

BAB II

TINJAUAN PUSTAKA

2.1 Masalah Nyeri dan Analgesik

2.1.1 Nyeri

Nyeri bukan hanya merupakan modalitas sensorik tetapi juga merupakan sebuah pengalaman. Menurut *International Association for the Study of Pain* (IASP) nyeri merupakan pengalaman sensorik dan emosional yang tidak menyenangkan akibat kerusakan jaringan, baik aktual maupun potensial atau yang digambarkan dalam bentuk kerusakan tersebut. Definisi tersebut menjelaskan interaksi antara aspek objektif yaitu aspek psikologi dari nyeri serta aspek subjektif yaitu aspek emosional dan komponen psikologi.¹⁴

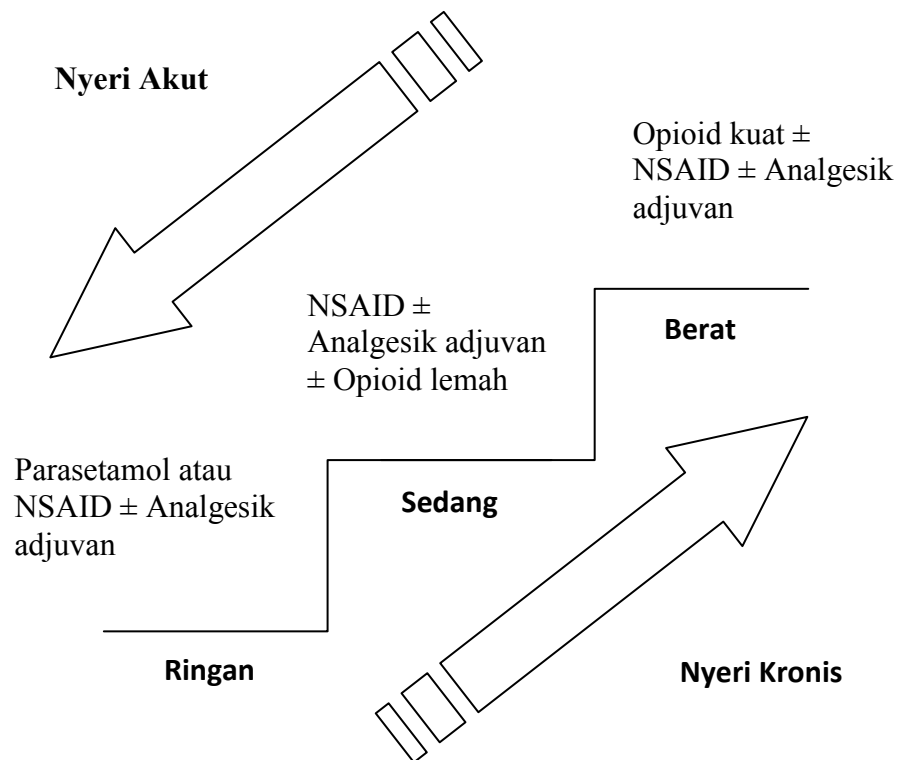
Kata *nociception* berasal dari *noci* pada bahasa latin yang berarti cedera, digunakan untuk menggambarkan respon saraf yang hanya digunakan pada trauma atau stimulasi berbahaya. Semua nosisepsi menghasilkan nyeri, tetapi tidak semua nyeri dihasilkan dari proses nosisepsi. Nyeri dibagi kedalam dua kategori. Kategori pertama adalah nyeri akut, yaitu nyeri yang bergantung pada proses nosisepsi. Kategori kedua adalah nyeri kronik, yaitu nyeri yang mungkin didapatkan dari nyeri akut, tetapi faktor psikologis dan faktor kebiasaan juga merupakan faktor yang penting didalamnya.¹⁴

Persepsi nyeri menjadi sangat subyektif tergantung kondisi emosi dan pengalaman emosional sebelumnya. Toleransi terhadap nyeri meningkat bersama pengertian, simpati, persaudaraan, alih perhatian, pendekatan kepercayaan

budaya, pengetahuan, pemberian analgesi, ansiolitik, antidepresan dan pengurangan gejala. Sedangkan toleransi nyeri menurun pada keadaan marah, cemas, kebosanan, kelelahan, depresi, penolakan sosial, isolasi mental, dan keadaan yang tak menyenangkan. Platisitas saraf sentral maupun perifer menjadi dasar pengetahuan nyeri patologik atau yang diidentikkan sebagai nyeri kronik.¹⁵

