

BAB 2

TINJAUAN PUSTAKA

2.1. Hepar

2.1.1 Anatomi⁷⁻¹²

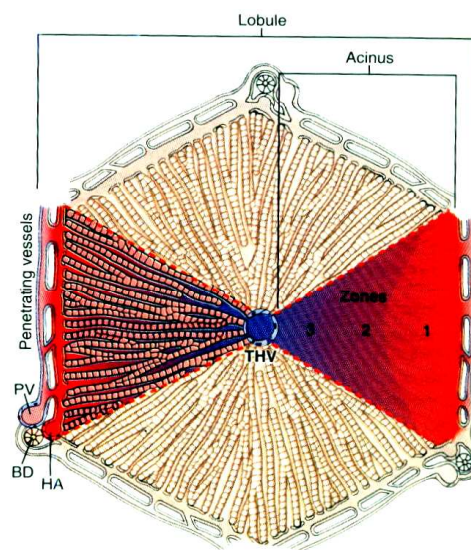
Hepar merupakan organ pencernaan yang terletak di epigastrium kanan; menyatu dengan saluran bilier dan kandung empedu. Beratnya pada orang dewasa sehat berkisar antara 1400 – 1600 gram. Batas atas kira-kira sejajar dengan *xiphosternal joint*, sedikit melengkung ke atas pada setiap sisi. Bagian kiri mencapai spasi interkostalis V, 7-8 cm dari linea mediana, dan di sebelah kanan kosta V, melengkung ke bawah menuju batas kanan yang memanjang dari kosta VII sampai kosta XI di linea mid aksilaris. Batas inferior mengikuti garis yang menghubungkan ekstremitas inferior kanan dan ekstremitas superior kiri. Permukaan luar hepar dibungkus dengan kapsul jaringan fibrosa dan dilingkupi oleh peritoneum viseral. Secara anatomis hepar terbagi menjadi 4 lobus yaitu lobus kanan, lobus kiri, lobus quadratus dan lobus kaudatus. Masing-masing lobus dibentuk oleh lobulus – lobulus yang merupakan unit fungsional dasar dari hepar. Secara keseluruhan, hepar dibentuk oleh sekitar 100.000 lobulus dengan struktur serupa dan terdiri dari hepatosit, saluran sinusoid yang dikelilingi oleh endotel vaskuler dan sel kupffer yang merupakan bagian dari sistem retikuloendotelial. Struktur ini berbentuk heksagonal dengan diameter 1 – 2 mm yang mengelilingi vena sentral. Pada tiap sudut struktur heksagonal terdapat traktus portal yang masing-masing mengandung cabang-cabang arteri

hepatika, vena porta dan duktus biliaris intra hepatic. Oleh garis khayal dari tiap sudut heksagonal sampai ke vena sentral, tiap lobulus akan terbagi menjadi 6 area yang disebut asinus yang berbentuk segitiga dengan vena sentral sebagai puncak. Berdasarkan letaknya terhadap suplai darah dari arteri hepatic, maka parenkim asinus dibagi menjadi 3 zona, yaitu : zona 1 (periportal), zona 2 (midzonal) dan zona 3 (zona sentral). Zona 1 adalah daerah yang paling dekat dengan suplai darah dari arteri hepatic, sedangkan zona 3 adalah daerah asinus hepar yang paling dekat dengan vena sentral. Pembagian zona ini sangat berarti secara fungsional karena mempengaruhi gradien komponen di dalam darah dan hepatosit, yang meliputi : kadar oksigen darah dan heterogenitas kadar protein di dalam hepatosit.

Darah yang masuk ke dalam asinus hepar 60 – 70 % mempunyai kandungan oksigen rendah yang berasal dari vena porta, sedangkan sekitar 30-40% darah yang banyak mengandung oksigen berasal dari arteri hepatic. Selama perjalanan darah dari traktus porta ke vena sentral, oksigen secara cepat dilepas untuk memenuhi kebutuhan metabolisme tinggi dari sel parenkim. Sehingga terdapat perbedaan kadar oksigen di zona periportal dan zona sentral. Kadar oksigen di zona periportal sekitar 9 – 13 %, sedangkan di zona sentral hanya 4 – 5 %.

Heterogenitas kadar protein hepatosit sepanjang periportal sampai zona sentral mempengaruhi gradien fungsi metabolisme hepatosit. Zona periportal mempunyai hepatosit yang kaya mitokondria, sehingga lebih banyak terjadi kegiatan oksidasi asam lemak, glukoneogenesis, serta detoksifikasi amoniak

menjadi urea. Selain itu, gradien enzim yang terlibat dalam bioaktivasi dan detoksifikasi xenobiotik juga berbeda sepanjang asinus hepar. Glutathion mempunyai kadar dan aktivitas yang lebih tinggi di periportal dibandingkan zona sentral, sedangkan protein sitokrom P450 (terutama isosim CYP2E1) terdapat dalam jumlah dan aktivitas yang lebih besar di zona sentral dibandingkan periportal.



Gambar 1. Lobulus hepar ¹¹

2.1.2. Fisiologi ^{7,8,13}

Kerja terpenting hepar adalah :

- Pengambilan komponen bahan makanan yang diantarkan dari saluran cerna melalui pembuluh porta ke dalam hepar.
- Biosintesis senyawa-senyawa dalam tubuh, penyimpanan, perubahan dan pemecahan menjadi molekul yang dapat diekskresikan.
- Menyediakan secara tetap metabolit dan bahan-bahan pembentuk yang kaya energi bagi organisme (metabolisme).

- d. Detoksifikasi senyawa-senyawa toksik melalui biotransformasi.
- e. Ekskresi bahan-bahan bersama-sama dengan empedu, dan pembentukan serta pemecahan dari banyak komponen plasma darah.

2.1.3. Biotransformasi ¹³⁻¹⁶

Biotransformasi adalah mekanisme tubuh untuk menginaktivasi dan mengekskresikan bahan-bahan asing keluar dari tubuh. Bahan-bahan asing tersebut dapat berupa bahan dari alam (xenobiotik) ataupun dibuat manusia secara sintetik. Biotransformasi terjadi terutama di dalam hepar.

