

# EVALUASI PENINGKATAN ENZIM HEPATIK PADA ANJING UNTUK PENEGAKAN DIAGNOSIS GANGGUAN HATI

**Wiwik Misaco Yuniarti, Bambang Sektiari Lukiswanto**

Departemen Klinik Veteriner, Fakultas Kedokteran Hewan, Universitas Airlangga  
Kampus C Unair, Mulyorejo, Surabaya-60115, Jawa Timur.

Telp. (031) 5927832. Fax. (031) 5913814.

e-mail: [wiwikmisaco@yahoo.com](mailto:wiwikmisaco@yahoo.com); [bamsekti@yahoo.com](mailto:bamsekti@yahoo.com)

## ABSTRAK

Peningkatan aktivitas enzim hati merupakan indikator spesifik untuk menentukan penyakit hati primer maupun penyakit hati yang berhubungan dengan gangguan ekstrahepatik. Signalement pasien, status klinis dan pola aktivitas enzim hati dapat membantu kita menegakkan diagnosis penyakit hati dengan baik dan benar. Terdapat tiga pola dasar enzim hati, yaitu cholestasis/inducible enzyme, hepatocellular leakage enzyme dan gabungan keduanya.

Peningkatan aktivitas cholestasis/inducible enzyme *alkaline phosphatase* (ALP) dan *gamma-glutamyl transpeptidase* (GGT), dapat terjadi bila terjadi gangguan endokrinologi, kolestasis, neoplasia, konsumsi obat-obat tertentu, benign nodule hepatic hyperplasia dan secara idiopatik pada breed-breed tertentu. Peningkatan aktivitas hepatocellular leakage enzyme, *aspartate transferase* (AST) dan *alanine transferase* (ALT), terjadi bila terdapat gangguan sirkulasi, hepatotoksisitas, infeksi, hepatitis dan neoplasia. Pola gabungan terjadi jika hewan mengalami hepatotoksisitas atau kolestasis dan jejas hepatoseluler/ nekrosis yang terjadi secara bersama-sama.

Kata kunci : enzim hati, AST, ALT, ALP dan GGT

## PENDAHULUAN

Hati memainkan banyak peran penting dalam tubuh, termasuk metabolisme protein, karbohidrat, dan lipid detoksifikasi, metabolisme empedu, sintesis faktor pembekuan darah, penyimpanan vitamin, filtrasi darah, dan metabolisme obat. Penyakit hati dapat disebabkan oleh berbagai penyebab, seperti hepatitis aktif kronis, infeksi, kanker, toksin, pemberian obat glukokortikoid atau lainnya, penyakit metabolik, kelainan

kongenital, pankreatitis dan banyak lainnya. Berbagai langkah diagnostik yang harus dilakukan adalah pemeriksaan menyeluruh, pemeriksaan darah lengkap, diagnostik pencitraan, dan biopsi hati.

Penyebab yang mendasari penyakit hati sangat menentukan jenis pengobatan yang akan dilakukan. Bentuk penyakit ringan dapat ditangani secara medis dengan obat-obatan yang dirancang untuk memperbaiki kerusakan hati. Dalam kasus yang lebih parah, yang melibatkan penyakit kronis atau kanker, bedah intervensi mungkin menjadi pilihan. Karena penyakit hati mempengaruhi begitu banyak bagian tubuh, maka manajemen medis dari semua gejala yang muncul merupakan hal yang sangat penting.

Prognosis untuk penyakit hati lebih menjanjikan ketika penyakit ditemukan pada fase awal dan segera dilakukan pengobatan yang sesuai. Hati memiliki kemampuan regenerasi yang luar biasa untuk menjaga agar tetap dapat berfungsi dengan baik. Namun bila ditemukan pada fase yang telah lanjut, maka kondisi tersebut akan memperburuk prognosisnya. Penanganan secara personal sangat penting untuk memperlambat perkembangan penyakit hati. Konsultasi dengan dokter hewan mengenai protokol pengobatan terbaik untuk hewan peliharaan, dapat kita lakukan.

