

## Pengaruh Vitamin E Terhadap Kadar SGOT dan SGPT pada Tikus yang Diberi Parasetamol

Martha Ardiaria

Bagian Gizi,Fakultas Kedokteran,Universitas Diponegoro

### ABSTRAK

**Latar belakang:** parasetamol merupakan obat antipiretik analgetik yang sangat populer. Metabolit parasetamol merupakan radikal bebas yang dalam dosis berlebih bersifat hepatotoksik. Vitamin E sebagai antioksidan mampu memberi perlindungan terhadap hati terhadap kerusakan yang disebabkan oleh radikal bebas.

**Tujuan:** membandingkan berbagai dosis vitamin E dalam mencegah kenaikan kadar SGOT dan SGPT.

**Metode:** Penelitian dilakukan dengan subyek tikus *Sprague dawley* jantan sejumlah 30 ekor dibagi dalam 5 kelompok. Desain penelitian adalah *randomized pre-post test design*, dengan variabel bebas berupa vitamin E dengan dosis 20, 30, 40, dan 50 mg/kgbb dan variabel tergantung kadar SGOT dan SGPT (U/l). Efek hepatotoksik didapat dari pemberian dosis tunggal parasetamol 1.500 mg/kgBB per oral. Analisis statistik menggunakan uji beda.

**Hasil:** vitamin E mampu mencegah kenaikan kadar SGOT dan SGPT pada tikus yang diberi parasetamol dengan dosis optimal berada pada kisaran 20-40 mg/kgbb. Dosis vitamin E 50 mg/kgbb memberi efek yang sama dengan plasebo.

**Simpulan:** pemberian vitamin E mampu menurunkan SGOT dan SGPT tikus yang diberi parasetamol. Dosis 30 mg/kgbb merupakan dosis optimum pada penelitian ini.

**Kata kunci:** vitamin E, parasetamol, antioksidan.

## PENDAHULUAN

Parasetamol (PCT) adalah obat yang biasa dipakai untuk menurunkan suhu tubuh waktu demam (antipiretik), dan mengurangi rasa sakit (analgesik). Walaupun parasetamol dinyatakan aman pada dosis terapi, namun dosis tinggi parasetamol dapat menyebabkan kegagalan fungsi hati. Efek hepatotoksik parasetamol diketahui sejak sekitar tahun 1960.<sup>1</sup> Parasetamol mengakibatkan peningkatan radikal oksigen, pembentukan radikal peroksinitrit, pelepasan enzim dehidrogenase (LDH), dan aminotransferase pada mencit dan manusia.<sup>2</sup>

Parasetamol dimetabolisme di dalam hati oleh enzim sitokrom CYP450 menjadi *N-acetyl-p-benzo-quinoneimine* (NAPQI) yang akan berkonjugasi dengan glutation, sehingga dosis tinggi parasetamol mengakibatkan deplesi antioksidan glutation.<sup>3</sup> Bertumpuknya senyawa reaktif di dalam hepatosit akan mengakibatkan peroksidasi lipid yang lebih lanjut menyebabkan peroksidasi lipid. Peroksidasi lipid akan mengganggu stabilitas membran yang berujung ke lisisnya membran sel bahkan nekrosis. Pada manusia dilaporkan efek hepatotoksik terjadi pada dosis tunggal 10-15 g yang muncul sekitar 2 sampai 4 hari setelah asupan dosis toksik, sedangkan pada tikus terjadi pada dosis tunggal 1.000 mg/kgbb. Biopsi menunjukkan adanya nekrosis pada hati.<sup>4</sup>

Penelitian terdahulu melaporkan vitamin E menurunkan kadar SGPT dan derajat perlemakan hati pada tikus yang diberi karbon tetraklorida. Penelitian yang dilakukan oleh Yachi tersebut menggunakan analog vitamin E dengan dosis 20 mg/kgBB selama 4 minggu.<sup>9</sup> Vitamin E dengan selenium meningkatkan enzim glutation peroksidase, superoksid dismutase, dan katalase pada tikus yang diberi racun *malathion*.<sup>10</sup> Vitamin E menurunkan kadar IL-6 dan menghambat aktivasi NF-kB pada mencit kanker.<sup>11</sup> Vitamin E menurunkan kadar lipid peroksida, SGPT, dan SGOT pada ikan *catfish* yang keracunan *deltamethrin*.<sup>12</sup>

