

BAB II

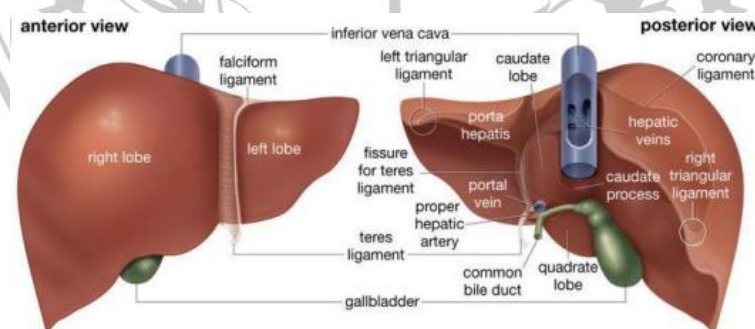
TINJAUAN PUSTAKA

2.1. Hati

2.1.1. Anatomi dan Struktur Hati

Hati memiliki berat sekitar 1,5 kg atau 2% dari berat badan orang dewasa sebagai salah satu organ terbesar dalam tubuh. Dengan lobus kanan yang besar dan lobus kiri yang lebih kecil, hati merupakan kelenjar terbesar dan terletak dalam rongga perut di bawah diafragma. Hati adalah bagian penghubung utama di antara sistem pencernaan dan darah, karena hati merupakan organ tempat nutrisi yang diserap di usus kecil diproses sebelum didistribusikan ke seluruh tubuh. Sekitar 75% darah yang masuk menuju ke hati merupakan darah yang kaya nutrisi (namun kekurangan oksigen) yang berasal dari vena porta berasal dari lambung, usus, dan limpa; 25% lainnya berasal dari arteri hepatica yang memasok oksigen ke organ tersebut (Mescher, 2017).

Parenkim hati mempunyai lempeng hepatosit dalam kerangka pendukung yang dikenal sebagai sel retikuloendotelial. Lempeng hepatosit biasanya setebal satu sel, dipisahkan sinusoid yang berisi darah dari arteri hepatic dan vena porta. Sel retikuloendotelial adalah sel kupffer yang menyimpan vitamin yang dilapisi lemak, yang membentuk sekitar 30% sel hati dengan 33% merupakan sel Kupffer. Sel-sel ini memainkan peran penting pada fungsi hati, dan berkontribusi pada penyakit hati apabila berfungsi dengan baik (Rivki *et al.*, 2014).



Gambar 2.1 Anatomi Hati (Wakim, 2017).

2.1.2. Fungsi Hati

2.1.2.1. Metabolisme Karbohidrat

Hati bertanggung jawab atas produksi glukosa bersih, sehingga setelah makan, hati akan mencari konsumsi glukosa untuk sintesis glikogen dan pembentukan zat antara metabolisme melalui glikolisis. Peningkatan kadar substrat seperti glukosa dan perubahan kadar hormon mempengaruhi metabolisme enzim. Secara keseluruhan, ketika kadar glukosa darah meningkat, pemanfaatan glukosa oleh hati meningkat. Selama puasa atau stres, kadar hormon dan substrat akan mendorong jalur hati bertanggung jawab untuk produksi glukosa bersih (Rivki *et al.*, 2014).

2.1.2.2. Metabolisme Protein

Hati adalah tempat utama proses deaminasi oksidatif dan transaminasi. Dalam reaksi-reaksi ini, gugus amino dapat tercampur di antara molekul untuk mendapatkan substrat untuk metabolisme karbohidrat dan sintesis asam amino. Selain itu, dalam siklus urea nitrogen dapat diekskresikan dalam bentuk urea, yang jauh lebih tidak beracun dibandingkan dengan gugus amino bebas dalam bentuk ion amonium (Rivki *et al.*, 2014).

2.1.2.3. Metabolisme Lipid

Hati menghasilkan hampir 80% kolesterol yang disintesis dalam tubuh dari asetil-KoA melewati jalur yang berhubungan dengan metabolisme karbohidrat dengan metabolisme lipid. Di samping itu, hati dapat mensintesis, menyimpan, dan mengeluarkan trigliserida. Hati juga menjadi tempat produksi asam keto melalui jalur oksidasi asam lemak yang menghubungkan katabolisme lipid dengan aktivitas siklus asam trikarboksilat (Rivki *et al.*, 2014).

2.1.2.4. Sintesis & Sekresi Protein Plasma

Hati menghasilkan dan mensekresikan banyak protein yang dapat ditemukan dalam plasma, termasuk albumin, beberapa di antaranya adalah faktor pembekuan, sejumlah protein pengikat, dan bahkan hormon dan prekursor hormon tertentu. Hati memiliki peran penting dalam hal mempertahankan tekanan onkotik plasma (serum albumin), koagulasi (sintesis dan modifikasi faktor pembekuan),

tekanan darah (*angiotensinogen*), pertumbuhan (*insulin-like growth factor-1*), dan metabolisme (protein pengikat hormon steroid dan tiroid) (Rivki *et al.*, 2014).

2.1.2.5. Pelarutan, Pengangkutan, & Penyimpanan

Hati berperan penting dalam melarutkan, mengangkut, dan menyimpan berbagai zat yang sulit diperoleh jaringan atau bergerak masuk dan keluar sel. Sel-sel tertentu dalam hati menjalankan fungsi-fungsi ini dengan memproduksi protein yang khusus berfungsi sebagai reseptor, protein pengikat, atau enzim (Rivki *et al.*, 2014).

2.2. Sirosis Hati

2.2.1. Definisi Sirosis Hati

Sirosis merupakan cedera yang tersebar pada hati yang dideskripsikan oleh fibrosis dan berubahnya arsitektur hati yang normal menjadi nodul yang secara struktural tidak normal. Pada akhirnya, hepatosit akan hancur dan digantikan oleh jaringan fibrosa. (Dipiro *et al.*, 2018). Sirosis hati adalah penyakit hati kronis yang umum terjadi, yang disebabkan oleh kerusakan hati. Sirosis merupakan suatu kondisi di mana jaringan hati yang normal diganti dengan jaringan parut (fibrosis) yang dibentuk melalui proses bertahap; nekrosis sel-sel hati, kemudian proliferasi jaringan fibrosa, lalu pertumbuhan modul, dimana lama-kelamaan lobus hepatic dan sirkulasi darah akan terganggu, kemudian deformasi hati, dan akan menjadi pengerasan dan sirosis (Setiawan *et al.*, 2022).



Gambar 2.2 Sirosis Hati (ardiyansyah, M, 2023).

2.2.2 Klasifikasi Sirosis Hati

2.2.2.1. Klasifikasi Tahap

Sirosis diklasifikasikan menjadi 2 tahap utama : sirosis kompensasi dan dekompensasi (Amalia *et al.*, 2023).

- a. sirosis kompensasi adalah tidak menunjukkan gejala atau asimtomatik
- b. sirosis dekompensasi adalah terdapat gejala atau simtomatik seperti berkurangnya fungsi hepatoseluler, icterus, gangguan pembekuan darah, hipoaalbumin, dan enseelopati portosistemik.

2.2.2.2. Klasifikasi Morfologi

Morfologi sirosis diklasifikasikan menjadi 3, yaitu : mikronodular, makronodular, dan campuran (Maharani *et al.*, 2023).

- a. Sirosis mikronodular merupakan sirosis Laennec atau sirosis portal regenerasi nodul ukuran kurang dari 3 mm
- b. Sirosis makronodular yaitu sirosis pascanekrotik, ukuran nodul lebih besar dari 3 mm
- c. Sirosis campuran terdiri dari nodul dengan ukuran berbeda.

