

**PENGARUH PEMBERIAN N-ASETILSISTEIN TERHADAP  
KADAR SGPT TIKUS PUTIH JANTAN GALUR WISTAR  
YANG DIINDUKSI PARACETAMOL**

**Karya Tulis Ilmiah**  
Untuk memenuhi sebagian persyaratan  
mencapai gelar Sarjana Kedokteran



Oleh :

**Haniko Damar Kridantoro**  
01.204.4794

**FAKULTAS KEDOKTERAN  
UNIVERSITAS ISLAM SULTAN AGUNG  
SEMARANG**

**2010**

**Karya Tulis Ilmiah**

**PENGARUH PEMBERIAN N-ASETILSISTEIN TERHADAP  
KADAR SGPT TIKUS PUTIH JANTAN GALUR WISTAR  
YANG DIINDUKSI PARACETAMOL**

Yang dipersiapkan dan disusun oleh :

**Haniko Damar Kridantoro**  
**01.204.4794**

Telah dipertahankan di depan Dewan Penguji  
pada tanggal 21 Juli 2010  
dan dinyatakan telah memenuhi syarat

**Susunan Tim Penguji**

Pembimbing I

Anggota Tim Penguji

dr. H. M. Saugi Abduh, Sp.PD

Dra. Hj. Edijanti Gunarwo, Apt

dr. Hj. Chodidjah, M.Kes

dr. H. Joko Wahyu Wibowo, M.Kes

Semarang, Juli 2010



Fakultas Kedokteran  
Universitas Islam Sultan Agung  
Dekan,

Dr. dr. H. Taufiq R. Nasihun, M.Kes, Sp.And.

## PRAKATA

*Assalamualaikum warahmatullahi wabarakatuh*

Segala puji hanya milik Allah Azza wa Jalla atas segala limpahan karunia dan rahmat-Nya yang tiada putus-putusnya. Dia-lah sumber pelita penerang jalan hidup, dulu, sekarang dan Inshaallah di masa yang akan datang dan kepadaNya-lah penulis menyandarkan diri memohon pertolongan. Siapapun yang mendapat hidayahNya tidak akan ada yang mampu menyesatkannya. Salawat dan salam senantiasa tercurah kepada Rasulullah Muhamad SAW, keluarga, para sahabat, serta seluruh umatnya.

Karena rahmatNya pula Karya Tulis Ilmiah ini dapat tersusun. Karya Tulis Ilmiah yang berjudul : **“Pengaruh Pemberian N-Asetilsistein Terhadap Kadar Sgpt Tikus Putih Jantan Galur Wistar Yang Diinduksi Paracetamol”** ini merupakan sebagian persyaratan mencapai gelar Sarjana Kedokteran di Fakultas Kedokteran Universitas Islam Sultan Agung Semarang ini.

Kepada pembimbing, penulis menyampaikan terimakasih dan rasa penghargaan yang tinggi atas segala bentuk saran, informasi, maupun koreksi yang diberikan. Terimakasih pula penulis haturkan kepada:

1. Dr. dr. H. Taufiq R.Nasihun, M.Kes., Sp.And. selaku Dekan Fakultas Kedokteran Universitas Islam Sultan Agung Semarang,
2. dr. H. M. Saugi Abduh, Sp.PD dan dr. Hj. Chodidjah, M.Kes selaku pembimbing I dan II yang telah memberikan saran dan bimbingan kepada penulis.

3. Dra. Edijanti Gunarwo, Apt., dan dr. H. Joko Wahyu W., M.Kes., yang telah berkenan meluangkan waktu untuk dapat menguji penulis
4. Kepada kedua orang tuaku dan saudara-saudaraku atas limpahan kasih sayang serta doanya yang telah menjadi sumber inspirasi dan motivasi bagi penulis.
5. Tidak lupa, penulis juga mengucapkan terimakasih kepada semua sahabat, teman dan berbagai pihak yang telah memberikan bantuan dan dorongan materiil maupun moril demi tersusunnya Karya Tulis Ilmiah ini, yang tidak mungkin penulis sebutkan satu persatu dalam lembaran yang terbatas ini.

Akhir kata, semoga Karya Tulis Ilmiah ini dapat memenuhi kriteria penulisan karya ilmiah, serta kelak dapat memberikan manfaat bagi pengembangan ilmu pengetahuan di bidang ilmu kedokteran.

*Wassalamualaikum warahimatullahi wabarakatuh.*

**UNISSULA**

بِسْمِ اللَّهِ الرَّحْمَنِ الرَّحِيمِ Semarang, Juli 2010

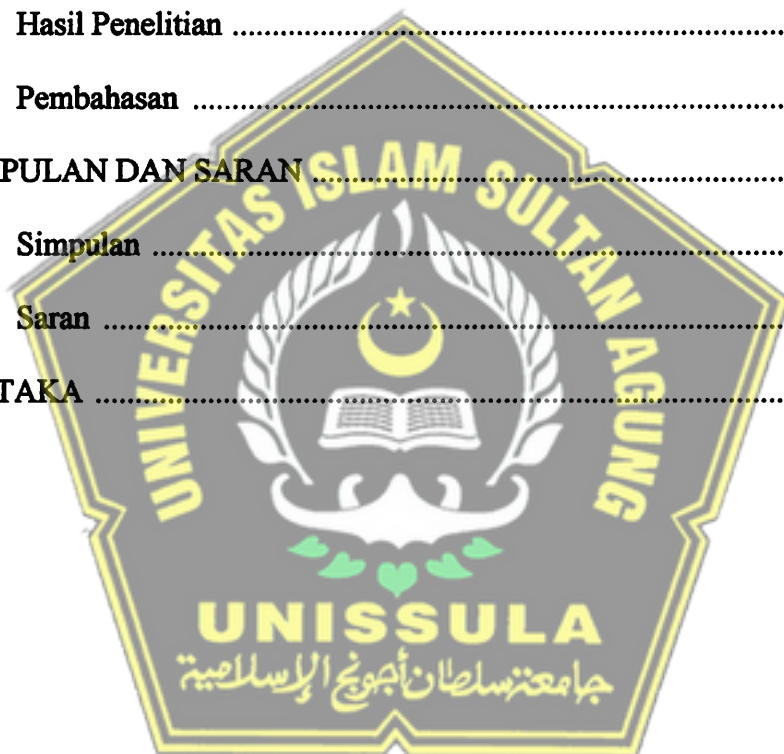
Penulis

## DAFTAR ISI

HALAMAN JUDUL .....	i
HALAMAN PENGESAHAN .....	ii
PRAKATA .....	iii
DAFTAR ISI .....	v
DAFTAR TABEL .....	viii
DAFTAR GAMBAR .....	ix
DAFTAR LAMPIRAN .....	x
INTISARI .....	xi
BAB I PENDAHULUAN .....	1
1.1. Latar Belakang .....	1
1.2. Perumusan Masalah .....	3
1.3. Tujuan Penelitian .....	3
1.3.1. Tujuan umum .....	3
1.3.2. Tujuan khusus .....	3
1.4. Manfaat Penelitian .....	3
BAB II TINJAUAN PUSTAKA .....	5
2.1. <i>Serum Glutamic Piruvic Transaminase (SGPT)</i> .....	5
2.1.1. Penyakit-penyakit hati yang menyebabkan peningkatan aminotransferase .....	7
2.1.2. Obat-obat yang menyebabkan peningkatan aminotransferase .....	7

2.1.3. Penyebab peningkatan kadar aminotransferase .....	8
2.2. N-Asetilsistein .....	10
2.2.1. Deskripsi .....	10
2.2.2. Merek Dagang .....	10
2.2.3. Indikasi .....	11
2.2.4. Dosis, cara pemberian dan lama pemberian .....	13
2.2.5. Farmakologi .....	13
2.2.6. Efek Samping .....	14
2.3. Paracetamol (Asetaminofen) .....	15
2.3.1. Deskripsi .....	15
2.3.2. Indikasi .....	16
2.3.3. Dosis, cara pemberian dan lama pemberian .....	17
2.3.4. Farmakologi .....	17
2.3.5. Efek Samping .....	18
2.4. Mekanisme N-Asetilsistein sebagai Antidot Toksisitas Paracetamol .....	19
2.5. Kerangka Teori .....	24
2.6. Kerangka Konsep .....	25
2.7. Hipotesis .....	25
<b>BAB III METODOLOGI PENELITIAN .....</b>	<b>26</b>
3.1. Jenis Penelitian dan Rancangan Penelitian .....	26
3.2. Variabel dan Definisi Operasional .....	26
3.3. Populasi dan Sampel .....	27

3.4. Instrumen dan Bahan Penelitian .....	28
3.5. Cara Penelitian .....	29
3.6. Tempat dan Waktu Penelitian .....	31
3.7. Kerangka Kerja .....	32
3.8. Analisis Hasil .....	33
<b>BAB IV. HASIL PENELITIAN DAN PEMBAHASAN .....</b>	<b>34</b>
4.1. Hasil Penelitian .....	34
4.2. Pembahasan .....	39
<b>BAB V. SIMPULAN DAN SARAN .....</b>	<b>43</b>
5.1. Simpulan .....	43
5.2. Saran .....	43
<b>DAFTAR PUSTAKA .....</b>	<b>44</b>
<b>LAMPIRAN</b>	



## DAFTAR TABEL

Tabel 4.1.	Hasil Pengukuran Kadar Enzim Serum Glutamic Piruvic Transaminase (SGPT) dalam U/L .....	34
Tabel 4.2	Hasil Uji Normalitas Kadar SGPT .....	36
Tabel 4.3	Hasil Uji Paired Sample T-Test .....	36
Tabel 4.4	Hasil Uji Normalitas Selisih Kadar SGPT Pre dan Post .....	37
Tabel 4.5	Hasil Uji Homogenitas Varian Selisih Kadar SGPT Pre dan Post	37
Tabel 4.6	Hasil Uji One Way Anova .....	38





## DAFTAR GAMBAR

Gambar 2.1 Rumus Kimia N-Asetilsistein .....	10
Gambar 2.2 Rumus Kimia Parasetamol .....	16
Gambar 2.3 Jalur Metabolisme Asetaminofen .....	21
Gambar 2.4. Kerangka Teori .....	24
Gambar 2.5 Kerangka Konsep.....	25
Gambar 4.1 Grafik Rata-rata Hasil Pengukuran Kadar SGPT Tikus Per . Kelompok .....	35



## **DAFTAR LAMPIRAN**

**Lampiran 1. Hasil Pengukuran Kadar SGPT (mg/dl)**

**Lampiran 2. Hasil Uji Normalitas**

**Lampiran 3. Hasil Uji Paired Sample T-Test**

**Lampiran 4. Hasil Uji Anova**

**Lampiran 5. Foto-foto Penelitian**

**Lampiran 6. Surat Keterangan Melakukan Penelitian**



## INTISARI

Kaitannya dengan toksisitas paracetamol, N-Acetylcistein (NAC) atau N-Asetilsistein (intravena atau oral) adalah salah satu antidot yang berpotensi menyelamatkan nyawa pada kasus keracunan paracetamol karena NAC berperan dalam meningkatkan sintesis glutathione hati. Paracetamol memediasi toksisitas hati melalui sintesis metabolit *N-acetyl-pbenzoquinoneimine* (NAPQI) oleh enzim sitokrom hati P<sub>450</sub>. Tujuan penelitian ini untuk mengetahui pengaruh pemberian N-asetilsistein terhadap kadar SGPT tikus putih jantan galur wistar yang diinduksi paracetamol.

