

**SKRIPSI**

**MANFAAT VITAMIN E DALAM MELINDUNGI HATI  
TERHADAP EFEK PARASETAMOL DOSIS TOKSIK  
DENGAN PEMERIKSAAN KADAR SGOT DAN SGPT  
PADA MENCIT (*Mus musculus*)**



OLEH :

*SUPRATAMA*

KLATEN - JAWA TENGAH

**FAKULTAS KEDOKTERAN HEWAN  
UNIVERSITAS AIRLANGGA  
S U R A B A Y A  
1998**

LEMBAR PENGESAHAN

MANFAAT VITAMIN E DALAM MELINDUNGI HATI TERHADAP  
EFEK PARASETAMOL. DOSIS TOKSIK DENGAN  
PEMERIKSAAN KADAR SGOT DAN SGPT  
PADA MENCIT (*Mus musculus*)

Skripsi sebagai salah satu syarat untuk memperoleh gelar  
Sarjana Kedokteran Hewan  
pada  
Fakultas Kedokteran Hewan Universitas Airlangga

Oleh :

SUPRATAMA  
(069211830)

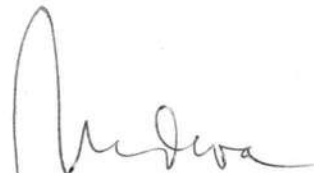
6

Wahid 98.  
beranti 9/6h.

Menyetujui  
Komisi Pembimbing



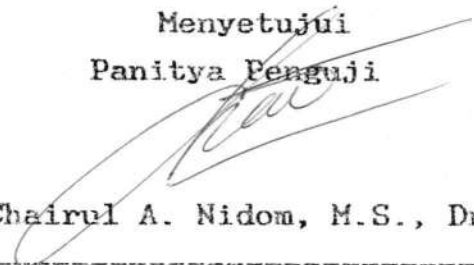
(INDRIANI KARJANTO, M.Kes. Drh)  
Pembimbing pertama




(I.D.K. MELES M.S. Drh)  
Pembimbing kedua

Setelah mempelajari dan menguji dengan sungguh-sungguh, kami berpendapat bahwa tulisan ini, baik ruang lingkup maupun kualitasnya, dapat diajukan sebagai skripsi untuk memperoleh gelar SARJANA KEDOKTERAN HEWAN.

Menyetujui  
Panitya Penguji

  
Chairul A. Nidom, M.S., Drh.


Ketua Penguji

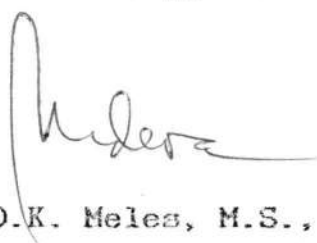
  
Sri Agus Sudjarwo, Ph.D., Drh.

  
Eudi Utomo, Drh.

Sekretaris

Anggota

  
Indriani Karjanto, M.Kes., Drh.

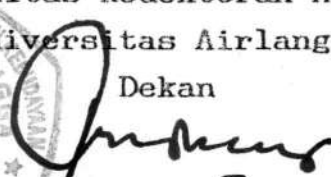
  
I.D.K. Meles, M.S., Drh.

Anggota

Anggota

Surabaya, 14 Mei 1998

Fakultas Kedokteran Hewan  
Universitas Airlangga  
Dekan

  
Dr. Ismudiono, M.S., Drh.

NIP. 130 687 297

MANFAAT VITAMIN E DALAM MELINDUNGI HATI TERHADAP  
EFEK PARASETAMOL DOSIS TOKSIK DENGAN PEMERIKSAAN  
KADAR SGOT DAN SGPT MENCIT (*Mus musculus*)

Supratama

ABSTRAK

Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui apakah vitamin E dapat menurunkan kadar SGOT dan SGPT mencit yang diberi parasetamol dosis toksik, serta untuk mengetahui dosis efektif vitamin E yang bisa diberikan sebagai substansi penyerta untuk melindungi hati dari pemberian parasetamol dosis toksik. Parameter yang diperiksa adalah SGOT (Serum Glutamat Oksaloasetat Transaminase) dan SGPT (Serum Glutamat Piruvat Transaminase) darah mencit.

Sebanyak 24 ekor mencit jantan umur tiga bulan dengan berat badan rata-rata 22 gram dibagi dalam empat kelompok perlakuan, yang masing-masing kelompok perlakuan terdiri dari enam ulangan. Perlakuan meliputi pemberian vitamin E yang dikombinasi parasetamol dosis toksik. Pemberian dosis vitamin E adalah sebagai berikut : 0 mg/kg bb/hari (P0), 200 mg/kg bb/hari (P1), 300 mg/kg bb/hari (P2), dan 400 mg/kg bb/hari (P4). Pemberian vitamin E dilakukan selama enam hari berturut-turut setelah masa adaptasi yaitu pada hari ke 8-13, sedang pada hari ke 11 - 13 semua mencit diberi parasetamol dosis toksik sebesar 455 mg/kg bb/ekor/hari. Perlakuan diberikan secara per oral. Pengambilan darah dilakukan pada hari ke 14 melalui jantung (*intracardial*) dan langsung diperiksa kadar SGOT dan SGPT dengan metode IFCC (*International Federation Clinical Chemistry*). Rancangan penelitian yang digunakan dalam penelitian ini adalah Rancangan Acak Lengkap (RAL), data yang didapat dianalisa dengan uji F dan apabila terdapat perbedaan dilanjutkan dengan uji BNT 5 %.

Hasil penelitian menunjukkan bahwa pemberian vitamin E yang dikombinasikan parasetamol dosis toksik berpengaruh sangat nyata ( $p < 0,01$ ) terhadap kadar SGOT dan SGPT darah mencit. Dari hasil penelitian diketahui bahwa terdapat korelasi negatif antara pemberian dosis vitamin E dengan kadar SGOT dan SGPT pada darah mencit. Kadar terendah SGOT dan SGPT terdapat pada pemberian vitamin E sebesar 400 mg/kg bb/hari.

## KATA PENGANTAR

Puji syukur kehadirat Allah SWT atas segala limpahan rahmat dan hidayah-Nya. sehingga penulis dapat menyelesaikan penulisan skripsi ini

Pada kesempatan ini penulis menyampaikan ucapan terima kasih yang tak terhingga kepada Ibu Indriani Karjanto, M.Kes., Drh. selaku pembimbing pertama dan Bapak I Dewa Ketut Meles, M.S., Drh. selaku pembimbing kedua yang dengan tulus dan penuh kesabaran telah meluangkan waktunya untuk memberikan bimbingan dan arahan serta petunjuknya dalam menyelesaikan penulisan skripsi ini. Tak lupa penulis ucapkan terima kasih kepada Alex, Nanang, Arif, Bagus dan teman-teman serta semua pihak yang tak dapat kami sebutkan satu persatu atas bantuan dan kerjasamanya selama penelitian.

Skripsi ini penulis persembahkan kepada Bapak, Ibu tercinta serta adik-adikku yang telah memberikan do'a serta dorongan semangat demi terselesainya penulisan skripsi ini.

Akhirnya penulis menyadari sepenuhnya bahwa dalam penulisan ini masih banyak kekurangan, sehingga saran dan kritik membangun sangat penulis harapkan demi kesempurnaan penulisan skripsi ini.

Semoga tulisan ini dapat bermanfaat dan dapat memberikan sumbangan informasi untuk pengembangan ilmu pengetahuan dan penelitian dimasa yang akan datang.

Surabaya, Mei 1998

Penulis

## DAFTAR ISI

	Halaman
Lembar Pengesahan.....	i
ABSTRAK.....	ii
KATA PENGANTAR.....	iii
DAFTAR ISI.....	v
DAFTAR TABEL.....	viii
DAFTAR GAMBAR.....	ix
DAFTAR LAMPIRAN .....	x
<b>BAB I : PENDAHULUAN.....</b>	<b>1</b>
- 1.1. Latar Belakang Penelitian.....	1
- 1.2. Perumusan Masalah.....	2
- 1.3. Landasan Teori.....	3
- 1.4. Tujuan.....	4
- 1.5. Manfaat.....	4
- 1.6. Hipotesis.....	5
<b>BAB II : TINJAUAN PUSTAKA.....</b>	<b>6</b>
2.1. Parasetamol.....	6
- 2.1. Sifat Kimia dan Fisika.....	6
- 2.2. Absorpsi dan Distribusi .....	6
- 2.3. Metabolisme dan Ekskresi.....	7
- 2.4. Indikasi dan Cara kerja.....	9
- 2.5. Dosis.....	10
- 2.6. Toksisitas.....	10

