

Hepatitis Imbas Obat

Marshell Tendean*

Abstrak

Hepatotoksisitas imbas obat merupakan alasan paling sering penarikan obat dari pasaran di Amerika Serikat dan di dalamnya termasuk lebih dari 50% kasus gagal hati akut. Di Amerika Serikat, sekitar 2000 kasus gagal hati akut dan 50%nya diakibatkan oleh obat (39% Asetaminofen, 13% merupakan reaksi idiosinkrasi karena obat lainnya). Kira-kira 2-5% yang dirawat dengan keluhan ikterik dan 10% kasus hepatitis akut diakibatkan oleh obat-obatan. Sekitar 75% reaksi idiosinkrasi mengakibatkan transplantasi hati atau kematian. Sedangkan data mengenai insidens secara internasional belum diketahui.

Metabolisme obat-obatan terjadi di mikrosom sel hati. Obat yang telah larut dalam air tentu tidak lagi memerlukan metabolisme di hati. Sebagian obat bersifat lipofilik sehingga mampu menembus membran sel usus. Obat kemudian diubah dan diekskresikan ke dalam urin atau empedu. Biotransformasi hepatic ini melibatkan jalur oksidatif utama, enzim yang terlibat adalah sitokrom C reduktase dan sitokrom P450.

Pengobatan biasanya dilakukan dengan penghentian obat, dan perawatan di rumah sakit jika kondisi pasien dalam keadaan berat dan membutuhkan pemberian obat-obatan secara intravena. Transplantasi hati dapat dilakukan untuk mencegah terjadinya kematian karena gagal hati akut. Prognosis kasus ini sangat beragam berdasarkan keadaan pasien dan derajat kerusakan hati. Kematian terjadi pada 80% pasien yang mengalami reaksi idiosinkrasi.

Kata kunci : Hepatitis imbas obat, sitokrom P-450, gagal hati akut.

Abstract

Drug induce hepatotoxicity is the main reason of drug withdrawal from US market and within the case remains more than 50% acute liver failure case. In US, approximately there were 2,000 acute hepatic failure and 50 % of it caused by drug (39% Acethaminofen, 13% were idosyncratic reaction because of another drug). Aproximately 2-5% patient hospitalized with jaundice and 10% acute hepatitis case caused by drugs. Aproximately 75% idiosyncratic reactions resulted in liver transplant and death. Whereas the data about incidence worldwide still unknown.

Metabolism of drugs held in the liver cell microsomes. Drugs that solved in water don't need further metabolism in the liver. Some drugs are lipofilic which caused the drug across the instestinal cell membrane. Moreover the drug are converted and excreted into the urine or the bile. Hepatic biotransformation involving main oxidative pathway, enzymes that involved are sitocrom C reductase and sitocrom P-450.

Treatment usually made by stopping the drug and hospitalization if the patient in severe symptoms and need drug delivered intravenously. " Liver Transpantation" can be done to minimize the severity and death caused of acute liver failure. The prognosis is highly variable depending on the patient's presentation and stage of liver damage.

Keyword: drug induced hepatitis, cytochrom-450, acute liver failure.

*. dr. Marshell Tendean. Dosen Bagian Ilmu Penyakit Dalam FK UKRIDA.

Pendahuluan

Sebagian besar obat masuk melalui saluran cerna, dan hati berperan sentral dalam memetabolisme beberapa obat.^{1,2} Hepatotoksisitas merupakan kerusakan hati yang diakibatkan oleh *xenobotic* (benda asing)³ dan hepatitis imbas obat merupakan komplikasi potensial yang hampir selalu ada pada setiap obat yang diberikan, karena hati merupakan pusat disposisi metabolik dari semua obat dan bahan asing yang memasuki tubuh.^{4,5} Kerusakan hati dapat diakibatkan melalui inhalasi, pencernaan, dan pemberian secara *parenteral* sejumlah obat-obatan dan zat kimia.⁶⁻⁸ Zat kimia ini meliputi toksin industri (co, carbon tetraklorida, trikloroetilen, dan fosfor kuning), dan racun *bicyclic octapeptide* tahan panas dari beberapa spesies *Amanita* dan *Galerina* (keracunan jamur hepatotoksik), dan lebih sering oleh obat-obatan.⁶ Lebih dari 900 obat, toksin, dan herbal dilaporkan mengakibatkan kerusakan hati, dan obat-obatan ini mencakup sekitar 20-40% dari semua penyebab gagal hati fulminan.^{5,8}

Metabolisme obat-obatan terjadi di mikrosom sel hati.^{4,6} Obat yang telah larut dalam air tentu tidak lagi memerlukan metabolisme di hati.³ Sebagian obat bersifat lipofilik sehingga mampu menembus membran sel usus. Obat kemudian diubah dan diekskresikan ke dalam urin atau empedu.^{5,8,9} Biotransformasi hepatic ini melibatkan jalur oksidatif utama, enzim yang terlibat adalah sitokrom C reduktase dan sitokrom P450.^{4,6}

Reaksi tersebut sebagian idiosinkratik pada dosis terapeutik yang dianjurkan, dari 1 tiap 1.000 pasien sampai 1 tiap 100.000 pasien dengan pola yang konsisten untuk setiap obat. Sebagian lagi tergantung pada dosis obat. Hepatotoksisitas imbas obat merupakan alasan paling sering penarikan obat dari pasaran di Amerika Serikat^{1,4} dan di dalamnya termasuk lebih dari 50% kasus gagal hati akut.¹ Di Amerika Serikat, sekitar 2.000 kasus gagal hati akut dan 50%-nya diakibatkan oleh obat (39% Asetaminofen, 13% merupakan reaksi idiosinkrasi karena obat lainnya). Kira-kira 2-5% yang dirawat dengan keluhan ikterik dan 10% kasus hepatitis akut diakibatkan oleh obat-obatan. Sekitar 75% reaksi idiosinkrasi mengakibatkan transplantasi hati atau kematian. Sedangkan data mengenai insidens secara internasional belum diketahui.^{4,8}

Gambaran klinis hepatotoksisitas imbas obat sulit dibedakan secara klinis dengan penyakit hepatitis atau kolestasis dengan etiologi lain.^{1,4,7,8} Jadi penting untuk mempertimbangkan anamnesis pasien ikterik atau gangguan fungsi hati mengenai paparan bahan kimia yang dipergunakan di tempat kerja atau di rumah, obat-obatan yang

dipergunakan baik yang menggunakan resep dokter, obat yang dibeli secara bebas, obat herbal, maupun obat-obatan yang diberikan melalui pengobatan alternatif.⁶

Definisi

Hepatitis imbas obat atau dikenal juga sebagai “*drug-induced hepatotoxicity, drug-induced liver injury, hepatic failure due to drugs, hepatic failure due to herb, drug hepatotoxicity, drug toxicity, dan drug-related hepatotoxicity*”,⁴ berarti keadaan inflamasi yang terjadi jika kita mengkonsumsi bahan kimia beracun, obat, atau jamur beracun tertentu.^{2,7}

