

BAB 2

TINJAUAN PUSTAKA

2.1 Landasan teori

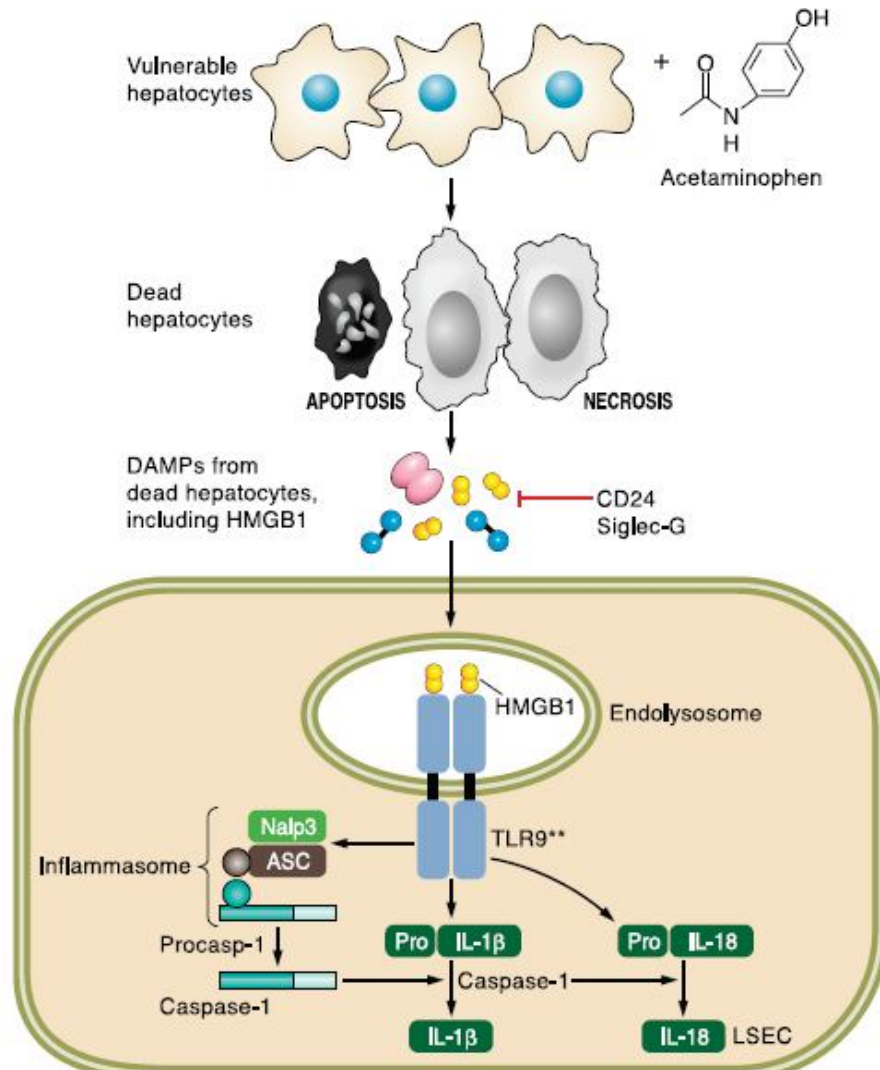
2.1.1 Kerusakan jaringan hati akibat parasetamol

Parasetamol dinyatakan aman pada dosis terapi, namun dosis tinggi parasetamol dapat menyebabkan kegagalan fungsi hati. Efek hepatotoksik parasetamol sudah diketahui sejak sekitar tahun 1960.¹ Parasetamol mengakibatkan deplesi glutathion serum, peningkatan stress oksidatif, pembentukan radikal peroksinitrit, pelepasan LDH, dan aminotransferase pada mencit dan manusia.²