Nyeri operasi merupakan keadaan yang sudah terduga sebelumnya, akibat trauma dan proses inflamasi, terutama bersifat nosiseptif, pada waktu istirahat dan seringkali bertambah pada waktu bergerak. Nyeri operasi memicu respon stress yaitu respon *neuro endokrin* yang berpengaruh pada mortalitas dan berbagai morbiditas komplikasi pascaoperasi. Nyeri operasi bersifat *self limiting* (tak lebih dari 7 hari) dan nyeri hebat memicu kejadian nyeri kronik di kemudian hari. Nyeri berat dijumpai pada operasi thorakal, abdomen atas, sendi lutut, dan operasi aorta. Nyeri sedang pada operasi abdomen bawah, mandibula, replasemen pinggul. Sedangkan nyeri ringan timbul menyertai operasi herniorafi inguinal, varisektomi, dan laparoskopi.¹⁶

Nyeri akut hebat memicu kejadian nyeri kronik di kemudian hari, penyebab penting respon stress dan alasan humanitas maka nyeri operasi harus ditanggulangi berbeda dengan nyeri kronik berdasarkan *three step analgetic ladder* WHO. Nyeri operasi umumnya berlangsung 24 jam, minimal pada hari ke 3-4 dan tak lebih dari 7 hari. Prinsip terapi nyeri akut adalah *descending the ladder*.¹⁵



Gambar 1. *Three Step Analgetic Ladder*¹⁴

Dari gambar diatas dapat disimpulkan bahwa nyeri akut pasca operasi derajat ringan dapat ditangani dengan menggunakan parasetamol yang merupakan jenis obat analgesik.

2.2.2 Analgesik

Analgesik adalah kata yang berarti hilangnya atau bebas dari nyeri. Istilah ini pada masa kini menunjukkan makna ganda. Pertama, untuk menunjukkan proses penderita bebas dari nyeri tanpa kehilangan kesadaran. Kedua, dipergunakan oleh beberapa pakar dalam kaitannya dengan istilah anestesi

lokal atau regional. Obat analgesi dibagi ke dalam dua kelompok, yakni obat golongan NSAID dan golongan opioid, yang bekerja di perifer atau sentral, sedangkan obat untuk melakukan analgesi lokal adalah kelompok obat anestesi lokal, seperti prokain, lidokain, dan bupivakain.¹⁵

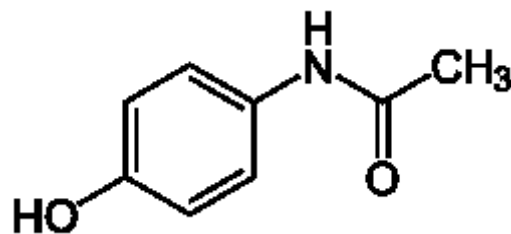
Analgesik golongan opioid terutama digunakan untuk meredakan atau menghilangkan rasa nyeri sedang sampai berat.dengan efek samping seperti mual, muntah, konstipasi, retensi urin, dan sedasi. Golongan opioid dibedakan menjadi opioid lemah seperti kodein, tramadol, dan opioid kuat seperti morfin, fentanil. Kodein biasa digunakan pada step 2 analgesik ladder dari WHO, dosis awal 6 x 10 mg dengan dosis maksimal 6 x 40 mg, seringkali digunakan bersama parasetamol.¹⁵

Berbeda halnya dengan obat golongan opioid, obat golongan non opioid seperti parasetamol dan NSAID hanya dapat mengurangi nyeri pascaoperasi yang bersifat ringan sampai sedang. Golongan analgesik non opioid ini digunakan sebagai tambahan penggunaan opioid dosis rendah untuk menghindari efek samping opioid yang berupa depresi napas dan jika kemungkinan terdapat banyak peradangan. Golongan ini selain bersifat antiinflamasi juga bersifat analgesik, antipiretik, dan antipembekuan darah.¹⁵

