

**PENGARUH PEMBERIAN ASETAMINOFEN *PRE-TREATMENT* TERHADAP DERAJAT KERUSAKAN HEPAR  
TIKUS WISTAR YANG DIBERI DOSIS TOKSIK  
ASETAMINOFEN**

**( The Influence of Pretreatment Acetaminophen To Liver  
Histopathology Grading In Wistar Rat After Administering of  
Acetaminophen Toxic Dose )**



**Tesis**

**Untuk memenuhi sebagian persyaratan mencapai derajat S-2 Pada  
Program Pasca Sarjana Magister Ilmu Biomedik**

**M Zaenuri Syamsu Hidayat  
G4A003047**

**PROGRAM PASCA SARJANA MAGISTER ILMU BIOMEDIK  
DAN PROGRAM PENDIDIKAN DOKTER SPESIALIS I  
UNIVERSITAS DIPONEGORO  
SEMARANG  
2006**

**PENGARUH PEMBERIAN ASETAMINOFEN *PRE-TREATMENT* TERHADAP DERAJAT KERUSAKAN HEPAR  
TIKUS WISTAR YANG DIBERI DOSIS TOKSIK  
ASETAMINOFEN**

Disusun oleh :  
**M Zaenuri Syamsu Hidayat**  
G4A003047

Telah dipertahankan di depan Tim Penguji  
Pada tanggal 7 Maret 2007  
dan dinyatakan telah memenuhi syarat untuk diterima

**Menyetujui,  
Komisi Pembimbing**

**Pembimbing Pertama**

**Pembimbing Kedua**

**dr. Sofwan Dahlan, Sp.F (K)**  
NIP. 130 368 065

**dr. Bambang Prameng, Sp.F**  
NIP. 130 701 408

**Ketua Program Studi**

**Magister Ilmu Biomedik**

**Prof.dr.H. Soebowo, Sp.PA (K)**  
NIP. 130 352 549

## **PERNYATAAN**

Dengan ini saya menyatakan bahwa tesis ini adalah asli pekerjaan saya sendiri dan di dalamnya tidak terdapat karya yang pernah diajukan untuk memperoleh gelar kesarjanaan di suatu perguruan tinggi dan lembaga pendidikan lainnya. Pengetahuan yang diperoleh dari hasil penerbitan maupun yang belum/tidak diterbitkan, sumbernya dijelaskan di dalam tulisan dan di dalam daftar pustaka.

Semarang, Desember 2006

Penulis

## KATA PENGANTAR

Puji syukur penulis panjatkan kepada Allah SWT, karena atas berkat limpahan kasih sayangNYA maka penulis dapat menyelesaikan penelitian dengan judul: “Pengaruh Pemberian Asetaminofen *Pre-treatment* terhadap Derajat Kerusakan Hepar Tikus Wistar Yang diberi Asetaminofen Dosis Toksik”.

Penulis menyadari bahwa penelitian dan penulisan ini tidak akan mampu diselesaikan dengan baik tanpa bantuan berbagai pihak. Khusus kepada dr. Sofwan Dahlan, Sp.F (K) dan dr. Bambang Prameng, Sp.F sebagai dosen pembimbing, penulis mengucapkan terima kasih atas segala bimbingan, sumbangan pemikiran serta dorongan semangat dalam penulisan ini. Pada kesempatan ini penulis juga menghaturkan terima kasih kepada :

1. Almarhum ayah tercinta dan ibu yang telah membesarkan penulis dan menasehati dengan petuah-petuah bijaknya ( I love U Mom and Dad..... ! )
2. Istri dan anak-anakku tercinta yang dengan sabar menemani penulis dalam suka maupun duka ( I love U all.....! )
3. dr. Soejoto, SpKK (K), dekan Fakultas Kedokteran Universitas Diponegoro Semarang.
4. Prof. dr. Soebowo, Sp.PA (K), ketua Program Studi Magister Ilmu Biomedik Program Pasca Sarjana Universitas Diponegoro Semarang.
5. dr. Masjhoer, SpFK yang telah membimbing dan memberi masukan dalam penelitian ( semoga cepat sembuh nggih dok..... )
6. Seluruh tim penguji yang telah berkenan memberikan masukan dalam penulisan ini.

