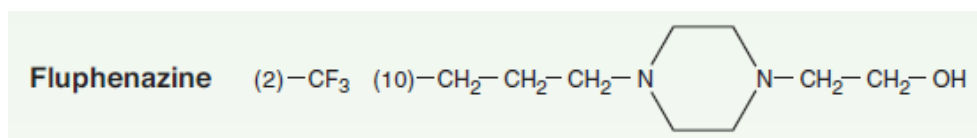


## BAB II

### TINJAUAN PUSTAKA

#### 2.1 Flufenazin dekanooat

Fluphenazine adalah derivat fenotiazin dan termasuk ke dalam sub famili piperazine. Golongan piperazine adalah derivat fenotiazin yang paling kuat (efektif ada dosis kecil).<sup>16</sup> Flufenazin dekanooat adalah salah satu contoh antipsikotik tipikal LAIs. Golongan antipsikotik tipikal adalah antidopaminergik yang bekerja sebagai antagonis reseptor dopamin dengan afinitas tinggi.<sup>3</sup> LAIs mulai diperkenalkan 1966 dengan antipsikotik Fluphenazine enanthate yang kemudian diikuti oleh flufenazin dekanooat. Keuntungan menggunakan LAIs adalah diantaranya tidak perlu digunakan rutin per hari, meningkatkan nilai kepatuhan pengobatan, serta menurunkan kemungkinan kekambuhan. Rumus kimia flufenazin dekanooat dapat dilihat pada gambar 1.<sup>17,18</sup>



Gambar 1. Struktur kimia flufenazin dekanooat.<sup>19</sup>

Flufenazin dekanooat bekerja sebagai antagonis dopamine yang tersedia dalam bentuk depot. Dosis terapi efektif minimum flufenazin dekanooat adalah 2 mg.<sup>16</sup>

Penggunaan flufenazin dekanooat diindikasikan untuk gangguan psikotik primer, skizofrenia, gangguan bipolar, psikosis sekunder, dan agitasi dan perilaku kekerasan. Salah satu efek samping yang ditimbulkan oleh obat antipsikotik tipikal

adalah ikterik dan jika terjadi efek simpang ini, penggunaan obat antipsikotik dihentikan.<sup>3</sup>

Sebagian besar antipsikotik di metabolisme sempurna melalui berbagai proses.<sup>19</sup>Penggunaan obat jangka panjang dapat mempengaruhi aktivitas enzim mikrosomal hepar.<sup>20</sup>Terpengaruhnya enzim mikrosomal dapat mempengaruhi kadar katalase pada organ hepar.

Penggunaan flufenazin dekanat mengakibatkan peningkatan metabolisme dopamin pada otak. Metabolisme dopamin dapat membentuk radikal-radikal bebas dan ROS.<sup>9</sup>Auto-oksidasi dopamin pada akhirnya menyebabkan pembentukan neuromelamin dan quinon/semiquinon serta ROS. Oksidasi dopamin oleh reaksi enzimatik yang dikatalisis oleh *monoamine oxidase* (MAO) dapat menyebabkan pembentukan H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>, deaminasi metabolit-metabolit membentuk asam 3,4-dihidroksibenzoat dan asam homovanilat. Secara normal H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> diaktivasi oleh katalase atau glutathione peroksidase.

Pada penelitian yang dilakukan oleh Gumulec (2013), penggunaan antipsikotik generasi pertama/tipikal menggunakan haloperidol secara signifikan dapat mengakibatkan peningkatan stres oksidatif pada marmut. Kelompok dengan kadar haloperidol plasma yang tinggi mengalami peningkatan aktivitas enzim dan peningkatan produksi ROS.<sup>15</sup>

### **2.1.1 Farmakokinetik**

Sebagian besar obat antipsikotik segera tapi tidak secara lengkap diabsorpsi. Selanjutnya secara signifikan mengalami metabolisme lintas pertama.<sup>16</sup>Sebagian besar obat antipsikotik larut lemak dan terikat pada protein. Hal ini mengakibatkan

durasi kerja lebih lama daripada perkiraan dari waktu paruh dalam plasma. Golongan tipikal bekerja pada reseptor dopamin 2 (D<sub>2</sub>) di otak. Penggunaan LAI mengakibatkan beberapa blokade reseptor D<sub>2</sub> selama 3-6 bulan setelah injeksi terakhir.

