

BAB I

PENDAHULUAN

A. Latar Belakang Masalah

Hati merupakan salah satu organ tubuh yang besar dan merupakan pusat metabolisme tubuh manusia. Organ ini memiliki fungsi yang kompleks di antaranya mempunyai peranan dalam memetabolisme karbohidrat, protein, lemak, vitamin dan obat-obatan (Ganong, 2008). Pada proses metabolisme, obat akan diproses melalui hati sehingga enzim hati akan melakukan perubahan (biotransformasi) kemudian obat menjadi dapat lebih larut dalam tubuh dan dikeluarkan melalui urin atau empedu (Depkes RI, 2003).

Gangguan fungsi hati masih menjadi masalah kesehatan besar di negara maju maupun di negara berkembang. Indonesia merupakan negara dalam peringkat endemik tinggi mengenai penyakit hati (Depkes RI, 2007). Angka kejadian kerusakan hati sangat tinggi, dimulai dari kerusakan yang tidak tetap namun dapat berlangsung lama (Setiabudy, 1979). Salah satu penyebab kerusakan hati adalah obat-obatan (Depkes RI, 2007). Di Amerika Serikat sendiri ada sekitar 2000 kasus gagal hati akut yang terjadi setiap tahunnya dan lebih dari 50% disebabkan oleh obat (Lucena *et al*, 2008). Obat yang dikatakan hepatotoksik adalah obat yang dapat menginduksi kerusakan hati atau biasanya disebut *drug induced liver injury* (Sonderup, 2006). Obat penginduksi kerusakan hati semakin diakui sebagai penyebab terjadinya penyakit hati akut dan kronis (Isabel *et al*, 2008).

Sekitar 1000 sampai 3000 kasus obat ditarik dari pasaran dikarenakan hepatotoksik (*Department of Health and Human Services Food and Drug Administration*, 2009). Hepatotoksisitas merupakan komplikasi potensi obat yang paling sering dijumpai dalam resep, hal ini mungkin dikarenakan peran hati dalam memetabolisme obat (Aithal & Day, 1999). Obat-obat yang dapat menyebabkan keparahan pada pasien gangguan fungsi hati seperti sirosis hati, hepatitis hati adalah bentazepam, methotrexate, ebrotinide. Danaxole merupakan obat yang

dapat menyebabkan kanker hati (Lucena *et al.*, 2008). Menurut Pauls dan Senior (2012) obat-obat seperti estrogen, androgen, chlorpromazine, asam klavulanat, dan piroxicam dapat menyebabkan kolestatik. Obat lain seperti amiodaron dapat menyebabkan perlemakan hati. Sebuah penelitian di Perancis menunjukkan sekitar 13,9 kasus/100.000 populasi kejadian DILI (*Drug Induce Liver Injury*). Dalam sebuah penelitian akibat DILI, 4 dari 34 (11,8%) pasien dirawat di rumah sakit, dan dua orang (5,9%) meninggal (Reuben, 2010). Sebanyak 14% kasus DILI menyebabkan transplantasi hati bahkan kematian di Singapore (Wai, 2006). Tahun 2012 terdapat penelitian di salah satu rumah sakit Tasikmalaya yang menunjukkan bahwa 96% pasien dengan gangguan fungsi hati masih banyak yang diberikan obat penginduksi penyakit hati diantaranya ranitidin, seftriakson, dan parasetamol (Cinthya, 2012).

Penelitian di RSUD Dr. Moewardi mengenai obat penginduksi penyakit hati masih belum ada. Untuk itu diperlukan observasi lebih lanjut mengenai penggunaan obat-obatan penginduksi penyakit hati pada pasien dengan gangguan fungsi hati di RSUD Dr Moewardi Surakarta.

B. Perumusan Masalah

Bagaimana penggunaan obat-obatan penginduksi penyakit hati pada pasien dengan gangguan fungsi hati ?

C. Tujuan Penelitian

Tujuan dari penelitian ini adalah untuk mengetahui penggunaan obat-obatan penginduksi penyakit hati pada pasien dengan gangguan fungsi hati.

