik untuk mempelajari hepatotoksitas berbagai bahan kimia atau obat dikarenakan sel-sel ini mampu memperlihatkan karakteristik dari struktur morfologi dan biokimia hepatosit normal [31]. Pada sel monolayer clone-9, diperoleh rata-rata kadar AST, ALT, GSH, dan SOD pada kelompok dengan perlakuan ekstrak air 1 mg/mL terhadap kelompok yang diinduksi CCl₄ secara berturut-turut yaitu sebesar 81,03±5,62 U/mL; 44,25±6,34 U/mL; 33,57±7,26 mg/dL; dan 22,98±4,06 U/mL. Sementara itu, pada sel Hepg2, diperoleh rata-rata kadar AST, ALT, GSH, dan SOD pada kelompok dengan perlakuan ekstrak air 1 mg/mL terhadap kelompok yang diinduksi CCl₄ secara berturut-turut yaitu sebesar 76,93±7,57 U/mL; 42,25±4,05 U/mL; 31,92±2,03 mg/dL; dan 28,27±3,98 U/mL [8].

Selain pengujian secara *in vitro*, terdapat pula pengujian aktivitas hepatoprotektif meniran secara *in vivo*. Pada hewan percobaan, karbon tetraklorida mengalami deklorinasi sehingga terbentuk radikal triklorometil (CCl₃[·]) yang nantinya akan bergabung dengan lipid dan protein seluler untuk menginduksi peroksidasi lipid. Interaksi ini mengubah struktur retikulum endoplasma dan membran lainnya, sehingga menyebabkan hilangnya aktivitas enzim metabolik, penurunan sintesis protein, dan hilangnya aktivitas glukosa-6-fosfatase, yang berimbas pada terjadinya kerusakan hati [27]. Ezzat *et al.* (2020) membuktikan bahwa dosis 100 mg/kg dan 200 mg/kg ekstrak air meniran mampu memberikan penurunan kadar enzim AST dan ALT pada tikus yang diinduksi CCl₄. Rata-rata kadar enzim AST dan ALT pada kelompok yang diberi ekstrak air 100 mg/kg secara berturut-turut yaitu 252,98±5,71 U/L dan 183,43±47,1 U/L ($p < 0,01$). Sedangkan, rata-rata kadar enzim AST dan ALT pada kelompok yang diberi ekstrak air 200 mg/kg secara berturut-turut yaitu 231,93±34,67 U/L dan 176,25±38,1 U/L ($p < 0,001$) [8]. Di samping itu, terdapat penelitian oleh Ifidon and Oriakhi (2018) yang menampilkan bahwa pemberian ekstrak etanol daun meniran sebanyak 500 mg/kgBB dan 1000 mg/kgBB mampu menyebabkan turunnya kadar serum ALT dan AST ($p \leq 0,05$), bila dibandingkan dengan kelompok yang diinduksi CCl₄ [27].

Adapun aktivitas hepatoprotektor meniran (*Phyllanthus niruri*) berkaitan erat dengan aktivitas antioksidan yang dimilikinya. Mekanisme yang mendasari efek hepatoprotektif ekstrak *P. niruri*

