

1 PROFIL PENGGUNAAN OBAT BERPOTENSI HEPATOTOXIK DAN

2 DERAJAT FIBROSIS HATI BERDASARKAN SKOR ASPARTATE

3 AMINOTRANSFERASE TO PLATELET RATIO INDEX (APRI) PADA PASIEN

4 HEPATITIS B KRONIS

5 (Penelitian Dilakukan di RSUD Dr. Saiful Anwar Malang)

6 The Profile of Potentially Hepatotoxic Drugs Use and Liver Fibrosis Degree Based

7 on Aspartate Aminotransferase To Platelet Ratio Index (APRI) Score in Chronic

8 Hepatitis B Patients

9 (Research Conducted in Dr. Saiful Anwar General Hospital Malang)

10 **Rizki Rian Chairulita, Anisyah Achmad, Syifa Mustika**

11 Program Studi Farmasi, Fakultas Kedokteran, Universitas Brawijaya

12 Jl. Veteran, Malang 65145, Telp. 0341-551611, 575777

13 E-mail: [rizchairulita@gmail.com](mailto:rizchairulita@gmail.com)

14 **ABSTRAK**

15 Perkembangan penyakit hepatitis B dapat menyebabkan terjadinya fibrosis hati. Fibrosis hati  
16 merupakan keadaan lanjutan dari hepatitis kronis yang bersifat *reversible* untuk itu diagnosis  
17 fibrosis hati sangat penting diketahui lebih awal. Skor *Aspartate aminotransferase-to-Platelet Ratio*  
18 *Index* (APRI) merupakan salah satu pemeriksaan non invasif untuk menentukan derajat fibrosis  
19 hati. Progresivitas infeksi virus hepatitis B kronis dapat berlangsung lebih cepat dengan adanya  
20 penggunaan terapi obat berpotensi hepatotoksik. Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui profil  
21 penggunaan obat berpotensi hepatotoksik dan derajat fibrosis hati berdasarkan skor APRI pada  
22 pasien hepatitis B kronis. Penelitian dilakukan secara observasional dengan metode deskriptif  
23 menggunakan data rekam medis secara retrospektif Januari 2014-Desember 2015. Besar sampel  
24 yang memenuhi kriteria inklusi adalah 32 orang. Hasil penelitian menunjukkan bahwa 8 orang  
25 (25%) tidak fibrosis hati, 9 orang (28,125%) fibrosis hati tidak signifikan, 4 orang (12,5%) fibrosis  
26 hati signifikan dan yang tertinggi 11 orang (34,375%) sirosis hati. Obat berpotensi hepatotoksik  
27 yang paling banyak digunakan oleh pasien adalah metoklopramid sebanyak 25 orang (30,86%) dan  
28 omeprazole sebanyak 20 orang (24,69%).

29 Kata kunci : Hepatitis B kronis, Fibrosis Hati, Skor *Aspartate aminotransferase-to-platelet Ratio*  
30 *Index* (APRI), Obat Hepatotoksik

31 **ABSTRACT**

32 Development of hepatitis B virus infection can lead to liver fibrosis. Liver fibrosis is an  
33 advanced state of chronic hepatitis which is reversible, for the diagnosis of liver fibrosis is very  
34 important to know early. *Aspartate aminotransferase-to-Platelet Ratio Index* (APRI) score is one of  
35 the non-invasive examination to determine the degree of liver fibrosis. Progression of chronic  
36 hepatitis B virus infection can happen more quickly with the use of hepatotoxic drug. This research  
37 aims to determine the relationship of hepatotoxic drug use with the incidence of liver fibrosis based  
38 on the *Aspartate aminotransferase-to-Platelet Ratio Index* (APRI) score.



41 on Aspartate aminotransferase-to-Platelet Ratio Index (APRI) score in patients of chronic hepatitis  
42 B. This research is observational research with descriptive method used retrospective medical  
43 record from January 2014-December 2015. The sample size that met the inclusion criteria was 32  
44 people. The results showed that 8 (25%) not liver fibrosis, 9 (28,125%) liver fibrosis not  
45 significant, 4 (12,5%) liver fibrosis significant, and the highest 11 (34,375%) liver cirrhosis.  
46 Potentially hepatotoxic drugs most widely used by patients were metoclopramide by 25 people  
47 (30,86%), and omeprazole by 20 people (24,69%).

