

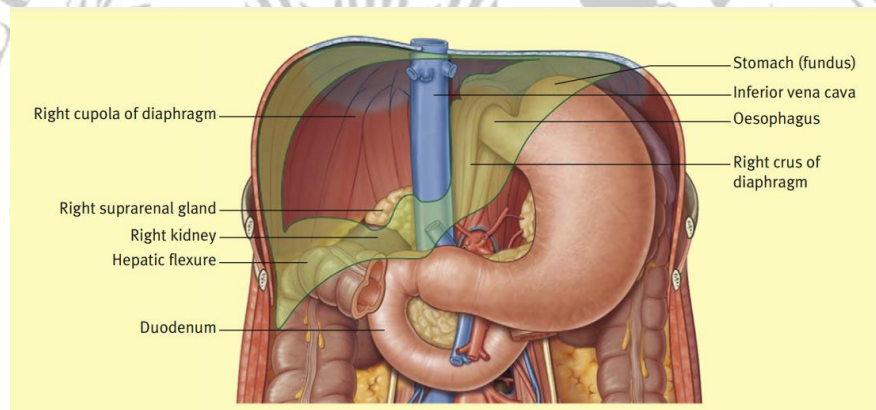
BAB II

TINJAUAN PUSTAKA

2.1 Hati

2.1.1 Struktur Anatomi Hati

Hati atau liver adalah organ pada tubuh yang memiliki ukuran paling besar dibandingkan organ-organ lain di dalam tubuh, berat hati sekitar 2%-3% dari berat badan rata-rata. Permukaan atas hati yang berukuh berhubungan sepenuhnya dengan diafragma, sementara permukaan postero-inferior atau permukaan bagian dalam bersandar pada kerongkongan perut, lambung, duodenum bagian atas, fleksi hati usus besar, ginjal kanan dan kelenjar suprarenal, serta membawa kantung empedu (Gambar 2.1) (Westerhoff & Lamps, 2022).

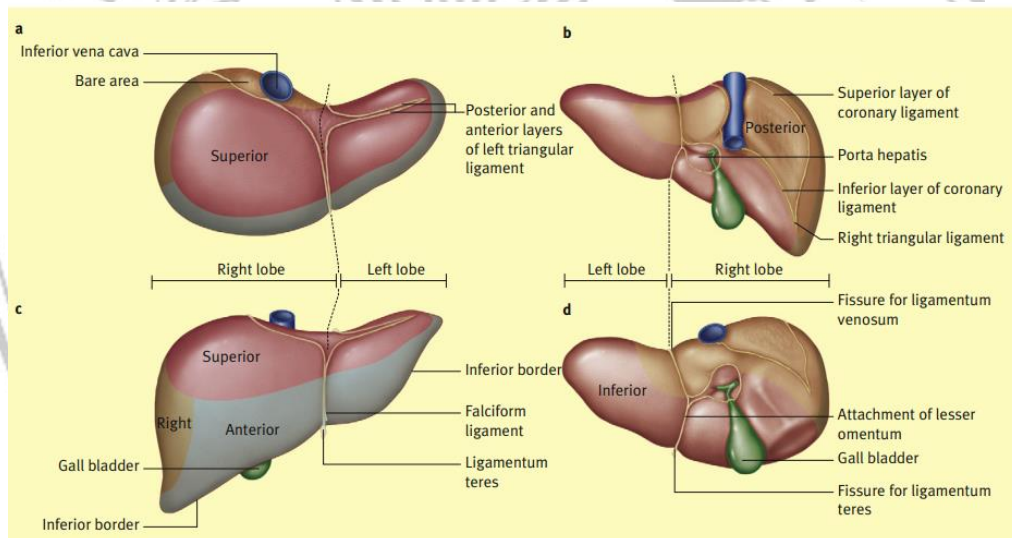


Gambar 2. 1 Outline Hati Ditunjukkan dengan Bayangan Hijau

Hati terdiri dari 2 lobus, memiliki letak di bagian rongga perut kuadran kanan atas, tepatnya di bawah diafragma di sisi kanan atas. Hati dilindungi oleh rangka dada yang terdiri dari tulang rusuk dan mampu mempertahankan posisinya melalui pantulan peritoneum atau perlekatan ligamen. Perlekatan tersebut bukan merupakan ligament sejati, namun memiliki sifat avaskular dan berada dalam rangkaian dengan kapsul glisson (Ajjawi, 2022).

Aspek superior hati terbagi oleh ligamen falciformis menjadi lobus kanan dan kiri.. Posteroinferiornya memiliki susunan fosa berbentuk H:

- Anterior dan ke kanan - fosa untuk kantung empedu.
- Di bagian posterior dan ke kanan - alur untuk vena cava inferior.
- Anterior dan ke kiri - alur untuk ligamentum teres (sering dijembatani sebagian oleh jaringan hati).
- Di bagian belakang dan ke kiri - celah untuk ligamentum venosum. Ini merupakan duktus venosus janin yang telah mengalami obliterasi, yang mengalirkan darah beroksigen dari vena umbilikalisis ke vena cava inferior, yang menyebabkan hubungan arus pendek ke hati.
- Bilah silang dari huruf H adalah porta hepatis.
- Dua lobus tambahan ditandai pada aspek viseral hati di antara anggota badan H yaitu lobus kuadratus di anterior dan lobus kaudatus di belakang.



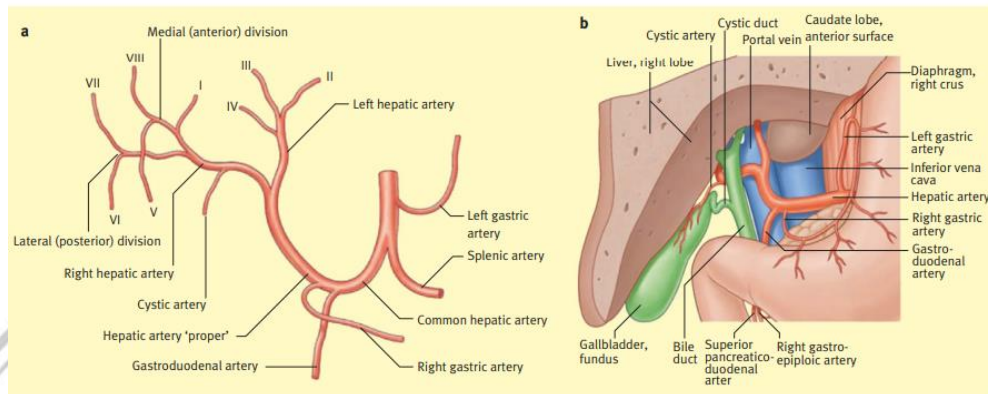
Gambar 2. 2 Gambaran Permukaan, Ligamen, dan Perlekatan Peritoneum Pada Hati

Terletak di dalam porta hepatis, yang panjangnya sekitar 5 cm, terdapat tiga serangkai struktur penting (Gambar 3 dan 4). Ini adalah:

- Saluran hepatic kanan dan kiri, menyatu ke dalam saluran hepatic umum - di bagian anterior dan kanan.
- Arteri hepatica, terbagi menjadi cabang kiri dan kanan - agak ke belakang dan ke kiri.

- Vena porta, terbagi menjadi cabang kiri dan kanan - di bagian belakang.

Selain tiga serangkai portal ini, terdapat saraf otonom (parasimpatis dari cabang hepar dari saraf vagus anterior saraf, dan simpatis dari sumbu coeliac) dan portal kelenjar getah bening (Westerhoff & Lamps, 2022).



