

HEPATITIS KARENA OBAT

dr. R. Setiabudy

Bagian Farmakologi

Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia

Jakarta

Summary

Liver is the most important organ involved in drug biotransformation. Consequently, it is often associated with adverse reactions of drug. Drug induced hepatitis may be caused by predictable or unpredictable hepatotoxic drugs. The course of the disease may be acute or chronic. Diagnosis is often difficult to establish since the clinical symptoms as well as the biochemical values resemble those caused by hepatitis of other etiology.

A challenge dose may be given only to selected cases.

The therapy is only supportive, and the drug suspected should be withdrawn.

PENDAHULUAN

Salah satu fungsi hati yang penting ialah melindungi tubuh terhadap terjadinya penumpukan zat berbahaya yang masuk dari luar, misalnya obat. Banyak diantara obat yang bersifat larut dalam lemak dan tidak mudah diekskresikan oleh ginjal. Untuk itu maka sistem enzim pada mikrosom hati akan melakukan biotransformasi sedemikian rupa sehingga terbentuk metabolit yang lebih mudah larut dalam air dan dapat dikeluarkan melalui urin atau empedu. Dengan faal sedemikian ini, tidak mengherankan bila hati mempunyai kemungkinan yang cukup besar pula untuk dirusak oleh obat. Hepatitis karena obat (HKO) pada umumnya tidak menimbulkan kerusakan permanen, tetapi kadang-kadang dapat berlangsung lama dan fatal(1).

Untuk mendapat gambaran yang lebih jelas mengenai HKO maka pembicaraan mengenai kelainan ini akan meliputi aspek patofisiologi, jenis kelainan hati, diagnosa dan pengobatan.

PATOFISIOLOGI

Secara patofisiologik, obat yang dapat menimbulkan kerusakan pada hati dibedakan atas dua golongan yaitu hepatotoksin yang *predictable* dan yang *unpredictable*.

□ *Hepatotoksin yang predictable* (intrinsik) : merupakan obat yang dapat dipastikan selalu akan menimbulkan kerusakan sel hepar bila diberikan kepada setiap penderita dengan dosis yang cukup tinggi. Dari golongan ini ada obat yang langsung

merusak sel hati, ada pula yang merusak secara tidak langsung yaitu dengan mengacaukan metabolisme atau faal sel hati. Obat hepatotoksik *predictable* yang langsung merusak sel hati umumnya tidak digunakan lagi untuk pengobatan. Contohnya ialah karbon tetraklorid dan kloroform. Hepatotoksin yang *predictable* yang merusak secara tidak langsung masih banyak yang dipakai misalnya parasetamol, tetrasiklin, metotreksat, etanol, steroid kontrasepsi dan rifampisin(2). Tetrasiklin, etanol dan metotreksat menimbulkan steatosis yaitu degenerasi lemak pada sel hati. Parasetamol menimbulkan nekrosis, sedangkan steroid kontrasepsi dan steroid yang mengalami alkilasi pada atom C—17 menimbulkan ikterus akibat terhambatnya pengeluaran empedu. Rifampisin dapat pula menimbulkan ikterus karena mempengaruhi konyugasi dan transpor bilirubin dalam hati (Tabel

□ *Hepatotoksin yang unpredictable* : kerusakan hati yang timbul disini bukan disebabkan karena toksisitas intrinsik dari

Tabel L Obat hepatotoksik intrinsik yang bekerja indirek

JENIS	MEKANISME KERJA	LESI	CONTOH OBAT
Sitotoksik	menggangu metabolisme sel hati	steatosis	— metotreksat — etanol — tetrasiklin
		nekrosis	— parasetamol 6 merkaptopurin
Kolestatik	menggangu ekskresi empedu	sumbatan bilirubin dalam kanalikulus	— steroid kontrasepsi — steroid yang mengalami alkilasi pada C-17
	menggangu konyugasi atau transport bilirubin	tidak ada lesi, hanya hiperbilirubinemia.	— rifampisin* — navobiosin*

Keterangan : * dapat juga menimbulkan reaksi idiosinkrasi

(dimodifikasi dari Zimmerman, 1978).

obat, tetapi karena adanya reaksi idiosinkrasi yang hanya terjadi pada orang-orang tertentu. Ciri dari kelainan yang bersifat idiosinkrasi ini ialah timbulnya tidak dapat diramalkan dan biasanya hanya terjadi pada sejumlah kecil orang yang rentan. Menurut sebab terjadinya, reaksi yang berdasarkan idiosinkrasi ini dapat dibedakan dalam dua golongan yaitu karena reaksi hipersensitivitas dan karena kelainan metabolisme. Yang timbul karena hipersensitivitas biasanya terjadi setelah satu sampai lima minggu dimana terjadi proses sensitisasi. Biasanya dijumpai tanda-tanda sistemik berupa demam, ruam kulit, eosinofilia dan kelainan histologik berupa peradangan granulomatosa atau eosinofilik pada hati. 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. Biasanya tidak disertai demam, ruam kulit, eosinofilia maupun kelainan histopatologik yang spesifik seperti di atas. Dengan memberikan satu atau dua *challenge dose* kelainan ini tidak dapat diinduksi untuk timbul lagi; untuk ini obat perlu diberikan lagi selama beberapa hari sampai beberapa minggu (Tabel II). Hal ini menunjukkan bahwa diperlukan waktu yang cukup lama agar penumpukan metabolit hepatotoksik dari obat sampai pada taraf yang memungkinkan terjadinya kerusakan hati.

