

## **BAB II**

### **TINJAUAN PUSTAKA**

#### **2.1 Nyeri dan Analgesik**

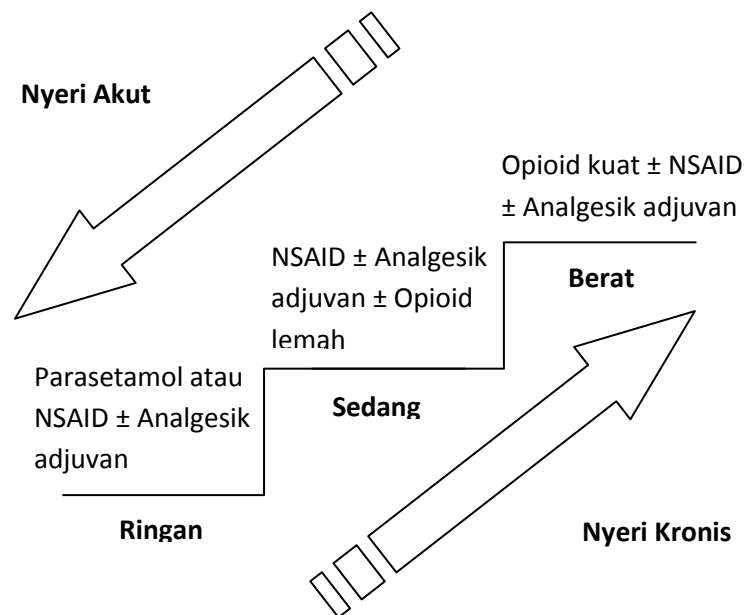
##### **2.1.1 Nyeri**

Nyeri menurut International Association for the Study of Pain adalah pengalaman sensorik dan motorik yang tidak menyenangkan sehubungan dengan kerusakan jaringan baik aktual maupun potensial. Hal tersebut menjelaskan konsep bahwa nyeri merupakan produk kerusakan struktural, bukan saja respon sensorik dari suatu proses nosisepsi, harus dipercaya seperti yang dinyatakan penderita, tetapi juga merupakan respon emosional (psikologik) yang didasari atas pengalaman nyeri sebelumnya. Nyeri adalah salah satu alasan utama penderita mencari pertolongan medis, mekanisme neurobiologi yang mendasari sudah semakin jelas, sehingga pendekatan terapi berdasar mekanisme sudah dapat dilakukan sejak awal sampai akhir sekalipun.<sup>2,17,18</sup>

Nyeri pascaoperasi merupakan keadaan yang sudah terduga sebelumnya, akibat trauma dan inflamasi, terutama bersifat nosiseptif, pada waktu istirahat dan seringkali bertambah pada waktu bergerak. Nyeri operasi mengalami sedikitnya dua perubahan, pertama karena pembedahan itu sendiri, menyebabkan rangsang nosiseptif, kedua setelah pembedahan karena terjadinya respon inflamasi pada daerah sekitar operasi dimana terjadi pelepasan zat-zat kimia oleh jaringan yang rusak dan sel-sel inflamasi. Zat-zat kimia tersebut antara lain adalah

prostaglandin, histamin, serotonin, bradikinin, substansi P, leukotrien; dimana zat-zat tadi akan ditransduksi oleh nosiseptor dan ditransmisikan oleh serabut saraf A delta dan C ke neuroaksis. Nyeri operasi bersifat *self limiting*.<sup>2,17</sup>

Nyeri operasi umumnya berlangsung 24 jam, minimal pada hari ke 3-4 dan tak lebih dari 7 hari. Prinsip terapi nyeri akut pascaoperasi adalah *descending the ladder*. 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.<sup>2</sup>



**Gambar 1.** *Three Step Analgetic Ladder*<sup>2</sup>

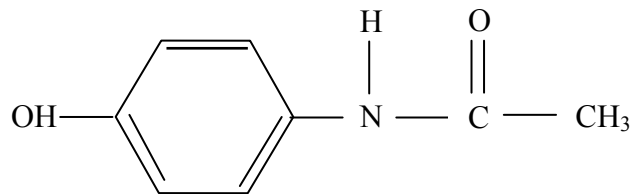
### 2.1.2 Analgesik

Analgesik berarti bebas dari nyeri. Hal ini menunjukkan dua makna. 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 analgesik dibagi ke dalam dua kelompok, yakni obat golongan opioid dan non opioid.<sup>2,6,18</sup>

