

PEMERIKSAAN LABORATORIUM DRUG INDUCED LIVER INJURY

Asri Ragil Kemuning¹

¹Fakultas Kedokteran dan Gizi, IPB University

A. Pendahuluan

Drug induced liver injury (DILI) merupakan suatu keadaan di mana terjadi kerusakan pada hepar yang disebabkan oleh senyawa kimia berupa obat atau herbal, baik yang diperoleh dari resep dokter ataupun tidak.¹⁻³ Obat-obatan tersebut termasuk molekul kimia, biologi, obat-obatan tradisional Cina, obat-obatan herbal, dan suplemen makanan. *National Institute of Diabetes and Digestive, and Kidney Diseases* (NIDDK) telah mengumpulkan database obat dan senyawa herbal yang dapat menginduksi kerusakan hati, dan dapat digunakan untuk evaluasi DILI.^{2,4} Kelainan ini sering terjadi dan termasuk reaksi terhadap obat yang cukup berat. Komplikasi yang ditimbulkan bahkan dapat menyebabkan *acute liver failure* (ALF) bahkan kematian. DILI merupakan komplikasi potensial yang hampir selalu ada pada setiap obat yang diberikan, karena hati merupakan pusat disposisi metabolik dari semua obat dan bahan asing yang memasuki tubuh.¹ Kerusakan hati yang terjadi dapat disebabkan oleh toksisitas langsung dari xenobiotik atau metabolitnya, atau secara tidak langsung akibat respon imun abnormal terhadap bahan asing yang memasuki tubuh.³ Luputnya diagnosis DILI sering terjadi karena DILI memiliki spektrum yang luas, mulai dari tidak bergejala sama sekali sampai gagal hati akut yang mengancam nyawa, dan mirip dengan gangguan hepatobilier lainnya.^{2,5}

Hepatotoksitas akibat obat secara umum dibagi menjadi dua kategori besar. Pertama, hepatotoksitas intrinsik, yang disebut juga hepatotoksitas direk atau dapat diprediksi, dan berkorelasi erat dengan dosis obat. Kedua, hepatotoksitas idiosinkratik, disebut juga hepatotoksitas indirek atau tidak dapat diprediksi, tidak bergantung dosis dan umumnya terjadi pada populasi rentan.^{1-3,5,6} Hepatotoksitas idiosinkratik lebih banyak dilaporkan. Pada reaksi ini, latensi yang ditunjukkan bervariasi, dan tidak dapat direproduksi pada eksperimental hewan coba.³ Kedua jenis ini umumnya dapat sembuh setelah agen penyebab dihentikan.⁷

Insiden DILI lebih banyak ditemukan pada pasien diatas 50 tahun dan kejadian pada perempuan lebih tinggi dibandingkan laki-laki. Karena itu, disarankan untuk memulai dosis terapi 30% – 40% lebih rendah pada lanjut usia.^{2,8}

B. Patogenesis

DILI dapat terjadi ketika metabolisme senyawa kimia yang masuk mengakibatkan stres oksidatif, inflamasi, apoptosis, nekrosis, kerusakan mitokondria, dan disfungsi organ. Kematian hepatosit pada DILI dapat terjadi melalui dua proses, yaitu proses yang diperantarai apoptosis atau nekrosis. Pada apoptosis, terjadi pengerutan dan fragmentasi sel menjadi pecahan-pecahan kecil dengan membran sel tetap utuh. Pecahan-pecahan ini akan dibersihkan melalui proses fagositosis dan umumnya tidak merangsang respons imun pejamu. Sebaliknya, nekrosis menyebabkan hilangnya fungsi mitokondria dan deplesi ATP yang menyebabkan pembengkakan dan lisis sel yang merangsang terjadinya proses inflamasi lokal. Proses apoptosis dan nekrosis tersebut dapat tercetus melalui berbagai mekanisme. Pada sebagian besar kasus, DILI diawali dengan bioaktivasi obat menjadi metabolit reaktif yang mampu berinteraksi dengan makromolekul seluler, seperti mengikat protein, lemak, dan asam nukleat. Hal ini menyebabkan disfungsi protein, peroksidasi lipid, kerusakan DNA, dan stres oksidatif. Selain itu, metabolit reaktif ini dapat mencetuskan gangguan pada gradien ionik dan penyimpanan kalsium intraseluler, mengaktifkan jalur transduksi sinyal menyebabkan terjadinya disfungsi mitokondria, stres organel, dan gangguan produksi energi. Gangguan fungsi seluler ini pada akhirnya dapat mengganggu transportasi asam empedu, dan juga menyebabkan kematian sel (nekrosis dan apoptosis).^{3,5,6}

