



**PENGARUH JUS BUAH ALPUKAT (*Persea americana. M*)  
TERHADAP ENZIM TRANSAMINASE TIKUS WISTAR  
PADA PEMBERIAN PARASETAMOL DOSIS TOKSIK**

**SKRIPSI**

Oleh

**Defyna Dwi Lestari  
NIM 072010101018**

**FAKULTAS KEDOKTERAN  
UNIVERSITAS JEMBER  
2010**



**PENGARUH JUS BUAH ALPUKAT (*Persea americana. M*)  
TERHADAP ENZIM TRANSAMINASE TIKUS WISTAR  
PADA PEMBERIAN 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

**Defyna Dwi Lestari**  
**NIM 072010101018**

**FAKULTAS KEDOKTERAN**  
**UNIVERSITAS JEMBER**  
**2010**

## RINGKASAN

**Pengaruh Jus Buah Alpukat (*Persea americana. M*) terhadap Enzim Transaminase Tikus Wistar pada Pemberian Parasetamol Dosis Toksik;** Defyna Dwi Lestari, 072010101018; 2010; 74 halaman; Fakultas Kedokteran Universitas Jember.

Parasetamol merupakan metabolit aktif fenasetin yang memiliki efek analgesik dan antipiretik yang tidak berbeda secara signifikan dengan aspirin. Obat ini memiliki indeks terapeutik yang sempit, yaitu dosis terapi tidak terentang jauh dengan dosis toksik. Toksisitas parasetamol pada prinsipnya diperantarai oleh suatu metabolit reaktif di dalam hati yaitu *N-asetil-p-benzoquinone imine* (NAPQI). NAPQI ini bersifat radikal bebas, sehingga untuk menetralkan metabolit ini diperlukan antioksidan. Alpukat merupakan salah satu jenis tanaman yang dapat digunakan sebagai efek proteksi. Alpukat mengandung glutathione, vitamin C, beta karoten, vitamin E dan selenium yang diketahui dapat memberikan proteksi terhadap radikal bebas. Glutathione adalah salah satu antioksidan alami dalam tubuh yang biasanya terdapat pada pisang, apel, blewah, maupun anggur. Namun, kandungan glutathione alpukat mencapai 3 kali lipat. Glutathione tersebut mencapai 17,7 mg per 100 gram alpukat. Tujuan dari penelitian ini adalah untuk mengetahui pengaruh jus buah alpukat (*Persea americana. M*) terhadap enzim transaminase tikus wistar pada pemberian parasetamol dosis toksik.

Rancangan penelitian yang digunakan adalah *Post Test Only Control Group Design*. Penelitian dilakukan di Laboratorium Biomedik Fakultas Farmasi Universitas Jember pada bulan Oktober 2010. Tikus strain wistar jantan sebanyak 30 ekor yang telah diadaptasikan selama satu minggu dibagi menjadi 2 kelompok kontrol dan 3 kelompok perlakuan. Kelompok K<sub>1</sub> adalah kelompok kontrol negatif dengan pemberian larutan plasebo peroral selama 10 hari. Kelompok K<sub>2</sub> adalah kelompok kontrol positif dengan pemberian larutan plasebo peroral selama 10 hari dan parasetamol dosis toksik (tunggal = 2.500 mg/kgBB) pada hari ke-8.

Kelompok P<sub>1</sub> adalah kelompok perlakuan 1 yang diberi jus buah alpukat sebanyak 0,5 g/kgBB/hari selama 10 hari dan parasetamol dosis toksik (tunggal = 2.500 mg/kgBB) pada hari ke-8, kelompok P<sub>2</sub> diberi jus buah alpukat sebanyak 1,5 g/kgBB/hari selama 10 hari dan parasetamol dosis toksik (tunggal = 2.500 mg/kgBB) pada hari ke-8 dan kelompok P<sub>3</sub> diberi dosis jus buah alpukat sebanyak 4,5 g/kgBB/hari selama 10 hari dan parasetamol dosis toksik (tunggal = 2.500 mg/kgBB) pada hari ke-8. Pemberian jus buah alpukat dilakukan menggunakan sonde lambung, yang dilakukan 1x/hari, setiap hari, selama 10 hari. Setelah hari ke-10 seluruh tikus dianestesi dengan eter, dan diambil darahnya melalui ventrikel kiri untuk diukur kadar AST dan ALT dari serumnya. Hasil kadar AST dan ALT dianalisis dengan uji *Kruskal-Wallis*.

