UJI EFEKTIVITAS HEPATOPROTEKTOR KOENZIM Q10 PADA TIKUS PUTIH (*RATTUS NOVERGICUS*) YANG DIINDUKSI PARACETAMOL

Muh Aqsal Azriel Fajar Saranani[1], Andi Emelda[2], Dewi Yuliana[3]

[1,2,3]*Universitas Muslim Indonesia*
E-mail : excelsaranani180801@gmail.com[1], andi.emelda@umi.ac.id[2], dewi.yuliana@umi.ac.id[3]

ABSTRACT

This study aimed to determine the effectiveness of Coenzyme Q10 (CoQ10) on alkaline phosphatase (ALP) levels in male white rats (*Rattus norvegicus*) induced with paracetamol. The study employed an experimental pre-post test control group design consisting of five groups: a negative control group, a positive control group, and three treatment groups receiving CoQ10 at doses of 100, 150, and 200 mg/kg body weight (BW). CoQ10 was administered for seven consecutive days, followed by induction with paracetamol at a dose of 700 mg/kg BW in all groups. ALP levels were measured using a UV-Visible spectrophotometer. The results demonstrated that the negative control group exhibited the highest increase in ALP levels (304.7 U/L). CoQ10 administration reduced ALP levels in a dose-dependent manner to 88.7 U/L, 74.0 U/L, and 63.2 U/L at doses of 100, 150, and 200 mg/kg BW, respectively. These values approached that of the positive control group (57.2 U/L). Statistical analysis revealed significant differences among the treatment groups ($p < 0.05$). Therefore, CoQ10 possesses hepatoprotective activity against paracetamol-induced liver injury based on the ALP parameter, with the 200 mg/kg BW dose providing the most effective protective effect.

Keywords : *Alkaline Phosphatase; Hepatoprotector; Coenzyme Q10; Paracetamol*.

ABSTRAK

Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui efektivitas CoQ10 terhadap kadar ALP pada tikus putih jantan (Rattus norvegicus) yang diinduksi parasetamol. Penelitian menggunakan rancangan eksperimental *pre-post test control group design* dengan lima kelompok perlakuan, yaitu kontrol negatif, kontrol positif, CoQ10 dosis 100 mg/kgBB, 150 mg/kgBB, dan 200 mg/kgBB. Pemberian CoQ10 dilakukan selama tujuh hari, kemudian seluruh kelompok diinduksi parasetamol dosis 700 mg/kgBB. Kadar ALP diukur menggunakan spektrofotometer UV-Vis. Hasil penelitian menunjukkan bahwa kelompok kontrol negatif mengalami peningkatan kadar ALP tertinggi sebesar 304,7 U/L. Pemberian CoQ10 menurunkan kadar ALP secara bertahap menjadi 88,7 U/L pada dosis 100 mg/kgBB, 74,0 U/L pada dosis 150 mg/kgBB, dan 63,2 U/L pada dosis 200 mg/kgBB. Nilai tersebut mendekati kelompok kontrol positif sebesar 57,2 U/L. Analisis statistik menunjukkan adanya perbedaan bermakna antar kelompok perlakuan ($p<0,05$). Dengan demikian, CoQ10 memiliki aktivitas hepatoprotektor terhadap kerusakan hati akibat parasetamol berdasarkan parameter ALP, dengan dosis 200 mg/kgBB memberikan efek perlindungan terbaik.

Kata Kunci : *Alkaline Phosphatase; Hepatoprotektor; Koenzim Q10; Paracetamol*.

PENDAHULUAN

Hati merupakan organ terbesar dalam tubuh manusia yang memiliki fungsi penting dalam metabolisme karbohidrat, protein, lemak, detoksifikasi zat asing, sintesis protein plasma, dan pembentukan empedu. Kemampuan regeneratif hati memungkinkan organ ini mempertahankan fungsinya dalam berbagai kondisi, namun paparan zat toksik secara terus-menerus dapat menyebabkan kerusakan permanen.Kerusakan hati dapat disebabkan oleh berbagai faktor, termasuk infeksi virus, konsumsi alkohol, gangguan metabolik, serta penggunaan obat-obatan dalam dosis berlebih. Salah satu bentuk kerusakan hati yang banyak mendapat perhatian adalah *drug-induced liver injury* (DILI), yaitu cedera hati akibat penggunaan obat-obatan.