Jenis penelitian eksperimental dengan rancangan *pre and post test only control group design* ini menggunakan sampel 27 ekor tikus putih jantan galur wistar yang dibagi kedalam 3 kelompok, kelompok I (K-I) hanya diinduksi paracetamol 0,625ml. Sedangkan kelompok II (K-II) dan III (K-III) selain diinduksi paracetamol juga dilakukan pemberian NAC 0,0021 ml untuk K-II dan NAC 0,0042 ml untuk K-III. Hasil penelitian berupa kadar SGPT yang diukur dengan alat spektrofotometri. Perbedaan kadar SGPT pre-post diuji dengan *Paired T-test* sedangkan perbedaan selisih kadar SGPT pre-post antar kelompok diuji dengan *One Way Anova*.

Hasil penelitian menunjukkan perbedaan kadar SGPT tikus pre dan post K-I dan K-II tidak bermakna, sedangkan pada K-III bermakna. Dari uji *one way anova* diperoleh nilai probabilitas 0,058 ( $p > 0,05$ ); sehingga dinyatakan bahwa tidak terdapat perbedaan kadar SGPT antar kelompok.

Kesimpulan: pemberian N-asetilsistein tidak berpengaruh terhadap kadar SGPT tikus putih jantan galur wistar yang diinduksi paracetamol.

Kata kunci: N-asetilsistein, kadar SGPT

# BAB I

## PENDAHULUAN

### 1.1. Latar Belakang

Paracetamol (Asetaminofen) merupakan salah satu obat yang paling banyak digunakan sehari-hari. Obat ini berfungsi sebagai pereda nyeri dan penurun panas. Setelah berpuluh tahun digunakan, paracetamol terbukti sebagai obat yang aman dan efektif (Anonim, 2008). Asetaminofen digunakan secara bebas untuk meredakan rasa nyeri. Sebanyak 36% penduduk Amerika menelan setidaknya sekali dalam sebulan. Namun apabila penggunaannya melebihi dosis yang disarankan akan memicu timbulnya kerusakan yang fatal di hati (Larson, 2005).

Studi prospektif terhadap pasien yang menderita kerusakan hati akut yang diambil dari 22 pusat pendidikan yang meneliti *Acute Liver Failure*, terdapat 662 pasien diteliti dengan melihat masa kejadiannya selama 6 tahun lebih, antara 1998 sampai 2003, 275 pengguna asetaminofen menderita *acute liver failure*. Kasus kerusakan hati akut yang disebabkan asetaminofen meningkat dari 28% pada tahun 1998 menjadi 51% pada tahun 2003. Pasien yang overdosis secara sengaja untuk kasus percobaan bunuh diri sebanyak 44% dan 48% mengalami overdosis secara tidak sengaja, yaitu mereka yang menggunakan obat ini secara kombinasi namun kandungannya sama-sama asetaminofen, atau mengonsumsi lebih dari dosis yang dianjurkan dalam waktu yang lama. Semua pasien pengguna asetaminofen yang menderita kerusakan hati akut, 74 meninggal, 23 menerima transplantasi hati dan 178

bertahan tanpa transplantasi hati. Dilaporkan dosis anjuran yang dapat digunakan pasien adalah kurang dari 4 gram asetaminofen per hari (Larson, 2005).

Kaitannya dengan toksisitas paracetamol, *N-Acetylcistein* (NAC) atau N-Asetilsistein intravena atau oral adalah salah satu antidot yang berpotensi menyelamatkan nyawa pada kasus keracunan paracetamol karena NAC berperan dalam meningkatkan sintesis glutathione hati (Neal, 2005). Paracetamol memediasi toksisitas hati melalui sintesis metabolit *N-acetyl-pbenzoquinoneimine* (NAPQI) oleh enzim sitokrom hati P<sub>450</sub>. Detoksifikasi metabolit NAPQI ini membutuhkan GSH (*glutathione sulhydryl*) konsentrasi tinggi. Sehingga penggunaan GSH yang berlebihan pada saat overdosis paracetamol dapat menyebabkan kerusakan hati yang permanen (Atkuri *et al*, 2007). Defisiensi glutathione dihubungkan dengan timbulnya berbagai macam kondisi patologis (Atkuri *et al*, 2007). Defisiensi GSH dapat mempercepat stadium penyakit atau memperburuk gejala penyakit (Atkuri *et al*, 2007).

Indikasi adanya kerusakan hati misalnya karena hepatitis, perlemakan hati, intoksikasi obat, sirosis, fibrosis hati atau penyakit-penyakit hati lainnya dapat dilihat dari meningkatnya kadar *Serum Glutamic Oxaloacetic Transaminase* (SGOT) dan *Serum Glutamic Piruvic Transaminase* (SGPT), yaitu dua enzim transaminase yang dihasilkan terutama oleh sel-sel liver. Dibanding SGOT, SGPT lebih spesifik menunjukkan ketidakberesan sel hati karena SGPT hanya sedikit saja diproduksi oleh sel nonliver (Intisari, 2006). Berdasarkan beberapa uraian ini, peneliti tertarik untuk melakukan penelitian

mengenai pengaruh pemberian N-asetilsistein terhadap kadar SGPT tikus putih jantan galur wistar yang diinduksi paracetamol.

## 1.2. Perumusan Masalah

Berdasarkan uraian di atas, dapat dirumuskan permasalahan sebagai berikut: “apakah pemberian N-asetilsistein berpengaruh terhadap kadar SGPT tikus putih jantan galur wistar yang diinduksi paracetamol?”

## 1.3. Tujuan Penelitian

### 1.3.1. Umum

Mengetahui pengaruh pemberian N-asetilsistein terhadap kadar SGPT tikus putih jantan galur wistar yang diberi paracetamol

### 1.3.2. Khusus

Mengamati perbedaan kadar SGPT tikus putih jantan galur wistar pada:

- Kelompok yang diberi paracetamol
- Kelompok yang diberi paracetamol dan N-asetilsistein dengan dosis 0,0021 ml dan 0,0042 ml.

## 1.4. Manfaat Penelitian

Hasil penelitian ini diharapkan dapat :

- 1.4.1. Memberikan informasi tentang manfaat pemberian N-asetilsistein pada overdosis paracetamol.

- 1.4.2. Memberikan informasi untuk penelitian lebih lanjut mengenai pengaruh pemberian N-asetilsistein terhadap peningkatan glutathione hati.



## BAB II

### TINJAUAN PUSTAKA

#### 2.1. Serum Glutamic Piruvic Transaminase (SGPT)

Langkah awal untuk mendeteksi kerusakan hati adalah tes darah sederhana untuk menentukan keberadaan enzim-enzim hati tertentu dalam darah sehingga menaikkan tingkat-tingkat enzim dalam darah. Dalam keadaan normal, enzim-enzim ini berada dalam sel-sel hati. Namun ketika hati luka, enzim-enzim ini ditumpahkan keluar dari sel-sel hati dan masuk kedalam aliran darah. Enzim-enzim hati tersebut adalah aminotransferase atau transaminase. Mereka meliputi *aspartate aminotransferase* (AST atau SGOT/*serum glutamic oxaloacetic transaminase*) dan *alanine aminotransferase* (ALT atau SGPT) (Lau, 2005).

AST (SGOT) secara normal ditemukan pada berbagai jaringan termasuk hati, jantung, otot, ginjal, dan otak. SGOT dilepaskan kedalam serum ketika satu diantara jaringan-jaringan ini rusak. Contohnya kadar SGOT didalam serum naik dengan adanya serangan jantung dan adanya kelainan otot. Sehingga dapat dikatakan bahwa SGOT bukan indikator yang sangat spesifik dari luka hati. Berlawanan dengan SGOT, secara normal SGPT sebagian besar terkonsentrasi di hati. Ia dilepas kedalam aliran darah sebagai akibat dari luka hati, karenanya SGPT merupakan indikator yang cukup spesifik dari keadaan (status) hati (Lau, 2005).

Bila sel atau jaringan tubuh yang banyak mengandung transaminase mengalami nekrosis atau hancur oleh suatu sebab misalnya hepatitis karena



alkohol, obat-obatan, infeksi virus, kegagalan jantung dan sebagainya maka enzim transaminase akan terlepas dan masuk ke dalam peredaran darah sehingga kadarnya di dalam serum meningkat. Pada penyakit hepatitis, kenaikan kembali atau bertahannya nilai transaminase yang tinggi menunjukkan kelainan yang berlanjut dan terjadinya nekrosis hati (Lau, 2005).

Enzim SGPT terdapat pada sel-sel organ tubuh terutama pada otot jantung, baru kemudian pada sel hati, otot tubuh, ginjal dan pankreas. SGPT sebagian besar terikat dalam organel, dan sisanya yang hanya sebagian kecil berada dalam sitoplasma. Saat sel organ tersebut mengalami kerusakan, maka SGPT akan dilepaskan dalam darah. Alhasil saat pengukuran akan terlihat korelasi besarnya atau tingkat keparahan sel yang terjadi. Nilai normal SGPT berkisar dari 3 - 45 unit per liter (u/l) (Andra, 2006). Menurut Mitruka (1987) dalam Wibowo dkk (2006) kadar normal SGOT tikus putih adalah  $141 \pm 67,4$  IU/l dan kadar normal SGPT tikus putih adalah  $12,6 \pm 4,40$  IU/l.

Sebagian kecil SGPT juga diproduksi oleh sel otot, jantung, pankreas, dan ginjal. Itu sebabnya, jika sel-sel otot mengalami kerusakan, kadar enzim ini pun meningkat. Rusaknya sel-sel otot bisa disebabkan oleh banyak hal, misalnya aktivitas fisik yang berat, luka, trauma, atau bahkan kerokan. Ketika kita mendapat injeksi intra muskular (suntik lewat jaringan otot), sel-sel otot pun bisa mengalami sedikit kerusakan dan meningkatkan kadar enzim transaminase ini. Pendek kata, ada banyak faktor yang bisa menyebabkan kenaikan SGPT (Lau, 2005).

### 2.1.1. Penyakit-penyakit hati yang menyebabkan peningkatan aminotransferase

Kadar AST dan ALT paling tinggi ditemukan saat terjadi kelainan-kelainan yang menyebabkan banyaknya kematian sel-sel hati (nekrosis hati yang ekstensif). Hal ini terjadi misalnya pada saat hati terinfeksi virus hepatitis A atau B kronis, kerusakan hati yang ditimbulkan oleh overdosis asetaminofen, dan shock. Kadar AST dan ALT pada situasi seperti ini bisa mencapai sepuluh kali dari batas normal atas sampai ribuan unit/liter (Lau, 2005).

Kenaikan kadar enzim-enzim hati dari ringan sampai sedang seringkali secara tak terduga juga ditemukan pada tes-tes screening darah rutin pada individu sehat. Kadar AST dan ALT pada kasus semacam ini umumnya meningkat dua kali dari batas normal atas sampai beberapa ratus unit/liter (Lau, 2005).