48  
49 Keywords : *Chronic hepatitis B, Liver fibrosis, Aspartate aminotransferase-to-platelet Ratio Index*  
50 (*APRI*) *score, Hepatotoxic drug.*

## 51 PENDAHULUAN

53 Infeksi virus hepatitis B adalah penyebab paling umum terjadinya penyakit hati akut dan  
54 kronis di seluruh dunia yang dapat berkembang dan menyebabkan terjadinya fibrosis hati, sirosis  
55 hati, dan karsinoma hepatoseluler<sup>1</sup>.

56 Hepatitis B kronik menginfeksi lebih dari 400 juta orang di seluruh dunia dan menyebabkan  
57 masalah kesehatan yang serius<sup>1</sup>. Angka prevalensi hepatitis B yang tinggi tersebut terutama di Asia  
58 Tenggara dan Afrika, di mana 5-15% populasi merupakan karier hepatitis B kronik, dan hampir  
59 25% di antaranya mengalami penyakit hati kronik seperti fibrosis hati hingga sirosis dan karsinoma  
60 hepatosellular<sup>2</sup>.

61 Fibrosis hati adalah hasil dari respon penyembuhan cedera jaringan hati yang ditandai  
62 dengan adanya akumulasi matriks ekstraselluler. Fibrosis hati bersifat *reversible* dan masih dapat  
63 dihambat perkembangannya sehingga diagnosis fibrosis hati sangat penting untuk diketahui lebih  
64 awal untuk memulai terapi<sup>3</sup>. Fibrosis hati apabila tidak terdiagnosa sejak awal dapat berkembang  
65 menjadi sirosis hati yang bersifat *irreversible* dimana fungsi hati tidak dapat dikembalikan ke  
66 keadaan awal<sup>4</sup>. Ada kesulitan dalam mendiagnosa fibrosis hati dikarenakan onset fibrosis hati tidak  
67 terdeteksi<sup>5,6</sup>.

68 Evaluasi standar untuk mendiagnosis fibrosis hati adalah biopsi hati<sup>7</sup>. Biopsi hati memiliki  
69 beberapa keterbatasan antara lain pemeriksannya yang invasif dan mahal serta menimbulkan rasa  
70 nyeri dan perdarahan<sup>8</sup>. Saat ini banyak dikembangkan pemeriksaan non invasif untuk menentukan  
71 derajat fibrosis hati salah satunya dengan skor *Aspartate aminotransferase-to-Platelet Ratio Index*  
72 (APRI) yang mempunyai kelebihan karena hanya meliputi dua pemeriksaan laboratorium dengan



73 biaya yang murah dan rutin dilakukan pemeriksannya pada pasien dengan penyakit hati yaitu AST  
74 dan platelet. Skor APRI memiliki sensitivitas 49% dan spesifitas 75% dalam menunjukkan kejadian  
75 fibrosis hati signifikan<sup>1</sup>.

76 Pasien dengan hepatitis B kronis lebih rentan terhadap kejadian hepatotoksik dibandingkan  
77 dengan pasien normal. Progresivitas infeksi virus hepatitis B dapat berlangsung lebih cepat dengan  
78 adanya penggunaan terapi obat hepatotoksik, yaitu obat dengan metabolisme  $\geq 50\%$  di hati. Obat  
79 berpotensi hepatotoksik secara signifikan dapat menyebabkan kerusakan hati fatal sebesar 35%,  
80 gagal hati sebesar 28% dan cedera hati sebesar 23%<sup>9</sup>.

81 Sampai saat ini, penelitian mengenai profil penggunaan obat berpotensi hepatotoksik dan  
82 derajat fibrosis hati berdasarkan skor *Aspartate aminotransferase-to-platelet Ratio Index* (APRI)  
83 pada pasien hepatitis B kronis masih kurang. Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui profil  
84 penggunaan obat berpotensi hepatotoksik dan derajat fibrosis hati berdasarkan skor *Aspartate*  
85 *aminotransferase-to-platelet Ratio Index* (APRI) pada pasien hepatitis B kronis di RSUD Dr. Saiful  
86 Anwar Malang.

