



## Use of Hepatotoxic Drugs in Liver Cirrhosis Patients: Review Article Penggunaan Obat Hepatotoksik Pada Pasien Sirosis Hati: Review Artikel

*Ariesta Kirana Efmisa<sup>1\*</sup>, Armenia<sup>1</sup>, Dedy Almasdy<sup>1</sup>*

<sup>1</sup>Universitas Andalas, Padang, Sumatera Barat, Indonesia.

\*e-mail author: [ariesta.kiranaefmisa@gmail.com](mailto:ariesta.kiranaefmisa@gmail.com)

### ABSTRACT

Liver cirrhosis is a pathological liver disease characterized by forming fibrous tissue and regenerative nodules in hepatocytes. This condition leads to changes in the shape and size of the liver, accompanied by increased pressure in the veins and reduced blood flow in the portal vein. Liver cirrhosis is the seventh leading cause of death. Drugs are the main cause of liver damage. More than 900 drugs, toxins, and herbs are reported to cause liver damage. This review article summarizes the results of previous studies on the use of hepatotoxic drugs in patients with liver cirrhosis. Data sources for this study were identified by searching Google Scholar, PubMed and Science Direct using the keywords "hepatotoxic drugs" and "liver cirrhosis" in articles published between 2011-2022. Finally, 10 articles were obtained and analyzed. The results of these review articles show that liver cirrhosis patients are still frequently prescribed hepatotoxic drugs. Some commonly prescribed drugs include paracetamol, omeprazole, ranitidine, ceftriaxone, ciprofloxacin, atorvasatin, metformin, and amiodarone.

**Keywords:** *Liver cirrhosis; Drugs; Hepatotoxicity.*

### ABSTRAK

Sirosis hati adalah penyakit hati patologis yang ditandai dengan pembentukan jaringan fibrosa dan nodul regeneratif pada hepatosit. Kondisi ini menyebabkan perubahan bentuk dan ukuran hati, disertai dengan peningkatan tekanan pada vena dan berkurangnya aliran darah pada vena porta. Sirosis hati adalah penyebab kematian ketujuh. Obat-obatan adalah penyebab utama kerusakan hati. Lebih dari 900 obat, toksin dan herbal dilaporkan menyebabkan kerusakan hati. Tujuan artikel review ini adalah merangkum hasil penelitian sebelumnya tentang penggunaan obat hepatotoksik pada pasien sirosis hati. Sumber data untuk penelitian ini diidentifikasi melalui pencarian Google Scholar, PubMed dan Science Direct menggunakan kata kunci "obat hepatotoksik" dan "sirosis hati" dalam artikel yang diterbitkan antara tahun 2011-2022. Akhirnya, 10 artikel diperoleh dan dianalisis. Hasil dari artikel review ini menunjukkan bahwa pasien sirosis hati masih sering diresepkan obat hepatotoksik. Beberapa obat yang sering diresepkan seperti paracetamol, omeprazol, ranitidin, ceftriaxon, ciprofloxacin, atorvasatin, metformin, dan amiodaron.

**Kata Kunci:** *Sirosis hati; Obat; Hepatotoksik.*

## PENDAHULUAN

Sirosis hati adalah penyakit hati patologis yang ditandai dengan pembentukan jaringan fibrosa dan nodul regeneratif pada hepatosit. (Dipiro, 2017). Kondisi ini menyebabkan perubahan bentuk dan ukuran hati yang disertai dengan peningkatan tekanan pada vena dan penurunan aliran darah pada vena porta (Friedman, 2016). Kerusakan hati yang tinggi merusak kemampuan hati untuk mempertahankan homeostasis tubuh. Keadaan ini dapat melemahkan kemampuan hati untuk beregenerasi sehingga menyebabkan kematian sel-sel hati (Sibuea, 2022). Sirosis hati merupakan penyebab kematian ketiga pada pasien berusia 45-46 tahun. Sirosis hati adalah penyebab kematian ketujuh. Usia rata-rata sebagian besar yang terkena dampak adalah 30-59 tahun dan usia maksimal 40-49 tahun (Nurdjana, 2014).

