

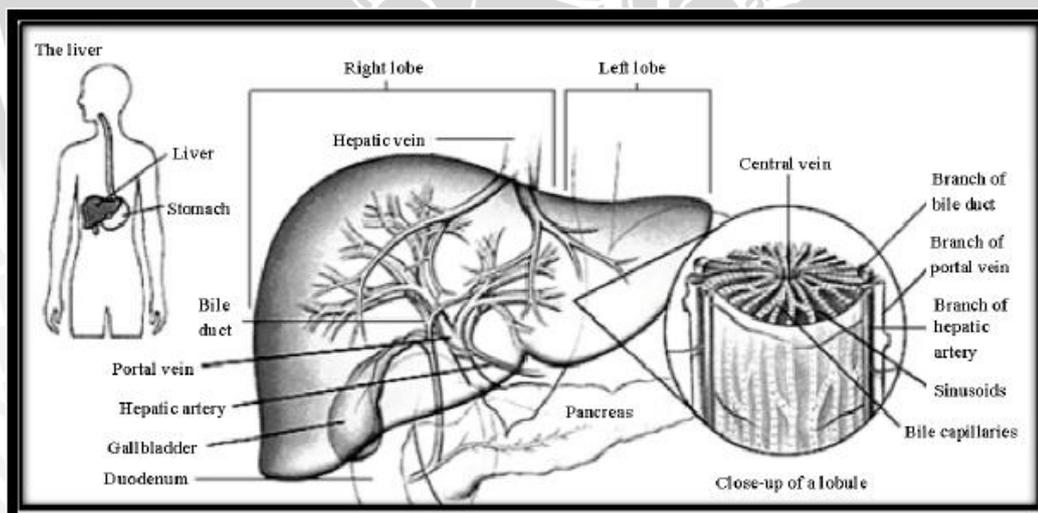
BAB 2

TINJAUAN PUSTAKA

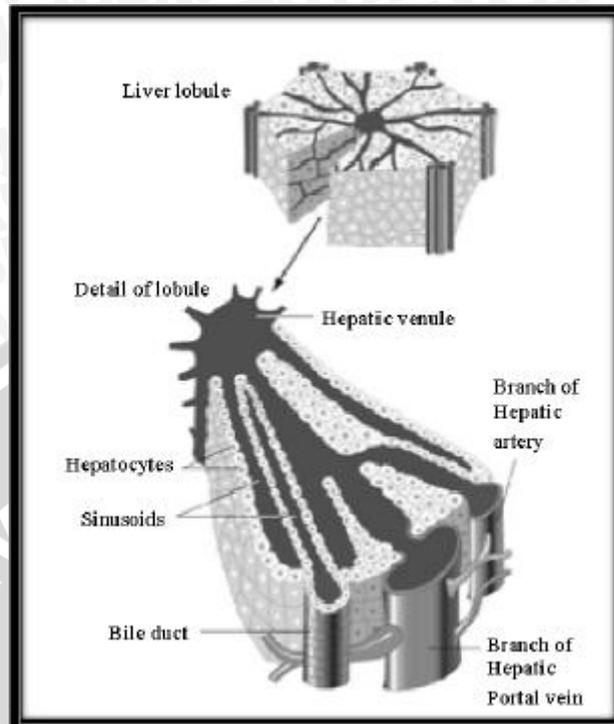
2.1 Hepar

2.1.1 Anatomi Hepar

Hepar merupakan organ terbesar dalam tubuh yang memiliki berat sekitar 1200-1500 gram. Organ ini terletak pada kuadran kanan atas abdomen, dan dilindungi oleh kartilago kostalis sehingga tepi bawahnya mencapai garis kartilago kostalis. Posisi hepar dipertahankan oleh organ lain dan *ligamentum peritoneum*. Permukaan atasnya yang licin membulat terletak di bawah diafragma. *Facies viseralis*nya terletak di atas lambung, duodenum, *flexura hepatica colon*, ginjal kanan, dan kelenjar adrenal kanan (Gibson, 2003). Struktur hepar dan mikroanatomi hepar dapat dilihat pada gambar 2.1, dan 2.2.



Gambar 2.1 Struktur Hepar (Gibson, 2003)



Gambar 2.2 Mikroanatomi Hepar (Gibson, 2003)

2.1.2 Histologi Hepar

Aliran darah total dalam hepar adalah sekitar 1300 mL/menit. Hepar terdiri dari 4 lobus yaitu 2 lobus utama, lobus kanan, dan lobus kiri. Hepar terbentuk dari *sinusoid* yang dikelilingi oleh sel hepatosit. Sel endotelial dan sel *kupffer* juga ditemukan pada *sinusoid* (gambar 2.2). Masing-masing lobus hepar terdiri dari lobulus-lobulus. Secara umum, hepar memiliki jumlah lobulus sekitar 50.000-100.000. Setiap lobus terdiri dari vena sentral yang dikelilingi oleh sekumpulan sel hepar. *Sinusoid* menyebabkan tekstur hepar berbentuk seperti lubang-lubang sehingga mempermudah hepar dilalui oleh sirkulasi darah dalam tubuh (Ansari and Jamil, 2011).

Di dalam hepar terdapat empat sistem yaitu: sistem sel hepatosit, sistem saluran empedu, sistem sirkulasi darah, dan sistem retikulo-endotelial. Sistem

sirkulasi darah di hepar terdiri dari sirkulasi sistemik dan sirkulasi portal. Aliran darah di hepar mencapai 1300 cc setiap menitnya yang setara dengan $\frac{1}{4}$ *cardiac output*. Sebanyak $\frac{3}{4}$ darah dalam hepar disediakan oleh sistem portal dan sisanya disediakan oleh arteri hepar yang merupakan bagian dari sistem sistemik. Hepar menerima darah dari usus dan jantung. Darah dari usus dan jantung akan bercampur di dalam hepar kemudian kembali dialirkan ke jantung melalui vena hepatic. Sistem retikulo-endotelial terdiri dari *kupffer cell*, *lipocytes*, *pit cell*, dan sel endotelial. *Kupffer cell* merupakan sel makrofag yang menempel pada endotelium dan berfungsi dalam proses fagositosis. *Lipocytes* merupakan sel yang menyimpan lemak dalam *sinnusoid*. *Pit Cells* merupakan sel yang juga menempel pada endotelium dan berperan dalam *natural killer lymphocyte* (Ansari and Jamil, 2011).