Penyebab paling umum dari kenaikan kadar enzim-enzim hati ini adalah *fatty liver* (hati berlemak). Di Amerika, penyebab hati berlemak yang paling sering adalah penyalahgunaan alkohol. Penyebab-penyebab lain dari *fatty liver* termasuk diabetes mellitus dan kegemukan (*obesity*). Hepatitis C kronis juga diduga menjadi salah satu penyebabnya (Lau, 2005).

### 2.1.2. Obat-obat yang menyebabkan peningkatan aminotransferase

Beberapa obat dapat menyebabkan kadar enzim hati menjadi abnormal, diantaranya (Lau, 2005):

- Obat-obat penghilang rasa sakit seperti aspirin, asetaminofen (Tylenol), ibuprofen (Advil, Motrin), neproxen (Narosyn), diclofenac (Voltaren), dan phenybutazone (Butazolidine).
- Obat-obat anti-epilepsi seperti phenytoin (Dilantin), valproic acid, carbamazepine (Tegretol), dan phenobarbital.
- Antibiotik seperti tetracyclines, sulfonamides, isoniazid (INH), sulfamethoxazole, trimethoprim, nitrofurantoin, dan lain-lain.
- Obat-obat penurun kolesterol seperti statins (Mevacor, Pravachol, Lipitor, dan lain-lain) dan niacin.
- Obat-obat kardiovaskuler seperti amiodarone (Cordarone), hydralazine, quinidine, dan lain-lain.
- Obat-obat antidepresi dari tipe tricyclic, seperti: imipramine, amitriptyline doxepin, desipramine, nortriptyline, clomipramine, protriptyline dan trimipramine (Katzung, 2002).

Kelainan-kelainan enzim hati yang disebabkan oleh konsumsi obat, akan menjadi normal kembali dalam hitungan minggu dan bulan setelah penghentian obat (Lau, 2005).

### 2.1.3. Penyebab peningkatan kadar aminotransferase

Penyebab-penyebab yang jarang terjadi dari kondisi kerusakan hati di Amerika termasuk: hepatitis B kronis, hemachromatosis, penyakit Wilson, kekurangan alpha-1-antitrypsin, celiac sprue, penyakit Crohn, radang borok usus besar, dan hepatitis autoimun. Meskipun tidak seumum seperti hepatitis C, hepatitis B dapat

menyebabkan penyakit hati kronis dengan kondisi enzim-enzim hati abnormal yang terus menerus. Penyebab-penyebab tersebut dijelaskan sebagai berikut: (Lau, 2005)

- Hemachromatosis adalah suatu kelainan genetik dimana terjadi penyerapan zat besi berlebih yang berlanjut pada akumulasi besi dalam hati hingga terjadi peradangan dan luka parut hati.
- Penyakit Wilson adalah suatu kelainan yang diwariskan dengan akumulasi tembaga yang berlebihan dalam bermacam-macam jaringan-jaringan termasuk hati dan otak. Tembaga di hati dapat menjurus pada peradangan hati kronis, sedangkan tembaga dalam otak dapat menyebabkan gangguan-gangguan psikiatris dan motor.
- Kekurangan *Alpha-1-antitrypsin* adalah suatu kelainan yang diwariskan dimana kekurangan *glycoprotein (carbohydrate-protein complex)* yang disebut *alpha-1-antitrypsin* menjurus pada penyakit paru kronis (*emphysema*) dan pada penyakit hati.
- Hepatitis autoimun berasal dari luka hati yang ditimbulkan oleh antibodi-antibodi dan sistim pertahanan tubuh sendiri yang menyerang hati.
- *Celiac sprue* adalah penyakit usus kecil dimana seorang pasien mempunyai alergi pada gluten dan menyebabkan munculnya gas, kembung, diare, dan berlanjut pada malnutrisi. Pasien-pasien dengan *celiac sprue* dapat juga menyebabkan meningkatnya kadar ALT dan AST abnormal ringan.

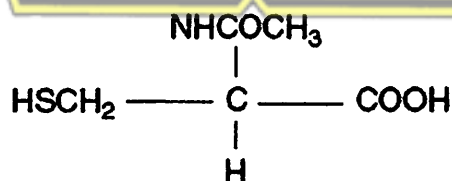
- Penyakit Crohn dan radang borok usus besar adalah penyakit-penyakit dengan peradangan usus-usus kronis. Pada pasien-pasien ini peradangan hati (hepatitis) atau saluran-saluran empedu (*primary sclerosing cholangitis*) juga dapat terjadi, menyebabkan tes-tes hati yang abnormal.

(Lau, 2005)

## 2.2. N-Asetilsistein

### 2.2.1. Deskripsi

Asetilsistein adalah nama lain turunan N-asetil yang terbentuk secara natural dari asam amino L-sistein yang secara kimia disebut N-asetilsistein. N-Asetilsistein memiliki rumus kimia  $C_5H_9NO_3S$  dengan sifat fisikokimia berbentuk serbuk kristal warna putih dan berbau agak asam. Mudah larut dalam air (1 : 5), alkohol (1 : 4), praktis tidak larut dalam kloroform, dan eter, pH larutan 1% dalam air = 2,0-2,8. Titik lebur  $104-110^{\circ}C$ . Susunan rumus kimia yang dimiliki N-asetilsistein (Bonanomi dan Gazzaniga, 2007):



Gambar 2.1 Rumus Kimia N-asetilsistein

### 2.2.2. Merek Dagang

N-asetilsistein dipasarkan dengan merek dagang: ACC (Hexal AG), Acetadote (Cumberland Pharmaceuticals), ASIST (Bilim

Pharmaceuticals), Flumucil (Zambon), Lysox (Menarini), Mucinac (Cipla, India), Mucolysin (Sandoz), Mucomelt-A tab (Venus Remedies, India), Mucomyst (Bristol-Myers Squibb), Parvolex (GSK), Trebon N (Uni-pharma) dan Flumucil (Zambon), Sistenol dan Dorbigot. (Wikipedia.org, 2009).

### 2.2.3. Indikasi

N-Asetilsistein memiliki indikasi sebagai obat untuk saluran napas. Terapi tambahan untuk pasien dengan sekresi mukus abnormal/kental pada kondisi *bronchopulmonary* akut dan kronik (pneumonia, bronkitis, emfisema, *tracheobronchitis*, *chronic asthmatic bronchitis*, tuberkulosis, bronchiectasis, *primary amyloidosis of the lung*); *atelectasis* yang disebabkan oleh obstruksi mukus; komplikasi *cystic fibrosis* paru; kondisi *post-traumatic* pada dada (Lexi, 2005; AHFS, 2006). Juga digunakan selama anestesi dan penyiapan pasien untuk *bronchograms*, *bronchspirometry*, *bronchial wedge catheterization* dan studi diagnostik bronkial yang lain (AHFS, 2006).

N-asetilsistein intravena diindikasikan untuk perawatan over dosis paracetamol. Pada saat paracetamol dikonsumsi dalam jumlah besar, muncul metabolit minor *N-acetyl-p-benzoquinoneimine* (NAPQI) yang secara normal dikonjugasi oleh glutathione, tetapi ketika diambil berlebihan (terutama pada pecandu minuman beralkohol), glutathione cadangan dalam tubuh tidaklah cukup untuk menginaktifkan NAPQI yang beracun. Metabolite ini kemudian secara bebas bereaksi dengan

enzim hepatic, untuk kemudian merusak hepatocytes. Hal ini berakibat pada kerusakan hati dan bahkan kematian oleh gagal hati fulminant (AHFS, 2006).

Untuk indikasi ini, N-asetilsistein bertindak meningkatkan glutathione cadangan dalam tubuh, bersama-sama dengan glutathione, secara langsung mengikat racun metabolites. Tindakan ini dilakukan untuk melindungi hepatocytes hati dari toksisitas NAPQI (AHFS, 2006).

Mekanisme hepatotoksitas parasetamol yang menyebabkan nekrosis diperantarai oleh terbentuknya metabolit elektrofil-toksik NAPQI yang merupakan hasil oksidasi sitokrom P<sub>450</sub> mikrosoma hati. Metabolit toksik ini dapat berikatan dengan makromolekul sel hati secara langsung melalui pembentukan ikatan kovalen dengan makromolekul sel hati, menuju ke nekrosis sentrolobuler serta disfungsi seluler lainnya yang meliputi kerusakan mitokondria, habisnya ATP dan *mitochondria oxidant stress*. Selanjutnya, terjadi akumulasi kalsium dalam nukleus dan fragmentasi DNA. Pada dosis lazim, metabolit toksik NAPQI ditangkap oleh glutathion (suatu tripeptida dengan gugus -SH) dengan pembentukan konjugat yang tidak toksik. Apabila cadangan glutathion habis, terjadi reaksi sitotoksik (Gujral 2001). Menurut Waters dkk (2001), pada dosis terapi, parasetamol dikonjugasi dengan glukoronida dan sulfat, namun ada sebagian kecil yang dioksidasi oleh sitokrom P<sub>450</sub> menjadi metabolit yang reaktif dan

intermediat sitotoksik yaitu NAPQI. NAPQI tersebut dikonjugasi secara cepat oleh glutathion dan menghasilkan suatu senyawa berbahaya larut air yaitu asam merkapturat. Jika mengalami overdosis parasetamol, kapasitas glukoronida dan sulfat akan meningkat melebihi batas dan NAPQI akan dibentuk oleh sitokrom P<sub>450</sub> dalam jumlah besar. Setelah persediaan glutathion habis, NAPQI mengikat secara kovalen pada protein sel parenkim hati dan DNA sehingga menyebabkan kerusakan hati.

#### **2.2.4. Dosis, cara pemberian dan lama pemberian**

Pada kasus nebulasi dosis N-asetilsistein yang diberikan sebanyak 3-5 mL larutan 20% atau 6-10 mL larutan 10%, diberikan melalui *face mask* atau *mouthpiece* 3-4 kali sehari. Jika diperlukan 1-10 mL larutan 20% atau 2-20 mL larutan 10%, setiap 2-6 jam. Secara oral dalam bentuk kaplet, granul atau tablet *effervescent* sebanyak 200 mg 2-3 kali sehari untuk dewasa, pada anak usia 1-2 tahun sebanyak 100 mg 2 kali sehari; anak usia 2-7 tahun: 200 mg 2 kali sehari (Bonanomi dan Gazzaniga, 2007).

Sediaan N-asetilsisten berupa: kaplet 200 mg, tablet *effervescent* 600 mg, sachet 200 mg, pediatric sachet, dry syrup, ampul 300 mg/3 ml (MIMS, 2007 dalam Dinkes Jabar, 2007).



### 2.2.5. Farmakologi

N-asetilsistein cepat diabsorpsi dari saluran cerna dan konsentrasi plasma maksimum dicapai dalam 0,5-1 jam setelah dosis oral 200-600 mg. Bioavailabilitas oral rendah (4-10%), tergantung apakah yang diukur adalah total asetilsistein atau bentuk reduksinya. Bioavailabilitas oral yang rendah disebabkan oleh metabolisme dalam dinding usus dan metabolisme lintas pertama di hati. *Renal clearance* sekitar 30% dari *total body clearance*. Waktu paruh (oral): 6,25 jam (Bonanomi dan Gazzaniga, 2007).