2.2.3. Epidemiologi Sirosis Hati

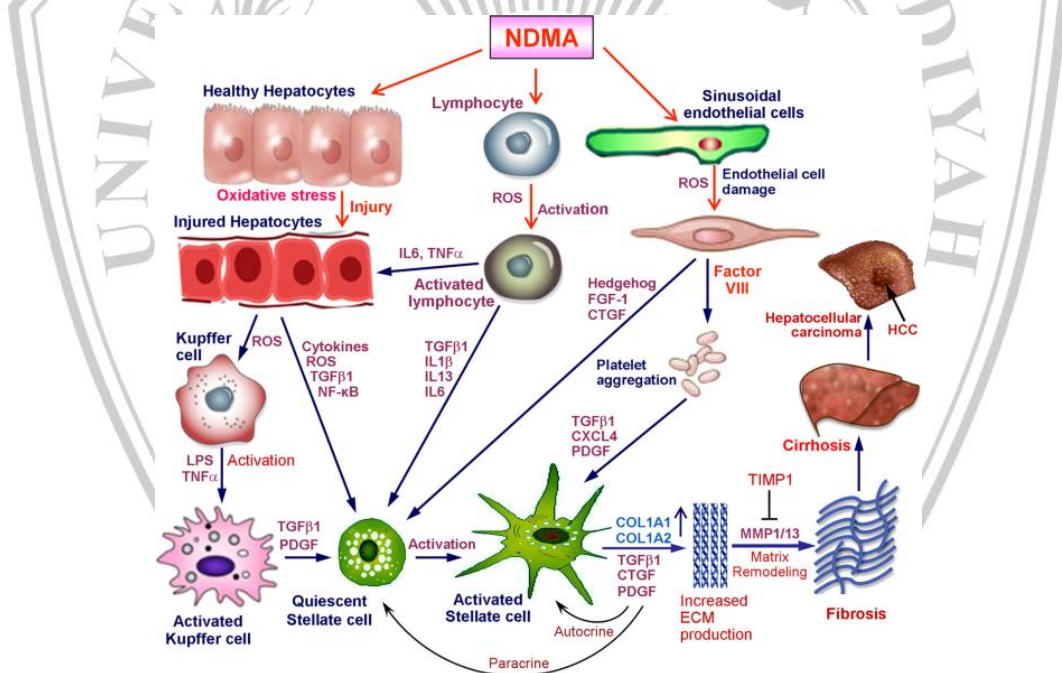
Sirosis hati adalah penyakit kronis yang terjadi di seluruh dunia, dan merupakan penyebab kematian ke-14 pada orang dewasa di seluruh dunia, ke-4 di Eropa dan ke-9 di Amerika Serikat. Penyakit ini menyebabkan 1,3 juta kematian per tahun di tingkat global. Berdasarkan data dari Organisasi Kesehatan Dunia (WHO) pada tahun 2016, sekitar 51,1% pria dan 27,1% wanita dari 100.000 populasi meninggal karena sirosis hati. Prevalensi kematian di Asia Selatan dan Asia Tenggara akibat sirosis hati adalah sekitar 44,9% (Amalia *et al.*, 2023).

Menurut WHO, sirosis hati menyebabkan tambahan 3-4 juta orang per tahun dengan 3% dari populasi manusia menderita penyakit ini. Penyebab sirosis hati di negara barat dan Indonesia memiliki perbedaan jika di negara barat penyebab sirosis hati karena kebiasaan minum alkohol sedangkan di Indonesia penyebab sirosis hati karena penyakit hepatitis B dan hepatitis C (Yasmin Roni Mz *et al.*, 2024).

2.2.4. Etiologi sirosis Hati

Secara etiologi penyebab paling umum dari sirosis hepatis yang umum adalah virus hepatitis C (HCV), virus hepatitis B (HBV), alkohol, dan faktor lainnya antara lain autoimun, kolangitis bilier primer, kolangitis sklerosis primer, hemokromatosis, penyakit Wilson, defisiensi antitripsin alfa-1, sindrom Budd-Chiari, sirosis hati akibat obat, dan gagal jantung kronis bagian kanan, serta sirosis kriptogenik yang diartikan sebagai sirosis penyebabnya tidak diketahui. Sirosis hepatis dan karsinoma hepatoseluler adalah dua komplikasi terbanyak dari hepatitis B kronik yang kurang tepat pemberian terapi. Pasien sirosis hepatis dengan hepatitis B yang tidak mendapatkan terapi menunjukkan angka 8-20%, dengan 20% dari jumlah ini akan mengembang menjadi sirosis dekompensata dalam jarak waktu 5 tahun (Amalia *et al.*, 2023)

2.2.5. Patofisiologi Sirosis Hati



Gambar 2.3 Patogenesis Fibrosis Hati (George *et al.*, 2019).

Hati mempunyai peran penting dalam sintesis protein dan metabolisme lipid dan karbohidrat. Penyakit hati contohnya sirosis sering kali dapat menyebabkan hepatitis dan steatosis. Fibrosis dimulai mengaktifasi sel stelata dan sel Kupffer, hepatosit yang sudah rusak dan trombosit yang telah aktif dapat terlibat. Sel-sel stelata diaktifkan oleh sitokin dan reseptor, diantara lain zat oksigen reaktif, sinyal

autokrin dan sinyal parakrin. Tahap awal dari aktivasi, sel-sel stelata yang cedera kehilangan retinoid dan juga regulasi reseptor untuk sitokin fibrogenik dan proliferaatif seperti merubah *transforming growth factor β 1* (TGF- β 1) dan *Platelet Derived Growth Factor* (PDGF). Sel inflamasi dapat disebabkan fibrosis karena terdapat terjadi sekresi sitokin. Kolagen (tipe I dan III) dan fibronektin dapat digantikan matriks normal di ruang Disse. Fibrosis sub endotel dapat disebabkan hilangnya fungsi endotel dan dapat mengganggu fungsi hati. Kolagen (*matrix metalloproteinases*) dapat mendegradasi kolagen tetapi dihambat inhibitor jaringan *metalloproteinases* (TIMPs) dapat meningkatkan fibrosis hati (Mukherjee, 2016).

Tahap awal fibrosis hati dapat disembuhkan ketika terjadi peradangan yang berkurang dengan menekan atau menghilangkan virus. Gambaran patologis sirosis meliputi regenerasi nodul yang telah dipisahkan oleh septa fibrosa dan hilangnya arsitektur lobular normal di dalam nodul yang menyebabkan penurunan aliran darah ke seluruh hati. Penyumbatan limpa menyebabkan hipersplenisme dan peningkatan penyerapan trombosit. Dua jenis sirosis dijelaskan menurut penyebab yang mendasari, yaitu sirosis nodular mikro yang berukuran hingga 3 mm yang melibatkan seluruh hati serta kerusakan yang disebabkan oleh alkohol atau penyakit saluran empedu. Dan juga sirosis nodular makro, di mana nodul ukuran bervariasi terbentuk dan acini normal terlihat dalam nodul yang lebih besar, yang sering dikaitkan dengan hepatitis virus kronis (Maharani *et al.*, 2023).