2.1.3 Biokimia Hepar

Biokimia hepar merupakan salah satu indikator terjadinya kerusakan hepar selain pengamatan pada apoptosis sel hepar dan pengamatan pada histologi anatomi hepar. Fungsi hepar pada hewan coba tikus diamati dengan melakukan pengambilan sampel darah dari jantung. Darah yang diperoleh kemudian disentrifus dengan kecepatan 3000 rpm selama 10-15 menit untuk mendapatkan serum. Kemudian serum dipisahkan ke dalam tabung ependorf. Selanjutnya dilakukan pengukuran terhadap kadar enzim ALT, AST, ALP, dan bilirubin (Panjaitan *et al.*, 2007).

2.1.3.1 Aspartat Aminotransferase (AST)

AST yang sering disebut dengan *Serum Glutamic Oxaloacetic Transaminase* (SGOT) merupakan salah satu biokimia hepar. Kerusakan yang relatif kecil pada sel hati akan meningkatkan kadar enzim ALT dan AST di dalam

darah. Namun, pada tingkat kerusakan yang luas dan parah, ketersediaan enzim ALT dan AST di dalam sel hati sudah sangat rendah akibat kemampuan sel hati dalam mensintesis enzim tersebut sudah berkurang atau hilang sama sekali (Panjaitan *et al.*, 2007).

Bila suatu jaringan mengalami kerusakan yang akut, kadar AST dalam serum meningkat. Peningkatan tersebut disebabkan oleh bebasnya enzim intraseluler dari sel-sel yang rusak ke dalam sirkulasi. Kadar yang sangat meningkat terdapat pada nekrosis hepatoseluler atau infark miokard. AST melakukan reaksi antara asam aspartat dan asam alfa-ketoglutamat. AST berada pada sel parenkim hati, tetapi juga terdapat dalam sel darah merah dan otot skeletal. AST meningkat pada kerusakan hati akut. AST berfungsi mengubah aspartat dan α -ketoglutarat menjadi *oxaloasetat* dan *glutamat*. Terdapat 2 isoenzim yaitu AST 1 merupakan isoenzim sitosol yang terutama berada dalam sel darah merah dan jantung. AST 2 merupakan isoenzim mitokondria yang predominan dalam hepar (Surya, 2009).

AST dapat ditemukan pada jaringan metabolik seperti otot jantung, sel hepar, sel otot skeletal, ginjal, pankreas, dan sel darah merah. Pada saat kondisi gangguan hepar, sel pada jaringan metabolik tersebut akan lisis. AST akan dilepaskan dan diambil oleh darah sehingga kadar serumnya akan meningkat. Peningkatan kadar AST ini sebanding dengan jumlah sel yang rusak. Kadar serum AST akan meningkat 8 jam setelah kerusakan sel dan puncaknya terjadi 24-36 jam. AST akan kembali normal dalam waktu 3-7 hari. Namun, jika kerusakan hepar terjadi secara kronis maka peningkatan kadarnya akan terjadi lebih lama (Pagana, 2014).

AST akan meningkat ketika sel hepatosit rusak akibat penyakit hepar karena AST terdapat di dalam sel hepar. Pada hepatitis akut, peningkatan enzim ini bisa mencapai 20 kali nilai normal. Pada *acute extrahepatic obstruction*, nilai AST akan meningkat menjadi 10 kali nilai normal. Pada sirosis hati, kenaikan enzim ini tergantung pada tingkat inflamasi yang terjadi. Kadar serum AST biasanya dibandingkan dengan ALT. Nilai rasio dari AST/ALT biasanya lebih besar dari 1 pada kondisi sirosis hati akibat alkohol, *liver congesti*, dan tumor pada hepar. Nilai rasio AST/ALT kurang dari 1 dapat ditemukan pada kondisi hepatitis akut dan *viral hepatitis*. Nilai rasio ini menjadi kurang akurat jika kadar AST mencapai 10 kali kadar normalnya (Pagana, 2014). Kadar normal AST dalam darah tertera pada tabel 2.1 di bawah ini :

Tabel 2.1 Nilai Normal AST (Pagana, 2014)

Usia	Nilai Normal (U/L)
0.5 hari	35-140
< 3 tahun	15-60
3-6 tahun	15-50
6-12 tahun	10-50
12-18 tahun	10-40
Dewasa	0,35 U/L atau 0-0,58 μ kat/L (SI Units) wanita lebih cenderung memiliki nilai yang lebih rendah dari pria
Geriatrici	Nilainya lebih tinggi dari dewasa

2.1.3.2 Alanin Aminotransferase (ALT)

ALT yang biasa disebut dengan *Serum Glutamic Piruvic Transaminase* (SGPT) mengkatalisis pemindahan gugus amino antara lain alanin dan asam alfa ketoglutarat. Enzim ini banyak terdapat di sel hepar dan konsentrasinya relatif rendah di jaringan lain. Kadar normal dalam darah 5-35 IU/Liter dan ALT lebih sensitif dibandingkan AST. Kadar AST dan ALT serum meningkat pada hampir semua penyakit hati. Kadar tertinggi ditemukan pada keadaan nekrosis hati yang

luas seperti hepatitis berat, cedera hati akibat toksin atau terganggunya sirkulasi dalam waktu yang lama. Peningkatan yang lebih rendah ditemukan pada hepatitis akut ringan demikian pula pada penyakit hati kronik difus maupun lokal. Jika kadar ALT tiba-tiba turun pada penyakit hepar akut, menandakan bahwa sumber enzim yang masih tersisa telah habis. Jika inflamasi pada hepar yang terjadi bersifat ringan, maka kadar ALT akan lebih awal dan lebih cepat meningkat dari kadar AST (Surya, 2009). Nilai normal dari enzim ALT pada manusia tertera pada tabel 2.2 di bawah ini:

Tabel 2.2 Nilai Normal ALT (Pagana, 2014)

Kategori	Nilai normal (U/L)
Geriatri	Lebih tinggi dibanding dewasa
Dewasa/anak-anak	4-36 U/L pada suhu 37°C atau 4-36 U/L (SI units)
Pria, dan Ras African Americans	Nilainya lebih tinggi dibanding dari dewasa
Bayi	2 kali lebih tinggi dari nilai normal dewasa

ALT dapat ditemukan di hepar, ginjal, jantung, dan otot skeletal. Penyakit atau kerusakan hepar mempengaruhi parenkim hepar dan akan menyebabkan pelepasan enzim ini menuju aliran darah sehingga kadar serumnya akan meningkat. Kebanyakan peningkatan ALT disebabkan oleh disfungsi hepar. Pada kerusakan hepar selain *viral hepatitis*, nilai rasio antara ALT/AST adalah sebesar < 1 . Pada kondisi *viral hepatitis* nilai rasio ALT/AST adalah > 1 (Pagana, 2014).

2.1.3.3 Alkaline Phosphatase (ALP)

Alkalin fosfatase merupakan enzim yang berperan dalam mempercepat hidrolisis fosfat organik dengan melepaskan fosfat anorganik. Enzim ini terdapat dalam banyak jaringan, terutama di hati, tulang, mukosa usus, dan plasenta.

Peningkatan ALP terjadi akibat adanya kolestasis dan pada obstruksi intra maupun ekstrasiliar enzim ini akan meningkat 3-10 kali dari nilai normal sebelum timbul ikterus (Panjaitan *et al.*, 2007).

ALP dapat ditemukan pada hepar, *biliary tract epithelium*, mukosa usus, plasenta, dan tulang. Enzim phosphatase ini dinamakan alkaline karena fungsinya yang dapat meningkatkan pH hingga 9-10. Pengukuran enzim ini penting untuk mendeteksi kerusakan hepar dan tulang. Pada hepar, ALP terdapat di sel *kupffer*. Enzim ALP akan meningkat pada kerusakan intrahepatik dan ekstrahepatik. Isoenzim dari ALP dapat dijadikan pembeda antara kerusakan hepar atau tulang. Isoenzim ini biasanya dibedakan dari kestabilannya terhadap panas *electrophoresis*. Isoenzim hepar ALP1 bersifat stabil terhadap panas sedangkan isoenzim tulang ALP2 akan diinaktivasi oleh panas. Deteksi dari isoenzim dapat membantu dalam membedakan sumber penyakit yang menyebabkan peningkatan kadar ALP. Isoenzim ALP1 akan meningkat pada kondisi kerusakan hepar. Isoenzim ALP2 akan meningkat pada kondisi kerusakan tulang (Pagana, 2014). Nilai normal ALP tertera pada tabel 2.3.

Tabel 2.3 Nilai Normal ALP (Pagana, 2014)

Usia	Nilai normal (U/L)
< 2 tahun	85-235
2-8 tahun	65-210
9-15	60-300
16-21	30-200
Dewasa	30-120 atau 0,5-2,0 μ kat/L (SI units)
Geriatric	Nilainya lebih tinggi dari dewasa

2.1.3.4 Bilirubin

Bilirubin merupakan pigmen empedu yang berasal dari sel erosit tua yang dihancurkan di limpa serta dari sumber-sumber lain seperti mioglobin dan sitokrom. Faktor penyebab peningkatan kadar bilirubin total adalah kebocoran

bilirubin dari sel duktuli intrahepatik sehingga bilirubin bisa masuk ke dalam aliran darah dan dapat memasuki semua cairan tubuh seperti cairan otak, cairan asites atau mewarnai kulit, *sclera*, dan lain-lain (Panjaitan *et al.*, 2007).

Bilirubin merupakan salah satu komponen empedu yang dihasilkan di hepar. Metabolisme bilirubin dimulai dengan pemecahan sel darah merah di *reticuloendothelial system* terutama di limpa. Pada gambar 2.3 dapat dilihat proses pembentukan bilirubin dimulai dari hemoglobin yang dilepaskan dari sel darah merah, kemudian dipecah menjadi molekul *heme* dan *globin*. *Heme* kemudian dikatabolisme untuk membentuk *biliverdin* yang akan diubah menjadi bilirubin. Bilirubin ini disebut bilirubin tidak terkonjugasi (bilirubin indirek). Pada hepar, bilirubin indirek dikonjugasi dengan molekul glukoronid sehingga menghasilkan bilirubin terkonjugasi. Bilirubin terkonjugasi ini kemudian dikeluarkan dari sel hepar dan menuju *intrahepatic canaliculi* sehingga mengalir ke saluran hepatik, saluran empedu, dan usus besar. Bilirubin indirek didapat dari hasil pengurangan bilirubin total dengan bilirubin direk (Pagana, 2014).