### 2.2.6. Efek Samping

Reaksi hipersensitivitas (bronkospasme, angioedema, kemerahan, gatal), hipotensi/hipertensi (kadang-kadang), mual, muntah, demam, syncope, berkeringat, arthralgia, pandangan kabur, gangguan fungsi hati, asidosis, kejang, *cardiac/respiratory arrest* (Bonanomi dan Gazzaniga, 2007).

Walaupun penggunaan N-asetilsistein secara intravena maupun oral memiliki efektifitas yang setara untuk indikasi ini, namun penggunaan secara oral tidak begitu dianjurkan, karena berhubungan dengan kebutuhan dosis yang tinggi (berkaitan dengan bioavailabilitas), bau dan rasa yang sangat tidak enak, dan efek kurang baik (terutama sekali menyebabkan nausea dan muntah). Studi yang dilakukan oleh Balkar dan Dilger menyatakan bahwa studi utama farmakokinetik N-asetilsistein mengabaikan *acetylation* karena alasan bioavailabilitas

N-asetilsistein yang rendah. Dalam riset Baker disimpulkan N-asetilsistein oral identik dengan bioavaibilitas Cysteine prekursor. (Namun, pemberian N-asetilsistein 3% sampai 6% secara intravena juga memperlihatkan reaksi alergi seperti *anaphylaxis*, meliputi sulit bernafas (dalam kaitannya dengan *bronchospasm*), penurunan tekanan darah, ruam, angioedema, dan kadang-kadang juga mual dan muntah. Pengulangan penggunaan N-asetilsistein yang terlalu banyak secara berulang-ulang menyebabkan reaksi alergi yang bertambah buruk (Bonanomi dan Gazzaniga, 2007).

## **2.3. Paracetamol (Asetaminofen)**

### **2.3.1. Deskripsi**

Paracetamol adalah derivat para amino fenol. Senyawa ini dikenal dengan nama lain asetaminofen, merupakan senyawa metabolit aktif fenasetin, namun tidak memiliki sifat karsinogenik (menyebabkan kanker) seperti halnya fenasetin. Asetaminofen (paracetamol) merupakan metabolit fenasetin dengan efek antipiretik yang sama dan telah digunakan sejak tahun 1893. efek antipiretik ditimbulkan oleh gugus aminobenzen. Asetaminofen di Indonesia lebih dikenal dengan nama paracetamol, dan tersedia dalam bentuk obat bebas (Chambers, 2004).

Paracetamol merupakan obat pereda demam dan nyeri yang paling banyak dipergunakan. Senyawa berkhasiat obat ini, tidak seperti obat pereda nyeri lainnya (aspirin dan ibuprofen), tidak digolongkan ke

dalam obat anti inflamasi non steroid (*non steroid antiinflammatory drugs* (NSAID)) karena memiliki khasiat anti inflamasi rendah (Chambers, 2004).

Paracetamol memiliki sebuah cincin benzena, tersubstitusi oleh satu gugus hidroksil dan atom nitrogen dari gugus amida pada posisi para (1,4). Senyawa ini dapat disintesis dari senyawa asal fenol yang dinitrasikan menggunakan asam sulfat dan natrium nitrat. Paracetamol dapat pula terbentuk apabila senyawa 4-aminofenol direaksikan dengan senyawa asetat anhidrat. Susunan rumus kimia yang dimiliki parasetamol: (Chambers, 2004).



Gambar 2.2 Rumus Kimia Parasetamol

### 2.3.2. Indikasi

Paracetamol umumnya digunakan untuk mengobati demam, sakit kepala, dan rasa nyeri ringan. Senyawa ini bila dikombinasikan dengan NSAID atau obat pereda nyeri opioid, dapat digunakan untuk mengobati nyeri yang lebih parah. Paracetamol relatif aman digunakan, namun pada dosis tinggi dapat menyebabkan kerusakan hati. Risiko kerusakan hati ini diperberat apabila pasien juga meminum alkohol. Penelitian pada tahun 2008 juga membuktikan bahwa penggunaan

paracetamol pada usia bayi dapat meningkatkan risiko terjadinya asma pada usia kanak-kanak (Chambers, 2004).

### 2.3.3. Dosis, cara pemberian dan lama pemberian

Nyeri akut dan demam bisa diatasi dengan 325-500 mg empat kali sehari dan secara proposional dikurangi untuk anak-anak (Katzung, 1989). Untuk nyeri dan demam oral 2-3 sehari 0,5-1 g, maksimum 4 g/hari, pada penggunaan kronis maksimum 2,5 g/hari. Anak-anak 4-6 tiap hari 10 mg/kg, yakni rata-rata usia 3-1 bulan 60 mg, 1-4 tahun 120-180 mg, 4-6 tahun 180 mg, 7-12 tahun 240-360 mg, 3-6 kali sehari. Rektal 20 mg/kg setiap kali, dewasa 4 tiap hari 0,5-1 g, anak-anak usia 3-12 bulan 2-3 dd 120 mg, 1-4 tahun 2-3 sehari 240 mg, 4-6 tahun 4 sehari 240 mg, dan 7-12 tahun 2-3 tiap hari 0,5 g (Tjay dan Rahardja, 2002).

Di pasaran Indonesia, obat ini tersedia sebagian besar dalam bentuk obat tunggal, sebagian kecil dalam bentuk kombinasi sebagai obat influenza. Sebagai obat tunggal, tersedia dalam sediaan berbentuk tablet dengan dosis 500mg dan sediaan sirup yang mengandung 120mg/5ml, ataupun sediaan tetes yang mengandung 100mg/1ml.

Overdosis parasetamol dapat terjadi pada penggunaan akut maupun penggunaan berulang. Overdosis parasetamol akut dapat terjadi jika seseorang mengkonsumsi parasetamol dalam dosis besar dalam waktu 8 jam atau kurang. Kejadian toksik pada hati (hepatotoksisitas) akan terjadi pada penggunaan 7,5-10 gram dalam waktu 8 jam atau

kurang. Kematian bisa terjadi (mencapai 3-4% kasus) jika parasetamol digunakan sampai 15 gram (Ikawati, 2009).

#### 2.3.4. Farmakologi

Paracetamol diabsorpsi cepat dan sempurna melalui saluran cerna. Konsentrasi tertinggi dalam plasma dicapai dalam waktu ½ jam dengan massa paruh plasma antara 1-3 jam. Obat ini tersebar ke seluruh cairan tubuh. Paracetamol dimetabolisme oleh enzim mikrosom hati. Sebagian asetaminofen (80%) dikonjugasikan dengan asam glukoronat dan sebagian kecil lainnya dengan asam sulfat. Selain itu obat ini dapat mengalami hidrosilasi. Metabolit hasil hidrosilasi ini dapat menimbulkan methemoglobinemia dan hemolisis eritrosit. Obat ini diekskresi melalui ginjal, sebagian kecil sebagai paracetamol (3%) dan sebagian besar dalam bentuk terkonjugasi (Chambers, 2004).

#### 2.3.5. Efek Samping

Efek samping paracetamol jarang kecuali ruam kulit, kelainan darah, pankreatitis akut dilaporkan setelah penggunaan jangka panjang, kerusakan hati (dan lebih jarang kerusakan ginjal) (Chambers, 2004). Koproksamol (kombinasi paracetamol dan desketropropoksifen), paracetamol sendiri, dan antidepresan klinik adalah obat yang paling sering menyebabkan kematian akibat keracunan (*self-poisoning*) (Neal, 2005).

#### 2.4. Mekanisme N-Asetilsistein sebagai Antidot Toksisitas Paracetamol

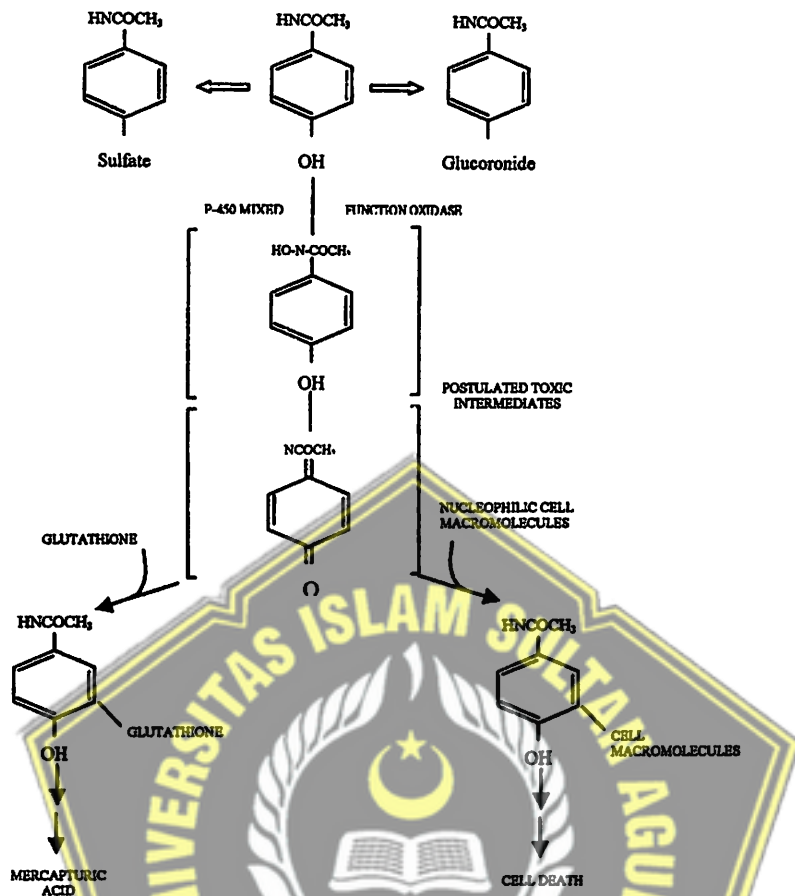
Metabolisme paracetamol terjadi di hati. Metabolit utamanya meliputi senyawa sulfat yang tidak aktif dan konjugat glukoronida yang dikeluarkan lewat ginjal. Hanya sedikit jumlah paracetamol yang bertanggungjawab terhadap efek toksik (racun) yang diakibatkan oleh metabolit NAPQI. Bila pasien mengkonsumsi paracetamol pada dosis normal, metabolit toksik NAPQI ini segera didetoksifikasi menjadi konjugat yang tidak toksik dan segera dikeluarkan melalui ginjal. Namun apabila pasien mengkonsumsi paracetamol pada dosis tinggi, konsentrasi metabolit beracun ini menjadi jenuh sehingga menyebabkan kerusakan hati (Chamber, 2004).

Paracetamol (asetaminofen) paling sering digunakan untuk percobaan bunuh diri, atau kecelakaan sehingga terjadi over dosis. Dosis lebih dari 150-200 mg/kgBB (anak) atau 7 gram (dewasa) dianggap berpotensi toksik. Asetaminofen dimetabolisme menjadi 3 jalur yaitu sulfatasi, glukoronidasi dan oksidasi oleh C-P<sub>450</sub> (sitokrom P<sub>450</sub>) menjadi metabolit toksik yaitu NAPQI, metabolit toksik akan terikat oleh glutathion menjadi asam merkapturat dan mudah diekskresikan. Penyebab toksik utama adalah adanya metabolit toksik yang tidak dapat diikat/dinetralkan oleh glutathion, karena jumlah metabolit berlebihan yang disebabkan karena over dosis. Jalur metabolisme asetaminofen (paracetamol) dapat dilihat pada gambar 2.2 (Priyanto dan Sunaryo, 2007).

