

Resiko Penggunaan Amiodaron terhadap Kejadian Hepatotoksisitas: Kajian Literatur

Ikrima Khaerun Nisa¹, Arief Darmawan², Syafira Indah Nurunnisa³,
Riska Disa Alussa Bakti⁴

^{1,2,3,4} STIKes Muhammadiyah Tegal, Jawa Tengah
e-mail: ikeikrima@gmail.com

Abstrak

Amiodarone adalah obat antiaritmia yang digunakan dalam pengobatan aritmia jantung. Karena waktu paruh yang panjang, struktur lipofilik, dan akumulasi dalam jaringan tiroid, hati, paru-paru, kornea dan kulit, dapat menyebabkan banyak efek samping. Gagal hati akut adalah komplikasi yang jarang terjadi setelah pemberian amiodaron. Beberapa lusin kasus gagal hati akut setelah pemberian amiodarone telah dijelaskan. Mekanismenya belum diketahui secara jelas. Rekomendasi untuk pengelolaan penyakit ini belum ditetapkan. Namun, prognosinya serius karena angka kematian yang tinggi telah diamati. Mengetahui angka kejadian pasien yang mengkonsumsi Amiodaron sebagai obat antiaritmia dan mengalami efek samping hepatotoksisitas. Pada 26 artikel yang telah dianalisis penulis, menyatakan bahwa penggunaan amiodaron menunjukkan adanya kerusakan hati dengan peningkatan kadar aminotransferase. Penggunaan amiodarone intravena lebih beresiko dibandingkan amiodarone oral, namun penggunaan secara oral perlu dilakukan monitoring fungsi hati secara berkala. Penanganan lainnya, pasien dapat beralih ke obat antiaritmia lainnya. Amiodaron merupakan obat antiaritmia yang memiliki resiko hepatotoksik dengan terjadinya peningkatan kadar aminotransferase, sehingga penggunaanya dapat digantikan dengan penggunaan beta-blocker, digoxin dan non-dihydropyridine calcium channel antagonists.

Kata kunci: *Amiodaron, Efek Samping, hepaTotoksisitas, Penanganan*

Abstract

Amiodarone is an antiarrhythmic drug used in the treatment of cardiac arrhythmias. Due to its long half-life, lipophilic structure, and accumulation in thyroid tissue, liver, lung, cornea, and skin can cause many side effects. Acute liver failure is a rare complication following amiodarone administration. Several dozen cases of acute liver failure following amiodarone administration have been described. The mechanism is not known. Recommendations for the management of this disease have not been established. However, the prognosis is grave as high mortality rates have been observed. This study aims to determine the incidence of patients taking Amiodarone as an antiarrhythmic drug and experiencing side effects of hepatotoxicity. In 26 articles analyzed by the authors, it was stated that the use of Amiodarone showed liver damage with increased levels of aminotransferases. The use of intravenous Amiodarone is riskier than oral Amiodarone, but oral Amiodarone requires regular monitoring of liver function. In other treatments, patients can switch to other antiarrhythmic drugs. Amiodarone is an antiarrhythmic drug with a hepatotoxic risk with an increase in aminotransferase levels, so its use can be replaced by beta-blockers, digoxin, and non-dihydropyridine calcium channel antagonists.

Keywords : *Amiodarone, Side Effects, Hepatotoxicity, Treatment*

PENDAHULUAN

Amiodaron adalah obat antiaritmia kelas III yang digunakan untuk mengobati fibrilasi atrium dan aritmia ventrikel (Kirchhof, 2016). Obat ini merupakan turunan yodium dari

benzofuran, dan molekulnya mengandung dua atom yodium. Amiodaron dimetabolisme di hati oleh isoenzim sitokrom P450, di mana proses dealkilasi terjadi dan metabolit aktif desetylamiodarone terbentuk. Hal ini menyebabkan banyak interaksi dengan obat lain yang dimetabolisme oleh enzim ini, seperti antagonis reseptor H1, warfarin, acenocoumarol, statin, glikosida digitalis, antiaritmia (procainamide, disopyramide, phenytoin, dan diltiazem), antidepresan (fluoxetine, paroxetine, bupropion), antibiotik kelompok makrolida dan ketolida, isoniazid, serta jus jeruk bali dan wortel St. John (FDA, 2016). Amiodaron adalah obat lipofilik yang terakumulasi di hati, paru-paru, tiroid, jaringan adiposa, otot rangka dan jantung, dari mana ia dilepaskan secara bertahap. Hal ini menyebabkan kemungkinan terjadinya efek samping yang berasal dari berbagai organ, yang berhubungan dengan lambatnya eliminasi obat dari dalam tubuh. Waktu paruhnya berkisar antara 30 hingga 100 hari (Wajtryt and Zielonka, 2019).