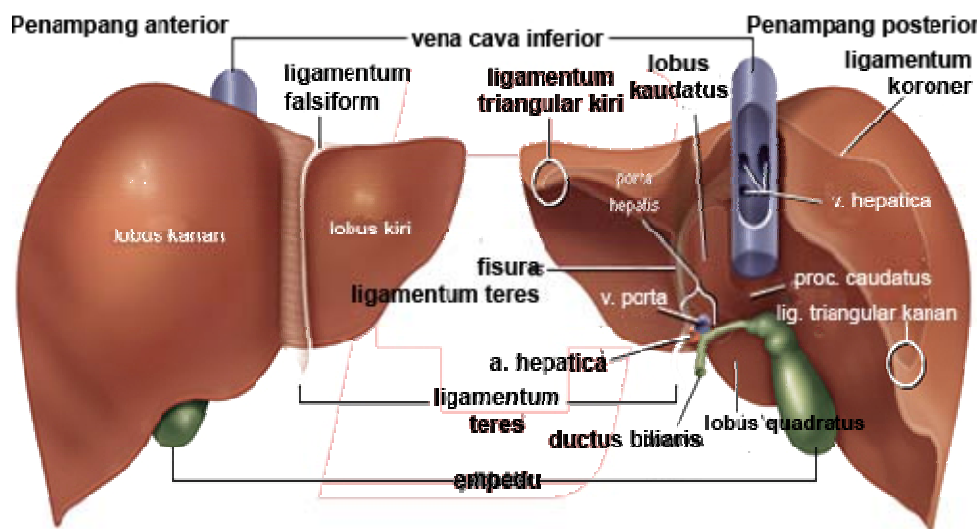
D. Tinjauan Pustaka

1. Penyakit hati

a. Definisi

Hati adalah salah satu organ terbesar pada tubuh manusia dengan bobot kurang lebih sekitar 1,5 kg. Meskipun bobot hati hanya 2-3% dari bobot tubuh manusia, namun organ hati terlibat sekitar 25-30% pemakaian oksigen (Koolman 1995). Hati sendiri memiliki fungsi untuk membentuk kantong empedu dan

isinya, melepaskan dan menyimpan karbohidrat, membentuk urea, dan banyak fungsi lainnya yang berhubungan dengan metabolisme lemak dan melakukan detoksifikasi berbagai obat dan racun (Ganong, 1991). Organ hati mempunyai sistem enzim yang dapat mensintesis trigliserol, kolesterol, fosfolipid, dan lipoprotein dan juga hati aktif mengubah berbagai asam-asam lemak menjadi benda keton (Martin, 1984). Menurut Koolman (1995), hati atau hepar dapat mengantur konsentrasi asam amino dalam plasma sehingga dapat memecah kelebihan asam amino dengan cara mengubah nitrogen menjadi urea dan menyalurkannya ke ginjal. Jumlah fosfatidilkolin dalam plasma merupakan salah satu hal yang mempengaruhi kemampuan hati untuk memetabolisme obat (Gibson, 2006).



Gambar 1. Organ Hati

(Glenn & Toole, 1999)

Hati atau hepar memiliki bagian-bagian yang disebut dengan lobus yang terbagi menjadi beberapa bagian seperti lobus hepatis dextra dan lobus hepatis sinistra yang masing-masing memiliki fungsinya sendiri (Moore & Agur, 1996). Lobus hepatis dextra dibatasi dengan lobus hepatis sinister oleh *fossa vesicae biliaris* dan *sulcus venae carva* pada *facies visceralis hepatis*.

Rusaknya fungsi hati ditandai dengan menguningnya warna kulit, membran mukosa dan naiknya konsentrasi bilirubin, SGOT (*Serum Glutamic Oxaloacetic Transaminase*), SGPT (*Serum Glutamic Pyruvic Transaminase*),

GGT (*Gamma Glutamyl Transferase*) dan lainnya dalam darah (Lu, 1995). Banyak sekali jenis penyakit hati diantaranya sirosis hati, hepatitis, penyakit kuning, reye syndrome, penyakit wilson, dan tumor hati (Kaplan, 1989). Penyakit hepar atau hati yang ditemukan dalam lingkungan masyarakat dapat dibedakan menjadi 2 yaitu penyakit hati akut dan penyakit hati kronis. Penyakit hati akut disebabkan karena virus, obat-obatan, alkohol dan keadaan iskemik. Sedangkan yang penyakit hati kronis yaitu hepatitis kronis, sirosis hati, dan hepatoma. Pembeda jenis penyakit hati ditujukan untuk menentukan prognosa dan penatalaksanaan dari masing-masing penyakit.