2.2 Parasetamol

Parasetamol atau asetaminofen merupakan derivat para amino fenol.³ Parasetamol juga merupakan metabolit aktif fenasetin, sering disebut juga analgesik *coal tar*. Parasetamol merupakan obat lain pengganti aspirin yang

efektif sebagai obat analgesik-antipiretik. Parasetamol dapat ditoleransi dengan baik sehingga banyak efek samping aspirin tidak dimiliki oleh obat ini sehingga obat ini dapat diperoleh tanpa resep dan mendapat menonjol sebagai obat rumah tangga yang bersifat analgesik. Overdosis parasetamol tidak bisa dianggap hal yang wajar karena dapat menyebabkan kerusakan hati yang fatal dan obat ini sering dikaitkan dengan keracunan serta bunuh diri dengan parasetamol makin mengkhawatirkan belakangan ini.¹



Gambar 2. Rumus bangun Parasetamol¹

2.2.1 Farmakodinamik

Clissold pada tahun 1986 telah meninjau sifat farmakologis parasetamol dan berpendapat bahwa parasetamol mempunyai efek analgesik dan antipiretik. Namun, seperti yang telah dikemukakan, senyawa ini hanya mempunyai efek antiradang yang lemah.¹ Ketidakmampuan parasetamol memberikan efek antiradang itu sendiri mungkin berkaitan dengan fakta bahwa parasetamol hanya merupakan inhibitor siklooksigenase yang lemah dengan adanya peroksida konsentrasi tinggi yang ditemukan pada lesi radang. Sebaliknya menurut Marshall et al pada tahun 1987 serta Hanel and Lands pada tahun 1982, efek antipiretiknya

dapat dijelaskan dengan kemampuan menghambat siklooksigenase di otak, yang tonus peroksidanya rendah.¹

Parasetamol merupakan penghambat biosintesis enzim prostaglandin yang lemah, sehingga efek iritasi, erosi, dan perdarahan lambung tidak terlihat, demikian juga halnya dengan gangguan pernapasan dan keseimbangan asam basa.³

2.2.2 Farmakokinetik

Parasetamol diabsorpsi dengan cepat dan hampir sempurna melalui saluran cerna. Absorpsi tergantung pada kecepatan pengosongan lambung, dan kadar puncak di dalam darah biasanya tercapai dalam waktu 30-60 menit. Waktu paruh dalam plasma antara 1-3 jam setelah dosis terapeutik. Pada jumlah toksik atau adanya penyakit hati, waktu paruhnya dapat meningkat dua kali lipat atau bahkan lebih.^{1,2,3}

Parasetamol terdistribusi relatif seragam hampir diseluruh cairan tubuh. Pengikatan obat ini pada protein plasma beragam, hanya 20%-50% yang mungkin terikat pada konsentrasi yang ditemukan selama intoksikasi akut. Setelah dosis terapeutik, 90%-100% obat ini ditemukan dalam urin selama hari pertama, terutama setelah konjugasi hepatic dengan asam glukoronat (sekitar 60%), asam sulfat (sekitar 35%), atau sistein (sekitar 3%), sejumlah kecil metabolit hasil hidroksilasi dan deasetilasi juga telah terdeteksi. Sebagian kecil parasetamol mengalami proses *N*-hidroksilasi yang diperantarai sitokrom P450 yang membentuk *N*-asetil-benzokuinoneimin, yang merupakan suatu senyawa antara yang sangat reaktif. Metabolit ini bereaksi dengan gugus sulfhidril pada glutathion.

Namun, setelah ingesti parasetamol dosis besar, metabolit ini terbentuk dalam jumlah yang cukup untuk menghilangkan glutathion hepatic.¹

2.2.3 Indikasi

Menurut Styrt pada tahun 1990, efek analgesik dan antipiretik dari parasetamol setara dengan aspirin, sehingga obat ini merupakan pengganti yang cocok untuk aspirin, walaupun perlu diingat bahwa parasetamol tidak memiliki efek anti radang.² Obat ini sangat bermanfaat bagi pasien yang kedapatan dikontraindikasikan menggunakan aspirin, misalkan pada pasien ulser lambung atau jika perpanjangan waktu perdarahan akibat aspirin akan merugikan. Parasetamol sendiri tidak adekuat untuk terapi peradangan seperti artritis rematoid, walaupun dapat difungsikan sebagai analgesik tambahan untuk terapi antiradang. Untuk analgesia ringan, parasetamol merupakan obat yang lebih disukai pada penderita yang alergi dengan aspirin. Tidak seperti pada aspirin, asetaminofen tidak mengantagonis efek obat urikosurik, dapat diberikan bersama dengan probenesid pada pengobatan gout.^{1,2}