yang kuat adalah kemampuannya untuk mempertahankan *glutathione* dalam keadaan tereduksi berdasarkan kekuatan antioksidannya dan menghambat peroksidasi lipid [8]. Peroksidasi lipid adalah indeks utama stres oksidatif. Peningkatan kadar *malondialdehyde* (MDA) hati yang diinduksi oleh CCl_4 menyiratkan peningkatan peroksidasi lipid yang menyebabkan kerusakan hepatoseluler dan kegagalan sistem pertahanan antioksidan alami untuk mencegah produksi radikal bebas yang berlebihan. Salah satu mekanisme antioksidan yang penting adalah aktivitas penangkapan radikal bebas yang mengganggu reaksi berantai peroksidasi lipid [32]. Pada hati tikus yang terpapar CCl_4 , jika dibandingkan dengan kelompok kontrol, terjadi penurunan aktivitas superoksida dismutase (SOD) dan katalase (CAT) serta peningkatan peroksidasi lipid yang dibuktikan dengan meningkatnya kadar malondialdehid (MDA) [27]. CCl_4 mampu meningkatkan kadar MDA sebesar dua kali lipat dibandingkan kelompok kontrol dan menyebabkan deplesi *glutathione* (GSH) disertai peningkatan *reactive oxygen species* (ROS) sebesar 1,5 kali lipat [8]. Pada tikus yang diinduksi CCl_4 dan mendapat perlakuan diberikan ekstrak sebesar 200 mg/kgBB, 500 mg/kgBB, dan 1000 mg/kgBB, menunjukkan peningkatan aktivitas SOD dan CAT sedangkan pada aktivitas MDA terjadi penurunan secara signifikan ($p \leq 0,05$) [27]. Perubahan marker kondisi stres oksidatif ini secara berturut-turut dipulihkan dengan *pretreatment* ekstrak air meniran. Perlakuan awal dengan ekstrak air *P. niruri* menurunkan kadar MDA hingga mencapai $38,03 \pm 2,88$ nmol/g, dibandingkan kadar $60,11 \pm 8,09$ nmol/g pada kelompok CCl_4 . Ekstrak tersebut mampu memulihkan deplesi GSH yang disebabkan oleh CCl_4 menjadi $3,54 \pm 0,83 \mu\text{mol/g}$. Selain itu, ROS berkurang pada kelompok yang diberi perlakuan AE sehingga tidak memberikan perbedaan yang bermakna jika dibandingkan dengan kelompok kontrol [8]. Di samping penelitian terkait efek hepatoprotektif ekstrak meniran, sebelumnya telah terdapat penelitian yang menilai aktivitas proteksi isolat protein yang diisolasi dari ekstrak *P. niruri* terhadap agen-agen hepatotoksik [7]. Aktivitas hepatoprotektor *Phyllanthus niruri* tersebut tentunya tidak terlepas dari kandungan senyawa fitokimia yang terdapat di dalamnya. Senyawa mayor yang berperan dalam memberikan aktivitas hepatoprotektor tersebut yakni filantin yang merupakan golongan senyawa lignan sekaligus merupakan senyawa marker pada meniran. Filantin dan senyawa golongan lignan lain yang terkandung di dalam *P. niruri*, yaitu hipofilantin, bertanggung jawab atas efek regenerasi jaringan hati [12]. Filantin telah terbukti mampu mengurangi ekspresi gen lipolitik pada jaringan adiposa tikus, dapat membalikkan stres oksidatif serta peradangan pada hati dan jaringan adiposa. Hal ini memicu penurunan signifikan lipid hati, trigliserida serum, dan asam lemak bebas pada tikus yang diberi perlakuan *high fat diet* (HFD). Filantin juga menunjukkan aktivitas sebagai agen antifibrotik dengan mencegah aktivasi *nuclear factor-kB*. Studi lain melaporkan bahwa filantin memiliki efek hepatoprotektif dan immunosupresif pada mencit Balb/C melalui penghambatan adhesi CD11b/CD18, aktivitas pelepasan oksida nitrat dan *myeloperoxidase* [33]. Selain itu, filantin mampu melemahkan sitotoksitas yang diinduksi CCl_4 dan galaktosamin pada hepatosit tikus. Diketahui pula aktivitas antioksidannya, termasuk penghambatan enzim superoksida dismutase (SOD) dan *glutathione* reduktase serta melemahkan kerusakan oksidatif akibat etanol pada hepatosit tikus [34]. Dengan demikian, dapat diketahui bahwa meniran (*Phyllanthus niruri*

L.) berpotensi untuk digunakan sebagai terapi alternatif pada penyakit hati melalui mekanisme aktivitas hepatoprotektor yang berkaitan erat dengan efek antioksidannya.

4. KESIMPULAN

Penyakit hati merupakan salah satu penyakit paling umum di dunia dengan prognosis buruk, terutama terkait *fatty liver*, kolestasis, hepatitis, fibrosis hati, sirosis, dan kanker hati. Pasien dengan penyakit hati disarankan untuk menggunakan berbagai macam produk hepatoprotektor. Salah satu tanaman yang dapat memberikan efek hepatoprotektif yaitu meniran (*Phyllanthus niruri* L.). Ekstrak meniran telah terbukti secara signifikan mampu menurunkan enzim AST dan ALT yang mengalami peningkatan ketika terjadi induksi agen-agen hepatotoksik. *P. niruri* memberikan aktivitas hepatoprotektif melalui mekanisme pengurangan peroksidasi lipid dan mempertahankan *glutathione* dalam bentuk tereduksi dengan senyawa filantin sebagai senyawa mayor yang terlibat. Dengan demikian, *P. niruri* memiliki potensi aktivitas hepatoprotektor yang memberikan perbaikan kondisi pada penderita penyakit hati. Penelitian lebih lanjut dibutuhkan untuk memperoleh dosis maksimum dari tanaman terkait dan isolat protein yang berperan sebagai hepatoprotektor dalam *P. niruri*.