Sebagian besar parasetamol yang diberikan sesuai dosis terapi akan mengalami glukoronidasi dan sulfatasi dalam hati sehingga dapat diekskresikan dari tubuh. Parasetamol juga dapat dimetabolisme oleh enzim sitokrom P450 (CYP450) menjadi *N-acetyl-p-benzo-quinoneimine* (NAPQI) yang akan berkonjugasi dengan glutathion, sehingga dosis tinggi parasetamol mengakibatkan deplesi antioksidan glutathion. Molekul NAPQI juga menyebabkan kerusakan mitokondria dan stress oksidatif sehingga mengakibatkan nekrosis dan apoptosis jaringan hati.³

Nekrosis jaringan hati mengakibatkan pelepasan molekul intraseluler terutama DNA, asam urat, dan nukleotida yang dikenal oleh sistem imun sebagai *danger-associated molecular pattern signals (DAMPs)*. *DAMPs* menstimulasi

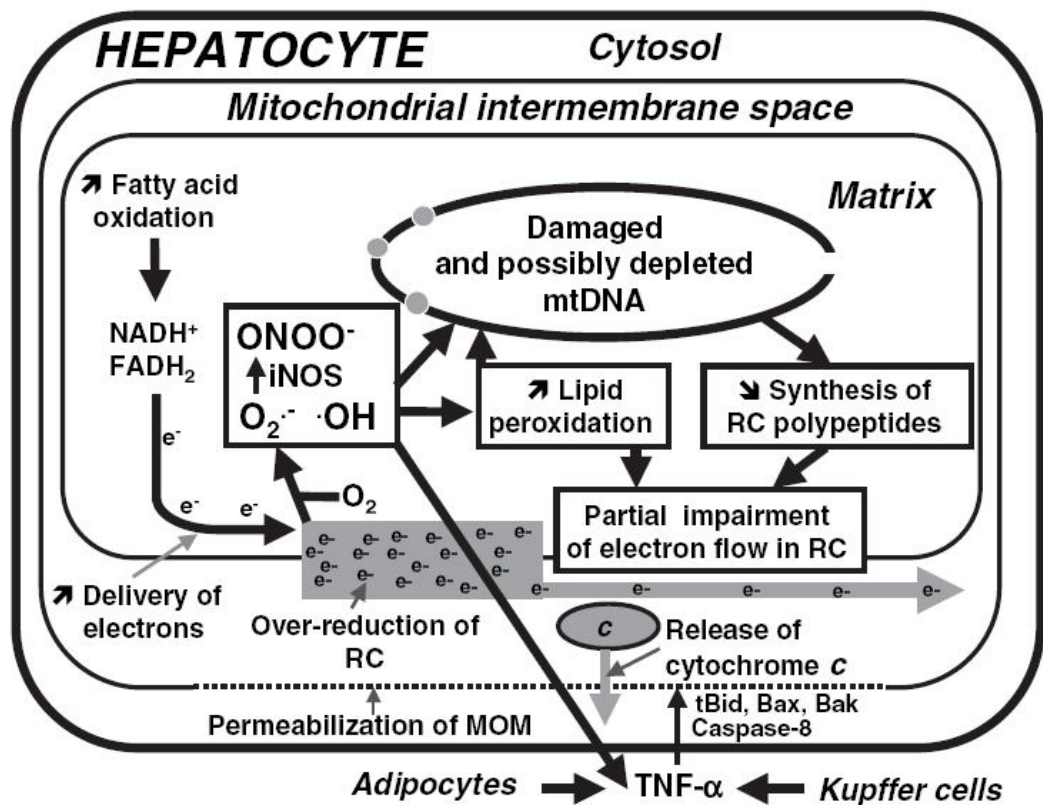
produksi sitokin proinflamasi interleukin IL-1 dan IL-18. Aktivasi sel-sel radang mengakibatkan kematian jaringan hati (gambar 1).¹⁷



Gambar 1. Patofisiologi kerusakan sel hati akibat parasetamol
sumber: Malhi H, et al.¹⁷