2.2. Vitamin E.....	11
- 2.2.1. Sifat Fisika dan Kimia.....	11
- 2.2.2. Sumber.....	11
- 2.2.3. Absorbsi.....	12
- 2.2.4. Distribusi.....	12
- 2.2.5. Metabolisme dan Ekskresi.....	13
- 2.2.6. Fungsi Vitamin E.....	13
- 2.2.7. Cara kerja vitamin E.....	14
- 2.2.8. Kebutuhan.....	15
2.3. Hati.....	15
- 2.3.1. Anatomi dan Fisiologi.....	15
- 2.3.2. Fungsi Hati.....	15
- 2.3.3. Tes Gangguan Fungsi Hati.....	16
- 2.3.4. Enzim Transaminase.....	17
<b>BAB III : MATERI DAN METODE.....</b>	<b>18</b>
3.1. Tempat dan Waktu Penelitian.....	18
3.2. Bahan dan Alat Penelitian .....	18
3.3. Metode penelitian.....	19
- 3.3.1. Persiapan hewan Coba.....	19
- 3.3.2. Penentuan Dosis Vitamin E dan Parasetamol.....	19
- 3.3.3. Perlakuan Hewan Coba.....	20
- 3.3.4. Pengambilan Darah.....	21
3.4. Analisis Hasil Penelitian.....	21



BAB IV	:	HASIL PENELITIAN.....	22
BAB V	:	PEMBAHASAN.....	25
BAB VI	:	KESIMPULAN.....	29
RINGKASAN.....			30
DAFTAR PUSTAKA.....			32
LAMPIRAN.....			34

DAFTAR TABEL

Nomor	Halaman
1. Rata-rata dan simpangan baku hasil pemeriksaan kadar SGOT mencit (IU/l) setelah pemberian vitamin E yang dikombinasi parasetamol dosis toksik .....	22
2. Rata-rata dan simpangan baku hasil pemeriksaan kadar SGPT mencit (IU/l) setelah pemberian vitamin E yang dikombinasi parasetamol dosis toksik .....	23

**DAFTAR GAMBAR**

Nomor	Halaman
1. Rumus bangun Parasetamol.....	8
2. Rumus bangun vitamin E .....	11

## DAFTAR LAMPIRAN

Nomor	Halaman
1. Hasil pemeriksaan kadar SGOT (IU/l) setelah pemberian vitamin E yang dikombinasi parasetamol dosis toksik.....	34
2. Sidik ragam perhitungan pemberian vitamin E yang dikombinasi parasetamol dosis toksik... 35	35
3. Hasil uji BNT 5 % terhadap kadar SGOT mencit akibat pemberian vitamin E yang dikombinasi parasetamol dosis toksik.....	36
4. Hasil pemeriksaan kadar SGPT (IU/l) setelah pemberian vitamin E yang dikombinasi parasetamol dosis toksik.....	37
5. Sidik ragam perhitungan pemberian vitamin E yang dikombinasi parasetamol dosis toksik....	38
6. Hasil uji BNT 5 % terhadap kadar SGPT mencit akibat pemberian vitamin E yang dikombinasi parasetamol dosis toksik.....	39
7. Pengukuran kadar SGOT menurut metode IFCC.....	40
8. Pengukuran kadar SGPT menurut metode IFCC.....	41

## BAB I

### PENDAHULUAN

*Spt yangi kite*

#### 1.1. Latar Belakang Penelitian

Parasetamol adalah obat analgesik-antipiretik derivat para amino fenol yang banyak beredar di Indonesia baik sebagai obat tunggal ataupun sebagai obat kombinasi. Beberapa tahun belakangan ini pemakaian parasetamol sangat meningkat, hal ini dikarenakan parasetamol mempunyai efek samping yang relatif kecil dibanding analgesik-antipiretik lainnya seperti fenasetin dan aspirin.

Di Indonesia parasetamol merupakan obat bebas, maka hal ini tak menutup kemungkinan adanya bahaya akibat pemakaian parasetamol. Menurut Martindale (1989) efek samping parasetamol umumnya ringan, akan tetapi apabila pemakaiannya dalam jangka lama atau overdosis dapat menyebabkan anemia hemolitik, leukopenia, dan kerusakan hati. Dibandingkan dengan aspirin sebagai analgesik antipiretik parasetamol lebih disukai karena tidak menyebabkan tukak lambung. Sebagai analgesik parasetamol merupakan penghambat lemah dari sintesa prostaglandin, dan aktivitasnya sebagai antipiretik parasetamol bekerja mengatur suhu di hipotalamus (Gan dkk, 1987). Hasil metabolisme parasetamol di hati berupa konjugat

glukoronat dan konjugat sulfat, juga dihasilkan suatu metabolit dalam jumlah kecil (*N-Acetyl-P-Benzoquinon*) tetapi sangat reaktif, sehingga apabila parasetamol diberikan dalam jumlah besar akan terjadi toksisitas terhadap hati dan ginjal (Schunack, 1990).

Gan, dkk (1987) menyatakan bahwa pemberian parasetamol aman jika diberikan dalam dosis terapi, tetapi jika overdosis dapat menyebabkan kerusakan hati yang ditandai dengan adanya peningkatan SGOT dan SGPT pada hari ke dua setelah pemberian.

Zat antioksidan - seperti selenium, carotinoid (vitamin A), vitamin C dan vitamin E dilaporkan dapat melindungi tubuh dari senyawa kimia toksik yang mengandung gugus radikal bebas dan molekul oksigen bebas yang bersifat reaktif (Smith dan Reynard, 1992). Vitamin E sebagai salah satu antioksidan diharapkan mampu melindungi sel-sel hati dari kerusakan akibat hasil metabolit yang bersifat toksik.

Menurut Sienny (1996), pemberian vitamin E pada kelompok perlakuan pada mencit menunjukkan derajat kerusakan hati yang lebih ringan daripada kelompok perlakuan yang tanpa pemberian vitamin E. Diantara mencit kelompok perlakuan yang diberi vitamin E, derajat kerusakan hati yang paling ringan adalah kelompok perlakuan yang memperoleh dosis vitamin E yang paling besar (300 mg/kg bb/hari), sedang kelompok yang memperoleh dosis paling

kecil (100 mg/kg bb/hari) tingkat kerusakan hati lebih berat dari dua perlakuan yang lain.

## 1.2. Perumusan Masalah

Berdasarkan latar belakang masalah tersebut diatas, maka dapat dirumuskan permasalahan sebagai berikut :

- 1.2.1. Apakah vitamin E dapat menurunkan kadar SGOT dan SGPT mencit yang diberi parasetamol dosis toksik.
- 1.2.2. Berapa dosis efektif vitamin E yang harus diberikan agar dapat melindungi hati akibat pemberian parasetamol dosis toksik.

## 1.3. Landasan Teori

Parasetamol adalah salah satu obat analgesik-antipiretik yang digunakan secara luas. Sebagai analgesik parasetamol sangat efektif untuk mengatasi rasa nyeri ringan sampai sedang, sebagai antipiretik parasetamol efektif untuk mengurangi panas badan yang tinggi (Martindale, 1989 ; Vermeulen *et al.*, 1992).

Pada dosis terapi parasetamol dinyatakan aman, tetapi pada pemakaian jangka panjang atau pada dosis yang tinggi parasetamol sering menunjukkan efek toksik pada hati. Hal ini disebabkan parasetamol di hati mengalami proses biotransformasi oksidatif sehingga dihasilkan metabolit yang bersifat toksik, selain itu juga mengandung gugus radikal bebas. Secara normal hasil metabolit

parasetamol dalam tubuh yang bersifat toksik tersebut dapat didetoksikasi oleh hati melalui konjugasi dengan glutathion hati. Tetapi jika parasetamol yang diberikan dalam jumlah yang besar, maka semakin besar pula jumlah yang harus didetoksikasi hati, dan jika melampaui kemampuan glutathion hati untuk mengadakan konjugasi maka akan terjadi kerusakan sel hati.

Antioksidan seperti vitamin E diharapkan dapat melindungi sel hati dengan cara menangkap radikal bebas dari parasetamol, karena secara kimia antioksidan adalah senyawa yang mempunyai kelebihan elektron, sehingga elektron tersebut dapat mengikat radikal bebas dari parasetamol.

#### 1.4. Tujuan Penelitian

- 1.4.1. Untuk mengetahui apakah vitamin E dapat menurunkan kadar SGOT dan SGPT mencit yang diberi parasetamol dosis toksik
- 1.4.2. Untuk mengetahui dosis efektif vitamin E yang dapat diberikan agar dapat melindungi hati akibat pemberian parasetamol dosis toksik.

#### 1.5. Manfaat Penelitian

Apabila vitamin E terbukti mampu melindungi hati dari kerusakan akibat penggunaan parasetamol, maka vitamin E dapat diberikan sebagai substansi penyerta pada



pasien yang sedang menggunakan parasetamol dalam waktu yang lama .

### 1.6. Hipotesis

Vitamin E dapat menurunkan kadar SGOT dan SGPT mencit (*Mus musculus*) yang diberi parasetamol dosis toksik.

