

## BAB 2

### TINJAUAN PUSTAKA

#### 2.1. Hati

##### 2.1.1. Anatomi Hati

Hati adalah organ terbesar yang terletak di sebelah kanan atas rongga abdomen. Pada kondisi normal berwarna merah tua karena kaya akan persediaan darah. Beratnya 1200-1800 gram, dengan permukaan atas terletak bersentuhan dibawah diafragma, permukaan bawah terletak bersentuhan diatas 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 (Price dan Wilson, 2006).

Hati terbagi menjadi lobus kiri dan lobus kanan yang dipisahkan oleh *ligamentum falciforme*, diinferior oleh fissura yang dinamakan dengan *ligamentum teres* dan diposterior oleh fissura yang dinamakan *ligamentum venosum* (Hadi, 2002).

Jalur masuk dan keluar pembuluh darah, saraf dan duktus adalah porta hepatis yang terletak diantara kedua lobus (Sloane, 2004). Ada dua sumber suplai darah di hati, yaitu vena porta hepatica dan arteri hepatica. Pada setiap menitnya

hati menerima aliran darah sebanyak 1500ml yang dialirkan dari vena porta hepatica kanan dan kiri yang akan bermuara ke vena kava inferior (Lindseth, 2006).

Ada berbagai macam sel di hati yang 60% nya merupakan sel hepatosit dan sisanya merupakan sel epithelial dan non parenkimal yaitu sel kupffer, sel endotelium, sel stellata. Sel kupffer adalah sel fagositik yang berfungsi untuk menghancurkan bakteri dan benda asing lain, sementara sel stellata memiliki aktivitas miofibroblastik yang dapat membantu pengaliran darah sinusoidal dan berperan pada perbaikan kondisi kerusakan hati (Amirudin,2010).

### 2.1.2. Fisiologi Hati

Menurut Guyton dan Hall (2008), hati memiliki beberapa fungsi yaitu:

#### a. Metabolisme karbohidrat

Fungsi hati dalam metabolisme karbohidrat adalah menyimpan glikogen dalam jumlah besar, mengkonversi galaktosa dan fruktosa menjadi glukosa, glukoneogenesis, dan membentuk banyak senyawa kimia yang penting dari hasil perantara metabolisme karbohidrat.

#### b. Metabolisme lemak

Fungsi hati yang berkaitan dengan metabolisme lemak, antara lain: mengoksidasi asam lemak untuk menyuplai energi bagi fungsi tubuh yang lain, membentuk sebagian besar kolesterol, fosfolipid dan lipoprotein, membentuk lemak dari protein dan karbohidrat.

c. Metabolisme protein

Fungsi hati dalam metabolisme protein adalah deaminasi asam amino, pembentukan ureum untuk mengeluarkan amonia dari cairan tubuh, pembentukan protein plasma, dan interkonversi beragam asam amino dan membentuk senyawa lain dari asam amino.

d. Lain-lain

Fungsi hati yang lain diantaranya hati merupakan tempat penyimpanan vitamin, hati sebagai tempat menyimpan besi dalam bentuk feritin, hati membentuk zat-zat yang digunakan untuk koagulasi darah dalam jumlah banyak dan hati mengeluarkan atau mengekskresikan obat-obatan, hormon dan zat lain.

## 2.2. Hepatitis B

### 2.2.1. Definisi Hepatitis B

Hepatitis B adalah penyakit hati yang disebabkan oleh virus Hepatitis B, suatu anggota famili *hepadnavirus* yang menyebabkan peradangan hati akut atau kronis yang dapat berlanjut menjadi sirosis hati atau kanker hati. Hepatitis B dikatakan akut jika perjalanan penyakit kurang dari 6 bulan sedangkan Hepatitis B dikatakan kronis bila penyakit menetap, tidak menyembuh secara klinis atau laboratorium atau pada gambaran patologi anatomi selama 6 bulan lebih (Mustofa & Kurniawaty, 2013). Infeksi virus hepatitis B bersifat asimptomatik (CDC, 2010). Perkembangan penyakit hepatitis B baru diketahui setelah infeksi virus hepatitis B berkembang menjadi sirosis hati atau karsinoma hepatoseluler (Wai et al, 2003).