Penyebab sirosis hati antara lain konsumsi alkohol, hepatitis B, C dan D, penyakit hati metabolik, penyakit hati kolestatik dan penggunaan obat-obatan seperti isoniazid, metildopa, estrogen dan steroid. Penyebab sirosis hati yang paling umum di negara-negara Barat adalah konsumsi alkohol, hepatitis C, dan penyakit hati berlemak non-alkohol. Penyebab lain dari sirosis hati termasuk penyakit bawaan seperti hemochromatosis dan penyakit Wilson, sirosis bilier primer, kolangitis sklerosis primer dan hepatitis autoimun (Zhou *et al.*, 2014).

Timbulnya penyakit hati akut dan kronis mungkin disebabkan oleh drug-induced liver injury (DILI) atau bersifat hepatotoksik. Hepatotoksisitas yang diinduksi obat adalah masalah klinis berisiko tinggi. Kondisi ini dapat mempengaruhi proses metabolisme hati (Robiyanto, *et al.*, 2019). Kerusakan fungsi hati dan komplikasi yang terjadi menyebabkan terapi yang diterima pasien begitu banyak dan kompleks. Saat penyakit hati berkembang, perubahan fungsi normal hati dan kerusakan hati semakin meningkat. Berdasarkan hasil penelitian, diketahui pasien gangguan fungsi hati masih menggunakan obat penginduksi kerusakan hati sebesar 35,32% dengan 28 jenis obat. Sehingga kehati-hatian harus diberikan saat meresepkan obat yang berpotensi hepatotoksik. Obat-obatan yang dapat menyebabkan kerusakan hati antara lain ranitidine, asam mefenamat, lansoprazole, cefadroxil, omeprazole, dan acetaminophen. Hal ini menunjukkan bahwa pasien gagal hati

mendapatkan pengobatan yang menyebabkan kerusakan hati (Dewi, *et al.*, 2016).

## METODE KAJIAN

Dalam penulisan literatur review menggunakan metode kajian pustaka dan literatur yang digunakan didapatkan secara online dari mesin pencarian Google, Google Scholar, PubMed, dan Science Direct yang berkaitan dengan topik atau variabel penelitian. Jurnal yang digunakan merupakan artikel yang diterbitkan antara tahun 2011 dan 2022 menggunakan kata kunci obat hepatotoksik dan sirosis. Akhirnya, 10 artikel didapatkan dan dianalisis. Referensi yang sesuai ditelaah secara komprehensif lalu disajikan ke dalam bentuk review studi literatur ilmiah.

## HASIL DAN PEMBAHASAN

### 1. Definisi Sirosis Hati

Sirosis hati adalah keadaan patologis hati yang ditandai dengan terbentuknya jaringan fibrosis, perubahan jaringan hati normal dan perubahan nodul degeneratif. Hal ini mengakibatkan perusakan hepatosit dan pergantiannya dengan jaringan fibrosa (Dipiro, *et al.*, 2017). Sirosis hati dimulai dengan proses peradangan, nekrosis sel hati yang luas, pembentukan jaringan ikat dan nodul-nodul regenerasi sel hati (Tasnif dan Hebert, 2013).

### 2. Etiologi Sirosis Hati

Penyebab sirosis hati yang paling umum di negara-negara Barat adalah konsumsi alkohol, hepatitis C, dan penyakit hati lemak non-alkoholik (NAFLD/*Non Alcoholic Fatty Liver*). Selama dekade terakhir, NAFLD telah menjadi penyebab utama sirosis hati di negara-negara Barat seperti Amerika Serikat, dengan prevalensi sebanyak 30% dari jumlah populasi. Untuk di wilayah Asia-Pasifik, penyebab utama sirosis hati adalah hepatitis B. Penyebab lain dari sirosis hati termasuk penyakit bawaan seperti hemokromatosis dan penyakit Wilson, sirosis bilier primer, kolangitis sklerosis primer, dan hepatitis autoimun (Zhou, *et al.*, 2014).