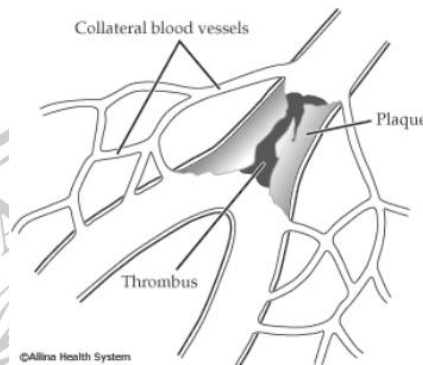
2.2.6. Komplikasi Sirosis Hati

Komplikasi dari sirosis hati yaitu hipertensi portal, hematemesis melena, asites, *spontaneous bacterial peritonitis* (SBP), hepatic ensefalopati, hepatorenal syndrome.

2.2.6.1. Hipertensi Portal

Hipertensi portal adalah komplikasi sirosis hati yang diakibatkan oleh penyumbatan aliran darah portal, seperti sirosis atau trombosis vena portal. Pada sirosis hati, peningkatan resistensi pembuluh darah intrahepatik terhadap aliran portal meningkatkan tekanan portal yang mengakibatkan hipertensi portal. Perkembangan hipertensi portal mengakibatkan pembentukan pembuluh darah kolateral (pembentukan pembuluh darah baru akibat penyumbatan) dan vasodilatasi arteri. Hal ini menyebabkan peningkatan aliran darah ke vena porta,

sehingga memperburuk hipertensi portal. Hal ini menyebabkan varises esofagus atau asites. Hipertensi portal menghasilkan anastomosis porto-sistemik yang juga dikenal sebagai *portocaval anastomosis* yang berupa penyatuan pembuluh kolateral antara portal dan sistem vena sistemik. Hal itu menyebabkan adanya pengalihan darah yang menuju ke hati dan dengan demikian mengganggu detoksifikasi (Garcia-Tsao *et al.*, 2017).



Gambar 2.4 Pembuluh Darah Kolateral (Garcia-Tsao *et al.*, 2017).

2.2.6.2. Hematemesis Melena

Hematemesis adalah muntah darah dan melena adalah keluarnya cairan tinja berwarna hitam seperti teh yang disebabkan oleh pendarahan dari saluran pencernaan bagian atas. Warna hematemesis tergantung pada durasi kontak antara darah dan asam lambung dan ukuran perdarahan, sehingga dapat berwarna kopi atau kemerahan dan kental. Hematemesis, melena, dan hematochezia adalah gejala perdarahan saluran cerna akut. Insiden ini merupakan keadaan darurat berat yang harus ditangani secara serius dan dirawat secara khusus hingga dievaluasi. Manifestasi klinis yang muncul pada pasien dengan hematemesis melena menggambarkan perubahan morfologi menjadi lebih baik dan menggambarkan tingkat keparahan kerusakan. Ini termasuk gejala khas seperti anoreksia usus, mual, muntah dengan warna terang, *disfagia* (kesulitan menelan), tinja hitam dan lengket, perubahan sirkulasi perifer seperti warna kulit pucat, penurunan isi ulang kapiler, dan palpasi ekstremitas yang dingin (Ayu, 2022).

2.2.6.3. Asites

Peningkatan tekanan vena portal menyebabkan edema tungkai bawah dan asites. Selain itu, edema dan asites juga dapat disebabkan oleh ketidakmampuan hati untuk memproduksi jenis protein tertentu, albumin. Asites didefinisikan sebagai cairan yang berlebihan dalam rongga peritoneum. Dasar pembentukan asites pada sirosis adalah hipertensi portal, yang menyebabkan vasodilatasi splanknikus, dan aktivasi sistem renin-angiotensin-aldosteron, yang mengakibatkan retensi natrium ginjal (ardiyansyah, M, 2023).

Asites adalah komplikasi sirosis yang paling umum yang dapat menyebabkan rawat inap. Komplikasi ini merupakan penanda perkembangan ke fase sirosis dekompensasi dan berhubungan dengan prognosis dan kualitas hidup yang buruk. Angka kematian akibat asites dalam waktu satu tahun adalah 15% dan dalam waktu lima tahun adalah 44%. Pada sirosis stadium akhir, asites menyebabkan gejala seperti distensi abdomen, mual dan muntah, cepat kenyang, sesak napas, edema tungkai bawah, dan penurunan mobilitas (Nusrat *et al.*, 2014).

2.2.6.4. Spontaneous Bacterial Peritonitis (SBP)

Peritonitis bakteri spontan (SBP) adalah infeksi cairan asites yang merugikan pada pasien sirosis hati, dengan prevalensi 10%-30% di antara pasien yang dirawat di rumah sakit. SBP memperburuk hasil pada penyakit hati kronis dan dapat meningkatkan risiko komplikasi, termasuk gagal ginjal dan hati serta hipertensi portal. Pasien dengan SBP biasanya datang dengan demam, menggigil, dan sakit perut, tetapi hingga 30% pasien juga dapat tidak menunjukkan gejala. Pasien dengan SBP biasanya datang dengan demam, menggigil, dan nyeri perut, tetapi hingga 30% pasien juga dapat tidak menunjukkan gejala. Diagnosis SBP mengikuti Pedoman *European Association for the Study of the Liver* dan *American Association for the Study of Liver Diseases*, yang dapat mengindikasikan bahwa leukosit *polimorfonuklear* asites (PMN) yang dikombinasikan dengan tidak adanya sumber infeksi intraabdomen merupakan indikasi SBP. Namun, beberapa kasus SBP yang disebabkan oleh kokus gram positif sering kali memiliki jumlah PMN kurang dari 250/mm (Nusrat *et al.*, 2014).

2.2.6.5. Hepatik Ensefalopati

Ensefalopati hepatic adalah komplikasi sirosis hati. Sebanyak 30% hingga 50% pasien sirosis yang dirawat di rumah sakit berhubungan dengan ensefalopati hepatic. Ensefalopati hepatic adalah sindrom spektrum gangguan neuropsikiatri yang disebabkan oleh piraou vena portosystemik. Ensefalopati hepatic merujuk pada pasien dengan sirosis atau piraou portosystemic yang menyebabkan kelainan fungsi kognitif yang tidak terdeteksi oleh pemeriksaan klinis standar dan hanya bermanifestasi saat melakukan aktivitas yang kompleks. Ensefalopati hepatic merujuk pada gangguan neurologis yang terlihat pada pasien dengan sirosis. Mekanisme yang tepat tidak diketahui, tetapi diduga ada racun yang beredar berlebihan ketika melintasi sawar darah otak, termasuk amonia dan glutamin (Maharani *et al.*, 2023).

2.2.6.5. Hepatorenal Syndrome

Sindrom Hepatorenal (HRS) adalah komplikasi gagal ginjal pada pasien dengan penyakit hati kronis, yang kadang-kadang dapat mencakup hepatitis fulminan dengan hipertensi portal dan asites. Istilah sindrom hepatorenal pertama kali digunakan pada tahun 1939 untuk menggambarkan gagal ginjal setelah pembedahan empedu atau trauma pada hati, yang secara progresif berkembang menjadi berbagai jenis gagal ginjal akut pada penyakit hati. Pada tahun 1996, *International Ascites Club* mencari definisi dan kriteria diagnostik baru untuk HRS, karena istilah ini telah diterima secara umum untuk gagal ginjal fungsional dengan perkembangan pada pasien sirosis lanjut (Richards, 2015).