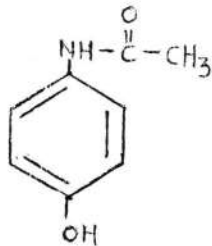
## BAB II

### TINJAUAN PUSTAKA

#### 2.1. Parasetamol

##### 2.1.1. Sifat Fisika dan Kimia

Parasetamol mempunyai beberapa nama generik antara lain : Acetaminophen, N-Hidroxy Acetanilide, N-Acetyl P-aminophenol, Paracetamol, N-Acetamide ( Martindale, 1989 ). Rumus bangun parasetamol adalah seperti pada Gambar 1.



Parasetamol merupakan serbuk kristal berwarna putih, tidak berbau, rasanya sedikit pahit, mempunyai perbandingan kelarutan 1:70 dalam air, 1:20 dalam air panas, 1:7 sampai 1:10 dalam alkohol, sedikit larut dalam kloroform dan eter, peka terhadap udara dan cahaya, mempunyai pH 5,3 - 6,5 dan pKa 9,51 ( Martindale, 1989 ).

##### 2.1.2. Absorpsi dan Distribusi

Parasetamol yang diberikan secara oral akan diabsorpsi dari saluran pencernaan dan mencapai konsentrasi tertinggi dalam plasma 30 - 60 menit setelah

ingesti. sedangkan waktu paruhnya berkisar antara 1-3 jam setelah ingesti ( Martindale, 1989 ).

Menurut Martindale(1989), parasetamol didistribusikan ke seluruh cairan tubuh, dan sebanyak 25 % parasetamol terikat pada protein plasma. Obat ini dimetabolisme oleh enzim mikrosom hati, selain itu parasetamol juga mengalami proses hidrosilasi.

### 2.1.3. Metabolisme dan Ekskresi 8

Pada dosis terapi, 60 - 90 % parasetamol di hati akan mengalami proses konjugasi dengan asam glukoronat ataupun asam sulfat ( Weatherall *et al.*, 1990 ). Pada proses ini parasetamol diikatkan pada asam glukoronat dengan bantuan enzim *glukoronil transferase* maupun dengan asam sulfat dengan bantuan enzim *sulfonil transferase* sehingga berubah menjadi produk yang bersifat inaktif dan non toksik serta larut dalam air dan siap diekskresikan melalui ginjal ( Wilson dan Gisvold, 1982 ).

Menurut Weatherall *et al.* (1990), 5 - 10 % dari seluruh parasetamol yang diingesti akan segera mengalami proses biotransformasi oksidatif. Proses ini dilakukan oleh sistem oksidase fungsi campuran, suatu sistem enzim yang terdapat di retikulum endoplasma sel hati yang bertugas melakukan proses proses biotransformasi obat, yaitu Sitokrom P-450 (Wilson dan Gisvold, 1982 ).

Parasetamol yang telah mengalami proses biotransformasi oksidatif sebagian akan segera berubah

menjadi bentuk peralihan yang bersifat toksik dan reaktif, yaitu *N-Acetyl-P-Benzoquinemin* (NAPQ). Produk parasetamol teroksidasi (NAPQ) ini sangat reaktif, karena mudah bersenyawa atau bereaksi dengan makromolekul penyusun sel yang penting seperti membran sel protein dan asam nukleat sehingga mampu merubah bahkan merusak kehidupan sel. Mekanisme inilah yang menjelaskan kerusakan sel akibat pemberian parasetamol (Harvey *et al.*, 1988). Jaringan hati dapat mendetoksikasi NAPQ ini dengan jalan mengkonjugasikannya dengan glutathion, suatu tripeptida ( *$\alpha$ -glutaminsisteinglisin*) yang terdapat pada hampir semua jaringan (Wilson dan Gisvold, 1982; Weatherall *et al.*, 1990). Dengan demikian maka NAPQ tidak bersifat toksik lagi bagi sel, karena gugus radikal oksigennya yang reaktif telah diikat oleh glutathion (Wilson dan Gisvold, 1982). Selanjutnya bentuk konjugasi parasetamol-glutathion mengalami proses biotransformasi lebih lanjut menjadi bentuk metabolit akhir, berupa parasetamol terkonjugasi dengan asam merkapturat atau parasetamol terkonjugasi dengan sistein (Wilson dan Gisvold, 1982; Weatherall *et al.*, 1990).

Sebanyak kurang dari 5 % seluruh parasetamol yang diingesti akan diekskresikan oleh tubuh melalui urine dalam bentuk utuh / tak berubah.

Pada anak-anak usia tiga sampai sembilan tahun, bentuk konjugasi dengan sulfat adalah yang terbanyak. Hal ini disebabkan karena pada anak-anak enzim yang mengkonjuga-

sikan parasetamol dengan asam glukoronat yaitu *glukoronil transferase*, masih belum terbentuk sempurna, akan tetapi proses konjugasi dengan asam sulfat sudah berkembang dengan baik sehingga menjadi jalur utama bagi ekskresi parasetamol ( Wilson dan Gisvold, 1982 ).

#### 2.1.4. Indikasi dan cara kerja

Parasetamol mempunyai daya analgesik dan antipiretik yang kuat, tetapi tidak mempunyai daya anti inflamasi ( Martindale, 1989 ).

Sebagai analgesik parasetamol bekerja untuk menghilangkan rasa nyeri ringan sampai sedang, misalnya pada keadaan artritis, rematik, nyeri otot, sakit kepala, *dismenorrhea*, dan neuralgia dengan jalan menghambat pembentukan prostaglandin (PG). PG adalah suatu mediator sensitisasi reseptor nyeri, sehingga apabila PG bekerja akan terjadi keadaan hiperalgesia. Apabila sintesa PG dihambat, maka proses sensitisasi reseptor nyeri dapat dihambat sehingga akan terjadi penurunan rasa sakit (Goodman dan Gillman, 1991).

Sebagai obat antipiretik, parasetamol dapat menurunkan panas badan yang tinggi dengan jalan menekan sintesa PG penyebab sensitisasi pusat termoregulator yang ada di hipotalamus sehingga peningkatan suhu badan akan dihambat ( Goodman dan Gillman, 1991 ).

### 2.1.5. Dosis

Menurut Martindale (1989), dosis terapi parasetamol adalah sebagai berikut :

Pada anak usia 3-12 bulan : 60 - 120 mg

1- 5 tahun : 120 - 250 mg

6 - 12 tahun : 500 mg

Pada orang dewasa : 500 - 1000 mg

Dosis tersebut diatas diberikan 3 - 4 kali dalam sehari bila perlu. Sedang dosis toksik parasetamol adalah berkisar (10-15)g per hari (Harvey *et al.*, 1988 ; Martindale, 1989 ; Weatherall *et al.*, 1990).

Menurut Ettinger dan Feldman (1995), pemberian parasetamol pada anjing sebagai analgesik dan antipiretik adalah sebesar 10 mg/kg bb, sedang pada kucing tidak dianjurkan karena telah dilaporkan kasus *cyanosis* pada kucing setelah pemberian parasetamol. Sedang dosis parasetamol untuk hewan lain menurut Remington (1961) pada sapi dan kuda (6-25)g, kambing, domba dan babi adalah 2 g

### 2.1.6. Toksisitas

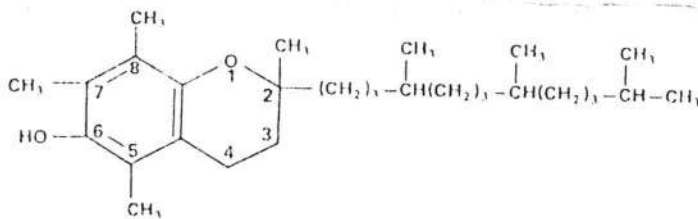
Sebenarnya efek parasetamol tergolong ringan, tetapi pada pemakaian yang berlebihan atau jangka panjang akan menyebabkan timbulnya efek yang merugikan, antara lain : *skin rash*, *agranulositosis*, *anemia haemolitika*, *trombositopenia*, dan kerusakan hati ( Harvey *et al.*, 1988 ; Martindale, 1989 ; Weatherall *et al.*, 1990 ).

- Lemak lemak  
 - Lemak lemak air. 11  
 - Lemak minyak  
 - alkohol

## 2.2. Vitamin E

### 2.2.1. Sifat Fisika dan Kimia

Vitamin E adalah merupakan salah satu vitamin yang larut dalam lemak yang terdiri dari delapan macam substansi alami yaitu :  $\alpha$ -,  $\beta$ -,  $\gamma$ -,  $\delta$ -tocopherol dan  $\alpha$ -,  $\beta$ -,  $\gamma$ -,  $\delta$ - tocotrienol. Diantara delapan macam substansi tersebut  $\alpha$ -tocopherol adalah jenis yang mempunyai aktifitas biologi tertinggi dan terdapat dalam jumlah paling besar dalam jaringan tubuh ( Goodman dan Gillman, 1991).