Parasetamol merupakan obat analgesik dan antipiretik yang paling luas digunakan di dunia karena relatif aman pada dosis terapeutik. Namun, penggunaan dalam dosis tinggi dapat menyebabkan hepatotoksisitas yang berat hingga gagal hati akut. Di dalam hati, sebagian besar parasetamol dimetabolisme melalui jalur glukuronidasi dan sulfatasi, sedangkan sebagian kecil dimetabolisme oleh enzim sitokrom P450 menjadi metabolit reaktif *N-acetyl-p-benzoquinone imine* (NAPQI). Dalam keadaan normal, NAPQI akan dinetralisir oleh glutation, tetapi pada kondisi overdosis terjadi deplesi glutation sehingga metabolit tersebut mengakibatkan stres oksidatif dan nekrosis hepatosit.

Kerusakan membran hepatosit akibat akumulasi radikal bebas dapat menyebabkan peningkatan berbagai biomarker fungsi hati, salah satunya adalah Alkaline Phosphatase (ALP). ALP merupakan enzim hidrolase yang berfungsi mengkatalisis pelepasan gugus fosfat dari senyawa organik pada kondisi basa dan banyak ditemukan pada hati, tulang, mukosa usus, serta plasenta. Pada organ hati, ALP terutama berada pada membran kanalikuli empedu dan epitel saluran empedu sehingga peningkatan aktivitasnya sering dikaitkan dengan gangguan sistem hepatobilier dan proses kolestasis. Pemeriksaan kadar ALP banyak digunakan sebagai indikator adanya kerusakan jaringan hati akibat paparan obat-obatan maupun bahan kimia toksik . Peningkatan ALP kurang dari tiga kali nilai normal dapat ditemukan pada berbagai penyakit hati, sedangkan peningkatan yang lebih tinggi umumnya menunjukkan adanya obstruksi bilier intrahepatik maupun ekstrahepatik.

Upaya pencegahan kerusakan hati melalui pemberian antioksidan menjadi salah satu pendekatan yang banyak dikembangkan dalam penelitian farmasi. Antioksidan mampu menetralkan radikal bebas, menghambat peroksidasi lipid, serta mempertahankan integritas membran sel sehingga dapat mencegah kerusakan hepatosit. Salah satu senyawa yang memiliki potensi besar sebagai antioksidan dan hepatoprotektor adalah Koenzim Q10 (CoQ10). CoQ10 merupakan senyawa lipofilik golongan benzoquinon yang berperan penting dalam rantai transpor elektron mitokondria dan produksi energi seluler. Sekitar 95% energi tubuh diproduksi melalui mekanisme respirasi aerobik yang melibatkan CoQ10 sebagai pembawa elektron utama. Selain berfungsi dalam sintesis ATP, CoQ10 juga memiliki kemampuan antioksidan yang sangat kuat. Bentuk tereduksi CoQ10 mampu menangkap *reactive oxygen species* (ROS), mencegah peroksidasi lipid, dan meregenerasi vitamin E sebagai antioksidan sekunder. Oleh karena itu, CoQ10 berperan penting dalam mempertahankan stabilitas membran sel dan mencegah kerusakan jaringan akibat stres oksidatif.

Penelitian Fouad dan Jresat melaporkan bahwa CoQ10 mampu memberikan efek hepatoprotektif pada tikus yang mengalami toksisitas asetaminofen melalui mekanisme antioksidan dan antiinflamasi. Hasil serupa juga dilaporkan oleh Al-Kareem dkk., yang

menunjukkan bahwa CoQ10 dapat memperbaiki berbagai parameter fungsi hati termasuk ALP pada model toksisitas diklofenak. Penelitian lain juga membuktikan bahwa CoQ10 memiliki efek protektif terhadap kerusakan hati yang diinduksi amoksisilin-klavulanat. Penggunaan tikus putih jantan galur Wistar dalam penelitian ini didasarkan pada karakteristik biologisnya yang stabil serta kemiripan metabolisme dengan manusia. Tikus jantan dipilih karena tidak mengalami fluktuasi hormonal seperti pada tikus betina sehingga variasi hasil penelitian dapat diminimalkan.

