

## **BAB 5**

### **PEMBAHASAN**

Sistematika pembahasan dilakukan pada masing-masing variabel meliputi kadar SGOT dan SGPT yang diukur dengan metode fotometri dan dinyatakan dalam satuan U/l. Sebelumnya akan disampaikan sekilas tentang profil dan standar bahan parasetamol dan vitamin E yang digunakan peneliti.

Sampel berjumlah 30 ekor tikus pada awal penelitian. Hari ke-7 beberapa jam pasca pemberian PCT dua ekor tikus mati, masing-masing satu pada kelompok P0 dan P4 sebelum sempat diambil darah untuk pemeriksaan SGOT dan SGPT. Pada periode 24-48 jam setelah pemberian PCT dua ekor tikus kembali mati, masing-masing satu pada kelompok P0 dan P4. Seekor tikus yang mati di kelompok P0 memiliki kadar SGOT postes 24 jam sebesar 34.747,50 U/l. Diduga tikus tersebut mati karena kerusakan fungsi hati. Sedangkan seekor tikus yang mati di kelompok P4 memiliki kadar SGOT postes 24 jam sebesar 3667,00 U/l, peningkatan sebesar 20 kali lipat dibandingkan nilai SGOT pretes.

#### **5.1 Standarisasi bahan**

Parasetamol yang digunakan adalah merek dagang Panadol yang mengandung parasetamol 500 mg per tablet. Pada penelitian ini menggunakan dosis tunggal parasetamol 1.500 mg/kgbb untuk mendapatkan efek hepatotoksik. Diketahui pada penelitian sebelumnya bahwa dosis tunggal parasetamol per oral

untuk menimbulkan efek hepatotoksik pada tikus sebesar 750-5.000 mg/kgbb.<sup>23,24,25</sup> Digunakan rumus pengenceran volume untuk mendapatkan dosis tersebut dalam 2 ml cairan dengan pelarut CMC Na.

Vitamin E menggunakan preparat dengan merek dagang Natur E yang mengandung vitamin E alami dalam bentuk *d- $\alpha$ -tocopherol* yang berasal dari biji bunga matahari dan biji gandum. Preparat berbentuk minyak yang dibungkus kapsul lunak dengan dosis 100 IU/kapsul.<sup>30</sup> Vitamin E diberikan dalam dosis bertingkat 20, 30, 40, dan 50 mg/kgBB, dilakukan konversi untuk menyesuaikan dengan dosis dalam satuan IU.<sup>31</sup> Pengenceran dilakukan dengan pelarut Tween 20 untuk mendapatkan dosis yang sesuai dalam volume 2 ml.

## **5.2 Pengaruh vitamin E terhadap kadar SGOT**

Dilakukan pemeriksaan kadar SGOT sebanyak tiga kali pada penelitian ini. Pemeriksaan yang pertama/pretes dilakukan terhadap semua tikus setelah randomisasi dan pembagian kelompok sebelum tikus diberikan vitamin E. Nilai rerata SGOT masing-masing kelompok berkisar antara 119,4667-235,5500 U/l. Nilai ini sesuai dengan penelitian yang dilakukan oleh Joshi<sup>32</sup> dan Rahman.<sup>33</sup>

Dilakukan uji normalitas data pada nilai SGOT pretes dan didapatkan nilai  $p > 0,05$  dengan uji *Saphiro-Wilk* yang berarti nilai-nilai tersebut terdistribusi normal. Pengujian dilanjutkan dengan menganalisis perbedaan nilai SGOT pretes masing-masing kelompok. Uji dengan *One-Way ANOVA* menunjukkan terdapat perbedaan yang bermakna dengan nilai  $p = 0,000$ . Uji *post hoc* dengan *Tukey*

menunjukkan bahwa kelompok P1 dengan rerata nilai SGOT pretes 192,2333 U/l dan kelompok P4 sebesar 235,5500 U/l berbeda bermakna secara statistik dengan kelompok lainnya. Namun secara keseluruhan nilai SGOT pretes tersebut masih dianggap normal berdasarkan hasil penelitian sebelumnya.

Hipotesis pada penelitian ini adalah Vitamin E dengan dosis bertingkat yaitu 20, 30, 40, 50 mg/kgBB menurunkan kadar SGOT dan SGPT tikus yang diberi PCT. Diasumsikan bahwa kadar SGOT dan SGPT tikus pada kelompok kontrol (plasebo) lebih tinggi dibandingkan kelompok perlakuan setelah pemberian PCT.

