

## **BAB II**

### **TINJAUAN PUSTAKA**

#### **2.1. Sirosis hati**

##### **A. Definisi dan Etiologi Sirosis hati**

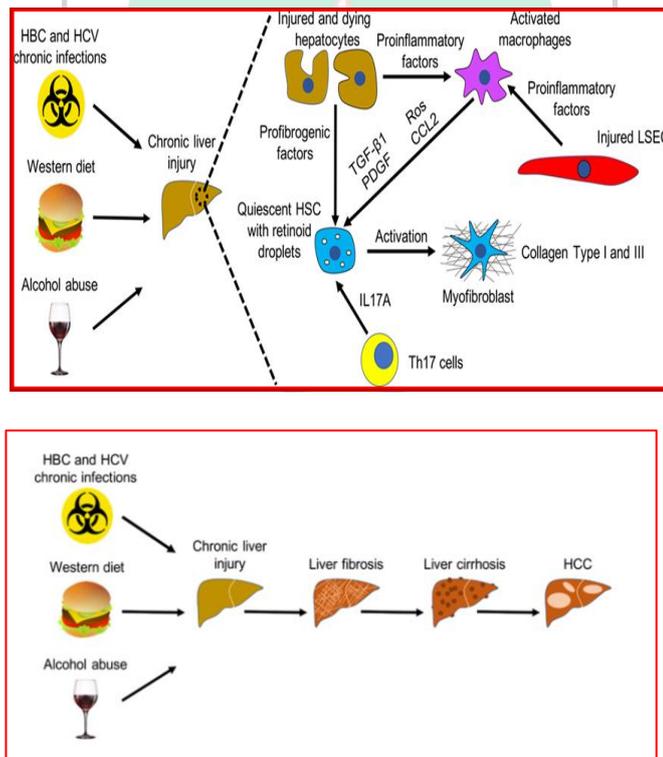
Sirosis hati merupakan suatu fibrosis atau pembentukan nodul pada hati. Sirosis juga diketahui sebagai suatu kondisi sekunder dari suatu penyakit hati kronis. Fibrosis bisa muncul diakibatkan oleh kerusakan pada hati yang disebabkan oleh berbagai faktor seperti infeksi virus, faktor keturunan, kondisi autoimun, atau toxin. Adanya kerusakan pada hati mampu menyebabkan terbentuknya jaringan parut atau fibrosis. Awalnya, fibrosis tidak akan menimbulkan kerusakan fungsi pada hati, namun dengan meluasnya kerusakan mampu menyebabkan hati kehilangan fungsi (Maharani, Hendriani dan Iswari, 2023).

Penyakit hati kronis sekitar 10-20% mampu berkembang menjadi sirosis hati dalam 10-20%. Saat ini, penyebab utama dari sirosis hati adalah penyakit hepatitis C, penyakit hati alkoholik, dan statohepatitis. Penyebab sirosis juga diperparah oleh beberapa faktor, seperti umur, lingkungan, serta jenis makanan. Berdasarkan penjabaran di atas, penulis ingin mengetahui lebih lanjut mengenai patofisiologi, diagnosis, serta tatalaksana sirosis hati.

##### **B. Patofisiologi Sirosis hati**

Hati memainkan peran penting dalam sintesis protein seperti albumin, faktor pembekuan, faktor komplemen dan detoksifikasi dan penyimpanan vitamin A. Ini berpartisipasi dalam metabolisme lipid dan

karbohidrat. Sirosis sering diikuti oleh hepatitis dan steatosis (hati berlemak) terlepas dari penyebabnya. Jika penyebabnya diselesaikan pada tahap ini, perubahannya benar-benar dapat dibalik. Pada sirosis, perkembangan jaringan parut menggantikan parenkim normal dan menghalangi aliran portal darah ke organ dan mempengaruhi fungsi normal. Penelitian menunjukkan peran penting sel stelata dalam perkembangan sirosis yang umumnya menyimpan kerusakan parenkim hati vitamin A. Hati akibat peradangan, mengaktifkan sel stelata dan meningkatkan fibrosis dan menghambat aliran darah dalam sirkulasi. Pembentukan pita jaringan berserat memisahkan nodul hepatosit yang menggantikan seluruh arsitektur hati (Niranjan, dkk., 2022).



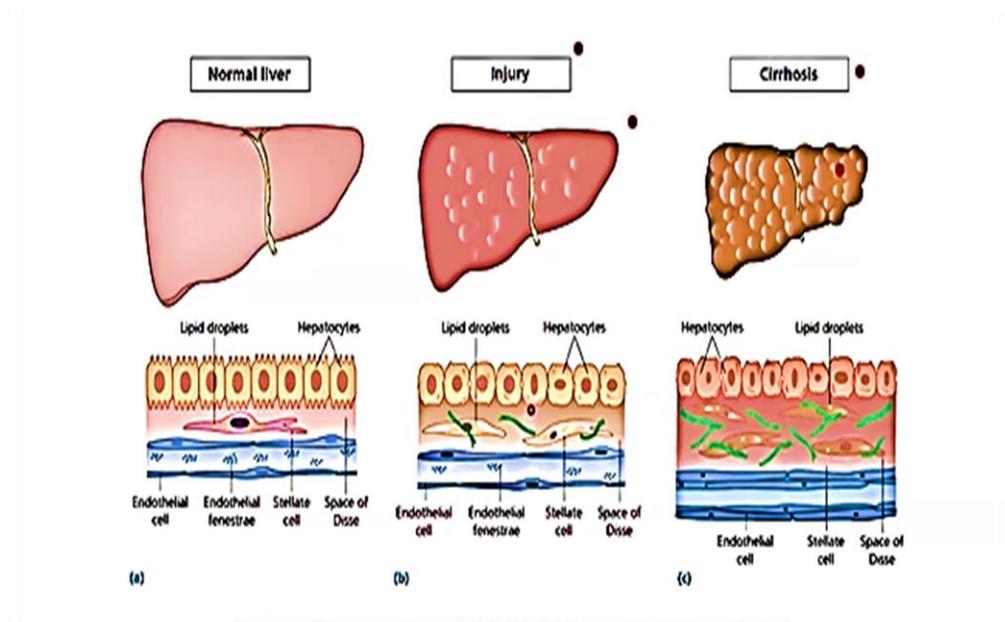
Gambar 1 Patofisiologi Fibrosis dan Sirosis Hati (Berumen, dkk., 2021)

Fibrosis dimulai dengan aktivasi sel stelata dan sel Kupffer, hepatosit yang rusak dan trombosit yang diaktifkan juga terlibat. Sel-sel stelata diaktifkan oleh berbagai sitokin dan reseptornya, zat antara oksigen reaktif, sinyal autokrin dan sinyal parakrin. Pada tahap awal aktivasi, sel-sel stelata yang cedera kehilangan retinoid dengan regulasi reseptor untuk sitokin fibrogenik dan proliferaatif seperti mengubah *transforming growth factor*  $\beta$ 1 (TGF- $\beta$ 1) dan *Platelet Derived Growth Factor* (PDGF). Sel-sel inflamasi menyebabkan fibrosis karena sekresi sitokin. Kolagen (tipe I dan III) dan fibronektin menggantikan matriks normal di ruang Disse. Fibrosis sub endotel menyebabkan hilangnya fungsi endotel dan mengganggu fungsi hati. Kolagen (matrix metalloproteinases) mampu mendegradasi kolagen tetapi dihambat oleh inhibitor jaringan metalloproteinases (TIMPs) yang tingkatnya meningkat pada fibrosis hati (Hammer & McPhee, 2020).