### 2.2.2. Etiologi Hepatitis B

Virus Hepatitis B adalah virus (*Deoxyribo Nucleic Acid*) DNA terkecil berasal dari genus *Orthohepadnavirus* famili *Hepadnaviridae* berdiameter 40-42 nm (Hardjoeno, 2007). Bagian luar dari virus ini adalah protein *envelope lipoprotein*, sedangkan bagian dalam berupa *nukleokapsid* atau *core* (Hardjoeno, 2007). 11 Genom VHB merupakan molekul DNA sirkular untai-ganda parsial dengan 3200 nukleotida (Kumar *et al*, 2012). Masa inkubasi berkisar antara 15-180 hari dengan rata-rata 60-90 hari (Sudoyo *et al*, 2010).

Genom berbentuk sirkuler dan memiliki empat *Open Reading Frame (ORF)* yang saling tumpang tindih secara parsial *protein envelope* yang dikenal sebagai selubung HBsAg seperti *large HBs (LHBs)*, *medium HBs (MHBs)*, dan *small HBs (SHBs)* disebut gen S, yang merupakan target utama respon imun *host*, dengan lokasi utama pada asam amino 100-160 (Hardjoeno, 2007). HBsAg dapat mengandung satu dari sejumlah subtipe antigen spesifik, disebut d atau y, w atau r. Subtipe HBsAg ini menyediakan penanda epidemiologik tambahan (Asdie *et al*, 2012). Gen C yang mengkode protein inti (HBcAg) dan HBeAg, gen P yang mengkode enzim polimerase yang digunakan untuk replikasi virus, dan terakhir gen X yang mengkode protein X (HBx), yang memodulasi sinyal sel *host* secara langsung dan tidak langsung mempengaruhi ekspresi gen virus ataupun *host*, dan belakangan ini diketahui berkaitan dengan terjadinya kanker hati (Hardjoeno, 2007).

### 2.2.3. Epidemiologi Hepatitis B

Prevalensi pengidap VHB tertinggi ada di Afrika dan Asia. Hasil Riset Kesehatan Dasar tahun 2007 menunjukkan bahwa Hepatitis B terdeteksi di seluruh provinsi di Indonesia dengan prevalensi sebesar 0,6% (rentang: 0,2%- 1,9%). Hasil Riskesdas Biomedis tahun 2007 dengan jumlah sampel 10.391 orang menunjukkan bahwa persentase HBsAg positif 9,4%. Persentase Hepatitis B tertinggi pada kelompok umur 45- 49 tahun (11,92%), umur >60 13 tahun (10,57%) dan umur 10- 14 tahun (10,02%), selanjutnya Hepatitis B Kronis pada kelompok laki-laki dan perempuan hampir sama (9,7% dan 9,3%). Hal ini menunjukkan bahwa 1 dari 10 penduduk Indonesia telah terinfeksi virus Hepatitis B (Kemenkes, 2012).

### 2.2.4. Penularan Hepatitis B

Penularan VHB utamanya melalui parenteral dan menembus membran mukosa, terutama berhubungan seksual (Price dan Wilson, 2012). Penanda HBsAg telah diidentifikasi pada hampir setiap cairan tubuh dari orang yang terinfeksi yaitu saliva, air mata, cairan serebrospinal, asites, dan air susu ibu (Thedja, 2012).

### 2.2.5. Manifestasi Klinis Hepatitis B

Infeksi VHB memiliki manifestasi klinik yang berbeda-beda bergantung pada usia pasien saat terinfeksi, status imun, dan derajat penyakit. Fase inkubasi yang terjadi selama 6-24 minggu, gejala yang timbul pada pasien dapat merasa tidak baik atau dengan mungkin mual, muntah, diare, anoreksia, dan sakit kepala. Pasien

dapat menjadi kekuningan, demam ringan, dan hilang nafsu makan. Terkadang infeksi VHB tidak ada kekuningan dan gejala yang nyata yang dapat diidentifikasi dengan deteksi biokimia atau serologi virus spesifik pada darah penderita (WHO, 2002).

### 2.2.6. Fase Perjalanan Hepatitis B

Hepatitis B kronis didefinisikan sebagai peradangan hati yang berlanjut lebih dari enam bulan sejak timbul keluhan dan gejala penyakit. Perjalanan hepatitis B kronis dibagi menjadi tiga fase penting yaitu (Sudoyo *et al.*, 2010) :

#### 1. Fase *Imunotoleransi*

Sistem imun tubuh toleran terhadap VHB sehingga konsentrasi virus tinggi dalam darah, tetapi tidak terjadi peradangan hati yang berarti. Virus Hepatitis B berada dalam fase *replikatif* dengan *titer* HBsAg yang sangat tinggi.