Pemeriksaan yang kedua dilakukan 24 jam setelah pemberian PCT. Nilai SGOT menunjukkan peningkatan rerata antara 20 kali lipat pada kelompok P4 sampai dengan 120 kali lipat pada kelompok P3. Hal ini sejalan dengan teori kenaikan kadar SGOT dapat mencapai 300 kali lipat pada kerusakan hati karena PCT.<sup>34</sup> Studi sebelumnya mengenai efek toksik berbagai zat terhadap fungsi hati menunjukkan peningkatan kadar SGOT dari 10-500 kali lipat.<sup>35</sup> Penelitian lain mengenai efek hepatotoksik parasetamol pada tikus yang mengakibatkan peningkatan kadar SGOT sebesar 4 kali lipat pada dosis 800 mg/kgBB injeksi intra peritoneal.<sup>36</sup>

Tabel 2 menunjukkan bahwa semua kelompok mengalami peningkatan kadar SGOT 24 jam setelah pemberian PCT tanpa ada perbedaan yang signifikan secara statistik. Parasetamol di dalam hepar akan menghasilkan senyawa metabolit reaktif yang disebut NAPQI. Dalam kondisi normal NAPQI akan

dikonjugasi dengan glutation. Pada dosis berlebih, kemampuan glutation tidak dapat mengimbangi pembentukan NAPQI yang berakibat terjadinya stres metabolik. Berlebihnya radikal bebas tersebut menyebabkan peroksidasi lipid yang berujung pada rusaknya membran hepatosit. Kerusakan membran menyebabkan keluarnya enzim-enzim sitosolik hepatosit termasuk SGOT sehingga kadarnya dalam serum akan mengalami peningkatan.

Uji beda dengan *Kruskall Wallis* pada kadar SGOT 48 jam setelah pemberian PCT tidak menunjukkan beda bermakna secara statistik. Adapun nilai SGOT terkecil adalah kelompok P2, diikuti kelompok P3, P1, P0, dan P4 (tabel 3).

Tabel 4 menunjukkan perbedaan bermakna secara statistik pada kadar SGOT sebelum dan 24 jam setelah pemberian PCT pada kelompok P1, P2, dan P3 dengan peningkatan rerata SGOT berturut-turut sebesar 5, 30, dan 120 kali lipat. Kelompok P0 dan P4 tidak menunjukkan perbedaan yang bermakna secara statistik walaupun mengalami peningkatan sebesar 95 dan 20 kali lipat. Peningkatan sebesar itu tentunya bermakna secara klinis namun tidak secara statistika karena jumlah sampel yang terlalu kecil.

Perbandingan peningkatan kadar SGOT sebelum dengan 24 jam setelah pemberian PCT ditampilkan dalam tabel 5. Uji beda menggunakan *One-Way ANOVA* menunjukkan tidak ada perbedaan yang bermakna secara statistik. Namun demikian peningkatan SGOT terkecil terjadi pada kelompok P1 dengan rerata delta SGOT sebelum dan 24 jam sebesar 771,6333 U/l, diikuti kelompok P2

3203,8667 U/l, kelompok P3, P4, dan terbesar adalah kelompok P0. Uji statistik yang tidak menunjukkan perbedaan tidak berarti sama artinya secara klinis.

Secara umum, tikus yang diberikan vitamin E berbagai dosis menunjukkan peningkatan kadar SGOT tidak sebesar kelompok plasebo. Hal ini sesuai dengan teori bahwa vitamin E dengan kemampuan antioksidannya berfungsi menstabilkan metabolit reaktif NAPQI. Cara kerja vitamin E sebagai antioksidan non enzimatis adalah dengan menghambat propagasi radikal peroksil. Vitamin E salah satunya dalam bentuk  $\alpha$ -tokoferol berfungsi mendonasikan atom hidrogen fenoliknya ke senyawa radikal peroksil sehingga terbentuk senyawa hidroperoksida yang bersifat lebih stabil. Radikal tokoferoksil yang ditinggal bersifat cukup stabil, tidak dapat menginisiasi pembentukan radikal lainnya dan jika bertemu dengan senyawa peroksil akan membentuk produk non radikal.<sup>37</sup>

Dosis yang baik untuk mencegah peningkatan SGOT berada pada kisaran 20-30 mg/kgBB. Pada kelompok P3 yang mendapat dosis vitamin E 40 mg/kgBB memiliki rentang nilai SGOT postes 24 jam setelah pemberian PCT yang luas. Nilai SGOT pada kelompok tersebut berkisar antara 97 sampai 33095 U/l. Perbedaan nilai yang sangat besar tersebut membuat rerata delta peningkatan nilai SGOT menjadi besar. Sedangkan pada kelompok P4 dengan dosis vitamin E 50 mg/kgBB kembali menunjukkan hasil yang sesuai teori bahwa vitamin E sebagai antioksidan mampu mencegah kenaikan nilai SGOT yang disebabkan oleh keracunan parasetamol.

