

## BAB II

### TINJAUAN PUSTAKA

#### 2.1 Fluphenazine Decanoate

##### 2.1.1 Definisi

Fluphenazine decanoate adalah obat antipsikotik tipikal yang bekerja secara *long acting*. Merupakan ester dekanat golongan derivat triflorometil phenothiazine, yang dibagi lagi menjadi golongan derivat. Obat ini memiliki potensi anti dopaminergik tinggi, kemungkinan efek samping tinggi seperti distonia, akatisia, dan parkinsonisme. Pengaruhnya terhadap tekanan darah rendah, potensi obat yang kuat dengan efek sedasi yang tinggi. Pada studi CATIE yang dilaksanakan di USA dikatakan bahwa obat ini memiliki efek yang serupa dengan obat antipsikosis atipikal, namun dengan keuntungan memiliki harga yang murah.<sup>11</sup>

##### 2.1.2 Metabolisme Obat

Obat yang telah diserap usus ke dalam sirkulasi lalu diangkut melalui sistem pembuluh porta (vena porta), yang merupakan suplai darah utama dari daerah lambung usus ke hepar. Dalam hepar, seluruh atau sebagian obat mengalami perubahan kimiawi secara enzimatis dan hasil perubahannya (metabolit) menjadi tidak atau kurang aktif, dimana proses ini disebut proses diaktivasi atau bio-inaktivasi (pada obat dinamakan *first pass effect*). Tapi adapula

obat yang khasiat farmakologinya justru diperkuat (bio-aktivasi), oleh karenanya reaksi-reaksi metabolisme dalam hepar dan beberapa organ lain lebih tepat disebut biotransformasi.<sup>5</sup>

Di dalam hepar terdapat enzim khusus yaitu sitokrom P-450 yang akan mengubah obat menjadi bentuk metabolitnya. Metabolit umumnya menjadi lebih larut dalam air (polar) dan akan dengan cepat diekskresi ke luar tubuh melalui urin, feses, keringat dan lain-lain. Hal ini akan secara dramatik mempengaruhi kadar obat dalam plasma dimana obat yang mengalami *first pass metabolism* akan kurang bioavailabilitasnya sehingga efek yang di hasilkan juga berkurang. Obat psikotik seperti fluphenazine decanoate memiliki metabolisme lintas pertama pada hepar.<sup>5</sup>

Tipe metabolisme dibedakan menjadi dua bagian yaitu *Nonsynthetic Reactions* (Reaksi Fase I) dan *Synthetic Reaction* (Reaksi Fase II). Reaksi fase I terdiri dari oksidasi, reduksi, hidrolisa, alkali, dan dealkilasi. Metabolitnya bisa lebih aktif dari senyawa asalnya. Umumnya tidak dieliminasi dari tubuh kecuali dengan adanya metabolisme lebih lanjut. Reaksi fase II berupa konjugasi yaitu penggabungan suatu obat dengan suatu molekul lain. Metabolitnya umumnya lebih larut dalam air dan mudah diekskresikan. Metabolit umumnya merupakan suatu bentuk yang lebih larut dalam air dibandingkan molekul awal. Perubahan sifat fisiko kimia ini paling sering dikaitkan dengan penyebaran kuantitatif metabolit yang dapat sangat berbeda dari zat aktifnya dengan segala akibatnya. Jika metabolit ini merupakan mediator farmakologik, maka akan terjadi perubahan, baik berupa peningkatan maupun penurunan efeknya.<sup>5</sup>

### 2.1.3 Biotransformasi obat

Biotransformasi adalah reaksi biokimia yang terlibat dalam proses perubahan xenobiotika menjadi turunan yang lebih *nonpolar* dengan tujuan xenobiotika lebih mudah dieleminasi dari dalam tubuh organisme. Diharapkan dari proses reaksi biokimia tersebut terjadi penurunan atau menghilangkan efek toksik dari toksion. Sehingga pada awalnya sederetan proses reaksi biokimia ini dikenal dengan istilah detoksifikasi<sup>5</sup>

Biotransformasi obat terdiri dari dua reaksi yaitu fase I dan fase II. Reaksi fase I adalah mengubah obat parenteral menjadi senyawa metabolit yang lebih polar dengan *introducing* atau *unmasking* kelompok fungsional (-OH, -NH<sub>2</sub>, -SH). Reaksi Fase II disebut juga dengan reaksi konjugasi, dimana gugus fungsi yang terbentuk akan dikopel oleh senyawa endogen dengan bantuan enzim-enzim tertentu. Dengan penambahan konjugat endogen akan meningkat kepolaran dari xenobiotika sehingga akan lebih mudah dapat diekskresi melalui ginjal.<sup>5</sup>

Sistem enzim yg terlibat umumnya bersifat nonspesifik (monooksigenase, glukuronidase, esterase, amidase, sulfoterase). Enzim ini terikat pada membran dari retikulum endoplasmik (enzim fase I) dan sitosol (enzim fase II). Biotransformasi umumnya berlangsung di hepar.<sup>5</sup>

