

BAB II

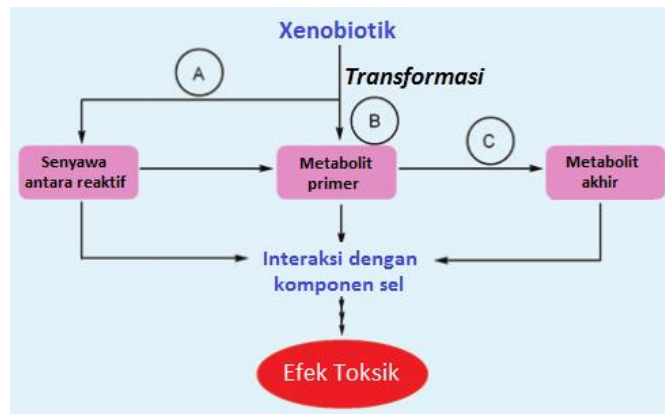
TINJAUAN PUSTAKA

2.1 Drug induced liver injury

Tubuh secara konstan menerima zat asing (*xenobiotic*) yang dapat berasal dari alam ataupun hasil sintesis dalam tubuh. Kebanyakan dari zat tersebut bersifat toksik terlebih apabila berada dalam konsentrasi yang tinggi. Melalui mekanisme hepar yang disebut biotransformasi, zat berbahaya tersebut dapat diubah menjadi zat yang inaktif dan dapat diekskresi dengan lebih mudah.¹⁰ Pada kasus tertentu, biotransformasi pada hepar menghasilkan metabolit yang lebih toksik dan berbahaya. Proses ini disebut toksifikasi atau bioaktivasi. Metabolit obat yang toksik dapat merusak hepar. Fenomena ini disebut dengan *drug induced liver injury* (DILI).¹¹

Toksisitas akibat metabolit (toksisitas tidak langsung) dapat dibagi menjadi tiga model berbeda:

- 1) Biotransformasi menghasilkan senyawa antara yang reaktif dan bereaksi dengan makromolekul dalam sel sehingga terjadi degradasi dan nekrosis seluler.
- 2) Akumulasi metabolit primer dan bereaksi dengan komponen sel sebelum ditransformasi lebih lanjut.
- 3) Metabolit akhir, ketika jumlahnya berlebihan, kemudian berakumulasi di dalam sel dan bereaksi dengan makromolekul.



Gambar 1. Toksisitas tidak langsung. Modifikasi dari Macherey (2008).¹¹

Istilah DILI umum digunakan untuk menggambarkan jejas pada hepar akibat obat yang diresepkan, OTC (*Over the counter*), obat herbal, atau suplemen yang menimbulkan manifestasi berupa peningkatan nilai fungsi hepar.¹² Kasus efek samping obat berupa DILI ditemukan sejumlah 9,5% dari total kasus.¹³ Langkah pertama dalam mengidentifikasi DILI adalah dengan membedakan DILI idiosinkratik (tidak terduga) dari DILI intrinsik (terduga). Obat atau metabolit aktifnya, dapat memiliki efek toksik secara langsung atau menginduksi reaksi imun terhadap protein sel. Efek langsung menyebabkan toksisitas yang terduga, dan *dose-dependent*. DILI intrinsik memiliki periode latensi yang pendek dan merupakan jenis DILI yang paling sering ditemukan. Sebaliknya, DILI idiosinkratik sulit diprediksi, lebih jarang ditemukan, dan memiliki periode laten yang lebih panjang dibandingkan dengan DILI intrinsik. Contoh paling umum dari DILI intrinsik adalah akibat asetaminofen.¹²

Diagnosis dari DILI bergantung pada anamnesis, pola kerusakan hepar akibat obat tertentu, dan eksklusi seluruh penyebab lain dari kerusakan hepar akut. DILI dicurigai pada pasien dengan penyakit hepar simptomatik dan pada pasien asimtomatik dengan peningkatan pada uji fungsi hepar (*liver function test* atau LFTs).

