

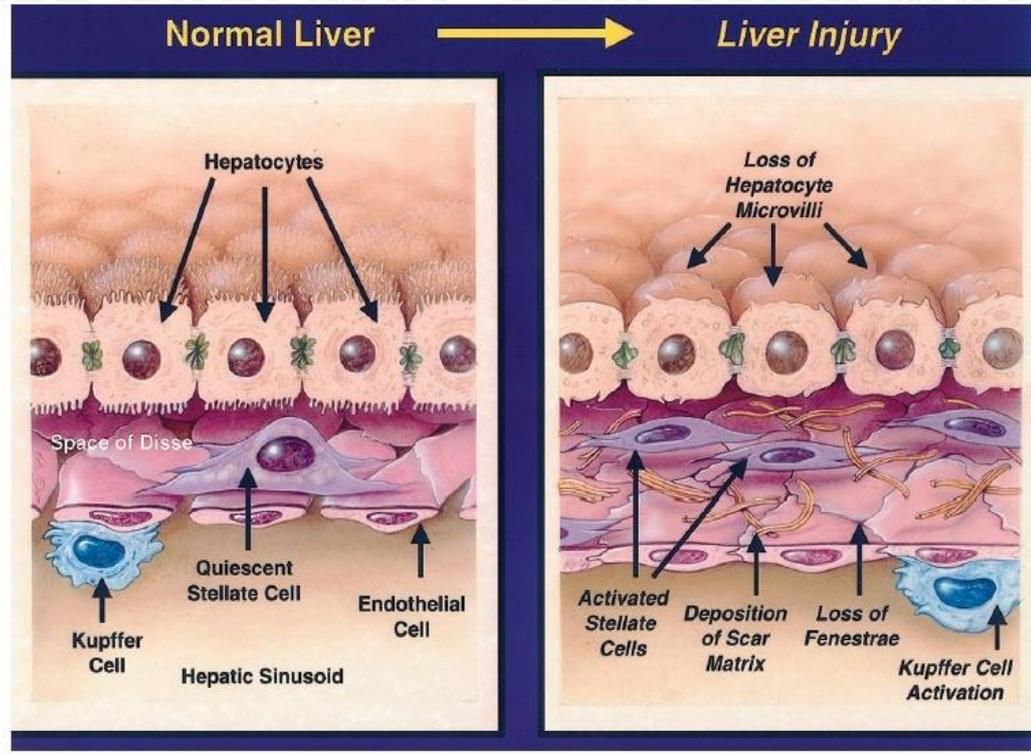
BAB 2

TINJAUAN PUSTAKA

2.1 Fibrosis Hati

2.1.1 Pengertian fibrosis hati

Fibrosis hati adalah patofisiologi penting akibat dari terjadinya injuri kronik pada hati, yang mempresentasikan mekanisme dasar pertahanan alami pada hati dan merupakan komplikasi klinik pada hampir seluruh penyakit hati kronik (Roger, 2007). Fibrosis hati yang terjadi ditandai dengan aktivasi seluler dari *Hepatic Stellate cell* (HSC) dan mediator nya. Pada keadaan injuri pada hati, HSC menjadi aktif berubah seperti fenotip dari myofibroblas yang berkontraksi, berproliferasi, dan bersifat fibrogenik. Kolagen dan matriks ekstra seluler lain nya juga terbentuk secara berlebihan yang mengakibatkan terjadinya jaringan sikatrik pada parenkim hati. Aktivasi dari HSC ini mengalami dua fase utama, yaitu fase inisiasi (biasa juga disebut fase pre inflamasi), dan fase persuasi, yang akan di ikuti dengan fase resolusi, apabila injuri yang terjadi dapat segera ditangani. Hal lainnya yang juga mempengaruhi kejadian fibrosis pada hati adalah aktivasi dari sel kupffer yang memicu infiltrasi dari monosit sirkulasi, mengaktifasi dan membuat kecenderungan pembentukan agregat dari platelet, dan terjadinya kerusakan hepatosit oleh karena aktivasi dari *platelet-derived growth factor* (PDGF) dan *transforming growth factor β 1* (TGF- β 1) yang membangun kaskade sinyal intrasel setelah bertemu dengan reseptor HSC yang aktif tadi. Fibrosis hati ini merupakan hal dinamik dan reversibel, yang merupakan hasil keseimbangan dari fibrogenesis dan kerusakan dari degradasi matriks yang dihasilkan tadi (Ismail, 2011).