Sebagian besar obat larut dalam lemak dan dimetabolisme di hati dan diekskresikan dalam empedu atau urin. Sirkulasi splanknikus membawa obat yang tertelan langsung ke hati. Enzim metabolisme mengubah bahan kimia ini melalui fase I jalur oksidasi, reduksi, atau hidrolisis yang merupakan langkah pertama metabolisme obat dan dimediasi enzim sitokrom p450 hati. Produk bioaktif antara yang dihasilkan dalam langkah ini dapat berinteraksi dengan berbagai organel seluler (misalnya mitokondria) yang mengarah ke disfungsi hepatosit dan kematian sel.^{1,9,10}

Produk antara yang berpotensi beracun ini kemudian diinaktivasi melalui konjugasi glucurono-, glutathione- atau sulfa reaksi fase II. Jalur fase 2 meliputi glukuronidasi, sulfasi, asetilasi, dan konjugasi glutathione untuk membentuk senyawa yang mudah dikeluarkan dari tubuh. Untuk membatasi hepatotoksitas,

laju generasi untuk produk fase I tidak boleh melebihi kapasitas hati untuk menonaktifkannya. Depleksi atau kekurangan dari senyawa yang bertanggung jawab untuk reaksi konjugasi fase II dapat mengakibatkan akumulasi metabolit toksik. Langkah selanjutnya meliputi deasetilasi dan deaminidasi (jalur fase 3), protein transporter seluler memfasilitasi ekskresi senyawa ini ke dalam empedu atau sirkulasi sistemik.^{9,10}

Salah satu peristiwa paling awal di DILI adalah penghambatan rantai pernapasan mitokondria, mengakibatkan peningkatan *reactive oxygen species* (ROS) dan penipisan adenosin trifosfat (ATP). Ada beberapa mekanisme yang berkontribusi terhadap disfungsi mitokondria: rantai pernapasan mitokondria dapat dihambat, mengurangi produksi ATP dan mengakibatkan peningkatan kadar ROS.^{9,10}

Sebuah penelitian menunjukkan bahwa terdapat proses patologis pada *bridging necrosis* dan *multilobular necrosis* pada penggunaan INH. Acetylhydrazine adalah metabolit INH yang menyebabkan kerusakan hati pada orang dewasa. Penggunaan rifampisin secara oral akan diserap oleh saluran cerna, untuk kemudian dieliminasi dengan cepat di empedu dan terjadi sirkulasi enterohepatik. Waktu paruh rifampisin berkisar 1,5 sampai 5 jam dan meningkat bila ada disfungsi hati. Sebuah penelitian menunjukkan proses hepatotoksisitas rifampisin dapat berasal dari stres oksidatif pada mitokondria, kolestasis, dan akumulasi sel lemak di hati. Setelah pemberian pirazinamid, tanda dan gejala penyakit hati akan terjadi pada 15% pasien, disertai ikterus pada 2-3% dan kematian karena nekrosis hati pada beberapa kasus. Peningkatan alanin dan aspartat aminotransferase dalam plasma merupakan gejala awal kelainan yang disebabkan oleh obat ini. Pirazinamid tidak boleh diberikan kepada orang yang mengalami kelainan fungsi hati pada tingkat apa pun kecuali sama sekali tidak ada pilihan lain.¹¹