Tahap awal, fibrosis hati reversibel ketika peradangan berkurang dengan menekan atau menghilangkan virus. Ciri patologis sirosis termasuk meregenerasi nodul yang dipisahkan oleh septa berserat dan hilangnya arsitektur lobular normal di dalam nodul yang mengarah pada penurunan aliran darah ke seluruh hati. Penyumbatan pada limpa menyebabkan hipersplenisme (pembesaran limfa) dan peningkatan penyerapan trombosit. Dua jenis sirosis dijelaskan berdasarkan penyebab yang mendasarinya (a) Sirosis nodular mikro, di mana ukuran nodul regenerasi sekitar kurang dari 3 mm dan keterlibatan seluruh hati dan juga

kerusakan yang disebabkan alkohol atau penyakit saluran empedu. (b) Sirosis nodular makro di mana nodul ukuran variabel terbentuk dan acini normal terlihat di dalam nodul yang lebih besar dan sering dikaitkan dengan hepatitis virus kronis (Mamone, dkk 2018).

Secara makroskopis, pada tahap awal hati membesar dan ketika penyakit berkembang menjadi lebih kecil. Permukaan hati menjadi tidak teratur dengan konsistensi yang kuat dan warnanya kuning jika berasosiasi dengan steatosis. Ada tiga jenis makroskopik tergantung pada ukuran nodul: nodular mikro, nodular makro dan sirosis campuran. Dalam bentuk nodular mikro (sirosis Laennec atau sirosis portal) regenerasi nodul ukuran kurang dari 3 mm. dalam sirosis nodular makro (sirosis pascaneolitik), ukuran nodul lebih besar dari 3 mm. Sirosis campuran terdiri dari nodul dengan ukuran berbeda. Sirosis didefinisikan oleh fitur patologisnya: (a) adanya nodul regenerasi hepatosit dan (b) adanya fibrosis atau pengendapan jaringan ikat antara nodul ini. Pola fibrosis tergantung pada penyebab yang mendasarinya. Fibrosis menyebabkan kerusakan jaringan normal di hati termasuk sinusoid, ruang Disse dan struktur pembuluh darah yang menyebabkan perubahan resistensi terhadap aliran darah di hati dan hipertensi portal (Niranjan, dkk., 2023).



Gambar 2 Perbandingan Kondisi Organ Hati yang Normal, Cedera dan Sirosis (Rockey, dkk., 2009)

### C. Faktor Risiko Sirosis hati

Sirosis hati adalah penyakit hati kronis yang sangat dipengaruhi oleh berbagai faktor risiko metabolik, yang mencakup obesitas, resistensi insulin, diabetes tipe 2, dan dislipidemia. Faktor-faktor ini berperan penting dalam perkembangan penyakit dari steatosis sederhana menuju tahap yang lebih serius, seperti *non-alcoholic steatohepatitis* (NASH), fibrosis, hingga sirosis hati. Pemahaman mengenai faktor risiko ini sangat penting untuk pencegahan dan pengobatan dini sirosis hati (Juanola dkk., 2021).

- **Obesitas**

Khususnya obesitas visceral (penumpukan lemak di sekitar organ internal), merupakan salah satu faktor risiko utama dalam

perkembangan sirosis hati. Prevalensi sirosis hati jauh lebih tinggi pada individu yang mengalami obesitas dibandingkan dengan populasi umum. Studi menunjukkan bahwa sekitar 80% pasien dengan sirosis hati juga mengalami obesitas. Kondisi obesitas, terutama akumulasi lemak di area perut, meningkatkan jumlah asam lemak bebas (*free fatty acids*/FFA) yang dilepaskan ke dalam sirkulasi darah dan diambil oleh hati. Akumulasi asam lemak ini menjadi salah satu penyebab utama steatosis hati (Lamichhane, dkk., 2024)

Penumpukan lemak di hati akibat obesitas memicu stres oksidatif, peradangan, dan resistensi insulin, yang semuanya memperburuk kerusakan hati dan meningkatkan risiko perkembangan menjadi NASH dan sirosis. Selain itu, obesitas berkontribusi pada kondisi sistemik inflamasi melalui pelepasan sitokin pro-inflamasi dari jaringan adiposa seperti *tumor necrosis factor-alpha* (TNF- $\alpha$ ) dan interleukin-6 (IL-6). Sitokin ini memainkan peran penting dalam merusak sel-sel hati dan memicu fibrosis (Ziolkowska, dkk., 2021)

Studi yang dilakukan oleh Younossi dkk. (2018) menunjukkan bahwa prevalensi sirosis hati pada pasien obesitas terus meningkat seiring dengan meningkatnya prevalensi obesitas global, terutama di negara-negara berkembang. Penurunan berat badan yang signifikan melalui perubahan gaya hidup atau intervensi bedah terbukti efektif dalam mengurangi steatosis dan memperbaiki peradangan hati pada pasien sirosis hati.

- **Diabetes Tipe 2 dan Resistensi Insulin**

Diabetes tipe 2 dan resistensi insulin merupakan faktor risiko utama lainnya dalam perkembangan sirosis hati. Pada diabetes tipe 2, tubuh tidak dapat menggunakan insulin secara efektif, yang menyebabkan peningkatan kadar glukosa dan asam lemak dalam darah. Kondisi ini mengarah pada peningkatan sintesis lemak di hati melalui proses lipogenesis de novo, serta pengambilan lebih banyak asam lemak bebas oleh hepatosit (Acierno, dkk., 2020).

Resistensi insulin juga memicu hiperinsulinemia, di mana kadar insulin yang tinggi dalam tubuh merangsang lipogenesis di hati, memperburuk steatosis hepatic. Selain itu, resistensi insulin menyebabkan gangguan oksidasi asam lemak di hati, yang pada akhirnya meningkatkan risiko stres oksidatif dan kerusakan sel. Resistensi insulin juga memainkan peran penting dalam memicu peradangan hati dan fibrosis melalui aktivasi jalur inflamasi, termasuk aktivasi sel Kupffer dan produksi sitokin inflamasi (Niranjan, Phillips & Giannoukakis, 2023).

Pada pasien dengan diabetes tipe 2, prevalensi sirosis hati diperkirakan mencapai 60-70%. Studi oleh Chalasani dkk. (2018) menunjukkan bahwa pasien dengan diabetes tipe 2 memiliki risiko lebih tinggi untuk mengembangkan NASH dan fibrosis hati yang signifikan, bahkan tanpa adanya obesitas yang parah. Oleh karena itu,

diabetes tipe 2 dianggap sebagai faktor risiko independen untuk progresi menjadi sirosis hati (Acierno, dkk., 2020).