Potensi dan kegunaan amiodaron sudah diteliti dalam beberapa uji klinis besar. Hasil studi European Myocardial Infarction Amiodarone Trial (EMIAT) dan Canadian Amiodaron Myocardial Infarction Arrhythmia Trial (CAMIAT) menunjukkan bahwa pemberian amiodaron dapat menurunkan kematian akibat aritmia dan ventrikular fibrilasi (VF) yang diresusitasi setelah kejadian infark jantung. GESICA dan CHF-STAT, uji klinis yang meneliti pemberian amiodaron pada pasien gagal jantung menunjukkan bahwa obat ini aman diberikan pada pasien gagal jantung. Dengan berbagai bukti dari uji klinis ini, penggunaan amiodaron makin meningkat dalam mengatasi aritmia (Gluck, Fried and Porat, 2011).

Penggunaan amiodaron ternyata juga dikaitkan dengan efek samping yang bisa berakibat fatal. Amiodaron dan metabolitnya yang bersifat lipofilik didistribusikan ke berbagai jaringan. Karena ini, efek samping amiodaron dapat melibatkan berbagai organ seperti kulit, mata, hati, paru, saraf dan tiroid (Gluck, Fried and Porat, 2011).

Struktur Kimia

Amiodaron adalah derivat benzofuran yang mengandung dua atom iodium per molekul. Amiodaron mengandung iodium sebanyak 37% dari beratnya. Sekitar 10% molekul ini mengalami deiodinasi perhari. Karena mengandung iodium, amiodaron berpotensi menyebabkan disfungsi tiroid. Dosis pemeliharaan sebesar 200-600 mg per hari melepaskan 6-21 mg iodium bebas per harinya. Beban iodium ini jauh melebihi rekomendasi World Health Organisation (WHO) terhadap asupan optimal iodium per hari yaitu 0,15-0,3 mg per hari. Pada pasien yang diberi amiodaron, kadar iodium anorganik di urin dan plasma ditemukan meningkat 50-100 kali melebihi kebutuhan iodium harian (Rampengan, 2013).

Farmakokinetik

Amiodaron bersifat sangat lipofilik dan didistribusikan ke berbagai jaringan seperti jaringan adiposa, miokardium, hati dan paru-paru. Sekitar 35-65% obat ini diabsorpsi setelah pemberian oral. Waktu bekerjanya setelah pemberian oral berlangsung lambat dan kadar yang stabil dalam darah (amiodaronisasi) mungkin belum tercapai selama beberapa bulan, kecuali bila dosis besar diberikan pada awal pemakaian. Bahkan dengan pemberian intravena, efek penuh elektrofisiologisnya lambat tercapai. Saat pemberian awal secara intravena amiodaron intravena seakan cepat 'menghilang' dari plasma karena redistribusi ke jaringan bukan karena eliminasi keluar dari tubuh. Karena redistribusi di jaringan ini dibutuhkan loading dose sebelum konsentrasinya stabil (steady state) di jaringan. Amiodaron tidak diekskresikan melalui ginjal namun melalui kelenjar lakrimal, kulit, dan traktus biliaris. Sebagian besar (66-75%) dieliminasi melalui empedu dan feses (Rampengan, 2013).

Amiodaron mengalami metabolisme di hati menjadi metabolit aktif, yaitu desetil amiodaron (DEA). Terdapat variasi individual antara konsentrasi amiodaron dan desetil amiodaron yang dihubungkan dengan supresi antiaritmik. Kadar terapeutik dalam plasma sampai saat ini belum didefinisikan dengan pasti, mungkin berkisar antara 1,0- 2,5 mg/ml dan hampir semuanya (95%) terikat dengan protein. Kadar yang lebih tinggi (> 2,5 mg/ml) dihubungkan dengan meningkatnya toksisitas (Rampengan, 2013).

Pada analisis jaringan post mortem, ditemukan konsentrasi amiodaron yang bervariasi di berbagai jaringan. Konsentrasi amiodaron intratiroid dan DEA ditemukan 14mg/kg dan 64mg/kg, sedangkan di jaringan lain yaitu adiposa sebesar 316 mg/kg dan 76

mg/kg , hepar 391 mg/kg dan 2354 mg/kg. Dalam satu studi, pada 8 pasien setelah pemberian amiodaron jangka panjang eliminasi terminal waktu paruh rata-rata $52,6 \pm 23,7$ hari untuk amiodaron dan $61,2 \pm 31,2$ untuk DEA. Di studi lain ditemukan eliminasi waktu paruh adalah $40 + 10$ hari untuk amiodaron dan $57 + 27$ hari untuk DEA. Hasil di atas menjelaskan mengapa setelah penghentian amiodaron obat dan metabolitnya tetap ada untuk jangka waktu yang lama (Rampengan, 2013).