### 2.1.4 Farmakokinetik

Sebagian besar obat antipsikotik memiliki ikatan yang tinggi terhadap lemak dan protein. Memiliki kecenderungan untuk didistribusi dalam volume

yang besar (lebih dari 7 L/kg). Fluphenazine decanoate memiliki efek jangka panjang pada plasma darah, hal ini sejalan dengan ikatan jangka panjang  $D_2$  reseptor dopamine di otak yang merupakan ciri dari obat antipsikotik tipikal. Metabolisme dengan cara oksidasi atau demetilasi, dikatalisis oleh enzim sitokrom P450 di hepar, CYP2D6, CYP1A2, dan CYP3A4.<sup>5</sup>

### **2.1.5 Farmakodinamik**

Fluphenazine decanoate memiliki efek utama pada blokade reseptor  $D_2$ , blokade dari obat ini juga memiliki efek luas terhadap reseptor lain seperti  $\alpha$  adrenoceptors muskarinik,  $H_1$  histamin, dan reseptor  $5-HT_2$ . Mekanisme skizofrenia dan obat antipsikotik sangat berkaitan dengan lima sistem jalur dopamin sehingga penting untuk memahami mekanisme tersebut. Mekanisme yang pertama adalah jalur mesolimbik-mesokortikal, yaitu proyeksi sel tubuh pada ventral tegmentum axon yang berbeda terhadap sistem limbik. Kedua adalah jalur nigrostriatal terdiri dari neuron yang diproyeksikan dari substansia nigra ke striatum dorsalis (caudatus, putamen) yang berdampak pada koordinasi dari gerakan volunter. Ketiga adalah jalur tuberoinfundibular berasal dari nukleus arcuata dan neuro preventikular yang menghasilkan dopamin kedalam sirkulasi pituitari sehingga menghambat sekresi prolaktin dari pituitari anterior. Keempat adalah jalur preventrikular medular yang terdiri dari neuron pada nukleus motorik vagus. Kelima adalah jalur incertohipotalamus terbentuk dari zona tengah incerta ke hipotalamus dan amigdala yang berdampak pada regulasi perilaku. Aktifitas obat antipsikotik yang utama adalah bekerja menghambat reseptor dopamin sehingga menghambat aktifitas adenilsiklase pada sistem limbik.<sup>5</sup>

Antipsikotik generasi pertama mempunyai cara kerja dengan memblok reseptor D2 khususnya di mesolimbik dopamine *pathways*, oleh karena itu sering disebut juga dengan Antagonist Reseptor Dopamin (ARD) atau antipsikotik konvensional atau tipikal. Antipsikotik tipikal seperti fluphenazine decanoate memiliki efek blok terhadap reseptor D<sub>2</sub> yang memiliki efek kuat terhadap kontrol skizofrenia dan potensi ekstrapiramidal.<sup>5</sup>

### **2.1.6 Efek Fluphenazine decanoate**

Kerja dari Fluphenazine decanoate menurunkan hiperaktivitas dopamin di jalur mesolimbik sehingga menyebabkan gejala positif menurun tetapi ternyata tidak hanya memblok reseptor D2 di mesolimbik tetapi juga memblok reseptor D2 di tempat lain seperti di jalur mesokortikal, nigrostriatal, dan tuberoinfundibular. Apabila Fluphenazine decanoate memblok reseptor D2 di jalur mesokortikal dapat memperberat gejala negatif dan kognitif disebabkan penurunan dopamin di jalur tersebut. blokade reseptor D2 di nigrostriatal secara kronik dengan menggunakan Fluphenazine decanoate menyebabkan gangguan pergerakan hiperkinetik (*tardive dyskinesia*). Blokade reseptor D2 di tuberoinfundibular menyebabkan peningkatan kadar prolaktin sehingga dapat menyebabkan disfungsi seksual dan peningkatan berat badan.<sup>5</sup>

Pada syaraf otonom akibat adanya blokade terhadap  $\alpha$  adrenoceptors timbul hipotensi ortostatik. Fluphenazine decanoate memiliki efek yang sering yaitu munculnya *tardive dyskinesia* akibat supersensitif dari reseptor dopamin. Pada penelitian terdahulu obat golongan phenotiazine (*chlorpromazine*,

fluphenazine ) dilaporkan memiliki efek merugikan terhadap hepar yaitu menyebabkan cholestatic hepatitis. Seperti obat antikejang, obat anti psikotik juga memiliki dampak bagi hepar yang dapat diukur dengan kerusakan enzim pada hepar.<sup>5</sup>

### **2.1.7 Cara penggunaan**

Fluphenazine decanoate diberikan secara injeksi intramuskular dengan dosis 12.5–100 mg setiap 2–5 minggu untuk penggunaan pada manusia dewasa . Untuk mendapatkan konsentrasi tertinggi pada plasma obat ini minimal digunakan 2-3 minggu .<sup>12</sup> Pada hewan coba , fluphenazine decanoate dapat diberikan secara injeksi intramuskular dengan dosis 1-2 mg/kg BB setiap 1 minggu sekali.<sup>13</sup>

