

Impact of Potentially Hepatotoxic Drug Use on Clinical Outcomes in Patients with Liver Cirrhosis

*Dampak Penggunaan Obat Berpotensi Hepatotoksik Terhadap Luaran Klinis
Pada Pasien Sirosis Hati*

**Ariesta Kirana Efmisa*, Devahimer Harsep Rosi, Rido Farnandi,
Azimatur Rahmi, Deswati, Khairil Armal**
Universitas M. Natsir, Jl. Tan Malaka, Bukit Canggih, Bukittinggi, Indonesia

ABSTRACT

Liver cirrhosis is a pathological liver disease characterized by the formation of fibrous tissue and regenerative nodules in liver cells. The potential for hepatotoxicity due to the use of hepatotoxic drugs leads to worsening of the liver disease suffered by these patients. This study aims to assess the impact of using potentially hepatotoxic drugs on patients' clinical outcomes. This study was an observational study with a cross-sectional design. Data were collected retrospectively through the medical records of patients with liver cirrhosis hospitalized in 2021. The clinical outcomes studied were SGOT, SGPT, albumin, total bilirubin and length of hospitalization. The results obtained were tested using the Kruskal-Wallis statistical test. A total of 62 patients with liver cirrhosis met the inclusion criteria as the study sample. The number of potentially hepatotoxic drug prescriptions received by patients based on Likelihood scores with categories A, B, C, D and E was 368 drugs out of 776 total drug prescriptions (47.4%). The most commonly prescribed potentially hepatotoxic drugs were paracetamol, ceftriaxon, and levofloxacin. It can be concluded that potentially hepatotoxic drugs are still prescribed to patients with liver cirrhosis. Age, gender, child pugh-score, number of drugs, and number of potentially hepatotoxic drugs had no significant effect ($p>0.1$) on SGOT, SGPT, albumin and total bilirubin. However, patients who received more drugs would have a higher.

Keywords: Liver cirrhosis, potentially hepatotoxic drugs, prescribing, clinical outcomes.

ABSTRAK

Sirosis hati adalah penyakit hati patologis yang ditandai dengan pembentukan jaringan fibrosa dan nodul regeneratif pada sel-sel hati. Potensi terjadinya hepatotoksitas karena penggunaan obat hepatotoksik menyebabkan bertambah parahnya penyakit hati yang diderita oleh pasien ini. Penelitian ini bertujuan untuk mengkaji dampak penggunaan obat berpotensi hepatotoksik terhadap luaran klinis pasien. Penelitian ini merupakan penelitian observasional dengan desain potong lintang. Pengambilan data dilakukan secara retrospektif melalui rekam medik pasien sirosis hati rawat inap tahun 2021. Outcome klinis yang dikaji yaitu nilai SGOT, SGPT, albumin, bilirubin total dan lama rawat inap. Hasil yang didapatkan diuji menggunakan uji statistik Kruskal-Wallis. Sebanyak 62 pasien sirosis hati memenuhi kriteria inklusi sebagai sampel penelitian. Jumlah peresepan obat berpotensi hepatotoksik yang diterima oleh pasien berdasarkan Likelihood scores dengan kategori A, B, C, D dan E adalah sebanyak 368 obat dari 776 total peresepan obat (47,4%). Obat berpotensi hepatotoksik yang paling banyak diresepkan yaitu paracetamol, ceftriaxon, dan levofloxacin. Dapat disimpulkan bahwa obat berpotensi hepatotoksik masih diresepkan kepada pasien sirosis hati. Usia, jenis kelamin, nilai child pugh-score, jumlah obat, dan jumlah obat berpotensi hepatotoksik tidak berpengaruh nyata ($p>0,1$) terhadap SGOT, SGPT, albumin dan bilirubin total. Namun, pasien yang mendapatkan obat yang lebih banyak akan mengalami rawatan yang lebih lama.

Kata kunci : Sirosis hati, obat berpotensi hepatotoksik, peresepan, luaran klinis.

