BAB I

PENDAHULUAN

1.1 Latar Belakang

Parasetamol dikenal sebagai *acetaminophen (N-acetyl-para-aminophenol)* adalah obat yang umum digunakan untuk mengobati demam, sakit kepala, nyeri otot, dan gejala flu. Obat ini diatur dalam Peraturan Menteri Kesehatan (Permenkes) Nomor 919 Tahun 1993 (Anistya Widad, n.d., 2024). Penggunaan parasetamol secara berlebihan dapat menyebabkan *Drug-Induced Liver Injury (DILI)*, yaitu kerusakan hati akut atau hepatotoksitas. Hal ini terjadi karena metabolit reaktif yang terbentuk selama proses metabolisme obat dapat menjadi toksik bagi tubuh. Gejala yang muncul meliputi kelelahan, pembengkakan, dan penyakit kuning (Driskill dan Pan, 2021).

Hati atau sering disebut dengan hepar merupakan organ vital yang dapat mendetoksifikasi racun-racun yang masuk ke dalam tubuh dan menjadi organ terbesar kedua setelah kulit. Hati memiliki fungsi utama dalam proses metabolisme, sintesis protein, dan mekanisme homeostasis tubuh (Devi, 2010). Hati juga memiliki fungsi fisiologis yaitu menyaring darah, menghasilkan empedu, mengolah nutrisi, dan menyimpan energi di dalam tubuh.

Hati akan mengalami kerusakan ketika jumlah racun yang masuk ke dalam tubuh melebihi kapasitasnya untuk dapat dinetralisir oleh tubuh. Salah satu faktor yang dapat menyebabkan kerusakan hati adalah penggunaan parasetamol secara terus-menerus dalam jangka waktu yang panjang. Penggunaan berlebihan ini dapat memicu kerusakan hati akut yang disebabkan oleh metabolit reaktif yang bernama *N-acetyl-p benzoquinoneimine (NAPQI)*. NAPQI dapat mengikat protein hati sehingga menginduksi stres oksidatif dan menyebabkan peningkatan enzim hati, kerusakan jaringan, respon peradangan, merusak mitokondria yang menyebabkan kekurangan energi, mengganggu integritas sel karena mekanisme pertahanan antioksidan endogen meningkat dan sinyal apoptosis menyebabkan kematian sel dengan cepat (Rahimah S, dkk., 2022).

Kerusakan hati akut digunakan untuk mengevaluasi toksisitas, termasuk toksisitas yang disebabkan oleh penggunaan parasetamol pada tahap pra klinis. Penggunaan

parasetamol secara berlebihan dapat merusak lapisan membran sel hati menyebabkan kebocoran protein intraseluler ke dalam aliran darah. Kondisi ini ditandai dengan peningkatan kadar enzim transaminase, yaitu Serum Glutamic Oxaloacetic Transaminase (SGOT) dan Serum Glutamic Pyruvic Transaminase (SGPT) (Sheweita, 2000). Enzim ini berada di dalam sitoplasma sel hati dan berfungsi sebagai indikator kerusakan hati, karena ketika sel hati mengalami kerusakan, enzim tersebut akan keluar dari sel dan masuk ke dalam aliran darah (Clouet *et al.*, 2016).

Dilaporkan kejadian *Drug-Induced Liver Injury* (DILI) di dunia akibat penggunaan parasetamol secara umum sebesar 1-2 kasus per 100.000 orang per tahun (Anindyaguna dan Mustofa, 2022). Laporan *United States Regional Poisons Center* menyebutkan ada 450 orang yang meninggal akibat keracunan parasetamol (Marlina, 2013). Keracunan yang terjadi di Amerika Serikat pada tahun 2005 dilaporkan sebanyak 165.000 kasus, 67.000 akibat pemakaian parasetamol sediaan tunggal dan 98.000 lainnya dalam bentuk kombinasi dengan obat lain (Mazer dan Perrone, 2008). Di Indonesia pada tahun 2006 terdapat 305 jenis obat yang mengandung parasetamol sebagai salah satu komposisinya. Badan Pengawas Obat dan Makanan (BPOM) menyebutkan, jumlah keracunan parasetamol di Indonesia dari tahun 2002-2005 sebanyak 201 kasus dan 172 kasus diantaranya merupakan upaya bunuh diri. Kasus *overdosis* parasetamol dapat meningkat setiap tahunnya (BPOM RI, 2006 dikutip dalam Keswanty, 2021).