Indikasi

Efek antiaritmia amiodaron merupakan hasil interaksinya dengan sistem konduksi jantung. Penggolongan obat antiaritmia dibagi menjadi empat kelas berdasarkan mekanisme ionik dan reseptor obat pada proses potensial aksi di sistem konduksi jantung. Amiodaron termasuk golongan III, yaitu obat aritmia yang terutama bekerja di saluran K⁺ sehingga memperpanjang durasi potensial aksi dan interval QT. Mekanisme kerja amiodaron juga meliputi aktivitas obat aritmia kelas I, II, dan IV sehingga disebut sebagai obat aritmia dengan spektrum luas dan cukup efektif digunakan pada berbagai macam aritmia. Di antaranya adalah paroksismal supraventrikuler aritmia sebagai agen pilihan kedua setelah adenosin dan calcium channel blocker nondihidropiridin, sebagai obat kardioversi untuk fibrilasi atrium, dan sebagai pilihan utama untuk takiaritmia ventrikuler (Rampengan, 2013).

Amiodaron direkomendasikan untuk beberapa keadaan, antara lain: terapi pada VT tanpa nadi atau VF yang refrakter terhadap defibrilasi; terapi VT polimorfik atau takikardia dengan QRS kompleks yang lebar yang tidak diketahui sebabnya; kontrol VT dengan hemodinamik stabil apabila kardioversi tidak berhasil, sangat berguna terutama bila fungsi ventrikel kiri menurun; sebagai obat tambahan pada kardioversi supraventrikular takikardia atau paroksismal supraventrikular takikardi; dapat digunakan untuk terminasi takikardia atrial multifokal atau ektopik dengan fungsi ventrikel kiri yang masih baik; dapat digunakan untuk kontrol denyut jantung pada atrial fibrilasi atau atrial flutter bila terapi lain tidak efektif (Rampengan, 2013).

Dosis

Pada keadaan di mana efek antiaritmia amiodaron dibutuhkan cepat, dosis awal oral (loading dose) dapat sebesar 800-1600 mg/hari dalam 3-4 dosis sedangkan secara intravena dalam satu hari dapat diberikan sampai 1000 mg. Pada keadaan yang lebih ringan amiodaron oral diberikan dengan dosis awal 600 mg per hari. Loading dose ini dapat diberikan selama 7-14 hari sampai aritmia dapat dikontrol lalu diturunkan lagi menjadi 400-800 mg/hari untuk satu sampai tiga minggu berikutnya. Besar dosis pemeliharaan yang diberikan untuk jangka panjang tergantung dari aritmianya; pada atrial flutter atau fibrilasi atrial dosisnya dapat lebih kecil yaitu 100 mg/hari dibandingkan dengan 200-400 mg/hari untuk kontrol aritmia ventrikuler (Rampengan, 2013).

Epidemiologi

Reaksi kulit yang berhubungan dengan hipersensitivitas terhadap cahaya dan gangguan pada saluran pencernaan adalah efek samping obat yang paling umum. Sekitar 90-100% pasien memiliki sampel mikro amiodaron yang disimpan di kornea, yang biasanya tidak menunjukkan gejala. Kontrol oftalmologi hanya diperlukan dalam kasus gangguan penglihatan. Amiodaron bisa menjadi penyebab neuritis optik dan kejadian ini sangat jarang. Hipotensi, bradikardi, blok atrioventrikular dan pemanjangan interval QT telah diamati selama terapi intravena (Wajtryt and Zielonka, 2019). Fungsi tiroid mungkin abnormal (hipo atau hipertiroidisme dengan kelebihan yodium) dengan pemberian obat oral jangka panjang. Lesi inflamasi atau fibrotik di paru-paru juga telah diamati sebagai efek samping amiodaron (Epstein, 2016).

Gejala gastrointestinal diamati pada sekitar 30% pasien yang menggunakan amiodaron. gejala gastrointestinal yang dimaksud yaitu termasuk mual, muntah, anoreksia, dan kerusakan hati terutama tanpa gejala, dengan peningkatan sedang pada aminotransferase. Yang terakhir mempengaruhi 15-50% pasien yang diobati dengan obat ini (Hasmi, 2016). Pengobatan harus dihentikan jika terjadi peningkatan dua atau tiga kali lipat aktivitas enzim ini (FDA, 2016). Gagal hati akut adalah konsekuensi yang jarang dijelaskan dari penggunaan obat, yang prevalensinya diperkirakan 1-3% (Hashmi, 2016). Kasus

seorang pasien dengan cedera hati akut setelah penggunaan amiodarone dijelaskan untuk pertama kalinya pada tahun 1986. Sejak itu, puluhan laporan kasus serupa muncul (Wajtryt and Zielonka, 2019).