- **Dislipidemia**

Dislipidemia, yang ditandai dengan kadar trigliserida yang tinggi dan kadar kolesterol *high-density lipoprotein* (HDL) yang rendah, juga berkontribusi pada perkembangan Sirosis hati. Pada dislipidemia, terdapat gangguan dalam metabolisme lemak yang menyebabkan peningkatan kadar asam lemak bebas dalam darah, yang kemudian diambil oleh hati dan disimpan sebagai trigliserida. Proses ini memperburuk akumulasi lemak di hati dan meningkatkan risiko steatosis (Klop, Elte & Cabezas, 2013).

Selain itu, dislipidemia juga memicu stres oksidatif melalui peroksidasi lipid, suatu proses di mana lemak yang teroksidasi di hati menghasilkan spesies oksigen reaktif (*Reactive Oxygen Species/ROS*) yang merusak struktur sel hepatosit. Proses ini juga meningkatkan inflamasi di hati, yang merupakan salah satu langkah awal dalam perkembangan fibrosis (Tan, Norhaizan & Liew, 2018).

Studi oleh Friedman dkk. (2018) menunjukkan bahwa perbaikan profil lipid pada pasien dengan Sirosis hati, baik melalui penggunaan obat penurun lipid seperti statin maupun melalui perubahan gaya hidup, dapat mengurangi risiko perkembangan penyakit menjadi fibrosis dan sirosis. Oleh karena itu, pengelolaan

dislipidemia sangat penting dalam pencegahan dan pengobatan sirosis hati.

#### **D. Hubungan Antara Obesitas, Diabetes, dan Dislipidemia**

Obesitas, diabetes tipe 2, dan dislipidemia sering kali hadir bersamaan sebagai bagian dari sindrom metabolik, yang merupakan kumpulan kondisi yang meningkatkan risiko penyakit kardiovaskular dan hati. Individu dengan sindrom metabolik memiliki risiko jauh lebih tinggi untuk mengembangkan sirosis hati dibandingkan mereka yang tidak memiliki sindrom metabolik (Jha, *dkk.*, 2023).

Interaksi antara obesitas, resistensi insulin, dan dislipidemia menciptakan lingkaran setan yang memperburuk akumulasi lemak di hati, meningkatkan peradangan, dan merusak struktur sel-sel hati. Dalam kondisi ini, tubuh tidak mampu mengatur metabolisme glukosa dan lipid dengan baik, yang menyebabkan penumpukan lemak di hati dan memicu peradangan serta stres oksidatif yang mempercepat perkembangan menjadi NASH dan sirosis (Oh KyungJin, *dkk.*, 2017).

Studi yang dilakukan oleh Eslam *dkk.* (2020) menekankan pentingnya pendekatan multifaktorial dalam pengelolaan sirosis hati, dengan fokus pada pengendalian obesitas, resistensi insulin, dan dislipidemia secara bersamaan. Pengelolaan yang komprehensif terhadap faktor-faktor risiko ini terbukti efektif dalam mengurangi progresi penyakit dan meningkatkan kualitas hidup pasien.

## E. Komplikasi Sirosis, Morbiditas dan Mortalitas

Komplikasi dari sirosis hati dapat ditandai dengan adanya perubahan dari tahap terkompensasi dengan prognosis yang baik menjadi dekompensasi sirosis hati. Pada seseorang dengan sirosis yang terkompensasi, pasien biasanya tidak menunjukkan gejala atau asimtomatik, dan penyakit mereka terdeteksi secara berdasarkan hasil laboratorium, pemeriksaan fisik, atau pencitraan. Sedangkan, pasien dengan dekompensasi sirosis biasanya datang dengan berbagai tanda, gejala, bahkan komplikasi yang lebih kompleks seperti hipertensi portal, *ascites*, *hepatic encephalopathy*, *hepatocellular carcinoma*, *hyponatremia*, dan *acute kidney injury* (Sharma & John, 2021).

Mortalitas pasien sirosis tergantung ada tidaknya komplikasi sirosis. Pasien sirosis kompensata mempunyai harapan hidup lebih lama, bila tidak berkembang menjadi sirosis dekompensata. Kelangsungan hidup rata-rata pasien dengan sirosis kompensata 9 tahun lebih lama dari pada pasien sirosis dekompensata (Nusrat *dkk.*, 2014).

## 2.2. Farmakokinetik dan Farmakodinamik pada Sirosis hati

Sirosis hati mempengaruhi farmakokinetik dan farmakodinamik obat secara signifikan. Ketika fungsi hati terganggu, berbagai proses penting yang terlibat dalam metabolisme dan ekskresi obat berubah, memengaruhi efektivitas dan toksisitas terapi. Berikut ini adalah penjelasan mendetail dari berbagai aspek farmakokinetik dan

farmakodinamik yang terpengaruh pada pasien dengan sirosis hati (Prihodko, Bezborodkina & Okovityi, 2022):

➤ **Absorpsi Obat**

Absorpsi obat biasanya tidak terlalu terpengaruh pada pasien dengan sirosis hati dibandingkan dengan proses metabolisme dan ekskresi. Namun, beberapa faktor dapat mempengaruhi laju absorpsi pada pasien dengan penyakit hati lanjut. Perubahan pada mikrobiota usus dan permeabilitas gastrointestinal akibat sirosis hati dapat memengaruhi bioavailabilitas obat-obatan tertentu. Meski demikian, sebagian besar perubahan absorpsi pada sirosis hati masih belum jelas dan memerlukan penelitian lebih lanjut.

➤ **Distribusi Obat**

Distribusi obat dipengaruhi oleh perubahan pada volume distribusi ( $V_d$ ) yang terjadi akibat perubahan komposisi tubuh, kadar albumin, dan protein plasma pada pasien dengan sirosis hati. Pada sirosis hati, produksi albumin hati menurun, yang menyebabkan pengurangan ikatan obat dengan protein plasma. Akibatnya, konsentrasi fraksi bebas dari obat yang terikat protein meningkat, yang berpotensi meningkatkan risiko toksisitas, terutama untuk obat-obatan dengan indeks terapeutik sempit.

Perubahan distribusi obat ini sangat penting untuk diperhatikan pada obat-obatan yang bergantung pada ikatan protein plasma, seperti warfarin, diazepam, atau phenytoin. Penyesuaian dosis yang cermat diperlukan untuk menghindari efek samping yang serius.

### ➤ **Metabolisme Obat**

Metabolisme obat di hati, terutama yang melibatkan enzim sitokrom P450 (CYP), sangat terpengaruh pada pasien dengan SIROSIS HATI. Pada pasien dengan sirosis hati, fungsi metabolisme fase I yang melibatkan enzim-enzim CYP sering kali terganggu. Sirosis hati dapat menyebabkan penurunan aktivitas enzim-enzim ini, khususnya CYP3A4 dan CYP2C9, yang bertanggung jawab atas metabolisme banyak obat-obatan.

Penurunan aktivitas enzim metabolisme ini menyebabkan peningkatan waktu paruh obat dan akumulasi dalam tubuh, yang meningkatkan risiko toksisitas. Obat-obatan seperti benzodiazepin, opioid, dan antidepresan yang dimetabolisme oleh enzim-enzim tersebut harus diberikan dengan hati-hati dan mungkin memerlukan pengurangan dosis.

