

BAB 2

TINJAUAN PUSTAKA

2.1 Hati

2.1.1 Anatomi Hati

Hati adalah organ tubuh terbesar yang terletak di sebelah kanan atas rongga abdomen. Pada kondisi hidup, hati berwarna merah tua karena kaya akan persediaan darah (Sloane, 2004). Hati memiliki berat sebesar 1200-1800 gram, dengan permukaan atas terletak bersentuhan di bawah diafragma dan permukaan bawah terletak bersentuhan di atas organ-organ abdomen. Batas atas hati sejajar dengan ruang interkosta V kanan dan batas bawah menyerong ke atas dari iga IX kanan ke iga VIII kiri. Permukaan posterior hati berbentuk cekung dan terdapat celah transversal sepanjang 5 cm dari sistem porta hepatis (Amirudin, 2009). Permukaan superior hati berbentuk cembung dan terletak di bawah kubah kanan diafragma dan sebagian kubah kiri diafragma (Price dan Wilson, 2006).

Hati terbagi menjadi lobus kiri dan lobus kanan yang dipisahkan oleh *ligamentum falciforme*, diinferior oleh fisura yang dinamakan dengan *ligamentum teres* dan diposterior oleh fisura yang dinamakan *ligamentum venosum* (Hadi, 2002). Lobus kanan berukuran enam kali lebih besar dari lobus kiri dan mempunyai 3 bagian utama, yaitu lobus kanan atas, lobus *caudatus* dan lobus *quadrates*. Menurut Sloane (2004), di antara kedua lobus terdapat porta hepatis, jalur masuk dan keluar pembuluh darah, saraf dan duktus. Hati dikelilingi oleh

kapsula fibrosa yang dinamakan kapsul glison dan dibungkus peritoneum pada sebagian besar keseluruhan permukaannya (Hadi, 2002).

Hati disuplai oleh dua pembuluh darah, yaitu vena porta hepatica yang berasal dari lambung dan usus, kaya akan nutrisi seperti asam amino, monosakarida, vitamin yang larut dalam air dan mineral dan arteri hepatica, cabang dari arteri koliaka yang kaya akan oksigen. Pembuluh darah tersebut masuk hati melalui porta hepatis yang kemudian dalam porta tersebut vena porta dan arteri hepatica bercabang menjadi dua, yaitu ke lobus kiri dan ke lobus kanan (Hadi, 2002). Darah dari cabang-cabang arteri hepatica dan vena porta hepatica mengalir dari perifer lobulus ke dalam ruang kapiler yang melebar yang disebut sinusoid. Sinusoid ini terdapat di antara barisan sel-sel hati ke vena sentral dan dibatasi oleh sel fagositik atau sel *Kupffer*. Sel *Kupffer* merupakan sistem monosit-makrofag, dan fungsi utamanya adalah menelan bakteri dan benda asing lain dalam darah. Vena sentral dari semua lobulus hati menyatu untuk membentuk vena hepatica (Price dan Wilson, 2006; Sherwood, 2001).

Selain cabang-cabang vena porta dan arteri hepatica yang mengelilingi bagian perifer lobulus hati, juga terdapat saluran empedu yang membentuk kapiler empedu yang dinamakan kanalikuli empedu yang berjalan di antara lembaran sel hati (Amirudin, 2009).

2.1.2 Fungsi Hati

Hati berperan dalam hampir setiap fungsi metabolik tubuh dan bertanggung jawab atas lebih dari 500 aktivitas berbeda. Hati memiliki kapasitas cadangan yang besar, dan hanya membutuhkan 10-20% jaringan yang berfungsi untuk tetap bertahan. Hati mempunyai kemampuan regenerasi yang baik,

pengangkatan sebagian hati akan merangsang tumbuhnya hepatosis untuk mengganti sel yang sudah mati atau sakit (Price dan Wilson, 2006). Fungsi hati dapat dilihat sebagai organ keseluruhan dan dapat dilihat dari sel-sel hati (Hadi, 2002).

Fungsi hati sebagai organ keseluruhan adalah (Hadi, 2002):

- a. Mengatur keseimbangan cairan dan elektrolit, karena semua cairan dan garam akan melewati hati sebelum ke jaringan ekstraseluler lainnya.
- b. Bersifat sebagai spons yang ikut mengatur volume darah, misalnya pada dekompensasi kordis kanan maka hati akan membesar.
- c. Sebagai saringan (filter) dari semua makanan dan berbagai macam substansi yang telah diserap oleh usus dan akan dialirkan ke organ melalui sistem portal.