Berdasarkan parameter biokimiawinya, DILI juga dapat diklasifikasikan menjadi hepatitik (hepatoselular), kolestatik, atau campuran. *Council for International Organizations of Medical Sciences* dan *Food and Drug Administration* (FDA) membuat formula untuk menentukan rasio R, perbandingan ALT dan ALP relatif terhadap batas atas normalnya masing-masing (*upper limit of normal* atau ULN)¹² :

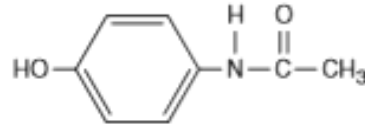
- Pola hepatitik : $ALT > 3ULN$ dan $[(ALT/ULN)/(ALP/ULN)] > 5$
- Pola kolestatik : $ALP > 2ULN$ dan $[ALT/ULN/(ALP/ULN)] < 2$
- Pola campuran : $ALT > 3ULN$, $ALP < 2ULN$, dan $2 < [(ALT/ULN)/(ALP/ULN)] < 5$

DILI merupakan fenomena yang cukup sering ditemukan, penegakan diagnosis nya sangat menantang dan memiliki patofisiologi yang kompleks dan multifaktorial. Identifikasi DILI dapat dilakukan secara dini dengan mengetahui agen kausatif dan pola dari kerusakan hepar yang didukung dengan anamnesis dan pemeriksaan yang teliti sehingga dapat meminimalisir beberapa dampak jangka panjang.¹³

2.2 Parasetamol

Parasetamol (asetaminofen) merupakan inhibitor COX-1 dan COX-2 lemah pada jaringan perifer yang sudah secara umum digunakan sebagai analgesik dan antipiretik. Obat ini diabsorpsi cepat dan sempurna melalui saluran cerna dan tersebar ke seluruh tubuh. Sebanyak 25% dari senyawa ini berikatan dengan protein plasma. Konsentrasi tertinggi dicapai dalam 30 menit dan waktu paruh antara 2-3 jam.¹⁴ Parasetamol dimetabolisme oleh enzim hepar, 80% dikonjugasi oleh asam glukuronida dan sebagian lain oleh sulfat.

Kemudian, obat ini diekskresikan melalui ginjal, mayoritas dalam bentuk terkonjugasi dan hanya 3% dalam bentuk asetaminofen.¹⁵



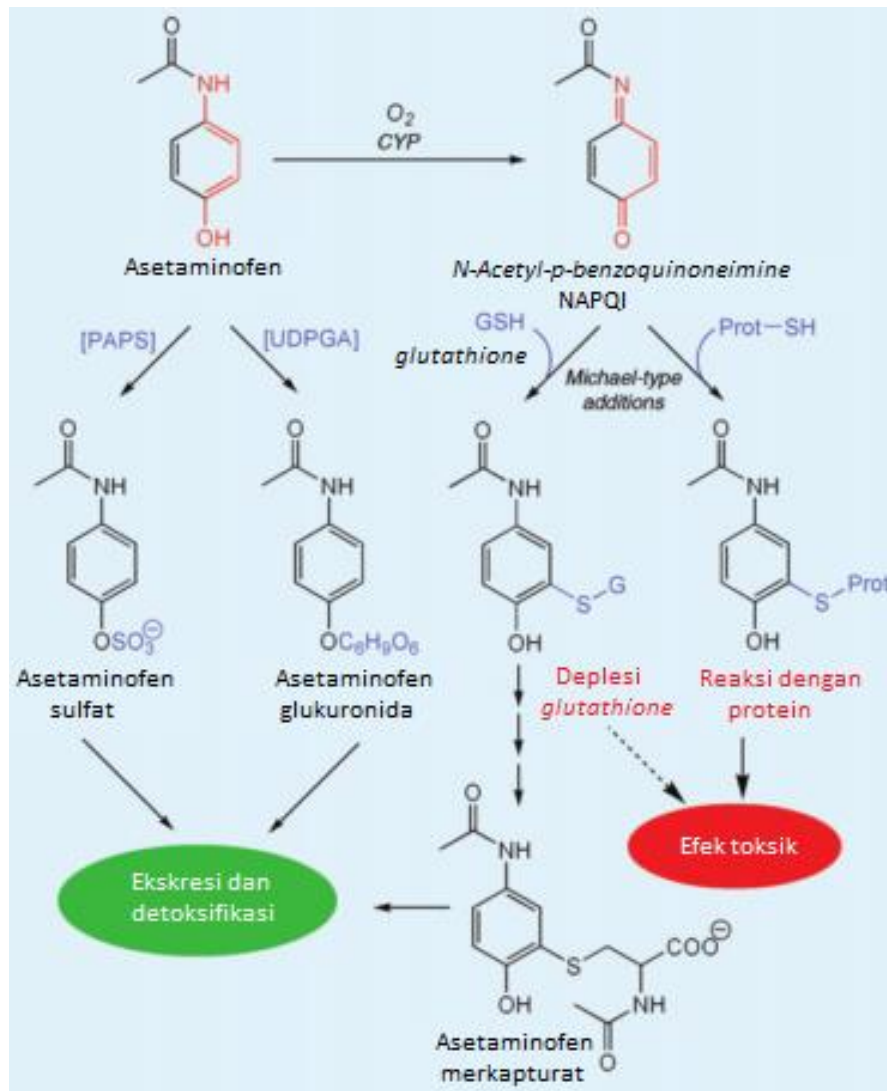
Gambar 2. Rumus bangun asetaminofen (*N-acetyl-p-aminophenol*).¹⁴