Menurut Nurdjanah S (2014), penyebab-penyebab terjadinya sirosis hati yaitu hepatitis C kronik, hepatitis B kronik dengan/atau tanpa hepatitis D, steato hepatitis non alkoholik (NASH), obesitas, hepatitis autoimun, hepatotoksik akibat obat atau toksin, infeksi parasit tertentu (Schistomiosis) dan lain-lain.

### 3. Patofisiologi Sirosis Hati

Beberapa sel berperan dalam sirosis hati, termasuk hepatosit dan sel pelapis sinusoidal seperti sel stelata/*Hepatic Stellate Cell* (HSC), sel endotel sinusoidal/*sinusoidal endothelial cells* (SEC), dan sel Kupffer (KC). Sel stelata (HSC) membentuk bagian dari dinding sinusoid hati, dan fungsinya adalah untuk menyimpan vitamin A (Sharma dan John, 2022). Pada saat terjadi kerusakan hati akibat infeksi virus atau hepatotoksik akan mengaktifasi sel kupffer yang nantinya akan meningkatkan kadar ROS, NOS, dan iNos (Parsian, *et al.*, 2011). ROS (*Reactive Oxygen Species*) akan menstimulasi munculnya berbagai macam mediator pro-inflamasi, salah satunya Tumor Necrotizing Factor-  $\alpha$  (TNF-  $\alpha$ ) dan sitokin-sitokin lainnya. Dengan terjadinya apoptosis sel hati, maka terbentuklah sel stelata (HSCs). Sel HSCs ini memproduksi terlalu banyak kolagen yang nantinya menyebabkan fibrosis pada hati. HSCs ini akan mengeluarkan TGF-B yang menyebabkan HSCs berdiferensiasi menjadi *myofibroblast-like cell*. *Myofibroblast-like cell* menstimulasi terjadinya proliferasi, inflamasi dan fibrogenesis. Selain itu, *myofibroblast-like cell* juga akan menghasilkan *Extracellular Matrix* (ECM) yang sangat mempengaruhi terjadinya fibrosis hati (Zhou, *et al.*, 2014) (Parsian, *et al.*, 2011). Mekanisme terjadinya sirosis hati ditunjukkan pada gambar 1.

Peningkatan resistensi intrahepatik menyebabkan peningkatan tekanan portal, tetapi juga terjadi vasodilatasi dari sistem arteri splanknikus, mengakibatkan arus masuk vena porta meningkat. Perubahan hemodinamik ini menyebabkan retensi natrium oleh aktivasi sistem renin-angiotensin-aldosteron dan terjadi hiperaldosteronisme. Peningkatan aldosteron menyebabkan retensi natrium yang berkontribusi terhadap asites. Retensi natrium menyebabkan akumulasi cairan dan ekspansi volume cairan ekstraseluler sehingga terjadi edema perifer dan asites (Fukui, *et al.*, 2018).

Secara intrahepatik, SEC mensintesis oksida nitrat (NO) dan endotelin-1 (ET-1), yang bekerja pada HSC, menyebabkan relaksasi atau kontraksi sinusoid, masing-masing, dan mengendalikan aliran darah sinusoidal. Pada pasien sirosis, terjadi peningkatan produksi ET-1, serta peningkatan sensitivitas reseptornya dengan penurunan produksi NO. Hal ini menyebabkan peningkatan vasokonstriksi dan resistensi

intrahepatik, yang memicu hipertensi portal (Sharma dan John, 2022).