C. Gejala Klinis

Gambaran klinis DILI dapat bervariasi dari asimtomatik ringan, peningkatan *alanine aminotransferase* (ALT) dan *aspartat aminotransferase* (AST) sampai hepatitis akut atau bahkan kegagalan hati.¹² Gejala awal DILI tidak spesifik, dapat berupa kelelahan, demam ringan, mual, muntah, ikterus, feses pucat, nafsu makan berkurang, dan kadang rasa tidak nyaman di perut kanan atas. Beberapa pasien

dapat mengalami reaksi hipersensitivitas seperti demam, ruam kulit, edema periorbital wajah, limfadenopati, artralgi, dan eosinofilia.^{2,4,13} Keadaan kronis dapat bermanifestasi sebagai hepatitis kronis, fibrosis hepar, sirosis, atau kolestasis intrahepatik kronis. Gejala dapat disertai ascites, ikterus, dan hepatomegali.^{1,11}

D. Pemeriksaan Laboratorium

Diagnosis DILI ditegakkan dengan menghubungkan antara riwayat pengobatan yang diterima pasien dengan tanda dan gejala gangguan hepar, serta merupakan kriteria eksklusi. Hal yang penting diperhatikan dalam diagnosis adalah keadaan adanya penyakit hepar yang berhubungan dengan infeksi, autoimun, dan penyakit hepar lainnya.¹⁰

Pemeriksaan penunjang laboratorium yang umum dilakukan selama beberapa dekade diantaranya pemeriksaan *alanine aminotransaminase* (ALT), *aspartate transferase* (AST), *alkaline phosphatase* (ALP), *gamma-glutamyl transpeptidase* (GGT), bilirubin total, albumin, waktu protrombin (PT), dan *International Normalized Ratio* (INR). Tes laboratorium lain yang dapat membantu menyingkirkan kemungkinan diagnosis lainnya adalah *complete blood count* (CBC), elektrolit, serologi virus, dan antinuclear antibody (ANA). Namun pemeriksaan ini memiliki kekurangan karena tidak spesifik terhadap kerusakan hati dan tidak membantu pemahaman mekanisme cederanya.^{2,4,14}

Peningkatan kadar bilirubin menggambarkan fungsi hati secara keseluruhan, peningkatan aminotransferase mencerminkan nekrosis hepatosit, dan peningkatan kadar ALP menggambarkan adanya kerusakan sel epitel bilier atau membran kanalikular. Biomarker ini tidak mampu memprediksi munculnya DILI, karena dilepaskan ke sirkulasi setelah ada kerusakan hepatosit nyata.¹⁴

Pemeriksaan serologi virus untuk menyingkirkan penyebab lain kerusakan hati yang dapat dilakukan diantaranya IgM anti-HAV untuk hepatitis A, HbsAg dan atau IgM anti-HBc untuk hepatitis B, Anti HCV atau HCV RNA untuk hepatitis C akut, pemeriksaan ANA untuk hepatitis autoimun, dan CBC, elektrolit untuk gangguan hemodinamik. Kelainan traktus biliaris dapat menyebabkan jejas hati melalui proses obstruksi atau infeksi, seperti yang terjadi pada kolesistitis maupun kolangitis. Karena itu, perlu dilakukan ultrasonografi abdomen dan jika perlu *CT scan* abdomen. Modalitas pencitraan seperti USG abdomen dan biopsi hati dapat membantu untuk menyingkirkan diagnosis banding kelainan saluran

empedu atau penyakit hati lainnya.^{2,5,14,15}

Tipe-tipe jejas hati akibat DILI bisa berupa cedera hepatoseluler, kolestasis, maupun hepatitis kolestasis (campuran). DILI tipe hepatoseluler lebih berat dibandingkan tipe kolestasis/ campuran. Pola hepatoseluler ditandai dengan peningkatan kadar aminotransferase, yang mencerminkan kerusakan hepatosit dan berpotensi memiliki prognosis yang lebih buruk.^{2,10,16}

Terdapat dua metode utama untuk menentukan kausalitas pada DILI, yaitu penilaian berdasarkan kondisi klinis pasien dan penggunaan sistem skoring. Salah satu pendekatan lebih objektif adalah penilaian kausalitas menggunakan metode RUCAM (*Roussel-Uclaf Causality Assessment Method*). Dalam metode ini, terdapat tujuh parameter yang dinilai, yaitu jangka waktu terjadinya penyakit hati dari pertama kali mengonsumsi obat, perjalanan penyakit hati yang dialami saat ini, faktor risiko untuk mengalami jejas hati, eksklusi penyebab jejas hati lain, informasi mengenai hepatotoksitas yang ditimbulkan oleh obat tersangka, serta respons terhadap pemberian ulang obat. Selain itu, ada juga sistem skoring lain yang dikembangkan dalam membantu penegakan diagnosis DILI yaitu *Clinical Diagnostic Scale* (CDS) dan *the Digestive Disease Week (DDW- Japan 2024)*.^{5,14}