Obat antipsikotik hampir seluruhnya dimetabolisme oleh oksidasi atau demetilasi, katalase oleh enzim sitokrom P450 mikrosomal hepar. CYP2D6, CYP1A2, dan CYP3A4 adalah isoform yang sangat berperan. Metabolit dieksresikan oleh ginjal melalui urin.

### **2.1.2 Farmakodinamik**

Golongan fenotiazin memiliki efek pada sistem saraf pusat, otonom, dan endokrin.<sup>16</sup> Meskipun fungsi utama golongan ini adalah blokade reseptor D<sub>2</sub>, efek samping yang ditimbulkan dapat memengaruhi  $\alpha$  adreno reseptor dan muskarinik, H<sub>1</sub> histaminik, dan reseptor 5-HT<sub>2</sub>.

## **2.2 Ekstrak kulit manggis**

Kulit manggis (*Garcinia mangostana*) adalah produk sisa manggis yang mengandung antioksidan larut air.<sup>14</sup> Kandungan antioksidan utama pada ekstrak kulit manggis adalah polifenol, dan flavonoid salah satu polifenol.<sup>13</sup>

Melalui penelitian lebih lanjut, diketahui senyawa yang terkandung di dalam ekstrak kulit manggis adalah 1,3,6,7-tetrahidroksi-2,8-(3-metil-2-butanil) xanton, 1,3,5-trihidroksi-7-metoksi-2,8-(3-metil-2-butanil) xanton, dan *epicathecin*. Pada penelitian yang dilakukan oleh Limei Yu (2007), diketahui bahwa *epicathecin* merupakan senyawa yang berperan aktif melawan stres oksidatif.<sup>12</sup> Selain itu juga

diketahui bahwa ekstrak kulit manggis mengandung xanton, 8-hidroksikudraxanton G, mangostingone, cudraxanthone G, 8-deoxygartanin, garcimangosone, garcinone D, garcinone E, gartanin, 1-isomangostin,  $\alpha$ -mangostin,  $\gamma$ -mangostin, smeathcanthone A, dan tovophyllin A.<sup>21</sup> Ekstrak kulit manggis terutama ekstrak aseton dan etil asetat efektif untuk mencegah peroksidase lipid yang diinduksi melalui sistem *ferrous sulphate-ascorbate* pada media asam linolenat sebagai model sistemnya.<sup>14</sup>

Terdapat beberapa penelitian mengenai manfaat ekstrak kulit manggis. Pada penelitian yang dilakukan oleh Weecharangsan *et al* (2006) diketahui ekstrak kulit manggis memiliki potensi sebagai neuroprotektif.<sup>22</sup> Menurut penelitian yang dilakukan oleh Azzahra *et al* (2014), diketahui bahwa ekstrak kulit manggis memiliki kemampuan meningkatkan kemampuan mikrobisidal sel neutrophil terhadap *Streptococcus mutans*.<sup>23</sup> Menurut penelitian yang dilakukan oleh Tjahjani *et al* (2014), diketahui ekstrak kulit manggis memiliki potensi antioksidan. Pada penelitian oleh Mansour *et al* (2013), didapatkan hasil bahwa ekstrak kulit manggis dapat menurunkan kadar MDA (*Malondialdehyde*) pada tikus yang terpapar rokok.<sup>13</sup>

Selain itu, pada penelitian yang dilakukan oleh Jujun *et al* (2008), dilakukan uji toksisitas ekstrak kulit manggis pada toksisitas akut dan subakut.<sup>24</sup> Pada kelompok akut diberikan ekstrak kulit manggis yang dilarutkan dalam etanol 25% dalam air dosis tunggal 2, 3, dan 5 g/kgBB dengan cara di sonde dilanjutkan dengan observasi sampai hari ke 14 setelah pemberian ekstrak kulit manggis. Pada kelompok subakut diberikan ekstrak kulit manggis yang dilarutkan di dalam air dan

etanol 10% dengan cara di sonde dosis 0, 50, 500, dan 1000 mg/kgBB/hari selama 28 hari. Berdasarkan penelitian yang dilakukan tidak memberikan hasil yang signifikan yang berhubungan dengan dosis dilihat dari parameter hematologi, serum biokimia, maupun histopatologi organ dalam. Hal ini menunjukkan penggunaan ekstrak kulit manggis aman karena tidak menimbulkan toksisitas pada tikus.

### 2.3 Stres oksidatif

Stres oksidatif adalah suatu hal yang berbahaya karena oksigen radikal bebas menyerang molekul biologi seperti lipid, protein, dan DNA.<sup>25</sup> Bagaimanapun, stres oksidatif juga diperlukan dalam adaptasi fisiologis dan pada regulasi sinyal transduksi intraselular. Dikemukakan definisi stres oksidatif adalah suatu keadaan oksidan melebihi sistem antioksidan tidak membentuk keseimbangan.