### 4. Manifestasi Klinis

Manifestasi klinis dari disfungsi hepatoseluler yang progresif pada sirosis mirip dengan hepatitis akut atau kronis dengan tanda dan gejala seperti kelelahan, kehilangan semangat, penurunan berat badan, gangguan GI dengan tanda-tanda mual, muntah, *jaundice*, hepatomegali serta gejala ekstrahepatik dengan tanda-tanda eritema palmaris, spider angioma, atrofi otot, parotis dan pembesaran kelenjar lakrimal, ginekomastia dan atrofi testis pada pria, gangguan menstruasi pada wanita dan koagulopati (Khalili dan Burman, 2014).

### 5. Skor Child-Pugh

Pada tahun 1964, Child dan Turcotte mempublikasikan tentang kriteria empiris yang mereka temukan untuk menilai cadangan fungsi hati pada penderita sirosis hati. Beberapa parameter digunakan untuk menilai tingkat keparahan penyakit, termasuk ada tidaknya asites dan ensefalopati, serta waktu protrombin, dan kadar bilirubin total dan albumin. Setiap parameter diberi nilai 1–3 poin tergantung tingkat keparahannya. Jumlah skor parameter dikelompokkan menjadi Kelas A (5–6 poin), Kelas B (7–9 poin) dan Kelas C (10–15 poin), masing-masing terkait dengan gangguan hati ringan, sedang, dan berat. Sistem klasifikasi Child-Pugh menggambarkan tingkat keparahan sirosis hati diuraikan pada Tabel 1.

### 4. Obat hepatotoksik

Hati memainkan peran utama dalam mengubah dan membersihkan zat kimia dalam tubuh, oleh karena itu rentan terhadap toksisitas dari zat tersebut (Katarey, *et al.*, 2016). Obat-obatan tertentu, saat mencapai overdosis, misal parasetamol dimana metabolisme obat mengarah pada produksi metabolit reaktif yang terakumulasi secara berlebihan sehingga menyebabkan apoptosis dan nekrosis hepatosit (Teschke dan Danan, 2017).

Penggunaan obat-obatan hepatotoksik resep diperiksa dengan basis data LiverTox (<https://livertox.nih.gov/>). Dalam database LiverTox, obat diacak ke dalam empat kategori berbeda berdasarkan laporan dalam literatur yang dipublikasikan tentang kemungkinan penyebab

kerusakan hati. Kelas A > 50 laporan yang diterbitkan, B > 12 tapi kurang dari 50, C > 4 tapi kurang dari 12, dan D satu sampai tiga kasus.

Beberapa obat-obatan yang perlu dihindari pada pasien dengan fungsi hati yang menurun, yaitu:

#### 1. Omeprazol

Terjadi peningkatan serum ALT. Omeprazol dimetabolisme secara ekstensif oleh enzim P450 di hati dan memiliki banyak efek pada sistem metabolisme obat, termasuk penghambatan CYP 2C19 dan induksi CYP1A2, sehingga dapat menyebabkan interaksi obat-obat yang signifikan (LiverTox, 2019).

#### 2. Paracetamol

Penggunaan parasetamol dosis tinggi akan menyebabkan akumulasi N-acetyl-p benzoquinoneimine (NAPQI) yaitu metabolit yang sangat reaktif dan menyebabkan cedera sel hati yang mengarah ke nekrosis sentrilobulus dan selanjutnya gagal hati. Cedera sel hati yang diakibatkan oleh akumulasi NAPQI melibatkan 2 mekanisme yaitu ikatan kovalen pada protein hati menyebabkan kerusakan membran sel dan disfungsi mitokondria, dan penyusutan GSH mengakibatkan hepatosit lebih rentan terhadap kerusakan akibat radikal bebas (Anindyaguna, *et al*, 2022).

#### 3. Ranitidin

Ranitidin dimetabolisme oleh enzim P450 mikrosomal dan menghambat fungsi CYP 3A dan 2D6, dan cedera hati mungkin disebabkan oleh aktivasi enzim ini menjadi zat antara yang beracun (LiverTox, 2018).

