

## BAB 6

### PEMBAHASAN

#### 6.1 Karakteristik Pasien

Hasil penelitian ini menunjukkan bahwa jumlah pasien sirosis hati akibat infeksi virus hepatitis B berjenis kelamin laki-laki lebih banyak yaitu 29 pasien (76,3%) dan sisanya sebanyak 9 pasien (23,7%) berjenis kelamin perempuan. Kejadian tertinggi sirosis hati akibat infeksi virus hepatitis B berada dalam rentang 46-55 tahun, yaitu sebanyak 15 pasien (39,5%). Beberapa penelitian lainnya juga menunjukkan bahwa laki-laki memiliki risiko 2 kali lebih tinggi dibandingkan perempuan dan usia  $\geq 50$  tahun memiliki risiko lebih tinggi untuk mengalami sirosis hati (Rogers *et al.*, 2010; Wiesner *et al.*, 2003).

Hasil penelitian ini menunjukkan bahwa pasien sirosis hati akibat infeksi virus hepatitis B memiliki komplikasi penyakit dan penyakit penyerta yang beragam. Komplikasi penyakit yang paling sering dialami pasien sirosis hati akibat infeksi virus hepatitis B adalah asites sebanyak 24 pasien (63,2%). Sebuah penelitian lainnya menunjukkan bahwa asites adalah komplikasi utama yang paling sering terjadi pada pasien sirosis hati. Jika diamati selama 10 tahun, sekitar 60% pasien sirosis hati akan mengalami asites (Runyon, 2009). Akumulasi cairan asites dalam rongga peritoneum menggambarkan ketidakseimbangan pengeluaran air dan garam. Peningkatan kadar epinefrin dan norepinefrin, serta hipoalbuminemia juga berkontribusi dalam pembentukan

asites. Hipoalbuminemia mengakibatkan penurunan tekanan onkotik plasma sehingga terjadi ekstrasvasasi cairan plasma ke rongga peritoneum (Surender dan Vikrant, 2006; Moore dan Aithal, 2006).

Hasil penelitian ini menunjukkan bahwa komplikasi penyakit lainnya yang dialami pasien sirosis hati akibat infeksi virus hepatitis B adalah hematemesis melena akibat perdarahan varises esofagus sebanyak 19 pasien (50%). Sebuah penelitian lainnya menunjukkan bahwa sekitar 50% pasien sirosis hati akan mengalami pembentukan varises esofagus dan sepertiga pasien varises esofagus akan mengalami perdarahan yang serius dari varises dalam hidupnya. Varises esofagus adalah terjadinya distensi vena submukosa yang diproyeksikan ke dalam lumen esofagus. Esofagus berisiko tinggi untuk pecah dan mengalami perdarahan karena ber dinding tipis dan peka terhadap tekanan tinggi. Gejala perdarahan varises esofagus meliputi muntah darah berwarna hitam (hematemesis) dan/atau buang air besar darah berwarna hitam (melena) (Dite *et al.*, 2012). Pasien dengan derajat sirosis hati *Child-Turcotte-Pugh* kelas C (*decompensated disease*) memiliki risiko perdarahan varises esofagus berulang yang lebih besar dibandingkan pasien dengan derajat sirosis hati *Child-Turcotte-Pugh* kelas B (*significant functional compromise*) (Ala *et al.*, 2012).

Hasil penelitian ini menunjukkan bahwa penyakit penyerta yang paling sering dialami pasien sirosis hati akibat infeksi virus hepatitis B adalah diabetes melitus tipe 2 sebanyak 4 pasien (10,5%). Sebuah penelitian lainnya menunjukkan bahwa pasien sirosis hati dapat mengalami resistensi insulin, mulai dari gangguan toleransi glukosa sampai diabetes melitus (McNeely, 2002).