b. Macam-macam penyakit hati

1). Hepatitis

Istilah ini dipakai untuk semua peradangan yang terjadi pada hati. Penyebab dari hepatitis berbagai macam, mulai dari virus sampai obat-obatan termasuk semua jenis obat-obatan tradisional. Infeksi virus hepatitis B di Amerika Serikat menurut CDC (*The Centers for Disease Control and Prevention*) sekitar 300.000 kasus. Virus hepatitis terdiri dari banyak jenis: hepatitis A,B,C,D,E,F dan G. Kelanjutan dari penyakit hepatitis karena virus bisa menjadi akut, kronik, bahkan menjadi kanker hati. Virus-virus ini dapat dibedakan melalui penanda antigenetiknya, namun virus-virus ini dapat menyebabkan penyakit yang serupa secara klinis dan berakibat infeksi sub klinis asimtomatik hingga berakibat infeksi akut yang fatal (Depkes RI, 2007)

a). Hepatitis A (HAV)

Hepatitis A disebabkan oleh virus yang terklasifikasi transmisi secara enterik. Virus ini tidak terdiri dari selubung dan dapat bertahan hidup pada cairan empedu. Virus hepatitis A berbentuk kubus simetris untai tunggal yang termasuk pada golongan *picornavirus*, dengan sub klasifikasi *hepatovirus*. Masa inkubasi virus hepatitis dalam RNA selama 4 minggu dan hanya berkembang biak pada hati, empedu, feses dan darah. Penularan virus hepatitis A dapat melalui makanan dan minuman yang terkontaminasi tinja penderita hepatitis A. Gejala dari penyakit hepatitis A yang dirasakan oleh pasien dewasa berupa rasa lelah, demam, diare,

mual, nyeri perut, mata juling, hilangnya nafsu makan dan gejala tampak seperti flu (Depkes RI,2007).

Antibodi terhadap virus hepatitis A dapat tampak atau muncul selama masa akut dan saat nilai SGPT tinggi. Respon yang ditimbulkan oleh antibodi berupa IgM anti virus hepatitis A (Mangel, 1996). Vaksin adalah salah satu alternative pengobatan untuk virus hepatitis A akan memberikan kekebalan selama 1 bulan setelah suntikan pertama (Depkes RI, 2007).

b). Hepatitis B (HVB)

Virus Hepatitis B merupakan DNA virus (hepadna virus). Virus ini paling sering dijumpai di seluruh dunia. Hepatitis B ditandai dengan peradangan kronik pada hati dan berlangsung selama beberapa minggu sampai beberapa bulan setelah terjadi infeksi akut, karena berlangsung sangat lama penyakit ini dapat bersifat persisten. Pasien yang telah menderita penyakit ini akan membawa virus dan dapat menjadi sumber penularan. Penularannya melalui darah atau transmisi seksual, jarum suntik, tato, tindik, akupuntur, tranfusi darah. Hepatitis B sangat beresiko terhadap pasien yang menggunakan narkotika dan mempunyai banyak pasangan seksual. Gejala yang ditunjukkan oleh penyakit adalah lemah, lesu, sakit otot, mual dan muntah namun jarang ditemukan demam (Depkes RI, 2007).

Antigen yang diperiksa dalam hepatitis B adalah HBsAg, HBcAg, dan HBeAg. HBsAg ditemukan pada pasien hepatitis B akut dan sebagai penanda *blood borne virus* dan status karier penyakit (Mangel, 1996).

Imunisasi hepatitis B terhadap bayi yang baru lahir, menghindari hubungan badan dengan orang yang terinfeksi, menghindari penyalahgunaan obat dan pemakaian bersama jarum suntik merupakan cara pencegahan penularan hepatitis B (Depkes RI, 2007).

c). Hepatitis C

Hepatitis C adalah infeksi penyakit yang bisa tak terdeteksi dan bisa menyebabkan kerusakan perlahan-lahan pada organ hati. Penyakit ini tidak menimbulkan gejala-gejala khusus biasanya pasien hanya terserang flu berupa demam, rasa lelah, muntah, sakit kepala, sakit perut atau hilangnya selera makan (Depkes RI, 2007).