Proses metabolisme obat juga disebut biotransformasi. Biasanya, metabolisme menurunkan efek farmakologis tetapi terkadang metabolisme menghasilkan metabolit toksik atau metabolit aktif. Obat yang mengalami metabolisme untuk menghasilkan efek farmakologis disebut prodrugs. Beberapa obat mengalami metabolisme untuk menghasilkan metabolit toksik yang bersifat karsinogenik atau mutagenic. Metabolisme obat terdiri dari fase I dan II (Mohsin, *dkk.*, 2024).

Metabolisme Fase I (*First Pass Metabolism*) Ini adalah reaksi non-sintetis yang memperkenalkan gugus hidrofilik atau membuka kedok gugus hidrofilik yang sudah ada dalam obat ini. Reaksi fase I meliputi

oksidasi, reduksi, dan hidrolisis. Sedangkan metabolisme fase II (*Second Pass Metabolism*) merupakan reaksi metabolisme yang paling penting dan disebut reaksi sintesis. Pada reaksi metabolisme fase II, molekul endogen melekat pada molekul obat. Molekul endogen bersifat hidrofilik dan meningkatkan hidrofilisitas obat. Reaksi metabolisme fase II menurunkan afinitas obat dengan reseptor dan obat tersebut dikeluarkan dari tubuh. Reaksi fase II secara kolektif disebut reaksi konjugasi. Konjugasi asam glukuronat, konjugasi sulfat, konjugasi asam amino, konjugasi glutathione, asetilasi, metilasi adalah berbagai jenis reaksi metabolisme fase II. Reaksi metabolik fase II tidak spesifik terhadap substrat. Pada satu gugus fungsi, lebih dari satu enzim konjugasi dapat bekerja.

➤ **Ekskresi Obat**

Ekskresi obat melalui empedu dan ginjal juga terganggu pada pasien dengan sirosis hati. Gangguan pada sekresi empedu dapat memengaruhi ekskresi obat yang dikeluarkan melalui jalur ini, seperti rifampisin dan kontrasepsi oral. Selain itu, penurunan aliran darah hati akibat fibrosis dan hipertensi portal dapat memengaruhi eliminasi obat-obatan tertentu yang bergantung pada ekskresi empedu.

Pada kasus sirosis hati yang lanjut hingga sirosis hati, fungsi ginjal juga sering terganggu akibat sindrom hepatorenal. Hal ini menyebabkan akumulasi obat yang dieliminasi terutama melalui ginjal, seperti aminoglikosida dan obat anti-inflamasi nonsteroid (NSAID). Penyesuaian dosis atau pemantauan ketat terhadap fungsi ginjal diperlukan dalam

pemberian obat pada pasien dengan sirosis hati yang mengalami gangguan ekskresi.

### **Perubahan Farmakodinamik**

Farmakodinamik, yaitu bagaimana obat mempengaruhi tubuh, juga berubah pada pasien dengan sirosis hati. Kerusakan hati dapat mempengaruhi respons tubuh terhadap obat, meningkatkan sensitivitas terhadap beberapa obat seperti opioid, sedatif, dan antihipertensi. Hal ini disebabkan oleh penurunan metabolisme dan peningkatan konsentrasi fraksi obat bebas dalam darah.

Pasien dengan sirosis hati sering kali memiliki respons farmakodinamik yang tidak terduga terhadap obat-obatan yang mempengaruhi sistem saraf pusat dan kardiovaskular. Misalnya, mereka mungkin lebih rentan terhadap depresi pernapasan atau hipotensi setelah pemberian opioid atau anestesi umum. Oleh karena itu, pasien dengan sirosis hati harus dipantau secara ketat saat menerima obat-obatan yang memiliki efek farmakodinamik yang kuat.

### **2.3. Penyesuaian Dosis Obat pada sirosis hati**

Karena gangguan metabolisme, distribusi, dan ekskresi obat pada pasien dengan sirosis hati, penyesuaian dosis sering diperlukan untuk mencegah toksisitas dan memastikan efektivitas terapi. Penyesuaian dosis harus didasarkan pada evaluasi fungsi hati dan ginjal pasien, serta risiko potensial dari obat yang digunakan (Zorrati, *dkk.*, 2021).

Dosis awal yang lebih rendah dan peningkatan bertahap sering dianjurkan untuk obat-obatan yang sangat bergantung pada metabolisme hati. Pemantauan terapeutik yang ketat juga diperlukan, terutama untuk obat-obatan dengan indeks terapeutik sempit seperti digoksin, fenitoin, atau warfarin (Triyanti, 2018).

Tabel 1 Penyesuaian Dosis Obat pada Pasien Sirosis Hati berdasarkan *Child Pugh Score* (EASL, 2018)

Obat	Indikasi	Penyesuaian Dosis	Child-Pugh A	Child-Pugh B	Child-Pugh C
Propranolol	Varises esofagus, hipertensi portal	Tidak diperlukan penyesuaian signifikan	Normal	Pertimbangan reduksi 25%	Gunakan dengan hati-hati
Spirolonakton	Asites, hiperaldosteronisme	Dosis awal 100 mg/hari; monitor K dan fungsi ginjal	Dosis standar	Awasi respon	Gunakan hati-hati
Furosemid	Asites, edema	Dosis awal 20–40 mg/hari; titrasi hati-hati	Dosis standar	Dosis lebih rendah	Risiko tinggi hipovolemia
Metronidazol	Ensefalopati hepatic	Penurunan klirens, hindari penggunaan jangka panjang	Dosis standar	Kurangi 50%	Hindari bila mungkin
Midazolam (oral)	Sedasi	Dapat terjadi peningkatan AUC (hingga 4–5x lipat)	Kurangi dosis	Kurangi dosis $\geq 50\%$	Hindari
Diazepam	Ansiolitik	T <sub>1/2</sub> memanjang secara signifikan	Kurangi dosis	Hindari atau sangat hati-hati	Hindari
Enalapril	Hipertensi, gagal jantung	Bioavailabilitas meningkat; akumulasi enalaprilat	Kurangi dosis	Kurangi dosis	Gunakan dengan sangat hati-hati
Paracetamol	Analgesik	Maksimum 2 gram/hari bila digunakan kronik	Maks. 2–3 g/hari	Maks. 2 g/hari	Hindari penggunaan kronik
Omeprazole	GERD, ulkus peptikum	AUC meningkat, tapi tidak signifikan secara klinis	Dosis standar	Dosis standar	Dosis standar
Rifaksimn	Ensefalopati hepatic	Tidak ada penyesuaian dosis yang diperlukan	Dosis standar	Dosis standar	Dosis standar

Tabel 2 Penyesuaian Dosis Obat pada Pasien Komplikasi Sirosis Hati berdasarkan *Child Pugh Score* (EASL, 2018)