Variabel yang akan diukur pada penelitian ini adalah kadar SGOT dan SGPT. Kedua enzim aminotransferase yang terdapat di dalam hepatosit tersebut merupakan indikator sensitif kerusakan hepatosit, yang akan keluar ketika hepatosit mengalami kerusakan. SGOT ditemukan di hati, sel jantung, otot lurik, ginjal, otak, pankreas, paru-paru, leukosit, dan eritrosit dengan kadar yang makin menurun. Sedangkan SGPT terutama ditemukan di hati. SGOT merupakan enzim yang terletak dalam sitosol dan mitokondria sedangkan SGPT terletak dalam sitosol. Normalnya kedua enzim tersebut ditemukan dalam serum dengan kadar yang kecil. Jumlahnya akan meningkat ketika terjadi kerusakan hepatosit yang mengakibatkan peningkatan permeabilitas membran. Peningkatan kadar SGOT dan SGPT karena racun termasuk parasetamol dapat terjadi sampai 40-500 kali

lipat.<sup>13</sup>

Penelitian ini menggunakan vitamin E karena vitamin E merupakan antioksidan yang mudah didapatkan di apotik dengan dosis yang dapat diukur dengan tepat. Selain itu belum ada penelitian yang dipublikasikan tentang dosis optimal vitamin E untuk mengurangi derajat kerusakan hati akibat parasetamol. Dosis vitamin E per-oral dinyatakan memiliki antioksidan pada tikus *Sprague dawley* jantan berada pada 20 mg/kgbb<sup>14</sup> dan 50 mg/kgbb.<sup>15,16</sup> Penelitian yang dilakukan oleh Zaki yang memberikan vitamin E dengan dosis 50 mg/kgBB per oral selama 2 minggu menunjukkan hasil berkurangnya kerusakan hati secara histopatologis pada tikus yang diberi amiodaron.<sup>16</sup>

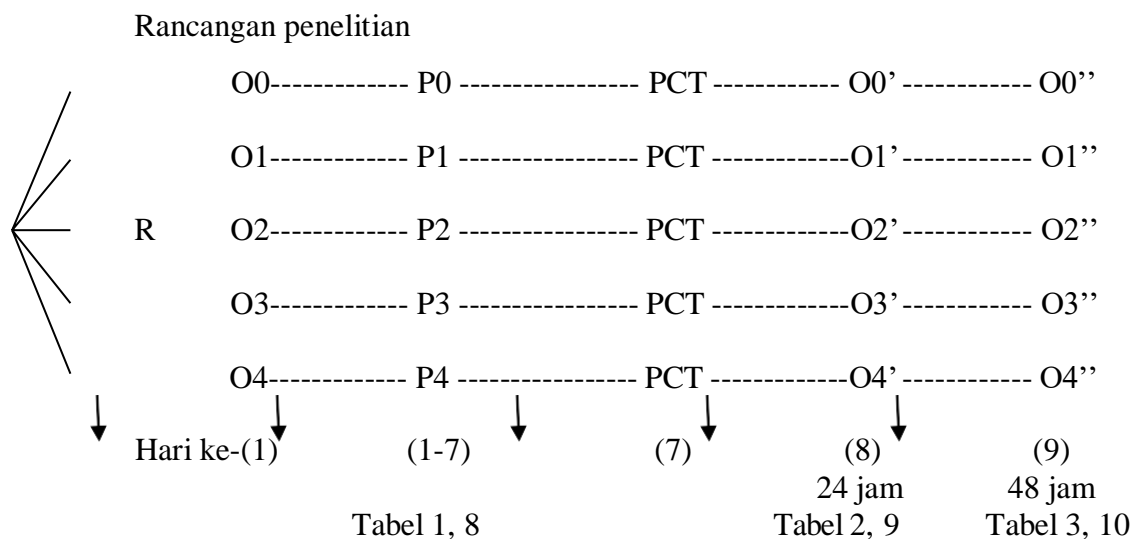
Penelitian ini bertujuan menentukan dosis optimal vitamin E untuk menurunkan kadar SGOT dan SGPT pada tikus *Sprague dawley* yang diberikan parasetamol.

## **METODE**

Desain penelitian ini adalah penelitian eksperimental dengan pendekatan *randomized pre and post test control group design*. Populasi penelitian ini adalah tikus *Sprague dawley* yang dipelihara oleh pusat penelitian hewan coba Universitas Gajahmada Yogyakarta.

Jumlah sampel yang digunakan berdasarkan ketentuan dari WHO jumlah sampel minimal 5 ditambah 20% pada tiap kelompok perlakuan.<sup>25</sup> Pada penelitian ini menggunakan 6 ekor tikus per kelompok, sehingga jumlah yang dibutuhkan sebanyak 30 ekor tikus, untuk mengantisipasi drop-out. Kriteria inklusi meliputi: Tikus *Sprague dawley* jantan, umur 2 sampai 2,5 bulan, berat tubuh 200-250 gram, gerak aktif dan tidak terdapat kelainan anatomis dan kelainan fungsi hati, serta belum pernah digunakan penelitian. Sedangkan kriteria *drop-out* adalah tikus mati selama masa adaptasi dan sebelum pengambilan darah dilakukan.

Variabel bebas penelitian ini adalah vitamin E dengan berbagai dosis, sedangkan variabel terikat adalah kadar SGOT dan SGPT yang diukur dengan metode fotometri. Sampel dikelompokkan menjadi dua kelompok yaitu kelompok perlakuan dan kelompok kontrol. *Outcome* yang dinilai adalah hasil pengukuran sebelum dan sesudah perlakuan pada masing masing kelompok tikus.