*Corresponding Author: **Ariesta Kirana Efmisa**

Universitas M. Natsir, Jl. Tan Malaka, Bukit Canggih, Bukittinggi, Indonesia

Email: ariesta.kiranaefmisa@gmail.com

Pendahuluan

Sirosis adalah penyakit hati yang ditandai dengan pembentukan jaringan parut dan nodul regeneratif dalam sel hati (Dipiro, 2017). Kondisi ini menyebabkan perubahan bentuk dan ukuran hati yang disertai dengan peningkatan tekanan pada pembuluh darah dan penurunan aliran darah pada vena portal (Cheney, *et al.*, 2012). Berdasarkan data WHO (2013), Sirosis hati merupakan penyebab kematian kedua belas pada orang dewasa di seluruh dunia dengan angka kematian 1028 orang per tahun. Penyebab sirosis hati meliputi konsumsi alkohol, hepatitis B, C, dan D, penyakit hati metabolik, penyakit hati kolestatik, dan penggunaan obat-obatan seperti isoniazid, metildopa, estrogen, dan steroid. Penyebab sirosis yang paling umum di negara-negara Barat adalah konsumsi alkohol, hepatitis C, dan penyakit hati berlemak non-alkohol. Di kawasan Asia-Pasifik, hepatitis B adalah penyebab utama sirosis hati. Penyebab sirosis hati lainnya termasuk penyakit genetik seperti hemokromatosis dan penyakit Wilson, sirosis bilier primer, kolangitis sklerosis primer, dan hepatitis autoimun (Zhou, *et al.*, 2014). Gangguan fungsi hati dan komplikasi dapat mengakibatkan terapi yang kompleks dan beragam yang diterima pasien. Seiring dengan perkembangan penyakit hati, perubahan fungsi hati yang normal dan kerusakan hati meningkat. Berdasarkan hasil penelitian, diketahui bahwa pasien gagal hati masih menggunakan obat yang menyebabkan kerusakan hati, yaitu sebesar 35,32%, dengan 28 jenis obat. Perhatian khusus harus diberikan pada peresepan obat yang berpotensi hepatotoksik. Obat-obatan yang dapat menyebabkan kerusakan hati antara lain ranitidin, asam mefenamat, lansoprazol, ceftriaxon, omeprazol, dan asetaminofen. Hal ini menunjukkan bahwa pasien dengan gangguan hati telah mengonsumsi obat yang menyebabkan kerusakan hati (Dewi, *et al.*, 2016).

Penggunaan obat pada sirosis hati memerlukan perencanaan yang baik, pemilihan penggunaan obat, pemantauan respon terhadap pengobatan yang diberikan dan pengendalian terapi obat sesuai dosis dan interval pemberian. Skor Child-Pugh digunakan untuk menilai tingkat keparahan hati. Menyesuaikan dosis obat dengan kebutuhan masing-masing pasien dapat memaksimalkan kemanjuran terapeutik dan meminimalkan efek samping pengobatan (Devi, *et al.*, 2016). Perubahan farmakokinetik pada sirosis hati menyebabkan konsentrasi obat sistemik yang lebih tinggi, waktu paruh yang lebih lama ($t_{1/2}$) sehingga meningkatkan risiko efek samping yang serius dan toksisitas (Weersink, *et al.*, 2016).

Dilain pihak timbulnya penyakit hati akut dan kronis dapat disebabkan oleh obat-obat penginduksi kerusakan liver/ drug induced liver injury (DILI) atau bersifat hepatotoksik. Hepatotoksisitas yang diakibatkan oleh obat merupakan masalah klinis yang sangat berisiko. Kondisi ini dapat mempengaruhi proses metabolisme hati (Robiyanto, *et al.*, 2019). Pertimbangan yang bijaksana harus diberikan saat meresepkan obat yang berpotensi hepatotoksik. Obat-obatan yang dapat menginduksi kerusakan hati antara lain ranitidin, asam mefenamat, lansoprazol, cefadroxil, omeprazol, dan parasetamol. Hal ini menunjukkan bahwa pasien gangguan fungsi hati mendapatkan obat penginduksi kerusakan hati (Dewi, *et al.*, 2016).

Bahan dan Metode

Penelitian ini dilakukan di RSUP DR. M. Djamil Padang. Data diperoleh dari rekam medis pasien rawat inap periode Januari 2022 – Desember 2022 pasien sirosis hati. Penelitian ini merupakan penelitian *cross-sectional study* menggunakan data retrospektif. Teknik pengambilan sampel dilakukan dengan menggunakan *purposive sampling*.

Untuk kriteria inklusi dan eksklusi pada penelitian ini yaitu :

1. Kriteria inklusi
 - a. Pasien sirosis hati dengan umur 18-60 tahun
 - b. Pasien sirosis hati dengan atau tanpa penyakit penyerta
2. Kriteria eksklusi
 - a. Sirosis hati yang berkembang menjadi kanker.
 - b. Pasien sirosis pulang paksa
 - c. Memiliki data rekam medis tidak lengkap atau hilang.

Analisis Data

1. Masing-masing nilai laboratorium (SGOT, SGPT, albumin, dan bilirubin total) diinterpretasikan dalam persentase perubahan.

$$\text{Persentase perubahan} = \frac{\text{nilai awal} - \text{nilai akhir}}{\text{nilai awal}} \times 100\%$$

2. Pengaruh usia, jenis kelamin, nilai child pugh score, jumlah obat, dan jumlah obat berpotensi hepatotoksik terhadap luaran klinis dilakukan menggunakan uji statistik Kruskal-Wallis.