2.2.7. Penatalaksanaan Sirosis Hati

2.2.7.1. Penatalaksanaan Hipertensi Portal

Penyekat beta non-selektif (*non-selective beta-blocker*, NSBB) telah digunakan pada tahun 1981 sebagai pilihan terapi pada hipertensi portal untuk pasien dengan sirosis hati terkompensasi untuk memfasilitasi pencegahan primer dan sekunder perdarahan varises yang pertama. NSBB tradisional propranolol, nadolol dan carvedilol adalah pengobatan pertama yang valid. Propranolol adalah NSBB yang paling umum digunakan dan secara efektif menurunkan tekanan portal. Kejadian perdarahan varises dapat menurun secara signifikan pada pasien dengan varises yang berisiko tinggi dengan menggunakan NSBB. Jika dikombinasikan

dengan terapi varises endoskopik, NSBB dapat membantu pasien yang sebelumnya pernah mengalami perdarahan varises agar tidak kambuh lagi (Zaghloul *et al.*, 2019).

2.2.7.2. Penatalaksanaan Hematemesis Melena

Terapi hematemesis melena yang dapat diberikan kepada pasien sirosis hati adalah *Proton Pump Inhibitor* (PPI) (Omeprazole, Lansoprazole, dan Pantoprazole), Antibiotik (Cefotaxime), Antifibrinolitik (Asam Traneksamat, vitamin K), Laktulosa, dan Sukralfat (Zakiyah *et al.*, 2019).

2.2.7.2.1. Proton Pump Inhibitor (PPI)

Proton Pump Inhibitor (PPI) adalah terapi mendukung yang digunakan pasien sirosis hati dengan hematemesis melena. PPI memiliki peran untuk menekan asam lambung dengan mekanisme penghambatan pompa proton yang mengutamakan resistensi H⁺/K⁺ -ATPase pada mukosa lambung. Sebagian dari data penelitian menunjukkan obat golongan PPI lebih baik dibandingkan antagonis reseptor H₂ dalam menekan asam lambung.

2.2.7.2.2. Antibiotik

pasien sirosis hati dengan hematemesis melena dengan pemberian antibiotik sebagai profilaksis infeksi. Sefotaksim adalah antibiotik yang paling banyak digunakan pada pemberian karena sefotaksim generasi ketiga dari golongan sefolosporin memiliki spektrum kerja sangat luas, lebih kuat aktivitas antibakteri dan efek samping yang relatif lebih rendah.

2.2.7.2.3. Antifibrinolitik

Pemberian asam traneksamat adalah golongan antifibrinolitik memiliki tujuan mengurangi atau penghentian perdarahan aktif. Asam traneksamat dapat mengurangi perdarahan bagian atas perdarahan saluran cerna dan distabilkan. Diberikan Vitamin K sebagai proses pembekuan darah.

2.2.7.2.4. Laktosa

Pemberian laktulosa untuk pencegahan sembelit pada pasien dan juga mencegah penyebaran zat beracun dari usus menuju hati yang akhirnya dapat terjadinya ensefalopati.

2.2.7.2.5. Sucralfat

Sucralfat adalah terapi bertujuan penyembuhan tukak kerongkongan. Obat ini memiliki efek proteksi pada mukosa yang termasuk stimulasi dari prostaglandin mukosa. Dan dapat sucralfat langsung penyerapan pada garam empedu.

2.2.7.3. Penatalaksanaan Asites

Asites dapat menggunakan Spironolakton dengan dosis awal yang umum yaitu 100 mg per hari. Spironolakton adalah diuretik hemat kalium yang dapat membantu menurunkan retensi cairan dengan cara meningkatkan ekskresi natrium. Obat ini lebih efektif daripada furosemid sebagai monoterapi pada pasien dengan sirosis dan fungsi ginjal yang baik. Dosis awal furosemid umumnya 40 mg per hari. Furosemid adalah diuretik loop yang sering digunakan dalam kombinasi dengan spironolakton untuk meningkatkan kemanjuran diuretik dan mengurangi risiko hiperkalemia. Dosis harian maksimum spironolakton dan furosemid yang biasa digunakan adalah 400 mg dan 160 mg. Jika penurunan berat badan dan natriuresis tetap tidak memadai, dosis dapat ditingkatkan setiap 3-5 hari, dengan mempertahankan rasio 100:40 (Nusrat *et al.*, 2014).

2.2.7.4. Penatalaksanaan Spontaneous Bacterial Peritonitis (SBP)

Terapi *Spontaneous Bacterial Peritonitis* (SBP) dapat diberikan yaitu Antibiotik (Cefotaxime, Ofloxacin), Albumin, Norfloxacin (Nusrat *et al.*, 2014).

2.2.7.4.1. Antibiotik

Pemberian Cefotaxime menjadi rekomendasi utama karena lebih efektif dari pada ampicillin dan tobramycin. Dosis umum dipakai 2 g setiap 8 jam selama 5-10 hari, sedangkan Ofloxacin digunakan secara oral pada pasien tertentu yang tidak mengalami muntah atau syok dengan dosis 400 mg dua kali sehari.

2.2.7.4.2. Albumin

Penambahan albumin ke dalam terapi antibiotik dapat menurunkan mortalitas, terutama pada pasien dengan serum kreatinin > 1 mg/dL, BUN > 30 mg/dL, atau bilirubin total ≥ 3 mg/dL. Dosis umumnya 1.5 g/kg pada hari pertama dan 1 g/kg pada hari ketiga.

2.2.7.4.3. Norfloxacin

Norfloxacin 400 mg per hari pemberian agar mencegah terjadinya SBP pada pasien dengan total protein asites rendah dengan riwayat SBP.

2.2.7.5. Penatalaksanaan Hepatik Ensefalopati

Penanganan yang diberikan adalah Laktulosa, Rifaximin dan Flumazenil. Laktosa diberikan dengan dosis awal biasanya 30-45 ml per hari, disesuaikan untuk mencapai 2-3 kali buang air besar per hari. Laktulosa berfungsi untuk mengurangi kadar amonia dengan meningkatkan ekskresi melalui usus. Rifaximin dengan dosis yang umum diberikan adalah 550 mg dua kali sehari. Rifaximin adalah antibiotik non-absorptif yang dapat membantu mengurangi bakteri usus penghasil amonia. Flumazenil dapat digunakan dalam kasus-kasus tertentu dengan mengatasi efek benzodiazepin, meskipun digunakan dengan hati-hati (Nusrat *et al.*, 2014).

2.2.7.6. Penatalaksanaan Hepatorenal Syndrome

Terapi yang dapat diberikan adalah Albumin dan Vsopresore. Pemakaian albumin intravena dapat meningkatkan volume intravaskular dan memperbaiki perfusi ginjal. Dosis yang umum digunakan adalah 1 g/kg pada hari pertama dan 20-40 g/hari pada hari-hari selanjutnya. Norepinefrin atau vasopresin dapat diberikan untuk meningkatkan tekanan darah dan perfusi ginjal, khususnya di ruang ICU (Nusrat *et al.*, 2014).

2.2.8. Data Klinik dan Data Laboratorium Sirosis Hati

2.2.8.1. Data Kinik

Berikut adalah tanda dan gejala pada penyakit sirosis hati :

1. Tidak adanya gejala yang signifikan (asiktomatik)
2. Membesarnya hati yang melebihi ukuran normal (hepatomegali) dan pembengkakan pada orga limpa (splenomegali)
3. Pruritus, ikterus, eritema palmaris, spider angiomata, dan hiperpigmentasi
4. Ginekomastia dan penurunan libido
5. Asites, edema, efusi pleura, dan gangguan pernapasan
6. Penurunan berat badan, malaise, dan anoreksia
7. Ensefalopati (Dipiro *et al.*, 2018)

2.2.8.2. Data Laboratorium

Berikut adalah data laboratorium pada penyakit sirosis hati :

1. Hipoalbumin
2. Peningkatan waktu protrombin (PT)
3. Trombositopenia
4. Peningkatan *alkaline phosphatase* (AST)
5. Peningkatan aspartat *transaminase*, *alanin transaminase* (ALT),
dany-glutamyl transpeptidase (GGT) (Dipiro *et al.*, 2018).