Berdasarkan hasil pengolahan data, dapat diketahui bahwa pada kelompok K<sub>1</sub> dan K<sub>2</sub> terdapat perbedaan yang signifikan. Hal ini menunjukkan bahwa pemberian parasetamol dosis toksik menyebabkan kerusakan sel hati ditandai dengan peningkatan kadar AST dan ALT. Kadar AST dan ALT pada kelompok yang mendapatkan perlakuan jus buah alpukat (*Persea americana. M*) pada kelompok P<sub>1</sub> (0,5 g/kgBB/hari), kelompok P<sub>2</sub> (1,5 g/kgBB/hari), kelompok P<sub>3</sub> (4,5g/kgBB/hari), memberikan perbedaan yang signifikan terhadap kelompok K<sub>2</sub> (plasebo+parasetamol). Ini berarti pemberian jus buah alpukat berpengaruh signifikan terhadap penurunan kadar AST dan ALT pada pemberian parasetamol dosis toksik.

Kelompok perlakuan P<sub>1</sub> dan P<sub>2</sub> jika dibandingkan dengan kelompok K<sub>1</sub>, menunjukkan perbedaan yang signifikan namun tidak signifikan terhadap P<sub>3</sub>. Ini berarti dosis yang diberikan pada kelompok perlakuan P<sub>3</sub> (jus buah alpukat 4,5 gr/kgBB/hari) hampir bisa mengembalikan kadar AST dan ALT seperti kondisi pada kelompok K<sub>1</sub>.

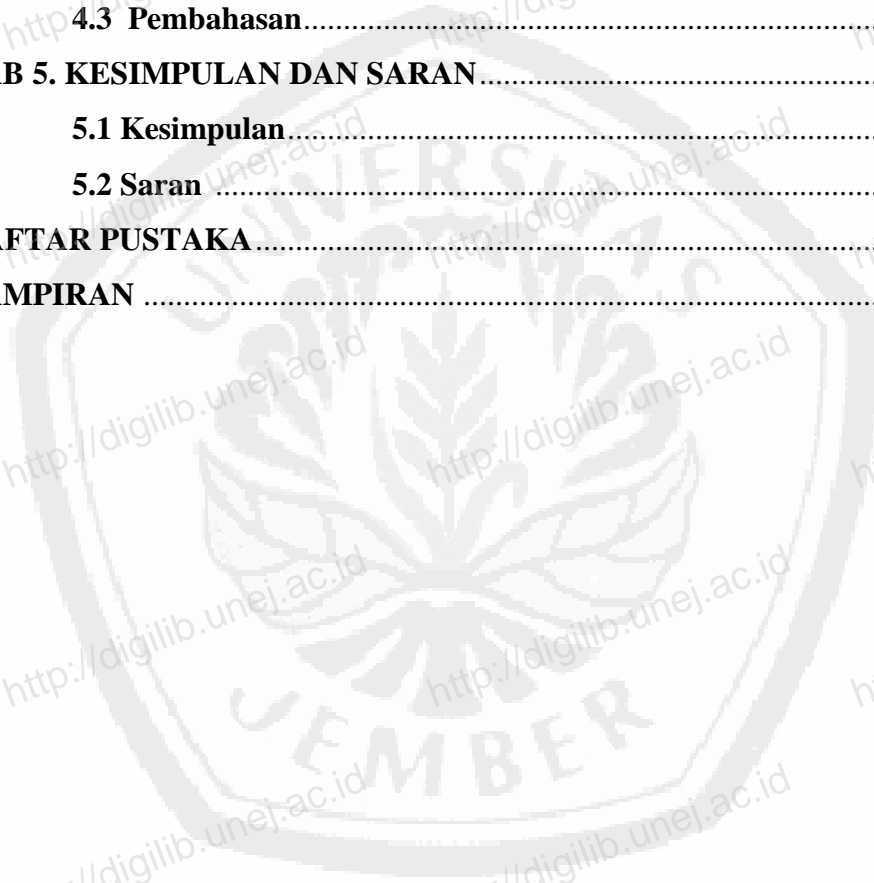
Berdasarkan penelitian yang telah dilakukan, dapat disimpulkan bahwa jus buah alpukat (*Persea americana. M*) berpengaruh terhadap penurunan enzim transaminase tikus wistar pada pemberian parasetamol dosis toksik.