Hasil dan Pembahasan

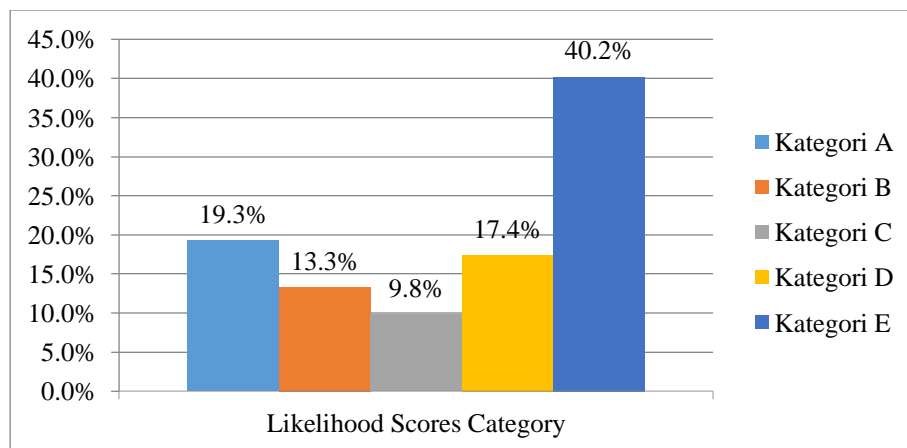
1. Obat Berpotensi Hepatotoksik

Pada Tabel 1 terlihat bahwa 62 pasien (100%) diresepkan obat-obat yang berpotensi hepatotoksik. Obat-obat berpotensi hepatotoksik yang diberikan umumnya merupakan obat-obat yang digunakan sebagai terapi untuk mengatasi komplikasi yang diderita oleh pasien sirosis hati seperti spironolacton, lansoprazol, ciprofloxacin, ceftriaxon, omeprazol dan lain-lain.

Tabel 1. Distribusi frekuensi pasien sirosis hati berdasarkan persepsian obat berpotensi hepatotoksik

No.	Penggunaan obat berpotensi hepatotoksik	Jumlah (orang)	Persentase (%)
1.	Ada	62	100
2.	Tidak ada	0	0
Total		62	100

Obat hepatotoksik atau disebut juga dengan *drug induced liver injury* (DILI). Potensi DILI suatu obat diklasifikasikan ke dalam enam kategori berdasarkan database LiverTox yaitu kategori A,B,C,D, dan E. Kategori A adalah obat yang menyebabkan cedera hati secara langsung atau idiosinkratik dan lebih dari 50 kasus cedera hati telah dilaporkan dalam literatur yang dipublikasikan. Kategori B dilaporkan dan diketahui sangat mungkin menyebabkan kerusakan hati idiosinkratik. Kategori C mungkin menyebabkan kerusakan hati idiosinkratik tetapi tidak ada tanda karakteristik yang telah diidentifikasi. Jumlah kasus empat hingga sebelas kejadian hepatotoksitas yang dipublikasikan. Kategori D masuk dalam kategori penyebab kerusakan hati langka karena terdapat 3 kasus dilaporkan dalam literatur tetapi laporan kasus tidak menyakinkan. Kategori E belum terbukti obat tersebut dapat menyebabkan kerusakan hepar, karena tidak ada laporan yang meyakinkan tentang terjadinya hepatotoksitas (Bjornsson dan Hoofnagle., 2015). Pada Gambar 1, terlihat bahwa penggunaan obat kategori A sebesar 19,3%. Kategori selanjutnya yaitu kategori B sebesar 13,3%, kategori C sebesar 9,8%, kategori D sebesar 17,4% dan kategori E sebesar 40,2%.



Gambar 1. Grafik penggunaan obat berpotensi hepatotoksik berdasarkan *likelihood score* pasien sirosis hati.

Keterangan:

A : Jelas menyebabkan kerusakan hati langsung atau idiosinkratik. > 50 kasus.

B : Diketahui menyebabkan kerusakan hati idiosinkrasi. 12-49 kasus.

C : Mungkin berkaitan dengan kerusakan hati idiosinkrasi. 4-11 kasus.

D : Mungkin hepatotoksik tetapi tidak meyakinkan. 1-3 kasus

E : Tidak menyebabkan kerusakan hati. tidak ada bukti

(Bjornsson dan Hoofnagle., 2015)

2. Dampak Penggunaan Obat Terhadap Outcome Klinis Pasien (SGOT, SGPT, Albumin, Bilirubin Total)

Pada penelitian ini terlihat bahwa usia, jenis kelamin, nilai child-pugh score, jumlah obat dan jumlah obat hepatotoksik tidak berpengaruh secara signifikan ($p > 0,1$) terhadap perubahan persentase nilai fungsi hati (SGOT dan SGPT). Dua jenis enzim yang sering dikaitkan dengan kerusakan hepatoseluler dan termasuk dalam kelompok aminotransferase adalah SGOT (*Serum Glutamat Oxalacetat Transminase*) dan SGPT (*Serum Glutamat Pyruvat Transminase*). Ketika sel-sel hati rusak, enzim-enzim yang biasanya ada memasuki aliran darah. Semakin banyak sel hati yang rusak maka semakin tinggi pula kadar SGOT dan SGPT yang dalam darah (Steven, *et al.*, 2020).