## 87 88 METODE

89 Penelitian ini merupakan jenis penelitian observasional dengan metode penelitian deskriptif  
90 kuantitatif. Data diperoleh secara retrospektif dari rekam medis kesehatan (RMK) pada pasien rawat  
91 inap di Instalasi Rawat Inap (IRNA) Kelas I RSUD Dr. Saiful Anwar Malang. Penelitian dilakukan  
92 di RSUD Dr. Saiful Anwar Malang pada bulan September 2015 hingga Juli 2016. Besar sampel  
93 penelitian diambil dari total pasien dalam 2 tahun periode bulan Januari 2014-Desember 2015  
94 melalui rekam medis kesehatan (RMK) pasien hepatitis B kronis. Kriteria inklusi penelitian ini  
95 adalah pasien hepatitis B kronis dengan data penggunaan obat-obat berpotensi hepatotoksik dan  
96 data laboratorium (AST dan Platelet) dan HbsAg positif. Kriteria eksklusi penelitian ini pasien



97 sirosis hati, karsinoma hepatoseluler dan trombositopenia purpura. Analisis data yang digunakan  
 98 adalah analisis deskriptif kuantitatif meliputi data demografi (jenis kelamin dan usia), komplikasi  
 99 penyakit dan penyakit penyerta, penggunaan obat berpotensi hepatotoksik, serta data laboratorium  
 100 berupa AST dan Platelet.

## 101 HASIL

103 Pada penelitian ini, diperoleh data karakteristik pasien yang mencakup jenis kelamin, usia,  
 104 komplikasi penyakit, penyakit penyerta, penggunaan obat berpotensi hepatotoksik, dan derajat  
 105 fibrosis hati berdasarkan skor *Aspartate Aminotransferase to Platelet Ratio Index*. Yang dapat  
 106 dilihat pada Tabel 1.

107 **Tabel 1. Karakteristik Pasien Hepatitis B Kronis**

<b>Karakteristik Pasien</b>		<b>Jumlah</b>	<b>Percentase</b>
<b>Jenis Kelamin</b>	Laki-laki	19	59,37%
	Perempuan	13	40,62%
	<b>Total</b>	<b>32</b>	<b>100%</b>
<b>Usia</b>	17-25	3	9,375%
	26-35	6	18,75%
	36-45	4	12,5%
	46-55	12	37,5%
	56-65	4	12,5%
	>65	3	9,375%
<b>Total</b>		<b>32</b>	<b>100%</b>
<b>Komplikasi Penyakit</b>	Anemia	11	24,4%
	Sindrom Dispepsia	8	17,7%
	Hipoalbumin	7	15,5%
	Hematemesis Melena	6	13,33%
	Varises Esofagus	4	8,8%
	Hipokalemia	4	8,8%
	Asites	3	6,67%
	<i>Hepatic encephalopathy</i>	2	4,4%
<b>Total</b>		<b>45</b>	<b>100%</b>
<b>Penyakit Penyerta</b>	<i>CKD stage V on HD</i>	3	9,375%
	<i>Acute Kidney Injury</i>	3	9,375%
	Tidak Terdapat Penyakit Penyerta	26	81,25%
<b>Total</b>		<b>32</b>	<b>100%</b>
<b>Distribusi Penggunaan Obat Berpotensi Hepatotoksik</b>	Metoklopramid	25	30,86%
	Omeprazole	20	24,69%
	Furosemid	11	13,5%
	Parasetamol	9	11,1%
	Laktulosa	8	9,8%
	Ranitidin	8	9,8%
<b>Total</b>		<b>81</b>	<b>100%</b>

110

Karateristik Pasien		Jumlah	Percentase
Derajat Fibrosis Hati Berdasarkan Skor APRI	Tidak Fibrosis Hati	8	25%
	Fibrosis Hati Tidak Signifikan	9	28,125%
	Fibrosis Hati Signifikan	4	12,5%
	Sirosis Hati	11	34,375%
<b>Total</b>		<b>32</b>	<b>100%</b>
<b>Rerata Kadar AST (<math>\mu</math>L)</b>		$197,56 \pm 274,412$	
<b>Rerata Kadar Platelet (<math>\mu</math>L)</b>		$235.300 \pm 128.670$	