#### 2. Fase *Imunoaktif (Clearance)*

Pada fase imunoaktif terjadi proses *nekroinflamasi* yang tampak dari kenaikan konsentrasi ALT. Fase *clearance* menandakan pasien sudah mulai kehilangan toleransi imun terhadap VHB.

#### 3. Fase *Residual*

Pada fase residual tubuh berusaha menghancurkan virus dan menimbulkan pecahnya sel-sel hati yang terinfeksi VHB. Sekitar 70% dari individu tersebut akhirnya dapat menghilangkan sebagian besar partikel virus tanpa ada kerusakan sel hati yang berarti. Fase residual ditandai dengan *titer* HBsAg rendah, HBeAg yang menjadi negatif dan anti-HBe yang menjadi positif, serta konsentrasi ALT normal.

### 2.2.7. Diagnosis Hepatitis B

Diagnosis ditegakkan dengan anamnesis, pemeriksaan fisik, dan pemeriksaan penunjang. Anamnesis umumnya tanpa keluhan, perlu digali riwayat transmisi seperti pernah transfusi, seks bebas, riwayat sakit kuning sebelumnya. Pemeriksaan fisik didapatkan hepatomegali. Pemeriksaan penunjang terdiri dari pemeriksaan laboratorium, USG abdomen dan Biopsi hepar (Mustofa & Kurniawaty, 2013). Pemeriksaan laboratorium pada VHB terdiri dari pemeriksaan biokimia, serologis, dan molekuler (Hardjoeno, 2007). Pemeriksaan USG abdomen tampak gambaran hepatitis kronis, selanjutnya pada biopsi hepar dapat menunjukkan gambaran peradangan dan fibrosis hati (Mustofa & Kurniawaty, 2013).

Pemeriksaan laboratorium pada VHB terdiri dari :

#### 1. Pemeriksaan Biokimia

Stadium akut VHB ditandai dengan AST dan ALT meningkat >10 kali nilai normal, serum bilirubin normal atau hanya meningkat sedikit, peningkatan Alkali Fosfatase (ALP) >3 kali nilai normal, dan kadar albumin serta kolesterol dapat mengalami penurunan. Stadium kronis VHB ditandai dengan AST dan ALT kembali menurun hingga 2-10 kali nilai normal dan kadar albumin rendah tetapi kadar globulin meningkat (Hardjoeno, 2007).

#### 2. Pemeriksaan serologis

Indikator serologi awal dari VHB akut dan kunci diagnosis infeksi VHB kronis adalah HBsAg, dimana infeksi bertahan di serum lebih dari 6 bulan (EASL, 2009). Pemeriksaan HBsAg berhubungan dengan selubung permukaan virus. Sekitar 5-

10% pasien, HBsAg menetap di dalam darah yang menandakan terjadinya hepatitis kronis atau carrier (Hardjoeno, 2007).

### 2.3. Fibrosis Hati

Fibrosis hati merupakan hasil dari respon penyembuhan cedera jaringan hati yang bersifat *reversible* dan masih dapat dihambat perkembangannya (Bataller dan Brenner, 2005). Fibrosis hati merupakan keadaan lanjutan dari hepatitis kronis yang berlanjut menjadi sirosis (Sembiring, 2009). Pada fibrosis hati jaringan ikat akan terbentuk sebagai respon terhadap cedera hati, diawali oleh aktivasi *Hepatic Stellate Cells* (HSC) dan produksi berlebih komponen *Matriks Ekstraseluler* (MES). Penumpukan protein matriks ekstraseluler yang berlebihan akan menyebabkan gangguan arsitektur hati, terbentuk jaringan ikat yang diikuti regenerasi sel hepatosit (Friedman *et al*, 2003). Fibrosis yang berjalan secara progresif, dapat menyebabkan sirosis hati (Bataller dan Brenner, 2005; Friedman *et al*, 2003; Schuppan *et al*, 2008)

Penentuan derajat fibrosis memiliki peranan penting dalam hepatologi karena pada umumnya penyakit hati kronis berkembang menjadi fibrosis dan dapat berakhir menjadi sirosis (Bataller dan Brenner, 2005; Friedman *et al*, 2003).

