

# BAB 1 PENDAHULUAN

## 1.1 Latar Belakang

Jejas hati imbas obat (*drug-induced liver injury; DILI*) atau biasa dikenal dengan hepatotoksisitas imbas obat merupakan kerusakan pada hepar yang disebabkan oleh pajanan terhadap obat atau agen non-infeksius (Loho *et.al.*, 2014). Hepatotoksisitas imbas obat adalah komplikasi potensial yang hampir selalu ada pada setiap pemberian terapi obat-obatan. Hal ini terjadi karena hati berperan sebagai pusat metabolisme dari semua obat dan zat-zat asing yang masuk ke tubuh (Bayupurnama, 2014).

Data epidemiologi menunjukkan, insiden hepatotoksisitas imbas obat terjadi sebanyak 1:10.000 sampai dengan 1:100.000 individu setiap tahun. Insiden hepatotoksisitas imbas obat yang sebenarnya sulit diketahui. Jumlah aktualnya dapat jauh lebih besar. Hal ini disebabkan sistem pelaporan yang belum memadai, kesulitan dalam mendeteksi atau mendiagnosis, serta kurangnya observasi pada pasien-pasien yang mengalami hepatotoksisitas imbas obat tersebut. Meskipun insidennya tidak banyak, kejadian hepatotoksisitas imbas obat dapat berakibat serius dan fatal. Lebih dari 10% pasien yang terdiagnosis sebagai DILI akan berujung pada kematian (Bell *et.al.*, 2009).

Penelitian yang dilakukan oleh Kazuto Tajiri dan Yukihiro Shimizu (2008) di Jepang mengungkapkan bahwa penyebab terbanyak dari hepatotoksisitas imbas obat adalah asetaminofen. Obat-obatan lain diantaranya anti-HIV, antikonvulsan, antikanker, antibiotik, dan anti-tuberculosis.

Selain di Jepang, obat yang paling sering menyebabkan hepatotoksisitas di Amerika Serikat serta negara-negara Barat lainnya juga asetaminofen. Hal tersebut dikaitkan dengan pemakaian dosis asetaminofen yang tinggi. Suatu keadaan yang lebih parah dari DILI, yaitu gagal hati akut (Acute Liver Failure, ALF) dapat terjadi pada penggunaan dosis asetaminofen lebih dari 150 mg/kgBB. Gagal hati akut tercatat sekitar 2000 kasus per tahun di Amerika. Lebih dari 50% pada kasus ALF tersebut, 39% diantaranya disebabkan oleh pemakaian obat asetaminofen, sementara 13% lainnya disebabkan oleh reaksi idiosinkratik karena obat lain (Bell et.al., 2009). Diperkirakan terdapat 56.000 kunjungan ruangan emergency, 2.600 rawat inap, dan 500 kematian setiap tahunnya di Amerika Serikat akibat acetaminophen hepatotoxicity (Ben et.al., 2012).

Asetaminofen yang lazim dikenal di Indonesia dengan nama paracetamol, merupakan derivat para amino fenol yang digunakan sebagai obat antipiretik (penurun demam) dan analgetik (peredam nyeri). Paracetamol sudah digunakan sejak tahun 1893. Di Indonesia penggunaan paracetamol sebagai analgetik dan antipiretik telah menggantikan penggunaan salisilat (Wilmana, 2012).

Dalam kehidupan sehari-hari, paracetamol banyak digunakan untuk menghilangkan nyeri kepala dan nyeri ringan lainnya. Selain itu paracetamol juga digunakan sebagai bahan utama dalam pembuatan berbagai obat influenza atau *common cold*. Bila dikombinasikan dengan analgetik opioid, paracetamol dapat digunakan dalam mengobati nyeri yang lebih berat, seperti nyeri pasca bedah dan perawatan paliatif terhadap nyeri pada pasien kanker stadium lanjut (Hassanin, et.al., 2013).

Paracetamol masih menjadi obat analgetik-antipiretik yang penggunaannya paling luas di seluruh dunia. Paracetamol juga merupakan salah satu OAINS yang banyak diresepkan. Hingga detik ini, paracetamol sangat mudah diperoleh dan dapat digunakan secara bebas tanpa perlu menggunakan resep dokter. Peredaran paracetamol yang bebas ini meningkatkan risiko terjadinya penyalahgunaan dan toksisitas paracetamol (Gibson, 2014).

Hepatotoksitas dapat terjadi bila seseorang mengonsumsi paracetamol dalam dosis tinggi, yakni penggunaan dosis tunggal 10-15 gram (200-250 mg/kgBB) paracetamol. Dosis harian paracetamol melebihi 4 gram perhari ternyata cepat menyebabkan jejas hepatosit, terutama di area sentrilobuler (Bayupurnama, 2014; Wilmana, 2012). Jejas yang terjadi pada hepatosit dapat berupa degenerasi parenkimatososa, degenerasi hidropik, bahkan hingga nekrosis atau kematian sel (Nurzali, 2013).

