

BAB II

TINJAUAN PUSTAKA, KERANGKA TEORI, KERANGKA KONSEP DAN HIPOTESIS

2.1 Tinjauan pustaka

2.1.1 Minyak goreng

Minyak merupakan campuran dari ester asam lemak dengan gliserol. Berdasarkan ada atau tidak ikatan ganda dalam struktur molekulnya, minyak goreng terbagi menjadi Minyak dengan asam lemak jenuh (*saturated fatty acids*) dan Minyak dengan asam lemak tak jenuh tunggal (*mono-unsaturated fatty acids/MUFA*) maupun majemuk (*poly-unsaturated fatty acids/PUFA*)¹⁵.

Minyak dengan asam lemak jenuh (*saturated fatty acids*) merupakan minyak dengan asam lemak yang mengandung ikatan tunggal pada rantai hidrokarbonnya. Bersifat stabil dan tidak mudah bereaksi atau berubah menjadi asam lemak jenis lain. Asam lemak jenuh yang terkandung dalam minyak goreng pada umumnya terdiri dari asam miristat, asam palmitat, asam laurat, dan asam kaprat. Sedangkan minyak dengan asam lemak tak jenuh tunggal (*mono-unsaturated fatty acids/MUFA*) maupun majemuk (*poly-unsaturated fatty acids/PUFA*) merupakan minyak dengan asam lemak yang memiliki ikatan atom karbon rangkap pada rantai hidrokarbonnya. Semakin banyak jumlah ikatan rangkap itu (*poly-unsaturated*), semakin mudah bereaksi atau berubah menjadi asam lemak jenuh. Asam lemak tidak jenuh yang terkandung dalam minyak goreng adalah asam oleat, asam linoleat, dan asam linolenat¹⁵.

Minyak yang baik adalah minyak dengan kandungan asam lemak tak jenuh yang lebih banyak dibandingkan dengan kandungan asam lemak jenuhnya, salah satunya adalah minyak nabati. Minyak goreng jenis ini mengandung sekitar 80% asam lemak tak jenuh, kecuali minyak goreng kelapa sawit¹⁶. Minyak goreng kelapa sawit dibuat melalui dua fase yang berbeda, yaitu fase padat disebut stearin dengan asam lemaknya stearat dan fase cair disebut olein dengan asam lemaknya oleat. Dengan penyaringan (pemisahan fase padat dari fase cair) sebanyak 2 kali, kandungan asam lemak tak jenuh dalam minyak kelapa sawit menjadi lebih tinggi sehingga minyak menjadi lebih mudah rusak oleh proses penggorengan *deep frying*^{16,17}.

2.1.1.1 Minyak jelantah

Yang dimaksud dengan minyak jelantah adalah minyak limbah yang bisa berasal dari berbagai jenis minyak goreng, minyak jelantah ini merupakan minyak bekas yang sudah dipakai untuk menggoreng berbagai jenis makanan dan sudah mengalami perubahan pada komposisi kimianya^{17,18}.

2.1.1.2 Tahap kerusakan pada minyak jelantah

Deep frying adalah cara menggoreng yang menggunakan minyak goreng dalam jumlah banyak, dengan pemanasan berulang dan pada suhu yang tinggi¹⁶. Memanaskan minyak goreng pada suhu tinggi, yaitu sekitar 160-180⁰C, juga membiarkannya terpapar udara dan kelembaban pada saat yang bersamaan akan menyebabkan minyak mengalami serangkaian proses fisika dan kimia yang disebut thermal oksidasi yang menghasilkan asam lemak jenuh dan senyawa radikal dalam minyak goreng tersebut^{2,3}. Pemanasan yang lama atau berulang-

ulang akan mempercepat terjadinya destruksi minyak akibat meningkatnya kadar peroksida. Minyak goreng yang dipanaskan dan digunakan berulang akan membentuk suatu radikal bebas yang berbahaya bagi kesehatan. Hal tersebut terjadi karena pada saat pemanasan akan terjadi proses destruksi berupa degradasi, oksidasi, dan dehidrasi dari minyak goreng. Proses ini dapat meningkatkan kadar peroksida dan pembentukan radikal bebas yang bersifat toksik, sehingga membahayakan tubuh^{19,20}.

