

# BAB I

## PENDAHULUAN

### 1.1. Latar Belakang

Obat merupakan suatu bahan atau campuran bahan yang berfungsi untuk digunakan sebagai diagnosis, mencegah, mengurangi, menghilangkan, menyembuhkan penyakit atau gejala penyakit. Meskipun obat dapat menyembuhkan penyakit, tetapi masih banyak juga orang yang menderita akibat keracunan obat. Oleh sebab itu, obat juga bersifat sebagai obat dan dapat juga bersifat sebagai racun. Obat itu dikatakan bersifat sebagai obat apabila tepat digunakan dalam pengobatan suatu penyakit dengan dosis dan waktu yang tepat. Jadi, apabila obat disalahgunakan dalam pengobatan atau dengan dosis yang berlebih maka akan menimbulkan keracunan dan bila dosisnya berkurang tidak menimbulkan efek (Anief, 1991).

Keracunan obat dapat mengakibatkan kerusakan pada beberapa fungsi organ. Kerusakan yang umum terjadi pada ginjal (nefrotoksisitas), pada neurotoksisitas, pada hati (hepatotoksisitas), imunotoksisitas, dan pada jantung (kardiotoksisitas) (Dian, 2010). Interaksi obat yang signifikan dapat terjadi jika dua atau lebih obat dikonsumsi secara bersamaan. Interaksi obat dan efek samping obat perlu diperhatikan. Sebuah studi di Amerika menunjukkan bahwa setiap tahun hampir 100.000 orang harus masuk rumah sakit atau harus tinggal di rumah sakit lebih lama daripada seharusnya, bahkan terjadi kasus kematian karena interaksi dan efek samping obat (Richard, 1989).

Parasetamol termasuk dalam obat bebas. Parasetamol dapat diperoleh di apotek ataupun toko obat, tanpa harus menyerahkan resep dari

dokter, sehingga penggunaannya sebagai obat dalam rumah tangga sudah menjadi hal yang biasa (Goodman and Gilman, 2001). Akses yang mudah untuk mendapatkan obat ini semakin meningkat dan penggunaan sebagai obat dalam rumah tangga sehingga dapat memperbesar kemungkinan terjadinya keracunan akut ( Ngatjidan, 2006). Pada orang dewasa setelah penggunaan parasetamol terjadi hepatotoksisitas dengan dosis tunggal 10-15 g (50-250 mg/kg BB), 20-25 g atau lebih kemungkinan menyebabkan kematian (Goodman dan Gilman, 2007). Parasetamol juga mempunyai keuntungan lain yaitu, menghambat prostaglandin dengan menghalangi produksi prostaglandin yang terlibat dalam pengiriman pesan rasa sakit ke otak, namun kerugian dari parasetamol ini punya efek hepatotoksik yang timbul apabila digunakan secara terus-menerus selama lebih dari 7 hari dengan dosis 500 mg/kgBB atau dengan dosis tinggi lebih dari 3000mg/hari (Harrison L,2013).

Konversi umur tikus dengan umur manusia menunjukkan bahwa 20 hari umur tikus kurang lebih sama dengan 2 tahun umur manusia (Rajashree,2011). Sehingga pada tikus yang diinduksi selama 7 hari dapat dianalogikan dengan manusia yang telah menderita selama kurang lebih 7 bulan.

Metode *parasetamol induced hepatotoxicity* adalah metode untuk uji menggunakan jenis akut, dan subakut. Penelitian subakut menggunakan tiga jenis dosis untuk menentukan sifat dan tempat efek toksik di samping menentukan kadar tanpa efek atau *no effect level*. Satu kelompok hewan coba diberikan dosis yang cukup tinggi untuk menimbulkan tanda toksisitas yang pasti tetapi tidak cukup tinggi untuk membunuh sebagian besar hewan coba, satu kelompok diberikan dosis rendah yang diharapkan tidak akan menimbulkan efek toksik sama sekali, dan kelompok lain diberikan dosis menengah yang berada di antara dua dosis tersebut. Digunakan pula

kelompok kontrol yang tidak menerima zat uji, tetapi menerima semua bahan yang digunakan atau kelompok placebo. Uji ini dilakukan selama seminggu dengan pemberian dosis normal yaitu, 500 mg/kgBB pada sekelompok hewan coba secara oral setiap hari (Strubelt *et al.*,1979). Pengamatan berupa pemeriksaan histopatologi organ hati, sebelum pengujian hepatotoksik, tikus dipuasakan semalam dengan tidak diberi makan namun tetap diberi minum.