Gambar 2. Rumus bangun vitamin E

Secara umum Vitamin E berwarna kuning kehijauan, jernih, larut dalam minyak, tidak larut dalam air, larut dalam alkohol serta pelarut organik lainnya, tidak berbau dan berasa, serta mudah rusak oleh cahaya, oksigen, peroksida, garam besi dan suhu yang tinggi ( Smith dan Reynard, 1992 ).

### 2.2.2. Sumber

Vitamin E terdapat pada hampir semua jenis makanan, tetapi ada beberapa jenis makanan tertentu yang kaya sumber vitamin E seperti : kecambah dan biji-bijian

seperti gandum, padi, kedelai ; lemak dan minyak nabati, daging, telur, sereal, serta sayuran yang berwarna kuning dan hijau ( Martindale, 1989).

### 2.2.3. Absorpsi

Menurut Smith dan Reynard (1992), absorpsi vitamin E dari usus tergantung pada absorpsi lemak, karena vitamin E bersifat larut dalam lemak, dan untuk pencernaan lemak dalam saluran pencernaan mutlak diperlukan empedu.

### 2.2.4. Distribusi

Setelah diabsorpsi dari usus, vitamin E segera bergabung dengan kilomikron, salah satu jenis lipoprotein, masuk dalam sirkulasi darah untuk menuju hati ( Goodman dan Gillman, 1991). Dalam sel-sel hati inilah vitamin E banyak disimpan dan sisanya didistribusikan ke jaringan-jaringan lain oleh hati melalui lipoprotein *Very Low Density Lipoprotein* (VLDL) dan *Low Density Lipoprotein* (LDL) ( Smith dan Reynard, 1992 ). Jaringan lain yang banyak menyimpan vitamin E selain hati adalah jaringan adiposa dan otot ( Martindale, 1989 ). Di dalam sel vitamin E banyak ditemukan dalam mitokondria dan retikulum endoplasma (Ejorneboe *et al.*, 1990).



### 2.2.5. Metabolisme dan Ekskresi

Lebih kurang 70 -80 % vitamin E yang diberikan melalui suntikan *intra vena* diekskresikan oleh hati dalam waktu satu minggu (Goodman dan Gillman, 1991). Jalur ekskresi utamanya adalah melalui empedu dan feses, sedang jalur ekskresi alternatifnya adalah melalui urin dalam bentuk asam tocopheron yang terkonjugasi dengan glukoronat, sedangkan bentuk metabolit lain yang ditemukan adalah  $\alpha$ -tocopheryl quinone yang terdapat pada jaringan dimer serta trimer yang diperkirakan sebagai hasil reaksi dengan peroksida lemak ( Bjorneboe *et al.*, 1990).

### 2.2.6. Fungsi Vitamin E

Fungsi utama vitamin E adalah sebagai antioksidan, yang mencegah proses oksidasi terhadap komponen-komponen sel yang penting ( Goodman dan Gillman, 1991 ; Smith dan Reynard, 1992 ) dan mencegah terbentuknya hasil oksidasi yang toksik, contoh : hasil peroksidasi asam lemak bebas tak jenuh ( Goodman dan Gillman, 1991 ), selain itu vitamin E berfungsi memantapkan stabilitas dan integritas membran sel ( Remington, 1975 ), serta melindungi paru-paru dari zat polusi udara seperti ozon dan nitrogen dioksida ( Smith dan Reynard, 1992 ).

Fungsi vitamin E yang kedua adalah melindungi sel dan komponen-komponennya dari toksisitas berbagai macam obat, logam berat dan zat kimia lain yang akan membentuk

radikal bebas ( Goodman dan Gillman, 1991 ).

Fungsi lain dari vitamin E yang sangat dikenal adalah anti sterilitas pada hewan ( Smith dan Reynard, 1992 ).

#### 2.2.7. Cara kerja vitamin E

Tempat kerja vitamin E adalah pada bagian membran sel ( Remington, 1975 ) karena membran sel adalah struktur yang kaya akan lipid, antara lain : fosfolipid, kolesterol, dan trigliserida yang mudah mengalami proses oksidasi ( Martin, 1987 ).

Vitamin E disebut antioksidan biologis karena mampu mencegah proses oksidasi yang dilakukan oleh senyawa kimia yang mengandung gugus radikal bebas maupun oksigen reaktif terhadap komponen-komponen sel. Caranya adalah dengan memutus reaksi rantai antara radikal bebas dengan komponen lain dari sel. Vitamin E sendiri yang bereaksi dengan radikal bebas tersebut lalu menjadi bentuk semi-quinon, dan setelah mengalami proses biotransformasi lebih lanjut akan segera berubah menjadi bentuk quinon atau hidroquinon ( Goodman dan Gillman, 1991 ; Smith dan Reynard, 1992 ).

Mekanisme lain vitamin E sebagai antioksidan adalah mencegah terjadinya pembentukan hasil oksidasi yang bersifat toksik bagi sel. Sebagai contoh, hasil peroksidasi asam lemak bebas, bersifat toksik karena menghambat atau bahkan merusak sistem enzim pada

mitokondria serta enzim mikrosomal pada retikulum endoplasma yang memetabolisme obat ( Dipalma, 1971 ).

#### 2.2.8. Kebutuhan

Kebutuhan tubuh akan vitamin E berkisar antara 3 - 15 mg per hari. Kebutuhan ini akan meningkat seiring dengan peningkatan konsumsi asam lemak tak jenuh yang meningkat. Orang-orang yang telah mengkonsumsi menu seimbang tidak memerlukan suplemen vitamin E dari luar ( Martindale, 1989 ).

### 2.3. Hati

#### 2.3.1. Anatomi dan Fisiologi hati

Hati adalah kelenjar terbesar di dalam tubuh yang terletak pada bagian teratas dalam rongga abdomen di sebelah kanan dibawah diafragma. Hati terbagi dalam dua belahan utama kanan dan kiri. Permukaan atas berbentuk cembung dan terletak dibawah diafragma, permukaan bawah tidak rata dan memperlihatkan lekukan ( Ganong, 1990 ).

#### 2.3.2. Fungsi Hati

Hati mempunyai beberapa fungsi komplek, fungsi tersebut antara lain : fungsi sirkulasi, fungsi ekskresi, fungsi metabolisme, fungsi detoksifikasi dan proteksi serta fungsi hematologis ( Ganong, 1990 ).

### 2.3.3. Tes Gangguan fungsi hati

Dalam suatu penyakit, satu atau lebih fungsi vital yang terganggu dapat ditentukan melalui tes laboratoris atau dapat dilakukan diagnosis dengan pemeriksaan jaringan. Diantara tes-tes laboratorium untuk evaluasi penyakit hati antara lain diagnosis terhadap fungsi biokimia yang spesifik seperti pengukuran aktivitas enzim. Pengukuran aktivitas enzim makin lama makin dapat menggantikan pemeriksaan lain dalam menilai adanya kerusakan parenkim hati. Dasar dari pemeriksaan ini adalah bahwa setiap kerusakan jaringan yang berisi banyak enzim akan didapatkan kenaikan aktivitas enzim tersebut. Enzim yang digunakan untuk membantu diagnosis adanya kerusakan parenkim hati antara lain SGOT dan SGPT (Kuntz, 1984).

### 2.3.4. Enzim transaminase

Enzim ini disebut juga enzim amino transaminase, yang merupakan enzim intra seluler. Enzim transaminase ini adalah kelompok enzim yang mengkatalis pemindahan gugus amino dari asam alfa amino ke asam alfa keto. Yang termasuk dalam kelompok enzim ini adalah Glutamat Piruvat Transaminase (GPT) atau *Alanin Amino Transaminase* (ALT) dan Glutamat Oksaloasetat Transaminase (GOT) atau *Aspartat Amino Transaminase* (AST) (Coles, 1986).


Glutamat Oksaloasetat Transaminase adalah enzim sitosol dan mitokondria yang banyak ditemukan dalam

Jantung, hati, otot tubuh dan ginjal. Enzim ini terikat secara parsial dalam mitokondria dan sitoplasma. Nilainya meningkat bila terjadi kerusakan sel yang akut, yang menyebabkan merembesnya sejumlah besar enzim ini ke dalam darah. Nilai yang sangat tinggi ditemukan pada kasus hepatoseluler dan infark miokard (Noer, 1987).

Menurut Lehninger (1990), bahwa enzim ini mengkatalis :  
Aspartat +  $\alpha$ -ketoglutarat  $\leftrightarrow$  Glutamat + Oksaloasetat.