Selama proses penggorengan, minyak mengalami reaksi degradasi yang disebabkan oleh panas, udara, dan air, sehingga mengakibatkan terjadinya oksidasi, hidrolisis, dan polimerisasi. Reaksi oksidasi juga dapat terjadi selama masa penyimpanan²¹. Reaksi oksidasi terjadi akibat serangan oksigen terhadap asam lemak tak jenuh yang terkandung dalam minyak kelapa sawit. Reaksi antara oksigen dengan lemak akan membentuk senyawa peroksida yang selanjutnya akan membentuk asam lemak bebas, aldehida, dan keton yang menimbulkan bau yang tidak enak pada minyak (ketengikan)²².

Oksidasi dapat terjadi melalui dua jenis mekanisme, yaitu auto-oksidasi dan foto-oksidasi. Reaksi auto-oksidasi melibatkan pembentukan radikal bebas yang sangat tidak stabil, yang merupakan inisiator terjadinya reaksi rantai. Pada reaksi fotooksidasi, terjadi interaksi antara ikatan rangkap minyak dan radikal oksigen bebas yang sangat reaktif. Kedua jenis reaksi oksidasi ini menghasilkan produk reaksi primer, yaitu hidroperoksida, yang sangat tidak stabil²³. Oksidasi juga dapat menyebabkan warna minyak menjadi gelap, tetapi mekanisme terjadinya komponen yang menyebabkan warna gelap ini masih belum

sepenuhnya diketahui. Diperkirakan bahwa senyawa berwarna pada bahan yang digoreng terlarut dalam minyak dan menyebabkan terbentuknya warna gelap²⁴.

2.1.1.3 Dampak minyak jelantah terhadap kesehatan

Pada umumnya makanan hasil penggorengan mengandung 4% - 14% lemak dari total beratnya. Kualitas minyak goreng yang digunakan juga mempengaruhi penyerapan minyak ke dalam makanan. Penggunaan minyak jelantah akan meningkatkan polaritas minyak dan menurunkan tegangan permukaannya antara bahan pangan dan minyak sehingga penyerapan lemak akan semakin meningkat²⁵. Selain menyerap minyak, makanan yang digoreng menggunakan minyak jelantah juga menyerap produk degradasi seperti radikal bebas, keton, aldehid, dan polimer yang menyebabkan perubahan pada organ misalnya bertambahnya berat organ ginjal dan hati serta timbulnya berbagai penyakit seperti kanker, disfungsi endotelial, hipertensi, dan obesitas^{18,26}.

Penelitian Sartika (2009) tentang pengaruh suhu dan lama proses *deep frying* terhadap pembentukan asam lemak trans menunjukkan bahwa setelah proses *deep frying* yang ke-2 akan terbentuk asam lemak trans baru dan kadarnya akan semakin meningkat sejalan dengan penggunaan minyak¹⁶.

Salah satu dampak berbahaya dari penggunaan minyak jelantah adalah meningkatnya radikal bebas, substansi yang mempunyai satu atau lebih elektron tidak berpasangan. Radikal bebas yang berlebihan akan menimbulkan stress oksidasi yang memicu proses peroksidasi terhadap lipid²⁷.

Penelitian Ulilalbab (2010), menyebutkan bahwa pemberian minyak jelantah pada tikus menyebabkan kenaikan kadar *malondialdehid* (MDA), dimana

kadar MDA dapat mencapai konsentrasi 0,285 mg/ml. Sedangkan pada keadaan normal, konsentrasi MDA tikus adalah 0,1 mg/ml. Ini menunjukkan bahwa antioksidan yang ada di dalam hewan coba tidak mencukupi untuk menangkal radikal bebas yang disebabkan pemberian minyak jelantah⁹.