Efek analgesik parasetamol serupa dengan salisilat yaitu untuk menangani nyeri ringan hingga sedang serta menurunkan suhu tubuh dengan mekanisme seperti salisilat. Efek antiinflamasinya dan inhibisi biosintesis prostaglandinnya sangat lemah sehingga biasanya dikombinasi dengan OAINS (Oat antiinflamasi non steroid) dan opioid.^{16,15} Serangan akut dapat diatasi dengan 325-500 mg empat kali sehari untuk orang dewasa dan direkomendasikan untuk tidak mengonsumsi parasetamol lebih dari 4 g/hari.¹⁴

Parasetamol tersedia sebagai obat tunggal, tablet 500 mg atau sirup dengan kandungan 120 mg/5 ml. Selain itu, parasetamol terdapat sebagai sediaan kombinasi tetap, dalam bentuk tablet maupun cairan.¹⁵

2.3 Hepatotoksisitas akibat Parasetamol

Parasetamol adalah obat yang memiliki efek analgesik dan antipiretik ketika diberikan dalam dosis terapi. Pada dosis yang tinggi obat ini dapat menimbulkan hepatotoksisitas (kira-kira 250 mg/kg pada tikus dan sekitar 13 g untuk manusia dengan berat 75 kg).¹⁷ Metabolit toksik yang menyebabkan terjadinya hepatotoksisitas dikenal dengan *N-acetyl-p-benzoquinoneimine* (NAPQI).¹⁸ Senyawa ini terbentuk dibentuk melalui *N*-oksidasi asetaminofen menjadi *N*-hidroksiasetaminofen dilanjutkan dengan dehidrasi menjadi NAPQI.¹¹ Asetaminofen biasanya mengalami glukoronidasi dan sulfasi menjadi konjugatnya yang membentuk 95% dari metabolit total yang diekskresikan, 5% sisanya melalui jalur konjugasi GSH oleh sitokrom P450. Sitokrom 2E1, 1A2, 3A4 dan 2A6 dapat mengoksidasi asetaminofen menjadi metabolit yang reaktif.^{19,20} Ketika asetaminofen jauh lebih dari dosis terapi, jalur glukoronidasi dan sulfasi menjadi jenuh dan dialihkan ke jalur P450. Selama GSH tersedia dalam hepar untuk konjugasi, NAPQI akan dikonjugasi menjadi asetaminofen merkapturat sehingga hepatotoksisitas sedikit atau tidak terjadi.²¹ Akan tetapi, pada pemberian dalam dosis toksik, persediaan GSH hepar berkurang sebanyak 90%, seiring waktu GSH akan terkuras dan terbentuk metabolit toksik di dalam sel yang akan bereaksi dengan protein hepar menyebabkan hepatotoksisitas.^{11,14,20}

