



**AKTIVITAS HEPATOPROTEKTOR CUKA APEL ANNA
TERHADAP KADAR SGOT DAN SGPT SERUM
TIKUS WISTAR YANG DIINDUKSI
PARASETAMOL DOSIS TOKSIK**

SKRIPSI

Oleh

**Fawziah Putri Maulida
NIM 122010101041**

**FAKULTAS KEDOKTERAN
UNIVERSITAS JEMBER
2015**



**AKTIVITAS HEPATOPROTEKTOR CUKA APEL ANNA
TERHADAP KADAR SGOT DAN SGPT SERUM
TIKUS WISTAR YANG DIINDUKSI
PARASETAMOL DOSIS TOKSIK**

SKRIPSI

diajukan guna melengkapi tugas akhir dan memenuhi salah satu syarat
untuk menyelesaikan Program Studi Ilmu Kedokteran (S1)
dan mencapai gelar Sarjana Kedokteran

Oleh

**Fawziah Putri Maulida
NIM 122010101041**

**FAKULTAS KEDOKTERAN
UNIVERSITAS JEMBER
2015**

PERSEMBAHAN

Skripsi ini saya persembahkan untuk:

1. Allah SWT yang telah melimpahkan segala karunia-Nya kepada saya serta Nabi Muhammad SAW yang menjadi panutan dalam setiap tindakan;
2. Ayahanda Mohammad Thamrin, Ibunda Sri Andayani, kakak Salman Alfarisy dan kakak Dewi Wijayanti serta keluarga besar tercinta yang selalu memberikan doa, nasihat, dukungan dan motivasinya;
3. guru-guru saya yang telah mendidik saya mulai dari Taman Kanak-kanak hingga Perguruan Tinggi;
4. Almamater Fakultas Kedokteran Universitas Jember.

MOTTO

Hai orang-orang yang beriman bersabarlah kamu dan kuatkanlah kesabaranmu serta tetaplah bersiap siaga, dan bertakwalah kepada Allah supaya kamu beruntung.

(terjemahan Surat Ali-Imron ayat 200))*

Dan janganlah kamu berjalan di muka bumi ini dengan sombong, karena sesungguhnya kamu sekali-kali tidak dapat menembus bumi dan sekali-kali tidak akan sampai setinggi gunung.

(terjemahan Surat Al-Isra' ayat 37))*

*) Departemen Agama Republik Indonesia. 2007. Al-Qur'an Al-Karim dan Terjemahan Makna ke Dalam Bahasa Indonesia. Bogor: Sygma.

PERNYATAAN

Saya yang bertanda tangan di bawah ini:

Nama : Fawziah Putri Maulida

NIM : 122010101041

menyatakan dengan sesungguhnya bahwa skripsi yang “Aktivitas Hepatoprotektor Cuka Apel Anna terhadap Kadar SGOT dan SGPT Serum Tikus Wistar yang Diinduksi Parasetamol Dosis Toksik” adalah benar-benar hasil karya sendiri, kecuali jika dalam pengutipan disebutkan sumbernya, dan belum pernah diajukan pada institusi mana pun, serta bukan karya jiplakan. Saya bertanggung jawab atas keabsahan dan kebenaran isinya sesuai dengan sikap ilmiah yang harus dijunjung tinggi.

Demikian pernyataan ini saya buat dengan sebenarnya, tanpa ada tekanan dan paksaan dari pihak mana pun serta bersedia mendapat sanksi akademik jika ternyata di kemudian hari pernyataan ini tidak benar.

Jember, 20 Desember 2015
Yang menyatakan,

Fawziah Putri Maulida
NIM 122010101041

SKRIPSI

**AKTIVITAS HEPATOPROTEKTOR CUKA APEL ANNA
TERHADAP KADAR SGOT DAN SGPT SERUM
TIKUS WISTAR YANG DIINDUKSI
PARASETAMOL DOSIS TOKSIK**

Oleh

Fawziah Putri Maulida
NIM 122010101041

Pembimbing:

Dosen Pembimbing Utama : dr. Hairrudin, M.Kes

Dosen Pembimbing Anggota : dr. Elly Nurus Sakinah, M.Si

PENGESAHAN

Skripsi berjudul “Aktivitas Hepatoprotektor Cuka Apel Anna terhadap Kadar SGOT dan SGPT Serum Tikus Wistar yang Diinduksi Parasetamol Dosis Toksik” telah diuji dan disahkan oleh Fakultas Kedokteran Universitas Jember pada:

hari, tanggal : Rabu, 30 Desember 2015

tempat : Fakultas Kedokteran Universitas Jember

Tim Penguji:

Penguji I,

Penguji II,

dr. Ali Santosa, Sp.PD
NIP. 19590904 198701 1 001

dr. Ika Rahmawati Sutejo, M.Biotech
NIP. 198408192009122003

Penguji III,

Penguji IV,

dr. Hairrudin, M.Kes
NIP. 197510112003121008

dr. Elly Nurus Sakinah, M.Si
NIP. 19840916 200801 2 003

Mengesahkan,

Dekan Fakultas Kedokteran Universitas Jember

dr. Enny Suswati, M.Kes
NIP. 19700214 199903 2 001

RINGKASAN

Aktivitas Hepatoprotektor Cuka Apel Anna terhadap Kadar SGOT dan SGPT Serum Tikus Wistar yang Diinduksi Parasetamol Dosis Toksik; Fawziyah Putri Maulida, 122010101041; 2015: 45 halaman; Fakultas Kedokteran Universitas Jember.

Penggunaan paracetamol di masyarakat kurang dapat diawasi karena obat ini merupakan obat bebas. Padahal penggunaan paracetamol dengan dosis berlebih dapat mengakibatkan kerusakan hepar yang dapat dideteksi dengan pemeriksaan enzim transaminase yaitu SGOT dan SGPT. Kerusakan hepar yang terjadi karena adanya penumpukan radikal bebas akibat hasil metabolisme obat tersebut yaitu *N-acetyl-pbenzoquinoneimine* (NAPQI). Penumpukan terjadi karena penggunaan obat ini pada dosis toksik atau penggunaan jangka panjang. Radikal bebas tersebut menumpuk dan berusaha menarik elektron dari sel hepar sehingga sel hepar menjadi rusak. Antioksidan sangat dibutuhkan untuk menetralkan radikal bebas ini, sebenarnya tubuh mempunyai antioksidan alami yaitu Glutathione (GSH). Ketika terjadi penumpukan radikal bebas NAPQI maka akan terjadi penurunan kadar GSH dan akhirnya GSH yang ada tidak bisa menetralkan radikal bebas tersebut. Oleh karena itu dibutuhkan antioksidan dari luar tubuh untuk membantu menetralkan NAPQI tersebut. Antioksidan banyak berasal dari alam yaitu dari buah dan sayur. Apel salah satu buah yang memiliki kandungan antioksidan. Penyimpanan apel sendiri cukup sulit karena dia tidak bisa lama, oleh karena itu cuka apel bisa jadi alternatif antioksidan yang bisa digunakan karena cuka apel bisa bertahan dalam waktu cukup lama. Tujuan penelitian ini adalah untuk mengetahui efektivitas cuka apel sebagai antioksidan dalam mencegah kenaikan kadar SGOT dan SGPT serum tikus wistar yang diinduksi paracetamol dosis toksik. Jenis penelitian yang dilakukan adalah *true experimental* yang dilaksanakan di Laboratorium Farmakologi Fakultas Kedokteran dan Laboratorium Biokimia Fakultas Kedokteran. Pengambilan sampel dilakukan

secara randomisasi dengan sampel penelitiannya tikus putih galur wistar jantan usia 2-3 bulan, dengan berat 150-200 gram. Jumlah kelompok penelitian ada 3 yaitu kelompok kontrol normal dengan pemberian Na CMC 1% selama 14 hari, kelompok kontrol negatif dengan pemberian Na CMC 1% selama 11 hari dan parasetamol dosis toksik 291,6 mg/200 gBB tikus pada hari ke 12, 13, 14, serta 1 kelompok perlakuan. Kelompok perlakuan diberikan cuka apel Anna dengan dosis 0,4 ml/150 g selama 14 hari dan parasetamol dosis toksik 291,6 mg/200 gBB tikus pada hari ke 12, 13, 14 satu jam setelah pemberian cuka apel. Variabel bebas dalam penelitian ini adalah cuka apel Anna. Variabel terikat dalam penelitian ini adalah kadar SGOT dan SGPT serum darah tikus. Analisis data yang digunakan adalah uji *One Way ANOVA*.

Hasil penelitian menunjukkan bahwa pemberian cuka dosis 0,4 ml/150 gBB apel mampu menurunkan kadar SGOT dan SGPT secara signifikan ($p < 0,05$) dibandingkan dengan kelompok kontrol negatif. Sehingga pemberian cuka apel tersebut mampu memproteksi sel hati dari parasetamol dosis toksik namun belum mampu mencapai kadar yang sama dengan kelompok kontrol normal.

PRAKATA

Puji syukur ke hadirat Allah SWT. karena atas rahmat dan karunia-Nya, penulis dapat menyelesaikan skripsi ini. Tidak lupa sholawat serta salam penulis haturkan kepada Nabi Muhammad SAW beserta keluarga dan sahabat, semoga selalu dapat penulis panuti segala kebaikan akhlakunya.