Berdasarkan uraian tersebut, penelitian ini dilakukan untuk mengevaluasi efektivitas Koenzim Q10 terhadap kadar Alkaline Phosphatase (ALP) pada tikus putih yang diinduksi parasetamol. Parameter ALP dipilih sebagai indikator utama untuk menilai tingkat kerusakan sistem hepatobilier dan efektivitas hepatoprotektor CoQ10.

METODE

Penelitian ini merupakan penelitian eksperimental dengan rancangan *pre-post test control group design*. Koenzim Q10 diberikan dalam tiga variasi dosis, yaitu 100 mg/kgBB, 150 mg/kgBB, dan 200 mg/kgBB berdasarkan penelitian sebelumnya mengenai efek biologis dan keamanan CoQ10

Hewan percobaan yang digunakan adalah 25 ekor tikus putih jantan galur Wistar (*Rattus norvegicus*) dengan berat badan 100–227 gram, Tikus dipilih secara acak dibagi menjadi 5 kelompok perlakuan dan masing-masing kelompok terdiri dari 5 ekor tikus. Sebelum dilakukan penelitian, tikus diadaptasi selama 7 hari, dilakukan pengambilan darah awal (intra muscular) ekor. Kemudian tikus diberi perlakuan sesuai kelompok, satu kali setiap hari selama 7 hari, Pada hari ke-8 sampai hari ke-14 diberikan induksi parasetamol 700 mg/kg BB satu kali perhari untuk semua kelompok uji. Pada hari ke-15 diambil darah untuk dicek kadar ALP. Kadar ALP diperiksa menggunakan metode spektrofotometri UV-Vis dengan reagen kit ALP sesuai prosedur operasional laboratorium. Data dianalisis menggunakan IBM SPSS Statistics dengan tingkat signifikansi 95% ($\alpha = 0,05$)

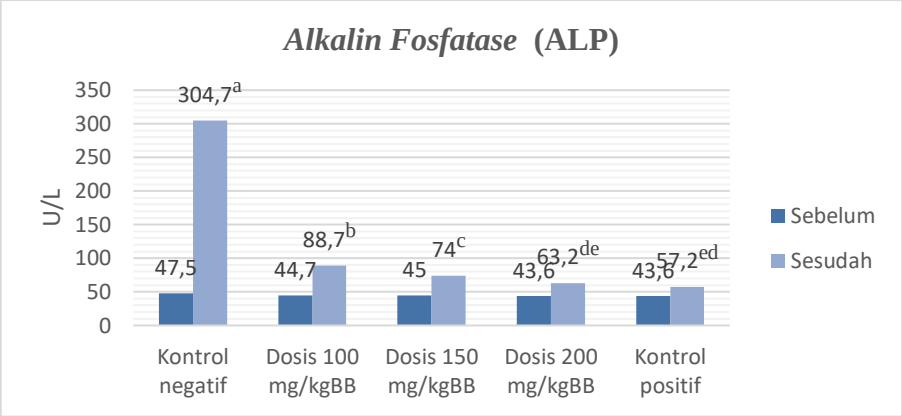
HASIL PENELITIAN DAN PEMBAHASAN

Pengujian aktivitas hepatoprotektor dilakukan berdasarkan pengukuran kadar ALP sebelum dan sesudah perlakuan (**Tabel 1**).

Tabel 1. Nilai Rata- Rata Kadar ALP Sebelum Dan Setelah Perlakuan Pada Hewan Coba

No.	Kelompok Perlakuan	Sebelum Perlakuan(U/L)	Sesudah Perlakuan(U/L)
1	Kontrol negatif	47,5	304,7
2	Dosis 100 mg/kgBB	44,7	88,7
3	Dosis 150 mg/kgBB	45	74
4	Dosis 200 mg/kgBB	43,6	63,2
5	Kontrol positif	43,6	57,2

Tabel 1 menunjukkan rata-rata kadar ALP hewan coba dari semua kelompok sebelum diberikan perlakuan berada dalam keadaan normal. Setelah dilakukan pemberian CoQ10 pada hari ke-1 sampai hari ke-7 kemudian diinduksi parasetamol pada hari ke-8 sampai ke-11, terdapat peningkatan kadar ALP yang berbeda-beda dari setiap kelompok terutama pada kelompok kontrol negatif yang mengalami peningkatan kadar sangat tinggi melewati *range* kadar ALP tikus.