Pada umumnya biotransformasi terjadi melalui 2 reaksi, yaitu reaksi fase I (reaksi perubahan) dan reaksi fase II (pembentukan konjugat). Reaksi fase I terjadi di dalam retikulum endoplasma halus. Di dalam fase ini terjadi penambahan gugus fungsional ke dalam molekul non polar atau mengubah gugus fungsional yang ada pada bahan asing. Reaksi ini akan menyebabkan peningkatan polaritas dan penurunan aktifitas biologik atau sifat racun dari bahan asing. Namun dalam keadaan tertentu (beberapa obat dan zat karsinogen), reaksi fase I ini dapat menyebabkan bahan-bahan asing menjadi lebih aktif atau lebih toksik terhadap tubuh. Reaksi fase I yang penting dalam biotransformasi adalah reaksi oksidasi (hidroksilasi, pembentukan epoksida, pembentukan sulfoksida, dealkilasi dan desaminasi), reaksi reduksi (dari senyawa karbonil, azo atau nitro dan dehalogenisasi), metilasi dan desulfurisasi.

Reaksi fase II merangkaikan substrat (bilirubin, metabolit dari xenobiotik, obat-obatan dan hormon steroid) pada molekul yang sangat polar dan bermuatan negatif. Reaksi fase II dikatalisis oleh enzim transferase. Produk yang

dihasilkan berupa konjugat. Konjugat merupakan molekul yang sangat polar dan dapat larut di dalam air, sehingga mudah untuk diekskresi. Konjugat dengan berat molekul > 300 akan diekskresikan melalui sistem bilier, sedangkan konjugat dengan berat molekul < 300 diekskresi lewat ginjal.

2.2. Hepatotoksisitas Karena Obat

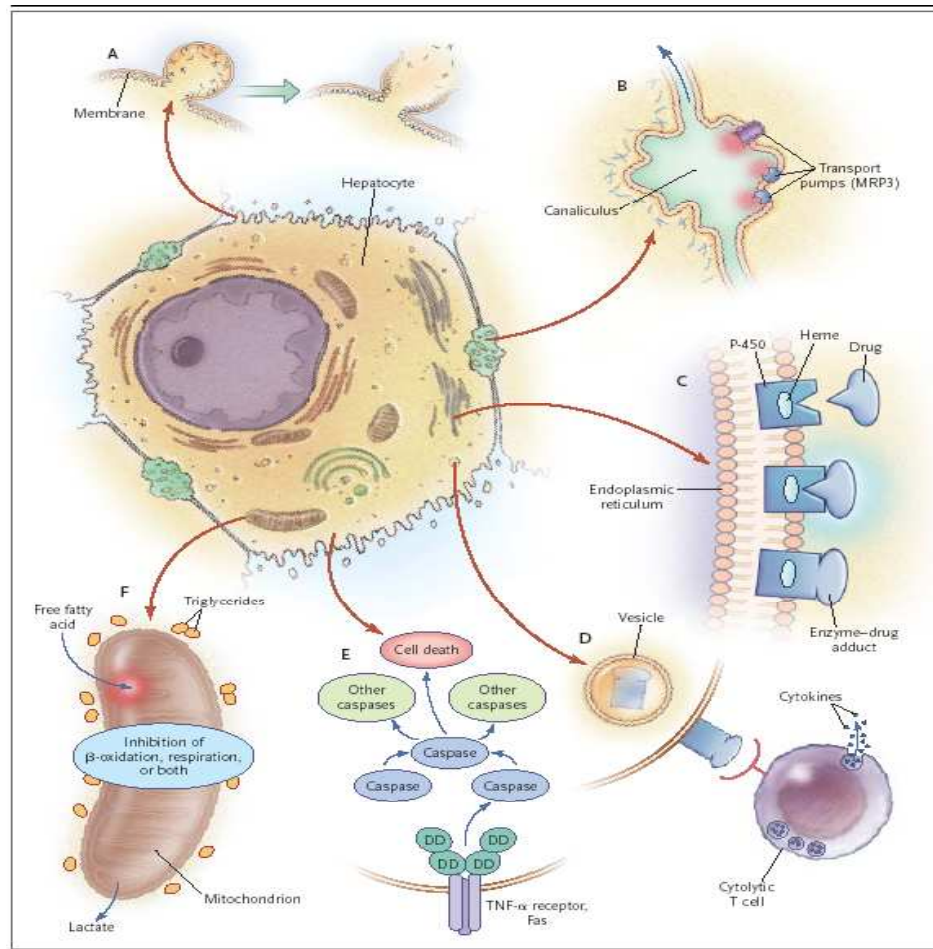
Kejadian hepatotoksisitas karena obat kerap terjadi. Pada dosis terapeutik, angka kejadian reaksi idiosinkrasi timbul pada 1 kasus per 1000 - 100.000 pasien dengan pola yang menetap untuk masing-masing obat ataupun kelas obat. Jika reaksi idiosinkrasi timbul, seringkali berakibat fatal jika konsumsi obat tetap diteruskan¹⁶.

Beberapa obat (seperti asetaminofen) menyebabkan kerusakan hepar dengan mengikuti pola *dose-dependent relationship*, dimana besarnya dosis obat yang diberikan lebih berperan dibandingkan dengan konstitusi metabolik pejamu¹⁷⁻²¹.

2.2.1. Mekanisme kerusakan sel hepar karena obat^{17,22}

Terdapat beberapa mekanisme kerusakan sel hepar karena obat. Pertama, jika reaksi energi tinggi yang melibatkan enzim sitokrom p-450 menyebabkan ikatan kovalen obat dengan protein intrasel, maka akan terjadi disfungsi intraseluler berupa hilangnya gradien ion, penurunan kadar ATP, dan disrupsi aktin pada permukaan hepatosit yang menyebabkan pembengkakan sel dan berakhir dengan ruptur sel. Kedua, disrupsi aktin pada membran kanalikuli dapat menghalangi aliran bilier. Proses ini akan menyebabkan kolestasis. Kombinasi kolestasis dengan proses kerusakan intraseluler yang lain akan menyebabkan akumulasi asam empedu yang berakibat pada kerusakan hepatosit lebih lanjut.