Degenerasi parenkimatososa terjadi akibat kegagalan oksidasi yang menyebabkan tertimbunnya air di dalam sel, sehingga mengganggu transportasi protein yang telah diproduksi oleh ribosom. Proses degenerasi ini ditandai oleh pembengkakan sel dan kekeruhan sitoplasma dengan munculnya granul-granul dalam sitoplasma akibat endapan protein. Degenerasi hidropik memiliki ciri khas dengan tampaknya vakuola ukuran kecil hingga besar berisi air di dalam sitoplasma. Hal ini disebabkan oleh gangguan transpor aktif yang menyebabkan influks air ke dalam sel sehingga terjadi perubahan morfologis yaitu sel menjadi bengkak (Tamad *et.al.*, 2011). Sel hepar dapat membengkak hingga dua kali normal (Nurzali, 2013).

Pada proses yang lebih lanjut, sel hepar dapat mengalami kematian atau nekrosis. Proses tersebut diawali dengan inti yang menyusut dengan batas yang tidak teratur. Proses inilah yang dinamakan piknosis dan intinya disebut piknotik. Setelah inti menyusut, terjadi proses karioreksis (hancurnya inti yang meninggalkan pecahan-pecahan zat kromatin yang tersebar didalam sel), kariolisis (hilangnya kemampuan inti sel yang mati untuk diwarnai dan menghilang), pecahnya membran plasma, dan akhirnya terjadi nekrosis (Recsanti, 2009).

Paracetamol menginduksi kerusakan hepatosit seperti di atas akibat metabolitnya yang sangat reaktif, yaitu NAPQI (*N-acetyl-p-benzoquinon*). Normalnya produk metabolit ini akan cepat berikatan dengan glutation di hati, sehingga tidak bersifat toksik. Pada pemakaian paracetamol dosis tinggi ataupun terus-menerus, metabolit NAPQI akan lebih banyak diproduksi. Penumpukan NAPQI yang tidak sebanding dengan kadar glutation yang ada menjadikan NAPQI mudah berikatan dengan makromolekul sel hati. Hal tersebut menyebabkan kekacauan metabolik dan struktural hingga mengakibatkan nekrosis hati. Selain itu, selama metabolit NAPQI diproduksi, ion-ion radikal bebas juga terbentuk. Produksi radikal bebas ini mengarah pada pembentukan hidrogen peroksida, suatu zat yang mudah teroksidasi (Modo, *et.al.*, 2015).

Vitamin C yang juga dikenal dengan nama asam askorbat merupakan salah satu vitamin larut air yang bekerja sebagai koenzim, dan pada keadaan tertentu merupakan reduktor serta antioksidan. Vitamin C diindikasikan untuk pencegahan dan pengobatan skorbut. Kandungan vitamin ini banyak terdapat pada sayur-mayur dan buah-buahan segar. Pada jaringan, fungsi utama vitamin C adalah untuk sintesis

kolagen, proteoglikan matriks antarsel seperti pada tulang, gigi, dan endotel kapiler (Dewoto, 2012).

Sebagai antioksidan, vitamin C akan meningkatkan glutathion peroksidase sehingga glutathion yang teroksidasi akan menjadi lebih banyak (Soylu *et.al.*, 2006). Glutathion merupakan antioksidan penting dan memiliki peran utama dalam detoksifikasi produk metabolik endogen, termasuk peroksida lipid, dan senyawa xenobiotik termasuk polutan, logam berat, dan obat-obatan (Allen *et.al.*, 2010). Peningkatan glutathion akan mampu menyeimbangkan produksi metabolit NAPQI yang meningkat akibat pemakaian parasetamol dosis tinggi ataupun terus-menerus. Melalui berbagai mekanisme tersebut, kerusakan atau hepatotoksisitas imbas obat terkait parasetamol dapat dikurangi (Modo, *et.al.*, 2015).

Penelitian untuk melihat efek hepatoprotektor vitamin C sudah banyak dilakukan. Bashandy dan Alwasel melaporkan normalisasi kadar enzim hati pada tikus yang diinduksi karbon tetraklorida yang bersifat hepatotoksik setelah pemberian vitamin C 200 mg/kgBB tikus. Vitamin C juga dapat memulihkan 60% glutathion yang menyebabkan hepatotoksisitas akibat induksi chypermethrin pada tikus. Selain itu, penggunaan dosis bertingkat vitamin C sebesar 50, 100, dan 200 mg/kgBB pada tikus juga telah dilaporkan oleh Thakur S dan Maheswari E sebagai *pretreatment* carbamazepine yang bersifat hepatotoksik. Hasilnya didapatkan peningkatan kadar enzim hati ALT (alanine aminotransferase) dan AST (aspartate aminotransferase) (Adikwu, *et.al.*, 2012).

Penelitian yang dilakukan oleh Hassanin (2013) mengenai efek pemberian 500 mg/kg BB vitamin C pada tikus yang diinduksi parasetamol, memberikan hasil adanya peningkatan kadar ALT, AST, ALP (alkaline phosphatase), dan GSH

(glutathion sulfur hidrosil). Selain itu pada gambaran histopatologi hati juga terdapat perbaikan yang bermakna.