Efek Samping

Penggunaan amiodaron telah dihubungkan dengan beberapa efek samping kardiak dan non kardiak. Amiodaron dapat menyebabkan blok pada nodus SA atau AV sehingga dapat menyebabkan bradikardia berat dan membutuhkan alat pacu jantung permanen. Bradikardia ini jarang terjadi dan biasanya terjadi pada pasien dengan disfungsi nodus SA atau blok AV. Dari satu meta-analisa, amiodaron hanya dihentikan pada 1,6% pasien karena bradikardia. Pemberian amiodaron juga dapat menyebabkan Torsade de Pointes, namun dari beberapa studi amiodaron insidens komplikasi ini cukup rendah (< 0,5%). Insidens komplikasi ini dihubungkan dengan keadaan pemanjangan interval QT, hipokalemia atau toksisitas digitalis (Rampengan, 2013).

Pada organ non kardiak, amiodaron dapat menyebabkan fotosensitivitas di kulit, deposit mikro di kornea, toksisitas paru, hepatotoksitas, neuropati perifer, tirotoksikosis dan hipotiroidisme. Pada dosis yang besar (> 400mg/hari), pneumonitis dan fibrosis paru dapat terjadi pada 10-17% pasien. Efek pada paru ini mungkin tergantung dosis dan jarang sekali terjadi pada dosis < 200 mg/hari. Uji klinis Amiodarone Trials Meta-Analysis Investigators melaporkan sebanyak 1% pasien yang mendapat komplikasi ini dengan penggunaan amiodaron selama satu tahun. Studi ini juga melaporkan persentase efek samping lain yaitu 0,6% untuk toksisitas hati, 0,3% untuk neuropati perifer, dan 0,9% untuk tirotoksikosis. Hipotiroidisme ternyata lebih sering terjadi, yaitu sebanyak 6% pasien (Rampengan, 2013).

Definisi dan Klasifikasi

Ada beberapa definisi acute hepatic failure (acute liver failure or acute liver injury), dan gambaran umum mereka adalah cepat, dan bahkan fulminan, perjalanan disfungsi hati yang mengarah pada perkembangan ensefalopati. Bisa karena agen toksik, bisa karena obat (paling sering parasetamol), tetapi juga mungkin karena virus atau penyebab autoimun terutama pada orang tanpa disfungsi hati yang telah didiagnosis sebelumnya, sedangkan obat yang menginduksi cedera hati (DILI) adalah kerusakan hati biokimia setelah penggunaan obat atau jamu (Chalassani, 2014).

Kerusakan hati dapat dibagi menjadi dua jenis utama (Wajtryt and Zielonka, 2019):

1. intrinsik (dapat diprediksi), biasanya setelah menggunakan obat dalam dosis tinggi;
2. idiosinkratik (tidak dapat diprediksi), ketika kerusakan terjadi pada sekelompok kecil pasien, terlepas dari dosis obatnya, dan dengan cara yang sebelumnya tidak terlihat dalam penelitian ilmiah

Bagian dari reaksi yang tidak terduga adalah reaksi alergi yang terkait dengan hipersensitivitas bawaan atau didapat, dan sisanya bersifat idiosinkratik (Gayam, 2018). Tiga jenis kerusakan hati telah dihitung menurut skala titik (R-ratio) (Haque, 2016):

$$R = \frac{\text{aktivitas ALT/ALT} - \text{ULN}}{\text{aktivitas ALP/ALP} - \text{ULN}}$$

dimana: ALT alanin aminotransferase; batas atas ULN normal; ALP alkaline phosphatase, dan:

3. R 5 DILI hepatoseluler;
4. R < 2 DILI kolestatik;
5. 2 < R < 5 campuran DILI

Amiodarone dapat menyebabkan semua jenis kerusakan hati (Chalassani, 2014).

Patogenesis

Mekanisme hepatotoksitas amiodaron belum dijelaskan. Namun, pengamatan klinis menunjukkan jalur yang berbeda setelah pemberian oral dan intravena (Gayam, 2018). Kerusakan setelah penggunaan oral dijelaskan oleh deposisi obat dalam jaringan. Amiodarone terakumulasi dalam liposom dan menyebabkan kerusakan mitokondria seluler. Gagal hati akut setelah penggunaan obat secara intravena mungkin didorong oleh mekanisme lain, yang belum sepenuhnya dipahami. Awalnya, toksisitas hati tidak disarankan untuk amiodarone saja, tetapi dalam hubungannya dengan polisorbitat 80, yang digunakan

