

BAB II

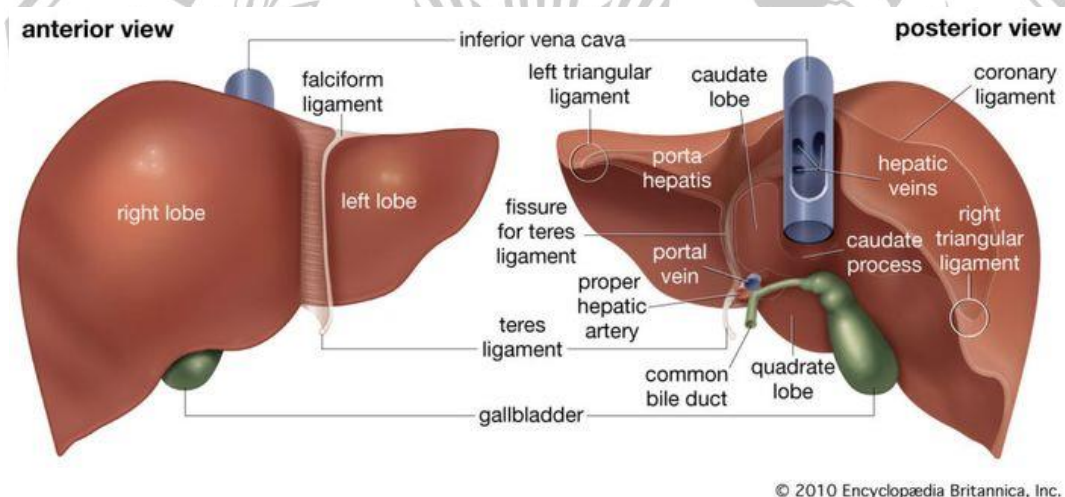
TINJAUAN PUSTAKA

2.1. Hati

2.1.1. Anatomi dan Struktur Hati

Hati merupakan organ terbesar dalam tubuh, beratnya sekitar 1,5 kg (3,3 pon) atau 2% dari rata-rata berat total manusia dewasa. Lobulus hati yaitu suatu struktur silinder berukuran panjang beberapa milimeter dengan diameter 0,8 hingga 2 milimeter, merupakan unit fungsional dasar hati. Ada antara 50.000 dan 100.000 lobulus berbeda di hati manusia (John & Michael, 2021).

Struktur hati halus, lembut, dan fleksibel. Terletak di bawah arcus costalis kanan dan separuh kanan diafragma, yang memisahkan hati dari pleura, paru-paru, perikardium, dan jantung, hati menempati sebagian besar wilayah hipokondrium di bagian atas rongga perut (Maulina, 2018).



Gambar 2.1 Anatomi Hati (John & Michael, 2021)

2.1.2. Fungsi Hati

2.1.2.1. Metabolisme Karbohidrat

Dalam metabolisme karbohidrat, hati melakukan fungsi-fungsi sebagai berikut yaitu penyimpanan glikogen dalam jumlah besar, mengubah galaktosa dan fruktosa menjadi glukosa, proses glukoneogenesis, pembentukan banyak senyawa kimia dari produk antara metabolisme karbohidrat (John & Michael, 2021).

2.1.2.2. Metabolisme Lemak

Meskipun lemak dimetabolisme oleh sebagian besar sel-sel tubuh, hati adalah tempat terjadinya aspek tertentu dari metabolisme lemak. Dalam metabolisme lemak, hati melakukan fungsi berikut yaitu mengoksidasi asam lemak untuk memasok energi bagi fungsi tubuh lainnya mensintesis kolesterol, fosfolipid, dan sebagian besar lipoprotein dalam jumlah besar, serta mensintesis lemak dari karbohidrat dan protein (John & Michael, 2021).

2.1.2.3. Metabolisme Protein

Peran hati dalam memetabolisme protein tidak dapat diabaikan oleh tubuh lebih dari beberapa hari sebelum timbul akibat yang fatal. Peran utama hati dalam metabolisme protein adalah sebagai berikut deaminasi asam amino, pembentukan protein plasma, produksi urea untuk menghilangkan amonia dari cairan tubuh, interkonversi berbagai asam amino dan sintesis senyawa lain dari asam amino (John & Michael, 2021).

2.1.2.4. Penyimpanan Vitamin

Vitamin A, vitamin B12, dan vitamin D tersimpan dalam jumlah besar didalam hati. Jumlah vitamin A yang cukup dapat disimpan untuk mencegah kekurangan vitamin A selama 10 bulan. Jumlah vitamin D yang cukup dapat disimpan untuk mencegah defisiensi selama 3 sampai 4 bulan, dan cukup vitamin B12 dapat disimpan untuk bertahan setidaknya selama 1 tahun dan mungkin selama beberapa tahun (John & Michael, 2021).

2.1.2.5. Penyimpanan Zat Besi

Sel-sel hati mengandung sejumlah besar protein yang disebut apoferritin, yang mampu menggabungkan secara reversibel dengan besi. Oleh karena itu, bila zat besi yang terdapat dalam jumlah ekstra dalam cairan tubuh, besi bergabung dengan apoferritin untuk membentuk ferritin dan disimpan dalam sel-sel hati sampai dibutuhkan di tempat lain. Ferritin melepaskan zat besi ketika konsentrasi zat besi dalam cairan tubuh turun. Akibatnya, sistem apoferritin-ferritin hati berfungsi sebagai media penyimpanan zat besi dan penyangga zat besi darah (John & Michael, 2021).

2.1.2.6. Pembekuan Darah

Proses koagulasi menggunakan zat-zat yang diproduksi di hati, seperti protrombin, fibrinogen, akselerator globulin, faktor VII, dan beberapa faktor penting lain. Agar proses metabolisme hati menghasilkan protrombin dan faktor VII, IX, dan X, maka diperlukan Vitamin K. Konsentrasi semua zat ini menurun secara nyata dan hampir mencegah pembekuan darah ketika tidak adanya vitamin K (John & Michael, 2021).

2.1.2.7. Detoksifikasi

Hati dikenal karena kemampuan untuk mendetoksifikasi atau mengeluarkan banyak obat ke dalam empedu, termasuk sulfonamida, penisilin, ampisilin, dan eritromisin. Tiroksin dan hampir semua hormon steroid, termasuk kortisol, estrogen, dan aldosteron, merupakan salah satu hormon yang disekresi oleh kelenjar endokrin yang juga diubah atau dihilangkan secara kimia oleh hati. Kerusakan hati dapat menyebabkan akumulasi kelebihan satu atau lebih hormon ini dalam cairan tubuh dan karenanya menyebabkan aktivitas sistem hormon yang berlebihan. Akhirnya, salah satu rute utama untuk mengeluarkan kalsium dari tubuh adalah sekresi oleh hati ke dalam empedu, yang kemudian masuk ke usus dan hilang bersama feses (John & Michael, 2021).

2.1.2.8. Ekskresi Bilirubin

Bilirubin merupakan produk akhir utama degradasi hemoglobin. Secara singkat, ketika hemoglobin telah menjalani masa hidupnya (rata-rata, 120 hari) dan menjadi terlalu rapuh untuk ada dalam sistem peredaran darah, membran selnya pecah, dan hemoglobin yang dilepaskan difagositosis oleh makrofag jaringan (John & Michael, 2021).

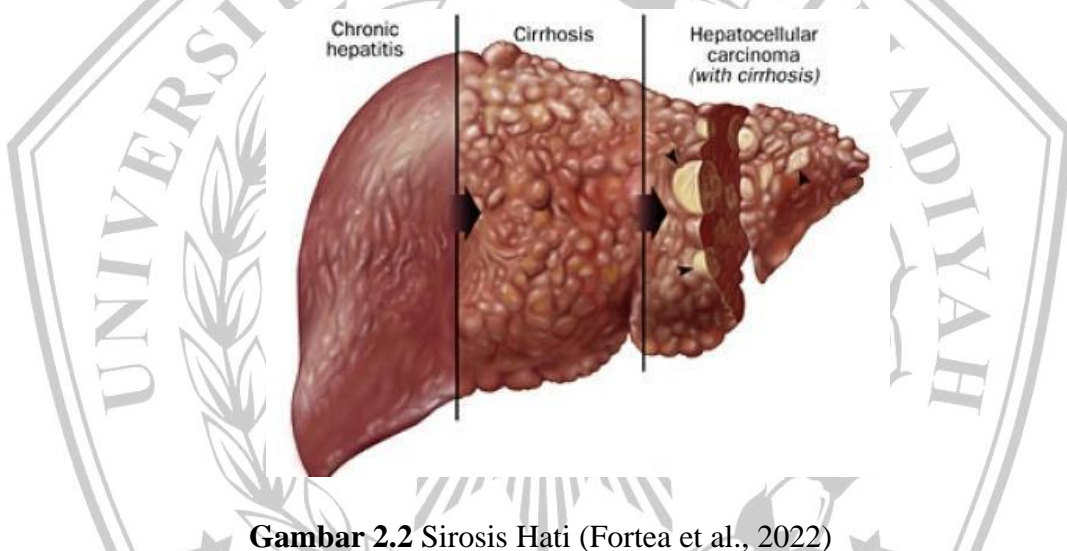
2.2. Sirosis Hati

2.2.1. Definisi Sirosis Hati

Sirosis diartikan cedera difusi di hati ditandai berupa fibrosis dan berubahnya arsitektur hati yang normal menjadi nodul yang secara struktural tidak normal. Pada akhirnya hepatosit dihancurkan lalu digantikan oleh jaringan fibrosa (Wells BG, Dipiro JT, Dipiro CV, 2021).

