

## **BAB I PENDAHULUAN**

### **1.1 Latar Belakang**

Radikal bebas merupakan salah satu penyebab timbulnya berbagai penyakit degeneratif, seperti kardiovaskuler, tekanan darah tinggi, stroke, sirosis hati, katarak, diabetes mellitus dan kanker. Radikal bebas dapat dihasilkan dari dalam tubuh dan luar tubuh. Radikal bebas memiliki elektron yang tidak berpasangan pada orbit terluarnya, sehingga bersifat reaktif untuk bereaksi dengan molekul lain. Radikal bebas dapat merusak makromolekul seperti merusak lipid membran sel, DNA, dan protein yang menyebabkan stres oksidatif sel (Valko, 2006).

Namun dalam beberapa keadaan, dimana terdapat peningkatan radikal bebas yang disebabkan oleh pemicu, maka dapat terjadi dampak negatif pada sel hepar (Cochrane, 1991). Produk radikal bebas dalam keadaan normal tidak akan menyebabkan kerusakan hepar, oleh karena hepar memiliki sistem protektor antioksidan yang terbaik dibanding organ lain (Ali, 1997). Bahan kimia yang telah dikenal dapat meningkatkan radikal bebas adalah Karbontetraklorida ( $CCl_4$ ). Namun dalam beberapa keadaan, dimana terdapat peningkatan radikal bebas, maka dapat menjadi dampak negatif pada sel hepar (Cochrane, 1991).

Penyakit hepar tergolong sebagai salah satu penyakit degeneratif yang merupakan problem Nasional di Indonesia dan negara berkembang pada umumnya. Berdasarkan laporan dari semua RSUP tipe A dan B di seluruh Indonesia, ternyata penyakit hepar menempati urutan ketiga setelah penyakit infeksi dan penyakit paru. Dan dari data World Health Organization (WHO, 2007), penyakit hati kronik dan Sirosis Hati merupakan penyebab kematian peringkat duabelas pada tahun 2007 di Amerika Serikat dengan jumlah 29.165 (1.2%). Pada tahun 2007 prevalensi Sirosis Hati di Australia sebesar 2 % dan di Jepang sebesar 2,7 % (Farrell, 2008).

Di antara zat-zat kimia yang bersifat oksidan dan dapat menyebabkan kerusakan pada hepar adalah Karbontetraklorida ( $\text{CCl}_4$ ) yang merupakan salah satu contoh pembentukan radikal yang sensitif untuk hati. Karbontetraklorida ( $\text{CCl}_4$ ) adalah senyawa kimia, yang dapat menyebabkan kerusakan jaringan hati dan ginjal (Ogeturk *et al*, 2004). Sifat toksit  $\text{CCl}_4$  telah terbukti dari beberapa penelitian, bahwa dosis sekecil apapun dapat menimbulkan efek pada jaringan hati. Kerusakan hati akibat paparan  $\text{CCl}_4$  tergantung pada dosis yang diberikan (Halliwell *and* Gutteridge, 2004).

Karbontetraklorida diproduksi dalam jumlah banyak misalnya dalam pembuatan cairan refrigator/pendingin, propellants untuk kaleng aerosol, peptisida, cairan pembersih noda dan digunakan untuk pemadaman kebakaran (ATSDR, 2005). Efek hepatotoksik  $\text{CCl}_4$  tergantung pada aktifitas metabolik  $\text{CCl}_4$  yang berlangsung dalam retikulum endoplasma sel hati melalui interaksi dengan transport elektron NADPH sitokrom P450. Dalam retikulum endoplasma hati  $\text{CCl}_4$  dimetabolisme oleh sitokrom P450 menghasilkan zat yang reaktif yaitu radikal triklorometil ( $\text{CCl}_3$ ). Triklorometil akan segera bereaksi dengan oksigen membentuk radikal triklorometilperoksi ( $\text{CCl}_3\text{O}_2$ ) yang dapat menyerang lipid membran retikulum dengan kecepatan melebihi radikal bebas  $\text{CCl}_3$ .  $\text{CCl}_3\text{O}_2$  bersifat sangat reaktif terhadap biomolekul seperti protein, lipid, karbohidrat dan nukleotida (Panjaitan *et al*, 2007). Berdasarkan penelitian Dahiru 2003, bahwa pemberian dosis  $\text{CCl}_4$  dengan dosis tunggal 1.0 mg/kg berat badan dapat menyebabkan peningkatan aktifitas enzim SGPT, SGOT dan total protein pada hati tikus percobaan. Hasil penelitian Zulfita (2014) melaporkan bahwa pemberian ekstrak rosella dapat meningkatkan aktifitas enzim glutathion peroksidase pada tikus terpapar  $\text{CCl}_4$ .