Radikal bebas berasal dari mitokondria, xantin oksidase, *uncoupled nitric oxide synthase*, dan *NADPH oxidase*.<sup>26</sup> Akibat yang ditimbulkan karena stres oksidatif meliputi kelainan pada level genetik, perusakan lipid bilayer pada membran sel, dan lain-lain. ROS utama adalah anion superoksida ( $O_2^-$ ), radikal hidroksil ( $\cdot OH$ ), dan  $H_2O_2$ .<sup>27</sup>

Selain stres oksidatif, dikenal enzim antioksidan yang meliputi *superoxide dismutase*, katalase, dan glutathion peroxidase.<sup>27</sup> Enzim-enzim ini dapat dijadikan sebagai *biomarker* pada pemeriksaan stres oksidatif.

### **2.3.1 Flufenazin dekanoat menyebabkan stres oksidatif**

Salah satu contoh obat antipsikotik tipikal LAI adalah flufenazin dekanoat. Golongan antipsikotik tipikal memiliki afinitas tinggi dalam menghambat reseptor dopamin 2 ( $D_2$ ).<sup>28</sup>Hambatan pada reseptor dopamin mengakibatkan terjadinya metabolisme dopamin di otak yang menyebabkan pembentukan neuromelamin dan quinon/semiquinon serta ROS/oksidasi dopamin oleh reaksi enzimatik yang dikatalisis oleh MAO dapat menyebabkan pembentukan  $H_2O_2$ , deaminasi metabolit-metabolit membentuk asam 3,4 dihidroksibenzoat, dan asam homovanilat.<sup>9</sup>Umumnya  $H_2O_2$  diaktivasi oleh katalase atau glutathione peroksidase. Selain itu penggunaan obat jangka panjang pun dapat mempengaruhi aktivitas enzim mikrosomal hepar.<sup>20</sup>Terpengaruhnya enzim mikrosomal dapat mempengaruhi kadar katalase pada organ hepar.

Sebagian besar antipsikotik mengalami metabolisme lintas pertama.<sup>16</sup>Obat antipsikotik hampir seluruhnya dimetabolisme oleh oksidasi atau demetilasi, katalase oleh enzim sitokrom P450 mikrosomal hepar. Metabolisme oleh enzim mikrosomal hepar dapat memengaruhi kadar katalase pada organ hepar.

## **2.4 Biomarker stres oksidatif**

Biomarker secara objektif diukur dan dievaluasi sebagai indikator proses biologi, patogenik, atau respons farmakologi sebagai intervensi terapi.<sup>26</sup>Biomarker stres oksidatif dapat diklasifikasikan sebagai molekul yang berubah oleh interaksi dengan ROS di lingkungan mikro dan molekul sistem antioksidan yang berubah

sebagai respons untuk meningkatkan stres redoks. DNA, lipid, protein, dan karbohidrat adalah contoh molekul yang berubah karena kelebihan ROS.