Tabel II. Jenis dan ciri kelainan hati akibat idiosinkrasi

JENIS IDIOSINKRASI	MASA TERAPI	GEJALA KLINIK	RESPONS TERHADAP "CHALLENGE DOSE"
Hipersensitivitas	1-5 minggu	hipersensitivitas (ruam kulit, demam, eosinofilia)	cepat, setelah 1-2-dosis
Kelainan metabolisme	1 minggu-setahun atau lebih		Lambat, sampai beberapa minggu

(dikutip dari Zimmerman, 1978).

Klorpromazin, para aminosalisilat dan fenilbutazon adalah contoh obat yang menimbulkan HKO karena reaksi idiosinkrasi yang berdasarkan reaksi hipersensitivitas. Isoniazid diduga menimbulkan reaksi idiosinkrasi akibat akumulasi metabolit yang hepatotoksik.

JENIS KELAINAN HATI

□ *Akut*. HKO yang berlangsung akut dapat disebabkan tiga hal yaitu karena terjadinya kerusakan sel hepar (sitotoksik), kolestasis dan bentuk campuran keduanya. Jenis sitotoksik dapat disebabkan karena nekrosis atau steatosis. Perubahan nilai laboratorium pada nekrosis hati karena obat menyerupai kelainan yang didapatkan pada hepatitis virus. Kadar SGOT dan SGPT biasanya sangat tinggi sedang kadar fosfatase alkali meningkat sedikit.

Jenis sitotoksik ini berbahaya karena cenderung menimbulkan hepatitis fulminan dengan angka kematian 10-50%. Contohnya ialah nekrosis hati akut karena halotan. Steatosis akut karena obat, misalnya tetrasiklin parenteral, menimbulkan perubahan nilai laboratorium yang menyerupai *fatty liver* pada kehamilan. Angka kematian juga agak tinggi. Jenis kolestatik menyerupai ikterus yang terjadi akibat obstruksi ekstrahepatik. Jenis kolestatik juga dapat dibedakan dalam dua bentuk yaitu hepatokanalikuler misalnya karena klorpromazin, dan kanalikuler misalnya karena pemakaian anabolik dan steroid kontrasepsi. Gejala yang utama ialah ikterus dan pruritus. Nilai SGOT dan SGPT hanya sedikit meningkat, tetapi fosfatase alkali jelas meningkat (Tabel III).

Tabel III. Jenis hepatitis akut karena obat

Kelainan histologik.	Kelainan nilai laboratorium			Gejala klinik menyerupai	Mortalitas (%)	Contoh
	SGOT/SGPT	fosfatase alkali	kolesterol			
1. Sitotoksik : nekrosis	↑↑↑	↑	N atau ↓	hepatitis virus berat	10-50	halotan
steatosis	↑↑	↑	N atau ↓	"fatty liver" pada kehamilan.	tinggi	tetrasiklin
2. Kolestatik: hepatokanalikuler	↑	↑↑	↑↑	ikterus obstruktif	<1	eritromisin estolat, klorpromazin.
kanalikuler.	↑	↑	N atau ↑	ikterus obstruktif	<1	anabolik dan steroid kontrasepsi
3. Campuran sitotoksik dan kolestatik	↑+ ↑↑↑	↑+ ↑↑	N atau ↑	campuran	tergantungan beratnya sitotoksitas	PAS, sulfonamid dan fenilbutazon

(dikutip dari Zimmerman, 1978).

□ *Kronik*. Hepatitis kronik karena obat dapat dibedakan dalam dua golongan yaitu hepatitis aktif kronik dan nekrosis hati subakut. Hepatitis aktif kronik dapat disebabkan oleh alfa metildopa(3), sulfonamid, isoniazid(4) dan nitrofurantoin. Gejala klinik yang mungkin dijumpai ialah ikterus, hepatomegali, splenomegali, *spider angioma* dan asites. Nilai SGOT

dan SGPT umumnya meningkat sedikit. Hepatitis kronik aktif terjadi bila setelah timbul kelainan hati, pengobatan masih diteruskan dalam jangka waktu lama. Bila pengobatan dihentikan maka gejala akan mereda dengan cepat. Hepatitis aktif kronik yang disebabkan oleh virus mempunyai prognosa yang lebih buruk.

