

# BAB 1

## PENDAHULUAN

### 1.1 Latar Belakang

Hepar atau hati merupakan organ terbesar kedua setelah kulit yang memiliki peran penting dalam berbagai proses fisiologis tubuh. Peranan penting hepar dikaitkan dengan fungsi metabolisme, detoksifikasi, sintesis protein serta mekanisme homeostasis tubuh (Devi, 2018). Organisasi struktural hepar dijelaskan sebagai unit-unit lobulus heksagonal dan asinus hepar. Sel-sel parenkim penyusun organ ini bertanggung jawab atas peranan hepar sebagai pusat metabolisme serta detoksifikasi racun. Penyelidikan tentang kerentanan hepar terhadap paparan toksikan telah lama dilakukan sebagai bentuk keterkaitannya dengan fungsi detoksifikasi dan metabolisme tubuh. Hal ini dibuktikan dengan adanya perubahan morfologi serta fisiologi pada sediaan histologi hepar dengan kondisi paparan jejas (Yana and Budijastuti, 2022). Kondisi tertentu seperti paparan berbagai residu metabolit dan senyawa xenobiotik lain yang dimetabolisme di hati menghasilkan produk sampingan berupa hidroksi radikal bebas yang berpotensi pada kerusakan hati (Villanueva *et al.*, 2021).

Patogenesis kerusakan hepar umumnya terjadi melalui mekanisme apoptosis, nekroptosis, nekrosis, iskemia dan proses autofagi yang melibatkan hampir seluruh tipe sel hepar (hepatosit, kupffer, stellate dan sel endotel hepar (Cao *et al.*, 2016). Peningkatan kadar *reactive oxygen species* (ROS) diidentifikasi sebagai salah satu *marker* krusial dalam progresifitas kerusakan hepar. Pada kondisi normal, hepar memiliki kemampuan untuk beregenerasi secara cepat sebagai upaya meminimalisir kerusakan akibat paparan toksikan, namun kondisi tertentu seperti penyalahgunaan dosis serta lama periode konsumsi obat telah dilaporkan memengaruhi efektivitas regeneratif hepatosit (Palawe *et al.*, 2021).

*Drug induced liver injury* (DILI) adalah istilah lain dari pajanan hepatotoksik yang diinduksi oleh obat (Kobayashi *et al.*, 2023). Berbagai faktor risiko terkait penyalahgunaan dosis obat menginduksi perubahan metabolisme hati dan ekskresi agen penyebab DILI yang menyebabkan stres oksidatif, nekrosis, dan aktivasi respons imun adaptif hingga mengarah pada cedera hati serius (Andrade,

*et al.*, 2019). Kondisi ini tercatat sebagai masalah kesehatan yang signifikan di dunia. Sebuah studi yang dilakukan pada tahun 2021 menyatakan bahwa sekitar 20% pasien dengan kondisi DILI berkembang menjadi bentuk kerusakan hati kronis (Wang *et al.*, 2021). Penelitian serupa juga menyatakan nilai mortalitas akibat komplikasi DILI mencapai angka 5-10% (Björnsson, 2021). Tingkat insidensi kerusakan hati akibat DILI diperkirakan sebanyak 14-19 kasus per 100.000 orang dan merupakan penyebab utama cedera hati akut serta transplantasi hati terutama pada negara-negara barat (Andrade *et al.*, 2019). Berbagai studi yang dilakukan telah melaporkan parasetamol sebagai salah satu obat penyumbang kasus kerusakan hati akut yang paling umum (Mirza, 2022).

Parasetamol atau asetaminofen (*N-asetil-para-aminofenol*) adalah obat yang digunakan secara luas sebagai analgesik-antipiretik golongan non-opioid. Dalam kondisi klinis, parasetamol merupakan modalitas utama dalam manajemen nyeri, yang penggunaannya dapat berupa agen tunggal maupun dikombinasikan bersama analgesik opioid untuk tatalaksana nyeri berat seperti nyeri pasca operasi dan perawatan paliatif (De Santis *et al.*, 2021). Pada berbagai negara termasuk Indonesia, parasetamol tergolong ke dalam jenis obat yang tersedia secara bebas tanpa memerlukan resep dokter. Kemudahan dalam memperoleh obat ini menimbulkan risiko yang lebih besar terkait dengan penyalahgunaan dosis obat.

Pengujian klinis telah lama membuktikan efikasi serta profil keamanan parasetamol yang dinilai baik, namun berbagai penelitian masih menyoroti efek samping obat ini dan potensinya sebagai penyebab cedera hati serius akibat obat (*drug-induced liver injury/DILI*) (Rotundo and Prysopoulos, 2020). Efek hepatotoksik yang ditimbulkan oleh parasetamol dapat muncul pada dosis yang sedikit lebih tinggi dari dosis terapeutiknya. Dosis terapeutik parasetamol untuk orang dewasa adalah 500-1000 mg yang diberikan setiap 4-6 jam, tidak melebihi 4000 mg per hari. Dosis yang direkomendasikan untuk anak-anak adalah 10-15 mg/kgBB setiap 6 jam. Konsumsi parasetamol lebih dari 7,5-10 gram per hari berpeluang meningkatkan risiko hepatotoksitas akut yang diinduksi parasetamol (Offor *et al.*, 2022).