Efek vitamin C sebagai hepatoprotektor juga telah diteliti oleh Rianah (2014) yang memberikan vitamin C dosis 0,065 mg/gBB dan 0,13 mg/BB pada mencit yang sebelumnya telah diinduksi paracetamol 0,52 mg/gBB selama 14 hari. Hasilnya juga didapatkan peningkatan kadar enzim hati dan perbaikan sel-sel hati.

Berdasarkan uraian di atas, peneliti tertarik untuk meneliti pengaruh pemberian vitamin C terhadap gambaran histopatologi hepar mencit *Mus musculus* yang diinduksi paracetamol.

## 1.2 Rumusan Masalah

Berdasarkan uraian dalam latar belakang di atas, dapat dituliskan bahwa rumusan masalah penelitian ini adalah:

1. Bagaimana gambaran histopatologi hepar mencit *Mus musculus* yang diinduksi paracetamol dosis 0,52 mg/gBB selama 7 hari?
2. Bagaimana perbedaan gambaran histopatologi hepar mencit *Mus musculus* yang diinduksi paracetamol dan diberi vitamin C 0,065 mg/gBB dan 0,13 mg/BB dengan mencit yang diinduksi paracetamol tanpa diberi vitamin C?
3. Bagaimana perbedaan gambaran histopatologi hepar mencit *Mus musculus* yang diinduksi paracetamol dan diberi vitamin C dosis berbeda 0,065 mg/gBB dan 0,13 mg/BB?

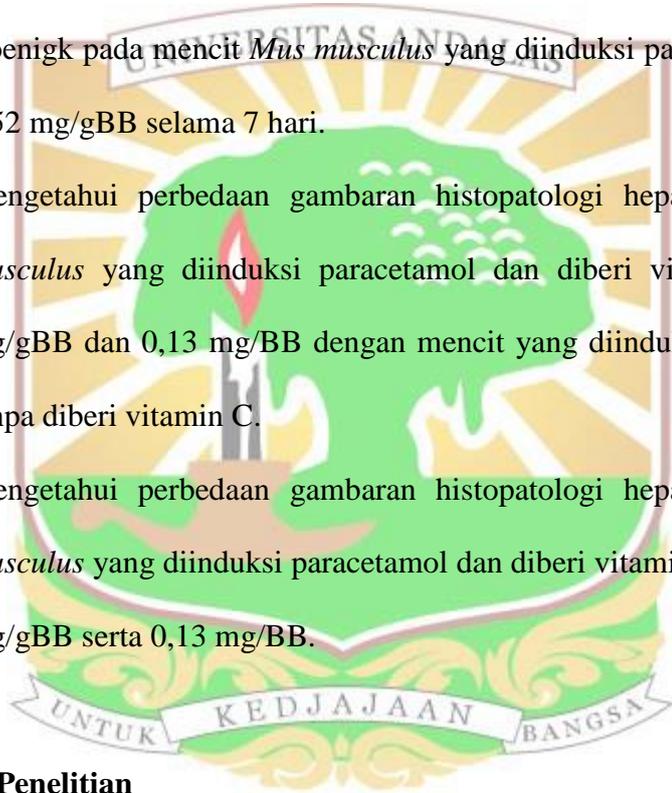
### 1.3. Tujuan Penelitian

#### 1.3.1. Tujuan Umum

Tujuan penelitian ini adalah untuk mengetahui pengaruh pemberian vitamin C terhadap gambaran histopatologi hepar mencit *Mus musculus* yang diinduksi paracetamol.

#### 1.3.2. Tujuan Khusus

1. Mengetahui gambaran histopatologi hepar sesuai kriteria Manja Roenigk pada mencit *Mus musculus* yang diinduksi paracetamol dosis 0,52 mg/gBB selama 7 hari.
2. Mengetahui perbedaan gambaran histopatologi hepar mencit *Mus musculus* yang diinduksi paracetamol dan diberi vitamin C 0,065 mg/gBB dan 0,13 mg/BB dengan mencit yang diinduksi paracetamol tanpa diberi vitamin C.
3. Mengetahui perbedaan gambaran histopatologi hepar mencit *Mus musculus* yang diinduksi paracetamol dan diberi vitamin C dosis 0,065 mg/gBB serta 0,13 mg/BB.



### 1.4. Manfaat Penelitian

#### 1.4.1 Bagi Ilmu Pengetahuan

Dapat dijadikan sebagai data dasar bagi peneliti lain untuk melakukan penelitian lebih lanjut mengenai manfaat vitamin C, serta zat lainnya untuk protektor hepar akibat toksisitas paracetamol.

#### 1.4.2 Bagi masyarakat

Memberikan informasi kepada masyarakat mengenai salah satu efek positif dari vitamin C dalam mencegah kerusakan sel hepar akibat pemakaian paracetamol dosis tinggi.