Ketiga, banyak reaksi hepatoseluler yang melibatkan senyawa besi heme (yang terkandung dalam enzim sitokrom p-450). Pada keadaan tertentu, reaksi ini akan menyebabkan timbulnya ikatan kovalen antara enzim dengan obat sehingga reaksi enzimatis tidak bekerja. Keempat, obat dengan molekul kecil dapat berfungsi sebagai hapten. Setelah berikatan dengan protein akan membentuk kompleks apoprotein yang bersifat imunogenik yang bermigrasi ke permukaan sel hepatosit dalam bentuk vesikel. Vesikel ini dapat menginduksi sel T untuk membentuk antibodi (*antibody-mediated cytotoxicity*) atau menginduksi respon sitotoksik sel T (*direct cytotoxic T-cell response*) dan sitokin. Kelima, obat yang bersifat imunogenik dapat mengaktifasi *Tumor Necrosis Factor- α* (TNF- α). Aktivasi reseptor TNF α atau Fas dapat memacu caspase intrasel sehingga memicu terjadinya apoptosis. Keenam, obat yang menghambat proses oksidasi dan sistem respirasi mitokondria, akan menyebabkan penumpukan *Reactive Oxygen Species/Reactive Nitrogen Species* (ROS / RNS), gangguan sintesis ATP. Selama sel tidak mendapat energi dari proses oksidatif, akan terjadi glikolisis anaerob yang akan memproduksi ATP dan energi. Akibatnya, asam laktat-produk terakhir dari glikolisis- akan meningkat. Peningkatan asam laktat dalam sel menyebabkan DNA inti memadat, sehingga sintesis RNA baru dan sintesis protein akan terhenti. Selain itu, akumulasi ROS dan RNS yang berlebihan juga dapat memacu proses apoptosis.



Gambar 2. Mekanisme kerusakan hepar karena obat ¹⁷

2.2.2. Morfologi kerusakan hepar karena obat ^(23, 24)

Pada kondisi normal, sitoplasma berwarna merah jambu agak basofilik dengan pengecatan HE. Warna basofilik berasal dari ribosomal RNA (rRNA). Pada manifestasi awal kerusakan hepar, sejumlah besar rRNA berkurang sehingga warna kebiruan pada sitoplasma menjadi hilang dan sitoplasma nampak pucat. Pembengkakan retikulum endoplasma dan mitokondria membuat gambaran bercak berawan pada sitoplasma (*cloudy swelling*). Gambaran mikroskopik menunjukkan sel serta organel sel membengkak dan menyebabkan

pelebaran kapiler pada sinusoid hepar. Hal ini merupakan bentuk dari degenerasi albuminosa yang bersifat reversibel. Bila penimbunan air dalam sel berlanjut karena jejas terhadap sel semakin berat, akan timbul vakuola-vakuola yang nampak cerah dalam sitoplasma. Bentuk jejas yang lebih parah dibandingkan degenerasi albuminosa ini disebut degenerasi hidropik / degenerasi vakuoler. Apabila jejas berlanjut, maka akan terjadi kerusakan ireversibel pada organel sel yang berakhir dengan kematian sel secara keseluruhan (nekrosis sel). Sel yang nekrotik menunjukkan warna yang lebih eosinofilik karena hilangnya warna basofilik yang dihasilkan oleh rRNA pada sitoplasma serta meningkatnya pengikatan eosin oleh protein sitoplasma yang rusak. Sel menjadi lebih mengkilap homogen dibandingkan sel normal, kemungkinan karena hilangnya partikel glikogen. Pada inti sel, kematian sel akan memberikan gambaran inti sebagai berikut :

- Kariolisis, berupa hilangnya gambaran basofilik dan gambaran kromatin.
- Kariopiknosis, inti melisut dan terjadi peningkatan warna basofilik. Pada keadaan ini, DNA nampak padat dan menjadi massa basofilik yang solid dan melisut.
- Karioreksis, inti yang piknotik atau sebagian piknotik mengalami fragmentasi.

2.2.3. Peran enzim transaminase pada kerusakan hepar karena obat ^{25,26}

Karena hati mempunyai kapasitas cadangan enzim yang luar biasa, kerusakan hepatosit harus sedemikian besar sebelum timbul manifestasi klinis. Kita dapat mendeteksi kerusakan hepatoseluler yang sedang berlangsung dengan

mengukur indeks fungsional dan dengan mengamati produk hepatosit yang rusak atau nekrotik di dalam sirkulasi. Uji enzim sering menjadi satu-satunya petunjuk petunjuk adanya cedera sel pada penyakit hati dini atau lokal karena perubahan ringan kapasitas ekskretorik mungkin tersamar akibat kompensasi dari bagian hati lain yang masih fungsional. Dua enzim yang paling sering berkaitan dengan kerusakan hepatoseluler adalah aminotransferase (*Aspartate aminotransferase* / AST dan *alanine aminotransferase* / ALT) . AST dan ALT mengkatalisa pemindahan reversibel satu gugus amino antara sebuah asam amino dan sebuah alfa-keto. Fungsi ini penting untuk pembentukan asam-asam amino yang tepat yang dibutuhkan untuk menyusun protein di hati. AST memerantarai reaksi antara asam aspartat dengan asam alfa-ketoglutamat. ALT memindahkan satu gugus amino antara alanin dan asam alfa-ketoglutamat. Walaupun AST dan ALT sering dianggap sebagai enzim hati karena tingginya konsentrasi keduanya dalam hepatosit, namun hanya ALT yang spesifik. ALT lebih cepat dibebaskan dari hepatosit ke darah dalam keadaan akut, sedangkan AST dibebaskan lebih besar pada gangguan kronik. AST terdapat di miokardium, otot rangka, otak dan ginjal. Angka hasil pemeriksaan AST dibagi ALT dalam sampel darah disebut rasio de ritis. Rasio ini digunakan untuk membedakan berbagai penyakit dengan derajat yang berbeda. Secara umum , Rasio de Ritis $< 1,5$ menunjukkan bahwa proses kerusakan hati terjadi secara akut. Secara kasar, peningkatan kadar aminotransferase setara dengan kerusakan hepatoseluler. Hepatitis toksik yang berat dapat menyebabkan peningkatan sampai 20 kali normal. Karakteristik ALT dan AST adalah seperti tertera dalam tabel.

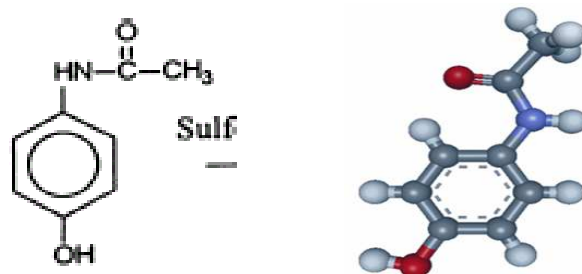
Tabel 1. Karakteristik ALT dan AST²⁶

Karakteristik	AST	ALT
Terdapat di jaringan selain hati	Lebih banyak terdapat di jantung dibandingkan di hati.	Paling banyak terdapat di hati. Relatif rendah di jaringan lain
Lokasi di hepatosit	Mitokondria dan sitoplasma	Hanya di sitoplasma
Kadar normal	10 – 40 IU/L	5 – 35 IU/L
Waktu paruh dalam darah	12 – 22 jam	35 – 57 jam
Perubahan pada kerusakan inflamasi akut	Sensitif sedang	Sangat sensitif

2.3. Asetaminofen^{27,28}

Asetaminofen merupakan derivat para amino fenol, penghambat prostaglandin yang lemah pada jaringan perifer dan tidak memiliki efek anti inflamasi yang bermakna. Hal ini disebabkan ketidakmampuan asetaminofen menghambat siklooksigenase pada konsentrasi peroksida yang tinggi pada keadaan inflamasi. Efek anti piretik didapat melalui penghambatan terhadap siklooksigenase di dalam hipotalamus.