Pada tabel 6 dilakukan perbandingan nilai rerata SGOT 24 jam dan 48 jam

setelah pemberian PCT. Didapatkan hasil secara umum nilai SGOT 48 jam mengalami penurunan dibanding nilai SGOT 24 jam, kecuali pada kelompok P1. Uji beda menggunakan *Wilcoxon Signed Rank Test* didapat hasil tidak ada beda yang bermakna secara statistik pada nilai SGOT 24 jam dan 48 jam setelah pemberian PCT walaupun perbedaan angka yang cukup besar tersebut mungkin bermakna secara klinis.

Penurunan nilai SGOT pada 48 jam setelah pemberian PCT tersebut sesuai dengan penelitian yang dilakukan oleh Apte. Pada penelitian tersebut pemeriksaan fungsi hati menunjukkan kerusakan pada 3 jam setelah pemberian parasetamol dosis 500 mg/kgBB, bertahan sampai 6 jam dan 12 jam, kemudian mengalami perbaikan setelah melewati 24 jam disebabkan karena kemampuan regenerasi hepatosit.<sup>38</sup> Adapun penurunan nilai SGOT terbesar terjadi pada kelompok P2, diikuti kelompok P4, P3, dan P0. Perbaikan fungsi hati yang terbaik terjadi pada kelompok P2 dengan dosis vitamin E 30 mg/kgBB.

### **5.3 Pengaruh vitamin E terhadap kadar SGPT**

Pemeriksaan SGPT dilakukan sebanyak tiga kali, yaitu sebelum perlakuan, 24 jam, dan 48 jam setelah pemberian parasetamol. Uji normalitas data dengan *Saphiro Wilk* dilakukan pada nilai SGPT pretes didapatkan nilai  $p=0,297$  yang berarti tidak ada perbedaan bermakna di semua kelompok. Nilai rerata SGPT pretes berkisar antara 54,4500-58,7667 U/l (tabel 1). Nilai ini masih berada di kisaran nilai SGPT normal pada tikus yang dilakukan oleh Joshi<sup>32</sup> sebesar 91,83

U/l dan Rahman<sup>33</sup> 42,6 U/l.

Pemeriksaan kadar SGPT 24 jam setelah pemberian PCT menunjukkan peningkatan yang bermakna secara statistik pada kelompok P1 dan P2 dengan nilai  $p=0,028$ . Jika diamati justru kelompok tersebut mengalami peningkatan SGPT yang paling rendah yaitu hanya sebesar 14 dan 16 kali lipat jika dibandingkan kelompok P3 sebesar 27 kali, P0 100 kali, dan P4 200 kali lipat. Pada kelompok P0 dan P4 memberikan hasil tidak ada beda bermakna dengan uji beda non parametrik karena jumlah sampel terlalu kecil. Secara klinis peningkatan SGPT sejalan dengan penelitian lain yang menunjukkan bahwa asupan PCT dalam dosis berlebih menyebabkan gangguan fungsi hati yang ditandai dengan peningkatan nilai SGPT sampai 500 kali lipat.<sup>34</sup> Penelitian lain yang dilakukan oleh Adeneye<sup>36</sup> dan Pandey<sup>39</sup> bahwa pemberian PCT dengan dosis tersebut mampu menyebabkan lisisnya membran hepatosit yang ditandai dengan peningkatan kadar SGOT dan SGPT dalam darah.

Nilai rerata SGPT 24 jam setelah pemberian PCT (tabel 9) yang terbesar ditemukan pada kelompok P4. Berikut adalah urutan rerata nilai SGPT dari yang terkecil sampai terbesar yaitu P2, P1, P3, P0, dan P4. Hal yang serupa ditemukan pada pemeriksaan SGOT 24 jam setelah pemberian PCT bahwa nilai yang terkecil berada pada kisaran dosis 20-40 mg/kgBB atau kelompok P1-P3.