Obat	Kelas Terapi	Indikasi pada Sirosis	Metabolisme Hati	Child-Pugh A	Child-Pugh B	Child-Pugh C
Furosemid	Diuretik loop	Asites	Minimal hepatic	Dosis biasa	Awasi elektrolit	Kurangi dosis bila respon berlebihan
Spirolakt on	Antagonis aldosteron	Asites	Hepatic	Dosis biasa	Awasi kalium & fungsi ginjal	Gunakan hati-hati
Laktulosa	Laksatif/osmotik	Ensefalopati hepatic	Non-hepatic	Dosis biasa	Dosis berdasarkan efek klinis	Dosis berdasarkan efek klinis
Rifaximin	Antibiotik non-absorpsi	Ensefalopati hepatic	Minimal sistemik	Dosis biasa	Dosis biasa	Dosis biasa
Nadolol	Beta-blocker non-selektif	Varises esofagus	Hepatic tinggi	Dosis rendah awal	Awasi tekanan darah & denyut jantung	Gunakan hati-hati
Terlipressin	Vasopresor	HRS (Sindrom Hepatorenal)	Non-hepatic	Dosis biasa	Dosis biasa	Awasi iskemia perifer
Albumin	Koloid	SBP, HRS, pasca-parasentesis	Non-hepatic	Dosis sesuai berat badan	Dosis sesuai protokol	Dosis sesuai protokol
Cefotaxime	Antibiotik sefalosporin	Peritonitis bakterial spontan	Hepatic sebagian	Dosis biasa	Dosis biasa	Dosis biasa

#### 2.4. Pola Dosis Obat pada Pasien Sirosis hati

Pada pasien dengan sirosis hati, penyesuaian dosis obat sangat penting untuk mencegah akumulasi toksik dan memastikan efektivitas pengobatan. Fungsi hati yang terganggu memengaruhi metabolisme dan ekskresi obat-obatan, sehingga dosis dan penggunaan obat perlu dipantau dengan ketat. Berikut adalah pedoman umum untuk beberapa kelas obat yang sering digunakan pada pasien dengan sirosis hati (Wazir, *dkk.*, 2023) :

➤ **Diuretik**

Diuretik, seperti spironolakton dan furosemid, sering digunakan untuk mengobati asites dan edema yang terkait dengan sirosis hati. Penggunaan diuretik pada pasien dengan sirosis hati harus dilakukan dengan hati-hati, mengingat risiko gangguan elektrolit dan penurunan fungsi ginjal yang bisa terjadi pada kondisi ini.

- **Spironolakton:** Dosis awal yang disarankan biasanya adalah 100 mg per hari. Pada pasien dengan sirosis hati, dosis dapat ditingkatkan secara bertahap tergantung pada respons klinis, tetapi pemantauan kadar kalium dan fungsi ginjal sangat penting untuk mencegah hiperkalemia.
- **Furosemid:** Dosis awal furosemid sering kali dimulai pada 20–40 mg per hari, tergantung pada keparahan asites. Pada pasien dengan sirosis, dosis harus disesuaikan secara hati-hati untuk menghindari dehidrasi berlebih dan ketidakseimbangan elektrolit.

➤ **Insulin**

Pasien dengan sirosis hati sering kali juga menderita diabetes tipe 2, sehingga pengaturan gula darah sangat penting. Pada pasien dengan sirosis, sensitivitas insulin mungkin berubah karena resistensi insulin yang terjadi pada tahap awal penyakit. Penggunaan insulin perlu dipantau secara ketat pada pasien dengan sirosis karena risiko hipoglikemia meningkat.

- **Insulin basal** (seperti glargin atau detemir): Dosis insulin basal biasanya disesuaikan berdasarkan kadar gula darah puasa. Dosis awal bisa dimulai dari 0,1-0,2 unit per kilogram berat badan, namun pasien dengan sirosis mungkin membutuhkan penyesuaian lebih lanjut karena perubahan sensitivitas insulin.
- **Insulin prandial** (seperti lispro atau aspart): Dosis prandial disesuaikan dengan asupan karbohidrat dan kadar glukosa darah postprandial. Pada pasien dengan sirosis hati, dosis harus dipantau lebih ketat karena metabolisme insulin bisa terganggu akibat kerusakan hati.

➤ **Statin**

Statin digunakan untuk mengelola dislipidemia, yang sering kali ditemukan bersamaan dengan sirosis hati. Meskipun ada kekhawatiran tentang potensi toksisitas hati yang terkait dengan statin, banyak penelitian menunjukkan bahwa statin umumnya aman digunakan pada pasien dengan sirosis hati jika fungsi hati dipantau secara rutin.

- **Atorvastatin:** Dosis awal yang disarankan adalah 10–20 mg per hari, tergantung pada kadar lipid pasien. Pada pasien dengan sirosis ringan hingga sedang, dosis dapat ditingkatkan, tetapi pemantauan rutin terhadap enzim hati seperti alanine aminotransferase (ALT) sangat penting untuk mendeteksi potensi hepatotoksitas.

- **Rosuvastatin:** Dosis awal rosuvastatin biasanya adalah 5–10 mg per hari, dan peningkatan dosis dilakukan secara bertahap sesuai dengan respons pasien terhadap pengobatan.

➤ **Hepatoprotektor**

Hepatoprotektor digunakan untuk melindungi sel hati dari kerusakan lebih lanjut. Pada pasien dengan NAFLD, obat-obatan seperti asam ursodeoksikolat (UDCA) dan silimarin sering digunakan sebagai terapi tambahan. Meskipun bukti mengenai efektivitas hepatoprotektor masih terbatas, mereka tetap digunakan dalam beberapa kasus untuk mendukung fungsi hati.

- **Asam ursodeoksikolat (UDCA):** Dosis UDCA yang disarankan pada pasien dengan NAFLD adalah 13-15 mg per kilogram berat badan per hari. UDCA membantu meningkatkan aliran empedu dan mencegah stasis empedu yang dapat memperburuk kerusakan hati. Penggunaannya harus dipantau terutama pada pasien dengan sirosis dekompensata.
- **Silimarin:** Dosis silimarin yang umum digunakan adalah 140 mg tiga kali sehari. Silimarin adalah antioksidan yang dianggap dapat melindungi sel hati dari kerusakan oksidatif, meskipun data klinis tentang keefektifannya masih beragam.

➤ **Obat Antiinflamasi Nonsteroid (NSAID)**

Pada pasien dengan sirosis hati, penggunaan NSAID harus dihindari sebanyak mungkin karena risiko perdarahan gastrointestinal dan penurunan fungsi ginjal yang tinggi. Jika NSAID benar-benar diperlukan, dosis terendah efektif harus digunakan dan pemantauan ketat terhadap fungsi ginjal dan tanda-tanda perdarahan gastrointestinal diperlukan.

➤ **Antibiotik**

Pasien dengan sirosis hati yang mengalami infeksi bakteri, seperti peritonitis bakterial spontan, memerlukan terapi antibiotik segera. Penggunaan antibiotik seperti norfloksasin atau cefotaxime sering dilakukan, dengan dosis yang disesuaikan berdasarkan fungsi hati dan ginjal pasien.