Dosis oral parasetamol sebesar 325-1000 mg (secara rectal 650 mg), dosis total harian tidak boleh melebihi 4000 mg. Untuk anak-anak, dosis tunggal sebesar 40-480 m, bergantung pada usia dan berat badan. Tidak boleh melebihi dari lima dosis yang diberikan dalam 24 jam.¹

2.2.4 Efek Samping

Pada dosis yang dianjurkan, parasetamol dapat ditolerir dengan baik. Kadang terjadi ruam kulit dan reaksi alergi berupa eritema atau urtikaria, terkadang akan lebih parah mungkin disertai demam obat dan lesi mukosa. Pada beberapa kasus tertentu, penggunaan parasetamol menyebabkan neutropenia, trombositopenia, dan pansitopenia.¹

Menurut Thomas pada tahun 1993, efek merugikan yang paling serius akibat overdosis asetaminofen akut berupa nekrosis hati yang fatal. Nekrosis tubulus ginjal dan koma hipoglikemik mungkin juga terjadi.¹

2.3 Hati

2.3.1 Struktur Mikroskopis Hati

Setiap lobus hati terbagi menjadi struktur-struktur yang disebut sebagai lobulus, yang merupakan unit mikroskopis dan fungsional organ. Setiap lobulus merupakan badan hexagonal yang terdiri atas lempeng-lempeng sel hati berbentuk kubus, tersusun radial mengelilingi vena sentralis yang mengalirkan darah dari lobulus. Hati manusia memiliki maksimal 100.000 lobulus. Di antara lempengan sel hati terdapat kapiler-kapiler yang disebut sebagai sinusoid, yang merupakan cabang vena porta dan arteria hepatica.¹⁷

Tidak seperti kapiler lain, sinusoid dibatasi oleh sel fagositik atau sel Kupffer. Sel Kupffer merupakan sistem monosit-makrofag, dan fungsi utamanya adalah menelan bakteri dan benda asing lain dalam darah. Sejumlah 50% dari

semua makrofag dalam hati adalah sel Kupffer, sehingga hati merupakan salah satu organ penting dalam pertahanan melawan invasi bakteri dan agen toksik. Selain cabang-cabang vena porta dan arteria hepatica yang melingkari bagian perifer lobulus hati, terdapat juga saluran empedu. Saluran empedu interlobular membentuk kapiler empedu yang sangat kecil yang disebut sebagai kanalikuli, yang berjalan ditengah lempengan sel hati. Empedu yang dibentuk dalam hepatosit diekskresi ke dalam kanalikuli yang bersatu membentuk saluran empedu yang makin lama makin besar sehingga membentuk duktus koledokus.¹⁷

Hati terdiri atas bermacam-macam sel. Hepatosit meliputi sekitar 60% sel hati, sedangkan sisanya terdiri atas sel-sel epithelial sistem empedu dalam jumlah yang bermakna dan sel-sel non parenkimal yang termasuk didalamnya terdapat endothelium, sel kupffer dan stellata yang berbentuk seperti bintang.¹⁸

Hepatosit sendiri dipisahkan oleh sinusoid yang tersusun melingkari eferen vena hepatica dan duktus hepaticus. Saat darah memasuki hati melalui arteri hepatica dan vena porta serta menuju vena sentralis maka akan didapatkan pengurangan oksigen secara bertahap. Sebagai konsekuensinya, akan didapatkan variasi penting kerentanan jaringan terhadap kerusakan asinus. Membran hepatosit berhadapan langsung dengan sinusoid yang mempunyai banyak mikrofili. Mikrofili juga tampak pada sisi lain sel yang membatasi saluran empedu dan merupakan penunjuk tempat permulaan sekresi empedu. Permukaan lateral hepatosit memiliki sambungan penghubung dan desmosom yang saling bertautan dengan sebelahnya.¹⁸