Rerata nilai SGPT 48 jam setelah pemberian PCT tidak menunjukkan perbedaan yang bermakna secara statistik dengan rerata nilai SGPT 24 jam walaupun di semua kelompok mengalami penurunan nilai. Penurunan nilai SGPT

tersebut berkisar antara 1,1 sampai 6,5 kali lipat. Hal ini sejalan dengan penelitian yang dilakukan Apte<sup>38</sup> yaitu terjadi kerusakan fungsi hati pada 3 jam setelah pemberian parasetamol dosis 500 mg/kgBB, bertahan sampai 6 jam dan 12 jam, kemudian mengalami perbaikan setelah melewati 24 jam disebabkan karena kemampuan regenerasi hepatosit. Penurunan rerata nilai SGPT dari 24 jam ke 48 jam setelah pemberian PCT yang terbesar adalah pada kelompok P4 diikuti oleh P0, P2, P1, dan P3 (tabel 10).

Perbandingan peningkatan nilai SGPT sebelum dan 24 jam setelah pemberian PCT ditampilkan pada tabel 11. Peningkatan yang terkecil terdapat pada kelompok P2, diikuti secara berturut-turut kelompok P1, P3, P0, dan P4. Secara statistik peningkatan pada kelompok P4 dinyatakan berbeda dengan kelompok dosis lain yang lebih kecil, namun tidak berbeda dengan kelompok plasebo. Terdapat teori bahwa penggunaan vitamin E dalam dosis berlebih dapat memperbanyak senyawa reaktif atau oksidan yang merusak membran sel.<sup>40</sup> Tidak dapat ditarik kesimpulan bahwa dosis 50 mg/kgBB pada tikus dianggap sebagai dosis toksik karena secara statistik dinyatakan tidak berbeda dengan kelompok plasebo. Selain itu penelitian yang dilakukan oleh Zaki<sup>16</sup> dan McIntosh<sup>41</sup> menunjukkan bahwa penggunaan vitamin E dosis tersebut memberi efek hepatoprotektor terhadap berbagai pajanan zat toksik.

Hipotesis yang kedua pada penelitian ini adalah pemberian vitamin E pada dosis optimal mampu menurunkan kadar SGOT dan SGPT lebih banyak dibandingkan dosis lainnya. Pada penelitian ini ditemukan bahwa pencegahan



peningkatan kadar SGOT dan SGPT terbaik ditemukan diantara kelompok yang mendapatkan dosis vitamin E sebesar 20-40 mg/kgBB, sedangkan dosis 50 mg/kgBB memberi efek yang sama dengan plasebo.

Asupan parasetamol pada dosis toksik menyebabkan kerusakan hati yang ditandai dengan peningkatan kadar SGOT dan SGPT. Kedua enzim transferase tersebut terdapat di dalam hepatosit. SGOT terdapat pada mitokondria dan sitosol sedangkan SGPT pada sitosol. Kerusakan membran hepatosit yang salah satunya disebabkan oleh peroksidasi lipid karena adanya senyawa reaktif NAPQI menyebabkan keluarnya enzim tersebut dari hepatosit ke sirkulasi. Peningkatan kadar SGOT dan SGPT dalam serum proporsional terhadap derajat kerusakan hati.

Parasetamol mengalami bioaktivasi dalam hati. Aktivasi metabolik yang dilakukan oleh CYP450 dan sintesis prostaglandin menghasilkan katalisis perubahan parasetamol menjadi senyawa reaktif NAPQI yang dianggap bertanggung jawab dalam toksisitas parasetamol. Peningkatan kadar SGOT dan SGPT serum kemungkinan disebabkan kebocoran membran hepatosit karena peroksidasi lipid. Vitamin E sebagai antioksidan dengan dosis yang optimal membuktikan dapat mengurangi efek kerusakan hati yang ditandai dengan peningkatan kadar SGOT dan SGPT yang tidak sebesar kelompok plasebo.

#### **5.4 Keterbatasan penelitian**

Pada akhir penelitian, jumlah sampel berkurang dari 30 ekor menjadi 26

ekor tikus, karena dua ekor pada kelompok kontrol P0 dan dua ekor pada kelompok perlakuan P4 mati. Dua ekor tikus masing-masing satu pada kelompok kontrol dan satu pada kelompok P4 mati beberapa jam setelah pemberian PCT. Keesokan harinya masing-masing satu ekor tikus pada kelompok yang sama juga mati. Sebelum mati tikus tampak sangat lemas. Tikus dipelihara dalam kandang individual. Tidak dilakukan analisis mendalam mengenai penyebab kematian tikus.

Jumlah sampel yang terlalu kecil menyebabkan distribusi data menjadi tidak normal dan sering tidak memberikan hasil berbeda bermakna secara statistik seperti yang diharapkan.