Keterangan

R : Random alokasi

O0, O1, O2, O3, O4 : Pengukuran kadar SGOT dan SGPT pada semua kelompok sebelum diberi vitamin E dan parasetamol.

P0 : Kelompok kontrol, plasebo berupa Tween 20 (bahan pelarut vitamin E) selama 1 minggu

P1 : Tikus diberikan suplemen vitamin E 20 mg/kgbb selama 1 minggu

P2 : Tikus diberikan suplemen vitamin E 30 mg/kgbb selama 1 minggu

P3 : Tikus diberikan suplemen vitamin E 40 mg/kgbb selama 1 minggu

P4 : Tikus diberikan suplemen vitamin E 50 mg/kgbb selama 1 minggu

PCT : Tikus di semua kelompok diberikan parasetamol (PCT) dosis tunggal 1.500 mg/kgbb per oral.

O0', O1', O2', O3', O4' : Pengukuran kadar SGOT dan SGPT pada semua kelompok 24 jam setelah pemberian PCT.

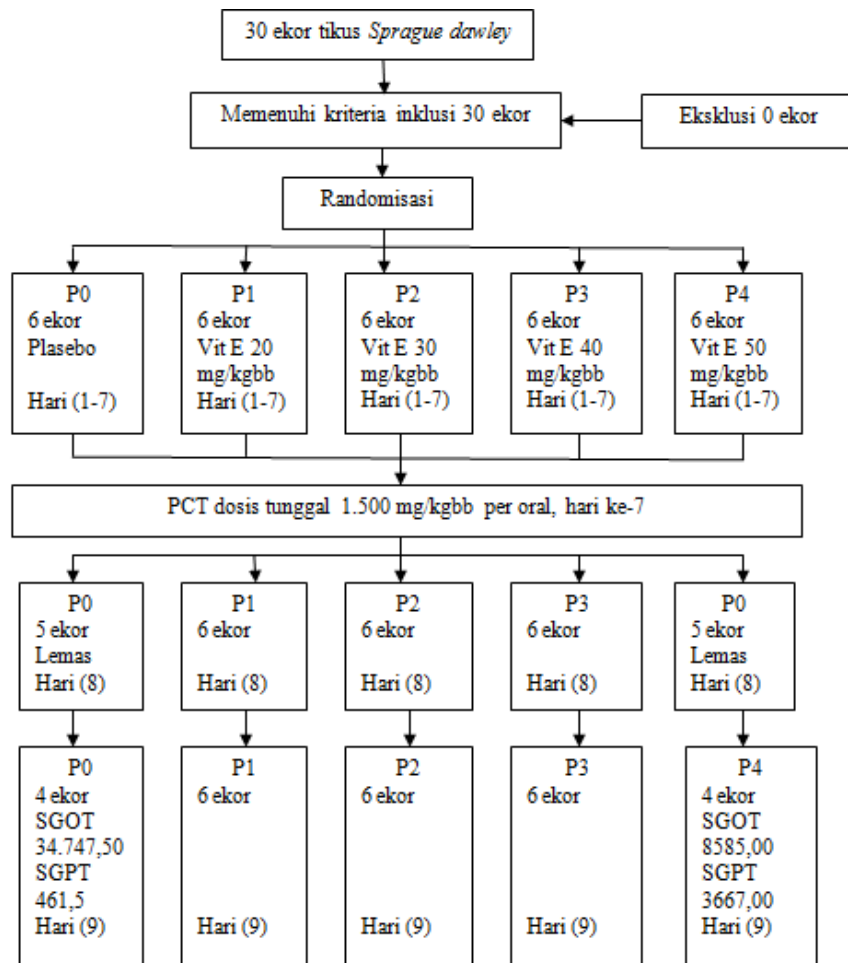
O0'', O1'', O2'', O3'', O4'' : Pengukuran kadar SGOT dan SGPT pada semua kelompok setelah 48 jam setelah pemberian PCT.

Program yang dipakai untuk analisis statistika adalah *SPSS Statistics 19*. Uji normalitas data menggunakan *Saphiro Wilk*. Data yang terdistribusi normal dianalisis dengan uji *one way Anova* dan *post hoc*. Data yang tidak terdistribusi normal dianalisis dengan uji *Kruskal Wallis* dan *Wilcoxon Signed Rank Test*.

Implikasi etik pada hewan, pengelolaan binatang coba pada penelitian ini telah mengikuti *animal ethics*. Hal yang perlu dilaksanakan sesuai dengan etik antara lain perawatan dalam kandang, pemberian makan dan minum, aliran udara dalam kandang, perlakuan saat penelitian, menghilangkan rasa sakit, pengambilan spesimen untuk penelitian, dan prosedur pemusnahan. Sebelum penelitian dilaksanakan, proposal telah dimintakan persetujuan Komisi Etik Penelitian Kesehatan LPPT UGM Yogyakarta. Surat kelaikan etik (ethical clearance) didapat dengan nomor 084- b/KEC-LPPT/XII/2012.