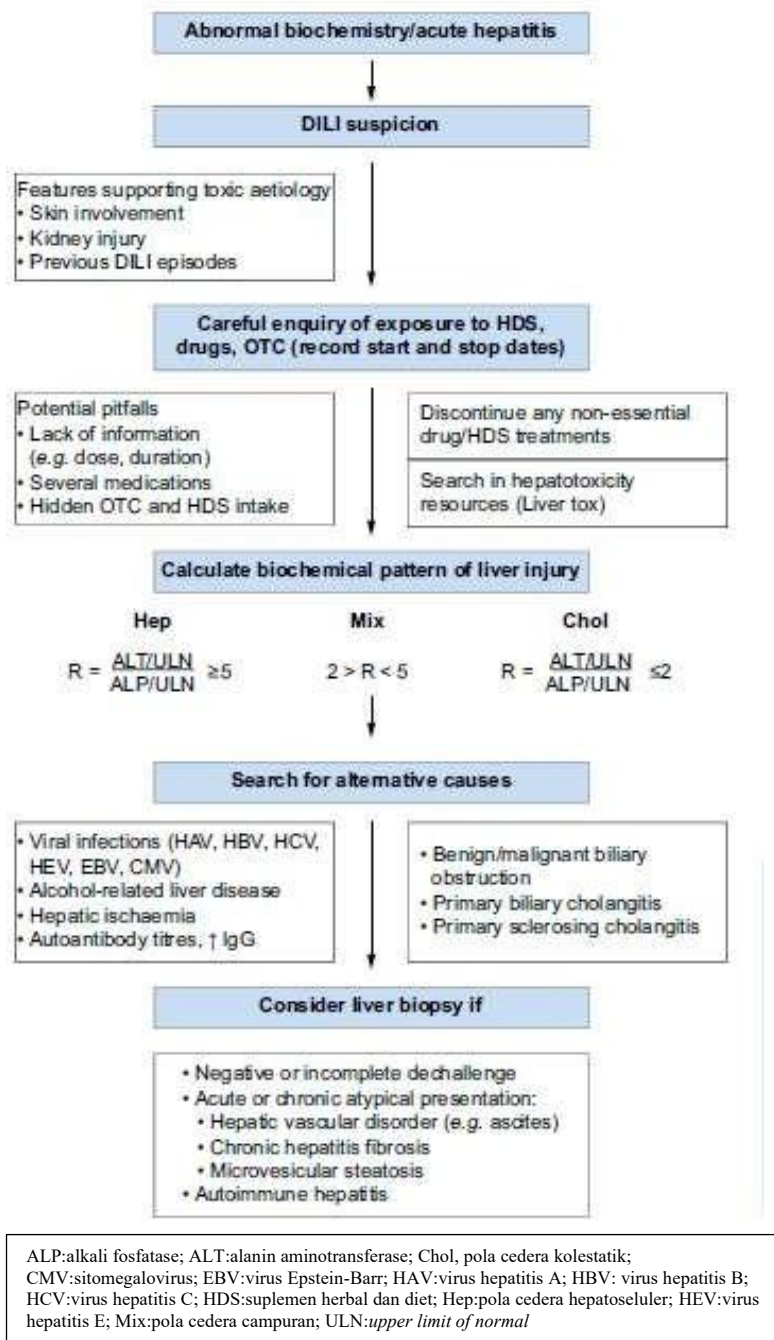
Tabel 1. Klasifikasi *drug induced liver injury* (DILI)^{1,10,17}