Asetaminofen tidak menghambat aktivasi neutrofil, tidak berpengaruh pada platelet, waktu perdarahan dan ekskresi asam urat. Selain itu, asetaminofen juga tidak berefek pada sistem respirasi dan kardiovaskuler



Gambar 3. (a) dan (b). Struktur kimia asetaminofen⁶

2.3.1. Farmakokinetik

Asetaminofen diabsorpsi cepat dan sempurna melalui saluran cerna. Kadar puncak plasma dicapai dalam waktu 30 – 60 menit, waktu paruh antara 1 – 3 jam dan relatif tidak dipengaruhi oleh fungsi ginjal. Asetaminofen relatif didistribusikan secara merata ke seluruh jaringan tubuh. Sekitar 25 % asetaminofen terikat oleh protein plasma. Metabolisme oleh hati dan diubah menjadi asetaminofen sulfat (60%) dan glukoronida (35 %) yang secara farmakologik tidak aktif. Suatu metabolit minor sebagai produk dari hidroksilasi tetapi sangat aktif (N-asetil-p-benzokuinoneimine / NAPQI) penting pada dosis besar karena bersifat toksik terhadap hepar dan ginjal. Sebagian besar (90 % - 100 %) asetaminofen diekskresikan lewat ginjal dalam bentuk metabolitnya. Hanya sebagian kecil (3 % – 5 %) diekskresikan dalam bentuk utuh.

2.3.2. Dosis terapi

Dosis lazim asetaminofen yang dianjurkan adalah 325 mg – 1000 mg. Dosis sehari tidak boleh lebih dari 4000 mg.

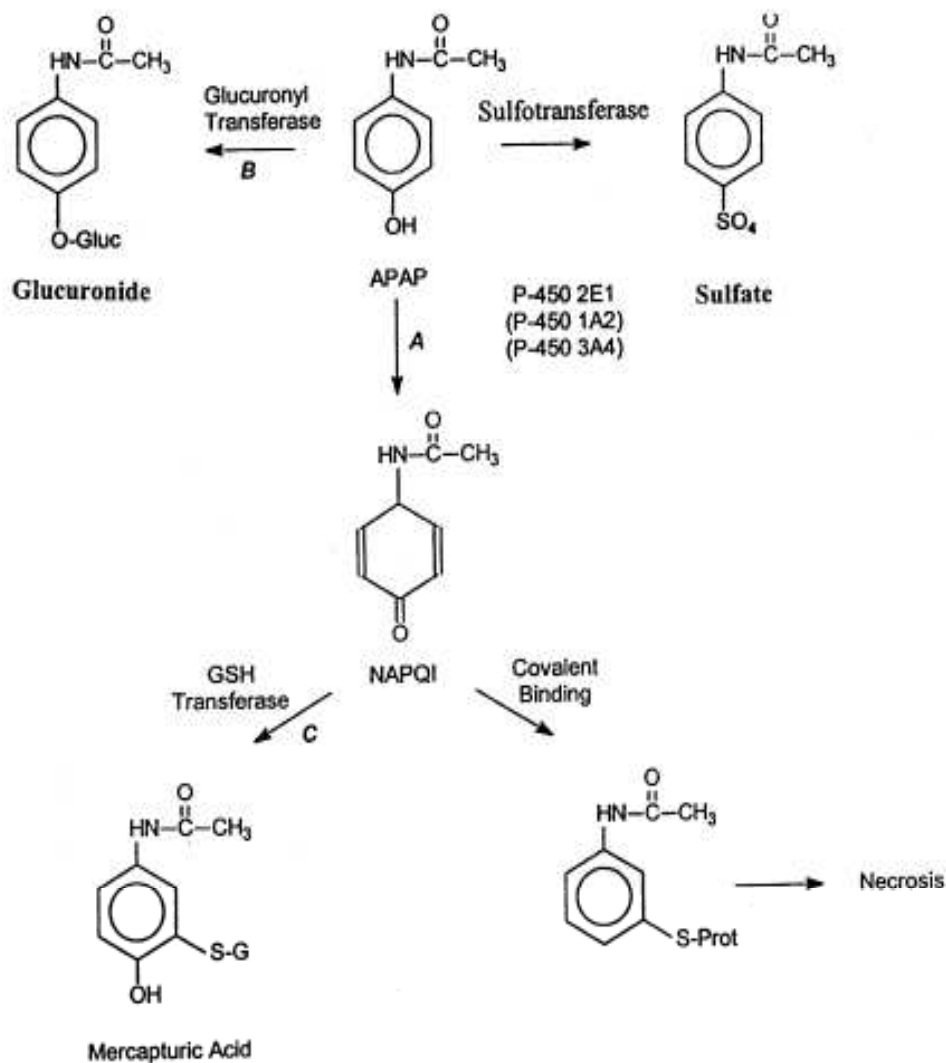
2.3.3. Efek Samping

Pada dosis terapi, umumnya asetaminofen ditoleransi dengan baik. Skin rash dan reaksi alergi lainnya dapat terjadi. Efek samping yang serius dapat terjadi pada kasus keracunan asetaminofen, terutama timbul gagal hepar akut.

Dosis toksik asetaminofen pada dewasa adalah 8 – 10 g/hari, sedangkan pada anak adalah 200 – 250 mg/ kgBB.