Berdasarkan penelitian ini, rata-rata lama rawat inap pada pasien sirosis hati akibat infeksi virus hepatitis B adalah 9 hari. Rata-rata kadar bilirubin

menunjukkan nilai rata-rata yang lebih tinggi dibandingkan kadar normal bilirubin yaitu  $< 1$  mg/dL. Rata-rata kadar bilirubin sampel pasien sirosis hati akibat infeksi virus hepatitis B adalah 3,47 dengan standar deviasi sebesar 5,042. Standar deviasi yang tinggi pada kadar bilirubin disebabkan oleh tingginya variabilitas antar sampel pasien, yang menunjukkan kondisi sirosis hati memiliki derajat yang berbeda-beda sehingga menyebabkan kadar bilirubin antar sampel menjadi beragam. Sementara itu, rata-rata kadar albumin menunjukkan nilai rata-rata yang lebih rendah dibandingkan kadar normal albumin yaitu 3,5-5,5 g/dL. Rata-rata kadar albumin sampel pasien sirosis hati akibat infeksi virus hepatitis B adalah 2,60 dengan standar deviasi sebesar 0,729. Rata-rata INR menunjukkan nilai rata-rata yang lebih tinggi dibandingkan masa protrombin normal yaitu 0,8-1,3. Rata-rata masa INR sampel pasien sirosis hati akibat infeksi virus hepatitis B adalah 1,41 dengan standar deviasi sebesar 0,335.

## 6.2 Obat Berpotensi Hepatotoksik

Pada penelitian ini, obat berpotensi hepatotoksik yang paling banyak digunakan oleh pasien sirosis hati akibat infeksi virus hepatitis B adalah laktulosa sebanyak 38 orang (100%). Obat berpotensi hepatotoksik yang paling banyak digunakan berikutnya adalah spironolakton sebanyak 32 orang (84,2%), propranolol sebanyak 31 orang (81,6%), metoklopramid sebanyak 23 orang (60,5%), serta furosemid dan omeprazole masing-masing sebanyak 22 orang (57,9%).

Pada pasien sirosis hati, laktulosa digunakan untuk mencegah perkembangan ensefalopati hepatik minimal menjadi kondisi lebih berat yaitu ensefalopati hepatikum overt. Sebuah penelitian lainnya menunjukkan bahwa

sekitar 40% pasien sirosis hati dalam perjalanan penyakitnya pernah mengalami ensefalopati hepatikum. Hasil penelitian ini menunjukkan bahwa sebanyak 3 pasien (7,9%) mengalami ensefalopati hepatikum kelas I, 2 pasien (5,3%) mengalami ensefalopati hepatikum kelas II dan 1 pasien (2,6%) mengalami ensefalopati hepatikum kelas V. Salah satu modalitas terapi yang sering diberikan adalah laktulosa. Hepatotoksisitas akibat penggunaan laktulosa ditemukan terutama pada perempuan dengan usia  $\geq 60$  tahun yang telah menggunakan laktulosa selama  $< 1$  bulan dan spironolakton (Al-Sibae dan McGuire, 2009).

Pada pasien sirosis hati, spironolakton dan furosemid berfungsi sebagai diuretik untuk mengatasi asites baik sebagai monoterapi atau terapi kombinasi. Hasil penelitian ini menunjukkan bahwa sebanyak 24 pasien (63,2%) mengalami asites ringan. Spironolakton dan furosemid bekerja di tempat yang berbeda, spironolakton bekerja di tubulus distal sedangkan furosemid bekerja di lengkung henle. Penggunaan terapi kombinasi menyebabkan cairan asites yang dikeluarkan lebih banyak bila dibandingkan dengan monoterapi. Terdapat beberapa laporan kasus terjadinya hepatotoksisitas akibat spironolakton. Spironolakton mengalami metabolisme lintas pertama dan dimetabolisme secara cepat dan ekstensif di hati. Spironolakton dan metabolit aktifnya terikat dalam jumlah besar dengan protein plasma, berturut-turut sebesar 88,0% dan 99,2%. Hepatotoksisitas akibat spironolakton biasanya timbul setelah 4 sampai 8 minggu penggunaan. Pemulihan terjadi dalam 1 sampai 3 bulan setelah penggunaan spironolakton dihentikan (Schuppan dan Afdhal, 2008). Mekanisme hepatotoksisitas spironolakton adalah dengan reaksi idiosinkratik metabolik atau *unpredictable hepatotoxicity* yang melibatkan kerusakan hepatosit seluruh

lobulus hati dengan derajat nekrosis dan apoptosis yang bervariasi. Pada reaksi idiosinkratik, respon tidak bergantung pada dosis dan dapat terjadi kapan saja selama penggunaan obat atau segera setelah penggunaan obat. Furosemid dimetabolisme di hati dan terikat dalam jumlah besar dengan protein plasma, yaitu sebesar 91-99%. Furosemid dalam bentuk bebas dapat meningkat pada pasien sirosis hati karena pada gangguan fungsi hati dapat terjadi peningkatan nilai volume distribusi furosemid. Pada kerusakan fungsi hati yang sedang, penggunaan furosemid dosis tinggi dapat meningkatkan enzim-enzim hati sehingga dapat menginduksi terjadinya infeksi virus hepatitis (Dienstag dan Isselbacher, 2005).