111

112

**Tabel 2. Derajat Fibrosis Hati Berdasarkan Penggunaan Obat Berpotensi Hepatotoksik**

Jumlah Obat Berpotensi Hepatotoksik	Tidak Fibrosis Hati	%	Fibrosis Hati Tidak Signifikan	%	Fibrosis Hati Signifikan	%	Sirosis Hati	%
1-2 obat	1	3,12%	3	9,3%	1	3,12%	0	0%
3-4 obat	5	15,6%	2	6,25%	1	3,12%	3	9,3%
5-7 obat	2	6,25%	4	12,5%	2	6,25%	8	25%

113

## DISKUSI

Hasil penelitian menunjukkan bahwa jumlah pasien hepatitis B kronis laki-laki lebih banyak yaitu 19 pasien (59,37%) dan sisanya sebanyak 13 pasien (40,62%) berjenis kelamin perempuan. Berdasarkan penelitian sebelumnya oleh Luntungan. (2013) menunjukkan hasil yang sebanding yaitu penderita hepatitis B lebih banyak pada laki – laki sebanyak 67,1% dan sisanya sebanyak 32,9% berjenis kelamin perempuan<sup>10</sup>.

Kejadian tertinggi terjadinya hepatitis B berada dalam rentang usia 46-55 tahun, yaitu sebesar 37,5% (12 pasien). Berdasarkan Riset Kesehatan Dasar (Riskesdas) dengan pengumpulan sampel darah dan dilakukan pemeriksaan biomedis dari 30.000 rumah tangga di Kabupaten/Kota di seluruh Indonesia menunjukkan bahwa prevalensi Hepatitis B Kronis dengan angka tertinggi pada kelompok usia 45-49 tahun sebesar 11,9%<sup>11</sup>. Kejadian tertinggi terdapat pada rentang usia 46-55 tahun dapat disebabkan oleh menurunnya aktivitas dari *superoxide dismutase* yang berperan sebagai enzim pelindung di hati seiring bertambahnya usia, enzim tersebut berperan dalam peningkatan sensitivitas dari hepatosit pada komponen xenobiotik. Penurunan enzim tersebut



128 menyebabkan penurunan sensitivitas dari hepatosit sehingga jumlah patogen dan resiko terjadinya  
129 penyakit hati pada rentang usia tersebut meningkat<sup>12</sup>.

130 Hasil penelitian ini juga menunjukkan bahwa pasien hepatitis B kronis memiliki komplikasi  
131 penyakit dan penyerta yang beragam. Komplikasi penyakit yang tertinggi terjadi pada  
132 pasien hepatitis B kronis antara lain anemia 11 pasien (24,4%), sindrom dispepsia 8 pasien (17,7%),  
133 hipoalbumin 7 pasien (15,5%). Anemia menjadi komplikasi penyakit tertinggi dikarenakan hati  
134 merupakan organ penting yang turut mempertahankan sistem *hematopoiesis* sedangkan pada  
135 penyakit hati yang kronis hati tidak dapat lagi melaksanakan fungsinya dengan normal maka sistem  
136 *hematopoiesis* juga akan terganggu sehingga anemia dapat terjadi<sup>13</sup>. Untuk komplikasi penyakit  
137 yaitu sindrom dispepsia sesuai dengan penelitian Ching et al. dimana ditunjukkan adanya hubungan  
138 antara peningkatan kejadian penyakit saluran pencernaan pada pasien dengan infeksi virus hepatitis  
139 B kronis<sup>14</sup>. Komplikasi penyakit hipoalbumin disebabkan karena adanya kerusakan sel-sel hati  
140 sehingga menurunkan kemampuan hati dalam mensintesis albumin dalam jumlah normal, sehingga  
141 kadar albumin dalam darah rendah<sup>15</sup>.

142 Penyakit penyerta yang sering terjadi pada pasien adalah CKD (*Chronic Kidney Disease*)  
143 stage V dengan Hemodialisa yaitu 3 pasien (9,375%) dan Acute Kidney Injury 3 pasien (9,375%).  
144 *Chronic Kidney Disease* (CKD) sering bersamaan dengan penyakit hati. Koeksistensi dari penyakit  
145 hati kronis pada pasien CKD yang menjalani hemodialisis merupakan penyebab penting morbiditas  
146 dan mortalitas. Pasien CKD berada dalam kelompok risiko tinggi terhadap paparan virus hepatitis  
147 karena berbagai alasan seperti gangguan humorai dan sistem imun seluler, transfusi darah,  
148 menggunakan mesin yang sama dan atau berbagi kamar yang sama dengan pasien yang terinfeksi,  
149 risiko penyebaran infeksi dari staf kesehatan pada saat periode dialisis<sup>16</sup>.

