

KESESUAIAN PEMILIHAN OBAT PADA PASIEN SIROSIS HEPATIK

Vitarani Dwi Ananda Ningrum*, Laila Fitriyani

Jurusan Farmasi Fakultas MIPA, Universitas Islam Indonesia, Yogyakarta

*e-mail: vitarani.yusdianto@gmail.com

ABSTRAK

Sirosis hati adalah penyakit menahun yang mengenai seluruh organ hati, ditandai dengan pembentukan jaringan ikat disertai nodul. Penyakit ini bersifat *irreversible* sehingga terapi yang digunakan adalah terapi simptomatis dan pengatasan komplikasi yang terjadi. Pemilihan obat yang tepat menjadi salah satu faktor yang harus dipertimbangkan dalam penatalaksanaan terapi pada pasien sirosis hepatic. Pemilihan obat yang tidak tepat dapat mengakibatkan kerusakan hati yang lebih parah. Tujuan dilakukan penelitian ini adalah untuk mengetahui profil terapi serta kesesuaian pemilihan obat yang digunakan. Pengambilan data dilakukan secara *cross sectional* terhadap data sekunder berupa data rekam medik pasien yang menjalani rawat inap dengan diagnosa primer maupun sekunder sirosis hepatic. Penilaian kesesuaian pemilihan obat berdasarkan referensi yang sesuai. Tujuh puluh delapan dari 155 pasien memenuhi kriteria inklusi. Hasil penelitian menunjukkan terapi obat yang digunakan terdiri dari terapi obat untuk penyakit komplikasi dan terapi obat untuk penyakit penyerta. Penyakit komplikasi yang terbanyak adalah varises esophagus dengan terapi obat terbanyak yaitu vitamin K (83,33 %). Penyakit penyerta terbanyak adalah stress ulkus dengan terapi obat terbanyak yaitu sukrafat (43,59 %). Sebanyak 21 pasien (26,92 %) mendapatkan jenis obat yang tidak sesuai. Kategori jenis obat yang tidak sesuai meliputi 25,64 % obat yang bersifat hepatotoksik, 1,28 % obat bersifat sedatif dan mempresipitasi ensefalopati hepatic.

Kata kunci: kesesuaian pemilihan obat, rawat inap, sirosis hepatic

ABSTRACT

Cirrhosis hepatic is a chronic liver diseases of the whole liver, characterized by the formation of the connective tissue accompanied by nodules. It is an irreversible disease, so that drug therapy are used as symptomatic therapy or treating complicated disease only. Selection of appropriate drugs is one factor that should be considered in therapeutic process of patients with cirrhosis hepatic, and inappropriate drugs may cause more severe liver damage. The purpose of this research was to determine drug therapy profiles and appropriateness of drug selection in cirrhosis hepatic patients. Data were collected by cross sectional study of secondary data of patients medical records in primary or secondary diagnosis of cirrhosis hepatic. Out of 155 cirrhosis hepatic patients, as many as 78 fulfilled inclusion criteria drug therapy used in patients with cirrhosis hepatic consists of drugs for complications and comorbidities disease. The most highest complications is esophageal varices which the most widely used drug is vitamin k (83.33 %). The most highest comorbidities is stress ulcer which the most widely used drug is sucralfate (43.59 %). Twenty one patients (26.92 %) received an inappropriate drug therapy, consist of 25.64 % hepatotoxic, 1.28 % sedative and precipitate hepatic encephalopathy.

Keywords: cirrhosis hepatic, drug selection appropriateness, inpatient

PENDAHULUAN

Sirosis hati adalah penyakit menahun yang mengenai seluruh organ hati, ditandai dengan pembentukan jaringan ikat disertai nodul. Keadaan ini terjadi karena infeksi virus akut disertai terjadinya peradangan sel hati yang menyebabkan kematian sel. Lebih dari 40 % pasien sirosis bersifat asimtomatis. Data prevalensi sirosis hati di Indonesia belum ada, hanya terdapat laporan-laporan dari beberapa pusat pelayanan kesehatan pendidikan. Jumlah pasien sirosis hati sebanyak 819 (4 %) pasien dari seluruh pasien di Bagian Penyakit Dalam di Medan selama kurun waktu 4 tahun. Penyebab tertinggi sirosis hepatik di Indonesia adalah infeksi virus hepatitis B dan hepatitis C (Nurdzanah, 1996).

Terapi sirosis hati bergantung pada derajat komplikasi kegagalan hati dan hipertensi portal. Terapi farmakologi pasien dengan penyakit hati kronik perlu mempertimbangkan pilihan obat yang digunakan dan penyesuaian dosis yang diperlukan. Pemilihan terapi perlu dipantau dari segi kontraindikasi obat maupun obat-obat yang dapat memperburuk fungsi hati. Terdapat beberapa prinsip yang perlu diperhatikan dalam pemilihan obat untuk pasien sirosis hepatik yaitu menggunakan obat dengan jalur eliminasi melalui ginjal, menghindari penggunaan obat yang mendepresi susunan saraf pusat, diuretik tiazid dan diuretik kuat, obat-obat yang menyebabkan konstipasi, antikoagulan serta obat-obat hepatotoksik (Arif *et al.*, 1999).

Hati adalah organ yang paling bertanggung jawab dalam melaksanakan proses metabolisme obat. Pada sirosis hati terjadi penurunan kemampuan hati dalam metabolisme obat. Peresepan obat dalam bentuk *prodrug* adalah hal penting yang perlu dihindari karena pemberian obat dalam bentuk *prodrug* dapat mengakibatkan obat tidak bisa diubah menjadi bentuk aktifnya sehingga efek farmakologis yang diharapkan tidak tercapai. Obat-obat yang memiliki efek sedatif perlu dihindari karena obat tersebut dapat mengganggu penilaian status pasien atau bahkan dapat menimbulkan koma akibat depresi sistem saraf pusat yang berlebihan. Golongan antikoagulan oral juga perlu dihindari karena menyebabkan perdarahan gastrointestinal, obat yang memiliki efek antiplatelet dan toksik terhadap hati, obat yang mempengaruhi enzim hati karena obat-obat tersebut dapat mengganggu gambaran klinis dan dapat meningkatkan risiko toksisitas pada terapi secara bersamaan (Arif *et al.*, 1999).

METODE PENELITIAN

Penelitian ini dilakukan dengan mengikuti rancangan studi *cross sectional* retrospektif bersifat deskriptif. Data diperoleh dari rekam medik pasien dengan diagnosis primer maupun sekunder sirosis hepatik di salah satu rumah sakit pemerintah. Populasi sasaran dalam penelitian ini adalah seluruh pasien sirosis hepatik dan mendapatkan terapi obat di Instalasi Penyakit Dalam salah satu rumah sakit pemerintah di Yogyakarta tahun 2008. Kriteria inklusi dalam penelitian ini adalah pasien sirosis hepatik yang mendapatkan terapi obat. Kriteria pemilihan obat dikatakan sesuai meliputi:

- a. obat tidak menginduksi hepatotoksitas,
- b. obat tidak bersifat sedatif dan tidak memprespitasi hepatik ensefalopati,

- c. obat tidak menyebabkan perubahan fungsi platelet dan menginduksi perdarahan,
- d. obat tidak dalam bentuk *prodrug*.

Jumlah pasien yang memenuhi kriteria inklusi dalam penelitian ini yaitu sebanyak 78 pasien dari total populasi sebanyak 155 pasien. Sebanyak 77 data pasien tidak diikuti dalam penelitian karena data terapi obat dalam rekam medik yang tidak lengkap.

HASIL DAN PEMBAHASAN

Karakteristik pasien

Hasil penelitian menunjukkan persentase kejadian sirosis hepatik tertinggi yaitu pada rentang usia 58 - 71 tahun (33 %). Menurut Tarigan (1999), kejadian sirosis hepatik di Indonesia terbanyak terjadi pada dekade kelima. Hal ini sesuai dengan penelitian yang dilakukan Martinus (1999) di Padang yang melaporkan rata-rata umur penderita sirosis hepatik adalah $51,7 \pm 9,5$ tahun. Hasil penelitian ini menunjukkan 55 % pasien adalah pria. Hasil ini sejalan dengan data yang sudah ada sebelumnya yang menunjukkan bahwa penderita sirosis hati lebih banyak diderita oleh kaum pria. Perbandingan kejadian sirosis hati antara pria dan wanita yang telah dilaporkan bervariasi, berkisar antara 1,75 – 4 : 1 (Tarigan, 1996; Martinus, 1999; Ratnasari, 2000).