sebagai pengemulsi dalam obat-obatan, kosmetik dan makanan. Ini adalah bagian dari bentuk intravena obat, dan efek merusak pada hepatosit telah dikonfirmasi sebelumnya dalam kasus yang melibatkan apa yang disebut sindrom E-ferol. Kerusakan hati dengan penyakit kuning dan gagal ginjal diamati setelah penggunaan preparat vitamin E yang mengandung polisorbat 80 dan polisorbat 20 pada neonatus (Wajtryt and Zielonka, 2019). Namun, kasus kerusakan hati akut setelah pemberian amiodaron intravena yang tidak mengandung pengawet juga telah dilaporkan (Jaiswal, 2018). Wajtryt and Zielonka (2019) berhipotesis bahwa mekanisme autoimun dari kerusakan hati pasca amiodaron mungkin terjadi. Namun, itu bukan subjek penelitian lebih lanjut. Pada tahun 2011, Gluck, Fried and Porat (2011) mempertanyakan terjadinya gagal hati akut setelah pemberian amiodaron. Penulis berhipotesis bahwa penyebab kerusakan hati dalam penggunaannya adalah hipoksia yang disebabkan oleh hipotonia atau syok (sehingga disebut hepatitis iskemik). Mekanisme ini paling sering berhubungan dengan orang tua (> 70 tahun) dan pasien dengan hemodinamik tidak stabil yang disebabkan oleh aritmia.

Oleh karena itu sulit untuk mengidentifikasi satu mekanisme yang bertanggung jawab untuk perkembangan kerusakan hati akut saat menggunakan amiodaron. Menurut tinjauan literatur oleh Nasser (2013), perkembangan gagal hati akut terjadi paling sering selama beberapa lusin jam (sekitar 1-6 hari) setelah pemberian beberapa dosis harian standar obat (sekitar 900mg/hari). Dosis terendah setelah kerusakan hati diamati adalah 200-600 mg per hari (Nasser, 2013).

METODE PENELITIAN

Dalam studi ini, penulis menggunakan 26 artikel yang terdiri dari jurnal penelitian dan article review dengan topik bahasan terkait amiodaron yang dapat menginduksi terjadinya hepatotoksisitas yang diperoleh dari database. Selanjutnya dilakukan pengkajian dan penarikan kesimpulan terkait kejadian hepatotoksisitas akibat penggunaan amiodaron.

HASIL DAN PEMBAHASAN

Berdasarkan hasil penelitian yang telah dilakukan Diab, Kamel and Abd-Elhamid (2017) dengan melibatkan 180 pasien pengguna terapi amiodaron intravena menunjukkan bahwa terjadinya peningkatan kejadian hepatotoksisitas dengan terjadinya peningkatan bilirubin. Hal ini juga terdapat pada penelitian Gluck, Fried and Porat (2011) dengan metode studi retrospektif secara case-control yang menyebutkan bahwa penggunaan amiodaron intravena dapat menyebabkan hepatotoksisitas karena adanya peningkatan aminotransferase. Serta, hasil tersebut juga terdapat pada penelitian Loho and Hasan (2014) bahwa kerusakan hati disebabkan oleh adanya peningkatan alanin transaminase (ALT) oleh penggunaan obat amiodaron. Selain itu, pada penelitian Yuniadi (2009) dan Juliarta, Mulyantari and I wayan Putu Sutiarta Yasa (2018) menyatakan bahwa efek samping penggunaan amiodaron dapat menyebabkan hepatotoksisitas.

Selanjutnya, berdasarkan hasil penelitian Wajtryt and Zielonka (2019) menunjukkan bahwa amiodaron memiliki banyak efek samping karena terdapat waktu paruhnya yang panjang, struktur lipofilik dan adanya penumpukan pada jaringan tiroid, hati, paru-paru, kornea dan kulit. Serta, terdapat efek samping berupa gagal hati dengan ensefalopati dan gangguan pembekuan darah. Hal ini juga terdapat pada penelitian yang dilakukan oleh Essrani et al (2020) yang menyatakan bahwa amiodaron memiliki struktur lipofilik dengan waktu paruh 25-100 hari. Selain itu, penelitian ini menggunakan metode case report dengan hasil berupa adanya kejadian hepatotoksik pada pasien berusia 60 tahun setelah 2 hari penggunaan amiodaron. Hal ini dibuktikan dengan adanya peningkatan pada aminotransferase, alanine aminotransferase, laktat dehidrogenase dan bilirubin direk pada pemeriksaan darah yang dilakukan 24 jam kemudian. Sehingga, pada kasus ini dilakukan penghentian amiodaron sekitar 50 jam setelah dimulai dan menunjukkan perbaikan bertahap dalam 7 hari. Pada penelitian Chen and Wu (2016) menyebutkan bahwa amiodaron intravena dapat menyebabkan hepatotoksisitas dalam waktu 24 jam setelah pemberian, sehingga diperlukan monitoring fungsi hati. Selain itu, pengobatan alternatif yang dapat

