

BAB I

PENDAHULUAN

1.1 Latar Belakang

Hati merupakan organ terbesar kedua pada manusia setelah kulit. Hati terletak pada kuadran kanan atas abdomen yang menyatu dengan saluran bilier dan kandung empedu (Thompson and Takebe, 2021). Organ hati berfungsi sebagai organ yang menyaring dan menghilangkan zat yang bersifat toksik dari tubuh. Hati memiliki peran yang sangat penting dalam metabolisme tubuh seperti metabolisme lipid, karbohidrat, protein, vitamin, dan mineral, serta juga sebagai proses pencernaan, absorpsi lemak, dan detoksifikasi zat toksik pada tubuh (Rosida, 2016).

Hati berperan sebagai organ yang menjalankan fungsi sekresi, metabolisme, dan imunologi. Hati merupakan organ yang rentan terhadap paparan zat toksik, oleh karena itu tidak heran banyak terdapat penyakit yang berawal dari kerusakan pada hati. Fibrosis, sirosis, hepatitis, dan hepatokarsinoma merupakan contoh dari penyakit yang disebabkan oleh gangguan atau kerusakan hepatosit (Gordillo, Evans and Gouon-Evans, 2015). Kerusakan sel hati secara morfologis menunjukkan terjadinya pembengkakan dan gangguan membran sel dan organel. Pada hati, kerusakan hati seperti nekrosis sel dapat terjadi karena kerusakan hati yang disebabkan oleh cedera, infeksi, kurangnya aliran darah ke jaringan, radiasi, dan zat kimia. Toksik pada hati atau hepatotoksik terjadi karena paparan zat kimia seperti pengonsumsi obat-obatan yang berlebihan. Penyebab hepatotoksik yaitu karena terjadinya *cell injury* yang dapat mengganggu fungsi hati. (Byrnes *et al.*, 2023). Dampak dari kerusakan hati adalah terganggunya homeostatis pada tubuh dan jika tidak diatasi dapat mengganggu proses regenerasi dari hati dan terjadinya nekrosis sel hati (Sasa *et al.*, 2022).

Penyakit hati disebabkan oleh banyak faktor, salah satunya disebabkan karena konsumsi obat-obatan secara berlebihan atau overdosis yang biasa dikenal dengan *drug-induced liver injury* (DILI). Amerika Serikat telah mencatat persentase penyakit *acute liver failure* (ALF) mencapai kisaran 10-15%. Penyakit ini telah dilaporkan menjadi penyakit yang masih sering luput dari perhatian karena

berkisar 1 dari 10.000 bahkan 1 dari 100.000 kasus yang dilaporkan, oleh karena itu diperlukan tantangan diagnostik serta uji klinis untuk menangani kasus ini. *American DILI Network* (DILIN) melaporkan nekrosis hati yang terjadi karena penggunaan obat antibiotik tercatat sebanyak 45,4% kasus. Kasus obat lainnya yang telah dilaporkan seperti suplemen herbal dan pengaruh makanan tercatat sebesar 16,1%, agen kardiovaskular sebesar 9,8%, agen anti-neoplastik sebesar 5,5%, agen sistem saraf pusat sebesar 9,1%, dan obat analgesik sebesar 3,7%. Amoksilin klavalunat merupakan obat yang paling umum pada permasalahan DILI yang telah dikonfirmasi oleh Eropa dan Amerika. Inggris dan Amerika melaporkan banyak ditemukannya DILI sebagai penyebab dari ALF. Terkhususnya pada Inggris, overdosis parasetamol tercatat sekitar 57% dari semua ALF dan yang non-ALF berkisar 11%. Obat yang paling sering menyebabkan ALF yaitu *anti-tuberculosis therapies* (ATT), *herbal and dietary supplements* (HDS), obat yang mengandung sulfa, nitrofurantoin, fenitoin, natrium valproate, flutamide, dan amoksilin klavalunat (Katarey and Verma, 2016). Pada nekrosis hati terjadinya peningkatan kadar ALT dan AST (3x batas normal) yang menyebabkan penderita mengalami ikterik resiko bahkan kematian sekitar 14% (Delungahawatta *et al.*, 2023).

Hati memiliki enzim yang bekerja pada hati yang dapat beraktivasi yang disebut dengan enzim hati. Enzim hati meliputi ALT, AST, alkali fosfatase (ALP), dan γ -glutamyltransferase (GGT). Penggunaan enzim ini dimulai dari skrining untuk memantau efek samping obat-obatan dan menentukan respon terhadap pengobatannya. Pemeriksaan hepatotoksik yang disebabkan oleh obat dapat dilihat dengan mengukur aktivitas ALT dan AST yang meningkat secara signifikan. Aktivitas ALT dan AST yang meningkat terjadi karena gangguan hepatobilier, peningkatan kadar tersebut disebabkan karena ekstrahepatik, dan terjadi karena potensial aminotransferase yang abnormal (Lee, Kim and Poterucha, 2012). Berbagai macam obat dapat menyebabkan peningkatan dari enzim hati bahkan hampir semua obat dapat berpotensi menjadi penyebab peningkatan enzim ALT dan AST. Parasetamol, antibiotik, antivirus, anestesi, dan obat anti-kejang juga merupakan contoh dari penyebab dari hepatotoksik. Hepatotoksik diawali dengan

nekrosis hepatosit yang menyebabkan pelepasan enzim spesifik hati ke darah. Gejala yang ditimbulkan nantinya berupa kelelahan dan ikterik (Bhatia *et al.*, 2014).