Terapi sirosis hati secara umum bergantung pada derajat komplikasi kegagalan hati yang telah terjadi dan hipertensi portal. Kontrol pasien yang teratur pada fase dini akan dapat memperpanjang keadaan kompensasi dalam jangka panjang timbulnya komplikasi (Tarigan, 1996). Bila dilihat dari penatalaksanaan terapi sirosis hati, maka pengobatan sirosis hati hanya memperlambat atau mencegah kerusakan hati lebih lanjut dan pengobatan terhadap penyakit yang menyertai. Jenis terapi utama yang direkomendasikan pada pasien sirosis hati yaitu transplantasi hati.

Penggunaan obat pada penyakit komplikasi pada Sirosis hepatik

Asites dan Edema

Umumnya, hampir 50 % pasien sirosis hati akan mengalami asites dan edema sehingga diperlukan terapi diuretik untuk mengurangi jumlah cairan.

Tabel 1. Golongan dan jenis obat yang digunakan untuk asites dan edema pada pasien sirosis hepatik di rumah sakit tempat penelitian selama Januari - Desember 2008

Golongan Obat	Jenis Obat	Jumlah Pasien	Persentase (%)
Diuretika hemat kalium	Spironolakton	23	29,49
Diuretika kuat	Furosemid	3	3,85
Kombinasi	Spironolakton dan Furosemid	34	43,59
Pengganti plasma	Albumin	13	16,67

*Catatan: persentase dihitung berdasarkan jumlah pasien dibagi total pasien

Terapi untuk asites disesuaikan dengan kebutuhan pasien. Beberapa pasien dengan asites ringan efektif dengan pembatasan natrium atau pemberian diuretik satu atau dua kali seminggu. Pasien lain memerlukan terapi diuretik yang lebih intensif, pemantauan terhadap kadar elektrolit diperlukan dan rawat inap sesekali untuk memfasilitasi diuresis bahkan lebih efektif. Pengembangan asites refrakter (asites yang tidak dapat dikendalikan dengan tindakan

medikamentosa yang intensif) memiliki implikasi yang berat, dengan hanya 50 % dari pasien yang mampu bertahan hidup selama 6 bulan. Pembatasan asupan garam adalah terapi lini pertama pada penanganan ascites (David dan Wolf, 2010). Diuretik harus dipertimbangkan dalam terapi lini kedua.

Tabel 1 menunjukkan sebanyak 29,49 % (23 pasien) pasien sirosis hepatic dengan asites mendapatkan terapi spironolakton. Terapi lini pertama pada pasien sirosis hati dengan asites dan edema yaitu dengan istirahat dan diet rendah garam. Bila dengan istirahat dan diet tidak dapat diatasi maka dapat diberikan pengobatan diuretik berupa spironolakton. Spironolakton adalah antagonis aldosteron, bertindak terutama pada tubulus distal untuk meningkatkan natriuresis dan menghemat kalium. Spironolakton adalah obat pilihan dalam pengobatan awal asites karena sirosis. Efektivitas spironolakton tidak tergantung pada filtrasi atau sekresi melalui tubulus ginjal tetapi lebih dipengaruhi pada kadarnya dalam plasma. Studi terkontrol telah menemukan bahwa spironolakton mencapai suatu natriuresis dan diuresis lebih baik dibanding diuretik loop seperti furosemid. Dampak merugikan dari spironolakton termasuk hiperkalemia, ginekomastia dan menyusui. Diuretik hemat kalium lainnya termasuk amiloride dan triamterene dapat digunakan sebagai agen alternatif terutama pada pasien yang mengeluh ginekomastia. Hiperkalemia adalah komplikasi penting yang sering membatasi penggunaan spironolakton dalam pengobatan asites (Corwin dan Elizabeth, 1997; David, C dan Wolf, 2010; Irsan dan Tities, 2008).

Furosemid dapat digunakan sebagai agen tunggal atau dalam kombinasi dengan spironolakton. Kombinasi antara spironolakton dan furosemid dapat meminimalkan hiperkalemia yang disebabkan oleh spironolakton. Pemberian spironolakton dapat dikombinasi dengan furosemid selama beberapa hari pertama untuk meningkatkan natriuresis, terutama ketika edema perifer terjadi. Kombinasi tersebut harus digunakan dengan hati-hati karena risiko diuresis yang berlebihan yang dapat menyebabkan gagal ginjal prerenal (Corwin dan Elizabeth, 1997).

Sebanyak 43,59 % pasien sirosis hati dengan asites dan edema mendapat terapi kombinasi spironolakton dan furosemid. Pasien sirosis hepatic dengan volume asites yang besar biasanya disertai dengan retensi natrium berat sehingga cairan asites terakumulasi dengan cepat meskipun dengan pembatasan asupan natrium. Terapi diuretik tidak efektif dalam mengendalikan asites pada sekitar 5 – 10 % pasien. Pasien dengan asites berat mungkin perlu menjalani paracentesis volume besar untuk menghilangkan gejala ketidaknyamanan di perut, anoreksia, dan dyspnea. Prosedur ini juga dapat membantu mengurangi risiko pecahnya hernia. Paracentesis volume besar dianggap aman pada pasien dengan edema perifer dan pada pasien yang tidak berespon dengan penggunaan diuretik. Pengeluaran cairan asites bisa hingga 4 - 6 liter dan dilindungi dengan pemberian albumin, karena pengeluaran cairan dalam jumlah besar tanpa pemberian pengembang plasma akan berdampak pada gangguan sirkulasi yang ditandai dengan penurunan volume darah arteri efektif. Dampak klinis yang terlihat adalah berupa rekurensi asites yang cepat. Pemberian pengembang plasma seperti albumin diajurkan untuk mencegah komplikasi pada paracentesis volume besar (Anonim, 1998).

Berdasarkan Tabel 1 sebanyak 16,67 % pasien mendapat terapi albumin. Sejak beberapa dekade yang lalu infus albumin merupakan bagian dari penatalaksanaan terapi pada pasien sirosis hepatic dengan asites. Terapi ini bertujuan untuk mengurangi pembentukan asites dan atau

perbaiki sirkulasi dan fungsi ginjal. Pemberian infus albumin pada pasien sirosis sampai saat ini masih diperdebatkan karena hanya berdasarkan pengalaman klinis, tidak didukung oleh penelitian prospektif, biaya mahal, ketersediaan terbatas dan berdasarkan suatu meta-analisis, albumin justru meningkatkan mortalitas pada pasien kritis.

Cochrane Injuries Group Albumin Reviewers telah melakukan meta-analisis terhadap 30 penelitian *Randomized Control Trial* (RCT) yang membandingkan pemberian albumin atau fraksi protein plasma dengan kristaloid pada 1.419 pasien kritis dengan hipovolemia, luka bakar atau hipoalbuminemia. Hasil penelitian menunjukkan tidak terdapat bukti albumin dapat meningkatkan risiko kematian pada pasien. Risiko kematian pada pasien yang mendapatkan albumin 6 % (95 % CI; 3 % sampai 9 %) lebih tinggi dibandingkan dengan pasien yang tidak mendapatkan albumin. Dari meta-analisis tersebut menunjukkan bahwa pemakaian albumin pada pasien kritis penting untuk diteliti kembali (Anonim, 1998).

Varises Esofagus

Perdarahan saluran cerna bagian atas (SCBA) merupakan keadaan gawat darurat yang sering dijumpai di tiap rumah sakit di seluruh dunia termasuk di Indonesia. Perdarahan dapat terjadi karena pecahnya varises esophagus, gastritis erosif, atau ulkus peptikum. Perdarahan SCBA dapat bermanifestasi sebagai hematemesis, melena, atau keduanya. Di Indonesia sebagian besar hematemesis disebabkan oleh pecahnya varises esophagus yang terjadi pada pasien sirosis hati (Arif *et al.*, 1999).