2.3. Hipertensi Portal

2.3.1. Definisi Hipertensi Portal

Hipertensi portal adalah komplikasi yang merugikan akibat sumbatan darah portal, seperti sirosis atau trombosis vena portal. Pada sirosis hati, dapat terjadi peningkatan resistensi pembuluh darah intrahepatik terhadap aliran portal yang akan meningkatkan tekanan portal dan dapat mengakibatkan hipertensi portal. Setelah hipertensi portal terbentuk, hal ini akan mempengaruhi vena ekstrahepatik dalam sirkulasi splanknik dan sistemik, yang dapat menyebabkan pembentukan pembuluh darah kolateral dan vasodilatasi arteri. Dengan demikian meningkatkan aliran darah ke dalam vena porta, yang dapat memperburuk hipertensi portal yang pada akhirnya mengakibatkan sindrom peredaran darah hiperdinamik. Akibatnya, varises esofagus atau asites terbentuk (Iwakiri, 2014).

Hipertensi portal diyakini sebagai pemicu utama sebagian besar komplikasi pada pasien sirosis hati. Gradien tekanan vena hepatic (HVPG) ≥ 10 mmHg diperlukan untuk perkembangan asites, varises esofagus (EV), dan semua komplikasi sirosis hati lainnya. Hipertensi portal yang signifikan secara klinis (CSPH) selalu dijumpai pada pasien dengan penyakit hati dekomposisi dan keberadaannya merupakan prediktor independen dekomposisi klinis pada 50-70% pasien. Keberadaan EV, sebagai komplikasi CSPH, merupakan prediktor independen morbiditas yang signifikan, oleh karena itu, semua pasien dengan sirosis kompensasi harus diskriminasi untuk mengetahui keberadaan EV (Zaghloul *et al.*, 2019).

Batasan Nilai HVPG (mmHg)	Signifikansi Prognostik
≤ 5	Normal atau hipertensi portal non-sirotik
> 5	Hipertensi portal
> 10	CSPH prediktif dekomposisi
> 12	Perdarahan variseal
> 16	Perdarahan ulang variseal
> 20	Kegagalan mengontrol perdarahan, mortalitas tinggi
> 30	Peritonitis bakterial spontan

Gambar 2.5 Nilai *Hepatic Venous Pressure Gradient* (HVPG) (Sulaiman, 2023).

2.3.2. Diagnosa Hipertensi Portal

Diagnosis hipertensi portal secara signifikan melibatkan beberapa langkah dan pendekatan yang dapat memberikan gambaran yang jelas tentang kondisi pasien. Berikut adalah beberapa cara untuk mendiagnosis hipertensi portal secara signifikan (Iwakiri & Trebicka, 2021)

1. **Kriteria Klinis:** Diagnosis dapat dimulai dengan penilaian klinis yang cermat. Gejala seperti asites (penumpukan cairan di perut), splenomegali (pembesaran limpa), dan perdarahan dari varises esofagus dapat menjadi indikator penting. Kehadiran gejala ini menunjukkan kemungkinan hipertensi portal yang signifikan.
2. **Pemeriksaan Fisik:** Pemeriksaan fisik yang teliti dapat mengungkap tanda-tanda hipertensi portal, seperti:
 - Pembesaran limpa (splenomegali)
 - Varises di perut (dilatasi pembuluh darah)
 - Asites (pembengkakan perut akibat penumpukan cairan)
3. **Ultrasonografi:** Pemeriksaan ultrasound abdomen dapat memberikan informasi penting mengenai ukuran hati, kondisi limpa, dan adanya asites. Selain itu, *ultrasound Doppler* dapat digunakan untuk menilai aliran darah di vena portal dan mendeteksi adanya trombosis vena portal.
4. **Elastografi:** Elastografi, yang merupakan teknik non-invasif, dapat digunakan untuk mengukur kekakuan hati. Peningkatan kekakuan hati sering kali berkorelasi dengan adanya fibrosis dan hipertensi portal yang

signifikan. Ini dapat membantu dalam menilai derajat kerusakan hati dan risiko hipertensi portal.

5. **Pemeriksaan Laboratorium:** Tes darah untuk mengevaluasi fungsi hati, seperti kadar enzim hati (ALT, AST), bilirubin, dan albumin, dapat memberikan informasi tambahan. Penanda spesifik, seperti penanda matriks ekstraseluler, juga dapat digunakan untuk menilai fibrosis hati dan risiko hipertensi portal.
6. **Penilaian Komplikasi:** Evaluasi adanya komplikasi yang terkait dengan hipertensi portal, seperti varises esofagus, dapat dilakukan melalui endoskopi. Ini penting untuk menentukan tingkat keparahan hipertensi portal dan risiko perdarahan.
7. **Kriteria Diagnostik:** Pengukuran tekanan portal secara langsung (jika diperlukan) dapat dilakukan untuk mengkonfirmasi diagnosis. Namun, dalam banyak kasus, kombinasi dari metode *non-invasif* dan penilaian klinis sudah cukup untuk mendiagnosis hipertensi portal secara signifikan.

2.3.3. Epidemiologi Hipertensi Portal

Komplikasi sirosis bertanggung jawab atas sejumlah besar kematian di seluruh dunia setiap tahunnya. Studi *Global Burden of Disease* tahun 2017 melaporkan lebih dari 1,32 juta kematian terkait sirosis di seluruh dunia, yaitu sekitar 2,4% dari seluruh kematian di seluruh dunia. Hampir 90% pasien sirosis pada akhirnya mengalami hipertensi portal. Hipertensi portal dan kondisi ini adalah penyebab sebagian besar kematian pada pasien sirosis. Hipertensi portal dapat terjadi tanpa adanya sirosis hati dan disebut hipertensi portal non sirosis (Gunarathne *et al.*, 2020).

2.3.4. Etiologi Hipertensi Portal

Etiologi hipertensi portal dapat diklasifikasikan menjadi tiga kategori utama: prehepatik, intrahepatik, dan pascahepatik (Nusrat *et al.*, 2014).

1. Prehepatik

Penyebab yang terjadi sebelum darah mencapai hati.

- Trombosis vena porta : pembekuan darah yang menghalangi aliran darah ke hati.

- Obstruksi vena splenic : penyumbatan pada vena splenica yang dapat mempengaruhi aliran darah ke vena porta.

2. Intrahepatik

Penyebab yang terjadi di dalam hati itu sendiri.