Tabel 2. Hubungan beberapa variabel terhadap persentase perubahan SGOT dan SGPT

Variabel independen (N=62)		Perubahan SGOT (%)	p value
		Mean & Std. Error	
Usia	≤59 tahun	-5,426±9,690	0,588
	≥60 tahun	-9,611±13,452	
Jenis kelamin	Laki-laki	2,736±6,501	0,249
	Perempuan	-31,706±22,147	
Nilai CPS	CPS A	-3,950±8,258	0,567
	CPS B	-5,436±13,944	
	CPS C	-9,832±12,684	
Jumlah obat	≤10 obat	1,157±13,255	0,634
	≥11 obat	-10,737±9,752	
Jumlah obat berpotensi hepatotoksik	1-2 obat	-2,267±8,058	0,360
	3-4 obat	-23,628±16,681	
	≥5 obat	15,507±9,722	
Variabel independen (N=62)		Perubahan SGPT (%)	p value
		Mean & Std. Error	
Usia	≤59 tahun	-28,291±13,156	0,720
	≥60 tahun	-10,67±27,376	
Jenis kelamin	Laki-laki	-21,393±25,809	0,298
	Perempuan	-26,859±18,945	
Nilai CPS	CPS A	6,383±5,191	0,555
	CPS B	-5,954±17,727	
	CPS C	-60,418±51,839	
Jumlah obat	≤10 obat	4,395±12,159	0,217
	≥11 obat	-36,868±24,489	
Jumlah obat berpotensi hepatotoksik	1-2 obat	3,955±9,677	0,390
	3-4 obat	-61,9±46,068	
	≥5 obat	2,747±13,175	

Keterangan: menggunakan Uji Kruskal Wallis

(-) = peningkatan

(+) = penurunan

Kelompok usia ≤ 59 dan ≥ 60 mengalami peningkatan SGOT walaupun secara statistik tidak signifikan ($p > 0,1$). Hal ini dikarenakan terjadi penurunan fungsi hati dan dipengaruhi oleh penurunan *clearance* obat yang dimetabolisme oleh enzim CYP450 di hati, terjadi perubahan aliran darah di hati serta perubahan ukuran hati seiring meningkatnya usia (Clarasanti, *et al.*, 2016).

Pasien laki-laki lebih rentan mengalami peningkatan SGOT dan SGPT. Hal ini dikarenakan laki-laki memiliki kebiasaan merokok yang lebih tinggi daripada perempuan. Peningkatan kadar SGPT pada perokok berat akibat adanya hipoksia jaringan. Hal ini merangsang pembentukan hormon eritropoietin dan meningkatkan penyerapan zat besi oleh usus halus sehingga terjadi penumpukan dan endapan zat besi yang menyebabkan kerusakan hati. Tetapi pada penelitian ini pasien perempuan yang mengalami peningkatan SGOT dan SGPT walaupun secara statistik tidak signifikan ($p > 0,1$). Peningkatan SGOT dan SGPT pada perempuan dikaitkan dengan hormon estrogen. Peningkatan estrogen menyebabkan peningkatan kadar superoksida yang dapat menyebabkan kerusakan DNA yang berujung pada kerusakan hepatosit (Rasyid, *et al.*, 2020).

Pada pasien dengan CPS kelas C terjadi peningkatan SGOT dan SGPT walaupun secara statistik tidak signifikan ($p > 0,1$). Pasien sirosis hati dengan tingkat keparahan penyakit menengah sampai berat disebut juga sirosis hati dekompensata. Hal ini menandakan bahwa pasien yang datang berobat sebagian besar dengan tingkat keparahan penyakit yang sudah berat dan dengan komplikasi yang sudah kompleks (Tambunan, *et al.*, 2013).

Hasil penelitian ini juga memperlihatkan bahwa tidak ada pengaruh yang bermakna akibat penggunaan jumlah obat yang banyak terhadap perubahan nilai SGOT dan SGPT ($p > 0,1$). Hal ini terjadi karena adanya terapi konservatif yang diberikan pada pasien sirosis hati, yaitu dengan cara memberikan penatalaksanaan dalam mengatasi faktor risiko dan komplikasi yang timbul pada pasien saat di rawat. Seperti pada komplikasi ascites, dapat dikendalikan dengan terapi konservatif yang terdiri dari istirahat dan diet rendah garam (Danastri, 2013). Pasien yang mendapatkan obat ≥ 11 mengalami peningkatan SGOT dan SGPT. Ini dikarenakan pasien sirosis hati dengan tingkat keparahan penyakit yang berat memiliki berbagai komplikasi serius yang memerlukan banyak obat untuk penggunaan terapeutik. Pada penelitian ini pengobatan yang diberikan pada pasien sirosis hati termasuk polifarmasi yang dapat menyebabkan perubahan nilai SGOT dan SGPT. Semakin banyak obat yang diterima berdasarkan tingkat keparahan penyakitnya, terdapat obat hepatotoksik yang diresepkan yang dapat menimbulkan perubahan nilai SGOT dan SGPT (Oktaviani, 2012).