Tabel 2. Golongan dan jenis obat yang digunakan untuk varises esophagus pada pasien sirosis hepatic di rumah sakit tempat penelitian selama Januari-Desember 2008

Golongan Obat	Jenis Obat	Jumlah Pasien	Persentase (%)
Vitamin	Vitamin K	65	83,33
Hemostatik	Asam traneksamat	26	33,33
	Okreotid	15	19,23
	Somastatin	3	3,85
Laksatif	Laktulosa	33	42,31
	Fenoltalein	4	5,13
Antibiotik	Polimiksin B sulfat	40	51,28
	Sefotaksim	33	42,31
	Siprofloksasin	7	8,97
	Seftazidin	3	3,85
	Sefadroksil	1	1,28
	Seftriakson	4	5,13
	Amoksisilin trihidrat	1	1,28
	Sefiksim	1	1,28
	Amoksisilin-as. klavulanat	1	1,28
	Sefpirom	1	1,28
Beta bloker	Propranolol	38	48,72
Nitrat	ISMO	5	6,41
Lain-lain	L-ornithine L-aspartate	14	17,95

*Catatan: persentase dihitung berdasarkan jumlah pasien dibagi total pasien

Sebanyak 42,31 % pasien mendapatkan terapi laktulosa. Salah satu hal yang dikhawatirkan pada pasien sirosis hepatic yang mengalami varises esophagus adalah terjadinya koma hepatic akibat pencernaan darah pasien di dalam kolon oleh bakteri saluran cerna sehingga

diberikan pencahar atau laksan agar darah yang berada di dalam saluran pencernaan pasien dapat dikeluarkan dengan cepat (Arif *et al.*, 1999). Sebanyak 83,33 % pasien mendapatkan terapi vitamin K. Pada pasien sirosis hati terdapat gangguan pembekuan darah. Gangguan pembekuan darah terjadi karena terganggunya sintesa sel hati yang berakibat pada menurunnya faktor pembekuan darah. Pada perdarahan saluran cerna ini terdapat gangguan hemostatis berupa defisiensi kompleks protombin sehingga diberikan vitamin K yang dapat memperbaiki masa protombin, dan bila diduga terdapat fibrinolisis sekunder dapat diberikan asam traneksamat parenteral (Arif *et al.*, 1999).

Pemberian obat yang bersifat vasoaktif akan mengurangi aliran darah splanknikus sehingga diharapkan proses perdarahan berkurang atau berhenti. Obat-obat yang dapat digunakan untuk mengelola perdarahan akut yaitu somastatin atau okreotid. Baik somastatin dan okreotid banyak digunakan dalam pengobatan varises esophagus karena obat tersebut dapat mengurangi aliran darah splanknikus sehingga mengurangi tekanan portal dan varises tanpa efek samping yang signifikan. Penelitian *Randomized Control Trial* (RCT) menguji efektivitas okreotide dibanding plasebo pada 383 pasien yang dipilih secara acak. Selama 5 hari pasien diterapi okreotide atau plasebo. Sebanyak 58 % pasien menunjukkan terkendalinya episode perdarahan dalam kelompok okreotide dibandingkan pada kelompok yang mendapat plasebo yaitu sebanyak 60 %. Penelitian yang membandingkan kedua obat tersebut telah menunjukkan sedikit perbedaan statistik, meskipun berdasarkan profil efek samping umumnya lebih merekomendasikan penggunaan somastatin dibandingkan okreotid (David dan Lucy, 2001). Infeksi bakteri merupakan komplikasi serius yang ditemukan pada pasien sirosis hepatic, khususnya yang disertai dengan perdarahan gastrointestinal atas (UGB). Infeksi bakteri dan syok septic bertanggung jawab untuk 39% dari kematian pada pasien ini. Jenis infeksi bakteri yang umumnya mempengaruhi pasien sirosis setelah perdarahan gastrointestinal adalah peritonitis bakteri spontan (PBS) yang paling menonjol. Pada pasien ini kejadian infeksi bakteri mencapai 20 – 50 %, sedangkan kejadian PBS bervariasi 7 – 20 %. Selanjutnya, jika hanya mempertimbangkan pasien dengan asites dan perdarahan gastrointestinal, kejadian PBS masih lebih tinggi, bervariasi dari 30 – 50 %. Risiko infeksi bakteri tidak sama untuk semua pasien sirosis dengan perdarahan gastrointestinal atas. Risiko lebih tinggi pada pasien dengan penyakit lanjut dan pada pasien dengan episode perdarahan berulang (Delvone dan Raymundo, 2002).

Penggunaan antibiotik profilaksis harus dipertimbangkan untuk pasien dengan risiko tinggi mengalami infeksi bakteri. Pasien sirosis dengan UGB, asites, dan konsentrasi protein rendah sangat rentan terhadap risiko komplikasi infeksi serius. Studi kontrol pertama, melibatkan 149 pasien UGB, diterbitkan pada tahun 1985. Evaluasi dekontaminasi usus dengan pemberian antibiotik yang tidak diabsorpsi oral (gentamisin, vankomisin atau neomisin, colistin, dan nistatin), dimulai pada saat masuk dan dipertahankan selama 48 jam setelah terjadinya UGB. Kejadian infeksi yang disebabkan oleh organisme enterik, terutama bakterimia, PBS, dan infeksi saluran kemih, secara signifikan lebih rendah pada kelompok pasien yang menerima antibiotik nonabsorbable, dibandingkan dengan kontrol yang tidak menerima antibiotik profilaksis (34,7 % vs 16,2 %; $P < 0,025$), sedangkan kejadian infeksi bakteri yang disebabkan oleh organisme non enterik serupa pada kedua kelompok (Delvone dan Raymundo, 2002). Studi prospektif lain, yang dilakukan pada 64 pasien, mengevaluasi profilaksis dari infeksi bakteri pada pasien sirosis hepatic

yang berisiko tinggi mengalami infeksi bakteri dan menyimpulkan bahwa antibiotik profilaksis (dengan amoksisilin, asam klavulanat, dan siprofloksasin) adalah efektif dalam mencegah infeksi bakteri dan mengurangi tingkat infeksi (52,9 % vs 18,2 %, $P < 0,001$). Sebanyak 120 pasien menggunakan siprofloksasin, selama 7 hari berturut-turut dengan dosis 500 mg dua kali sehari, diberikan melalui pipa nasogastrik. Ada penurunan yang signifikan pada kejadian bakterimia, PBS, dan infeksi saluran kemih pada kelompok yang dirawat dengan siprofloksasin dibandingkan dengan kelompok plasebo (5 vs 45 %, 3,3 % vs 13 % dan 5 % vs 18 %, masing-masing). Secara umum, infeksi kurang sering terjadi pada kelompok perlakuan (45 % vs 10 %, $P < 0,001$) (Delvone dan Raymundo, 2002).

Pada tahun 1999, konsolidasi dari lima uji klinis dan menerbitkan sebuah meta-analisis, melibatkan 534 pasien. Mereka menyimpulkan bahwa antibiotik profilaksis secara signifikan meningkatkan persentase rata-rata pasien bebas dari infeksi (32 %, $P < 0,001$; CI 95 % : 2,1 - 12,6), dan mencegah bakterimia dan/ atau PBS (19 %, $P < 0,001$; CI 95 % : 11 - 26), dan juga secara signifikan meningkatkan kelangsungan hidup rata-rata (9,1 %, CI 95 % 2,9 - 15,3 $P = 0,004$) (Delvone dan Raymundo, 2002). Pemberian β bloker nonselektif disertai dengan isosorbid mononitrat dapat menurunkan tekanan portal dan efektif dalam pencegahan perdarahan pertama dan mencegah terulangnya perdarahan. Di RSUD Dr. Sutomo Surabaya, obat-obat penyekat beta yang nonkardioselektif ini (propranolol) telah dipakai secara rutin pada pasien sirosis hati pasca perdarahan varises esophagus dengan hasil yang memuaskan (Kusumobroto dan Hernomo, 1996).

Peritonitis bakteri spontan

Peritonitis bakteri spontan (PBS) atau disebut juga peritonitis primer didefinisikan sebagai infeksi pada peritoneum tanpa adanya sumber infeksi lokal. Penyakit ini merupakan komplikasi yang sering timbul pada penderita sirosis hati yang disertai dengan adanya asites. Pasien dengan asites yang telah diikuti secara prospektif untuk satu tahun memiliki insiden 10 % sampai 25 % mengalami setidaknya satu episode PBS selama jangka waktu tersebut. Ketika pasien dengan asites menjalani rutinitas paracentesis, kejadian PBS aktif berkisar dari 10 % menjadi 27 % pada saat masuk rumah sakit (Caesar dan Randolph, 2009).

Tabel 3. Antibiotik yang digunakan untuk peritonitis bakteri spontan pada pasien sirosis hepatik di rumah sakit tempat penelitian selama Januari-Desember 2008

Jenis Obat	Jumlah Pasien	Persentase (%)
Sefotaksim	9	11,54
Siprofloksasin	3	3,85
Seftriakson	2	2,56
Amoksisilin-asam klavulanat	2	2,56
Sefoperazon	1	1,28
Moksifloksasin	1	1,28
Sefiksिम	1	1,28

*Catatan : persentase dihitung berdasarkan jumlah pasien dibagi total pasien

Kemunculan dari PBS bersifat independen dari etiologi penyakit hati. Hal ini terjadi pada 10 - 30% dari pasien rawat inap dan terjadi kematian pada lebih dari 90 % pasien. Namun, dengan

pengenalan awal penyakit dan pengobatan antibiotik cepat dan tepat, kematian di rumah sakit untuk sebuah episode dari PBS telah berkurang menjadi sekitar 20 % (Syed *et al.*, 2007).