Pada pasien sirosis hati, propranolol yang merupakan obat golongan penghambat reseptor  $\beta$ -adrenergik digunakan untuk menangani hipertensi portal serta mencegah perdarahan awal dan perdarahan berulang pada varises esofagus. Hasil penelitian ini menunjukkan bahwa sebanyak 3 pasien (7,9%) mengalami perdarahan varises esofagus kelas I, 7 pasien (18,4%) mengalami perdarahan varises esofagus kelas II-III dan 9 pasien (23,7%) mengalami perdarahan varises esofagus kelas III-IV. Beberapa penelitian lainnya menunjukkan bahwa terjadi peningkatan serum aminotransferase yang ringan hingga sedang pada penggunaan propranolol. Mekanisme hepatotoksisitas propranolol adalah dengan reaksi idiosinkratik. Propranolol mengalami metabolisme lintas pertama di hati oleh enzim P450 CYP2D6 dan CYP1A2 serta terikat dalam jumlah besar dengan protein plasma yaitu sebesar 90%. Pada pasien sirosis hati dimana terjadi penurunan masa sel hati, akan terjadi perpanjangan metabolisme lintas pertama dan peningkatan bioavailabilitas propranolol (Dienstag dan Isselbacher, 2005).

Pada pasien sirosis hati, metoklopramid dan omeprazole yang merupakan golongan obat penghambat pompa proton digunakan untuk mencegah dan mengatasi varises esofagus. Metoklopramid dapat menyebabkan peningkatan parameter fungsi hati. Metoklopramid mengalami metabolisme lintas pertama oleh sitokrom P450 di hati (Sean, 2009). Mekanisme hepatotoksitas omeprazole adalah dengan reaksi hipersensitivitas, bila dilihat dari onset akut dan kekambuhan cedera hati akut. Fenotip klinis yang biasa dilihat adalah nekrosis hati akut. Omeprazole dimetabolisme secara ekstensif oleh sitokrom P450 di hati dan terikat dalam jumlah besar dengan protein plasma yaitu sebesar 95-96%. Metabolisme omeprazole akan diperpanjang bila terdapat gangguan fungsi hati berat, sehingga dapat terjadi risiko peningkatan akumulasi obat (Brunton *et al.*, 2011).

### **6.3 Profil Penggunaan Obat-obat Berpotensi Hepatotoksik dan Derajat Sirosis Hati berdasarkan Skor *Child-Turcotte-Pugh* (CTP) pada Pasien Hepatitis B**

Perhitungan skor *Child-Turcotte-Pugh* (CTP) yang dilakukan pada 38 pasien sirosis hati akibat infeksi virus hepatitis B menunjukkan bahwa 6 pasien (15,8%) termasuk *Child-Turcotte-Pugh* kelas A (*well-compensated disease*), 22 pasien (57,9%) termasuk *Child-Turcotte-Pugh* kelas B (*significant functional compromise*) dan 10 pasien (26,3%) termasuk *Child-Turcotte-Pugh* kelas C (*decompensated disease*). Pada penelitian ini, pasien sirosis hati akibat infeksi virus hepatitis B sebagian besar termasuk dalam derajat sirosis hati kelas sedang dan berat dimana tanda-tanda dekomposisi umumnya terjadi. Klasifikasi *Child-Turcotte-Pugh* berkaitan dengan kelangsungan hidup. Angka kelangsungan

hidup selama satu tahun untuk pasien dengan *Child-Turcotte-Pugh* kelas A, B dan C berturut-turut adalah 100%, 81% dan 45%. Angka kelangsungan hidup selama dua tahun untuk pasien dengan *Child-Turcotte-Pugh* kelas A, B dan C berturut-turut adalah 85%, 57% dan 35% (Nurdjanah, 2009).

Setiap pasien sirosis hati akibat infeksi virus hepatitis B menggunakan obat berpotensi hepatotoksik dengan jumlah yang berbeda-beda, jumlah penggunaan obat berpotensi hepatotoksik terkecil yaitu 3 jenis obat berpotensi hepatotoksik dan jumlah penggunaan obat berpotensi hepatotoksik terbesar yaitu 8 jenis obat berpotensi hepatotoksik.