Dalam menghadapi serangan radikal bebas, tubuh memiliki mekanisme perlindungan melalui sistem antioksidan tubuh. Secara umum antioksidan dibagi menjadi dua, yaitu antioksidan enzimatis yang berasal dari dalam tubuh (endogen), yaitu enzim superoksida dismutasi (SOD), katalase, glutathion peroksidase (GSH-px), dan antioksidan non enzimatis

yang berasal dari luar dalam tubuh (eksogen), yaitu Vitamin C, Vitamin E, betakaroten dan senyawa flavonoid yang diperoleh dari tumbuhan (Chevion *et al*, 2003).

Antioksidan enzimatik (endogen) seperti Glutation peroksidase (GSH-px) adalah enzim yang berfungsi mengkatabolisme hydrogen peroksida ( $H_2O_2$ ). Mekanisme enzim GSH-px merupakan salah satu cara utama yang digunakan oleh tubuh untuk melindungi diri dari kerusakan oksidatif. Enzim ini mengkatalisis reduksi hidrogen peroksida dan peroksida lemak (LOOH) oleh glutathion ( $\gamma$ -glutamyl-isteinsintetase). Gugus sulfhidril pada GSH-px berfungsi sebagai donor elektron dan kemudian akan mengalami oksidasi menjadi bentuk disulfida (GSSG) selama reaksi tersebut (Montgomery *et al*, 1991).

Aktifitas glutation peroksidase dalam tubuh manusia bervariasi tergantung jaringannya. Aktifitas glutation di dalam darah berada dalam rentang 0,5-8 mili molar/l dengan konsentrasi tertinggi di hati. Sedangkan pada hati tikus normalnya mengandung 7-8  $\mu$ mol GSH/g jaringan. Glutation dalam plasma hanya 0,5 % dari yang terkandung dalam darah, sedangkan dalam eritrosit mengandung 99,5%. Pada eukariot, 90% glutation terdapat di sitosol, 10 % terdapat di mitokondria dan beberapa persen berada di retikulum endoplasma (Daruningrum, 2012). Pada keadaan stress oksidatif konsentrasi glutation peroksidase akan menurun yang dapat disebabkan oleh terpakainya glutation dalam menangkal radikal bebas tersebut (Youngson, 2005).

Antioksidan non enzimatik adalah antioksidan dari luar tubuh (eksogen) yang berasal dari bahan makanan misalnya Vitamin C, Vitamin E, betakaroten dan senyawa flavonoid yang diperoleh dari tumbuhan. Antioksidan ini bekerja dengan cara memotong reaksi oksidasi berantai dari radikal bebas atau dengan cara menangkapnya (Tilak *and* Devasagayam, 2006). Kekurangan salah satu komponen tersebut dapat menyebabkan terjadinya penurunan status antioksidan secara menyeluruh, sehingga perlindungan tubuh terhadap radikal bebas berkurang (Chevion *et al*, 2003).

Antioksidan non enzimatis adalah antioksidan dari luar (eksogen) adalah Vitamin C (*L-Ascorbic Acid*) merupakan antioksidan yang terdapat pada cairan ekstrasel. Vitamin C menetralkan hidroksil, superoksida dan radikal hidrogen peroksida. Peranan Vitamin C sebagai antioksidan ditunjukkan oleh kemampuan Vitamin C dalam menyumbang elektron ke dalam reaksi biokimia intraseluler dan ekstraseluler, sehingga Vitamin C mampu menghilangkan senyawa oksigen reaktif di dalam sel. Vitamin C juga dikenal sebagai antioksidan yang berperan membantu mengurai radikal bebas secara simultan bersama antioksidan endogen GSHpx dan SOD (Suwondo, 2010). Pemberian Vitamin C dengan dosis 0,2 mg/g BB bagi hewan yang keracunan Pb asetat 0,1 % lebih efektif menurunkan kadar MDA, karena peran Vitamin C sebagai penetralisir senyawa radikal bebas atau ROS yang timbul akibat paparan timbal (Fauzi, 2008).