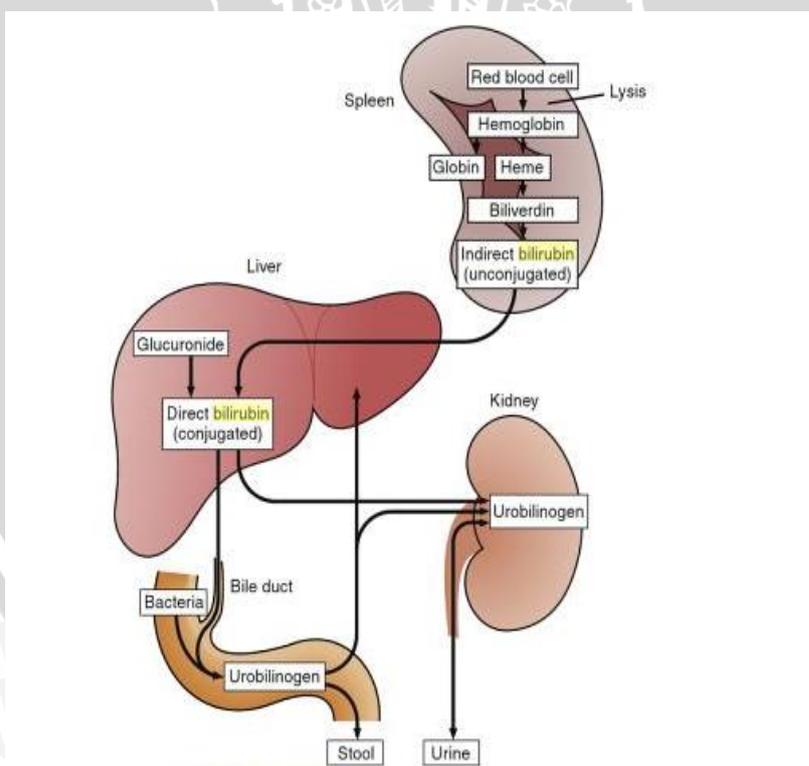
Unconjugated hyperbilirubinaemia atau peningkatan bilirubin indirek ditetapkan jika rasio antara bilirubin direk dengan bilirubin total adalah sebesar 20-30%. *Conjugated hyperbilirubinaemia* atau peningkatan bilirubin direk ditetapkan jika rasio antara bilirubin direk dengan bilirubin total adalah > 70%. *Unconjugated hyperbilirubinaemia* dan *conjugated hyperbilirubinaemia* dapat terjadi secara bersamaan jika rasio antara bilirubin direk dan bilirubin total adalah 30-60% (Fevry, 2008).

Tingkat keparahan DILI dapat dibedakan menjadi 3 kategori yaitu ringan, sedang, dan berat. Salah satu kriteria yang menentukan kategori tersebut adalah nilai total serum bilirubin. Kategori ringan menunjukkan total serum bilirubin < 2,5

mg/dL. Kategori sedang menunjukkan total serum bilirubin $\geq 2,5$ mg/dL sedangkan untuk kategori berat menunjukkan total serum bilirubin $\geq 2,5$ mg/dL, dan disertai dengan kegagalan fungsi hepar serta organ lainnya (Fontana *et al.*, 2010). Nilai normal bilirubin tertera pada tabel 2.4.

Tabel 2.4 Nilai Normal Bilirubin (Pagana, 2014)

	Dewasa / geriatri / anak-anak	Bayi baru lahir
Total bilirubin	0,3-1,0 mg/dL atau 5,1-17 $\mu\text{mol/L}$ (SI units)	1,0-12,0 mg/dL atau 17,1-20,5 $\mu\text{mol/L}$ (SI units)
Indirect bilirubin	0,2-0,8 mg/dL atau 3,4-12,0 $\mu\text{mol/L}$ (SI units)	
Direct bilirubin	0,1-0,3 mg/dL atau 1,7-5,1 $\mu\text{mol/L}$ (SI units)	



Gambar 2.3 Proses Pembentukan Bilirubin (Pagana, 2014)

2.2 Drug Induced Liver Injury (DILI)

2.2.1 Definisi Drug Induced Liver Injury (DILI)

Drug Induced Liver Injury merupakan suatu keadaan yang diinduksi oleh golongan obat yang menyebabkan penyakit hepar akut maupun kronis. DILI merupakan penyebab utama gagal hepar akut di beberapa negara di dunia dan menjadi salah satu parameter penting dalam persetujuan pemakaian obat-obatan dalam terapi. Banyaknya parameter klinis yang harus dipastikan dalam diagnosa DILI sering kali menyebabkan keterlambatan dalam diagnosa DILI (Fontana *et al.*, 2010). DILI dapat diklasifikasikan menjadi DILI intrinsik dan DILI idiosinkratik. DILI intrinsik bersifat *dose dependent* dan dapat diprediksi seperti contohnya toksisitas parasetamol. DILI idiosinkratik tidak tergantung pada dosis dan tidak dapat diprediksi (Chalasanani and Bjornsson, 2010).

2.2.2 Prevalensi Drug Induced Liver Injury (DILI)

Sebanyak 1,2 %-6,6 % kasus penyakit hepar akut disebabkan oleh DILI. Insiden DILI pada populasi adalah sekitar 1-2 kasus setiap 100.000 orang per tahunnya. Di negara barat, sebagian besar kasus DILI yang dilaporkan berhubungan dengan obat antibiotik, antikonvulsan, dan agen psikotropik (Fontana *et al.*, 2010).

Di Indonesia, banyak laporan kejadian DILI yang disebabkan oleh OAT. Menurut Riset Kesehatan Dasar tahun 2013, prevalensi penduduk Indonesia yang didiagnosis TB paru oleh tenaga kesehatan adalah 0.4 persen. Lima provinsi dengan TB paru tertinggi adalah Jawa Barat (0,7%), Papua (0,6%), Jakarta (0,6%), Gorontalo (0,5%), Banten (0,4%), dan Papua Barat (0,4%). Dari seluruh penduduk yang didiagnosis TB paru oleh tenaga kesehatan, hanya

44,4% diobati dengan obat program. Lima provinsi terbanyak yang mengobati TB dengan obat program adalah Jakarta (68,9%), Yogyakarta (67,3%), Jawa Barat (56,2%), Sulawesi Barat (54,2%), dan Jawa Tengah (50,4%) (Risksdas, 2013). Dari prevalensi diagnosis TB paru tersebut, dapat diketahui pula prevalensi penggunaan OAT di Indonesia.

2.2.3 Etiologi *Drug Induced Liver Injury* (DILI)

Faktor risiko terjadinya DILI adalah seperti usia, jenis kelamin, dosis harian, profil metabolisme, interaksi obat, penggunaan alkohol, dan penyakit penyerta. Pada usia muda, penggunaan asam valproat dan aspirin lebih sering dilaporkan dalam kasus DILI. Pada usia dewasa yang dilaporkan dapat menyebabkan DILI adalah penggunaan eritromisin, halotan, isoniazid, nitrofurantoin, dan flucloxacillin. Resiko hepatotoksik pada penggunaan isoniazid meningkat seiring dengan meningkatnya usia. Dalam sebuah penelitian di Amerika, insiden hepatotoksik akibat isoniazid mencapai 4,4 % dalam 1000 pasien yang berusia 25-34 tahun dan meningkat menjadi 20,83 % dalam 1000 pasien yang berusia 50 tahun ke atas. Usia menjadi salah satu faktor resiko DILI karena pada usia lanjut fungsi ginjal mulai menurun sehingga meningkatkan konsentrasi obat di hepar yang akan menyebabkan gangguan pada volume hepar dan aliran darah di hepar (Chalasan and Bjornsson, 2010).