Hasil penelitian ini juga memperlihatkan bahwa tidak ada pengaruh yang bermakna akibat penggunaan jumlah obat hepatotoksik terhadap perubahan nilai SGOT dan SGPT ($p > 0,1$). Hal ini dikarenakan SGPT merupakan marker laboratorium yang lebih spesifik untuk gangguan hati dibanding SGOT yang banyak terdapat di organ lain seperti otot, jantung dan ginjal (Dotulong, *et al.*, 2015).

Tabel 3. Hubungan beberapa variabel terhadap persentase perubahan albumin

Variabel independen (N=62)		Perubahan albumin (%)	<i>p value</i>
		<i>Mean & Std. Error</i>	
Usia	≤ 59 tahun	-17,684 \pm 5,605	0,731
	≥ 60 tahun	-8,758 \pm 3,491	
Jenis kelamin	Laki-laki	-14,487 \pm 5,199	0,259
	Perempuan	-16,171 \pm 5,599	
Nilai CPS	CPS A	-5,342 \pm 11,514	0,203
	CPS B	-14,296 \pm 3,213	
	CPS C	-21,018 \pm 8,669	
Jumlah obat	≤ 10 obat	-12,562 \pm 7,063	0,870
	≥ 11 obat	-16,171 \pm 4,989	
Jumlah obat hepatotoksik	1-2 obat	-6,327 \pm 4,443	0,647
	3-4 obat	-19,992 \pm 7,813	

	≥5 obat	-19,187±8,066	
--	---------	---------------	--

Keterangan: menggunakan Uji Kruskal Wallis

(-) = peningkatan

(+) = penurunan

Pada penelitian ini diketahui bahwa usia, jenis kelamin, nilai child-pugh score, jumlah obat dan jumlah obat hepatotoksik tidak berpengaruh secara signifikan ($p > 0,1$) terhadap persentase perubahan albumin. Pada penelitian ini perubahan nilai albumin tidak terlalu banyak (mencapai nilai normal), sehingga dengan tingkat kerusakan hati menengah sampai berat akan mengakibatkan hati yang sudah sirosis (kapasitas fungsional hati menurun) tidak mampu lagi dalam memproduksi protein plasma seperti albumin, sehingga dampaknya pada kadar albumin pasien tersebut (Foster, *et al.*, 2016). Pada pasien dengan tingkat keparahan penyakit yang berat, kadar albumin serum rendah karena berkurangnya massa hepatosit akibat penyakit itu sendiri dan juga karena penggunaan obat-obatan (intervensi teraupetik) (Jagdish, *et al.*, 2021).

Kelompok usia ≤ 59 tahun dan ≥ 60 tahun mengalami peningkatan albumin walaupun secara statistik tidak signifikan ($p > 0,1$). Pada penelitian ini secara keseluruhan terjadi peningkatan albumin pada pasien. Ini dikarenakan pasien dengan sirosis hati diberikan terapi albumin injeksi. Dalam penatalaksanaan *pasien sirosis hati*, albumin sering dimanfaatkan karena efek onkotiknya di samping untuk memperbaiki kondisi hipoalbuminemia (Bai, *et al.*, 2021). Selain itu, juga terjadi penurunan fungsi hati dan juga menurunnya daya tahan tubuh sehingga sering terjadi kondisi inflamasi yang menyebabkan peningkatan aktivitas berbagai sitokin dan menekan sintesis albumin (Mercer, *et al.*, 2014; Lessomo, *et al.*, 2023).

Jenis kelamin tidak berpengaruh terhadap albumin menandakan laki-laki dan perempuan berpeluang sama untuk tidak terjadi perubahan nilai albumin. Pada Tabel 3 terlihat bahwa perempuan mengalami peningkatan albumin walaupun secara statistik tidak signifikan ($p > 0,1$). Peningkatan albumin pada perempuan dikaitkan dengan hormon estrogen dan progesteron. Hormon tersebut yang mengikat albumin untuk masuk ke sirkulasi darah dan jika hormon tersebut mengalami peningkatan maka produksi albumin juga meningkat (Soeters, *et al.*, 2019).

Pada pasien dengan CPS kelas C terjadi peningkatan albumin walaupun secara statistik tidak signifikan ($p > 0,1$). Pasien sirosis hati dengan tingkat keparahan penyakit yang berat menandakan bahwa pasien yang berobat inap memiliki komplikasi yang sudah kompleks. Rata-rata pasien dengan CPS kelas C diberikan obat albumin karena kadar albumin pasien $< 2,5$ g/dl sedangkan pasien dengan CPS kelas A tidak diberikan albumin dikarenakan tingkat keparahan penyakit yang ringan serta belum terdapat komplikasi yang kompleks. Dengan pemberian albumin tadi akan dapat meningkatkan nilai albumin pasien (Walayat, *et al.*, 2017; Yulianda, *et al.*, 2020).