2.4. Hepatotoksisitas Asetaminofen^{6,29}

Metabolisme hepatic asetaminofen lewat jalur enzim sitokrom P450 menghasilkan metabolit reaktif yang bersifat elektrofilik yang disebut NAPQI. Sitokrom P450 yang paling berperan dalam metabolisme ini adalah CYP2E1. Meskipun enzim P450 yang lain (seperti CYP3A4 dan CYP1A2) ikut berperan, namun beberapa studi farmakologi menunjukkan bahwa peranannya tidak sebesar CYP2A1.⁶

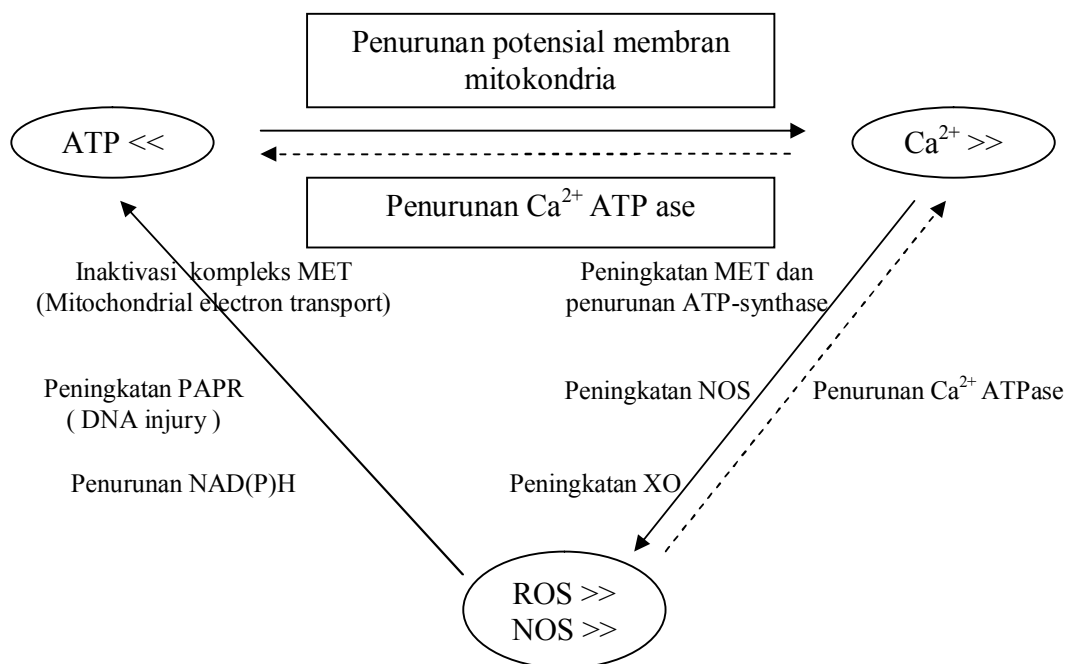


Gambar 4. Mekanisme hepatotoksisitas asetaminofen⁶

Pada kondisi normal, metabolit ini diinaktivasi oleh glutathione dengan atau tanpa melibatkan enzim glutathione reductase. Pada keracunan asetaminofen, cadangan glutathione dengan cepat menurun. Hal ini menyebabkan timbulnya akumulasi NAPQI di dalam hepatosit dan membentuk ikatan kovalen dengan protein sel hepatosit, menghambat metabolisme oksidatif dan penurunan produksi ATP. Penurunan ATP intraseluler menyebabkan gangguan pompa kalsium endoplasma dan membran plasma, sehingga terjadi timbunan kalsium di dalam sitoplasma. Penimbunan kalsium sitoplasma menyebabkan aliran Ca^{2+} ke dalam mitokondria, penurunan potensial membran mitokondria ($\Delta\psi_m$), dan menghambat sintesis ATP di mitokondria. Selain itu, hiperkalsemi intraseluler turut berperan memacu peningkatan produksi *Reactive Oxygen Species* (ROS) / *Reactive Nitrogen Species* (RNS).

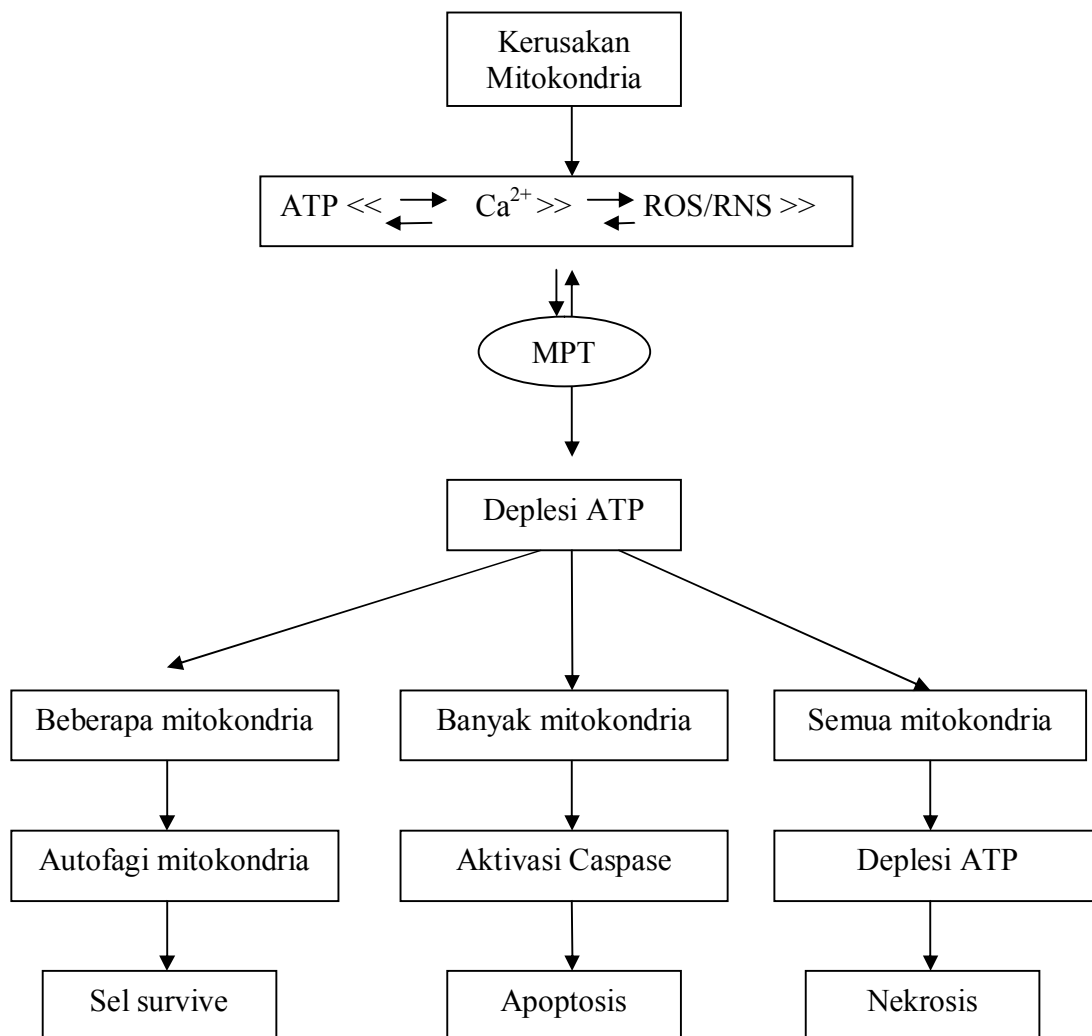
ROS adalah produk samping reaksi fosforilasi oksidasi mitokondria. Pembentukan ROS terjadi terutama pada kompleks I dan kompleks III rantai respirasi mitokondria. Pada tempat tersebut terjadi reduksi satu elektron dari molekul O_2 , yang akan menghasilkan superoksida (O_2^-) yang selanjutnya akan diubah menjadi H_2O_2 dengan bantuan enzim superoksida dismutase. ROS dapat merusak unsur-unsur di dalam mitokondria, seperti fosfolipid, protein dan mt DNA. Dalam keadaan fisiologis, mitokondria mempunyai sistem untuk menetralkan ROS dengan adanya sistem glutathione peroksidase yang terdapat dalam sitosol dan matriks mitokondria. Pada pemberian asetaminofen dosis toksik, terjadi peningkatan NAPQI yang mengurangi cadangan glutathione. Keadaan ini menyebabkan kegagalan sel dalam usaha menetralkan ROS. Akibatnya, ROS semakin terakumulasi di dalam sel.

