

Penggunaan Obat Penginduksi Kerusakan Hati pada Pasien Rawat Inap Penyakit Hati

Sindy E. Cinthya¹, Ivan S. Pradipta^{1,2} Rizky Abdulah^{1,2}

¹Departemen Farmakologi dan Farmasi Klinik, Fakultas Farmasi Universitas Padjadjaran, Sumedang, Indonesia

²Magister Farmasi Klinik, Fakultas Farmasi Universitas Padjadjaran, Bandung, Indonesia

Abstrak

Kerusakan hati yang disebabkan oleh obat merupakan masalah kesehatan manusia yang serius. Penggunaan obat penginduksi kerusakan hati pada pasien penyakit hati dapat meningkatkan risiko kerusakan hati. Penelitian observasional ini dilakukan untuk mengetahui profil penggunaan obat-obat yang dapat menginduksi kerusakan hati pada pasien rawat inap penderita penyakit hati di salah satu rumah sakit di Kota Tasikmalaya. Data dikumpulkan secara retrospektif pada periode 2010–2011 dari rekam medis pasien. Total dari 52 subjek penelitian diketahui sebanyak 50 pasien (96%) menggunakan obat penginduksi kerusakan hati dan sebanyak 2 pasien (4%) tidak menggunakannya. Obat penginduksi yang paling banyak digunakan yaitu Ranitidin (31,3%), seftriakson (23,1%), dan parasetamol (16,4%). Tingkat penggunaan obat penginduksi kerusakan hati pada pasien penderita penyakit hati masih tergolong tinggi yaitu sebesar 96%. Diperlukan penelitian lebih lanjut untuk mengetahui pengaruh penggunaan obat penginduksi kerusakan hati terhadap fungsi hati.

Kata kunci: Obat penginduksi kerusakan hati, penyakit hati, retrospektif

Administration of Drug Induce Liver Injury to the Inpatients with Liver Disease

Abstract

Drug induced liver injury is a serious human health problems. Pre-existing liver diseases are risk factor of liver injury by the drugs. The study was conducted to evaluate the use of drug induced liver injury in patients hospitalized with liver disease at one hospital in Kota Tasikmalaya. Informations were collected retrospectively in the period 2010-2011 from the patient's medical record. A total of 52 patients research subjects were discovered 50 patients (96%) using drug induced liver injury and 2 patients (4%) did not use it. Drug induced liver injury most widely used were ranitidine (31.3%), ceftriaxone (23.1%), and paracetamol (16.4%). Level of the DILI usage in patient with liver disease was relative high (96%). Further research is needed to determine the effect of the drug induced liver injury to liver injury.

Key words: Drug induced liver injury, liver disease, retrospective

Korespondensi: Sindy E. Cinthya, S. Farm., Fakultas Farmasi, Universitas Padjadjaran, Sumedang, Indonesia, *email:* sindyelfas@gmail.com

Pendahuluan

Drug Induced Liver Injury (DILI) adalah istilah lain dari hepatotoksik yang diinduksi oleh obat dan istilah ini sering digunakan oleh para tenaga kesehatan.¹ DILI merupakan penyebab utama kegagalan hati akut dan transplantasi di negara-negara barat.²

Di Amerika Serikat, sekitar 2000 kasus gagal hati akut terjadi setiap tahun dan lebih dari 50% disebabkan oleh obat (39% disebabkan asetaminofen, 13% reaksi idiosinkratik terhadap obat lainnya).³ Sekitar 75% reaksi idiosinkratik dari obat menyebabkan transplantasi hati atau kematian.⁴ Dalam sebuah studi berbasis populasi dari daerah pedesaan di Perancis, 10 kejadian global kasar DILI adalah 13,9 kasus/100.000 populasi.⁵ Empat dari 34 (11,8%) pasien dalam penelitian yang dirawat di rumah sakit, dan dua (5,9%) meninggal.⁵ Asetaminofen, obat *Human Immunodeficiency Virus* (HIV), troglitazon, anti-konvulsan (seperti valproat), analgesik, antibiotik, dan obat anti-kanker adalah agen penyebab umum dari DILI dengan kematian.⁶

Meskipun mekanisme yang tepat dari DILI masih belum diketahui, tampaknya melibatkan dua mekanisme hepatotoksik langsung dan reaksi imunitas yang merugikan.⁷ Kerusakan hati langsung biasanya tergantung dosis, dapat diprediksi dan eksperimen dapat diulang.² Reaksi toksisitas intrinsik rentan dialami oleh semua pasien pengguna obat penginduksi kerusakan hati.⁸ Sebaliknya, reaksi idiosinkratik terjadi pada sedikit pasien selama pemberian terapi obat dan tidak berhubungan dengan aksi farmakologi obat.⁹ Menurut sebab terjadinya, reaksi yang berdasarkan idiosinkrasi ini dapat dibedakan dalam dua golongan yaitu karena reaksi hipersensitivitas dan karena kelainan metabolisme.¹⁰