**METODE**

Penelitian dilakukan selama bulan November 2012 di LPPT UGM Yogyakarta. Sampel penelitian pada awal penelitian berjumlah 30 ekor tikus Sprague dawley, dan pada akhir penelitian berjumlah 26 ekor. Dua ekor tikus mati pada kelompok kontrol (P0), dua ekor kelompok P4. Berikut ini adalah bagan yang menggambarkan *consolidated report of trial*.



**HASIL****Pengaruh Vitamin E terhadap SGOT**

Dilakukan pemeriksaan kadar SGOT pada semua tikus sebelum perlakuan. Hasil perbandingan nilai SGOT pretes pada tiap kelompok dapat dilihat pada tabel 1 berikut.

Tabel 1. Perbandingan kadar SGOT sebelum perlakuan tiap kelompok

Kelompok	N	Rerata	Simpang Baku	p
P0	4	122,5750	12,40763	
P1	6	192,2333	25,57238	
P2	6	119,4667	17,52400	0,000a
P3	6	134,3167	10,11838	
P4	4	235,5500	13,50074	
Total	26			

Tabel 1 menunjukkan hasil bahwa ada perbedaan kadar SGOT sebelum perlakuan pada masing masing kelompok ( $p=0,000$ ). Pada uji post hoc dengan Tukey menunjukkan bahwa nilai SGOT pada kelompok P0 secara statistik berbeda bermakna dengan kelompok P1 dan P4. Perbedaan kadar SGOT pada masing-masing kelompok 24 jam setelah pemberian parasetamol dapat dilihat dalam tabel 2 berikut.

Tabel 2. Perbandingan kadar SGOT 24 jam setelah pemberian PCT

Kelompok	N	Rerata	Simpang Baku	p
P0	4	11594,8250	19599,63113	
P1	6	963,8667	1065,25667	
P2	6	3323,3333	5300,87213	0,232b
P3	6	16583,3333	16,404,10346	
P4	4	4996,7500	3152,37896	
Total	26			

Tabel 2 menunjukkan hasil bahwa tidak ada perbedaan kadar SGOT 24 jam setelah pemberian parasetamol pada masing-masing kelompok dengan nilai  $p=0,232$ . Perbedaan nilai SGOT 48 jam setelah pemberian parasetamol dapat dilihat pada tabel 3 berikut.

Tabel 3. Perbandingan kadar SGOT 48 jam setelah pemberian PCT

Kelompok	n	Rerata	Simpang Baku	p
P0	4	1431,3250	1420,80856	
P1	6	1194,8833	1994,24356	
P2	6	621,1000	724,89749	0,226b
P3	6	866,7667	941,78626	
P4	4	2659,420	2245,90429	
Total	26			

*bKruskall Wallis*

Tabel 3 menunjukkan hasil tidak ada perbedaan bermakna secara statistik dalam hal kadar SGOT 48 jam setelah pemberian parasetamol pada semua kelompok ( $p=0,226$ ). Perbandingan peningkatan nilai SGOT sebelum dengan 24 jam setelah pemberian parasetamol dapat dilihat dalam tabel 4 berikut.

Tabel 4. Perbandingan kadar SGOT sebelum dan 24 jam setelah pemberian PCT

Kelompok	N	Kadar SGOT (U/l)		p
		rerata±simpang sebelum	baku rerata±simpang baku 24 jam setelah	
P0	4	122,5750±12,40763	11594,8250±19599,63113	0,068
P1	6	192,2333±25,57238	963,8667±1065,25667	0,028c
P2	6	119,4667±17,52400	3323,3333±5300,87213	0,046c
P3	6	134,3167±10,11838	16583,3333±16404,10346	0,028c
P4	4	235,5500±13,50074	4996,7500±3152,37896	0,068
	26			

*cWilcoxon Signed Rank Test*

Terdapat perbedaan kadar SGOT antara sebelum dengan 24 jam setelah pemberian parasetamol yang bermakna secara statistik pada kelompok P1, P2, dan P3 dengan nilai p masing-masing adalah  $p=0,028$ ,  $p=0,046$ , dan  $p=0,028$ . Perbedaan peningkatan kadar SGOT antara sebelum dengan 24 jam setelah pemberian parasetamol dapat dilihat dalam tabel 5 berikut.

Tabel 5. Perbedaan peningkatan kadar SGOT sebelum dengan 24 jam setelah pemberian PCT

Kelompok	n	$\bar{\delta}$ Rerata	$\delta$ Simpang Baku	p
P0	4	11472,2500	19605,28538	
P1	6	771,6333	1079,04650	
P2	6	3203,8667	5312,52017	0,153a
P3	6	16449,0167	16422,70043	
P4	4	4761,2000	3152,37035	
Total	26			

*aOne Way ANOVA*

Tabel 5 menunjukkan hasil tidak ada perbedaan bermakna secara statistik dalam hal peningkatan kadar SGOT antara sebelum dengan 24 jam setelah pemberian parasetamol pada kelompok plasebo dengan kelompok lain yang diberi vitamin E berbagai dosis ( $p=0,153$ ). Perbedaan nilai SGOT 24 jam dengan 48 jam setelah pemberian parasetamol dapat dilihat pada tabel 6 berikut.