Hasil penelitian ini juga terlihat bahwa tidak ada pengaruh yang bermakna banyaknya penggunaan obat terhadap perubahan nilai albumin ($p > 0,1$). Pasien yang mendapatkan obat ≥ 11 mengalami peningkatan albumin. Ini dikarenakan pasien sirosis hati dengan tingkat keparahan penyakit yang berat memiliki berbagai komplikasi serius yang memerlukan banyak obat untuk penggunaan terapeutik. Semakin banyak obat yang diterima berdasarkan tingkat keparahan penyakitnya dan juga terdapat persepsan obat hepatotoksik kepada pasien yang mengakibatkan kerusakan hati semakin parah. Hal ini menyebabkan hati berkurang kemampuannya dalam mensintesis albumin sehingga menimbulkan perubahan nilai albumin (Oktaviani, 2012).

Tabel 4. Hubungan beberapa variabel terhadap persentase perubahan bilirubin total

Variabel independen (N=62)	Perubahan bilirubin total (%)		<i>p value</i>
	<i>Mean & Std. Error</i>		
Usia	≤59 tahun	2,330±7,697	0,468
	≥60 tahun	-9,189±13,877	
Jenis kelamin	Laki-laki	-3,451±8,165	0,981
	Perempuan	4,759±12,394	
Nilai CPS	CPS A	0,443±12,121	0,534
	CPS B	4,705±7,428	

	CPS C	-15,858±16,119	
Jumlah obat	≤10 obat	-11,471±15,944	0,893
	≥11 obat	4,061±6,278	
Jumlah obat hepatotoksik	1-2 obat	-12,559±14,813	0,882
	3-4 obat	1,388±10,304	
	≥5 obat	11,147±4,493	

Keterangan: menggunakan Uji Kruskal Wallis

(-) = peningkatan

(+) = penurunan

Pada penelitian ini diketahui bahwa usia, jenis kelamin, nilai child-pugh score, jumlah obat dan jumlah obat hepatotoksik tidak berpengaruh secara signifikan ($p > 0,1$) terhadap persentase perubahan bilirubin total. Kelompok usia ≥ 60 mengalami peningkatan bilirubin total walaupun secara statistik tidak signifikan ($p > 0,1$). Pada orang berusia ≥ 60 tahun, kadar bilirubin meningkat karena penurunan aliran darah ke hati sehingga menyebabkan penurunan fungsi hati saat bilirubin dikeluarkan (Boland, *et al.*, 2014).

Pada Tabel 4 terlihat bahwa laki-laki mengalami peningkatan bilirubin total walaupun secara statistik tidak signifikan ($p > 0,1$). Laki-laki berperan lebih banyak melakukan aktivitas dan pola hidup yang tidak sehat (merokok, mengonsumsi alkohol) sehingga mengakibatkan terjadinya peningkatan nilai bilirubin total (Rutledge dan Asgharpour, 2020).

Pasien dengan tingkat keparahan penyakit hati yang berat mengakibatkan hati tidak mampu lagi dalam melakukan fungsi ekskresinya yaitu bilirubin, sehingga dampaknya pada kadar bilirubin pasien tersebut. Bilirubin berasal dari pemecahan heme akibat penghancuran sel darah merah oleh sel retikuloendotel. Apabila terdapat gangguan fungsi ekskresi bilirubin maka kadar bilirubin serum total meningkat. Kadar bilirubin serum yang meningkat dapat menyebabkan ikterik (Rosida, 2016).

Hasil penelitian ini juga terlihat bahwa tidak ada pengaruh yang bermakna banyaknya penggunaan obat terhadap perubahan nilai bilirubin ($p > 0,1$). Pasien yang mendapatkan obat ≥ 11 dan ≤ 10 mengalami peningkatan bilirubin yang tidak jauh berbeda nilainya. Ini menandakan banyaknya obat yang diberikan dan persepsian obat hepatotoksik mengakibatkan kerusakan hati semakin parah. Hal ini menyebabkan hati berkurang kemampuannya dalam melakukan fungsi ekskresinya sehingga menimbulkan perubahan nilai bilirubin (Fajrian, 2020).

3. Dampak Penggunaan Obat Terhadap Lama Rawatan

Pada penelitian ini diketahui bahwa usia, jenis kelamin, nilai child-pugh score, jumlah obat hepatotoksik tidak berpengaruh secara signifikan ($p > 0,1$) terhadap lama rawatan (tabel 5). Disisi lain jumlah obat berpengaruh secara signifikan terhadap lama rawatan dengan p -value 0,021. Hal ini menandakan pasien yang mendapatkan obat ≥ 11 dirawat lebih lama dibandingkan pasien pasien yang mendapatkan ≤ 10 obat dengan nilai rata-rata keduanya sebesar 8,14 hari dan 11,05 hari. Penggunaan obat yang banyak dikaitkan dengan tingkat keparahan penyakit dan komplikasi yang terjadi. Banyaknya obat yang diberikan kepada pasien, termasuk juga obat berpotensi hepatotoksik maka akan memerlukan lama rawatan yang lebih panjang. Hal tersebut dapat dilihat dari indikator kerusakan fungsi hati pasie, SGOT, SGPT dan albumin yang mengalami peningkatan.