Selain itu juga ada contoh obat lain juga yang berfungsi sebagai penurun panas yang biasanya dikombinasikan dengan parasetamol yaitu ibuprofen. Komposisi lebih dari satu macam bahan obat diharapkan agar efek terapi kombinasi obat tersebut menjadi lebih baik atau sesuai yang diharapkan dan diharapkan juga efek samping yang dihasilkan akan berkurang dibandingkan dengan bahan obat tunggal (Gunawan *et al.*, 2007). Sediaan kombinasi seperti parasetamol dan ibuprofen yang beredar di Indonesia antara lain : Neo rheumacyl (Tempo Scan Pasific), Bimacyl (Bima Mitra Farma) dan Limasip (Berlico).

AINS (Anti Inflamasi Non Steroid) merupakan sediaan yang paling luas persepannya terutama pada kasus-kasus nyeri inflamasi karena efeknya yang kuat dalam mengatasi nyeri inflamasi tingkat ringan sampai sedang (Fajriani, 2008). Ibuprofen adalah obat anti radang non steroid, turunan asam arilasetat yang mempunyai aktivitas anti radang dan analgesik yang tinggi dan digunakan untuk mengurangi nyeri akibat peradangan pada kondisi rematik dan arthritis. Ibuprofen juga mempunyai efek samping yaitu mengiritasi saluran cerna, diabsorpsi cepat dalam saluran cerna, kadar serum tertinggi terjadi dalam 1-2 jam setelah pemberian per oral, dengan waktu paruh 1,8-2 jam, dosis 400 mg 3-4 dd. Dosis maksimal harian untuk ibuprofen adalah 2400 mg (Katzung, B.G.,2002).

Ibuprofen bekerja menghambat sintesis prostaglandin, menekan inflamasi dan nyeri. Parasetamol tidak menekan inflamasi tetapi menekan nyeri melalui mekanisme lain (Moore & Eliot, 2013). Pada penelitian Dr. Moore dan Hersh dengan menggunakan *quantitative evidence based review* ditemukan bukti konsistensi mengenai efektivitas produk kombinasi dengan parameter *Number Needed to Treat* (NNT) merupakan jumlah pasien yang perlu dirawat untuk mendapatkan tambahan 1 pasien yang mencapai setidaknya 50% perbaikan nyeri dalam 4-6 jam dibandingkan placebo. Dari penelitian tersebut ditemukan bahwa ibuprofen 200 mg yang dikombinasikan dengan parasetamol 500 mg memiliki nilai NNT paling kecil sebesar 1,6. Semakin rendah nilai NNT, maka semakin poten efek meredakan nyeri. Dari penelitian ini diperoleh dosis efektif kombinasi parasetamol ibuprofen, yaitu 350 : 200 mg sehingga efek nekrosis pada hati lebih rendah dibandingkan parasetamol tunggal (Moore PA and Hersh EV, 2013).

Seperti yang kita ketahui bahwa ibuprofen mempunyai efek samping pada lambung, lambung berfungsi sebagai penambah cairan asam pada makanan yang masuk, dan mengubahnya melalui aktivitas menjadi massa kental dan menghasilkan enzim proteolitik pepsin untuk dapat melanjutkan proses pencernaan yang berawal dari rongga mulut (Junqueira *et al.*, 2007). Penyakit yang biasanya adalah ulkus peptic atau yang biasa disebut tukak lambung. Tukak lambung terjadi gangguan pada saluran pencernaan disebabkan rusaknya mukosa sekunder akibat sekresi asam lambung dan pepsin (Ramakrishnan dan Salinas, 2007). Penyebab tukak lambung disebabkan oleh bakteri *H.pylori*.

