

## POTENSI SILYMARIN (HEPAMAX) SEBAGAI SUPLEMEN DAN TERAPI PENUNJANG PADA GANGGUAN LIVER

**Achmad Junaidi dan Zelika Mega Ramadhania**

Program Studi Apoteker Fakultas Farmasi Universitas Padjadjaran  
Jalan Raya Bandung Sumedang KM 21, Jatinangor, Sumedang, Jawa Barat 45363  
ajundd18@gmail.com

### ABSTRAK

Hati merupakan salah satu organ utama dalam menjaga keseimbangan homeostatis dan detoksifikasi toksin yang ada di dalam darah. Virus hepatitis merupakan salah satu yang dapat menyebabkan kerusakan hati. Pengobatan secara natural sudah banyak dilakukan pengembangan, salah satunya adalah Silymarin. Penggunaan Silymarin sudah lama digunakan sebagai pengobatan hepatoprotektor. Silymarin adalah salah senyawa aktif yang terkandung dalam tanaman *Silybum marianum* yang memiliki efek biologi terhadap perbaikan fungsi hati. Sebagai hepatoprotektor, silymarin berperan dalam beberapa cara, termasuk antioksidan, antiinflamasi, regulator permeabilitas sel, penstabil membrane, stimulasi regenerasi sel hati dan menghambat penurunan serat kolagen yang dapat menyebabkan sirosis.

**Kata kunci** : Gangguan hati, Silymarin, *Silybum marianum*, hepatoprotektor

### ABSTRACT

*The liver is one of the main organs in maintaining homeostatic balance and detoxification of toxins which present in the blood. Hepatitis virus is one of causes that become liver damage. Natural treatment development has been done, it is Silymarin. Silymarin has been used as a hepatoprotection treatment. Silymarin is one of the active compounds contained in *Silybum marianum* which has a biological effect in the improvement of liver function. As a hepatoprotective, silymarin acts in several ways, including antioxidants, anti-inflammatory, cell permeability regulators, membrane stabilizers, liver cell regeneration stimulation and inhibition of collagen fibers that can cause cirrhosis.*

**Keywords** : Liver disorder, Silymarin, *Silybum marianum*, hepatoprotective

Diserahkan: 13 Mei 2018, Diterima 30 Juni 2018

### Pendahuluan

Hati merupakan organ yang memiliki peran yang cukup penting dalam menjaga keseimbangan homeostatis. Organ ini memiliki tanggung jawab dalam proses fisiologis tubuh dan fungsi metabolisme seperti proses produksi asam empedu, pembentukan energi, penyimpanan vitamin

dan metabolisme karbohidrat, protein serta lipid.

Gangguan liver merupakan salah satu masalah kesehatan yang cukup serius. Kerusakan hati dapat terjadi melalui penyerapan toksin di dalam saluran intestinal sehingga dapat menyebabkan hepatitis akut hingga karsinoma hepatoseluler yang disebabkan melalui apoptosis, nekrosis,

inflamasi, respon imun, fibrosis, iskemia, mutasi gen dan regenerasi sel (Ramakrishnan, 2009; Chen *et al*, 2012).

Hepatitis merupakan salah satu penyakit gangguan pada liver yang menjadi sorotan utama di dunia termasuk di Indonesia. Hepatitis ini dapat berkembang menjadi sirosis hati dan dapat menyebabkan kanker. Penyebab utama hepatitis ini yaitu virus hepatitis B dan virus hepatitis C.

Infeksi virus hepatitis C merupakan sebuah persoalan medis yang cukup serius di seluruh bagian dunia. Virus ini dapat menyebabkan membunuh 350.000 jiwa setiap tahunnya di dunia dan sekitar 25% orang penderita yang terinfeksi virus hepatitis C memiliki sirosis hati dan diperkirakan akan meningkat mencapai 37% di tahun 2020. Indonesia, menurut Balitbang Kemenkes RI, (2013) dalam Riset Kesehatan Dasar menunjukkan bahwa secara umum prevalensi hepatitis pada tahun 2013 seluruh provinsi di Indonesia adalah 1,2%, dua kali lipat lebih tinggi jika dibandingkan dengan hasil Riskesdas tahun 2007.

Spesies oksigen reaktif merupakan salah kontributor kerusakan sel yang disebabkan ketidakseimbangan antara radikal bebas dengan antioksidan (Ryter *et al*, 2007; Zarrelli, 2014). Keberadaan oksigen reaktif ini menjadi faktor utama patogenesis penyakit hati (Flora, 2007).