Sinusoid hati memiliki lapisan endothelial berpori yang dipisahkan dari hepatosit oleh ruang disse (ruang perisinusoidal). Sel-sel lain yang terdapat dalam dinding sinusoid adalah sel fagositik Kupffer yang merupakan bagian penting dalam sistem retikuloendotelial dan sel stellate yang memiliki aktivitas miofibroblastik yang dapat membantu pengaturan aliran darah sinusoidal disamping sebagai faktor penting dalam perbaikan kerusakan hati. Peningkatan aktivitas sel-sel stellata tampaknya menjadi faktor kunci dalam pembentukan fibrosis di hati.¹⁸

2.3.2 Fungsi Hati

Selain merupakan organ parenkim yang paling besar, hati juga menduduki urutan pertama dalam hal jumlah, kerumitan, dan ragam fungsi. Hati sangat penting untuk mempertahankan hidup dan berperan dalam hampir setiap fungsi metabolik tubuh, dan terutama bertanggung jawab atas lebih dari 500 aktivitas berbeda. Untunglah hati memiliki kapasitas cadangan yang besar, dan hanya membutuhkan 10-20% jaringan yang berfungsi untuk tetap bertahan. Destruksi total atau pengangkatan hati menyebabkan kematian dalam waktu kurang dari 10 jam. Hati memiliki kemampuan regenerasi yang luar biasa. Pada kebanyakan kasus, pengangkatan sebagian hati akan merangsang tumbuhnya hepatosit untuk mengganti sel yang sudah mati ataupun sakit. Proses regenerasi akan lengkap dalam waktu 4 hingga 5 minggu. Pada beberapa individu, massa hati normal akan pulih dalam waktu 6 bulan. Fenomena ini penting dalam transplantasi segmen hati.¹⁷

Fungsi utama hati adalah membentuk dan mengekskresi empedu dimana saluran empedu mengangkut empedu sedangkan kandung empedu menyimpan dan mengeluarkan empedu ke dalam usus halus sesuai kebutuhan. Hati menyekresi sekitar 500 hingga 1000 ml empedu kuning setiap hari. Unsur utama empedu adalah air (97%), elektrolit, garam empedu, fosfolipid (terutama lesitin), kolesterol, garam anorganik, dan pigmen empedu (terutama bilirubin terkonjugasi). Bilirubin (pigmen empedu) merupakan hasil akhir metabolisme dan secara fisiologis tidak memiliki peranan penting, namun penting sebagai indikator penyakit hati dan saluran empedu, karena bilirubin cenderung mewarnai jaringan dan cairan yang kontak dengannya.^{17,18}

Hati berperan penting dalam metabolisme tiga makronutrien yang diangkut oleh vena porta pascaabsorpsi di usus. Bahan makanan tersebut adalah karbohidrat, protein, dan lemak. Monosakarida dari usus halus diubah menjadi glikogen dan disimpan dalam hati (glikogenesis). Dari depot glikogen ini, glukosa dilepaskan secara konstan ke dalam darah (glikogenolisis) untuk memenuhi kebutuhan tubuh. Sebagian glukosa dimetabolisme dalam jaringan untuk menghasilkan panas dan energi, sisanya diubah menjadi glikogen dan disimpan dalam jaringan subkutan. Hati juga mampu mensintesis glukosa dari protein dan lemak (glukoneogenesis). Peranan hati dalam metabolisme protein sangat penting untuk kelangsungan hidup. Semua protein plasma (kecuali globulin) disintesis oleh hati. Protein tersebut antara lain albumin (untuk mempertahankan osmotik koloid), protrombin, fibrinogen, dan faktor-faktor pembekuan lain. Selain itu, sebagian besar degradasi asam amino dimulai dalam

hati melalui proses deaminasi atau pembuangan gugus amino (NH_2). Amonia (NH_3) yang dilepaskan kemudian disintesis menjadi urea dan diekskresi oleh ginjal dan usus. Amonia juga diubah menjadi urea di dalam hati.¹⁷

