

BAB 1

PENDAHULUAN

1.1 Latar belakang

Parasetamol (PCT) adalah obat yang biasa dipakai untuk menurunkan suhu tubuh waktu demam (antipiretik), dan mengurangi rasa sakit (analgesik). Walaupun parasetamol dinyatakan aman pada dosis terapi, namun dosis tinggi parasetamol dapat menyebabkan kegagalan fungsi hati. Efek hepatotoksik parasetamol diketahui sejak sekitar tahun 1960.¹ Parasetamol mengakibatkan peningkatan radikal oksigen, pembentukan radikal peroksinitrit, pelepasan enzim dehidrogenase (LDH), dan aminotransferase pada mencit dan manusia.²

Parasetamol dimetabolisme di dalam hati oleh enzim sitokrom CYP450 menjadi *N-acetyl-p-benzo-quinoneimine* (NAPQI) yang akan berkonjugasi dengan glutathion, sehingga dosis tinggi parasetamol mengakibatkan deplesi antioksidan glutathion.³ Bertumpuknya senyawa reaktif di dalam hepatosit akan mengakibatkan peroksidasi lipid yang lebih lanjut menyebabkan peroksidasi lipid. Peroksidasi lipid akan mengganggu stabilitas membran yang berujung ke lisisnya membran sel bahkan nekrosis. Pada manusia dilaporkan efek hepatotoksik terjadi pada dosis tunggal 10-15 g yang muncul sekitar 2 sampai 4 hari setelah asupan dosis toksik, sedangkan pada tikus terjadi pada dosis tunggal 1.000 mg/kgbb. Biopsi menunjukkan adanya nekrosis pada hati.⁴

Penelitian-penelitian terdahulu telah melaporkan bahwa tanaman yang

memiliki kandungan antioksidan dapat menurunkan efek kerusakan hati pada hewan coba yang diberikan parasetamol yaitu:

1. Akar jahe (*6-Gingerol-5-hydroxy-1-4-hydroxy-3-methoxyphenyl-3-decanone*) menurunkan kadar SGOT, SGPT, ALP, dan total bilirubin serum,⁵
2. Ekstrak dari *Hibiscus sabdariffa L.* meningkatkan kadar glutathion dan menurunkan kadar peroksida lipid.⁶
3. *Andrographis paniculata*, *Phyllanthus niruri*, dan *Phyllanthus emblica Linn* menurunkan kadar SGOT, SGPT, ALP, bilirubin direk, dan LDH,⁷
4. Ekstrak *Hydrastis canadensis L.* menghambat kerja sitokrom CYP2E1, menurunkan kadar SGPT dan SGOT.⁸

Penelitian tersebut no.1 dan 2 menggunakan mencit yang diberikan parasetamol intraperitoneal, sedangkan penelitian no.3 dan 4 menggunakan tikus jantan *Wistar* diberikan parasetamol per-oral.

Penelitian terdahulu melaporkan vitamin E menurunkan kadar SGPT dan derajat perlemakan hati pada tikus yang diberi karbon tetraklorida. Penelitian yang dilakukan oleh Yachi tersebut menggunakan analog vitamin E dengan dosis 20 mg/kgBB selama 4 minggu.⁹ Vitamin E dengan selenium meningkatkan enzim glutathion peroksidase, superoksid dismutase, dan katalase pada tikus yang diberi racun *malathion*.¹⁰ Vitamin E menurunkan kadar IL-6 dan menghambat aktivasi NF-kB pada mencit kanker.¹¹ Vitamin E menurunkan kadar lipid peroksida, SGPT, dan SGOT pada ikan *catfish* yang keracunan *deltamethrin*.¹²

Variabel yang akan diukur pada penelitian ini adalah kadar SGOT dan SGPT. Kedua enzim aminotransferase yang terdapat di dalam hepatosit tersebut merupakan indikator sensitif kerusakan hepatosit, yang akan keluar ketika hepatosit mengalami kerusakan. SGOT ditemukan di hati, sel jantung, otot lurik, ginjal, otak, pankreas, paru-paru, leukosit, dan eritrosit dengan kadar yang makin menurun. Sedangkan SGPT terutama ditemukan di hati. SGOT merupakan enzim yang terletak dalam sitosol dan mitokondria sedangkan SGPT terletak dalam sitosol. Normalnya kedua enzim tersebut ditemukan dalam serum dengan kadar yang kecil. Jumlahnya akan meningkat ketika terjadi kerusakan hepatosit yang mengakibatkan peningkatan permeabilitas membran. Peningkatan kadar SGOT dan SGPT karena racun termasuk parasetamol dapat terjadi sampai 40-500 kali lipat.¹³

Penelitian ini menggunakan vitamin E karena vitamin E merupakan antioksidan yang mudah didapatkan di apotik dengan dosis yang dapat diukur dengan tepat. Selain itu belum ada penelitian yang dipublikasikan tentang dosis optimal vitamin E untuk mengurangi derajat kerusakan hati akibat parasetamol. Dosis vitamin E per-oral dinyatakan memiliki antioksidan pada tikus *Sprague dawley* jantan berada pada 20 mg/kgbb¹⁴ dan 50 mg/kgbb.^{15,16} Penelitian yang dilakukan oleh Zaki yang memberikan vitamin E dengan dosis 50 mg/kgBB per oral selama 2 minggu menunjukkan hasil berkurangnya kerusakan hati secara histopatologis pada tikus yang diberi amiodaron.¹⁶

1.2 Rumusan masalah

Berdasarkan latar belakang tersebut di atas, maka dibuat rumusan masalah:
Berapakah dosis optimal vitamin E untuk menurunkan kadar SGOT dan SGPT pada tikus *Sprague dawley* yang diberi parasetamol?