Antioksidan non enzimatis (eksogen) lainnya adalah Vitamin E ( *$\alpha$ -tocopherol*) yang merupakan vitamin yang larut di dalam lemak dan sangat potensial sebagai antioksidan.  *$\alpha$ -tocopherol* melakukan pemutusan rantai dalam mencegah propagasi dari radikal bebas (Ramanathan, 2005). Vitamin E ( $\alpha$ -tokoferol) telah banyak didokumentasikan sebagai antioksidan yang mempunyai kemampuan tinggi dalam memproteksi sel dari radikal bebas. Peran biologi utama Vitamin E adalah memutuskan rantai proses peroksidasi lipid dengan menyumbangkan satu atom hidrogen dari gugus  $\cdot\text{OH}$  pada cincinnya ke radikal bebas, sehingga terbentuk radikal Vitamin E yang stabil dan tidak merusak (Almatsier, 2009).

Berdasarkan latar belakang di atas, peneliti tertarik untuk melakukan penelitian tentang Pengaruh Vitamin C dan E terhadap Aktifitas Glutation Peroksidase (GSH-px) pada Tikus Strain Wistar yang terpapar Karbon Tetraklorida ( $\text{CCl}_4$ ).

## 1.2 Perumusan Masalah

Apakah Ada Pengaruh Vitamin C dan E terhadap Aktifitas Glutation Peroksidase (GSH-px) Tikus Strain Wistar yang terpapar Karbon Tetraklorida (CCl<sub>4</sub>)?

### **1.3 Tujuan Penelitian**

#### **1.3.1 Tujuan Umum**

Mengetahui pengaruh Vitamin C dan E terhadap aktifitas Glutation Peroksidase (GSH-px) pada Tikus Strain Wistar yang terpapar Karbon Tetraklorida (CCl<sub>4</sub>).

#### **1.3.2 Tujuan Khusus**

- a. Mengetahui aktifitas Glutation Peroksidase (GSH-px) pada tikus strain wistar kelompok kontrol negatif.
- b. Mengetahui aktifitas Glutation Peroksidase (GSH-px) pada tikus strain wistar yang terpapar karbon tetraklorida (CCl<sub>4</sub>).
- c. Mengetahui pengaruh Vitamin C terhadap aktifitas Glutation Peroksidase (GSH-px) pada tikus strain wistar yang terpapar karbon tetraklorida (CCl<sub>4</sub>).
- d. Mengetahui pengaruh Vitamin E terhadap aktifitas Glutation Peroksidase (GSH-px) pada tikus strain wistar yang terpapar karbon tetraklorida (CCl<sub>4</sub>).
- e. Mengetahui pengaruh Kombinasi Vitamin C dan E terhadap aktifitas Glutation Peroksidase (GSH-px) pada tikus strain wistar yang terpapar karbon tetraklorida (CCl<sub>4</sub>).

### **1.4. Manfaat Penelitian**

#### **1.4.1 Bagi Akademik**

Sebagai bahan pertimbangan lebih lanjut untuk mengetahui efektifitas penggunaan Vitamin C dan E sebagai antioksidan dapat dimanfaatkan sebagai penetralisir radikal bebas di dalam tubuh.

#### **1.4.2 Bagi Masyarakat**

Sebagai kepentingan masyarakat dalam upaya pencegahan penyakit degeneratif akibat paparan radikal bebas khususnya karbon tetraklorida.

#### **1.4.3 Bagi Peneliti**

Hasil penelitian ini diharapkan dapat meningkatkan pengetahuan peneliti mengenai penelitian yang berhubungan dengan biomedik.