Skripsi ini disusun untuk memenuhi tugas akhir yang merupakan salah satu syarat untuk menyelesaikan pendidikan strata satu (S1) pada Fakultas Kedokteran Universitas Jember, dengan judul “Aktivitas Hepatoprotektor Cuka Apel Anna terhadap Kadar SGOT dan SGPT Serum Tikus Wistar yang Diinduksi Parasetamol Dosis Toksik”. Penyusunan skripsi ini tidak lepas dari dukungan, bantuan serta kerjasama dari berbagai pihak. Dalam kesempatan ini penulis menyampaikan terima kasih kepada:

1. dr. Enny Suswati, M.Kes., selaku Dekan Fakultas Kedokteran Universitas Jember atas segala fasilitas dan kesempatan yang diberikan selama menempuh pendidikan kedokteran di Universitas Jember;
2. dr.Hairrudin, M.Kes., selaku Dosen Pembimbing I dan dr. Elly Nurus Sakinah, M.Si selaku Dosen Pembimbing II yang telah banyak membimbing dan meluangkan waktu, pikiran, serta perhatiannya kepada penulis dalam penulisan skripsi ini;
3. dr. Ancah Caesarina M, Ph.D, selaku koordinator KTI yang telah menyetujui penyusunan skripsi ini dan juga kepada dr. Al Munawir, M.Kes, Ph.D selaku dosen pembimbing akademik yang membantu saya menempuh pendidikan ini;
4. dr. Ali Santosa, Sp.PD, selaku tim penguji I dan dr. Ika Rahmawati Sutejo, M. Biotech, selaku tim penguji II yang telah meluangkan waktu untuk menguji skripsi ini;
5. kedua orang tua yang saya cintai dan sayangi, Ayahanda Mohammad Thamrin dan Ibunda Sri Andayani yang tidak lelah untuk mendoakan, mendengar keluh

kesah, memberi semangat, mendukung moril mupun material serta menyayangi saya tiada akhir;

6. Kakak-kakak saya Salman Alfarisy, Dewi Wijayanti dan seluruh keluarga besar Bani Aly Yasin dan Bani Abdul Nasir yang selalu mendoakan dan memberikan semangat;
7. seluruh keluarga besar Pondok Pesantren Al Munawwariyyah Malang, khususnya K.H. Maftuh Sa'id beserta keluarga yang telah mendukung saya dan tidak henti mendoakan;
8. saudara saya Niki Rahmawati, Rizki Warda, Chandra Puspita, Irania Ayunani, Izzatul Mufidah, dan seluruh saudara angkatan 2012, IMSAC, dan SRCR yang tidak dapat disebutkan satu persatu, terimakasih telah saling mendukung, mendoakan, memberikan semangat selama belajar di Fakultas Kedokteran ini;
9. saudara saya Claudya Nabillah, Ulfa, Atul, Shofa, Izzul, Firoh, Hikam, Dewi, Nur, Nurul, Diana, Ridwan, Chasani, Azka, Salman dan seluruh saudara Ikatan Santri Al Munawwariyah yang telah memberi semangat dalam penulisan skripsi;
10. seluruh civitas Fakultas Kedokteran Universitas Jember yang membantu dalam urusan skripsi ini;
11. Mbak Lilik, Mbak Nuris, Mas Agus serta seluruh analis di Fakultas Kedokteran Universitas Jember yang banyak membantuu dalam pembelajaran dan penyelesaian skripsi ini;
12. semua pihak yang tidak dapat disebutkan satu persatu.

Penulis berharap semoga skripsi ini bermanfaat bagi semua pihak. Untuk itu, penulis menerima segala kritik dan saran yang membangun demi tercapainya kesempurnaan dari skripsi ini. Jika terdapat kekurangan dalam pembuatan skripsi ini penulis mohon maaf.

Jember, 30 Desember 2015

Penulis

DAFTAR ISI

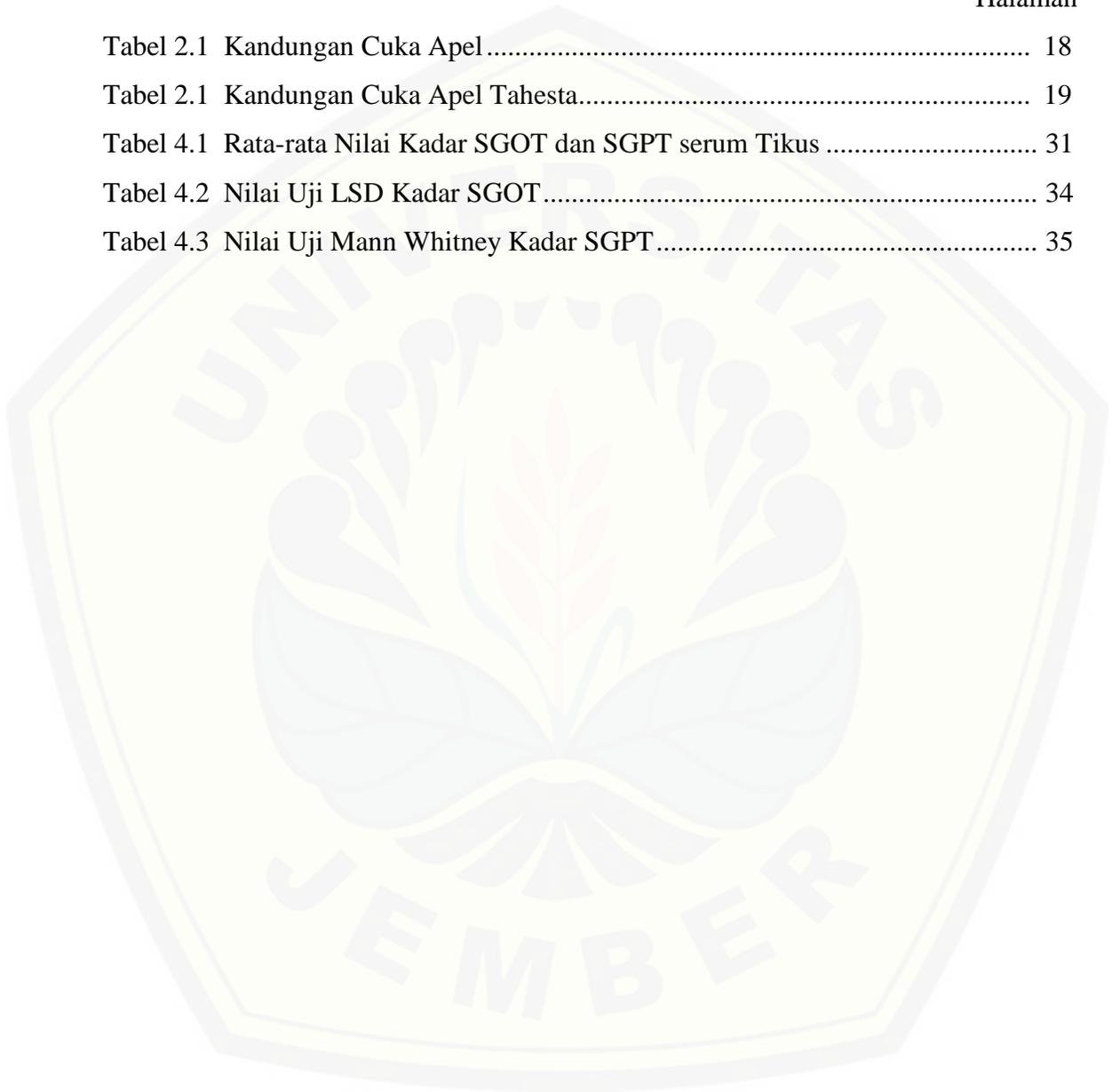
	Halaman
HALAMAN SAMBUNG	i
HALAMAN JUDUL	ii
HALAMAN PERSEMBAHAN	iii
HALAMAN MOTO	iv
HALAMAN PERNYATAAN	v
HALAMAN PENGESAHAN	vii
RINGKASAN	viii
PRAKATA	x
DAFTAR ISI	xii
DAFTAR TABEL	xv
DAFTAR GAMBAR	xvi
DAFTAR LAMPIRAN	xvii
BAB 1. PENDAHULUAN	1
1.1 Latar Belakang	1
1.2 Rumusan Masalah	3
1.3 Tujuan	3
1.4 Manfaat	3
BAB 2. TINJAUAN PUSTAKA	4
2.1 Organ Hepar	4
2.1.1 Anatomi Hepar	4
2.1.2 Fisiologi Hepar.....	4
2.2 Kerusakan Hepar Akibat Radikal Bebas	5
2.3 SGOT dan SGPT	7
2.3.1 Serum Glutamic Oxaloacetic Transaminase (SGOT)	7
2.3.2 Serum Glutamic Pyruvic Transaminase (SGPT)	7
2.3.3 Rasio SGOT/SGPT	8

2.4 Parasetamol	8
2.4.1 Struktur dan Sifat Kimia	8
2.4.2 Farmakologi	9
2.4.3 Dosis Toksik	10
2.4.4 Mekanisme Toksisitas.....	10
2.5 Antioksidan	11
2.5.1 Polifenol.....	12
2.5.2 Vitamin C.....	13
2.5.3 GSH	13
2.6 Apel	14
2.6.1 Klasifikasi	15
2.6.2 Jenis Apel.....	15
2.6.3 Kandungan Buah Apel.....	15
2.7 Cuka Apel	16
2.7.1 Pengertian Cuka Apel	16
2.7.2 Kandungan Cuka Apel.....	16
2.8 Kerangka Konsep	20
2.9 Hipotesis Penelitian	21
BAB 3. METODE PENELITIAN	22
3.1 Jenis Penelitian	22
3.2 Tempat dan Waktu	22
3.3 Populasi dan Sampel	22
3.3.1 Populasi	22
3.3.2 Sampel.....	22
3.3.3 Jumlah Sampel	23
3.4 Definisi Operasional	23
3.4.1 Cuka Apel	23
3.4.2 Parasetamol Dosis Toksik	24
3.4.3 SGOT dan SGPT	24

3.5 Rancangan Penelitian	25
3.6 Variabel Penelitian	25
3.5.1 Variabel Bebas	25
3.5.2 Variabel Terikat	26
3.5.3 Variabel Terkendali.....	26
3.7 Bahan dan Alat Uji	26
3.7.1 Bahan	26
3.7.2 Alat.....	27
3.8 Prosedur Penelitian	27
3.8.1 Pembuatan Sediaan Cuka Apel Tahesta.....	27
3.8.2 Pembuatan Sediaan Parasetamol.....	27
3.8.3 Perlakuan terhadap Hewan Coba	27
3.8.4 Pemeriksaan Aktivitas Enzim SGOT dan SGPT	28
3.9 Analisis Data	28
3.10 Alur Penelitian	30
BAB 4. HASIL DAN PEMBAHASAN	31
4.1 Hasil Penelitian	31
4.1.1 Preparasi Hewan Coba.....	31
4.1.2 Hasil Perhitungan Kadar SGOT dan SGPT	31
4.2 Analisis Data	33
4.3 Pembahasan	37
BAB 5. PENUTUP	40
5.1 Kesimpulan	39
5.2 Saran	40
DAFTAR PUSTAKA	40
LAMPIRAN	46