d). Hepatitis D

Hepatitis D ditandai dengan terdapatnya virus delta dan merupakan virus yang unik, yakni virus RNA yang tidak lengkap. Virus ini memerlukan keberadaan virus hepatitis B untuk ekspresi dan patogenisitasnya. Gejala yang dirasakan bervariasi dan dapat dirasakan sebagai gejala yang ringan atau sangat progresif (Depkes RI, 2007).

e). Hepatitis E

Hepatitis E merupakan penyakit yang dapat sembuh dengan sendirinya kecuali terjadi pada saat kehamilan pada trimester 3 sehingga dapat menyebabkan kematian. Gejala mirip dengan hepatitis A. Air yang terkontaminasi feces merupakan penularan dari hepatitis E (Depkes RI, 2007).

f). Hepatitis F

Sedikit kasus yang dilaporkan untuk hepatitis F. Para pakar saat ini belum sepakat mengenai hepatitis F sehingga merupakan penyakit hepatitis yang terpisah dari hepatitis lainnya (Depkes RI, 2007).

g). Hepatitis G

Serupa dengan hepatitis C seringkali infeksi bersamaan dengan hepatitis B namun hepatitis ini tidak menyebabkan masalah kronik. Penularan hepatitis G melalui transfusi darah dan jarum suntik (Depkes RI, 2007).

2). Sirosis hati

Istilah sirosis hati dicetuskan oleh Laennec tahun 1819 yang berasal dari kata *Khirros* yang berarti warna kuning orange. Sirosis hati adalah suatu penyakit dimana sirkulasi mikro, anatomi pembuluh darah besar dan seluruh system arsitektur hati mengalami perubahan menjadi tidak teratur dan terjadi jaringan ikat (fibrosis) disekitar parenkim hati yang mengalami regenerasi (Sutiadi, 2003). Gejalanya berupa perdarahan difus dan selama bertahun-tahun pada hati serta diikuti dengan fibrosis, degenerasi dan regenerasi sel-sel hati sehingga menimbulkan kekacauan dalam susunan parenkim hati. Terdapat 3 pola khas yang biasanya ditemukan pada sirosis hati yaitu:

a). Mikronodular

Sirosis mikronodular ditandai dengan terbentuknya septa tebal teratur yang terdapat dalam parenkim hati, mengandung nodul halus dan kecil tersebar diseluruh lobul. Sirosis mikronodular berukuran 3 mm (Lawrence, 2003).

b). Makronodular

Sirosis makronodular ditandai dengan terbentuknya septa tebal, besarnya bervariasi dan terdapat nodul besar di dalamnya sehingga terjadi regenerasi parenkim (Lawrence, 2003).

c). Campuran

Terdapat mikro dan makronodular yang tampak (Lawrence, 2003).

Secara fungsional sirosis hati juga terbagi menjadi beberapa macam:

(1). Sirosis hati kompensata atau sirosis hati laten

Sirosis ini tidak memiliki gejala spesifik. Skrining adalah cara untuk mengetahui penyakit hati ini.

(2). Sirosis hati dekompensata atau *Active Liver Cirrhosis*

Gejala dan tanda sirosis hati dekompensata seperti asites, edema dan icterus. alkoholisme virus hepatic, kegagalan jantung, malnutrisi, penyakit Wilson, hemokromotosis dan zat toksik lainnya merupakan beberapa penyakit lain yang diduga dapat menyebabkan sirosis hati (Nurjanah, 2007).

3 pola khas yang ditemukan pada kebanyakan kasus sirosis hati :

a). Sirosis Laennec

Sirosis laennec disebut juga sirosis alkoholik, sirosis portal atau sirosis gizi. Kasus ini merupakan suatu pola khusus yang terkait penyalahgunaan alkohol. Perubahan pertama pada hati yang ditimbulkan alkohol adalah peningkatan lemak secara bertahap di dalam sel-sel hati. Peningkatan jumlah lemak mencerminkan adanya gangguan metabolik yang mencakup pembentukan trigliserid secara berlebihan, menurunnya jumlah keluaran trigliserid dari hati dan menurunnya oksidasi dalam lemak (Nurjanah, 2007).

b). Sirosis pascanekrotik

Sirosis ini terjadi setelah nekrosis berbecak atau tampak pada jaringan hati. Hepatosit yang ada dikelilingi dan terpisah oleh jaringan parut. Sekitar 25%-70%

memiliki hasil HBsAG yang positif sehingga menunjukkan hepatitis kronis. Ciri dari sirosis ini adalah terlihat faktor predisposisi timbulnya neoplasma hati primer (Nurjanah, 2007).

c). Sirosis biliaris

Kerusakan yang diawali dengan kerusakan duktus biliaris yang dapat menimbulkan pola sirosis. Penyebab sirosis biliaris adalah obstruksi biliaris pasca hepatic yang ditandai dengan statis empedu yang menimbulkan penumpukan empedu di dalam massa hati dan kerusakan sel-sel hati (Nurjanah, 2007).