Gambar 2.1. Perubahan jaringan hati saat fibrosis (Friedmen, 2003)

2.1.2 Etiologi fibrosis hati

Hampir seluruh penyakit kronik pada hati mempunyai gambaran fibrosis hati dengan karakteristik penampakan berupa rusaknya parenkim hati dan terjadinya inflamasi (Elisabetta *et al.*,2011). Fibrosis yang didapat merupakan suatu hasil dari beberapa faktor-faktor patogen dan keterpaparan yang lama terhadap zat yang toksis pada hati seperti konsumsi alkohol dalam waktu lama, kolestasis, penyakit autoimun pada hati, kelebihan zat besi ataupun tembaga, virus hepatitis kronis, dan adanya penyakit *non-alcoholic fatty liver* (NAFLD) (Baranova *et al.*,2011). Berikut adalah penyebab utama terjadinya fibrosis hati dan penjelasannya.

1. Alkohol

Konsumsi alkohol adalah faktor pencetus terjadinya penyakit hati paling banyak didunia. Alkohol dapat menyebabkan terjadinya *fatty liver*, *alcoholic hepatitis*, fibrosis/*chirrosis*, dan karsinoma hepatoseluler (Elisabetta *et al.*,2011). Proses dari pemecahan etanol menghasilkan dua

agen faktor fibrosis , yaitu asetaldehid dan *Reactive Oxygen Species* (ROS). Asetaldehid yang merupakan hasil metabolisme dari alkohol, yang dapat meningkatkan sekresi dari *transforming growth factor β 1* (TGF β 1) dan menginduksi ekspresi dari reseptor TGF β tipe II pada *hepatic stellate cell* (HSC), yang merupakan kunci pada produksi kolagen pada hati. Sedangkan keterpaparan hepatosit pada ROS yang dihasilkan oleh metabolisme alkohol membuat HSC sensitif terhadap berbagai faktor pro inflamasi dan dapat memicu produksi dari mediator inflamasi yang berkontribusi terhadap perubahan kearah fibrosis hati (Baranova *et al.*,2011).

2. Hepatitis virus kronik

Infeksi virus kronis seperti virus hepatitis B dan virus hepatitis C mempunyai peran yang penting dalam pemicu terjadinya fibrosis hati. Fibrosis yang terjadi biasanya berawal dari bagian portal dari hati. Patogenesis terjadinya fibrosis pada infeksi virus kronis ini merupakan multifaktorial, seperti gabungan berbagai pengaruh dari virus yang menginfeksi, faktor spesifik dari *host*, stres oksidatif, steatosis dari hati, meningkatnya penumpukan besi, dan meningkatnya laju apoptosis dari sel hepatosit, yang keseluruhannya dapat diakibatkan oleh pengaruh dari protein dan replikasi dari virus yang menginfeksi (Baranova *et al.*,2011).

3. Penyakit autoimun pada hati

Keadaan abnormal dimana adanya leukosit antigen kelas II pada hepatosit yang menyebabkan *cell-mediated immune respon* terhadap sel hati dari *host* dan menimbulkan fibrosis hati (Elisabetta *et al.*,2011).

4. Kelainan metabolik seperti *Hemakromatosis* dan *Wilson's disease*

Pada *hemakromatosis hereditas*, penyerapan dan akumulasi yang berlebihan dari besi pada jaringan dan organ, termasuk hati, yang berhubungan dengan mutasi dari *high-iron gen* (HFE) . Sedangkan pada

Wilson's disease, atau biasa disebut degenerasi hepatolentikular adalah kelainan genetik yang mengarah pada akumulasi tembaga (*copper*) pada liver dan menyebabkan mutasi pada *APTase* (ATP7B) yang bertugas membawa tembaga (Elisabetta *et al.*,2011).