Fungsi sel-sel hati adalah (Price dan Wilson, 2006):

- a. Pembentukan dan sekresi empedu. Garam empedu penting untuk pencernaan dan absorpsi lemak serta vitamin larut lemak di dalam usus. Saluran empedu mengangkut empedu sedangkan kandung empedu menyimpan dan mengeluarkan empedu ke dalam usus halus sesuai kebutuhan. Hati menyekresi sekitar 500 hingga 1000 ml empedu kuning setiap hari. Unsur utama empedu adalah air (97%), elektrolit, garam empedu, fosfolipid (terutama lesitin), kolesterol, garam anorganik, dan pigmen empedu (terutama bilirubin terkonjugasi).
- b. Metabolisme karbohidrat, protein dan lemak. Metabolisme dari tiga makronutrien tersebut dihantarkan oleh vena porta pascaabsorpsi di usus. Monosakarida dari usus halus diubah menjadi glikogen dan disimpan dalam hati (glikogenesis). Sebagian glukosa dimetabolisme dalam jaringan untuk

menghasilkan panas dan energi, sisanya diubah menjadi glikogen dan disimpan dalam jaringan subkutan. Hati juga mampu mensintesis glukosa dari protein dan lemak (glukoneogenesis). Peranan hati dalam memetabolisme protein sangat penting untuk kelangsungan hidup. Semua protein plasma (kecuali gamma globulin) disintesis oleh hati. Protein tersebut antara lain albumin (diperlukan untuk tekanan osmotik koloid), protrombin, fibrinogen, dan faktor pembekuan lain. Amonia (yang terbentuk dalam usus akibat kerja bakteri pada protein) juga diubah menjadi urea di dalam hati. Hati memegang peranan utama dalam sintesis kolesterol, sebagian besar diekskresi dalam empedu sebagai kolesterol atau asam kolat.

- c. Detoksifikasi. Hati salah satu organ yang mempunyai fungsi untuk melindungi badan terhadap zat toksik baik eksogen maupun endogen. Fungsi detoksifikasi sangat penting dan dilakukan oleh enzim hati melalui oksidasi, reduksi, hidrolisis, atau konjugasi zat-zat yang dapat berbahaya, dan mengubahnya menjadi zat yang secara fisiologis tidak aktif. Hati bertanggung jawab atas biotransformasi zat-zat berbahaya menjadi tidak berbahaya yang kemudian diekskresi oleh ginjal.
- d. Penimbunan vitamin dan mineral serta fungsi fagositosis. Vitamin larut lemak (A, D, E, K) disimpan dalam hati, juga vitamin B₁₂, tembaga dan besi. Hati menyimpan bahan makanan tersebut tidak hanya untuk keperluannya sendiri tetapi untuk organ lainnya juga. Sel *Kupffer* sebagai sel endotel berfungsi sebagai alat fagositosis terhadap bakteri dan elemen korpuskuler atau makromolekul, dan bahan berbahaya lainnya dari darah portal.

2.2 Hepatitis B

Istilah hepatitis digunakan untuk semua peradangan yang terjadi pada hati. Virus hepatitis terdiri dari beberapa jenis, yaitu virus hepatitis A, B, C, D, E, F, dan G. Virus-virus ini dapat dibedakan melalui penanda antigenetiknya, namun virus-virus ini dapat menyebabkan penyakit yang serupa secara klinis dan berakibat infeksi subklinis asimtomatik hingga berakibat infeksi akut yang fatal (Badan Penelitian dan Pengembangan Kesehatan Departemen Kesehatan Republik Indonesia, 2008).

Virus hepatitis B merupakan virus DNA. Virus ini paling sering dijumpai di seluruh dunia. Infeksi virus hepatitis B ditandai dengan peradangan kronis pada hati dan berlangsung selama beberapa minggu sampai beberapa bulan setelah terjadi infeksi akut, karena berlangsung sangat lama penyakit ini dapat bersifat persisten. Infeksi virus hepatitis B sangat berisiko terjadi pada pasien yang menggunakan narkotika dan mempunyai banyak pasangan seksual. Gejala yang ditunjukkan oleh penyakit ini adalah lemah, lesu, sakit otot, mual dan muntah, namun jarang ditemukan demam (Badan Penelitian dan Pengembangan Kesehatan Departemen Kesehatan Republik Indonesia, 2008).