Berdasarkan Tabel 3 antibiotik yang paling banyak digunakan dalam penanganan spontaneous bakteri peritonitis (PBS) adalah sefotaksim (53,85 %). Pada tahun 2000, *The Internasional Ascites Club* menerbitkan dokumen konsensus manajemen, diagnosis, dan pencegahan PBS. Pedoman tersebut merekomendasikan beberapa antibiotik yang dapat digunakan untuk pengobatan empiris, seperti sefotaksim, seftizoksim, sefonicid, seftriakson, seftazidim, dan amoksisilin asam klavulanat. Dalam beberapa penelitian, antibiotik ini menunjukkan tingkat keberhasilan yang sama, mulai dari 77 % sampai 93 %. Namun, karena peningkatan risiko nefrotoksisitas, penggunaan antibiotik yang dikombinasikan dengan aminoglikosida tidak dianjurkan (Caesar dan Randolph, 2009). Pada tahun 1985, hasil penelitian menunjukkan bahwa sefotaksim, suatu antibiotika generasi ketiga dari sefalosporin, mencapai penyembuhan di episode PBS untuk 85 % pasien dibandingkan dengan 56 % dari pasien yang menerima ampisilin dikombinasi dengan tobramycin. Tidak ada penurunan fungsi ginjal dan efek samping yang dilaporkan berkaitan dengan penggunaan sefotaksim. Sejak saat itu sefotaksim telah menjadi pilihan terapi antibiotik empiris untuk pengobatan PBS. Penelitian yang lebih baru telah menunjukkan bahwa regimen dosis dan durasi pengobatan dengan sefotaksim dapat dikurangi dengan hasil yang sangat baik (David dan Wolf, 2010).

Penelitian menunjukkan bahwa sefotaksim dengan dosis 2 g setiap 12 jam adalah sama efektifnya dengan 2 g setiap 6 jam sehingga sefotaksim dengan dosis 2 g setiap 12 jam lebih efisien dari segi biaya untuk PBS (Caesar dan Randolph, 2009). Dalam upaya untuk memvalidasi rekomendasi dari *Internasional Ascites Group*, evaluasi 38 episode PBS dari 32 pasien. Sesuai dengan pedoman, pasien dirawat secara empiris dengan sefotaksim dengan dosis 2 gram setiap 8 jam minimal selama 5 hari. Pasien yang tidak merespon pengobatan dialihkan sesuai dengan data hasil kultur atau hasil empiris mereka. Sefotaksim tidak berhasil dalam 41 % pasien, sehingga mengharuskan beralih ke terapi alternatif. Data hasil kultur yang dapat diperoleh dalam 9 episode PBS, empat diantaranya adalah isolate dengan resistensi sefotaksim diketahui (ESBL-positif *E.coli*, *Enterobacter* dan *Enterokokus*) atau kerentanan yang cukup (*Staphylococcus aureus*). Para peneliti menyarankan bahwa temuan mereka mendukung kemungkinan bahwa mikroba penyebab perubahan PBS dari waktu ke waktu. Akibatnya terapi empiris untuk PBS mungkin perlu ditentukan oleh pola lokal resistensi bakteri. Oleh karena itu, penggunaan awal sefalosporin generasi ketiga mungkin tidak lagi optimal (Caesar dan Randolph, 2009).

Penelitian uji efektivitas dari terapi seftriakson untuk PBS. Tiga puluh tiga pasien menerima seftriakson 1 g setiap 12 jam selama lima hari. PBS teratasi setelah lima hari terapi pada 73 % pasien. Total resolusi setelah terapi berkepanjangan dicapai di 94 % dari pasien. Angka kematian di rumah sakit adalah 12 %. Sebanyak 7,69 % pasien mendapat terapi seftriakson. Evaluasi efektifitas siprofloksasin dibandingkan dengan seftazidim pada 116 pasien PBS. Siprofloksasin diberikan 200 mg IV dua kali sehari dan diubah menjadi 500 mg secara oral dua kali sehari ketika tanda-tanda klinis infeksi dari mereka menghilang. Seftazidim diberikan dengan dosis 2 g dua kali sehari. Dosis kedua antibiotik telah disesuaikan pada pasien dengan gagal ginjal. Infeksi diselesaikan dalam 80 % pasien yang menerima siprofloksasin dan 84 % pasien yang

menerima seftazidim. Transformer terapi dicapai pada 82 % pasien yang menerima siprofloksasin setelah durasi rata-rata 5,2 hari dan itu memungkinkan meringankan debit awal dari rumah sakit atau rata-rata rawat inap kurang dari enam hari dan penghematan biaya rata-rata 1,150 Euros (sekitar \$ 1.400) (Caesardan Randolph, 2009). Hasil dari penelitian ini menunjukkan bahwa terapi obat yang paling banyak digunakan dalam penanganan PBS pada pasien sirosis hepatic adalah sefotaksim yaitu sebesar 11,54 %.

Ensefalopati hepatic

Ensefalopati hepatic adalah suatu sindrom neuropsikiatri yang kompleks yang terjadi karena menumpuknya senyawa nitrogen yang berasal dari saluran cerna di sirkulasi sistemik. Senyawa ini akan masuk ke sistem saraf pusat dan berakibat pada perilaku dan kesadaran. Manifestasi dari ensefalopati hati bervariasi dari kelainan mental yang hanya dapat dideteksi dengan test psikologi sampai ke koma yang dalam (Delvone dan Raymundo, 2002). Ensefalopati bisa timbul spontan atau akibat faktor pencetus. Pencetus ensefalopati yaitu obat-obatan, perdarahan saluran cerna, gangguan keseimbangan elektrolit, asupan protein berlebihan, infeksi dan konstipasi serta gangguan ginjal.

Tabel 4. Golongan dan jenis obat yang digunakan untuk ensefalopati hepatic pada pasien sirosis hepatic di rumah sakit tempat penelitian selama Januari - Desember 2008

Golongan Obat	Jenis Obat	Jumlah Pasien	Persentase (%)
Laksatif	Laktulosa	17	21,79
Antibiotik	Metronidazol	3	3,85
Lain-lain	L-ornithine L-aspartate	7	8,97

*Catatan: persentase dihitung berdasarkan jumlah pasien dibagi total pasien

Selain dengan terapi obat, pasien juga diberikan terapi suportif seperti pemberian oksigen dan infus amin protein melalui diet untuk pasien gangguan hati kronik. Pemberian protein perlu diatur karena protein yang berlebihan akan berubah menjadi ammonia. Ammonia ini akan masuk ke otak dan menyebabkan ensefalopati hepatic karena hati tidak mampu membersihkan dan mengubah menjadi urea kemudian dikeluarkan melalui ginjal. Tabel 4 menunjukkan sebanyak 21,79 % pasien mendapatkan terapi laktulosa yang dimaksudkan untuk mendapatkan defekasi 2 x sehari. Laktulosa (beta galactosida fructose) dan lactilol (beta-galactosidosorbitol) adalah disakarida yang tidak diabsorpsi yang telah umum digunakan secara klinis sejak awal 1970 an. Laktulosa dan lactilol terdegradasi oleh bakteri usus menjadi asam laktat dan asam organik lainnya (David dan Wolf, 2010).

Laktulosa berfungsi untuk menghambat produksi ammonia usus dengan sejumlah mekanisme. Laktulosa yang dikonversi menjadi asam laktat menyebabkan pengasaman dari lumen usus. Hal ini mendorong konversi dari bagian NH_4^+ menjadi NH_3 dan mendorong perpindahan NH_3 dari jaringan ke lumen. Pengasaman dari ammoniagenik koliform usus terhambat, menyebabkan peningkatan laktobasilus nonammoniagenik. Laktulosa juga bekerja sebagai laksatif yang akan mengurangi beban bakteri kolon (David dan Wolf, 2010). Perlu kewaspadaan tinggi pada peresapan laktulosa. Overdosis dapat menyebabkan lumpuh, diare berat, gangguan elektrolit, dan hipovolemia. Hipovolemia yang cukup berat dapat menyebabkan ensefalopati. Laktulosa telah

menjadi subyek puluhan uji klinis selama 4 dekade. Banyak uji coba sederhana menunjukkan efektivitas laktulosa dalam pengobatan ensefalopati hepatic. Namun, suatu meta-analisis bertentangan dengan penelitian ini. Suatu penelitian *Randomized Control Trial* (RCT) kualitas tinggi, laktulosa tidak lebih efektif dibandingkan plasebo dalam memperbaiki gejala ensefalopati. Dalam uji membandingkan laktulosa dengan antibiotik (misalnya, neomisin, rifaximin), laktulosa sebenarnya lebih rendah daripada terapi antibiotik (David dan Wolf, 2010).