Analgesik opioid digunakan untuk meredakan nyeri sedang sampai berat dengan efek samping seperti mual, muntah, konstipasi, retensi urin, sedasi, dan depresi pernapasan. Golongan opioid dibedakan menjadi opioid lemah (kodein, tramadol) dan opioid kuat (morfin, fentanil). Kodein biasa digunakan pada *step 2 analgetic ladder* dari WHO dan seringkali digunakan bersama parasetamol. 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 dapat juga digunakan sebagai tambahan penggunaan opioid dosis rendah untuk menghindari efek samping opioid yang berupa depresi napas.<sup>3,4,18</sup>

### 2.2 Parasetamol

Asetaminofen (parasetamol) merupakan metabolit fenasetin yang telah digunakan sejak 1893. Parasetamol digunakan secara luas di Indonesia dalam bentuk sediaan tunggal sebagai analgesik-antipiretik maupun kombinasi dengan obat lain melalui resep dokter atau dijual bebas.<sup>4</sup>



**Gambar 2.** Struktur Kimia Parasetamol<sup>4</sup>

### 2.2.1 Farmakodinamik

Parasetamol menurunkan suhu tubuh dengan mekanisme yang diduga berdasarkan efek sentral. Efek antiinflamasinya sangat lemah, oleh karena itu parasetamol tidak digunakan sebagai antireumatik. Ketidakmampuan parasetamol memberikan efek antiinflamasi itu sendiri mungkin berkaitan dengan fakta bahwa parasetamol hanya merupakan inhibitor siklooksigenase yang lemah dengan adanya peroksida konsentrasi tinggi yang ditemukan pada lesi radang.<sup>4,7,19</sup>

Parasetamol merupakan penghambat prostaglandin yang lemah dengan cara menghambat COX-1 dan COX-2 di jaringan perifer. Penelitian terbaru menyatakan bahwa parasetamol menghambat secara selektif jenis lain dari enzim COX yang berbeda dari COX-1 dan COX-2 yaitu enzim COX-3. Sifat antipiretik dari parasetamol dikarenakan efek langsung ke pusat pengaturan panas di hipotalamus yang mengakibatkan vasodilatasi perifer, berkeringat, dan pembuangan panas.<sup>4,7</sup>

Semua obat analgesik non opioid bekerja melalui siklooksigenase. Parasetamol menghambat siklooksigenase sehingga konversi asam arakhidonat menjadi prostaglandin terganggu. Parasetamol hanya mempunyai efek ringan

pada siklooksigenase perifer. Inilah yang menyebabkan Parasetamol hanya menghilangkan atau mengurangi rasa nyeri ringan sampai sedang. Parasetamol tidak mempengaruhi nyeri yang ditimbulkan efek langsung prostaglandin, ini menunjukkan bahwa parasetamol menghambat sintesa prostaglandin dan bukan blokade langsung prostaglandin.<sup>4</sup>

### 2.2.2 Farmakokinetik

Parasetamol diabsorpsi cepat dan sempurna melalui saluran cerna. Konsentrasi tertinggi dalam plasma dicapai dalam waktu setengah jam dan masa paruh plasma antara 1-3 jam.<sup>4</sup> Onset atau lama kerja obat ini adalah 4-6 jam.<sup>20</sup>

Obat ini tersebar ke seluruh 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.<sup>4,7</sup>

Parasetamol dimetabolisme oleh enzim mikrosom hati. Sebagian dikonjugasi dengan asam glukuronat dan sebagian kecil lainnya dengan asam sulfat. Selain itu obat ini juga dapat mengalami hidroksilasi. Sebagian kecil parasetamol mengalami proses *N-hidroksilasi* yang diperantarai sitokrom P450 yang membentuk *N-asetil-benzokuinoneimin*, yang merupakan suatu senyawa metabolit yang sangat reaktif. Metabolit ini bereaksi dengan gugus sulfhidril pada

glutation. Namun, pada ingesti parasetamol dosis besar, metabolit ini terbentuk dalam jumlah yang cukup untuk menghilangkan *glutation hepatic*. Obat ini diekskresikan melalui ginjal, sebagian kecil sebagai parasetamol (3%) dan sebagian besar dalam bentuk terkonjugasi.<sup>4,7</sup>