Tabel 5. Hubungan beberapa variabel terhadap lama rawatan

Variabel independen (N=62)	Lama rawatan (hari)		p value
	<i>Mean & Std. Error</i>		
Usia	≤59 tahun	9,91±0,778	0,319
	≥60 tahun	10,42±0,925	
Jenis kelamin	Laki-laki	9,49±0,634	0,211
	Perempuan	11,59±1,409	
Nilai CPS	CPS A	10,42±1,240	0,947
	CPS B	9,79±0,827	
	CPS C	10,23±1,201	
Jumlah obat	≤10 obat	8,14±0,820	0,021*

	≥11 obat	11,05±0,777	
Jumlah obat hepatotoksik	1-2 obat	9,05±0,713	0,775
	3-4 obat	10,68±1,103	
	≥5 obat	10,53±1,362	

Keterangan: menggunakan Uji Kruskal Wallis

*Nilai statistik p-value < 0,05 ada hubungan signifikan

Pasien usia ≥ 60 tahun cenderung lebih panjang lama hari rawatnya dibandingkan dengan pasien usia ≤ 59 tahun walaupun secara statistik tidak signifikan ($p > 0,1$). Hal ini sejalan dengan penelitian yang dilakukan oleh Rahmayati (2017) bahwa pasien usia 65 tahun keatas berpotensi memiliki lama hari rawat yang lebih panjang. Ini dikarenakan sirosis hati adalah penyakit hati kronik yang semakin meningkat seiring dengan bertambahnya usia karena diakibatkan menurunnya kapasitas fungsional baik pada tingkat seluler maupun organ (Silaban, *et al*, 2020). Perempuan lebih panjang lama hari rawatnya dibandingkan dengan laki-laki walaupun secara statistik tidak signifikan ($p > 0,1$). Ini dikarenakan perempuan merasa cemas dan khawatir terhadap penyakitnya yang berdampak pada lamanya perawatan di rumah sakit (Samarang, *et al.*, 2023).

Hasil penelitian ini juga terlihat bahwa tidak ada pengaruh yang bermakna banyaknya penggunaan obat hepatotoksik terhadap lama rawatan ($p > 0,1$). Pasien yang mendapatkan obat hepatotoksik 3-4 dan ≥ 5 mengalami lama rawat inap yang tidak jauh berbeda nilainya. Ini dikarenakan pasien dengan sirosis hati sebagian besar dengan tingkat keparahan penyakit yang sudah berat dan komplikasi yang sudah kompleks, sehingga dengan pemberian obat hepatotoksik 3-4 dan ≥ 5 kerusakan hati yang terjadi tidak terlalu berefek terhadap lama rawatan pasien.

Kesimpulan

Adapun kesimpulan yang dapat diperoleh adalah:

1. Jumlah persepsan obat yang diterima oleh pasien sirosis hati tahun 2021 yang berpotensi hepatotoksik berdasarkan *Likelihood Score* kategori A, B, C, D, E sebanyak 368 obat dari 776 total persepsan obat (47,4%). Obat berpotensi hepatotoksik yang paling banyak diresepkan yaitu paracetamol, ceftriaxon, dan levofloxacin.
2. Usia, jenis kelamin, nilai child-pugh score, jumlah obat, dan jumlah obat hepatotoksik tidak berpengaruh signifikan ($p > 0,1$) terhadap SGOT, SGPT, albumin dan bilirubin total. Sedangkan pasien yang mendapatkan obat yang lebih banyak akan mengalami rawatan yang lebih lama ($p < 0,05$).

Referensi

- Bai, Z., Cheng, G., Sanchez, N.M., Qi, X. 2021. Human albumin infusion strategy in liver cirrhosis: liberal or restrictive?., *Annals of Translational Medicine*. Volume 9(14).
- Bjornsson, E.S dan Hoofnagle, J.H. 2015. Categorization of drugs implicated in causing liver injury: critical assessment based on published case reports. *Hepatology*. Volume 63 hal.590-603.
- Cheney, C.P., Goldber, E.M., Chopra, S. 2012. Cirrhosis and Portal Hypertension: an overview. In: Friedman, L.S, Kheffe, E.B. *Handbook of Liver Disease*. Philadelphia: Elsevier Inc. Pp. 136-148.
- Clarasanti, I., Marthen, C.P.W., Bradley, J.W. 2016. Gambaran Enzim Transminase pada Pasien Tuberkulosis Paru yang Diterapi dengan Obat obat Anti Tuberkulosis di RSUP Prof. Dr. R. D. Kandou. *Jurnal e-Clinic* Vol. 4, No. 1.
- Danastri, C.N. 2013. Sirosis hepatitis pada pasien dengan riwayat mengkonsumsi alkohol kronik. *Medula*, Volume 1, Nomor 2.
- Devi, M.A., Senthilvel, N., Josey, D., Jetto, D.A., Harold, E., Elizabeth, M.V. 2016. Dosage Adjustments Of Potentially Hepatotoxic Medications In Patients With Liver Dysfunction. *Hygeia.J.D.Med*. 8(1):16-26.