Beberapa penyebab penyakit hati antara lain:

a). Faktor keturunan dan malnutrisi

Kekurangan protein menjadi penyebab sirosis hepatis. Hal ini dikarenakan beberapa asam amino seperti metionin yang berperan dalam metabolisme gugus metil untuk mencegah perlemakan hati dan sirosis hepatis berkurang jumlahnya dalam tubuh (Urata, 2007).

b). Hepatis virus

Virus hepatitis merupakan virus yang sering disebut menjadi penyebab sirosis hati. Virus hepatitis B banyak memiliki kecenderungan menetap dan akan berlanjut menjadi masalah yang kronis. Pasien dengan hepatitis kronis dapat menyebabkan kelanjutan menjadi sirosis karena keadaan hati yang mengalami kerusakan parah (Urata, 2007).

c). Zat hepatotoksik

Beberapa obat-obatan dan zat kimia dapat menyebabkan terjadinya kerusakan fungsi sel hati secara akut dan kronis. Kerusakan hati secara akut akan berakibat nekrosis atau degenerasi lemak sedangkan kerusakan hati kronik dapat menyebabkan sirosis hepatis. Apabila obat-obatan yang bersifat hepatotoksik digunakan secara berulang maka akan menyebabkan kerusakan secara setempat, kemudian terjadi kerusakan hati yang merata dan akhirnya terjadi sirosis hepatis (Glenda, 2002).

d). Penyakit Wilson

Suatu penyakit yang jarang ditemui biasanya terdapat pada orang-orang yang berusia muda yang ditandai dengan sirosis hepatis, degenerasi ganglia

basalis dari otak, dan terdapat cincin pada kornea yang berwarna coklat kehijauan (Glenda, 2002).

e). Hemokromatosis

Hemakromatosis disebabkan karena 2 hal yaitu faktor keturunan dan pengonsumsi alkohol. Faktor keturunan yang dimaksud adalah terjadinya kenaikan absorpsi dari zat besi sejak lahir. Pada orang yang mengonsumsi alkohol terjadi peningkatan absorpsi dari besi sehingga dapat menyebabkan sirosis hati (Glenda, 2002).

Gejala dari sirosis hati tergantung pada tingkat berat sirosis hati yang dialami. Beberapa tanda-tanda sirosis hati (Nurjanah, 2007):

- a). Mata dan kulit menguning
- b). Warna urin lebih gelap
- c). Bengkak pada perut dan tungkai
- d). Penurunan kesadaran
- e). Kelelahan dan kelemahan, dll

3). Kanker Hati

Kanker pada hati yang banyak terjadi yaitu *Hepatocellular carcinoma* (HCC) yang merupakan komplikasi dari hepatitis kronis yang serius terutama karena virus hepatitis B, C dan hemochromatosis (Depkes RI,2007).

4). Perlemakan Hati

Terjadi penimbunan lemak yang melebihi berat hati sebesar 5% atau yang mengenai lebih dari separuh jaringan dari sel hati. Alkohol Merupakan salah satu penyebab dari sirosis hati (Depkes RI, 2007).

5). Kolestasis dan Jaundice

Kegagalan produksi atau pengeluaran empedu merupakan definisi dari kolestasis. Kolestasis dapat menyebabkan gagalnya menyerap lemak, vitamin dan juga terjadi penumpukan asam empedu, bilirubin, dan kolesterol di hati. Jaundice adalah kelebihan bilirubin dalam sirkulasi aliran darah dan permukaan pigmen empedu pada kulit, membran mukosa dan bola mata. Biasaya gejala yang timbul setelah kadar bilirubin dalam darah melebihi 3mg/dL (Depkes RI,2007).