Gambar 2. 3 Rangkaian Portal yang Memasuki Hilus Hati

2.1.2 Histologi Hati

Hati memainkan peran penting dalam fungsi sekresi pencernaan. Empedu yang disekresikan oleh hati mengemulsi lemak dan memfasilitasi pemecahannya. Cairan empedu mengandung asam empedu primer, pigmen empedu, kolesterol, serta Na, Ca, K, HNO₃ dan zat-zat lainnya. Asam empedu primer hall dan xenodesoksikol diproduksi oleh sel hati - hepatosit, dan ketika memasuki usus, asam empedu sekunder diubah menjadi deoksikol dan litoksikol di bawah pengaruh flora bakteri di usus (Sidikjanovna *et al.*, 2020).

Sebagian besar sel hati adalah hepatosit (60-80%). Hepatosit adalah sel epitel yang beragam secara morfologis dan memiliki banyak sisi dengan diameter 13 hingga 30 μm (rata-rata 25 μm). Lebih dari 20% hepatosit memiliki dua atau lebih inti, retikulum endoplasma granular dan halus dalam sitoplasma, aparatus Golgi berkembang dengan sangat baik; jumlah mitokondria besar, yang semuanya menunjukkan peningkatan metabolisme dan sintesis yang cepat dalam hepatosit. Pada hepatosit, terdapat dua permukaan vaskular (permukaan hemokapiler sinusoidal) dan empedu (permukaan saluran empedu). Terdapat banyak

mikrovili pada permukaan hepatosit yang memperluas permukaan kontak hepatosit dengan hemokapiler sinusoidal. Kolangiosit juga merupakan sel epitel yang membentuk 5-10% dari struktur sel. Mereka menutupi rangkaian jalur dari luar dan dalam. Dalam sekresi empedu, kolangiosit memainkan peran penting dalam sintesis sitokin dan mediator lain yang memengaruhi fungsi sel kekebalan dalam fokus inflamasi. Kolangiosida terbentuk dari hepatosit yang tidak terspesialisasi dan dapat berubah menjadi hepatosit yang matang. Makrofag bintang (sel Kupfer) terdiri dari 10% sel hati, yang melindungi zat asing di dalam darah melalui fagositosis. Pit (sel tambalan) terdiri dari 2-5%, termasuk dalam limfosit granular dan memiliki butiran sekretori. Kapiler mengelilingi ruang perisinusoidal (untuk menyaring darah dengan hepatosit) dan menyimpan vitamin yang larut dalam lemak, sel Ito (sel penimbun lemak) terdiri dari 3%, dan mengandung vitamin A dan vitamin yang larut dalam lemak lainnya lainnya (Schulze, Schott, Casey, Tuma, & McNiven, 2019).

2.1.3 Fungsi Hati

Hati adalah tempat utama dari metabolisme tubuh, berikut beberapa fungsi hati dalam metabolisme tubuh:

2.1.3.1 Metabolisme Protein

Dalam metabolisme protein, hati memiliki fungsi yaitu deaminasi asam amino, dimana mengubah asam amino menjadi gugus amina. Selanjutnya gugus amina yang dilepaskan akan dikonversi menjadi amonia. Dalam hati juga mengubah amoniak diubah menjadi urea dan akan dikeluarkan melalui urin, tempat sintesis protein plasma, dan transmisi transfer asam amino senyawa lain (Harliansyah & Lutfiana, 2019).

2.1.3.2 Metabolisme Karbohidrat

Metabolisme karbohidrat membutuhkan peran hati didalamnya. Hati dapat mengubah glukosa menjadi glikogen dan juga sebaliknya. Hal tersebut dapat dilihat bahwa hati dapat mengontrol kadar gula dalam

darah. Hati juga bisa memecah galaktosa dan fruktosa menjadi glukosa, serta mengubah glukosa menjadi lemak (Stevens, 2023).

2.1.3.3 Metabolisme Lemak

Hati juga berfungsi pada metabolisme lemak antara lain: membantu oksidasi asam lemak menjadi energi yang diperlukan tubuh, mensintesis lipoprotein, sintesis kolesterol, sintesis fosfolipid, mengubah kolesterol menjadi garam empedu, dan menyimpan cadangan lemak tubuh (Komang & Saraswati, 2020).

2.1.3.4 Metabolisme Obat

Metabolisme obat dalam tubuh dibantu oleh organ hati antara lain: sebagai detoksifikasi obat-obatan seperti xenobiotik, ampisilin, erithromisin, dan penisilin (Vaja & Rana, 2020). Selain itu dapat mengubah sifat kimia obat-obatan dan mengeluarkan hormon steroid (Winadiarti, 2019).

Fungsi penting lain dari hati adalah metabolisme dan/atau detoksifikasi xenobiotik. Lisosom digunakan oleh hati untuk beberapa zat tersebut, namun rute utama metabolisme dan detoksifikasi adalah melalui biotransformasi. Fungsi dari hati adalah untuk mengonversikan xenobiotik dari bentuk lipofilik menjadi hidrofilik melalui 2 reaksi yang biasa disebut dengan fase I dan fase II. Reaksi-reaksi tersebut terutama terjadi dalam retikulum endoplasma halus hepatosit. Metabolisme obat dapat juga dibantu oleh organ lain, seperti ginjal dan usus. Terdapat berbagai faktor yang mampu mempengaruhi metabolisme obat, seperti genetik, jenis kelamin, usia, interaksi obat dengan obat lain, penyakit hati atau ginjal, diabetes, peradangan, atau kehamilan (Vaja & Rana, 2020).

2.1.3.5 Sekresi Empedu

Empedu merupakan suatu cairan yang penting karena berperan dalam membantu hati untuk mengeluarkan zat racun yang ada dalam darah, memecah dan menyerap lipid. Hati memproduksi empedu terdiri dari air, elektrolit, garam empedu, asam empedu, kolesterol,

pigmen empedu, bilirubin, dan fosfolipid. Sekresi empedu dilakukan didalam hati lalu dilanjutkan masuk ke dalam saluran empedu dimana sekresi tersebut bergerak dari saluran yang kecil ke saluran yang besar dan akan berakhir di duodenum atau bisa juga disimpan di kantong empedu untuk disimpan serta dikonsentrasikan (Kalra *et al.*, 2022).

2.1.3.6 Detoksifikasi

Hati berfungsi dalam detoksifikasi dari benda-benda asing yang berada dalam darah. Benda asing tersebut biasanya berupa obat-obatan yang terdapat bahan toksik. Detoksifikasi didalam hati melalui 2 mekanisme yaitu apoptosis oleh sel kuppfer dan reaksi biokimia. Bahan toksik yang masuk akan diubah menjadi tidak aktif atau bisa larut dalam air dengan dihubungkan pada senyawa lain (Eckelkamp & Ferira, 2023)

2.1.3.7 Metabolisme Bilirubin

Hati memiliki peran penting dalam proses pemecahan heme. Hemolisis terjadi di berbagai lokasi di seluruh tubuh, termasuk hati, limpa, dan sumsum tulang. Heme dipecah menjadi biliverdin, yang kemudian direduksi menjadi bilirubin tak terkonjugasi. Hati menerima bilirubin tak terkonjugasi yang terikat pada albumin dari sirkulasi. Bilirubin tak terkonjugasi kemudian mengalami konjugasi melalui sistem uridin difosfat glukuroniltransferase (UGT), suatu proses fase II, untuk menjadi hidrofilik. Bilirubin yang baru terkonjugasi kemudian disekresikan melalui saluran empedu ke dalam empedu atau sejumlah kecil larut dalam darah yang kemudian disaring untuk diekskresikan oleh ginjal. Sebagian besar bilirubin terkonjugasi masuk ke empedu dan diekskresikan bersama empedu dalam tinja karena tidak dapat diserap oleh dinding usus. Beberapa bilirubin diubah menjadi urobilinogen atau bilirubin tak terkonjugasi oleh bakteri usus untuk diserap kembali untuk menjalani sirkulasi enterohepatik (Creeden, Gordon, Stec, & Hinds, 2020)