5. Cholestasis

Pada cholestasis karena tersumbatnya saluran empedu dapat menyebabkan portal fibrosis kronik dan bahkan fibrosis masif (Baranova *et al.*,2011).

6. Keterpaparan yang kronik pada zat yang toksis terhadap hati, seperti *N-nitrosodimethylamine*, Karbon tetrakorida (CCl₄), dan *thiocetamide* (Elisabetta *et al.*,2011).

Faktor faktor pencetus ini bisa menyebabkan fibrosis secara tunggal ataupun dengan adanya kombinasi antar faktor pencetus satu dan yang lainnya yang dapat menimbulkan efek kumulatif. Hal penting yang harus diperhatikan adalah terjadinya fibrosis yang signifikan pada faktor penyebab atau etiologi yang berbeda mempunyai makna klinis yang berbeda, serta mungkin dapat memberikan informasi prognosis yang penting (Baranova *et al.*,2011).

2.1.3 Patogenesis molekuler dari fibrosis hati

Pola yang berbeda dari patogenesis molekuler pada fibrosis hati dapat dikarena oleh penyebab nya yang berbeda, tempat terkena nya injuri, dan sumber dari sel fibrogenous yang berperan didalamnya, serta mekanisme fibrogenik yang lebih dominan (Elisabetta *et al.*,2011).

Berikut adalah beberapa mekanisme dari patogenesis molekuler dari fibrosis hati :

1. Interaksi sel dan sel serta interaksi sel dan matriks.

Terganggunya interaksi normal antar sel dan sel serta interaksi antara sel dan matriks mempunyai peranan peting dalam terjadinya fibrosis

hati. Ketika interaksi tersebut terganggu akibat dari nekrosis nya sel hepatosit atau invasi dari sel sel inflamasi, interaksi yang baru akan terbentuk dan akan memicu terjadinya respon fibrogenik. Pada hati yang sudah fibrosis, terdapatnya perubahan yang signifikan secara kuantitatif dan kualitatif dari komposisi matriks ekstra seluler pada area periportal dan perisinusoidal. Selain itu, kerusakan yang diakibatkan dari interaksi yang terganggu tadi, dapat menyebabkan penumpukan dari fibrillar kolagen tipe I dan III, proteoglikan, fibronektin dan asam hialuronat, yang sebagai hasilnya dapat menimbulkan perubahan pada arsitektur fisiologis hati, terutama pada *space of disse*, dimana densitas elektron yang rendah dari ekstra seluler matriks digantikan oleh zat yang kaya akan fibrillar kolagen dan fibronektin. Hal ini pada akhirnya akan memicu terjadinya hilangnya celah yang memungkinkan hubungan antara endotelial sel, mengganggu fungsi dari hepatosit dan kerusakan sel sel lain selain sel non parenkimal (Elisabetta *et al.*,2011).

2. Stres oksidatif

Infeksi kronis dari virus Hepatitis B (HBV) dan konsumsi alkohol jangka panjang dapat menginduksi terjadinya kerusakan sel melalui peningkatan ROS. Stres oksidatif dapat memicu terjadinya nekrosis dan atau apoptosis dari hepatosit. ROS terutama dihasilkan melalui rantai *transport elektron* di mitokondria atau melalui aktivasi dari sitokrom P450, oksidasi NADPH, oksidasi xantin, ataupun kerusakan dari mitokondria itu sendiri. Pembentukan ROS dapat dengan langsung mempengaruhi sifat dari HSC dan myofibroblas. Sel-sel ini yang kemudian berkontribusi dalam produksi dari matriks ekstra seluler, dan memicu terjadinya fibrosis (Elisabetta *et al.*,2011).

2.1.4 Penentuan Derajat Fibrosis Hati

Derajat suatu penyakit diukur untuk melihat sudah berapa jauh perubahan atau abnormalitas yang terjadi pada suatu keadaan sakit dari keadaan alaminya (Goodman,2007). Derajat ini dapat diukur dalam berbagai hal yang merupakan pertanda dari keadaan abnormal tersebut. Menurut Anom dan Wibawa (2013) penanda fibrosis yang ideal merupakan salah satu marker hati yang spesifik, berbasis biologis, non-invasif, mudah diulang pada semua pasien, berhubungan baik dengan beratnya penyakit serta *outcome*, serta tidak dipengaruhi oleh komorbiditas ataupun obat.