DAFTAR TABEL

	Halaman
Tabel 2.1 Kandungan Cuka Apel.....	18
Tabel 2.1 Kandungan Cuka Apel Tahesta.....	19
Tabel 4.1 Rata-rata Nilai Kadar SGOT dan SGPT serum Tikus	31
Tabel 4.2 Nilai Uji LSD Kadar SGOT.....	34
Tabel 4.3 Nilai Uji Mann Whitney Kadar SGPT.....	35



DAFTAR GAMBAR

	Halaman
2.1 Struktur Kimia Paracetamol.....	9
2.2 Skema Metabolisme Paracetamol	10
2.3 Kerangka Konsep.....	19
3.1 Rancangan Penelitian.....	24
3.2 Perlakuan Terhadap Hewan Coba.....	29
4.1 Rata-rata Kadar SGOT dan SGPT Serum Tikus.....	32

DAFTAR LAMPIRAN

	Halaman
A. TABEL DOSIS CUKA APEL ANNA TIKUS.....	44
B. DOSIS PEMBERIAN PARASETAMOL TIAP TIKUS.....	46
C. HASIL PENGUKURAN KADAR SGOT DAN SGPT.....	47
D. HASIL ANALISIS STATISTIK.....	49
E. LAMPIRAN PERSETUJUAN ETIK.....	53
F. DOKUMENTASI PENELITIAN.....	55

BAB 1. PENDAHULUAN

1.1 Latar Belakang

Hepar merupakan organ terbesar yang sangat penting bagi tubuh manusia. Hepar mempunyai fungsi yang sangat banyak dan kompleks untuk mempertahankan hidup, yaitu sebagai organ pencernaan, organ metabolisme, dan organ detoksifikasi berbagai zat yang masuk ke dalam tubuh (Guyton dan Hall, 2008). Organ ini bisa dirusak oleh berbagai hal, salah satunya adalah radikal bebas sehingga fungsinya menurun dan mengancam jiwa manusia (Robbins dan Kumar, 2007).

Radikal bebas merupakan atom yang sifatnya sangat tidak stabil (mempunyai satu atau lebih elektron yang tidak berpasangan pada orbit luarnya). Sifat yang tidak stabil menyebabkan senyawa ini sangat reaktif untuk memperoleh pasangan elektron. Senyawa radikal bebas dapat dibentuk dari reaksi reduksi oksidasi yang terjadi selama proses fisiologis normal (endogen) atau mungkin berasal dari metabolisme enzimatik bahan-bahan kimia dari luar tubuh seperti obat-obatan (eksogen) (Robbins dan Kumar, 2007).

Obat yang sering digunakan masyarakat dan menghasilkan radikal bebas adalah parasetamol. Parasetamol merupakan analgetik dan antipiretik yang tergolong obat bebas (Gunawan, 2011). Obat bebas merupakan obat yang dijual bebas di pasaran sehingga penggunaannya sendiri tidak bisa terkontrol karena masyarakat bisa membelinya dengan bebas di toko maupun apotek (Biro Hukum dan Humas BPOM RI, 2012).

Radikal bebas yang dihasilkan parasetamol adalah *N-acetyl-pbenzoquinoneimine* (NAPQI), yang diaktivasi oleh enzim hepar yaitu sitokrom P-450. Radikal bebas ini akan dikendalikan oleh antioksidan endogen tubuh yaitu *Glutathione* (GSH), tetapi apabila dosis parasetamol yang toksik terus diberikan maka GSH akan habis dan mengakibatkan nekrosis hepar dan penumpukan lipid di hepar (Mohamad *et al.*, 2015).

Sel hepar yang mengalami nekrosis akan menyebabkan enzim-enzim hepar keluar, salah satunya adalah enzim transaminase yaitu SGOT dan SGPT, sehingga keduanya didapatkan meningkat di dalam darah. Adanya kerusakan organ hepar akibat paparan paracetamol dapat dideteksi melalui pemeriksaan biokimia hepar (Gajawat *et al.*, 2006).

Pemeriksaan biokimia hepar yang sering digunakan adalah pemeriksaan enzim golongan transaminase, yaitu enzim aspartat aminotransferase (AST) atau sering disebut serum glutamat oksaloasetat transaminase (SGOT) dan enzim alanin aminotransferase (ALT) atau sering disebut serum glutamat piruvat transaminase (SGPT). Kedua enzim ini akan keluar dari sel hepar apabila sel hepar mengalami kerusakan sehingga dengan sendirinya akan menyebabkan peningkatan kadarnya dalam serum darah (Gajawat *et al.*, 2006).

Cuka apel adalah salah satu jenis cuka dari buah-buahan yang sekarang banyak dikonsumsi oleh masyarakat. Cuka apel yang beredar di masyarakat diantaranya adalah cuka dari apel Anna Malang. Kandungan polifenol, vitamin C dan asam asetatnya diyakini mempunyai khasiat berupa antioksidan alami yang mampu menangkal radikal bebas dalam tubuh (Mohamad *et al.*, 2015).

Penelitian pada cuka buah lainnya membuktikan bahwa cuka nanas dengan dosis 2 ml/kgBB dapat menurunkan enzim hepar dalam serum, mengembalikan tingkat antioksidan hepar, dan menurunkan ekspresi protein sitokrom P450 pada kerusakan hepar mencit yang diinduksi parasetamol (Mohamad *et al.*, 2015). Cuka apel Anna dengan dosis 0,4 ml/150 g juga terbukti dapat menurunkan kadar glukosa darah pada tikus yang menderita diabetes melitus (Zubaidah, 2011).

Kandungan cuka apel berupa polifenol, vitamin C dan asam asetat bisa menjadi salah satu alternatif untuk melindungi hepar dari kerusakan yang diakibatkan oleh keracunan parasetamol, dengan kerja asam asetat yang meningkatkan kadar GSH dan juga polifenol serta vitamin C yang menjadi antioksidan pengikat radikal bebas. Apabila kadar GSH meningkat, maka metabolit NAPQI yang akan berikatan dengan protein sel hepar akan menurun. Selain itu, jika

radikal bebas dalam hepar menurun karena aktivitas fenol dan vitamin C, maka aktivitas oksidasi juga akan menurun dan kerusakan sel hepar juga dapat dicegah. Sehingga dengan adanya perlindungan terhadap sel hepar dari aktivitas-aktivitas tersebut, kerusakan hepar dapat dihindari dan diharapkan mampu mencegah peningkatan SGOT dan SGPT serum tikus.

Cuka apel Anna sudah banyak beredar di masyarakat, namun belum banyak dilakukan penelitian tentang cuka apel Anna sebagai antioksidan khususnya pada kerusakan hepar. Berdasarkan uraian di atas, peneliti ingin mengetahui aktivitas hepatoprotektor cuka apel Anna terhadap kadar SGOT dan SGPT Tikus Wistar (*Rattus norvegicus*) yang diinduksi parasetamol dosis toksik.

1.2 Rumusan Masalah

Rumusan masalah penelitian ini adalah apakah terdapat aktivitas hepatoprotektor cuka apel Anna terhadap kadar SGOT dan SGPT serum tikus wistar yang diinduksi parasetamol dosis toksik?

1.3 Tujuan

Tujuan penelitian ini adalah untuk mengetahui aktivitas hepatoprotektor cuka apel Anna terhadap kadar SGOT dan SGPT serum tikus wistar yang diinduksi parasetamol dosis toksik.

1.4 Manfaat

1.4.1 Manfaat Ilmiah

Sebagai bahan informasi penelitian lebih lanjut mengenai potensi antioksidan cuka apel Anna sebagai hepatoprotektor pada konsumsi parasetamol dosis toksik.

1.4.2 Manfaat Praktis

Memberikan informasi kepada masyarakat mengenai manfaat cuka apel Anna sebagai antioksidan pada hepar.

BAB 2. TINJAUAN PUSTAKA

2.1 Organ Hepar

Hepar merupakan organ terbesar pada tubuh. Hepar menyumbang sekitar 2 persen berat tubuh total, atau sekitar 1,5 kg pada rata-rata manusia dewasa. Unit fungsional dasar hepar adalah lobulus hepar, yang berbentuk silindris dengan panjang beberapa millimeter dan berdiameter 0,8 sampai 2 milimeter.

2.1.1 Anatomi Hepar

Hepar manusia mengandung 50.000 sampai 100.000 lobulus. Lobulus hepar tersusun di sekeliling vena sentralis yang mengalirkan darah ke arah vena hepatica dan selanjutnya menuju vena cava inferior. Lobuli itu sendiri pada dasarnya tersusun atas beberapa lembaran yang terdiri dari jajaran sel-sel hepar yang menyebar secara radial dari vena sentralis seperti jari-jari roda. Di antara sel-sel hepar yang berdekatan serta di antara lembaran sel-sel hepar tersebut terdapat saluran empedu kecil (*bile canaliculi*) yang bermuara dalam saluran empedu yang lebih besar yang terdapat dalam septa antara dua lobulus hepar yang berdekatan.

Di dalam septa tersebut juga terdapat vena porta yang menerima darah dari vena porta yang mengalirkan darah ke cabang-cabang sinusoid yang terletak di antara lembaran-lembaran sel hepar dan dari sini darah mengalir ke vena sentralis, dengan demikian sel hepar akan mendapat darah dari vena porta secara terus menerus. Selain vena porta di dalam septa interlobular juga terdapat arteriola hepar. Arteriol ini sebagian memberikan darah kepada jaringan septa dan sebagian lagi menuju sinusoid (Guyton dan Hall, 2008).

2.1.2 Fisiologi Hepar

Hepar merupakan kelenjar metabolik terbesar yang penting dalam tubuh, beratnya rata-rata 1500 gram atau 2,5% berat badan pada orang dewasa (Wilson dan Lester, 1995).