Tipe	Profil enzimatik	Prognosis	Profil enzimatik (CIOMS)
Hepatoselular	ALT > 2 ULN ALT serum/ALP ≥ 5	Prognosis lebih buruk	ALT ≥ 3 ULN
Kolestasis	ALP ≥ 2 ULN ALT/ALP serum ≤ 2	Lebih rentan untuk menjadi penyakit kronis	ALP ≥ 2 ULN
Campuran	ALT > 2 ULN ALT/ALP serum 2 - 5	Lebih rentan untuk menjadi penyakit kronis	ALT ≥ 3 ULN, ALP ≥ 2 ULN

ULN : *upper limit of normal*; ALT : alanine aminotransferase; AST : *aspartate aminotransferase*; ALP : *alkaline phosphatase*; CIOMS : *Council for International Organizations of Medical Sciences*

Penggunaan sistem skoring terdiri dari beberapa tahap penilaian. Pengukuran rasio R untuk membedakan jejas hepatoselular, campuran atau kolestatik. Rasio ini diperoleh melalui penghitungan sebagai berikut : $R = (\text{nilai ALT} : \text{ALT ULN}) : (\text{nilai ALP} : \text{ALP ULN})$, di mana rasio $R > 5$ menunjukkan jejas hepatoselular, < 2 kolestatik, dan antara 2-5 jenis campuran. Jika nilai ALT lebih dari 2 kali ULN dan nilai ALP normal, menunjukkan kelainan pada

hepatoselular; dan rasio R tidak perlu dikalkulasi dengan formula tersebut. Sebaliknya, jika nilai ALP lebih dari 2 kali ULN dengan nilai ALT normal, pola ini menunjukkan kolestatik, dan rasio R tidak perlu dikalkulasi.¹⁷⁻¹⁹



Gambar 1. Pendekatan bertahap untuk diagnosis DILI.¹³

Pengembangan biomarker saat ini menggunakan pendekatan genetik dan non genetik. Pengembangan omics memungkinkan analisis komprehensif berbagai biomarker dan secara signifikan meningkatkan efisiensi penemuan biomarker dan memungkinkan pengobatan personalisasi. Biomarker non genetik diantaranya

APAP-protein untuk deteksi DILI karena asetaminofen/paracetamol. *APAP-protein* dilepaskan ke dalam darah selama lisis hepatosit. *Protein-derived APAP-cysteine* (APAP-CYS) dapat diukur menggunakan metode *immunoassay* atau *High-Performance Liquid Chromatography*.^{17,20}

Biomarker lainnya adalah keratin 18 (K18), suatu protein sitoskeleton yang dapat mencerminkan nekrosis sel. Kedua biomarker ini lebih baik dari penggunaan ALT dan meningkatkan efisiensi pengambilan keputusan klinis. K18 menunjukkan sensitivitas dan spesifisitas yang tinggi untuk deteksi cedera hati dini diantara pasien dengan diagnosis DILI. Selain itu, K18 memiliki kelebihan tidak dipengaruhi oleh cedera otot maupun aktivitas fisik. Penggunaan biomarker lainnya adalah menggunakan *microRNA* yang menunjukkan kemampuan membedakan penyebab cedera hati. Namun, penggunaannya masih memerlukan penelitian lebih lanjut.^{14,20}

Glutamate Dehydrogenase (GLDH), protein mitokondria yang dikodekan oleh gen *GLUD1* adalah enzim yang relatif spesifik hati yang diekspresikan dalam matriks mitokondria hepatosit dan tidak berubah sebagai respons terhadap cedera otot jika dibandingkan dengan ALT/AST. GLDH merupakan penanda sensitif untuk gangguan hati dan mencerminkan hilangnya integritas mitokondria.¹⁴ Puluhan varian gen juga telah diidentifikasi yang terkait dengan kerentanan terhadap DILI, dan banyak diantaranya merupakan *human leucocyte antigen* (HLA) seperti HLA B*5701.^{14,17,20}