Sampai saat ini *Gold standart* untuk menentukan derajat keparahan dari fibrosis hati adalah biopsi hati (Ismail, 2011). Pada dasarnya Biopsi hati mempunyai dua fungsi utama. Pertama, biopsi hati merupakan bagian yang penting dalam evaluasi pasien dengan berbagai penyakit hati, yaitu dapat menegakkan diagnosis penyakit hati. Selain hal itu biopsi hati juga biasanya digunakan untuk menilai derajat dari keparahan penyakit tersebut, seperti derajat terbentuknya sikatriks dan progresifitasnya untuk menjadi sirosis dan berbagai komplikasi klinik lain yang mungkin terjadi (Goodman,2007). Dua ciri khas yang menentukan akurasi biopsi hati adalah panjang dan lebar. Dimana panjang minimal 2,5 cm umumnya dibutuhkan untuk mencapai pengambilan sampel yang adekuat. Kelemahan dari biopsi hati adalah dalam mendiagnosis kelainan bawaan yang distribusi fibrosis yang terjadi tidak merata di seluruh bagian hati. Biopsi hanya mengambil 1/50.000 bagian dari hati sehingga sejumlah kesalahan dalam pengambilan sampel tidak dapat dihindari (Anom dan Wibawa, 2013).

Dewasa ini, ada tiga metode yang paling sering digunakan dalam menilai derajat fibrosis hati berdasarkan hasil biopsi tersebut, yaitu Skor Metavir, Ishak, dan Desmet/Scheuer (Anom dan Wibawa,2013). Metode tersebut merupakan metode sederhana untuk menentukan derajat fibrosis hati dengan beberapa kategori. Seperti skor Metavir yang menggunakan empat tingkatan derajat

fibrosis (Goodman,2007, Ismail,2011). Sedangkan skor Ishak yang menggunakan tujuh kategori dari tingkat fibrosis 0 hingga tingkat 6 (Friedman SL,2010). Masing masing metode menilai perkembangan progresif periportal, fibrosis septal, dan pembentukan nodul. Perbedaan utama adalah adanya dua stadium sirosis pada skor Ishak (stadium 5 dan 6), sedangkan pada metavir hanya ada satu stadium sirosis (f4) (Anom dan Wibawa,2013).

Selain biopsi hati, ada beberapa metode yang dikembangkan untuk menentukan derajat dari fibrosis hati ini, seperti *Transient elastography* (TE), serum markers, teknik imanging, dan fibro scan. *Transient elastography* (TE) merupakan metode yang dikembangkan untuk menghindari pengambilan biopsi pada pasien. Cara kerjanya dengan menggunakan transmisi dari kecepatan gelombang suara ke hati dengan menilai relatifitas dari kekakuan yang mungkin disebabkan oleh fibrosis (Friedman SL,2010). Penilaian yang dilakukan berdasarkan tingkatan dari jaringan sikatriks atau fibrosis yang terbentuk yang membuat berkurangnya elastisitas, dengan berpedoman kepada sifat dari gelombang yang ditransmisikan, akan meyebar lebih cepat jika dibandingkan material yang masih elastis (Ismail ,2011).

Diagnosis dengan cara metode non invasif juga banyak dikembangkan. Seperti serum marker, yang dimaksudkan agar pengambilan sampel dapat lebih sering dilakukan sehingga dapat juga dipakai untuk monitoring, serta untuk menghindari risiko dari biopsi perkutan yang lebih invasif. Secara keseluruhan, pendekatan serum marker tetap menjanjikan, sebagian karena tes tersebut dapat merepresentasikan bacaan terintegrasi dari aktivitas hati bukan pengambilan sampel kecil dari jenis yang diperoleh dari biopsi hati konvensional (Anom dan Wibawa,2013). Namun keterbatasan yang muncul dari serum marker ini adalah tidak spesifik hanya pada hati, yang juga dapat dipengaruhi oleh perubahan dari eksresi dan klerens nya. Untuk pengukuran derajat fibrosis secara non invasif juga dapat ditentukan dari teknik imanging, yang dapat mendeteksi kelainan dari

struktur yang berubah pada injuri kronik pada hati, seperti portal hipertensi, namun kurang spesifik untuk mendeteksi derajat fibrosis (Ismail,2011).