Glutamat Piruvat Transaminase merupakan enzim sitosol, jumlah absolutnya lebih rendah dibandingkan dengan SGOT. Jumlah yang tinggi dapat ditemukan dalam hati dibanding pada jantung dan otot tubuh. Enzim ini terlarut dalam sitoplasma sehingga adanya gangguan permeabilitas membran sel hati, dapat menyebabkan komponen sitoplasma masuk ke dalam peredaran darah, sehingga konsentrasi enzim ini dalam serum akan meningkat. Peningkatan khas pada kerusakan hati (Noer, 1987).

Menurut Lehninger (1990), bahwa enzim ini mengkatalis :  
Alanin +  $\alpha$ -ketoglutarat  $\leftrightarrow$  Glutamat + Piruvat.

Pengukuran aktifitas enzim Serum Glutamat Piruvat Transaminase (SGPT) dan Serum Glutamat Oksaloasetat Transaminase (SGOT) dalam serum digunakan secara luas untuk diagnosa penyakit hati dan infark miokard (Schunak dkk, 1990). Sedang menurut Cox (1992), kadar normal enzim transaminase mencit jantan adalah sebagai berikut : untuk SGOT (70-400) IU/l dan untuk SGPT (25-200) IU/l. 

### BAB III

#### MATERI DAN METODE

##### 3.1. Tempat dan Waktu Penelitian

Penelitian ini dilaksanakan di laboratorium Farmakologi Fakultas Kedokteran Universitas Airlangga Surabaya, sedangkan pemeriksaan sampel darah dilaksanakan di Balai Laboratorium Kesehatan Surabaya.

Penelitian ini dilaksanakan mulai tanggal 22 Oktober 1997 sampai dengan tanggal 22 November 1997.

##### 3.2. Bahan dan alat penelitian

###### 3.2.1. Bahan penelitian

Bahan yang digunakan dalam penelitian ini adalah : mencit (*Mus musculus*) jantan yang sehat sebanyak 24 ekor berumur tiga bulan dengan berat badan (BB) rata-ratanya 22 g, serbuk parasetamol murni, vitamin E (Nature-E, produksi PT Darya Bogor) , CMC-Na (*Na-Carboxyl Methyl Celulose*) 0,5% , minyak sayur merk Filma, makanan mencit berupa pakan ayam pellet 521 buatan Charoen Phokphan, air minum, sekam dan kapur untuk alas kandang.

### 3.2.2. Alat Penelitian

Alat yang dipergunakan dalam penelitian ini adalah : kandang mencit yang terbuat dari plastik berbentuk empat persegi panjang dengan tutup terbuat dari kawat, tempat makanan dan minuman mencit, timbangan *centogram* , timbangan sartorius, tabung reaksi dan rak, sonde, spuit 1ml, 2,5ml dan 10 ml, tabung serologis, pipet *dropper* 50 $\mu$ l dan 500 $\mu$ l, reagen untuk pemeriksaan SGOT dan SGPT, Spektrofotometer.

### 3.3. Metode Penelitian

#### 3.3.1. Persiapan Hewan Percobaan

Mencit jantan sebanyak 24 ekor dibagi secara acak menjadi empat kelompok perlakuan. Tiap kelompok ditempatkan di kandang tersendiri dan diberi waktu adaptasi selama tujuh hari (hari 1 - 7), diberikan makanan dan minuman secara *ad libitum*. Setelah masa adaptasi, mencit-mencit ditimbang untuk menentukan dosis vitamin E yang akan diberikan .

#### 3.3.2. Penentuan Dosis Vitamin E dan Parasetamol

Dosis vitamin E yang diberikan pada mencit berpedoman pada kisaran dosis efektif vitamin E dalam mencegah efek toksik parasetamol pada hati mencit (Sienny, 1996 ).

Pemberian dosis vitamin E adalah sebagai berikut :

Kelompok P<sub>0</sub> : tanpa vitamin E (kontrol)

Kelompok P<sub>1</sub> : 200 mg/kg BB/hari atau 4,4 mg/ekor

Kelompok P<sub>2</sub> : 300 mg/kg BB/hari atau 6,6 mg/ekor

kelompok P<sub>3</sub> : 400 mg/kg BB/hari atau 8,8 mg/ekor 22 gram

Pemberian vitamin E dilakukan selama enam hari berturut-turut yaitu pada hari ke 8-13, sedang pemberian parasetamol dilakukan selama tiga hari berturut-turut, mulai hari ke 11 - 13. Dosis parasetamol didasarkan dari dosis toksik minimal yang mampu menimbulkan perubahan kadar SGOT dan SGPT pada mencit, yaitu 455 mg/kg bb/hari/ekor (Pancawidyana, 1992).

### 3.3.3. Perlakuan Terhadap Hewan Coba

Ketiga kelompok perlakuan mencit ( P<sub>1</sub>, P<sub>2</sub>, dan P<sub>3</sub>) diberi vitamin E sesuai dengan dosis yang telah ditentukan dengan jalan melarutkan setiap dosis tersebut dalam 0,2 ml minyak sayur sehingga masing-masing mencit mendapat volume yang sama. Sedangkan untuk kontrol (P<sub>0</sub>) hanya diberikan 0,2 ml minyak sayur. Pemberian vitamin E dilakukan selama enam hari berturut-turut dimulai pada hari kedelapan secara oral dengan menggunakan sonde.

Pada hari ke 11-13 semua mencit diberi parasetamol dosis toksik yang dilarutkan dalam 0,2 ml CMC 0,5 % dan diberikan secara oral dengan pertolongan sonde.

15.600



### 3.3.4. Pengambilan Darah

Sampel darah diambil 24 jam setelah perlakuan terakhir (hari ke 14). Darah diambil dari jantung sebanyak 1 ml dengan cara menusukkan spuit 2,5 ml dengan jarum 25 Gauge ke jantung, sebelum terlebih dahulu membius mencit dengan eter. Darah ditampung dalam tabung reaksi tanpa antikoagulan dan ditutup dengan karet penutup, kemudian disentrifuse dengan kecepatan 2000 rpm selama lima menit. Serum yang diperoleh dari hasil pemusingan digunakan sebagai sampel untuk pemeriksaan SGOT dan SGPT.

### 3.4. Analisis Hasil Penelitian

Rancangan penelitian yang digunakan dalam penelitian ini adalah Rancangan Acak Lengkap. Data yang diperoleh dianalisa dengan uji F. Bila terdapat perbedaan yang nyata dari perlakuan tersebut, maka dilanjutkan dengan uji BNT 5% ( Kusriningrum, 1991 ).

## BAB IV

### HASIL PENELITIAN

Hasil pemeriksaan kadar SGOT dan SGPT mencit akibat pemberian vitamin E dalam berbagai dosis selama enam hari yang dikombinasi dengan parasetamol dosis toksik selama tiga hari secara per oral dengan metode IFCC adalah seperti pada tabel nomer 1 dan 2.

Tabel no. 1. Rata - rata dan simpangan baku hasil pemeriksaan kadar SGOT pada mencit (IU/l) setelah pemberian vitamin E yang dikombinasi parasetamol dosis toksik

Kelompok	Kadar SGOT (IU/l) ( $\bar{x} \pm SD$ )
Po (Kontrol)	105,16 $\pm$ 9,41 <sup>a</sup>
P1	101,83 $\pm$ 5,00 <sup>ab</sup>
P2	92,67 $\pm$ 6,02 <sup>c</sup>
P3	86,33 $\pm$ 7,50 <sup>c</sup>

Keterangan : superscrip a,b,c yang berbeda menunjukkan perbedaan yang nyata

Setelah dilakukan perhitungan statistik dengan uji F terhadap kadar SGOT menunjukkan bahwa F hitung ( 8,33) lebih besar dari F tabel (4,43) pada taraf signifikansi 1 % . Berarti ada perbedaan yang sangat nyata dari kelompok perlakuan yang diberi vitamin E dalam berbagai dosis yang dikombinasi dengan parasetamol dosis toksik.

Karena terdapat perbedaan yang sangat nyata dalam kelompok perlakuan selanjutnya dilakukan uji BNT dengan taraf 5 %. Dari hasil perhitungan BNT 5 % diketahui bahwa kelompok perlakuan P0 tak berbeda nyata dengan kelompok perlakuan P1, sedang P0 berbeda nyata dengan P2 dan P3. Kelompok perlakuan P1 berbeda nyata dengan P2 dan P3, sedangkan kelompok perlakuan P2 tidak berbeda nyata dengan kelompok perlakuan P3. Hasil rata-rata kadar SGOT terendah terdapat pada perlakuan P3 dengan pemberian vitamin E sebesar 400 mg/kg bb/hari.

Perhitungan secara lengkap dicantumkan pada lampiran 1.2 dan 3.