DAFTAR PUSTAKA

1. Yu Y cheng, Mao YM, Chen C wei, et al. CSH guidelines for the diagnosis and treatment of drug-induced liver injury. *Hepatol Int*. 2017;11:221-241. doi:10.1007/s12072-017-9793-2
2. Purwanto T, Sangging PRA. Etiologi, Patofisiologi, Evaluasi, dan Tatalaksana Drug Induced Hepatotoxicity. *Medula*. 2023;13(3):322-326.
3. Allison R, Guraka A, Shawa IT, et al. Drug induced liver injury – a 2023 update. *J Toxicol Environ Heal Part B*. 2023;26(8):442-467. doi:10.1080/10937404.2023.2261848
4. Li M, Baffy G. Drug - Induced Liver Injury. In: Friedman S, Blumberg RS, Saltzman JR, eds. *Greenberger's CURRENT Diagnosis & Treatment Gastroenterology, Hepatology, & Endoscopy*. 4th ed. Mc Graw Hill; 2022.
5. Loho IM, Hasan I. Drug-Induced Liver Injury – Tantangan dalam Diagnosis. *CDK-214*. 2014;41(3):167-170.
6. Galle PR, Forner A, Llovet JM, et al. EASL Clinical Practice Guidelines: Management of hepatocellular carcinoma. *J Hepatol*. 2018;69(1):182-236. doi:10.1016/j.jhep.2018.03.019
7. Mukhtar NA, Khalili M. Liver Disease. In: Hammer GD, McPhee SJ, eds. *Pathophysiology of Disease: An Introduction to Clinical Medicine*. 8th ed. McGraw Hill; 2019.
8. Halter JB, Ouslander JG, Studenski S, et al., eds. Hepatic, Pancreatic, and Biliary Diseases. In: *Hazzard's Geriatric Medicine and Gerontology*,. 8th ed. Mc Graw Hill; 2022.
9. Saukkonen JJ, Cohn DL, Jasmer RM, et al. An official ATS statement: Hepatotoxicity of antituberculosis therapy. *Am J Respir Crit Care Med*. 2006;174(8):935-952. doi:10.1164/rccm.200510-1666ST
10. David S, P. J, Hamilton. Drug Induced Liver Injury. *US Gastroenterol Hepatol Rev*. 2010;Jan(6):73-80.
11. Soedarsono, Riadi ARW. Tuberculosis Drug-Induced Liver Injury. *Respirasi*. 2020;06(02):49-54.
12. Zhao H, Wang Y, Zhang T, Wang Q, Xie W. Drug-induced liver injury from anti-tuberculosis treatment: A retrospective cohort study. *Med Sci Monit*. 2020;26:1-8. doi:10.12659/MSM.920350
13. Wang Y, Xie W. Drug-induced liver injury : An overview and update. *Gastroenterol Endosc*. 2023;1(2):102-109. doi:10.1016/j.gande.2022.11.005
14. Fu S, Wu D, Jiang W, et al. Molecular Biomarkers in Drug- Induced Liver Injury : Challenges and Future Perspectives. *Front Pharmacol*. 2020;10(January):1-15. doi:10.3389/fphar.2019.01667
15. Bethesda, Kidney NI of D and D and. Clinical Course and Diagnosis of Drug Induced Liver Disease. 2019. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/>
16. Abidin A, Keliat EN, Zubir Z. Drug Induced Liver Injury Tipe Kolestasis Akibat Rifampisin. http://repository.usu.ac.id/bitstream/handle/123456789/62877/5_7347820987%0A61580545.pdf?sequence=1&isAllowed=y
17. Chen Y, Guan S, Guan Y, et al. Special Section on Drug Metabolism in Liver Injury and Repair — Minireview Novel Clinical Biomarkers for Drug-Induced Liver Injury. *DRUG Metab Dispos*. 2022;50:671-684. doi:dx.doi.org/10.1124/dmd.121.000732.
18. Danan G, Teschke R. RUCAM in Drug and Herb Induced Liver Injury : The Update. 2016;(November 2015):1-33. doi:10.3390/ijms17010014
19. Andrade RJ, Aithal GP, Björnsson ES, et al. EASL Clinical Practice Guidelines: Drug-induced liver injury. *J Hepatol*. 2019;70(6):1222-1261. doi:10.1016/j.jhep.2019.02.014
20. McGill MR, Jaeschke H. Biomarkers of Drug-induced Liver Injury. *Adv Pharmacol*. 2019;85:221-239. doi:10.1016/bs.apha.2019.02.001.Biomarkers