Sirosis didefinisikan sebagai pembentukan fibrosis dan nodul di dalam hati sebagai akibat dari kerusakan terus-menerus yang mengubah susunan lobular khas hati. Hati dapat rusak oleh berbagai macam gangguan, seperti racun, infeksi virus, penyakit autoimun, atau kondisi keturunan. Hati membentuk jaringan parut (fibrosis) setelah setiap cedera, tetapi hati tetap dapat berfungsi. Sebagian besar jaringan hati mengalami fibrosis setelah cedera yang berkepanjangan, yang mengakibatkan hilangnya fungsi dan timbulnya sirosis (B. Sharma & John, 2023).

Perkembangan jaringan ikat, peradangan, nekrosis sel hati, dan regenerasi nodul merupakan tahap awal sirosis hati. Tahap akhir dari penyakit hati kronis dan pengerasan sel hati adalah sirosis hati yang menyebabkan kegagalan sel hati dan hipertensi portal pada pasien, serta gejala klinis lainnya (Sutrisna, 2020).



Gambar 2.2 Sirosis Hati (Fortea et al., 2022)

2.2.2. Klasifikasi Sirosis Hati

2.2.2.1. Klasifikasi Tahap

Sirosis adalah penyakit heterogen yang saat ini diklasifikasikan menjadi dua tahap utama: sirosis kompensasi dan dekompensasi (B. Sharma & John, 2023).

- a. Sirosis kompensasi adalah sirosis yang belum menunjukkan gejala apapun atau asimtomatik
- b. Sirosis dekompensasi adalah sirosis yang ditandai dengan gejala seperti berkurangnya fungsi hepatoseluler. Diagnosis asites, penyakit kuning, perdarahan varises, ensefalopati hepatic, atau karsinoma hepatoseluler pada

pasien sirosis menandakan transisi dari fase sirosis terkompensasi ke fase dekompensasi.

2.2.2.2. Klasifikasi Morfologi

Sirosis hati secara morfologi diklasifikasikan menjadi tiga, yaitu : mikronodular, makronodular, dan campuran (B. Sharma & John, 2023).

- a. Sirosis mikronodular (nodul seragam berdiameter kurang dari 3 mm): Sirosis karena alkohol, hemochromatosis, obstruksi aliran keluar vena hati, obstruksi bilier kronis, bypass jejunioileal, dan sirosis masa kanak-kanak India.
- b. Sirosis makronodular (inodul rregular dengan variasi diameter lebih besar dari 3 mm): Sirosis karena hepatitis B dan C, defisiensi antitripsin alfa-1, dan kolangitis bilier primer.
- c. Sirosis campuran (ketika fitur sirosis mikronodular dan makronodular hadir): Biasanya, sirosis mikronodular berkembang menjadi sirosis makronodular dari waktu ke waktu.

2.2.3. Epidemiologi Sirosis Hati

Sirosis hati masih menjadi permasalahan kesehatan masyarakat, baik di tingkat nasional maupun global. Angka kematian akibat sirosis diprediksi mencapai 1 juta per tahun di seluruh dunia. Berdasarkan laporan WHO, di tahun 2016 angka kematian sirosis hati di Indonesia pada laki-laki adalah 51,1 dan pada perempuan adalah 27,1 per 100.000 penduduk (Darnindro et al., 2021).

Virus hepatitis B dan C merupakan penyebab sirosis hati yang paling sering terjadi di Indonesia. Sirosis hati disebabkan oleh sekitar 40–50% virus hepatitis B dan sekitar 30–40% virus hepatitis C, menurut temuan penelitian. Namun, antara 10 dan 20 persen kasus hepatitis sirosis disebabkan oleh virus non-B atau non-C dan tidak diketahui penyebabnya (Sutrisna, 2020).

Secara global di tahun 2017, 31,5% kematian pada pasien pria dengan sirosis terkait dengan hepatitis B; sejumlah 25,5% berhubungan dengan hepatitis C; 27,3% terkait dengan penyakit hati terkait alkohol; 7,7% dikaitkan dengan steatohepatitis non-alkohol, dan 8,0% disebabkan oleh penyebab lain (Ginès et al., 2021).

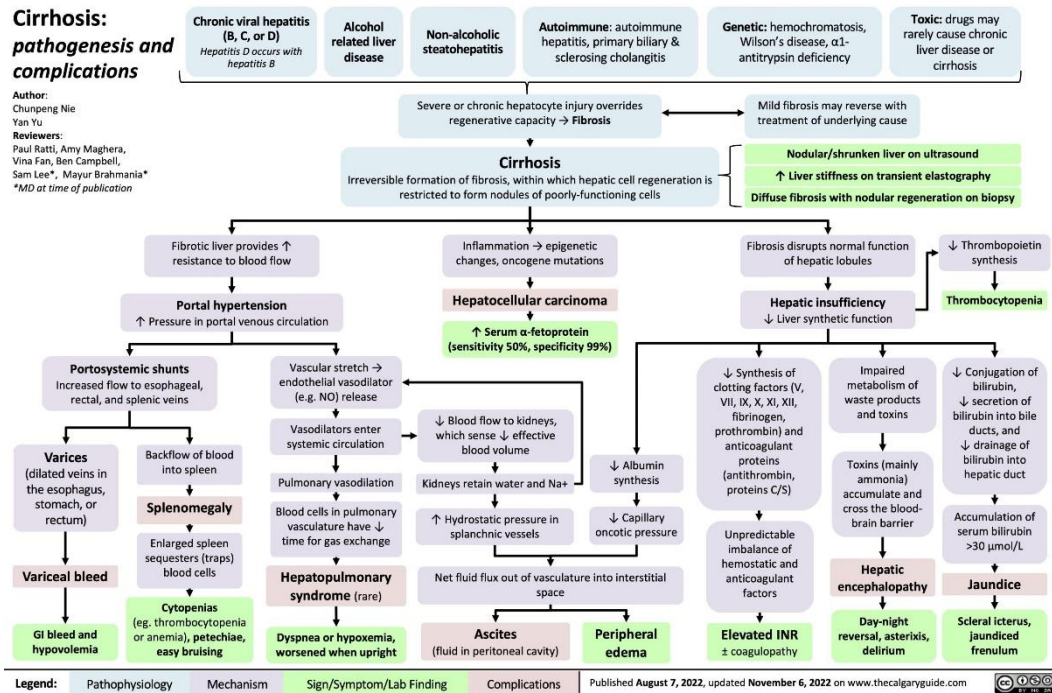
2.2.4. Etiologi Sirosis Hati

Sirosis biasanya berkembang dari penyakit hati kronis. Virus hepatitis C (HCV), penyakit hati alkoholik, dan steatohepatitis nonalkohol (NASH) adalah penyebab paling umum sirosis di negara maju, di negara berkembang, penyebab paling umum adalah HCV dan virus hepatitis B (HBV). Hemokromatosis, penyakit Wilson, defisiensi antitripsin alfa-1, sindrom Budd-Chiari, sirosis hati akibat obat, hepatitis autoimun, kolangitis bilier primer, kolangitis sklerosis primer, hemokromatosis, dan gagal jantung sisi kanan kronis merupakan penyebab tambahan sirosis. Sirosis dengan etiologi yang tidak diketahui dikenal sebagai sirosis kriptogenik (B. Sharma & John, 2023).

2.2.5. Patofisiologi Sirosis Hati

Sirosis hati terjadi karena cedera kronis yang reversibel pada parenkim hati, yang diikuti dengan pembentukan nodul degeneratif dengan ukuran mulai dari mikronodul hingga makronodul dan munculnya jaringan ikat difus akibat cedera fibrosis. Penyebabnya antara lain nekrosis hepatosit, runtuhnya jaringan pendukung retikulin bersama dengan endapan jaringan ikat, jaringan pembuluh darah terdistorsi membentuk pembuluh darah intra-hepatik antara pembuluh darah aferen (arteri hepatik dan vena portal) dan eferen (vena hepatik), dan pembuluh darah nodular. regenerasi sisa parenkim hati (Setiati et al., 2014). Arsitektur sirosis hati yang terdistorsi menghambat aliran darah portal, mengganggu perfusi hepatosit, dan mengganggu fungsi sintetik hati seperti produksi albumin. Konsekuensi klinis sirosis meliputi peningkatan resistensi intrahepatik yang menyebabkan hipertensi portal, varises esofagus; asites; infeksi; ensefalopati hepatik (HE); dan karsinoma hepatoseluler (Wells BG, Dipiro JT, Dipiro CV, 2021).