Dalam pengobatan terapi gangguan hati memiliki potensi resistensi obat dan diperlukan biaya yang cukup besar sehingga ada beberapa pengembangan obat herbal yang dapat digunakan sebagai penangkapan radikal bebas atau antioksidan (Anand *et al*, 2007 dan Joanna *et al*, 2010). Salah satunya adalah *Silybum marianum* yang mengandung silymarin sebagai senyawa aktifnya.

Silymarin merupakan senyawa alami yang berasal dari tanaman *Silybum marianum* atau yang disebut juga dengan Milk thistle (Mendoza, N. *et al*. 2014). Berdasarkan data hasil penelitian yang telah dilakukan oleh Trappoliere *et al*, (2009), dilaporkan bahwa Silymarin memiliki aktivitas biologis sebagai antioksidan, imunomodulator, antifibrosis, antiproliferasi, dan antivirus sehingga silymarin mampu mempertahankan integritas membran hepatosit dan menghambat masuknya zat beracun (Basiglio, 2009). Selain itu, senyawa tersebut juga mampu dalam menstabilkan spesies oksigen reaktif (ROS) dan berperan dalam proses glutathione intrasel sehingga dapat digunakan untuk terapi hepatitis, sirosis hepatic dan gangguan liver lainnya (Karimi G, 2011; Milić, N., 2013).

Tanaman *Silybum marianum* sudah dimanfaatkan selama 2000 tahun untuk pengobatan gangguan liver. Selain itu, juga digunakan di negara Eropa untuk mengobati gangguan empedu dan penyakit hati

alkoholik. Penggunaan tanaman ini semakin meningkat di negara lainnya termasuk pengobatan sirosis, hepatitis C dan pencegahan toksisitas hati (Abenavoli L, 2011; McBride A, 2012).

Efek sitoprotektif dari silymarin diperkirakan disebabkan oleh antioksidan yang berperan dalam mengatasi radikal bebas. Silymarin telah terbukti dapat meningkatkan proliferasi limfosit, interferon- $\gamma$  (IFN-g), IL-4, dan sitokin IL-10 dalam dosis yang sesuai (Morishima C, 2010; McBride A, 2012).

Berdasarkan penelitian farmakologi, Silymarin telah diterima dan disetujui sebagai produk herbal yang aman, tidak menimbulkan efek samping yang berarti dalam dosis terapeutik. Saat ini, ekstrak silymarin telah dipasarkan dalam bentuk kapsul maupun tablet dengan nama dagang seperti Hepamax, Livergol, Silipide dan Legalon (Wen Wu J, 2009).

## Metode

Dalam penulisan *review* ini dilakukan dengan menggunakan metode meta analisis dengan cara mengumpulkan dari beberapa jurnal ilmiah baik nasional maupun internasional yang terpercaya sebagai data primer yang diunduh secara *online*. Dari beberapa jurnal tersebut dijadikan ulasan satu-kesatuan yang utuh sehingga dapat digunakan sebagai informasi ilmiah yang bermanfaat.

## Hasil

Berdasarkan hasil penelitian yang dilakukan oleh Polyak *et al* (2010) bahwa Silymarin memiliki aktivitas menghambat replikasi virus hepatitis C. Selain itu, juga dapat sebagai antioksidan, antiinflamasi dan imunomodulator yang berperan aktif dalam hepatoprotektif. Berikut ini merupakan hasil data aktivitas hepatoprotektif senyawa silymarin dan turunannya terhadap virus hepatitis B dan C

**Tabel 1.** Data Aktivitas Hepatoprotektif Senyawa Silymarin dan Turunannya terhadap Virus Hepatitis B dan C

Senyawa	Antivirus (IC <sub>50</sub> ) (μM)			Antiinflamasi (IC <sub>50</sub> ) (μM)	Antioksidan (% inhibisi)	Imunomodulatory (% inhibisi)
	Protein HCV	RNA HCV	RdRp	NF-κB	ROS (%)	Proliferasi sel T
Silymarin	60	89.6	300	80	99.2	86.2
Silibinin	80	41	800	80	99.5	60.6
Silybin A	50	31.7	>800	40	68.7	71.4
Silybin B	80	24.5	600	40	74.0	47.5
Isosilybin A	40	14.6	>1500	80	95.3	61.6
Isosilybin B	>40	53.9	>1500	40	91.0	100
Silychristin	100	60	800	>80	78.9	30.3
Isosilychristin	>100	245	>1500	>80	80.4	11
Silydianin	>100	>100	~1000	>80	52.1	2.8
Taxifolin	40	6.8	>1500	40	96.3	0

### Pembahasan

Silymarin merupakan senyawa kompleks dari delapan senyawa utama yang terkandung dalam *Silybum marianum*. Selain Silymarin, terdapat tujuh senyawa lain yang termasuk golongan flavonolignan yaitu silybin A, silybin B, isosilybin A, isosilybin B, silychristin, isosilychristin, silydianin dan satu senyawa flavonoid yaitu taxifolin (Polyak *et al*, 2010).

