

Etiologi, Patofisiologi, Evaluasi, dan Tatalaksana *Drug Induced Hepatotoxicity* Tito Purwanto¹, Putu Ristyaning Ayu Sangging²

¹Fakultas Kedokteran, Universitas Lampung

²Bagian Patologi Klinik, Fakultas Kedokteran, Universitas Lampung

Abstrak

Drug induced liver injury (DILI) adalah cedera hati akut atau kronis akibat obat-obatan atau senyawa herbal yang sudah diketahui lebih dari 1000 obat dan senyawa herbal menyebabkan hepatotoksitas diklasifikasikan berdasarkan gambaran klinis mekanisme hepatotoksitas, atau gambaran histologis dari biopsi hati. Insidensi tahunan DILI pada populasi umum adalah di bawah 15-20 per 100.000 penduduk. DILI memiliki 2 mekanisme patogenesis yaitu bersifat intrinsik, yang bergantung pada dosis, dan *idiosyncratic*, yang lebih tidak dapat diprediksi. DILI diduga berkaitan dengan kombinasi hospes, obat-obatan, dan faktor lingkungan. Faktor hospes adalah usia pasien, jenis kelamin, genetik polimorfisme, status imun, dan metabolisme. Faktor obat meliputi dosis, durasi, berat, dan tingkat lipofilisitas. Faktor lingkungan terdiri dari penggunaan alkohol, diet, tembakau, dan racun. Pola kelainan tes hati dapat membedakan antara jenis cedera hati. Pada cedera hepatoseluler, ada yang ditandai peningkatan transaminase (biasanya 3 kali batas atas) dibandingkan dengan tingkat ALP. Di dalam cedera kolestatik atau kolestasis, ALP biasanya 3 kali batas atas normal dibandingkan dengan transaminase. Ada juga pola cedera campuran di mana keduanya aminotransferase dan ALP adalah 3 kali batas atas normal.

Kata Kunci: *Drug induced liver injury* (DILI), Hepatoselular, Penyakit Kuning

Etiology, Pathophysiology, Evaluation, and Management of Drug Induced Hepatotoxicity

Abstract

Drug induced liver injury (DILI) is an acute or chronic liver injury caused by drugs or herbal compounds that have been known for more than 1000 drugs and herbal compounds to cause hepatotoxicity classified based on the clinical picture of the mechanism of hepatotoxicity, or the histological picture of the liver biopsy. The annual incidence of DILI in the general population is below 15-20 per 100,000 population. DILI has 2 pathogenesis mechanisms, namely intrinsic, which is dose dependent, and *idiosyncratic*, which is more unpredictable. DILI is thought to be related to a combination of hospitalization, medications, and environmental factors. Host factors are patient age, sex, genetic polymorphism, immune status, and metabolism. Drug factors include dose, duration, weight, and level of lipophilicity. Environmental factors consist of alcohol use, diet, tobacco, and poisons. Abnormal patterns of liver tests can differentiate between types of liver injury. In hepatocellular injury, there is a marked increase in transaminases (usually 3 times the upper limit) compared to ALP levels. In cholestatic or cholestatic injuries, ALP is usually 3 times the upper limit of normal compared with transaminases. There is also a mixed injury pattern in which both aminotransferases and ALP are 3 times the upper limit of normal.

Keyword: Drug induced liver injury, Hepatocellular, Jaundice

Korespondensi: Tito Purwanto, Alamat Jalan Pagar Alam, Kedaton, Bandar Lampung, HP 082281111541 email: titop280514@gmail.com

Pendahuluan

Perkembangan dunia kedokteran, salah satunya ditandai dengan makin banyaknya jenis obat, hal ini meningkatkan harapan kesembuhan dari berbagai penyakit yang dialami pasien. Namun, perkembangan ini ternyata juga membawa dampak tersendiri, seperti makin meningkatnya risiko dan angka kejadian efek samping obat. Meskipun efek samping obat dapat terjadi pada semua sistem organ tubuh,

hati merupakan organ yang paling rentan karena sebagian besar obat menjalani metabolisme parsial maupun komplet serta eliminasi melalui hati.¹