Hepar mempunyai fungsi yang sangat banyak dan kompleks yang penting untuk mempertahankan hidup, yaitu:

a. Fungsi pembentukan dan ekskresi empedu

Hal ini merupakan fungsi utama hepar. Hepar mengekskresikan sekitar satu liter empedu setiap hari. Garam empedu penting untuk pencernaan dan absorpsi lemak dalam usus halus.

b. Fungsi metabolik

Hepar berperan penting dalam metabolisme karbohidrat, lemak, protein, vitamin dan juga memproduksi energi. Hepar mengubah amonia menjadi urea, untuk dikeluarkan melalui ginjal dan usus.

c. Fungsi pertahanan tubuh

Hepar mempunyai fungsi detoksifikasi dan fungsi perlindungan. Fungsi detoksifikasi dilakukan oleh enzim-enzim hepar yang melakukan oksidasi, reduksi, hidrolisis, atau konjugasi zat yang kemungkinan membahayakan dan mengubahnya menjadi zat yang secara fisiologis tidak aktif. Fungsi perlindungan dilakukan oleh sel kupfer yang terdapat di dinding sinusoid hepar.

d. Fungsi vaskuler hepar

Pada orang dewasa jumlah aliran darah ke hepar diperkirakan mencapai 1500 cc tiap menit. Hepar berfungsi sebagai ruang penampung dan bekerja sebagai filter karena letaknya antara usus dan sirkulasi umum (Husadha, 1996).

2.2 Kerusakan Hepar Akibat Radikal Bebas

Organ hepar yang mempunyai berbagai fungsi dapat dirusak oleh berbagai zat, salah satunya yaitu radikal bebas. Radikal bebas merupakan senyawa yang sifatnya sangat tidak stabil (mempunyai satu atau lebih elektron yang tidak berpasangan pada orbit luarnya), sehingga senyawa ini sangat reaktif untuk memperoleh pasangan elektron. Senyawa radikal bebas dapat dibentuk dari reaksi reduksi oksidasi yang terjadi selama proses fisiologis normal (endogen) atau mungkin berasal dari metabolisme enzimatik bahan-bahan kimia dari luar tubuh (eksogen)

(Robbins dan Kumar, 2007). Radikal bebas yang timbul akibat reaksi biokimia tubuh normal antara lain berupa hasil sampingan dari proses oksidasi atau pembakaran sel yang berlangsung pada saat bernafas, metabolisme sel, olah raga yang berlebihan, dan peradangan, sedangkan radikal bebas yang berasal dari luar tubuh dapat terjadi ketika tubuh terpapar polusi lingkungan seperti asap kendaraan bermotor, asap rokok, bahan pencemar, radiasi matahari atau radiasi kosmis.

Radikal bebas lazimnya hanya bersifat perantara yang bisa dengan cepat diubah menjadi bahan yang tidak membahayakan tubuh. Radikal bebas dapat secara spontan dirusak, misalnya superoksida secara spontan dirusak menjadi oksigen atau hidrogen peroksida. Kecepatan pengerusakan ditingkatkan oleh kerja enzim katalisis *dismutase superoksida*. Sejumlah enzim lain seperti *glutation peroksidase*, *glutation sintetase*, *glukosa 6 fosfat dehidrogenase*, dan *katalase* juga memberi perlawanan terhadap radikal bebas, namun bila radikal bebas bertemu dengan enzim atau asam lemak tak jenuh ganda, maka merupakan awal dari kerusakan sel, antara lain:

a. Kerusakan DNA pada inti sel.

Interaksi dengan asam-asam nukleat menyebabkan mutasi dalam kode genetika. Bila kerusakan tidak terlalu parah, disebut juga jejas *reversible*, masih dapat diperbaiki oleh sistem perbaikan DNA, namun bila sudah menyebabkan rantai DNA terputus di berbagai tempat, kerusakan ini tidak dapat diperbaiki lagi sehingga pembelahan sel akan terganggu disebut jejas *irreversible*.

b. Kerusakan membran sel.

Komponen terpenting membran sel mengandung asam lemak tak jenuh ganda yang sangat rentan terhadap serangan radikal bebas. Asam lemak tak jenuh yang terserang radikal bebas akan menghasilkan peroksidase yang keadaannya sendiri tidak mantap dan reaktif dan timbul reaksi rantai autokatalisis sampai merusak retikulum endoplasma, mitokondria, dan komponen mikrosom lain, mengakibatkan kerusakan parah pada sel (Robbins dan Kumar, 2007)

c. Kerusakan protein.

Hubungan silang protein (asam amino paling labil ialah metionin, histidin, sistein, lisin) dapat juga terjadi dan meningkatkan perusakan seluruh sel, khususnya enzim inaktif, terutama enzim sulfhidril.

2.3 SGOT dan SGPT

Hepar mampu mensekresikan enzim-enzim transaminase saat selnya mengalami gangguan. Transaminase merupakan indikator yang peka pada kerusakan sel hepar (Husadha, 1996). Enzim-enzim tersebut adalah:

2.3.1 *Serum Glutamic Oxaloacetic Transaminase (SGOT)*

Enzim ini berfungsi sebagai katalisator reaksi antara asam aspartat dan asam alfa ketoglutarat. Enzim ini terdapat di jantung, otot rangka, hepar, otak dan ginjal. Kadar normal dalam darah 10- 40 IU/liter. Meningkatkan tajam ketika terjadi perubahan infark miokardium (Husadha, 1996). Kadar SGOT serum meningkat pada hampir semua penyakit hepar. Kadar yang tertinggi ditemukan dalam hubungannya dengan keadaan yang menyebabkan nekrosis hepar yang luas, seperti hepatitis virus berat, cedera hepar akibat toksin, atau kolaps sirkulasi yang berkepanjangan.

Peningkatan yang lebih rendah ditemukan pada hepatitis akut ringan demikian pula pada penyakit hepar kronik difus maupun lokal (Podolsky dan Isselbacher, 2002). Ketika sel hepar mengalami kerusakan, enzim tersebut berada dalam darah, sehingga dapat diukur kadarnya. Hal ini disebabkan karena enzim ini berada dalam sitosol dan mitokondria sel hepar (Talwar dan Srivastava, 2006).

2.3.2 *Serum Glutamic Pyruvic Transaminase (SGPT)*

Enzim ini mengkatalisis pemindahan satu gugus amino antara lain alanin dan asam alfa-ketoglutarat. Terdapat banyak di hepatosit dan konsentrasinya relatif rendah di jaringan lain. Kadar normal dalam darah 5- 35 IU/ liter (Haki, 2009). Enzim

ini secara normal terdapat pada sitosol sel hepar dan bisa keluar ke sirkulasi karena adanya nekrosis sel hepar sehingga kadarnya bisa diukur melalui pemeriksaan serum darah (Talwar dan Srivastava, 2006).

2.3.3 Rasio SGOT/SGPT

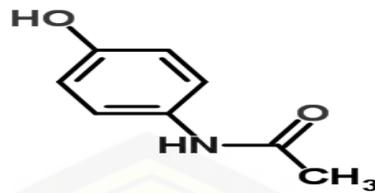
Rasio SGOT/SGPT sering digunakan untuk menentukan diagnosis kerusakan hepar. Nilai normal SGOT/SGPT adalah 0,7-1,4. Rasio SGOT/SGPT meningkat pada keadaan kerusakan sel hepar karena obat yang bersifat hepatotoksik adalah (>2.0), sedang pada hepatitis alkoholik sebesar (1.4-2.0), serta (>1.5) pada kolestatis intra hepatic dan hepatitis kronik (Maheshwari, 2008)

2.4 Parasetamol

Asetaminofen atau parasetamol merupakan obat golongan *Non-Steroid Anti Inflammatory Drugs* (NSAID) derivat para amino fenol. Parasetamol merupakan golongan obat NSAID yang mempunyai efek analgesik dan antipiretik namun tidak mempunyai efek sebagai anti inflamasi (Gunawan, 2011). Obat ini sudah digunakan sebagai antipiretik dan analgetik sejak tahun 1955 dan terbukti aman dengan dosis terapi yang sesuai (Bunchorntavakul, 2013).

2.4.1 Struktur dan Sifat Kimia

Parasetamol rumus molekul $C_8H_9NO_2$ dengan berat molekul 151,16 g/mol, berat jenis 1,293 (air=1), titik lebur 169-170 °C, titik didih >500 °C. Penampilannya berupa Kristal berwarna atau bubuk kristal putih, sedikit larut dalam air dingin dan cukup larut dalam air panas (BPOM RI, 2013). Struktur kimia parasetamol dapat ditunjukkan dengan Gambar 2.1 di bawah ini:



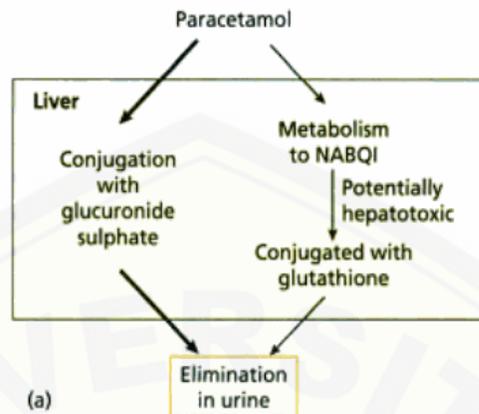
Gambar 2.1 Struktur Kimia Parasetamol (<http://www.chemspider.com/ChemicalStructure.1906.html>)

2.4.2 Farmakologi

Parasetamol baik digunakan pada anak-anak maupun dewasa untuk mengatasi nyeri atau demam, tapi obat ini tidak cocok digunakan untuk nyeri yang disebabkan inflamasi sebab parasetamol tidak mempunyai efek antiinflamasi (Gunawan, 2011). Berikut penjelasan farmakokinetik dan farmakodinamik dari parasetamol:

a. Farmakokinetik

Parasetamol masuk ke saluran cerna dan diabsorpsi dengan cepat dan sempurna oleh tubuh menuju sirkulasi darah. Konsentrasi tertinggi plasma dicapai dalam waktu setengah jam dimana 25% parasetamol terikat dengan protein plasma. Masa paruh dari parasetamol ini di dalam plasma adalah selama 1-3 jam dan obat ini bisa tersebar ke seluruh cairan tubuh. Selanjutnya, parasetamol akan memasuki hepar untuk proses konjugasi (Gunawan, 2011). Pada dosis terapi yang sesuai, metabolisme obat ini mengalami dua fase konjugasi di hepar. Fase konjugasi yang pertama, sebagian kecil parasetamol dioksidasi oleh enzim sitokrom P450 hepar menjadi senyawa NAPQI yang merupakan radikal bebas. Senyawa NAPQI ini akan dikonjugasi lagi oleh GSH hepar. Fase yang kedua adalah sebagian besar parasetamol akan dikonjugasi dengan asam glukoronat dan asam sulfat (Firth dan Baker, 2008). Hasil konjugasi dari kedua fase tersebut diekskresikan melalui ginjal dan sebagian kecil sebagai parasetamol sebesar 3% (Gunawan, 2011). Agar memudahkan memahami metabolisme parasetamol di hepar, di bawah ini disajikan skemanya sebagai berikut:



Gambar 2.2 Skema Metabolisme Parasetamol (Firth dan Baker, 2008).

b. Farmakodinamik

Parasetamol mempunyai efek analgesik dan antipiretik. Efek anti inflamasinya sangat lemah karena lemah dalam menghambat prostaglandin sehingga tidak digunakan sebagai antireumatik (Gunawan, 2011).