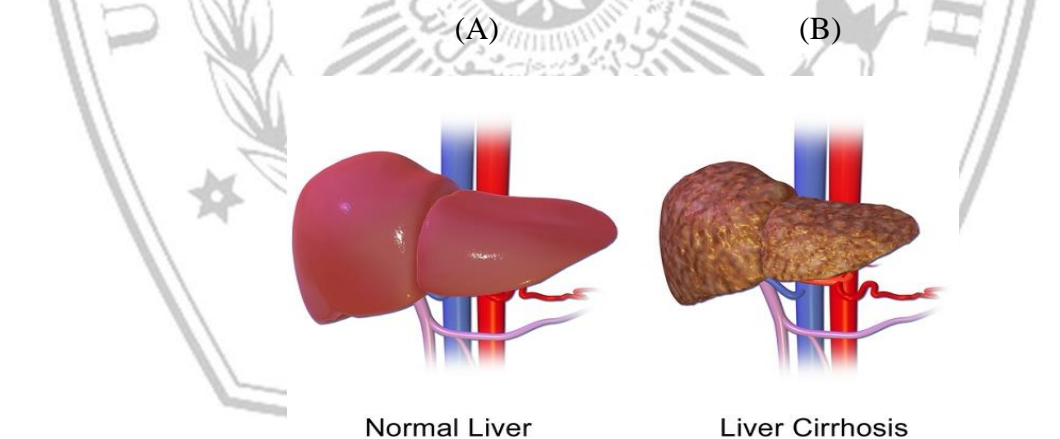
2.3.1.8 Fungsi Lainnya

Hati juga memiliki kontribusi dalam fungsi hormon tiroid sebagai tempat dilakukannya deiodinasi T4 menjadi T3. Hati merupakan organ yang melakukan pengaturan sintesis hampir semua protein plasma dalam tubuh, contoh protein plasma yang disintesis hati adalah globulin pengikat, albumin, proten S, protein C, serta semua faktor pembekuan dari jalur intrinsik dan ekstrinsik. Hati juga sebagai wadah penyimpanan berbagai jenis vitamin (A, B12, D,E, K) dan mineral (Fe dan Co (Komang & Saraswati, 2020).

2.2 Sirosis Hati

2.2.1 Definisi Sirosis Hati

Sirosis hati adalah keadaan patologis hati yang ditandai dengan terbentuknya jaringan fibrosis, perubahan jaringan hati normal dan perubahan nodul degeneratif (Dipiro *et al*, 2015). Pada kondisi tersebut menyebabkan kerusakan hati yang tinggi yang dapat merusak fungsi hati untuk mempertahankan homeostatis tubuh sehingga menyebabkan kematian sel pada hati (Sibuea *et al*, 2022)



Gambar 2. 4 Bentuk Hati (A) Hati Normal (B) Hati dengan Sirosis

Sirosis hati merupakan penyakit kronis yang ditandai dengan penggantian jaringan hati normal dengan fibrosis yang meluas, sehingga mengganggu struktur dan fungsi hati. Sirosis, atau jaringan parut hati, dibagi menjadi tiga jenis: alkoholik, paling sering disebabkan oleh

alkoholisme kronis, dan jenis sirosis yang paling umum,; paskanekrotik, akibat hepatitis virus akut sebelumnya; dan biliern akibat obstruksi bilier kronis dan infeksi (jenis sirosis yang paling jarang terjadi) (Brunner, 2013).

2.2.2 Epidemiologi Sirosis Hati

Berdasarkan laporan *French screening programme*, data epidemiologi sirosis hati menunjukkan prevalensi sekitar 0,3% dengan jumlah kasus sebesar 15,3–132,6 per 100.000 orang/tahun. Penelitian yang dilakukan oleh Thaha *et al* (2020) menunjukkan bahwa secara global kasus sirosis hati sebanyak 20,7 per 100.000 orang. Hasil penelitian juga melaporkan bahwa kasus sirosis hati terjadi peningkatan sebesar 13% selama beberapa tahun terakhir (Thaha, Yunita, & Sabir, 2020). Penelitian lain juga dilakukan di korea yang menunjukkan bahwa prevalensi sirosis hati akibat konsumsi alkohol yang berlebihan sebesar 26%-37% (Yoon, Jun, & Kim, 2021).

Di Indonesia, data epidemiologi sirosis hati masih belum banyak diteliti. Data yang ada hanya berasal dari penelitian-penelitian kecil. Namun dari penelitian -penelitian tersebut sudah menunjukkan adanya kecenderungan epidemiologi yang hampir sama dengan data global. Penelitian yang dilakukan oleh Ndraha & Imelda (2018) di sebuah rumah sakit Jakarta menunjukkan bahwa jumlah penderita penyakit sirosis hati sebesar 63,7% pria dan 36,7% wanita, dengan persentase 55,3% untuk kelompok usia 40-60 tahun, penelitian lain oleh Yusminingrum (2019) yang menunjukkan hasil bahwa penderita sirosis hati ditemukan lebih banyak pada kelompok usia 51-60 tahun sekitar 35,2% dengan dominasi pasien sirosis hepatis adalah laki-laki sebanyak 65,8%.

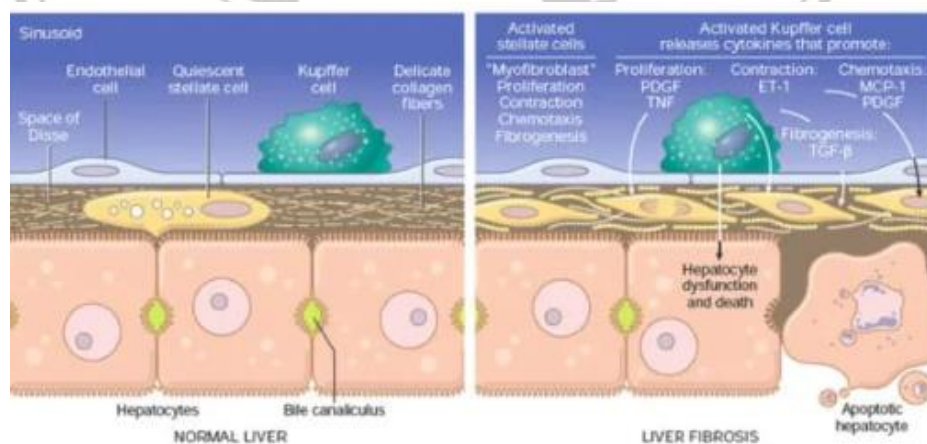
2.2.3 Etiologi Sirosis Hati

Etiologi sirosis biasanya dapat diidentifikasi melalui riwayat pasien yang dikombinasikan dengan evaluasi serologis dan histologis. Salah satu penyebab utama sirosis hati dan transplantasi hati di dunia adalah alkohol. Hati adalah organ target utama kerusakan etanol karena

di sinilah sebagian besar metabolisme terjadi. Konsumsi alkohol yang berlebihan menyebabkan tiga jenis penyakit hati kronis seperti steatosis (perlemakan hati), steatohepatitis, fibrosis, dan sirosis. Selain alkohol, hepatitis C juga penyebab utama dari sirosis di negara maju. Hepatitis C kronis adalah penyakit yang berprogres secara perlahan yang menyebabkan peradangan terus menerus, dan 20% nya akan berkembang menjadi sirosis dalam 20 hingga 30 tahun. Setelah berkembang menjadi sirosis, akan terdapat evolusi yang tidak bisa diprediksi di mana akan tetap lamban selama bertahun-tahun hingga menyebabkan perkembangan beberapa komplikasi penyakit (Geong *et al.*, 2019).

Hepatitis B adalah penyebab utama dari sirosis hati di berbagai negara berkembang, terutama di sebagian besar Asia dan sub-sahara Afrika. Pasien dengan hepatitis B kronis diketahui terdapat 15-30% yang berkembang menjadi sirosis hati, dan 6% akan menyebabkan karsinoma hepatoseluler dalam waktu hingga 5 tahun. Adapun penyebab sirosis lainnya antara lain adalah hepatitis autoimun, kolangitis bilier primer, kolangitis sclerosus primer, hemokromatosis, penyakit *Wilson*, defisiensi antitripsin alfa-1, sindrom *Budd-Chiari*, obat-obatan, dan gagal jantung kanan kronis. Adapun kondisi sirosis dengan etiologi yang tidak jelas disebut dengan sirosis kriptogenik (Afifah, 2019).