Gambar 1. Diagram Nilai Rata- Rata Kadar ALP Sebelum Dan Setelah Perlakuan Pada Hewan Coba

Hasil Ditampilkan Sebagai Rata-Rata, N = 5 Dari Setiap Kelompok. Huruf (A-F) Menunjukkan Perbedaan Yang Signifikan (P<0,05). berdasarkan diagram rata-rata kadar ALP dan uji statistik pada gambar 1, didapatkan hasil sebagai berikut.

(a) K(-) berbeda signifikan dengan semua kelompok
(b) Dosis 1 berbeda signifikan dengan semua kelompok
(c) Dosis 2 berbeda signifikan dengan semua kelompok
(d) Dosis 3 berbeda signifikan dengan semua kelompok kecuali dengan K+
(e) K(+) berbeda signifikan dengan semua kelompok kecuali dengan dosis 3

ALP merupakan salah satu enzim yang banyak digunakan sebagai indikator kerusakan sistem hepatobilier. Enzim ini terutama berada pada membran kanalikuli empedu dan epitel saluran empedu sehingga peningkatan aktivitasnya sering dikaitkan dengan gangguan aliran empedu maupun kerusakan membran hepatosit. Oleh karena itu, ALP dipilih sebagai parameter utama dalam penelitian ini.

Hasil penelitian menunjukkan bahwa kelompok kontrol negatif mengalami peningkatan kadar ALP dari 47,5 U/L menjadi 304,7 U/L. Peningkatan yang sangat tinggi ini menunjukkan bahwa induksi parasetamol berhasil menimbulkan kerusakan hati yang signifikan. Kondisi tersebut mendukung teori bahwa akumulasi NAPQI menyebabkan deplesi glutation dan peningkatan pembentukan *reactive oxygen species* (ROS) yang merusak membran hepatosit.

Kelompok yang memperoleh CoQ10 dosis 100 mg/kgBB menunjukkan kadar ALP sebesar 88,7 U/L. Walaupun masih mengalami peningkatan dibandingkan kondisi awal, nilainya jauh lebih rendah dibandingkan kelompok kontrol negatif. Hal ini mengindikasikan bahwa CoQ10 telah memberikan efek perlindungan terhadap kerusakan hepatobilier, meskipun belum optimal. Pada kelompok dosis 150 mg/kgBB, kadar ALP menurun menjadi 74,0 U/L, sedangkan kelompok dosis 200 mg/kgBB menunjukkan kadar ALP sebesar 63,2 U/L. Penurunan bertahap tersebut menunjukkan adanya hubungan dosis-respons, di mana peningkatan dosis CoQ10 diikuti oleh peningkatan aktivitas hepatoprotektif

Mekanisme perlindungan CoQ10 diduga berkaitan dengan kemampuannya sebagai antioksidan lipofilik utama pada membran sel dan mitokondria. CoQ10 berperan dalam rantai transpor elektron, mempertahankan produksi ATP, menekan pembentukan ROS, serta

menghambat peroksidasi lipid yang menjadi salah satu mekanisme utama kerusakan hepatosit. Selain itu, CoQ10 juga mampu meregenerasi vitamin E dan meningkatkan pertahanan antioksidan endogen sehingga kerusakan membran sel dapat diminimalkan . Kelompok dosis 200 mg/kgBB tidak menunjukkan perbedaan bermakna dengan kelompok kontrol positif, yang memiliki kadar ALP sebesar 57,2 U/L. Temuan ini menunjukkan bahwa dosis 200 mg/kgBB merupakan dosis yang paling efektif dalam mempertahankan fungsi hepatobilier pada penelitian ini.

Hasil penelitian ini sejalan dengan penelitian Fouad dan Jresat yang melaporkan bahwa CoQ10 mampu memperbaiki kerusakan hati akibat toksisitas asetaminofen melalui mekanisme antioksidan dan antiinflamasi. Temuan serupa juga dilaporkan oleh Al-Kareem dkk. pada model hepatotoksisitas diklofenak, di mana pemberian CoQ10 dapat menurunkan berbagai biomarker kerusakan hati termasuk ALP. Kajian yang lebih mutakhir oleh Cirilli dkk. juga menegaskan bahwa CoQ10 memiliki peran penting dalam menjaga integritas membran sel, mengurangi stres oksidatif, dan mencegah kerusakan jaringan pada berbagai penyakit degeneratif.