2.2 Interleukin 17

Selama ini banyak diketahui diferensiasi sel T CD4+ menjadi Th1 dan Th2 saja , namun belakangan telah ditemukannya sel Th17 yang ternyata juga merupakan hasil diferensiasi dari sel T CD4+, dan dapat menjelaskan mekanisme imunitas terhadap patogen ekstrasel yang selama ini tidak dapat dijelaskan secara efektif dengan paradigma Th1 dan Th2 saja (Baker,2010).

2.2.1 Tinjauan umum interleukin-17 (IL-17)

Sel limfosit T CD4+ merupakan regulator esensial pada respon imun dan penyakit inflamasi. Setelah diaktivasi oleh *professional antigen-presenting cells* (APC), sel T CD4+ berdiferensiasi menjadi sel-sel efektor yang berspesialisasi pada sekresi sitokin dan fungsi sitokin yang memicu diferensiasinya (Heon P, 2006).

Efektor adaptif dari sel T *mediated immune response* CD4+ sangatlah bervariasi. Setiap efektor mempunyai karakter dan berbagai profil dari produksi sitokin tersendiri (Romagnani, 2008). Dewasa ini, sejak ditemukannya famili baru dari sel T CD4+, ada empat subset utama yang kini tergabung didalamnya berdasarkan ekspresi profil pada faktor transkripsinya, dan sitokin yang disekresikan, yaitu Th1, Th2, Th17 dan sel T regulator (Treg) (Linda,2010).

Dalam beberapa tahun terakhir, fakta baru mengenai famili baru dari sel T CD4+ ini berkaitan dengan ditemukannya Th-17 yang mempunyai kemampuan mensekresi berbagai sitokin inflamasi seperti IL-17A(IL-17), IL-17F, and IL-6 (Sergio, 2008, Wang L *et al.*,2010).

Interleukin-17 (IL-17) adalah sitokin proinflamasi yang disekresi oleh sel Th 17 yang aktif (Moseley *et al.*,2003). Interleukin-17 (IL-17) ini adalah bentuk

dasar dari famili Th-17 yang menghasilkan enam jenis sitokin baru yang berhasil diidentifikasi (Witowski *et al.*, 2003).

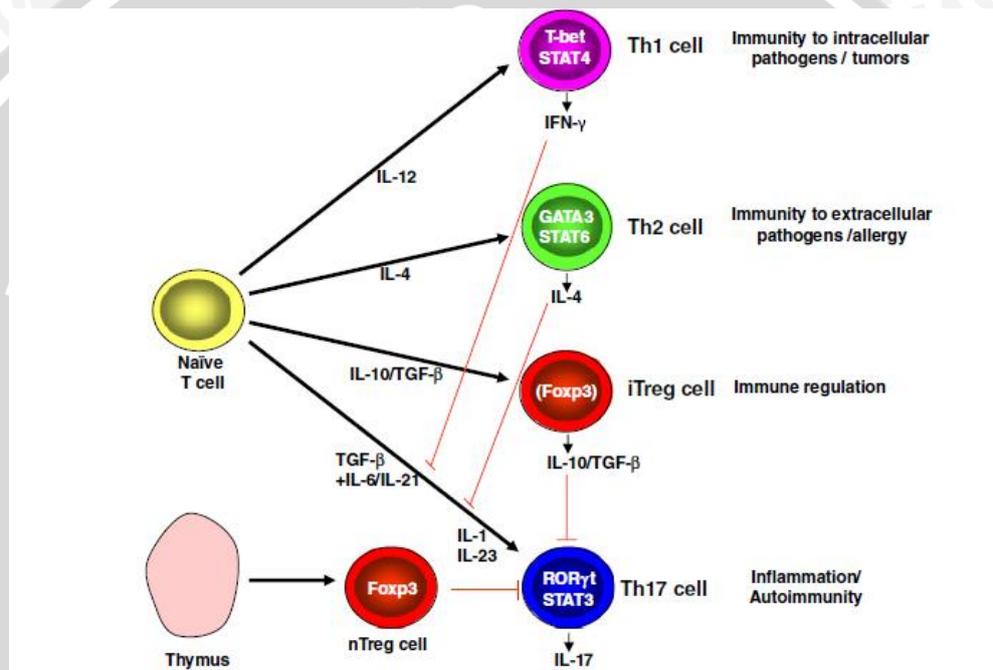
Meskipun banyak penelitian yang fokus kepada sel T CD4+ yang bertugas mensekresikan IL-17, namun ternyata IL-17 juga dapat disekresikan oleh banyak sel imunitas alami lain nya seperti *Natural killer cell* (NK cell), neutrofil, sel T CD8+, dan Sel T $\gamma\delta$ (Balanesu *et al.*, 2012).