150 Hasil rerata kadar AST menunjukkan kadar rerata yang lebih tinggi dibandingkan kadar  
151 normal AST yaitu 15-37 µ/L. Rerata kadar AST sampel pasien hepatitis B kronis adalah  $197.56 \pm$   
152 274.412 dengan rentang kadar AST yang sangat besar antara nilai terendah dengan nilai tertinggi,



153 yakni antara 15-1118  $\mu\text{L}$ . Peningkatan kadar AST pada pasien dengan penyakit hati juga  
154 ditunjukkan oleh penelitian Shin *et al.* yang memiliki rerata AST sebesar  $183.6 \pm 131.2$  dengan  
155 rentang antara nilai terendah dan tertinggi, yaitu  $28-771 \mu\text{L}^{17}$ .

156 Sementara itu, rerata jumlah platelet berada pada rentang normal jumlah platelet yaitu  
157  $150.000 - 450.000 \mu\text{L}$ . Rerata jumlah platelet sampel pasien hepatitis B kronis adalah  $235.300 \pm$   
158  $128.670$  dengan rentang jumlah platelet yang cukup besar yaitu  $83.000 - 452.000 \mu\text{L}$ . Rerata  
159 jumlah platelet yang berada dalam rentang normal juga terdapat pada hasil penelitian Shin *et al.*  
160 dengan rerata yakni  $173.500 \pm 45.100$  dalam rentang platelet  $77.000-296.000 \mu\text{L}^{17}$ . Jumlah platelet  
161 seharusnya cenderung menurun dengan meningkatnya derajat fibrosis<sup>18</sup>. Tetapi berdasarkan  
162 pengalaman klinis cukup banyak pasien penyakit hati kronik dengan jumlah trombosit normal,  
163 sehingga dapat diperkirakan adanya mekanisme lain dalam patogenesis terjadinya kadar trombosit  
164 yang turun pada pasien dengan penyakit hati kronis<sup>19</sup>.

165 Obat berpotensi hepatotoksik yang paling banyak digunakan oleh pasien hepatitis B kronis  
166 adalah metoklopramid yang digunakan sebanyak 30,86% (25 pasien) dan omeprazol sebanyak  
167 24,69% (20 pasien). Metoklopramid dan omeprazol sering digunakan pada pasien hepatitis B kronis  
168 dikarenakan adanya sindrom dispepsia yang merupakan komplikasi penyakit yang sering muncul  
169 pada pasien, serta gejala mual dan muntah yang terjadi pada pasien dengan hepatitis B kronis.

170 Metoklopramid merupakan obat yang penggunaannya paling banyak pada pasien yakni  
171 30,86% (25 pasien), merupakan obat golongan anti *emetik prokinetik* yang memiliki mekanisme  
172 meningkatkan kekuatan *sfingter esofagus* bagian bawah, *peristaltis esofagus*, dan mempercepat  
173 pengosongan lambung<sup>20</sup>. Mekanisme hepatotoksitas pada metoklopramid dikarenakan  
174 metoklopramid mengalami metabolisme lintas pertama, dan sebagian dimetabolisme oleh sitokrom  
175 P450<sup>21</sup>.

176 Omeprazol merupakan salah satu obat hepatotoksik yang cukup banyak digunakan. Hasil  
177 penelitian menunjukkan penggunaan omeprazol yang cukup banyak yakni 24,69% (20 pasien).

178 Omeprazol termasuk obat golongan *Proton Pump Inhibitor* (PPI) yang memiliki mekanisme aksi  
179 memblokir kerja enzim *hydrogen-kalium adenosinetriphosphatase* (KH ATPase) yang akan  
180 memecah KH ATP yang menghasilkan energi sehingga dapat digunakan untuk mengeluarkan asam  
181 dari kanalikuli serta pariental ke dalam lumen lambung<sup>22</sup>. Efek hepatotoksitas akibat penggunaan  
182 omeprazol disebabkan karena omeprazol dimetabolisme oleh enzim hati sitokrom P450<sup>23</sup>. Dan juga  
183 dikarenakan omeprazol mengalami metabolisme lintas pertama di hati dalam jumlah besar<sup>24</sup>. Reaksi  
184 hepatotoksitas yang dapat terjadi akibat penggunaan omeprazol ditandai oleh peningkatan serum  
185 ALT > 3 kali nilai normal<sup>25</sup>. Pada pasien dengan penyakit hati kronik sebaiknya dilakukan  
186 penurunan dosis hal ini terkait dengan bioavailibilitas omeprazol yang meningkat pada kondisi  
187 kerusakan hati kronik<sup>26</sup>. Dosis yang disarankan adalah 10-20mg/hari pada pasien dengan kerusakan  
188 hati<sup>27</sup>. Sedangkan dosis yang digunakan oleh pasien adalah 40 mg/ hari, sehingga sebaiknya  
189 dilakukan penurunan dosis karena dikhawatirkan dapat memperparah kerusakan hati yang telah  
190 terjadi pada pasien.