2.2.4 Patofisiologi Sirosis Hati



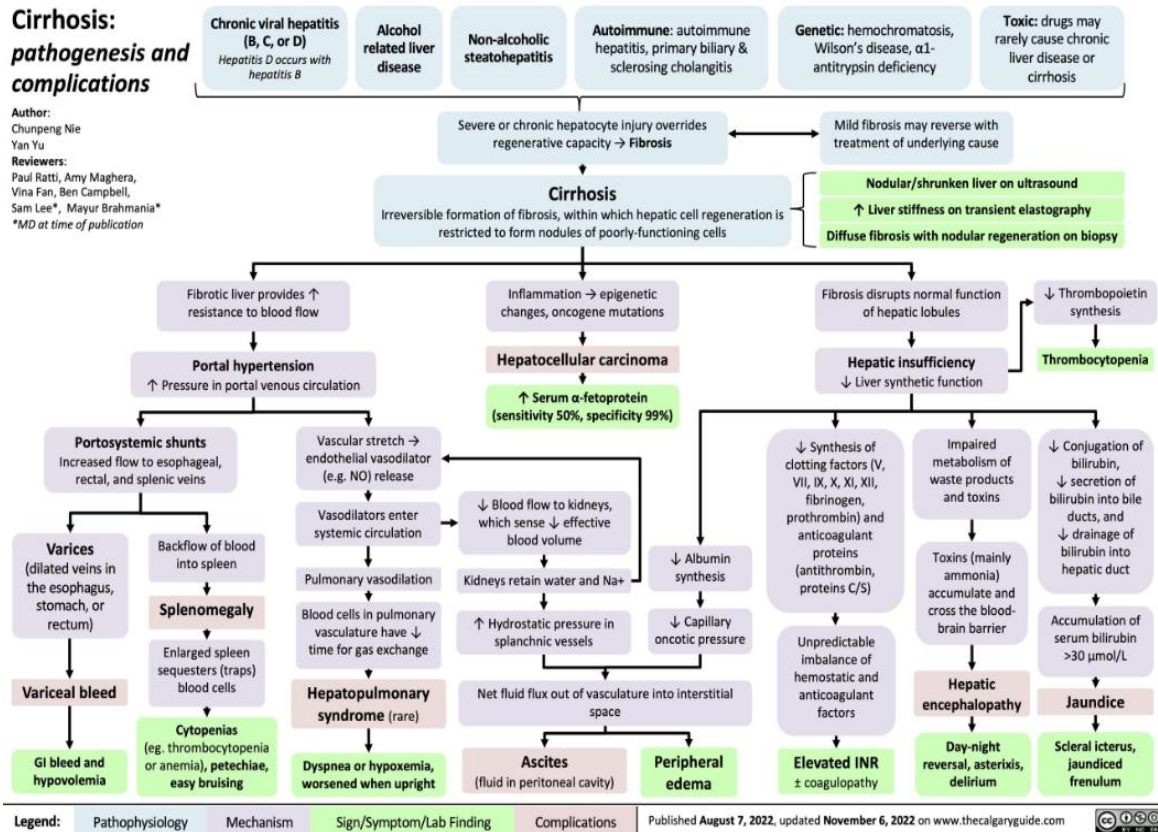
Gambar 2. 5 Perubahan Sinusoid Hati Pada Sirosis

Perkembangan sirosis hati melibatkan peran dari beberapa sel termasuk hepatosit dan sel pelapis sinusoidal seperti sel stellata hati (*hepatic stellate cells/HSC*), sel endotel sinusoidal (*sinusoidal endothelial cells/SEC*), dan sel Kupffer (*Kupffer cells/KC*). HSC membentuk bagian dari dinding sinusoid hati, dan berfungsi dalam penyimpanan vitamin A. Ketika berbagai sel tersebut terkena paparan sitokin inflamasi, mereka akan teraktivasi, mengalami perubahan menjadi miofibroblas, dan akan mulai menimbun kolagen, sehingga menghasilkan fibrosis. SEC membentuk lapisan endotel dan ditandai dengan fenestrasi yang mereka buat di dinding yang memungkinkan pertukaran cairan dan nutrisi antara sinusoid dan hepatosit. Defenestrasi dinding sinusoid dapat ditimbulkan sebagai konsekuensi dari konsumsi alkohol secara berulang dan meningkatkan fibrosis perisinusoidal. KC adalah makrofag satelit yang juga melapisi dinding sinusoid. KC memiliki peran dalam fibrosis hati dengan melepaskan mediator berbahaya ketika terpapar agen yang merugikan dan bertindak sebagai sel penyaji antigen untuk virus. Patogenesis sirosis juga melibatkan hepatosit, karena hepatosit yang rusak melepaskan spesies oksigen reaktif dan mediator inflamasi yang dapat mendorong pengaktifan HSC dan fibrosis hati (Sobur, 2018).

Morbiditas dan mortalitas pada pasien sirosis utamanya disebabkan oleh berkembangnya hipertensi portal dan sirkulasi hiperdinamik. Hipertensi portal berkembang secara sekunder karena fibrosis dan perubahan vasoregulasi, baik secara intrahepatik maupun sistematis, yang mengarah pada pembentukan sirkulasi kolateral dan sirkulasi hiperdinamik (Ginès, *et al.*, 2021).

Cirrhosis: pathogenesis and complications

Author:
Chunpeng Nie
Yan Yu
Reviewers:
Paul Ratti, Amy Maghera,
Vina Fan, Ben Campbell,
Sam Lee*, Mayur Brahmnia*
*MD at time of publication