## DAFTAR ISI

	Halaman
<b>HALAMAN JUDUL</b> .....	ii
<b>HALAMAN PERSEMBAHAN</b> .....	iii
<b>MOTO</b> .....	iv
<b>LEMBAR PERNYATAAN</b> .....	v
<b>HALAMAN PEMBIMBINGAN</b> .....	vi
<b>LEMBAR PENGESAHAN</b> .....	vii
<b>RINGKASAN</b> .....	viii
<b>PRAKATA</b> .....	x
<b>DAFTAR ISI</b> .....	xii
<b>DAFTAR GAMBAR</b> .....	xv
<b>DAFTAR TABEL</b> .....	xvi
<b>DAFTAR LAMPIRAN</b> .....	xvii
<b>BAB 1. PENDAHULUAN</b> .....	1
<b>1.1 Latar Belakang</b> .....	1
<b>1.2 Rumusan Masalah</b> .....	4
<b>1.3 Tujuan Penelitian</b> .....	4
<b>1.4 Manfaat Penelitian</b> .....	4
<b>BAB 2. TINJAUAN PUSTAKA</b> .....	5
<b>2.1 Parasetamol</b> .....	5
2.1.1 Sifat Farmakologis dan Penggunaan Terapeutik .....	5
2.1.2 Farmakokinetika dan Metabolisme .....	6
2.1.3 Toksisitas Parasetamol .....	8
<b>2.2 Hati</b> .....	9
2.2.1 Anatomi Hati .....	9
2.2.2 Fungsi Hati .....	10

2.2.3	Diagnosis Enzimatik pada Penyakit Hati .....	12
2.2.4	Efek Hepatotoksik Parasetamol .....	14
<b>2.3</b>	<b>Radikal Bebas</b> .....	15
<b>2.4</b>	<b>Antioksidan</b> .....	17
<b>2.5</b>	<b>Buah Alpukat (<i>Persea americana Mill</i>)</b> .....	22
2.5.1	Taksonomi Buah Alpukat .....	22
2.5.2	Deskripsi dan Penyebaran Buah Alpukat .....	23
2.5.3	Kandungan dan Manfaat Buah Alpukat .....	25
<b>2.6</b>	<b>Kerangka Konseptual Penelitian</b> .....	27
<b>2.7</b>	<b>Hipotesis Penelitian</b> .....	28
<b>BAB 3.</b>	<b>METODE PENELITIAN</b> .....	29
<b>3.1</b>	<b>Jenis Penelitian</b> .....	29
<b>3.2</b>	<b>Rancangan Penelitian</b> .....	29
<b>3.3</b>	<b>Besar Sampel</b> .....	31
<b>3.4</b>	<b>Tempat dan Waktu penelitian</b> .....	32
<b>3.5</b>	<b>Variabel Penelitian</b> .....	32
3.5.1	Variabel bebas .....	32
3.5.2	Variabel tergantung .....	32
3.5.3	Variabel kendali .....	32
<b>3.6</b>	<b>Definisi Operasional Variabel</b> .....	32
3.6.1	Larutan Parasetamol .....	32
3.6.2	Jus Buah Alpukat .....	33
3.6.3	Larutan CMC 1% .....	33
3.6.4	Kadar Enzim AST dan ALT .....	33
3.6.5	Waktu dan Lama Perlakuan .....	33
3.6.6	Pemeliharaan dan Perlakuan Hewan Coba .....	34
<b>3.7</b>	<b>Instrumen dan Bahan Penelitian</b> .....	34
3.7.1	Instrumen Penelitian .....	34
3.7.2	Bahan Perlakuan .....	35
3.7.3	Bahan Pemeriksaan .....	35
<b>3.8</b>	<b>Prosedur Penelitian</b> .....	35