2.4.3 Dosis Toksik

Dosis parasetamol untuk dewasa adalah 300 mg sampai 1 g per kali dengan maksimum pemberian 4 g per hari, sedangkan untuk anak 6-12 tahun adalah 150-300 mg per kali dengan maksimum pemberian 1,2 g per hari. Untuk anak 1-6 tahun adalah 60-120 mg per kali dan bayi berusia kurang dari 1 tahun adalah 60 mg per kali dengan maksimum 6 kali sehari pada keduanya.

Gejala hepatotoksisitas dapat terjadi pada pemberian dosis tunggal 10-15 gram (200-250 mg/kgBB) parasetamol (Gunawan, 2011).

2.4.4 Mekanisme Toksisitas

Akibat atau efek samping yang paling serius dari pemberian obat ini dengan dosis yang toksik adalah kerusakan sel hepar berupa nekrosis (Gunawan, 2011). Sesuai farmakokinetiknya, obat ini dengan dosis terapi akan dimetabolisme di hepar

melalui dua fase konjugasi, pada fase pertama obat ini akan dioksidasi oleh enzim sitokrom P-450 (CYP) menjadi bahan toksik yaitu NAPQI. Senyawa NAPQI ini diproduksi dengan jumlah yang kecil pada dosis terapi dan akan diubah oleh antioksidan tubuh yaitu GSH menjadi senyawa non toksik yaitu sistein dan merkapturik yang nantinya diekskresikan dalam urin juga (Bunchorntavakul dan Reddy, 2013).

Penggunaan parasetamol dengan dosis toksik akan mengakibatkan jalur fase kedua yaitu sulfasi dan glukoronidasi menjadi jenuh, sehingga menyebabkan fase satu meningkat kerjanya dan menghasilkan metabolit NAPQI lebih besar. Senyawa NAPQI yang berlebihan ini menurunkan kadar GSH. Jumlah GSH yang sedikit tidak mampu menetralkan NAPQI yang berjumlah banyak sehingga NAPQI berusaha mengikat sel hepar dan akhirnya sel hepar mengalami kerusakan. Ketika GSH habis, NAPQI berikatan dengan sistein di hepatosit membentuk protein yaitu NAPQI-*protein adduct* yang akan menyebabkan stres oksidatif dan nekrosis hepatoseluler. Kerusakan mitokondria, fragmentasi DNA, dan peroksidasi lipid diketahui berperan dalam kerusakan hepar yang diinduksi parasetamol (Bunchorntavakul dan Reddy, 2013). Gejala yang ditimbulkan oleh parasetamol dosis toksik ini berupa anoreksia, mual dan muntah pada hari 24 jam pertama. Selanjutnya, pada hari kedua mulai terlihat gangguan faal hepar yang ditandai peningkatan aktivitas serum transaminase, laktat dehidrogenase, kadar bilirubin serum serta pemanjangan masa protrombin (Gunawan, 2011).

2.5 Antioksidan

Antioksidan merupakan zat yang dapat menetralkan radikal bebas. Antioksidan ini berfungsi menyelamatkan sel-sel tubuh dengan cara mencegah reaktifitas dari radikal bebas. Antioksidan ini dapat digolongkan menjadi dua yaitu antioksidan enzimatis dan antioksidan nonenzimatis. Antioksidan enzimatis berupa Superoksida Dismutase (SOD), katalase, Glutation Peroksidase dan Glutation (GSH).

Antioksidan non enzimatis berupa tokoferol (vitamin E), beta karoten, asam askorbat (vitamin C), Polifenol, dan asam lipoat (Winarsi, 2007).

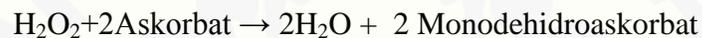
2.5.1 Polifenol

Polifenol merupakan hasil metabolit sekunder yang dihasilkan tanaman untuk melindungi dirinya dari organisme lain. Zat ini mempunyai lebih dari satu gugus hidroksil. Polifenol tanaman menurut struktur kimianya dapat dibagi menjadi 4 kelompok besar yaitu asam fenol, flavonoid, polifenol amides, polifeol lain (Tsao, 2010). Polifenol juga bisa dibagi menjadi beberapa grup yaitu fenol sederhana, asam benzoat, fenilpropanoid, dan flavonoid, berdasarkan nomor atom karbon yang menempel pada rantai dasar fenol. Polifenol ini terakumulasi dalam bagian akar, batang, bunga, daun, dan buah dari tanaman (Francini, 2013).

Beberapa penelitian membuktikan bagaimana efek dan bioavaibilitas polifenol bagi kesehatan manusia, terutama menetralkan radikal bebas dan ROS (*Reactive Oxygen Species*). Polifenol mendukung aktivitas penting dari antioksidan selular tubuh seperti glutation, asam askorbat, alfa tokoferol dan enzim seperti superoksida dismutase dan peroksidase (Francini, 2013). Polifenol sudah dibuktikan sebagai antioksidan kuat yang dapat menangkal radikal bebas dengan mekanisme yaitu mendonorkan elektron atau atom hidrogen misalnya pada proses hidroksilasi oleh flavonoid. Salah satu turunan flavonoid adalah antosianin. Antosianin adalah komponen utama dari pigmen merah, biru dan ungu dari mayoritas kelopak bunga, buah-buahan dan sayuran, dan varietas khusus tertentu dari biji-bijian. Warna dasar antosianin yaitu merah dan biru. Antosianin secara kimiawi stabil dalam larutan asam Polifenol menekan terbentuknya radikal bebas sehingga menurunkan proses oksidasi dengan mencegah atau menonaktifkan prekursor radikal bebas. Penelitian lebih lanjut menyatakan bahwa polifenol mempunyai pengaruh sebagai penghancur rantai peroksidasi lipid dengan mendonasikan elektron kepada radikal bebas, menetralsasinya sehingga menjadi lebih stabil dan tidak reaktif (Tsao, 2010).

2.5.2 Vitamin C

Vitamin C atau asam askorbat merupakan salah satu antioksidan yang larut dalam air. Vitamin C banyak ditemukan pada tanaman seperti buah dan sayuran. Pada tanaman vitamin ini berfungsi untuk pertumbuhan, diferensiasi dan metabolisme sel tanaman. Manfaat vitamin C salah satunya sebagai antioksidan. Cara kerja Vitamin C sebagai antioksidan adalah dengan mendonorkan elektron yang dimiliki sehingga dapat melengkapi kekurangan elektron pada radikal bebas sehingga radikal bebas menjadi tidak reaktif. Berikut reaksi vitamin C sebagai antioksidan yang terjadi pada hidrogen peroksida yang merupakan radikal bebas:



Sebagai antioksidan, askorbat bereaksi dengan radikal bebas (hidrogen peroksida) membentuk asam monodehidroaskorbat, hasil reduksi ini dapat diubah lagi oleh enzim monodehidroaskorbat reduktase menjadi asam askorbat lagi sehingga radikal bebas ternetralisir dan tidak reaktif lagi (Winarsi, 2007).

2.5.3 Glutathion (GSH)

Glutathion merupakan tripeptida yang larut dalam air yang terdiri dari asam amino glutamine, sistein dan glisin. Sebagai antioksidan penting, GSH berperan dalam detoksifikasi berbagai senyawa ektrofilik dan peroksida melalui katalisis oleh glutathione S-transferase (GST) dan glutathione peroksidase (Anderson, 1998). Glutathion disintesis di seluruh tubuh yang pada dasarnya ditemukan di semua sel. Glutathion memiliki fungsi lain seperti detoksifikasi xenobiotik, penyimpanan dan transportasi sistein, regulasi proliferasi sel, sintesis deoxyribonucleotide, metabolisme prostaglandin dan regulasi respon imun (Sen, 1999).

Glutathion peroksidase dengan katalase dan superoksida dismutase (SOD) berfungsi untuk melindungi sel dari kerusakan akibat radikal bebas. Glutathion peroksidase mendetoksifikasi peroksida dengan GSH bertindak sebagai donor elektron (Mullineaux, 1997).

Kadar normal GSH dalam jaringan manusia berkisar 0,1-1 milimolar (mM), sebagian besar terkonsentrasi di hepar (sampai 10 mM) dan sisanya di dalam limpa, ginjal, lensa, eritrosit, dan leukocytes (Bremer *et al.*, 1981). Stres oksidatif dapat menurunkan kadar GSH yang meliputi paparan sinar UV dan radiasi, infeksi virus, paparan zat kimia, toksin, peradangan, luka bakar, shock septik (Kidd, 1997).

Sintesis GSH melalui reaksi enzimatik yang memerlukan ATP dan melibatkan dua enzim utama (Anderson, 1997). Pertama, sistein dan glutamat digabungkan, dengan gamma glutamyl cysteinyl sintetase. Kedua, GSH sintetase menggabungkan gamma glutamylcysteine dengan glisin untuk menghasilkan GSH. Kadar GSH dapat terganggu apabila terdapat hambatan dalam proses sintesis, biasanya terbatas dalam ketersediaan sistein. Puasa, diet rendah kalori dan protein atau defisiensi asam amino dapat mengganggu proses sintesis GSH (Whitcomb, 1994). Glutation (GSH) didaur ulang dan dikatalisis oleh glutation sulfide reduktase dengan bantuan NADPH (Meister, 1994). Tempat penyimpanan GSH terbesar berada di dalam hepar. Sel parenkim hepar dapat menyintesis GSH untuk berkonjugasi dengan sitokrom P450, kemudian mengeksponnya ke seluruh tubuh (Anderson, 1997). Glutation (GSH) yang beredar dalam darah terutama berada dalam bentuk sistin, karena telah teroksidasi dan bersifat lebih stabil. Sel akan mengimpor sistin dari darah dan merubahnya menjadi sistein (misalnya dengan bantuan asam askorbat sebagai kofaktor), kemudian mensintesisnya menjadi GSH (Meister, 1994).