#### 4. Obat antiepilepsi

Karbamazepin dan valproat dikontraindikasikan pada pasien dengan penyakit hati yang berat dan fenitoin harus digunakan dengan hati-hati. Jika nilai ALT melebihi 5x batas atas normal (atau peningkatan yang lebih rendah terkait dengan peningkatan bilirubin atau yang terkait gejala hepatitis), fenitoin harus dihentikan.

#### 5. Antibiotik

Seperti ciprofloxacin, nitrofurantoin, trimetoprim-sulfamethoxazole, isoniazid (INH). (Walter dan Brian, 2020). Ciprofloxacin: Mekanisme hepatotoksitas ciprofloxacin adalah terjadinya hipersensitivitas. Ceftriaxon: Mekanisme hepatotoksitas terjadi karena adanya pembentukan lumpur empedu yang mengikat kalsium dan membentuk kristal yang tidak larut dalam empedu di dalam kantong empedu,

sehingga menghasilkan lumpur empedu atau batu empedu. Dan terjadi pengendapan dalam urin, yang menyebabkan endapan di ureter atau kandung kemih dan dapat menyebabkan obstruksi saluran kemih atau batu ginjal dan kandung kemih.

#### 6. Antidiabetes seperti metformin.

Metformin dapat menurunkan kadar aminotransferase yang meningkat pada pasien dengan penyakit hati berlemak. Cedera hati yang terlihat secara klinis akibat metformin sangat jarang terjadi, kurang dari selusin kasus yang telah dijelaskan dalam literatur obat ini telah digunakan secara luas selama beberapa dekade. Cedera hati biasanya muncul setelah 1 hingga 8 minggu, biasanya dengan gejala kelemahan dan kelelahan yang diikuti dengan penyakit kuning (LiverTox, 2020).

#### 7. Insulin seperti Novorapid dan Levemir

Insulin bekerja untuk meningkatkan penyerapan glukosa di hati, menurunkan glukoneogenesis dan meningkatkan sintesis glikogen. Dengan demikian, hiperglikemia dengan adanya insulin dosis tinggi menyebabkan produksi dan penyimpanan glikogen yang berlebihan di dalam hati. Glikogenesis dapat menyebabkan peningkatan enzim serum. Glikogenesis juga dapat diakibatkan oleh hiperglikemia yang disebabkan oleh kortikosteroid dosis tinggi (LiverTox, 2020).

#### 8. Lorazepam

Penggunaan lorazepam dikontraindikasikan pada pasien dengan gangguan fungsi hati karena dapat menyebabkan ensefalopati hati dikarenakan peningkatan waktu paruh eliminasi. (Manjula, *et al*, 2016).

#### 9. Kaptopril, Amiodaron.

Dapat menyebabkan hepatotoksitas dan harus digunakan dengan hati-hati (Amarapurkar, 2011). Hepatotoksitas amiodaron terjadi jika aktivitas aminotransferase serum secara konsisten meningkat lebih dari lima kali lipat dari batas atas normal. Penyebab hepatotoksitas amiodaron tampaknya adalah kerusakan langsung pada lapisan lipid dan gangguan fungsi lisosom dan/atau mitokondria.

#### 10. Statins

Statin secara kompetitif menghambat 3-hidroksi-3-methylglutarylcoenzyme A (HMG-CoA) reduktase, suatu enzim diperlukan untuk biosintesis kolesterol selain juga bertindak untuk menurunkan tingkat lipoprotein densitas rendah (LDL) dan meningkatkan stabilitas plak aterosklerotik. Studi awal statin yang dilakukan

pada hewan mengungkapkan bahwa statin dengan dosis tinggi dapat menyebabkan hepatotoksisitas, tetapi dengan dosis terapeutik obat tidak terkait