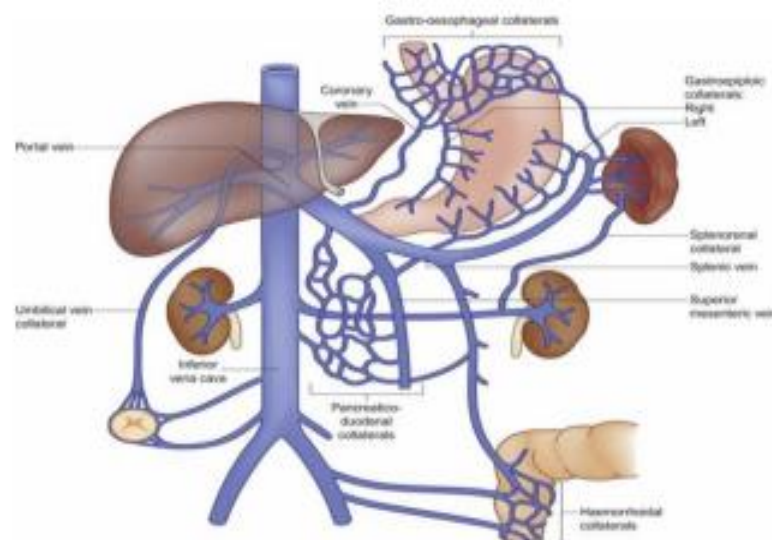
- Cirrhosis : penyakit hati kronis yang menyebabkan fibrosis dan menghalangi aliran darah.
- Hepatitis kronis : inflamasi hati yang berkepanjangan yang dapat menyebabkan kerusakan dan fibrosis.
- Penyakit hati berlemak : seperti steatosis hati yang dapat menyebabkan peradangan.

3. Pascahepatik

Penyebab yang terjadi setelah darah meninggalkan hati.

- Gagal Jantung : kondisi yang menyebabkan peningkatan tekanan dalam sistem vena, termasuk vena hepatica.
- Sindrom *Budd-Chiari* : obstruksi pada vena hepatica yang menghalangi aliran darah keluar dari hati.

2.3.5. Patofisiologi Hipertensi Portal

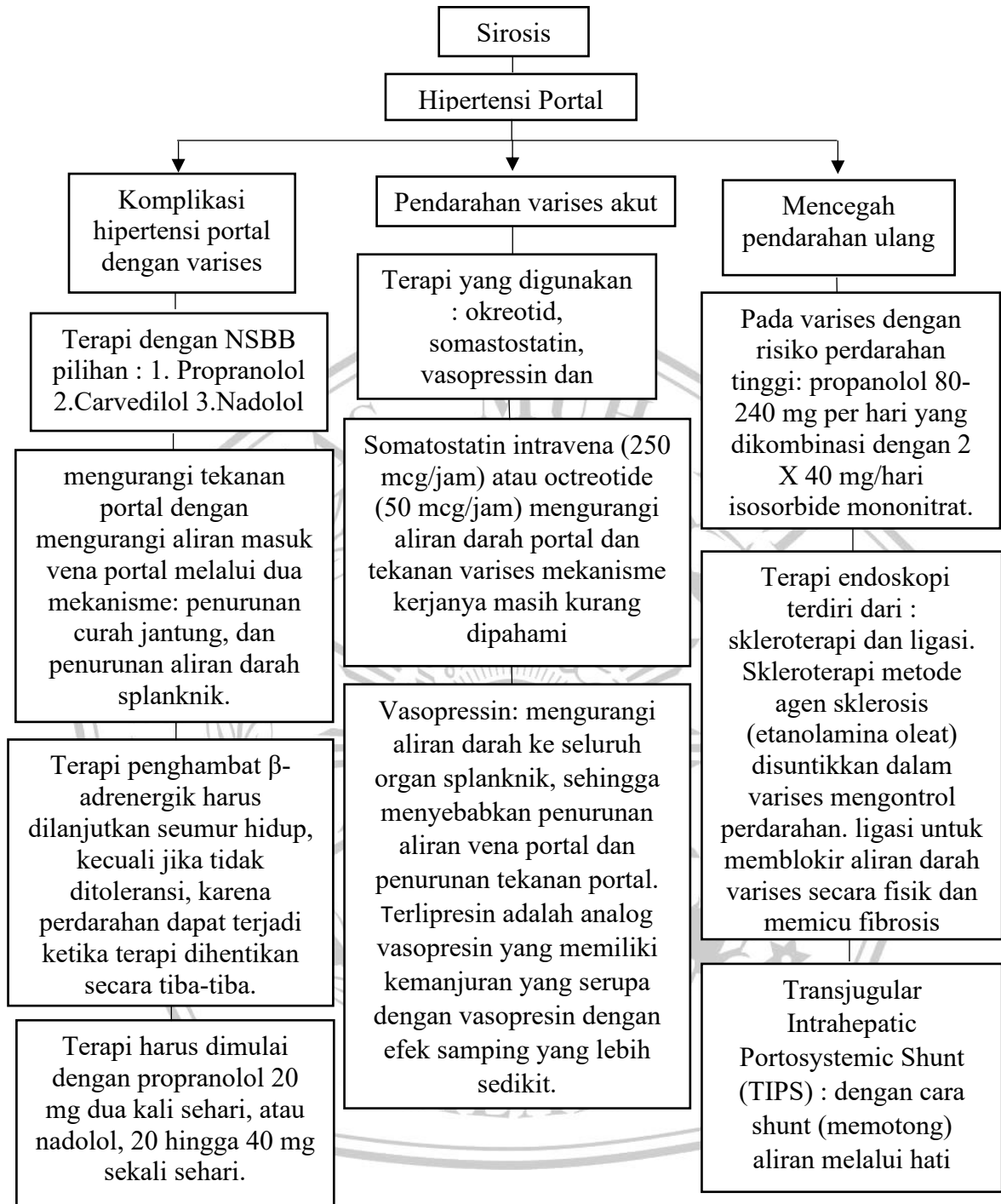


Gambar 2.6 Anatomi Pembuluh Darah Pencernaan (ardiyansyah, M, 2023)

Penyebab utama hipertensi portal sirosis adalah peningkatan resistensi pembuluh darah intrahepatik. Pada sirosis, meningkatnya resistensi pembuluh darah intrahepatik adalah hasil dari perubahan struktural utama yang terkait dengan fibrosis/sirosis dan vasokonstriksi intrahepatik. Diperkirakan bahwa vasokonstriksi intrahepatik menyumbang setidaknya 25% dari peningkatan resistensi pembuluh darah intrahepatik. Perubahan fenotipik pada sel hati seperti sel bintang hati dan sel endotel sinusoidal hati diketahui berperan penting dalam peningkatan resistensi pembuluh darah intrahepatik dan telah dipelajari secara intensif. Bagian ini merangkum faktor-faktor penting yang dapat meningkatkan resistensi pembuluh darah intrahepatik pada fibrosis/sirosis hati (Iwakiri, 2014).

Setelah hipertensi portal berkembang, pembuluh darah kolateral porto-sistemik akan terbentuk. Darah dari organ pencernaan akan dialihkan ke dalam pembuluh darah kolateral ini, tetapi darah portal yang dialirkan dari sirkulasi splanchnikus akan meningkatkan untuk mengkompensasi darah yang keluar ke pembuluh darah kolateral. Meningkatnya aliran darah portal dapat memperparah hipertensi portal. Dengan begitu, vasodilatasi arteri pada sirkulasi splanchnikus dan sistemik yang teramati pada sirosis dapat berperan dalam meningkatkan aliran darah ke vena porta. Cara ini dapat mengurangi terbentuknya pembuluh darah kolateral tetapi tidak akan memperbaiki hipertensi portal. Penghambatan vasodilatasi arteri pada sirkulasi splanchnik untuk menurunkan aliran darah ke vena porta secara bersamaan merupakan hal yang penting dalam pengobatan hipertensi portal (Iwakiri, 2014).

