

BAB 1

PENDAHULUAN

1.1 Latar Belakang

Nekrosis merupakan proses degenerasi yang menyebabkan kerusakan sel yang terjadi setelah suplai darah hilang ditandai dengan pembengkakan sel, denaturasi protein dan kerusakan organ yang menyebabkan disfungsi berat jaringan. Adanya interaksi radikal bebas hasil metabolisme obat dan metabolisme tubuh dengan biomolekul penyusun membran sel hati menyebabkan terjadi nekrosis hati. Interaksi radikal bebas ini menyebabkan perubahan dan dapat merusak membran sel hati. Kerusakan pada sel hati meningkatkan lipid peroksida darah karena lipid peroksida tubuh tidak lagi didetoksifikasi dalam hati (Anonim, 2012).

Menurut Depkes RI, penyakit hati menduduki urutan kedelapan penyebab kematian di Indonesia. Upaya pengobatan gangguan fungsi hati secara klinis telah dilakukan, namun cara ini membutuhkan biaya yang mahal dan menyebabkan adanya efek samping yang merugikan sehingga perlu dilakukan penelitian untuk mendapatkan senyawa yang bersifat hepatoprotektor yang dapat melindungi sel hati dari serangan hepatotoksik.

Rasa nyeri dalam beberapa hal hanya merupakan suatu gejala yang berfungsi melindungi tubuh. Namun pada kasus tertentu, nyeri dianggap sebagai isyarat bahaya tentang adanya gangguan di jaringan, seperti peradangan, infeksi jasad renik, atau kejang otot. Nyeri yang disebabkan oleh rangsangan mekanis, kimiawi atau fisis dapat menimbulkan kerusakan pada jaringan. Rangsangan tersebut memicu pelepasan zat-zat tertentu yang disebut mediator nyeri. Mediator nyeri antara lain dapat mengakibatkan reaksi radang yang mengaktifasi reseptor nyeri di ujung saraf bebas di kulit, mukosa dan jaringan lain yang terdapat di seluruh jaringan dan organ tubuh,

kecuali di SSP. Rangsangan akan disalurkan ke otak melalui jaringan lebat dari ujung – ujung neuron dengan banyak sinaps via sumsum tulang belakang, sumsum lanjutan, dan otak tengah. Dari thalamus impuls kemudian diteruskan ke pusat nyeri di otak besar, dimana impuls dirasakan sebagai nyeri (Linus, 2011).

Obat analgetika yang bertujuan untuk meminimalkan nyeri dan demam yang banyak digunakan adalah parasetamol yang memiliki keuntungan yaitu dapat mengurangi rasa nyeri dengan menghambat prostaglandin dengan menghalangi produksi prostaglandin yang terlibat dalam pengiriman pesan rasa sakit ke otak, namun kerugian dari penggunaan parasetamol adalah efek hepatotoksik yang timbul apabila digunakan secara terus- menerus selama >7 hari atau dengan dosis tinggi yaitu lebih dari 3000 mg/hari (Harrison L, 2013). Hepatoksitas obat dapat menjadi masalah klinis yang sangat berbahaya. Cedera hepar karena obat mungkin jarang terjadi. Namun, akibat yang ditimbulkannya dapat fatal karena proses metabolisme hepar akan terganggu. 1-5 penanganan kasus hepatotoksitas imbas obat yang masih menemui banyak kendala.

Salah satu kendalanya adalah karena tidak adanya antidotum yang spesifik terhadap hepatotoksitas. Jika timbul gejala hepatotoksitas, penanganannya hanya sebatas penghentian pemakaian obat untuk mencegah kerusakan lebih lanjut dan disertai terapi yang tidak bersifat spesifik terhadap penyebab kerusakan hepar itu sendiri. Alasan-alasan tersebut menimbulkan kesadaran akan perlunya penelitian-penelitian baru untuk menangani hepatotoksitas imbas obat.

Parasetamol merupakan obat analgesik antipiretik yang apabila digunakan pada dosis berlebihan atau dalam jangka waktu lama dapat menimbulkan efek toksik pada hepar. Ketika pemakaian parasetamol melebihi batas terapi, jalur glukoronidasi dan sulfatasi menjadi jenuh dan

jalur oksidasi sitokrom P-450 menjadi meningkat. Akibatnya NAPQI (*N-acetyl-p-benzoquinone imine*) yang merupakan metabolit toksik mengalami resonansi dan menimbulkan muatan positif yang dapat bereaksi dengan hati sehingga terjadi kematian sel atau nekrosis sel hepar (Risha, 2011). Dosis maksimal harian untuk parasetamol adalah 3000 mg (Harrison L, 2013).