2.1.2 Parasetamol

Parasetamol atau acetaminophen merupakan obat yang secara luas digunakan di berbagai negara sebagai analgesik dan antipiretik pada anak maupun dewasa^{28,29}. Pada dosis terapi dewasa, yaitu 1-2 gram/hari, pemberian parasetamol oral merupakan indikasi untuk demam dan nyeri akut ringan sampai sedang²⁹. Pemberian parasetamol secara oral dengan penyerapan yang cepat dan hampir sempurna di saluran pencernaan. Penyerapan dihubungkan dengan tingkat pengosongan lambung, dan konsentrasi dalam plasma mencapai puncak dalam 30 sampai 60 menit³⁰. Waktu paruh dalam plasma 1 sampai 3 jam setelah dosis terapeutik dengan 25% parasetamol terikat protein plasma dan dimetabolisme oleh enzim mikrosom hati⁷. Pemberian parasetamol secara intravena telah banyak digunakan dan memberikan efek yang aman dan efektif sebagai antipiretik dan analgesik³¹. Dosis terapi maksimal yang direkomendasikan untuk dewasa adalah sebesar 4 gram/hari dan pada anak-anak sebesar 50-75 mg/kg/hari. Konsumsi dosis tunggal parasetamol lebih dari 7 gram pada dewasa dan lebih dari 150 mg/kg pada anak-anak berpotensi toksik pada organ hati dan ginjal karena meningkatnya kadar metabolit aktif yaitu *N-acetyl-p-benzoquinone imine* (NAPQI)²⁹.

2.1.2.1 Metabolisme parasetamol

Hati, ginjal, dan usus adalah organ mayor yang berperan dalam metabolisme parasetamol. Setelah pemberian parasetamol pada dosis terapi, sebagian besar parasetamol diubah menjadi bentuk farmakologi glukoronat yang tidak aktif, yaitu parasetamol-glukoronat sebesar 52-57%, dan menjadi konjugat sulfat yaitu parasetamol-sulfat sebesar 30-44% yang kemudian diekskresikan melalui urin, dan dengan fraksi kecil yang teroksidasi menjadi metabolit reaktif NAPQI sebesar 5-10%. Kurang dari 5% parasetamol diekskresikan dalam bentuk yang utuh. NAPQI merupakan metabolit yang sangat reaktif dan berperan dalam terjadinya hepatotoksik yang diakibatkan oleh parasetamol. Detoksifikasi NAPQI terjadi saat NAPQI berikatan dengan gugus sulfhidril dari *glutathione* (GSH) untuk membentuk parasetamol-GSH, yang kemudian diekskresikan di urin sebagai sistein dan konjugat asam merkapturat yaitu parasetamol-sistein. Disposisi parasetamol melibatkan transport metabolit antarorgan yang kompleks antara hati, ginjal dan usus, melalui empedu dan aliran darah, yang akhirnya dieliminasi dalam urin dan feses. Dari hati, sebagian besar metabolit glukoronat dan sulfat ditransport ke ginjal melalui aliran darah, di mana beberapa parasetamol-glukoronat terlihat di dalam empedu yang kemudian ditransport ke usus. Ginjal adalah tempat utama disposisi parasetamol-sulfat, baik melalui ekskresi langsung atau melalui biotransformasi lebih lanjut yang kemudian diekskresi oleh ginjal. Meskipun sebagian besar NAPQI terbentuk di hati, namun ginjal juga memetabolisme parasetamol menjadi metabolit yang toksik dan

melepaskan konjugat sistein parasetamol ke dalam empedu dan darah untuk dieliminasi lebih lanjut melalui urin²⁹.

Di dalam ginjal, prostaglandin sintetase lebih berperan daripada sitokrom P450, yaitu meningkatkan kadar NAPQI melalui jalur radikal bebas antara, *N-acetyl-benzosemiquinone imine*, yang dapat berikatan pada protein ginjal³². GSH mereduksi radikal bebas ini dengan cara mengubahnya kembali menjadi parasetamol³³.

Jalur glukoronidasi pada metabolisme parasetamol dikatalisis oleh enzim UDP-glukoronosil transferase (UGT). UGT menyebabkan molekul parasetamol menjadi lebih larut air dengan cara mentransfer gugus glukoronosil dari asam UDP-glukoronat. Pada jalur sulfasi parasetamol dikatalisis oleh suatu enzim sitosol yang disebut sulfotransferase (SULT). SULT mentransfer sebuah gugus sulfat dari substrat adenosin 3'-fosfat-5'-fosfosulfat (PAPS) ke dalam parasetamol yang mengakibatkan parasetamol menjadi lebih polar dan lebih mudah untuk dieliminasi²⁹.