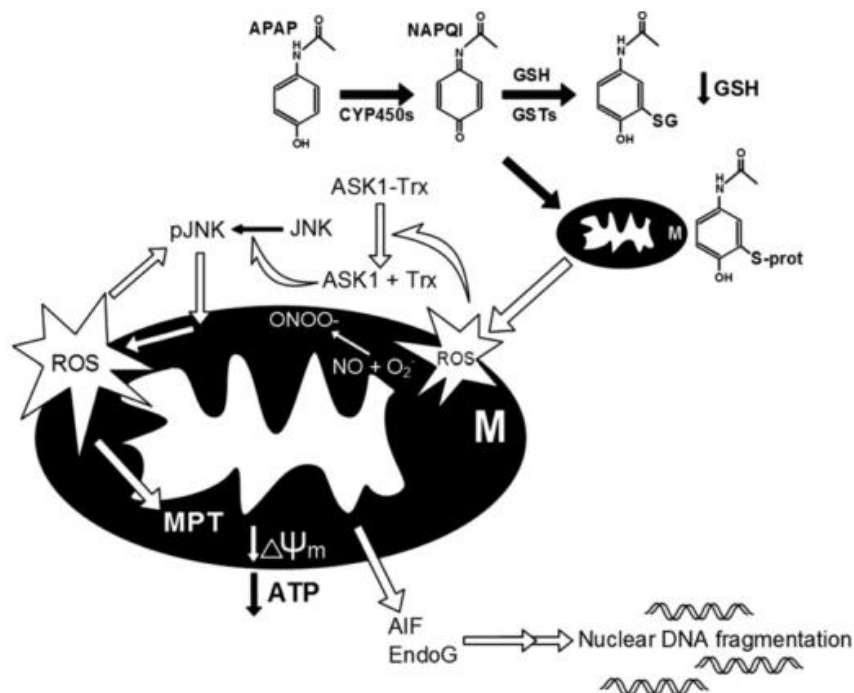


Gambar 3. Jalur biotransformasi dari asetaminofen. Modifikasi dari Macherey (2008).¹¹

Ikatan dengan protein mitokondria menyebabkan disfungsi dan memicu stress oksidatif mitokondria yang mengaktifkan *apoptosis signal-regulating kinase 1* dan *c-jun N-terminal kinase* (JNK).²² Translokasi JNK menyebabkan amplifikasi dari stress oksidatif di mitokondria dan pembentukan peroksinitrit. Stress oksidatif yang berlebih akhirnya akan memicu *mitochondrial permeability transition* (MPT) di mitokondria dan habisnya cadangan ATP seluler sehingga menurunkan potensial membran.²³ Membran luar yang

ruptur setelah MPT menyebabkan lepasnya protein intermembran seperti endonuklease G dan *apoptosis inducing factor* (AIF). Protein ini akan masuk ke dalam inti dan menyebabkan fragmentasi DNA.²⁴

Menurunnya potensial membran mitokondria, habisnya ATP, dan degradasi inti merupakan kunci utama yang memacu terjadinya nekrosis hepatosit. Hal ini berarti hepatotoksisitas karena parasetamol tidak disebabkan oleh kejanggalan tunggal melainkan melalui rangkaian kejadian yang dimulai dari pembentukan metabolit reaktif dan inisiasi disfungsi mitokondria hingga degradasi DNA masif. Oleh karena itu, terdapat banyak titik intervensi yang dapat dilakukan untuk menginterupsi mekanisme ini.²⁴ Beberapa enzim diproduksi dan mengalami distribusi dalam hepatosit dan peningkatan kadar enzim-enzim tersebut dapat dijadikan sebagai penanda hepatotoksisitas.^{18,25}



Gambar 4. Mekanisme hepatotoksisitas karena parasetamol.²⁴

2.4 Aspartat aminotransferase

Aspartat aminotransferase (AST) atau serum glutamat oksaloasetat transaminase (SGOT) (EC 2.6.1.1) adalah enzim yang terdapat pada sitoplasma dan mitokondria. Enzim ini tersebar luas di tubuh. Jumlah AST paling banyak terdeteksi di otot seran lintang, otot jantung, hepar, dan ginjal.