6). Hemocromatosis

Hemocromatosis adalah keadaan kelainan metabolisme besi biasanya ditandai dengan adanya pengendapan besi dalam jaringan. Penyakit ini bersifat genetik atau keturunan (Depkes RI, 2007).

7). Abses hati

Abses hati disebabkan oleh infeksi bakteri atau amuba. Abses hati berkembang dengan baik dan cepat sehingga menimbulkan gejala demam dan menggigil (Depkes RI, 2007).

c. Mekanisme Obat Menginduksi Penyakit Hati

Kerusakan sel hati selain disebabkan karena virus, juga dapat disebabkan oleh obat-obatan yaitu penggunaan obat dalam jangka waktu yang lama atau juga peminum alkohol. Menurut PerMenkes 917/Menkes/Per/x/1993, obat adalah bahan tunggal atau bahan campuran yang siap digunakan untuk mempengaruhi secara fisiologi atau keadaan patologi dalam penentapan diagnosa, pencegahan, pemulihan, peningkatan kesehatan manusia ataupun hewan. Obat adalah benda yang dapat digunakan untuk merawat penyakit, membebaskan gejala atau memodifikasi proses kimia dalam tubuh. Obat sangatlah penting peranannya dalam pelayanan kesehatan karena penanganan dan pencegahan berbagai macam penyakit tidak dapat dilepaskan dari perlakuan terapi dengan obat atau farmakoterapi. Obat dapat menyebabkan gangguan fungsi hati dengan berbagai cara. Sebagian dengan langsung merusak hati, lainnya diubah oleh hati menjadi bahan kimia yang dapat berbahaya bagi hati. Ada 3 jenis penyebab hepatotoksik yaitu :

1). Hepatotoksik tergantung dosis

Hepatotoksisitas ini terjadi karena pemberian obat dengan dosis yang terlalu tinggi. Overdosis acetaminophen (tylenol) merupakan contoh kasus hepatotoksik tergantung dosis (Lee, 2012).

2). Toksisitas idiosinkratik

Toksisitas idiosinkratik ditemukan pada seseorang yang mewarisi gen spesifik yang dapat mengontrol perubahan senyawa kimia obat tertentu dan dapat mengakibatkan akumulasi obat yang menimbulkan bahaya bagi hati (Lee, 2012).

3). Alergi obat

Alergi obat dapat menyebabkan hepatotoksisitas dengan mekanisme hati mengalami peradangan ketika terjadi reaksi antigen-antibodi antara sel imun tubuh terhadap obat (Lee, 2012).

Mekanisme kerusakan hati yang disebabkan oleh obat dapat terjadi karena:

1). Stimulasi autoimun

Cedera autoimun melibatkan antibodi yang disebabkan zat sitotoksik atau toksik. Jenis cedera terjadi ketika enzim obat bermigrasi ke permukaan sel dalam bentuk neoantigen. Neoantigen ini berfungsi sebagai target oleh T cells. Cedera dapat diperburuk oleh adanya sel-sel inflamasi. Halotan, sulfamethoxazole, carbamazepine, dan nevirapine adalah obat berhubungan dengan cedera autoimun. Beberapa contoh obat dengan mekanisme menciderai autoimun yang dapat menyebabkan penyakit hepatitis adalah dantrolene, isoniazid, fenitoin, nitrofurantoin, dan trazodone. Penyakit progresif ini dapat menyebabkan tingkat kematian yang tinggi dan lebih sering terjadi pada wanita dibandingkan laki-laki (Dipiro, 2007).

2). Reaksi idiosinkratik

Reaksi hepatotoksisitas terbagi menjadi dua, yaitu reaksi intrinsik dan reaksi idiosinkratik. Reaksi intrinsik ini biasanya berhubungan dengan dosis dan memiliki periode laten yang singkat (<1 bulan). Minocycline, nitrofurantoin, dan fenitoin dapat menyebabkan reaksi intrinsik (Dipiro, 2007).

Berbeda dengan reaksi intrinsik yang bersifat alergi, reaksi idiosinkratik adalah tanpa gejala hipersensitivitas dan biasanya memiliki periode laten yang lama (beberapa bulan). Reaksi idiosinkratik ditandai dengan demam, ruam, dan eosinofilia. Toksisitasnya tidak bergantung dosis dan jika dicobakan terhadap hewan uji tidak berulang kejadiannya (Dipiro, 2007).