Enzim sitokrom P450 mengkatalisis oksidasi dari parasetamol menjadi metabolit yang reaktif, yaitu NAPQI^{29,34}. Peran dari isoform sitokrom (CYP) pada bioaktivasi parasetamol sangat bervariasi dan tergantung pada konsentrasi obat. Pada mikrosom hati manusia, CYP2E1 dan CYP1A2 adalah yang pertama kali mengkonversi dosis tinggi parasetamol menjadi NAPQI. Studi lebih lanjut pada mikrosom hati manusia menunjukkan peran CYP2E1 dalam bioaktivasi pada dosis toksik dari parasetamol tetapi juga dilaporkan keterlibatan dari CYP2A6. Studi dengan relawan manusia yang sehat praperlakuan dengan inhibitor CYP2E1

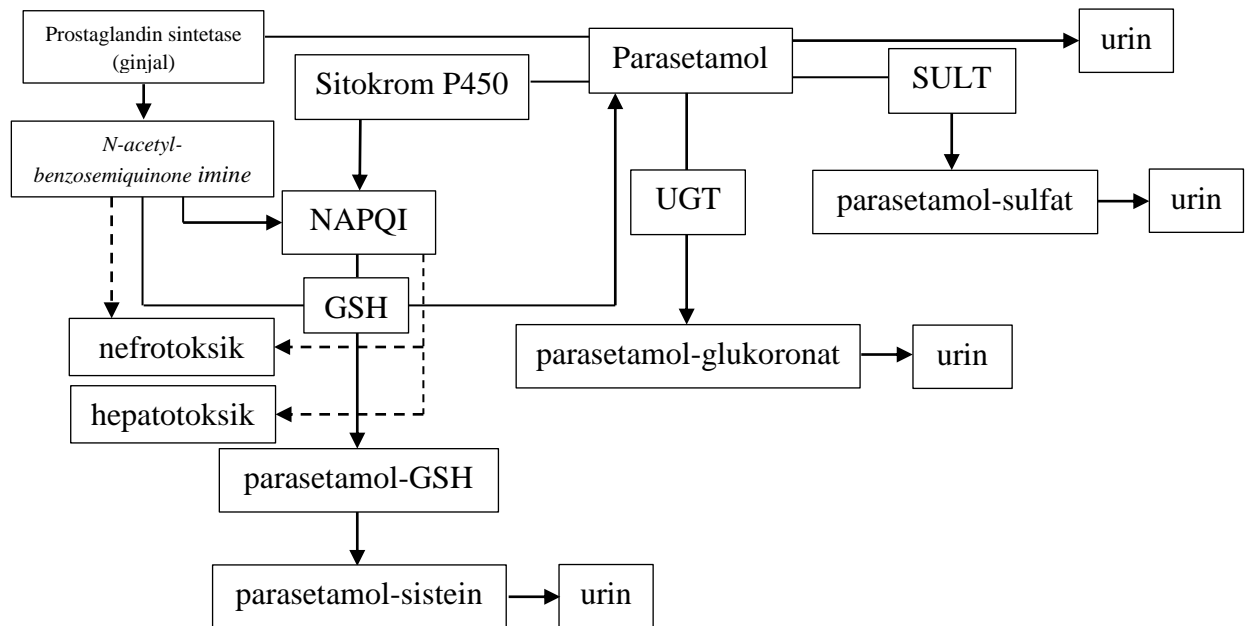
disulfiram mengkonfirmasi peran CYP2E1 pada oksidasi parasetamol²⁹. Dengan menggunakan mikrosom hati manusia dan rekombinan CYP2D6 manusia, enzim ini telah dilaporkan mengoksidasi hanya pada dosis toksik yang sangat tinggi dari parasetamol, ketika konsentrasi parasetamol plasma mencapai 2 mM^{29,35}. Peran dari CYP3A4 pada metabolisme parasetamol masih kontroversial, dengan temuan mulai dari tidak ada kontribusi yang signifikan sampai dengan peran utamanya dalam oksidasi parasetamol²⁹.

Konjugasi NAPQI pada GSH terjadi secara spontan dan dengan dikatalisis oleh enzim glutathione-S-transferase (GST). Reaksi nonenzimatik menghasilkan konjugat GSH, yaitu parasetamol-GSH, parasetamol bebas, dan glutathione disulfida (GSSG). Sedangkan reaksi enzimatik oleh GST menghasilkan parasetamol-GSH dan parasetamol bebas. GST pada sitosol manusia terdiri dari tujuh kelas enzim yang berbeda dengan berbagai varian genetik dalam setiap kelas. Pada reaksi reduksi NAPQI, GST yang paling efisien adalah GSTT1, kemudian diikuti oleh GSTM1 dan GSTP1²⁹.