Faktor risiko interaksi genetik dan lingkungan dapat mempengaruhi kerentanan.¹¹ Usia, jenis kelamin, obat-obatan secara bersamaan, dan penyakit yang diderita (misalnya, virus

hepatitis C, virus hepatitis B, HIV) yang paling sering diidentifikasi.¹¹ Penyakit hati yang diderita dapat berpengaruh terhadap *bioavailability* karena berkurangnya kapasitas hati untuk melakukan ekstraksi hepatic secara dramatik sehingga dapat meningkatkan *bioavailability* obat-obat yang berpotensi toksik dan secara normal diekstraksi sangat tinggi oleh hati.¹²

Penelitian ini dilakukan untuk mengetahui penggunaan obat penginduksi kerusakan hati pada pasien penderita penyakit hati sehingga dapat ditentukan kebijakan yang tepat dalam upaya meningkatkan pelayanan kesehatan terhadap masyarakat.

Metode

Penelitian ini merupakan penelitian observasional dengan pendekatan retrospektif. Subjek penelitian dipilih dengan kriteria inklusi: Pasien rawat inap yang didiagnosis menderita penyakit hati, pasien dewasa berumur 18–59 tahun, dan pasien yang mendapatkan terapi obat di rumah sakit tempat penelitian berlangsung pada periode tahun 2010–2011.

Pasien yang termasuk kriteria eksklusi adalah pasien dengan data rekam medis yang tidak lengkap atau tidak dapat ditelusuri. Pada penelitian ini, peneliti hanya melakukan observasi tanpa memberikan intervensi pada variabel yang akan diteliti,¹ karena data yang diambil ialah data riwayat pengobatan pasien.

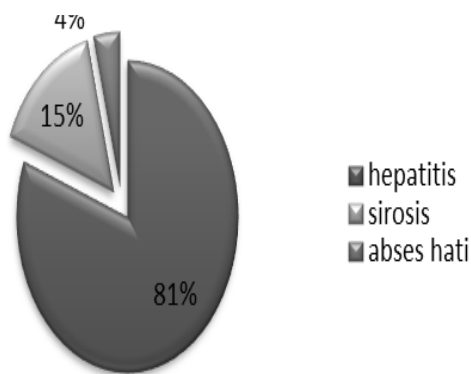
Pengambilan data dilakukan dengan menggunakan instrumen penelitian berupa formulir khusus berisi informasi yang diperlukan yaitu nomor rekam medis pasien, inisial pasien, umur, jenis kelamin, jenis penyakit hati, penyakit penyerta, dan catatan pemberian obat yang diberikan selama perawatan. Data yang diperoleh kemudian diolah dan dianalisis secara rata-rata untuk mengetahui persentase subjek penelitian yang menggunakan obat penginduksi kerusakan hati dan persentase masing-masing obat penginduksi kerusakan

hati yang digunakan. Data yang telah diolah kemudian diinterpretasikan secara deskriptif.

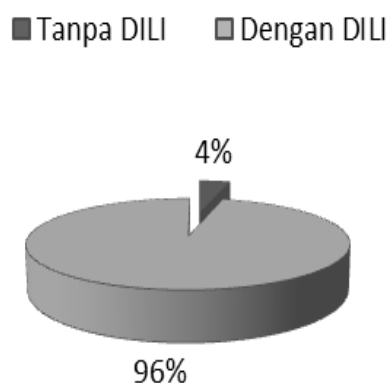
Hasil

Hasil pengolahan data menunjukkan bahwa jumlah pasien rawat inap penyakit hati di rumah sakit tersebut pada tahun 2010 sebanyak 71 orang dan pada tahun 2011 terdapat 67 orang sehingga total pasien pada periode dua tahun tersebut sebesar 138 orang. Pasien yang termasuk ke dalam kriteria inklusi sebanyak 52 orang dan 86 pasien termasuk ke

dalam kriteria eksklusi (sebanyak 30 pasien tidak dapat ditelusuri rekam medisnya dan sebanyak 56 pasien yang memiliki umur di luar rentang 18–59 tahun). Penyakit hati yang diderita oleh subjek penelitian yang terdapat di lokasi penelitian selama periode 2010–2011 ialah hepatitis (hepatitis yang disebabkan oleh virus dan hepatitis yang disebabkan oleh non-virus), sirosis hati, dan abses hati. Subjek penelitian yang menderita hepatitis sebanyak 42 pasien, delapan pasien menderita penyakit sirosis dan hanya dua pasien yang mengidap penyakit abses hati.