- **Norfloksasin:** Dosis umum norfloksasin pada pasien dengan sirosis hati adalah 400 mg per hari untuk profilaksis jangka panjang terhadap peritonitis bakterial spontan. Penyesuaian dosis mungkin diperlukan pada pasien dengan gangguan ginjal yang menyertai.
- **Cefotaxime:** Pada pasien dengan infeksi berat, cefotaxime dapat diberikan dalam dosis 2 gram setiap 6-8 jam, dengan pemantauan ketat terhadap fungsi hati dan ginjal untuk menghindari akumulasi toksik.

Berdasarkan pengelompokan obat dengan acuan efek-nya, pasien sirosis hati juga harus diperhatikan dosisnya dan diperlukan penyesuaian

pada dosisnya. Salah satu kelompok penting adalah obat-obat dengan metabolisme hati tinggi (high hepatic extraction ratio). Obat-obatan dalam kategori ini sangat dipengaruhi oleh penurunan aliran darah hepatic, sehingga bioavailabilitas dan eliminasi obat dapat berubah secara signifikan. Beberapa contoh obat yang termasuk dalam kelompok ini antara lain propranolol, verapamil, lidokain, dan morfin.

Selain itu, obat-obat dengan ikatan protein tinggi juga memerlukan perhatian, karena pasien sirosis sering mengalami hipoalbuminemia. Penurunan kadar albumin meningkatkan fraksi bebas obat dalam sirkulasi, yang berisiko meningkatkan efek farmakologis dan toksisitas. Obat-obat seperti furosemid, diazepam, phenytoin, dan warfarin termasuk dalam kelompok ini dan perlu pengawasan ketat.

Obat-obat hepatotoksik juga menjadi perhatian utama karena risiko kerusakan hati lebih lanjut. Penggunaan paracetamol (terutama dalam dosis tinggi atau penggunaan jangka panjang), isoniazid, methotrexate, dan amiodaron diketahui memiliki potensi toksisitas terhadap hati yang signifikan, sehingga penggunaannya pada pasien sirosis harus disesuaikan atau dihindari jika memungkinkan.

Kelompok lain yang berisiko tinggi adalah obat dengan indeks terapi sempit (*narrow therapeutic index*). Obat-obatan ini memiliki rentang dosis terapi yang sempit, sehingga kesalahan kecil dalam penyesuaian dosis dapat menyebabkan kegagalan terapi atau toksisitas

serius. Contoh obatnya meliputi theophylline, digoksin, phenytoin, dan warfarin.

Pasien sirosis juga lebih rentan mengalami ensefalopati hepatic, sehingga penggunaan obat-obat psikotropika dan sedatif seperti benzodiazepin (lorazepam, diazepam), antipsikotik (risperidone, haloperidol), serta Z-drugs seperti zolpidem, harus dilakukan dengan sangat hati-hati atau dihindari.

Penggunaan antikoagulan juga memerlukan titrasi ketat karena fungsi koagulasi pada pasien sirosis sudah terganggu. Obat seperti warfarin dan DOACs (*Direct Oral Anticoagulants*) seperti rivaroxaban dan apixaban, sangat bergantung pada metabolisme hati dan memiliki risiko perdarahan yang tinggi pada pasien dengan sirosis lanjut.

Terakhir, beberapa antibiotik tertentu yang bergantung pada metabolisme hati juga harus digunakan dengan kehati-hatian. Erythromycin, chloramphenicol, dan rifampisin sangat dipengaruhi oleh fungsi hati, sementara metronidazole memiliki risiko akumulasi pada pasien dengan gangguan fungsi hati berat. Oleh karena itu, pemilihan dan penyesuaian dosis obat pada pasien sirosis hati harus selalu mempertimbangkan fungsi hati yang menurun, agar risiko toksisitas dapat diminimalkan dan efektivitas terapi tetap terjaga

## 2.5. Efek Samping Obat pada Pasien Sirosis hati

Pasien dengan sirosis hati memiliki risiko yang lebih tinggi terhadap efek samping obat dibandingkan populasi umum karena fungsi hati mereka yang terganggu. Hal ini dapat menyebabkan perubahan dalam metabolisme obat, yang kemudian meningkatkan risiko akumulasi obat dalam tubuh dan toksisitas. Berikut ini adalah beberapa efek samping obat yang lebih umum terjadi pada pasien dengan sirosis hati, termasuk hepatotoksitas, kerusakan metabolik, dan gangguan gastrointestinal (Malnick, *dkk.*, 2022).

### ➤ **Hepatotoksitas**

Hepatotoksitas adalah efek samping yang sering terjadi pada pasien dengan sirosis hati karena hati berperan penting dalam metabolisme obat. Gangguan fungsi hati pada sirosis memengaruhi kemampuan hati untuk memetabolisme obat-obatan, yang menyebabkan akumulasi metabolit beracun dan meningkatkan risiko kerusakan hati.

- **Statin:** Meskipun statin umumnya dianggap aman pada pasien dengan sirosis hati, pada beberapa pasien, penggunaannya dapat menyebabkan peningkatan kadar enzim hati (ALT dan AST). Hepatotoksitas dari statin dapat terjadi lebih sering pada pasien dengan sirosis berat, sehingga diperlukan pemantauan rutin terhadap enzim hati selama terapi statin.
- **Paracetamol (acetaminophen):** Pada dosis yang tinggi atau penggunaan jangka panjang, paracetamol dapat menyebabkan

hepatotoksisitas yang serius, terutama pada pasien dengan sirosis hati. Karena hati pasien dengan sirosis sudah mengalami kerusakan, kapasitas untuk memetabolisme paracetamol berkurang, sehingga meningkatkan risiko kerusakan hati akut.

- **Methotrexate:** Methotrexate adalah obat antirematik yang dapat menyebabkan kerusakan hati, terutama pada pasien dengan sirosis hati. Penggunaan jangka panjang methotrexate dapat menyebabkan fibrosis hati yang berlanjut hingga sirosis, sehingga pada pasien dengan sirosis hati, risiko ini harus diperhatikan secara serius.

➤ **Kerusakan Metabolik**

Pasien dengan sirosis hati sering kali mengalami perubahan metabolik akibat gangguan fungsi hati, yang dapat diperburuk oleh efek samping obat. Berikut adalah beberapa contoh efek samping yang mengarah pada kerusakan metabolik:

- **Diuretik (Spironolakton dan Furosemid):** Penggunaan diuretik pada pasien dengan sirosis hati dapat menyebabkan ketidakseimbangan elektrolit, termasuk hiperkalemia dan hiponatremia. Ketidakseimbangan ini sangat umum pada pasien dengan sirosis hati yang menggunakan spironolakton, karena kemampuan hati untuk mengatur kadar kalium sudah terganggu. Pemantauan kadar elektrolit secara ketat sangat penting untuk menghindari komplikasi metabolik yang berbahaya.