Sirosis menyebabkan perubahan pada pembuluh darah dan sirkulasi splanchnic. Vasodilatasi splanchnik dan pembentukan pembuluh darah baru berkontribusi terhadap peningkatan aliran darah splanchnik, pembentukan varises gastroesofageal, dan perdarahan varises. Selain itu, vasodilatasi splanchnik menyebabkan hipoperfusi sistem ginjal, yang menyebabkan aktivasi sistem renin-angiotensin-aldosteron dan, selanjutnya, retensi cairan yang signifikan (Wells BG, Dipiro JT, Dipiro CV, 2021).



Gambar 2.3 Patofisiologi sirosis hati (Yan Yu, 2022).

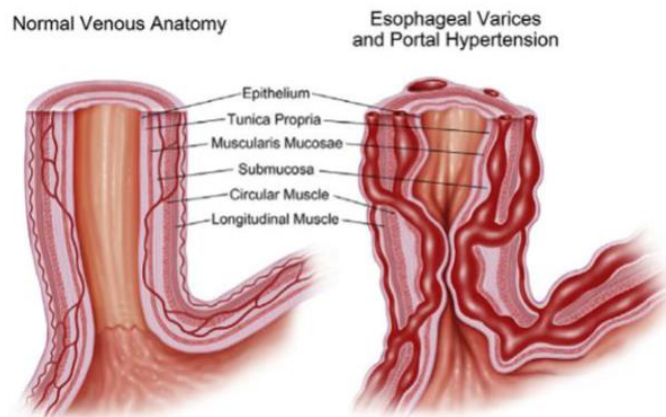
2.2.6. Komplikasi Sirosis Hati

Komplikasi dari sirosis hati yaitu hipertensi portal, varises esofagus, asites, hematemesis melena, spontaneous bacterial peritonitis (SBP), dan ensefalopati hepatic (Wells BG, Dipiro JT, Dipiro CV, 2021).

2.2.6.1. Hipertensi Portal

Hipertensi portal diartikan peningkatan tekanan di dalam vena portal, yang merupakan pembuluh darah yang menghubungkan aliran keluar dari gastrointestinal dan limpa (organ splanchnic) dan hati. Hipertensi portal berkembang sebagai konsekuensi dari peningkatan resistensi vaskular intrahepatik karena gangguan sirkulasi sinusoid hepatic, paling sering timbul dari penyakit hati kronis (CLDs) (Iwakiri & Trebicka, 2021).

Hipertensi portal terjadi bila ada peningkatan tekanan vena portal dan didiagnosis bila gradien tekanan vena hepatic (HVPG) lebih besar dari 5 mm Hg. Pada sirosis, peningkatan HVPG ≥ 10 mm Hg menyebabkan komplikasi yang meliputi perdarahan varises, asites, sindrom hepatorenal, dan ensefalopati hepatic (Sinkala et al., 2020).



Gambar 2.4 Vena normal dan vena dengan varises esofagus dan hipertensi portal (Nuha et al., 2023).

2.2.6.2. Varises Esofagus

Pendarahan varises adalah penyebab perdarahan paling umum, bersifat nyata, dan merupakan keadaan darurat medis. Meskipun ada perbaikan dalam penatalaksanaannya, perdarahan varises dikaitkan dengan risiko kematian sekitar 20% pada 6 minggu setelah timbulnya perdarahan; angka kematian bahkan lebih tinggi jika terdapat infeksi. Pencegahan dan pengobatan infeksi bakteri berhubungan dengan peningkatan kelangsungan hidup. Risiko perdarahan varises terutama berkaitan dengan ukuran varises, namun risiko semakin meningkat seiring dengan parahnya disfungsi hati dan adanya tanda merah berisiko tinggi pada endoskopi. Profilaksis primer (untuk mencegah perdarahan varises) dan profilaksis sekunder (untuk mencegah perdarahan varises berulang) sangat penting untuk meningkatkan outcome pasien sirosis. Perdarahan akibat gastropati, enteropati, atau kolopati yang berhubungan dengan hipertensi portal mungkin lebih berbahaya dibandingkan dengan varises, dan biasanya bermanifestasi sebagai anemia (Ginès et al., 2021).

2.2.6.3. Hematemesis Melena

Perdarahan gastrointestinal bagian atas akut (AUGIB) adalah komplikasi sirosis hati yang umum dan mematikan dengan angka kematian 10-15%. Seringkali bermanifestasi sebagai hematemesis dan/atau melena, bahkan syok hemoragik dengan pucat, lemah, pusing, atau sinkop. Manifestasi klinis tersebut berpotensi

mencerminkan tingkat keparahan kehilangan darah, yang berguna untuk stratifikasi risiko AUGIB (Li et al., 2019).

Secara konvensional dianggap bahwa hematemesis lebih parah dibandingkan melena. Hematemesis didefinisikan sebagai muntah darah segar berwarna merah atau coklat dikarenakan tercampur asam lambung, dan sering terjadi bila volume darah yang segera terkumpul di lambung mencapai 250-300 ml. Sebaliknya, melena didefinisikan sebagai buang air besar berwarna hitam seperti aspal atau teh, dan terjadi ketika volume darah yang hilang mencapai 50-70 ml. Pasien dibagi menjadi hematemesis dengan atau tanpa melena dan melena tanpa hematemesis berdasarkan manifestasi klinisnya saat masuk (Li et al., 2019).

2.2.6.4. Asites

Asites bermanifestasi sebagai peningkatan lingkaran perut dengan rasa tidak nyaman pada perut. Asites dinilai sebagai asites tingkat 1 (ringan), yang hanya terdeteksi pada ultrasonografi; asites tingkat 2 (sedang), ditandai dengan distensi perut sedang, rasa tidak nyaman, dan rasa tumpul yang berpindah-pindah; dan asites tingkat 3 (parah), yang bermanifestasi sebagai distensi perut yang tegang dengan gelombang cairan. Asites selanjutnya diklasifikasikan menjadi tidak rumit atau rumit (yaitu, berulang atau sulit disembuhkan), yang perkembangannya dikaitkan dengan prognosis yang buruk (median kelangsungan hidup dari diagnosis 6 bulan). Oleh karena itu, pasien dengan asites refrakter harus dievaluasi untuk transplantasi hati. Asites berulang terdiri dari munculnya kembali asites tingkat 2 atau tingkat 3 dalam waktu 4 minggu setelah mobilisasi awal (Ginès et al., 2021).

2.2.6.5. Spontaneous Bacterial Peritonitis (SBP)

SBP merupakan komplikasi yang sering juga parah pada pasien dengan sirosis. SBP adalah infeksi asites, dengan tidak adanya fokus intra-abdomen yang jelas, dan diagnosis harus dipertimbangkan ketika jumlah neutrofil di atas 250 sel/L dalam cairan asites. Insiden SBP adalah 5% sampai 25% pada pasien rawat inap dengan sirosis yang memiliki asites. Pasien dengan SBP memiliki prognosis yang buruk, dengan angka kematian bervariasi dari 20% sampai 30%. Model untuk Penyakit Hati Stadium Akhir (MELD) tampaknya berguna dalam memprediksi prognosisnya. Karena keparahannya, SBP harus segera diobati. Perawatannya

didasarkan pada dua pilar: terapi antibiotik dan ekspansi volume dengan albumin. Semua pasien dengan riwayat SBP juga harus dievaluasi untuk transplantasi hati (Mattos et al., 2020).

2.2.6.6. Ensefalopati Hepatik

Ensefalopati hepatic (HE) didefinisikan sebagai spektrum kelainan neuropsikiatri yang berpotensi reversibel akibat disfungsi hepatic, portosystemic shunting, atau keduanya, dan berkisar dari ensefalopati hepatic yang terselubung (tingkat 0 dan 1) hingga terbuka (tingkat 2, 3, dan 4). Ensefalopati hepatic terselubung terdiri dari perubahan subklinis yang hanya dapat dideteksi dengan pengujian neuropsikologis atau elektrofisiologis, dan tidak terlihat pada pemeriksaan fisik. Ensefalopati hepatic yang nyata terdiri dari ensefalopati hepatic tingkat 2, tingkat 3, dan tingkat 4 dan disertai kelainan neuropsikiatrik yang dapat dideteksi secara klinis dalam spektrum tingkat keparahan yang luas (Ginès et al., 2021).