Gejala yang tampak pada hewan yang sedang mengalami penyakit hati, tergantung pada fase perkembangan penyakitnya. Adapun gejala-gejala yang mungkin tampak adalah:

**Pada fase Awal :**

- *Inappetance* atau anoreksia
- Demam
- Muntah / diare
- Kelesuan progresif
- Perubahan warna feses dan/atau urin
- Nyeri abdomen

- Peningkatan konsumsi air dan urinasi
- Penurunan berat badan

Fase Akhir:

- Persistensi gejala awal yang muncul di fase awal
- Distensi abdomen karena hepatomegali atau ascites
- Perdarahan karena gangguan proses pembekuan darah
- Kejang
- Melena
- Disorientasi
- Ikterus
- Kegagalan fungsi organ
- Tidak dapat berdiri

**Fase kritis :**

Segera meminta bantuan dokter hewan apabila hewan menunjukkan gejala :

- Kesulitan bernapas
- Kejang berkepanjangan
- Muntah dan diare tak terkendali
- Kolaps mendadak
- Perdarahan, baik internal atau eksternal
- Kesakitan

## **UJI LABORATORIS**

Uji kimiawi dan pemeriksaan darah lengkap adalah uji skrining utama untuk penyakit hati. Enzim hati yang tinggi dapat mencerminkan kerusakan, peradangan, atau

iritasi pada hati, namun tidak menginformasikan sedikitpun tentang kapasitas fungsi hati.

Enzim hati yang diukur pada saat pemeriksaan adalah :

- Alanine transferase (ALT)
- Aspartat transferase (AST)
- Alkaline Phosphatase (ALP)
- Gamma-glutamyl transpeptidase (GGT)
- Iditol Dehidrogenase (ID atau SDH)

Sementara beberapa uji kimiawi yang menunjukkan fungsi hati adalah:

- Bilirubin
- Glukosa Darah
- Kolesterol
- Albumin
- Blood Urea Nitrogen (BUN)

Kadar asam empedu serum dan amonia juga merupakan uji khusus untuk mengevaluasi fungsi hati. Profil koagulasi sering diperlukan pada pasien dengan penyakit hati untuk membantu memprediksi apakah hewan tersebut berisiko mengalami perdarahan. Teknik diagnostik lainnya seperti radiografi dan USG juga dapat dilakukan untuk membantu dalam mendiagnosis penyakit hati.

Langkah diagnostik terakhir yang dapat dilakukan adalah pemeriksaan sitologi atau histologi yang mungkin diperlukan untuk menentukan penyebab dari penyakit hati. Sitologi mengacu pada evaluasi mikroskopis dari sekelompok sel. Sel dapat diperoleh dari hati dengan prosedur *fine needle aspiration* (FNA). Histologi mengacu pada evaluasi mikroskopis dari sampel jaringan yang diperoleh melalui biopsi. Metode ini lebih disukai daripada FNA karena dapat memberikan informasi yang lebih lengkap.

## AKTIVITAS ENZIM HATI

Terdapat dua golongan enzim hati, yaitu *hepatocellular leakage enzyme* (AST dan ALT) dan *inducible* atau *cholestatic enzyme* (ALP dan  $\gamma$ GT).

### 1. *Hepatocellular leakage enzymes*

#### a. Aspartate aminotransferase (AST)

Aspartate aminotransferase (AST) terdapat dalam sitosol dan mitokondria hepatosit maupun miosit dan berguna untuk mengevaluasi kerusakan yang terjadi pada hati dan otot. Peningkatan AST terjadi apabila terdapat perubahan permeabilitas membran sel.

AST tidak bersifat spesifik untuk hati dan memiliki rentang yang luas terutama pada hewan domestik. Jika terjadi peningkatan AST disebabkan karena kerusakan pada hati, biasanya akan disertai dengan peningkatan ALT yang proporsional. Jika peningkatan antara AST dan ALT tidak proporsional, apalagi jika disertai dengan peningkatan creatine kinase (CK), maka dapat dipastikan bahwa kerusakan terjadi pada otot.

Karena AST lebih sensitif daripada ALP pada beberapa kasus kerusakan hati, maka kerusakan membran hepatosit perlu dipertimbangkan bila terjadi peningkatan AST yang disertai dengan CK dan ALT dalam kadar normal. Kombinasi antara anamnesis, pemeriksaan fisik dan evaluasi terhadap enzim hati lainnya dapat membantu dalam membedakan sumber peningkatan kadar AST.