Drug induced liver injury (DILI) adalah cedera hati akut atau kronis yang disebabkan oleh obat-obatan atau senyawa herbal. Sulit untuk mendiagnosa DILI karena presentasi yang mirip dengan gangguan hepatobilier.² DILI merupakan respon akut atau kronis yang

disebabkan oleh senyawa alami atau buatan.² DILI dapat diklasifikasikan berdasarkan gambaran klinis (hepatoseluler, kolestatik, atau keduanya), mekanisme hepatotoksitas, atau gambaran histologis dari biopsi hati. Insiden sebenarnya sulit diperkirakan, namun telah menjadi penyebab utama gagal hati akut atau *acute liver failure* (ALF) di Amerika Serikat dengan kejadian tahunan DILI pada populasi umum adalah di bawah 15-20 per 100.000 penduduk.^{3,4,5} DILI memiliki 2 mekanisme patogenesis yaitu hepatotoksitas intrinsik disebut juga hepatotoksitas direk atau dapat diprediksi dan hepatotoksitas idiosinkratik disebut juga hepatotoksitas indirek atau tidak dapat diprediksi.^{1,3,6} Insiden DILI idiosinkratik diketahui lebih tinggi terjadi pada wanita (59%) jika dibandingkan dengan pria, yang mungkin disebabkan oleh interaksi hormonal dengan obat imunomodulasi atau farmakokinetik yang berbeda. Pasien yang berusia lebih dari 50 tahun lebih beresiko mengalami DILI, kemungkinan karena adanya penggunaan polifarmasi. Sebagian besar kasus DILI tidak menunjukkan gejala, namun tanda yang paling umum adalah penyakit kuning.^{6,7,8,9} Tes laboratorium pada cedera hepatoseluler akan mengalami peningkatan aminotransferase, sedangkan pada cedera kolestatik, alkaline phosphatase (ALP) meningkat.¹

Isi

Tujuan dari penulisan artikel ini adalah meninjau obat-obatan yang diduga memiliki efek hepatotoksik, mengetahui patofisiologi DILI, Mengetahui pemeriksaan penunjang pada kasus DILI, mengetahui tatalaksana pada kasus DILI.

Artikel ini merupakan tinjauan pustaka, yaitu sebuah studi kepustakaan yang menggunakan sumber data sekunder berupa artikel dari berbagai jurnal internasional. Tinjauan pustaka ini menggunakan referensi terbitan periode 2012 - 2022 yang dianggap relevan untuk dijadikan rujukan. Referensi tersebut didapatkan dari *literature searching* dari Pubmed, NCBI, dan Google Scholar dengan kata kunci "*Hepatotoxicity*" dan "*Drug*". Referensi yang dikumpulkan tersebut kemudian dianalisis secara sistematis dengan melakukan identifikasi,

penilaian, dan interpretasi. Selanjutnya referensi tersebut akan diringkas dan dibahas untuk mendapatkan kesimpulan.

Lebih dari 1000 obat dan senyawa herbal diketahui menyebabkan hepatotoksitas dan dapat ditemukan di database yang dikelola oleh National Institute of Diabetes and Digestive, and Kidney Diseases (NIDDK). Etiologi dari obat-obatan yang sudah diidentifikasi dapat menyebabkan DILI dapat dilihat pada tabel 1.

Tabel 1. Daftar Obat Yang Diketahui Dapat Menyebabkan DILI

Intrinsik	Idiosyncratic	
Acetaminophen	Allopurinol	Lapatinib
Amiodarone	Amiodarone	Methyldopa
Antimetabolites	Amoxicillin-clavulanate	Minocycline
Cholestyramine	Bosentan	Nitrofurantoin
Cyclosporine	Dantrolene	Pazopanib
Valproic acid	Diclofenac	Phenytoin
HAART drugs	Disulfiram	Pyrazinamide
Heparins	Felbamate	Propylthiouracil
Nicotinic acid	Fenofibrate	Statins
Statins	Flucloxacillin	Sulfonamides
Tacrine	Flutamide	Terbinafine
	Halothane	Ticlopidine
	Isoniazid	Tolvaptan
	Ketoconazole	Tolcapone
	Leflunomide	Trovafoxacin
	Lisinopril	