Mekanisme hepatotoksitas akibat overdosis parasetamol melibatkan kerusakan pertahanan antioksidan endogen yang meningkatkan sinyal apoptosis

sehingga terjadi kematian sel secara cepat (Ahmed *et al.*, 2022). Parasetamol mengalami metabolisme oleh hati melalui jalur glukoronidasi, sulfatasi dan mekanisme oksidatif oleh enzim sitokrom P450. Produk metabolisme yang dikatalisis oleh enzim sitokrom P450 menghasilkan metabolit reaktif yang dikenal sebagai *N-acetyl-p-benzoquinoneimine* (NAPQI). Dalam kondisi fisiologis, metabolit NAPQI akan terkonjugasi oleh glutathione membentuk asam merkapturat. Pada kasus overdosis parasetamol, terjadi ketidakseimbangan akumulasi NAPQI dengan glutathione sehingga menyebabkan ikatan NAPQI dengan protein intraseluler hati secara kovalen yang menginisiasi nekrosis jaringan sel hepatosit (Chidiac *et al.*, 2023). Kerusakan membran sel hepar yang menyebabkan kebocoran protein intraseluler ke sirkulasi darah juga dapat terjadi. Kondisi ini ditandai dengan adanya peningkatan kadar enzim transaminase seperti *alanin aminotransferase* (ALT) dan *aspartat aminotransferase* (AST) (Ponto, Rambert and Wowor, 2022).

Peningkatan akumulasi enzim SGPT (*alanin aminotransferase*/ALT) dan SGOT (*aspartat aminotransferase*/AST) di dalam darah merupakan indikator spesifik dalam diagnosis kerusakan hepatoseluler. Fungsi kedua enzim ini berkaitan erat dengan proses pembentukan asam amino yang diperlukan untuk sintesis protein hati. Disfungsi fosfolipid membran hepatosit akibat gangguan *reactive oxygen species* (ROS) menjadi mekanisme utama kebocoran membran hepatosit yang diinduksi overdosis parasetamol (Tsani *et al.*, 2017).

Gambaran jejas hepatosit akibat overdosis parasetamol juga dapat dinilai dengan pengamatan mikroskopis. Perubahan struktur histopatologi yang khas seperti infiltrasi sel radang, degenerasi parenkimatos, degenerasi hidropik dan nekrosis jaringan menjadi standar indikasi dalam penilaian mikroskopis kerusakan hepatoseluler (Tsani *et al.*, 2017).

Menilai dampak signifikan yang ditimbulkan oleh paparan radikal bebas akibat metabolisme xenobiotik obat-obatan salah satunya parasetamol, maka perlu dilakukan eksplorasi dan invensi agen hepatoprotektif yang adekuat guna menekan tingkat insidensi serta meningkatkan prognosis pasien dengan gangguan hepar. Hepatoprotektor adalah suatu senyawa obat yang dapat memberikan perlindungan pada hati dari kerusakan yang ditimbulkan oleh racun, obat, dan lain-lain. Komponen bioaktif alami yang berasal dari metabolit sekunder tanaman telah

menunjukkan efek hepatoprotektif yang menjanjikan, dengan sifat antioksidan menjadi mekanisme utama dalam melindungi sel-sel hati (Pandey *et al.*, 2023).

Piperin merupakan senyawa bioaktif golongan alkaloid yang ditemukan terutama pada spesies tanaman buah lada hitam (*Piper nigrum* Linn). Secara keseluruhan, keberadaan piperin dalam *Piper nigrum* Linn menunjukkan potensinya sebagai senyawa bioaktif dengan khasiat obat. Senyawa ini telah dipelajari secara ekstensif mengenai manfaat terapeutiknya, salah satunya yaitu aktivitas hepatoprotektif (Biswas *et al.*, 2021). Penelitian terdahulu menunjukkan bahwa piperin dapat menawarkan manfaat hepatoprotektif karena efek antioksidan dan anti-inflamasinya (Sahu *et al.*, 2012). Kemampuan piperin untuk menghambat peradangan, mengurangi stres oksidatif, dan mencegah apoptosis melalui modulasi jalur pensinyalan NF- $\kappa$ B, aktivasi jalur pensinyalan Nrf-2/HO-1, dan penekanan sitokrom P450, serta jalur NF- $\kappa$ B non-kanonik menjadi mekanisme utama dari efek hepatoprotektifnya (Yue *et al.*, 2020).