Ibuprofen merupakan obat anti radang *non steroid*, turunan asam arilasetat yang mempunyai aktivitas antiradang dan analgesik yang tinggi, terutama digunakan untuk mengurangi rasa nyeri akibat peradangan pada berbagai kondisi rematik dan arthritis. Ibuprofen dapat menimbulkan efek samping iritasi saluran cerna, diabsorpsi cepat dalam saluran cerna, kadar serum tertinggi terjadi dalam 1-2 jam setelah pemberian oral, dengan waktu paruh 1.8-2 jam, dosis: 400 mg 3-4 dd. Ibuprofen dapat menimbulkan efek samping iritasi saluran cerna. Dosis maksimal harian untuk ibuprofen adalah 2400 mg (Katzung, B.G., 2002).

Penggunaan dosis toksik dari produk yang mengandung aspirin, asetaminofen, ibuprofen, naproxen dan ketoprofen dapat meningkatkan resiko hepatotoksik dan *hemorrhagic* saluran cerna yang didukung dengan konsumsi minuman beralkohol. Ibuprofen merupakan obat yang memiliki spektrum luas, toleransi baik dan aman (Rabia, 2010). Kombinasi parasetamol dan ibuprofen sebagai obat analgesik dapat menekan nyeri lebih baik dibandingkan monoterapi salah satu obat saja. Efikasi dan keamanan dari kombinasi parasetamol dan ibuprofen telah dilakukan.

Pengembangan obat – obat baru terus dilakukan dengan upaya untuk meningkatkan potensi obat – obatan yang ada. Adanya kemajuan teknologi dan ilmu pengetahuan yang semakin pesat, menyebabkan obat – obatan semakin berkembang untuk mencapai efek terapeutik yang maksimal dan meminimalkan efek samping. Karena itu diperlukan adanya modifikasi yaitu salah satunya dengan mengkombinasikan obat sehingga dapat

meningkatkan efektivitas kerja obat dan meminimalkan efek samping yang ada. Modifikasi bertujuan untuk mendapatkan senyawa baru yang mempunyai aktivitas lebih baik, masa kerja lebih panjang, aman dalam penggunaannya, toksisitas atau efek samping minimal, meningkatkan kenyamanan pemakaian obat, lebih selektif, lebih stabil, dan lebih ekonomis (Siswandono & Soekardjo, 2000).

Modifikasi obat-obatan yang beredar di pasaran semakin berkembang khususnya obat analgetik dan antipiretik. Obat ini banyak beredar di pasaran karena masyarakat sering mengalami rasa nyeri yang menimbulkan rasa tidak nyaman. Nyeri merupakan perasaan sensori dan emosional yang tidak menyenangkan karena adanya kerusakan jaringan. Meskipun dirasakan sebagai sesuatu yang tidak menyenangkan, nyeri berperan dalam melindungi dan mengingatkan serta sebagai tanda atau gejala dari suatu penyakit. Nyeri disebabkan oleh rangsangan mekanik, thermal atau kimia sehingga timbul kerusakan jaringan. Rangsangan-rangsangan inilah yang memicu pelepasan zat-zat tertentu yang dikenal sebagai mediator nyeri (Tan & Rahardja, 2006).

Berdasarkan penelitian dari Dr. Moore dan Hersh dengan menggunakan *quantitative evidence based review* ditemukan bukti konsisten mengenai efektivitas produk kombinasi dengan adanya parameter *Number Needed to Treat* (NNT) yang merupakan jumlah pasien yang perlu dirawat untuk mendapat tambahan 1 pasien yang mencapai setidaknya 50% perbaikan nyeri dalam waktu 4-6 jam dibandingkan placebo. Dari studi tersebut ditemukan bahwa ibuprofen 200 mg yang dikombinasikan dengan parasetamol 500 mg memiliki nilai NNT paling kecil sebesar 1,6. Semakin rendah nilai NNT, semakin poten efek meredakan nyeri. Dari penelitian ini diperoleh dosis efektif kombinasi parasetamol dan ibuprofen adalah 350 :

200 mg sehingga efek nekrosis pada hati lebih rendah dibandingkan parasetamol tunggal (Moore PA and Hersh EV, 2013).