Fungsi metabolisme hati yang lain adalah metabolisme lemak; penimbunan vitamin, besi, dan tembaga; konjugasi dan ekskresi steroid adrenal dan gonad, serta detoksifikasi sejumlah zat endogen dan eksogen. Fungsi detoksifikasi sangat penting dan dilakukan oleh enzim hati melalui oksidasi, reduksi, hidrolisis, atau konjugasi zat-zat yang dapat berbahaya, dan mengubahnya menjadi zat yang secara fisiologis tidak aktif. Zat-zat endogen seperti indol, skatol, dan fenol yang dihasilkan oleh kerja bakteri pada asam amino dalam usus besar dan zat-zat eksogen seperti morfin, fenobarbital, dan obat-obat lain didetoksifikasi dengan cara demikian.¹⁷

Hati juga berfungsi sebagai “gudang darah” dan “penyaring” karena terletak strategis antara usus sirkulasi umum. Pada gagal jantung kanan, hati membengkak secara pasif oleh banyaknya darah. Sel Kupffer pada sinusoid menyaring bakteri dan bahan berbahaya lain dari darah portal melalui fagositosis.¹⁷

2.3.3 Pemeriksaan Laboratorium pada Penyakit Hati

Diagnosis penyakit hati menggunakan hasil pemeriksaan laboratorium untuk mendapatkan informasi mengenai fungsi, keutuhan sel, dan etiologi penyakit hati. Penafsiran hasil pemeriksaan laboratorium untuk mendiagnosis suatu penyakit hati tidak dapat menggunakan satu jenis pemeriksaan saja, tetapi

menggunakan gabungan beberapa hasil pemeriksaan. Hal itu disebabkan oleh sifat hasil pemeriksaan laboratorium pada penyakit hati yang tidak spesifik dan tidak sensitif.¹³

Peningkatan enzim hati dapat menggambarkan kerusakan sel hati. Enzim hati yang disintesis oleh sel hati sendiri adalah *Aspartat Aminotransferase* (AST), Alanine Aminotransferase (ALT), ALP, GGT. AST dan ALT terdapat dalam sitoplasma. Pada kerusakan sitoplasma sel hati, enzim tersebut akan meningkat. AST juga ditemukan dalam mitokondria dan kadarnya akan meningkat pada kerusakan mitokondria sel hati.¹³ Berdasarkan uraian di atas dapat disimpulkan bahwa *Aspartat Aminotransferase* (AST) atau dalam pemeriksaan laboratorium dapat disebut sebagai Serum Glutamat Oksaloasetat Transaminase efektif untuk mengetahui kerusakan sel hati.

2.3.5.1 Pemeriksaan Serum Glutamat Oksaloasetat Transaminase (SGOT)

Serum Glutamat Oksaloasetat Transaminase (SGOT) atau *Aspartat Aminotransferase* (AST) adalah enzim intrasel yang terutama berada di jantung, hati, dan jaringan skelet.⁹ AST akan dikeluarkan ke sirkulasi apabila terjadi kerusakan atau kematian sel. Tingginya kadar enzim ini berhubungan langsung dengan jumlah kerusakan sel. Kerusakan sel akan diikuti dengan peningkatan kadar AST dalam 12 jam dan akan tetap meningkat.¹³

Pelepasan enzim oleh sel hepar terjadi dengan berbagai mekanisme. Salah satu mekanisme adalah terjadinya cedera sel hati yang menyebabkan kerusakan ireversibel disertai kebocoran enzim sitoplasma.¹⁹

Kadar AST serum meningkat pada keadaan hampir semua penyakit hati. Kadar yang tertinggi ditemukan dalam hubungannya dengan keadaan yang menyebabkan nekrosis hati yang luas, seperti hepatitis virus yang berat, cedera hati akibat toksin, atau kolaps sirkulasi yang berkepanjangan.¹⁹

Kenaikan kadar transaminase terjadi paling awal dalam perjalanan penyakit sebelum terjadi perubahan dari tes-tes yang lain. Kadar transaminase serum adalah tes yang paling akhir kembali menjadi normal dalam perjalanan penyakit hati, kadar transaminase juga dapat dipakai sebagai petunjuk adanya kekambuhan dari suatu penyakit hati yang disertai nekrosis sel-sel hati.²⁰