Wanita lebih banyak mengalami DILI idiosinkratik dibandingkan laki-laki berdasarkan prevalensi DILI di berbagai penelitian. Wanita dan laki-laki memiliki perbedaan dalam resiko mengalami DILI. Pada wanita, penggunaan obat-obatan seperti halotan, flucloxacillin, isoniazid, nitrofurantoin, chlorpromazin atau eritromisin lebih cenderung menyebabkan DILI sedangkan pada laki-laki pada penggunaan obat azathioprine (Chalasan and Bjornsson, 2010).

Dosis harian menjadi salah satu faktor resiko DILI karena menurut penelitian ditemukan bahwa DILI jarang terjadi pada pemberian dosis obat < 10 mg per hari dan lebih sering terjadi pada pemberian dosis obat > 1 gram per hari. Profil metabolisme juga berperan sebagai salah satu faktor resiko karena obat-obatan yang sebagian besar dimetabolisme di hepar memiliki resiko lebih besar menyebabkan DILI dibandingkan obat-obatan yang hanya sebagian kecil atau tidak dimetabolisme di hepar (Chalasan and Bjornsson, 2010).

Pembentukan metabolit toksik yang reaktif berperan penting sebagai patogenik. Beberapa jenis obat dapat memodifikasi potensi hepatotoksik karena induksi enzim dan peningkatan metabolit aktif. Dalam penelitian meta analisis tentang efek hepatotoksik isoniazid dan rifampin, insiden kerusakan hepar lebih banyak terjadi pada penggunaan kombinasi kedua obat ini dibandingkan dengan penggunaan tunggal masing-masing obat. Rifampin yang dapat menginduksi enzim mikrosomal menyebabkan peningkatan resiko kerusakan hepar dari penggunaan isoniazid. Selain itu pirazinamid juga dilaporkan dapat meningkatkan efek hepatotoksik dari isoniazid (Chalasan and Bjornsson, 2010).

Pengkonsumsi alkohol dapat menyebabkan DILI karena dalam penelitian disebutkan bahwa penyalahgunaan alkohol kronis dapat meningkatkan efek hepatotoksik dari OAT karena alkohol dapat menginduksi enzim hepar CYP2E1. Pasien dengan penyakit penyerta seperti hepatitis, infeksi HIV, dan diabetes yang menerima OAT lebih rentan mengalami DILI dibandingkan dengan pasien yang hanya menerima OAT tanpa disertai penyakit penyerta (Chalasan and Bjornsson, 2010).

2.2.4 Patogenesis *Drug Induced Liver Injury* (DILI)

DILI dapat disebabkan oleh toksisitas langsung dari suatu senyawa, metabolit atau dari respon imunologis yang mempengaruhi sel hepatosit, sel epitel hepar, dan *liver vasculature*. Pada banyak kasus, mekanisme pasti dari faktor-faktor yang menyebabkan DILI masih belum jelas. Kejadian DILI diperkirakan tergantung pada jumlah dosis yang menyebabkan kerusakan hepar pada hewan coba dan terjadi secara bertahap. Kerusakan akibat radikal bebas menyebabkan nekrosis pada daerah sekitar arteri hepatic yang merupakan tempat terbesar terjadinya proses metabolisme dan proses detoksifikasi oleh antioksidan. Penyebab terbesar DILI tergolong idiosinkratik atau tidak dapat diprediksi. Nekrosis hepatosit biasanya terjadi pada lobulus hepatic.

Pada kondisi DILI terjadi reaksi hipersensitivitas dan reaksi metabolik. Reaksi hipersensitivitas terjadi ketika metabolit obat imunogenik berikatan kovalen dengan protein hepatic sehingga membentuk *haptens* atau *neoantigens*. *Antibody-dependent cytotoxic T-cell* dan reaksi hipersensitivitas yang melibatkan *eosinophil* akan distimulasi pada tahap ini. Pelepasan tumor *necrosis factor* (TNF)- α , *interleukin* (IL)-12, dan *interferon* (IFN)- γ akan mempromosikan kematian sel (apoptosis) dan efek ini dihambat oleh IL-4, IL-10, IL-13, dan *monocyte chemotactic protein-1*. Reaksi metabolik idiosinkratik disebabkan oleh variasi genetik pada jalur biotransformasi obat dimana terjadi proses sintesis atau abnormalitas detoksifikasi dari metabolit hepatic. Reaksi metabolik idiosinkratik ini dapat berlangsung selama beberapa hari hingga minggu dihitung dari paparan terakhir (Saukkonen *et al.*, 2006).

2.2.5 Mekanisme Kerusakan Hepar pada *Drug Induced Liver Injury* (DILI)

2.2.5.1 Isoniazid

Metabolit reaktif *mono-acetyl hydrazine* (MAH) dari isoniazid bersifat toksik terhadap jaringan karena tergolong radikal bebas. Pada tikus, antioksidan *glutathione peroxidase* dan aktivitas katalase ditekan oleh isoniazid walaupun aktivitas reduktase oleh *glutathione* meningkat. *Antioxidant N-acetyl-cysteine*, yang merupakan substrat dari sintesis *glutathione* akan menghambat kerusakan hepar yang disebabkan oleh isoniazid. Reaksi metabolik idiosinkratik juga terjadi pada kondisi DILI akibat isoniazid. MAH yang merupakan metabolit dari isoniazid akan berikatan kovalen dengan makromolekul hepar dan proses ini dimediasi oleh *micro-somal enzyme*. Pasien dengan polimorfisme pada *homozygous cytochrome P450 2E1 c1/c1 host gene* akan mengalami peningkatan aktivitas *cytochrome P450 2E1* dan memiliki resiko lebih tinggi mengalami hepatotoksik (Saukkonen *et al.*, 2006). Pemberian isoniazid yang menginduksi peningkatan enzim ALT dan AST adalah pada dosis 50 mg/kgBB/hari (Sulistyoningrum dan Pribadi, 2010).