## **2.3 Hati**

### **2.3.1 Anatomi Hati**

Hati merupakan organ dalam abdomen terbesar yang menempati regio hipokondrium kanan, epigastrium, dan sering sampai menempati hipokondrium kiri. Berat hati dewasa sekitar 2% berat badan, dan berwarna coklat kemerahan. Hati memiliki berat 1000-4000 gram dengan rata-rata berat sekitar 1500 gram. Bagian atas hati cembung dan terletak di bawah kubah kanan diafragma serta sebagian kubah kiri setinggi iga ke-5 dan *processus xyphoideus*. Bagian bawah hati cekung dan merupakan atap dari ginjal, lambung, pankreas, dan usus.<sup>21,22</sup>

Hati mendapatkan vaskularisasi dari arteri hepatica dan vena porta. Arteri hepatica dekstra dan sinistra merupakan cabang dari arteri hepatica komunis, arteri ini adalah cabang dari arteri koeliakus. Di dalam hati, vena porta bercabang-cabang seperti arterinya dan berakhir sebagai pembuluh-pembuluh seperti pada kapiler yang disebut sinusoid, dari sini darah dialirkan ke vena cava inferior melalui vena hepatica.<sup>23</sup>

### 2.3.2 Fisiologi Hati

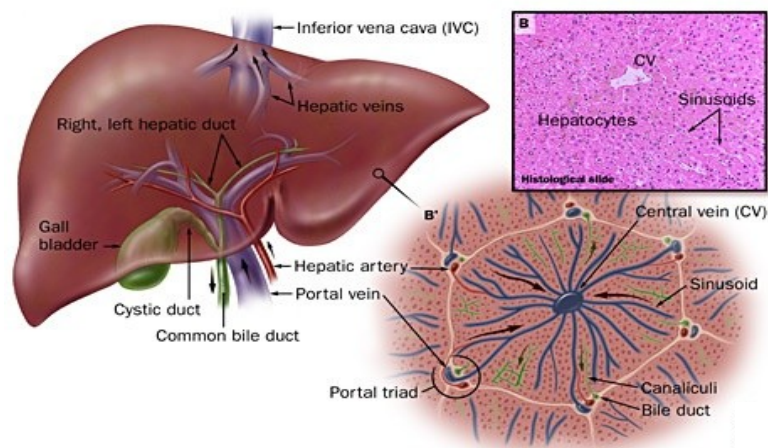
Hati adalah organ metabolik terbesar dan terpenting di tubuh. Organ ini penting bagi sistem pencernaan untuk sekresi garam empedu, tetapi hati juga melakukan berbagai fungsi lain, mencakup hal-hal berikut<sup>24</sup>:

1. Pengolahan metabolik kategori nutrien utama (karbohidrat, lemak, protein) setelah penyerapan mereka dari saluran pencernaan.
2. Detoksifikasi atau degradasi zat-zat sisa dan hormon serta obat dan senyawa asing lainnya.
3. Sintesis berbagai protein plasma, mencakup protein-protein yang penting untuk pembekuan darah serta untuk mengangkut hormon tiroid, steroid, dan kolesterol dalam darah.
4. Penyimpanan glikogen, lemak, besi, tembaga, dan banyak vitamin.
5. Pengaktifan vitamin D, yang dilaksanakan oleh hati bersama dengan ginjal.
6. Pengeluaran bakteri dan sel darah merah yang usang, berkat adanya makrofagresiden.
7. Ekskresi kolesterol dan bilirubin, yang terakhir adalah produk penguraian yang berasal dari destruksi sel darah merah yang sudah usang.

Walaupun fungsinya sangat beragam, spesialisasi sel-sel di dalam hati sangat sedikit. Tiap-tiap sel hati atau hepatosit mampu melaksanakan berbagai tugas metabolik di atas, kecuali aktivitas fagositik yang dilaksanakan oleh makrofag residen atau yang dikenal sebagai *sel Kupffer*. Spesialisasi berlangsung di organel-organel yang sangat berkembang di dalam hepatosit.<sup>24</sup>

### 2.3.3 Histologi Hati

Hati yang tersusun atas sel-sel epitelial (hepatosit) dikelilingi darah yang berasal dari vena porta dan arteri hepatis. Hepatosit juga berhubungan dengan kanalikuli kecil yang membentuk sistem biliaris. Secara mikroskopis dalam hati manusia terdapat 50.000-100.000 lobuli. Lobulus hati atau lobus klasik ini terbentuk dari lembaran atau lempeng sel hati yang tersusun sentrifugal dari vena sentralis, jadi secara radial mengelilingi vena sentralis.<sup>22,26</sup>