Antigen yang diperiksa dalam infeksi virus hepatitis B adalah HBsAg, HBcAg dan HBeAg. HBsAg ditemukan pada pasien hepatitis B akut dan sebagai penanda *blood-borne virus* dan status karier penyakit. Virus hepatitis B banyak memiliki kecenderungan menetap dan akan berlanjut menjadi masalah yang kronis. Pasien dengan hepatitis kronis dapat mengalami kelanjutan penyakit menjadi sirosis hati karena keadaan hati yang mengalami kerusakan parah (Urata, 2007).

2.3 Sirosis Hati

2.3.1 Definisi Sirosis Hati

Sirosis hati merupakan keadaan yang menggambarkan akhir dari perjalanan histologi pada berbagai macam penyakit hati kronis. Istilah sirosis pertama kali diperkenalkan oleh Laennec pada tahun 1826. Istilah ini diambil dari bahasa Yunani yaitu *scirrhus* yang digunakan untuk mendeskripsikan permukaan hepar yang berwarna oranye jika dilihat pada saat autopsi. Berbagai bentuk dari kerusakan sel hati ditandai dengan adanya fibrosis. Fibrosis merupakan peningkatan deposisi komponen matriks ekstraseluler (kolagen, glikoprotein dan proteoglikan) di hati. Respon terhadap kerusakan sel hati ini sering bersifat ireversibel. Secara histologis, sirosis merupakan proses yang difus pada hati, ditandai dengan adanya fibrotisasi dan konversi dari struktur arsitektur hati normal menjadi struktur nodul yang abnormal. Progresi dari kerusakan sel hati menuju sirosis dapat muncul dalam beberapa minggu sampai dengan bertahun-tahun (Sutadi, 2003).

2.3.2 Manifestasi Klinis Sirosis Hati

Beberapa pasien dengan sirosis hati tidak menampilkan manifestasi klinis pada fase awal penyakit. Manifestasi klinis yang nampak dapat disebabkan oleh dua hal, yaitu kegagalan hati dalam menjalankan fungsi nutrisi serta perubahan struktur dan ukuran hati yang disebabkan oleh proses fibrotisasi (Sutadi, 2003).

Manifestasi klinis dini sirosis hati bersifat samar dan tidak spesifik, meliputi kelelahan, anoreksia, dispepsia, flatulen, perubahan kebiasaan defekasi (konstipasi atau diare), berat badan sedikit berkurang, mual dan muntah. Pada

sebagian besar kasus, hati keras dan mudah teraba tanpa memandang apakah hati membesar atau mengalami atrofi. Manifestasi klinis utama dan lanjut dari sirosis hati terjadi akibat dua tipe gangguan fisiologis, yaitu gagal sel hati dan hipertensi portal. Beberapa manifestasi klinis sirosis hati meliputi spider angioma, eritema palmaris, kontraktur Dupuytren, ginekomastia, asites, hepatomegali, splenomegali, dan bilateral asterixis. Manifestasi klinis yang terutama berkaitan dengan hipertensi portal adalah splenomegali, varises esofagus dan lambung serta manifestasi sirkulasi kolateral lain (Price dan Wilson, 2006).

2.4 Skor *Child-Turcotte-Pugh* (CTP)

Pada tahun 1964, *Child* dan *Turcotte* mempublikasikan tentang kriteria empiris yang mereka temukan untuk menilai cadangan fungsi hati pada penderita sirosis hati. Variabel penting yang mereka ajukan ada 5 jenis, yaitu bilirubin, albumin, asites, ensefalopati, dan status nutrisi. Kemudian pada tahun 1973, *Pugh* dkk. memodifikasi kriteria *Child*, dimana variabel status nutrisi pada kriteria sebelumnya digantikan dengan masa protrombin atau INR. Untuk kadar albumin, *Pugh* memberikan batasan terendah 2,8 mg/dL dimana pada kriteria *Child-Turcotte* batasan terendahnya 3 mg/dL. Selanjutnya kriteria tersebut dikenal dengan modifikasi *Child-Turcotte-Pugh*. Kelima variabel masing-masing dibagi menjadi 3 kelompok, yaitu A, B dan C, yang diberi skor 1, 2 dan 3 secara berturut-turut, sehingga berdasarkan nilai total dari kriteria ini dapat diklasifikasikan dalam 3 tingkatan kelas yakni kelas *Child-Turcotte-Pugh* A dengan skor 5-6, kelas *Child-Turcotte-Pugh* B dengan skor 7-9 dan kelas *Child-Turcotte-Pugh* C dengan skor 10-15 (Nurdjanah, 2009).