Nilai normal GOT dalam serum adalah 5-35 unit/ml (frankei).⁹ Dalam keadaan normal, terdapat keseimbangan antara pembentukan enzim dengan penghancurnya. Walaupun terdapat keseimbangan ini, akan selalu terdapat sedikit enzim yang keluar ke ruangan ekstraseluler. Apabila terjadi kerusakan sel atau peningkatan permeabilitas membran sel, enzim dalam jumlah banyak keluar ke ruang ekstraseluler dan dapat digunakan sebagai sarana diagnosis. Kenaikan kadar SGOT disebabkan oleh sel-sel yang kaya akan transaminase mengalami nekrosis atau hancur. Enzim-enzim tersebut kemudian masuk dalam peredaran darah.²⁰

Kadar SGOT yang tinggi menyatakan cedera sel hati. Besarnya peninggian SGOT tidak memiliki nilai prognostik dan tidak berkorelasi dengan derajat kerusakan hati. Akan tetapi SGOT merupakan bagian pemeriksaan skrining yang dapat diandalkan untuk mendiagnosa penyakit hati.²¹

2.4 Kerusakan Hati

Salah satu fungsi hati adalah membersihkan tubuh dari racun yang terdapat dalam obat dan memetabolisme nutrisi yang dibutuhkan. Hati dapat mengalami kerusakan yang diakibatkan oleh infeksi dalam jangka pendek ataupun jangka panjang. Hal itu akan menyebabkan kerusakan hati.¹⁷

Kerusakan hati dipengaruhi oleh beberapa sebab:

1). Aktivitas Bakteri dan Virus

Infeksi hati yang disebabkan oleh bakteri dan virus hepatitis. Penyakit ini dapat menular melalui makanan atau minuman, transfusi darah, hubungan seksual, pemakaian jarum suntik lebih dari satu orang.²²

2). Usia

Berat hati menurun dengan penuaan. Aliran darah hati berkurang dan ada hipertrofi kompensata bagi hepatosit. Metabolisme lintas pertama obat berkurang sehingga kerusakan hati akibat pengaruh obat meningkat. Hal ini mengakibatkan orang tua lebih banyak mengalami reaksi merugikan akibat penggunaan obat yang tidak sesuai dosis dan cara pemakaiannya.²²

3). Genetik

Pada kerusakan hati yang diakibatkan oleh genetik seperti pada penyakit hemokromatosis yaitu keadaan dimana terlalu banyak zat besi pada tubuh yang disebabkan oleh genetik yang berimbas pada mekanisme absorpsi zat besi. Pada penyakit ini terdapat keadaan dimana terlalu banyak zat besi yang disimpan pada hati. Hal ini akan memicu terjadinya sirosis.

Hemokromatosis merupakan penyakit turunan yang umum di Eropa Utara dimana menyerang 1 dari 300 orang.²³

4). Gangguan Metabolisme

Hati merupakan organ yang berfungsi untuk memetabolisme berbagai zat seperti karbohidrat, protein, dan lemak. Bila terjadi kelainan dalam metabolisme hati maka proses metabolisme zat-zat tersebut juga akan terganggu. Pada kelainan metabolisme lemak dapat mengakibatkan penimbunan hasil metabolisme berupa kolesterol di hati yang dapat mengakibatkan terjadinya perlemakan hati.²²

Penyakit lain yang termasuk kedalam gangguan metabolisme adalah *non alcoholic fatty liver disease*, dimana terdapat penimbunan lemak didalam hati. Penyakit ini banyak ditemukan pada orang yang memiliki riwayat diabetes, obesitas dan kolesterol.²³

5). Bahan beracun dan obat

Penyakit hati akibat obat atau *drug-related hepatotoxicity* adalah komplikasi potensial pada pemberian farmakoterapi karena hati merupakan pusat proses metabolik hampir semua obat dan substansi asing lainnya. Pada penyakit hati ini didapatkan kelainan pada hati yaitu gangguan faal hati atau struktur anatomi hati, yang mempunyai hubungan kausal dengan pemakaian obat. Gangguan faal hati mengakibatkan timbulnya simtom dan gejala-gejala klinis yang nyata.¹³

Suatu survei di Inggris menunjukkan 9% penderita yang dirawat di rumah sakit dengan AST lebih dari 400 IU/L disebabkan oleh obat-obatan. Pada 25%-40% kasus gagal hati fulminan penyebabnya adalah parasetamol dan obat-obatan lain. Keracunan parasetamol merupakan contoh kerusakan hati akibat sitotoksik yang telah banyak dikenal. Mengenai mekanisme hepatotoksitas parasetamol akan dibahas selanjutnya.²³