Gambar 1 Persentase penyakit hati yang diderita oleh subjek penelitian



Gambar 2 Jumlah pasien pengguna DILI dan nonDILI

Total subjek dalam penelitian ini adalah sebanyak 52 pasien dan hasil analisis data menunjukkan bahwa sebanyak 50 subjek penelitian (96%) menggunakan obat penginduksi kerusakan hati dan 2 subjek penelitian (4%) tidak menggunakan obat penginduksi kerusakan hati (Gambar 2).

Terdapat 26 jenis obat penginduksi kerusakan hati yang digunakan oleh subjek penelitian. Obat penginduksi kerusakan hati yang paling banyak digunakan ialah ranitidin (31,3%), seftriakson (23,1%), dan parasetamol (16,4%). Persentase masing-masing jenis obat penginduksi kerusakan hati yang digunakan oleh subjek penelitian dapat dilihat pada Tabel 1.

Pembahasan

Hasil pengolahan data menunjukkan bahwa sebagian besar subjek penelitian (96%) menggunakan obat penginduksi kerusakan hati. Penggunaan obat penginduksi kerusakan hati ini sebaiknya dihindari sebab penyakit hati yang diderita ataupun adanya infeksi virus sistemik dapat meningkatkan kerentanan terjadinya kerusakan hati oleh obat.⁶ Dua contohnya adalah adanya penyakit hati berlemak (hati steatosis), dan polimorfisme genetik.⁴ Penyakit hati yang diderita juga dapat menyebabkan peningkatan toksisitas obat *dose-dependent* (metotrexat, isoniazid), jika penyesuaian dosis

Tabel 1 Persentase masing-masing obat penginduksi kerusakan hati yang digunakan

No.	Obat Penginduksi Kerusakan Hati	%
1.	Ranitidin	31,3
2.	Seftriakson	23,1
3.	Parasetamol	16,4
4.	Furosemide	5,97
5.	Amlodipin	2,99
6.	Gemfibrozil	2,99
7.	Ciprofloxacin	1,49
8.	Metoklopramid	1,49
9.	Pantoprazol	1,49
10.	Alprazolam	0,75
11.	Azitromisin	0,75
12.	Captopril	0,75
13.	Cefadroxil	0,75
14.	Fenitoin	0,75
15.	Glimepirid	0,75
16.	Insulin	0,75
17.	Isoniazid	0,75
18.	Klindamisin	0,75
19.	Klordiazepoksid	0,75
20.	Omeprazol	0,75
21.	Pyrazinamid	0,75
22.	Ramipril	0,75
23.	Rifampisin	0,75
24.	Simvastatin	0,75
25.	Spironolakton	0,75
26.	Valsartan	0,75
Total		100

obat tidak tepat dan rentang keamanan antara konsentrasi (ambang toksik) kecil.¹³

Obat penginduksi kerusakan hati yang paling banyak digunakan ialah ranitidin (31,3%), seftriakson (23,1%), dan parasetamol (16,4%). Ranitidin merupakan obat penginduksi kerusakan hati yang paling tinggi tingkat penggunaannya pada subjek penelitian. Ranitidin merupakan antagonis reseptor Histamin 2 (H₂).¹⁴ Toksisitas idiosinkratis terjadi kurang dari 0,1% dari pasien yang menggunakan ranitidin.¹⁵ Reaksi toksisitas dari ranitidin kebanyakan bersifat ringan dan *reversible*, kerusakan hati yang parah dan kematian telah

terjadi pada beberapa individu.¹⁴ Seftriakson diketahui dapat menyebabkan terbentuknya lumpur empedu.^{11,16} Suatu penelitian *in vitro* telah dilakukan dan diketahui bahwa seftriakson memiliki afinitas tinggi dalam mengikat kalsium dan pembentukan lumpur empedu diakibatkan adanya masalah kelarutan yang terjadi pada pasien yang menerima perawatan dosis tinggi (lebih besar dari atau sama dengan 2 g).¹⁷ Parasetamol dapat menyebabkan gagal hati fulminan, gagal hati akut, dan transplantasi hati.^{2,8} Parasetamol diketahui dapat menghasilkan metabolit toksik N-asetil-p-benzokuinon-imin (NAPQI) pada proses

metabolismenya.⁸ NAPQI dapat berikatan secara kovalen dengan protein hepatosit dan mitokondria dan akhirnya dapat menyebabkan nekrosis.²