Gambar 2. 6 Patofisiologi Sirosis Hati

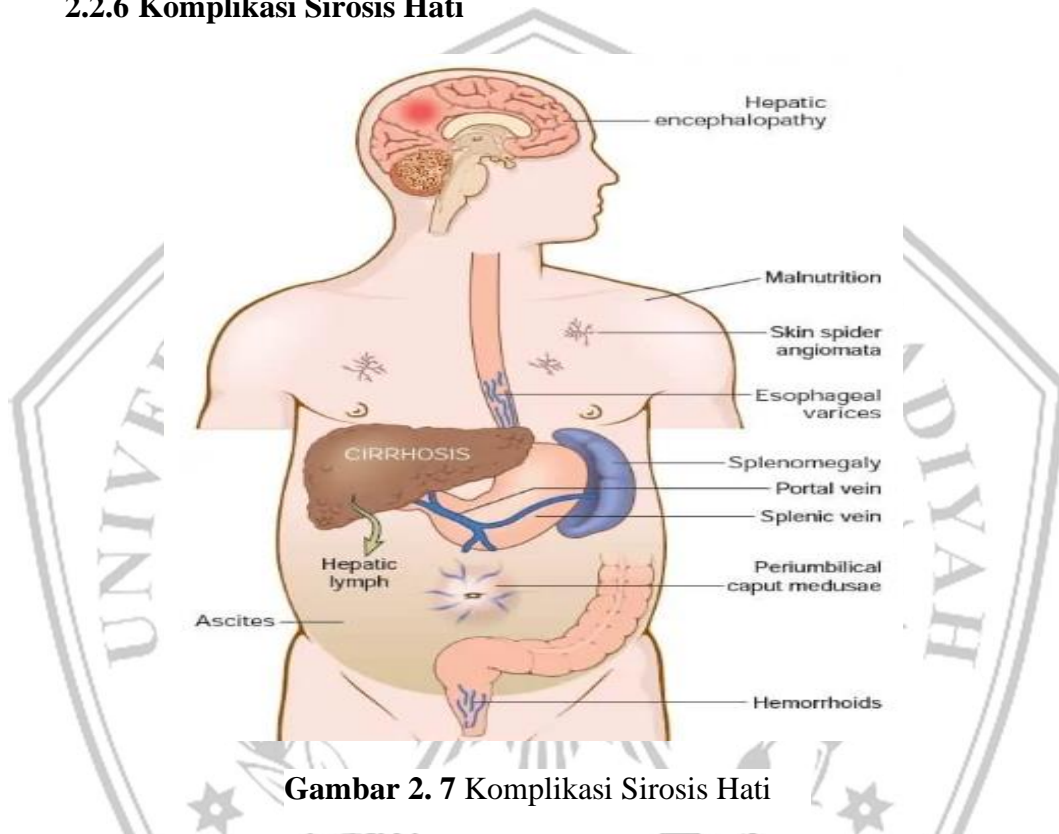
2.2.5 Manifestasi Klinik Sirosis Hati

Manifestasi klinis sirosis dapat mencakup gejala nonspesifik atau tanda dan gejala dekomposisi hati. Pasien dengan sirosis terkomposisi mungkin tidak menunjukkan gejala atau mereka mungkin melaporkan gejala yang tidak spesifik. Gejala seperti anoreksia, penurunan berat badan, kelemahan, dan kelelahan. Pasien dengan sirosis dekomposisi mungkin muncul dengan ikterus, pruritus, tanda-tanda perdarahan saluran cerna bagian atas (hematemesis, melena, hematochezia), distensi abdomen akibat asites, atau kebingungan akibat ensefalopati hepatic. Pasien dengan sirosis dapat mengalami kram otot, yang bisa menjadi parah. Penyebabnya tidak sepenuhnya dipahami, meskipun mungkin terkait dengan penurunan volume plasma sirkulasi yang efektif (Wahyuni, 2019).

Temuan pemeriksaan fisik dapat berupa ikterus, angiomata labi-labi, ginekomastia, asites, splenomegali, eritema telapak tangan, *digital*

clubbing, dan asteriksis. Kelainan laboratorium dapat berupa peningkatan bilirubin serum, *aminotransferase* abnormal, peningkatan alkali fosfatase/ *gammaglutamyl transpeptidase*, waktu protrombin yang berkepanjangan atau peningkatan rasio normalisasi internasional (INR), hiponatremia, hipoalbuminemia, dan trombositopenia (Geong *et al.*, 2019).

2.2.6 Komplikasi Sirosis Hati



Gambar 2. 7 Komplikasi Sirosis Hati

2.2.6.1 Hipertensi Portal

Hipertensi portal merupakan komplikasi dari sirosis hati. Hipertensi portal disebabkan adanya resistensi aliran portal dan aliran vena portal yang meningkat. Hipertensi portal terjadi jika tekanan vena portal mencapai lebih dari 5 mmHg (Sutrisna, 2020).

2.2.6.2 Varises Esofagus

Varises esofagus adalah komplikasi akibat sirosis hati yang bermanifestasi hipertensi portal. Varises esofagus berupa pembengkakan abnormal pada esofagus atau kerongkongan yang

terjadi akibat aliran darah ke hati terhambat. Pasien sirosis hati yang varises esofagusnya pecah akan menimbulkan pendarahan dan memiliki persentase tinggi terhadap kematian (Kalista, Sanityoso, Lesmana, & Gani, 2019).

2.2.6.3. Asites

Asites merupakan pembengkakan pada perut yang terjadi akibat akumulasi cairan yang berlebih. Hal ini terjadi karena pasien sirosis hati mempunyai sistem yang mengatur volume cairan ekstraseluler berjalan tidak normal sehingga kemampuan dalam mengosongkan cairan dan natrium didalam perut tidak bekerja dengan sempurna (Magfirah, Abubakar, & Yusuf, 2018).

2.2.6.4 SBP (*Spontaneous Bacterial Peritonitis*)

Spontaneous Bacterial Peritonitis (SBP) adalah infeksi akut asites pada pasien sirosis hati. SBP terjadi akibat adanya infeksi bakteri aerob gram negatif seperti *Escherichia coli*, *Streptococcus pneumon*, *Klebsiella pneumoniae*, dan lainnya. Cairan asites memiliki tekanan oksigen yang tinggi sehingga organisme aerob dapat hidup. Penanganan SBP dengan diberikan antibiotik (Ramadhaniah, 2020).

2.2.6.5 Ensefalopati Hepatik

Ensefalopati Hepatik (Koma hepatikum) adalah komplikasi yang paling berbahaya bagi pasien sirosis hati yang mana hilangnya kemampuan otak yang terjadi karena hati tidak dapat mengeluarkan racun yang ada dalam darah. Ensefalopati hepatic disebabkan hati yang sudah rusak dan tidak berfungsi dengan semestinya. Penyebab ensefalopati hepatic yaitu nekrosis hati, pendarahan, obat-obatan, dan akibat terapi asites (Basserawy & Taroeno, 2020).

2.2.6.6 Sindrom Hepatorenal (SHR)

Keadaan Sindrom Hepatorenal merupakan kondisi dimana terdapat gangguan fungsi ginjal pada pasien sirosis hati tahap lanjut. Sindrom

Hepatorenal ditandai dengan hilangnya kemampuan fungsi ginjal dan sirkulasi arteri yang tidak normal menyebabkan vasokonstriksi ginjal yang nyata dan penurunan GFR (Timbul, Sugeng, & Waleleng, 2021).

2.2.7 Data Klinik dan Data Lab

2.2.7.1 Data Klinik

Berikut data klinik sirosis hati adalah sebagai berikut (Wahyuni, 2019):

a. Hepatomegali

Hepatomegali adalah kondisi ketika hati membesar melebihi ukuran normalnya yang terjadi akibat adanya radang dan pembengkakan di interstisial.

b. Splenomegali

Splenomegali merupakan kondisi pembesaran limfa yang disebabkan aliran darah ke hati terhalang oleh fibrosis dan jaringan perut yang menyebabkan hipertensi portal dan aliran darah beralih ke limfa.

c. Ikterus

Ikterus (penguningan) adalah penyakit kuning yang disebabkan penumpukan bilirubin dalam darah karena kelebihan produksi bilirubin dan kapasitas eliminasi hati yang berkurang.

d. Asites

Asites adalah pembengkakan di peritoneum akibat penimbunan cairan. Kondisi ini terjadi akibat kerusakan hati yang menyebabkan sintesis albumin tidak terjadi sehingga cairan beralih dari ruang vaskuler menuju ke peritonium.

e. Tanda-tanda lain

Tanda-tanda lain diantaranya adalah mual, anoreksia, ketidaknyamanan perut, malnutrisi, spider angioma, memar,

ruam, perubahan kulit karena hasil dari penurunan penyerapan vitamin K. Vena yang membesar di esofagus seperti hemoroid. Ketika hati tidak dapat mengeluarkan racun dari darah, maka akan menumpuk dan menyebabkan kerusakan proses otak dan gejala neurologis, efek neurologis diantaranya yaitu kebingungan, perubahan suasana hati, perubahan perilaku, agitasi, ensefalopati hepatic, asterixis (gerakan cepat bolak balik pada pergelangan tangan), dan tremor. Meningkatnya cairan perut menempatkan lebih banyak tekanan pada rongga toraks yang menyebabkan penurunan ekspansi paru sehingga terjadi sesak napas.