West Haven Criteria (WHC) adalah yang paling sering digunakan untuk menilai HE. Sistem penilaian ini membedakan empat tingkatan HE yang bermanifestasi secara klinis. Pada tingkat I, pasien menunjukkan kurangnya perhatian dan beberapa perubahan kepribadian halus yang terutama terlihat pada kerabat mereka. Di kelas II, temuan yang paling menarik adalah disorientasi waktu yang dikombinasikan, misalnya, dengan perilaku yang tidak pantas dan kelesuan. Di kelas III, pasien pingsan tetapi merespons rangsangan. Mereka juga mengalami disorientasi terhadap tempat dan situasi dan mungkin menunjukkan perilaku yang aneh. Di kelas IV, pasien dalam keadaan koma. Ketika menjadi jelas bahwa pasien tanpa tanda-tanda klinis HE mungkin menunjukkan perubahan fungsi otak dalam pengukuran neuropsikologis atau neurofisiologis, tingkat kelima ditambahkan ke sistem ini: yang disebut HE subklinis atau minimal (MHE) (Weissenborn, 2019).

2.2.7. Penatalaksanaan Sirosis Hati

2.2.7.1. Penatalaksanaan Hipertensi Portal

Beta-blocker non-selektif (NSBB) telah digunakan sejak tahun 1981 sebagai pilihan terapi untuk hipertensi portal pada pasien dengan sirosis hati kompensasi untuk memfasilitasi pencegahan primer dan sekunder dari perdarahan varises

pertama. NSBB tradisional (propranolol, nadolol) dan carvedilol adalah pengobatan lini pertama yang valid. Propranolol adalah NSBB yang paling umum digunakan dan secara signifikan menurunkan tekanan portal. Insiden perdarahan varises pertama berkurang secara signifikan pada pasien dengan varises risiko tinggi dengan menggunakan NSBB. Jika dikombinasikan dengan terapi varises endoskopi, NSBB membantu pasien yang sebelumnya pernah mengalami perdarahan varises agar tidak terulang kembali (Zaghloul et al., 2019).

2.2.7.2. Penatalaksanaan Varises Esofagus

2.2.7.2.1. *Non Selective Beta Blocker (NSBB)*

Penatalaksanaan dari varises esofagus melibatkan tiga pendekatan yaitu : profilaksis primer untuk menghentikan perdarahan pertama, pengobatan perdarahan varises, dan profilaksis sekunder untuk menghentikan perdarahan pada pasien yang telah mengalami perdarahan. Pada profilaksis primer dapat menggunakan agen penghambat β -adrenergik nonselektif seperti propranolol, nadolol, atau carvedilol. Dengan menurunkan aliran masuk vena portal melalui dua mekanisme berbeda yaitu : penurunan curah jantung dan penurunan aliran darah splanknikus, agen-agen ini menurunkan tekanan portal. Terapi untuk varises sedang atau besar yang belum berdarah harus dimulai dengan propranolol 20 mg dua kali sehari, nadolol 20-40 mg sekali sehari dan titrasi setiap 2-3 hari sampai dosis toleransi maksimal atau sampai detak jantung 55-60 denyut/menit , atau carvedilol dimulai dengan 3,125 mg dua kali sehari dengan titrasi lambat dengan interval 1-2 minggu. Terapi NSBB harus dilanjutkan tanpa batas waktu (Wells BG, Dipiro JT, Dipiro CV, 2021).

2.2.7.2.2. Vasoaktif

Pengobatan perdarahan varises akut mencakup tindakan stabilisasi dan penilaian umum serta tindakan khusus untuk mengontrol perdarahan akut dan mencegah komplikasi. Terapi pengobatan vasoaktif dimulai sebelum endoskopi segera setelah diduga terjadi perdarahan varises dan digunakan untuk menghentikan atau memperlambat perdarahan dapat menggunakan Octreotide. 50 mcg Octreotide diberikan secara intravena bolus, dan kemudian 50 mcg diinfus terus menerus selama satu jam. Setelah perdarahan varises akut, pengobatan harus dilanjutkan selama dua sampai lima hari. Penghentian terapi vasoaktif dapat dipertimbangkan

setelah pasien bebas dari perdarahan selama minimal 24 jam (Wells BG, Dipiro JT, Dipiro CV, 2021).

2.2.7.2.3. Endoscopic Variceal Ligation Kombinasi dengan NSBB

Pengobatan paling efektif untuk mencegah perdarahan ulang adalah EVL yang dikombinasikan dengan penghambat β -adrenergik nonselektif. Propanolol dapat diberikan 2x20 mg atau nadolol 1x40 mg dan dititrasi setiap minggu untuk mencapai dosis maksimum yang dapat ditoleransi atau target detak jantung 55–60 denyut per menit. Pasien harus dipantau untuk bukti bradikardia, bronkospasme, dan hipoglikemia, terutama pada pasien dengan diabetes yang bergantung pada insulin, serta gejala gagal jantung dan retensi natrium dan air yang berlebihan. Pasien yang tidak dapat mentolerir atau gagal dalam intervensi farmakologis dan endoskopi dapat dipertimbangkan untuk tip atau shunting bedah untuk mencegah perdarahan (Wells BG, Dipiro JT, Dipiro CV, 2021).

2.2.7.3. Penatalaksanaan Hematemesis Melena

Terapi yang dapat diberikan pada pasien sirosis hati dengan hematemesis melena adalah *Proton Pump Inhibitor* (PPI) (Omeprazole, Lansoprazole, dan Pantoprazole), Antibiotik (Sefotaksim), Antifibrinolitik (Asam Traneksamat, vitamin K), Laktulosa, dan Sucralfat (Zakiah et al., 2019).

2.2.7.3.1. Proton Pump Inhibitor (PPI)

Pasien sirosis hati dengan hematemesis melena diberikan terapi suportif berupa *Proton Pump Inhibitor* (PPI) karena PPI bekerja menekan asam lambung dengan mekanisme penghambatan pompa proton yang mengutamakan resistensi H⁺/K⁺-ATPase pada mukosa lambung, PPI lebih baik dibandingkan antagonis reseptor H₂ dalam penekanan asam serta penyembuhan dan pereda gejala yang setara pada pasien GERD.

2.2.7.3.2. Antibiotik

Antibiotik empiris harus dilakukan sebelum mendapatkan hasil kultur. Antibiotik cefotaxime merupakan antibiotik yang paling banyak diberikan karena merupakan generasi ketiga dari golongan cefalosporin yang mempunyai spektrum kerja yang sangat luas, aktivitas antibakteri yang lebih kuat dan efek samping yang relatif lebih rendah.

2.2.7.3.3. Antifibrinolitik

Tujuan pemberian obat antifibrinolitik asam traneksamat adalah untuk mengurangi atau menghentikan pendarahan. Sebelum menerima pengobatan endoskopi, asam traneksamat dapat menstabilkan pasien dan mengurangi perdarahan saluran cerna bagian atas. Pasien juga dapat diberikan Vitamin K, hal ini dimaksudkan untuk membantu proses pembekuan darah.

2.2.7.3.4. Laktulosa

Laktulosa diberikan untuk mencegah sembelit pada pasien tersebut dan untuk mencegah kemungkinan terjadinya sembelit. zat beracun berpindah dari usus ke hati yang selanjutnya dapat menyebabkan ensefalopati hepatic.

2.2.7.3.5. Sukralfat

Penderita juga dapat diberikan sukralfat, yang bertujuan untuk menyembuhkan tukak esofagus. Obat ini mempunyai efek protektif pada mukosa termasuk stimulasi prostaglandin mukosa. Selain itu, sukralfat dapat langsung menyerap garam empedu.

2.2.7.4. Penatalaksanaan Asites

Pasien dapat diberikan terapi diuretik harus dimulai dengan dosis tunggal spironolakton pagi hari 100 mg dan furosemide 40 mg. Dosis ini harus dititrasi setiap 3-5 hari (atau hanya spironolakton), menggunakan rasio dosis 100:40 mg (spironolakton terhadap furosemid) dengan target penurunan berat badan maksimal 0,5 kg setiap hari. Bersama-sama, dosis masing-masing dapat ditingkatkan hingga dosis harian maksimum spironolakton 400 mg dan furosemid 160 mg dengan tetap menjaga rasio 100:40 mg (Wells BG, Dipiro JT, Dipiro CV, 2021).

2.2.7.5. Penatalaksanaan Spontaneous Bacterial Peritonitis (SBP)

Terapi antibiotik spektrum luas yang mencakup *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, dan *Streptococcus pneumoniae* harus diberikan kepada pasien dengan SBP yang dikonfirmasi atau dicurigai. Pengobatan yang dianjurkan adalah Cefotaxime 2 g setiap 8 jam IV atau Sefalosporin generasi ketiga yang sebanding selama 5 hari. Alternatif untuk pasien tanpa HE yang signifikan, muntah, syok, atau kreatinin serum >3 mg/dL (265 mol/L) adalah dengan mengonsumsi 400 mg Ofloksasin secara oral setiap 12 jam selama 8 hari. Pasien yang pulih dari episode SBP harus diobati dengan trimethoprim-sulfamethoxazole berkekuatan ganda atau

ciprofloxacin 500 mg setiap hari sebagai profilaksis antibiotik jangka panjang (Wells BG, Dipiro JT, Dipiro CV, 2021).