191 Pasien dengan hepatitis B kronis yang mendapatkan obat berpotensi hepatotoksik  
192 perkembangannya menjadi fibrosis atau sirosis hati lebih tinggi dikarenakan pasien dengan penyakit  
193 hati kronis dapat mengalami peningkatan cedera hati<sup>28</sup>. Hal ini dikarenakan secara farmakokinetik  
194 dan farmakodinamik terjadi penurunan fungsi hati untuk membersihkan darah saat mengeliminasi  
195 obat-obatan yang dimetabolisme oleh hati itu sendiri atau ekskresi bilier yang mempengaruhi  
196 peningkatan protein plasma yang pada akhirnya terjadi pada proses distribusi dan eliminasi<sup>29</sup>.

197 Perhitungan skor APRI dilakukan pada 32 pasien hepatitis B kronis menunjukkan bahwa 8  
198 pasien (25%) tidak fibrosis hati, 9 pasien (28,125%) fibrosis hati tidak signifikan,4 pasien (12,5%)  
199 fibrosis hati signifikan dan yang tertinggi 11 pasien (34,375%) sirosis hati. Pada perhitungan  
200 dengan menggunakan skor APRI yang dilakukan pada 32 pasien hepatitis B kronis, ditemukan  
201 presentase paling banyak adalah pada sirosis hati yakni 34,375% (11 pasien) hal ini dapat  
202 dikarenakan Infeksi virus hepatitis B bersifat asimptomatik sehingga mengakibatkan seringkali  
203 perkembangan penyakit baru diketahui setelah infeksi virus hepatitis B berkembang menjadi sirosis



204 hati<sup>30</sup>. Presentase paling banyak pada kategori sirosis hati juga dapat disebabkan karena pada  
205 penelitian ini kategori jenis kelamin tertinggi adalah pada jenis kelamin laki-laki dimana ada  
206 perbedaan pada fungsi fisiologis tubuh laki-laki dikarenakan adanya hormon androgen yang  
207 mempunyai efek stimulasi replikasi virus hepatitis B yang dimediasi oleh *Androgen Receptor* (AR).  
208 *Androgen Receptor* juga dapat diaktivasi oleh faktor lain selain androgen, faktor lain tersebut adalah  
209 faktor pertumbuhan, inter-leukin 6 (IL-6) dan tirosin kinase yang dapat meningkatkan replikasi  
210 virus hepatitis B pada pasien jenis kelamin laki-laki<sup>31</sup>. Tidak hanya itu hal ini juga dapat disebabkan  
211 adanya perbedaan perilaku dan gaya hidup antara pria dan wanita. Sebagai contoh penularan tattoo,  
212 homoseksual, pemakai narkoba cenderung lebih banyak terjadi pada pria, apabila memakai tattoo  
213 kelihatan lebih hebat dan infeksi menular seksual lebih sering terjadi pada homoseksual daripada  
214 heteroseksual karena melakukan hubungan melalui anal. Disamping itu kesadaran berobat pria lebih  
215 rendah dibandingkan dengan wanita<sup>32</sup>. Sementara itu, pada perempuan terdapat hormon estrogen  
216 yang dapat melindungi hepatosit dari peningkatan derajat penyakit hati atau transformasi keganasan  
217 melalui regulasi yang dilakukan oleh sel kupffer<sup>33</sup>.

