

## BAB II

### TINJAUAN PUSTAKA

#### 2.1 Landasan Teori

##### 2.1.1 *Drug Induced Liver Injury*

Tubuh manusia secara konstan dan terus menerus selalu menerima zat-zat asing (*xenobiotic*). Zat-zat ini dapat berasal dari alam (makanan, lingkungan) ataupun dari hasil sintesis di dalam tubuh manusia. Banyak dari zat-zat ini bersifat berbahaya. Hepar, dengan kemampuan biotransformasinya, mampu mengubah zat-zat berbahaya tersebut menjadi bentuk yang non toksik dan lebih polar, sehingga lebih mudah untuk dibuang melalui urin atau asam empedu.<sup>8</sup>

Meskipun hepar memiliki kemampuan untuk menurunkan toksisitas berbagai zat dan obat-obatan, terkadang proses metabolisme di dalam hepar justru mengubah suatu zat atau obat-obatan menjadi lebih aktif, bahkan berbahaya.<sup>9</sup> Proses ini disebut sebagai bioaktivasi. Tidak jarang metabolit obat ini memiliki efek merusak hepar. Peristiwa ini biasa disebut sebagai *drug induced liver injury*.

*Drug induced liver injury* adalah salah satu tantangan besar dalam dunia farmasi, karena ini adalah efek samping yang sering terjadi pada pasien. Pemberian obat tanpa memahami dengan baik farmakokinetiknya dapat berujung pada kerusakan hepar yang justru akan memperburuk kondisi pasien. Ada berbagai macam akibat dari *drug induced liver injury*.

Salah satu yang paling utama adalah hepatitis akut dan kolestasis.<sup>10</sup> Pada semua kasus hepatitis akut, selalu terjadi reaksi inflamasi. Reaksi inflamasi dapat terjadi di vena porta dan sering terjadi di lobulus hepar.

Reaksi inflamasi yang terjadi pada hepatitis akut diyakini karena terjadinya nekrosis atau apoptosis dari hepatosit, karena kolestasis, atau bahkan keduanya. Kerusakan ini ditandai dengan adanya peningkatan aktivitas enzim *alanine aminotransferase* (ALT) atau disebut juga *serum glutamate pyruvate transaminase* (SGPT), enzim *aspartate aminotransferase* (AST) atau disebut juga *serum glutamate oxaloacetate transaminase* (SGOT), *alkaline phosphatase* (ALP), *γ-glutamyl transferase* (GGT), *glutathione peroxidase* (GPx), *superoxide dismutase* (SOD), *catalase* (Cat), *lactate dehydrogenase* (LDH), 5-nukleotidase, bilirubin, dan *TBA-reacting substance* (TBARS).<sup>11</sup>

### 2.1.2 Alkaline Phosphatase (ALP)

*Alkaline phosphatase* (ALP) merupakan enzim yang banyak ditemukan di hepar (isoenzim ALP-1) dan tulang (isoenzim ALP-2), serta sedikit diproduksi oleh sel-sel pada saluran pencernaan, plasenta, dan ginjal.<sup>12</sup> ALP sering digunakan untuk mendeteksi penyakit yang berhubungan dengan organ-organ tersebut.

Kadar ALP dalam darah sangat bervariasi tergantung dari jenis kelamin, usia, kehamilan, morfometrik tubuh, serta obat-obatan.<sup>13,14</sup>

Peningkatan kadar ALP dapat terjadi antara lain karena :

1. Obat-obatan seperti glukokortikoid dan antikonvulsan.<sup>15</sup>
2. Pengaruh usia.<sup>15</sup> Kadar ALP tertinggi terdapat pada bayi yang baru lahir, pada usia 10-11 tahun untuk anak perempuan dan 13-14 tahun untuk anak laki-laki.<sup>14</sup>
3. Penyakit-penyakit seperti gangguan hepatobilier, *hyperadrenocorticism*, dan peningkatan aktivitas osteoblas.<sup>15</sup>