#### b. Alanine aminotransferase (ALT)

Alanine aminotransferase (ALT) dianggap spesifik untuk petanda kerusakan hati pada hewan kecil. Enzim berada dalam konsentrasi tinggi di dalam sitoplasma hepatosit. Konsentrasi plasma meningkat jika terjadi kerusakan/nekrosis hepatoseluler, proliferasi hepatosit, atau degenerasi hepatoseluler. ALT adalah enzim sitoplasma, dan

dianggap spesifik untuk hati pada anjing, primata dan beberapa spesies hewan kecil lainnya. Karena ALT terletak hanya dalam sitoplasma, maka kadarnya dalam serum cenderung relatif lebih tinggi daripada AST.

Waktu paruh ALT 2 hingga 3 hari. Penurunan ALT 50% setiap 2 – 3 hari mengindikasikan adanya perbaikan kerusakan hati yang terjadi. Penurunan ALT yang disertai dengan hipoalbumemia, hipoglikemia dan hipokolesterolemia menandakan adanya kegagalan fungsi hati

Banyak penyebab perubahan permeabilitas membran yang bersifat reversibel, tetapi terdapat beberapa kondisi yang berkembang menjadi nekrosis hepatoseluler yang bersifat ireversibel. Berbagai penyebab perubahan permeabilitas membran sel, antara lain adalah anoxia / hipoksia, paparan racun dan toxaemia, peradangan, gangguan metabolisme dan proliferasi hepatosit.

Peningkatan AST dan ALT dalam serum umumnya terkait dengan jumlah hepatosit yang mengalami kerusakan. Namun, kadarnya tidak dapat digunakan untuk memprediksi baik jenis lesi, atau apakah kerusakan sel adalah reversibel atau ireversibel. Nekrosis fokal dapat menghasilkan konsentrasi AST dan ALT yang lebih rendah dari nekrosis yang lebih berat. Hipoksia transien di mana semua sel mungkin akan terpengaruh akan menghasilkan perubahan yang bersifat reversibel pada perubahan permeabilitas membran dan keluarnya enzim-enzim tersebut. Peningkatan ALT dan AST tidak terlalu tinggi dalam kasus fibrosis/sirosis hati karena tidak ada kerusakan hepatoseluler yang sedang berlangsung.

Faktor lain yang harus dipertimbangkan ketika menafsirkan kadar AST dan ALT adalah tingkat clearance dari plasma. Molekul kedua enzim tersebut terlalu besar untuk melalui filtrasi glomerulus dan secara stereokimia akan mengalami denaturasi. Waktu paruh dari enzim ini adalah sekitar 2-4 hari dan beberapa informasi prognostik dapat diperoleh dengan pengetahuan tersebut. Dengan demikian, jika tingkat serum turun sebesar

50% setelah 2-4 hari, prognosis umumnya lebih menguntungkan daripada jika enzim tetap terus-menerus tinggi atau hanya sedikit menurun setelah periode ini.

## **2. *Inducible* atau *cholestatic enzymes***

### **a. *Alkaline phosphatase (ALP)***

*Alkaline phosphatase* terdapat di sepanjang membran kanalikuler hepatosit. *Alkaline phosphatase* akan mengalami peningkatan baik pada kolestasis intrahepatik maupun ekstrahepatik. Terdapat berbagai isoenzim ALP, yaitu *liver-ALP*, *bone-ALP* dan *corticosteroid-ALP*, *intestine-ALP* dan *kidney-ALP*. Namun demikian hingga saat ini belum ada kit komersial yang dapat membedakannya.

*Alkaline phosphatase* adalah kelompok enzim yang mengkatalisis hidrolisis gugus fosfat suatu molekul organik pada pH basa. Mereka disebut isoenzim karena mengkatalisis reaksi yang sama pada spesies yang sama namun memiliki sifat biokimia yang berbeda. ALP terutama terikat pada membran sel. Fungsi fisiologis dari isoenzim tidak sepenuhnya dipahami meskipun informasi terbaru menunjukkan bahwa salah satu peran biologis ALP adalah detoksifikasi endotoksin.