Berdasarkan data di atas menunjukkan bahwa senyawa silymarin dan isolat senyawa flavonolignan dapat menghambat infeksi virus hepatitis C melalui pengukuran blokade protein virus hepatitis C, ekspresi RNA virus, dan penghambatan aktivitas RNA dependent RNA polymerase (RdRp) NS5B. Sehingga dapat menghalangi masuknya virus dan fusi, serta replikasi virus.

Selain itu, senyawa-senyawa tersebut juga memiliki aktivitas antiinflamasi, antioksidan dan imunomodulator (Zarrelli *et al*, 2014).

Infeksi Virus Hepatitis C menginduksi stres oksidatif dan pembengkakan. Tekanan oksidatif yang tidak terkontrol dapat memodifikasi protein dan lipid, merusak DNA, mengubah potensi membran mitokondria sehingga dapat memperparah progresivitas penyakit hati (Heidarian E, 2012).

Menurut beberapa penelitian yang telah dilakukan menunjukkan bahwa infeksi HCV menyebabkan peningkatan stres oksidatif. Peningkatan stres oksidatif dapat ditangani dengan pengobatan silymarin dan isolat flavonolignan. Senyawa -senyawa tersebut dapat menekan replikasi HCV dan

mengurangi stres oksidatif melalui aktivitas antioksidan.

### **Tinjauan Botani**

*Silybum marianum* merupakan tanaman yang termasuk famili asteriaceae yang memiliki beberapa nama lain yaitu *milk thistle*, *Marian thistle*, *Mary thistle*, *Mary's thistle*, *Saint Mary's thistle*, *Blessed milk thistle*, *milk thistle mediterania*, *variegated thistle*, *Cardus marianus*, and *Scotch thistle*. *Silybum marianum* memiliki daun yang mengkilap dan berwarna hijau pucat dan bunga yang berwarna merah keunguan dengan benang sari yang berwarna putih (Yin F, 2011).

*Silybum marianum* adalah tanaman spinescent berwarna hijau pucat yang berumur tahunan dengan tangkai lurus. Daun tanaman ini berukuran besar dan bercak putih di sekitar pembuluh darah. Bentuk daun ini memiliki beberapa bagian menyirip. *Silybum marianum* memiliki cabang sederhana atau sedikit bercabang atau cabang yang relatif tebal. Tanaman ini dapat tumbuh mencapai setinggi 200 cm dengan tangkai kapas, memiliki bentuk kerucut keseluruhan dan batangnya biasanya berongga. Pada bagian Bungan, tanaman ini memiliki kepala bunga yang panjangnya hingga 12 cm dan lebar, dengan warna ungu tua (Yin F, 2011).

### **Kandungan Senyawa Kimia**

Biji tanaman *Silybum marianum* mengandung banyak senyawa seperti silybin,

silybinin A, silybinin B, silychristin, silidianin, apigenin, dehydrosilybin, deoxysilybin crhistin, deoxysilybin dianin, dan lain-lain. Ekstrak biji kering tanaman ini mengandung silymarin hingga 4%. Silymarin adalah kombinasi dari flavonoid seperti silybinin A dan B, silidianin, silychristin, dan dihydroxysilybin. Flavonolignan lainnya yang ada dalam ekstrak tanaman ini meliputi silydrin, silybinom, silyhermin, miristat, palmitat, dan asam stearat yang juga memiliki aktivitas hepatoprotektif (Yin F, 2011).

### **Gangguan Liver**

Silymarin memberikan efek hepatoprotektif melalui beberapa mekanisme diantaranya aktivitas antioksidan dan penangkapan radikal bebas, peningkatan konsentrasi glutathione seluler, stimulasi polimerasi DNA, dan stabilisasi membran hepatoselular (Shaker E, 2010).

Stimulasi polimerase DNA oleh silymarin menghasilkan peningkatan sintesis RNA ribosom untuk rekonstruksi sel hati. Peningkatan konsentrasi glutamin seluler menstabilkan superoksida dismutase dan glutathione peroxidase. Silymarin menurunkan pembesaran hati dengan menghambat siklus 5-lipoksigenase dan menghambat produksi leukotrien dan radikal bebas pada sel Kupffer hati. Selain itu, silybin pada sel hepatosit dapat menghambat produksi lipid peroksidasi dan kerusakan sel (Loguercio C, 2011).