- **Insulin dan agen antidiabetik oral:** Penggunaan insulin pada pasien dengan sirosis hati perlu dipantau dengan hati-hati karena perubahan sensitivitas insulin pada pasien dengan sirosis hati. Risiko hipoglikemia meningkat karena perubahan dalam metabolisme insulin dan glukosa. Beberapa agen antidiabetik oral, seperti metformin, juga dapat menyebabkan asidosis laktat pada pasien dengan fungsi hati yang terganggu.
  - **Kortikosteroid:** Penggunaan kortikosteroid dalam jangka panjang pada pasien dengan sirosis hati dapat menyebabkan resistensi insulin yang semakin parah dan berkontribusi pada perkembangan sindrom metabolik, yang mencakup obesitas, diabetes tipe 2, dan dislipidemia. Selain itu, kortikosteroid juga dapat meningkatkan risiko osteoporosis dan hipertensi pada pasien dengan sirosis hati.
- **Gangguan Gastrointestinal**
- Gangguan gastrointestinal sering terjadi pada pasien dengan sirosis hati yang menjalani terapi obat. Fungsi hati yang terganggu memengaruhi proses detoksifikasi di hati, yang kemudian berdampak pada saluran cerna. Beberapa contoh efek samping gastrointestinal yang lebih sering terjadi pada pasien dengan sirosis hati meliputi:
- **Obat Anti-Inflamasi Nonsteroid (NSAID):** Penggunaan NSAID pada pasien dengan sirosis hati sangat dikontraindikasikan karena risiko perdarahan gastrointestinal yang meningkat. Pasien dengan sirosis memiliki risiko lebih tinggi untuk mengalami ulkus

lambung dan perdarahan varises, sehingga penggunaan NSAID, seperti ibuprofen dan aspirin, dapat memperparah kondisi ini.

- **Antibiotik:** Antibiotik tertentu, seperti rifampisin dan tetrasiklin, dapat menyebabkan gangguan gastrointestinal, seperti diare, mual, dan muntah. Selain itu, penggunaan antibiotik dalam jangka panjang dapat menyebabkan dysbiosis usus, yang memperburuk kesehatan gastrointestinal pasien dengan sirosis hati.
- **Metformin:** Metformin, yang sering digunakan untuk mengontrol diabetes tipe 2 pada pasien dengan sirosis hati, dapat menyebabkan gangguan gastrointestinal seperti diare, mual, dan rasa tidak nyaman di perut. Efek samping ini dapat mengurangi kepatuhan pasien terhadap terapi.

➤ **Reaksi Hipersensitivitas**

Reaksi hipersensitivitas adalah reaksi abnormal dari sistem imun yang terjadi sebagai respon akibat terpapar dengan substansi yang membahayakan sehingga tingkat respon reaksinya bervariasi dari ringan sampai mematikan. Reaksi hipersensitivitas dapat mencakup kelainan autoimun dan alergi, seperti yang diketahui kondisi autoimun merupakan suatu respon imunologis abnormal yang menyerang bagian tubuhnya sendiri sedangkan alergi adalah respon imunologis abnormal yang timbul karena adanya stimulus dari lingkungan di luar tubuh (substansi eksogen)

Pada pasien dengan sirosis hati non-alkohol, beberapa obat dapat memicu reaksi hipersensitivitas yang lebih sering terjadi dibandingkan populasi umum. Reaksi ini bisa berupa ruam kulit, demam, atau reaksi anafilaksis yang lebih berat. Beberapa contoh obat yang sering menyebabkan reaksi hipersensitivitas pada pasien dengan sirosis hati adalah:

- **Allopurinol:** Allopurinol, yang digunakan untuk mengobati hiperurisemia dan gout, dapat menyebabkan reaksi hipersensitivitas berat pada beberapa pasien dengan sirosis hati. Reaksi ini termasuk sindrom Stevens-Johnson dan nekrolisis epidermal toksik, yang keduanya merupakan kondisi yang mengancam nyawa.
- **Antibiotik:** Antibiotik seperti amoksisilin-klavulanat dapat memicu reaksi hipersensitivitas pada pasien dengan sirosis hati. Reaksi ini biasanya berupa ruam kulit atau angioedema, tetapi pada beberapa kasus dapat berlanjut ke reaksi anafilaksis.

➤ **Toksisitas Renal**

Penggunaan beberapa obat pada pasien dengan sirosis hati juga dapat memengaruhi fungsi ginjal. Toksisitas renal menjadi perhatian penting karena pasien dengan sirosis sering mengalami sindrom hepatorenal, di mana ginjal terpengaruh oleh disfungsi hati.

- **Aminoglikosida:** Aminoglikosida, seperti gentamisin, digunakan sebagai antibiotik untuk mengobati infeksi bakteri berat pada pasien dengan sirosis. Namun, obat ini dapat menyebabkan toksisitas ginjal, terutama pada pasien dengan sirosis lanjut yang memiliki fungsi ginjal yang sudah menurun.
- **NSAID:** Seperti yang disebutkan sebelumnya, selain menyebabkan gangguan gastrointestinal, NSAID juga dapat menyebabkan penurunan aliran darah ke ginjal, yang memperburuk fungsi ginjal pada pasien dengan sirosis. Pada pasien dengan sindrom hepatorenal, penggunaan NSAID dapat menyebabkan gagal ginjal akut.

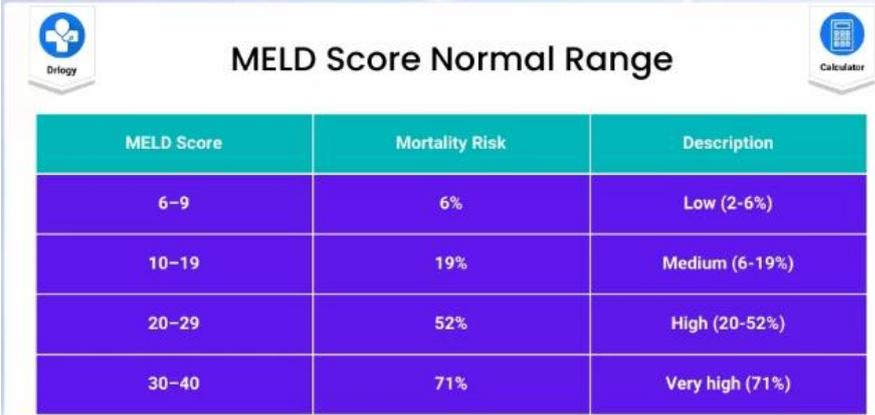
➤ **Penilaian Efek Samping dengan Algoritma Naranjo**

Algoritma Naranjo dikembangkan pada tahun 1991 oleh Naranjo *dkk.*, dari Universitas Toronto dan sering disebut sebagai Skala Naranjo. Skala ini dikembangkan untuk membantu standarisasi penilaian kausalitas untuk semua ESO. Skala ini juga dirancang untuk digunakan dalam uji coba terkontrol dan studi registrasi obat baru, bukan dalam praktik klinis rutin. Meskipun demikian, hal ini sederhana untuk diterapkan dan digunakan secara luas. Kuisisioner yang dirancang oleh Naranjo *dkk.*, untuk menentukan kemungkinan apakah ESO benar-benar disebabkan oleh obat daripada akibat faktor-faktor lain. Probabilitas diberikan melalui skor yang disebut sangat pasti, dapat terjadi, belum pasti terjadi atau diragukan (BPOM, 2020).

