



ARTIKEL PENELITIAN—RESEARCH ARTICLE

Tatalaksana Non-Acetaminophen Induced Acute Liver Failure Dengan Menggunakan N-acetylcysteine

Mia Putri Sahara^{*1}, Siska Julia Cindy Winangsih¹, Siti Jaisy Millah Hadaina¹, Komang Pranayoga Prandhana Putra¹, Rizqi Al Kasiron¹, Catarina Budyono¹

¹Program Studi Pendidikan Dokter, Fakultas Kedokteran Universitas Mataram

*Korespondensi:
miaputrisahara27@gmail.com

Abstrak

Gagal hati akut merupakan suatu kondisi dimana terjadi disfungsi hati yang bersifat akut. Terdapat dua jenis dari gagal hati akut ini yaitu acetaminophen induced acute liver failure dan non acetaminophen induced acute liver failure. Gagal hati akut memiliki penilaian angka insidensi sebanyak 1-6 kasus per 1 juta orang setiap tahunnya pada berbagai negara maju, sedangkan untuk Negara berkembang penilaian angka insidensi diperkirakan lebih besar karena memiliki angka insidensi hepatitis yang tinggi, di Amerika, diperkirakan sebanyak 2500 kasus gagal hati akut per tahunnya. Sampai saat ini, tidak ada pengobatan yang mampu untuk non-acetaminophen-induced acute liver failure selain dengan cara transplantasi hati. Berdasarkan hasil analisis penelitian yang dilakukan, terapi pengobatan N-acetylcysteine (NAC) pada non-acetaminophen-induced acute liver failure dapat menjanjikan. Non-acetaminophen induced acute liver failure dengan meningkatkan hemodinamik sistemik dan penghantaran oksigen ke jaringan.

Kata Kunci: N-acetylcysteine, Non-Acetaminophen Induced Acute Liver Failure

PENDAHULUAN

Gagal hati akut merupakan suatu kondisi dimana terjadi disfungsi hati yang bersifat akut. Terdapat banyak manifestasi klinis dari gagal hati akut, yaitu ikterik, perubahan ukuran pada hati, edema otak, koagulopati, dan ensefalopati(1). Gejala yang termanifestasi pada gagal hati akut menunjukkan bahwa kondisi ini memiliki angka mortalitas yang tinggi. Gagal hati akut memiliki estimasi angka insidensi sebanyak 1-6 kasus per 1 juta orang setiap tahunnya pada berbagai negara maju(2).

Akan tetapi, angka insidensi tersebut kemungkinan lebih besar pada negara berkembang yang memiliki angka insidensi kasus hepatitis yang tinggi. Di Amerika, diperkirakan terdapat sebanyak 2500 kasus gagal hati akut per tahun. Kasus gagal hati akut sebagian besar terjadi diantara perempuan dan pada usia paruh baya serta memiliki progonsis yang lebih buruk seiring bertambahnya usia(1).

Gagal hati akut dapat terjadi dari berbagai kondisi atau penyakit yang mendasari. Etiologi utama dari gagal hati akut meliputi infeksi virus dan toksisitas obat termasuk obat herbal dan obat tradisional. Di negara maju, etiologi yang umum pada kasus gagal hati akut merupakan toksisitas obat yaitu asetaminofen(1). Disamping itu, efek samping dari berbagai macam obat yang tidak bisa dijelaskan secara farmakologis juga merupakan etiologi yang dapat terjadi. Infeksi virus hepatitis A dan B merupakan etiologi virus yang terbanyak pada kasus gagal hati akut di negara maju, sedangkan infeksi virus hepatitis B merupakan mayoritas penyebab utama di negara berkembang. Disamping itu, infeksi virus hepatitis E merupakan etiologi yang umum dijumpai pada wanita hamil yang berada di daerah endemik(3).