3). Gangguan kalsium homeostasis dan cedera sel membran

Hepatotoksisitas akibat gangguan kalsium homeostasis menyebabkan masuknya kalsium intraseluler yang kemudian terjadi penurunan kadar adenosin trifosfat dan gangguan dari perakitan aktin urat saraf. Dampak yang dihasilkan

pada sel adalah pecah dan lisisnya dinding sel. Lovastatin, venlafaxine, dan phalloidin yang merupakan komponen aktif dalam merusak homeostasis kalsium (Dipiro, 2007).

4). Aktivasi metabolik dari enzim Sitokrom P450

Cedera hepatoseluler melibatkan produksi energi tinggi metabolit reaktif oleh sistem CYP450. Reaktif metabolit ini mampu membentuk ikatan kovalen dengan seluler protein (enzim) dan asam nukleat yang mengarah pada pembentukan induksi. Dalam kasus toksisitas akut, enzim obat dapat menyebabkan cedera sel atau lisis sel. Acetaminophen, furosemide, dan diklofenak adalah contoh dari mekanisme ini. Perbedaan genetik hati individu dapat berperan dalam pentingnya proses ini. Pasien dengan polimorfisme nukleotida tunggal (SNP) untuk kode varian lambat dapat bereaksi dari CYP450 akan bereaksi secara berbeda dari orang-orang dengan SNP yang kode varian untuk bereaksi sangat cepat (Dipiro, 2007).

5). Stimulasi apoptosis

Apoptosis merupakan pola yang berbeda dari lisis sel yang ditandai dengan penyusutan sel dan fragmentasi kromatin nuklir. Jalur apoptosis yang dipicu oleh interaksi antara kematian ligan (*tumor necrosis factor* dan *Fas ligand*) dan kematian reseptor (*tumor necrosis factor receptor - 1* dan *Fas*). Interaksi ini mengaktifkan reseptor yang membelah protein seluler dan akhirnya menyebabkan sel mati dalam dosis kumulatif. Acetaminophen menyebabkan apoptosis (Dipiro, 2007).

6). Cedera mitokondria

Obat yang mengganggu struktur mitokondria, fungsi, atau sintesis DNA dapat mengganggu β -oksidasi lipid dan produksi energi oksidatif dalam hepatosit. Pada penyakit akut, gangguan berkepanjangan β -oksidasi menyebabkan steatosis microvesicular sedangkan pada penyakit kronis menyebabkan steatosis macrovesicular. Kerusakan parah pada mitokondria akhirnya menyebabkan gagal hati dan kematian. Aspirin, asam valproik, dan tetrasiklin menyebabkan cedera mitokondria dengan menghambat β -oksidasi sedangkan amiodaron melalui gangguan phosphorylation (Dipiro, 2007).

d. Obat Penginduksi Penyakit Hati

Hepatotoksisitas akibat obat harus selalu dipertimbangkan sebagai kemungkinan penyebab penyakit hati. Sebuah survei dari *Acute Liver Failure Study Group (ALFSG)* yang dilakukan pada pasien rawat inap di 17 rumah sakit Amerika Serikat menunjukkan bahwa obat yang diresepkan (termasuk asetaminofen) menyebabkan > 50% kasus gagal hati akut. Saat ini, efek hepatotoksik merupakan alasan utama terhentinya pengembangan obat lebih lanjut dan ditariknya obat yang telah disetujui oleh FDA dari pasaran (Andrade, *et al*, 2007).

Efek dari penyakit hati pada farmakokinetik dan farmakodinamik sangatlah kompleks diantaranya menurunnya fungsi hati untuk membersihkan darah saat mengeliminasi obat-obatan yang dimetabolisme oleh hati itu sendiri atau ekskresi bilier yang mempengaruhi peningkatan protein plasma yang pada akhirnya terjadi pada proses distribusi dan eliminasi. Pasien dengan sirosis hati lebih sensitive terhadap efek samping yang ditimbulkan morfin dan benzodiazepine. Obat-obatan NSAID dapat memicu gagal ginjal pada pasien dengan sirosis dan asites hal ini disebabkan karena hilangnya produksi prostaglandin pada ginjal yang merupakan vasodilator dari asites, dan pada pasien gangguan fungsi hati disarankan untuk menghindari penggunaan inhibitor *cyclooxygenase*. Untuk pasien dengan gangguan fungsi hati diperlukan penurunan dosis untuk menghindari akumulasi yang berlebihan dari penggunaan obat yang mungkin dapat menyebabkan reaksi sehingga menimbulkan efek samping yang serius. Penggunaan obat-obatan yang harus mengalami biotransformasi pada hati juga harus dihindari kecuali benar-benar essential. Hal yang paling berbahaya untuk pasien dengan gangguan fungsi hati adalah obat-obatan dengan ekstraksi hepatic rendah dan rentang terapeutik yang sempit. Obat tersebut harus diberikan secara peroral dan dosis harus dikurangi <50% dari dosis normal (Dourakis, 2008).