Perhitungan skor *Child-Turcotte-Pugh* dilakukan dengan menghitung poin yang diperoleh dari pemeriksaan objektif dan subjektif yaitu hasil pemeriksaan laboratorium terhadap pasien berupa masa protrombin atau INR, bilirubin, albumin, asites, dan ensefalopati (Durand dan Valla, 2005). Skor *Child-Turcotte-Pugh* dihitung menurut Tabel 2.1 berikut.

Tabel 2.1 Skor *Child-Turcotte* dengan Modifikasi *Pugh*

Penilaian	1 poin	2 poin	3 poin
Masa protrombin (detik) atau INR	< 4 detik atau < 1,7	4-6 detik atau 1,7-2,3	> 6 detik atau > 2,3
Bilirubin total (mg/dL)	< 2	2-3	> 3
Albumin (g/dL)	> 3,5	2,8-3,5	< 2,8
Asites	Tidak ada	Ringan (<i>diuretic-responsive</i>)	Sedang-Parah (<i>diuretic-refractory</i>)
Ensefalopati	Tidak ada	Kelas I-II	Kelas III-IV

(Durand dan Valla, 2005)

Keterangan hasil skor:

- *Child-Turcotte-Pugh* A (5-6) = *well-compensated disease*
- *Child-Turcotte-Pugh* B (7-9) = *significant functional compromise*
- *Child-Turcotte-Pugh* C (10-15) = *decompensated disease*

Klasifikasi *Child-Turcotte-Pugh* berkaitan dengan kelangsungan hidup. Angka kelangsungan hidup selama satu tahun untuk pasien dengan kelas *Child-Turcotte-Pugh* A, B dan C berturut-turut adalah 100%, 81% dan 45%. Angka kelangsungan hidup selama dua tahun untuk pasien dengan kelas *Child-Turcotte-Pugh* A, B dan C berturut-turut adalah 85%, 57% dan 35% (Nurdjanah, 2009).

2.5 Obat Hepatotoksik

Beberapa obat-obat dan zat kimia dapat menyebabkan terjadinya kerusakan fungsi sel hati secara akut dan kronis. Kerusakan hati secara akut akan berakibat nekrosis sedangkan kerusakan hati kronis dapat menyebabkan sirosis hati. Apabila obat-obat yang berpotensi hepatotoksik digunakan secara berulang maka akan menyebabkan kerusakan secara setempat, kemudian terjadi kerusakan hati yang merata dan akhirnya terjadi sirosis hati (Price dan Wilson, 2006).

Progresivitas sirosis hati dapat berlangsung lebih cepat dengan adanya penggunaan obat berpotensi hepatotoksik, yaitu obat dengan metabolisme \geq 50% di hati. Obat-obat berpotensi hepatotoksik secara signifikan dapat menyebabkan kerusakan hati fatal sebesar 35%, gagal hati sebesar 28% dan cedera hati sebesar 23% (Lammert *et al.*, 2010).

Hepatotoksisitas akibat obat harus selalu dipertimbangkan sebagai kemungkinan penyebab penyakit hati. Sebuah survei dari *Acute Liver Failure Study Group* (ALFSG) yang dilakukan pada pasien rawat inap di 17 rumah sakit di Amerika Serikat menunjukkan bahwa obat-obat yang diresepkan menyebabkan > 50% kasus gagal hati akut (Andrade *et al.*, 2009).

Pada pasien dengan gangguan fungsi hati diperlukan penurunan dosis untuk menghindari akumulasi yang berlebihan dari penggunaan obat yang mungkin dapat menyebabkan efek samping yang serius. Penggunaan obat-obat yang harus mengalami biotransformasi pada hati juga harus dihindari kecuali benar-benar esensial. Hal yang paling berbahaya untuk pasien dengan gangguan fungsi hati adalah obat-obat dengan ekstraksi hepatic rendah dan

rentang terapeutik yang sempit (Dourakis, 2008). Contoh obat-obat berpotensi hepatotoksik dapat dilihat pada tabel 2.2 berikut.