Tabel 6. Perbandingan kadar SGOT 24 jam dengan 48 jam setelah pemberian PCT

Kelompok	n	rerata $\pm$ simpang postes 24 jam	baku rerata $\pm$ simpang baku postes 48 jam	p
P0	4	11594,8250 $\pm$ 19599,63113	1431,3250 $\pm$ 1420,80856	0,144
P1	6	963,8667 $\pm$ 1065,25667	1194,8833 $\pm$ 1994,24356	0,753
P2	6	3323,3333 $\pm$ 5300,87213	621,1000 $\pm$ 724,89749	0,075c
P3	6	16583,3333 $\pm$ 16,404,10346	866,7667 $\pm$ 941,78626	0,075
P4	4	4996,7500 $\pm$ 3152,37896	2659,4250 $\pm$ 2245,90429	0,068
	26			

*cWilcoxon Signed Rank Test*

Tabel 6 menunjukkan tidak terdapat perbedaan yang bermakna secara statistik dalam hal nilai kadar SGOT antara 24 jam dengan 48 jam setelah pemberian parasetamol. Perbedaan penurunan kadar SGOT 24 jam dan 48 jam setelah pemberian parasetamol dapat dilihat dalam tabel 7 berikut.



Tabel 7. Perbandingan penurunan kadar SGOT 24 jam dengan 48 jam setelah pemberian PCT

Kelompok	N	$\delta$ Rerata	$\delta$ Simpang Baku	p
P0	4	10163,5000	18190,28534	
P1	6	-231,0167	2531,22702	
P2	6	621,1000	724,89749	0,330b
P3	6	15716,5667	15711,05486	
P4	4	2337,3250	2262,82185	
Total	26			

*bKruskall Wallis*

Tidak ditemukan perbedaan yang bermakna secara statistik pada penurunan kadar SGOT dari 24 jam ke 48 jam setelah pemberian parasetamol dengan nilai  $p=0,330$ .

### Pengaruh Vitamin E terhadap SGPT

Dilakukan pemeriksaan kadar SGPT pada semua tikus sebelum perlakuan dengan uji normalitas menunjukkan nilai  $p>0,05$ . Hasil perbandingan nilai SGPT sebelum perlakuan pada tiap kelompok dapat dilihat pada tabel 8 berikut.

Tabel 8. Perbandingan kadar SGPT sebelum perlakuan tiap kelompok

Kelompok	N	Rerata	Simpang Baku	p
P0	4	54,4500	9,68384	
P1	6	58,7667	9,54268	
P2	6	49,6667	4,33574	0,297a
P3	6	57,1000	6,89319	
P4	4	54,6250	6,76332	
Total	26			

*aOne Way ANOVA*

Tabel 8 menunjukkan hasil tidak ada perbedaan kadar SGPT sebelum perlakuan pada masing masing kelompok ( $p=0,297$ ). Perbedaan kadar SGPT pada masing-masing kelompok 24 jam setelah pemberian parasetamol dapat dilihat dalam tabel 9 berikut.

Tabel 9. Perbandingan kadar SGPT 24 jam setelah pemberian PCT

Kelompok	N	Rerata	Simpang Baku	p
P0	4	5912,4500	10995,99549	
P1	6	830,1833	967,42070	
P2	6	792,4500	1132,44987	0,041a
P3	6	1582,2833	1997,48117	
P4	4	11033,9250	8725,77328	
Total	26			

*One Way ANOVA*

Terdapat perbedaan yang bermakna secara statistik pada kadar SGPT 24 jam setelah pemberian parasetamol dengan nilai  $p=0,041$ . Uji post hoc menggunakan LSD menunjukkan bahwa kelompok P4 memiliki nilai SGPT yang berbeda secara bermakna dibanding kelompok P1, P2, dan P3, namun tidak berbeda dengan kelompok P0. Perbedaan antara kadar SGPT 48 jam setelah pemberian parasetamol dapat dilihat pada tabel 10 berikut.

Tabel 10. Perbandingan kadar SGPT 48 jam setelah pemberian PCT

Kelompok	N	Rerata	Simpang Baku	p
P0	4	1580,5250	2197,41966	
P1	6	635,1833	1040,32916	
P2	6	471,8500	453,39509	0,480b
P3	6	1403,9333	1911,37348	
P4	4	1737,5500	1868,95163	
Total	26			

*bKruskall Wallis*

Tabel 10 menunjukkan hasil tidak ada perbedaan bermakna secara statistik dalam hal kadar SGPT pada 48 jam setelah pemberian parasetamol pada semua kelompok ( $p=0,480$ ). Perbandingan peningkatan nilai SGPT sebelum dengan 24 jam setelah pemberian parasetamol dapat dilihat dalam tabel 11 berikut.