7. Teman sejawat Inoy, Sigid, Samson, Mei-mei, mbakyu, Bani, dan Onis “the black” yang selalu memberi support kepada penulis untuk menyelesaikan penulisan ini.

Akhir kata, penulis yakin bahwa masih banyak kekurangan pada penulisan usulan penelitian ini, sehingga sangat diharapkan banyak masukan serta kritik demi kesempurnaan penulisan ini. Penulis berharap agar penulisan ini secara luas berguna bagi pembaca khususnya dan masyarakat luas umumnya serta bermanfaat bagi perkembangan ilmu kedokteran, khususnya di bidang ilmu kedokteran forensik. Amiin.

Semarang, Agustus 2006

Penulis

## DAFTAR ISI

Halaman judul	.....	i
Halaman pengesahan	.....	ii
Pernyataan	.....	iii
Kata pengantar	.....	iv
Daftar isi	.....	vi
Daftar tabel	.....	viii
Daftar grafik	.....	ix
Daftar gambar	.....	x
Daftar singkatan	.....	xi
Abstrak	.....	xii
<b>BAB 1</b>	<b>PENDAHULUAN</b>	
1.1	Latar belakang masalah .....	1
1.2	Rumusan masalah .....	2
1.3	Tujuan penelitian .....	2
1.4	Manfaat penelitian .....	3
<b>BAB 2</b>	<b>TINJAUAN PUSTAKA</b>	
2.1	Hepar	
2.1.1	Anatomi .....	4
2.1.2	Fisiologi.....	6
2.1.3	Biotransformasi.....	7
2.2	Hepatotoksisitas karena obat	
2.2.1	Mekanisme kerusakan sel hepar karena obat.....	8
2.2.2	Morfologi kerusakan hepar karena obat.....	10
2.2.3	Peran enzim transaminase pada kerusakan hepar karena obat.....	11
2.3	Asetaminofen.....	13
2.3.1	Farmakokinetik.....	14
2.3.2	Dosis terapi.....	14
2.3.3	Efek samping.....	14
2.4	Hepatotoksisitas asetaminofen.....	15
2.4.1	Gambaran klinik keracunan asetaminofen.....	19
2.4.2	Kadar AST dan ALT darah pada keracunan asetaminofen.....	22
2.4.3	Otoproteksi hepar pada keracunan asetaminofen.....	23
<b>BAB 3</b>	<b>KERANGKA TEORI, KERANGKA KONSEP DAN HIPOTESIS</b>	
3.1	Kerangka teori.....	27
3.2	Kerangka konsep.....	28
3.3	Hipotesis.....	28
<b>BAB 4</b>	<b>METODE PENELITIAN</b>	
4.1	Rancangan penelitian.....	29
4.2	Sampel penelitian.....	30
4.3	Variabel penelitian	
4.3.1	Variabel bebas.....	31
4.3.2	Variabel tergantung.....	31
4.4	Definisi operasional.....	31
4.5	Waktu dan lokasi penelitian.....	32

4.6	Bahan dan alat penelitian	
4.6.1	Bahan untuk perlakuan.....	32
4.6.2	Alat untuk mengambil organ hepar.....	32
4.6.3	Alat dan bahan untuk mengirim sampel.....	33
4.6.4	Bahan untuk pemeriksaan histopatologi.....	33
4.7	Pelaksanaan penelitian	
4.7.1	Cara perlakuan.....	33
4.7.2	Alur kerja.....	36
4.8	Pengolahan dan analisis data.....	37
BAB 5	HASIL PENELITIAN	
5.1	Data dasar.....	39
5.2	Analisis data	
5.2.1	Kadar AST .....	40
5.2.2	Kadar ALT .....	41
5.2.3	Hubungan antara kadar AST dengan kadar ALT.....	43
5.2.4	Derajat kerusakan hepatosit.....	43
5.2.5	Hubungan antara derajat kerusakan hepatosit dengan kadar AST darah .....	44
5.2.6	Hubungan antara derajat kerusakan hepatosit dengan kadar ALT darah .....	44
BAB 6	PEMBAHASAN.....	45
BAB 7	SIMPULAN DAN SARAN	
7.1	Simpulan.....	49
7.2	Saran.....	49
	DAFTAR PUSTAKA	
	LAMPIRAN	