digunakan adalah amiodaron oral dengan dosis rendah yaitu 200 mg/hari dengan pemantauan fungsi hati secara teratur. Sedangkan, pada penelitian Huang et al (2019) menyatakan bahwa pasien pengguna amiodaron dengan penyakit penyerta seperti DM tipe 2, hepatitis B kronis, hepatitis C kronis dan gagal jantung memiliki resiko tinggi terkena sirosis hati. Penelitian yang dilakukan oleh Kang et al (2007) melaporkan terdapat pasien usia 75 tahun dengan fungsi hati normal mendapatkan amiodaron untuk mengobati fibrilasi atrium dan gagal jantungnya, namun setelah terapi 17,8 bulan terdapat sel busa pada sinusoid hatinya. Sehingga, pada pengamatan ini menunjukkan bahwa perlunya pemantauan fungsi hati pada pasien dengan terapi amiodaron.

Pada penelitian yang telah dilakukan oleh Kocak (2017) secara case report menjelaskan bahwa pada kasus pasien wanita berusia 82 tahun dengan penggunaan amiodaron terjadi penurunan pada kadar glutamyl transferase (GGT) setelah amiodarone dihentikan. Peningkatan kadar GGT menunjukkan adanya kerusakan hati, sehingga pada penelitian ini memberikan saran berupa penggunaan amiodaron oral lebih aman dibandingkan amiodaron intravena dengan pemantauan monitoring fungsi hati secara berkala. Selain itu, pada penelitian Scand and Rumessen (2009) menyebutkan bahwa penggunaan amiodarone terbukti menyebabkan cedera hati sehingga pasien harus dilakukan monitoring secara teratur sehubungan dengan tingkat enzimnya. Selanjutnya, Daneshvar (2020) menyebutkan bahwa terdapat kasus pada pasien usia 77 tahun mengalami peningkatan terhadap kadar AST 186 U/L dan ALT 125 U/L setelah penggunaan amiodaron. Peneliti Lin et al (2015) juga memiliki hasil yang sama yaitu amiodaron menyebabkan kerusakan hati. Selain itu, pada penelitian Sung and Yoon (2012) menyatakan bahwa amiodaron merupakan salah satu obat amfifilik kationik yang dapat menyebabkan fosfolipidosis di hati.

Tsuda et al (2018) pada penelitiannya yang berjudul "Amiodarone-induced reversible and irreversible hepatotoxicity: two case reports" melaporkan terkait gambaran klinis dan histologis dari dua pasien Jepang yang kontras dengan hepatotoksitas reversibel dan ireversibel yang diinduksi amiodaron. Satu pasien dengan hepatotoksitas ireversibel yang diinduksi amiodaron menunjukkan sirosis hati selama pengobatan dengan amiodaron dan meninggal karena gagal hati; pasien lain, yang memiliki hepatotoksitas reversibel, menunjukkan fungsi hati dan pencitraan yang reversibel setelah penghentian amiodaron. Peneliti ini menekankan pentingnya pemantauan ketat terhadap enzim hati dan evaluasi pencitraan tomografi terkompulasi hati serta biopsi hati selama pengobatan dengan amiodaron, dan penghentian harus dipertimbangkan ketika dicurigai adanya hepatotoksitas yang diinduksi amiodaron.

Lahbabi et al (2012) pada penelitian melaporkan bahwa pada terjadi kasus yang tidak biasa dari amiodarone yang dapat menginduksi hepatotoksitas. Seorang wanita berusia 29 tahun dengan fungsi hati normal diberikan amiodaron secara intravena untuk mengobati fibrilasi atriumnya. Terjadi hepatitis toksik akut setelah 24 jam. Bentuk amiodaron intravena segera dihindari dan diganti dengan bentuk oral, menggunakan dosis muatan konvensional segera setelah tes fungsi hati yang kacau menjadi normal, tanpa kekambuhan hepatitis. Pengamatan ini menunjukkan bahwa terjadinya gangguan hati akut dengan amiodaron intravena tidak selalu menghalangi penggunaan obat ini melalui mulut dan perlunya pemantauan fungsi hati pasien yang diobati dengan amiodaron.