Patogenesis fibrosis hati merupakan proses yang sangat kompleks yang diakibatkan oleh respon penyembuhan setelah timbulnya penyakit hepatitis akut dan merupakan proses lanjut penyakit hepatitis kronis. Patogenesis fibrosis hati melibatkan *Hepatic Stellate Cells* (HSC) sebagai sel utama, sel Kupffer, sitokin, *growth factor* dan inhibitorynya, berbagai jenis kolagen, serta bermacam-macam

mediator. Proses fibrosis hati dikaitkan dengan respon inflamasi terhadap *Hepatic Stellate Cells* dan adanya akumulasi matriks ekstraseluler (Ramasamy, 2010).

Sumber utama kolagen berlebih pada fibrosis adalah *Hepatic Stellate Cells* (HSC) yang berada pada celah sel hati. Kolagen adalah salah satu protein yang menyusun tubuh manusia, kurang lebih mencapai 30% dari seluruh protein yang terdapat di tubuh. Kolagen adalah struktur organik pembangun tulang, gigi, sendi, otot, dan kulit. Serat kolagen memiliki daya tahan yang kuat terhadap tekanan dan tidak cukup elastis. Stimulus untuk pengaktifan sel stellate dan produksi kolagen misalnya adalah *Reactive Oxygen Species* (ROS), *growth factor*, dan sitokin seperti TNF, IL-1, dan limfotoksin yang bisa diproduksi oleh sel hepatosit yang rusak atau oleh stimulasi sel kupffer serta sel endothelial sinusoid (Hadi, 2002).

#### 2.4. Penanda Fibrosis Hati

Tingkat keparahan fibrosis hati adalah faktor penentu prognosis yang kuat dan merupakan dasar penatalaksanaan. Infeksi virus hepatitis B sendiri bila tidak ditangani dapat mengakibatkan perkembangan penyakit menjadi fibrosis hati, sirosis dan dapat menyebabkan kematian. Fibrosis hati apabila tidak terdiagnosis sejak awal dapat berkembang menjadi sirosis hati, dimana respon penyembuhan cedera yang sudah *irreversible* dan dapat menimbulkan kematian. Oleh karena itu dibutuhkan adanya deteksi dini fibrosis hati untuk mencegah perkembangan penyakit menjadi sirosis hati (Parsian *et al*, 2013;Shin *et al*, 2008). Namun, sulit untuk dapat mendiagnosa fibrosis hati dikarenakan fibrosis hati bersifat asimptomatik dan memiliki onset yang tersembunyi (Guha dan Rosenberg, 2008).

Biopsi hati sampai saat ini masih menjadi baku standar untuk penegakan diagnosis terjadinya fibrosis pada penyakit hati kronis. Keuntungan menggunakan biopsi ini diantaranya adalah dapat mengetahui secara tepat derajat kerusakan hepar dan mengetahui sampai sejauh mana prognosis dari kerusakan hepar. Biopsi hati menggunakan metode invasif yang berhubungan dengan resiko morbiditas antara 0,3%–0,6% dan resiko mortalitas sekitar 0,05% (Bedossa,1996; McGoogan *et al.*, 2010). Dalam pelaksanaannya biopsi hati memiliki beberapa keterbatasan yakni resiko terjadinya infeksi, perdarahan, kebocoran pada asites, timbul rasa nyeri, dan kematian (Stibbe *et al.*,2011). Saat ini telah dikembangkan pemeriksaan non invasif untuk menentukan derajat fibrosis hati salah satunya dengan skor *Aspartate aminotransferase-to-Platelet Ratio Index* (APRI). Yang memiliki keuntungan yaitu hanya menggunakan 2 data laboratorium yang secara rutin diperiksa pada semua pasien dengan hepatitis yaitu AST dan platelet (Jin *et al.*, 2012).

Penanda fibrosis hati non invasif dapat dibedakan menjadi penanda langsung dan tidak langsung. Penanda tidak langsung mencerminkan perubahan fungsi hati tetapi tidak mencerminkan metabolisme matriks ekstraseluler (MES), meliputi jumlah trombosit, parameter koagulasi dan enzim aminotransferase hati. Penanda fibrosis hati langsung mencerminkan perubahan metabolisme MES (Wu *et al.*, 2010).