2.2.7.2 Data Lab

a. Aminotransferase

Enzim-enzim yang dapat meningkatkan konsentrasi dalam plasma setelah adanya cedera hepatoseluler yaitu Aminotransferase. Aminotransferase adalah enzim yang mengkatalis reaksi transaminasi. Enzim ini dapat membuat konsentrasi konsentrasi plasme meningkat setelah adanya cedera hati (Fitriyanti, 2018).

b. Alkali fosfatase

Alkali fosfat (ALP) adalah enzim hidrolase yang dapat memecah protein dalam tubuh dan memindahkan gugus fosfat. Jumlah alkali fosfat dapat bertambah dalam plasma apabila terjadi gangguan sumbatan pada aliran empedu dari hepatosit ke saluran empedu dan dari empedu ke usus (Yusra, Alvanico, & Adiyanti, 2020).

c. Gamma-glutamil transpeptidase (GGT)

Gamma-glutamil transpeptidase adalah enzim yang terdapat didalam hati. Kadar tinggi GGT menandakan adanya penyakit hati atau kerusakan saluran empedu (Yusra, Alvanico, & Adiyanti, 2020).

d. Albumin

Albumin merupakan bagian terbesar pada protein yang dihasilkan oleh hati. Albumin adalah protein utama yang berada dalam darah manusia dan membentuk Sebagian besar plasma darah. Albumin menjadi penanda adanya penyakit hati jika terjadi ketidakseimbangan albumin yang ada dalam darah (Yulianda, Maharani, & Suryoputri, 2020).

e. Globulin

Globulin merupakan kelompok protein yang tidak larut dalam air yang berfungsi sebagai mengangkut lipid, hormon, antibodi, dan logam. Globulin yang menurun dapat disebabkan oleh malabsorpsi, imunitas tubuh yang menurun, penyakit hati atau ginjal dan kekurangan nutrisi (Rahmawati, 2019).

f. Bilirubin

Bilirubin adalah senyawa pigmen oranye-kuning hasil pemecahan sel darah merah oleh sel retikuloendotel. Bilirubin dapat dijadikan penanda bahwa hati telah kehilangan kemampuan ekskretorisnya pada saat terjadi peningkatan pada serum terkonjugasinya (Nuraini, 2018).

g. Trombositopenia

Trombositopenia adalah rendahnya kadar trombosit dalam darah. Hal ini termasuk ciri umum pada penyakit hati kronis terutama sirosis hati (Hijjah, yaswir, & Syah, 2018).

h. Serum Natrium

Serum natrium digunakan untuk mengetahui kemampuan ekskresi air bebas. Jika jumlah konsentrasi serum natrium mengalami penurunan dapat dikaitkan dengan penyakit sirosis hati utamanya dengan komplikasi asites (Magfirah, Abubakar, & Yusuf, 2018).

2.2.8 Penatalaksanaan Sirosis Hati

Terdapat banyak pasien yang mengeluhkan gejala anoreksia, yang mungkin disebabkan oleh kompresi langsung asites pada saluran pencernaan. Pasien harus mendapatkan kalori dan protein yang cukup

dalam pola makannya. Pada tahun 2010, *American Association for the Study of Liver Diseases* dan *American College of Gastroenterology* menyarankan pedoman untuk penyakit hati alkoholik dan merekomendasikan pengobatan agresif untuk malnutrisi kalori protein pada pasien sirosis alkoholik. Pemberian makanan beberapa kali sehari, olahraga teratur termasuk berjalan kaki dan berenang juga direkomendasikan guna mencegah ketidakaktifan dan penyusutan otot. Pasien yang mengalami kelemahan diketahui mendapatkan manfaat dari program olahraga formal yang diawasi oleh dokter (Aithal, *et al.*, 2021).

Terapi khusus diperlukan pada penyakit hati untuk mencegah atau mengobati perkembangan sirosis. Prednison dan azatioprin digunakan untuk hepatitis autoimun, flebotomi digunakan untuk hemokromatosis, interferon dan agen antivirus lainnya digunakan untuk hepatitis B dan C, asam ursodeoksikolat digunakan untuk sirosis empedu primer, serta trientin dan seng digunakan untuk penyakit Wilson. Penyakit hati kronis yang telah berkembang menjadi sirosis akan menyebabkan beberapa terapi tersebut menjadi kurang efektif. Pengobatan yang dilakukan setelah berkembangnya sirosis hati ditujukan untuk menangani komplikasi seperti perdarahan varises, asites dan ensefalopati hati (Perez *et al.*, 2021).

Adapun terapi yang direkomendasikan untuk komplikasi umum pada sirosis terdekompensasi dapat dilihat pada tabel 2.1.

Tabel II. 1 Perawatan Untuk Komplikasi Umum Pada Sirosis Terdekompensasi

Komplikasi	Perawatan
Perdarahan varises esofagus	<ul style="list-style-type: none"> • Transfusi untuk target hemoglobin >8 g/dL • Terapi vasoaktif selama 5 hari; dimulai sebelum ligasi pita endoskopi • Ligasi pita endoskopi yang mendesak • Perlakuan secara empiris untuk SBP selama 7 hari
Asites	<ul style="list-style-type: none"> • Pembatasan garam (<2g/hari) • Pembatasan cairan jika terjadi hyponatremia bersamaan • Lasix dan spironolakton dengan perbandingan 1:2,5

	<ul style="list-style-type: none"> • <i>Large volume paracentesis</i> (LVP) untuk asites refrakter. Berikan resusitasi albumin (6-8g/L) untuk LVP jika $\geq 5-6$ liter dikeluarkan
<i>Spontaneous bacterial peritonitis</i> (SBP)	<ul style="list-style-type: none"> • Secara empiris tutupi dengan cefotaxim atau ceftriaxon (alternatif: fluoroquinolon untuk sensitivitas beta-laktam) • Albumin pada hari ke-1 (1,5 g/kg) dan ke-3 (1 g/kg) • Antibiotik berdasarkan kultur bakteri • Perawatan selama 5 hari • Mulailah profilaksis sekunder dengan ciprofloxacin (alternatif: bactrim) setelah kejadian pertama atau jika pasien berisiko tinggi untuk SBP
Ensefalopati hepatic	<ul style="list-style-type: none"> • Laktulosa (oral atau enema) dan rifaximin • Tidak disarankan memeriksa ammonium • Pertimbangkan transplantasi untuk kasus-kasus refraktori
Hiponatremia hipervolemik	<ul style="list-style-type: none"> • Pembatasan cairan (1,5-2 liter per hari) • Tahan diuretic • Tantangan albumin • \pm saline hipertonik
Sindrom hepatorenal	<ul style="list-style-type: none"> • Albumin, oktreotida, dan midodrine (norepinefrin atau vasopressin di ICU) • Pertimbangkan transplantasi

Sumber: (Perez *et al.*, 2021)

Penggunaan analgesik pada pasien sirosis dapat menimbulkan masalah. Sebagian besar ahli hepatologi mengizinkan penggunaan asetaminofen dengan dosis hingga 2000 mg/hari pada pasien sirosis. Penggunaan obat antiinflamasi nonsteroid (OAINS) pada pasien sirosis dapat menyebabkan perdarahan saluran cerna. Pasien dengan sirosis berisiko mengalami insufisiensi ginjal yang diinduksi oleh OAINS karena penghambatan prostaglandin dan gangguan aliran darah ginjal. Penggunaan analgesik opiat pada pasien dengan ensefalopati hepatic harus dilakukan secara hati-hati karena dapat memperburuk fungsi mental yang mendasarinya. Obat-obatan yang terkait dengan penyakit hati yang diinduksi obat termasuk OAINS, Isoniazid, Asam valproat, Eritromisin, Amoksisilin/klavulanat, Ketokonazol, Klorpromazin dan Ezetimibe. Statin sering dikaitkan dengan peningkatan ringan kadar alanin aminotransferase dan harus digunakan dengan aman pada pasien dengan penyakit hati kronis (Kockerling, *et al.*, 2019).

Transplantasi hati merupakan strategi penting dalam tata kelola pasien sirosis hati. Pasien harus dirujuk untuk dipertimbangkan untuk transplantasi hati ketika muncul tanda-tanda pertama dekompensasi hati. Kemajuan dalam teknik pembedahan, pengawetan organ dan imunosupresi diketahui berperan dalam meningkatkan kelangsungan hidup pasca operasi (Kockerling, *et al.*, 2019).

