

# BAB I

## PENDAHULUAN

### A. Pendahuluan

Hepar merupakan organ parenkin yang paling besar, hepar juga menduduki urutan pertama dalam hal jumlah, kerumitan, dan ragam fungsi. Hepar sangat penting untuk mempertahankan fungsi hidup dan berperan dalam hampir setiap metabolisme tubuh dan bertanggung jawab atas lebih dari 500 aktivitas berbeda. Organ tersebut memiliki kapasitas cadangan yang besar (Bhara, 2009). Hati merupakan organ yang dapat mendetoksifikasi maupun inaktivasi obat maupun senyawa beracun lainnya, sehingga dapat dikatakan hati organ yang mempunyai fungsi pertahanan dan perlindungan bagi tubuh (Linawati et al., 2008).

Hati merupakan organ yang sangat sulit mengalami kerusakan, hati yang sudah rusak sulit sekali untuk kembali normal (Bhara, 2009). Adanya peningkatan beberapa polutan atau zat dapat menyebabkan kerusakan. Hal dapat dibuktikan dengan melihat zat-zat yang dapat merusak hati. Hepatotoksisitas merupakan gangguan hati akibat induksi obat menjadi penyebab utama pada sebagian kasus gagal hati dan transplantasi hati di Amerika dan negara barat lainnya (Emman, 2013). Manifestasi kerusakan ini dapat dilihat dari peningkatan nilai atau kadar SGOT (*serum glutamic oxaloacetic transaminase*) dan SGPT (*Serum Glutamic Pyruvic Transaminase*). Kerusakan hati dapat pula dilihat dari perubahan ukuran serta volume dari organ. Hal ini dipengaruhi karena polutan dan zat kimia yang terpapar dapat menginduksi adanya perbesaran organ.

Hati merupakan organ sensitif. Salah satu fungsinya yang penting adalah melindungi tubuh terhadap terjadinya penumpukan zat berbahaya yang masuk dari luar, seperti obat atau herbal tertentu. Banyak diantara obat yang bersifat larut dalam lemak

dan tidak mudah diekresikan. Metabolisme tubuh akan memproses obat melalui hati. *Drug Induced Liver Injury (DILI)* adalah istilah lain dari hepatotoksik yang diinduksi oleh obat dan istilah ini sering digunakan oleh para tenaga kesehatan. DILI merupakan penyebab utama kegagalan hati akut dan transplantasi di negara-negara barat. Meskipun mekanisme yang tepat dari DILI masih belum diketahui, tampaknya melibatkan dua mekanisme hepatotoksik langsung dan reaksi imunitas yang merugikan. Kerusakan hati langsung biasanya tergantung dosis, dapat diprediksi dan eksperimen dapat diulang. Reaksi toksisitas intrinsik rentan dialami oleh semua pasien pengguna obat penginduksi kerusakan hati. Sebaliknya, reaksi idiosinkratik terjadi pada sedikit pasien selama pemberian terapi obat dan tidak berhubungan dengan aksi farmakologi obat. Menurut sebab terjadinya, reaksi yang berdasarkan idiosinkrasi ini dapat dibedakan dalam dua golongan yaitu karena reaksi hipersensitivitas dan karena kelainan metabolisme (Cinthyia *et al.* 2012). Hepatotoksisitas akibat obat harus selalu dipertimbangkan sebagai kemungkinan penyebab penyakit hati. Sebuah survei dari Acute Liver Failure Study Group (ALFSG) yang dilakukan pada pasien rawat inap di 17 rumah sakit Amerika Serikat menunjukkan bahwa obat yang diresepkan (termasuk asetaminofen) menyebabkan > 50% kasus gagal hati akut (Julita,2012).

Saat dimetabolisme di hati, parasetamol pada dosis tinggi menghasilkan metabolit yang bernama NAPQI dan bersifat toksik dan oksidan. Adanya NAPQI ini meningkatkan aktivitas myeloperoksid pada sel hati mencit serta munculnya nitric oksid yang mampu merusak mitokondria dan menghambat pembentukan energi sel (Manatar, dkk, 2013). Degenerasi lemak dan degenerasi hidropik merupakan gangguan pompa membran sel APT-ase akibat peningkatan permeabilitas dinding sel dan serangkaian gangguan metabolisme sel. Degenerasi hidropik ditandai oleh sel yang tampak besar, membengkak

dan sitoplasma pucat akibat akumulasi ion natrium. Degenerasi lemak ditandai dengan vakuolisasi sitoplasma akibat akumulasi trigliserida (Manatar, dkk, 2013)

Pada penelitian Oktavia, dkk 2017 yang menggunakan penginduksi parasetamol didapatkan hasil kadar SGOT rata-rata kelompok kontrol positif  $33,736 \pm 1,163$  U/L dan kelompok kontrol negatif  $12,990 \pm 0,888$  U/L. Hal ini menunjukkan bahwa parasetamol yang digunakan sebagai penginduksi dapat menimbulkan kerusakan hati dimana terlihat tingginya kadar SGOT. Parameter lain yang digunakan dalam peniliran ini yaitu kadar SGPT. Kadar SGPT yang tinggi juga terlihat pada kelompok kontrol positif setelah diinduksi parasetamol yaitu  $31,409 \pm 0,581$ U/L. Nilai ini cukup tinggi bila dibandingkan kontrol negatif yang merupakan kelompok normal dengan kadar SGPT  $10,275 \pm 0,888$  U/L. Hal ini menunjukkan adanya efek kerusakan hati yang ditimbulkan oleh parasetamol sebagai penginduksi terhadap hewan uji

Berdasarkan latar belakang tersebut, peneliti tertarik untuk melakukan kajian tentang pengaruh senyawa penginduksi yang dapat menyebabkan hepatotoksik, dengan menggunakan literature jurnal penelitian yang ada

## **B. Rumusan Masalah**

1. Apakah senyawa obat yang digunakan dalam berbagai artikel jurnal pada narative review ini positif sebagai hepatotoksik ?
2. Bagaimana mekanisme hepatotoksik senyawa obat tersebut yang tersaji dalam berbagai artikel pada *narative review* ?

## **C. Tujuan Penelitian**

1. Untuk mengetahui obat/zat aktif yang dapat menyebabkan kerusakan hati
2. Untuk mengetahui pada dosis berapa kodein, parasetamol, etanol, cadmium, cadmium dan siklofosamid dapat menyebabkan kerusakan hati

## **D. Manfaat Penelitian**

Review jurnal ini diharapkan dapat memberikan manfaat praktis dan teknis kepada berbagai pihak, antara lain mengetahui zat aktif obat yang mampu memberikan efek toksik (hepatotoksik) dan menjadi sumber acuan yang dapat digunakan sebagai alternatif dalam penginduksian hepatotoksik