1) Penanda tidak langsung

Enzim hati yang disintesis oleh sel hati atau adanya kolestasis. Enzim hati yang disintesis oleh sel hati sendiri adalah AST (*Aspartate Transaminase*), ALT (*Alanine aminotransferase*), ALP (*Alkalin fosfatase*), dan GGT (*Gamma glutamyl*

*transferase*). ALT terletak di sitoplasma sel hati, sedangkan AST terletak di sitosol dan mitokondria sel hati (Giannini *et al.*, 2005).

Penelitian-penelitian sebelumnya telah mengevaluasi penanda non invasif untuk memprediksi fibrosis hati atau sirosis hati pada penderita hepatitis, diantaranya adalah:

- a) Rasio AST dan ALT. Rasio normal AST:ALT kira kira sebesar 0,8. Jika rasio lebih besar dari 1,0 menunjukkan kejadian sirosis. Tapi hasil yang ditunjukkan tidak konsisten (Carey dan Carey,2010).
- b) *Aspartate aminotransferase-to-platelet Ratio Index* (APRI), salah satu penanda non invasif untuk fibrosis signifikan dan sirosis pada pasien hepatitis B kronis dan C kronik (Tarigan,2013).
- c) *Fibroindex*, menggunakan jumlah platelet, AST dan *gamma globulin* untuk mendeteksi fibrosis hati signifikan pada hepatitis C kronis (Carey dan Carey,2010).
- d) *Fib-4 index*, perhitungan berdasarkan empat prediktor fibrosis hati, yaitu jumlah platelet, usia,AST dan ALT. Indeks ini menunjukkan akurasi yang cukup baik untuk mendeteksi fibrosis hati pada pasien dengan hepatitis C (Carey dan Carey,2010).
- e) *PGA index*, merupakan kombinasi antara *prothrombin*, GGT (*gamma glutamyl transpeptidase*) dan apolipoprotein A1. Telah divalidasi pada pasien dengan berbagai tipe kerusakan hati kronis, akurasi dalam deteksi sirosis hati yang disebabkan penggunaan alkohol hasil yang ditunjukkan cukup tinggi yaitu 66-72% (Carey dan Carey,2010).

- f) *Fibrometer*, diukur berdasarkan jumlah platelet, prothrombin, AST, alfa-2 macroglobulin, hyaluronate, BUN, dan usia dapat memprediksi fibrosis hati dengan baik pada pasien hepatitis virus kronis (Carey dan Carey,2010).
- g) *Fibrotest dan Fibrosure*, memprediksi karakter fibrosis hati (ringan, sedang atau parah) dengan menggunakan alpha-2 macroglobulin, alpha-2 globulin, gamma globulin, apolipoprotein A1, GGT, dan bilirubin total. Untuk memprediksi fibrosis hati, hasil test ini menunjukkan sensitivitas 75% dan spesifitas 85% (Carey dan Carey,2010).
- h) *ActiTest*, merupakan kombinasi antara fibrotest dengan nilai ALT untuk menunjukkan terjadinya fibrosis hati dan respon inflamasi (Carey dan Carey,2010).
- i) *Forns* diperoleh dari kombinasi usia, kadar kolesterol, GGT dan jumlah platelet, telah dikembangkan untuk membedakan derajat fibrosis hati F0 F1=tidak ada fibrosis hati,  $\geq$ F2 untuk fibrosis hati signifikan pada pasien hepatitis C (Sebastiani dan Alberti,2006).

## 2) Penanda Langsung

Penanda langsung fibrosis hati yang terkait dengan degradasi matriks diantaranya MMP-2, MMP-3, TIMP-1 dan TIMP-2. Jumlah proenzim MMP-2 dan enzim aktif meningkat pada kondisi kerusakan hati, akan tetapi korelasi antara jumlah MMP-2 dengan derajat fibrosis hati menunjukkan hasil yang tidak konsisten (Carey dan Carey,2010).