3.8.1 Adaptasi Hewan Coba.....	35
3.8.2 Perlakuan Hewan Coba.....	35
<b>3.9 Analisis Data Penelitian.....</b>	<b>36</b>
<b>3.10 Alur Penelitian.....</b>	<b>37</b>
<b>BAB 4. HASIL DAN PEMBAHASAN.....</b>	<b>38</b>
<b>4.1 Hasil Penelitian.....</b>	<b>38</b>
<b>4.2 Analisis Data.....</b>	<b>41</b>
<b>4.3 Pembahasan.....</b>	<b>42</b>
<b>BAB 5. KESIMPULAN DAN SARAN.....</b>	<b>47</b>
<b>5.1 Kesimpulan.....</b>	<b>47</b>
<b>5.2 Saran.....</b>	<b>47</b>
<b>DAFTAR PUSTAKA.....</b>	<b>48</b>
<b>LAMPIRAN.....</b>	<b>54</b>



## BAB 1. PENDAHULUAN

### 1.1 Latar Belakang

Pesatnya perkembangan teknologi dan industrialisasi dapat berdampak negatif pada pola hidup masyarakat. Salah satu dampaknya adalah dalam hal penggunaan obat-obatan. Kurangnya pengetahuan masyarakat tentang tata cara penggunaan obat dan banyaknya obat bebas mengakibatkan tidak terkontrolnya penggunaan obat tersebut. Hal ini berpotensi menimbulkan efek negatif pasca pemakaian obat terhadap organ tubuh kita, salah satunya terhadap hati.

Hati adalah kelenjar terbesar dalam tubuh, berat rata-rata sekitar 1.500 gram atau 2% berat badan orang dewasa (Price dan Wilson, 2005). Hati memiliki berbagai macam fungsi yang kompleks dan vital bagi tubuh. Fungsi utama hati adalah pembentukan empedu, penyimpanan dan pelepasan karbohidrat, pembentukan urea, metabolisme kolesterol, metabolisme hormon polipeptida, pembentukan protein plasma, reduksi dan konjugasi hormon steroid, dan sintesis asam hidroksikolekalsiferol, serta detoksikasi obat dan toksin (Ganong, 1999).

Hepatotoksin didefinisikan sebagai senyawa kimia yang memiliki efek toksik pada sel hati. Dengan dosis berlebihan (dosis toksik) atau pemajanan dalam jangka waktu yang lama senyawa tersebut dapat menimbulkan kerusakan hati akut, subakut, dan kronis. Salah satu golongan hepatotoksin yang dapat menyebabkan masalah pada hati adalah parasetamol (asetaminofen) (Aslam *et al.*, 2003).

Berdasarkan data yang diperoleh dari *Fellow Center Community Child Health & Ambulatory Paediatrics Research* di rumah sakit *Royal Children* di Australia, parasetamol merupakan obat kedua terbanyak yang diresepkan di Australia, untuk penggunaan secara meluas pengobatan demam akibat infeksi pada anak-anak. Jumlahnya tak kurang sebanyak 4,75 juta unit yang pernah dikeluarkan pada 1996 (Fadjar, 2002). Di Indonesia, sebuah riset independen terkini mengungkapkan bahwa sekitar 78% konsumsi obat penurun demam anak



di wilayah perkotaan di Indonesia adalah golongan fenasetin dan derivatnya, termasuk parasetamol (Radityo, 2007). Selain itu, salah satu merek dagang obat yang berbahan aktif parasetamol telah dijual bebas di lebih dari 85 negara di dunia termasuk di Indonesia (Chandrawati, 2007). Luasnya jangkauan pemakaian parasetamol oleh masyarakat menyebabkan keracunan akibat parasetamol dalam dosis tinggi menjadi hal yang sangat penting untuk diperhatikan (Lelo *et al.*, 1995).