Aktivitas Enzim Hati

Banyak obat yang bersifat perangsang enzim dan ini disebut agen perangsang. Agen ini mengakibatkan bertambah besarnya jumlah retikulum endoplasmik dan menambah aktivitas enzim mikrosomal. Perangsangan enzim ini terjadi setelah 24 jam makan obat dan mempunyai efek maksimum setelah pemakaian 1 – 3 minggu. Perubahan kembali ke normal terjadi setelah pemakaian obat 1 – 4 minggu distop. Semakin bertambahnya umur, semakin diperlukan obat perangsang karena semakin kecil respons. Contoh: fenobarbital, griseovulvin, rifampisin, meprobramat, etanol, dan anastesi umum. Selain itu ada beberapa obat yang sebaliknya mengurangi aktivitas enzim, misalnya isoniazid, kloramfenikol, metronidazol, dan zat racun karbon tetraklorida. Hati yang imatur pada neonatus juga menghasilkan aktivitas enzim yang berkurang.⁴

Peran Hati dalam Metabolisme Obat.

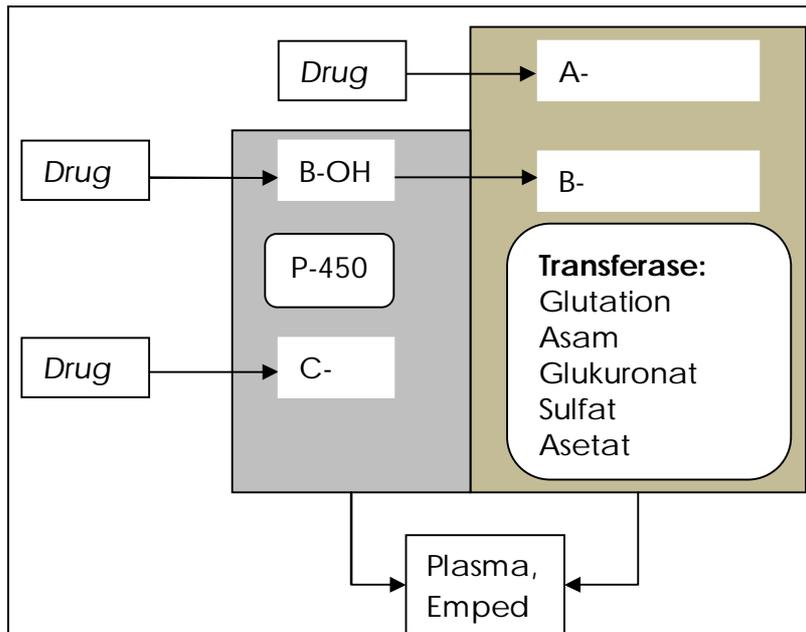
Metabolisme toksin dan obat pada hati dikatalisis oleh tiga kelas enzim : Oksidoreduktase, hidrolase, dan transferase.⁷ Ada dua jenis reaksi yang terjadi, pertama pembentukan hidroksil, karboksil atau amino pada molekul obat, dan kedua adalah proses konjugasi obat.^{4,5,7,8} Proses pertama adalah reaksi oksidasi, reduksi, dan hidrolisis sehingga obat mudah dikonjugasi. Konjugasi biasanya akan menghasilkan glukoronida. Yang memegang peranan dalam metabolisme ini adalah sitokrom P450.^{1,4,5} Reaksi fase 2 (reaksi konjugasi), disini zat yang polar meliputi asetat, asam amino, sulfat, asam glukuronat, dan

glutathione berikatan secara kovalen dengan obat. Reaksi fase 2 ini kadang bekerja sebagai substrat obat yang telah dimetabolisme lewat fase 1 dan reaksi ini akan meningkatkan kelarutan obat. Banyak zat yang dapat langsung mengalami metabolisme tipe 2 tanpa mengalami reaksi tipe 1. Seperti yang didiskusikan sebelumnya reaksi tipe 1 mengakibatkan pembentukan metabolit yang lebih aktif secara kimia dan mengakibatkan kerusakan sel. Fungsi fase 2 adalah melemahkan produk metabolisme reaksi tipe 1 ini dengan pengikatan bahan yang polar (contoh: glutathione), atau dapat juga hasil metabolisme obat induk pada reaksi tipe 1.⁸

Sitokrom P450

Enzim sitokrom P450 disebut juga P-450 atau CYPs (diucapkan sips) terletak di retikulum endoplasmik^{5,8} merupakan keluarga enzim metabolisme tipe 1 yang paling penting, terdapat sekitar 10 famili gen yang mengatur enzim ini pada mamalia. Isoenzim P-450 yang sangat penting dalam metabolisme obat berasal dari famili 1,2 dan 3 dinamakan CYP1, CYP2, CYP3^{8,10}, dan subfamily yang ditandai oleh huruf kapital. Setiap subfamily pada umumnya memiliki banyak jenis yang ditandai dengan angka arab biasanya menggambarkan urutan dimana ditemukan.¹⁰ Sitokrom 450 adalah *hemoprotein yang banyak terdapat di hati*. Metabolismenya sendiri mempunyai peranan terhadap produksi bilirubin. Sitokrom C-reduktase adalah suatu flavoprotein. Enzim ini memberikan elektron kepada sitokrom P450 dan akan menghasilkan reduksi dari sitokrom P450 serta menghasilkan sitokrom P450 oksidasi, oksidasi obat, dan H₂O.^{4,5}

Tiga hal penting dalam sistem P-450 yang berhubungan dengan hepatitis imbas obat adalah: (a) Heterogenitas genetik, yang memainkan peran penting dalam jenis produk enzim yang dihasilkan. (b) Variasi pada aktivitas spesifik enzim P-450, variasi ini bergantung kepada penginduksi ataupun penghambat enzim seperti yang telah dijelaskan di atas. (c) Inhibisi Kompetitif, obat-obatan yang memiliki spesifisitas yang sama untuk biotransformasi dapat secara kompetitif mengurangi biotransformasinya (*Tabel 1*). Hal ini dapat mengakibatkan akumulasi obat dalam darah maupun jaringan yang dimetabolisme oleh P-450. Contoh: orang yang mendapatkan terapi immunosupresan siklosporin dan obat jamur ketokonazol akan mengalami akumulasi siklosporin karena ketokonazole menghambat kerja P-450-3A.⁸



Gambar 1. Jalur Metabolisme Obat⁸

Perubahan aktivitas enzim

Agen perangsang enzim mengakibatkan bertambah besarnya hati dan menambah jumlah retikulum endoplasmik serta menambah aktivitas enzim mikrosomal. Perangsangan enzim ini terjadi setelah 24 jam makan obat dan mempunyai efek maksimum setelah pemakaian 1 – 3 minggu. Perubahan kembali ke normal terjadi 1-4 minggu setelah pemakaian obat distop. Dengan bertambahnya umur, makin diperlukan obat perangsang karena makin kecil respons. Contoh praktis obat perangsang enzim adalah fenobarbital, fenitoin, karbamazepin, pirimidon, glukokortikoid, griseofulvin, rifampisin, meprobramat, etanol, omeprazol menginduksi P-450 1A2, dan anastesi umum.