Berdasarkan penjelasan di atas, obat-obatan tersebut dapat menyebabkan kerusakan hati pada pasien dengan fungsi hati yang normal. Jika digunakan pada penderita dengan penyakit hati dapat mengakibatkan kerusakan hati yang lebih berat. Penelitian ini menunjukkan bahwa tingkat penggunaan obat penginduksi kerusakan hati pada pasien penyakit hati masih relatif tinggi. Penelitian lanjutan diperlukan untuk mengetahui mekanisme dan pengaruh penggunaan obat-obat penginduksi kerusakan hati terhadap kerusakan hati pada pasien penyakit hati. Oleh karena itu, dapat ditentukan terapi pengobatan terbaik, aman, dan rasional pada pasien penyakit hati.

Simpulan

Penelitian ini menunjukkan bahwa tingkat penggunaan obat penginduksi kerusakan hati pada pasien penyakit hati masih relatif tinggi. Penelitian lanjutan diperlukan untuk mengetahui mekanisme dan pengaruh penggunaan obat-obat penginduksi kerusakan hati terhadap kerusakan hati pada pasien penyakit hati. Oleh karena itu dapat ditentukan terapi pengobatan terbaik, aman, dan rasional pada pasien penyakit hati.

Daftar Pustaka

1. Sonderup MW. Drug induced liver injury: drug-induced liver injury is a significant cause of liver disease, including chronic liver disease. *Continuing Medical Education*, 2011, 29(6): 2442–2446.
2. Grattagliano I, Bonfrate L, Diogo CV, Wang HH, Wang DQH, Portincasa P. Biochemical mechanisms in drug-induced liver injury: certainties and doubts. *World Journal of Gastroenterology*, 2009, 15(39): 4865–4876.
3. Mehta N. Drug induced hepatotoxicity. <http://emedicine.medscape.com/article/169814-overview>. Seen on December 10th, 2011.
4. Wai, CT. Presentation of drug-induced liver injury in Singapore. *Singapore Medical Journal*, 2006, 47(2): 116.
5. Reuben A, Koch DG, Lee WM. Drug-induced acute liver failure: results of a U.S. multicenter, prospective study. *Hepatology*, 2010, 52: 2065–2076.
6. Tajiri K, Shimizu Y. Practical guidelines for diagnosis and early management of drug-induced liver injury. *World Journal of Gastroenterology*, 2008, 14(44): 6774–6785.
7. Holt MP, Ju C. Mechanisms of drug-induced liver injury. *The American Association of Pharmaceutical Scientists Journal*, 2006, 8(1): 48–54.
8. Larson AM, Polson J, Fontana RJ, Davern TJ, Lalani E, Hynan LS, Reisch JS, Schiødt FV, Ostapowicz G, Shakil AO, Lee WM. Acetaminophen-induced acute liver failure: results of a United States multicenter, prospective study. *Hepatology*, 2005, 42(6): 1364–1372.
9. Senior JR. Recognizing drug-induced liver injury (DILI) in exposed populations. *Pharmacoepidemiology and Statistical Science Food and Drug Administration (FDA): United State of America*. 2005.
10. Wibowo NR. Drug induced liver injury. *Kepaniteraan Klinik Mayor Ilmu Penyakit Dalam Universitas Tanjungpura: Pontianak*. 2011.
11. Kaplowitz N. Drug-induced liver disease. In: *Drug induced liver disease*. Ed: N. Kaplowitz. Second Edition. Informa Healthcare USA, Inc: New York. 2007.
12. Schlatter-Häner, C. Dose adaptation of drugs in patients with liver disease (PhD thesis). *Faculty of Science. University of Basel: Germany*. 2009.

-
13. Dourakis SP. Drug therapy in liver diseases. *Annals Of Gastroenterology*, 2008, 21(4): 215–217.
 14. Deng X, Luyendyk JP, Ganey PE, Roth RA. Inflammatory stress and idiosyncratic hepatotoxicity: hints from animal models. *Pharmacological Reviews*, 2009, 61(3): 262–282.
 15. Vial T, Goubier C, Bergeret A, Cabrera F, Evreux JC, Descotes J. Side effects of ranitidine. *Drug Safety*, 1991, 6: 94–117.
 16. Sherlock S, Dooley J. Disease of the liver and biliary system. 11th ed. Oxford: England. 2002.
 17. Shiffman ML, Keith FB, Moore EW. Pathogenesis of ceftriaxone-associated biliary sludge. In vitro studies of calcium-ceftriaxone binding and solubility. *Gastroenterology*, 1990, 99(6): 1772–1778.