*American Poisons Center*, salah satu lembaga yang khusus menyelidiki masalah keracunan di USA, pada tahun 1997 melaporkan bahwa kasus kematian akibat keracunan parasetamol mencapai angka 4,1% dari seluruh kasus kematian akibat keracunan, dan 67% dari kematian tersebut disebabkan oleh hepatotoksik dan komplikasi yang menyertainya (Litovitz *et al.*, 1998). Data penelitian terbaru yang dilakukan oleh Rumah Sakit Patan di Kathmandu-Nepal pada tahun 2004 juga melaporkan bahwa parasetamol merupakan salah satu obat yang paling sering menimbulkan kerusakan hati (Poudgal, 2005). Selain itu, overdosis parasetamol merupakan salah satu penyebab tersering dari gagal hati akut (Bray, 1993).

Laporan mengenai kasus intoksikasi parasetamol tidak hanya terjadi karena dosis toksik. Kurtovic dan Riordan (2003) dalam *Journal of Internal Medicine* melaporkan adanya intoksikasi parasetamol karena pemakaian dalam dosis terapi dan dalam jangka waktu beberapa minggu (3-4 minggu), dan laporan itu didukung dengan data epidemiologi, walaupun kasusnya tidak sebanyak kasus intoksikasi karena dosis toksik. Suatu studi lain menunjukkan bahwa parasetamol menyebabkan kerusakan hati sampai 44% dari seluruh sukarelawan yang mengkonsumsi parasetamol dalam dosis standar selama beberapa minggu (The Lancet, 2006). Selain itu, didapatkan laporan kasus mengenai adanya hepatotoksitas pada pasien yang mengkonsumsi parasetamol 4 gram/hari (dosis standar maksimal harian), dan kerusakan hati ini ditunjukkan dengan gambaran histopatologi (Bonkovsky *et al.*, 1994). Terjadinya hepatotoksitas pada konsumsi parasetamol dalam dosis terapi sangat berhubungan dengan waktu

puasa (malnutrisi), di samping beberapa faktor resiko yang lain, seperti alkohol, defisiensi enzim, dan lain sebagainya (Kurtovic dan Riordan, 2003).

Enzim transaminase adalah indikator yang paling peka terhadap kerusakan sel-sel hati. Enzim transaminase diantaranya adalah *Aspartat amino-transferase* (AST) atau *Serum Glutamic Oxaloacetic Transaminase* (SGOT) dan *Alanine amino-transferase* (ALT) atau *Serum Glutamic Piruvic Transaminase* (SGPT). Kenaikan kadar transaminase dalam serum disebabkan oleh sel-sel yang kaya akan transaminase mengalami hipoksia, nekrosis atau hancur, sehingga enzim-enzim tersebut akan masuk ke dalam peredaran darah (Widmann, 1995).

Suatu penelitian mengenai fungsi antihepatotoksik telah membuktikan bahwa aktivitas antioksidan memegang peranan yang sangat vital dalam fungsi antihepatotoksik. Hal ini terjadi karena salah satu mekanisme yang ikut berperan dalam terjadinya kerusakan sel-sel hati adalah pelepasan radikal bebas, yang bersifat sangat reaktif, sehingga preparat antioksidan efektif dalam menurunkan stres oksidatif pada sel-sel hati melalui aktivitas antihepatotoksiknya. Antioksidan dengan berat molekul yang kecil dapat ditemukan dalam makanan seperti vitamin E, vitamin C dan beta karoten. Sebagian besar antioksidan ditemukan dalam makanan yang mengandung fenol atau gabungan polifenol. Walaupun substansi tersebut belum diketahui fungsi nutrisinya namun penting bagi kesehatan manusia akibat dari potensi antioksidan (Rao *et al.*, 2004).