Dengan mengetahui etiologi dari gagal hati akut, penatalaksanaan dapat disesuaikan dan dilakukan dengan lebih efektif agar dapat memberikan keluaran yang terbaik bagi pasien gagal hati akut(1,2). Terapi definitif bagi pasien yang tidak



dapat regenerasi sel hati yang cukup dari gagal hati akut adalah transplantasi hati(1). Namun demikian, meskipun merupakan terapi definitif transplantasi hati jarang dilakukan, terutama di negara berkembang dimana fasilitas kesehatan yang lengkap tidak tersebar secara merata(2). Selain transplantasi hati, menurut beberapa studi, terdapat berbagai terapi yang menjanjikan(2,4,5). Salah satunya yaitu terapi pengobatan N-asetilsistein (NAC) baik pada gagal hati yang diinduksi oleh toksisitas obat atau gagal hati yang tidak diinduksi toksisitas obat(6).

KLASIFIKASI GAGAL HATI AKUT

Gagal hati akut yang diinduksi acetaminophen (acetaminophen induced acute liver failure) adalah disfungsi hati onset akut yang dikaitkan akibat penggunaan obat acetaminophen yang melebihi dosis yang dibutuhkan. Apabila acetaminophen diberikan melebihi dosis yang dibutuhkan maka dapat menyebabkan hepatotoksitas dan berujung pada gagal hati akut akibat acetaminophen(7).

Acetaminophen menginduksi kerusakan hepatosit akibat metabolitnya yang sangat reaktif, yaitu NAPQI (N-acetyl-p-benzoquinon). Penumpukan NAPQI yang tidak sebanding dengan kadar glutathione yang ada menjadikan NAPQI mudah berikatan dengan makromolekul sel hati menyebabkan kekacauan metabolik dan struktural hingga mengakibatkan nekrosis hati. Selain itu, selama metabolit NAPQI diproduksi, stress oksidatif dapat terjadi akibat ion-ion radikal bebas yang terbentuk(7).

Gagal hati akut yang tidak diinduksi acetaminophen (non acetaminophen induced acute liver failure), didefinisikan sebagai disfungsi hati onset akut dengan durasi kurang dari 26 minggu tanpa adanya penyakit hati kronis yang mendasari atau yang disebabkan oleh karena infeksi virus hepatitis, penyakit hati akibat obat selain acetaminophen, sistem kekebalan tubuh menyerang hati, atau kurangnya aliran darah hati(8).

TATALAKSANA

Non-acetaminophen-induced acute liver failure

Tatalaksana yang efektif adalah dengan melakukan transplantasi hati. Transplantasi hati dapat meningkatkan kelangsungan hidup pada pasien dengan gagal hati akut. Kelangsungan hidup dalam satu tahun untuk pasien ALF setelah transplantasi hati berkisar antara 74% dan 84%. Angka persentase ini lebih baik dibandingkan dengan kelangsungan hidup satu tahun pada pasien di ICU sebelum dilakukan transplantasi hati yaitu 64%.

Perlu diperhatikan juga terkait faktor risiko utama dengan dampak yang merugikan pasca LT, menurut data European Liver Transplant Registry (ELTR) faktor-faktornya seperti penggunaan organ berukuran kecil, usia penerima >50 tahun, jenis kelamin laki-laki, usia pendonor > 60 tahun. Apabila pasien pria yang berusia diatas 50 tahun menerima dari donor yang usianya lebih tua dari 60 tahun maka akan memiliki risiko kematian 57%(9).

Acetaminophen-induced acute liver failure

4-Methylpyrazole Acetaminophen-induced menyebabkan pembentukan adduct protein yang ekstensif dan dapat menurunkan kadar GSH hati >90%, akan tetapi pengobatan 4MP dapat membantu untuk mencegah pembentukan protein tambahan dan memungkinkan penipisan GSH sebesar 33%(10). Sebelumnya telah dilakukan studi praklinis terkait penggunaan 4MP dan dapat dibuktikan bahwa 4MP dapat mencegah disfungsi mitokondria dan nekrosis sel hati. 4MP bertindak sebagai penghambat enzim sitokrom P450, yang dikonfirmasi dalam hepatosit manusia, sehingga 4MP dapat mencegah metabolisme reaktif, penipisan GSH dan pembentukan protein tambahan(10,11). Dosis yang dapat diberikan yaitu 15mg/kgBB secara intravena dan diberikan 10mg/kgBB setelah 12 jam berikutnya(5).