2.2.5.2 Rifampin

Aktivasi oksidatif dari MAH yang merupakan metabolit reaktif dari isoniazid dimediasi oleh *cythochrome P450*. Sitokrom tersebut dapat diinduksi oleh rifampin sehingga rifampin berperan dalam mekanisme hepatotoksik dari isoniazid karena menurut penelitian pemberian isoniazid bersama dengan rifampin menghasilkan efek hepatotoksik yang lebih besar (Tayal *et al.*, 2007). Peningkatan kadar bilirubin terkonjugasi merupakan salah satu akibat dari rifampin yang menghambat pompa keluar garam empedu yang utama. Peningkatan bilirubin yang asimtomatik juga dapat disebabkan oleh

terganggunya klirens bilirubin pada membran sinusoidal atau terhalanginya sekresi bilirubin di tahap *canalicular*. Kerusakan hepar akan menimbulkan reaksi hipersensitivitas yang akan meluas pada pemberian dosis secara intermiten. Reaksi hipersensitivitas dilaporkan akan terjadi bersamaan dengan kondisi lain seperti gangguan ginjal, anemia hemolitik atau *flu-like syndrome* (Saukkonen *et al.*, 2006). Pemberian rifampin yang menginduksi peningkatan enzim ALT dan AST adalah pada dosis 50 mg/kgBB/hari (Sulistyoningrum dan Pribadi, 2010).

2.2.5.3 Pirazinamid

Pirazinamid dapat menyebabkan DILI melalui mekanisme idiosinkratik, dan *dose-dependent*. Beberapa dekade yang lalu dilaporkan bahwa pirazinamid akan menyebabkan hepatotoksik pada dosis 40-50 mg/kgBB. Pirazinamid dapat meningkatkan kadar *nicotinamide acetyl dehydrogenase* pada hepar tikus yang akan menyebabkan timbulnya radikal bebas. Pasien yang sudah pernah mengalami hepatotoksik akibat isoniazid akan memiliki reaksi hepatotoksik yang lebih berat pada pemberian rifampin dan pirazinamid. Pirazinamid akan menginduksi reaksi hipersensitivitas yang melibatkan *eosinophil* (Saukkonen *et al.*, 2006). Pemberian pirazinamid pada dosis 135 mg/kgBB/hari selama 30 hari dapat meningkatkan kadar biokimia hepar yaitu AST, ALT, ALP, dan total bilirubin (Jaydeokar *et al.*, 2014).

2.2.6 Manifestasi Klinik *Drug Induced Liver Injury* (DILI)

Gejala klinis dari DILI secara umum yang menandakan kerusakan hepar akut adalah lelah, mual, nyeri perut, demam, urin menjadi berwarna seperti teh, *jaundice*, dan pruritus. Timbulnya gejala dapat membedakan antara kerusakan hepatoseluler atau *cholestatic injury*. Jika pruritus timbul di awal maka menandakan adanya *cholestatic injury*, namun jika timbul di akhir maka

menandakan adanya kerusakan hepatoseluler. Gejala hipersensitivitas juga dapat membantu dalam diagnosa DILI seperti adanya ruam kulit, demam, edema pada wajah, dan *lymphadenopathy* bersama dengan timbulnya *eosinophilia* atau *atypical lymphocytosis*. Gejala hipersensitivitas biasanya timbul pada kejadian DILI yang disebabkan oleh antikonvulsan, sulfonamid, dan allopurinol (Fontana *et al.*, 2010). Pemeriksaan laboratorium yang bisa dijadikan tanda-tanda terjadinya DILI adalah adanya gejala *jaundice* disertai nilai serum bilirubin > 2,5 mg/dL dan adanya peningkatan kadar ALT, AST atau ALP. Peningkatan ALT atau AST terjadi jika kadarnya lebih dari 5 x kadar normal dan peningkatan ALP pada saat kadarnya lebih dari 2 x kadar normal (Bell and Chalasani, 2009). Kriteria DILI ditunjukkan pada tabel 2.5.

Tabel 2.5 Kriteria *Drug Induced Liver Injury* (DILI) (Bell and Chalasani, 2009)

Kriteria Inklusi	Kriteria Eksklusi
Dewasa atau anak-anak > 2 tahun	Sebelumnya sudah mengalami kerusakan hepar seperti <i>sclerosing cholangitis</i> , <i>autoimmune hepatitis</i> , atau <i>primary biliary cirrhosis</i>
Kerusakan hepar disebabkan oleh obat, herbal atau suplemen dalam kurun waktu 6 bulan	Hepatotoksisitas karena acetaminophen
Timbul gejala DILI : <ul style="list-style-type: none"> • <i>Jaundice</i> atau bilirubin serum > 2,5 mg/dL, dan peningkatan ALT, AST atau ALP • Peningkatan ALT atau AST serum (> 5 x ULN) atau peningkatan ALP (> 2 x ULN) • Pasien yang sebelumnya sudah memiliki penyakit hepar (hepatitis B kronis atau hepatitis C), mengalami peningkatan ALT atau AST (> 5 x ULN) atau peningkatan ALP (> 2 x ULN) 	Transplantasi hepar

Selain dari kriteria inklusi dan eksklusi tersebut, terdapat juga beberapa keterangan yang harus jelas dalam menegakkan diagnosa DILI yaitu: jenis

kelamin, durasi terapi dari obat yang dicurigai menyebabkan hepatotoksik, mula dari gejala *jaundice*, riwayat konsumsi alkohol, kondisi kritis lain (gagal jantung, *shock*, sepsis, dan pemberian nutrisi parenteral), pengobatan lain yang dikonsumsi sebelum onset dari kerusakan hepar terjadi, nilai waktu pembekuan darah atau INR, dan nilai *eosinophils* (Fontana *et al.*, 2010).