2.3.6. Penatalaksanaan Hipertensi Portal



Gambar 2.7 Penatalaksanaan Hipertensi Portal (Dipiro *et al.*, 2018)
(Bertram G. Katzung, 2017) (Rona *et al.*, 2023)

2.3.6.1. Terapi Farmakologi

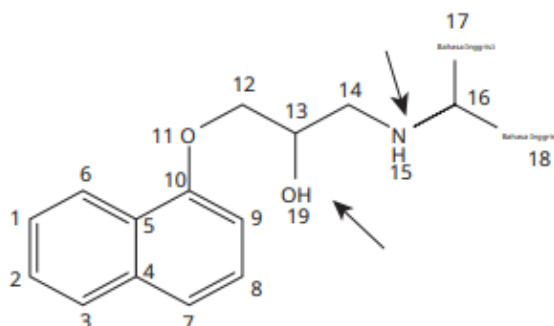
Non-selective beta-blockers (NSBB) digunakan sejak tahun 1981 sebagai pilihan terapi untuk hipertensi portal pada pasien sirosis hati. NSBB pada umumnya digunakan untuk menurunkan hipertensi portal pada pasien sirosis hati yang terkompensasi untuk mempermudah pencegahan primer dan sekunder perdarahan varises yang pertama. Propranolol merupakan NSBB yang paling sering dipergunakan yang mengakibatkan berkurangnya tekanan portal secara signifikan (Zaghloul *et al.*, 2019).

NSBB melalui blokade β_1 -adrenergik, dapat menurunkan denyut jantung dan curah jantung dengan penurunan aliran sekitar 20%. Sedangkan melalui blokade β_2 -adrenergik, NSBB dapat menyebabkan vasokonstriksi splanknik akibat tonus adrenergik yang tidak dilawan, dengan tambahan penurunan aliran darah kolateral portal sekitar 15%, dengan total penurunan aliran masuk vena portal sebesar 35%. Ini adalah mekanisme dimana NSBB menurunkan tekanan portal sekitar 15%. Melalui tonus adrenergik yang tidak dilawan, NSBB menyebabkan peningkatan ringan pada resistensi perifer dan hati, yang menjelaskan mengapa pasien yang menjalani NSBB tidak mengalami hipotensi arteri dan mengapa efek pada tekanan portal relatif rendah (Rodrigues *et al.*, 2020a).

Manfaat klinis NSBB berasal dari pengurangan gradien tekanan portal yang signifikan, yang secara klinis didefinisikan pada kateterisasi vena hepatika sebagai HVPG. Gradien harus turun setidaknya 10% dari nilai awal (sebaiknya setidaknya 20%) atau di bawah 12 mmHg untuk mencegah perdarahan varises pertama (atau dekompensasi hati). Untuk pencegahan perdarahan ulang, tekanan darah harus turun setidaknya 20% atau di bawah 12 mmHg (Rodrigues *et al.*, 2020a).

Saat ini rekomendasi klinis merekomendasikan agar NSBB dimulai dengan dosis rendah dan dititrasi hingga dosis maksimum dengan target tekanan darah sistolik tetap di atas 90 mmHg dan denyut jantung di atas 55 bpm. NSBB harus dihentikan pada pasien dengan hiponatremia berat, peningkatan tekanan darah arteri rata-rata dan kadar kreatinin serum $>1,5$ mg/dL, tekanan darah arteri rendah (MAP) (<65 mmHg), curah jantung rendah, dan denyut jantung lemah (Sulaiman, 2023).

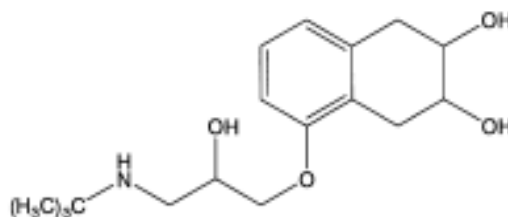
2.3.6.1.1. Propranolol



Gambar 2.8 Struktur Kimia Propranolol (Tran *et al.*, 2020)

Sejak tahun 1981, propranolol telah digunakan untuk mengobati pasien sirosis, mencegah perdarahan varises berulang pada pasien sirosis hati. Propranolol secara efektif dapat mencegah perdarahan pertama dan dapat mengurangi angka kematian dibandingkan dengan plasebo. Namun, pasien dengan sirosis hati sering kali memiliki kontraindikasi terhadap propranolol, dengan 15%-20% pasien sering kali tidak dapat menoleransinya, dan sekitar 60% pasien tidak mencapai penurunan HVPG terapeutik (propranolol non-responden). Faktanya, pasien yang tidak memiliki respons penurunan hemodinamik yang baik terhadap penyekat beta memiliki risiko perdarahan yang lebih besar. Dosis propranolol adalah antara 20 mg-160 mg/12 jam. Konsensus PPHI merekomendasikan untuk memulai dengan 20 mg dua kali sehari dan secara bertahap ditingkatkan hingga 320 mg per hari sesuai dengan respons klinis (Sulaiman, 2023).

2.3.6.1.2. Nadolol

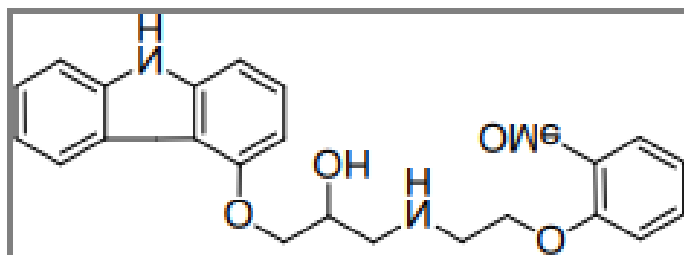


Gambar 2.9 Struktur Kimia Nadolol (Rokhmawan *Et al.*, 2020)

Nadolol adalah penghambat β -adrenoseptor non-selektif kerja panjang sintesis, tanpa penekanan miokard secara langsung yang tidak memiliki aktivitas penstabil membran. Nadolol dirilis pada tahun 1979 di Amerika Serikat untuk terapi klinis yang kemudian disetujui oleh *Food and Drug Administration* (FDA), untuk

pengobatan angina pektoris dan hipertensi. Obat ini secara kompetitif memblokir reseptor β -1 jantung yang dapat menyebabkan penurunan resistensi pembuluh darah perifer dan juga menyebabkan penurunan tekanan darah sistolik dan diastolik. Indikasi nadolol yang tidak disetujui FDA adalah fibrilasi atrium, sirosis hati, tirotoksikosis, dan takikardia supraventrikular. Nadolol diklasifikasikan dalam Sistem Klasifikasi Biofarmasi (BCS) kelas 3, dengan permeabilitas rendah dan kelarutan tinggi. Telah diekskresikan dalam ASI ibu menyusui dan dianggap sebagai obat kategori C dalam kehamilan. Nadolol memiliki waktu paruh eliminasi yang panjang ($t_{1/2}$) mulai dari 14 hingga 24 jam. Ini terutama terikat pada glikoprotein asam alfa-1 hingga 27%. Nadolol tidak mengalami metabolisme hati dan 75% dari dosis yang diberikan dieliminasi melalui ginjal dalam bentuk yang tidak dimetabolisme dan sisa obat diekskresikan dari tubuh melalui rute non-ginjal (empedu) (Rokhmawan *et al.*, 2020).

2.3.6.1.3. Carvadilol



Gambar 2.10 Struktur Kimia Carvadadilol (Sulaiman, 2023)

Carvedilol adalah generasi baru NSBB. Tidak seperti propranolol, carvedilol memiliki efek adrenergik anti-alfa intrinsik, sehingga dapat mengurangi HVPK lebih baik daripada NSBB tradisional. Dosis carvedilol telah terbukti mengurangi tekanan portal 6,25-12,5 mg/hari, dosis yang lebih besar (25 mg/hari) akan mengurangi MAP (tekanan arteri rata-rata) (Sulaiman, 2023).