218 Setiap pasien menggunakan obat berpotensi hepatotoksik dengan jumlah yang berbeda-beda,  
219 jumlah penggunaan obat berpotensi hepatotoksik terkecil yaitu 1 jenis obat berpotensi hepatotoksik  
220 dan jumlah penggunaan obat berpotensi hepatotoksik terbesar yaitu 7 jenis obat berpotensi  
221 hepatotoksik. Hasil penelitian menunjukkan bahwa jumlah penggunaan obat berpotensi  
222 hepatotoksik terbesar ditemukan pada pasien kategori sirosis hati dengan jumlah 5-7 obat berpotensi  
223 hepatotoksik digunakan oleh delapan pasien (25%). Semakin banyak jumlah obat berpotensi  
224 hepatotoksik yang dikonsumsi oleh pasien maka semakin meningkat pula derajat fibrosis hati pada  
225 pasien. Dikarenakan obat hepatotoksik adalah obat yang dapat menginduksi kerusakan hati atau  
226 biasanya disebut *drug induced liver injury*<sup>34</sup>.

227 Hasil penelitian menunjukkan bahwa 8 orang (25%) tidak fibrosis hati, 9 orang (28,125%)  
228 fibrosis hati tidak signifikan, 4 orang (12,5%) fibrosis hati signifikan dan yang tertinggi 11 orang



(34,375%) sirosis hati. Obat berpotensi hepatotoksik yang paling banyak digunakan oleh pasien adalah metoklopramid sebanyak 25 orang (30,86%) dan omeprazole sebanyak 20 orang (24,69%).

## DAFTAR PUSTAKA

1. Jin Y., Guo X., Qian G., Tu H. Sequential Accumulation of the Mutations in Core Promoter of Hepatitis B Virus is Associated with the Development of Hepatocellular Carcinoma in Qidong, China. *Journal of Hepatology*, 2012, 49: 718-725.
2. Wu SD, Wang JY, Li L. 2010. *Staging of liver fibrosis in chronic hepatitis B patients with a composite predictive model: A comparative study*. World J Gastroenterol, 16(4):501-507.
3. Bataller R, Brenner DA. 2005. Liver Fibrosis. *The Journal of Clinical Investigation*, 115 (2): 209-218.
4. Friedman S, Grendell J, McQuaid K. 2003. Current diagnosis and treatment in gastroenterology, edisi ke-2, London: McGraw-Hill.
5. Wallace K, Burt AD, Wright MC. Liver Fibrosis. *Biochemical Journal*, 2008;411:1-8.
6. Ramon B, Daud AB. Liver Fibrosis. *The Journal of Clinical Investigation* 2005;115:209-18.
7. McGoogan KE, Smith PB, Choi SS, Berman W, Jhaveri R, 2010. Performance of the AST to Platelet Ratio Index (APRI) as a Noninvasive Marker of Fibrosis in Pediatric Patients with Chronic Viral Hepatitis, *Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition*, 50 (3): 344-346.
8. Stibbe KJM, Verveer C, Francke J, Hansen BE, Zondervan PE, Kuipers EJ, Knegt RJ. 2011. *Comparison of non-invasive assessment to diagnose liver fibrosis in chronic hepatitis B and hepatitis C patients*, Erasmus Journal of Medicine, 1 (2):7-13.
9. Lammert C., Einar B., Anna N., Naga C. Oral Medication with Significant Hepatic Metabolism at Higher Risk for Hepatic Adverse Events. *Hepatology*, 2010, 51: 615-620.
10. Luntungan LZ, Fatimawali, Bodhi W. Studi Karakteristik dan Penggunaan Obat Pada Penderita Hepatitis B di Rumah Sakit Pemerintah Kota Manado Periode Januari 2011-Desember 2012. *Jurnal Ilmiah Farmasi-UNSRAT*, 2013, Vol. 2 (3).