RNS juga terbentuk sebagai produk samping reaksi oksidasi fosforilasi mitokondria. Superoksida (O_2^-) selain membentuk H_2O_2 , juga bereaksi dengan molekul Nitrit (NO) untuk membentuk peroksinitrit ($ONOO^-$). Peroksinitrit menginaktivasi rantai respirasi kompleks I, II, III dan aconitase dengan cara berikatan dengan pusat Fe-S secara irreversibel. Lebih lanjut, $ONOO^-$ mengaktifasi poly-ADP ribose polimerase (PARP) yang dapat menyebabkan pemutusan DNA rantai tunggal. Aktivasi PARP mentransfer multipel “ADP-ribose moieties” dari NAD^+ ke protein inti dan ke PARP itu sendiri. Konsumsi NAD^+ akan lebih memperberat hambatan dalam sintesis ATP, dimana resintesis NAD^+ akan lebih banyak menghabiskan ATP²⁵⁻²⁸. Keseluruhan rangkaian peristiwa di atas tidak berdiri sendiri, namun saling berkaitan membentuk suatu rantai yang semakin memperburuk kondisi sel.²⁹⁻³⁴



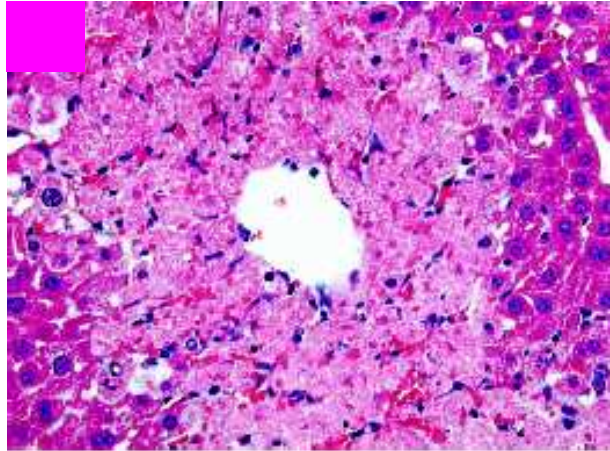
Gambar 5. Saling keterkaitan antara deplesi ATP, hiperkalsemi intra seluler dan ROS / RNS²⁹

Peningkatan Ca^{2+} mitokondria, penurunan potensial membran mitokondria, peningkatan ROS dan RNS, penurunan produksi ATP dan konsekuensi kerusakan metabolik yang lain (seperti akumulasi fosfat anorganik, asam lemak bebas dan lisofosfatida) menyebabkan peningkatan permeabilitas MPT (*Mitochondrial Permeability Transition*). Kedua membran mitokondria terbuka, produksi ATP terhenti dan air masuk kedalam mitokondria yang menyebabkan pembengkakan dan inaktivasi mitokondria. Apabila hanya beberapa mitokondria dalam sel yang mengalami kerusakan, maka sel masih akan tetap survive dan mitokondria yang rusak akan di autofagi. Namun apabila mitokondria yang rusak dalam jumlah yang agak banyak, akan menyebabkan aktivasi caspase yang berlanjut dengan apoptosis sel. Sedangkan apabila jumlah mitokondria yang terinaktivasi mencakup seluruh mitokondria di dalam sel, maka sintesis ATP secara oksidatif tidak akan terjadi. Akibat ketiadaan sintesis ATP secara oksidatif, maka untuk mencukupi kebutuhan ATP dilakukan dengan cara glikolisis. Apabila cadangan glikogen telah habis sedangkan mitokondria sudah dalam keadaan inaktivasi, maka proses degradasi sel segera terjadi. Kegagalan mempertahankan struktur dan fungsi sel berakhir dengan nekrosis hepatosit.²⁹⁻³⁴



Gambar 6. Konsekuensi pada sel akibat ikatan kovalen NAPQI dengan mitokondria²⁹

Area kerusakan hepatosit terbesar adalah di zona sentral (zona 3) yang mengelilingi vena sentral. Hal ini karena zona 3 merupakan area lobulus yang mengandung konsentrasi CYP2E1 tertinggi di banding zona lain sehingga metabolit reaktif NAPQI juga lebih banyak terakumulasi di zona sentral..^{6,35}



Gambar 7. Gambaran histopatologis hepar akibat keracunan asetaminofen menunjukkan adanya gambaran nekrosis di sentrilobuler.³¹

Berat ringannya hepatotoksisitas asetaminofen tergantung pada beberapa faktor. Puasa saat keracunan asetaminofen akan memperberat gejala klinik. Hal ini berkaitan dengan rendahnya cadangan glutation dalam hepar⁶. Selain itu, kecepatan pemberian antidotum N-acetylcystein (NAC) akan memperingan gejala hepatotoksisitas. Gambaran hepatotoksisitas tidak akan terjadi pada pemberian NAC dalam selang waktu 8 – 12 jam setelah keracunan asetaminofen³⁶⁻³⁸.