2.1.2 Kerusakan hati akibat senyawa oksidan

Parasetamol menginduksi terbentuknya radikal oksigen dan peroksinitrit.¹⁸ Percobaan pada hewan membuktikan bahwa stress oksidatif yang berperan pada kerusakan hati. Radikal oksigen dalam organel sel menyebabkan disfungsi mitokondria (gambar 2).¹⁹



Gambar.2. Disfungsi mitokondria liver akibat radikal oksigen

Sumber: Pessayre, et al.¹⁹

Radikal oksigen menginduksi sitokin *TNF- α* , aktivasi enzim *caspase-8*, protein *tBid*, translokasi *Bax*, dan *Bak* menuju mitokondria untuk membuat *mitochondria outer membran (MOM)* menjadi lebih permeabel dan melepaskan enzim sitokrom c secara parsial dari mitokondria sehingga menghambat sebagian aliran elektron pada reaksi oksidatif fosforilasi. Secara bersamaan, peningkatan oksidasi asam lemak meningkatkan pembentukan *nicotinamide-adenine dinucleotide (NADH)*, *flavine-adenine dinucleotide (FADH₂)* dan pengiriman elektron menuju rantai respirasi. Ketidakseimbangan antara peningkatan pengiriman elektron menuju rantai respirasi dan blokade parsial aliran elektron keluar dari rantai respirasi menyebabkan akumulasi elektron dalam rantai respirasi. Komponen rantai respirasi tereduksi dengan oksigen membentuk radikal anion superoksida, hidrogen peroksida, radikal hidroksil, dan peroksinitrit (*ONOO-*) dengan adanya kadar *inducible nitric oxide synthase (iNOS)* tereduksi. Radikal oksigen dan nitrit reaktif ini dapat menyebabkan lesi oksidatif pada *mtDNA* yang dapat menurunkan sintesis polipeptida rantai respirasi yang dikodekan *mtDNA* sehingga selanjutnya memblokir aliran elektron didalam rantai respirasi dan selanjutnya meningkatkan pembentukan *ROS* mitokondria. *ROS* mitokondria dapat merusak kardiolin mitokondria dan dapat melepaskan produk peroksidasi lipid reaktif yang mengakibatkan kerusakan jaringan hati.^{18,19} Kerusakan hati pada hewan coba yang diberikan parasetamol akan meningkatkan kadar SGOT, SGPT, ALP, LDH, dan bilirubin direk serum.⁵⁻⁸

2.1.3 Efek antioksidan terhadap kerusakan hati akibat parasetamol

Kerusakan hati akibat parasetamol disebabkan oleh terbentuknya radikal oksigen dan peroksinitrit.¹⁷ Efek negatif radikal bebas dapat dihambat dengan senyawa yang disebut sebagai antioksidan. Antioksidan memiliki kemampuan dalam memberikan elektron, mengikat dan mengakhiri reaksi berantai radikal bebas. 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

2.1.4 Efek vitamin E sebagai antioksidan

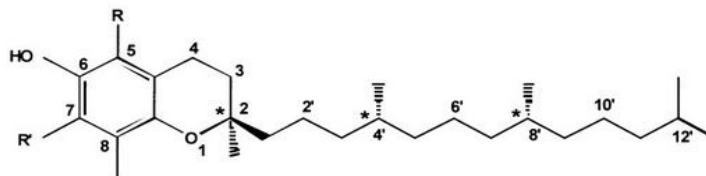
Vitamin E merupakan zat nutrisi esensial yang ikut berperan dalam beberapa sistem reaksi pada tubuh. Vitamin E terdapat pada minyak nabati, seperti minyak pada lembaga biji gandum, minyak lembaga biji beras, minyak biji kapas, minyak jagung, minyak kacang, minyak kedelai, minyak bunga matahari, dan

beberapa minyak biji-bijian yang lain.²⁰ Vitamin E hewani terdapat dalam hati, otot jantung, ginjal, limpa, dan jaringan adiposa.²¹