AST berfungsi mengkatalisis perpindahan gugus amino dari aspartat ke 2-oxoglutarat. Aspartat akan berubah menjadi oksaloasetat dan 2-oxoglutarat akan diubah menjadi glutamat. AST merupakan enzim yang berperan banyak dalam glukoneogenesis.²⁶

Keberadaan AST pada plasma merupakan keadaan yang normal. Hal ini dapat disebabkan oleh peningkatan permeabilitas membran sel atau akibat proses *turnover*. Akan tetapi, jika terjadi peningkatan kadar AST dalam plasma, hal itu disebabkan oleh kerusakan jaringan. Interval rujukan terhadap kadar AST adalah ≤ 34 U/L untuk wanita dan ≤ 45 U/L untuk pria.²⁷

AST dapat digunakan untuk mendeteksi kerusakan jaringan otot skelet, otot jantung, dan hepar. Karena memiliki spesifisitas yang kurang, ALT lebih sering digunakan sebagai indikator kerusakan sel hepar.

2.5 Alanin aminotransferase

Alanin aminotransferase (ALT) atau yang biasa disebut serum glutamate piruvat transaminase (SGPT) (EC 2.6.1.2) merupakan enzim

sitoplasma intraselular. Enzim ini secara luas terdistribusi di jaringan tubuh dengan jumlah terbanyak terdapat di hepar dan ginjal.

ALT mengkatalisis reaksi perpindahan gugus amino dari alanin ke 2-oxoglutarat membentuk piruvat dan glutamat. Seperti AST, ALT juga berperan penting dalam proses glukoneogenesis.²⁸

ALT yang berada dalam plasma berasal dari proses *turnover* dari sel. Enzim keluar dari sel akibat kematian sel atau perubahan permeabilitas membran sel. Peningkatan kuantitas dari enzim ini biasa dijumpai dari kerusakan jaringan (seringkali kerusakan hepar).

Enzim ALT berperan dalam mengidentifikasi kerusakan hepar akibat inflamasi atau nekrosis sel hepar. Walaupun didistribusi secara luas, peningkatan kadarnya yang signifikan pada plasma jarang terlihat pada penyakit selain penyakit hepar.²⁷

Nilai rujukan ALT atau SGPT adalah tidak dibawah 34 U/L untuk wanita dan tidak kurang dari 45 U/L untuk pria. ALT diukur sebagai penunjuk kerusakan hepar karena lebih spesifik dari AST. Akan tetapi, dengan mengukur kedua enzim dapat diperoleh informasi tambahan dengan menghitung rasio AST/ALT dimana hasil >2 menunjukkan penyebab alkoholik sedangkan ≤ 1 menggambarkan penyebab nonalkoholik.^{28,29}

2.6 Buah kiwi (*Actinidia deliciosa*)

Buah kiwi (*Actinidia deliciosa*), merupakan buah oval seukuran telur ayam, berkulit coklat kehijauan, dengan daging buah berwarna hijau cerah beserta barisan biji hitam yang dapat dimakan dan berasal dari Cina. Awalnya buah ini bernama *Chinese gooseberry*, kemudian dinamai ulang oleh eksportir Selandia Baru menjadi buah kiwi untuk alasan ekspor karena strukturnya yang mirip dengan burung kiwi, lambang nasional Selandia Baru.⁷

Actinidia deliciosa ditempatkan dalam klasifikasi ilmiah berdasarkan status taksonominya seperti yang disajikan dalam Tabel 2.

Tabel 2. Klasifikasi takson *Actinidia deliciosa*³⁰

Kingdom	Plantae (Tumbuhan)
Subkingdom	Tracheobionta (Tumbuhan berpembuluh)
Superdivisi	Spermatophyta (Menghasilkan biji)
Divisi	Magnoliophyta (Tumbuhan berbunga)
Kelas	Magnoliopsida (Dikotil)
Subkelas	Magnolidae
Ordo	Ericales
Subordo	Asteranae
Famili	Actinidiaceae
Genus	<i>Actinidia</i>
Spesies	<i>Actinidia deliciosa</i>