## DAFTAR TABEL

- Tabel 1. Karakteristik ALT dan AST
- Tabel 2. Karakteristik penderita keracunan asetaminofen di RS New Mexico
- Tabel 3. Kriteria penilaian derajat kerusakan hepatosit
- Tabel 4. Kadar AST dan ALT sebelum, 1 hari setelah *pretreatment* dan akhir perlakuan
- Tabel 5. Derajat kerusakan hepatosit setelah pemberian 1000 mg/kgBB asetaminofen



## DAFTAR GAMBAR

- Gambar 1. Lobulus hepar
- Gambar 2. Mekanisme kerusakan hepar karena obat
- Gambar 3. (a) dan (b). Struktur kimia asetaminofen
- Gambar 4. Mekanisme hepatotoksitas asetaminofen
- Gambar 5. Saling keterkaitan antara deplesi ATP, hiperkalsemi intra seluler dan ROS / RNS
- Gambar 6. Konsekuensi pada sel akibat ikatan kovalen NAPQI dengan mitokondria
- Gambar 7. Gambaran histopatologi hepar akibat keracunan asetaminofen menunjukkan adanya gambaran nekrosis di sentrilobuler.
- Gambar 8. Nomogram Rumack-Matthew
- Gambar 9. Otoprotektivitas hepar
- Gambar 10. Gambaran histopatologi hepar 6 hari setelah dosis toksik asetaminofen pada kelompok 1 ( gambar A dan B ) serta pada kelompok 2 ( gambar C dan D )

## DAFTAR GRAFIK

- Grafik 1. Grafik box plot kadar AST sebelum dan sesudah pemberian dosis 1000 mg/kgBB asetaminofen pada tikus kelompok Kontrol dan Perlakuan
- Grafik 2. Grafik box plot kadar AST sebelum dan sesudah pemberian dosis 1000 mg/kgBB asetaminofen pada tikus kelompok Kontrol dan Perlakuan

## DAFTAR SINGKATAN

ALT	: <i>Alanine Aminotransferase</i>
AST	: <i>Aspartate Aminotransferase</i>
ATP	: <i>Adenosine Tri Phosphat</i>
NAPQI	: <i>N-Acetyl P Quinine Imine</i>
CYP	: <i>Cytochrome</i>
MET	: <i>Mithochondrial Electron Transport</i>
ROS	: <i>Reactive Oxygen Species</i>
NOS	: <i>Reactive Nitrogen Species</i>
NOS	: <i>Nitric Oxyde Synthase</i>
XO	: <i>Xanthine Oxidase</i>
PARP	: <i>poly-ADP ribose Polymerase</i>
$\Delta\psi_m$	: <i>Mithochondrial Membrane Potential</i>
MPT	: <i>Mithochondrial Permeability Transition</i>
NAC	: <i>N- Acetyl Cysteine</i>
PT	: <i>Prothrombine Time</i>

## ABSTRAK

### PENGARUH PEMBERIAN ASETAMINOFEN *PRE-TREATMENT* TERHADAP DERAJAT KERUSAKAN HEPAR TIKUS WISTAR YANG DIBERI DOSIS TOKSIK ASETAMINOFEN

**Latar belakang** : Keracunan asetaminofen dapat menyebabkan kerusakan hepar akut yang berakibat kematian. Walaupun demikian, studi terbaru pada populasi tertentu tidak ditemukan tanda-tanda keracunan setelah meminum asetaminofen dosis toksik. Penelitian ini dilakukan untuk mengetahui fenomena tersebut. Indikator untuk mengetahui derajat kerusakan hepar pada penelitian ini adalah pemeriksaan kadar AST / ALT darah serta derajat nekrosis hepatosit.