Patogenesis DILI dapat dibagi menjadi dua mekanisme yaitu intrinsik dan *idiosyncratic*. mekanisme intrinsik dapat diprediksi dari obat, cedera hati tergantung dosis dengan periode latensi pendek. Sebagai contoh, dalam toksisitas asetaminophen, metabolisme obat mengarah pada produksi reaktif metabolit yang terakumulasi secara berlebihan, menyebabkan apoptosis dan nekrosis hepatosit. Mekanisme efek samping obat (*idiosyncratic*) ditandai dengan perjalanan yang lebih tidak terduga dan ireversibel. Mekanisme ini terjadi pada pasien yang rentan, biasanya tidak bergantung pada dosis obat, dengan periode laten yang bervariasi umumnya mulai 7 sampai 14 hari setelah konsumsi pertama.^{10,11}

Meskipun mekanisme pastinya tidak diketahui, DILI diduga berkaitan dengan kombinasi hospes, obat-obatan, dan faktor

lingkungan. Faktor hospes adalah usia pasien, jenis kelamin, genetik polimorfisme, status imun, dan metabolisme. Faktor obat meliputi dosis, durasi, berat, dan tingkat lipofilisitas. Faktor lingkungan terdiri dari penggunaan alkohol, diet, tembakau, dan racun.^{6,10,11} Mekanisme DILI *idiosyncratic* dapat dibagi lagi menjadi cedera hati yang dimediasi imun (alergi) akibat hipersensitivitas atau non-imun mekanisme metabolik (non-alergi) dari cedera mitokondria.

Diagnosis DILI diawali dengan anamnesis lengkap dan menggali riwayat obat yang digunakan dengan mengesampingkan riwayat penyakit hepar yang dimiliki sebelumnya. Selanjutnya, diperlukan pemeriksaan fisik yang dilanjutkan dengan pemeriksaan penunjang.^{1,6,9} Pemeriksaan penunjang pada kasus DILI mencakup alanin aminotransaminase (ALT), aspartat transferase (AST), alkalin phosphatase (ALP), gamma-glutamyl transpeptidase (GGT), bilirubin total, albumin, waktu protrombin (PT), dan rasio normalisasi internasional (INR). Tes laboratorium lain yang dapat membantu diagnosis adalah hitung darah lengkap (CBC), elektrolit, serologi virus, dan autoantibodi.^{12,13}

Pola kelainan tes hati dapat membedakan antara jenis cedera hati. Pada cedera hepatoseluler, ada yang ditandai peningkatan transaminase (biasanya 3 kali batas atas) dibandingkan dengan tingkat ALP. Di dalam cedera kolestatik atau kolestasis, ALP biasanya 3 kali batas atas normal dibandingkan dengan transaminase. Ada juga pola cedera campuran di mana keduanya aminotransferase dan ALP adalah 3 kali batas atas normal.^{2,6} Pada ALF, koagulopati dapat diamati, menunjukkan gangguan fungsi hati.² Pencitraan seperti USG perut atau MRI dapat membantu dalam cedera kolestatik untuk mengecualikan patologi saluran empedu lainnya.¹⁴ Biopsi hati tidak diperlukan untuk diagnosis tetapi dapat berguna dalam eksklusi, terutama jika lainnya diduga penyebab penyakit hati.^{4,6,9,15}

Data yang muncul ada di biomarker potensial untuk membantu dalam diagnosis atau memprediksi perkembangan DILI. Telah ditunjukkan bahwa mikro-RNA ditemukan dalam jumlah yang meningkat di DILI, menunjukkan pelepasannya dari sel yang rusak. Meskipun tidak

spesifik, ini dapat digunakan untuk menilai cedera hati.^{4,10,16,17} Beberapa skor prediksi klinis juga telah dikembangkan untuk mengembangkan diagnosis yang objektif alat untuk DILI diantaranya adalah Rousel Uclaf Causality Assessment (RUCAM), yang termasuk faktor risiko, perjalanan enzim hati, agen penyebab yang dicurigai, dan penyebab alternatifke dalam sistem penilaian. Dengan menggunakan skor "R" yang dihitung, jenis cedera hati dapat diklasifikasikan, dan selanjutnya, kemungkinan DILI dapat ditentukan.