2.3.6.2. Terapi Non Farmakologi

2.3.6.2.1. Endoscopic Variceal Ligation (EVL)

Ligasi endoskopi (EVL) dilakukan dengan mengikat varises secara endoskopi dengan karet hingga varises esofagus menghilang. Dibandingkan dengan NSBB, EVL dikenal sama efektifnya dalam mencegah perdarahan pada varises berukuran sedang atau besar. Pada varises kecil, EVL tidak dianjurkan karena sulit

dilakukan, dalam hal ini NSBB lebih dianjurkan. Kelemahan lain EVL dibandingkan dengan NSBB adalah EVL tidak mencegah perdarahan dari sumber selain kerongkongan (varises lambung) dan tidak mengurangi risiko peritonitis bakteri spontan (Sulaiman, 2023).

2.3.6.2.2. Metode transjugular shunting (TIPS)

Perawatan yang paling efektif untuk menurunkan tekanan portal adalah dengan membuat pirau dari sistem portal ke vena cava inferior. Prosedur ini telah dilakukan sejak tahun 1960. Pirau dapat mencegah perdarahan varises. Namun, prosedur ini bersifat invasif dengan risiko komplikasi yang tinggi seperti ensefalopati hepatic atau gagal hati akut, gagal hati akut, dan kematian. *Metode transjugular shunting* (TIPS) merupakan alternatif yang tidak terlalu invasif dan efektif dalam menurunkan tekanan portal. Namun, prosedur TIPS tidak meningkatkan kelangsungan hidup dibandingkan dengan manajemen farmakologis. manajemen farmakologis. TIPS lebih direkomendasikan sebagai terapi pencegahan pada pasien berisiko tinggi atau pasien dengan asites berulang (Sulaiman, 2023).

2.4. Propranolol pada Sirosis Hati dengan Hipertensi Portal

2.4.1. Indikasi Propranolol

Propranolol (golongan beta blocker) secara oral dapat mengurangi tekanan portal pada pasien sirosis hati, sebagai akibat dari penurunan isi sekuncup jantung dan aliran darah ke hati (aliran darah hati), dalam jangka panjang dapat mengurangi risiko perdarahan dan meningkatkan kelangsungan hidup pasien pada sirosis hati terkompensasi tanpa asites, baik sebagai profilaksis maupun pengobatan. Propranolol banyak digunakan pada pasien sirosis hati yang dipersulit oleh hipertensi portal. Menurut penelitian Purnomo, dkk (2012) tekanan dinding varises merupakan faktor utama yang menentukan ruptur varises. Berdasarkan risiko perdarahan varises pada pasien sirosis hati dengan hipertensi portal yang dapat menyebabkan kematian, maka penggunaan propranolol diharapkan dapat menurunkan angka kejadian perdarahan varises (Sulistiyoningrum & Murtisiwi, 2019).

2.4.2. Mekanisme Kerja & Farmakokinetik Propranolol

Propranolol adalah penghambat beta nonselektif yang menghambat aksi katekolamin (adrenalin dan noradrenalin) pada reseptor adrenergik beta-1 dan beta-2. Dengan memblokir situs beta-adrenergik, propranolol menghambat efek simpatik yang bekerja melalui reseptor ini. Propranolol sangat lipofilik. Setelah pemberian oral, penyerapan obat secara lengkap terjadi. Namun, sebagian besar dosis dieliminasi melalui ekstraksi hati, dan hanya 25% obat yang mencapai sirkulasi sistemik. Ini dimetabolisme secara ekstensif, dan sebagian besar metabolitnya diekskresikan dalam urin. Waktu paruh plasma propranolol adalah 3-6 jam. sediaan propranolol juga telah dikembangkan dengan waktu paruh 8-11 jam. Sediaan lepas lambat ini memberikan keuntungan dari dosis sekali sehari dengan khasiat yang sama dan kepatuhan pasien yang lebih baik. Propranolol memiliki ketersediaan hayati yang bervariasi dan dosisnya perlu disesuaikan secara individual berdasarkan respons. Dosis berkisar dari 80 mg / hari hingga 320 mg / hari (Kashyap *et al.*, 2019).

2.4.3. Dosis dan Rute Pemberian Propranolol

pasien mendapatkan propranolol dengan dosis 1 x 10 mg hingga 2 x 10 mg, dosis ini dinilai aman karena dimulai dari dosis kecil untuk pasien yang memiliki penurunan fungsi hati. Dalam *Handbook of Clinical Drugs*, terapi dosis rendah diberikan pada pasien hipotiroid atau pasien dengan gangguan fungsi hati, dimulai dengan dosis rendah dan ditingkatkan secara perlahan-lahan berdasarkan respons klinis pasien. Dosis sebaiknya diberikan sekali dengan dosis 10 mg, kemudian dosis ditingkatkan secara perlahan sesuai dengan respon klinis pasien. (aspek) Propranolol diberikan secara oral dengan dosis berkisar antara 10 - 20 mg dua kali sehari, dosis dapat ditingkatkan setiap 2 - 3 hari hingga dosis maksimum tidak melebihi 320 mg/hari (Rachmawati *et al.*, 2023).

2.4.4. Interaksi Obat Propranolol

Propranolol dapat menyebabkan efek samping, seperti bradikardia (detak jantung lambat) dan sensasi dingin di tangan dan kaki. Efek samping pada sistem saraf pusat termasuk sedasi ringan, mimpi yang jelas, dan jarang terjadi depresi. Saat menggunakan β -blocker, penting untuk mempertimbangkan berhenti penggunaannya pada pasien dengan depresi. Diklaim bahwa obat β -blocker dengan

kelarutan lipid rendah memiliki risiko efek samping pada sistem saraf pusat yang lebih rendah daripada yang memiliki kelarutan lipid tinggi. Namun, penelitian lebih lanjut diperlukan untuk membandingkan efek samping sistem saraf pusat dari berbagai obat sebelum rekomendasi spesifik dapat dibuat. Dalam hal efek samping pada saluran napas, penggunaan obat β -blocker nonselektif dapat memperburuk asma atau obstruksi saluran napas lainnya. Oleh karena itu, obat β -blocker sebaiknya digunakan dengan hati-hati pada pasien dengan penyakit saluran napas reaktif. Dalam kasus penyakit pembuluh darah perifer, obat β_1 -selective antagonist umumnya dapat ditoleransi dengan baik pada pasien dengan penyakit pembuluh darah ringan hingga sedang, tetapi diperlukan kehati-hatian pada pasien dengan penyakit pembuluh darah perifer yang parah atau kondisi vasospastik (Katzung *et al.*, 2012).

2.4.5. Kontraindikasi Propranolol

Propranolol adalah beta-blocker, mempunyai beberapa kontraindikasi penting. Penyakit saluran napas hiperaktif berat (asma atau COPD), gagal jantung yang tidak terkontrol (kecuali kegagalan tersebut yang menyebabkan takiaritmia dengan terapi propranolol), bradikardia sinus berat atau blok jantung derajat II atau III, syok kardiogenik (Shahrokhi, M., & Gupta, 2015).

2.4.6. Efek Samping Propranolol

Efek samping propranolol umumnya ditoleransi dengan baik. Efek samping yang umum terjadi meliputi gangguan gastrointestinal, bradikardia, hipotensi, bronkospasme, dispnea saat beraktivitas, hipoglikemia, pusing, kelelahan, dan insomnia. Efek samping ini biasanya ringan dan dapat ditangani secara konservatif tanpa perlu menghentikan pengobatan (Yulianda *et al.*, 2020)