## **2.2 Stress oksidatif**

Radikal bebas merupakan spesies kimiawi dengan satu elektron yang tak berpasangan di orbit terluar. Keadaan kimiawi tersebut sangat tidak stabil dan mudah bereaksi dengan zat kimia organik atau anorganik, saat dibentuk didalam sel, radikal bebas segera menyerang dan mendegradasi asam nukleat dan berbagai molekul membran sel. Selain itu radikal bebas menginisiasi reaksi autokatalitik sehingga semakin memperbanyak rantai kerusakan.<sup>14, 15</sup> Target utama radikal bebas adalah protein, asam lemak tak jenuh dan lipoprotein, serta unsur DNA termasuk karbohidrat. Radikal bebas dihasilkan dari metabolisme normal sel-sel tubuh, fagositosis sebagai bagian dari reaksi inflamasi, radiasi, polusi, merokok dan lain-lain.<sup>16</sup> Radikal bebas oksigen atau *Reaktif Oksigen Spesies* (ROS) adalah produk normal dari metabolisme seluler. ROS memiliki efek menguntungkan dan

efek merugikan. Efek menguntungkan ROS terjadi pada konsentrasi rendah hingga sedang, merupakan proses fisiologis dalam respon seluler terhadap bahan-bahan yang merugikan, seperti dalam pertahanan diri terhadap infeksi, dalam sejumlah fungsi sistem sinyal seluler dan induksi respon mitogenik.<sup>17</sup> Efek merugikan dari radikal bebas yang menyebabkan kerusakan biologis dikenal dengan nama stres oksidatif. Hal ini terjadi dalam sistem biologis akibat produksi ROS yang berlebihan maupun akibat defisiensi antioksidan. Dengan kata lain, stres oksidatif terjadi akibat reaksi metabolik yang menggunakan oksigen dan menunjukkan gangguan keseimbangan status reaksi oksidan dan antioksidan pada makhluk hidup. ROS yang berlebihan akan merusak lipid seluler, protein maupun DNA dan menghambat fungsi normal sel. Molekul oksigen reaktif termasuk radikal bebas, pada keadaan normal dibentuk secara kontinyu sebagai hasil sampingan proses metabolisme seluler. Superoxid ( $O_2^-$ ) dapat bereaksi dengan nitrit oksida (NO) yang menghasilkan peroksinitrit ( $ONOO^-$ ) yang kemudian akan dioksidasi menjadi nitrat ( $NO_3^-$ ). NO merupakan suatu endotelium-derived *relaxing factor* (EDRF), suatu zat yang menyebabkan vasodilatasi sebagai respon terhadap asetilkolin. Peroksinitrit ini sangat sitotoksik dan menyebabkan kerusakan oksidatif pada protein, lemak, dan DNA.<sup>17</sup>

Gangguan pada keseimbangan antioksidan yang menyebabkan kerusakan tubuh. Kerusakan oksigen merupakan mekanisme patologis yang menyebabkan kerusakan *neurotransmitter*. Metabolisme *neurotransmitter* tersebut dapat menghasilkan  $H_2O_2$  dan *neural* mitokondria dapat menghasilkan radikal bebas.<sup>18</sup>

Tubuh memiliki pertahanan terhadap stress oksidatif yaitu adanya enzim yang salah satunya adalah enzim katalase.<sup>19</sup>

### **2.2.1 Pengaruh Obat antipsikotik Terhadap Stress Oksidatif**

Pada penelitian terdahulu, obat antipsikotik golongan tipikal meningkatkan peroksidase lemak pada mitokondria, yang merangsang terbentuknya stress oksidatif. Penggunaan obat antipsikotik pada pengobatan kronik skizofrenia yang memerlukan obat *long acting* juga meningkatkan stress oksidatif. Prinsip terapi dari obat antipsikotik adalah menghambat dari dopamin reseptor sehingga terdapat hambatan pada metabolisme dopamin, hal tersebut dapat meningkatkan kadar stress oksidatif karena salah satu sumber stress oksidatif adalah metabolisme dopamin. Konsep yang menyatakan bahwa stres oksidatif yang terjadi dalam penyakit neurodegeneratif dan penuaan berkaitan erat dengan metabolisme dopamin adalah sebuah fakta yang benar. Melalui metabolisme dopamin, baik secara kimiawi atau enzimatis dapat membentuk radikal-radikal bebas dan ROS. Auto-oksidasi dopamin pada akhirnya menyebabkan pembentukan neuromelamin dan quinon/semiquinon serta ROS. Oksidasi dopamin oleh reaksi enzimatis yang dikatalisis oleh monoamina oksidase dapat menyebabkan pembentukan hidrogen peroksida (H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>), deaminasi metabolitmetabolit membentuk asam 3,4-dihidroksibenzoat/*3,4-dihydroxybenzoic acid* (DOPAC) dan asam homovanilat/*homovanillic acid* (HVA). Secara normal H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> diaktivasi oleh katalase atau *glutathione peroksidase* dalam reaksi dimana *glutathione* digunakan sebagai kosubstrat. Katalase terdapat dalam peroksisom yang mempunyai fungsi dominan detoksifikasi sitosolik, sedangkan *glutathione*