- 256 11. Badan Penelitian dan Pengembangan Kesehatan Departemen Kesehatan Republik Indonesia.  
257 2008. *Laporan Riset Kesehatan Dasar Tahun 2007*, Departemen Kesehatan Republik  
258 Indonesia, Jakarta.
- 259 12. Frith J, Jones D, Newton, JL. 2009. *Chronic liver disease in an ageing population, Age and*  
260 *Ageing*, 38: 11-18.
- 261 13. Iman Supandiman. 2001. *Anemia sideroblastik*. Buku ajar ilmu penyakit dalam. Edisi 3.  
262 Jakarta. FKUI. p 512 - 4.
- 263 14. Ching SH, Chia C, Pin C, Hans H. 2010. Increased Incidence of Gastroesophageal Disease in  
264 Patients with Chronic Hepatitis B Virus Infection. *Hepatol Int*. 4:585-593.
- 265 15. Black JM, Hawks JH. 2009. *Medical Surgical Nursing: Clinical Management for Positive*  
266 *Outcomes*, 8th edition, Elsevier Saunders, USA.
- 267 16. Sit D, Kadiroglu AK, Kayabasi H, Yilmaz ME, Goral V. 2007. *Seroprevalence of hepatitis B*  
268 *and C viruses in patients with chronic kidney disease in the predialysis stage at a University*  
269 *Hospital in Turkey*. *Intervirology*;50:133-7.
- 270 17. Shin WG, Park SH, Jang MK, Hahn TH, Kim JB, Lee MS, Kim DJ, Jun SY, Park CK. 2008.  
271 *Aspartate Aminotransferase to Platelet Ratio Index (APRI) can Predict Liver Fibrosis in*  
272 *Chronic Hepatitis B*, *Digestive and Liver Disease*, 40: 267-274.
- 273 18. Wai CT, Greenson JK, Fontana RJ, Kalbfleisch JD, Marrero JA, Conjeevaram HS, Lok ASF.  
274 2003. A simple noninvasive index can predict both significant fibrosis and cirrhosis in  
275 patients with chronic hepatitis C. *Hepatology*, 38:518.
- 276 19. Schuppan D, Afdhal NH. 2008. *Liver Cirrhosis*. *The Lancet*, 371(9615):838-851.
- 277 20. Johnson DA. 2013. *New Guidelines on GERD*,  
278 ([http://gastroenterology.jwatch.org/issue\\_pdf/JG1305.pdf](http://gastroenterology.jwatch.org/issue_pdf/JG1305.pdf), diakses pada tanggal 11 Agustus  
279 2016).
- 280 21. Desta Z, Wu GM, Morocho AM, Flockhart DA. 2002. *The Gastropokinetic and Antiemetic*  
281 *Drug Metoclopramide Is a Substrate and Inhibitor of Cytochrome P450 2D6*. *The American*  
282 *Society for Pharmacology and Experimental Therapeutics*.
- 283 22. Tarigan I. 2013. Hubungan Derajat Fibrosis Hati dengan Skor APRI dibandingkan dengan  
284 Fibroscan pada Pasien Hepatitis B dan C Kronik. Tesis. Tidak Diterbitkan, Fakultas  
285 Kedokteran Universitas Sumatera Utara, Medan.



- 286 23. Gonzalez HM, Romero EM, Peregrina AA *et al.* 2003. *CYP2C19- and CYP3A4-dependent*  
287 *omeprazole metabolism in west Mexicans.* J Clin Pharmacol 43:1211-1215
- 288 24. Anonim. 2014. *Micromedex Drug Information*, USA, Truven Health Analytics.
- 289 25. Navarro VJ, Senior JR. 2006. *Drug Related Hepatotoxicity. The New England Journal of*  
290 *Medicine*, 354;731-39.
- 291 26. Lacy CF, Lora LA, Morton PG, Leonard LL. 2009. *Drug Information Handbook 18<sup>th</sup> Edition*,  
292 North American, Lexi-Comp American Pharmacists Association.
- 293 27. Sweetman, SC. 2009. *Martindale: The Complete Drug Reference 36<sup>th</sup> Edition*, UK,  
294 Pharmaceutical Press.
- 295 28. Herlianto B. 2015. *Perbandingan Efek Hepatoprotektif dari Ekstrak Silimarin dan*  
296 *Arcangelesia Flava terhadap Kerusakan Hepar yang diinduksi oleh Rifampicin, Isoniazide*  
297 *dan Pyrazinamide pada Tikus Wistar.* Karya Akhir. Tidak Diterbitkan. Fakultas Kedokteran  
298 Universitas Brawijaya, Malang.
- 299 29. Dourakis SP. 2008. *Drug Therapy in Liver Diseases.* Annals Of Gastroenterology, 21(4) :  
300 215- 217.
- 301
- 302
- 303
- 304
- 305
- 306
- 307
- 308

Telah disetujui oleh,

Pembimbing I

Anisyah Achmad, S.Si, Apt., Sp.FRS

NIP. 197712232006042002