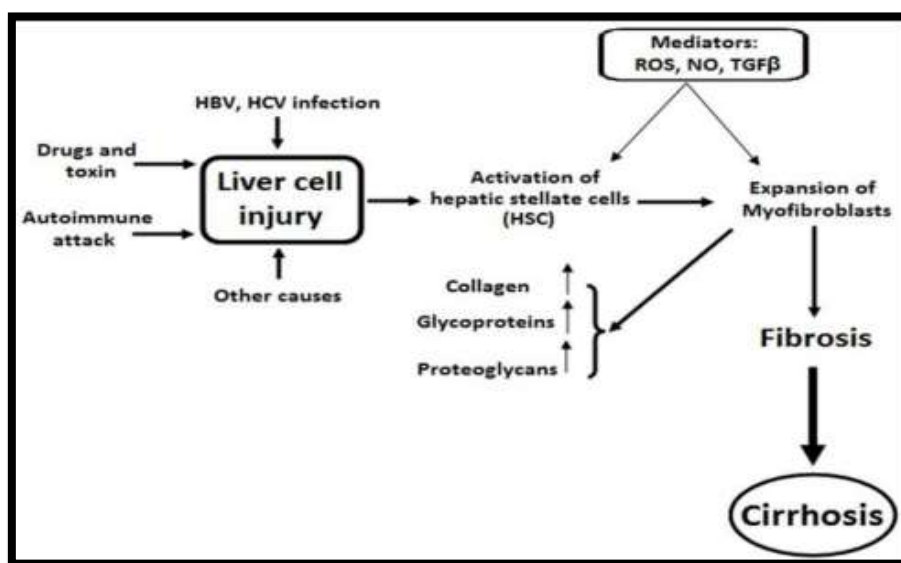
signifikan terhadap cedera hati (Pandit, *et al.*, 2012).

**Tabel 1.** Skor Child-Pugh

| Kriteria                    | 1     | 2                     | 3         |
|-----------------------------|-------|-----------------------|-----------|
| <b>Ensefalopati</b>         | (-)   | I-II                  | III-IV    |
|                             |       | Membaik dengan terapi | Refrakter |
| <b>Asites</b>               | (-)   | Membaik dengan terapi | Refrakter |
| <b>Bilirubin (mg/l)</b>     | <2    | 2-3                   | >3        |
| <b>Serum albumin (g/dl)</b> | >3,5  | 2,8-3,5               | <2,8      |
| <b>INR</b>                  | <1,70 | 1,71-2,2              | >2,2      |
| <b>Atau PPT</b>             | 1-3   | 4-6                   | >6        |

Keterangan:

Skor 5-6: Child-Pugh A; 7-9: Child-Pugh B; dan 10 – 15: Child-Pugh C



**Gambar 1.** Patofisiologi sirosis hati (Parsian, *et al.*, 2011)

## KESIMPULAN

Masih ditemukan bahwa penggunaan obat hepatotoksik pada pasien sirosis hati masih dilakukan. Sehingga kehati-hatian harus diberikan saat meresepkan obat yang berpotensi hepatotoksik sehingga akan dapat meningkatkan kesehatan pasien tersebut.

## REFERENSI

- Amarapurkar, D.N. (2011). Prescribing Medications in Patients with Decompensated Liver Cirrhosis. *Internasional Journal of Hepatology*, vol 2011:519526.
- Anindyaguna, A., Mustofa, S., Anggraini, D.I., Oktarlina, R.Z. (2022). Drug-Induced Liver Injury Akibat Penyalahgunaan Parasetamol. *Medula* vol. 12:3.