Kombinasi ibuprofen dan parasetamol merupakan salah satu jenis kombinasi dalam formula tablet analgetik-antipiretik dan antiinflamasi yang dapat menghasilkan efek potensiasi dalam meringankan nyeri, mengurangi demam dan radang. Sediaan farmasi yang beredar di perdagangan sering berbentuk kombinasi campuran berbagai zat berkhasiat. Kombinasi ini bertujuan untuk meningkatkan efek terapi dan kemudahan dalam pemakaian. Salah satu sediaan yang populer saat ini adalah kombinasi parasetamol dan ibuprofen yang merupakan obat analgesik. Obat ini digunakan untuk mengurangi atau menghilangkan rasa nyeri dan menurunkan suhu badan yang tinggi (Widodo, 2004).

Dalam penelitian ini, dilakukan uji efek hepatotoksik dari parasetamol tunggal, ibuprofen tunggal, dan kombinasi parasetamol ibuprofen. Uji dilakukan menggunakan jenis akut dan subakut dengan metode *paracetamol induced hepatotoxicity*. Penelitian subakut menggunakan tiga dosis untuk menentukan sifat dan tempat efek toksik di samping menentukan kadar tanpa efek (*no effect level*). Satu kelompok hewan coba diberikan dosis yang cukup tinggi untuk menimbulkan tanda toksisitas yang pasti tetapi tidak cukup tinggi untuk membunuh sebagian besar hewan coba, satu kelompok diberikan dosis rendah yang diharapkan tidak akan memberikan efek toksik sama sekali, dan kelompok lain diberikan dosis menengah yang berada di antara dua dosis tersebut. Digunakan pula kelompok kontrol yang tidak menerima zat uji, tetapi menerima semua bahan yang digunakan (kelompok placebo). Uji dilakukan selama seminggu dengan pemberian dosis normal (500 mg/kg BB) pada sekelompok hewan coba secara oral setiap hari (Trubelt *et al*, 1979). Pengamatannya berupa pemeriksaan histopatologi organ hati. Sebelum

pengujian hepatotoksik, tikus dipuasakan semalam dengan tidak diberi makan namun tetap diberikan minum.

1.2 Rumusan Masalah

1. Apakah efek hepatotoksik kombinasi parasetamol-ibuprofen lebih rendah dari sediaan tunggal parasetamol terhadap nekrosis sel hepar ?
2. Apakah ada perbedaan bermakna antara kombinasi parasetamol-ibuprofen dan sediaan tunggal parasetamol secara makroskopis dan mikroskopis ?

1.3 Tujuan Penelitian

1. Untuk mengetahui apakah efek hepatotoksik kombinasi parasetamol-ibuprofen lebih rendah dari sediaan tunggal parasetamol terhadap nekrosis sel hepar.
2. Untuk mengetahui apakah ada perbedaan bermakna antara kombinasi parasetamol-ibuprofen dan parasetamol secara makroskopis dan mikroskopis.

1.4 Hipotesis Penelitian

1. Efek hepatotoksik kombinasi parasetamol-ibuprofen lebih rendah dari sediaan tunggal parasetamol terhadap nekrosis sel hepar.
2. Efek hepatotoksik terhadap nekrosis sel hepar kombinasi parasetamol-Induksi kombinasi parasetamol dan ibuprofen memiliki perbedaan secara makroskopis dan mikroskopis dengan efek nekrosis sel hepar yang lebih rendah dibandingkan induksi parasetamol tunggal.

1.5 Manfaat Penelitian

Pada penelitian ini diharapkan dapat mengetahui adanya perbandingan efek hepatotoksik sediaan kombinasi parasetamol-ibuprofen yang beredar di pasaran dengan parasetamol terhadap nekrosis sel hepar baik secara makroskopis dan mikroskopis sehingga dapat dilakukan pemilihan obat analgesik antipiretik yang tepat dan efektif serta meminimalkan efek hepatotoksik terhadap sel nekrosis hepar sehingga dengan adanya penelitian ini dapat mencegah penggunaan obat analgesik antipiretik secara berlebihan dan pengobatan menjadi lebih optimal.