2.2.7.6. Penatalaksanaan Ensefalopati Hepatik

Pengobatan pada ensefalopati hepatic meliputi: menurunkan kadar amonia darah melalui pembatasan pola makan, menggunakan obat-obatan yang ditujukan untuk menghambat produksi amonia atau meningkatkan eliminasinya (seperti laktulosa dan antibiotik); dan menggunakan flumazenil untuk memblokir reseptor asam γ -aminobutyric-benzodiazepine. Asupan protein dibatasi atau dihentikan (sambil mempertahankan asupan kalori) pada pasien dengan HE episodik untuk menurunkan konsentrasi amonia darah sampai situasi klinis membaik. Tergantung pada toleransi, konsumsi protein dapat ditingkatkan secara bertahap hingga maksimum harian 1,2–1,5 g/kg. (Wells BG, Dipiro JT, Dipiro CV, 2021).

2.2.7.6.1. Laktulosa

Laktulosa dimulai dengan dosis 25 g (16,7 g) secara oral setiap 1-2 jam (atau dengan enema retensi: 300 mL sirup laktulosa dalam 1 L air setiap 6-8 jam) sampai katarsis dimulai dan pasien mengalami satu atau dua kali buang air besar. Setelah itu, dosisnya dititrasi untuk menghasilkan dua hingga tiga tinja lunak per hari untuk terapi kronis, dan dikurangi menjadi 15–45 mL secara oral setiap 8–12 jam (Wells BG, Dipiro JT, Dipiro CV, 2021).

2.2.7.6.2. Antibiotik

Untuk pasien dengan riwayat HE berulang, rifaximin 550 mg dua kali sehari dikombinasikan dengan laktulosa lebih baik daripada laktulosa saja. Saat ini, rifaximin dianggap sebagai pilihan pengobatan yang lebih baik untuk HE berulang dibandingkan neomycin atau metronidazole (Wells BG, Dipiro JT, Dipiro CV, 2021).

2.2.7.6.3. Branched-Chain Amino Acids (BCAA)

Pasien sirosis memiliki konsentrasi BCAA lebih rendah serta memiliki konsentrasi asam amino aromatik yang lebih tinggi daripada manusia normal. Suplemen BCAA digunakan untuk menghambat proteolysis dan mengurangi masuknya zat beracun ke sawar darah otak. Selain itu, BCAA memerankan penting dalam metabolisme otot produksi glutamin yang digunakan sebagai detoksifikasi ammonia. Menurut meta analisis terbaru, penggunaan BCAA oral bermanfaat dalam mengelola EH dan harus digunakan sebagai pemilihan terapi tambahan

2.2.7.6.4. *L-Ornithine L-Aspartate (LOLA)*

Ornitin dan aspartat merupakan substrat penting yang digunakan untuk memetabolisme amonia menjadi urea dan glutamin, sehingga pemberian LOLA dapat menurunkan konsentrasi amonia plasma, dengan menghasilkan peningkatan HE. Menurut RCT baru-baru ini, pasien yang diobati dengan kombinasi laktulosa dan LOLA intravena (30 g/hari) memiliki tingkat HE yang lebih rendah dalam 1-4 hari pengobatan (Jang et al., 2020).

2.2.8. Data Klinik dan Data Laboratorium Sirosis Hati

2.2.8.1. Data Klinik

Berikut adalah tanda dan gejala pada penyakit sirosis hati :

1. Tidak mengalami gejala yang signifikan (asimtomatik)
 2. Pembesaran pada organ limpa (splenomegali) dan membesarnya hati melebihi ukuran normal (hepatomegali)
 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
- (Wells BG, Dipiro JT, Dipiro CV, 2021).

2.2.8.2. Data Laboratorium

Berikut adalah data laboratorium dari penyakit sirosis hati :

1. Hipoalbumin
 2. Peningkatan waktu protrombin (PT)
 3. Trombositopenia
 4. Peningkatan alkaline phosphatase
 5. Peningkatan aspartat transaminase (AST), alanin transaminase (ALT), dan γ -glutamil transpeptidase (GGT)
- (Wells BG, Dipiro JT, Dipiro CV, 2021).

2.3. Hipertensi Portal

2.3.1. Definisi Hipertensi Portal

Hipertensi portal didefinisikan sebagai peningkatan tekanan di dalam vena portal, yang merupakan pembuluh darah yang menghubungkan aliran keluar dari gastrointestinal dan limpa (organ splanchnic) dan hati. Hipertensi portal berkembang sebagai konsekuensi dari peningkatan resistensi vaskular intrahepatik karena gangguan sirkulasi sinusoid hepatic, paling sering timbul dari penyakit hati kronis (CLDs). Hipertensi portal adalah pendorong komplikasi pada sirosis, seperti asites dan varises gastroesofagus (yang dapat menyebabkan perdarahan), serta ensefalopati hepatic akibat pirau portosistemik, sindrom hepatorenal, dan hipersplenisme (Iwakiri & Trebicka, 2021).

Hipertensi portal disebabkan oleh kombinasi dua proses hemodinamik yang terjadi secara bersamaan, yaitu peningkatan resistensi intrahepatik terhadap aliran darah melalui hati akibat sirosis dan peningkatan aliran darah splanchnik sekunder akibat vasodilatasi dalam lapisan pembuluh darah splanchnikus. Hipertensi portal terjadi bila ada peningkatan tekanan vena portal dan didiagnosis bila *Hepatic Venous Pressure Gradient (HVPG)* >5 mmHg. Pada sirosis, peningkatan HVPG ≥ 10 mmHg menyebabkan komplikasi yang meliputi perdarahan varises, asites, sindrom hepatorenal, dan ensefalopati hepatic (Sinkala et al., 2020).

HVPG	Clinical end-points
<5 mmHg	Normal
5-10 mmHg	Mild portal hypertension
>6 mmHg	Progression of chronic viral hepatitis [5] High risk of recurrence after liver transplantation [27]
>10 mmHg	Clinically significant portal hypertension
>10 mmHg	Oesophageal varices development [28,29] Ascites [1] Decompensation [1] Hepatocellular occurrence [30] Decompensation after hepatic resection [31]
>12 mmHg	Oesophageal varices bleeding
>16 mmHg	High mortality [24]
>20 mmHg	Failure to control bleeding [32]
>22 mmHg	High mortality in severe alcoholic hepatitis [33]

Gambar 2.5 Nilai *Hepatic Venous Pressure Gradient (HVPG)* (Procopet & Berzigotti, 2017)

2.3.2. Diagnosa Hipertensi Portal

Meskipun pengukuran HVPG telah menjadi standar emas untuk menilai keberadaan dan mengukur derajat hipertensi portal, ini cukup invasif dan memiliki risiko cedera kecil terkait akses vena jugularis, induksi aritmia, dan paparan radiasi. Karena sifat invasifnya, pengukuran langsung HVPG tidak banyak digunakan di Amerika Serikat untuk mendiagnosis hipertensi portal. Berdasarkan *The 2023 AASLD Practice Guidance on Risk Stratification and Management of Portal Hypertension and Varices in Cirrhosis*, menyarankan penggunaan penanda noninvasif, yaitu jumlah trombosit dan pengukuran kekakuan hati (ditentukan oleh elastografi transien) untuk menentukan kemungkinan hipertensi portal (Harga, 2024). Hipertensi portal yang signifikan secara klinis sangat mungkin jika:

1. Kekakuan hati adalah 25 kPa atau lebih besar,
2. Kekakuan hati adalah 20-25 kPa dan jumlah trombosit $<150.000/\text{mm}^3$, atau
3. Kekakuan hati adalah 15-20 kPa dan jumlah trombosit $<100.000/\text{mm}^3$.

Selain itu, orang dengan sirosis kompensasi yang memiliki pengukuran kekakuan hati <20 kPa dan jumlah trombosit lebih besar dari $150.000/\text{mm}^3$ (Kriteria Baveno VI) berisiko rendah (kurang dari 5%) memiliki varises berisiko tinggi, dan tidak memerlukan skrining endoskopi (Harga, 2024).

Selanjutnya, pengembangan kolateral portosistemik baru dan pembesaran limpa progresif pada tes pencitraan dikaitkan dengan pembentukan varises. Metode yang lebih baru, seperti *Magnetic Resonance Elastography* (MRE) dan *point Shear Wave Elastography* (pSWE), telah digunakan untuk mengukur limpa dan kekakuan hati, tetapi untuk memprediksi hipertensi portal yang signifikan secara klinis belum divalidasi dengan baik. Pengukuran kekakuan limpa dengan elastografi transien berkorelasi baik dengan gradien tekanan vena hati tetapi tidak direkomendasikan untuk penggunaan klinis rutin saat ini (Harga, 2024).

2.3.3. Epidemiologi Hipertensi Portal

Sirosis dan komplikasinya bertanggung jawab atas sejumlah besar kematian di seluruh dunia setiap tahunnya. Studi Global Burden of Disease pada tahun 2017 melaporkan lebih dari 1,32 juta kematian terkait sirosis secara global, yang merupakan sekitar 2,4% dari seluruh kematian di seluruh dunia. Hampir 90% pasien sirosis akhirnya mengalami hipertensi portal dan kondisi ini merupakan awal dari

sebagian besar kematian pasien sirosis. Hipertensi portal juga dapat terjadi tanpa adanya sirosis hati dan ini disebut hipertensi portal non-sirosis (Gunarathne et al., 2020).