Banyak obat yang mengurangi aktivitas enzim misalnya amiodaron, eritromisin, buah anggur, isoniazid, ketokonazol, quinidin, kloramfenikol, metronidazol, dan zat racun karbon tetraklorida. Sulfonamide, dan omeprazol menghambat P-450 2CB. Enzim yang imatur pada neonatus juga menghasilkan aktivitas enzim yang berkurang.^{4,5}

Interaksi Obat dan Hati

Kebanyakan penderita mengonsumsi obat yang beragam sehingga dapat terjadi interaksi obat, sehingga menyebabkan perubahan pada efek pengobatan yang mungkin saja toksisitas. Interaksi obat ini bisa saja tak berhubungan dengan hati, misalnya perubahan dalam absorpsi obat atau pengikatan dengan protein serum dan ada juga yang berkaitan dengan hati. Jika dipergunakan obat perangsang enzim mikrosom hati mengakibatkan eliminasi obat

bertambah, sehingga konsentrasi di dalam darah berkurang dan aktivitas obat berkurang. Dan kebalikannya jika dipergunakan obat yang mengurangi aktivitas mikrosom hati, maka aktifitas obat lain bertambah. Contoh: pemberian kloramfenikol dengan tolbutamid, difenil hidantoin dan dikumarol mengakibatkan toksisitas karena kloramfenikol memperpanjang paruh obat lain. Pada penyakit hati pun kita harus berhati-hati karena terjadi perubahan pada metabolisme obat.⁵

Tabel 1. Contoh Enzim Sitokrom P-450

P-450 ¹	Substrat	Tipe reaksi	Inducer
1A2	kafein	N-dimetilasi	Hidrokarbon pada rokok
	Teofilin	N-dimetilasi	
2B1	Testosteron	Hidroksilasi	Fenobarbital
2C9	Tolbutamide	Hidroksilasi	Tak diketahui
	Tinkrinafen ²	Hidroksilasi	
2D6	Debrisoquin	Hidroksilasi	Tak diketahui
	Perhexine		
2E1	Asetaminofen		Etanol
	Etanol		Isoniazid
3A	Eritromisin	N-dimetilasi	Rifampin
	Siklosporin		Antikolesterol
	Ketokonazole		Glukokortikoid

¹Angka/Huruf pada nomenklatur P450 menggambarkan famili/subfamili/produk gen individu

²Urikosurik diuretik yang ditarik karena hepatotoksitas berat.⁸

Klasifikasi Hepatitis Imbas Obat:

Pada umumnya terdapat 2 tipe Hepatotoksitas karena bahan kimia: 1. Tipe efek toksin langsung, *dose dependent (predictable hepatotoxicity)*. 2. Tipe idiosinkrasi (*unpredictable hepatotoxicity*).^{1,4,9,10}

Seperti yang terlihat pada Tabel 1, efek toksin langsung terjadi pada individu berhubungan dengan dosis. Periode laten antara paparan dengan kerusakan hati biasanya cepat (terkadang beberapa jam), namun dapat pula tertunda hingga 24 sampai 48 jam. Zat yang mengakibatkan hepatitis toksik pada umumnya berupa toksin yang bersifat sistemik atau toksin dikonversi pada hati menjadi metabolit toksik.

Tabel 2. Beberapa karakteristik dari kerusakan hati karena obat

Karakteristik	Efek toksik langsung		Efek idiosinkrasi			Lain-lain (Zat Kontrasepsi Oral)
	Karbon tetraklorida	Asetaminofen	Halotan	Isoniazid	Klorpromazin	
Toksisitas bergantung dosis	Ada	Ada	Tidak ada	Tidak ada	Tidak ada	Ada
Periode laten	Pendek	Pendek	Bervariasi	Bervariasi	Bervariasi	Bervariasi
Atralgia, demam, rash, eosinophilia	Tidak ada	Tidak ada	Ada	Tidak ada	Ada	Tidak ada
Morfologi hati	Nekrosis, infiltrasi lemak	Nekrosis sentrilobuler	Mirip dengan hepatitis virus	Mirip dengan hepatitis virus	Kolestasis dengan inflamasi portal	Kolestasis tanpa infamasi portal, lesi vaskuler

Sumber : *Harisson Principle of Internal Medicine* 16th ed.

Hepatotoksin langsung ini mengakibatkan kelainan morfologis, yang karakteristik untuk tiap toksin, contoh: karbon tetraklorida dan trikloroetilen secara karakteristik mengakibatkan *nekrosis sentrilobuler*, keracunan fosfor kuning secara tipikal mengakibatkan kerusakan periportal. Oktapeptida hepatotoksik dari *Amanita phalloides* biasanya mengakibatkan nekrosis hati yang masif. Dosis letal dari toksin ini sekitar 10 mg. Tetrasiklin, ketika diberikan melalui intravena >1.5 g per hari, mengakibatkan deposit lemak mikrovaskuler pada hati. Kerusakan hati kadang asimtomatis sampai terjadi ikterik^{6,9}. Ketika metabolit reaktif bertanggung jawab terhadap hepatotoksisitas, biasanya metabolit ini hanya memperlihatkan fraksi kecil dari total metabolisme obat. Hepatosit pada umumnya mampu secara efisien mendetoksifikasi dan mengeliminasi metabolit toksik setelah metabolitnya terbentuk, guna mencegah terjadinya toksisitas dengan asumsi bahwa metabolit reaktif ini memiliki ambang, sehingga akumulasinya terjadi ketika kecepatan produksinya lebih cepat daripada kecepatan eliminasinya. Kecepatan metabolisme metabolit reaktif di hepatosit menggambarkan aktivitas intrinsik enzim yang bertanggung jawab terhadap konversi (bioaktivasi)³.