2.6 Apel

Apel merupakan tanaman buah yang dikembangkan dalam usaha perkebunan. Di Indonesia, apel dapat tumbuh dan berbuah baik di daerah dataran tinggi. Sentra produksi apel di Jawa Timur adalah Malang (Batu dan Poncokusumo) dan Pasuruan (Nongkojajar), di daerah ini apel telah diusahakan sejak tahun 1950, dan berkembang pesat pada tahun 1960 hingga saat ini (Prihatman, 2000).

2.6.1 Klasifikasi

Menurut sistematika, tanaman apel termasuk dalam:

Divisio	: Spermatophyta
Subdivisio	: Angiospermae
Klas	: Dicotyledonae
Ordo	: Rosales
Famili	: Rosaceae
Genus	: Malus
Spesies	: <i>Malus sylvestris Mill</i>

Terdapat bermacam-macam varietas yang memiliki ciri-ciri atau kekhasan tersendiri.

2.6.2 Jenis Apel

Apel adalah tanaman yang berasal dari daerah subtropis. Di Indonesia beredar dua jenis apel, yaitu apel impor maupun apel lokal. Terdapat empat varietas apel yang dikembangkan oleh petani, yaitu Manalagi, Anna, Rome beauty, dan Wangling (Sari dkk, 2012).

2.6.3 Kandungan Buah Apel

Citarasa, aroma maupun tekstur apel sebenarnya dihasilkan kurang dari 230 komponen kimia serta beragam asam seperti asam asetat, asam format dan 20 jenis asam lain. Kandungan alkohol berkisar 30-40 jenis ester seperti, etil asetat dan 100 jenis karbonil seperti formaldehide dan asetaldehide (Ikrawan,1996).

Varietas Manalagi, Rome Beauty, dan Anna umumnya memiliki nilai pH yang cukup rendah. Ketiga apel ini memiliki karakteristik yang berbeda-beda dimana apel Manalagi cenderung memiliki rasa buah yang manis, kandungan asam yang rendah serta kadar vitamin C yang rendah, sedangkan apel Rome Beauty memiliki rasa yang sedang antara manis dan asam seimbang, kandungan asam yang cukup tinggi, serta apel Anna memiliki kandungan asam yang paling tinggi, ketiga varietas apel tersebut memiliki kandungan vitamin C yang berbeda dimana vitamin C dalam

buah apel dipengaruhi oleh kondisi penyimpanan, pertumbuhan dan pengolahannya. Komponen kimia didalam tanaman apel dapat dipengaruhi oleh beberapa faktor antara lain perbedaan varietas, keadaan iklim, tempat tumbuh, dan cara pemeliharaan tanaman, cara pemanenan, kematangan pada waktu panen dan kondisi penyimpanan setelah panen.

Aktivitas antioksidan berbagai varietas apel juga berbeda. Senyawa fitokimia pada apel yang berfungsi sebagai antioksidan primer adalah senyawa fenolik, misalnya pada golongan flavonoid (flavonol, antosianin, flavons), turunan asam sinamat, kumarin, tokoferol dan asam-asam organik polifungsional. Apel juga mengandung betakaroten. Betakaroten memiliki aktivitas sebagai provitamin A yang berguna untuk menangkal serangan radikal bebas penyebab berbagai penyakit degeneratif. Vitamin C dan vitamin A merupakan antioksidan sekunder (Susanto dkk, 2011)

2.7 Cuka Apel

Cuka apel adalah salah satu jenis cuka dari buah-buahan yang sekarang banyak dikonsumsi oleh masyarakat. Cuka apel yang beredar di masyarakat di antaranya adalah merk Tahesta dari apel Anna Malang. Kandungan polifenol dan asam asetat diyakini mempunyai khasiat berupa antioksidan alami yang mampu menangkal radikal bebas dalam tubuh.

2.7.1 Pengertian Cuka

Cuka adalah cairan yang masam rasanya yang diproduksi oleh bahan yang mengandung pati dan gula melalui proses fermentasi alkoholik dan *acetous* (Ogawa, 2000). Menurut Standart Nasional Indonesia (SNI), cuka fermentasi merupakan produk cair yang mengandung asam asetat dan diperoleh melalui proses fermentasi bahan bahan yang mengandung karbohidrat atau alkohol dengan atau tanpa menambahkan bahan tambahan yang diizinkan (Pranowo, 2005).

2.7.2 Kandungan Cuka Apel

Di Amerika Serikat, produk cuka harus mengandung minimal 4% keasaman. Negara-negara Eropa memiliki standar regional untuk cuka yang diproduksi atau dijual di area tersebut. Cuka yang telah disuling biasanya mengandung 4-7% asam asetat, sedangkan cuka apel mengandung sekitar 5-6% asam asetat. Terdapat beberapa senyawa yang berbeda dalam setiap asam cuka, perbedaan ini disebabkan adanya perbedaan bahan baku apel yang digunakan serta perlakuan yang berbeda saat proses fermentasinya (Karim, 2011).

Kandungan fenol dan asam asetat dalam cuka apel diyakini mempunyai khasiat berupa antioksidan alami yang mampu menangkal radikal bebas dalam tubuh (Mohamad *et al.*, 2015). Kandungan fenol pada cuka apel sebesar 132,55 mg/L sedangkan asam asetat sebesar 4,53% dapat dilihat pada Tabel 2.1 dibawah ini

Tabel 2.1 Kandungan cuka apel

Komposisi	Jumlah
Total Asam (%)	4,53
Alkohol (%)	0,13
Ph	3,21
TPT (Brix)	3,67
Aktivitas Antioksidan (%)	58,93
Fenol (mg/L)	132,55
Pektin (%)	0,75

Sumber: Zubaidah (2011).

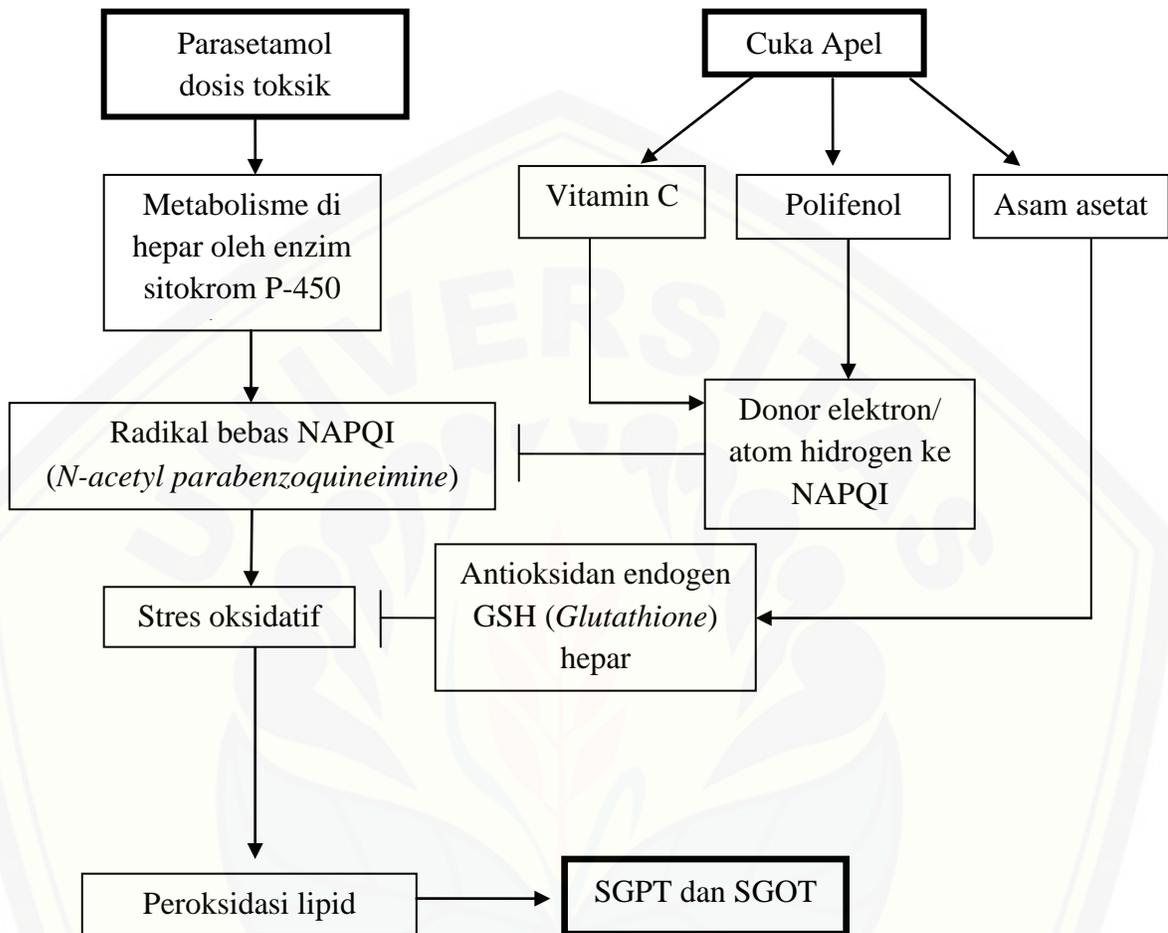
Fenol berfungsi sebagai antioksidan dengan menaikkan kadar GSH hepar, menurunkan lipid peroksidasi sehingga mencegah kerusakan sel hepar. Asam asetat juga berperan dalam aktivitas antioksidan berupa perbaikan kadar enzim hepar (Mohamad *et al.*, 2015). Selain itu, cuka apel mengandung nutrisi yang sama dengan apel, yaitu pektin, beta karoten, potassium, enzim, dan asam amino yang terbentuk selama proses fermentasi. Kandungan potassium yang tinggi mendorong pembentukan sel, jaringan dan organ tubuh, sementara enzim membantu meningkatkan reaksi kimia dalam tubuh. Cuka buah apel juga mengandung kalsium yang menjaga kesehatan tulang, membantu mengalirkan gerak syaraf, dan mengatur kontraksi otot sedangkan zat besi yang penting bagi kesehatan darah. Magnesium adalah komponen lain yang banyak bermanfaat bagi tubuh terutama jantung (Pranowo, 2006). Cuka apel juga mengandung vitamin C yang juga berfungsi sebagai antioksidan. Kandungan vitamin C pada cuka apel sebesar 13,71 mg dalam 300 ml cuka apel (www.tahesta.com). Kandungan cuka apel dapat dilihat pada Tabel 2.1 berikut:

Tabel 2.2 Kandungan cuka apel Tahesta

Kandungan	Jumlah (mg)
Protein	0
Lemak	0
Karbohidrat	5598
Serat Kasar	1139
Kalium	16,843
Kalsium	4,346
Magnesium	0,0098
Besi	0,261
Boron	1,04
Total Karoten	$0,7 \times 10^{-3}$
Vitamin C	13,71
Total asam	1721
Antosianin	5,04

Sumber: www.tahesta.com

2.8 Kerangka Konsep



Gambar 2.3 Kerangka Konsep

Keterangan:

- | Menghambat
- Memicu
- Variabel diteliti
- Variabel tidak diteliti

Pada kondisi normal, parasetamol mengalami glukuronidasi dan sulfasi dimana 80% dikonjugasi dengan asam glukoronat dan sebagian kecil lainnya dengan asam sulfat. Selain itu dalam jumlah kecil diubah menjadi metabolit reaktif berupa senyawa antara yang reaktif dan toksik yaitu Nasetil-p-benzoquinonimin (NAPQI). Metabolit NAPQI dibentuk dengan adanya bioaktivasi parasetamol melalui sistem sitokrom P-450. Metabolit tersebut kemudian didetoksifikasi oleh glutathion hepar (GSH) menjadi non toksik. Pada dosis tinggi, jalur konjugasi parasetamol oleh asam glukoronat dan asam sulfat menjadi jenuh sehingga banyak menjadi metabolit NAPQI, akibatnya terjadi penurunan GSH. Akibatnya NAPQI akan membentuk ikatan kovalen dengan protein sel hepar secara irreversible sehingga akan menyebabkan terjadinya degenerasi bahkan sampai nekrosis sel hepar. Selain itu, NAPQI juga akan mempermudah radikal bebas lainnya untuk menyebabkan kerusakan pada sel hepar. Salah satu kerusakan yang terjadi yaitu kebocoran membran sel hepar. Kebocoran membran sel hepar akan mengakibatkan keluarnya senyawa yang berada di sitosol dan organel sel lainnya, sehingga SGOT dan SGPT yang merupakan enzim yang berada di dalam sitosol dan mitokondria juga ikut keluar. Cuka apel mengandung antioksidan berupa polifenol dan vitamin C yang dapat mencegah kerusakan sel hepar oleh radikal bebas, dan terdapat pula asam asetat yang dapat meningkatkan kadar GSH. Antosianin adalah salah satu dari turunan polifenol golongan flavonoid. Polifenol dan vitamin C bekerja sebagai antioksidan dengan cara mendonorkan elektron pada radikal bebas, sehingga radikal bebas menjadi stabil dan tidak merusak sel. Asam asetat pada cuka akan meningkatkan kadar GSH, sehingga jika GSH meningkat, maka metabolit NAPQI yang akan berikatan dengan protein dan menyebabkan nekrosis sel hepar akan menurun sehingga diharapkan mampu mencegah peningkatan kadar SGOT dan SGPT.

2.9 Hipotesis Penelitian

Terdapat aktivitas hepatoprotektor cuka apel Anna terhadap kadar SGOT dan SGPT serum tikus wistar yang diinduksi parasetamol dosis toksik.

BAB 3. METODE PENELITIAN

3.1 Jenis Penelitian

Penelitian ini merupakan penelitian *true experimental laboratories*. Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui suatu pengaruh yang timbul akibat dari adanya perlakuan tertentu.

3.2 Tempat dan Waktu

Penelitian ini dilakukan di dua tempat yaitu Laboratorium Farmakologi Fakultas Kedokteran Universitas Jember untuk pemeliharaan sampel tikus, Laboratorium Biokimia Fakultas Kedokteran Universitas Jember untuk mengukur kadar SGOT dan SGPT serum tikus pada Bulan Oktober-November 2015.

3.3 Populasi dan Sampel

3.3.1 Populasi

Populasi pada penelitian ini adalah Tikus Jantan *Rattus norvegicus* galur Wistar diperoleh dari peternakan tikus yang ada di Malang. Peternakan ini sering digunakan untuk pengambilan sampel dalam penelitian.

3.3.2 Sampel

Pada penelitian ini terdapat kriteria inklusi dan eksklusi yang bertujuan untuk membuat homogen sampel yang akan digunakan. Kriteria inklusi sampel penelitian adalah sebagai berikut:

- a. *Rattus norvegicus* galur wistar jantan.
- b. Tikus bulu putih dan sehat (bergerak aktif).
- c. Umur 2-3 bulan.
- d. Berat 150-200 gram.

Sedangkan kriteria eksklusi sampel penelitian adalah tikus yang sakit, yang mati sebelum proses randomisasi.

3.3.3 Jumlah Sampel

Sampel dipilih dengan menggunakan teknik *simple random sampling* yang kemudian dibagi menjadi 3 kelompok. Penelitian eksperimen dengan rancangan acak lengkap, acak kelompok, atau faktorial sederhana untuk estimasi jumlah pengulangan atau besar sampel dalam penelitian ini dapat dihitung dengan menggunakan rumus *Federer* sebagai berikut:

$$(t-1)(r-1) \geq 15$$

$$(3-1)(r-1) \geq 15$$

$$2r \geq 15 + 2$$

$$r \geq 8 \sim 9$$

Keterangan:

r = jumlah sampel tiap kelompok perlakuan

t = jumlah kelompok perlakuan

Besar sampel yang dibutuhkan berdasarkan perhitungan dengan rumus di atas minimal sebanyak 9 ekor tikus masing-masing kelompok. Sehingga dalam penelitian ini jumlah sampel yang digunakan untuk 3 kelompok adalah 27 ekor tikus.

3.4 Definisi Operasional

3.4.1 Cuka Apel

Cuka apel adalah cuka apel Tahesta yang pembuatannya berasal dari apel *Anna* Malang yang melalui proses fermentasi alkohol menggunakan *Sacharomyces cereviceae* dan fermentasi asetat menggunakan *Acetobacter aceti* dengan dosis 0,4 ml/150 gBB (2,67 ml/KgBB) tikus wistar per hari.

3.4.2 Parasetamol dosis toksik

Parasetamol dosis toksik adalah dosis $\frac{3}{4}$ LD50 parasetamol pada tikus wistar per hari yaitu 291,6 mg, yang dilarutkan dalam 1 ml CMC diberikan pada hari ke-12, 13, 14 satu jam setelah pemberian cuka apel Tahesta.

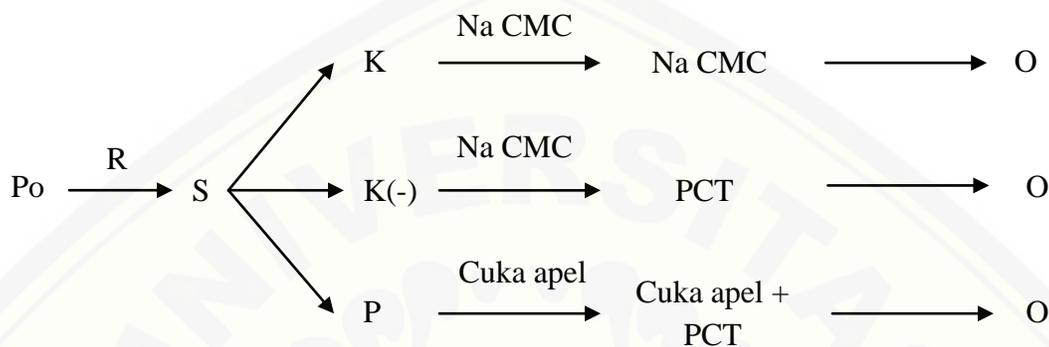
3.4.3 SGOT dan SGPT

Serum Glutamic Oxaloacetic Transaminase (SGOT) merupakan enzim yang dihasilkan oleh hepatosit yang mengalami peradangan atau kerusakan. Dalam penelitian ini SGOT serum tikus akan meningkat karena adanya kerusakan sel hepar yang diakibatkan oleh pemberian parasetamol dosis toksik.

Serum Glutamic Pyruvic Transaminase (SGPT) merupakan enzim yang dihasilkan oleh hepatosit. Enzim tersebut akan keluar dari hepatosit jika terdapat peradangan atau kerusakan pada sel tersebut (Syaharudin 2013). Dalam penelitian ini SGPT serum tikus akan meningkat karena adanya kerusakan sel hepar yang diakibatkan oleh pemberian parasetamol dosis toksik. Metode pemeriksaan kadar SGOT dan SGPT menggunakan metode kinetik rekomendasi dari *Internasional Federation of Clinical Chemistry* (IFCC).

3.5 Rancangan Penelitian

Rancangan penelitian yang digunakan adalah *Post Test Only Control Group Design*. Rancangan penelitian ditunjukkan pada Gambar 3.1.



Gambar 3.1 Rancangan Penelitian Keterangan:

- Po : Populasi
 R : Randomisasi sampel
 S : Sampel
 K : Kelompok kontrol dengan pemberian Na CMC 1% selama 14 hari.
 K(-) : Kelompok kontrol negatif dengan pemberian Na CMC 1% selama 14 hari dan parasetamol dosis toksik 291,6 mg/200 gBB tikus pada hari ke-12, 13, dan 14.
 P : Kelompok perlakuan dengan pemberian cuka apel 0,4 ml/150 g per oral selama 14 hari dan parasetamol dosis toksik 291,6 mg/200 gBB tikus satu jam setelahnya pada hari ke-12, 13, dan 14
 PCT : Pemberian parasetamol dosis toksik 291,6 mg/200 gBB tikus
 O : Data hasil dari pengukuran kadar SGOT dan SGPT serum tikus

3.6 Variabel Penelitian

3.6.1 Variabel Bebas

Variabel bebas dalam penelitian ini adalah cuka apel Anna.