Menurut BPOM, 2020 Algoritma Naranjo memiliki skala probabilitas Efek Samping Obat yang dapat dinilai dari kuisisioner yang sudah dirancang oleh Naranja *dkk.*, dan dapat dinilai dengan sebaran skala seperti berikut.

### **2.6. Model for End Stage Liver Disease (MELD)**

MELD awalnya diciptakan untuk memprediksi kelangsungan hidup setelah penempatan TIPS elektif. Model ini kemudian divalidasi sebagai prediktor kelangsungan hidup di beberapa negara kelompok pasien dengan berbagai tingkat keparahan penyakit hati (misalnya, pasien rawat inap dan rawat jalan), serta sebagai pasien dengan asal geografis dan waktu yang beragam. Model bertahan hidup awalnya disebut “Mayo Model Penyakit Hati Tahap Akhir” atau “MELD” untuk mengakui afiliasi peneliti yang menciptakan model suatu proses yang dianggap akan mengarah pada penerimaan model yang lebih luas. MELD menggabungkan 3 variabel laboratorium yang tersedia secara luas termasuk rasio normalisasi internasional (INR), kreatinin serum, dan bilirubin serum. Rumus matematika asli MELD adalah:  $MELD = 9,57 \times \log_e(\text{kreatinin}) + 3,78 \times \text{Log}_e(\text{bilirubin total}) + 11,2 \times \text{Log}_e(\text{INR}) + 6,43$  (Aiello, *dkk.*, 2017).



MELD Score	Mortality Risk	Description
6-9	6%	Low (2-6%)
10-19	19%	Medium (6-19%)
20-29	52%	High (20-52%)
30-40	71%	Very high (71%)

Gambar 3 Skor Rentang Normal MELD (Aiello, *dkk.*, 2017)

### 2.7. Child-Pugh Scores (CPS)

Sistem klasifikasi Child-Pugh menggunakan kombinasi pemeriksaan fisik dan laboratorium untuk menilai dan menentukan tingkat keparahan sirosis dan merupakan prediktor kelangsungan hidup pasien, hasil pembedahan, dan risiko perdarahan varises (Kwo P.Y, 2017).

Tabel 3 Skor *Child Pugh* (Kwo P.Y, 2017)

Skor	1	2	3
Total bilirubin (mg/dL)	<2 (34,2 μmol/L)	2-3 (34,2-51,3 μmol/L)	>3 (51,3 μmol/L)
Albumin (g/dL)	>3,5 (35 g/L)	2,8-3,5 (28-35 g/L)	<2,8 (28 g/L)
Asites	Tidak ada	Ringan	Sedang
Ensefalopati (grade)	Tidak ada	Grade 1 dan 2	Grade 3 dan 4

Waktu protrombin (detik perpanjangan)	<4	4-6	>6
---------------------------------------	----	-----	----

Grade A, <7 points; Grade B, 7-9 points; grade C, 10-15 points

Kriteria Poin :

1. Kimiawi hati termasuk ALT, aspartat aminotransferase (AST), alkali fosfatase dan bilirubin adalah penanda cedera hati, bukan fungsi hati, dan harus disebut sebagai kimia hati, atau tes hati.
2. Albumin, bilirubin, dan waktu protrombin adalah penanda hepatoseluler yang dapat dipengaruhi oleh faktor ekstrahepatik.
3. Pengukuran laboratorium ALT, AST, dan alkali fosfatase sangat dapat direproduksi.
4. Peningkatan AST dan/atau ALT, alkali fosfatase, dan bilirubin menunjukkan cedera hepatoseluler dan merupakan abnormal kimiawi hati yang memerlukan penilaian dan evaluasi potensial.
5. ALT adalah penanda yang lebih spesifik untuk cedera hati daripada AST.
6. Tingkat alkali fosfatase yang meningkat yang berasal dari hati mungkin dikonfirmasi dengan peningkatan gamma-glutamil transferase (GGT) atau fraksinasi alkali fosfatase (Kwo P.Y. 2017)

Setelah melihat kriteria poin, maka pasien akan di nilai sesuai grade yang diinterpretasikan sebagai berikut (Kwo P.Y, 2017) :

1. Grade A (5-6 Poin) : pasien memiliki fungsi hati yang baik/penyakit dengan kompensasi baik
2. Grade B (7-9 Poin) : pasien memiliki fungsi hati yang cukup terganggu/gangguan fungsional yang signifikan
3. Grade C (10-15 Poin) : pasien mengalami disfungsi hati lanjut/penyakit dekomposisi

## 2.8. Perbandingan Sistem MELD dan *Child Pugh Scores*

Di masa lalu, beberapa kriteria dan sistem penilaian seperti skor Child-Pugh, MELD, dll. telah digunakan untuk mengidentifikasi pasien berisiko tinggi. Salah satu penanda prognostik yang banyak digunakan yaitu, skor Child-Pugh, dibingkai pada tahun 1964 oleh Child dan Turcotte untuk mengkategorikan pasien yang akan mendapat manfaat dari operasi shunt untuk meredakan hipertensi portal, tetapi kemudian menjadi alat utama untuk menilai prognosis pada sirosis hati (Sharma, 2022).

Sistem penilaian selanjutnya dimodifikasi oleh Pugh *dkk* pada tahun 1973 untuk meningkatkan nilai prognostiknya dan beberapa penyesuaian telah dilakukan pada kriteria untuk menentukan hal yang sama. Ini telah diklasifikasikan sebagai A, B dan C yang dikaitkan dengan fungsi hati masing-masing sebagai baik, gangguan sedang, dan terganggu lanjutan. Sistem penilaian lain bernama Model untuk penyakit hati stadium akhir (MELD) dikonseptualisasikan pada tahun 2001 untuk menentukan tingkat kelangsungan hidup pada pasien pasca shunt portosistemik intrahepatik trans jugular (TIPS).

Prognosis pasien dengan sirosis hati terutama diukur menggunakan skor *Child Pugh* (CP) dan model penyakit hati stadium akhir (MELD). Variabel yang terkait dengan masing-masing sistem penilaian ini memengaruhi nilai prognostik mereka dan tidak ada kriteria yang terbukti unggul (Durand & Valla, 2004). Tinjauan umum perbandingan antara kedua studi ditunjukkan pada tabel di bawah ini (Mylavarapu, *dkk.*, 2022).

Tabel 4 Perbandingan Skor *Child Pugh* dan MELD (Mylavarapu, *dkk.*, 2022)

<b>Perbandingan Skor Child–Pugh dan MELD</b>	<b>Child–Pugh</b>	<b>MELD</b>
Jumlah variabel dalam skor	5	3
Variabel kuantitatif	3/5	3/3
Pemilihan variabel	Empiris	Statistik
Variabel diberi bobot sesuai pengaruhnya	Tidak	Ya
Efek "ceiling" untuk variabel kuantitatif	Ya	Tidak
Transformasi logaritmik variabel	Tidak	Ya
Mebutuhkan perhitungan	Tidak	Ya

Variabel dapat dipengaruhi oleh penilaian pribadi	Ya	Tidak
Jenis skor	Diskrit	Kontinu