Tanaman kiwi merupakan jenis tumbuhan yang merambat dengan panjang yang mencapai 9 m dan bersifat epifit. *Actinidia deliciosa* tumbuh dengan baik pada tanah yang dikeringkan. Buah muncul mulai dari usia satu tahun dan melambat setelah tiga tahun. Buah ini berbentuk ovoid dengan panjang mencapai 2,5 inci, dengan kulit coklat yang ditutupi oleh rambut pendek yang kaku berwarna coklat. Daging buahnya keras sebelum matang, berwarna hijau terang dengan inti berwarna putih yang menyebarkan garis-garis pucat pada daging buah. Buah yang manis keasaman ini membutuhkan waktu kira-kira 25 minggu dari bunga mekar hingga mencapai kematangan.³¹

Buah *Actinidia deliciosa* memiliki banyak kandungan nutrisi yang lebih banyak dibandingkan buah lain. Komponennya melibatkan vitamin E dan asam lemak omega-3 yang berkhasiat sebagai antioksidan. Dalam 100 gram *Actinidia deliciosa* terkandung 1,1 mg tokoferol yang larut dalam lemak dan sebagian dalam pelarut organik. Buah ini juga merupakan sumber yang kaya akan vitamin C sebagai antioksidan dan menurunkan agregasi trombosit. Kandungan vitamin C dalam *Actinidia deliciosa* ditemukan 17 kali lebih banyak dari apel dan dua kali lebih banyak dibanding jeruk dan lemon. Inilah yang menyebabkan buah ini memiliki potensi antioksidan yang kuat. Vitamin C membantu tubuh dalam memproduksi *glutathione*.⁷

Selain itu, buah *Actinidia deliciosa* juga merupakan sumber alami dari karotenoid dan flavonoid. Flavonoid merupakan golongan terbesar dari senyawa polifenol yang bermanfaat untuk menurunkan laju oksidasi lemak sehingga menghambat pembentukan lipid peroksida. Beta-karoten memiliki

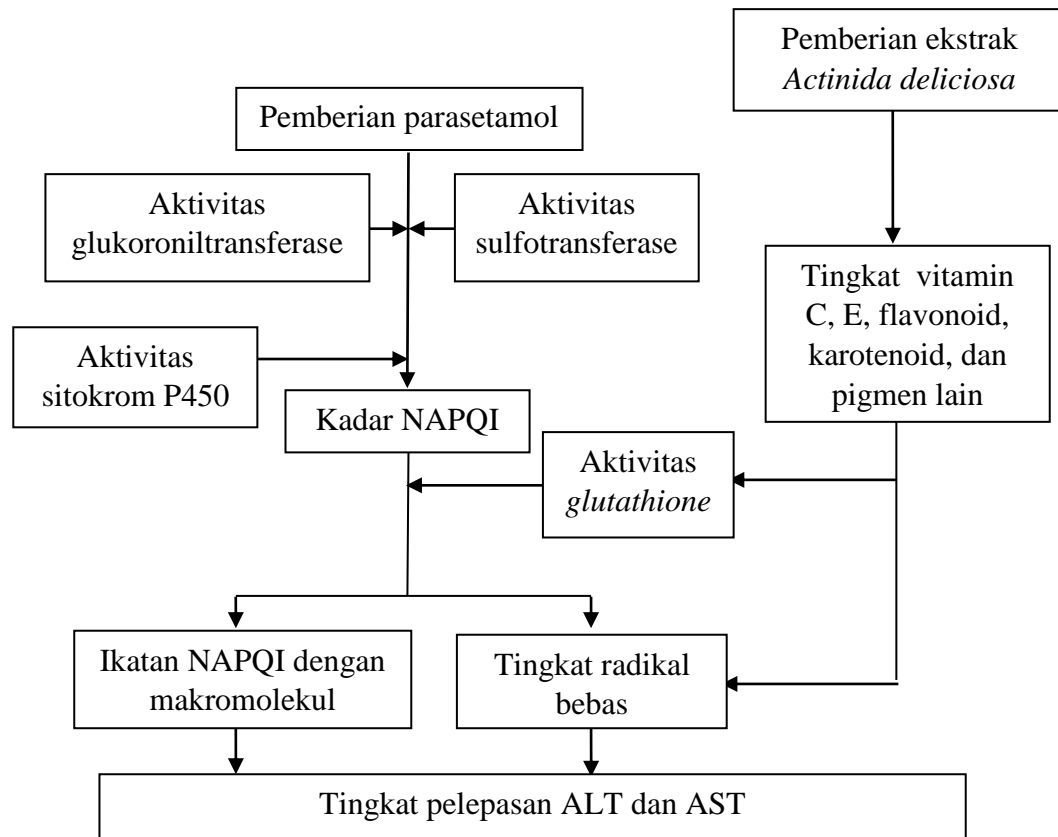
kemampuan antioksidan yang berperan penting dalam menstabilkan radikal berinti karbon. Beta-karoten juga bersinergi dengan vitamin C dan E untuk meningkatkan kemampuan antioksidannya.³¹