Diferensiasi Th-17 dari sel T naif membutuhkan sinyal dari berbagai sitokin, yaitu TGF- β , IL-6, IL-21, IL-1b dan IL-23. Sitokin-sitokin tersebut mempengaruhi sel T naif untuk menjadi Th 17 dalam 3 fase. Pertama, diferensiasi Th 17 diinisiasi oleh stimulasi IL-6 dan *transforming growth factor- β* (TGF- β). Kemudian sel T naif memproduksi IL-21 yang mengupayakan umpan positif pada diferensiasi Th 17, dan menginduksi ekspresi dari reseptor IL-23. Pada tahap terakhir, sitokin IL-13 yang diproduksi oleh sel imunitas alami lain seperti IL-21 yang diproduksi oleh sel T tadi, berpartisipasi dalam stabilisasi dari fenotip Th 17 yang terbentuk. IL-6, IL-23, dan IL-21 mengaktifkan *signal transducer and activation of transcription -3* (STAT3), yang penting untuk induksi dari IL-22, IL17A dan IL-17F yang merupakan famili dari IL-17 tersebut (Lafdil *et al.*, 2010).

Induksi dan fungsi dari IL-17 ini diatur oleh sitokin yang dihasilkan oleh sub tipe sel T lainnya, yaitu IFN- γ , IL-4, IL-10 dan konsentrasi tinggi dari TGF- β . Fungsi utama dari sel Th 17 mensekresikan IL-17 adalah untuk memediasi inflamasi dengan menstimulasi produksi dari sitokin inflamasi, seperti TNF- α , IL-1 β dan IL-6, serta kemokin proinflamasi yang membantu pemanggilan neutrofil dan makrofag (Mills K, 2008).

IL 17 ini telah dilaporkan ikut berperan dalam berbagai proses imun, terutama dalam menginduksi dan memediasi respon proinflamasi (Du WJ *et al.* 2013). IL-17 bisa menginduksi, memanggil, dan mengaktifkan neutrofil yang dapat berakibat pada inflamasi pada jaringan (Wang *et al.*, 2010)

Meningkatnya level dari IL-17 telah diketahui berhubungan dengan beberapa kondisi, termasuk inflamasi jalan nafas, *rheumatoid arthritis*, adesi dan abses intraperitoneal, penyakit inflamasi usus, penolakan *allograft* pada pasien pasca transplantasi, kanker, dan multiple sklerosis (Witowski *et al.*, 2003). Selain itu IL-17 juga ditemukan ikut serta dalam patogenesis dari keadaan injuri kronik pada hati. Pada penyakit hati alkoholik, IL-17 juga bertanggung jawab pada sinyal pemanggilan neutrofil ke hati (Wang *et al.*, 2010)



Gambar 2.2 Jalur diferensiasi sel T CD4+ pada manusia (Mills, 2008)