3.6.2 Variabel Terikat

Variabel terikat dalam penelitian ini adalah kadar SGOT dan SGPT serum tikus.

3.6.3 Variabel Terkendali

Variabel terkontrol dalam penelitian ini adalah:

- a. Usia tikus yaitu 2-3 bulan.
- b. Jenis kelamin jantan dan galur hewan coba yaitu *Rattus norvegicus* galur wistar.
- c. Berat badan tikus 150-200 gram.
- d. Pemeliharaan dan perlakuan hewan coba.
- e. Lama perlakuan hewan coba.
- f. Dosis dan frekuensi pemberian parasetamol.
- g. Frekuensi pemberian cuka apel.

3.7 Bahan dan Alat Uji

3.7.1 Bahan

Bahan-bahan yang digunakan dalam penelitian ini adalah:

- a. bahan untuk pemeliharaan tikus adalah makanan standar, akuades, minuman, dan sekam;
- b. bahan untuk kelompok perlakuan adalah cuka apel Tahesta;
- c. bahan untuk induksi adalah parasetamol dalam larutan CMC;
- d. bahan untuk kontrol normal adalah akuades;
- e. bahan untuk terminasi adalah eter;
- f. bahan untuk pengukuran kadar SGOT dan SGPT adalah reagen dialab.

3.7.2 Alat

Alat-alat yang digunakan dalam penelitian ini adalah:

- a. alat untuk pemeliharaan tikus adalah bak plastik ukuran 40 cm x 15 cm x 10 cm, penutup kawat ukuran 40 cm x 15 cm x 10 cm, botol air, dan label;
- b. alat untuk menyonde tikus adalah *hand scoon*, masker, *beaker glass*, pengaduk, dan spuit sonde;
- c. alat yang digunakan untuk terminasi dan pengambilan serum darah adalah spuit 3 cc, tabung reaksi, rak kecil, *cuvette*, dan sentrifuge.

3.8 Prosedur Penelitian

3.8.1 Pembuatan Sediaan Cuka Apel Tahesta

Dosis cuka apel Tahesta yang digunakan sebagai antioksidan pada penelitian sebelumnya adalah 0,4 ml/150 gBB (2,67 ml/KgBB) pada tikus wistar (Zubaidah, 2011).

3.8.2 Pembuatan Sediaan Parasetamol

LD-50 untuk tikus wistar secara per oral yang telah diketahui adalah 1944 mg/kgBB atau 388,8 mg/200 gBB tikus. Dosis parasetamol yang dapat menimbulkan efek kerusakan hepar berupa nekrosis sel hepar tanpa menyebabkan kematian mencit adalah dosis $\frac{3}{4}$ LD-50 per hari (Shiddiqi, 2008). Dosis yang digunakan adalah $388,8 \text{ mg/200 gBB} \times 0,75 = 291,6 \text{ mg/200 gBB}$ tikus.

Parasetamol diberikan selama 3 hari berturut-turut yaitu pada hari ke-12, 13, dan 14 satu jam setelah pemberian cuka apel. Pemberian parasetamol dengan cara ini dimaksudkan untuk menimbulkan kerusakan pada sel hepar berupa nekrosis tanpa menimbulkan kematian pada tikus.

3.8.3 Perlakuan terhadap Hewan Coba

Sejumlah 27 ekor tikus jantan wistar ditempatkan dalam kandang dengan diberi makan dan minum standar secara *ad libitum* dan diadaptasikan selama satu

minggu, tikus dibagi menjadi 3 kelompok. Masing-masing kelompok terdiri dari 9 ekor tikus yang dipilih secara acak. Kelompok kontrol normal diberi Na CMC 1% selama 14 hari. Kelompok kontrol negatif diberi Na CMC 1% selama 14 hari dan diinduksi parasetamol satu jam setelah pemberian Na CMC 1% pada hari ke 12, 13, dan 14. Sedangkan kelompok perlakuan diberi cuka apel Tahesta selama 14 hari dan diinduksi parasetamol satu jam setelah pemberian cuka apel Tahesta pada hari ke 12, 13, dan 14. Pada hari ke-15 dilakukan terminasi seluruh kelompok tikus dengan cara pembiusan menggunakan larutan eter, kemudian diambil darahnya dari ventrikel kanan tikus.

3.8.4 Pemeriksaan aktivitas enzim SGOT dan SGPT

SGOT dan SGPT diperiksa dengan metode kinetik modifikasi *International Federation of Clinical Chemistry* (IFCC). Pada metode ini menggunakan reagen standart. Setelah reagen standart dibuat kemudian mencampurkan sampel dengan reagen pemeriksaan. Sampel darah yang digunakan berupa serum sebesar 100 μ l ditambahkan dengan larutan standart sebesar 1000 μ l lalu di vortex. Setelah itu dibaca absorbansinya pada menit ke 1, 2, 3 dengan panjang gelombang yang digunakan salah satu dari panjang gelombang 365 nm yang mana panjang gelombang memiliki nilai faktor yang digunakan dalam mengukur kadar enzim SGOT dan SGPT. Hasil absorbansi dihitung dengan cara hasil absorbansi pada menit ke 3 dikurangi hasil absorbansi pada menit ke 2, dan hasil absorbansi pada menit ke 2 dikurangi hasil absorbansi pada menit pertama. Dari hasil dua pengurangan tersebut, dikurangi lagi dimana hasilnya tadi dalam angka mutlak selanjutnya dikalikan dengan faktor sesuai panjang gelombang yang digunakan.

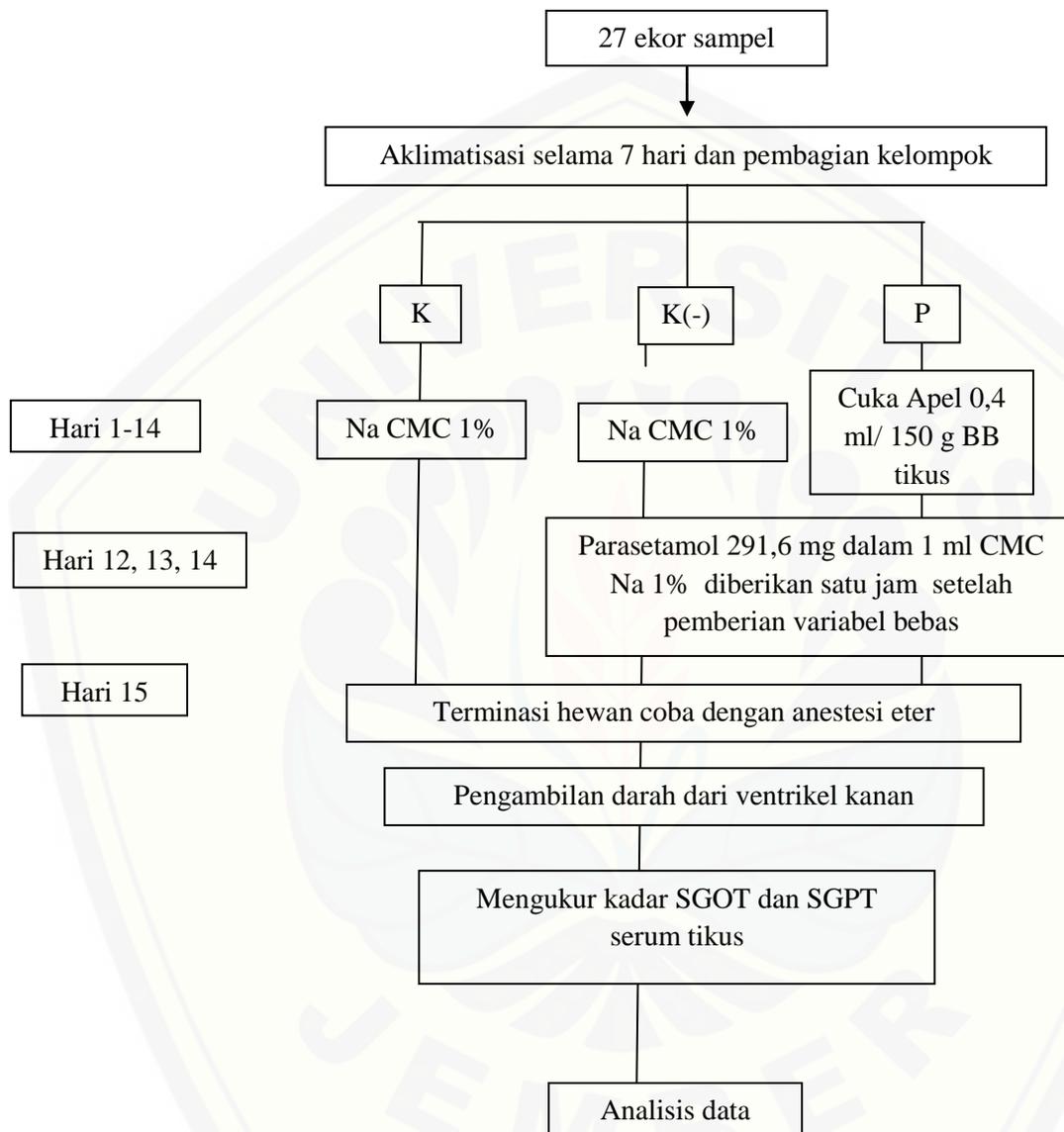
3.9 Analisis Data

Seluruh data dianalisis secara komputerisasi. Tahapan uji yang dilaksanakan terhadap pengukuran kadar SGOT dan SGPT yaitu uji normalitas data, uji

homogenitas data, dan *One Way Anova*. Jika data signifikan maka akan diteruskan dengan uji *Least Significantly Difference (LSD)*.

Apabila pada uji normalitas dan homogenitas data, didapatkan sebaran data yang tidak normal dan atau tidak homogen, maka menggunakan uji non parametric yaitu uji Kruskal Wallis dan dilanjutkan dengan Uji Mann Whitney.



3.10 Alur Penelitian

Gambar 3.2 Perlakuan terhadap hewan coba