Methylene Blue

Merupakan obat redoks aktif tingan yang dapat dengan mudah menerima dan



memberikan elektron, sehingga dalam hal ini Methylene blue dapat meningkatkan fungsi mitokondria dengan cara menerima elektron di situs yang di blokir yang berasal dari rantai transpor elektron dan memindahkan elektron ini ke hilir blokade. Methylene blue dapat diberikan dengan dosis 1-2mg/kgBB secara intravena(5).

N-acetylsystein

NAC dapat mencegah pembentukan adduksi protein hepatik, NAC yang tidak digunakan untuk sintesis GSH akan dimetabolisme menjadi intermediet siklus Krebs dan mendukung metabolisme energi mitokondria dan sintesis ATP yang terganggu(5).

N-ACETYLCYSTEIN SEBAGAI TATALAKSANA NON-ACETAMINOPHEN INDUCED ACUTE LIVER FAILURE

N-acetylcystein memiliki beberapa cara kerja (MoA) yang menyebabkannya direkomendasikan untuk menjadi salah satu tata laksana dalam non- acetaminophen induced acute liver failure. Kandungan thiol dalam N-acetylcystein dapat mengeruk radikal oksigen bebas dan mengisi ulang penyimpanan glutathion, baik sitosolik, mitokondrial, dan seluler, dengan berperan sebagai sumber pengganti dari glutathion yang secara langsung menyatu dengan metabolit reaktif. Selain itu, N- acetylcystein juga dapat berperan sebagai sumber sulfat yang mencegah terjadinya kerusakan hati. Dalam beberapa penelitian, N-acetylcystein terbukti berperan sebagai anti-inflamatori, antioksidan, agen intoropik, dan mampu memberikan efek vasodilatasi. Dengan cara kerja dan efek yang mampu diberikan, N-acetylcystein menguntungkan bagi pasien non- acetaminophen induced acute liver failure dengan meningkatkan hemodinamik sistemik dan penghantaran oksigen ke jaringan(2).

Pemberian N-acetylcystein sebagai tata laksana non-acetaminophen induced acute liver failure telah banyak diteliti. Dalam penelitian oleh Hu et al, didapatkan hasil bahwa NAC aman digunakan dan dapat memperpanjang kemampuan bertahan pasien non-acetaminophen induced acute

liver failure yang tidak melakukan transplantasi hati, ataupun kelangsungan hidup pasien setelah transplantasi liver. Namun, dalam penelitian ini pula dijelaskan bahwa NAC tidak dapat meningkatkan overall survival dari non-acetaminophen induced acute liver failure (6).

HASIL

Hasil penelitian meta-analisis oleh Hu et al, menyatakan bahwa NAC aman digunakan untuk pasien NAI-ALF. NAC mampu meningkatkan lama waktu bertahan pasien dengan liver sebelum transplantasi ataupun setelah transplantasi, namun tidak mampu meningkatkan overall survival pada pasien(6).

Berbeda dengan penelitian sebelumnya, pada penelitian oleh Walayat et al, justru didapatkan hasil peningkatan overall survival secara signifikan pada pasien non-acetaminophen induced acute liver failure dengan NAC yang diberikan. NAC dapat meningkatkan kemampuan bertahan pasien NAI-ALF, transplant free- survival dan post-transplant free survival, dan lama rawat inap. Pada penelitian ini, penggunaan NAC direkomendasikan pada pasien ALF dengan penyebab yang belum pasti sebagai terapi lini pertama, sembari menunggu untuk transplantasi(12).

Sedangkan dalam penelitian prospektif oleh Nabi et al, didapatkan kesimpulan bahwa penggunaan NAC direkomendasikan pada pasien NAI-ALF bersama tata laksana yang biasa digunakan untuk kasus tersebut. Dalam kondisi pasien berada di fasilitas pelayanan kesehatan yang tidak mampu melakukan transplantasi, NAC diberikan sembari menunggu pasien untuk dirujuk(2).