## 2.5. *Aspartate aminotransferase-to-platelet Ratio Index (APRI)*

*Aspartate aminotransferase-to-platelet Ratio Index (APRI)* merupakan salah satu penanda non invasif yang dapat digunakan untuk penilaian dan evaluasi fibrosis hati pada pasien hepatitis B kronis (Wu *et al*, 2010). Pada perhitungannya skor APRI menggunakan dua parameter yang rutin diukur pada pasien hepatitis B yaitu AST dan platelet (Wai *et al*, 2003;Jin *et al*, 2012)

Indeks APRI mempunyai kelebihan, karena hanya meliputi dua pemeriksaan laboratorium dengan biaya yang murah, dan rutin dilakukan pemeriksaannya pada semua pasien (Jin *et al*, 2012).

Sensitivitas dan spesifitas skor APRI adalah penanda non invasif telah banyak ditunjukkan pada penelitian penelitian sebelumnya. Berdasarkan review artikel yang dilakukan Baranova *et al*. (2011), skor APRI memiliki sensitivitas 89% dan spesifitas 75% dalam menunjukkan kejadian fibrosis hati. Sedangkan berdasar Jin *et al*. (2012), dalam menunjukkan fibrosis hati signifikan skor APRI adalah 49% dan spesifitas 84%. Lalu Lin *et al*. (2008) dalam penelitiannya menunjukkan sensitivitas skor APRI sebesar 43,2% dan spesifitas 81,8%. Dan dari Tarigan. (2013) skor APRI memiliki sensitivitas 86,5% dalam mendiagnosis fibrosis hati.

Sensitivitas dan spesifitas digunakan untuk menilai akurasi dari kejadian fibrosis hati yang dapat berbeda tiap penelitian yang dapat disebabkan oleh kondisi histopatologi hati dari pasien, perbedaan patologi, dan juga populasi sampel sehingga ada perbedaan interpretasi antar satu penanda dengan penanda lain (Lackner *et al*, 2005). Skor APRI dirumuskan sebagai berikut (Wai *et al*, 2003;Castillo *et al*, 2008;Lin *et al*, 2008) :

$$\text{APRI} = \text{APRI} = (\text{AST}/\text{ULN})/\text{Platelet}(10^9/\text{L}) \times 100$$

\*ULN = upper limit of normal dari AST

**Tabel 2.1 Derajat Fibrosis Hati Berdasarkan Skor APRI**

Skor APRI	Derajat Fibrosis Hati
$\leq 0,5$	Tidak Terdapat Fibrosis Hati
$> 0,5$	Fibrosis Hati Tidak Signifikan
$\geq 1,50$	Fibrosis Hati Signifikan
$\geq 2,0$	Sirosis Hati

(Wai *et al*, 2003; Jin *et al*, 2012)

## 2.6. Hepatotoksisitas

Hepatotoksisitas adalah kerusakan pada hati disebabkan oleh penggunaan obat. Obat dapat menyebabkan gangguan fungsi hati dengan berbagai cara. Sebagian dengan langsung merusak hati, lainnya diubah oleh hati menjadi bahan kimia yang dapat berbahaya bagi hati. Ada 3 jenis penyebab hepatotoksik, yaitu:

### a. Hepatotoksik tergantung dosis

Hepatotoksisitas ini terjadi karena pemberian obat dengan dosis yang terlalu tinggi. Overdosis asetaminofen merupakan contoh kasus hepatotoksik 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 (Dipiro, 2008).

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 (Dipiro, 2008). 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 (Dipiro, 2008).

c. Gangguan homeostasis kalsium dan cedera membran sel

Hepatotoksitas 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 (Dipiro, 2008).

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. Asetaminofen, furosemid dan diklofenak adalah contoh obat dengan mekanisme ini (Dipiro, 2008).

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. Asetaminofen menyebabkan apoptosis (Dipiro, 2008).

f. Cedera mitokondria

Obat yang mengganggu struktur mitokondria, fungsi, atau sintesis DNA dapat mengganggu  $\beta$ -oksidasi lipid dan produksi energi oksidatif dalam hepatosit. Pada penyakit akut, gangguan berkepanjangan  $\beta$ -oksidasi menyebabkan steatosis mikrosesikular sedangkan pada penyakit kronis menyebabkan steatosis makrosesikular. Kerusakan parah pada mitokondria akhirnya menyebabkan gagal hati dan kematian. Aspirin, asam valproat dan tetrasiklin menyebabkan cedera mitokondria dengan menghambat  $\beta$ -oksidasi sedangkan amiodaron melalui gangguan fosfolirasi (Dipiro, 2008).