Ginjal merupakan organ eliminasi utama untuk seluruh obat yang digunakan peroral, namun demikian pada batas-batas tertentu ginjal tidak dapat melakukan fungsinya dalam eliminasi obat sehingga menyebabkan

tertimbunnya obat dalam ginjal yang dapat menyebabkan cedera sel ginjal, terutama daerah tubulus kontortus proksimal (Evan, 1985; Sukandar, 1997; Goldstein, 1996). Ginjal juga menerima 25-30% sirkulasi darah untuk dibersihkan, sehingga berfungsi sebagai organ filtrasi kemungkinan terjadinya perubahan patologi sangat tinggi (Corwin, 2001). Ginjal juga memiliki fungsi dalam mempertahankan keseimbangan air, garam dan elektrolit serta, tidak kalah pentingnya ginjal merupakan kelenjar endokrin yang sedikitnya mengeluarkan tiga hormon.

Tubulus kontortus proksimal merupakan bagian yang paling banyak mengalami kerusakan pada kasus nefrotoksik. Hal ini terjadi karena adanya akumulasi bahan-bahan toksik pada segmen ini, karakter tubulus kontortus proksimal yang memiliki epitel yang lemah dan mudah bocor, perbedaan transport segmental dari sitokrom P-450 dan konjugat sistein  $\beta$ -lyase juga turut berperan dalam meningkatkan kelemahan tubulus kontortus proksimal (Goldstein RS *et al.*, 1996).

Berdasarkan latar belakang maka, penulis ingin membuktikan bahwa pemberian parasetamol selama 1 minggu pada tikus putih mengalami perubahan gambaran histopatologi ginjal, pemberian kombinasi ibuprofen-parasetamol selama 1 minggu pada tikus mengalami perubahan gambaran histopatologi ginjal dan membandingkan kerusakan ginjal antara pemberian parasetamol dan kombinasi ibuprofen parasetamol.

## **1.2. Rumusan Masalah**

Berdasarkan latar belakang, permasalahan yang muncul:

1. Apakah pemberian parasetamol selama 1 minggu pada tikus putih menunjukkan nekrosis gambaran histopatologi ginjal pada bagian glomerulus dan tubulus kontortus proksimal ?
2. Apakah pemberian kombinasi ibuprofen-parasetamol selama 1 minggu pada tikus putih menunjukkan nekrosis gambaran histopatologi ginjal pada bagian glomerulus dan tubulus kontortus proksimal ?
3. Apakah ada perbedaan nekrosis ginjal antara pemberian parasetamol dan kombinasi ibuprofen parasetamol?

## **1.3. Tujuan Penelitian**

1. Untuk mengetahui pemberian parasetamol selama 1 minggu pada tikus putih menunjukkan nekrosis gambaran histopatologi ginjal pada bagian glomerulus dan tubulus kontortus proksimal.
2. Untuk mengetahui pemberian kombinasi ibuprofen parasetamol selama 1 minggu pada tikus putih menunjukkan nekrosis gambaran histopatologi ginjal pada bagian glomerulus dan tubulus kontortus proksimal.
3. Untuk mengetahui perbedaan nekrosis ginjal antara pemberian parasetamol dan kombinasi ibuprofen parasetamol.

#### **1.4. Hipotesis Penelitian**

1. Pemberian Parasetamol selama 1 minggu pada tikus putih dapat mengalami nekrosis gambaran histopatologi ginjal pada bagian glomerulus dan tubulus kontortus proksimal.
2. Pemberian kombinasi Ibuprofen-Parasetamol selama 1 minggu pada tikus putih dapat mengalami nekrosis gambaran histopatologi ginjal pada bagian glomerulus dan tubulus kontortus proksimal.
3. Ada perbedaan nekrosis ginjal antara pemberian parasetamol dan kombinasi ibuprofen parasetamol.

#### **1.5. Manfaat Penelitian**

1. Manfaat untuk peneliti  
Penelitian ini diharapkan dapat memberikan informasi ilmiah mengenai pengaruh pemberian parasetamol dan kombinasi ibuprofen-parasetamol terhadap gambaran histopatologi ginjal tikus wistar jantan sebagai bahan pertimbangan dalam aplikasi.
2. Manfaat untuk masyarakat  
Diharapkan masyarakat mendapatkan sumber informasi tentang dampak penggunaan parasetamol dan kombinasi ibuprofen-parasetamol dalam penggunaan secara 1 minggu berturut-turut.