2.2.2 IL-17 dan Fibrosis Hati

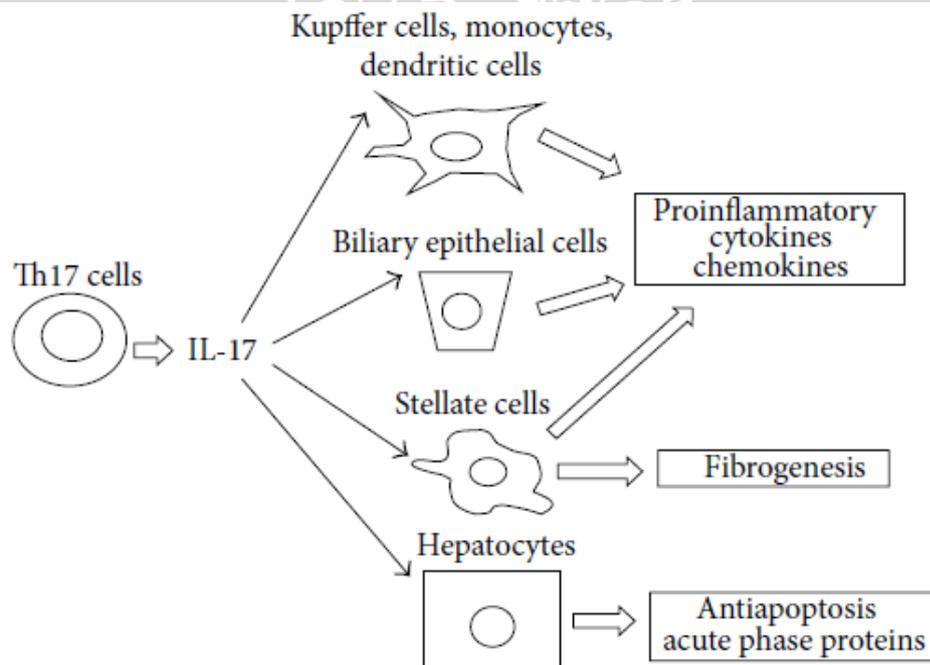
Eksresi dari IL-17R (reseptor dari IL-17) telah terdeteksi pada seluruh tipe sel di hati, termasuk hepatosit, sel Kupffer, sel stellata, sel epitel biliary, dan sel endothel sinusoidal. Aktivasi dari reseptor ini dapat terjadi saat adanya injuri pada hati dan akan memicu ekspresi dari berbagai sitokin pro inflamasi ataupun kemokin pada sel sel tersebut (Lafdil *et al.*, 2010).

Interleukin-17 dan reseptor nya ini sangat terinduksi saat terjadinya injuri pada hati, dan mempunyai efek proinflamasi yang kuat pada sel sel inflamasi disekitar tempat terkena injuri ataupun pada sel sel yang ada di hati tadi. Efek

Pro Fibrogenik yang kuat pada induksi oleh IL-17 pada sel sel di hati mempunyai dua mekanisme, yaitu :

1. IL-17 menstimulasi sel Kupffer dan sel sel lain di hati untuk mengekspresikan sitokin inflamasi seperti IL-6, IL-1, IL-23, TNF- α dan sitokin pro fibrogenik utama yaitu TGF- β 1 untuk memicu ekspresi dari faktor transkripsi *orphan nuclear receptor retinoic acid receptor γ* (ROR γ t; pada tikus) atau biasa di sebut RORc (pada manusia), yang kemudian dibutuhkan untuk sekresi IL-17 lebih banyak lagi oleh Th 17.
2. IL-17 menstimulasi *Hepatic Stellate cell* (HSC) untuk mengekspresikan kolagen tipe 1. Selain itu IL-17 juga mengaktifkan sinyal ERK $\frac{1}{2}$ dan p38, untuk membantu aktivasi dari HSC menjadi fibrogenic myofibroblas melalui *signal transducer and activator of transcription-3 (STAT-3)* (Tan Z dkk,2013, Meng *et al.*, 2012).

Dengan adanya mekanisme diatas, IL-17 dapat menginduksi terjadinya fibrosis di hati.