Antibiotik yang tidak diabsorpsi digunakan sebagai terapi lini kedua untuk pasien yang tidak berespon dengan pemberian laktulosa. Neomisin secara tradisional telah digunakan untuk mengurangi populasi uraese yang mengandung bakteri dalam lumen kolon sejak episode akut dari ensefalopati hepatic. Efektivitas neomisin mirip dengan laktulosa. Sebagian kecil obat ini diserap dari saluran pencernaan dan dapat menyebabkan efek ototoksik dan nefrotoksik, terutama dengan penggunaan terus-menerus selama beberapa bulan. Selain itu neomisin mempengaruhi mukosa usus kecil, mengganggu aktivitas glutaminase dalam vili usus. Penggunaan neomisin harus dihindari dalam pengelolaan jangka panjang pasien dengan ensefalopati hepatic. Metronidazol dapat digunakan sebagai alternatif dari neomisin karena metronidazol mempunyai khasiat yang mirip dengan neomisin, meskipun gangguan pencernaan dan efek samping sistemik membatasi penggunaan agen ini untuk waktu yang lebih lama. Berdasarkan hasil penelitian didapatkan sebanyak 3,85 % pasien mendapat terapi metronidazol (David *et al.*, 2004).

L-ornithine L-aspartate tersedia di Eropa dengan dua bentuk sediaan yaitu intravena dan oral. L-ornithine L-aspartate adalah garam stabil dari 2 konstituen asam amino. L-ornithine menstimulasi siklus urea yang dapat mengakibatkan eliminasi ammonia. Baik L-ornithine dan L-aspartate keduanya adalah substrat untuk glutamate transaminase. Hasil penggunaan kedua zat tersebut dapat mengakibatkan peningkatan kadar glutamat. Ammonia ini kemudian digunakan dalam konversi glutamat menjadi glutamine oleh sintesis glutamine. L-ornithine L-aspartate ditemukan lebih efektif dalam mengobati ensefalopati hati disejumlah percobaan di Eropa (David dan Wolf, 2010). Hasil penelitian ini menunjukkan bahwa terapi obat yang paling banyak digunakan dalam penanganan ensefalopati hepatic pada pasien sirosis hepatic adalah laktulosa yaitu sebesar 21,79 %.

Hipertensi portal

Tekanan portal normal berkisar antara 5 - 10 mmHg. Hipertensi portal timbul bila terdapat kenaikan tekanan dalam sistem portal yang sifatnya menetap diatas harga normal. Disebut hipertensi portal bila tekanan portal lebih dari 12 – 15 mmHg dibandingkan tekanan di vena cava (Kusumobroto dan Hernomo, 1996).

Tabel 5. Golongan dan jenis obat yang digunakan untuk hipertensi portal pada pasien sirosis hepatic di rumah sakit tempat penelitian selama Januari-Desember 2008

Golongan Obat	Jenis Obat	Jumlah Pasien	Persentase (%)
β bloker	Propranolol	38	48,72
Nitrat	ISMO	5	6,41

*Catatan: persentase dihitung berdasarkan jumlah pasien dibagi total pasien

Terapi profilaksis primer utama adalah penggunaan agen blokade nonselective β -adrenergik seperti propranolol atau nadolol. Berdasarkan Tabel 5, sebanyak 48,72 % pasien mendapat terapi propranolol. Penurunan *cardiac output* (blokade β_1 -adrenoreseptor) dan vasokonstriksi splanknikus (blokade adrenoreseptor vasodilator dari sirkulasi splanknikus) terjadi pada penggunaan obat golongan ini.

Suatu meta analisis dari 11 penelitian RCT menunjukkan penurunan kejadian pendarahan ulang (21 %) pada penggunaan β -bloker jika dibandingkan kelompok kontrol dan sebanyak 5,4 % menunjukkan perbaikan dalam 2 tahun. Profilaksis sekunder dengan β -bloker juga menunjukkan penurunan kematian (7,4 %) akibat pendarahan ulang. Sepuluh penelitian melibatkan penggunaan propranolol; 1 penelitian menggunakan nadolol. Pasien yang mendapatkan golongan β -bloker mengalami efek samping signifikan (22 % berbanding 9 %), dengan 5,7 % membutuhkan penghentian terapi β -bloker (Bernard B, Le Brec D, Mathurin P. *et al* 1997).

Isosorbid mononitrat (ISMN/ISMO) adalah vasodilator yang telah terbukti mengurangi HVPD dalam administrasi akut tetapi secara signifikan kurang efektif setelah pemberian jangka panjang karena kemungkinan faktor toleransi pasien. Vasodilator juga mengurangi tekanan dari varises esophagus. Perhatian utama pada pasien dengan sirosis lanjut adalah bahwa vasodilator dapat menurunkan tekanan darah arteri dan meningkatkan aktivasi sistem vasoaktif endogen yang dapat menyebabkan retensi natrium dan air.

Sebuah penelitian melaporkan ISMN/ISMO sama efektifnya dengan propranolol dalam mencegah perdarahan varises pertama, tetapi pemantauan jangka panjang dari pasien menunjukkan tingkat kematian yang lebih tinggi pada pasien berusia diatas 50 tahun pada kelompok yang menerima ISMO. Data yang tersedia tidak mendukung penggunaan ISMO sebagai monoterapi untuk profilaksis primer, bahkan pada pasien dengan kontraindikasi atau intoleransi terhadap β bloker (David and Wolf, 2010).

Penggunaan obat pada penyakit penyerta

Tiga jenis penyakit penyerta dengan prevalensi tertinggi yaitu diabetes stress ulkus, diabetes mellitus, dan hipertensi. Tingkat prevalensi setiap penyakit penyerta disertai pengobatannya seperti tertera pada Tabel 6, Tabel 7, dan Tabel 8.

Stress ulkus (stress ulcer) adalah suatu sindrom yang ditandai dengan adanya perdarahan akut atau perforasi saluran cerna bagian atas akibat kerusakan mukosa pada pasien yang menderita penyakit kritis atau trauma yang berat. Pengobatan stress ulkus biasanya dimulai dengan pencegahan. Pasien stress ulkus dapat diberikan terapi yang dapat mengendalikan sekresi asam lambung agar tidak berpotensi menimbulkan perdarahan saluran cerna.

Tabel 6. Golongan dan jenis obat yang digunakan untuk stress ulkus pada pasien sirosis hepatic di rumah sakit tempat penelitian selama Januari - Desember 2008

Golongan Obat	Jenis Obat	Jumlah Pasien	Persentase (%)
Penghambat pompa proton	Omeprazole	29	37,18
	Lansoprazol	11	14,10
Antasida	Antasida	5	6,41
	Sukralfat	34	43,59
	Pantoprazol	15	19,23
	Magaldrat	2	2,56
	Esomeprazol	6	7,69
	Metilpolisiloksan	3	3,85
Antagonis reseptor H ₂	Rebamipid	1	1,28
	Ranitidin	31	39,74

*Catatan: persentase dihitung berdasarkan jumlah pasien dibagi total pasien

Tabel 7. Golongan dan jenis obat yang digunakan untuk diabetes melitus pada pasien sirosis hepatic di rumah sakit tempat penelitian selama Januari - Desember 2008

Golongan Obat	Jenis Obat	Jumlah Pasien	Persentase (%)
Insulin	Insulin	27	34,62
Antidiabetik oral	Glimepirid	1	1,28
	Glikuidon	1	1,28

*Catatan: persentase dihitung berdasarkan jumlah pasien dibagi total pasien

Hasil penelitian menunjukkan bahwa antidiabetik yang digunakan ada dua macam yaitu insulin dan antidiabetik oral. Sebanyak 34,62 % pasien sirosis hati dengan diabetes melitus tipe 2 mendapatkan terapi insulin dan 2,56 % mendapat terapi antidiabetik oral. Dalam jangka pendek penatalaksanaan DM bertujuan untuk menghilangkan keluhan/gejala DM. Tujuan jangka panjangnya adalah mencegah komplikasi. Tujuan tersebut dilaksanakan dengan cara menormalkan kadar glukosa, lipid, dan insulin. Kerangka utama penatalaksanaan DM yaitu perencanaan makanan, latihan jasmani, dan bila perlu obat antidiabetes (Arif *et al.*, 1999).