Pada saat terjadi overdosis, pasien tidak menunjukkan gejala atau hanya menunjukkan gejala ringan seperti mual dan muntah. Setelah 24-36 jam

terjadi kerusakan hepar yang ditandai dengan meningkatnya enzim aminotransferase dan hipoprotobinemia. Dalam kasus yang berat, terdapat ancaman gagal hepar yang dapat menyebabkan *encephalopathy hepatic* dan kematian. Gagal ginjal juga mungkin terjadi (Priyanto dan Sunaryo, 2007).

Kadar SGOT dan SGPT yang meningkat setelah 24 jam pemberian parasetamol disebabkan karena terbentuknya metabolit toksik atau metabolit reaktif dari parasetamol yaitu *N-acetyl-p-benzoquinon imine* (NAPQI) yang terjadi akibat dari aktivasi enzim cytochrome P-450. Ada beberapa jenis enzim yang tergolong dapat mengoksidasi parasetamol yaitu cytochromes 2E1, 1A2, 3A4 dan 2A6 menjadi metabolit reaktif. Dalam keadaan normal NAPQI akan ditoksifikasi oleh glutation (GSH) menjadi acetaminophen-GSH. Pemberian parasetamol dosis tinggi (7,5 mg/ekor) menyebabkan penurunan GSH hingga 90%. Akibatnya metabolit reaktif NAPQI akan berikatan dengan cystein group protein membentuk *acetaminophen-protein adducts* baik dengan enzim maupun protein dalam sel dan dalam mitokondria (Masabuchi dkk, 2005), sehingga terjadi gangguan fungsi pada akhirnya terjadi kerusakan sel/lisis/nekrosis (James dkk, 2003; Slitt dkk, 2005).



Gambar 2.3. Jalur Metabolisme Asetaminofen

Gangguan pada mitokondria menyebabkan kekurangan ATP. Gangguan tersebut menyebabkan hilangnya keseimbangan ion dalam sel dan mitokondria sehingga terjadi peningkatan calcium sitosolik pada akhirnya menyebabkan aktivasi protease, endonuclease dan kerusakan DNA. Keracunan parasetamol menyebabkan meningkatnya peroxynitrite, dan selama pembentukan NAPQI terbentuk juga ion superoxide yang menyebabkan oxidative stress karena kekurangan glutathion (James dkk, 2003). Keracunan parasetamol juga meningkatkan nitric oxide setelah 4-6 jam pemberian, yang akan menimbulkan *oxidative stress* sehingga terjadi peningkatan SGOT dan SGPT (Gamal, 2003).



Sedangkan menurut Neal (2005) setelah 48-72 jam dari keadaan toksisitas, jumlah yang relatif kecil (>10 gram, 20-30 tablet) bisa menyebabkan nekrosis hepatoseluler fatal. Secara normal, paracetamol dimetabolisme terutama melalui reaksi konjugasi dalam hati, tetapi paracetamol dosis tinggi mensaturasi jalur ini dan kemudian obat dioksidasi menjadi intermediat kuinon reaktif (toksik) NAPQI. Kuinon dapat diinaktivasi melalui kombinasi dengan glutathion, tetapi paracetamol dosis tinggi menurunkan simpanan glutathion hati dan selanjutnya kuinon reaktif terikat secara kovalen dengan gugus tiol pada protein sel dan membunuh sel (Neal, 2005).

Pada keracunan paracetamol, toksisitas terjadi karena paracetamol dimetabolisme menjadi NAPQI. Pada dosis normal, paracetamol tidak berbahaya karena tidak dimetabolisme menjadi NAPQI, dan hanya pada over dosis terbentuk NAPQI. NAPQI dapat menyebabkan kerusakan sel terutama sel hepar, sehingga akan meningkatkan enzim intraseluler SGPT dan SGOT. Asetilsistein sebagai suatu obat yang juga digunakan sebagai antioksidan dan ekspektoran dapat berikatan dengan NAPQI membentuk senyawa non toksik (Priyanto dan Sunaryo, 2007).

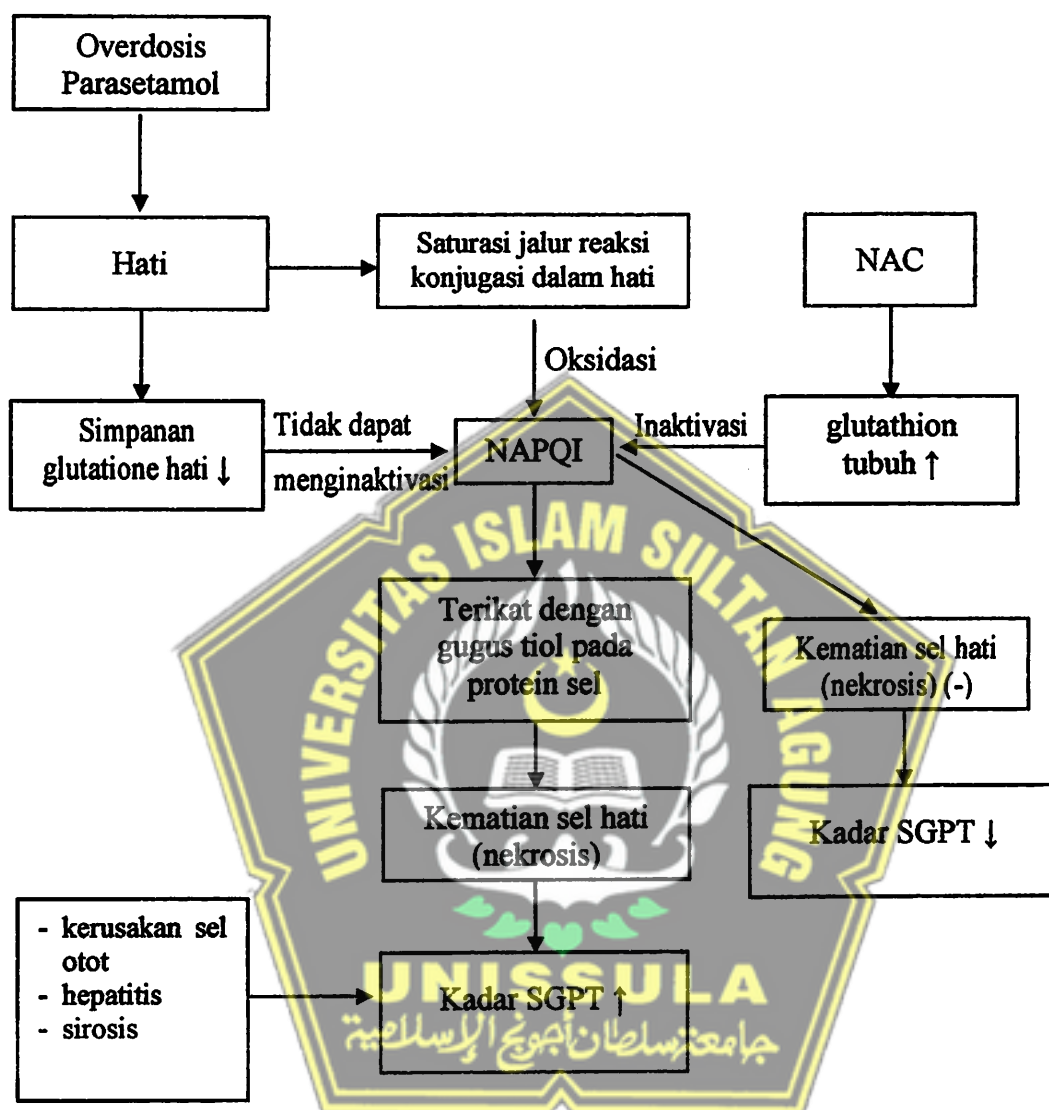
N-Asetilsistein (intravena atau oral) adalah salah satu antidot yang berpotensi menyelamatkan nyawa pada kasus keracunan paracetamol karena obat tersebut meningkatkan sintesis glutathion hati (Neal, 2005). N-asetilsistein bertindak meningkatkan glutathione cadangan dalam tubuh,

bersama-sama dengan glutathione hati, secara langsung mengikat racun metabolites NAPQI (AHFS, 2006).

Pasien yang mengkonsumsi paracetamol overdosis seharusnya diambil darahnya pada 4 jam (atau lebih) setelah menelan untuk menentukan dengan cepat konsentrasi obat dalam plasma sehingga dapat diberikan antidot. Bila kurang dari 1 jam sejak tertelan, satu dosis karbon aktif sebaiknya diberikan. Bila waktu sejak tertelan lebih dari 4 jam, konsentrasi plasma tidak dapat dipercaya karena absorpsi paracetamol akan terus berlanjut. Asetilsistein merupakan antidot yang paling efektif yang diberikan secara intravena dalam 8 jam setelah menelan paracetamol (Neal, 2005).



## 2.5. Kerangka Teori



Gambar 2.4. Kerangka Teori

## 2.6. Kerangka Konsep



Gambar 2.5. Kerangka Konsep

## 2.7. Hipotesis

Pemberian N-asetilsistein berpengaruh terhadap penurunan kadar SGPT tikus putih jantan galur wistar yang diinduksi paracetamol.



## BAB III

### METODE PENELITIAN

#### 3.1. Jenis Penelitian dan Rancangan Penelitian

Jenis penelitian eksperimental laboratorium dengan rancangan *pre and post test control group design*.

#### 3.2. Variabel dan Definisi Operasional

##### 3.2.1. Variabel

###### 3.2.1.1. Variabel bebas

Variabel bebas dalam penelitian ini adalah N-asetilsistein.

###### 3.2.1.2. Variabel perantara

Variabel perantara dalam penelitian ini adalah paracetamol.

###### 3.2.1.3. Variabel terikat

Variabel terikat dalam penelitian ini adalah kadar SGPT tikus putih jantan galur wistar.

##### 3.2.2. Definisi operasional

###### 3.2.2.1. N-asetilsistein

N-asetilsistein yang digunakan pada penelitian ini berbentuk *dry syrup* yang berisi 300mg/3ml dengan dosis pemberian ke tikus sebesar 0,0021 ml peroral dan dosis 2 kalinya yaitu 0,0042.

Skala : nominal

### 3.2.2.2. Paracetamol

Paracetamol yang digunakan pada penelitian ini berbentuk sirup yang mengandung 120mg/5ml dengan dosis pemberian sebesar 0,625 ml peroral.

Skala : nominal

### 3.2.2.3. Kadar SGPT

Kadar SGPT yang dimaksud adalah enzim SGPT dalam serum darah tikus putih jantan galur wistar yang diukur dengan cara spektrofotometri dalam satuan U/L.

Skala : rasio

## 3.3. Populasi dan Sampel

### 3.3.1. Populasi

#### 3.3.2. Populasi target

Tikus putih jantan galur wistar.

#### 3.3.3. Populasi terjangkau

Tikus putih jantan galur wistar yang ada di Laboratorium Biologi Universitas Negeri Semarang (UNNES).