Tabel no 2. Rata-rata dan simpangan baku hasil pemeriksaan kadar SGPT mencit (IU/l) setelah pemberian vitamin E yang dikombinasi parasetamol dosis toksik

Kelompok	Kadar SGPT (IU/l) ( $\bar{x} \pm SD$ )
Po (Kontrol)	42.67 $\pm$ 4,72 a
P1	39.67 $\pm$ 3,14 ab
P2	32.50 $\pm$ 6,65 c
P3	26.33 $\pm$ 3,93 d

Keterangan : superscrip a,b,c,d yang berbeda menunjukkan perbedaan yang nyata

Hasil perhitungan statistik dengan uji F terhadap kadar SGPT menunjukkan bahwa F hitung (14,06) lebih besar dari F Tabel (4.43) pada taraf signifikasi 1 % . Berarti ada perbedaan yang sangat nyata dari kelompok perlakuan akibat dari pemberian vitamin E dalam berbagai dosis yang dikombinasi parasetamol dosis toksik.

Selanjutnya dengan uji BNT 5 % ditunjukkan bahwa kelompok perlakuan P0 tidak berbeda nyata dengan P1, sedang P0 berbeda nyata dengan kelompok perlakuan P2 dan P3. Kelompok perlakuan P1 berbeda nyata dengan kelompok perlakuan P2 dan P3, dan kelompok perlakuan P2 berbeda nyata dengan kelompok perlakuan P3. Hasil rata-rata kadar SGPT terendah terdapat pada kelompok perlakuan P3 dengan pemberian vitamin E sebesar 400 mg/kg bb/hari. Perhitungan secara lengkap dicantumkan pada lampiran 4.5 dan 6.

## BAB V

### PEMBAHASAN

Dari hasil pemeriksaan kadar SGOT dan SGPT pada mencit yang dianalisa dengan uji F, diketahui terdapat perbedaan yang sangat nyata ( $p < 0,01$ ) diantara kelompok perlakuan akibat pemberian vitamin E yang dikombinasikan parasetamol dosis toksik. Dengan demikian hipotesis alternatif diterima yang berarti Vitamin E dapat menurunkan kadar SGOT dan SGPT mencit yang diberi parasetamol dosis toksik.

Dari hasil perhitungan uji BNT 5% pada SGOT mencit diketahui bahwa kelompok perlakuan P0 dan P1 terdapat perbedaan yang tak nyata, kemungkinan hal ini dikarenakan vitamin E pada kadar 200 mg/kg bb/hari belum dapat berpengaruh nyata mencegah efek toksik dari parasetamol. Pada perlakuan P2 dan P3 berbeda nyata jika dibanding dengan P0 dan P1, ini kemungkinan pada dosis 300 mg/kg bb/hari dan 400 mg/kg bb/hari proses kerusakan membran sel yang disebabkan karena radikal bebas parasetamol dapat ditekan dengan adanya vitamin E.

Pada pemeriksaan kadar SGPT mencit dengan uji BNT 5% pada perlakuan P0 dan P1 menunjukkan perbedaan yang tak nyata, dan pada perlakuan P2 serta P3 masing-masing berbeda nyata dibanding dengan P0 dan P1, ini kemungkinan disebabkan vitamin E yang berfungsi sebagai

antioksidan mampu melindungi atau menekan kerusakan sel hati akibat pemberian parasetamol dosis toksik.

Parasetamol akan membentuk metabolit reaktif yang dapat menyebabkan kerusakan sel hati, sehingga akan mengakibatkan peningkatan perembesan enzim yang terkandung didalam hati (SGOT dan SGPT) ke dalam aliran darah.

Kuntz(1984) menjelaskan bahwa sel hati memberikan respon berupa suatu perubahan struktur-struktur organel. Perubahan ini melibatkan sel hati dan mesenkim termasuk kapiler-kapiler empedu, pembuluh darah dan limfe terutama membran sel hati. Pada gangguan yang ringan dari sel hati enzim-enzim sitoplasmik akan merembes kedalam serum, terutama enzim SGPT, sedang peningkatan dan perembesan enzim SGOT ke dalam serum disebabkan oleh rusaknya mitokondria, misalnya kejadian nekrosis sel hati.

Selanjutnya dengan uji BNT 5% kadar SGPT terendah terjadi pada perlakuan yang keempat yaitu pada pemberian vitamin E sebesar 400 mg/kg berat badan, dan dari pemberian dosis vitamin E yang semakin besar terjadi kecenderungan penurunan kadar SGOT dan SGPT pada darah mencit. Kenyataan ini sesuai dengan pernyataan Goodman dan Gillman (1991) yang menyatakan bahwa vitamin E mampu melindungi sel dari toksisitas beberapa macam zat kimia yang akan membentuk radikal bebas termasuk parasetamol.

Radikal bebas adalah molekul yang mempunyai elektron yang tidak berpasangan, sehingga terjadi kecenderungan untuk membentuk pasangan. Dan ini terjadi dengan menarik elektron dari senyawa lain sehingga membentuk radikal baru. Radikal bebas ini berbahaya, karena sifat dari reaktifitasnya yang tinggi maka dapat menginduksi reaksi rantai pada lemak tak jenuh dalam lapisan membran lemak. Sebagai akibatnya terputusnya rantai asam lemak menjadi senyawa yang bersifat toksik terhadap sel, sehingga menyebabkan kerusakan membran sel karena peroksidasi.

Hal tersebut diatas sesuai pula dengan pernyataan Koeman (1982) yang menyatakan bahwa parasetamol mempunyai sifat hepatotoksik, tetapi tetap aman jika digunakan dalam dosis therapy. Zat ini diubah menjadi suatu semi radikal melalui proses bitransformasi.

Parasetamol diabsorbsi secara cepat dalam saluran cerna, kemudian dimetabolisme di hati oleh enzim mikrosom hati. Di hati parasetamol dikongjugasi dengan asam glukuronat dan asam sulfat membentuk suatu konjugat yang tidak toksik, kemudian diekskresikan oleh ginjal dalam bentuk urine. sejumlah kecil parasetamol dioksidasi oleh sitokrom P-450.

Secara normal hasil metabolisme oksidatif parasetamol yang bersifat toksik tersebut dalam jumlah tertentu dapat didetoksikasi oleh hati, tetapi jika parasetamol yang diberikan dalam jumlah besar berarti

semakin besar pula jumlah yang harus didetoksikasi oleh hati, sehingga melampaui kemampuan glutathion hati untuk segera mengadakan konjugasi, sebagai akibatnya timbulah kerusakan sel hati yang ditandai dengan peningkatan transaminase dalam darah.

Dalam serum secara normal terdapat enzim dengan konsentrasi yang rendah atau yang berasal dari perubahan hati yang rutin dan normal sehingga didapatkan aktifitas enzim yang normal. Peningkatan aktivitas enzim dalam serum disebabkan oleh peningkatan permeabilitas membran sel, kerusakan sel, gangguan sirkulasi enzim. Sedangkan peningkatan aktivitas enzim hati dapat disebabkan karena pecahnya sel hati karena nekrosis atau karena gangguan permeabilitas membran sel hati (Coles, 1986). Hal tersebut diatas sesuai juga dengan pernyataan Price dan Wilson (1989) yang menyatakan bahwa adanya gangguan permeabilitas membran sel dapat membocorkan enzim-enzim yang terkandung didalam sel.

Vitamin E adalah merupakan salah satu antioksidan, yaitu suatu zat yang dapat menghambat atau menghentikan reaksi oksidasi. Secara kimia antioksidan adalah senyawa yang mempunyai kelebihan elektron, sehingga elektron tersebut dapat mengikat radikal bebas. Selain itu vitamin E bersifat lipofilik, sehingga dapat berperan terhadap membran sel untuk mencegah peroksidasi lipid dan melindungi membran sel dari efek radikal bebas.



## BAB VI

### KESIMPULAN DAN SARAN

#### 6.1. Kesimpulan

Dari hasil penelitian Manfaat vitamin E dalam melindungi hati terhadap efek parasetamol dosis toksik dengan pemeriksaan kadar SGOT dan SGPT mencit dapat ditarik kesimpulan sebagai berikut:

- 6.1.1. Pemberian vitamin E dapat menurunkan kadar SGOT dan SGPT mencit yang diberi parasetamol dosis toksik.
- 6.1.2. Pemberian dosis vitamin E yang efektif untuk melindungi hati dari pemberian parasetamol dosis toksik untuk mencit sebesar 400 mg/kg bb/hari.

#### 6.2. Saran

- 6.2.1. Bagi pemakai obat analgesik antipiretik jenis parasetamol dalam jangka waktu yang lama disarankan untuk menggunakan vitamin E sebagai substansi penyerta untuk melindungi toksisitas obat terhadap hati.
- 6.2.2. Perlu dilakukan penelitian lebih lanjut efek dari penggunaan vitamin E yang dikombinasi parasetamol terhadap organ lain dan dalam waktu yang lebih lama.