*peroksidase* berfungsi untuk detoksifikasi peroksida mitokondria.  $H_2O_2$  dapat bereaksi dengan  $Fe^{2+}$  dan mempunyai sifat reaktivitas yang tinggi dan membentuk radikal hidroksil (OH) melalui reaksi Fenton.<sup>20</sup> Dapat disimpulkan bahwa pengobatan antipsikotik terutama dengan antipsikotik tipikal (fluphenazine decanoate) memiliki kontribusi meningkatkan stress oksidatif.<sup>8</sup>

### **2.3 Marker Biokimia pada Stress Oksidatif**

Sel yang terpapar stres oksidatif secara terus menerus, juga memiliki berbagai mekanisme pertahanan agar dapat bertahan hidup. Antioksidan enzimatis ada yang bekerja secara langsung, misalnya *superoxide dismutase* (SOD), *glutathione peroxidase* (Gpx) dan *catalase* (CAT) dan ada yang berupa enzim tambahan, seperti *Glucose-6-Phosphate Dehydrogenase* (G6PD) dan *xanthin oxidase*. Selain menjadi antioksidan, enzim-enzim tersebut juga dapat menjadi peertanda atau *marker* pada stress oksidatif.<sup>21</sup>

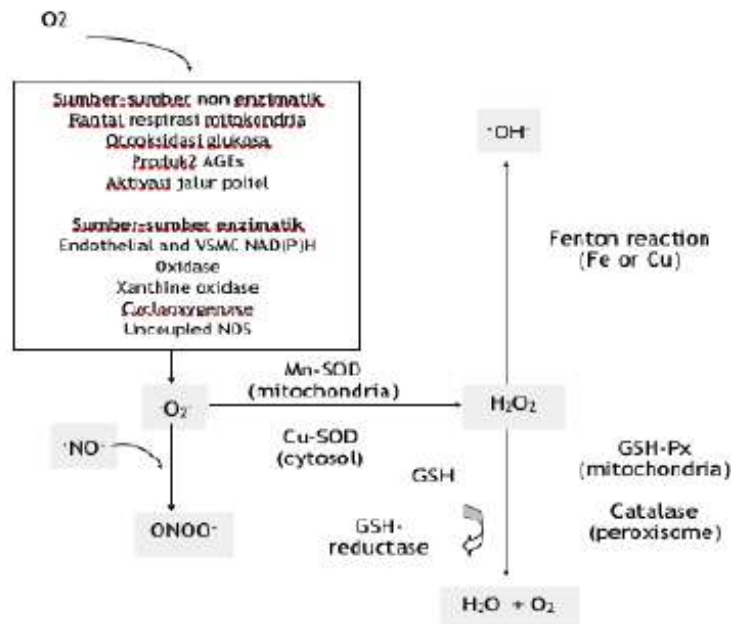
#### **2.3.1 Enzim Katalase**

Katalase adalah suatu hemoprotein yang mengandung empat gugus heme. Selain memiliki aktivitas peroksidase, enzim golongan ini juga mampu menggunakan satu molekul  $H_2O_2$  sebagai substrat atau donor elektron dan molekul  $H_2O_2$  lainnya sebagai oksidan atau akseptor elektron. Katalase juga merupakan enzim terbanyak yang didapatkan pada makhluk hidup yang menggunakan oksigen, sehingga memungkinkan penelitian ini menggunakan tikus. Enzim ini memiliki daya mengubah suatu substrat tertinggi dari enzim lain. Satu molekul enzim katalase dapat mengubah milyaran  $H_2O_2$  dalam beberapa

detik. Peroksidasi lipid yang terpanj oleh oksigen bertanggung jawab terhadap adanya radikal bebas. Proses tersebut terdiri dari tiga tahap yaitu inisiasi, propagasi, dan terminasi. Antioksidan terbagi menjadi dua, yaitu yang bekerja secara preventif mengurangi laju inisiasi reaksi berantai dan antioksidan pemutus rantai yang mengganggu reaksi propagasi. Katalase merupakan suatu enzim yang termasuk dalam antioksidan preventif.<sup>22</sup>

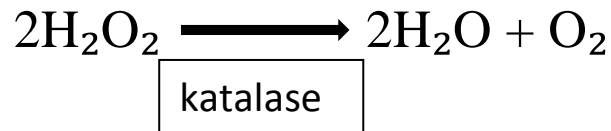
### 2.3.2 Peran Enzim Katalase

Katalase dapat mengkatalisis oksidasi oleh hidrogen peroksida dari hasil metabolisme dan racun meliputi formaldehid, asam format, fenol,asetaldehid, dan alkohol. Dengan reaksi :



Gambar 1. ROS

Mekanisme enzim katalase dalam mengubah hidrogen peroksidase menjadi senyawa yang tidak berbahaya adalah :