Vitamin E merupakan pertahanan baris pertama terhadap proses peroksidasi asam lemak tak jenuh ganda yang terdapat di dalam fosfolipid membran seluler dan subseluler. Vitamin E berupa cairan seperti minyak, berwarna kuning pucat sampai kuning, tidak larut dalam air, tetapi larut dalam minyak nabati, aseton, etilalkohol, dietileter, dan kloroform. Vitamin E dalam suasana asam bersifat stabil terhadap pengaruh panas, tetapi suasana basa mengakibatkan stabilitasnya berkurang. Senyawa tokoferol mudah mengalami oksidasi dan dirusak oleh pengaruh sinar ultraviolet.²⁰

Struktur kimia dari vitamin E dapat berupa α -tokoferol, β -tokoferol, γ -tokoferol, dan δ -tokoferol. Bentuk-bentuk ini dibedakan atas letak berbagai gugus metil pada cincin fenil.²²

RRR-Tocopherol



α tocopherol: R = CH₃, R' = CH₃

β tocopherol: R = CH₃, R' = CH₃

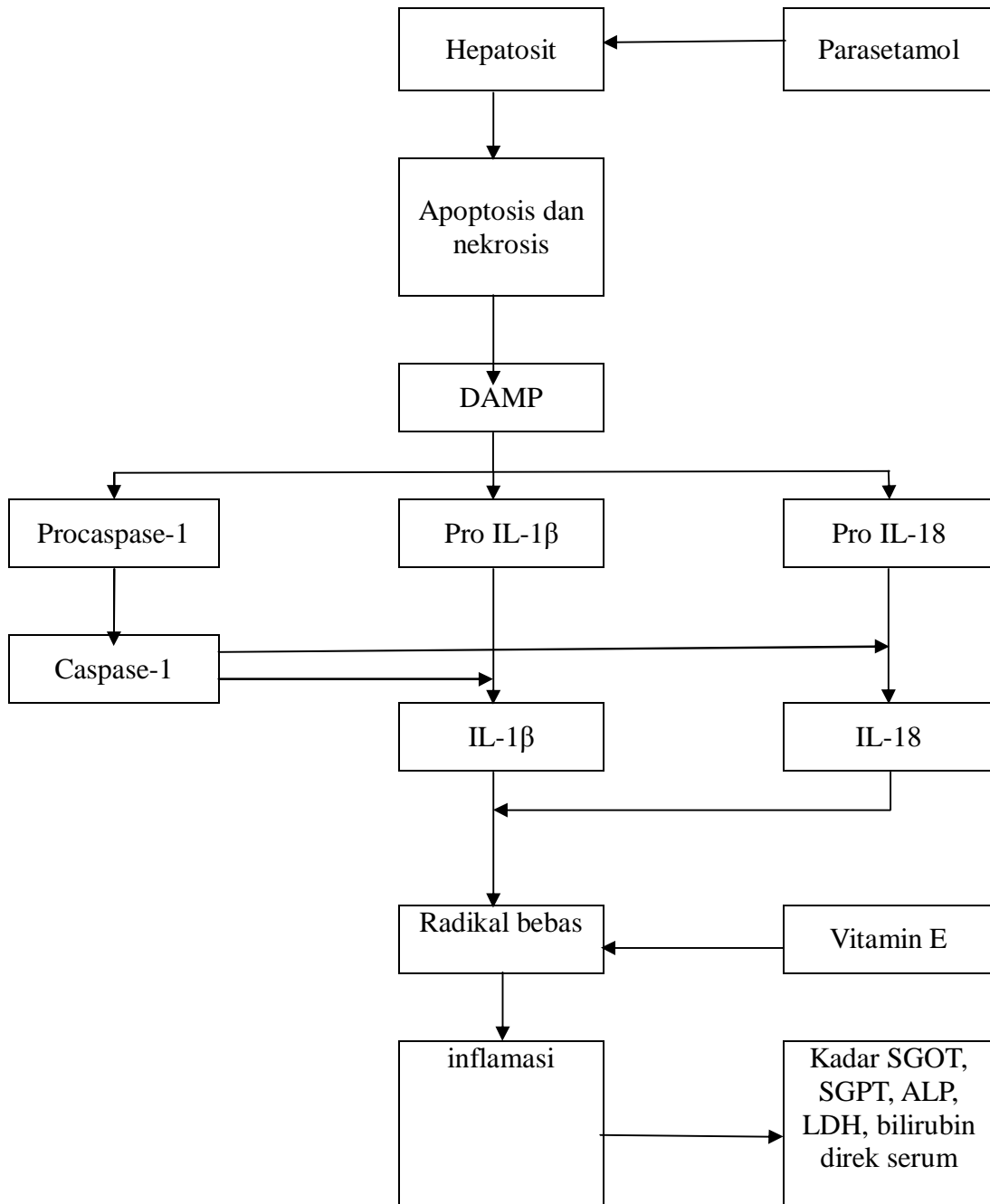
Gambar 3. Struktur kimia vitamin E²²

Sumber: Hayes KC, et al.

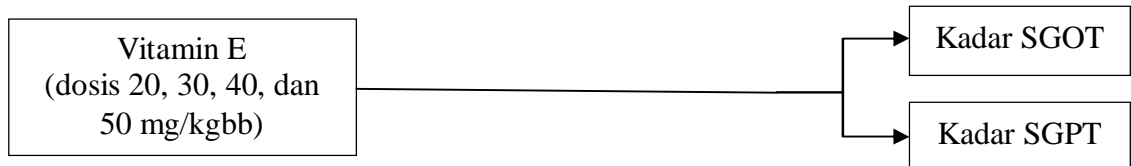
Molekul tokoferol berfungsi sebagai antioksidan dengan memutus berbagai reaksi rantai radikal bebas karena kemampuannya memindahkan hidrogen fenolat kepada radikal bebas feroksil asam lemak tak jenuh ganda yang terperoksidasi. Radikal bebas fenoksi yang terbentuk dapat bereaksi dengan vitamin C untuk menghasilkan kembali tokoferol, atau bereaksi dengan radikal bebas peroksil berikutnya sehingga cincin kromana serta rantai samping dioksidasi menjadi produk bukan radikal bebas.²³