**Gambar 3.** Struktur Anatomi dan Histologi Hati<sup>25</sup>

Lobulus klasik merupakan prisma poligonal dengan ukuran lebih kurang 1-2 mm yang biasanya terlihat pada potongan melintang dengan vena sentralis di tengah dan kanal portal di tepian pada sudut-sudutnya. Lobulus klasik mempunyai makna fungsional yaitu merupakan suatu unit struktural dengan pendarahan yang mengalirkan darah ke vena lobular (vena sentralis). Karena morfologi hati ditentukan oleh jenis pendarahannya, maka bagian perifer lobulus



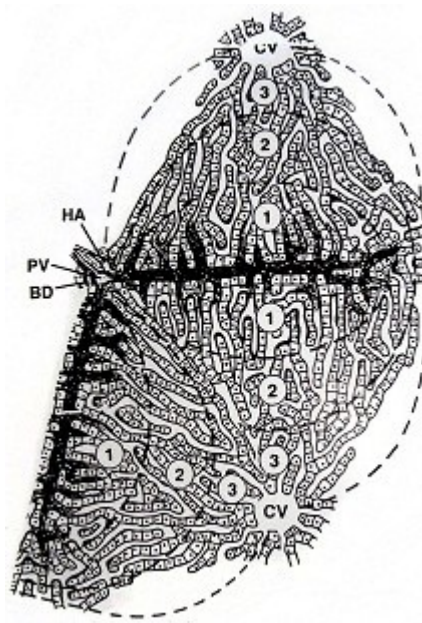
yang berdekatan dengan cabang vena porta dan arteri hepatica akan mendapatkan makanan dan oksigen yang lebih baik dibandingkan dengan daerah pusat.<sup>24,26</sup>

Sitoplasma sel menunjukkan berbagai perubahan tergantung dari aktivitas fungsionalnya, terutama penyimpanan glikogen dan lemak. Jika kedua zat tersebut hilang maka akan tampak ruangan berbentuk jala yang tidak teratur dan vakuol-vakuol bulat. Parenkim hati membentuk rangkaian lempeng-lempeng dan beranastomosis membentuk labirin, diantara dua sel hati yang berdekatan terdapat ruang sinusoid, di sini ada kapiler yang dinamakan sinusoid, yang merupakan cabang vena porta dan arteri hepatica. Sinusoid tidak seperti kapiler yang lain, karena dibatasi oleh sel fagositik atau *sel Kupffer*.<sup>24,27</sup>

Kanalikuli biliaris berbentuk jala-jala 3 dimensi diantara sel-sel hati. Dinding kanalikuli terdiri atas sel-sel parenkim yang berdampingan. Peralihan kanalikuli dengan duktus biliaris di bagian perifer lobulus melalui bangunan peralihan yang disebut duktulus atau *kanal Hering*. Pada bagian perifer lobulus, sel-sel parenkim yang membentuk dinding kanalikuli biliaris secara bertahap diganti dengan sel kecil jernih dengan inti gelap dan organel-organel tidak sempurna yaitu sel duktulus, yang terletak di atas lamina basal yang jelas. Lumen duktus tersebut akhirnya bersatu dengan duktus biliaris pada daerah portal.<sup>28</sup>

Hati telah terbagi secara fungsional. Secara tradisional satuan didasarkan atas vena hepatica sentralis dan sel hati sekelilingnya. Tetapi Rappaport menggambarkan serangkaian asinus fungsional, yang masing-masing berpusat pada trias hepatica dengan cabang terminal vena porta, arteri hepatica dan duktus

bilifernya (zona1). Ia terletak tegak lurus dengan vena hepatica terminal dari asinus yang berdekatan. Bagian sirkulasi asinus yang dekat vena hepatica terminal atau vena centralis (zona 3) paling sering menderita akibat trauma karena virus, toksik, maupun anoksik.<sup>29,30</sup>



**Gambar 4.** Zona Fungsional Hati Rappaport<sup>30</sup>

#### 2.3.4 Patologi

Organ hati merupakan organ tubuh yang tersering mengalami kerusakan, dapat disebabkan oleh obat (bahan kimia) atau penimbunan metabolit. Cedera hati akut diawali oleh lesi biokemik yang akan menyebabkan perubahan metabolisme yang kemudian menyebabkan perubahan struktur dan perubahan fungsi. Pada pemeriksaan mikroskopik dapat terlihat perubahan sebagai berikut:

#### **2.3.4.1 Radang**

Obat dalam bentuk toksik dapat mengakibatkan rudapaksa atau jejas terhadap sel hati. Proses radang merupakan mekanisme berbagai jejas atau rudapaksa tanpa bantuan apapun dari luar. Sel polimorfonuklear, fagosit monosit, dan limfosit dapat ditemukan pada daerah yang mengalami radang.<sup>28</sup>