Pada kebanyakan kondisi in vivo, aktivitas peroksidase katalase tampaknya lebih cenderung terjadi. Katalase di temukan dalam darah, sumsum tulang , membran mukosa, ginjal, dan hepar. Enzim ini dapat bekerja sempurna pada tubuh manusia dengan ph 7. Peroxisom ditemukan di banyak jaringan, meliputi hepar. Organel ini kaya akan oksidase dan katalase. Sehingga, hepar merupakan organ yang terbanyak mengandung enzim katalase. <sup>22</sup>

#### 2.4 DILI (*Drug Induced Liver Injury*)

*Drug Induced Liver Injury* (DILI) adalah indikasi yang paling sering pada penarikan obat dari pasar farmasi akibat menyebabkan efek samping, morbiditas, dan kematian. Beberapa obat telah dihapus dari pasar karena DILI, termasuk bromfenac dan troglitazone. DILI dapat dibagi menjadi intrinsik dan idiosinkratik hepatotoksisitas, dan idiosinkratik hepatotoksisitas selanjutnya dibagi menjadi reaksi alergi dan nonalergi. Intrinsik Mekanisme ini terkait dengan dosis sedangkan hepatotoksisitas tidak tergantung dosis dan mungkin terjadi dengan tak terduga.<sup>6</sup> DILI bertanggung jawab untuk sebagian besar gagal hepar akut dan penyebab utama untuk kasus transplantasi hepar.<sup>23</sup> Presentasi klinis DILI dapat berupa asimtomatik dengan tes fungsi hepar yang abnormal hingga hepatitis akut dan kronis. Dewan Internasional Organisasi Ilmu Kedokteran (CIOMS)

mengklasifikasikan DILI sebagai hepatoseluler, kolestasis, atau cedera campuran.<sup>24</sup>

Obat-obatan yang menyebabkan kerusakan intrinsik terjadi karena efek hepatotoksik baik secara langsung oleh agen obat itu sendiri atau tidak langsung akibatoleh metabolitnya. Dalam hal ini, kerusakan hepar tergantung dosis obat. Idiosinkratik hepatotoksisitas adalah mekanisme DILI yang berkembang dari sebagian besar agen penyebab DILI. Dapat disebabkan oleh mekanisme metabolik atau imunologi, dengan efek imunologi yang dihasilkan dari suatu hipersensitivitas reaksi. Kerusakan hepar idiosinkratik umumnya terkait dengan peradangan hepatoseluler, sementara kerusakan hepar intrinsik terkait dengan nekrosis dan peradangan minimal.<sup>25</sup> Kebanyakan reaksi obat idiosinkratik terjadi sekitar antara 1-2 minggu dan 2-3 bulan dari awal obat terapi.<sup>26</sup> Dalam banyak kasus, hepar memainkan peran penting dalam metabolisme dan detoksifikasi obat, dan obat-obatan yang terutama dimetabolisme oleh hepar yang lebih sering terkait dengan efek samping kerusakan hepar daripada obat dengan metabolisme hepatic terbatas atau tidak signifikan.<sup>27</sup> Obat umum di Amerika Serikat yang mengarah ke DILI idiosinkratik adalah antimikroba, obat sistem saraf pusat, herbal / makanan suplemen, dan agen imunomodulator.<sup>28</sup> Belum ada tanda patognomonik langsung terhadap kerusakan hepar akibat DILI namun, peningkatan eosinofil dan neutrofil, hepatitis granulomatosa, dan hepatosit nekrosis di lokasi perivenular, dan kolestasis hepatitis dapat menjadi indikasi.<sup>29</sup> Tidak adanya peradangan portal dengan adanya nekrosis di daerah centrilobular merupakan karakter DILI. Histopatologi hepar merupakan salah satu cara diagnosis terhadap DILI.<sup>28</sup>

### 2.4.1 Hepar

Hepar merupakan organ parenkim yang berukuran besar, yang berpola heksagonal dan berwarna coklat kemerah-merahan. Organ ini terletak di dalam rongga perut kanan atas, di bawah diafragma kanan, dan dilindungi tulang iga kanan bawah. Pada manusia dewasa, hepar berbobot sekitar 1,4 kg dan terbagi menjadi dua lobus yaitu lobus kanan dan lobus kiri. Lobus kanan ukurannya enam kali dari lobus kiri. Setiap lobus terdiri dari ribuan lobulus yang merupakan unit fungsional. Setiap lobulus memiliki sel-sel hepatosit yang berbentuk kubus dan tersusun secara melingkar melalui vena sentralis. Di bagian interlobuler terdapat saluran empedu dan sinusoid yang merupakan cabang vena porta dan arteri hepatis. Sinusoid ini dibatasi oleh sel-sel kupffer yang merupakan sistem retikuloendotelial dan mempunyai fungsi serupa dengan makrofag.<sup>18</sup> Dinding sinusoid dilapisi selapis endotel yang tidak kontinyu sehingga memungkinkan plasma darah langsung berhubungan dengan sel-sel hepatosit, sehingga terjadi pertukaran antara darah dan parenkim hepar.<sup>19</sup>