Efek antioksidan dari β -tokoferol lebih kuat dari pada α -tokoferol terhadap lipid peroksida. Namun α -tokoferol lebih mampu untuk menetralkan radikal *reactive nitrogen oxide species* (RNOS). Reaksi α -tokoferol dengan nitrogen dioksida menghasilkan senyawa intermediat nitrosinitrat. Sedangkan γ -tokoferol bereaksi dengan nitrogen dioksida membentuk oksida nitrat dan 5-nitro- γ -tokoferol (5-N γ -T). Kebiasaan merokok tidak menyebabkan penurunan kadar α -tokoferol melalui metabolisme yang dimediasi CYP450. Peningkatan jumlah radikal bebas pada serum perokok dapat menyebabkan penurunan kadar α -tokoferol.²⁴ Antioksidan dari tanaman dapat menurunkan efek kerusakan hati pada hewan coba yang diberikan parasetamol.⁵⁻⁸

2.1.5 Kerangka teori



2.1.6 Kerangka Konsep



2.1.7 Hipotesis

Hipotesis Mayor

Dosis optimal vitamin E menurunkan kadar SGOT dan SGPT hati pada tikus *Sprague dawley* yang diberi parasetamol.

Hipotesis Minor

1. Vitamin E dengan dosis bertingkat, yaitu 20, 30, 40, 50 mg/kgbb menurunkan kadar SGOT dan SGPT tikus *Sprague dawley* yang diberi parasetamol.
2. Vitamin E dosis optimal lebih mampu menurunkan derajat kerusakan hati daripada vitamin E dosis lainnya pada tikus *Sprague dawley* yang diberi parasetamol.