Tabel 2.2 Obat-obat Berpotensi Hepatotoksik

Obat-obat Berpotensi Hepatotoksik		
Acarbose	Famotidine	Omeprazole
Acetaminophen	Fentanyl	Oral contraceptive steroids, various
Acyclovir	Fludarabine	Oxcarbazepine
Albendazole	Flunisolide	Oxybutynin
Albuterol	Fluoxetine	Oyst-Cal
Albuterol/ipratropium	Flutamide	Pantoprazole
Alendronate	Fexofenadine	Paroxetine
Allopurinol	Fluticasone	Penicillin G
Alprazolam	Furosemide	Pentosan polysulfate
Amantadine	Gabapentin	Peptaline
Amiodarone	Garlic	Perphenazine
Amitriptyline	Glipizide	Phenobarbital
Amlodipine	Glucosamine	Phenothiazines
Amlodipine/benazepril	Guaifenesin	Phenytoin
Amoxicillin	HAART drugs	Pioglitazone
Amoxicillin/clavulanate	Haloperidol	Prednisone
Aspirin	Herbals: kava-kava and germander	Primidone
Atenolol	Hogwarts	Progesterone
Atorvastatin	Hydrochlorothiazide	Promethazine
Azathioprine	Hydrocodone	Propoxyphene
Azithromycin	Hydrocodone/ ibuprofen	Propoxyphene/ acetaminophen
Baclofen	Hydroxychloroquine	Propranolol
Benzotropine	Hydroxyurea	Pseudoephedrine
Breast Enhance	Hydroxyzine	Pyrazinamide
Buchu leaf (Agathosma betulina)	Ibuprofen	Quinine
Bupropion	Insulin	Ramipril
Buspirone	Irbesartan	Ranitidine
Butalbital/ acetaminophen/ aspirin/ caffeine	Isoniazid	Riboflavin
Calcium carbonate	Isotretinoin	Rifabutin
Captopril	IVIG	Rifampin
Carbamazepine	Ketoconazole	Risperidone
I-Carnitine	Ketoprofen	Rizatriptan
Carvedilol	Lactulose	Rosiglitazone
Cefprozil	Lamivudine	Senna
Ceftriaxone	Lansoprazole	Sertraline

Cellocal	Levetiracetam	Statins
Cetirizine	Levothyroxine	Stavudine
Chinese Module Solution	Lisinopril	Sulfonamides
Chlorpromazine	Lithium	Terbinafine
Cholestyramine	Lorazepam	Tetracyclines
Cimetidine	Losartan	Theophylline
Ciprofloxacin	L-Lysine	Thiamine
Citalopram	Marijuana	Topiramate
Clarithromycin	Medroxyprogesterone	Tramadol
Clindamycin	Megaman vitamins	Trazodone
Clonazepam	Metabolife	Triamterene
Clopidogrel	Metformin	Triamterene/ hydrochlorothiazide
Cyclophosphamide	Methotrexate	Tricyclics
Cyproheptadine	Methylphenidate	Trimethobenzamide
Diphenhydramine	Methylprednisolone	Trimethoprim- sulfamethoxazole
Divalproate	Metoclopramide	Trovafloxacin
Docusate sodium	Metoprolol	Valproic acid
Echinacea	Mirtazapine	Valsartan
Enalapril	Montelukast	Valsartan/HCTZ
Enoxaparin	Multivitamins	Varenicline
Ephedrine/ caffeine/ aspirin	Myrrh	Venlafaxine
Erythromycins	Naproxen	Verapamil
Erythropoietin	Nelfinavir	Vitamin C
Escitalopram	Nitrofurantoin	Vitamin K
Estradiol	Nitroglycerin	Zonisamide
Estrogen, conjugated	Nortriptyline	
	NSAIDs	

(Navaro dan Senior, 2006; Reuben *et al.*, 2010)

2.6 Hepatotoksisitas

Hepatotoksisitas didefinisikan sebagai peningkatan serum glutamat oksaloasetat transaminase (SGOT) atau serum glutamat piruvat transaminase (SGPT) pada 1 atau 2 bulan setelah menggunakan obat hepatotoksik. Peningkatan kadar dari kedua enzim tersebut dapat menunjukkan adanya gangguan fungsi hati (Yee dan Pelletier, 2003).

Ada 3 jenis penyebab hepatotoksisitas, yaitu:

a. Hepatotoksisitas tergantung dosis

Hepatotoksisitas ini terjadi karena pemberian obat dengan dosis yang terlalu tinggi. Overdosis parasetamol merupakan contoh kasus hepatotoksisitas tergantung dosis (Lee, 2012).

b. Toksisitas idiosinkratik

Toksisitas idiosinkratik ditemukan pada seseorang yang mewarisi gen spesifik yang dapat mengontrol perubahan senyawa kimia obat tertentu dan dapat mengakibatkan akumulasi obat yang menimbulkan bahaya bagi hati (Lee, 2012).

c. Alergi obat

Alergi obat dapat menyebabkan hepatotoksisitas dengan mekanisme hati mengalami peradangan ketika terjadi reaksi antigen-antibodi antara sel imun tubuh terhadap obat (Lee, 2012).