Alpukat merupakan salah satu jenis tanaman yang dapat digunakan sebagai efek proteksi. Alpukat mengandung glutathion, vitamin C, beta karoten, Vitamin E dan selenium yang diketahui dapat memberikan proteksi terhadap radikal bebas (Dorantes *et al.*, 2006). Glutathion adalah salah satu antioksidan alami dalam tubuh yang biasanya terdapat pada pisang, apel, blewah, maupun anggur. Namun kandungan glutathion alpukat mencapai 3 kali lipat (Apriadji, 2008). Glutathion tersebut mencapai 17,7 mg per 100 gram alpukat (Dorantes *et al.*, 2006). Glutathion merupakan tripeptida yang dibentuk dari asam amino L-sistein, L-glutamat, dan glisin. Glutathion ini terdapat dalam dua bentuk, yaitu bentuk tereduksi (GSH/glutathion peroksidase) dan bentuk teroksidasi (GSSG/glutathion disulfida). Secara fisiologis, bentuk tereduksi (GSH) lebih

banyak ditemukan (90%), dan bentuk inilah yang berperan dalam mendonorkan elektron pada molekul yang tidak stabil. GSH berperan dalam reaksi konjugasi maupun reaksi reduksi yang dikatalisis oleh enzim glutation S-transferase. Setelah mendonorkan elektronnya, GSH akan menjadi bentuk yang reaktif dan bereaksi dengan bentuk glutation reaktif lainnya membentuk GSSG. Reaksi tersebut berkaitan dengan tingginya konsentrasi glutation dalam sel. GSH dapat dibentuk kembali dari GSSG dengan bantuan enzim glutation reduktase (Meister, 1994). Pemaparan potensi alpukat dalam karya tulis ini diharapkan dapat menjadi salah satu pilihan hepatoprotektor, mengingat Indonesia merupakan negara penghasil alpukat terbesar ke-4 di dunia, yang memproduksi 5,03% dari 2.583.226 ton hasil keseluruhan produksi alpukat di dunia (Dorantes *et al.*, 2006).

### 1.2 Rumusan Masalah

- a. Apakah jus buah alpukat dapat meningkatkan enzim transaminase serum pemberian parasetamol dosis toksik?
- b. Apakah besar dosis jus buah alpukat akan mempengaruhi efek proteksi yang diberikan?

### 1.3 Tujuan Penelitian

- a. Untuk mengetahui pengaruh pemberian jus buah alpukat terhadap enzim transaminase akibat pemberian parasetamol dosis toksik.
- b. Untuk mengetahui hubungan besar dosis jus buah alpukat dengan besar efek proteksi yang diberikan.

### 1.4 Manfaat Penelitian

- a. Memberikan informasi tentang pengaruh jus buah alpukat (*Persea americana. M*) terhadap enzim transaminase akibat pemberian parasetamol dosis toksik.
- b. Memberikan sumbangan ilmu pengetahuan kedokteran mengenai efek jus buah alpukat (*Persea americana. M*).
- c. Memberikan landasan informasi untuk penelitian lebih lanjut tentang buah alpukat (*Persea americana. M*).

## **BAB 2. TINJAUAN PUSTAKA**

### **2.1 Parasetamol (Asetaminofen)**

#### **2.1.1 Sifat Farmakologis dan Penggunaan Terapeutik**

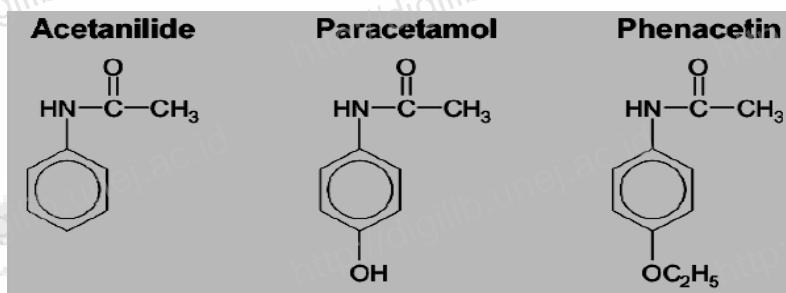
Parasetamol merupakan metabolit aktif fenasetin yang memiliki efek analgesik dan antipiretik yang tidak berbeda secara signifikan dengan aspirin, dan senyawa ini memiliki efek anti inflamasi yang lemah. Efek analgesik timbul akibat inhibisi prostaglandin di pusat dan perifer sedangkan efek antipiretik timbul akibat gugus aminobenzen (Wulf *et al.*, 2008). Ketidakmampuan parasetamol memberikan efek anti inflamasi yaitu karena parasetamol hanya merupakan inhibitor siklooksigenase yang lemah di jaringan perifer dengan adanya peroksida konsentrasi tinggi, sebaliknya efek anti piretiknya dapat dijelaskan dengan kemampuan menghambat siklooksigenase di otak, yang tonus peroksidanya rendah (Goodman dan Gilman, 2007).