Tabel 11. Perbandingan nilai SGPT sebelum dan 24 jam setelah pemberian PCT

Kelompok	N	SGPT (U/l)		p
		rerata±simpang baku pretes	rerata±simpang baku postes 24 jam	
P0	4	54,4500±9,68384	5912,4500±10995,99549	0,068
P1	6	58,7667±9,54268	830,1833±967,42070	0,028
P2	6	49,6667±4,33574	792,4500±1132,44987	0,028 <sup>c</sup>
P3	6	57,1000±6,89319	1582,2833±1997,48117	0,075
P4	4	54,6250±6,76332	11033,9250±8725,77328	0,068
	26			

*cWilcoxon Signed Rank Test*

Terdapat perbedaan kadar SGPT antara sebelum dengan 24 jam setelah pemberian parasetamol yang bermakna secara statistik pada kelompok P1 dan P2 dengan nilai  $p=0,028$ . Perbedaan peningkatan kadar SGPT antara sebelum dengan 24 jam setelah pemberian parasetamol dapat dilihat pada tabel 12 berikut.

Tabel 12. Perbandingan peningkatan kadar SGPT sebelum dengan 24 jam setelah pemberian PCT

Kelompok	N	δRerata	δSimpang Baku	p
P0	4	3291,2885	6261,46053	
P1	6	771,4167	964,07616	
P2	6	742,7833	1131,70779	0,041 <sup>a</sup>
P3	6	1525,1833	1995,72284	
P4	4	10979,3000	8719,79699	
Total	26			

*aOne Way ANOVA*

Terdapat perbedaan yang bermakna secara statistik pada peningkatan kadar SGPT antara sebelum dengan 24 jam setelah pemberian parasetamol pada tiap kelompok dengan nilai  $p=0,041$ . Uji post hoc menggunakan LSD menunjukkan bahwa kelompok P4 memiliki nilai peningkatan SGPT yang berbeda secara bermakna dibanding kelompok P1, P2, dan P3, namun tidak berbeda dengan kelompok P0. Perbandingan nilai SGPT antara 24 jam dengan 48 jam setelah pemberian parasetamol dapat dilihat pada tabel 13 berikut.

Tabel 13. Perbandingan kadar SGPT 24 jam dan 48 jam setelah pemberian PCT

Kelompok	N	rerata±simpang baku postes 24 jam	rerata±simpang baku postes 48 jam	P
P0	4	5912,4500±10995,99549	1580,5250±2197,41966	0,715
P1	6	830,1833±967,42070	635,1833±1040,32916	0,116
P2	6	792,4500±1132,44987	471,8500±453,39509	0,753c
P3	6	1582,2833±1997,48117	1403,9333±1911,37384	0,463
P4	4	11033,9250±8725,77328	1737,5500±1868,95163	0,068
	26			

*cWilcoxon Signed Rank Test*

Tabel 13 menunjukkan tidak ada perbedaan yang bermakna secara statistik pada nilai SGPT antara 24 jam dengan 48 jam setelah pemberian parasetamol di semua kelompok.

Perbedaan penurunan kadar SGOT 24 jam dan 48 jam setelah pemberian parasetamol dapat dilihat dalam tabel 14 berikut.

Tabel 14. Perbandingan penurunan kadar SGPT 24 jam dengan 48 jam setelah pemberian PCT

Kelompok	N	δRerata	δSimpang Baku	P
P0	4	4331,9250	8809,13480	
P1	6	195,0000	238,56479	
P2	6	320,6000	970,84606	0,028a
P3	6	178,35000	1223,11034	
P4	4	9298,3750	8291,17666	
Total	26			

*aOne-Way ANOVA*

Terdapat perbedaan yang bermakna secara statistik pada penurunan kadar SGPT antara 24 jam dengan 48 jam setelah pemberian parasetamol pada tiap kelompok dengan nilai  $p=0,028$ . Uji post hoc menggunakan Tukey HSD menunjukkan bahwa kelompok P4 memiliki nilai penurunan SGPT yang berbeda secara bermakna dibanding kelompok P1, P2, dan P3, namun tidak berbeda dengan kelompok P0.

## PEMBAHASAN

### 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 glutathione. Pada dosis berlebih, kemampuan glutathione 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 Kruskal 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.

### **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.

### **SIMPULAN**

Vitamin E mampu menurunkan kadar SGOT dan SGPT tikus yang diberi parasetamol. Vitamin E dengan dosis 20-40 mg/kgBB lebih mampu menurunkan kadar SGOT dan SGPT tikus yang diberi parasetamol dibandingkan kelompok lain. Vitamin E dosis 50 mg/kgBB memberi efek yang sama dengan plasebo.

### **SARAN**

Penelitian lanjut dengan tujuan menganalisis mendalam untuk menyimpulkan mekanisme munculnya ketidaksesuaian hasil parameter kadar SGOT dan SGPT terkait dengan dosis yang diberikan.