Pengobatan utama untuk DILI adalah penghilangan agen penyebab.^{4,6} N-asetil-sistein (NAC) adalah pengobatan untuk DILI intrinsik sekunder akibat asetaminofen toksisitas, karena ini mempromosikan regenerasi glutathione, yang mengarah ke detoksifikasi metabolit toksik.² Terapi spesifik lain yang tersedia adalah L-karnitin untuk asam valproat overdosis.⁶ Terapi glukokortikoid biasanya digunakan bila gambaran histologis DILI menyerupai hepatitis autoimun. Untuk alasan ini, ia memiliki peran yang terbatas dan biasanya tidak mengubah arah pemulihan.⁹ Terapi simtomatik seperti sekuestran asam empedu untuk DILI kolestatik atau antihistamin untuk pruritus dapat digunakan dengan beberapa keberhasilan.^{4,6,9} perawatan rumah sakit diperlukan untuk pasien dengan tanda atau gejala perkembangan DILI atau ALF.⁴ Jika diduga ALF, pertimbangan transplantasi hati dini sangat penting karena ada kematian yang tinggi ALF.⁶ Aspek tambahan yang penting dari manajemen adalah melaporkan kasus DILI kepada regulator badan untuk mengevaluasi apakah obat yang dicurigai perlu ditarik dari pasar.

Ringkasan

Drug induced liver injury (DILI) adalah cedera hati akut atau kronis yang disebabkan oleh obat-obatan atau senyawa herbal. Sulit untuk mendiagnosa DILI karena presentasi yang mirip dengan gangguan hepatobilier.² DILI memiliki 2 mekanisme patogenesis yaitu hepatotoksitas intrinsik disebut juga hepatotoksitas direk atau dapat diprediksi dan hepatotoksitas idiosinkratik disebut juga

hepatotoksisitas indirek atau tidak dapat diprediksi.^{1-3,6}

Patogenesis DILI dapat dibagi menjadi dua mekanisme yaitu intrinsik dan *idiosyncratic*. Mekanisme intrinsik dapat diprediksi dari obat, cedera hati tergantung dosis dengan periode latensi pendek. Sebagai contoh, dalam toksisitas asetaminofen, metabolisme obat mengarah pada produksi reaktif metabolit yang terakumulasi secara berlebihan, menyebabkan apoptosis dan nekrosis hepatosit. Mekanisme efek samping obat (*idiosyncratic*) ditandai dengan perjalanan yang lebih tidak terduga dan ireversibel. Mekanisme ini terjadi pada pasien yang rentan, biasanya tidak bergantung pada dosis obat, dengan periode laten yang bervariasi umumnya mulai 7 sampai 14 hari setelah konsumsi pertama.^{10,11}

Diagnosis DILI diawali dengan anamnesis lengkap dan menggali riwayat obat yang digunakan dengan mengesampingkan riwayat penyakit hepar yang dimiliki sebelumnya. Selanjutnya, diperlukan pemeriksaan fisik yang dilanjutkan dengan pemeriksaan penunjang.^{1,6,9} Pengobatan utama untuk DILI adalah penghilangan agen penyebab.^{4,6} N-asetil-sistein (NAC) adalah pengobatan untuk DILI intrinsik sekunder akibat asetaminofen toksisitas, karena ini mempromosikan regenerasi glutathione, yang mengarah ke detoksifikasi metabolit toksik.²

Simpulan

Drug induced liver injury (DILI) adalah cedera hati akut atau kronis akibat obat-obatan atau senyawa herbal yang diklasifikasikan berdasarkan gambaran klinis mekanisme hepatotoksisitas, atau gambaran histologis dari biopsi hati. DILI memiliki 2 mekanisme patogenesis yaitu bersifat intrinsik, yang bergantung pada dosis, dan *idiosyncratic*, yang lebih tidak dapat diprediksi. Diagnosis DILI diawali dengan anamnesis lengkap dan menggali riwayat obat yang digunakan dengan mengesampingkan riwayat penyakit hepar yang dimiliki sebelumnya. Selanjutnya, diperlukan pemeriksaan fisik yang dilanjutkan dengan pemeriksaan penunjang. Pengobatan utama untuk DILI adalah penghilangan agen penyebab.