UCAPAN TERIMA KASIH

Penulis menyampaikan terima kasih sebanyak-banyaknya kepada semua pihak yang telah mendukung dan membantu kelancaran penyusunan *review* artikel ini sampai akhirnya penulis mampu merampungkan pembuatan artikel dengan baik.

DAFTAR PUSTAKA

- [1] M. Zhou *et al.*, "The Pharmacological Activity of Berberine, a Review for Liver Protection," *European Journal of Pharmacology*, vol. 890, no. 173655, Oct. 2020, doi: 10.1016/j.ejphar.2020.173655L.
- [2] S. K. Asrani, H. Devarbhavi, J. Eaton, and P. S. Kamath, "Burden of Liver Diseases in the World," *Journal of Hepatology*, vol. 70, no. 1, pp. 151-171, Jan. 2019, doi: 10.1016/j.jhep.2018.09.014.
- [3] H. Devarbhavi, S. K. Asrani, J. P. Arab, Y. A. Nartey, E. Pose, and P. S. Kamath, "Global Burden of Liver Disease: 2023 Update," *Journal of Hepatology*, vol. 79, no. 2, pp. 516-537, Aug. 2023, doi: 10.1016/j.jhep.2023.03.017.
- [4] Kemenkes RI, *Rencana Aksi Nasional Pencegahan dan Pengendalian Hepatitis 2020-2024*. Jakarta: Kementerian Kesehatan Republik Indonesia, 2020.
- [5] J. Deng *et al.*, "A Liver-on-a-Chip for Hepatoprotective Activity Assessment," *Biomicrofluidics*, vol. 14, no. 6, pp. 064107-1, Nov. 2020, doi: 10.1063/5.0024767.
- [6] M-T. Li *et al.*, "*Phyllanthus niruri* L. Exerts Protective Effects Against the Calcium Oxalate-Induced Renal Injury via Ellagic Acid," *Frontiers in Pharmacology*, vol. 13, Jun. 2022. doi: 10.3389/fphar.2022.891788.