Pemanfaatan penyulutan molekul obat dengan teknik dispersi solid kitosan memainkan peran penting dalam mekanisme penghantaran obat karena sifatnya yang unik. Kitosan merupakan polisakarida biokompatibel yang berasal dari kitin dan telah banyak dimanfaatkan kemampuannya dalam meningkatkan efikasi penghantaran obat (Lucio, Zornoza and Martínez, 2022). Berbagai studi terdahulu telah membuktikan bahwa *drug delivery* berbasis dispersi solid kitosan mampu meningkatkan bioavailabilitas obat dengan cara meningkatkan kelarutan dan laju disolusi obat yang sulit larut dalam air (Cid *et al.*, 2019). Penggunaan metode dispersi padat, yang berfokus pada dispersi dan stabilisasi obat, telah terbukti menjadi alat yang berharga dalam meningkatkan sifat disolusi obat yang sulit larut dalam air, meskipun aplikasi komersialnya masih terbatas.

Berdasarkan uraian di atas, peneliti tertarik untuk mengeksplorasi pengaruh pemberian kombinasi solid dispersi piperin-kitosan dengan N-asetilsistein terhadap kerusakan hati mencit putih *Mus musculus* yang diinduksi parasetamol dosis tinggi.

## **1.2 Rumusan Masalah**

Berdasarkan latar belakang yang telah dipaparkan, maka rumusan masalah pada penelitian ini adalah: Apakah terdapat pengaruh pemberian kombinasi solid dispersi piperin-kitosan dengan N-Asetilsistein terhadap kerusakan hati mencit (*Mus musculus*) yang diinduksi parasetamol dosis tinggi?

## **1.3 Tujuan Penelitian**

### **1.3.1 Tujuan Umum**

Mengetahui pengaruh pemberian kombinasi solid dispersi piperin-kitosan dengan N-Asetilsistein terhadap kerusakan hati mencit (*Mus musculus*) yang diinduksi parasetamol dosis tinggi.

### **1.3.2 Tujuan Khusus**

Tujuan khusus pada penelitian ini adalah:

1. Mengetahui pengaruh pemberian kombinasi solid dispersi piperin-kitosan dosis 40 mg/kgBB dengan N-Asetilsistein dosis 250 mg/kgBB terhadap penurunan kadar SGPT dan SGOT serum mencit model kerusakan hati akut akibat parasetamol.
2. Mengetahui pengaruh pemberian kombinasi solid dispersi piperin-kitosan dosis 80 mg/kgBB dengan N-Asetilsistein dosis 250 mg/kgBB terhadap penurunan kadar SGPT dan SGOT serum mencit model kerusakan hati akut akibat parasetamol.
3. Mengetahui pengaruh pemberian kombinasi solid dispersi piperin-kitosan dosis 40 mg/kgBB dengan N-Asetilsistein dosis 250 mg/kgBB terhadap gambaran histopatologi mencit model kerusakan hati akut akibat parasetamol.
4. Mengetahui pengaruh pemberian kombinasi solid dispersi piperin-kitosan dosis 80 mg/kgBB dengan N-Asetilsistein dosis 250 mg/kgBB terhadap gambaran histopatologi mencit model kerusakan hati akut akibat parasetamol.
5. Mengetahui perbedaan pengaruh pemberian N-Asetilsistein dosis 250 mg/kgBB dan 500 mg/kgBB terhadap kadar SGPT dan SGOT serum serta gambaran histopatologi mencit model kerusakan hati akut akibat parasetamol.

6. Mengetahui perbedaan pengaruh pemberian N-Asetilsistein yang dikombinasikan dengan solid dispersi piperin-kitosan dan yang tidak dikombinasikan dengan solid dispersi piperin-kitosan terhadap kadar SGPT dan SGOT serta gambaran histopatologi mencit model kerusakan hati akut akibat parasetamol.

#### **1.4 Manfaat Penelitian**

##### **1.4.1 Manfaat Bagi Peneliti**

Bagi peneliti, penelitian ini dapat menjadi sarana untuk mengembangkan ide dan gagasan yang telah diperoleh serta menambah wawasan ilmu pengetahuan tentang pengaruh pemberian kombinasi solid dispersi piperin-kitosan dengan N-Asetilsistein terhadap kerusakan hati mencit (*Mus musculus*) yang diinduksi parasetamol dosis tinggi.

##### **1.4.2 Manfaat Bagi Ilmu Pengetahuan**

Bagi ilmu pengetahuan, penelitian ini diharapkan mampu memberikan informasi ilmiah mengenai pengaruh pemberian kombinasi solid dispersi piperin-kitosan dengan N-Asetilsistein terhadap kerusakan hati mencit (*Mus musculus*) yang diinduksi parasetamol dosis tinggi.

##### **1.4.3 Manfaat Bagi Institusi Pendidikan**

Bagi institusi pendidikan, penelitian ini dapat dijadikan sebagai media pengimplementasian Tri Dharma Perguruan Tinggi dalam meningkatkan reputasi perguruan tinggi dari aspek publikasi ilmiah.

##### **1.4.4 Manfaat Bagi Peneliti Lain**

Bagi peneliti lain, hasil penelitian ini dapat menambah sumber data baru dan menjadi pembanding untuk penelitian selanjutnya.