Pemberian parasetamol pada dosis >4 g/hari, akan menyebabkan jalur sulfasi menjadi jenuh, sedangkan glukoronidasi dan oksidasi meningkat, dan jumlah yang lebih sedikit diekskresi dalam bentuk utuh. Setelah dosis toksik yang tinggi dari parasetamol, glukoronidasi menjadi jenuh dan terjadi perubahan proporsi pada metabolisme, yaitu akan lebih banyak yang dieleminasi utuh (10%) dan lebih banyak yang dioksidasi menjadi NAPQI (>15%). Pada kondisi kelebihan NAPQI mengakibatkan penurunan cadangan GSH. Target utama

NAPQI adalah protein mitokondria dan kanal ion yang mengakibatkan penurunan produksi energi, ketidakseimbangan ion, dan kematian sel²⁹.

Secara lebih ringkas, jalur metabolisme parasetamol dapat digambarkan dengan diagram berikut:



Gambar 1. Metabolisme parasetamol^{29,32,33}

2.1.3 Glutathion

2.1.3.1 Definisi dan fungsi

Glutathion (GSH) merupakan suatu antioksidan yang penting pada manusia, binatang, tumbuhan, dan beberapa bakteri untuk mencegah kerusakan pada sel yang disebabkan oleh SOR seperti radikal bebas, peroksida, lipid peroksida, dan logam berat⁸. Glutathion peroksidase sebagai enzim antioksidan bekerja sebagai peredam radikal bebas. Glutathion-S-transferase (GST) mirip dengan glutathion peroksidase, tetapi tidak mengandung Se. Fungsi enzim

glutathion dan glutathion transferase mirip glutathion peroksidasee, yaitu mengeliminasi berbagai hidroperoksida³⁶.

2.1.3.2 Peran glutathion pada metabolisme parasetamol

Peran glutathion pada metabolisme parasetamol adalah mengubah senyawa reaktif NAPQI yang merupakan hasil metabolit antara parasetamol dengan sitokrom P450 menjadi konjugat parasetamol-GSH yang tidak reaktif yang kemudian dapat diekskresikan melalui urin. Namun pada suatu dosis tertentu dimana cadangan GSH telah habis, GSH tidak dapat mengubah NAPQI menjadi senyawa yang tidak reaktif sehingga NAPQI dapat menyebabkan kerusakan sel hati dan ginjal^{29,32,33}.

2.1.4 Farmakokinetik

Farmakokinetik dapat didefinisikan sebagai setiap proses yang dilakukan tubuh terhadap obat, yaitu absorpsi, distribusi, metabolisme dan ekskresi. Dalam arti sempit farmakokinetika khususnya mempelajari perubahan-perubahan konsentrasi dari obat dan metabolitnya didalam darah dan jaringan sebagai fungsi dari waktu³⁷.

2.1.4.1 Parameter farmakokinetik³⁸

1. T maksimum (t_{maks})

Yaitu waktu konsentrasi plasma mencapai puncak dapat disamakan dengan waktu yang diperlukan untuk mencapai konsentrasi obat maksimum setelah pemberian obat. Pada t_{maks} absorpsi obat adalah terbesar, dan laju absorpsi obat sama dengan laju eliminasi obat.

Absorpsi masih berjalan setelah. Harga t_{maks} menjadi lebih kecil bila laju absorpsi obat menjadi lebih cepat.

$$t_{maks} = \frac{2,303}{(K_a - K_{el})} \log \frac{K_a}{K_{el}}$$

2. Konsentrasi plasma puncak (C_{maks})

Menunjukkan konsentrasi obat maksimum dalam plasma setelah pemberian secara oral. Untuk beberapa obat diperoleh suatu hubungan antara efek farmakologi suatu obat dan konsentrasi obat dalam plasma.

$$C_{maks} = \frac{f \cdot dosis}{Vd} e^{-K_{el} t_{maks}}$$

3. Tetapan kecepatan absorpsi (K_a)

Menggambarkan kecepatan absorpsi, yaitu masuknya obat ke dalam sirkulasi sistemik dari absorpsinya.