Organ hepar memiliki banyak fungsi di antaranya membentuk protein seperti albumin, menghasilkan cairan empedu, dan sebagai tempat penyimpanan vitamin A dan zat besi. Hepar berperan dalam mengatur metabolisme karbohidrat, protein dan lipid. Hepar juga dapat mensintesis asam lemak, trigliserida, kolesterol, apolipoprotein, lipoprotein, dan kolesterol ester dalam fosfolipid.<sup>18</sup> Fungsi lain yang penting adalah melindungi tubuh terhadap terjadinya penumpukan zat berbahaya yang masuk dari luar seperti obat, bahan kimia, atau herbal tertentu. Banyak obat yang bersifat larut dalam lemak dan tidak

mudah diekskresikan. Tubuh akan memproses metabolisme obat tersebut melalui hepar. Oleh karena itu, organ hepar memiliki sistem enzim pada mikrosomnya yang dapat melakukan biotransformasi obat sehingga terbentuk metabolit yang lebih mudah larut dalam air dan dapat dikeluarkan melalui urin atau empedu.<sup>24</sup>

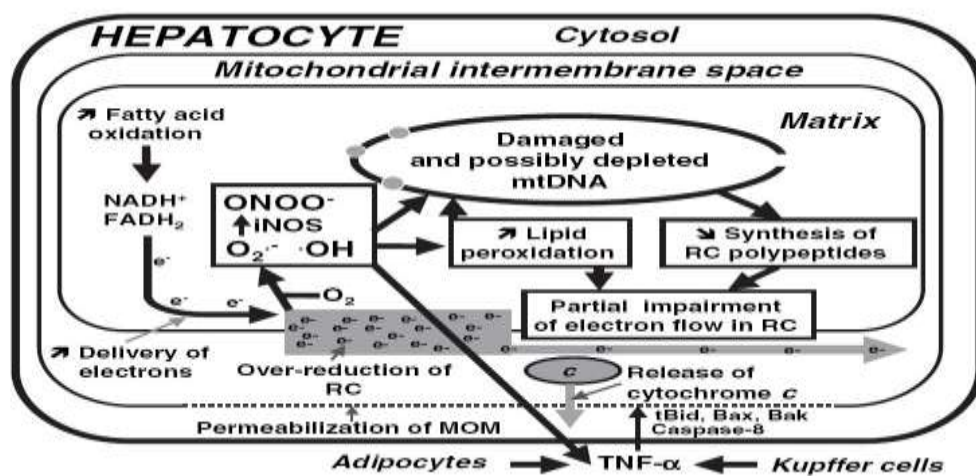
Biotrasformasi tersebut dikenal sebagai reaksi konjugasi yang melibatkan beberapa senyawa yang dihasilkan di dalam hepar seperti glutation, asam glukoronat, glisin, dan asetat. Hepar menerima lebih dari 80% suplai darah vena porta yang membawa zat-zat toksik, radikal bebas, logam, mineral, dan zat kimia lain yang diabsorpsi di usus ke darah portal untuk ditransportasi ke hepar. Sehingga memungkinkan terjadinya pengaktifan beberapa zat menjadi senyawa yang lebih toksik dan mengakibatkan kerusakan sel hepar.<sup>18</sup>

#### **2.4.2 Kerusakan Hepar Akibat Senyawa Oksidan**

Dalam kondisi normal, sel berada dalam keadaan homeostasis. Suatu sel dapat mengalami gangguan/jejas yang menyebabkan rusaknya keadaan homeostasis tersebut. Perubahan tersebut bisa kembali kenormal (reversibel) atau menetap (ireversibel). Jejas sel reversibel dan penimbunan intrasel disebut degenerasi. Terdapat beberapa degenerasi yaitu; degenerasi lemak, degenerasi hialin, degenerasi mukoid, degenerasi hidropik, dan degenerasi albumin. Jejas sel ireversibel akan diikuti dengan adanya kematian sel atau nekrosis<sup>30</sup>

Radikal oksigen menginduksi sitokin TNF- $\alpha$ , aktivasi enzim caspase-8, protein tBid, translokasi Bax, dan Bak menuju mitokondria untuk membuat *mitochondria outer membran* (MOM) menjadi lebih permeabel dan melepaskan enzim sitokrom c secara parsial dari mitokondria sehingga menghambat sebagian

aliran elektron pada reaksi oksidatif fosforilasi. Secara bersamaan, peningkatan oksidasi asam lemak meningkatkan pembentukan *nicotinamide-adenine dinucleotide* (NADH), *flavine-adenine dinucleotide* (FADH<sub>2</sub>) dan pengiriman elektron menuju rantai respirasi. Ketidakseimbangan antara peningkatan pengiriman elektron menuju rantai respirasi dan blokade parsial aliran elektron keluar dari rantai respirasi menyebabkan akumulasi elektron dalam rantai respirasi. Komponen rantai respirasi tereduksi dengan oksigen membentuk radikal anion superoksida, hidrogen peroksida, radikal hidroksil, dan peroksinitrit (ONOO<sup>-</sup>) dengan adanya kadar *inducible nitric oxide synthase* (iNOS) tereduksi. Radikal oksigen dan nitrit reaktif ini dapat menyebabkan lesi oksidatif pada mtDNA yang dapat menurunkan sintesis polipeptida rantai respirasi yang dikodekan mtDNA sehingga selanjutnya memblokir aliran elektron didalam rantai respirasi dan selanjutnya meningkatkan pembentukan ROS mitokondria. ROS mitokondria dapat merusak kardiolipin mitokondria dan dapat melepaskan produk peroksidasi lipid reaktif yang mengakibatkan kerusakan jaringan hepar.<sup>31</sup>