#### 3.3.4. Sampel

Sampel yang digunakan adalah tikus putih galur wistar di Laboratorium Biologi Universitas Negeri Semarang kriteria sehat, berumur 3 bulan dan memiliki berat badan 100 sampai 150 gram. Untuk menentukan jumlah sampel hewan uji menggunakan rumus Frederer (Hanifah, 1993):

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

Keterangan :  $t$  = jumlah kelompok  
 $n$  = jumlah sampel tiap kelompok

Sampel dibagi menjadi 3 kelompok, sehingga:

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

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

$$2n - 2 \geq 15$$

$$2n \geq 17$$

$$n \geq 8,5 \sim 9$$

Didapatkan jumlah sampel masing-masing kelompok sebanyak 9 ekor, sehingga jumlah total hewan uji sebanyak 27 ekor.

### 3.4. Instrumen dan Bahan Penelitian

#### 3.4.1. Instrumen

- Kandang tikus lengkap dengan tempat pakan dan minumannya
- Timbangan tikus Nigushi Scale.
- Micro hematokrit untuk mengambil sampel darah tikus
- Rak dan tabung reaksi
- Alat suntik
- Spektrofotometer
- Pipa kapiler
- Kapas steril

### 3.4.2. Bahan penelitian

- Parasetamol sirup
- N-asetilsistein *dry syrup*
- Tikus putih jantan galur wistar
- Pakan tikus
- Aquadest

### 3.5. Cara Penelitian

#### 3.5.1. Penentuan dosis Paracetamol dan N-Asetilsistein

##### 3.5.1.1. Paracetamol

Dosis toksik Paracetamol untuk manusia = 7 gram

Dosis toksik untuk tikus dengan berat badan 150 gram

$$= \frac{150 \text{ gr}}{70.000 \text{ gr}} \times 7.000 \text{ mg} = 15 \text{ mg}$$

$$= \frac{15 \text{ mg}}{120 \text{ mg}} \times 5 \text{ ml} = 0,625 \text{ ml}$$

##### 3.5.1.2. N-Asetilsistein

Dosis N-Asetilsistein untuk manusia = 200 mg

Dosis toksik untuk tikus dengan berat badan 150 gram

$$= \frac{150 \text{ gr}}{70.000 \text{ gr}} \times 100 \text{ mg} = 0,21 \text{ mg dan dosis 2 kalinya } 0,42 \text{ mg.}$$

$$= \frac{0,21 \text{ mg}}{300 \text{ mg}} \times 3 \text{ ml} = 0,0021 \text{ ml}$$

$$= \frac{0,42 \text{ mg}}{300 \text{ mg}} \times 3 \text{ ml} = 0,0042 \text{ ml}$$



### 3.5.2. Pelaksanaan penelitian

Memilih 27 ekor tikus jantan galur wistar. Setelah itu, tikus dibagi dalam 3 kelompok secara random, sehingga dalam tiap kelompok terdiri dari 9 ekor tikus.

#### 1. Kelompok I (K-I)

Kelompok I merupakan kelompok yang diinduksi parasetamol 0,625 ml.

#### 2. Kelompok II (K-II)

Kelompok II merupakan kelompok yang diinduksi parasetamol 0,625 ml; 8 jam kemudian diberi N-asetilsistein 0,0021 ml.

#### 3. Kelompok III (K-III)

Kelompok III merupakan kelompok yang diinduksi parasetamol 0,625 ml; 8 jam kemudian diberi N-asetilsistein 0,0042 ml.

### 3.5.3. Pengambilan sampel darah

Sampel darah diambil dengan cara : ambil pipet hematokrit dan siapkan tabung penampung darah yang dilapisi anti koagulan. Tusukkan pipa kapiler perlahan pada vena *ophthalmicus* yang terdapat di sudut mata. Putar kapiler perlahan-lahan sampai darah keluar. Tampung darah yang keluar pada tabung. Setelah volume darah yang diperlukan dianggap cukup, cabut pipa kapiler dan bersihkan sisa darah yang terdapat di mata dengan kapas steril.

#### 3.5.4. Pengukuran kadar SGPT

Kadar enzim SGPT diukur dengan metode spektrofotometri dalam satuan mg/dl. SGPT diukur sebelum dan sesudah pelaksanaan penelitian.

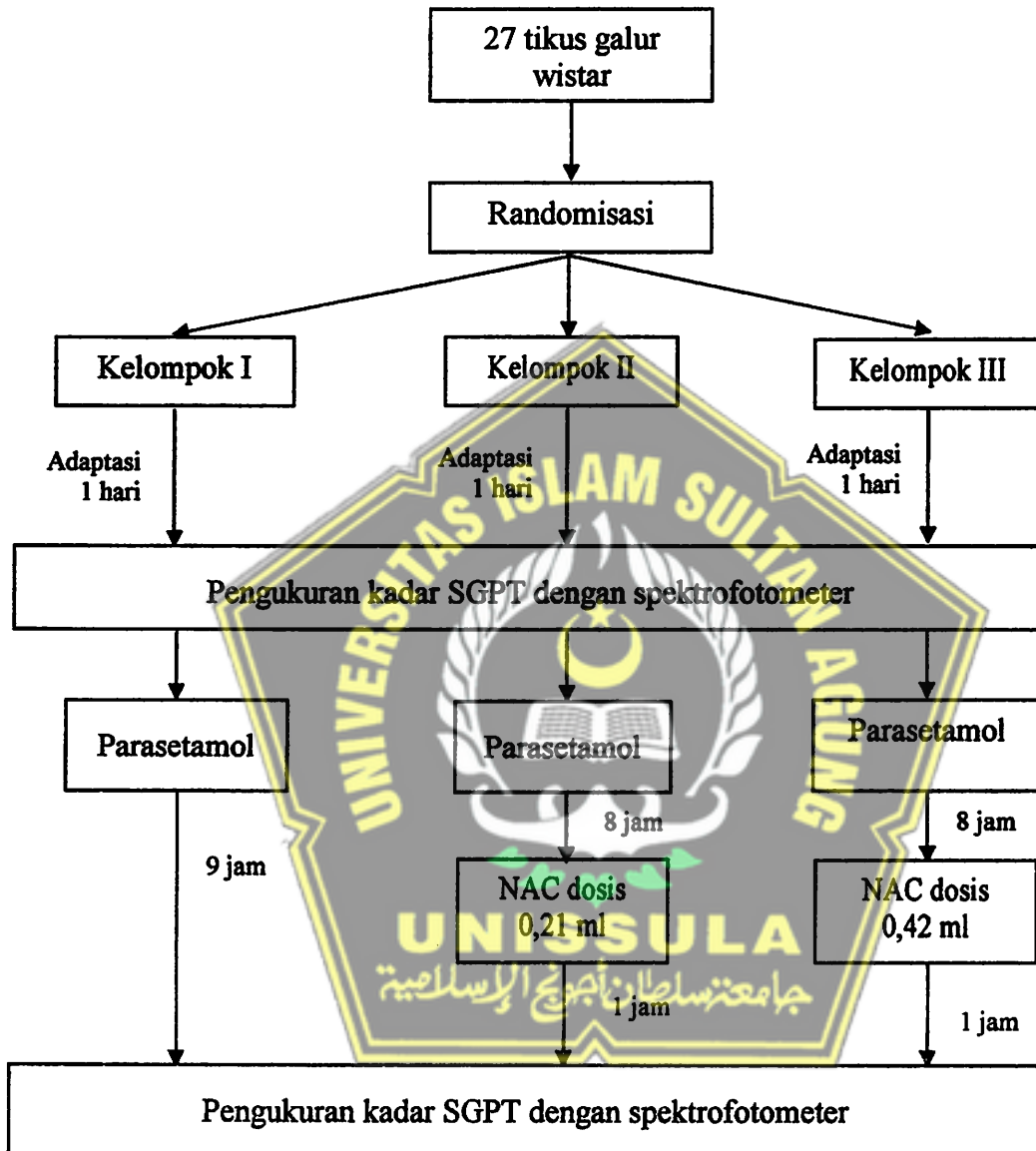
### 3.6. Tempat dan Waktu Penelitian

3.6.1. Pelaksanaan penelitian dilakukan di Laboratorium Biologi Universitas Negeri Semarang sedangkan pengukuran kadar SGPT dilakukan di Laboratorium BLK Provinsi Jawa Tengah.

3.6.2. Penelitian dilakukan pada bulan Januari 2010



### 3.7. Kerangka Kerja



### 3.8. Analisis Hasil

Data yang digunakan dalam penelitian ini adalah kadar SGPT pre and post perlakuan yang kemudian dianalisis dengan:

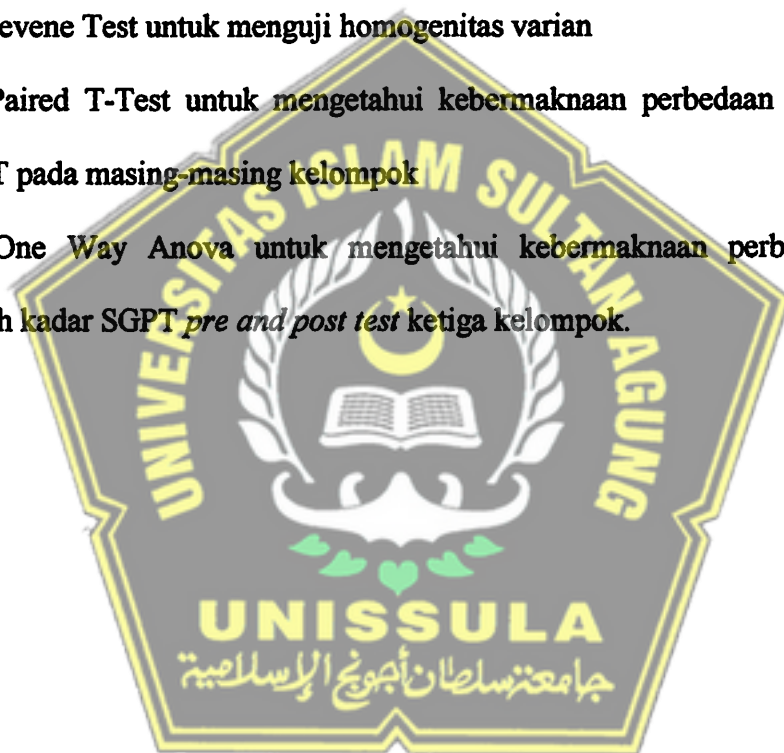
3.8.1. Uji statistik deskriptif untuk mendapatkan gambaran kadar SGPT sebelum dan sesudah penelitian.