Pada penggunaan 3-4 obat berpotensi hepatotoksik, 13,2% pasien termasuk derajat sirosis hati *Child-Turcotte-Pugh* kelas A. Pada penggunaan 5-6 obat berpotensi hepatotoksik, 44,8% pasien termasuk derajat sirosis hati *Child-Turcotte-Pugh* kelas B dan 18,4% pasien termasuk derajat sirosis hati *Child-Turcotte-Pugh* kelas C. Pada penggunaan 7-8 obat berpotensi hepatotoksik, 2,6% pasien termasuk derajat sirosis hati *Child-Turcotte-Pugh* kelas A, 13,2% pasien termasuk derajat sirosis hati *Child-Turcotte-Pugh* kelas B dan 7,9% pasien termasuk derajat sirosis hati *Child-Turcotte-Pugh* kelas C.

Hasil penelitian ini menunjukkan bahwa persentase pasien yang termasuk derajat sirosis hati *Child-Turcotte-Pugh* kelas B dan *Child-Turcotte-Pugh* kelas C lebih besar pada penggunaan 5-6 obat berpotensi hepatotoksik dibandingkan pada penggunaan 7-8 obat berpotensi hepatotoksik. Perbedaan persentase pasien tersebut dapat terjadi karena derajat sirosis hati pada pasien sirosis hati akibat infeksi virus hepatitis B tidak hanya dipengaruhi oleh penggunaan obat-obat berpotensi hepatotoksik, melainkan oleh beberapa faktor lain, seperti virulensi dari infeksi virus hepatitis B, komplikasi sirosis hati, riwayat penyakit

pasien, dan pola hidup pasien. Dari segi variasi sampel, kurangnya jumlah sampel dengan penggunaan 3-4 obat berpotensi hepatotoksik dan 7-8 obat berpotensi hepatotoksik dibandingkan dengan penggunaan 5-6 obat berpotensi hepatotoksik dapat turut mempengaruhi hasil analisis data, sehingga menjadi kurang bermakna.

Hasil penelitian ini menunjukkan bahwa saat penyakit hati berkembang, terjadi perubahan fungsi normal hati dan kerusakan hati semakin meningkat. Dari data rekam medis kesehatan (RMK), diketahui bahwa pasien sirosis hati akibat infeksi virus hepatitis B menggunakan beberapa obat yang dimetabolisme terutama di hati dan berpotensi hepatotoksik dan dapat menambah kerusakan fungsi hati. Dari 38 sampel, obat-obat yang berpotensi hepatotoksik adalah sebanyak 20 jenis obat dengan rata-rata penggunaan pada setiap pasien sebanyak 6 jenis obat. Penggunaan obat-obat yang berpotensi hepatotoksik pada pasien sirosis hati akibat infeksi virus hepatitis B perlu dilakukan dengan perhatian dan pemantauan khusus, seperti penentuan regimen dosis dan pengawasan parameter fungsi hati, sehingga dapat mencegah terjadinya penyakit hati tahap lanjut.

#### **6.4 Implikasi Terhadap Bidang Kefarmasian**

Penelitian ini dapat bermanfaat bagi seorang farmasis untuk ikut memantau kondisi pasien selama pengobatan dengan melihat hasil pemeriksaan laboratorium, terutama bilirubin, albumin, masa protrombin atau INR, asites, dan ensefalopati agar fungsi hati dapat dipantau secara rutin. Hasil penelitian yang diperoleh dapat bermanfaat sebagai bahan referensi untuk pengembangan ilmu kefarmasian dan pengkajian permasalahan di bidang farmasi klinis serta sebagai

sumber informasi mengenai profil penggunaan obat-obat berpotensi hepatotoksik dengan derajat sirosis hati, sehingga dapat menjadi bahan masukan dalam pencegahan penyakit hati tahap lanjut dan peningkatan mutu pelayanan medis di rumah sakit.

### 6.5 Keterbatasan Penelitian

Penelitian ini menggunakan metode deskriptif dimana data diperoleh secara retrospektif sehingga terdapat keterbatasan dalam menyusun kriteria sampel. Beberapa data seperti riwayat penyakit, riwayat penggunaan obat dan pola hidup pasien yang dapat mempengaruhi data laboratorium bilirubin, albumin, masa protrombin atau INR, asites, dan ensefalopati sulit diketahui.