Tabel 8. Golongan dan jenis obat yang digunakan untuk hipertensi pada pasien sirosis hepatic di rumah sakit tempat penelitian selama Januari - Desember 2008

Golongan Obat	Jenis Obat	Jumlah Pasien	Persentase (%)
β bloker	Propranolol	3	3,85
ACE inhibitor	Kaptopril	1	1,28
	Lisinopril	1	1,28
CCB	Amlodipin	2	2,56
Antagonis angiotensi 2	Valsartan	4	5,13
Diuretik hemat kalium	Spironolakton	1	1,28

*Catatan : persentase dihitung berdasarkan jumlah pasien dibagi total pasien

Penderita prehipertensi dan hipertensi sebaiknya dianjurkan untuk memodifikasi gaya hidup, termasuk penurunan berat badan jika kelebihan berat badan, melakukan diet makanan yang diambil dari *Dietary Approaches to Stop Hypertension* (DASH), mengurangi asupan natrium hingga lebih kecil sama dengan 2,4 g/hari, melakukan aktivitas fisik seperti erobik, mengurangi konsumsi alkohol dan menghentikan kebiasaan merokok (Arif *et al.*, 1999). Pembatasan asupan natrium menjadi lebih ketat ketika pasien juga mengalami kondisi patologis yang memerlukan restriksi asupan cairan, seperti pada pasien sirosis hepatic yang disertai komplikasi ascites.

Kesesuaian Pemilihan Obat

Hati adalah organ vital yang memiliki fungsi yang beragam. Hati memainkan peran penting tidak hanya dalam sintesis, metabolisme dan penyimpanan tetapi juga dalam detoksifikasi senyawa endogen dan eksogen dan mengkonversi mereka menjadi zat yang kurang beracun untuk diekskresikan. Hepatotoksitas menyiratkan kerusakan hati akibat bahan kimia. Agen kimia seperti yang digunakan di laboratorium dan industri, bahan kimia alami dan obat herbal dapat menyebabkan hepatotoksitas.

Obat yang bersifat hepatotoksik

Sebagian besar obat masuk melalui saluran cerna, dan hati terletak diantara permukaan absorptif dari saluran cerna dan organ target obat dimana hati berperan sentral dalam metabolisme obat. Hepatotoksitas imbas obat merupakan komplikasi potensial yang hampir selalu ada pada setiap obat yang diberikan, karena hati merupakan pusat disposisi metabolik dari semua obat dan bahan-bahan asing yang masuk ke tubuh.

Tabel 9. Golongan dan jenis obat yang bersifat hepatotoksik pada pasien sirosis hepatic di rumah sakit tempat penelitian selama Januari-Desember 2008

Golongan Obat	Jenis Obat	Jumlah Pasien	Persentase (%)
ACEI	Kaptopril	1	1,28
Antipirai	Allupurinol	6	7,69
Analgesik	Parasetamol	1	1,28
Antibiotik	Siprofloksasin	11	14,10
	Amoksisilin-asam klavulanat	1	1,28

*Catatan: persentase dihitung berdasarkan jumlah pasien dibagi total pasien

Penggunaan obat yang mengandung parasetamol pada pasien sirosis hati kurang tepat, walaupun penggunaannya hanya jika perlu karena parasetamol dapat mengakibatkan hepatotoksitas. Pada pasien sirosis hati terjadi penurunan fungsi dan efektivitas hati dalam hal memperlakukan obat dan terjadi perubahan farmakokinetika dan farmakodinamika sehingga penggunaan parasetamol akan memperburuk kondisi klinis pasien. Asetaminofen (parasetamol) adalah salah satu analgesik yang paling umum digunakan. Secara efektif mengurangi demam dan nyeri ringan sampai sedang, dan dianggap secara umum sebagai obat yang sangat aman.

Cedera hati dengan asetaminofen tidak hanya berhubungan dengan overdosis atau penggunaan dosis tinggi, melainkan dapat ditemui dengan penggunaan kronis pada dosis rendah (<4g/hari), khususnya dihadapan faktor predisposisi lain, seperti konsumsi alkohol kronis. Kerusakan hati setelah proses pencernaan asetaminofen bukan karena obat itu sendiri, melainkan karena metabolit beracun yang dihasilkan melalui sitokrom P₄₅₀ kelompok enzim dalam hati. Metabolit ini biasanya tidak berbahaya diberikan melalui interaksi dengan antioksidan endogen, glutathione. Namun, bila ada kelebihan produksi dari metabolit acetaminophen, cadangan glutathione di dalam hati menjadi habis, dan metabolit mulai menumpuk dan menyebabkan cedera jaringan (Kshirsagar *et al.*, 2009).

Faktor-faktor tertentu dapat menyebabkan pasien berada pada risiko tinggi mengalami toksisitas asetaminofen. Penyakit seperti alkoholisme, malnutrisi, HIV, dan kanker yang berhubungan dengan kekurangan glutathione. Penggunaan etanol kronis telah dikaitkan dengan

peningkatan risiko asetaminofen hepatosisitas. Cedera hati dapat diatasi melalui pemberian *N-acetylcysteine*, dengan mengisi tingkat glutathione hati (Algren, 2008).

Penggunaan *N-acetylcysteine* (NAC) untuk pengobatan keracunan asetaminofen berasal dari Inggris ditahun 1970-an. Beberapa penelitian membuktikan bahwa NAC telah terbukti efektif dalam pengobatan keracunan asetaminofen. Penelitian awal pada hewan menunjukkan NAC mengurangi atau mencegah hepatotoksitas. Sebuah uji coba secara acak mengevaluasi efektivitas NAC dalam pengobatan pasien dengan kegagalan hati fulminan yang disebabkan asetaminofen. Setelah uji coba awal NAC menunjukkan hasil yang menjanjikan, selanjutnya dilakukan penelitian dengan menggunakan subjek manusia yang terdiri dari studi observasional karena kekhawatiran etis menahan pengobatan yang dapat menyelamatkan jiwa. Oleh karena itu, tidak ada penelitian *randomized controlled trials* (RCT) yang mengevaluasi terapi NAC untuk pencegahan hepatotoksitas yang disebabkan asetaminofen. Banyak percobaan untuk menilai efektivitas NAC hanya berdasarkan sejarah hasil kontrol pasien (Algren, 2008).

Menurut catatan berbagai kajian restosfektif di negara-negara Eropa dan Amerika Serikat, antibiotik adalah agen yang paling umum menyebabkan cedera pada hati (DILI) diikuti dengan obat-obat NSAID_s, dan diklofenak yang paling sering menyebabkan DILI. Amoksisilin/ asam klavulanat (Augmentin) adalah antibiotik yang paling sering dilaporkan terkait dengan DILI. Perkiraan risiko gejala hepatitis akibat Augmentin adalah < 1 dalam 100.000 orang yang terkena. Menariknya usia ditentukan menjadi faktor penentu paling penting dalam ekspresi biokimia Augmentin menginduksi hepatotoksitas. Pasien dibawah usia 55 tahun mengalami kerusakan hepatoseluler yang terjadi terutama 1 minggu setelah terpapar obat, sementara cedera hati kolestasis terjadi terutama pada 2 - 3 minggu. Dalam studi prospektif oleh Andrade *et al.* di Spanyol, mereka melaporkan bahwa 13 % (59/446) dari mereka dan keluar- pasien yang menderita DILI akut akibat Augmentin dan 6 % dari mereka berkembang menjadi gagal hati akut atau penyakit hati kronis dan sirosis (Chau, 2008).

Kejadian kolestatis ikterus telah dilaporkan dengan pemberian berulang dari siprofloksasin (kuinolon). Sekitar 1,9 % dari pasien yang memakai siprofloksasin menunjukkan peningkatan kadar SGPT, 1,7 % memiliki tingkat SGOT tinggi, 0,8 % telah meningkatkan kadar fosfatase alkali dan 0,3 % memiliki tingkat bilirubin tinggi. Penyakit kuning bersifat sementara dan tingkat enzim kembali ke kisaran referensi. Sebuah review mengidentifikasi 52 pasien hepatotoksitas terkait penggunaan ACE inhibitor, namun penelitian yang lebih rinci diterbitkan pada tahun 1993, yang paling komprehensif hingga saat ini, melibatkan 19 pasien terkait ACEI. Laporan lain pada tahun 2001, merinci dua pasien tambahan dan mengkaji 13 pasien sebelumnya semua yang melibatkan penggunaan kaptopril. Dalam upaya untuk memperbaharui dan menggambarkan pasien hepatotoksitas terkait ACEI, Sethi dan rekan meninjau literatur database, termasuk publikasi 1966-2009. Pencarian awal mengungkapkan 463 jurnal, lalu dipangkas menjadi 138 setelah ditinjau sebelumnya. Studi lebih lanjut menghasilkan 52 pasien laporan terbatas pada hepatotoksitas pada pasien yang memakai inhibitor ACE. Para peneliti dapat memperoleh informasi lengkap mengenai 44 dari 52 pasien, yang menunjukkan bahwa 26 pasien akibat dari penggunaan kaptopril, 9 pasien karena enalapril, dan masing-masing 3 pasien melibatkan lisinopril, ramipril dan fosinopril (Sethi *et al.*, 2009). Hasil dari penelitian menunjukkan bahwa terapi obat

yang bersifat hepatotoksitas yang paling banyak digunakan pada pasien sirosis hepatic adalah siprofloksasin yaitu sebesar 14,10 %.