#### **2.3.4.2 Degenerasi**

Pada degenerasi dapat terjadi perubahan sitoplasma dan perubahan nuklear. Perubahan pada sitoplasma meliputi:

a. Degenerasi parenkimatososa

Degenerasi parenkimatososa adalah bentuk degenerasi teringan, berupa pembengkakan dan kekeruhan sitoplasma dengan munculnya granula-granula dalam sitoplasma akibat endapan protein, sehingga sering disebut juga sebagai degenerasi albuminosa.<sup>29</sup>

b. Degenerasi hidropik

Pada dasarnya sama dengan degenerasi parenkimatososa, namun derajatnya lebih berat. Sel mengalami pembengkakan hebat akibat penimbunan cairan dalam sel. Perubahan nuklear, pada tahap awal perubahan berupa penggumpalan kromatin yang dekat dengan membran inti dan sekeliling inti. Inti kehilangan komponen granulernya, sedangkan material fibriel kadangkala menjadi fragmen-fragmen terpisah. Nukleoli mengecil tapi tidak nyata.<sup>29</sup>

### 2.3.4.3 Nekrosis

Nekrosis hati adalah kematian hepatosit. Nekrosis dapat bersifat fokal, zonal (sentral, pertengahan, perifer) maupun masif. Beberapa zat kimia telah dibuktikan atau dilaporkan menyebabkan nekrosis hati. Nekrosis hati merupakan suatu manifestasi toksik yang berbahaya tetapi tidak selalu kritis karena hati mempunyai kapasitas pertumbuhan kembali yang luar biasa.<sup>25</sup>

Kematian sel terjadi bersama dengan pecahnya membran plasma. Tidak ada perubahan ultrastruktural membran yang dapat dideteksi sebelum pecah. Perubahan morfologik awal antara lain berupa edema sitoplasma, dilatasi retikulum endoplasma, dan disagregasi polisom. Terjadi akumulasi trigliserid sebagai butiran lemak dalam sel. Perubahan yang terdahulu merupakan pembengkakan mitokondria progresif dengan kerusakan krista, pembengkakan sitoplasma, penghancuran organel inti, dan pecahnya membran plasma.<sup>30</sup>

## 2.4 Kerusakan Hati

Hati merupakan organ sekresi terbesar dan merupakan kelenjar pertahanan yang penting dalam tubuh. Kerusakan yang terjadi pada sel hati dapat bersifat sementara maupun menetap. Sel akan mengalami perubahan untuk beradaptasi mempertahankan hidup pada kerusakan yang bersifat sementara. Namun apabila jejas terus mengenai sel hati sehingga sel tidak mampu lagi untuk beradaptasi maka kerusakan sel akan menjadi menetap.<sup>29</sup>

Kerusakan pada hati dapat dipengaruhi oleh beberapa faktor yaitu:

1. Bahan beracun (hepatotoksikan)

Kerusakan hati dapat disebabkan oleh berbagai macam substansi kimia (hepatotoksikan) yang ditandai dengan kerusakan sel hepatosit serta gangguan fungsi hati. Substansi kimia yang memiliki potensi merusak hati adalah alkohol dan berbagai obat-obatan. Salah satu obat yang berpotensi hepatotoksik adalah parasetamol. Selain itu, obat berpotensi hepatotoksik lainnya yang dimetabolisme terutama dihati adalah OAT (rifampisin; isoniazid, pirazynamid, ethambutol), ranitidin, lansoprazol, tramadol, kortikosteroid (methylprednisolon; dexametason; prednison). Pengaruh bahan beracun ini terhadap kerusakan hati dipengaruhi oleh onset pemaparan, durasi pemaparan, dosis obat, dan kerentanan sel hati.<sup>30,31</sup>

## 2. Aktivitas Bakteri dan Virus

Infeksi hati dapat disebabkan oleh bakteri dan virus hepatitis. Infeksi ini dapat menular melalui makanan atau minuman, transfusi darah, hubungan seksual, dan pemakaian jarum suntik lebih dari satu orang. Infeksi ini dapat menyebabkan kerusakan hati berupa fibrosis dan lama kelamaan bisa menyebabkan sirosis yang mengakibatkan terjadinya gagal hati.<sup>30,32</sup>