Di Indonesia penggunaan parasetamol sebagai analgesik dan anti piretik telah menggantikan penggunaan salisilat (Farmakologi FKUI, 2007). Obat ini akan sangat bermanfaat bagi pasien yang dikontraindikasikan menggunakan aspirin, seperti pada pasien tukak lambung, atau jika perpanjangan waktu perdarahan akibat aspirin akan membahayakan pasien (Goodman dan Gilman, 2007).

Parasetamol tersedia dalam bentuk sediaan oral, rektal, dan yang terbaru, sediaan intravena. Sediaan intravena digunakan jika sediaan oral tidak memungkinkan, seperti pada pasien pasca pembedahan. Sediaan ini menghindari variabilitas terkait penyerapan lambung dan metabolisme lintas pertama hepatic sehingga menghasilkan konsentrasi plasma yang lebih tinggi dan meningkatkan keberhasilan efek analgesiknya daripada sediaan oral (Wulf *et al.*, 2008).

Dosis oral parasetamol yang biasa sebesar 325-1000 mg, dosis per rectal 650 mg, dan dosis total harian tidak boleh melebihi 4000 mg. Untuk anak-anak, dosis tunggal sebesar 40-480 mg, bergantung pada usia dan berat badan, serta

tidak boleh lebih dari lima dosis diberikan dalam 24 jam. Dosis 10 mg/Kg BB dapat juga digunakan (Goodman dan Gilman, 2007). Parasetamol tersedia sebagai obat tunggal, berbentuk tablet 500 mg atau sirup yang mengandung 120 mg/5 ml. Selain itu, parasetamol terdapat sebagai sediaan kombinasi tetap, dalam bentuk tablet maupun cairan (Farmakologi FKUI, 2007). Struktur kimia parasetamol dan derivatnya dapat dilihat pada Gambar 2.1.



Gambar 2.1 Struktur kimia parasetamol dan derivatnya (Sumber: Wulf *et al.*, 2008)

### 2.1.2 Farmakokinetika dan Metabolisme

Parasetamol dipakai secara oral, dan kecepatan absorpsinya tergantung pada kecepatan pengosongan lambung serta kadar konsentrasinya di dalam darah (Katzung, 2006). Parasetamol diabsorpsi secara cepat dan hampir sempurna dari saluran cerna. Konsentrasi dalam plasma mencapai puncak dalam 30 sampai 60 menit. Parasetamol terdistribusi relatif seragam hampir di seluruh cairan tubuh. Pengikatan obat ini dalam protein plasma beragam tetapi lebih sedikit daripada NSAID lainnya hanya 20% sampai 50% yang mungkin terikat pada konsentrasi yang ditemukan selama intoksikasi akut. Setelah dosis terapeutik, 90% sampai 100% obat ini mungkin ditemukan dalam urine selama hari pertama, terutama setelah konjugasi hepatic dengan asam glukoronat (sekitar 60%), asam sulfat (sekitar 35%), atau sistein (sekitar 3%). Sejumlah kecil metabolit hasil hidroksilasi dan deasetilasi juga dapat terdeteksi (Goodman dan Gilman, 2007). Waktu paruh parasetamol 2-3 jam dan relatif tidak dipengaruhi oleh fungsi ginjal. Pada jumlah toksik atau adanya penyakit hati, waktu paruhnya bisa meningkat dua kali lipat atau lebih (Katzung, 2006).