Penelitian lanjut dengan parameter fungsi hati lainnya sehingga dapat diambil tambahan simpulan mengenai manfaat vitamin E sebagai antioksidan dalam pencegahan kerusakan hati akibat radikal bebas. Dilakukan penelitian yang membandingkan dengan antioksidan dari sumber lain.

### **DAFTAR PUSTAKA**

1. Boyd EM, Bereczky GM. Liver necrosis from paracetamol. *Br J Pharmacol Chemother.* 1966;26(3):606-14.
2. McGill MR, Sharpe MR, Williams CD, Taha M, Curry SC, Jaeschke H. The mechanism underlying acetaminophen-induced hepatotoxicity in humans and mice involves mitochondrial damage and nuclear DNA fragmentation. *J Clin Invest.* 2012;2(4):1574-83.
3. McGill MR, Yan HM, Ramachandran A, Murray GJ, Rollins DE, Jaeschke H. HepaRG cells: a human model to study mechanisms of acetaminophen hepatotoxicity. *Hepatology.* 2011;53(3):974-982.
4. Hardman JG, Limbird LD, Goodman, Gilman. *The Pharmacological Basis of Therapeutics* (1996). NY. McGraw Hill;1996:617 – 682.
5. Sabina EP, Pragasam SJ, Kumar S, Rasool M. 6-gingerol, an active ingredient of ginger, protects acetaminophen-induced hepatotoxicity in mice. *Zhong Xi Yi Jie He Xue Bao.* 2011;9(11):1264-9.
6. Lee CH, Kuo CY, Wang CJ, Wang CP, Lee YR, Hung CN, et al. A Polyphenol Extract of *Hibiscus sabdariffa* L. Ameliorates Acetaminophen-Induced Hepatic Steatosis by Attenuating the Mitochondrial Dysfunction in Vivo and in Vitro. *Biosci Biotechnol Biochem.* 2012;76(4):646-51.
7. Tatiya AU, Surana SJ, Sutar MP, Gamit NH. Hepatoprotective effect of poly herbal formulation against various hepatotoxic agents in rats. *Pharmacognosy Res.* 2012;4(1):50-6.

8. Yamaura K, Shimada M, Nakayama N, Ueno K. Protective effects of goldenseal (*Hydrastis canadensis* L.) on acetaminophen-induced hepatotoxicity through inhibition of CYP2E1 in rats. *Pharmacognosy Res.* 2011;3(4):250-5.
9. Yachi R, Igarashi O, Kiyose C. Protective Effects of Vitamin E Analogs against Carbon Tetrachloride-Induced Fatty Liver in Rats. *J Clin Biochem Nutr.* 2010;47(2):148-54.
10. Aboul-Soud MA, Al-Othman AM, El-Desoky GE, Al-Othman ZA, Yusuf K, Ahmad J, et al. Hepatoprotective effects of vitamin E/selenium against malathion-induced injuries on the antioxidant status and apoptosis-related gene expression in rats. *J Toxicol Sci.* 2011;36(3):285-96.
11. Sharma R, Vinayak M.  $\alpha$ -Tocopherol attenuates NF- $\kappa$ B activation and proinflammatory cytokine IL-6 secretion in cancer bearing mice. *Biosci Rep.* 2011;31:421–428.
12. Amin KA, Hashem KS. Deltamethrin-induced oxidative stress and biochemical changes in tissues and blood of catfish (*Clarias gariepinus*): antioxidant defense and role of alpha- tocopherol. *BMC Vet Res.* 2012;8(1):45-51.
13. Raucy JL, Lasker JM, Lieber CS, Black M. APAP Activation by human liver cytochromes P450 2E1 and P450 IA2. *Arch. Biochem. Biophys.* 1989;271:270–283.
14. Codoñer-Franch P, Muñiz P, Gasco E, Domingo JV, Valls-Belles V. Effect of a Diet Supplemented with alpha-Tocopherol and beta-Carotene on ATP and Antioxidant Levels after Hepatic Ischemia-Reperfusion. *J Clin Biochem Nutr.* 2008;43(1):13-8.
15. Huang WC, Kang ZC, Li YJ, Shaw HM. Effects of Oxidized Frying Oil on Proteins Related to alpha-Tocopherol Metabolism in Rat Liver. *J Clin Biochem Nutr.* 2009;45(1):20-8.
16. Zaki MS, Eid RA. Role of vitamin E on rat liver-amiodarone: an ultrastructural study. *The Saudi Journal of Gastroenterology.* 2009;15(2):104-10.
17. Malhi H, Guicciardi ME, Gores GJ. Hepatocyte Death: A Clear and Present Danger. *Physiol Rev.* 2010;90:1165-1194.
18. Knight TR, Kurtz A, Bajt ML, Hinson JA, Jaeschke H. Vascular and hepatocellular peroxynitrite formation during acetaminophen-induced liver injury: Role of mitochondrial oxidant stress. *Toxicol.Sci.* 2001;62:212–20.
19. Pessayre D. Role of mitochondria in non-alcoholic fatty liver disease. *Am J Gastroenterol.* 2007;22:S20-7.
20. Chun J, Lee J, Ye L, Exler J, Eitenmiller RR. Tocopherol and tocotrienol contents of raw and processed fruits and vegetables in the United States diet. *J Food Compos Anal.* 2006;19:196– 204.
21. Yang H, Mahan DC, Hill DA, Shipp TE, Radke TR, Cecava MJ. Effect of vitamin E source, natural versus synthetic, and quantity on serum and tissue alpha-tocopherol concentrations in finishing swine. *J Anim Sci.* 2009;87(12):4057-63.
22. Hayes KC, Pronczuk A, Perlman D. Vitamin E in fortified cow milk uniquely enriches human plasma lipoproteins. *Am J Clin Nutr.* 2001;74:211-8.