Pada reaksi obat idiosinkrasi, hepatitis ini jarang terjadi dan tidak dapat diprediksi, respon ini tidak bergantung pada dosis, dan dapat terjadi kapan saja selama mengonsumsi obat atau segera setelah terpapar obat. Karena kesulitan dalam mengidentifikasi kelainan ini gejala penyakit biasanya ringan, sementara, dan terjadi kenaikan serum aminotransferase sementara dan menghilang jika kita melanjutkan penggunaan obat tersebut^{6,10}. Mekanisme

“Adaptasi” ini tak diketahui, biasanya terdapat pada penggunaan obat seperti: isoniazid, valproat, fenitoin, dan HMG-CoA reduktase inhibitor (statin). Manifestasi ekstrahepatik dari hipersensitifitas ini seperti ruam, artralgia, demam, leukositosis dan eosinofilia terjadi pada satu per empat pasien dengan reaksi obat hepatotoksik idiosinkrasi. Kelainan ini diperkirakan diakibatkan oleh reaksi obat yang berhubungan dengan reaksi imunologi.⁶ Dengan memberikan satu atau dua *challenge dose*, gejala-gejala di atas biasanya segera timbul lagi. Reaksi idiosinkrasi yang timbul karena kelainan metabolisme mempunyai masa laten yang sangat bervariasi yaitu antara satu minggu sampai lebih dari satu tahun. Dengan memberikan satu atau dua *challenge dose* kelainan ini tidak dapat diinduksi untuk timbul lagi ; untuk itu obat perlu diberikan lagi selama beberapa hari sampai beberapa minggu. Hal ini menunjukkan bahwa diperlukan waktu yang cukup lama agar penumpukan metabolit hepatotoksik untuk sampai pada taraf yang memungkinkan terjadinya kerusakan hati.¹⁰ Pada beberapa kasus idiosinkrasi memperlihatkan hepatotoksitas langsung, tetapi biasanya diakibatkan oleh metabolit obatnya dibandingkan dengan bahan dasar obatnya. Bahkan beberapa prototip reaksi hepatitis idiosinkrasi, contoh halotan hepatitis dan hepatotoksitas INH, yang biasanya dihubungkan dengan hipersensitivitas ,sekarang dikenal pula dimediasi oleh metabolit toksik yang merusak hati secara langsung. Saat ini, kebanyakan reaksi ini diasumsikan diakibatkan oleh berbedanya reaktivitas metabolik pada masing-masing individu. Pada penyelidikan lebih jauh ditemukan bahwa pada beberapa kasus hepatotoksitas obat berhubungan dengan autoantibodi, termasuk kelas antibodi pada *liver-kidney mikrosom* , anti-LKM2 yang langsung terhadap enzim sitokrom P450. Secara serupa, pada kasus tertentu, obat atau metabolitnya berikatan pada komponen seluler *host* membentuk hapten. Ada juga beberapa instansi yang membagi lagi hepatotoksitas obat idiosinkrasi menjadi *hipersensitivitas dan metabolik*.⁶

Mekanisme Kerusakan pada Hepatitis Imbas Obat

Banyak mekanisme yang terjadi agar metabolit toksik merusak sel hati, akan tetapi mekanisme yang paling umum terjadi adalah ikatan kovalen dan stres oksidatif. Target utama metabolit reaktif ini adalah mitokondria.^{7,11}

Berbagai penelitian mendukung fakta bahwa ikatan kovalen dari metabolit reaktif ke beberapa protein dapat mengganggu fungsinya, mengakibatkan hepatotoksitas^{11,12,13}. Sebagai contoh lokasi protein yang berikatan kovalen masuk ke dalam asinus berkorelasi baik dengan lokasi kerusakan hepatosit karena asetaminofen¹⁴ dan kokain.¹⁵ Sebagai tambahan,

manipulasi lingkungan yang meningkatkan atau menurunkan rasio ikatan kovalen (co pengobatan dengan *inducer* atau *inhibitor* dari P-450 yang spesifik) secara proporsional meningkatkan atau menurunkan sensitivitas hati terhadap toksisitas.^{15,16,17} Akan tetapi, peningkatan ikatan kovalen yang dihasilkan oleh obat tidak secara langsung menggambarkan hepatotoksitas.^{13,18} Dapat disimpulkan bahwa ikatan kovalen pada protein tidak selalu mengakibatkan hepatotoksitas. Dalam beberapa keadaan ikatan kovalen ini memberikan mekanisme adaptasi untuk sel, contoh: dispekulasi bahwa protein sitosol tertentu teridentifikasi sebagai target untuk ikatan kovalen asetaminofen berfungsi melindungi sel dengan menonaktifkan metabolit reaktif.¹⁹

Oxidative stress

Hati merupakan organ padat terbesar dalam tubuh, dan sejumlah fungsi metaboliknya memerlukan energi dalam jumlah tertentu. Energi pada umumnya dihasilkan oleh adenosin-5'-trifosfat (ATP), yang berasal dari reduksi molekul oksigen menjadi air. Proses ini dinamakan fosforilasi oksidatif, terjadi di mitokondria. Dalam proses pembentukan ATP dan air, kira-kira 5% oksigen dikonversikan menjadi anion superoksida (O_2^-) dan metabolitnya, yang secara kolektif dinamakan reaktif oksigen spesies (ROS). ROS ini dapat dihasilkan di luar mitokondria sebagai produk lanjutan dari metabolisme oksidatif oleh sitokrom P-450, khususnya CYP 2E1²⁰ dan CYP 3A4.²¹ ROS ini dapat berbahaya bagi sel karena dapat bereaksi dengan protein, deoksiribonukleat acid (DNA), atau lemak mengakibatkan kerusakan atau kematian sel^{22,23} Sebagai contoh ROS dapat menginisiasi peroksidasi lipid. Ini adalah reaksi perusakan yaitu asam lemak tak jenuh dari membran dirusak menjadi molekul kecil yang mudah menguap (co: F2-isoprotane) yang dapat diukur dalam pernapasan²⁴.