2.4.1. Gambaran Klinik Keracunan Asetaminofen³⁹⁻⁴⁴

Secara umum, ada empat fase gambaran klinik keracunan asetaminofen.

- Fase I (terjadi pada 24 jam pertama setelah minum dosis toksik) meliputi anoreksia, malaise, diaforesis, nausea dan vomitus. Konsentrasi asetaminofen plasma dapat mencapai > 150 mg/dl. Pada fase ini kadar AST dan ALT darah mulai menunjukkan peningkatan ringan.
- Fase II (terjadi pada 24 – 72 jam setelah minum dosis toksik) mulai timbul nyeri perut kanan atas. Konsentrasi asetaminofen plasma turun

mendekati 1 mg/dl. Gambaran laboratorik mulai menunjukkan gangguan fungsi hepar. Kadar AST pada fase ini meningkat > 1.000 IU/L.

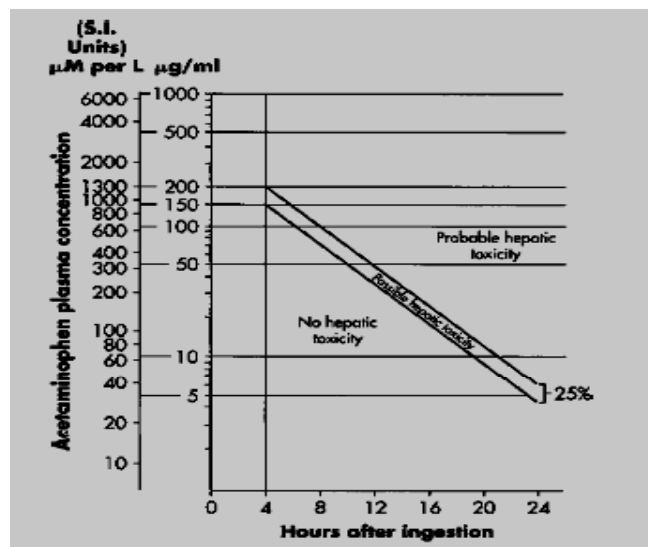
- Fase III (terjadi pada 72 – 96 jam) mulai timbul tanda hepatotoksik berat,yaitu: ensefalopati,koagulopati,hipoglikemi dan abnormalitas fungsi hepar berat. Konsentrasi asetaminofen plasma turun mendekati 1 mg/dl. Kadar AST pada fase ini mencapai > 10.000 IU/L, bahkan pernah dilaporkan kadar AST mencapai 30.000 IU/L.
- Fase IV (terjadi pada 4 – 14 hari setelah minum dosis toksik) meliputi perbaikan sampai kematian .

Untuk meramalkan timbulnya gejala hepatotoksisitas akibat keracunan asetaminofen,dipakai nomogram Rumack-Mathew. Nomogram ini valid untuk kasus keracunan asetaminofen dalam dosis tunggal.

Berdasarkan kadar asetaminofen dalam darah dan waktu setelah minum dosis toksik, nomogram Rumack-Mathew membagi risiko timbulnya hepatotoksisitas menjadi beberapa kategori:

- *Probable hepatic toxicity*; bila kadar asetaminofen darah 200 mg/L setelah 4 jam minum asetaminofen dosis toksik.
- *Possible hepatic toxicity* ; bila kadar asetaminofen darah antara 150 mg/L sampai dengan 200 mg/L setelah 4 jam minum asetaminofen dosis toksik.
- *No hepatic toxicity*; bila kadar asetaminofen darah di bawah 150 mg/L setelah 4 jam minum asetaminofen dosis toksik.

- *Late* atau *delayed presentation*; bila kadar asetaminofen yang diukur telah lebih dari 15 jam setelah minum dosis toksik, sehingga tidak dapat ditentukan kategori *Probable hepatic toxicity*, *Possible hepatic toxicity* maupun *No hepatic toxicity*.
- *Early*; bila kadar asetaminofen yang diukur kurang dari 4 jam setelah minum dosis toksik, sehingga tidak dapat ditentukan kategori *Probable hepatic toxicity*, *Possible hepatic toxicity* maupun *No hepatic toxicity*.
- *Unknown*; bila kadar asetaminofen yang diukur tidak dapat dikategorikan menurut nomogram karena tidak adanya informasi tentang awal minum dosis toksik asetaminofen.



Gambar 8. Nomogram Rumack-Mathew⁴³

2.4.2 Kadar AST dan ALT darah pada keracunan Asetaminofen⁴⁵⁻⁴⁷

Nomogram Rumack-Mathew sangat bermanfaat untuk menentukan pemberian terapi NAC sebagai antidotum. Namun pada kategori “*early*” ataupun “*unknown*” akan sulit untuk menentukan kapan timbulnya

hepatotoksisitas. Selain itu, lebih 40% pasien yang berada pada area *probable hepatic toxicity* tidak menunjukkan gejala hepatotoksisitas walaupun tanpa terapi NAC. James LP, Wells E, Beard RH dan Farrar HC (2001) meneliti kadar AST , ALT dan *Prothrombine time* (PT) untuk mengetahui gambaran hepatotoksisitas asetaminofen. Pada 41 pasien yang minum asetaminofen dosis toksik, didapatkan 9 penderita menunjukkan gejala hepatotoksisitas berat dengan dosis median asetaminofen yang diminum 324 mg/Kg BB (190 – 819 mg/Kg BB), kadar puncak AST 3193 IU/L (1194-25.650 IU/L), kadar puncak ALT 4420 IU/L (1257 – 17.590 IU/L) dan PT 17,3 detik (15,2 – 72,6 detik).

Tujuh penderita menunjukkan gejala hepatotoksisitas ringan dengan dosis median asetaminofen yang diminum 390 mg/Kg BB (146 – 500 mg/Kg BB), kadar puncak AST 109 IU/L (72-507 IU/L), kadar puncak ALT 179 IU/L (28 – 941 IU/L) dan PT 14,9 detik (13,9 – 16,9 detik).

25 penderita tanpa menunjukkan gejala hepatotoksisitas dengan dosis median asetaminofen yang diminum 227 mg/Kg BB (96 – 543 mg/Kg BB), kadar puncak AST 34 IU/L (15-69 IU/L), kadar puncak ALT 26 IU/L (17 – 58 IU/L) dan PT 13,3 detik (12,0 – 20,9 detik)⁴⁶.