## 3. Gangguan Metabolisme Hati

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.<sup>30,32</sup>

#### 4. Genetik

Penyakit hati dapat juga dipengaruhi oleh faktor keturunan atau genetik seperti pada beberapa kasus penyakit hati hemokromatosis. Hemokromatosis adalah penyakit kelebihan zat besi, sebuah penyakit di mana besi tidak dimetabolisme dengan benar dan menumpuk di jaringan di seluruh tubuh, terutama di hati. Hal tersebut akan mengakibatkan kerusakan fungsi hati.<sup>30,32</sup>

#### 5. 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.<sup>30</sup>

#### 6. Stres

Stres dapat meningkatkan sekresi dari hormon kortisol, dimana hormon ini akan menekan laju leukosit untuk menempel ke daerah infeksi, salah satunya di daerah hati. Selain itu, kortisol juga menghambat proliferasi mastosit, neutrofil, eosinofil, sel T, dan sel B. Dengan berkurangnya kemampuan leukosit, maka imunitas tubuh akan berkurang dan mudah terserang penyakit.<sup>33</sup>

## 2.5 Toksikopatologi Hati

Di hati, obat akan mengalami perubahan struktur kimia yang dikatalisis oleh enzim, disebut juga proses biotransformasi. Kerusakan hati menyebabkan meningkatnya lipid peroksida darah karena lipid peroksida tubuh tidak dapat lagi didetoksifikasi dalam hati. Hati memiliki mekanisme antioksidasi radikal bebas (*asetilimin benzokuinon*) melalui reaksi konjugasi dengan beberapa senyawa dalam hati seperti glutathion, asam glukoronat, glisin dan asetat. Jumlah radikal bebas yang melebihi ketersediaan senyawa-senyawa penetralisir dalam hati memungkinkan terjadinya reaksi antara radikal bebas dan membran sel hati.<sup>4,21,29</sup>

Diketahui bahwa sebagian besar obat biotransformasinya dikatalisis oleh enzim sitokrom P450 selanjutnya akan terbentuk metabolit. Metabolit ini dapat berinteraksi dengan organ target. Baik substansi asal maupun metabolitnya dapat menimbulkan efek terapi maupun efek samping. Aktivitas enzim sitokrom P450 dapat diinduksi dan diinhibisi. Jika diinduksi, maka metabolit yang terbentuk menjadi lebih cepat dan banyak. Jika metabolit yang terbentuk bersifat toksik banyak, maka hal ini dapat meningkatkan toksisitasnya terhadap jaringan dan akan terjadi pengurangan efek terapi dari obat tersebut. Sedangkan jika diinhibisi, aktivitas enzim berkurang, akibatnya metabolisme obat berjalan lambat, sehingga kadar obat yang beredar di dalam darah akan lebih banyak serta metabolit obat akan menurun. Hal ini tentunya dapat menimbulkan reaksi intoksikasi obat.<sup>24</sup>

Hepatotoksitas parasetamol dapat terjadi pada pemberian dosis tunggal 10-15 gram (200-250 mg/kgBB). Parasetamol akan dikonversikan menjadi inaktif

melalui metabolisme fase II yang dikonjugasikan dengan sulfat dan glukuronida, yang akan beroksidasi dalam jumlah kecil melalui sistem enzim sitokrom P450. Sitokrom P450 2E1 (CYP2E1) akan mengkonversikan parasetamol menjadi metabolit reaktif yang tinggi, *N-acetyl-p-benzo-quinone imine* (NAPQI). Dalam kondisi dibawah normal, NAPQI akan detoksifikasi oleh konjugasi dengan glutathione. Pada kasus toksikasi parasetamol, jalur sulfat dan glukuronida menjadi terurai sehingga parasetamol merangsang sistem sitokrom P450 memproduksi NAPQI yang banyak. Konsekuensinya NAPQI yang dikonjugasi oleh glutathione (GSH) bertambah banyak sedangkan hepatoseluler kekurangan glutathione sehingga ketika melewati kapasitas konjugasi GSH, NAPQI akan berikatan kovalen dengan makromolekul vital sel hati (seperti lipid dan protein membran sel) dan menyebabkan nekrosis hati.<sup>29,30</sup>

Nekrosis yang terjadi akibat keracunan parasetamol adalah nekrosis sentrilobuler. Nekrosis ini banyak terjadi di zona 3, tempat enzim memetabolisme obat ditemukan dalam konsentrasi tertinggi dan tempat tegangan oksigen terendah di dalam darah vas sinusoideum. Perubahan perlemakan juga terlihat dengan sedikit reaksi peradangan.<sup>30</sup>