3.8.2. Uji Shapiro Wilk untuk menguji normalitas data

3.8.3. Uji Levene Test untuk menguji homogenitas varian

3.8.4. Uji Paired T-Test untuk mengetahui kebermaknaan perbedaan kadar SGPT pada masing-masing kelompok

3.8.5. Uji One Way Anova untuk mengetahui kebermaknaan perbedaan selisih kadar SGPT *pre and post test* ketiga kelompok.



## BAB IV

### HASIL PENELITIAN DAN PEMBAHASAN

#### 4.1. Hasil Penelitian

Setelah dilakukan penelitian selama 1 hari di Laboratorium Biologi Universitas Negeri Semarang, sampel darah diambil dari masing-masing tikus dan kemudian dilakukan pengukuran kadar enzim SGPT dengan menggunakan metode spektrofotometrik dalam satuan mg/dl. Hasil pengukuran SGPT dapat dilihat pada tabel berikut:

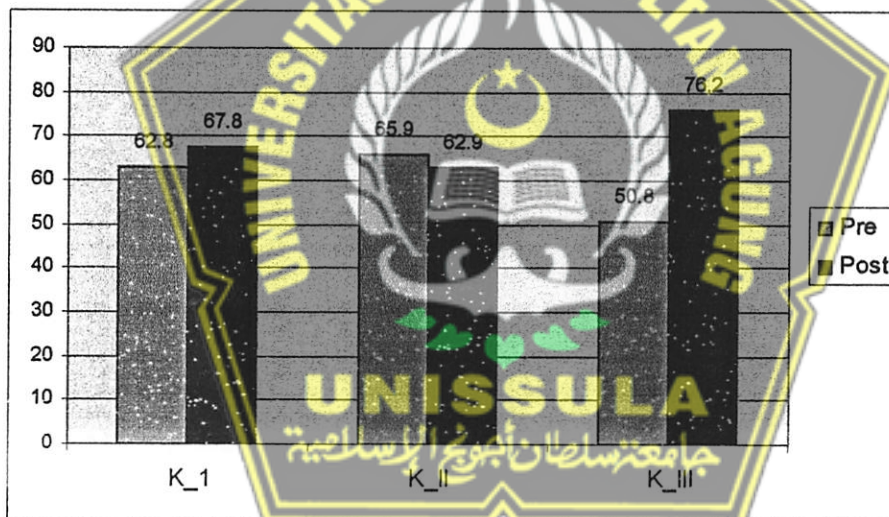
Tabel 4.1. Hasil Pengukuran Kadar Enzim Serum Glutamic Piruvic Transaminase (SGPT) dalam U/L

Tikus ke-	Kontrol		NAC 0,21 ml		NAC 0,42 ml	
	Pre	Post	Pre	Post	Pre	Post
1	68,7	86,0	80,0	76,3	51,8	45,7
2	72,3	84,6	79,7	68,5	52,2	53,2
3	66,7	81,8	51,7	65,8	53,1	121,8
4	73,2	26,7	46,0	51,9	88,6	134,4
5	54,2	53,9	61,2	52,4	54,1	133,0
6	51,8	93,7	63,4	60,5	46,8	56,7
7	61,5	45,3	65,5	63,4	35,9	38,1
8	50,0	40,2	70,0	77,0	30,8	47,3
9	66,6	97,8	75,3	50,1	43,6	56,0
Rata-rata	62,78	67,78	65,87	62,88	50,77	76,24

Berdasarkan tabel 4.1 dapat dilihat bahwa pemberian paracetamol 0,625 ml ke tikus pada kelompok kontrol (K-I) terbukti dapat menyebabkan kerusakan hati dengan indikator adanya peningkatan kadar enzim SGPT kelompok kontrol (rata-rata kadar SGPT post > rata-rata kadar SGPT pre). Pada kelompok perlakuan pemberian NAC 0,0021 ml (K-II) terlihat bahwa rata-rata kadar SGPT post < rata-rata kadar SGPT pre, hal ini menunjukkan

bahwa NAC dosis 0,0021 ml dapat menurunkan kadar SGPT tikus yang 8 jam sebelumnya telah diinduksi paracetamol dosis toksik (0,625 ml). Sedangkan pada kelompok perlakuan pemberian NAC 0,0042 ml (K-III) terlihat bahwa rata-rata kadar SGPT post > rata-rata kadar SGPT pre, hal ini menunjukkan bahwa NAC dosis 0,0042 ml tidak dapat menurunkan kadar SGPT tikus yang 8 jam sebelumnya telah diinduksi paracetamol dosis toksik akan tetapi justru berdampak meningkatkan kadar SGPT.

Fluktuasi perubahan kadar SGPT pre-post masing-masing kelompok lebih jelasnya dapat dilihat dari tampilan grafik berikut:



Gambar 4.1  
Grafik Rata-rata Hasil Pengukuran Kadar SGPT Tikus Per Kelompok

Guna membuktikan kebermaknaan perbedaan kadar SGPT pre dan post perlakuan masing-masing kelompok dilakukan uji *paired sampel t-test* dengan syarat normalitas data masing-masing kelompok terpenuhi. Hasil uji normalitas data masing-masing kelompok dapat dilihat pada tabel berikut:

Tabel 4.2 Hasil Uji Normalitas Kadar SGPT

Kelompok	Shapiro-Wilk			
	Statistic	df	Sig.	
SGPT_PRE	Kontrol	0,899	9	0,246
	NAC 0,21 ml	0,944	9	0,620
	NAC 0,42 ml	0,838	9	0,055
SGPT_POST	Kontrol	0,891	9	0,203
	NAC 0,21 ml	0,919	9	0,386
	NAC 0,42 ml	0,757	9	0,007

Kaidah pengujian normalitas yang berlaku adalah (Ghozali, 2005):

- Jika probabilitas (Sig) > 0,05, maka distribusi data dinyatakan normal
- Jika probabilitas (Sig) < 0,05, maka distribusi data dinyatakan tidak normal

Berdasarkan hasil pada tabel 4.2, diketahui nilai sig. (p) pada uji Shapiro Wilk terhadap kadar SGPT baik pre maupun post perlakuan adalah lebih besar dari 0,05 ( $p > 0,05$ ); sehingga disimpulkan bahwa distribusi kadar SGPT pre maupun post perlakuan masing-masing kelompok dinyatakan berdistribusi normal, kecuali pada kelompok pemberian NAC 0,42ml/150mgBB post perlakuan, kadar SGPT pada kelompok ini tidak berdistribusi normal karena memiliki nilai sig = 0,007 ( $p < 0,05$ ). Dengan demikian dapat dikatakan bahwa distribusi normalitas kadar SGPT terpenuhi sehingga uji *paired sample t-test* dapat dilakukan. Angka signifikansi hasil uji *paired sample t-test* ini dapat dilihat dari tabel berikut:

Tabel 4.3 Hasil Uji *Paired Sample T-Test*

Kelompok	Signifikansi	Keterangan
Kontrol	0,590	Tidak bermakna
NAC 0,21 ml	0,460	Tidak bermakna
NAC 0,42 ml	0,040	Bermakna

Kaidah pengujian *paired sample t-test* yang berlaku adalah (Ghozali, 2005):

- Jika probabilitas (Sig) > 0,05, maka perbedaan kadar SGPT pre dan post perlakuan tidak bermakna
- Jika probabilitas (Sig) < 0,05, maka perbedaan kadar SGPT pre dan post perlakuan bermakna

Berdasarkan tabel 4.3 diketahui bahwa kebermaknaan perbedaan kadar SGPT pre dan post perlakuan hanya terjadi pada kelompok III karena memiliki nilai signifikansi = 0,040 (< 0,05).

Sedangkan untuk mengetahui perbedaan selisih kadar SGPT antar kelompok perlakuan dilakukan uji *One Way Anova*, dengan syarat normalitas data dan homogenitas variannya terpenuhi.

Tabel 4.4 Hasil Uji Normalitas Selisih Kadar SGPT Pre dan Post

Kelompok	Shapiro-Wilk		
	Statistic	df	Sig.
Kontrol	0,966	9	0,863
SGPT_PRE NAC 0,21 ml	0,966	9	0,860
NAC 0,42 ml	0,850	9	0,075

Berdasarkan hasil pada tabel 4.4, diketahui nilai sig. (p) pada uji Shapiro Wilk terhadap selisih kadar SGPT pre dan post perlakuan adalah lebih besar dari 0,05 ( $p > 0,05$ ); sehingga disimpulkan bahwa distribusi selisih kadar SGPT pre dan post perlakuan masing-masing kelompok dinyatakan berdistribusi normal.

Sedangkan hasil uji homogenitas variannya adalah:

Tabel 4.5 Hasil Uji Homogenitas Varian Selisih Kadar SGPT Pre dan Post

Levene Statistic	df <sub>1</sub>	df <sub>2</sub>	Sig.
4,466	2	24	0,022



Kaidah pengujian homogenitas yang berlaku adalah (Ghozali, 2005):

- Jika probabilitas (Sig) > 0,05, maka varian data dinyatakan homogen
- Jika probabilitas (Sig) < 0,05, maka varian data dinyatakan tidak homogen

Berdasarkan hasil pada tabel 4.5, diketahui nilai *probability test of homogeneity of variances* selisih kadar SGPT pre dan post sebesar  $0,022 < 0,05$ ; sehingga disimpulkan bahwa varian selisih kadar SGPT pre dan post tidak homogen. Uji *One Way Anova* ini masih tetap dilakukan walaupun asumsi varian tidak homogen karena *One Way Anova* robust untuk penyimpangan yang kecil dan moderat dari *homogeneity of variance* (Box, 1954 dalam Ghozali, 2005). Hasil uji *One-Way Anova* adalah sebagai berikut:

Tabel 4.6 Hasil Uji One Way Anova

Variabel	F	Sig.
Selisih Kadar SGPT	3,203	0,058

Kaidah pengujian *One-Way Anova* yang berlaku adalah (Ghozali, 2005):

- Jika probabilitas > 0,05, maka tidak ada perbedaan rata-rata kadar SGPT antar kelompok
- Jika probabilitas < 0,05, maka ada perbedaan rata-rata kadar SGPT antar kelompok

Berdasarkan hasil pada tabel 4.6, diperoleh Fhitung sebesar 3,203 dengan probabilitas 0,058; oleh karena  $0,058 > 0,05$ ; maka dapat dinyatakan secara umum tidak terdapat perbedaan kadar enzim SGPT antar kelompok.

## 4.2. Pembahasan

Rata-rata kadar SGPT post perlakuan pada kelompok I (K-I) lebih tinggi daripada rata-rata kadar SGPT pre perlakuan, hal ini terjadi karena pada kelompok I merupakan kelompok tikus yang diinduksi paracetamol dosis toksik. Toksisitas ini terjadi karena paracetamol dimetabolisme menjadi NAPQI. NAPQI dapat menyebabkan kerusakan sel terutama sel hepar, sehingga akan meningkatkan enzim intraseluler SGPT (Priyanto dan Sunaryo, 2007). Akan tetapi perbedaan kadar SGPT pre dan post perlakuan pada K-I ini tidak bermakna, artinya penggunaan paracetamol dengan dosis 15mg/1,5ml/150grBB belum mampu menyebabkan indikasi adanya kerusakan hati. Menurut Ikawati (2009) overdosis parasetamol akut dapat terjadi jika seseorang mengkonsumsi parasetamol dalam dosis besar dalam waktu 8 jam atau kurang. Kejadian toksik pada hati (hepatotoksisitas) akan terjadi pada penggunaan 7,5-10 gram dalam waktu 8 jam atau kurang. Kematian bisa terjadi (mencapai 3-4% kasus) jika parasetamol digunakan sampai 15 gram.