Berdasarkan keseluruhan hasil penelitian, dapat disimpulkan bahwa CoQ10 memiliki aktivitas hepatoprotektor yang nyata terhadap kerusakan hati akibat induksi parasetamol. Efek perlindungan tersebut ditunjukkan oleh kemampuan CoQ10 dalam mempertahankan kadar ALP mendekati nilai normal, terutama pada dosis 200 mg/kgBB

KESIMPULAN

Koenzim Q10 terbukti memiliki aktivitas hepatoprotektor terhadap kerusakan hati yang diinduksi parasetamol berdasarkan parameter Alkaline Phosphatase (ALP). Pemberian CoQ10 mampu menurunkan peningkatan kadar ALP secara signifikan. Efektivitas perlindungan meningkat seiring dengan peningkatan dosis, di mana dosis 200 mg/kgBB memberikan hasil terbaik dengan kadar ALP sebesar 63,2 U/L. Hasil penelitian ini menunjukkan bahwa CoQ10 berpotensi dikembangkan sebagai agen hepatoprotektor.

DAFTAR PUSTAKA

Maulina M. *Zat-Zat Yang Mempengaruhi Histopatologi Hepar*. 2018

Darmawan H, Agustina A. Sirosis Hepatis. *Jurnal Ventilator:Jurnal riset ilmu kesehatan dan Keperawatan*. 2023; 1(4):245–261

Hidayati H, Kustriyani A. Paracetamol, Migraine, and Medication Overuse Headache (MOH). *JPHV (Journal of Pain, Vertigo and Headache)*. 2020; 1(2):42–47

Apriliani D, Roswiem AP, Nurcholis W. Aktivitas Hepatoproteksi Ekstrak Polifenol Buah Delima (Punica Granatum L.) Terhadap Tikus Putih Yang Diinduksi Parasetamol. *Jurnal Kedokteran Yarsi*. 2015; 23(3):128–142

Sumadewi KT. Embryology , Anatomy and Physiology of the Liver : Review. *Indian Journal of Clinical Anatomy and Physiology*. 2023; 10(4):138–144

Rosida A. PEMERIKSAAN LABORATORIUM PENYAKIT HATI. *berkala kedokteran*. 2016; 12(1):123–131

Aaseth J, Alexander J, Alehagen U. Coenzyme Q10 Supplementation – In Ageing and Disease. *Mechanisms of Ageing and Development journal*. 2021; 197(April):111521

Nurhapsari A, Kusuma ARP, Indraswary R, dkk. Efek Coenzyme Q10 Terhadap Jumlah Sel Inflamasi Pada Model Tikus Pulpitis Akut. *Syifa' MEDIKA*. 2021; 12(1):65–71

Cirilli I et al. Role of Coenzyme Q10 in Health and Disease: An Update on the Last 10 Years (2010–2020). *Antioxidants Journal*. 2021; 10(8):1–24

Kapoor P, Kapoor AK. Coenzyme Q10 - A Novel Molecule. *Journal, Indian Academy of Clinical Medicine*. 2013; 14(1):37–45

Al-Kareem AZ, Aziz ND, Zghair AM. Hepatoprotective Effect of Coenzyme Q10 in Rats with Diclofenac Toxicity. *Razi Vaccine & Serum Research Institute*. 2022; 77(2):599–605

Fouad AA, Jresat I. Hepatoprotective Effect of Coenzyme Q10 in Rats with Acetaminophen Toxicity. *Environmental Toxicology and Pharmacology*. 2012; 33(2):158–167

Ghafil et al. Risk Factors Predicting Hypertension in the Elderly Hepatoprotective Effects of Coenzyme Q10 against Hypoxic Encephalopathy in COVID-19 Amoxiclav-Induced Hepatotoxicity in the Rat Model. *Iranian Journal of War & Public Health*. 2023; 15(1):77–82

Fitria L, Muyati M, Tiraya CM, Budi AS. Profil Reproduksi Jantan Tikus (Rattus Norvegicus Berkenhout, 1769) Galur Wistar Stadia Muda, Pradewasa, Dan Dewasa. *Jurnal Biologi Papua*. 2018; 7(1):29–36

Fauzan Nurkamal MR, Indriani V, Harini IM. Perbandingan Indeks Aspartate Aminotransferase To Platelet Ratio Index (Apri) Pada Pasien Sirosis Hepatis Dan Karsinoma Hepatoseluler. *Mandala Of Health*. 2021; 14(1):1