

# BAB 1

## PENDAHULUAN

### 1.1 Latar Belakang

Parasetamol atau asetaminofen adalah salah satu antipiretik dan analgetik yang banyak digunakan di seluruh dunia. Parasetamol biasa digunakan untuk mengatasi nyeri ringan dan sedang seperti sakit kepala, mialgia dan nyeri postpartum (Katzung, 2012). Selain itu parasetamol menjadi pilihan untuk pasien yang tidak dapat diobati dengan obat anti inflamasi non steroid seperti penderita asma bronkial, penyakit ulkus peptikum, hemofilia, alergi salisilat, perempuan hamil atau menyusui (Bebenista dan Nowak, 2014). Parasetamol di Indonesia telah menggantikan penggunaan salisilat sebagai penghilang nyeri (Wilmana dan Gan, 2007).

Parasetamol ditoleransi dengan baik bila digunakan dalam dosis yang benar, namun jika dosis berlebihan bisa menimbulkan kerusakan pada hepar (Dandan dan Brunton, 2013). Overdosis parasetamol adalah overdosis obat yang paling sering di seluruh dunia (McGill *et al.*, 2012). Overdosis parasetamol merupakan penyebab kerusakan hepar akibat obat terbanyak di Amerika Serikat dengan 60.000 kasus yang dilaporkan setiap tahun. Sebagian besar kasus adalah usaha bunuh diri (Bari dan Fontana, 2014).

Parasetamol adalah obat yang dapat diperoleh tanpa resep dokter atau dikenal juga dengan obat bebas (*over the counter*). Beberapa studi menunjukkan bahwa banyak orang dewasa salah dalam menafsirkan petunjuk pemakaian obat bebas sehingga overdosis parasetamol sering terjadi (Wolf, 2012).

Wolf (2012) melakukan penelitian terhadap 500 orang yang mencari pengobatan primer di Chicago dan Atlanta, untuk menilai pola dalam mengonsumsi obat bebas. Data yang diperoleh menunjukkan bahwa 23,8% mengonsumsi parasetamol melebihi dosis maksimal, yaitu empat gram selama 24 jam. Sekitar 5,2 % membuat kesalahan serius dengan mengonsumsi parasetamol lebih dari enam gram serta 45,6 % mengalami overdosis akibat mengonsumsi dua obat yang mengandung parasetamol secara bersamaan (Wolf, 2012). Selain itu, dengan adanya kemudahan mendapatkan parasetamol, maka risiko untuk terjadinya penyalahgunaan dan kejadian keracunan parasetamol di dunia menjadi lebih besar (Moynihan, 2002).

Parasetamol dimetabolisme oleh hati dan diekskresikan melalui urin. Metabolisme parasetamol melalui tiga jalur, yaitu glukoronidasi, sulfasi dan melalui mekanisme oksidatif enzim sitokrom P450. Sebagian besar parasetamol dimetabolisme melalui jalur glukuronidasi dan sulfasi, hanya sekitar 5% yang dimetabolisme melalui mekanisme oksidatif. Melalui mekanisme oksidatif, parasetamol dikonversi menjadi metabolit reaktif *N-acetyl-p-benzoquinoneimine* (NAPQI) (Malar dan Bai, 2012; Nambiar, 2012).

Pada dosis terapi, NAPQI dikonjugasi oleh *glutathione* menghasilkan asam merkapturat dan sistein yang kemudian disekresikan lewat urin. Namun pada kondisi overdosis parasetamol, jumlah metabolit reaktif meningkat sedangkan cadangan *glutathione* di hepar berkurang. Hepatotoksik terjadi jika cadangan *glutathione* berkurang hingga 30% dari jumlah normal. NAPQI yang terakumulasi akan membentuk ikatan kovalen dengan protein atau asam nukleat hepatosit sehingga menyebabkan nekrosis (Malar dan Bai, 2012; Nambiar, 2012).

Manifestasi klinis awal overdosis parasetamol dapat berupa anoreksia, mual, dan muntah. Pada kondisi lanjut dapat terjadi peningkatan kadar bilirubin dan gangguan pembekuan darah (Forte, 2002).

Pemberian parasetamol dosis berlebihan juga dapat menimbulkan kerusakan pada hepar hewan. Farina (2007) melakukan penelitian untuk menilai pengaruh pemberian parasetamol dosis bertingkat terhadap tikus. Pada penelitian tersebut dosis ditetapkan berdasarkan dosis letal parasetamol tikus. Tingkat kerusakan hepar tikus dinilai menurut gambaran histopatologinya. Dari penelitian tersebut ditemukan perubahan sel hepatosit tikus berupa degenerasi parenkimatososa, degenerasi hidropik dan nekrosis sel hepar baik karioreksis dan kariolisis (Farina, 2007).

Berdasarkan latar belakang tersebut, peneliti tertarik untuk meneliti perbedaan pengaruh pemberian parasetamol overdosis terhadap gambaran histopatologi hepar tikus.

## **1.2 Rumusan Masalah**

Bagaimana perbedaan pengaruh pemberian parasetamol overdosis terhadap gambaran histopatologi hepar tikus (*Rattus novvergicus*) galur Wistar?

## **1.3 Tujuan Penelitian**

### **1.3.1 Tujuan Umum**

Mengetahui perbedaan pengaruh pemberian parasetamol overdosis terhadap gambaran histopatologi hepar tikus (*Rattus novvergicus*) galur Wistar.

### 1.3.2 Tujuan Khusus

1. Mengetahui gambaran histopatologi hepar tikus (*Rattus novergicus*) galur Wistar yang diberi parasetamol 360 mg/kgBB (setara dengan dosis 4 gram pada manusia), 540 mg/kgBB (setara dengan dosis 6 gram pada manusia) dan 900 mg/kgBB (setara dengan dosis 10 gram pada manusia).
2. Mengetahui perbedaan gambaran histopatologi hepar tikus (*Rattus novergicus*) galur Wistar yang diberi parasetamol 360 mg/kgBB (setara dengan dosis 4 gram pada manusia), 540 mg/kgBB (setara dengan dosis 6 gram pada manusia) dan 900 mg/kgBB (setara dengan dosis 10 gram pada manusia).

### 1.4 Manfaat Penelitian

#### 1.4.1 Bagi Pengembangan Ilmu Pengetahuan

Hasil penelitian ini diharapkan dapat memberikan tambahan informasi ilmiah mengenai perbedaan pengaruh pemberian parasetamol overdosis terhadap sel hepar, sehingga dapat dimanfaatkan oleh pihak-pihak yang akan melakukan penelitian berikutnya.

#### 1.4.2 Bagi Masyarakat

Hasil penelitian ini diharapkan dapat memberikan informasi ilmiah kepada masyarakat tentang bahaya mengonsumsi parasetamol melebihi dosis yang ditentukan serta dapat menjadi peringatan agar masyarakat lebih berhati-hati dalam mengonsumsi obat bebas lainnya.