*Alkaline phosphatase* ditemukan, sampai batas tertentu, di semua jaringan dan relatif stabil dalam serum. Namun, sebenarnya hanya beberapa organ yang berkontribusi terhadap peningkatan kadar enzim yang beredar. Konsentrasi alkaline phosphatase yang tinggi umumnya terjadi karena kolestasis. Peningkatan ringan pada hewan dewasa cenderung merupakan hasil dari pertumbuhan tulang yang normal. Pada anjing, ketika nilai ALP tinggi, maka harus dicurigai adanya penyakit hati, Cushing's , dan terapi steroid yang mungkin sedang diberikan. Peningkatan ALP persisten menandakan adanya keganasan, misalnya osteosarkoma, karsinoma kelenjar mammae dan limfosarkoma.

Isoenzyme hati akan meningkat pada setiap penyakit hati aktif. Jika terjadi nekrosis hepatoseluler akut, ALT, AST dan GLDH secara nyata meningkat, sementara ALP hanya sedikit mengalami peningkatan. Obstruksi bilier intrahepatik dan ekstrahepatik menyebabkan peningkatan ALP yang sangat signifikan yang dalam beberapa kasus dapat meningkat 10-20 kali dari kadar normal. Hal ini disebabkan daur ulang serta peningkatan sintesis dari isoenzim hati. Obstruksi bilier ekstrahepatik dapat terjadi jika hati atau saluran empedu terhambat baik sebagian atau seluruhnya. Kemungkinan penyebab lain adalah tumor, peradangan granulomatus, abses, pankreatitis dan duodenitis.

Obat-obatan antikonvulsan, misalnya phenobarbitol, difenil hydantoin (fenitoin) dan primidone dapat menyebabkan peningkatan dari isoenzim hati pada anjing. Aktivitas ALT juga mengalami peningkatan dalam situasi seperti itu. Pada kucing, hati mengandung ALP jauh lebih sedikit per gram jaringan daripada anjing, dan ALP dibersihkan dari serum lebih cepat pada kucing. Hal ini menyebabkan nilai normal pada kucing akan lebih rendah dari pada anjing, dan peningkatan ringan ALP pada kucing dapat menjadi indikator yang signifikan.

#### **b. Gamma glutamil transferase ( $\gamma$ GT)**

Gamma glutamil transferase merupakan protein yang terikat pada membran sel yang melapisi permukaan saluran empedu dan hepatosit periportal. Selain itu,  $\gamma$ GT juga ditemukan dalam konsentrasi tinggi pada pankreas dan ginjal. Namun demikian,  $\gamma$ GT yang tersirkulasi dan terdeteksi dalam serum pada dasarnya berasal dari hati. Gamma glutamil tranferase memiliki sensitivitas yang rendah, tetapi memiliki spesifisitas yang tinggi bila dibandingkan dengan ALP untuk memprediksi kebanyakan penyakit hepatobilier. Perbandingan spesifisitas antara ALP,  $\gamma$ GT dan kombinasi ALP dan  $\gamma$ GT adalah 51%, 80% dan 90%.



Peningkatan  $\gamma$ GT dan ALP merupakan akibat perubahan aliran empedu sekunder akibat pankreatitis, inflammatory bowel disease, kolangitis, kolesistitis dan obstruksi bilier.

Gamma glutamil transferase telah terbukti menjadi penanda sensitif kolestasis. Ini dapat digunakan dalam hubungannya dengan tes lain, untuk menentukan keberadaan dan asal kolestasis.  $\gamma$ GT telah ditemukan untuk menjadi alat yang berharga dalam diagnosis gangguan hepatobilier. Kebanyakan sel dapat menghasilkan  $\gamma$ GT, terutama ginjal, hati dan pankreas, tetapi sebagian besar  $\gamma$ GT serum berasal dari hati.  $\gamma$ GT terdapat dalam sitoplasma dan terikat membran.  $\gamma$ GT adalah carboxypeptidase yang memotong kelompok glutamil dan mentransfernya ke peptida dan reseptor lain yang sesuai.