Tabel 2. Karakteristik penderita keracunan asetaminofen di RS New Mexico ⁴⁶

	<i>Acetaminophen-related hepatotoxicity</i>		
	<i>None</i>	<i>Mild</i>	<i>Severe</i>
<i>Patient charts (n)</i>	25	7	9
<i>Age (y)*</i>	15 (1.5-17)	15 (8-16)	15 (14-17)
<i>White race, n (%)</i>	18 (72)	5 (71)	6 (67)
<i>Female sex, n (%)</i>	24 (96)	4 (57)	5 (55)
<i>Suicide attempts, n</i>	16 (64)	5 (71)	5 (55)

	<i>Acetaminophen-related hepatotoxicity</i>		
	<i>None</i>	<i>Mild</i>	<i>Severe</i>
(%)			
<i>Reported acetaminophen dose (mg/kg)*</i>	227 (96-543)	390 (146-500)	324 (190-819)
<i>Acetaminophen dose ≥250 mg/kg,† n (%)</i>	11 (44)	4 (57)	8 (89)
<i>No. above probable toxicity nomogram line,‡ n (%)</i>	7 (28)	6 (86)	8 (89)
<i>No. with emesis at presentation, n (%)</i>	15 (60)	4 (57)	6 (67)
<i>Peak AST (IU/L)*</i>	34 (15-69)	109 (72-507)	3193 (1194-25,650)
<i>Peak ALT (IU/L)*</i>	26 (17-58)	179 (28-941)	4420 (1257-17,590)
<i>Peak PT (sec)*</i>	13.3 (12.0-20.9)	14.9 (13.9-16.9)	17.3 (15.2-72.6)

2.4.3 Otoproteksi hepar pada keracunan Asetaminofen

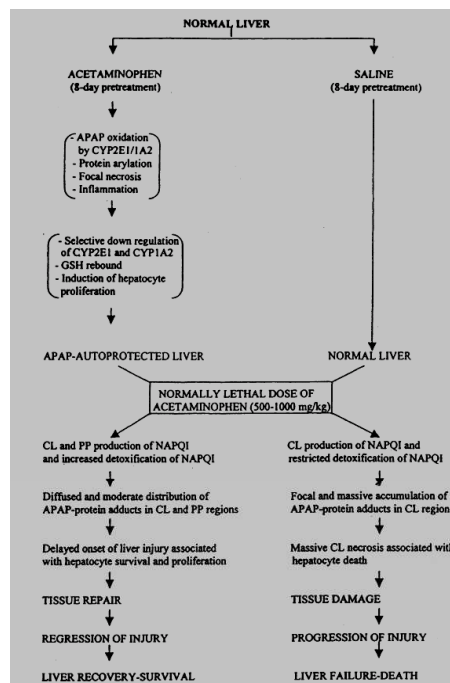
Gambaran gagal hepar akut akibat asetaminofen berbeda dengan gagal hepar akut lain. Kecepatan perjalanan penyakitnya sering tidak terduga. Pada 48 jam pertama setelah minum dosis toksik, pasien akan menunjukkan tanda-tanda ensefalopati derajat II dan pada 11 jam kemudian bisa menunjukkan tanda-tanda ensefalopati derajat IV. Kematian dapat terjadi 5 – 7 hari setelah minum dosis toksik. Di lain pihak, resolusi dapat cepat terjadi walaupun pasien pernah mengalami koma yang dalam. Selain itu, angka harapan hidup penderita gagal hepar akut akibat keracunan asetaminofen sering lebih tinggi dibanding gagal hepar akut karena sebab lain.⁶

Hal lain yang membedakan keracunan asetaminofen dengan keracunan lain adalah adanya mekanisme otoproteksi asetaminofen. Suatu laporan kasus

terbaru pada individu yang minum Percocet[®] atau Vicodan[®] (hidrokodon dan asetaminofen) secara rutin dan dosisnya semakin meningkat sampai kadar asetaminofen melampaui dosis toksik, tidak menampakkan gejala dan tanda hepatotoksisitas. Studi laboratorium untuk mengetahui fenomena otoproteksi ini telah dilakukan pada tikus. Asetaminofen *pretreatment* diberikan dengan dosis awal 50 mg/kg bb yang ditingkatkan secara bertahap sampai mencapai dosis 350 mg/kg bb pada hari ke tujuh ternyata menunjukkan kerusakan sel hepar ringan, hipertrofi hepatoseluler dan gambaran inflamasi ringan dibandingkan dengan kontrol setelah pemberian dosis toksik 500 mg/kgBB. Pada pengecatan imunohistokimia untuk melihat ikatan protein sistein-asetaminofen (sebagai hasil dari ikatan kovalen NAPQI ke target intraseluler) menunjukkan reaksi positif di area sentrilobuler hepatosit pada tikus yang diberi asetaminofen *pretreatment* dibandingkan dengan kontrol. Setelah pemberian dosis toksik asetaminofen, ikatan protein sistein-asetaminofen pada tikus *pretreatment* tersebar difus dan moderat pada seluruh area hepatosit sampai mendekati area portal. Pada tikus kontrol, ikatan protein sistein-asetaminofen terkonsentrasi pada area sentrilobuler dengan gambaran yang lebih berat. Hal ini menunjukkan bahwa pemberian asetaminofen *pretreatment* telah mengubah lokasi metabolisme asetaminofen dan formasi NAPQI (setelah pemberian asetaminofen dosis toksik). Pada asetaminofen *pretreatment*, sitokrom P450 (terutama fraksi CYP2E1 dan CYP1A2) di sentrilobuler menjadi *down regulated* dan metabolisme asetaminofen bergeser ke periportal.⁶

Produksi glutation lebih efektif di area periportal sehingga pada asetaminofen *pretreatment* terjadi peningkatan kemampuan detoksifikasi NAPQI. Selain itu, pemberian asetaminofen *pretreatment* mampu merubah distribusi metabolisme asetaminofen di area lobulus serta meningkatkan kemampuan hepar dalam menginaktivasi NAPQI sehingga nekrosis sel hepar juga berkurang dan terjadi inflamasi hepar ringan. Perubahan adaptif tersebut juga diikuti dengan peningkatan proliferasi sel hepar.⁶

Studi ini dapat menunjukkan bahwa ada kemungkinan terjadinya toleransi terhadap efek hepatotoksitas asetaminofen. Dan hal ini dapat menjelaskan fakta adanya pasien yang mampu mengkonsumsi asetaminofen dosis toksik yang pada orang kebanyakan menyebabkan gagal hepar akut, namun pada orang tersebut tidak menunjukkan gejala intoksikasi.⁶



Gambar 9. Otoprotektivitas hepar⁶