- [7] J. M. Dahanayake, P. K. Perera, P. Galappaththy, and M. Arawwawala, "A Mini-Review on Therapeutic Potentials of *Phyllanthus niruri* Linn.," *Trends in Phytochemical Research (TPR)*, vol. 4, no. 3, pp. 101-108, Sep. 2020.
- [8] M. I. Ezzat, M. M. Okba, S. H. Ahmed, H. A. El-Banna, A. Prince, S. O. Mohamed, and S. M. Ezzat, "In-depth Hepatoprotective Mechanistic Study of *Phyllanthus niruri*: In Vitro and In Vivo Studies and Its Chemical Characterization," *PLoS One*, vol. 15, no. 1, Jan. 2020, doi: 10.1371/journal.pone.0226185.
- [9] S. Sivakrishnan, "Liver Diseases-An Overview," *World Journal of Pharmacy and Pharmaceutical Sciences*, vol. 8, no. 1, pp. 1385-1395, Jan. 2019, doi: 10.20959/wjpps20191-13036.
- [10] T. L. Schwinghammer, J. T. DiPiro, V. L. Ellingrod, and C. V. DiPiro, *Pharmacotherapy Handbook*, 11th ed. United States: McGraw-Hill Education, 2021.
- [11] M. Mostafa, A. Abdelkader, J. J. Evans, C. E. Hagen, and C. P. Hartley, "Fatty Liver Disease: A Practical Approach," *Arch. Pathol. Lab. Med.*, vol. 144, no. 1, pp. 62-70, Jan. 2020, doi: 10.5858/arpa.2019-0341-RA.
- [12] F. Năftănăilă-Mali, I. A. Negoită, D. E. S. Năftănăilă-Mali, and G. Robu, "The Evaluation of Hepatoprotective Effect of Silymarin, *Phyllanthus niruri* Extract and Choline Combination," *The Medical-Surgical Journal*, vol. 122, no. 2, pp. 267-275, Jun. 2018.
- [13] R. Meilani, R. Asra, and H. Rivai, "Reviews on Ethnopharmacology, Phytochemistry, and Pharmacology of Meniran (*Phyllanthus niruri* L.)," *World Journal of Pharmacy and Pharmaceutical Sciences*, vol. 9, no. 11, pp. 144-164, Nov. 2020, doi: 10.20959/wjpps202011-17721.
- [14] T. O. Jeje, H. Bando, M. T. A. Azad, Y. Fukuda, I. E. Oluwafemi, and K. Kato, "Antiplasmodial and Interferon-Gamma-Modulating Activities of the Aqueous Extract of Stone Breaker (*Phyllanthus niruri* Linn.) in Malaria Infection," *Parasitology International*, vol. 97, Jul. 2023. doi: 10.1016/j.parint.2023.102789.
- [15] A. Tejaswini, K. P. Alekhya, P. Manisha, P. Nageswari, and K. Swathi, "Screening of *Phyllanthus niruri* Plant Active Constituents for Anticancer and Antifungal Activity by Insilico Methods," *Advances in Experimental Medicine and Biology*, vol. 1423, pp. 123-132, Aug. 2023. doi: 10.1007/978-3-031-31978-5_10.
- [16] V. P. Shilpa, K. Muddukrishnaiah, B. Samuel Thavamani, V. Dhanapal, K. N. Arathi, K. R. Vinod, and S. R. Sreeranjini, "In Vitro Immunomodulatory, Antifungal, and Antibacterial Screening of *Phyllanthus niruri* Against to Human Pathogenic Microorganisms," *Environmental Disease*, vol. 3, no. 3, pp. 63-68, Sep. 2018, doi: 10.4103/ed.ed_9_18.
- [17] I. Bello, N. S. Usman, A. Dewa, K. Abubakar, N. Aminu, M. Z. Asmawi, R. Mahmud, "Blood Pressure Lowering Effect and Vascular Activity of *Phyllanthus niruri* Extract: The Role of NO/cGMP Signaling Pathway and β -adrenoceptor Mediated Relaxation of Isolated Aortic Rings," *Journal of ethnopharmacology*, vol. 250, Mar. 2020, doi: 10.1016/j.jep.2019.112461.
- [18] C. Ferrante *et al.*, "Phenolic Content and Antimicrobial and Anti-Inflammatory Effects of *Solidago virga-aurea*, *Phyllanthus niruri*, *Epilobium angustifolium*, *Peumus boldus*, and