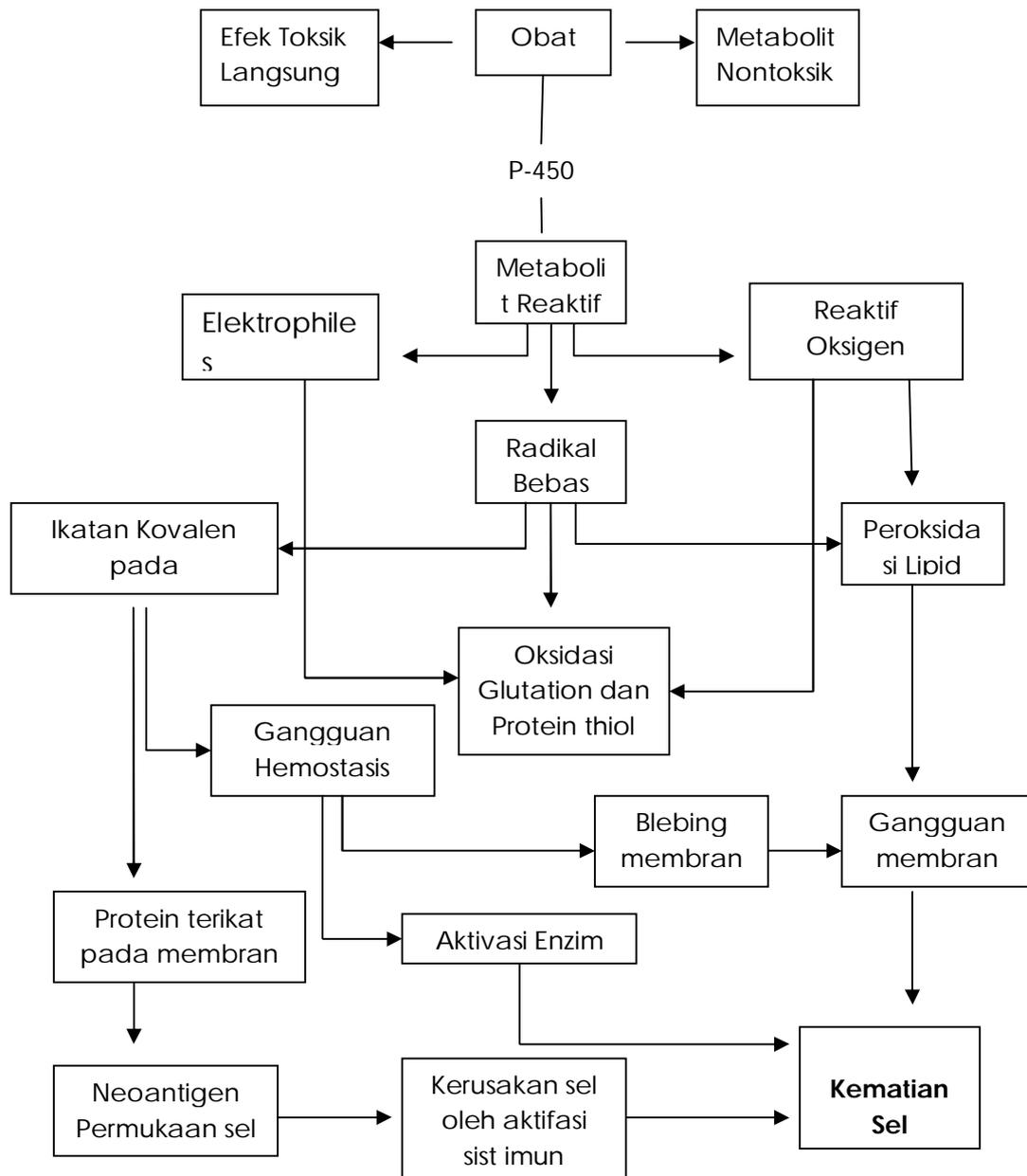
ROS biasanya tidak diakumulasi di hepatosit karena hati memiliki mekanisme multiple untuk deaktifasi mejadi bentuk yang tidak merusak. Ketika ROS mulai terakumulasi sel berespons “antioksidan respon”, proses ini meliputi aktivasi NFR2 yang memediasi aktivasi transkripsional dari gen, al: koding untuk sintesis glutation dan glutation tranferase, juga UGTs tertentu²⁵. Keadaan stres oksidatif digambarkan sebagai keadaan dimana produksi ROS melebihi kemampuan pertahanan antioksidan, mengakibatkan akumulasi ROS dan kerusakan oksidatif sel.²² Stres oksidatif dapat mengakibatkan kematian sel terprogram (apoptosis) dan juga nekrosis²⁶

Pola Klinis dan Morfologis Hepatitis Imbas Obat

Obat menghasilkan variasi yang beragam dari gambaran klinis dan histologis kerusakan hepar. Dua tipe yang paling sering ditemukan adalah tipe hepatoseluler atau sitotoksik dan kolestatik. Beberapa obat menghasilkan lebih dari satu tipe kerusakan (contoh obat kontrasepsi mengakibatkan kolestasis, adenoma, dilatasi sinusoid, atau peliposis hepatitis).^{1,7}

Diagnosis Hepatitis Imbas Obat

Berdasarkan *International Consensus Criteria*, diagnosis hepatotoksitas imbas obat berdasarkan 1) Waktu dari mulai minum obat dan penghentian obat sampai awitan reaksi nyata adalah sugestif (5 – 90 hari dari awal minum obat) atau kompatibel (kurang dari 5 hari atau lebih dari 90 hari sejak minum obat dan tidak lebih dari 15 hari dari penghentian obat untuk reaksi hepatoseluler, dan tidak lebih dari 30 hari dari penghentian obat dari reaksi kolestatik) dengan hepatotoksitas obat. 2) Perjalanan reaksi sesudah penghentian obat adalah sangat sugestif (penurunan enzim hati paling tidak 50% di atas batas atas normal dalam 8 hari) atau sugestif (penurunan kadar enzim paling tidak 50% dalam 30 hari untuk reaksi hepatoseluler, dan 180 hari untuk reaksi kolestatik) dari reaksi obat. 3) Alternatif sebab lain dari reaksi setelah dieksklusi dengan pemeriksaan teliti, termasuk biopsy hati pada tiap kasus. 4) Dijumpai respons positif pada pemaparan ulang dengan obat yang sama paling tidak kenaikan dua kali lipat dari enzim hati).



Gambar 2. Mekanisme Kerusakan pada Hepatitis Imbas Obat⁷

Dikatakan reaksi *drug related* jika semua tiga kriteria pertama terpenuhi atau jika dua dari tiga kriteria pertama terpenuhi dengan respons positif pada pemaparan ulang obat¹.

Nilai ALT atau AST yang abnormal dapat ditemukan pada pasien-pasien dengan gejala klinis penyakit hati sehingga memperkuat diagnosis, maupun pada pasien yang tidak menampilkan kelainan fisik. Menemukan penyebab peningkatan enzim pada pasien yang secara klinis terlihat normal ada kalanya menjadi tantangan yang tidak mudah dipecahkan. Pada sebagian besar penyakit nekroinflamasi hati ALT maupun AST akan meningkat. Peningkatan paling mencolok biasanya terlihat pada hepatitis viral akut, hepatitis imbas obat, dan hepatitis iskemi.²⁷

Tabel 3. Kelainan Histologis pada Hepatitis Imbas obat.