1.3 Tujuan umum dan khusus

1.3.1 Tujuan umum

Menentukan dosis optimal vitamin E untuk menurunkan kadar SGOT dan SGPT pada tikus *Sprague dawley* yang diberikan parasetamol.

1.3.2 Tujuan khusus

1. Membandingkan kadar SGOT dan SGPT pada tikus *Sprague dawley* yang diberikan parasetamol antara kelompok yang diberikan vitamin E dengan dosis bertingkat, yaitu 20, 30, 40, 50 mg/kgbb, dan plasebo.
2. Menentukan dosis optimal vitamin E untuk menurunkan kadar SGOT dan SGPT pada tikus *Sprague dawley* yang diberi parasetamol.

1.4 Manfaat penelitian

1. Memperoleh dosis optimal vitamin E untuk menurunkan kadar SGOT dan SGPT pada tikus *Sprague dawley* yang diberi

parasetamol.

2. Penelitian ini sebagai dasar untuk penelitian lebih lanjut tentang manfaat dan dosis optimal vitamin E sebagai antioksidan pada manusia.

1.5 Orisinalitas penelitian

Hal yang sudah diketahui dan dipublikasikan oleh peneliti lain antara lain berupa antioksidan dari tanaman menurunkan efek kerusakan hati pada hewan coba yang diberikan parasetamol yaitu: menurunkan kadar SGOT, SGPT, ALP, LDH, bilirubin direk serum, dan nekrosis jaringan hati, serta diketahui bahwa vitamin E memiliki khasiat antioksidan.

Hal berbeda yang akan dicari pada penelitian ini adalah apakah vitamin E dapat menurunkan efek kerusakan hati pada tikus *Sprague dawley* yang diberikan parasetamol serta menentukan dosis optimal vitamin E untuk menurunkan kerusakan hati yang ditandai dengan penurunan kadar SGOT dan SGPT.

Matriks orisinalitas penelitian

No	Tahun	Peneliti	Judul	Hasil
1.	2012 J Clin Invest. 2012;2(4): 1574-83.	McGill MR, Sharpe MR, Williams CD, Taha M, Curry SC, Jaeschke H.	<i>The mechanism underlying acetaminophen- induced hepatotoxicity in humans and mice involves mitochondrial damage and nuclear DNA</i>	Overdosis PCT merupakan penyebab utama gagal hati akut di US. Kegagalan hati disebabkan oleh kerusakan mitokondria dan fragmentasi inti DNA yang menyebabkan nekrosis. ²

fragmentation.

No	Tahun	Peneliti	Judul	Hasil
2.	2011 Hepatol ogy. 2011;53 (3):974– 982.	McGill MR, Yan HM, Ramachand ran A, Murray GJ, Rollins DE, Jaeschke H.	<i>HepaRG cells: a human model to study mechanisms of acetaminophen hepatotoxicity.</i>	Pajanan berbagai dosis PCT pada sel HepaRG menyebabkan penurunan glutation, pembentukan formasi <i>APAP-protein adduct</i> , stres oksidan pada mitokondria, formasi peroksinitrit, disfungsi mitokondria, dan pelepasan (LDH). ³
3.	2011 Zhong Xi Yi Jie He Xue Bao. 2011;9(11): 1264-9.	Sabina EP, Pragasam SJ, Kumar S, Rasool M.	<i>6-gingerol, an active ingredient of ginger, protects acetaminophen- induced hepatotoxicity in mice.</i>	Pemberian 6-gingerol dan silymarin pada mencit yang diberi PCT menunjukkan efek hepatoprotektif yang ditandai dengan penurunan SGOT, SGPT, dan ALP. Selain itu tidak terjadi peningkatan formasi MDA dan penurunan status antioksidan. ⁵
4.	2012 Biosci Biotechnol Biochem. 2012;76(4): 646-51.	Lee CH, Kuo CY, Wang CJ, Wang CP, Lee YR, Hung CN, et al.	<i>A Polyphenol Extract of Hibiscus sabdariffa L. Ameliorates Acetaminophen- Induced Hepatic Steatosis by Attenuating the Mitochondrial Dysfunction in Vivo and in Vitro.</i>	Pemberian HPE meningkatkan kadar glutation (GSH), menurunkan peroksidasi lipid, dan peningkatan aktivitas katalase pada hati. Pemeriksaan PA menunjukkan penurunan steatosis. ⁶
5.	2012 Pharmacog nosy Res. 2012;4(1):5 0-6.	Tatiya AU, Surana SJ, Sutar MP, Gamit NH.	<i>Hepatoprotective effect of poly herbal formulation against various hepatotoxic agents in rats.</i>	Pemberian PHF dosis 100 dan 200 mg/kg p.o. secara signifikan mencegah kenaikan SGPT, SGOT, ALP, DB and LDH. ⁷

Penggunaan antioksidan vitamin E untuk mengurangi kenaikan kadar SGOT dan SGPT akibat asupan parasetamol belum pernah dilakukan. Studi yang pernah dilakukan menggunakan antioksidan yang berasal dari herbal untuk mencegah kerusakan fungsi hati akibat parasetamol.