- Ononis spinosa* Extracts,” *Antibiotics (Basel)*, vol. 9, no. 11, Nov. 2020, doi: 10.3390/antibiotics9110783.
- [19] T. S. Wahyuni *et al.*, “Anti-Viral Activity of *Phyllanthus niruri* Against Hepatitis C Virus,” *Malaysian Applied Biology*, vol. 48, no. 3, pp. 105-111, Jun. 2019.
- [20] A. A. Muhammad, R. B. Ibrahim, C. Aminu, A. Y. Abbas, A. Kabiru, and C. I. Bisallah, “Antianaemic Activity of Aqueous Extract of *Phyllanthus niruri* Linn in 2,4-Dinitrophenylhydrazine Induced Anaemic Rats,” *Journal of Pharmacy and Pharmacology Research*, vol. 4, no. 3, pp. 79-95, Sep. 2020, doi: 10.26502/fjppr.034.
- [21] A. Khamis, O. Abdalla, M. Hashem, and N. Abdelnaeim, “Comparative Effects of *Phyllanthus niruri* and *Plantago major* in Carbon Tetrachloride Intoxicated Rats,” *Advances in Animal and Veterinary Sciences*, vol. 10, no. 7, pp. 1444-1450, Jul. 2022, doi: 10.17582/journal.aavs/2022/10.7.1444.1450.
- [22] A. R. Babu, A. Sunny, D. B. John, and S. Sharma, “Anti-Diabetic Activity by Invitro Inhibition of α -Amylase Enzyme and Phytochemical Screening of *Phyllanthus niruri*,” *Current Trends in Biotechnology and Pharmacy*, vol. 15, no. 5, pp. 511-518, Nov. 2021, doi: 10.5530/ctbp.2021.3s.48.
- [23] N. K. E. Widiadnyani, I. N. M. Astawa, I. W. P. S. Yasa, and I. D. M. Sukrama, “Phytochemical Test and Identification of Active Compounds with LC-MS/MS in Green Meniran Leaf (*Phyllanthus niruri* Linn),” *Bali Medical Journal*, vol. 10, no. 1, pp. 132-136, Apr. 2021, doi: 10.15562/bmj.v10i1.2208.
- [24] M. Mehta, S. Gupta, A. Duseja, and S. Goyal, “Phytochemical and Antioxidants Profiling of *Phyllanthus niruri*: A Hepatoprotective Plant,” *World Journal of Pharmacy and Pharmaceutical Sciences*, vol. 8, no. 8, pp. 1117-1127, Jul. 2019, doi: 10.20959/wjpps20198-14392.
- [25] R. Nigam and R. Arnold, “Qualitative and Quantitative Phytochemical Screening and Chemical Fingerprint Analysis of Herbal Plant *Phyllanthus niruri* using HPTLC,” *Journal of Scientific Research*, vol. 13, no. 2, pp. 623-633, May 2021, doi:10.3329/jsr.v13i2.50391.
- [26] J. Sun, X. Wen, J. Liu, J. Kan, C. Qian, C. Wu, and C. Jin, “Protective Effect of an Arabinogalactan from Black Soybean Against Carbon Tetrachloride-Induced Acute Liver Injury in Mice,” *International Journal of Biological Macromolecules*, vol. 117, pp. 659-664, Oct. 2018, doi: 10.1016/j.ijbiomac.2018.05.203.
- [27] O. S. Ifidon and K. Oriakhi, “Effect of Ethanol Extract of *Phyllanthus niruri* Leaf on Carbon Tetrachloride Induced Hepatotoxicity and Oxidative Stress in Rats,” *Tropical Journal of Natural Product Research*, vol. 2, no. 7, pp. 349-353, Jul. 2018, doi: 10.26538/tjnpr/v2i7.8.
- [28] M. Mehta, S. Gupta, and A. Duseja, “Evaluation of Hepatoprotective effect of *Phyllanthus niruri* in experimental model of NAFLD,” *Research Journal of Pharmacy and Technology*, vol. 14, no. 9, pp. 4685-4690, Sep. 2021, doi:10.52711/0974-360X.2021.00814.
- [29] P. Balakrishnan and T. Toms, “Hepatoprotective Effect of *Phyllanthus niruri* in CCl_4 Induced Hepatic Damage in *Mus Musculus*,” *European Journal of Biomedical and Pharmaceutical Sciences*, vol. 5, no. 5, pp. 819-824, May 2018.

- [30] F. Buba, H. A. Olaide, A. A. Abdulrahman, and M. A. Milala, "Evaluation of Aqueous Leaf Extract of *Phyllanthus niruri* in Vitro," *Iraqi Journal of Sciences*, vol. 64, no. 1, pp. 119-126, Jan. 2023, doi: 10.24996/ij.s.2023.64.1.12.
- [31] D. Dey, S. Chaskar, N. Bhatt, and D. Chitre, "Hepatoprotective Activity of BV-7310, a Proprietary Herbal Formulation of *Phyllanthus niruri*, *Tephrosia purpurea*, *Boerhavia diffusa*, and *Andrographis paniculata*, in Alcohol Induced HepG2 Cells and Alcohol plus a Haloalkane, CCl₄, Induced Liver Damage in Rats," *Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine*, 2020, doi: 10.1155/2020/6428906.
- [32] V. Zarezade, J. Moludi, M. Mostafazadeh, M. Mohammadi, and A. Veisi, "Antioxidant and Hepatoprotective Effects of *Artemisia dracuncululus* Against CCl₄-Induced Hepatotoxicity in Rats," *Avicenna Journal of Phytomedicine*, vol. 8, no. 1, pp. 51–62, Jan-Feb. 2018.
- [33] R. H. A. Zarzour *et al.*, "Adipocytokine Regulation and Antiangiogenic Activity Underlie the Molecular Mechanisms of Therapeutic Effects of *Phyllanthus niruri* against Non-Alcoholic Fatty Liver Disease," *Nutrients*, vol. 10, Aug. 2018, doi: 10.3390/nu10081057.
- [34] M. Geethangili and S-T. Ding, "A Review of the Phytochemistry and Pharmacology of *Phyllanthus urinaria* L.," *Frontiers in Pharmacology*, vol. 9, no. 1109, Oct. 2018, doi: 10.3389/fphar.2018.01109.