- Dewi, T., Masruhim, M.A., Sulistiarini, M. 2016. Identifikasi Obat Penginduksi Kerusakan Hati Pada Pasien Hepatitis Di Rumah Sakit Abdul Wahab Sjahranie. *Dalam Seminar Nasional Kefarmasian Ke-III. Samarinda, 20-21 April 2016. Samarinda. Fakultas Farmasi Universitas Mulawarman.hal 151-157.*
- Dipiro, J.T., Dipiro, C.V., Wells, B.G., & Scwinghammer, T.L. 2017. *Pharmacotherapy Handbook Tenth Edition. USA : McGraw-Hill Company.*
- Dotulong, J. F. J., Sapulete, M. R. dan Kandou, G. D. 2015. Hubungan Faktor Risiko Umur, Jenis Kelamin Dan Kepadatan Hunian Dengan Kejadian Penyakit Tb Paru Di Desa Wori Kecamatan Wori. *Jurnal Kedokteran Komunitas Dan Tropik, 3(2), pp. 57–65.*
- Foster, G.R., Irving, W.L., Cheung, M.C. 2016. Impact of direct acting antiviral therapy in patients with chronic hepatitis C and decompensated cirrhosis. *J Hepatol. 64:1224-31.*
- Jagdish, R.K. 2012. *Profil pasien sirosis hati di ruang rawat inap penyakit dalam RSUP H. Adam Malik Medan. Medan: Universitas Sumatera Utara.*
- Leonor, P.P., Iciar, M.L., Pere, V.B., Francesc, P.L., Olga, D.S. 2012. Drug Dosage Recommendations in Patients With Chronic Liver Disease. *Rev.esp.enferm.dig. vol. 104(4).*
- Rasyid, S.A., Armayani, A., Yuniati, Y., Lio, T.M.P. 2020. Analysis of serum glutamic pyruvic transaminase and serum glutamic oxaloacetic transaminase levels in tuberculosis patients in Kendari City General Hospital, Indonesia. *Infect Dis Rep. Volume 12:8737.*
- Samarang, S., Syukur, S.B., Syamsuddin, F. 2023. Hubungan average length of stay (AVLOS) dengan tingkat kecemasan keluarga pasien di ruangan ICU RSUD Otanaha. *Jurnal Ilmu Kesehatan dan Gizi. Volume 1 nomor 2.*
- Shi, J., Zhang, Y., Gu, W., Cui, B., Xu, M., Yan, Q., Wang, W., Ning, G., Hong, K. 2012. Serum Liver Fatty Acid Binding Protein Levels Correlate Positively With Obesity and Insulin Resistance in Chinese Young Adults. *PloS One 7;7(11).*
- Silaban, B.P., Lumongga, F., Silitonga, H. 2020. Karakteristik Penderita Sirosis Hati:Literatur Review. *Jurnal Kedokteran Methodist, vol.13:2.*
- Steven, L.R., Orlee, R.G., Anna, F.L., Christine, V., Nicole, M.H., Richard, A.S., K.C. 2020 Spectrum of Disease in Children and Adolescents. *Journal of the American Heart Association.*
- Tambunan, A, Mulyadi, Y, Kahtan M.I. 2013. Karakteristik Pasien Sirosis Hati di RSUP Dr. Soedarso Pontianak periode Januari 2008-Desember 2010. *Jurnal Mahasiswa PSPD FK Universitas Tanjungpura 2(1):1-19.*
- Walayat, S., Martin, D., Patel, J., Ahmed, U., Asghar, M.N., Pai, A.U., Dhillon, S. 2017. The role of albumin in cirrosis: from a hospital perspective. *J.Community Intern Med Perspect, Volume 7(1):8-14.*
- Yoon, H., Shin, H.J., Kim, M.J., Han, S.J., Koh, H., Kim, S., Lee, M.J. 2019. Predicting Gastroesophageal Varices Through Spleen Magnetic Resonance Elastography in Pediatric Liver Fibrosis. *World J Gastroenterol, 25(3):367-377.*
- WHO. 2013. Global Health Estimates Summary Tables: Projection of deaths, by cause, age and sex. http://www.who.int/healthinfo/global_burden_disease/en/.
- Zhang, G., Jazwinski, F.A. 2021. Spontaneous Bacterial Peritonitis. *JAMA, vol.325(11):1118.*
- Zhou, W.C., Zhang, Q.B., Qiao, L. 2014. Pathogenesis of Liver Cirrhosis. *World Journal of Gastrology, 20(23):7312-7324.*