2.2.7 Pengobatan *Drug Induced Liver Injury* (DILI)

Penanganan pertama yang dilakukan saat DILI terjadi adalah penghentian dari pengkonsumsian obat segera setelah diagnosa ditentukan. Banyak pasien yang keadaannya membaik setelah penghentian obat-obatan penyebab DILI namun ada juga yang tetap mengalami gejala-gejala DILI dalam waktu yang lebih lama. Pasien yang tidak langsung pulih dari gejala DILI biasanya mengalami kerusakan hepar kronis, gagal hepar akut atau menjalani transplatasi hepar dan kemungkinan terburuknya adalah meninggal dunia. Obat kortikosteroid sering digunakan pada pasien dengan kerusakan hepar yang progresif atau kronis, namun keamanan dan efikasi dari obat ini untuk gangguan hepar akibat DILI masih belum jelas. Selain itu, ursodiol juga sering diberikan untuk pasien yang mengalami DILI, namun efikasinya pada gangguan hepar akibat DILI masih belum jelas setelah dilakukan beberapa penelitian. Penelitian prospektif yang dilakukan secara acak menemukan bahwa pemberian *N-acetylcystein* pada 45 kasus gagal hepar akut menunjukkan hasil yang cukup baik pada pasien, namun penelitian lebih lanjut diperlukan untuk mengetahui efikasinya terhadap pasien dengan kerusakan hepar yang lebih ringan (Fontana *et al.*, 2010).

2.3 Semanggi Gunung (*Hydrocotyle sibthorpioides* Lam.)

2.3.1 Morfologi, dan Taksonomi Semanggi Gunung

Semanggi gunung merupakan tanaman tak berkayu, tumbuh liar di padang rumput, di tepi sungai, kebun, dan tempat pekarangan kosong yang lembab. Tanaman ini merayap, menjalar, berbatang kecil, bercabang banyak, dan berongga. Daun bertangkai panjang, bentuknya bundar berlekuk, bagian tepi terbagi menjadi 5-7 lekukan, dan berwarna hijau muda sampai tua. Bunga majemuk berbentuk bongol dan warnanya kuning cerah. Buahnya berukuran kecil dan berwarna merah muda. Semanggi gunung memiliki nama lain yaitu pegagan embun, antanan berurit, alembut, a-tikus, tikim, patikim, teke cena, patikan cina, calingan rambat, saltun, kurawer-galeng, rendeng, katepan, andem, dan penjelangan. Nama China semanggi gunung yaitu tian hu sui (Sunanto, 2009).



Gambar 2.4 Tanaman Semanggi Gunung (Wijayakusuma, dan Dalimartha, 1995)

Taksonomi Semanggi gunung (Sunanto, 2009) :

Divisi : Spermatophyta

Subdivisi : Magnoliophyta

Kelas : Rosidae

Ordo : Apiales

Famili : Apiaceae

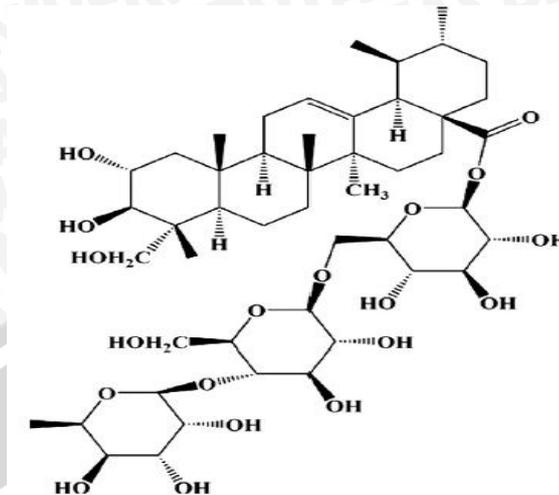
Genus : *Hydrocotyle*

Spesies : *Hydrocotyle sibthorpioides* Lam.

2.3.2 Kandungan Fitokimia, dan Aktivitas Farmakologi Semanggi Gunung

Kandungan fitokimia dari semanggi gunung adalah senyawa asiatikosida, madekasida, dan asam klorogenik (Maulidiani *et al.*, 2011). Asiatikosida adalah senyawa golongan glikosida triterpenoid yang merupakan salah satu jenis saponin dan mengandung molekul gula yang terdiri satu molekul ramnosa dan dua molekul glukosa (gambar 2.5). Aglikon triterpen dari asiatikosida ini disebut asam asiatikat yang mempunyai gugul alkohol primer, glikol, dan satu buah karboksilat teresterifikasi dengan gugus gula (Reniza, 2003).

Asiatikosida ini merupakan salah satu senyawa aktif yang terkandung dalam pegagan, disamping masih banyak senyawa-senyawa lain. Senyawa asiatikosida bersifat semi polar karena adanya ikatan glikosida antara molekul gula dengan gugus benzena dan mempunyai BM 959,15 (Reniza, 2003).



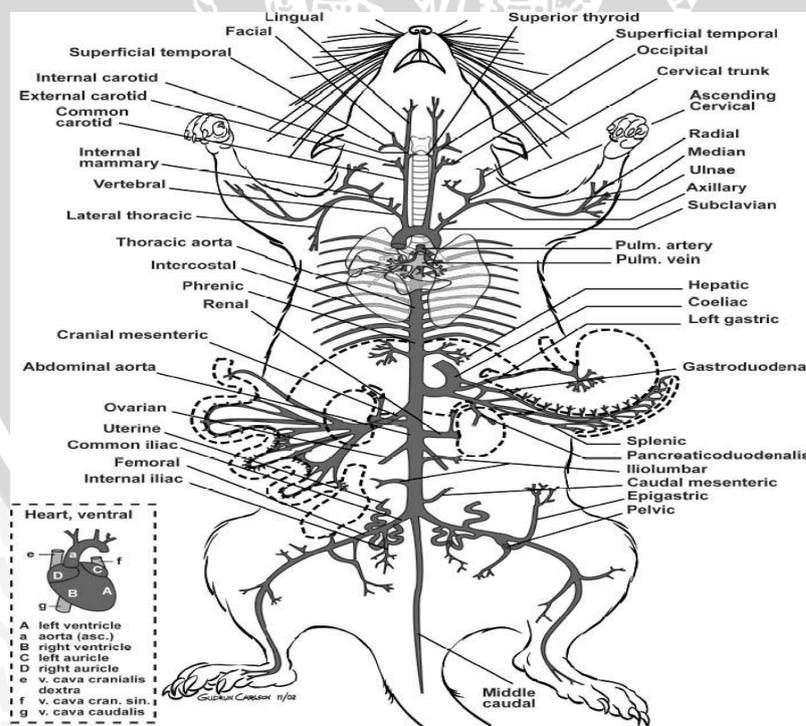
Gambar 2.5 Struktur Asiatikosida (Lin *et al.*, 2013)