Buah *Actinidia deliciosa* juga merupakan sumber yang baik untuk serat, protein, kalsium, zat besi, serta vitamin B kompleks. Kandungan gizi per 100 gram dicantumkan pada Tabel 3.

Tabel 3. Komposisi buah *Actinidia deliciosa* per 100 gram. Modifikasi dari Shastri (2012).³¹

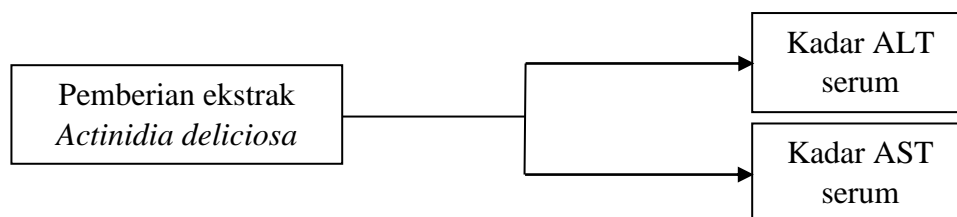
Buah <i>Actinidia deliciosa</i>			
Nilai gizi per 100 gram			
Energi	61 kkal	Vitamin C	92,7 mg
Glukosa	4,1 g	Vitamin E	1,5 mg
Fruktosa	4,4 g	Vitamin K	40,3 µg
Serat	3,0 g	Kalsium	34 mg
Lemak	0,52 g	Zat Besi	0,31 mg
Protein	1,14 g	Magnesium	17 mg
Lutein dan zeaxantin	122 µg	Fosfor	34 mg
Vitamin B1	0,027 mg	Kalium	312 mg
Vitamin B2	0,025 mg	Natrium	3 mg
Vitamin B3	0,341 mg	Seng	0,14 mg
Vitamin B6	0,63 mg	Mangan	0,098 mg
Vitamin B9	25 µg	Air	83,05 g

2.7 Kerangka Teori



Gambar 5. Kerangka teori

2.8 Kerangka Konsep



Gambar 6. Kerangka konsep

2.9 Hipotesis

2.9.1 Hipotesis Mayor

Terdapat pengaruh pemberian ekstrak *Actinidia deliciosa* terhadap kadar enzim hepar tikus wistar terinduksi parasetamol.

2.9.2 Hipotesis Minor

1. Terdapat peningkatan kadar ALT serum pada tikus wistar yang terinduksi parasetamol.
2. Terdapat peningkatan kadar AST serum pada tikus wistar yang terinduksi parasetamol.
3. Pemberian ekstrak *Actinidia deliciosa* menurunkan kadar ALT serum pada tikus wistar yang terinduksi parasetamol.
4. Pemberian ekstrak *Actinidia deliciosa* menurunkan kadar AST serum pada tikus wistar yang terinduksi parasetamol.
5. Besarnya penurunan kadar ALT serum pada tikus wistar yang terinduksi parasetamol dipengaruhi oleh dosis pemberian ekstrak *Actinidia deliciosa*.
6. Besarnya penurunan kadar AST serum pada tikus wistar yang terinduksi parasetamol dipengaruhi oleh dosis pemberian ekstrak *Actinidia deliciosa*.