2.3.4. Etiologi Hipertensi Portal

Etiologi hipertensi portal dapat diklasifikasikan sebagai : prehepatik, intrahepatik, dan pascahepatik (Sari et al., 2021).

2.3.2.1. Prehepatik

Pada prehepatik, kondisi yang terjadi dikarenakan trombosis vena plenik, trombosis vena porta, dan kompresi ekstrinsik pada vena porta

2.3.2.2. Intrahepatik

Pada intrahepatik, kondisi yang terjadi dikarenakan Fibrosis hepatic kongenital, Hipertensi portal idiopatik, tuberkulosis, schistosomiasis, sirosis bilier primer, sirosis alkoholik, sirosis virus hepatitis B, sirosis virus hepatitis C, penyakit wilson, defisiensi antitrypsin alfa-1, hepatitis aktif kronis, hepatitis fulminan

2.3.2.3. Pascahepatik

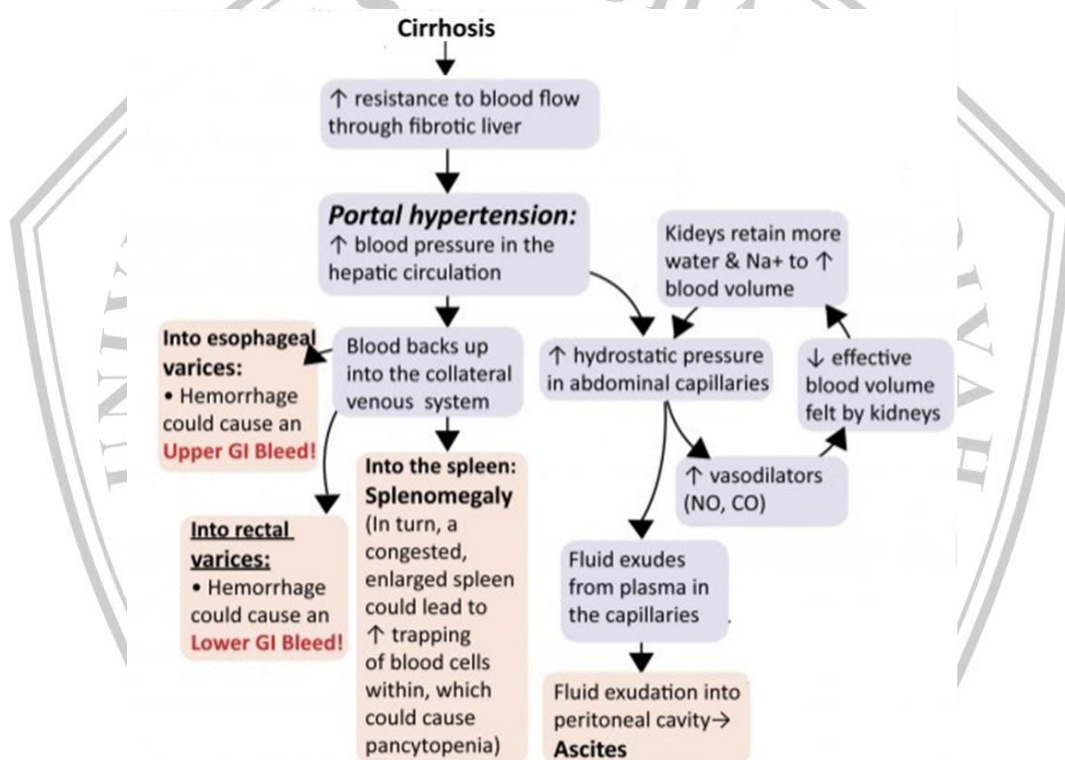
Pada pascahepatik, kondisi yang terjadi dikarenakan Sindroma Budd-Chiari, Trombosis vena kava inferior, Perikarditis restriktif, Penyakit hati venooklusif.

2.3.5. Patofisiologi Hipertensi Portal

Abnormalitas struktural histologis sirosis menyebabkan distorsi angioarsitektur hepatic, yang meningkatkan resistensi terhadap darah portal dan merupakan faktor awal yang menyebabkan hipertensi portal. Selain itu, ketidakseimbangan dalam sirkulasi intrahepatik agen vasokonstriksi dan vasodilatasi menghasilkan vasokonstriksi bersih yang menyebabkan komponen dinamis dalam resistensi hati sehingga dapat menyebabkan perubahan tekanan portal yang cepat. Pada sirosis hati, sel endotel sinusoidal menghasilkan lebih sedikit oksida nitrat, dan produksi ini dapat semakin menurun sebagai respons terhadap kejadian akut seperti infeksi. Penurunan oksida nitrat selanjutnya menyebabkan peningkatan resistensi hati, yang berkontribusi terhadap peningkatan tekanan portal (Ginès et al., 2021).

Peningkatan awal tekanan portal sebagai akibat resistensi vaskular intrahepatik yang lebih tinggi menyebabkan kelainan sirkulasi, yang paling penting

adalah perkembangan vasodilatasi arteri splanknik. Berbeda dengan apa yang terjadi pada sirkulasi hepatic, pada sirkulasi splanknik produksi oksida nitrat oleh sel endotel meningkat. Awalnya sebagai respons terhadap tekanan geser vaskular, dan kemudian pada penyakit yang diperburuk oleh translokasi bakteri (lewatnya bakteri hidup atau produk bakteri melalui mukosa usus ke sirkulasi sistemik) dan oleh respons inflamasi yang berkelanjutan yang khas pada sirosis lanjut. Vasodilatasi pada kapiler splanchnic dan arterioli menghasilkan peningkatan aliran darah portal, yang dikombinasikan dengan peningkatan resistensi vaskular intrahepatik, menyebabkan peningkatan tekanan portal (dikenal sebagai hipertensi portal) (Ginès et al., 2021).



Gambar 2.6 Patofisiologi Hipertensi Portal (Yan Yu, 2012).

2.3.6. Penatalaksanaan Hipertensi Portal

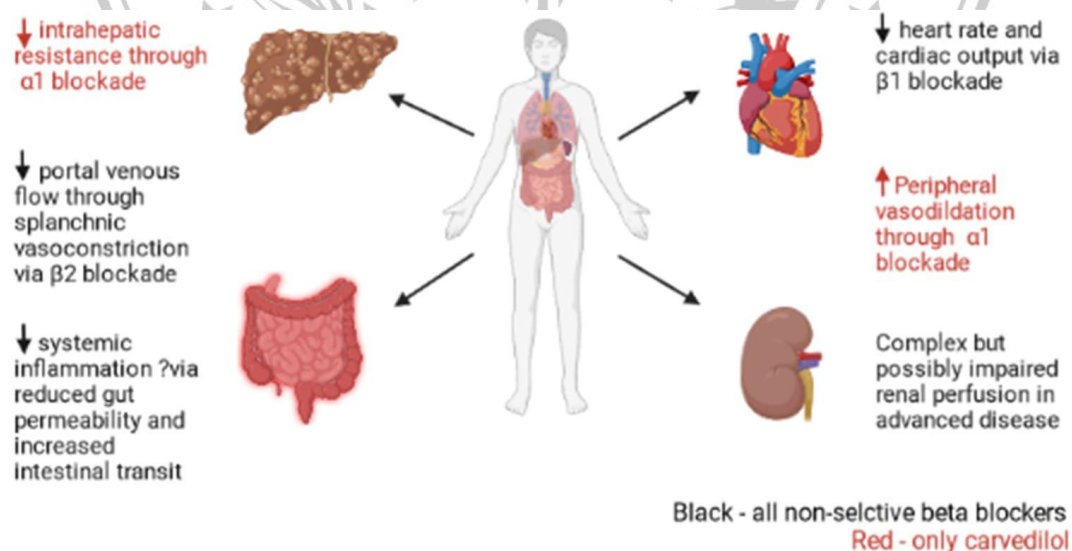
2.3.5.1. Terapi Farmakologi

Beta-blocker non-selektif (NSBB) telah digunakan sejak tahun 1981 sebagai pilihan terapi untuk hipertensi portal pada pasien dengan sirosis hati kompensasi untuk memfasilitasi pencegahan primer dan sekunder dari perdarahan varises pertama. NSBB tradisional (propranolol, nadolol) dan carvedilol adalah pengobatan lini pertama yang valid (Zaghloul et al., 2019).

NSBB, melalui blokade β_1 -adrenergik, mengurangi detak jantung dan curah jantung dengan penurunan aliran sekitar 20%. Sedangkan melalui blokade β_2 -adrenergik, NSBB menyebabkan vasokonstriksi splanchnik karena tonus adrenergik yang tidak berlawanan, dengan penurunan tambahan aliran darah portalkolateral berikutnya sekitar 15%, dengan total pengurangan 35% pada aliran vena portal. Melalui tonus adrenergik yang tidak dilawan, NSBB menyebabkan sedikit peningkatan resistensi perifer dan hati, yang menjelaskan mengapa pasien yang menjalani NSBB tidak mengalami hipotensi arteri dan mengapa efek pada tekanan portal relatif ringan (Rodrigues et al., 2020).