Gambar 2.3 Jalur pengaruh dari Interleukin-17 terhadap sel sel di hati (Masanori dkk,2013).

2.3 Karbon Tetraklorida

2.3.1 Definisi

Karbontetraklorida (CCl_4) merupakan salah satu senyawa kimia bersifat hepatotoksik yang sering digunakan dalam penelitian mengenai hepar. Efek toksik dari karbon tetraklorida telah banyak dibuktikan dalam berbagai penelitian, bahwa dengan dosis kecil saja dapat menimbulkan efek pada berbagai organ tubuh seperti susunan saraf pusat, hati, ginjal, dan aliran darah. Hal ini dikarenakan karbon tetraklorida yang berperan sebagai pelarut lemak dapat dengan mudah menyeberangi membran semi permeable sel dan menimbulkan efek pada sel tersebut. Zat ini bersifat volatil yang tidak berwarna, terasa panas, dan berbau seperti kloroform. Karbon tetraklorida tidak dapat larut dalam air, namun dapat larut dalam alkohol, kloroform, ether dan minyak volatil. Karbontetraklorida sangat mudah menguap sehingga CCl_4 dalam wujud cairan jarang di alam dan lebih banyak dijumpai dalam bentuk gas. Karbontetraklorida (CCl_4) dapat menyebabkan kerusakan pada lapisan ozon dan pemanasan global (Mustofiyah, 2008).

2.3.2 Toksisitas Karbon Tetraklorida secara umum

Toksisitas CCl_4 dapat disebabkan oleh bentuk metabolitnya. Metabolisme CCl_4 menghasilkan radikal bebas *Trichloromethyl* (CCl_3^\cdot). Selanjutnya CCl_3^\cdot akan menginduksi terjadinya peroksidasi lipid yang akan menyebabkan kerusakan membran dan hilangnya fungsi sel dan organel (Junieva, 2006).

Paparan tinggi terhadap karbon tetraklorida dapat menyebabkan kerusakan hati, ginjal, dan susunan saraf pusat. Efek ini dapat terjadi setelah CCl_4 tertelan atau terhirup, dan juga dapat infiltrasi melalui kulit. Hati merupakan organ yang sangat sensitive terhadap CCl_4 . Menurut penelitian, efek karbon tetraklorida lebih parah pada orang yang mengonsumsi alkohol dalam jumlah besar. Jika terjadi paparan tinggi, susunan saraf pusat, termasuk otak, akan

terganggu. Bisa terjadi intoksikasi dan terjadi pusing, ngantuk, mual, dan muntah. Efek akan menurun jika paparan dihentikan. Tetapi pada kasus yang parah bisa terjadi koma, dan bahkan kematian (ATSDR, 2005)

2.3.3 Hepatotoksisitas

Karbon Tetraklorida adalah hepatotoksin yang sangat poten. Hepatotoksik yang ditimbulkan oleh CCl₄ disebabkan oleh senyawa hasil metabolismenya yang bersifat radikal bebas. Triklorometill radikal (CCl₃[•]) yang merupakan hasil metabolisme dari CCl₄ oleh Sitokrom P-450 di retikulum endoplasma liver, dapat berikatan kovalen dengan protein, lemak, dan DNA yang memicu terjadinya lipid peroksidasi yang berakibat rusaknya struktur dan fungsi sel karena stress oksidatif serius pada sel, yang pada akhirnya dapat memicu kerusakan hepatosit (Sharma dkk, 2012, Chen and Tappel, 1996).

Kerusakan sel hepar sendiri juga memicu aktivasi sel kupffer. Sel kupffer yang teraktivasi dapat melepaskan berbagai mediator pro inflamasi yang dapat memperberat kerusakan hepatosit dan mediator anti inflamasi yang bersifat hepatoprotektor. Selain itu, sel kupffer juga dapat melepaskan ROS yang juga memperberat kerusakan hepatosit. Derajat kerusakan hati oleh karbon tetraklorida tergantung kepada dosis, rute pemberian, dan juga lama paparan dari CCl₄ atau zat hepatotoksik lainnya (Mustofiyah, 2008).