Nekrosis hati subakut dapat timbul akibat pengobatan dengan sinkofen, isoniazid, metildopa dan propiltiourasil. Penyakit biasanya berjalan progresif, disertai ikterus berat dan tanda-tanda sirosis. Kelainan berlangsung lebih cepat dari hepatitis aktif kronik tetapi tidak secepat nekrosis hati akut.

DIAGNOSA

Kemungkinan HKO selalu perlu dipikirkan pada penderita dengan ikterus. Diagnosa kerja dapat dibuat atas dasar anamnesa mendapat obat tertentu, adanya kelainan spesifik yang disebabkan obat tertentu dan usaha mencari bukti penunjang. Adanya demam dan eosinofilia menyokong diagnosa, tetapi kedua gejala ini tidak selalu dijumpai.

Hepatitis yang disebabkan oleh virus dapat dibedakan karena adanya ciri epidemiologik dan dengan pemeriksaan serologik. Kolestasis intrahepatik relatif sering disebabkan oleh obat, lebih-lebih bila dijumpai adanya peradangan dan sebaran eosinofil di daerah portal. Tetapi ikterus kolestatik akibat steroid mungkin tidak disertai peradangan daerah portal. Berulangnya gangguan faal hati atau hiperbilirubinemia setelah pemberian suatu challenge dose merupakan petunjuk berharga untuk menegakkan diagnosa HKO. Selama tiga hari setelah pemberian challenge dose ini diperiksa kadar fosfatase alkali, SGOT, SGPT dan bilirubin. Kurang lebih 40-60% penderita akan memperlihatkan reaksi berupa kambuhnya gangguan faal hati dalam waktu relatif singkat. Untuk mencegah terjadinya hal yang tidak diinginkan maka pemberian challenge dose ini

sebaiknya hanya dibatasi pada obat yang menimbulkan kelainan yang bersifat kolestasis dan obat tersebut masih diperlukan sekali oleh penderita. Challenge dose ini diberikan selama satu hari. Untuk obat yang menimbulkan kerusakan hepatoseluler tindakan ini sebaiknya tidak dilakukan karena membahayakan penderita(5).

PENGOBATAN

Pengobatan HKO pada prinsipnya sama dengan pengobatan penyakit hati yang ditimbulkan oleh penyebab lain. Obat yang dicurigai sebagai penyebab harus dihentikan. Penderita diberi diet 2500-3000 kalori, 70-100 g protein dan 400-500 g karbohidrat sehari. Bila ada tanda akan terjadi koma hepaticum, protein tidak diberikan dan juga diberikan neomisin per oral. Bila penderita jatuh ke dalam koma, diberikan infus glukosa. Keseimbangan asam-basa dan kebutuhan cairan harus diperhatikan dengan baik. Untuk ikterus yang disebabkan kolestasis hepatokanalikuler, diberikan terapi suportif. Jenis ini umumnya tidak terlalu berbahaya. Bila ikterus menghebat dan timbul rasa gatal, dapat diberikan kortikosteroid atau kolestimin. Perlu dicatat bahwa kortikosteroid tidak mempercepat sembuhnya penyakit.

KEPUSTAKAAN

1. AVERY. G.S : *Drug Treatment*. Adis Press, Sydney, 1976.
2. SCHEUER. PJ. et al : Rifampicin hepatitis, a clinical and histological study. *Lancet* 1 : 421, 1974.
3. RODMAN. J.S et al : Methylodopa hepatitis. *The American JMed* 60 : 941, 1976.
4. BLACK. M et al : Isoniazid associated hepatitis in 114 patients. *Gastroenterology* 69 : 289, 1975.
5. ZIMMERMAN. HJ : Drug-induced liver disease. *Drugs* 16 : 25, 1978.

THE BACTERICIDAL BROADSPECTRUM ANTIBIOTIC WITH CONVENIENT t.i.d. DOSAGE REGIMEN WITHOUT REGARD TO MEALS

KALMOXILIN®
(AMOXYCILLIN TRIHYDRATE)

THE BACTERICIDAL BROADSPECTRUM ANTIBIOTIC OFFERING :

- CONVENIENT T.I.D. DOSAGE REGIMEN WITHOUT REGARD TO MEALS
- OUTSTANDING ORAL ABSORPTION
- LOW INCIDENCE OF SIDE—EFFECTS
- LOW TOXICITY
- HIGH CURE RATE

AT A REALISTIC, ECONOMICAL PRICE.

SUPPLIED AS :

CAPSULES 250 MG
TABLETS 125 MG
SYRUP 125 MG/15ML

MAKE USE OF THE MANY BENEFITS OF K A L M O X I L I N ® !!