Daftar Pustaka

1. Loho IM, Hasan I. Drug-Induced Liver Injury – Tantangan dalam Diagnosis. *CDK*. 2014;41(3) :167-70.
2. Fisher K, Vuppalanchi R, Saxena R. Drug-Induced Liver Injury. *Arch Pathol Lab Med*. 2015;139(7):876-887. Tersedia dari: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26125428>.
3. Chalasani N, Bonkovsky HL, Fontana R, Lee W, Stolz A, Talwalkar J, et al. United States Drug Induced Liver Injury Network. Features and Outcomes of 899 Patients With Drug-Induced Liver Injury: The DILIN Prospective Study. *Gastroenterology*. 2015;148(7):1340-1352. [PMC free article: PMC4446235] Tersedia dari: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25754159>.
4. Tujios SR, Lee WM. Acute liver failure induced by idiosyncratic reaction to drugs: Challenges in diagnosis and therapy. *Liver Int*. 2018 ;38(1):6-14. [PMC free article: PMC5741491] Tersedia dari: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28771932>.
5. Fontana RJ. Pathogenesis of idiosyncratic drug-induced liver injury and clinical perspectives. *Gastroenterology*. 2014 ;146(4):914-928. [PMC free article: PMC4031195] Tersedia dari: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24389305>
6. Katarey D, Verma S. Drug-induced liver injury. *Clin Med (Lond)*. 2016 ;16(6):104-109. [PMC free article: PMC6329561] Tersedia dari: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27956449>.
7. Kuna L, Bozic I, Kizivat T, Bojanic K, Mrso M, Kralj E, Smolic R, et al. Models of Drug Induced Liver Injury (DILI) - Current Issues and Future Perspectives. *Curr Drug Metab*. 2018;19(10):830-838. [PMC free article: PMC6174638] Tersedia dari: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29788883>.
8. Chalasani NP, Hayashi PH, Bonkovsky HL, Navarro VJ, Lee WM, Fontana RJ. 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. Tersedia dari: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24935270>.
9. Navarro VJ, Khan I, Björnsson E, Seeff LB, Serrano J, Hoofnagle JH. Liver injury from herbal and dietary supplements. *Hepatology.* 2017;65(1):363-373. [PMC free article: PMC5502701] Tersedia dari: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/2767775>.
 10. Teschke R, Danan G. Molecular Research on Drug Induced Liver Injury. *Int J Mol Sci.* 2018;19(1) [PMC free article: PMC5796165] Tersedia dari: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29324638>.
 11. Kleiner DE, Chalasani NP, Lee WM, Fontana RJ, Bonkovsky HL, Watkins PB, et al. Drug-Induced Liver Injury Network (DILIN). Hepatic histological findings in suspected drug-induced liver injury: systematic evaluation and clinical associations. *Hepatology.* 2014;59(2):661-670. [PMC free article: PMC3946736] Tersedia dari: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24037963>.
 12. Robles-Díaz M, Medina-Caliz I, Stephens C, Andrade RJ, Lucena MI. Biomarkers in DILI: One More Step Forward. *Front Pharmacol.* 2016;7:267. [PMC free article: PMC4992729] Tersedia dari: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27597831>.
 13. Ahmad J, Reddy KR, Tillmann HL, Hayashi PH, Chalasani N, Fontana RJ, et al. Importance of Hepatitis C Virus RNA Testing in Patients with Suspected Drug-Induced Liver Injury. *Dig Dis Sci.* 2019;64(9):2645-2652. [PMC free article: PMC6706305] Tersedia dari: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30927209>.
 14. Suk KT, Kim DJ. Drug-induced liver injury: present and future. *Clin Mol Hepatol.* 2012;18(3):249-257. [PMC free article: PMC3467427] Tersedia dari: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23091804>.
 15. Kleiner DE, Chalasani NP, Lee WM, Fontana RJ, Bonkovsky HL, Watkins PB, et al. Drug-Induced Liver Injury Network (DILIN). Hepatic histological findings in suspected drug-induced liver injury: systematic evaluation and clinical associations. *Hepatology.* 2014;59(2):661-70. [PMC free article: PMC3946736] Tersedia dari: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24037963>.
 16. Real M, Barnhill MS, Higley C, Rosenberg J, Lewis JH. Drug-Induced Liver Injury: Highlights of the Recent Literature. *Drug Saf.* 2019;42(3):365-387. Tersedia dari: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30343418>.
 17. Teschke R. Idiosyncratic DILI: Analysis of 46,266 Cases Assessed for Causality by RUCAM and Published From 2014 to Early 2019. *Front Pharmacol.* 2019;10:730. Tersedia dari: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31396080>.