Penelitian klinis menunjukkan bahwa konsumsi 120 mg silybin dua kali seminggu selama 2 bulan menurunkan kadar aspartat transaminase (AST) dan alanin transaminase (ALT) dalam serum darah pasien penyakit hati (Loguercio C, 2011). Dalam sebuah penelitian yang dilakukan pada 2637 pasien dengan kelainan hati kronis, pemberian ekstrak silymarin selama 8 minggu menyebabkan penurunan signifikan jumlah enzim hati pada 88% pasien. Selain itu, Efek samping minor yang ditimbulkan hanya pada kurang dari 1% pasien (Heidarian, 2012).

Silymarin mampu memberikan perlindungan terhadap hepatotoksisitas karbon tetraklorida dan peroksidasi lipid. Silymarin juga telah ditunjukkan pada beberapa model eksperimental bahwa silymarin memiliki aktivitas hepatoproteksi terhadap cedera yang diinduksi oleh parasetamol, halotan, alloxan, dan microcystin (hepatotoksin) (Mendoza N *et al*, 2014).

Peroksidasi lipid adalah salah satu kontributor penyebab degenerasi membran sel dan perkembangan penyakit hati (Clichici S, 2015). Dalam keadaan tersebut, efek hepatoprotektif dari silymarin bergantung terutama pada lima sifat:

- Aktivitas melawan peroksidasi lipid sebagai hasil penangkapan radikal bebas dan kemampuan untuk

meningkatkan kandungan glutathion seluler (GSH) (Ryter *et al*, 2007).

- Kemampuan untuk mengatur permeabilitas membran dan meningkatkan stabilitas membran ketika terdapat kerusakan xenobiotik.
- kapasitas untuk mengatur ekspresi inti sel yang diikuti oleh regenerasi jaringan.
- Penghambatan transformasi sel stellata hati inaktif menjadi miofibroblas aktif yang bertanggung jawab atas pengendapan serat kolagen yang menyebabkan sirosis (Kim *et al*, 2012).
- Efek antiinflamasi yang menghasilkan penurunan pembengkakan hati dan sitokin sehingga dapat menurunkan kerusakan jaringan (Trappoliere M *et al*, 2009).

### Simpulan

Silymarin memiliki khasiat dalam pengobatan pasien pada gangguan hati terutama pada pasien faktor risiko alkoholik. Gangguan hati diantaranya yaitu sirosis hati, infeksi virus hepatitis dan karsinoma hepatic.

Ekstrak kandungan silymarin merupakan suplemen diet yang sering dikonsumsi oleh pasien penyakit hati kronis. Suplemen ini salah satu herbal yang paling banyak digunakan dalam jangka waktu yang lama. Secara farmakologis, toksisitas senyawa Silymarin sangat rendah dan dapat

ditoleransi dengan baik. Kajian ini menunjukkan bahwa silymarin adalah obat antioksidan yang aman dan efektif secara klinik pada penyakit hati kronis serta pencegahan kanker hati.

### Ucapan Terima Kasih

Penulis mengucapkan terimakasih kepada Zelika Mega Ramadhania, M.Si., Apt. yang telah membantu melalui diskusi-diskusi terkait tema serta memberikan pencerahan dan selalu memberikan dorongan dan saran maupun rekomendasi sehingga ulasan ini terselesaikan dengan baik.

### Konflik Kepentingan

Penulis menyatakan tidak memiliki konflik kepentingan dalam penulisan ini.

### Daftar pustaka

- Abenavoli L., Gabriella A., Raffaele C., Natasa M., dan Francesco, C. 2011. Milk thistle for treatment of nonalcoholic fatty liver disease. *Hepar Mon.* 11(3): 173-177.
- Anand P., Ajaikumar B. K., Robert A. Newman, dan. Bharat B. Aggarwal, 2017. Bioavailability of curcumin: problems and promises, *Molecular Pharmaceutics.* 4(6): 807–818.
- Balitbang Kemenkes RI, 2013. Riset Kesehatan Dasar (Riskesmas). Jakarta: Kementrian Kesehatan RI.
- Basiglio CL, Sanchez Pozzi EJ, Mottino AD, dan Roma MG. 2009. Differential effects of silymarin and its active

component silibinin on plasma membrane stability and hepatocellular lysis. *Chem Biol Interact.* 179(2-3):297-303.