2.2.8.1 Penatalaksanaan Hipertensi portal & varises esophagus

Pada terapi hipertensi portal dapat dilakukan dengan 2 cara yakni farmakologis dan non-farmakologi. Pada terapi farmakologis dengan memberikan beta bloker nonselektif seperti (propranolol dengan dosis 40 mg dua kali sehari, nadolol 40 mg sehari, atau timolol 10 mg sehari), somatostatin bolus 250 ug + drip 250 mikrogram/jam atau oktreotid bolus 0,1mg/2 jam, pemberian diberikan sampai perdarahan berhenti atau bila mampu diteruskan 3 hari setelah ligasi varises. Pada terapi nonfarmakologis dengan *transjugular intrahepatic portosystemic shunt (TIPS)*. (Simonetto, Liu, & Kamath, 2019)

Penatalaksanaan pasien varises esofagus dengan terapi farmakologis dengan menggunakan nonselektif β -bloker sebagai profilaksis utama dan zat vasoaktif dalam menghentikan atau menghambat pendarahan (Meseha & Attia, 2023).

2.2.8.2 Penatalaksanaan asites

Penatalaksanaan pasien asites sekunder yaitu larangan untuk mengkonsumsi alkohol, pembatasan konsumsi natrium maksimal 2 g/hari dan terapi diuretik. Terapi diuretik dengan pemberian spironolakton sebanyak 100 mg dan furosemid sebanyak 40 mg. dosis dapat ditingkatkan hingga dosis maksimal spironolakton 400 mg dan furosemid 160 mg. Penatalaksanaan pasien asites dengan tanda infeksi menggunakan terapi antibiotik untuk mencegah sepsis.

Terapi antibiotik dengan diberikan *norfloxacin* dan *ciprofloxacin* (Magfirah, Abubakar, & Yusuf, 2018).

2.2.8.3 Penatalaksanaan SBP

a. Terapi Albumin

SBP didiagnosa dengan adanya sejumlah neutrofil, yaitu 250/mm dalam cairan asites. Penatalaksanaan SBP dengan terapi albumin. Terapi albumin dilakukan dengan cara memberikan albumin pada hari pertama dengan dosis 1,5 g/kgBB dan selanjutnya pada hari ketiga sebesar 1 g/kgBB (Green, 2021).

b. Terapi Antibiotik Empiris

Penatalaksanaan SBP dilakukan dengan terapi antibiotik untuk memberikan pencegahan terhadap bakteri yang tumbuh. Terapi antibiotik dengan memberikan sefotaksim 2g/8jam, atau sefalosporin selama 5 hari, Ofloxacin 400 mg/12 jam. Pasien yang sudah sembuh dari SBP untuk melakukan pencegahan dalam jangka panjang dengan mengkonsumsi norfloxacin 400 mg atau *trimetoprim-sulfametoksazol* berkekuatan ganda (Liou & Price, 2021).

2.2.8.4 Penatalaksanaan Ensefalopati Hepatic

a. Terapi Laktulosa

Penatalaksanaan pasien ensefalopati hepatic dapat dilakukan dengan terapi laktulosa. Terapi laktulosa berfungsi untuk mengurangi konsentrasi amonia dengan memberikan laktulosa. Dosis pemberian laktulosa diawali dengan pemberian 45 mL/jam atau 300 mL sirup laktulosa ditambah 700 mL air selama 60 menit. Dosis selanjutnya dapat dikurangi menjadi 15-30 mL peroral setiap 8-12 jam (Kornerup, Gluud, & Dam, 2018).

b. Terapi Antibiotik

Salah satu penatalaksanaan pasien ensefalopati hepatic dengan pemberian antibiotik. Antibiotik yang diberikan yaitu rifaximin. Pemberian rifaximin dengan dosis 550 mg dua kali sehari selama 6 bulan (Basserawy & Taroeno, 2020).

c. Terapi L-Ornithine L-Aspartate (LOLA)

Penatalaksanaan pasien ensefalopati hepatic juga dapat dilakukan dengan terapi L-Ornithine L-Aspartate. Terapi LOLA digunakan merangsang sintesis glutamin di otot rangka dan mengakibatkan penurunan amonia (Kornerup, Gluud, & Dam, 2018).

2.2.8.5 Penatalaksanaan Hepatorenal

Penatalaksanaan Hepatorenal biasanya dengan pemberian kombinasi *terlipressin* dengan albumin dengan tujuan menurunkan kadar kreatinin serum. Alternatif potensial *terlipressin* antara lain *norepinephrine* atau *medidrine* ditambah *octreotide*. Data mengenai dampak dan hasil klinis dari terapi *terlipressin* masih belum cukup. Transplantasi hati adalah terapi terbaik untuk hepatorenal (Timbul, Sugeng, & Waleleng, 2021).

2.3 Hematemesis Melena

2.3.1 Definisi Hematemesis Melena

Perdarahan saluran cerna bagian atas (GI), yang didefinisikan sebagai perdarahan proksimal dari ligamentum Treitz, sering terjadi dan merupakan penyebab umum rawat inap atau perdarahan pada pasien rawat inap, yang mengakibatkan morbiditas, mortalitas, dan biaya perawatan medis yang cukup besar pada pasien. Hematemesis merupakan salah satu manifestasi paling umum dari perdarahan saluran gastrointestinal atas yang akut. Darah atau gumpalan darah berwarna merah terang menandakan perdarahan yang cepat, sedangkan muntah darah "seperti bubuk kopi" menandakan perdarahan yang lebih lambat dan kronis. Selain hematemesis, perdarahan saluran cerna bagian atas maupun bawah dapat menyebabkan melena. Melena adalah kondisi di mana feses (tinja) pasien berwarna hitam kehitaman seperti terbuat dari tar dan berbau amis. Hal ini biasanya terjadi ketika terjadi pendarahan pada saluran pencernaan bagian atas atau bawah, seperti usus halus atau kolon. Warna hitam pada tinja ini disebabkan oleh perubahan hemoglobin dalam darah yang terjadi ketika darah teroksidasi di dalam usus (Mujtaba, Chawla, & Massaad, 2020).

2.3.2 Epidemiologi Hematemesis Melena

Hematemesis melena adalah salah satu manifestasi umum dari perdarahan gastrointestinal atas. Perdarahan gastrointestinal diketahui menyumbang 75% dari semua kasus perdarahan saluran cerna akut. Insiden tahunannya adalah sekitar 80 hingga 150 per 100.000 populasi. Secara spesifik, insidensi hematemesis dan melena bervariasi tergantung pada faktor risiko tertentu seperti usia, jenis kelamin, dan penyebab perdarahan. Beberapa faktor risiko yang terkait dengan peningkatan risiko perdarahan saluran cerna bagian atas termasuk konsumsi alkohol berlebihan, infeksi *H. pylori*, penggunaan obat antiinflamasi nonsteroid, dan adanya riwayat penyakit hati seperti sirosis (Oakland, 2019).

Epidemiologi hematemesis melena yang ada di Indonesia dimana pada tahun 2009 di Rumah sakit umum Dr. Soetomo Surabaya terdapat 1673 kasus penyakit ini. Hal ini disebabkan oleh beberapa komplikasi antara lain pecahnya varises esofagus sebesar 76,9%, gastritis erosif 19,2%, tukak peptik 1%, tukak lambung 0,6% dan penyebab lain 2,6%. Selain itu kasus hematemesis melena terjadi di tempat lain seperti di RS Jakarta, Bandung, dan Yogyakarta dengan penyebabnya hampir sama dengan yang terjadi di di Rumah sakit umum Dr. Soetomo Surabaya (Hapsari, 2017).