Obat sedatif dan mempresipitasi hepatic ensefalopati

Pada pasien dengan penyakit hati terjadi kenaikan sensitifitas terhadap obat dengan efek sedatif atau hipnotik. Obat-obat yang bersifat sedatif perlu dihindari penggunaannya pada pasien dengan penyakit hati karena obat-obat tersebut dapat mengganggu penilaian status pasien (menjadikannya sulit untuk membedakan antara perubahan mental yang disebabkan oleh keadaan penyakit dan yang terkait dengan efek obat yang diberikan) atau bahkan menimbulkan koma.

Berdasarkan hasil penelitian didapatkan sebanyak 1,28 % pasien mendapat terapi obat Alprazolam. Alprazolam merupakan obat golongan benzodiazepine yang digunakan untuk mengobati gangguan kecemasan sedang sampai berat dan serangan panik. Alprazolam memiliki efek sebagai ansiolitik, sedatif, hipnotik, antikonvulsan, dan relaksan otot (Lacy *et al.*, 2006). Penggunaan alprazolam harus dihindari pada pasien dengan kerusakan hati parah (sirosis), karena efek dari alprazolam yang bersifat sedatif dapat mengganggu penilaian status pasien sehingga sulit untuk membedakan antara perubahan mental yang disebabkan oleh penyakit atau disebabkan oleh efek obat atau bahkan dapat menimbulkan koma.

Prodrug

Prodrug adalah obat yang diberikan dalam bentuk inaktif yang kemudian diaktifkan di dalam tubuh (misal oleh enzim hati, di otak, atau oleh bakteri usus). Pada pasien dengan penyakit hati, peresepan obat dalam bentuk *prodrug* harus diperhatikan. Karena pada sirosis hati terjadi penurunan kemampuan hati dalam hal metabolisme obat. Sedangkan *prodrug* adalah obat yang harus dimetabolisme terlebih dahulu untuk mendapatkan bentuk aktifnya, yang kemudian berinteraksi dengan reseptornya menghasilkan respon farmakologis sehingga pada pasien dengan penyakit hati efek farmakologi yang diharapkan dari pemberian obat dalam bentuk *prodrug* tersebut tidak terjadi. Berdasarkan hasil penelitian tidak ditemukan terapi obat yang diberikan dalam bentuk *prodrug* (0 %).

Antiplatelet

Pada pasien dengan gangguan hati akan menyebabkan penurunan atau gangguan produksi faktor pembekuan darah, maka risiko perdarahan pada pasien akan meningkat. Pemberian obat-obat yang menyebabkan perdarahan gastrointestinal, memiliki efek antiplatelet dan toksik terhadap ginjal harus dihindari. Berdasarkan hasil penelitian tidak ditemukan terapi obat yang memiliki efek antiplatelet (0 %).

Tabel 10. Persentase kesesuaian pemilihan obat pada pasien sirosis hati di rumah sakit tempat penelitian selama Januari - Desember 2008

Kesesuaian Pemilihan Obat	Jumlah Pasien	Persentase (%)
Pemilihan obat sesuai	57	73,08
Pemilihan obat tidak sesuai		
a. Obat yang bersifat hepatotoksik	20	25,64
b. Obat sedatif dan mempresipitasi hepatic ensefalopati	1	1,28
c. Antiplatelet	0	0
d. <i>Prodrug</i>	0	0
Total Pemilihan obat yang tidak sesuai =		26,92 %

*Catatan: persentase dihitung berdasarkan jumlah pasien dibagi total pasien

KESIMPULAN

Komplikasi terbanyak dialami pasien sirosis hepatic dalam penelitian ini adalah varises esophagus dengan terapi obat yang terbanyak digunakan yaitu vitamin K (83,33 %), sedangkan penyakit penyerta yang paling banyak dialami adalah stress ulkus dengan terapi obat terbanyak adalah sukralfat (43,59 %). Sebanyak 26,92 % pasien mendapat terapi obat yang tidak sesuai, terdiri dari 25,64 % pasien mendapat terapi obat yang bersifat hepatotoksik, dan 1,28 % pasien mendapat terapi obat sedatif dan yang mempresipitasi ensefalopati hepatic.

DAFTAR PUSTAKA

- Algren D. A., 2008, *Review Of N-Acetylcysteine For The Treatment Of Acetaminophen (Paracetamol) Toxicity In Pediatrics*, available at <http://www.who.int> (diakses 13 Oktober 2010)
- Anonim, 1998., *Human Albumin Administration In Critically Ill Patients: Systematic Review of Randomized Controlled Trials*, Volume 317, available at <http://www.cochrane.org> (diakses 3 Januari 2010)
- Arif, M., Triyanti K., Rakhmi S, Wardhani I. W., Setiowulan W., 1999., *Kapita Selekta Kedokteran*, Edisi III, jilid 1, Media Aesculapis, Jakarta, 13, 634-639 Bernard B, Le Brec D, Mathurin P, et al, Bta-adrenergic antagonist in the preven
- Bernard B, LeBrec D, Mathurin P, et al., Beta-adrenergic antagonist in the prevention of gastrointestinal rebleeding in patients with cirrhosis : A meta-analysis, *Hepatology* 1997 : 25 : 63-70
- Caesar A. dan Randolph E. R., 2009, *Spontaneous Bacterial Peritonitis A Review of Treatment Options*, 34(4), available at <http://ncbi.nlm.nih.gov/pubmed> (diakses 9 Oktober 2010)
- Chau T., 2008, *Drug-Induced Liver Injury: An Update*, Volume 13, No. 3, available at <http://www.fmshk.org> (diakses 13 Oktober 2010)
- Corwin, J. dan Elizabeth, 1997, *Buku Saku Patofisiologi*, Penerbit Buku Kedokteran EGC, Jakarta, 573
- Coyle, E. A., dan Prince, R. A., 2005, *Urinary Tract Infections and Prostatitis, A Pathophysiologic Approach*, Dipiro, J. T. et al., 4th Ed, McGraw-Hill, Medical Publishing Division, Appleton & Lange, USA, 2082, 2086
- David dan C. Wolf., 2010, *Encephalopathy Hepatic*, available at <http://www.emedicine.com> (diakses 7 oktober 2010)

yang bersifat hepatotoksitas yang paling banyak digunakan pada pasien sirosis hepatic adalah siprofloksasin yaitu sebesar 14,10 %.

Obat sedatif dan mempresipitasi hepatic ensefalopati

Pada pasien dengan penyakit hati terjadi kenaikan sensitifitas terhadap obat dengan efek sedatif atau hipnotik. Obat-obat yang bersifat sedatif perlu dihindari penggunaannya pada pasien dengan penyakit hati karena obat-obat tersebut dapat mengganggu penilaian status pasien (menjadikannya sulit untuk membedakan antara perubahan mental yang disebabkan oleh keadaan penyakit dan yang terkait dengan efek obat yang diberikan) atau bahkan menimbulkan koma.

Berdasarkan hasil penelitian didapatkan sebanyak 1,28 % pasien mendapat terapi obat Alprazolam. Alprazolam merupakan obat golongan benzodiazepine yang digunakan untuk mengobati gangguan kecemasan sedang sampai berat dan serangan panik. Alprazolam memiliki efek sebagai ansiolitik, sedatif, hipnotik, antikonvulsan, dan relaksan otot (Lacy *et al.*, 2006). Penggunaan alprazolam harus dihindari pada pasien dengan kerusakan hati parah (sirosis), karena efek dari alprazolam yang bersifat sedatif dapat mengganggu penilaian status pasien sehingga sulit untuk membedakan antara perubahan mental yang disebabkan oleh penyakit atau disebabkan oleh efek obat atau bahkan dapat menimbulkan koma.