Penggunaan marker seperti ALT dan AST saja tidak dapat dijadikan patokan untuk memprediksi hasil klinis DILI dengan baik, meskipun identifikasi biomarker serum juga menjadi salah satu diagnosis dan prognosis DILI, akan tetapi algoritma pemeriksaan ini akan lebih bagus jika dilanjutkan dengan pemeriksaan histopatologi. Pemeriksaan histopatologi dilakukan dengan biopsi hati untuk menilai tingkat kerusakan dan melihat gangguan yang terjadi pada organ seperti melihat tingkat keparahan dari kerusakan sel hati. Histopatologi hati memberikan informasi yang dapat membantu identifikasi klinis seperti melihat nekrosis, fibrosis, steatosis, mikrovaskular, kolestasis, reaksi duktul, dan neutrophil, sedangkan pada granuloma dan eosinofilnya dicatat sebagai kasus yang lebih ringan. Nekrosis hepatoseluler biasanya terjadi pada DILI. Pada obat-obatan seperti parasetamol terjadinya akumulasi metabolit beracun dan peradangan dengan infiltrasi makrofag serta beberapa neutrofil akan berubah menjadi nekrosis (Gasmi and Kleiner, 2020).

Parasetamol memiliki nama lain seperti *acetaminophen* atau *N-acetyl-para-aminophenol* (APAP) merupakan obat non opioid yang memiliki kemampuan sebagai agen analgesik dan antipiretik yang berfungsi sebagai pereda nyeri dan demam. Penggunaan parasetamol dengan dosis berlebih atau overdosis dapat menyebabkan gangguan pada fungsi hati atau hepatotoksik, menurut studi yang dilakukan oleh Coelho, 2024 mengatakan bahwa penggunaan 500 mg/kgBB parasetamol pada hewan coba terbukti dapat menyebabkan hepatotoksisitas. Pada kondisi normal, parasetamol akan mengalami metabolisme seperti *glutathione sulph hydril* (GSH) yang dapat menetralkan metabolit *N-acetyl-p-benzo-kuinon imina* (NAPQI) untuk membentuk metabolit yang tidak toksik, akan tetapi pada kondisi overdosis, jalur metabolisme ini akan habis. Jalur Cyp450 akan aktif dengan memetabolisme bagian yang lebih signifikan dari parasetamol, yang mengakibatkan peningkatan konsentrasi pembentukan NAPQI dan simpanan GSH yang terbatas dapat habis. Jika kekurangan GSH, konsentrasi dari NAPQI akan meningkat dan NAPQI akan bereaksi dengan makromolekul seluler seperti lipid, protein, dan asam nukleat. (Gerriets *et al.*, 2024).

Parasetamol memiliki dosis tarapeutik yang umum digunakan, efektif, dan yang dapat ditoleransi oleh tubuh orang dewasa maupun anak-anak. Salah satu yang dapat dijadikan penangkal terjadinya overdosis yang telah diuji coba dengan hewan coba yaitu *N-acetylcystein* (NAC). NAC dijadikan sebagai obat standar yang dapat meningkatkan terjadinya pemulihan pada GSH hati. Metabolit dari GSH berfungsi sebagai agen untuk mencari dan menetralkan metabolit reaktif (NAPQI) yang dihasilkan selama proses metabolisme. Sama halnya NAC yang juga memiliki fungsi untuk mengembalikan dan menyusun kadar GSH mitokondria dan menetralkan atau mencari *reactive oxygen species* (ROS) atau peroksinitrit yang dapat mendukung bioenergetik mitokondria (Jaeschke *et al.*, 2020). NAC dapat dijadikan sebagai obat standar dari parasetamol. Selain dari obat standar, perlu adanya perkembangan ilmu mengenai pengganti dari obat yang dibuat secara kimiawi, seperti pembuatan obat dari aneka ragam tumbuhan.

Jalur alternatif lain yang dapat digunakan selain dengan penggunaan obat kimiawi yaitu dengan pengolahan dengan senyawa pada tumbuhan yang memiliki ragam manfaat bagi kesehatan. Beraneka ragam tumbuhan dengan jenis yang beragam hidup dengan subur di Indonesia seperti tanaman lada. Indonesia merupakan salah satu negara yang menjadi penghasil lada terbesar di dunia. (Baning, Rahmatan and Supriatno, 2016). Lada memiliki kandungan sebagai metabolit sekunder yang dijadikan sebagai molekul pelindung dan memiliki pengaruh yang besar untuk bidang kesehatan (Salehi *et al.*, 2019).