Menurut *Food and Drug Administration* (FDA) dosis aman penggunaan parasetamol untuk dewasa dan anak yang lebih dari 12 tahun maksimal 4 g/kgBB. Dosis untuk mencedit yang dipuaskan sebesar 200 mg/kgBB – 400 mg/kgBB sudah cukup untuk mencapai toksisitas hati yang signifikan dalam waktu 6-24 jam. Dosis 1 g/kgBB pada tikus lebih rentan mengalami cedera hati akut ringan (McGill *et al.*, 2012) dan pada manusia dosis 6-12 g/Kg BB dapat menyebabkan kerusakan hati akut (Driskill and Pan, 2021).

Kerusakan hati akut dapat diketahui dari kadar SGOT dan SGPT di dalam darah yang dapat diukur dengan menggunakan serum darah. Darah merupakan cairan tubuh yang memasok oksigen dan nutrisi ke seluruh bagian tubuh dan dapat mengangkut zat-

zat berbahaya di dalam tubuh. Komponen biokimia darah sangat dipengaruhi oleh nutrisi dari makanan karena sangat sensitif terhadap toksisitas (Setyawati dkk., 2019).

Keracunan akibat parasetamol yang dikonsumsi secara berlebihan dapat dilakukan melalui uji toksisitas akut. Uji ini bertujuan untuk mendapatkan data keracunan obat pada dosis yang diberikan serta bahan kimia yang ada di dalam obat (Sastyarina, 2013). Kondisi keracunan dapat diatasi dengan pemberian *N-asetilsistein* atau *N-acetyl-L-cysteine* (NAC) sering disebut sebagai *fluimucil* hingga 48 jam. *N-Asetilsistein* (NAC) bekerja dengan memperbaiki kerusakan hati, mengeliminasi metabolit reaktif NAPQI, dan mendetoksifikasi NAPQI dengan mengembalikan *glutathione* ke dalam sel hepatosit (Pedre *et al.*, 2021).

Penelitian mengenai kerusakan hati akut sering dilakukan menggunakan metode *in vivo*, di mana mencit dan tikus banyak digunakan sebagai hewan percobaan. Salah satu hewan yang paling sering digunakan adalah mencit putih (*Mus musculus*) (Rejeki dkk., 2018). Mencit dipilih sebagai hewan coba karena ukuran dan berat badan yang lebih kecil, siklus hidup yang pendek, tingkat reproduksi yang tinggi, variasi sifat yang luas dan konsisten, serta lebih mudah pemeliharaannya (Suckow *et al.*, 2001; Rejeki dkk., 2018).

Mencit yang dipilih untuk dijadikan hewan coba adalah galur BALB/c dan ddY yang akan dilihat perbandingan kadar SGOT dan SGPTnya. Berdasarkan penelitian (Ghazali, 2024). Membandingkan respons superovulasi pada mencit BALB/c, C57BL/6, dan ddY menemukan bahwa galur BALB/c memiliki respons superovulasi yang lebih tinggi dibandingkan dua galur lainnya, meskipun rata-rata jumlah embrio yang dihasilkan tidak berbeda secara signifikan antar galur. Penelitian lain juga membandingkan perkembangan dan morfometri embrio dari galur BALB/c, C57BL/6, dan ddY, tetapi tidak mencakup semua aspek fisiologi atau respons farmakologi yang masih perlu dieksplorasi lebih lanjut. Penelitian ini bertujuan untuk membandingkan kadar SGOT dan SGPT kedua galur, yaitu galur BALB/c dan ddY.

Galur BALB/c dan ddY dipilih dalam penelitian karena masing-masing galur memiliki karakteristik dan keunggulan yang berbeda dan cukup relevan untuk studi toksisitas akut. Kombinasi kedua galur memungkinkan peneliti mendapatkan

pemahaman yang lebih mendalam dan komprehensif. Galur BALB/c digunakan dalam penelitian terkait respon imun dan memiliki genetika homogen sehingga hasil penelitian dapat diulang karena variasi dari galur BALB/c minim sehingga mendapatkan penelitian konsisten dan terstandar. Galur ddY adalah galur yang mendekati variasi genetik pada manusia dan dikenal efektif untuk studi variasi genetik karena memiliki populasi beragam serta ideal untuk mengamati dampak toksisitas.