- Chen IS, Chen YC, Chou CH, Chuang RF, Sheen LY dan Chiu CH. 2012. Hepatoprotection of silymarin against thioacetamide-induced chronic liver fibrosis. *J Sci Food Agric.* 92(7):1441–7.
- Clichici S, Olteanu D, Nagy AL, Oros A, Filip A, dan Mircea PA. 2015. Silymarin inhibits the progression of fibrosis in the early stages of liver injury in CCl(4)-treated rats. *J Med Food.* 18(3):290–8.
- Flora, S., 2007. Role of free radicals and antioxidant in health and disease. *Cell Mol Biol.* (53): 1-2.
- Heidarian E dan Rafieian-Kopaei M. 2012. Effect of silymarin on liver phosphatidate phosphohydrolase in hyperlipidemic rats. *Biosci Res.* 9(2):59-67.
- Joanna, F., Z. Maria, T. Henry. 2010. Effects of curcumin on the skeletal system in rats. *Pharmacological reports,* (62): 900-909.
- Karimi G, Vahabzadeh M, Lari P, Rashedinia M, dan Moshiri M. 2011. “Silymarin”, a promising pharmacological agent for treatment of diseases. *Iran J Basic Med Sci.* 14: 308-317.
- Kim M, Yang SG, Kim JM, Lee JW, Kim YS, dan Lee JI. 2012. Silymarin suppresses hepatic stellate cell activation in a dietary rat model of non-alcoholic steatohepatitis: analysis of isolated hepatic stellate cells. *Int J of Mol Med.* 30(3): 473–9.

- Loguercio, C. dan Festi, D. 2011. Silybin and the liver: From basic research to clinical practice. *World J. Gastroenterol.* 17: 2288–2301.
- McBride, A., Kristan, M.A., dan Peter, W. 2012. Silybum marianum (milk thistle) in the management and prevention of hepatotoxicity in a patient undergoing reinduction therapy for acute myelogenous leukemia. *J Oncol Pharm Practice.* 18(3) 360–365.
- Mendoza, N. *et al.* 2014. Hepatoprotective effect of silymarin. *World journal of Hepatology.* 6(3):144 – 149. ISSN 1948-5182.
- Milić, N., Milosević, N., Suvajdžić, L., Zarkov, M. dan Abenavoli, L. 2013. New therapeutic potentials of milk thistle (*Silybum marianum*). *Nat. Prod. Commun.* 8:1801–1810.
- Morishima C, *et al.* 2010. Silymarin inhibits in vitro T cell proliferation and cytokine production in hepatitis C virus infection. *Gastroenterology.* 138: 671–681.
- Polyak, S. J. *et al.* 2010. Identification of hepatoprotective flavonolignans from silymarin. *Proc Natl Acad Sci USA.* 107(13): 5995-5999.
- Ramakrishnan G, Lo Muzio L, Elinos-Baez CM, Jagan S, Augustine TA, Kamaraj S, *et al.* 2009. Silymarin inhibited proliferation and induced apoptosis in hepatic cancer cells. *Cell Prolif.* 42:229-40.
- Ryter, E., H. Kim, A. Hoetzel, J. Park, K. Nakahira, X. Wang *et al.*, 2007. Mechanisms of cell death in oxidative stress. *Antioxid. Redox Signal.* (9): 49-89.
- Shaker E, Mahmoud H, dan Mnaa S. 2010. Silymarin, the antioxidant component and silybum marianum extracts prevent liver damage. *Food Chem Toxicol.* 48: 803-806.
- Trappolieri M, Caligiuri A, Schmid M, Bertolani C, Failli P, Vizzutti F, *et al.* 2009. Silybin, a component of silymarin, exerts anti-inflammatory and antifibrogenic effects on human hepatic stellate cells. *J Hepatol.* 50(6): 1102–11.
- Wen Wu J, Lin L, dan Tsai T. 2009. Drug–drug interactions of silymarin on the perspective of pharmacokinetics. *J Ethnopharmacol.* 121:185-193.
- Yin F, Liu J, Ji X, Wang Y, Zidichouski J, dan Zhang J. 2011. Silibinin: a novel inhibitor of Ab aggregation. *Neurochem Int.* 58: 399-403.
- Zarrelli, A., Romanucci, V., Tuccillo, C., Federico, A., Loguercio, C., Gravante, R. dan Di Fabio, G. 2014. New silibinin glyco-conjugates: Synthesis and evaluation of antioxidant properties. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* 24, 5147–5149.