## RINGKASAN

Supratama. Penelitian manfaat vitamin E dalam melindungi hati terhadap efek parasetamol dosis toksik dengan pemeriksaan kadar SGOT dan SGPT pada mencit dilaksanakan pada tanggal 22 Oktober 1997 sampai 22 November 1997 di Laboratorium Farmakologi Fakultas Kedokteran Universitas Airlangga Surabaya. Pemeriksaan kadar SGOT dan SGPT dilakukan di Balai Laboratorium Kesehatan Surabaya, Jalan Karangmenjangan Surabaya.

Tujuan penelitian ini pertama adalah untuk mengetahui apakah vitamin E dapat menurunkan kadar SGOT dan SGPT pada darah mencit akibat pemberian parasetamol dosis toksik, sedang tujuan yang kedua adalah untuk mengetahui dosis efektif vitamin E yang bisa diberikan sebagai substansi penyerta akibat pemberian parasetamol dosis toksik .

Penelitian ini menggunakan 24 ekor mencit jantan yang dibagi secara acak menjadi empat kelompok perlakuan, setiap kelompok perlakuan terdiri dari enam ulangan. Perlakuan itu meliputi pemberian vitamin E yang dikombinasi parasetamol dosis toksik. pemberian vitamin E dilakukan selama enam hari berturut-turut dimulai pada hari ke 8 - 13 dengan dosis 0 mg/kg bb/hari, 200 mg/kg bb/hari, 300 mg/kg bb/hari dan 400 mg/kg bb/hari. Sedang pemberian parasetamol didasarkan pada dosis toksik

minimal yang mampu menimbulkan perubahan kadar SGOT dan SGPT pada mencit, yaitu sebesar 455 mg/kg bb/hari/ekor, dilakukan pada hari ke 11-13. Pemberian dilakukan secara per oral, dan pada hari ke 14 dilakukan pengambilan darah melalui jantung dan langsung diperiksa kadar SGOT dan SGPT nya.

Berdasarkan analisa data diperoleh perbedaan yang sangat nyata ( $p < 0,01$ ). Hal ini menunjukkan bahwa vitamin E berpengaruh terhadap pemeriksaan kadar SGOT dan SGPT darah mencit akibat pemberian parasetamol dosis toksik. Hasil analisa BNT 5 % menunjukkan bahwa kadar SGPT terendah terjadi pada pemberian vitamin E sebesar 400 mg/kg bb/hari, dan ini menunjukkan perbedaan yang nyata dibanding dengan kelompok perlakuan yang lain (P0, P1, dan P2). Sedang kadar SGOT terendah terdapat pada pemberian vitamin E sebesar 400 mg/kg bb/hari (P3), tetapi dengan analisa BNT 5 % menunjukkan tidak berbeda nyata dengan pemberian vitamin E sebesar 300 mg/kg bb/hari (P2). Pada perlakuan kontrol (P0/ tanpa pemberian vitamin E) kadar SGOT dan SGPT menunjukkan angka yang terbesar.

## DAFTAR PUSTAKA

- Bjorneboe, A., G.E Bjorneboe and C.A. Drevon. 1990. Absorbtion, Transport and Distribution of Vitamin E. In : Critical Review. Prentice-Hall International Inc. Sydney. 233 - 238.
- ✓ Coles, E.M. 1986. Veteriner Clinical Pathology. 4<sup>th</sup> Ed. W.B. Saunders Company. Philadelphia. 129 - 150.
- Cox.S.G., Cristopher P. Chengelis, 1992. Animal Model in Toxicologi. Marcel Dekker Inc. New York. 793-796.
- Dipalma, J.R. 1971. Drill's Pharmacological in Medicine. 4<sup>th</sup> ed. Mc. Graw-Hill Book Company. 406 - 409, 1297 - 1299.
- Ettinger, S.J., D.V.M. dan Edward J. Feldman., D.V.M. 1995. Text Book Veterinary Internal Medicine. 4<sup>th</sup> Ed. Vol.1. W.B. Saunders Company. U.S.A. 290 - 292.
- Gan, S, R. Setyabudi, V. Samsudin dan Z.S. Bustami, 1987. Analgesik-Antipiretik, AINS dalam Farmakologi dan Theraphy. Edisi 3. Bagian Farmakologi FK UI. Jakarta. 181-191.
- Ganong, W.F. 1990. Review of Medical Physiology. EGC. Penerbit buku kedokteran. Edisi 10. Jakarta. 428 - 429.
- ✓ Goodman and Gillman. 1991. The Pharmalological Basis of Therapeutics. 8<sup>th</sup> ed. Vol II. Pergamon Press, Inc. Singapura. 1566 - 1569.
- Harvey, A.M., R.J. Johns, V.A. Mc Kusick and R.S. Ross. 1988. The Principles and Practice of Medicine. 22<sup>nd</sup> ed. Prentice-Hall International Inc. Sydney. 160 - 261.
- Koeman, J.H. 1987. Pengantar Umum Toksikologi. Gadjah Mada University Press. Yogyakarta.
- ✓ Kuntz, T. 1984. Perkembangan terakhir Diagnostik Enzim dan Penyakit Hati. PT Rajawali Nusindo Indonesia.
- Kusriningrum, R. 1991. Dasar Perancangan Percobaan dan Rancangan Acak Lengkap . Universitas Airlangga, Surabaya. 91 - 104.
- Lehninger, A.L. 1990. Biosintesis Asam Amino dan Nukleoti-da dalam Dasar- Dasar Biokimia Jilid 2. Terjemahan Tenawidjaja Maggy. Penerbit Erlangga. Jakarta. 316-317.

- Martin, D.W., P.A. Mayes, V.W. Rodwell dan D.K. Graner 1987. Biokimia. Edisi 20. EGC. Jakarta. 497 - 513.
- Martindale, 1989. The Extra Pharmacopoeia. 29<sup>th</sup> ed. The Pharmaceutical Press. London. 32 - 34, 1284 - 1285.
- Noer, H.M.S. 1987. Fisiologi dan pemeriksaan Biokimia Hati dalam Suparman. IPDH jilid 1 Edisi 1. Balai Penerbit FKUI. Jakarta 541 - 545.
- Pandawidyana Dyah, 1992. Skripsi Pengaruh pemberian parasetamol terhadap kadar GPT dan GOT pada mencit.
- Price, S.A. and L.M. Wilson, 1989. Patofisiologi. Edisi 2, Bagian 1. Penerbit buku kedokteran. EGC. Jakarta. 24 - 25, 332.
- Remington. 1961. Analgesik Antipiretik in Practice Pharmacy. 12<sup>th</sup> Ed. Mack Publising Company. Easton Pennsylvania. 1081-1083.
- Remington, J.P. 1975. Remington Pharmaceutical Sciences. 15<sup>th</sup> ed. Mack Publishing Company. Pennsylvania. 941 - 942, 946, 1047 - 1048.
- Schunak W., K. Mayer dan M. Haake. 1990. Senyawa Obat. Terjemahan : Wattimena J.R., dan S. Soebito. Edisi 2. UGM Press. Semarang. 635 - 636.
- Sienny, 1996. Skripsi Manfaat vitamin E dalam mencegah efek toksik parasetamol pada hati mencit (*mus musculus*)
- Smith, C.M. and A.M. Reynard. 1992. Text book of Pharmacology. W.B. Saunders Company. Philadelphia. 1047 - 1075.
- Vermeulen, N.P.E., J.G.M. Bessems and R. Van De Straat. 1992. Molekular Aspect of Parasetamol. Drug Metabolism Review. 24 : 3. 367 - 407.
- Weatherall, D.J., J.G.G. Ledingham and D.A. Warell. 1990. The New Genetic and Clinical Practice. Oxford University Press. New York. 618 - 619.
- Wilson and Gisvold. 1982. Kimia Farmasi dan Medisinal Organik. Edisi 8. IKIP Semarang Press. Semarang. 57 - 60, 100 - 111.