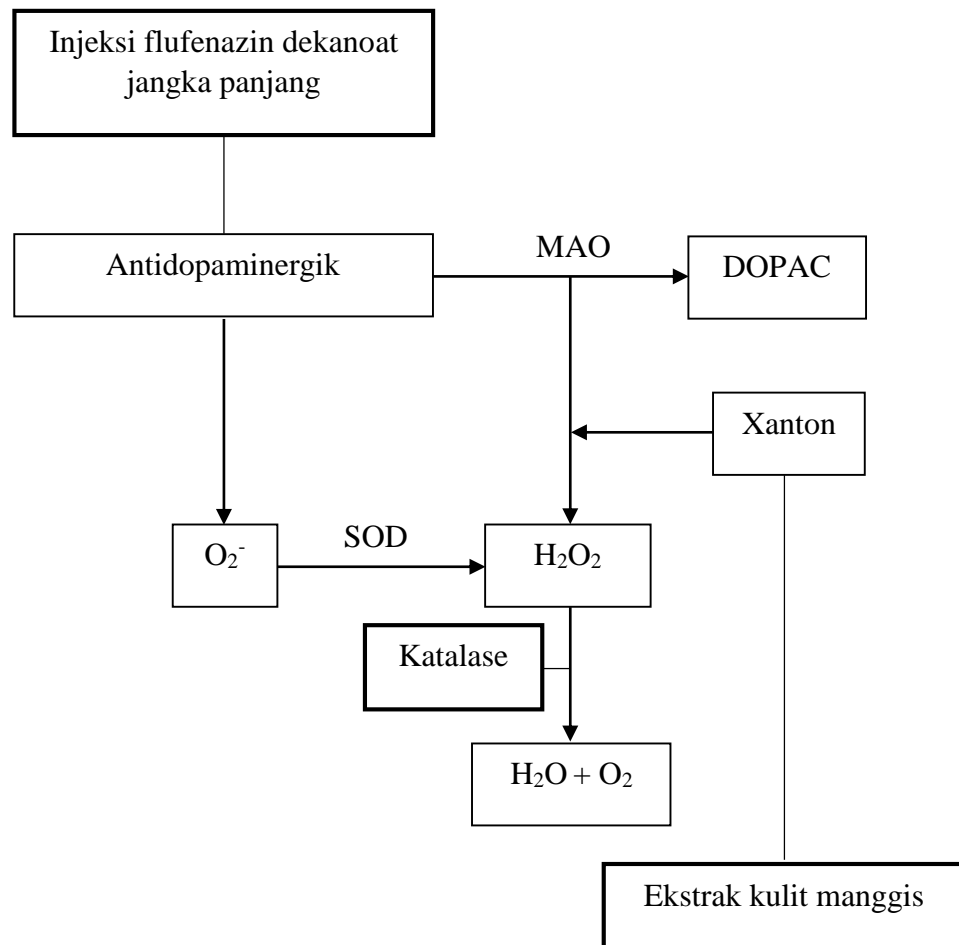
Enzim antioksidan dapat dijadikan sebagai *biomarker* pada pemeriksaan stres oksidatif.<sup>29</sup> Enzim antioksidan merupakan kandungan di dalam sel berfungsi untuk mencegah atau memperbaiki kerusakan yang diakibatkan oleh ROS. Tiga enzim antioksidan utama adalah superoksida dismutase, katalase, dan glutathion peroksidase.

#### **2.4.1 Enzim katalase**

Pengukuran aktivitas enzim antioksidan dapat dilakukan dengan mengukur *superoxide dismutase* (SOD), katalase, dan glutathione peroxidase. SOD berperan mengubah *superoxide radical* ( $O_2^-$ ) menjadi  $H_2O_2$  dan molekul oksigen, di samping itu katalase dan peroxidase mengubah  $H_2O_2$  menjadi air ( $H_2O$ ). Dengan mekanisme tersebut, 2 spesies toksis yaitu *superoxide radical* dan  $H_2O_2$  berubah menjadi produk molekul air yang tidak berbahaya.<sup>29</sup>

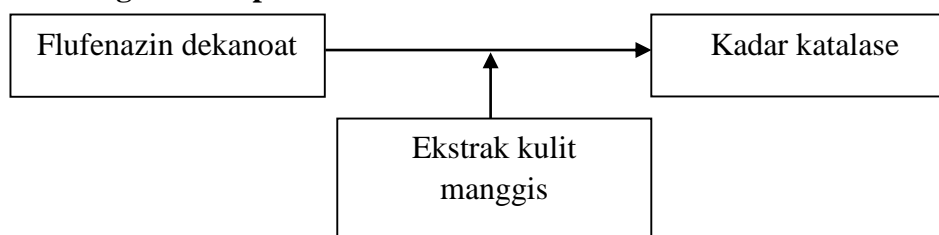
Mekanisme kerja enzim katalase bersama dengan glutathion peroksidase membersihkan  $H_2O_2$ . Reaksi kimia enzim katalase dapat digambarkan sebagai berikut:  $2H_2O_2 \rightarrow 2H_2O + O_2$ . Pada reaksi kimia tersebut, satu molekul  $H_2O_2$  bertindak sebagai donor elektron dan satu molekul  $H_2O_2$  lainnya bertindak sebagai akseptor elektron. Katalase ditemukan dalam hepar, darah, sumsum tulang, membran mukosa, dan ginjal. Organel yang menghasilkan katalase adalah peroksisom yang banyak ditemukan di hepar dan memiliki fungsi dominan detoksifikasi sitosolik.<sup>11,9</sup>

## 2.5 Kerangka teori



Gambar 2. Kerangka teori

## 2.6 Kerangka konsep



Gambar 3. Kerangka konsep



## **2.7 Hipotesis**

Ekstrak kulit manggis meningkatkan kadar katalase organ hepar tikus terpapar flufenazin dekanooat.