Dalam tabel 1 menurut Navarro (2006), beberapa obat dapat menyebabkan kerusakan pada hati seperti hepatoseluler, kolestasis ataupun gabungan dari hepatitis dan kolestasis.

Tabel 1. Obat yang dapat menyebabkan penyakit hati

Kelas Terapi	Nama Obat	Akibat
Antidiabetik	Acarbose	Hepatoseluller
Antipirai	Allopurinol	Hepatoseluller
Analgesik non narkotik	Acetaminophen	Hepatoseluller
	NSAIDs	Hepatoseluller
Antiarritmia	Amiodarone	Hepatoseluller
	Verapamil	Kolestasis
Relaksasi Otot	Baclofen	Hepatoseluller
Antidepresan	Bupropion	Hepatoseluller
	Fluoxetine	Hepatoseluller
	Mirtazapine	Mixed
	Paroxetine	Hepatoseluller
	Sertraline	Hepatoseluller
	Trazodone	Hepatoseluller
	Tricyclics	Mixed
Antiretroviral (HAART)	Semua	Hepatoseluller
Obat Herbal	Kava-kava	Hepatoseluller
	Germander	Hepatoseluller
Antituberkulosis	Isoniazid	Hepatoseluller
	Pyrazinamide	Hepatoseluller
	Rifampin	Hepatoseluller
Antijamur	Ketoconazole	Hepatoseluller
	Terbinafine	Mixed
Antihipertensi	Enalapril	Kolestasis
	Kaptopril	Kolestasis
	Irbesartan	Mixed
	Lisinopril	Hepatoseluller
	Losartan	Hepatoseluller
Imunosupresan	Metotrexate	Hepatoseluller
	Azathioprine	Kolestasis
Antitukak	Omeprazole	Hepatoseluller
Antispikosis	Risperidone	Hepatoseluller
	Phenothiazine	Mixed
Antidislipidemia	Gol statin	Hepatoseluller
Antibiotik	Amoksisilin	Mixed
	Eritromisin	Mixed
	Klindamicin	Kolestasis
	Nitrofurantion	Kolestasis
	Tetracyclin	Hepatoseluller

Lanjutan (Tabel 1)

Antikonvulsan	Gol sulfonamide	Kolestasis
Antiansietas	Trimetoprim	Kolestasis
Antiepilepsi	Trovafloxacin Valproic acid Amitriptyline	Hepatoseluller Hepatoseluller Kolestasis
Antiandrogen	Karbamazepin Na Phenobarbital	Kolestasis Kolestasis
Antipsikotik	Flutamide	Kolestasis
Antiplatelet	Chlorpromazine Klopidogrel	Mixed Mixed

Keterangan Empiris

Dalam sebuah penelitian di salah satu rumah sakit umum daerah kota Tasikmaya pada periode tahun 2010-2011 mengenai penggunaan obat penginduksi kerusakan hati pada pasien rawat inap penderita penyakit hati dan dampaknya terhadap perubahan fungsi hati. Dari data rekam medis pasien dengan populasi total 138 pasien, namun hanya 52 pasien yang termasuk sebagai subyek penelitian. Sebanyak 50 pasien (96%) menggunakan obat penginduksi kerusakan hati dan 2 pasien (4%) tidak menggunakan. Obat penginduksi yang paling banyak digunakan yaitu ranitidine (31,3%), seftriakson (23,1%), dan parasetamol (16,4%) (Oktaviani, 2012). Didapatkan hasil 96% obat penginduksi kerusakan hati yang digunakan pada pasien gangguan fungsi hati.