Faktor resiko hepatotoksitas dipengaruhi oleh usia, jenis kelamin, status gizi, alkoholik, riwayat penyakit hepar, HIV/AIDS, dan pemakaian obat tidak teratur. Salah satu factor resikonya adalah usia, sehingga berikut ini dilampirkan pembagian usia menurut Depkes RI.

**Tabel 2.2 Pembagian Usia**

Usia	Keterangan
17 – 25 tahun	Masa Remaja Akhir
26- 35 tahun	Masa Dewasa Awal
36- 45 tahun	Masa Dewasa Akhir
46- 55 tahun	Masa Lansia Awal
56 – 65 tahun	Masa Lansia Akhir
> 65	Masa Manula

(Depkes RI,2009)

## 2.7. Obat Berpotensi Hepatotoksik

Obat hepatotoksik menurut Lammert *et al.* (2010) adalah obat yang mengalami metabolisme  $\geq 50\%$  di hati. Obat hepatotoksik secara signifikan dapat menyebabkan kerusakan hati fatal sebesar 35%, gagal hati sebesar 28% dan cedera hati sebesar 23% (Lammert *et al.*, 2010).

Mekanisme kerusakan hati yang disebabkan oleh obat dapat terjadi karena adanya stimulasi autoimun, reaksi idiosinkratik, gangguan homeostasis kalsium dan cedera membran sel, aktivasi metabolik dari enzim sitokrom P450, stimulasi apoptosis, dan cedera mitokondria (Dipiro, 2008). Efek samping yang akan muncul adalah kenaikan enzim ALT  $> 3$  kali batas normal, jaundice, gagal hati, transplantasi hati, dan kerusakan hati fatal (Bigoniya *et al.*, 2009). Contoh obat berpotensi hepatotoksik pada Tabel. 2.3.

**Tabel 2.3. Contoh obat berpotensi hepatotoksik**

Golongan Obat Hepatotoksik	Contoh Obat
<b>Antituberkulosis</b>	Isoniazid, Rifampicin, Pirazinamid, Etambutol, Streptomisin
<b>Non Steroidal Anti-Inflammatory (NSAID)</b>	Acetaminophen, Ibuprofen, Diklofenak, Glafanik, Amphenak, Isoxepak, Bromofenak, Benoxaprofen, Ibufenak, Pirpofenak, Suprofenak, Fenbufen, Isoxicam
<b>Antiretroviral</b>	Ritonavir, Indinavir, Saquinavir, Nelvinavir, Lamivudin, Tenofovir, Zidovudin, Didanosin, Stavudin, Abacavir, Nevirapin, Emtricitabin, Efaviren

<b>Golongan Obat Hepatotoksik</b>	<b>Contoh Obat</b>
<b>Antihiperlipidemia</b>	Statin, Atorvastatin, Lovastatin, Simvastatin, Pravastatin, Niacin, Fibrates, Ezetimibe
<b>Anastesi</b>	Halotan, Kloroform, Isoflurance, Enflurance, Desflurance, Nitrit Oksida
<b>Antirheumatic</b>	Azathioprin, Metotreksat, Infliximab, Adalimumab
<b>Antiepilepsi</b>	Carbamazepin, Asam valproate, Felbamat, Fenitoin
<b>Antipsikotik</b>	Chlorpromazin, Haloperidol, Risperidon, Quetiapine, Olanzapin, Clozapin
<b>Antidepresan</b>	Amitriptiline, Desipiramin, Doxepin, Imipramin
<b>Antihipertensi</b>	Metildopa, Lisinopril, Amlodipin, ISDN, Propanolol
<b>Obat-obat lain</b>	Glukokortikoid, Antibiotik (Amoxicillin, Ciprofloxacin, Eritromisin), Kontrasepsi Oral, Antifungal (Fluconazol, Itraconazol), Proton Pump Inhibitor (Omeprazole, Pantoprazole), H2 Antagonist (Ranitidin), Fluoksetin, Lamotrigin, Indinavir, Venlafaksin, Topiramat, Rapaglinid, Duloxetine, Bupropion, Nimodipine, Trandolapril, Theophylline, Modafinil, Amprenavir, Sildenafil, Fosamprenavir, Certrazine, Ondansetron, Diazepam, Metronidazol

(Pandit *et al.*, 2012; Gupta dan Lewis, 2008; Navarro dan senior, 2006)