Morfologis	Contoh obat
Nekrosis Zonal	Asetaminofen, bromfenac, carbon tetraklorida
Hepatitis	Halotan, isoniazid, fenitoin, diklofenak
Hepatitis Fokal	Aspirin, oxacillin
Hepatitis Kronis	
Reaksi mirip hepatitis autoimun	Metildopa, dantrolene, diklofenak
Reaksi mirip hepatitis virus	Isoniazid, halotan, troglitazone
Kolestasis	
Kolestasis Noninflamasi	Estrogen, steroid anabolik dan androgenic
Kolestasis Inflamasi	Amoxilin-asam klavulanat, piroxikam
Kolestasis Duktal	Flucoxacillin, thiabendazole
Sclerosing Cholangitis	Floxuridine
Steatosis	
Mikrovescular fatty liver	Ethanol, kortikosteroid
Makrovascular fatty liver	Tetrasiklin, as valproat, didanosin
Fosfolipid	Amiodaron, perhexiline maleate
Steatohepatitis	Amiodarone, perhexiline maleate, nifedipin, tamoxifen
Granuloma	Fenilbutason, allopurinol, quinidine
Fibrosis	Metotreksat, hipervitaminosis A
Lesi Vaskular	
Trombosis Vena Hepatika	Estrogen
Penyakit Venooklusif	Obat antikanker, azathioprine
Peliosis Hepatitis	Steroid anabolik dan androgenik, estrogen
Ateritis Hepatica	Allopurinol, floxuridin
Hiperplasia Nodul Regeneratif	Azathioprine, obat antikanker
Tumor	
Adenoma	Estrogen
Hepatocelular carcinoma	Estrogen, steroid anabolic dan androgenic
Angiosarkoma	Vinyl klorida

Sumber *Current Gastroenterology* 4th ed⁷

Beberapa obat menunjukkan reaksi alergi yang menonjol, seperti fenitoin yang berhubungan dengan demam, limfadenopati, *rash* dan jejas hepatosit yang berat. Pemulihan reaksi imunoalergik umumnya lambat sehingga diduga alergen tetap bertahan di hepatosit selama berminggu-minggu, bahkan berbulan-bulan. Overdosis asetaminofen (lebih dari 4 gram /24 jam) merupakan hepatotoksisitas obat yang bergantung dosis (*dose dependent*) yang dengan reaksi cepat mengakibatkan jejas hepatosit terutama daerah sentrilobuler. Kadar aminotransferase biasanya sangat tinggi, dapat melebihi 3500 IU/L.

Hepatocellular (Elevated ALT)	Mixed (Elevated ALP + Elevated ALT)	Cholestatic (Elevated ALP + TBL)
Acarbose	Amitriptyline	Amoxicillin–clavulanic acid
Acetaminophen	Azathioprine	Anabolic steroids
Allopurinol	Captopril	Chlorpromazine
Amiodarone	Carbamazepine	Clopidogrel
Baclofen	Clindamycin	Oral contraceptives
Bupropion	Cyproheptadine	Erythromycins
Fluoxetine	Enalapril	Estrogens
HAART drugs	Flutamide	Irbesartan
Herbals: kava kava and germander	Nitrofurantoin	Mirtazapine
Isoniazid	Phenobarbital	Phenothiazines
Ketoconazole	Phenytoin	Terbinafine
Lisinopril	Sulfonamides	Tricyclics
Losartan	Trazodone	
Methotrexate	Trimethoprim–sulfameth- oxazole	
NSAIDs	Verapamil	
Omeprazole		
Paroxetine		
Pyrazinamide		
Rifampin		
Risperidone		
Sertraline		
Statins		
Tetracyclines		
Trazodone		
Trovafloxacin		
Valproic acid		

Gambar 2. Obat yang mengakibatkan hepatitis imbas obat

Diferential Diagnosis

Hepatitis viral akut, Hepatitis autoimun , *Shock liver*, Kolestitis, Kolangitis, *Budd-Chiari syndrome*, Penyakit hati alkoholik, Penyakit hati kolestatik, Penyakit hati yang berhubungan dengan kehamilan, Keganasan, Penyakit Wilson, Hemokromatosis, Gangguan Koagulasi.⁴

Pemeriksaan Laboratorium

Hepatitis imbas obat dikatakan tipe kerusakan hepatoseluler jika konsentrasi aminotransferase meningkat lebih dari 2 kali BANN (batas atas nilai normal), atau jika rasio ALT dengan AF (alkali fosfatase) lebih besar atau sama dengan 5.^{1,8} Kerusakan hati ini dikatakan tipe kolestatik jika konsentrasi alkali fosfatase meningkat 2 kali BANN atau rasio

ALT terhadap AF kurang atau sama dengan 2. Tipe campuran sering terjadi ditandai dengan peningkatan ALT dan AF 2 kali BANN dengan rasio ALT dan AF lebih dari 2 tapi kurang dari 5.^{4,8}

Pemeriksaan ANA dapat membantu dalam menyingkirkan diagnosis autoimun. ANA dan ASMA yang positif dapat dipergunakan untuk evaluasi, tetapi terkadang membingungkan dan tidak dipergunakan. Adanya antibodi yang spesifik terhadap CYP telah diketahui berhubungan dengan hipersensitifitas terhadap beberapa macam obat. Sebagai contoh, sejumlah antibodi dan obat yang terlibat antara lain CYP1A2, dihidralazine; CYP 3A1, antikonvulsan; CYP 2E1, halotan. Peranan antibodi dalam patofisiologi belum diketahui akan tetapi dapat membantu diagnosis. Transformasi limfosit untuk memeriksa obat dapat diobservasi untuk memeriksa kerja obat melalui reaksi imunologis, namun pemeriksaan ini jarang dilakukan.⁴

Serologis Virus: Hepatitis A dieksklusi jika diperoleh anti-HAV negatif (Hepatitis A) imunoglobulin M (IgM). Hepatitis C dieksklusi dengan anti-HCV negative (Hepatitis C) antibody, akan tetapi tes ini bisa tetap negatif untuk beberapa minggu setelah onset Hepatitis C. Hepatitis B dieksklusikan jika diperoleh nilai negative pada pemeriksaan hepatitis B surface antigen (HBsAg) atau hepatitis B core antigen (anti-HBc). Dapat juga dilakukan pemeriksaan DNA.

Serum iron (SI): Saturasi transferin yang tinggi berhubungan dengan peningkatan konsentrasi transferin diduga sebagai hemokromatosis, yang terkadang terlihat dengan peningkatan transaminase. Akan tetapi, feritin merupakan penanda fase akut yang terkadang meningkat pada tipe hepatitis yang lain. Jadi, adanya peningkatan serum feritin bukan merupakan penanda hemokromatosis, kecuali saturasi iron juga meningkat. Pemeriksaan genetic untuk hemokromatosis dapat berguna pada pasien ini.

Serum seruloplasmin: Pada orang muda, mengeksklusikan penyakit Wilson, khususnya jika terdapat pula kelainan neuropsikiatrik.

Pemeriksaan fungsi hati dan interpretasinya, antara lain⁴:

- Bilirubin (total) untuk mendiagnosa ikterus dan memeriksa beratnya ikterus.
- Bilirubin (tak berkonjugasi) untuk memeriksa hemolisis.
- Alkali Fosfatase – untuk mendiagnosis kolestasis dan penyakit infiltrasi.
- AST/SGOT – untuk mendiagnosis penyakit hepatoseluler dan menilai progresivitas penyakit.

- ALT/SGPT – ALT biasanya relatif lebih rendah dari AST pada *alcoholism*.
- Albumin – untuk menilai beratnya kerusakan hati (infeksi HIV dan malnutrisi dapat memperberat hal ini).
- Gamma globulin – peningkatan yang besar diduga sebagai hepatitis autoimun, kelainan lain yang tipikal meningkat pada pasien sirosis.
- *Prothrombin time* setelah vitamin K – untuk mendiagnosis beratnya penyakit hati.
- *Antimitokchondrial antibody* – untuk mendiagnosis sirosis biliaris primer.
- ASMA – untuk mendiagnosis *primary sclerosing cholangitis*.