Menurut salah satu penelitian etnomedisinal di India, hasil dekokta dari tanaman semanggi gunung digunakan sebagai pengobatan sirosis, hepatitis, dan *jaundice* (Srivastava *et al.*, 2012). Dari segi farmakodinamik dilaporkan bahwa asiaticosida secara efektif dapat menurunkan kadar HbsAg/HbeAg, HBV DNA ekstraselular, dan transkripsi DNA virus tanpa adanya tanda toksisitas. Analisis dari kadar ALT/AST dan patologis hepar juga mengalami perbaikan karena asiaticosida dapat mengurangi kerusakan hepar (Huang *et al.*, 2013). Dalam sebuah penelitian yang memakai tikus sebagai hewan cobanya, didapatkan hasil bahwa pada dosis asiaticosida sebesar 5, 10, dan 20 mg/kg/hari dapat berperan sebagai hepatoprotektor dengan cara menurunkan kadar *aminotransferase*, apoptosis sel hepar, dan memperbaiki patologis dari hepar (Zhang *et al.*, 2010). Menurut sebuah sumber pustaka, asiaticosida memang memiliki efek hepatoprotektif dengan cara mempengaruhi kadar AST, ALT, ALP, dan bilirubin yang diukur melalui sampel darah (Sampath *et al.*, 2012).

Mekanisme asiatikosida sebagai antioksidan adalah dengan cara mendonorkan elektron atau hidrogen kepada radikal bebas sehingga radikal bebas menjadi molekul yang stabil. Antioksidan berperan sebagai reduktor yang mendonorkan elektron kepada radikal bebas sehingga radikal bebas mengalami reduksi (Ghosh, 2014). Gugus pada asiatikosida yang berperan sebagai antioksidan adalah gugus fenolik. Gugus fenolik merupakan cincin aromatik dengan satu atau lebih gugus hidroksi. Gugus fenolik ini yang akan mendonorkan atom hidrogen kepada radikal bebas (Zainol *et al.*, 2003).

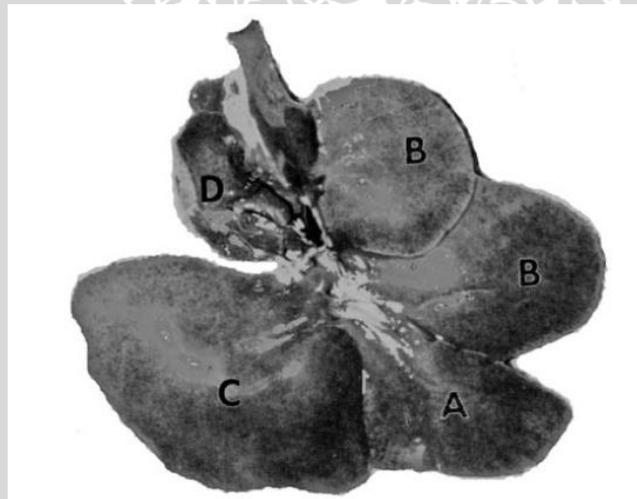
2.4 Tikus Wistar

Tikus wistar adalah salah satu hewan coba yang sering digunakan untuk penelitian termasuk penelitian dalam gangguan hepar.



Gambar 2.6 Anatomi Tikus (Suckow *et al.*, 2006)

Hepar tikus dibagi menjadi 4 lobus yaitu lobus median, lobus lateral kanan, lobus kiri, dan lobus kaudat. Lobus median merupakan lobus yang menunjang celah bagain dalam hepar dan lobus lateral kanan dapat dibagi menjadi lobus kranial dan kaudal. Lobus kiri merupakan lobus yang paling besar dan lobus kaudal adalah lobus yang terletak di dekat esofagus (gambar 2.7). Tikus tidak memiliki kantong empedu. Saluran empedu yang berasal dari masing-masing lobus akan langsung menuju duodenum. Saluran ini terhubung ke duodenum sepanjang 25 mm dari *pyloric sphincter*. Metabolisme hepar tikus memiliki persamaan dengan manusia sehingga tikus dapat dijadikan hewan coba pada penelitian tentang gangguan hepar (Suckow *et al.*, 2006).



Gambar 2.7 Hepar Tikus Wistar (Suckow *et al.*, 2006)

Pengukuran AST dan ALT direkomendasikan untuk evaluasi toksisitas hepatoseluler pada tikus karena metabolisme hepar pada hewan ini serupa dengan yang terjadi pada manusia. Senyawa hepatotoksik yang menyebabkan gangguan hepar dapat meningkatkan aktivitas enzim secara abnormal. Oleh karena itu, kondisi gangguan hepar akan dapat dibuktikan dengan peningkatan

biokimia hepar pada tikus (Suckow *et al.*, 2006). Biokimia hepar pada tikus tertera pada tabel 2.6 di bawah ini :

Tabel 2.6 Kadar Biokimia Hepar Tikus Wisar Crl:WI (Han) (Giknis and Clifford, 2008)

Parameter	Unit	Rata-rata	S.D	Rentang
AST	IU/L	96	24	63-175
ALT	IU/L	30	8	19-48
ALP	IU/L	66	21	36-131
Bilirubin total	mg/dL	0,1	0,04	0,04-0,2
Bilirubin direk	mg/dL	0,04	0,01	0,03-0,06
Bilirubin indirek	mg/dL	0,06	0,03	0-0,1