Lada atau *Piper nigrum* L merupakan salah satu spesies keluarga *Piperaceae*. *Piper nigrum* L telah menjadi rempah yang paling bernilai dan berpotensi pada penelitian bahan alam dan dibudidayakan dengan luas, tanaman ini mengandung banyak senyawa bioaktif, seperti sterol, terpena, amida, asam lemak, dan fitokonstituen yang memiliki berbagai karakteristik aktivitas biologis. Pengisolasian lada hitam disebut dengan piperin. Pengisolasian ini terjadi pada buah *Piper nigrum* Linn. (Han *et al.*, 2023). Piperin memiliki manfaat seperti sebagai protektif, anti inflamasi, dan neuroprotektif yang mana dapat menghambat proliferasi sel dan menghambat aktivitas metabolisme. Senyawa aktif pada tanaman ini dapat bekerja secara efektif untuk melawan toksisitas karena piperin dapat

menghambat nitrat oksida (NO), *Tumor Necrosis Factor* (TNF- α), dan ekskresi gen pro inflamasi yang disebabkan oleh parasetamol (Yuliana *et al.*, 2023).

Semakin berkembangnya zaman, ilmu kesehatan juga telah banyak dikembangkan dengan menggunakan teknologi canggih. Solid dispersi (SD) merupakan salah satu pendekatan untuk mengatasi tantangan seperti kelarutan yang rendah dan stabilitas fisik atau kimia yang tidak memadai secara oral. Istilah solid dispersi mengacu pada kombinasi dua atau lebih komponen yang berbeda, seperti obat hidrofobik dan hidrofilik. Solid dispersi piperin merupakan isolasi dari ekstrak etanol lada yang dihaluskan untuk diambil ekstraknya dan dari ekstrak tersebut akan terbentuk kristal kuning melalui filtrasi.

Berdasarkan latar belakang di atas, maka perlu dilakukannya penelitian ini dikarenakan telah terdapatnya penelitian sebelumnya tentang peluang bagi dunia kesehatan untuk mengembangkan potensi solid dispersi piperin-kitosan yang merupakan isolat dari ekstrak lada yang merupakan tanaman herbal untuk menghambat aktivitas metabolisme dari parasetamol.

1.2 Rumusan Masalah

Berdasarkan pada latar belakang diatas, rumusan masalah yang dapat dijawab pada penelitian ini adalah “Bagaimana solid dispersi piperin-kitosan memiliki efek terhadap mencit hepatotoksik yang disebabkan overdosis parasetamol”.

1.3 Tujuan Penelitian

1.3.1 Tujuan Umum

Mengetahui efektivitas solid dispersi piperin-kitosan sebagai hepatoprotektif pada mencit putih jantan yang diinduksi overdosis parasetamol.

1.3.2 Tujuan Khusus

1. Mengetahui efek dari solid dispersi piperin-kitosan terhadap hepatotoksik pada mencit putih (*Mus musculus*) jantan yang dilihat berdasarkan ALT dan AST.
2. Mengetahui efek dari solid dispersi piperin-kitosan terhadap hepatotoksik pada mencit putih (*Mus musculus*) jantan yang dilihat berdasarkan histopatologi.

1.4 Manfaat Penelitian

1.4.1 Manfaat Bagi Peneliti

1. Menambah pengetahuan, keterampilan, dan pengalaman dalam menulis karya ilmiah dan dapat mengembangkannya dengan baik.
2. Menambah wawasan mengenai efek dari solid dispersi piperin-kitosan terhadap kerusakan hati yang diinduksi overdosis parasetamol pada mencit putih (*Mus musculus*) jantan.

1.4.2 Manfaat Bagi Masyarakat

Menambah pengetahuan masyarakat mengenai efek dari perlakuan solid dispersi piperin-kitosan terhadap hepatotoksik pada model mencit putih (*Mus musculus*) jantan overdosis parasetamol.

1.4.3 Manfaat Bagi Ilmu Pengetahuan

1. Penelitian ini diharapkan bisa memberikan wawasan yang lebih dalam ilmu pengetahuan sebagai perkembangan dan kemajuan di bidang penelitian dan dapat menjadikan acuan untuk penelitian selanjutnya.
2. Penelitian ini dapat memberikan kontribusi ilmu pengetahuan mengenai efek dari solid dispersi piperin-kitosan terhadap hepatotoksik yang diinduksikan parasetamol.

1.4.4 Manfaat Bagi Universitas

Penelitian ini diharapkan dapat memberikan manfaat kepada universitas untuk:

1. Dijadikan referensi bahan pustaka dalam ilmu kedokteran dan kesehatan, terkhusus pada bidang ilmu farmakologi, patologi anatomi, dan biokimia.
2. Dijadikan manfaat bagi program studi khususnya ilmu biomedis agar dapat dijadikan rujukan untuk penelitian selanjutnya.