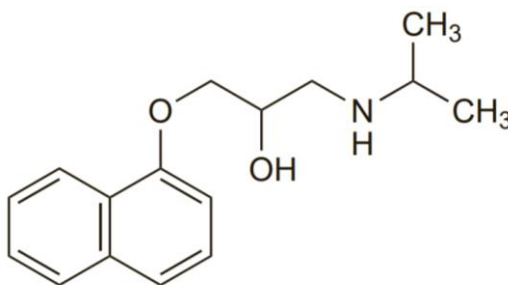
Manfaat klinis dari NSBB berasal dari penurunan yang signifikan dalam gradien tekanan portal, ditentukan secara klinis pada kateterisasi vena hepatic sebagai HVPG. Gradien harus menurun setidaknya 10% dari baseline (sebaiknya setidaknya 20%) atau di bawah 12 mmHg untuk mencegah perdarahan varises pertama (atau dekomposisi hati). Untuk mencegah perdarahan ulang, harus turun setidaknya 20% atau di bawah 12 mmHg (Rodrigues et al., 2020).

Rekomendasi klinis saat ini menyarankan untuk memulai dengan dosis rendah dan secara bertahap meningkatkannya hingga dosis maksimum sambil menjaga target denyut jantung di atas 55 bpm dan tekanan darah sistolik di atas 90 mmHg. Pasien dengan hiponatremia berat, tekanan darah arteri rata-rata (MAP) rendah (<65 mmHg), curah jantung rendah, serta peningkatan kreatinin serum (>1,5 mg/dL) harus berhenti menggunakan NSBB (Sulaiman, 2023).



Gambar 2.7 Efek NSBB pada sirosis hati (Gananandan et al., 2022)

2.3.5.1.1. Propranolol



Gambar 2.8 Struktur Kimia Propranolol (Sweetman, 2009).

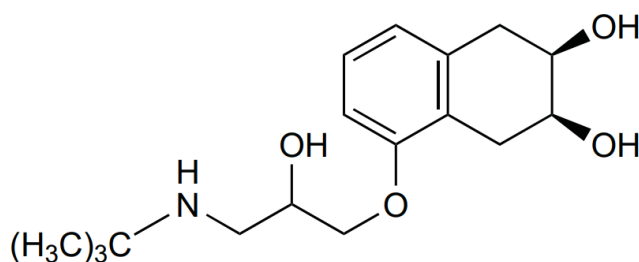
Propranolol adalah NSBB yang paling umum digunakan yang menyebabkan penurunan tekanan portal yang signifikan. Propranolol bekerja menghambat pada beta-1 dan beta-2 adrenoreceptor. Membandingkan propranolol dengan plasebo, obat ini dapat menurunkan angka kematian dan secara efektif menghentikan timbulnya perdarahan. Dosis propranolol dapat diberikan antara 20 mg-160 mg setiap 12 jam (Sulaiman, 2023). Propranolol dapat diberikan dengan dosis awal 20-40 mg dua kali sehari, disesuaikan setiap 2-3 hari hingga tujuan pengobatan tercapai. Dosis maksimal adalah 320 mg/hari pada pasien tanpa asites, 160 mg/hari untuk penderita asites (Bunchorntavakul & Reddy, 2019).

Terdapat beberapa nama dagang dari sediaan Propranolol yang beredar di Indonesia, seperti yang terdaftar dalam MIMS Indonesia 2021/2022 dan ISO Indonesia Volume 52 tahun 2019 (**Tabel II.1**)

Tabel II.1 Sediaan Propranolol yang beredar di Indonesia

Nama Dagang	Pabrik	Kekuatan
Propranolol (Generik)	Holi Pharma, Dextra Medica	Tablet 10 mg, tablet 40 mg
Farmadral	Fahrenheit	Tablet salut selaput 10 mg
Liblok	Holi Pharma	Tablet 10mg, tablet 20 mg, tablet 40 mg R

2.2.7.2.4. Nadolol



Gambar 2.9 Struktur Kimia Nadolol (Sweetman, 2009).

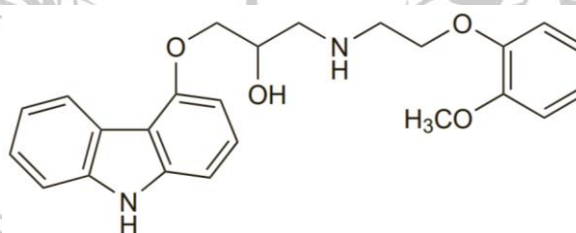
Nadolol merupakan beta-1 dan beta-2 adrenergik antagonis reseptor atau NSBB jangka panjang. Mekanisme kerja dari nadolol adalah mengurangi aliran portal melalui penurunan curah jantung (blockade beta-1) dan vasokonstriksi splanknik oleh aktivitas alfa-1 yang tidak ditentang (blokade beta-2). Berbeda dengan propranolol, nadolol tidak dimetabolisme oleh hati dan diekskresikan terutama melalui ginjal dan pada tingkat lebih rendah melalui feses, sehingga mengurangi beban hati pada pasien sirosis. Selain itu, nadolol, yang kurang lipofilik sehingga tidak melewati sawar darah-otak, dapat mengurangi risiko efek samping sistem saraf pusat, seperti gangguan tidur, perubahan perilaku, dan efek pada memori (He et al., 2023). Dosis rekomendasi nadolol adalah 20-40 mg/hari, sesuaikan setiap 2-3 hari hingga tujuan pengobatan tercapai. Dosis maksimal adalah 160 mg/hari pada pasien tanpa asites, 80 mg/hari untuk penderita asites (Bunchorntavakul & Reddy, 2019).

Di Indonesia sediaan Nadolol tidak beredar. Berikut sediaan Nadolol yang beredar di luar Indonesia berdasarkan *Drug Information Handbook 17th Edition* dan *A to Z Drug Facts* (**Tabel II.2**)

Tabel II.2 Sediaan Nadolol yang beredar di luar Indonesia

Nama Dagang	Pabrik	Kekuatan
Corgard®	US WorldMeds®	Tablet 20 mg, tablet 40 mg
Apo-Nadolol	Apotex NZ Ltd. (Canada)	Tablet 40 mg, tablet 80 mg

2.2.7.2.5. Carvedilol



Gambar 2.10 Struktur Kimia Carvedilol (Sweetman, 2009).

Dibandingkan dengan NSBB konvensional, jenis NSBB baru yang disebut Carvedilol memiliki efek anti-alfa adrenergik yang lebih baik dalam mengurangi HVPG. Dosis Carvedilol yang lebih besar (25 mg/hari) akan mengurangi tekanan arteri rata-rata, dosis yang terbukti mengurangi tekanan portal yaitu 6,25 – 12,5 mg/hari (Sulaiman, 2023). Dosis maksimal carvedilol adalah 12,5 mg/hari (kecuali pada pasien dengan hipertensi arteri persisten) (Bunchorntavakul & Reddy, 2019).

Carvedilol mampu menurunkan HVPG pada pasien yang gagal diterapi menggunakan propranolol, dan juga mengurangi tingkat perdarahan pada kelompok ini selama masa tindak lanjut selama dua tahun. Carvedilol juga terbukti lebih efektif daripada propranolol dalam menurunkan tekanan portal. Dalam uji klinis dengan penurunan HVPG minimal 20% atau kurang dari 12 mmHg, carvedilol lebih unggul dibanding propranolol (54% vs 23%; $p < 0,05$). Namun, karena kurangnya uji klinis berskala besar, carvedilol masih jarang digunakan daripada propranolol. Efek samping dan tolerabilitas carvedilol adalah salah satu kekhawatiran dalam penggunaan klinis (Sulaiman, 2023).

Terdapat beberapa nama dagang dari sediaan Carvedilol yang beredar di Indonesia, seperti yang terdaftar dalam MIMS Indonesia 2021/2022 dan ISO Indonesia Volume 52 tahun 2019 (**Tabel II.3**)

Tabel II.3 Sediaan Carvedilol yang beredar di Indonesia

Nama Dagang	Pabrik	Kekuatan
Carvedilol (Generik)	Darya-Varia Laboratoria	Tablet 6,25 mg, Tablet 25 mg
Carvilol	Darya-Varia Laboratoria	Tablet 6,25 mg, Tablet 25 mg
Blorece®	Fahrenheit	Tablet salut selaput 25 mg
V-Bloc®	Kalbe Farma	Tablet 6,25 mg, Tablet 25 mg

2.3.5.2. Terapi Non Farmakologi

2.3.5.2.1. *Transjugular Intrahepatik Portosistemik Shunt (TIPS)*

Cara paling efektif untuk mengurangi tekanan portal adalah dengan menutup sistem portal ke vena cava inferior. Sejak diperkenalkan pada tahun 1960, shunting telah digunakan untuk menghentikan pendarahan varises. Namun, prosedur invasif ini memiliki risiko efek samping yang tinggi, seperti ensefalopati hepatic atau gagal hati akut yang dapat menyebabkan kematian. *Transjugular Intrahepatik Portosistemik Shunt (TIPS)* adalah prosedur kurang invasif yang berhasil menurunkan tekanan portal. Namun, prosedur TIPS tidak meningkatkan kelangsungan hidup dibandingkan dengan penatalaksanaan farmakologis. TIPS lebih direkomendasikan sebagai terapi pencegahan pada pasien yang menderita asites berulang atau berisiko tinggi (Sulaiman, 2023).