Rata-rata kadar SGPT post perlakuan pada kelompok II lebih rendah daripada rata-rata kadar SGPT pre perlakuan, hal ini terjadi karena pada kelompok II merupakan kelompok tikus yang diinduksi paracetamol dosis toksik dan 8 jam kemudian diberikan N-asetilsistein (NAC) sebanyak 0,21ml/150grBB sebagai antidotnya. Paracetamol memediasi toksisitas hati melalui sintesis metabolit *N-acetyl-pbenzoquinoneimine* (NAPQI) oleh enzim sitokrom hati P<sub>450</sub>. NAC berperan dalam meningkatkan sintesis glutathione hati (Neal, 2005). Dan secara langsung mengikat racun metabolites NAPQI

(AHFS, 2006). Akan tetapi perbedaan kadar SGPT pre dan post perlakuan pada K-II ini tidak bermakna, artinya pemberian NAC dosis 0,21ml/150grBB belum dapat menurunkan kadar SGPT tikus yang telah diinduksi paracetamol dengan dosis 15mg/1,5ml/150grBB.

Rata-rata kadar SGPT post perlakuan pada kelompok III lebih tinggi daripada rata-rata kadar SGPT pre perlakuan, hal ini tidak sesuai dengan yang diinginkan. Seharusnya setelah tikus diinduksi paracetamol dosis toksik dan 8 jam kemudian diberikan N-asetilsistein (NAC) sebanyak 0,42ml/150grBB sebagai antidotnya kadar SGPT yang diperoleh adalah lebih rendah dari kadar SGPT sebelum perlakuan, tetapi dalam penelitian ini sebaliknya. Peningkatan kadar SGPT ini justru bermakna. Hal ini menunjukkan dosis terapi NAC 2 kali lipat berpengaruh terhadap meningkatnya kadar SGPT tikus dalam kondisi belum mengalami kerusakan hepar karena paracetamol yang digunakan bukan dosis toksik.

Berdasarkan hasil uji *one way anova* terhadap selisih kadar SGPT pre dan post perlakuan antar kelompok dalam penelitian ini menunjukkan tidak terdapat perbedaan rata-rata kadar SGPT antar kelompok, sehingga hasil penelitian ini tidak dapat membuktikan hipotesis yang dinyatakan bahwa pemberian NAC berpengaruh terhadap penurunan kadar SGPT tikus putih galur wistar yang diinduksi paracetamol.

Keterbatasan penelitian ini terletak pada penggunaan dosis konversi dari manusia untuk tikus. Menurut Donatus (1994) dosis konversi manusia ke tikus adalah 0,018 sedangkan pada penelitian ini dosis konversi yang

digunakan adalah dosis untuk manusia dengan berat 70 kg dikonversi ke tikus dengan berat 150 gram sehingga angka konversi yang digunakan adalah 0,0021 jauh lebih kecil dari dosis toksik yang direkomendasikan sehingga belum dapat merusak hepar. Dosis paracetamol yang digunakan pun masih jauh dari dosis toksik. Dosis paracetamol yang digunakan seharusnya adalah  $0,018 \times 10$  atau 15 gram yaitu 7,5 ml atau 11,25 ml dari paracetamol syrup dengan kandungan 120 mg/5 ml atau jika ingin digunakan paracetamol untuk akut poisoning dosis yang digunakan adalah 1,8 ml atau 2,7 ml dari paracetamol drop yang mengandung 60 mg / 0,6 ml.

Pemberian NAC dalam penelitian ini tidak dapat menurunkan kadar SGPT tikus yang telah diinduksi paracetamol, hal ini terjadi karena pemberian NAC hanya dilakukan dalam 1 kali pemberian sementara untuk kasus nebulasi dosis N-asetilsistein yang diberikan sebanyak 3-5 mL larutan 20% atau 6-10 mL larutan 10%, diberikan melalui *face mask* atau *mouthpiece* 3-4 kali sehari. Jika diperlukan 1-10 mL larutan 20% atau 2-20 mL larutan 10%, setiap 2-6 jam. Secara oral dalam bentuk kaplet, granul atau tablet *effervescent* sebanyak 200 mg 2-3 kali sehari untuk dewasa, pada anak usia 1-2 tahun sebanyak 100 mg 2 kali sehari; anak usia 2-7 tahun: 200 mg 2 kali sehari (Bonanomi dan Gazzaniga, 2007). Selain tidak diberikan berulang dosis yang digunakan pun tidak sesuai, dosis yang seharusnya digunakan adalah  $0,018 \times 200$  mg yaitu 0,036 ml untuk dosis 1 kali pemberian atau 0,108 ml untuk 3 kali pemberian dari N-Asetilsistein dry syrup dengan kandungan 300 mg/3 ml atau untuk dosis pemberian 2 kali lipatnya yaitu 0,072 ml untuk 1 kali pemberian atau

0,216 ml untuk 2 kali pemberian. Sedangkan untuk akut poisoning paracetamol bisa digunakan Hidonac yaitu N-asetilsistein dalam bentuk injeksi 200 mg/ml dengan cara mengencerkan Hidonac dalam 5% glucose/NaCl. Dosis awal yang diberikan 15mg/Kg secara intravena dalam larutan 50 ml atau 200 ml selama 60 menit diberikan setiap 4 jam selama 72 jam.

Selain dosis pemberian NAC yang tidak sesuai dan diberikan hanya sekali, NAC dalam penelitian ini diberikan secara peroral. Menurut Bonanomi dan Gazzaniga (2007) penggunaan NAC secara oral tidak begitu dianjurkan, karena berhubungan dengan kebutuhan dosis yang tinggi (berkaitan dengan bioavailabilitasnya yang rendah), bau dan rasa yang sangat tidak enak, dan efek kurang baik (terutama sekali menyebabkan nausea dan muntah). Studi yang dilakukan oleh Baker dan Dilger menyatakan bahwa studi utama farmakokinetik N-asetilsistein mengabaikan *acetylation* karena alasan bioavailabilitas N-asetilsistein yang rendah. Dalam riset Baker disimpulkan N-asetilsistein oral identik dengan bioavailabilitas Cysteine prekursor (Bonanomi dan Gazzaniga, 2007).

## BAB V

### SIMPULAN DAN SARAN

#### 5.1 Simpulan

- 5.1.1 Pemberian N-asetilsistein tidak berpengaruh terhadap kadar SGPT tikus putih jantan galur wistar yang diberi paracetamol.
- 5.1.2 Perbedaan kadar SGPT tikus putih jantan galur wistar pre dan post pada kelompok kontrol tidak bermakna.
- 5.1.3 Perbedaan kadar SGPT tikus putih jantan galur wistar pre dan post pada kelompok NAC 0,0021ml tidak bermakna.
- 5.1.4 Perbedaan kadar SGPT tikus putih jantan galur wistar pre dan post pada kelompok NAC 0,0042ml bermakna.

#### 5.2 Saran

- 5.2.1 Diperlukan penelitian lebih lanjut mengenai efek pemberian NAC terhadap kadar SGPT tikus dengan dosis toksik paracetamol yang tepat.
- 5.2.2 Diperlukan penelitian lebih lanjut mengenai efek pemberian NAC terhadap kadar SGPT tikus dengan pemberian secara berulang dengan injeksi.
- 5.2.3 Sebagai pengganti paracetamol untuk menyebabkan kondisi toksik pada tikus dapat digunakan obat-obat penghilang rasa sakit yang lain seperti: aspirin, ibuprofen (Advil, Motrin), neproxen (Narosyn), diclofenac (Voltaren), dan phenybutazone (Butazolidine).

## DAFTAR PUSTAKA

- American Hospital Formulary Service, AHFS 2006, *Drug Administration Manual* 2006/2007.
- Andra, Curcuma xanthorrhiza roxb, <http://www.majalah-farmacia.com>. Ulas Obat - Vol.6 No.4, November 2006
- Anonim, 2008. Keracunan Parasetamol.  
<http://wartamedika.com/2008/02/keracunan-parasetamol.html>
- Atkuri, K.R., Mantovani, J.J., Herzenberg, Leonard, A., Herzenberg Leonore, A., 2007, N-Acetylcysteine—a safe antidote for cysteine/glutathione deficiency, [www.sciencedirect.com](http://www.sciencedirect.com), *Current Opinion in Pharmacology* 2007, 7:1–5
- Bonanomi L, Gazzaniga A. 2007. Toxicological pharmacokinetic and metabolic studies on acetylcysteine. *Eur J Respir Dis* 1981 61 (Suppl III):45-51. taken from Mfd. by Ben Venue Laboratories, Inc., Bedford, Ohio 44146. Revised March 2007. Mfd. for Boehringer Ingelheim Roxane Laboratories.
- Chambers, H.F., 2004, Chloramphenicol, Tetracycline, Mocolides, Clindamycin dan Streptogramin, dalam Katzung, B.G., *Farmakologi Dasar dan Klinik*, Jakarta, Salemba Medika. 37-41
- Dilger, R. N., Baker, D. H., 2007. "Oral N-acetyl-L-cysteine is a Safe and Effective Precursor of Cysteine". *Journal of Animal Science* 85: 1712. doi:10.2527/jas.2006-835. PMID 17371789.
- Donatus L A. 1994. *Petunjuk Praktikum Toksikologi. Edisi I*. Yogyakarta : Lab. Farmakologi dan Toksikologi. Fakultas Farmasi Universitas Gajah Mada.
- Ikawati, Z., 2009, Parasetamol Seberapa Amankah?,  
<http://zulliesikawati.wordpress.com/2009/12/18/parasetamol-seberapa-amankah/>
- Katzung, B.G., 2002, *Farmakologi Dasar dan Klinik*, Jakarta, Penerbit Salemba Medika, 271.
- Larson A.M., 2005, Keracunan Parasetamol Akan Menyebabkan Penyakit Hati Akut. Dalam <http://technorati.com/search/http://apoteker-online.blogspot.com/2009/03/keracunan-parasetamol-akan-menyebabkan.html>

- Lau, J.I., 2005, Tes-tes Darah Hati, <http://www.totalkehatananda.com/darahhati2.html>, dikutip 2 November 2009
- Neal. M.J., 2005, *At a Glance Farmakologi Medis*, Edisi Kelima, Jakarta, Erlangga Medical Series, 91-95
- Perl A, Banki K., 2000, Genetic and metabolic control of the mitochondrial transmembrane potential and reactive oxygen intermediate production in HIV disease. *Antioxid Redox Signal* 2000, 2:551-573.
- Priyanto dan Sunaryo, 2007, *Toksisitas Obat, Zat Kimia dan Terapi Antidotum*, Jakarta, Leskonfi, 72-73.
- Reid M, Jahoor F., 2001, Glutathione in disease. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care*, 4:65-71.
- Subrata, G., 2009, Peran Antioksidan (N-acetylcysteine) dalam Menangani Diabetes Melitus, *Jurnal Medika Indonesia*, Edisi No. 12 Vol. XXXV, 2009.
- Tjay T.H., Rahardja, K., 2002, *Obat-obat Penting*, Edisi 5, PT Elex Media Komputindo, Jakarta, 2002, 83-89.
- Wibowo, W.A., Maslachah L., Bijanti, R., 2006, Pengaruh Pemberian Perasan Buah Mengkudu (*Morinda Citrifolia*) Terhadap Kadar SGOT dan SGPT Tikus Putih (*Rattus Norvegicus*) Diet Tinggi Lemak, Bagian Farmasi Veteriner, Patologi Klinik Fakultas Kedokteran Hewan Universitas Airlangga.
- Wikipedia.org, 2009, N-Actetylcistein, <http://en.wikipedia.org/wiki/Acetylcysteine>, 8 Jun 2009 02:42:59