Tabel 4. Pendekatan Klinis Terhadap Peningkatan ALT

Peningkatan ALT	Diangosa
Peningkatan sangat tinggi ALT (>100 X batas atas normal)	Hepatitis virus akut Hepatitis imbas obat Hepatitis iskemik
Peningkatan moderat ALT (5-20 X batas normal)	Hepatitis virus kronik Hepatitis Autoimun Hepatitis imbas obat Infeksi virus lain (CMV, dengue, dll)
Peningkatan ringan ALT (<5 kali batas atas normal)	Fatty liver Hepatitis virus kronik Sirosis hati Penyakit hati kolestasis Infeksi virus lain (CMV, dengue, dll)

Sumber: Papdi edisi ke 4¹

Pemeriksaan Radiologi

Pemeriksaan radiologi dipergunakan untuk mengeksklusikan penyebab patologi pada hati.

- *Ultrasonografi*: Ultrasonografi tidak semahal jika dibandingkan dengan *CT scan* ataupun MRI dan dapat dilakukan hanya beberapa menit. Ultrasonografi efektif untuk mengevaluasi kandung empedu, saluran empedu, dan tumor hati.
- *CT scan*: *CT scan* dapat membantu mendeteksi lesi hati yang berukuran 1 cm atau lebih dan beberapa kondisi yang difus. Pemeriksaan ini dapat dipergunakan pula untuk memvisualisasikan struktur lain di dalam abdomen.

- **MRI:** MRI memberikan resolusi kontras yang sangat baik. Pemeriksaan ini dapat dipergunakan untuk mendeteksi kista, hemangioma, dan tumor primer maupun sekunder. Vena Porta, Vena Hepatik, dan traktus biliaris dapat dilihat tanpa suntikan kontras.

Biopsi

Evaluasi histopatologi merupakan perangkat penting dalam diagnosis. Biopsi hati tidak esensial untuk setiap kasus, tetapi ada pola morfologis yang konsisten untuk membantu diagnosis.⁴

Pengobatan

Deteksi awal reaksi hepatitis imbas obat ini penting untuk meminimalisasi kerusakan. Monitoring enzim hepatic diperlukan dengan sejumlah zat tertentu, khususnya pada kasus yang menjurus pada kerusakan yang lebih nyata. Untuk obat yang mengakibatkan kerusakan yang tak dapat diprediksi, pemeriksaan biokimia tak terlalu berguna. Nilai ALT lebih spesifik daripada AST. Nilai ALT yang berada dalam *baseline* dan meningkat 2 sampai 3 kali lipat harus meningkatkan kewaspadaan untuk monitoring yang lebih ketat. Nilai ALT 4-5 kali lebih tinggi dari nilai normal haruslah kita berhentikan obat tersebut.

Kecuali penggunaan N-asetilsistein untuk keracunan asetaminofen, tidak ada antidotum spesifik terhadap hepatitis imbas obat. Terapi efek hepatotoksik obat terdiri dari atas penghentian obat-obatan yang dicurigai. Jika dijumpai reaksi alergi berat dapat diberikan kortikosteroid, meskipun belum ada bukti penelitian klinis dengan kontrol, kemungkinan kortikosteroid ini mensupresi gejala sistemik yang berhubungan dengan hipersensitivitas atau reaksi alergi. Demikian pula dengan penggunaan ursodioksikolat pada keadaan kolestatik. Pada obat-obatan tertentu seperti amoksisilin asam-klavulanat dan fenitoin berhubungan dengan sindrom dimana kondisi pasien memburuk dalam beberapa minggu sesudah obat dihentikan, dan perlu waktu berbulan-bulan untuk sembuh seperti sedia kala.^{1,4,7}

L-Karnitin ini cukup bermanfaat dalam kasus toksisitas valproat. Pengobatan kolestasis imbas obat yang memanjang mirip dengan terapi pada *primary biliary cirrhosis*. Kolestiramin dapat dipergunakan untuk mengurangi pruritus.⁴

Pengobatan yang diberikan ini antara lain:

- **Pengobatan suportif.** Pasien dengan gejala yang berat membutuhkan untuk menerima pengobatan suportif di rumah sakit, antara lain cairan intravena dan obat-obatan untuk menghilangkan mual dan muntah.
- **Transplantasi hati.** Ketika fungsi hati sangat menurun (*drug induced fulminant hepatic injury*), transplantasi hati mungkin satu-satunya pilihan terapi^{4,7}. Terapi awal untuk transplantasi hati penting untuk disadari. Skor *Model for End-Stage Liver Disease* dapat dipergunakan untuk mengevaluasi prognosis jangka pendek, skor ini dapat dipergunakan pada orang dewasa dengan penyakit hati tahap akhir. Parameter yang dipergunakan adalah kreatinin serum, bilirubin total, INR (*International Normalized Ratio*). Kriteria lain yang umumnya dipergunakan untuk transplantasi hati adalah kriteria *Kings College*. Kriteria *Kings College* untuk transplantasi hati pada kasus toksisitas asetaminofen:
 - pH darah kurang dari 7,3 (tanpa melihat grade ensefalopati)
 - *Prothrombin time* (PT) lebih besar dari 100 detik atau INR > 7,7
 - Konsentrasi serum kreatinin lebih besar dari 3,4 mg/dL pada pasien dengan ensefalopati derajat III atau IV

Pengukuran laktat serum pada 4 dan 12 jam pertama juga membantu detifikasi awal pasien yang memerlukan transplantasi hati.

Kriteria *Kings College* untuk transplantasi hati pada kasus hepatotoksitas imbas obat yang lain⁴:

- PT > 100 detik (tanpa memandang derajat ensefalopati) atau
- 3 dari kriteria di bawah ini:
 1. Usia < 10 tahun dan > 40 tahun.
 2. Etiologi Non-A/Non-B hepatitis, halotan hepatitis, atau reaksi obat idiosinkrasi
 3. Durasi ikterik lebih dari 7 hari sebelum *onset* ensefalopati.
 4. PT lebih besar dari 50 detik.
 5. Konsentrasi bilirubin serum lebih besar dari 17 mg/dL.

Prognosis

Prognosis penyakit ini bergantung pada gejala pasien dan derajat kerusakan hati. Sebuah studi prospektif yang dilakukan di Amerika pada tahun 1998-2001 menyimpulkan bahwa prognosis pasien (termasuk mereka yang menerima transpalantasi hati) sebanyak 72%.