Alkohol juga berpengaruh terhadap kerusakan hati. Konsumsi alkohol pada waktu yang lama akan meningkatkan resiko kerusakan hati. Awalnya sel akan membengkak dan akan terdapat timbunan lemak. Kondisi ini biasa disebut *alcoholic fatty liver*. Setelah itu hati secara keseluruhan akan mengalami inflamasi dan pembengkakan dan akan berakibat pada hepatitis alkoholik.²³ Nekrosis hati juga terjadi akibat paparan terhadap sejumlah zat kimia, antara lain alfatoksin, karbon tetraklorida, klorofom, asam tannat, dll

2.5 Mekanisme Molekuler Hepatotoksitas Parasetamol

Parasetamol pada orang normal diinaktivasi melalui reaksi konjugasi dengan sulfat (52%), glukoronat (42%), 2% diekskresi dalam bentuk aktif, dan bagian kecil lainnya (4%) dimetabolisme oleh sitokrom P450 untuk membentuk metabolit oksidatif, yang selanjutnya akan dieliminasi.^{24,25} Jalur metabolisme utama melalui sitokrom P450 membentuk senyawa antara, N-asetil-para-benzoquinonimin yang sangat elektrofilik. Pada keadaan normal, senyawa antara ini dieliminasi melalui konjugasi dengan glutathion (GSH) dan kemudian dimetabolisme lebih lanjut melalui suatu asam merkapturat dan diekskresi ke

dalam urin. Namun, pada keadaan overdosis parasetamol, kadar GSH dalam sel hati menjadi sangat rendah. Berkurangnya GSH ini mengakibatkan dua hal, karena GSH merupakan faktor penting dalam pertahanan anti oksidan, sel-sel hati cenderung rentan terhadap cedera oleh oksidan. Berkurangnya GSH juga memungkinkan senyawa antara yang reaktif tersebut berikatan secara kovalen pada makromolekul sel, yang menyebabkan disfungsi berbagai sistem enzim. Dengan mekanisme metabolit yang mengikat makro molekul-makromolekul selular, parasetamol akan membunuh sel-sel hati.^{1,25}

Kerusakan hepar yang terjadi adalah nekrosis di area sentrolobuler, dimana sitokrom P450 terdapat paling banyak pada daerah yang dekat dengan vena sentralis.²⁶ Sel yang mengalami nekrosis akan tampak membengkak, mengalami kebocoran, disintegrasi inti sel, dan diikuti sekukan sel radang.²⁴ Manifestasi kerusakan membrane sel adalah terbentuknya vakuola endositik karena invaginasi area membran sel yang rapuh oleh tekanan vaskuler. Kebocoran membran sel juga menyebabkan kongesti sinusoid lobulus hepar.²⁷

Sitokrom P450 juga menghasilkan radikal bebas yang sangat tidak stabil dan sangat reaktif karena mengandung elektron yang tidak berpasangan. Jika radikal bebas tersebut berkaitan dengan lemak tidak jenuh seperti pada membran sel, maka akan terjadi peroksidasi lipid yang mengakibatkan kerusakan struktur membrane sel dan gangguan fungsi secara irreversible. Selain berefek langsung terhadap membrane sel, radikal bebas juga merupakan prekursor dari metabolit reaktif *N-asetil para benzoquinonimin*.²⁷

Metabolit toksik ini mengakibatkan pengosongan glutation, pengikatan kovalen pada makromolekul hepar, peoksidasi lemak serta oksidasi protein-thiol. Kesemuanya ini mengaruh pada *metabolic toxicity* (keracunan metabolit pada hepar), sehingga timbul gangguan pada mitokondria yang mengakibatkan penurunan produksi ATP, gangguan pada ino homeostasis yang mengakibatkan pembengkakan dan peningkatan ion Ca_{2+} sehingga meningkatkan produksi enzim degeneratif, dan gangguan pada sitoskeleton sehingga menimbulkan pembengkakan pada hepar. Pada akhirnya terjadilah kematian hepatosit.²⁸