Fungsi fisiologis  $\gamma$ GT tidak diketahui, tetapi dapat dikaitkan dengan metabolisme glutation. Peningkatan  $\gamma$ GT serum tampaknya cukup spesifik untuk kolestasis baik intrahepatik maupun ekstrahepatik.  $\gamma$ GT dapat digunakan sebagai indikator kerusakan hati yang berlangsung kronis, karena rilis dan metabolismenya lambat jika dibandingkan dengan transaminase. Karena itu, peningkatan  $\gamma$ GT sering dikaitkan dengan sirosis.  $\gamma$ GT sangat berguna untuk mengidentifikasi penyakit hati kronis pada kuda.  $\gamma$ GT meningkat akibat pemakaian kortikosteroid pada anjing dan hal tersebut tidak dapat digunakan untuk membedakan antara steroid-induced ketinggian ALP dan kolestasis.

## **KESIMPULAN**

Tingginya sensitivitas dan rendahnya spesifisitas uji aktivitas enzim hati yang dilakukan untuk diagnosis penyakit hati, menyebabkan hasil yang diperoleh sulit untuk diinterpretasikan. Signalement, status klinis dan pola peningkatan aktivitas enzim pada

pasien merupakan petanda bagi dokter hewan praktisi untuk menentukan urutan diagnosa banding penyakit hati.

Terjadinya *hepatocellular leakage* ditandai dengan peningkatan AST dan ALT. Kondisi ini dapat disebabkan karena gangguan sirkulasi, hepatotoksin, infeksi, inflamasi dan primary hepatic neoplasia. Peningkatan aktivitas ALP dan GGT menandakan pola aktivitas enzim hati akibat kolestasis yang disebabkan karena : breed spesifik, gangguan hormonal, kolestasis hepatic/post hepatic, neoplasia dan obat-obatan. Pola gabungan antara *hepatocellular leakage* dan *inducible* dapat terjadi karena hepatotoksisitas dan penyakit hati progresif.

#### DAFTAR PUSTAKA

Bonis PA, Friedman SL, Kaplan MM. Is liver fibrosis reversible? *N Engl J Med* 2001;344:452–4.

Friedman SL. Reversibility of hepatic fibrosis and cirrhosis—is it all hype? *Nat Clin Pract Gastroenterol Hepatol* 2007;4(5):236–7.

Hess PR, Bunch SE. Diagnostic approach to hepatobiliary disease. In: Bonagura JD (ed.) *Kirk's current veterinary therapy XIII*. Philadelphia, WB Saunders, 2000; 659–664.

Hughes D, King LG. The diagnosis and management of acute liver failure in dogs and cats. *Vet Clin North Am Small Anim Pract* 1995; 25:437–460.

Rothuizen J, Meyer HP. History, physical examination, and signs of liver disease. In: Tinger SJ, Feldman EC (eds.) *Textbook of Veterinary Internal Medicine*, 5th ed. Philadelphia, WB Saunders, 2000; 1272–1277.

Sevelius E. Diagnosis and prognosis of chronic hepatitis and cirrhosis in dogs. *J Small Anim Pract* 1995;36:521–8.

Shih JL, Keating JH, Freeman LM, et al. Chronic hepatitis in Labrador Retrievers: clinical presentation and prognostic factors. *J Vet Intern Med* 2007;21:33–9.

Strombeck DR, Miller LM, Harrold D. Effects of corticosteroid treatment on survival time in dogs with chronic hepatitis: 151 cases (1977–1985). *J Am Vet Med Assoc* 1988;193:1109–13.

Van den Ingh TSGAM, Van Winkle TJ, Cullen JM, et al. Morphological classification of parenchymal disorders of the canine and feline liver. In: Rothuizen J, Bunch SE, Charles JA, et al, editors. Standards for clinical and histological diagnosis of canine and feline liver diseases. Philadelphia: Saunders Elsevier; 2006. p. 85–101.

Watson PJ. Chronic hepatitis in dogs: a review of current understanding of the aetiology, progression, and treatment. *Vet J* 2004;167:228–41.

Yzer J, Roskams T, Molenbeek RF, et al. Morphological characterisation of portal myofibroblasts and hepatic stellate cells in the normal dog liver. *Comp Hepatol* 2006;5:7.