Kejadian Gagal Hati akut ini ditentukan oleh etiologinya, derajat ensefalopati hepatic, dan komplikasi seperti infeksi. ⁴ Prognosis gagal hati akut untuk reaksi idiosinkratik obat buruk dengan angka mortalitas lebih dari 80%.¹

Kesimpulan

Mengidentifikasi reaksi obat dengan pasti adalah hal yang sulit, tetapi kemungkinan sekecil apa pun adanya reaksi terhadap obat harus dipertimbangkan pada setiap pasien dengan disfungsi hati. Riwayat pemakaian obat harus diungkap dengan seksama, termasuk di dalamnya obat herbal atau obat alternatif lainnya. Obat harus selalu menjadi diagnosis banding pada setiap abnormalitas tes fungsi hati dan / atau histologi. Keterlambatan penghentian obat yang menjadi penyebab berhubungan dengan risiko tinggi kerusakan hati persisten. Bukti bahwa pasien tidak sakit sebelum minum obat, menjadi sakit selama minum obat tersebut dan membaik secara nyata setelah penghentian obat merupakan hal esensial dalam diagnosis hepatotoksisitas imbas obat.¹

Secara umum tak ada antidotum spesifik yang dapat dipergunakan pada pasien ini kecuali pada kasus hepatitis imbas obat karena asetaminofen.^{1,4,7,8} Terapi dilakukan secara konservatif dengan tujuan mengurangi gejala klinik dengan pemberian obat-obatan maupun cairan intravena.⁸ Bisa juga dilakukan pengobatan secara operatif. Prognosis kasus ini beragam, pada reaksi idiosinkrasi gejala yang terjadi lebih berat.¹

DAFTAR PUSTAKA

1. Bayupurnama P, Hepatotoksisitas Imbas Obat di dalam Buku Ajar Penyakit Dalam Jilid I, Edisi ke 4. Pusat Penerbitan Departemen IPD FKUI. Jakarta, 2006; 109: 473-76
2. Stone C. Drug-induced Hepatitis. 13 November 2007. Diunduh dari <http://www.MedlinePlusMedicalEncyclopediaDrug-inducedhepatitis> .Juli 2008
3. Chitturi S, Farrel G C, Drug-Induced Liver disease in Schiff et al, Schiff's Diseases of the Liver, 10th edition, Lippincott Williams & Wilkins, USA, 2007; 33: 924-1003
4. Metha N, Ozick L, Drug-Induced Hepatotoxicity. 28 Maret 2008. Diunduh dari www.eMedicineDrug-InducedHepatotoxicityArticlebyNileshMehta.mht .Juli 2008
5. Marpaung B, Obat dan Penyakit Hati di dalam Gastroenterologi Hepatologi, Infomedika, Jakarta, 1990; 29:241-5.

6. Dienstag L J, Isselbacher K J, Toxic and Drug Induced Hepatitis in Harrison Principle of Internal Medicine, 16th edition, McGraw Hill, Singapore, 2005; 209: 1838-44
7. Mayo clinic staff. Toxic Hepatitis. 5 Oktober 2006. Diunduh dari www.ToxichepatitisMayoClinic.com.mht
8. Bass N. Drug-Induced Liver disease in Current Diagnosis & Treatment in Gastroenterology. 2nd ed. McGraw Hill. Singapore. 2003; 44:664-78
9. Setiabudy R. Hepatitis Karena Obat. Diunduh dari <http://www.kalbe.co.id/files/cdk/files/04HepatitisObat015.pdf/04HepatitisObat015.html>. Agustus 2008
10. Watkins B, Mechanism of Drug-Induced Liver Injury in Schiff et al, Schiff's Diseases of the Liver, 10th edition, Lippincott Williams & Wilkins, USA, 2007; 34: 1006-1020
11. Park BK, Kitteringham NR, Maggs JL, et al. The role of metabolic activation in drug-induced hepatotoxicity. *Annu Rev Pharmacol Toxicol* 2005;45:177–202.
12. Pumford NR, Halmes NC, Hinson JA. Covalent binding of xenobiotics to specific proteins in the liver. *Drug Metab. Rev.* 1997;29(1–2):39–57.
13. Cohen SD, Pumford NR, Khairallah EA, et al. Selective protein covalent binding and target organ toxicity. *Toxicol Appl Pharmacol* 1997;143(1):1–12.
14. Bartolone JB, Cohen SD, Khairallah EA. Immunohistochemical localization of acetaminophen-bound liver proteins. *Fundam Appl Toxicol* 1989;13(4):859–862.
15. Roth L, Harbison RD, James RC, et al. Cocaine hepatotoxicity: influence of hepatic enzyme inducing and inhibiting agents on the site of necrosis. *Hepatology* 1992;15(5):934–940.
16. Mitchell JR, Jollows DJ. Progress in hepatology. Metabolic activation of drugs to toxic substances. *Gastroenterology* 1975;68(2):392–410.
17. Peterson FJ, Knodell RG, Lindemann NJ, et al. Prevention of acetaminophen and cocaine hepatotoxicity in mice by cimetidine treatment. *Gastroenterology* 1983;85(1):122–129.
18. Boelsterli UA. Mechanisms of NSAID-induced hepatotoxicity: focus on nimesulide. *Drug Saf* 2002;25(9):633–648.
19. Birge RB, Bartolone JB, Hart SG, et al. Acetaminophen hepatotoxicity: correspondence of selective protein arylation in human and mouse liver in vitro, in culture, and in vivo. *Toxicol Appl Pharmacol* 1990;105(3):472–482.

20. Sakurai K, Cederbaum AI. Oxidative stress and cytotoxicity induced by ferric-nitrilotriacetate in HepG2 cells that express cytochrome P450 2E1. *Mol Pharmacol* 1998;54(6):1024–1035.
21. 55. Puntarulo S, Cederbaum AI. Production of reactive oxygen species by microsomes enriched in specific human cytochrome P450 enzymes. *Free Radic Biol Med* 1998;24(7–8):1324–1330.
22. Sies H. Oxidative stress: from basic research to clinical application. *Am J Med* 1991;91(3C):31S–38S.
23. Ray SD, Lam TS, Rotolla JA, et al. Oxidative stress is the masteroperator of drug and chemically-induced programmed and unprogrammed cell death: implications of natural antioxidants in vivo *Biofactors* 2004;21(1–4):223–232.
24. Moore K. Isoprostanes and the liver. *Chem Phys Lipids* 2004;128(1–2):125–133.
25. Motohashi H, Yamamoto M. Nrf2-Keap1 defines a physiologically important stress response mechanism. *Trends Mol Med* 2004;10 (11):549–557.
26. Czaja MJ. Induction and regulation of hepatocyte apoptosis by oxidative stress. *Antioxid Redox Signal* 2002;4(5):759–767.
27. Hasan I. Interpretasi dan pendekatan klinis Terhadap Peningkatan Enzim Transaminase. Diunduh dari <http://www.papdi.org/main/papdi/cpd/index.php?do=admin.pdf&ID=23>. Juli 2008