**Metode** : Penelitian ini merupakan penelitian eksperimental laboratorik dengan desain “*Randomized pre and post test only control group*” . 12 ekor tikus Wistar dengan berat 400 – 450 gram dibagi dalam 2 kelompok. Kelompok K adalah kelompok tikus yang diberi garam fisiologis per oral selama 5 hari. Pada hari ke-6 diberi asetaminofen dosis toksik per oral. Sedangkan kelompok P adalah kelompok tikus yang diberi asetaminofen dosis bertingkat *pretreatment* selama 5 hari. Pada hari ke-6 diberi asetaminofen dosis toksik per oral. Kadar ALT dan AST darah diukur pada awal penelitian, 1 hari setelah pemberian *pretreatment* (pada kelompok P) dan pada hari ke-11 penelitian (akhir penelitian). Pengambilan sampel patologi anatomi dilakukan di akhir penelitian. Analisis data dengan uji t tidak berpasangan, uji t berpasangan, uji korelasi Pearson dan uji Kolmogorov-smirnov.

**Hasil** : Terdapat perbedaan rerata yang bermakna derajat nekrosis hepatosit di zone sentral antara tikus kelompok K dan P. Namun tidak terdapat perbedaan rerata yang bermakna kenaikan kadar AST ( $p=0,08$ ) dan ALT ( $p=0,77$ ) darah pada akhir penelitian antara tikus kelompok K dan P.

**Simpulan** : Pemberian asetaminofen *pretreatment* mengurangi secara bermakna derajat nekrosis hepatosit di zone sentral, namun tidak mengurangi secara keseluruhan kerusakan hepatosit di lobulus hepar setelah pemberian dosis toksik asetaminofen.

Kata kunci: Asetaminofen *pretreatment*–AST/ALT darah– derajat nekrosis hepatosit

## ABSTRACT

### THE INFLUENCE OF PRETREATMENT ACETAMINOPHEN TO LIVER HISTOPATHOLOGY GRADING IN WISTAR RAT AFTER ADMINISTERING OF ACETAMINOPHEN TOXIC DOSE

**Background :** Acetaminophen toxicity caused acute liver failure that result of death. But recently study in the population showed no toxicity in the people which consuming daily acetaminophen reach toxic dose. The aim of study is to evidence of this phenomena. ALT and AST blood levels and grading of hepatocyte necrosis would be measured as an indicator of liver histopathology grading.

**Method :** This research is a laboratory study with *randomized pre and post test only control group* design. Twelve wistar rat which have 400 – 450 gram body weight were divided in two groups. Kontrol (K) was group which would given physiological saline orally during 5 days. On the sixth day, K would given acetaminophen toxic dose orally. Perlakuan (P) was group which would given pretreatment acetaminophen during 5 days. On the sixth day, P would given acetaminophen toxic dose orally. AST and ALT blood levels would measured on first day, sixth day and eleventh day . Histopathology sample would be took at the end of study. Independent t test, paired t test , Pearson correlation test and Kolmogorov-smirnov test were used to data analysis.

**Result :** There are significance difference of hepatocyte necrosis grading in central zone between K and P groups. But, no significance difference of increasing AST (  $p = 0,08$ ) and ALT ( $p=0,77$ ) blood levels between K and P groups.

**Conclusion :** Administering of pretreatment acetaminophen were reduced hepatocyte necrosis in central zone significantly. But totally, can not reduced hepatocyte damage in all hepatocyte area.

**Keywords :** Pretreatment acetaminophen – AST/ALT blood levels - hepatocyte necrosis grading