Berdasarkan penelitian, optimalisasi dosis parasetamol pada mencit galur BALB/c sudah ditemukan pada tinjauan (Papackova *et al.*, 2018). Dosis 200 mg/kgBB dapat menimbulkan hepatotoksitas. Studi lainnya dilakukan oleh (Shayiq *et al.*, 1999). Mengungkapkan bahwa mencit BALB/c yang diinduksi parasetamol dengan dosis 200 mg/kg BB pada hari ke-8 menyebabkan kadar SGOT, SGPT, dan *glutathione* meningkat dalam 4 jam. Pada mencit galur ddY belum ditemukan optimasi dosis untuk menjadi rujukan penelitian selanjutnya. Penelitian lainnya pada galur ddY lebih banyak ditemukan dalam konteks penggunaan imunomodulator atau evaluasi farmakologi lainnya, termasuk optimasi dosis imunomodulator untuk mengukur aktivitas makrofag (Triyani, 2015).

Berdasarkan uraian di atas, penelitian ini akan mengkaji kerusakan hati akut yang diinduksi parasetamol serta peran *N-Asetilsistein* (NAC) dalam memperbaiki kerusakan hati, dengan menggunakan mencit sebagai hewan coba. Penelitian ini akan membandingkan dua galur mencit, yaitu BALB/c dan ddY, berdasarkan kadar SGOT dan SGPT. Selain itu, penelitian ini juga bertujuan untuk mengoptimalkan dosis pada galur ddY sebagai rujukan bagi penelitian selanjutnya.

1.2 Rumusan Masalah

Berdasarkan uraian diatas, maka dapat dirumuskan pertanyaan penelitian sebagai berikut:

1. Apakah terdapat perbedaan kadar SGOT dan SGPT pada mencit BALB/c dan ddY dengan kerusakan hati akibat parasetamol, serta peran NAC dalam perbaikannya?
2. Berapakah dosis optimum parasetamol sebagai penginduksi kerusakan hati akut pada mencit galur ddY?
3. Berapakah dosis optimum *N-Asetilsistein* (NAC) untuk memperbaiki kerusakan hati akut pada mencit galur ddY?

1.3 Tujuan Penelitian

1.3.1 Tujuan Umum

Tujuan dari kajian ini adalah untuk mengetahui perbandingan kadar SGOT dan SGPT sebagai indikator kerusakan hati akut pada mencit galur BALB/c dan ddY yang diinduksi parasetamol, dan mengevaluasi efektivitas dan optimalisasi dosis parasetamol serta *N-Asetilsistein* (NAC) dalam memperbaiki kerusakan hati pada galur ddY.

1.3.2 Tujuan Khusus

1. Mengetahui perbandingan kadar SGOT dan SGPT pada mencit galur BALB/c dan ddY dengan kerusakan hati akut akibat parasetamol serta peran *N-Asetilsistein* (NAC) dalam perbaikannya.
2. Menentukan dosis optimum parasetamol sebagai penginduksi kerusakan hati akut pada mencit galur ddY.
3. Menentukan dosis optimum *N-Asetilsistein* (NAC) untuk memperbaiki kerusakan hati akut pada mencit galur ddY.

1.4 Manfaat Penelitian

1.4.1 Manfaat Terhadap Penelitian

1. Menambah pengetahuan, keterampilan, dan pengalaman dalam menulis karya ilmiah dan mengembangkannya dengan baik.
2. Menambah pengetahuan mengenai perbandingan kadar SGOT dan SGPT mencit galur BALB/c dan ddY pada model hewan kerusakan hati akut.
3. Menambah pengetahuan mengenai dosis optimum parasetamol sebagai penginduksi kerusakan hati akut pada mencit galur ddY.
4. Menambah pengetahuan mengenai dosis optimum *N-Asetilsistein* (NAC) untuk memperbaiki kerusakan hati akut pada mencit galur ddY.

1.4.2 Manfaat Terhadap Masyarakat

Memberikan informasi kepada masyarakat tentang dampak kerusakan hati dan responnya terhadap tubuh.

1.4.3 Manfaat Terhadap Ilmu Pengetahuan

1. Penelitian ini diharapkan mampu memberikan sumbangan ilmu pengetahuan untuk perkembangan dan kemajuan dalam bidang penelitian serta menjadi acuan untuk penelitian lebih lanjut.
2. Memberikan kontribusi bagi ilmu pengetahuan mengenai perbandingan kadar SGOT dan SGPT pada mencit yang berbeda galur yaitu galur BALB/c dan ddY pada pembuatan model hewan kerusakan hati akut.
3. Untuk menentukan dosis optimum parasetamol sebagai penginduksi kerusakan hati akut dan *N-Asetilsistein* (NAC) untuk memperbaiki kerusakan hati akut pada mencit galur ddY, sehingga dapat digunakan sebagai referensi dalam pengembangan model hewan untuk penelitian hepatotoksisitas dan terapi hepatoprotektor.