KESIMPULAN

Dengan mengetahui etiologi dari gagal hati akut, penatalaksanaan dapat disesuaikan dan dilakukan dengan lebih efektif agar dapat memberikan keluaran yang terbaik bagi pasien gagal hati akut. Hasil dari berbagai penelitian penggunaan N-acetylcysteine pada non-acetaminophen induced acute liver failure direkomendasikan sebagai tatalaksana lini pertama, jadi tidak hanya melakukan



transplantasi hati, terutama N- acetylcysteine dapat digunakan di pusat- pusat yang tidak menyediakan transplastasi hati. Saran dari kami bahwa itu harus dimulai lebih awal dalam perjalanan penyakit, karena telah terbukti mengarahkan pada hasil yang

lebih baik. Studi lebih lanjut diperlukan kesimpulan yang lebih konkret dapat ditarik mengenai penggunaan pada anaka-anak, kepatuhan dosis yang ideal, dan hasil etiologi yang spesifik pada acute liver failure.

DAFTAR PUSTAKA

1. Weiler N, Schlotmann A, Schnitzbauer AA, Zeuzem S, Welker MW. The epidemiology of acute liver failure: Results of a population-based study including 25 million state-insured individuals. *Dtsch Arztebl Int.* 2020;117(4):43– 50.
2. Nabi T, Nabi S, Rafiq N, Shah A. Role of N-acetylcysteine treatment in non-acetaminophen-induced acute liver failure: A prospective study. *Saudi J Gastroenterol.* 2017;23(3):169–75.
3. Fontana RJ, Engle RE, Gottfried M, Hammed B, Hanje J, Durkalski V, et al. Role of Hepatitis E Virus Infection in North American Patients With Severe Acute Liver Injury. *Clin Transl Gastroenterol.* 2020;11(11):e00273.
4. Chughlay MF, Kramer N, Spearman CW, Werfalli M, Cohen K. N- acetylcysteine for non-paracetamol drug-induced liver injury: A systematic review. *Br J Clin Pharmacol.* 2016;81(6):1021–9.
5. Jaeschke H, Akakpo JY, Umbaugh DS, Ramachandran A. Novel Therapeutic Approaches Against Acetaminophen-induced Liver Injury and Acute Liver Failure. *Toxicol Sci.* 2020;174(2):159–67.
6. Hu J, Zhang Q, Ren X, Sun Z, Quan Q. Efficacy and safety of acetylcysteine in “non-acetaminophen” acute liver failure: A meta-analysis of prospective clinical trials. *Clin Res Hepatol Gastroenterol.* 2015;39(5):594–9.
7. Yan M, Huo Y, Yin S, Hu H. Mechanisms of acetaminophen- induced liver injury and its implications for therapeutic interventions. *Redox Biol.* 2018;17(March):274–83.
8. Acute B. N-acetylcysteine for acute liver failure not caused by paracetamol overdose. 2021;1–4.
9. Mendizabal M, Silva MO. Liver transplantation in acute liver failure: A challenging scenario. *World J Gastroenterol.* 2016;22(4):1523–31.
10. Akakpo JY, Ramachandran A, Kandel SE, Ni H, Kumer SC, Rumack BH, et al. 4- Methylpyrazole protects against acetaminophen hepatotoxicity in mice and in primary human hepatocyte. *Physiol Behav.* 2018;176(3):139–48.
11. Akakpo JY, Ramachandran A, Duan L, Schaich MA, Jaeschke MW, Freudenthal BD, et al. Delayed Treatment with 4-Methylpyrazole Protects Against Acetaminophen Hepatotoxicity in Mice by Inhibition of c-Jun n- Terminal Kinase. *Toxicol Sci.* 2019;170(1):57–68.
12. Walayat S, Shoaib H, Asghar M, Kim M, Dhillon S. Role of N- acetylcysteine in non- acetaminophen-related acute liver failure: An updated meta-analysis and systematic review. *Ann Gastroenterol.* 2021;34(2):235–40