$$K_a \text{ (waktu}^{-1}\text{)} = 2,303 \times (-\text{slope})$$

4. Volume Distribusi (Vd)

Adalah volume yang didapatkan pada saat obat didistribusikan. Menghubungkan jumlah obat dalam tubuh dengan konsentrasi obat (C) dalam darah atau plasma.

$$Vd = \frac{F \cdot Dosis}{k \cdot AUC}$$

5. AUC (Area Under Curve)

Adalah permukaan di bawah kurva (grafik) yang menggambarkan naik turunnya kadar plasma sebagai fungsi dari waktu. AUC dapat dihitung secara matematis dan merupakan ukuran untuk bioavailabilitas suatu obat. AUC dapat digunakan untuk membandingkan kadar masing-

masing plasma obat bila penentuan kecepatan eliminasinya tidak mengalami perubahan. Selain itu antara kadar plasma puncak dan bioavailabilitas terdapat hubungan langsung.

$$AUC_{0-\infty} = (B/K_{el}) - (A/K_a)$$

6. Tetapan Laju Eliminasi dan Waktu Paruh dalam Plasma

Waktu paruh dalam plasma adalah waktu dimana konsentrasi obat dalam darah (plasma) menurun hingga separuh dari nilai seharusnya. Pengukuran $t_{1/2e}$ memungkinkan perhitungan konstanta laju eliminasi dengan rumus :