Gambar.2. Disfungsi mitokondria liver akibat radikal oksigen

### **2.4.3 Patologi Kelainan Degenerasi Hepar**

Atrofi coklat, adalah mengecilnya sel atau proses regresi. Penyebabnya adalah sel yang kekurangan nutrisi dan dapat pula akibat timbunan pigmen kuning kecoklatan dalam alat tubuh yang lisut. Degenerasi bengkak keruh/degenerasi parenkimatososa adalah degenerasi berupa pembengkakan dan kekeruhan sitoplasma dengan munculnya granula dalam sitoplasma akibat endapan protein sehingga disebut juga degenerasi albuminosa. Degenerasi ini dikatakan sangat ringan dan reversibel dimana hanya terjadi pada mitokondria dan retikulum endoplasma akibat rangsang yang mengakibatkan gangguan oksidasi. Sel yang sakit tidak dapat mengeliminasi air sehingga tertimbun dalam sel dan mengalami pembengkakan. Degenerasi hidropik sama dengan degenerasi parenkimatososa namun lebih berat sehingga tampak vakuola berisi air dalam sitoplasma yang tidak mengandung lemak atau glikogen. Degenerasi lemak diakibatkan oleh karena suatu rangsang dalam mitokondria, aparatus golgi sehingga terjadi gangguan metabolisme, degenerasi ini paling sering terjadi pada hepar dan biasanya dimulai dari sentral.<sup>10</sup>

### **2.4.4 Patologi Nekrosis Hepar**

Banyak penyebab nekrosis hepar antara lain: hepatitis virus, bahan kimia hingga pengaruh obat. Sel hepar yang mengalami nekrosis dapat meliputi daerah yang luas atau daerah yang kecil. Nekrosis yang terjadi berupa :

- Kematian sel hepar satu per satu yang menyebar dan terjadi kemunduran sel dengan sitoplasma eosinofilik, bergranula dengan inti piknotik.



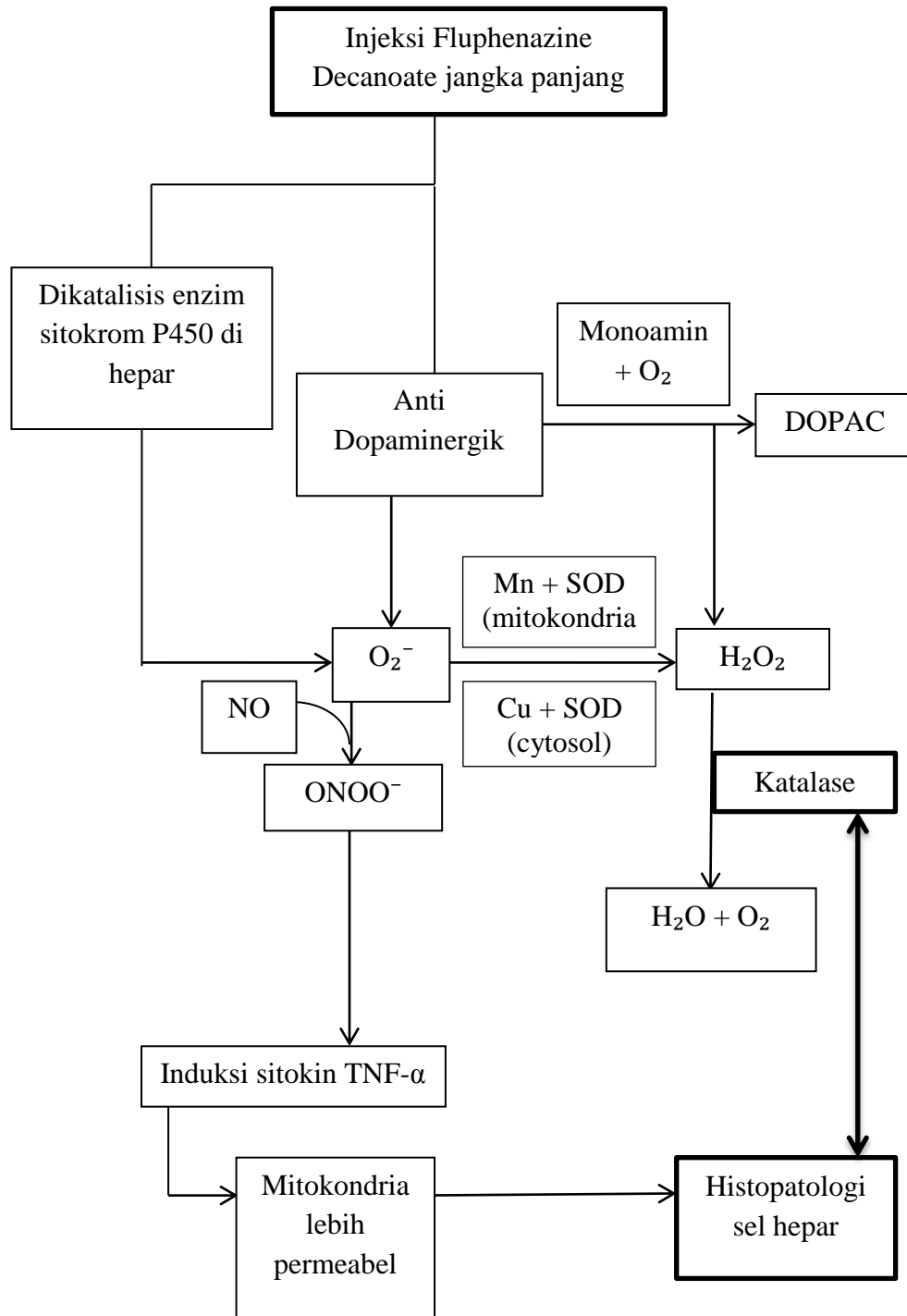
- Kematian sekelompok sel hepar diberbagai tempat dan tidak saling berhubungan dalam satu lobus disebut nekrosis fokal
- Sejumlah besar sel hepar dalam satu lobus mengalami kerusakan disebut nekrosis zonal. Berdasarkan letaknya nekrosis di sel hepar, nekrosis zonal dibagi menjadi tiga : nekrosis sentrilobuler, nekrosis midzonal, dan nekrosis perifer. Kelainan ini dapat terjadi pada hepatitis virus yang berat, penggunaan obat. Pada kelainan nekrosis konfluen dapat meluas di antara kedua vena sentralis atau antara vena sentralis dan traktur porta.
- Kematian sel hepar meliputi daerah yang luas (nekrosis hepar masif). Keadaan ini menggambarkan nekrosis hepar lebih lanjut dan berat nekrosis konfluen.<sup>10</sup>