Mekanisme kerusakan hati yang disebabkan oleh obat dapat terjadi karena:

a. Stimulasi autoimun

Cedera autoimun melibatkan antibodi yang disebabkan zat sitotoksik atau toksik. Jenis cedera terjadi ketika enzim obat bermigrasi ke permukaan sel dalam bentuk neoantigen. Neoantigen ini berfungsi sebagai target oleh sel T. Cedera dapat diperburuk oleh adanya sel-sel inflamasi. Halotan, sulfametoksazol, karbamazepin, dan nevirapin adalah obat yang berhubungan dengan cedera autoimun. Beberapa contoh obat dengan mekanisme mencederai autoimun yang dapat menyebabkan penyakit hepatitis adalah dantrolen, isoniazid, fenitoin, nitrofurantoin, dan trazodon (Lee, 2012).

b. Reaksi idiosinkratik

Reaksi hepatotoksisitas terbagi menjadi dua, yaitu reaksi intrinsik dan reaksi idiosinkratik. Reaksi intrinsik ini biasanya berhubungan dengan dosis dan memiliki periode laten yang singkat (< 1 bulan). Minosiklin, nitrofurantoin dan fenitoin dapat menyebabkan reaksi intrinsik. Berbeda dengan reaksi intrinsik yang bersifat alergi, reaksi idiosinkratik adalah tanpa gejala hipersensitivitas dan biasanya memiliki periode laten yang lama (beberapa bulan). Reaksi idiosinkratik ditandai dengan demam, ruam dan eosinofilia. Toksisitasnya tidak bergantung dosis dan jika dicobakan terhadap hewan uji tidak berulang kejadiannya (Lee, 2012).

c. Gangguan homeostasis kalsium dan cedera sel membran

Hepatotoksisitas akibat gangguan homeostasis kalsium menyebabkan masuknya kalsium intraseluler yang kemudian menyebabkan penurunan kadar adenosin trifosfat dan gangguan dari perakitan aktin urat saraf. Dampak yang dihasilkan pada sel adalah pecah dan lisisnya dinding sel. Lovastatin, venlafaksin dan faloidin yang merupakan komponen aktif dalam merusak homeostasis kalsium (Lee, 2012).

d. Aktivasi metabolik dari enzim sitokrom P450

Cedera hepatoseluler melibatkan produksi energi tinggi metabolit reaktif oleh sistem CYP-450. Metabolit reaktif ini mampu membentuk ikatan kovalen dengan enzim dan asam nukleat yang mengarah pada pembentukan induksi. Dalam kasus toksisitas akut, enzim obat dapat menyebabkan cedera sel atau lisis sel. Parasetamol, furosemid dan diklofenak adalah contoh obat dengan mekanisme ini (Lee, 2012).

e. Stimulasi apoptosis

Apoptosis merupakan pola yang berbeda dari lisis sel yang ditandai dengan penyusutan sel dan fragmentasi kromatin nuklir. Jalur apoptosis yang dipicu oleh interaksi antara kematian ligan (*tumor necrosis factor* dan *fas ligand*) dan kematian reseptor (*tumor necrosis factor receptor-1* dan *fas*). Interaksi ini mengaktifkan reseptor yang membelah protein seluler dan akhirnya menyebabkan sel mati dalam dosis kumulatif (Lee, 2012).

f. Cedera mitokondria

Obat yang mengganggu struktur mitokondria, fungsi, atau sintesis DNA dapat mengganggu β -oksidasi lipid dan produksi energi oksidatif dalam hepatosit. Pada penyakit akut, gangguan berkepanjangan β -oksidasi menyebabkan steatosis mikroversikular sedangkan pada penyakit kronis menyebabkan steatosis makroversikular. Kerusakan parah pada mitokondria akhirnya menyebabkan gagal hati dan kematian. Aspirin, asam valproat dan tetrasiklin menyebabkan cedera mitokondria dengan menghambat β -oksidasi sedangkan amiodaron melalui gangguan fosfolirasi (Lee, 2012).