23. Mayes PA. Struktur dan Fungsi Vitamin Larut-Lipid. In : Murray RK, Granner DK, Mayes PA, Rodewell VW, editor. Biokimia Harper. Cetakan 1. Edisi 25. Jakarta: EGC; 2003.
24. Bruno RS, Leonard SW, Li J, Bray TM, Traber MG. Lower plasma alpha-carboxyethyl- hydroxychroman after deuterium-labeled alpha-tocopherol supplementation suggests decreased vitamin E metabolism in smokers. *Am J Clin Nutr.* 2005;81(5):1052-9.
25. Lwanga SK, Lemeshow S. Sample size determination in health studies A practical manual. Geneva: WHO; 1991.
26. Gopi KS, Reddy AG, Jyothi K, Kumar BA. Acetaminophen-induced Hepato- and Nephrotoxicity and Amelioration by Silymarin and Terminalia chebula in Rats. *Toxicol Int.* 2010;17(2):64-6.
27. Katyare SS, Satav JG.. Impaired mitochondrial oxidative energy metabolism following paracetamol-induced hepatotoxicity in the rat. *Br J Pharmacol.* 1989; 96(1): 51–58.
28. Gazzard BG, Hughes RD, Portmann B, Dordoni B, Williams R. Protection of Rats Against the Hepatotoxic Effect of Paracetamol. *Br J Exp Pathol.* 1974; 55(6): 601–605.
29. Ganesh E, Chowdhury A, Malarvani T, Ashok VN. Hepatoprotective effect of Vitamin – E & C in Albino rats. *IJALS.* 2012;3:21-26.
30. Anonim. Natur E. [www.mims.com](http://www.mims.com). Diakses pada 17 Januari 2013.
31. Anomin. International Unit Converter. [http://www.etoosage.com/converter/IU\\_Converter.asp](http://www.etoosage.com/converter/IU_Converter.asp). Diakses pada 17 Januari 2013.
32. Joshi M, Raju A, Arulanandham A, Saraswathy GR. Hepatoprotective activity of *jasminum angustifolium* Linn. Against ccl4 induced hepatic injury in rat. *Pharmacologyonline.* 2008;3:197-205
33. Rahman MA. Effect Of L-Cysteine On Blood Picture And Some Serum Parameters In Rats Exposed To 2 Gauss Electro-Magnetic Field. *The Egyptian Journal of Hospital Medicine.* 2004;17:197–206
34. Fauci AS, Kasper DL. Toxic and drug-induced hepatitis: introduction. In: Harrison's the principles of internal medicine. Ed.17.US.McGraw Hill: chapter 299.
35. Lee WA, Ostapowicz G. Acetaminophen: Pathology and Clinical Presentation of Hepatotoxicity. In: Kaplowitz N, DeLeve, eds. *Drug-Induced Liver Disease.* New York: Marcell Dekker;2003.p.380-400
36. Adeneye AA, Banebo AS. Ameliorating the effects of acetaminophen-induced hepatotoxicity in rats. *Asian Journal of Traditional Medicines.* 2007;2(6):244-49.
37. Burton GW, Traber MG. Vitamin E: Antioxidant activity, biokinetics, and bioavailability. *Annu. Rev. Nutr.* 1990;10:357-82.
38. Apte U, Singh S, Zeng G, Cieply B, Virji MA, Wu T, et al. Beta-Catenin Activation Promotes Liver Regeneration after Acetaminophen-Induced Injury. *The American Journal of Pathology.* 2009;175(3):1056-1065.
39. Pandey G, Srivastava DN, Madhuri S. A standard hepatotoxic model produced by paracetamol in rat. 2008;15(1): 69-70.
40. Setiadi DH, Chassa GA, Tordayb LL, Varrob A, Papp JG. Vitamin E models. Can the anti- oxidant and pro-oxidant dichotomy of a-tocopherol be related to ionic ring closing and radical ring opening redox reactions? *Journal of Molecular Structure (Theochem).* 2003;620:93–106.
41. McIntosh MK, Goldfarb AH, Curtis LN, Cote PS. Vitamin E Alters Hepatic Antioxidant Enzymes in Rats Treated with Dehydroepiandrosterone (DHEA). *The Journal of Nutrition.* 1993;123:216-224.