Berdasarkan hasil analisis jurnal, dapat dinyatakan bahwa penggunaan obat amiodaron dapat meningkatkan resiko hepatotoksitas yang ditandai dengan peningkatan pada aminotransferase, alanine aminotransferase, laktat dehidrogenase dan bilirubin direk pada pemeriksaan darah. Namun, pemberian terapi amiodaron oral dengan dosis rendah lebih aman dibandingkan amiodaron intravena dengan pemantauan monitoring fungsi hati secara berkala. Selain itu, dasar pengobatan adalah penghentian amiodaron, pemantauan pasien dalam kondisi pengawasan intensif atau perawatan intensif, cairan, makanan usus atau parenteral, dan penggunaan profilaksis inhibitor pompa proton dan amina tekanan jika perlu (Jaiswal, 2018). Pada pasien dengan gagal ginjal akut, terapi penggantian ginjal telah berhasil digunakan. Direkomendasikan juga untuk mengoreksi gangguan koagulasi

menggunakan vitamin K atau transfusi fresh frozen plasma (Paudel, 2016). Baru-baru ini, efek menguntungkan dari pemberian N-asetilsistein telah dilaporkan. Obat tersebut digunakan dalam skema yang direkomendasikan untuk pengobatan keracunan parasetamol, yaitu 300 mg/kg dalam dosis terbagi selama 24 jam (Mudalel, 2015).

Kontinuitas terapi antiaritmia merupakan isu penting. Pada sebagian besar pasien yang dijelaskan, amiodaron tidak diterapkan kembali, melainkan beralih ke obat antiaritmia lainnya, paling sering beta-blocker, digoxin dan non-dihydropyridine calcium channel antagonists (Wajtryt and Zielonka, 2019). Untuk pencegahan utama kematian jantung mendadak dalam perjalanan aritmia ventrikel, defibrilator cardioverter implan atau ablasi perkutan harus dipertimbangkan (Tsuda et al., 2018). Upaya telah dilakukan untuk memperkenalkan kembali obat setelah normalisasi fungsi hati (disebut tes re-challenge). Bahkan setelah beralih ke bentuk obat oral, peningkatan baru pada aminotransferase telah diamati (Lahbabi et al., 2012).

SIMPULAN

Amiodaron merupakan obat antiaritmia kelas III untuk mengobati fibrilasi atrium dan aritmia ventrikel dengan resiko peningkatan hepatotoksik, hal ini ditandai dengan tingginya kadar aminotransferase. Solusi pengobatan yang dapat dilakukan yaitu dengan penggunaan beta-blocker, digoxin dan non-dihydropyridine calcium channel antagonists. Namun, apabila sebelumnya telah menggunakan amiodaron intravena dapat diganti menjadi amiodarone oral dengan pemantauan fungsi hati secara berkala.

DAFTAR PUSTAKA

- Chalasan NP, Hayashi PH, Bonkovsky HL, et al. Practice Parameters Committee of the American College of Gastroenterology. ACG clinical guideline: the diagnosis and management of idiosyncratic drug-induced liver injury. *Am J Gastroenterol.* 2014; 109(7): 950–66; quiz 967, doi: 10.1038/ajg.2014.131, indexed in Pubmed: 24935270.
- Chen, C.-C. and Wu, C.-C. (2016) 'Acute Hepatotoxicity of Intravenous Amiodarone', *American Journal of Therapeutics*, 23(1), pp. e260–e263. doi: 10.1097/mjt.000000000000149.
- Daneshvar, F. (2020) 'Amiodarone-Induced Cirrhosis: a Well Known Underrecognized Complication', *Journal of the American College of Cardiology*, 75(11), p. 2307. doi: 10.1016/s0735-1097(20)32934-x.
- Diab, O. A., Kamel, J. and Abd-Elhamid, A. A. (2017) 'Predictors of intravenous amiodarone induced liver injury', *Egyptian Heart Journal*, 69(1), pp. 45–54. doi: 10.1016/j.ehj.2016.05.001.
- Epstein AE, Olshansky B, Naccarelli GV, et al. Practical management guide for clinicians who treat patients with amiodarone. *Am J Med.* 2016; 129(5): 468–475, doi: 10.1016/j.amjmed.2015.08.039, indexed in Pubmed: 26497904.
- Essrani, R. et al. (2020) 'Amiodarone-induced acute liver injury', *Case Reports in Gastroenterology*, 14(1), pp. 87–90. doi: 10.1159/000506184.
- Food Drug Administration. Amiodarone. https://www.access-data.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2011/022325s0021bl.pdf. (6.06.2019).
- Gayam V, Khalid M, Shrestha B, et al. Drug-induced liver injury: an institutional case series and review of literature. *J Investig Med High Impact Case Rep.* 2018; 6: 2324709618761754, doi: 10.1177/2324709618761754, indexed in Pubmed: 29568780.
- Gluck, N., Fried, M. and Porat, R. (2011) 'Acute amiodarone liver toxicity likely due to Ischemic hepatitis', *Israel Medical Association Journal*, 13(12), pp. 748–752.
- Hashmi A, Keswani NR, Kim S, et al. Hepatic dysfunction in patients receiving intravenous amiodarone. *South Med J.* 2016; 109(2): 83–86, doi: 10.14423/SMJ.0000000000000413, indexed in Pubmed: 26840961.