#### **2.4.5 Pewarnaan Hematoksilin dan Eosin**

Kebanyakan jaringan didapati tidak berwarna, sehingga tidak banyak yang dapat dilihat di bawah mikroskop. Agar dapat dilihat dibawah mikroskop, kebanyakan sediaan harus diwarnai. Oleh sebab itu, telah dirancang pewarnaan jaringan agar berbagai unsur jaringan jelas terlihat dan dapat dibedakan. Bahan warna mewarna berbagai jaringan, kurang lebih secara selektif. Hematoksilin dan Eosin adalah metode pewarnaan yang banyak digunakan dalam dalam pewarnaan jaringan sehingga ia di perlukan dalam diagnosa medis dan penelitian. Hematoksilin adalah bahan pewarna yang sering digunakan pada pewarnaan histoteknik, ia merupakan ekstrak dari pohon yang diberi nama logwood tree. Hematoksilin bekerja sebagai pewarna basa, artinya zat ini mewarnai unsur basofilik jaringan. Hematoksilin memulas inti dan struktur asam lainnya dari sel

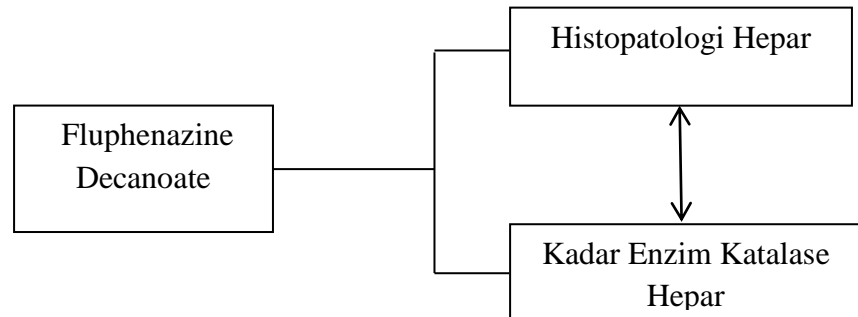
(seperti bagian sitoplasma yang kayaRNA dan matriks tulang rawan) menjadi biru. Eosin bersifat asam. Ia akan memulas komponen asidofilik jaringan seperti mitokondria, granula sekretoris dan kolagen. Tidak seperti hematoksilin, eosin mewarnai sitoplasma dan kolagen menjadi warna merah muda.<sup>32</sup>

## 2.5 Kerangka Teori



**GAMBAR 3. Bagan Kerangka Teori**

## 2.6 Kerangka Konsep



**GAMBAR 4. Bagan Kerangka Konsep**

## 2.7 Hipotesis

Terdapat kerusakan hepar dan penurunan kadar enzim katalase tikus wistar yang terpapar fluphenazine decanoate.