Prodrug

Prodrug adalah obat yang diberikan dalam bentuk inaktif yang kemudian diaktifkan di dalam tubuh (misal oleh enzim hati, di otak, atau oleh bakteri usus). Pada pasien dengan penyakit hati, peresepan obat dalam bentuk *prodrug* harus diperhatikan. Karena pada sirosis hati terjadi penurunan kemampuan hati dalam hal metabolisme obat. Sedangkan *prodrug* adalah obat yang harus dimetabolisme terlebih dahulu untuk mendapatkan bentuk aktifnya, yang kemudian berinteraksi dengan reseptornya menghasilkan respon farmakologis sehingga pada pasien dengan penyakit hati efek farmakologi yang diharapkan dari pemberian obat dalam bentuk *prodrug* tersebut tidak terjadi. Berdasarkan hasil penelitian tidak ditemukan terapi obat yang diberikan dalam bentuk *prodrug* (0 %).

Antiplatelet

Pada pasien dengan gangguan hati akan menyebabkan penurunan atau gangguan produksi faktor pembekuan darah, maka risiko perdarahan pada pasien akan meningkat. Pemberian obat-obat yang menyebabkan perdarahan gastrointestinal, memiliki efek antiplatelet dan toksik terhadap ginjal harus dihindari. Berdasarkan hasil penelitian tidak ditemukan terapi obat yang memiliki efek antiplatelet (0 %).

Tabel 10. Persentase kesesuaian pemilihan obat pada pasien sirosis hati di rumah sakit tempat penelitian selama Januari - Desember 2008

Kesesuaian Pemilihan Obat	Jumlah Pasien	Persentase (%)
Pemilihan obat sesuai	57	73,08
Pemilihan obat tidak sesuai		
a. Obat yang bersifat hepatotoksik	20	25,64
b. Obat sedatif dan mempresipitasi hepatic ensefalopati	1	1,28
c. Antiplatelet	0	0
d. Prodrug	0	0
Total Pemilihan obat yang tidak sesuai =		26,92 %

*Catatan: persentase dihitung berdasarkan jumlah pasien dibagi total pasien

KESIMPULAN

Komplikasi terbanyak dialami pasien sirosis hepatic dalam penelitian ini adalah varises esophagus dengan terapi obat yang terbanyak digunakan yaitu vitamin K (83,33 %), sedangkan penyakit penyerta yang paling banyak dialami adalah stress ulkus dengan terapi obat terbanyak adalah sukralfat (43,59 %). Sebanyak 26,92 % pasien mendapat terapi obat yang tidak sesuai, terdiri dari 25,64 % pasien mendapat terapi obat yang bersifat hepatotoksik, dan 1,28 % pasien mendapat terapi obat sedatif dan yang mempresipitasi ensefalopati hepatic.

DAFTAR PUSTAKA

- Algren D. A., 2008, *Review Of N-Acetylcysteine For The Treatment Of Acetaminophen (Paracetamol) Toxicity In Pediatrics*, available at <http://www.who.int> (diakses 13 Oktober 2010)
- Anonim, 1998., *Human Albumin Administration In Critically Ill Patients: Systematic Review of Randomized Controlled Trials*, Volume 317, available at <http://www.cochrane.org> (diakses 3 Januari 2010)
- Arif, M., Triyanti K., Rakhmi S, Wardhani I. W., Setiowulan W., 1999., *Kapita Selekta Kedokteran*, Edisi III, jilid 1, Media Aesculapis, Jakarta, 13, 634 639 Bernard B, Le Brec D, Mathurin P, et al, Beta-adrenergic antagonist in the preven
- Bernard B, LeBrec D, Mathurin P, et al., Beta-adrenergic antagonist in the prevention of gastiointestinal rebleeding in patients with cirrhosis : A meta-analysis, *Hepatology* 1997 : 25 : 63-70
- Caesar A. dan Randolph E. R., 2009, *Spontaneous Bacterial Peritonitis A Review of Treatment Options*, 34(4), available at <http://ncbi.nlm.nih.gov/pubmed> (diakses 9 Oktober 2010)
- Chau T., 2008, *Drug-Induced Liver Injury: An Update*, Volume 13, No. 3, available at <http://www.fmshk.org> (diakses 13 Oktober 2010)
- Corwin, J. dan Elizabeth, 1997, *Buku Saku Patofisiologi*, Penerbit Buku Kedokteran EGC, Jakarta, 573
- Coyle, E. A., dan Prince, R. A., 2005, *Urinary Tract Infections and Prostatitis, A Pathophysiologic Approach*, Dipro, J. T. et a. ., 4th Ed, McGraw-Hill, Medical Publishing Division, Appleton & Lange, USA, 2082, 2086
- David dan C. Wolf., 2010, *Encephalopathy Hepatic*, available at <http://www.emedicine.com> (diakses 7 oktober 2010)

- David P. dan Lucy D., 2001, *Acute Variceal Bleeding: General Management*, 7 (4):466-475, available at <http://www.wjnet.com> (diakses 7 Oktober 2010)
- David, C dan Wolf., 2010, *Cirrhosis*, available at <http://www.emedicine.com> (diakses 7 Oktober 2010)
- David, C. Madoff., Michael, J. Wallace., Kamran Ahrar., Richard, R. Saxon., 2004, *TIPS-Related Hepatic Encephalopathy: Management Options with Novel Endovascular Techniques*, 24:2436, available at <http://radiographics.rsna.org> (diakses 8 Oktober 2010)
- Delvone A. dan Raymundo P., 2002, *Current Aspects of Antibiotic Prophylaxis for Upper Gastrointestinal Bleeding in Cirrhosis Patients*, 6(5):266 -268, available at <http://www.BJID.com> (diakses 22 Oktober 2010)
- Dwi D., 1992, *Diagnosis dan Pengobatan Tukak Peptik*, Cermin Dunia Kedokteran, 79:15
- Irsan, Hasan dan Tities AI, 2008, *Medicinus, Peran Albumin Dalam Penatalaksanaan Sirosis Hati*, Volume 21, No. 2, 3-6, available at <http://www.dexa-medica.com> (diakses 3 Januari 2010)
- Kshirsagar A., Y. Vetal, P. Ashok., P. Bhosle & D. Ingawale., 2009, *Drug Induced Hepatotoxicity*, 7(1), available at <http://www.ISPUB.com> (diakses 24 September 2010)
- Kusumobroto dan Hernomo., 1996, *Hipertensi Portal* In Sjaifoelah, N.H.M., *Ilmu Penyakit Dalam*, Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia, Jakarta, 280-287
- Lacy, C.F., Armstrong, L. L., Golman, M. P., Lance, L. L., 2006, *Drug Information Handbook*, 14th Edition, Lexi-Comp, Inc, Ohio, 72
- Martinus, S., 1999, *Ensefalopati Hepatic Berdasarkan Uji Hubung Angka dan Amonis Darah pada Sirosis Hepatik*, Tesis, Fakultas Pasca Sarjana Universitas Andalas, Padang
- Nurdzanah, S., 1996, *Sirosis Hepatik*, In *Buku Ajar Ilmu Penyakit Dalam*, Edisi IV, jilid 1, Balai Penerbitan Departemen Ilmu Penyakit Dalam Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia, Jakarta, 443
- Ratnasari, N., 2000, *Manfaat Diet Tempe Kedelai pada Penderita Sirosis Hepatik*, Tesis, Fakultas Pasca Sarjana Universitas Gadjah Mada, Yogyakarta
- Sethi, Set al ., 2009, *A Review on ACE Inhibitor-Associated Hepatotoxicity*, available at <http://www.nature.com/ajq/journal> (diakses 13 Oktober 2010)
- Spruill, W. J., dan Wade, W. E., 2005, *Diarrhea, Constipation, And Irritable Bowel Syndrom, A Pathophysiologic Approach*, Dipiro, J. T. et al., 4th Ed, McGraw-Hill, Medical Publishing Division, Appleton & Lange, USA, 681-683
- Sukandar, E. Y., Andrajati, R., Sigit, J. I., Adnyana, I. K., Setiadi, A. A. P., Kusnandar., 2008, *ISO Farmakoterapi*, PT. ISFI Penerbitan, Jakarta, 530-531, 655-656
- Syed V. A., Ansari J. A., Karki P., Regmi M., Khanal B., 2007, *Spontaneous Bacterial Peritonitis (PBS) in Cirrhotic Ascites: A Prospective Study in a Tertiary Care Hospital, Nepal*, 5(1):48-59, available at <http://ncbi.nlm.nih.gov/pubmed> (diakses 9 Oktober 2010)
- Tarigan, P., 1996., *Sirosis Hati* In Sjaifoelah, N.H.M., *Ilmu Penyakit Dalam*, Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia, Jakarta, 271-291