2.3.5.2.2. *Endoscopic Variceal Ligation (EVL)*

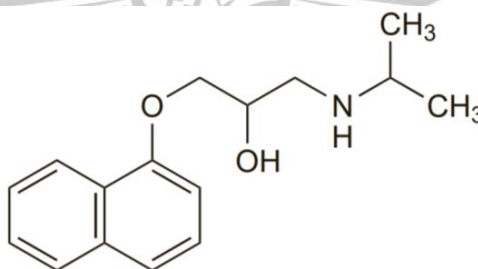
Prosedur yang dikenal sebagai ligasi endoskopi (EVL) melibatkan pengikatan varises esofagus secara endoskopi dengan karet hingga hilang. Pada

varises berukuran sedang atau besar, EVL sama efektifnya dalam menghentikan pendarahan seperti NSBB. NSBB lebih disukai daripada EVL dalam varises kecil karena kesulitan pelaksanaannya. Ketidakmampuan EVL untuk menghentikan pendarahan dari sumber selain esofagus dan peningkatan risiko peritonitis bakterial spontan (SBP) merupakan kelemahannya jika dibandingkan dengan NSBB (Sulaiman, 2023).

2.4. Propranolol pada Sirosis Hati dengan Hipertensi Portal

2.4.1. Indikasi Propranolol

Propranolol adalah antagonis reseptor beta-adrenergik kompetitif tanpa aktivitas agonis, menjadikannya prototipe untuk perbandingan dengan antagonis beta lainnya. Antagonis β -adrenoreseptor, termasuk propranolol, telah disarankan untuk digunakan untuk pengobatan gagal jantung, fibrilasi atrium, dan penyakit arteri koroner. Selain itu juga telah ditunjukkan untuk meningkatkan mortalitas dan morbiditas pada pasien dengan hipertensi rumit dengan gagal jantung, angina, atau riwayat infark miokard sebelumnya. Propranolol juga dapat meningkatkan respon simpatis pada angina dan takiaritmia sementara juga mencegah serangan iskemik akut (Shahrokhi & Gupta, 2023).



Gambar 2.11 Struktur Kimia Propranolol (Sweetman, 2009)

2.4.2. Mekanisme Kerja Propranolol

Propranolol adalah non-selektif beta-blocker (NSBB) dan juga diklasifikasikan sebagai antiaritmia kelas II. Ini memberikan responsnya dengan secara kompetitif memblokir stimulasi adrenergik beta-1 dan beta-2 di jantung sehingga menghasilkan penurunan denyut jantung, kontraktilitas miokard, tekanan darah, dan kebutuhan oksigen miokard. Nonselektif beta-blocker (propranolol, nadolol) mengurangi tekanan portal dengan menghasilkan vasokonstriksi splanknik (efek beta2) sehingga mengurangi aliran darah portal (Lexi-Comp, 2015).

Reseptor beta-1 hadir pada miosit jantung, termasuk nodus sinoatrial dan atrioventrikular. Ketika ada aktivasi reseptor ini, ada peningkatan AMP siklik, yang mengarah pada peningkatan kalsium intraseluler. Proses ini menyebabkan peningkatan kontraktilitas serat otot. Ketika ada penyumbatan reseptor beta-adrenergik, ini menghasilkan penurunan beban kerja jantung secara keseluruhan, yang mengarah pada berkurangnya permintaan oksigen dan remodeling miokard (Shahrokhi & Gupta, 2023).

Aktivasi reseptor beta-2, di sisi lain, menyebabkan peningkatan AMP siklik yang mengaktifkan protein kinase A, yang mengarah ke relaksasi sel-sel otot polos di berbagai organ dan pembuluh darah. Oleh karena itu, ketika reseptor beta-2 diblokir, ini menyebabkan sejumlah kecil vasokonstriksi. Efek ini dapat membuat penggunaan epinefrin darurat pada penderita asma cukup bermasalah, karena memblokir reseptor yang berpotensi mengikat epinefrin di paru-paru. Beta-blocker sangat terikat protein dan didistribusikan dengan baik ke seluruh tubuh dengan Vd sekitar 4 hingga 6L/kg (Shahrokhi & Gupta, 2023).

2.4.3. Farmakokinetik Propranolol

Propranolol hampir sepenuhnya diserap dari saluran pencernaan, tetapi tunduk pada yang cukup besar pengikatan jaringan hati dan metabolisme lintas pertama. Puncak konsentrasi plasma terjadi sekitar 1 sampai 2 jam setelah dosis oral. Konsentrasi plasma sangat bervariasi antara individu. Propranolol memiliki kelarutan lemak yang tinggi. Dia melewati penghalang darah-otak dan plasenta, dan berakhir di air susu ibu (ASI). Propranolol adalah sekitar 90% terikat pada protein plasma. Ini dimetabolisme di hati dan setidaknya salah satu metabolitnya (4-hidroksipropranolol) dianggap aktif, tetapi kontribusi metabolit terhadap keseluruhan aktivitasnya tidak pasti. Metabolit dan sejumlah kecil obat yang tidak berubah diekskresikan dalam urin. Waktu paruh plasma propranolol adalah sekitar 3 sampai 6 jam. Propranolol dilaporkan tidak dapat dialisis secara signifikan (Sweetman, 2009).

2.4.4. Dosis dan Rute Pemberian Propranolol

Pasien dewasa dengan hipertensi portal dapat diobati secara oral dengan dosis awal 20-40 mg dua kali sehari, disesuaikan setiap 2-3 hari hingga tujuan pengobatan tercapai. Dosis dititrasi hingga batas maksimum yang dapat ditoleransi atau setelah

detak jantung 55-60 denyut/menit, dan tekanan sistolik tidak kurang dari 90 mmHg. Dosis maksimal propranolol adalah 320 mg/hari pada pasien tanpa asites, 160 mg/hari pada pasien dengan asites (Bunchorntavakul & Reddy, 2019).

2.4.5. Interaksi Obat Propranolol

Propranolol dapat berinteraksi dengan beberapa obat diantaranya adalah Barbiturat: Mengurangi bioavailabilitas propranolol. Cimetidine: Peningkatan kadar propranolol. Clonidine: Mengurangi atau membalikkan efek antihipertensi; peningkatan tekanan darah yang bisa berakibat fatal, terutama selama penarikan. Epinefrin: Bradikardia adalah akibat dari episode hipertensi awal. Alkaloid ergot: Iskemia perifer, yang dapat menyebabkan gangren dan menyebabkan ekstremitas dingin. Hydralazine: Kadar serum kedua obat meningkat. Insulin: Hipoglikemia kronis yang menyembunyikan gejala. Lidokain: Toksisitas yang disebabkan oleh peningkatan kadar lidokain. NSAID: Zat tertentu dapat mengurangi efek antihipertensi. Fenotiazin: Efek kedua obat diperkuat. Peningkatan hipotensi ortostatik saat menggunakan prazosin. Peningkatan efek propranolol: quinidine, thioamines, dan propafenone. Mengurangi efek propranolol dengan rifampisin. Teofilin: Antagonis farmakologis; menurunkan eliminasi teofilin. Verapamil: Efek kedua obat ditingkatkan (Tatro, 2003).

2.4.6. Kontraindikasi Propranolol

Hipersensitivitas terhadap propranolol, beta-blocker, atau komponen lain dari formulasi; gagal jantung kongestif yang tidak terkompensasi (kecuali kegagalan tersebut disebabkan oleh takiaritmia yang diobati dengan propranolol), syok kardiogenik, bradikardia sinus berat atau blok jantung (derajat 2 atau 3), penyakit saluran napas hiperaktif berat (asma atau COPD) (Shahrokhi & Gupta, 2023).

2.4.7. Efek Samping Propranolol

Efek samping yang umum menggunakan propranolol termasuk bradikardia, masalah pencernaan, sakit perut, mual, disfungsi ereksi, dan mengi/bronkospasme. Penggunaan propranolol juga dapat menyebabkan kantuk, kelelahan, dan ekstremitas dingin. Beberapa efek samping ekstrim yang harus diperhatikan termasuk reaksi alergi, resistensi insulin, dan halusinasi. Resep perlu menjelaskan dan mendiskusikan semua efek samping sebelum memberikan pasien resep untuk propranolol (Shahrokhi & Gupta, 2023).