### 2.1.3 Kerusakan Jaringan Hepar Akibat Parasetamol

*Acetaminophen* atau Parasetamol adalah obat yang memiliki efek analgesik dan antipiretik. Pada dosis terapi, parasetamol dinyatakan aman sejauh dikonsumsi dalam jangka waktu normal. Absorpsi parasetamol dalam dosis terapi terjadi secara cepat dan sempurna. Bioavailabilitas sistemik dan paruh waktu dalam plasma kurang lebih sebesar 75% dan dalam waktu 1,5 hingga 2,5 jam.<sup>16</sup>

Di dalam hepar, sebagian besar parasetamol ( $\pm$  90%) akan berkonjugasi dengan asam glukuronat dan sulfat. Sedangkan sisanya akan dimetabolisme oleh sitokrom P450 (CYP450) dan membentuk metabolit *N-acetyl-p-benzo-quinone-imine* (NAPQI) yang bersifat toksik.<sup>2</sup> Secara normal, NAPQI dapat didetoksikasi oleh *glutathione*. Akan tetapi dalam kondisi overdosis parasetamol, jumlah NAPQI yang berlebihan akan menyebabkan menipisnya jumlah *glutathione*.<sup>17</sup> Hal ini berakibat adanya

NAPQI yang tidak terdetoksikasi, dan akan berujung pada *centrilobular hepatic necrosis*.

Overdosis parasetamol tidak hanya mengakibatkan kerusakan hepar karena jumlah NAPQI yang berlebihan. Overdosis parasetamol juga mengakibatkan peningkatan sintesis *nitric oxide* (NO).<sup>18</sup> NO dapat bereaksi dengan superoksida ( $O_2^-$ ) dalam tubuh untuk membentuk *peroxynitrite*. *Peroxynitrite* adalah jenis radikal bebas yang mampu menyerang berbagai sasaran biologis.<sup>19</sup> Secara normal, *peroxynitrite* dapat didetoksikasi oleh *glutathione*.<sup>20</sup> Tetapi dalam overdosis parasetamol, kadar *glutathione* menjadi sangat tipis. Hal ini mengakibatkan *peroxynitrite* menjadi sangat toksik.<sup>21</sup>

#### 2.1.4 Vitamin-E Sebagai Antioksidan

Vitamin-E adalah antioksidan yang larut dalam lemak. Vitamin-E terdiri dari 4 grup tocopherol ( $\alpha$ -tocopherol,  $\beta$ -tocopherol,  $\gamma$ -tocopherol,  $\delta$ -tocopherol) dan 4 grup tocotrienol ( $\alpha$ -tocotrienol,  $\beta$ -tocotrienol,  $\gamma$ -tocotrienol,  $\delta$ -tocotrienol).<sup>22</sup> Tetapi dari 8 jenis Vitamin-E, hanya  $\alpha$ -tocopherol yang dapat diterima oleh tubuh manusia.

Vitamin-E adalah salah satu nutrisi esensial yang berperan dalam beberapa reaksi pada tubuh. Vitamin-E dapat diperoleh oleh tubuh dari berbagai jenis makanan seperti alpukat, *blueberry*, kelapa, minyak zaitun, asparagus, jagung, bayam, dan masih banyak lagi.<sup>23</sup>

Vitamin-E memiliki kemampuan mencegah kerusakan sel akibat radikal bebas dengan menetralkan radikal bebas sebelum mereka mampu

mengoksidasi lipid atau merusak DNA. Dengan demikian dapat meminimalisir reaksi peroksidasi lipid berantai.<sup>24</sup>  $\alpha$ -tocopherol ( $\alpha$ -TOH) mampu menetralkan radikal peroksil (ROO•), yang merupakan hasil dari reaksi peroksidasi lipid, dengan memberikan atom hidrogennya sehingga membentuk hidroperoksid. Sedangkan sisanya, radikal tokoperoksil ( $\alpha$ -TO•), akan berikatan dengan radikal peroksil lain untuk membentuk produk inaktif.<sup>25</sup>