Lampiran 1 Hasil pemeriksaan kadar SGOT mencit (IU/l) setelah pemberian vitamin E yang dikombinasi parasetamol dosis toksik

Ulangan	Perlakuan				Total
	P0	P1	P2	P3	
1	117	106	93	76	
2	115	99	85	86	
3	94	98	103	94	
4	107	96	89	87	
5	98	109	92	95	
6	100	102	94	80	
$\Sigma x =$	631	610	556	518	2315
$\bar{x} =$	105,16	101,67	92,67	86,33	
sd =	9,41	5,00	6,02	7,50	

$$FK = \frac{(2135)^2}{4 \times 6}$$

$$= \frac{5359225}{24} = 223301,04$$

$$JKT = 117^2 + 115^2 + \dots + 80^2 - FK$$

$$= 22561 - 223301,04$$

$$= 2349,96$$

$$JKP = \frac{(631)^2 + (610)^2 + (556)^2 + (518)^2}{6} - FK$$

$$= \frac{1347721}{6} - 223301,04$$

$$= 224620,16 - 223301,04 = 1319,12$$

$$\begin{aligned} \text{JKS} &= \text{JKT} - \text{JKP} \\ &= 2349.96 - 1319.12 \\ &= 1030.84 \end{aligned}$$

$$\begin{aligned} \text{KTP} &= \frac{\text{JKP}}{(t-1)} \\ &= \frac{1319.12}{3} = 439.71 \end{aligned}$$

$$\begin{aligned} \text{KTS} &= \frac{\text{JKS}}{t(n-1)} \\ &= \frac{1030.84}{20} = 51.54 \end{aligned}$$

$$\begin{aligned} F \text{ hit} &= \frac{\text{KTP}}{\text{KTS}} \\ &= \frac{439.71}{51.54} = 8.53 \end{aligned}$$

Lampiran 2 Sidik ragam perhitungan pemberian vitamin E yang dikombinasi parasetamol dosis toksik

Sumber Keragaman (S.K.)	Derajat Bebas (d.b.)	Jumlah Kuadrat (J.K.)	Kuadrat Tengah (K.T.)	F Hitung	F Tabel	
					0,05	0,01
Perlakuan	3	1319,12	439,71	8,53 <sup>**</sup>	2,87	4,43
Sisa	20	1030,84	51,54			
Total	23	2349,96				

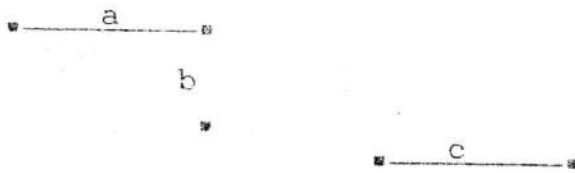
$$\begin{aligned}
 \text{BNT } 5 \% &= t \ 5\% \text{ (dbs)} \times \sqrt{\frac{2\text{KTS}}{n}} \\
 &= t \ 5\% \text{ (20)} \times \sqrt{\frac{2 \times 51,54}{6}} \\
 &= 2,086 \times \sqrt{17,18} \\
 &= 2,086 \times 4,14 = 8,64
 \end{aligned}$$

Lampiran 3 Hasil uji BNT 5 % terhadap kadar SGOT darah mencit akibat pemberian vitamin E yang dikombinasi parasetamol dosis toksik

Perlakuan	Rata-rata ( x )	Beda			BNT 5%
		(x-P3)	(x-P2)	(x-P1)	
P0	105,16 <sup>a</sup>	18,83*	12,49*	3,49	8,64
P1	101,67 <sup>ab</sup>	15,34*	9*		
P2	92,67 <sup>c</sup>	6,34			
P3	86,33 <sup>c</sup>				

Notasi

P0                      P1                      P2                      P3  
 (105,16)    (101,67)    (92,67)    (86,33)





Lampiran 4 Hasil pemeriksaan kadar SGPT mencit (IU/l) setelah pemberian vitamin E yang dikombinasi parasetamol dosis toksik

Ulangan	Perlakuan				Total
	P0	P1	P2	P3	
1	48	36	29	26	
2	36	44	42	24	
3	38	42	24	20	
4	46	38	35	28	
5	43	41	37	31	
6	45	37	28	29	
$\Sigma x =$	256	238	195	158	847
$x =$	42,67	39,67	32,50	26,33	
$sd =$	4,72	3,14	6,65	3,93	

$$FK = \frac{(847)^2}{6 \times 4}$$

$$= \frac{717409}{24} = 29892,04$$

$$JKT = 48^2 + 36^2 + \dots + 29^2 - FK$$

$$= 31321 - 29892,04$$

$$= 1428,96$$

$$JKP = \frac{256^2 + 238^2 + 195^2 + 158^2}{6} - FK$$

$$= 30261,5 - 29892,04 = 969,46$$

$$\begin{aligned} \text{JKS} &= \text{JKT} - \text{JKP} \\ &= 1428,96 - 969,46 \\ &= 459,50 \end{aligned}$$

$$\begin{aligned} \text{KTP} &= \frac{\text{JKP}}{t-1} \\ &= \frac{969,46}{3} = 323,15 \end{aligned}$$

$$\begin{aligned} \text{KTS} &= \frac{\text{JKS}}{t(n-1)} \\ &= \frac{459,50}{20} = 22,98 \end{aligned}$$

$$\begin{aligned} \text{F hit} &= \frac{\text{KTP}}{\text{KTS}} \\ &= \frac{323,15}{22,98} = 14,06 \end{aligned}$$

Lampiran 5 Sidik ragam perhitungan pemberian vitamin E yang dikombinasi parasetamol dosis toksik

Sumber Keragaman (S.K.)	Derajat Bebas (d.b.)	Jumlah Kuadrat (J.K.)	Kuadrat Tengah (K.T)	F Hitung	F Tabel	
					0,05	0,01
Perlakuan	3	969,46	323,15	14,06**	2,87	4,43
Sisa	20	459,50	22,98			
Total	23	1428,96				

$$\text{BNT } 5 \% = t \ 5\% (dbs) \times \frac{\sqrt{2} \text{ KTS}}{n}$$

$$= t \ 5\% \times \frac{\sqrt{2} \times 22.98}{6}$$

$$= 2.086 \times \sqrt{7.56}$$

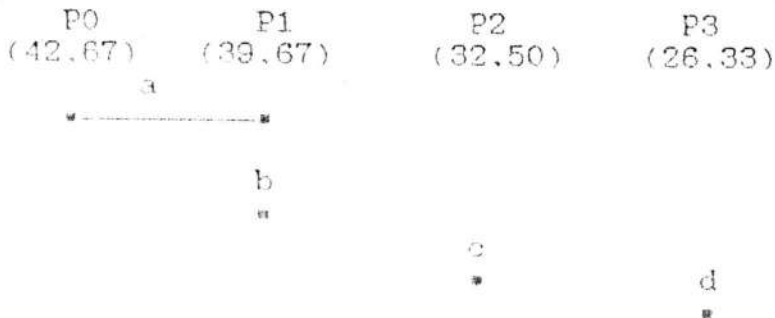
$$= 2.086 \times 2.77$$

$$= 5.78$$

Lampiran 6 Hasil Uji BNT 5% terhadap kadar SGPT mencit akibat pemberian vitamin E yang dikombinasi parasetamol dosis toksik

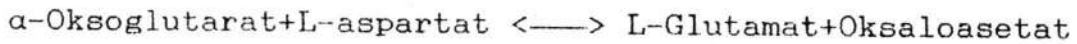
Perlakuan	Rata-rata ( x )	Beda			BNT 5%
		(x-P3)	(x-P2)	(x-P1)	
P0	42.67 <sup>a</sup>	16.34*	10.17*	3	5.78
P1	39.67 <sup>ab</sup>	13.34*	7.17*		
P2	32.50 <sup>c</sup>	6.17*			
P3	26.33 <sup>d</sup>				

Notasi

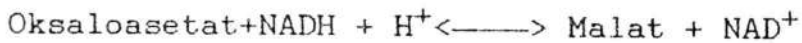


## Lampiran 7. Pengukuran kadar SGOT menurut metode IFCC

Prinsip: GOT



MDH



Pereaksi:

Reagen terdiri dari:

Tris buffer pH 7,8.....	96 mmol/l
L-aspartat .....	288 mmol/l
NADH .....	0,22 mmol/l
MDH .....	$\geq 0,50$ U/l
LDH .....	$\geq 0,72$ U/l
Serum sampel .....	50 ul
$\alpha$ -Oksoglutarat .....	144 mmol/l

Pipet dalam kuvet larutan reagen 500 ul dan 50 ul sampel, campur dan inkubasi selama satu menit pada suhu pemeriksaan. Kemudian tambahkan larutan  $\alpha$ -Oksoglutarat 50 ul. Campur dan baca penurunan absorbannya setelah satu menit.

Prosedur pemeriksaan :

suhu pemeriksaan : 30 °C

Panjang gelombang: 340 nm

Kuvet dengan diameter: 1 cm

## Lampiran 8. Pengukuran kadar SGPT menurut metode IFCC

Prinsip:

GPT



LDH



Pereaksi:

Reagen terdiri dari:

Tris buffer pH 7,3.....	100 mmol/l
L-alanin .....	600 mmol/l
NADH .....	0,22 mmol/l
LDH .....	$\geq 1,44$ U/l
Serum sampel .....	50 ul
$\alpha$ -Oksoglutarat .....	180 mmol/l

Pipet dalam kuvet larutan reagen 500 ul dan 50 ul sampel, campur dan inkubasi selama satu menit pada suhu pemeriksaan. Kemudian tambahkan larutan  $\alpha$ -Oksoglutarat 50 ul. Campur dan baca penurunan absorbannya setelah satu menit.

Prosedur pemeriksaan :

suhu pemeriksaan : 30 °C

Panjang gelombang: 340 nm

Kuvet dengan diameter: 1 cm