- Huang, C. H. et al. (2019) 'Amiodarone and risk of liver cirrhosis: A nationwide, population-based study', *Therapeutics and Clinical Risk Management*, 15, pp. 103–112. doi: 10.2147/TCRM.S174868.
- Jaiswal P, Attar BM, Yap JE, et al. Acute liver failure with amiodarone infusion: a case report and systematic review. *J Clin Pharm Ther*. 2018; 43(1): 129–133, doi: 10.1111/jcpt.12594, indexed in Pubmed: 28714083.
- Juliarta, I. G., Mulyantari, N. K. and I wayan Putu Sutirta Yasa (2018) 'Gambaran Hepatotoksisitas (ALT / AST) Penggunaan Obat AntiTuberkulosis Lini Pertama Dalam Pengobatan Pasien Tuberkulosis Paru Rawat Inap Di RSUP Sanglah Denpasar Tahun 2014', *E_Jurnal Medika*, 7(10). Available at: <https://ojs.unud.ac.id/index.php/eum/article/view/42757/25966>.
- Kang, H. M. et al. (2007) 'Amiodarone-induced hepatitis and polyneuropathy', *Korean Journal of Internal Medicine*, 22(3), pp. 225–229. doi: 10.3904/kjim.2007.22.3.225.
- Kirchhof P, Benussi S, Kotecha D, et al. Wytyczne ESC dotyczące leczenia migotania przedsionków w 2016 roku, opracowane we współpracy z EACTS. *Kardiologia Pol*. 2016; 74(12): 1359–1469, doi: 10.5603//kp.2016.0172.
- Kocak, M. Z. (2017) 'Oral Amiodarone-induced liver Injury, especially Gamma Glutamyl Transferase Elevation: A Case Report', *Eurasian Journal of Medicine and Oncology*, 2(2), pp. 117–119. doi: 10.14744/ejmo.2017.82474.
- Lahbabi, M. et al. (2012) 'Acute hepatitis secondary to parenteral amiodarone does not preclude subsequent oral therapy', *World Journal of Hepatology*, 4(6), pp. 196–198. doi: 10.4254/wjh.v4.i6.196.
- Lin, C. W. et al. (2015) 'Amiodarone as an autophagy promoter reduces liver injury and enhances liver regeneration and survival in mice after partial hepatectomy', *Scientific Reports*, 5(October), pp. 1–13. doi: 10.1038/srep15807.
- Loho, I. M. and Hasan, I. (2014) 'Drug-Induced Liver Injury – Tantangan dalam Diagnosis', *Continuing medical education*, 41(3), pp. 167–170.
- Mudalel ML, Dave KP, Hummel JP, et al. N-acetylcysteine treats intravenous amiodarone induced liver injury. *World J Gastroenterol*. 2015; 21(9): 2816–2819, doi: 10.3748/wjg.v21.i9.2816, indexed in Pubmed: 25759554.
- Paudel R, Dogra P, Suman S, et al. Acute liver and renal failure: a rare adverse effect exclusive to intravenous form of amiodarone. *Case Rep Crit Care*. 2016; 2016: 5232804, doi: 10.1155/2016/5232804, indexed in Pubmed: 27672457.
- Rampengan, S. H. (2013) 'Amiodaron Sebagai Obat Anti Aritmia Dan Pengaruhnya Terhadap Fungsi Tiroid', *Jurnal Biomedik (Jbm)*, 3(2), pp. 84–94. doi: 10.35790/jbm.3.2.2011.863.
- Scand, A. M. and Rumessen, J. J. (2009) 'i';, pp. 235–239.
- Sung, P. S. and Yoon, S. K. (2012) 'Amiodarone hepatotoxicity', *Hepatology*, 55(1), pp. 325–326. doi: 10.1002/hep.24627.
- Tsuda, T. et al. (2018) 'Amiodarone-induced reversible and irreversible hepatotoxicity: Two case reports', *Journal of Medical Case Reports*, 12(1), pp. 10–13. doi: 10.1186/s13256-018-1629-8.
- Wajtryt, O. and Zielonka, T. M. (2019) 'Ostra niewydolność wątroby po podaniu amiodaronu', *Folia Cardiologica*, 14(3), pp. 242–246. doi: 10.5603/fc.2019.0056.
- Yuniadi, Yoga. (2009) 'Clinical Application of Amiodarone Trials Review Article Aplikasi Klinis Beberapa Trial Amiodaron', 30(1), pp. 25–31.