$$K_{el} = 0,693 / t_{1/2e}$$

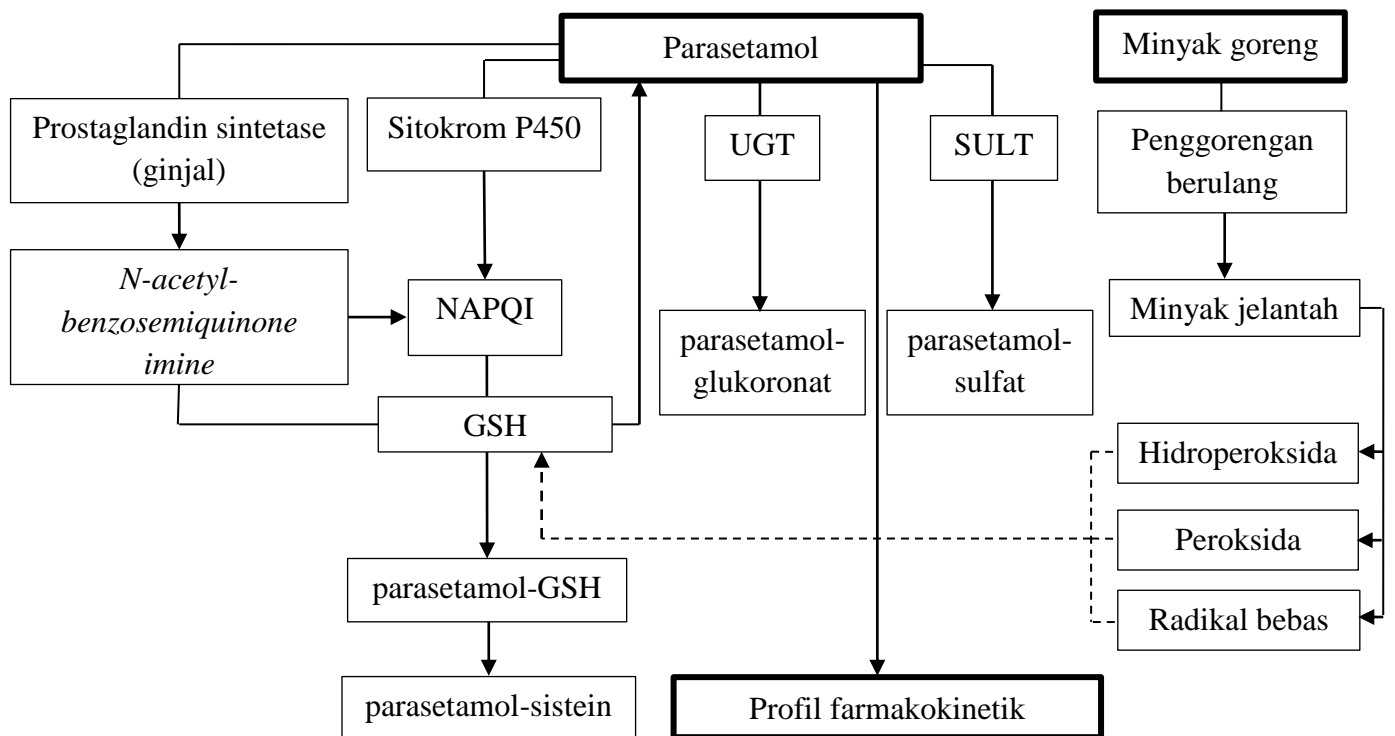
7. Klirens

Klirens suatu obat adalah faktor yang memprediksi laju eliminasi yang berhubungan dengan konsentrasi obat.

$$Cl = k_{el} \cdot V_d$$

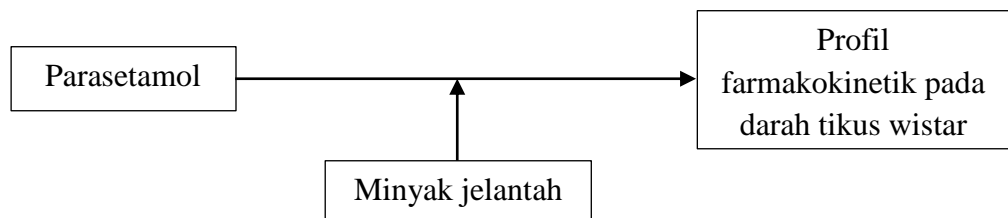
Klirens dapat dirumuskan berkenaan dengan darah (Cl_b), plasma (Cl_p) atau bebas dalam urin (Cl_u), bergantung pada konsentrasi yang diukur. Eliminasi obat dari tubuh dapat meliputi proses-proses yang terjadi dalam ginjal, paru, hati dan organ lainnya. Dengan membagi laju terjadi pada setiap organ dengan konsentrasi obat yang menuju pada organ menghasilkan klirens pada masing-masing obat tersebut. Kalau digabungkan klirens-klirens yang terpisah sama dengan klirens sistemik total.

2.2 Kerangka teori



Gambar 2. Kerangka teori

2.3 Kerangka konsep



Gambar 3. Kerangka konsep

2.4 Hipotesis

2.4.1 Hipotesis mayor

Minyak jelantah dapat mempengaruhi profil farmakokinetik parasetamol pada darah tikus wistar.

2.4.2 Hipotesis minor

1. Kecepatan absorpsi (K_a) parasetamol pada darah kelompok perlakuan yang diberi diet minyak jelantah selama 56 hari (P) lebih rendah dibandingkan kelompok kontrol (K)
2. Kadar puncak (C_{maks}) parasetamol pada darah kelompok perlakuan yang diberi diet minyak jelantah selama 56 hari (P) lebih rendah dibandingkan kelompok kontrol (K)
3. Waktu mencapai kadar puncak (t_{maks}) parasetamol pada darah kelompok perlakuan yang diberi diet minyak jelantah selama 56 hari (P) lebih tinggi dibandingkan kelompok kontrol (K)
4. Volume distribusi (V_d) parasetamol pada darah kelompok perlakuan yang diberi diet minyak jelantah selama 56 hari (P) lebih rendah dibandingkan kelompok kontrol (K)
5. Klirens (Cl) parasetamol pada darah kelompok perlakuan yang diberi diet minyak jelantah selama 56 hari (P) lebih rendah dibandingkan kelompok kontrol (K)
6. Kecepatan eliminasi (K_{el}) parasetamol pada darah kelompok perlakuan yang diberi diet minyak jelantah selama 56 hari (P) lebih rendah dibandingkan kelompok kontrol (K)

7. Waktu paruh eliminasi ($t_{1/2e}$) parasetamol pada darah kelompok perlakuan yang diberi diet minyak jelantah selama 56 hari (P) lebih tinggi dibandingkan kelompok kontrol (K)
8. *Area under the curve* (AUC) parasetamol pada darah kelompok perlakuan yang diberi diet minyak jelantah selama 56 hari (P) lebih tinggi dibandingkan kelompok kontrol (K)