- Cheney, C.P., Goldber, E.M., Chopra, S. (2012). Cirrhosis and Portal Hypertension: an overview. In: Friedman, L.S, Kheffe, E.B. Handbook of Liver Disease. Philadelphia: Elsevier Inc. Pp. 136-148.
- Dewi, T., Masruhim, M.A., Sulistiarini, M. (2016). Identifikasi Obat Penginduksi Kerusakan Hati Pada Pasien Hepatitis Di Rumah Sakit Abdul Wahab Sjahranie. Dalam Seminar Nasional Kefarmasian Ke-III. Samarinda, 20-21 April 2016. Samarinda. Fakultas Farmasi Universitas Mulawarman.hal 151-157.
- Dipiro, J.T., Dipiro, C.V., Wells, B.G., & Scwinghammer, T.L. (2017). Pharmacotherapy Handbook Tenth Edition. USA : McGraw-Hill Company.
- Fukui, H., Kawaratani, H., Kaji, K., Takaya, H., Yoshiji, H. (2018). Management of Refractory Cirrhotic Ascites: Challenges and Solutions. *Hepat Med.* 10:55-71.
- Khalili, M., & Burman, B. (2014). Liver Disease Pathophysiology of Disease: An Introduction To Clinical Medicine, Ed. 7th. USA: The McGraw-Hill Companies.
- Katarey., Dev, V., Sumita. (2016). Drug-induced Liver Injury. *Clinical Medicine* s104–s109.
- LiverTox. (2018). Ranitidine. In: LiverTox: Clinical and Research Information on Drug-Induced Liver Injury [Internet]. Bethesda (MD): National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases.
- LiverTox. (2018). Insulin. In: LiverTox: Clinical and Research Information on Drug-Induced Liver Injury [Internet]. Bethesda (MD): National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases.
- LiverTox. (2019). Omeprazole. In: LiverTox: Clinical and Research Information on Drug-Induced Liver Injury [Internet]. Bethesda (MD): National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases.
- LiverTox. (2020). Metformin. In: LiverTox: Clinical and Research Information on Drug-Induced Liver Injury [Internet]. Bethesda (MD): National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases.
- Nurdjanah, S. (2014). Sirosis Hati. Dalam Buku Ajar Ilmu Penyakit Dalam, edisi 6, jilid 2, hal 1978-1983. Jakarta: Internal publishing.
- Pandit, A., Sachdeva, T., Bafna, P. (2012). Drug-Induced Hepatotoxicity: A Review. *Journal of Applied Pharmaceutical Science* 02 (05): 233-243.
- Parsian, H., Nouri, M., Rahimpour, A., Hossein, M., & Qujeq, D. (2011). Comparison of Five Liver Fibrosis Indexes with Serum Levels of Laminin and N Terminal Peptide of Procollagen Type III in Chronic Hepatitis Patients. *Liver Biopsy*.
- Robiyanto, R., Liana, J., Purwanti, N.U. (2019). Kejadian Obat-obatan Penginduksi Kerusakan Liver pada Pasien Sirosis Rawat Inap di RSUD Dokter Soedarso Kalimantan Barat. *Jurnal Sains Farmasi & Klinis* 6(3):274-285.
- Sharma, B., & John, S. (2022). *Hepatic Cirrhosis*. StatPearls Publishing.
- Sibuea, C.V., Hutabarat, E.S.K., & Simangunsong, D.M. (2022). Viabilitas Hepatosit pada Monokultur 3D Metode Hanging Drop dan Monokultur 2D. *Nommensen Journal of Medicine* 7(2):36-38.
- Teschke, R., Danan, G. (2017). Drug-induced liver injury: Is chronic liver disease a risk factor and a clinical issue?. *Expert Opin Drug Metab Toxicol* 13(4):425–438.
- Walter dan Brian. (2020). Episode 148 Liver Emergencies Part 1: Acute Liver Failure, Hepatic Encephalopathy, Hepatorenal Syndrome, Liver Test Interpretation & Drugs to Avoid. *EM Cases Summary*.
- Zhou, W.C., Zhang, Q.B., Qiao, L. (2014). Pathogenesis of Liver Cirrhosis. *World Journal of Gastrology* 20(23):7312-7324.