2.3.3 Etiologi Hematemesis Melena

Hematemesis melena dapat disebabkan oleh komplikasi hipertensi portal, seperti varises esofagus, lambung atau duodenum, gastritis erosif, ulkus peptikum, serta hipertensi portal gastropati. Pasien yang didiagnosis hematemesis melena dengan adanya feses hitam seperti ter tanpa disertai gejala dan tanda yang mengarah pada penyakit hati kronis. Hematemesis melena berasal dari kelainan esofagus, kelainan lambung dan kelainan duodenum (Kamboj, Hoversten, & Leggett, 2019).

Etiologi dari hematemesis melena yaitu (Wardhani, Windaryik, & Emyk, 2022):

- a. Penyakit darah : leukimia, putpura trombositopenia dan lain-lain
- b. Penyakit sistemik: uremik dan lain- lain
- c. Kelainan lambung dan duodenum: tukak lambung dan duodenum, keganasan, dan lain-lain.
- d. Kelainan esofagus: varises, esophagitis, keganasan.
- e. Pemakaian obat-obatan yang ulserogenik: golongan salisilat, kortikosteroid, alkohol, dan lain-lain.

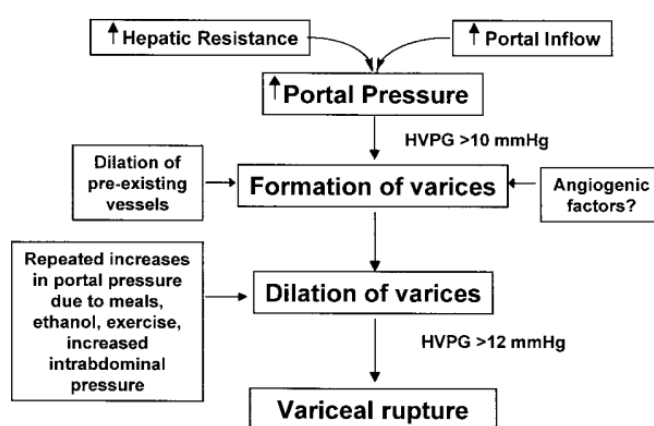
2.3.4 Patofisiologi Hematemesis Melena

Penyakit sirosis hepatis menyebabkan jaringan parut yang menghalangi aliran darah dari usus yang kembali ke jantung dan meningkatkan tekanan dalam vena portal (hipertensi portal). Ketika tekanan dalam vena portal menjadi cukup tinggi, darah yang mengalir di sekitar hati melalui vena-vena dengan tekanan yang lebih rendah untuk mencapai jantung. Vena-vena yang paling umum yang dilalui darah untuk menuju hati adalah vena-vena yang melapisi bagian bawah dari kerongkongan (esofagus) dan bagian atas dari lambung. Sebagai akibat dari aliran darah yang meningkat dan peningkatan tekanan yang diakibatkannya, vena-vena pada kerongkongan bagian bawah dan lambung bagian atas mengembang dan disebut sebagai gastrik varises, semakin tinggi tekanan portal, maka varises semakin besar dan pasien berkemungkinan mengalami perdarahan dari varises-varises yang ada di kerongkongan (esofagus) atau lambung (Smeltzer dan Bare, 2018)

Varises dapat pecah dan mengakibatkan perdarahan gastrointestinal yang masif. Hal ini dapat menyebabkan kehilangan darah tiba-tiba, penurunan curah jantung, dan apabila berlebihan mengakibatkan penurunan perfusi jaringan. Sebagai respon terhadap penurunan curah jantung, tubuh melakukan mekanisme kompensasi untuk mencoba mempertahankan perfusi. Apabila volume darah tidak digantikan maka akan terjadi disfungsi seluler, sel-sel akan menjadi mestabolisme anaerobi dan terbentuknya asam laktat. Penurunan aliran darah akan memberikan efek pada sistem tubuh yang mana akan

mengalami kegagalan karena ketidakcukupan oksigen (Bararah dan Jauhar, 2019).

Perkembangan varises disebabkan oleh berbagai faktor, termasuk pelebaran pembuluh darah yang sudah ada sebelumnya dan aksi faktor angiogenik. Setelah terbentuk, varises cenderung melebar akibat dari berjalannya waktu, persistensi hipertensi portal, dan rangsangan fisiologis berulang seperti makan, konsumsi alkohol, olahraga, dan peningkatan tekanan intrabdomen yang menyebabkan peningkatan tekanan portal dan/atau aliran darah secara tiba-tiba. Konsep ketegangan dinding varises, yang menggabungkan ukuran varises, ketebalan dinding varises, dan tekanan varises, berkorelasi dengan baik dengan pengamatan klinis bahwa peningkatan tekanan varises, peningkatan ukuran varises, dan adanya tanda warna merah merupakan prediktor dari risiko perdarahan varises. Ketegangan pada dinding varises adalah mungkin merupakan faktor penentu yang menentukan perdarahan varises, karena ketika melebihi batas elastisitas pembuluh darah, vena yang melebar akan pecah sehingga menimbulkan terjadinya perdarahan (Alqahtani & Jang, 2021).



Gambar 2. 8 Patofisiologi Hipertensi Portal dan Perdarahan Varises

Pada melena dalam perjalanannya melalui usus, darah menjadi berwarna gelap bahkan hitam. Perubahan warna disebabkan oleh HCL lambung, pepsin dan warna hitam ini diduga karena adanya pigmen porfirin. Diperkirakan darah yang muncul dari duodenum dan jejunum

akan tertahan pada saluran cerna sekitar 6-8 jam untuk merubah warna feses menjadi hitam. Paling sedikit perdarahan sebanyak 50-100 cc baru dijumpai keadaan melena. Feses tetap berwarna hitam seperti ter selama 48-72 jam setelah perdarahan berhenti, ini bukan berarti keluarnya feses yang berwarna hitam tersebut menandakan masih berlangsung. Darah yang tersembunyi terdapat pada feses selama 7-10 hari setelah terjadinya perdarahan tunggal (Bararah dan Jauhar, 2019).

2.3.5 Penatalaksanaan Perdarahan Varises Akut

2.3.5.1 Terapi Farmakologi

2.3.5.1.1 Hemostatik pada Perdarahan Varises akut

1. Asam Traneksamat

Asam traneksamat merupakan sintesis dari turunan asam amino lisin yang bekerja dengan cara mengikat plasminogen dan akan menghalangi interaksi dari plasminogen dengan fibrin, sehingga mencegah pemutusan bekuan fibrin (Napolitano et al., 2023).

Asam traneksamat dapat diberikan secara peroral dan injeksi intravena lambat atau infus kontinu. Pemberian dosis parenteral dapat dirubah menjadi oral setelah beberapa hari atau setelah pemberian secara intravena awal diikuti dengan infus kontinu. Penggunaan terapi perdarahan, dosis oral yang diberikan adalah 1 sampai 1,5 g (atau 15 sampai 25 mg/kg) 2 sampai 4 kali sehari, injeksi intravena lambat adalah 0,5 sampai 1 g (atau 10 mg/kg) 3 kali sehari. Kemudian pemberian dosis asam traneksamat melalui infus kontinu adalah 25 sampai 50 mg/kg sehari (Martindale, 2009).

2. Vitamin K

Vitamin K merupakan kofaktor yang penting dalam sintesis faktor pembekuan darah seperti protrombin terdiri dari faktor II, VII, IX dan X, protein C, protein S, dan protein Z. Selain itu, vitamin K berperan dalam metabolisme tulang (osteocalcin, periostin dan matriks Gla-protein), serta biologi vaskular, pertumbuhan sel, dan apoptosis (Lippi & Franchini, 2021). Vitamin K dapat digunakan untuk mencegah

terjadinya perdarahan akibat defisiensi vitamin K (Dewoto, 2009). Pada pasien sirosis hepatic yang disertai dengan perdarahan, dianjurkan untuk memberikan vitamin K 10 mg secara iv atau im selama 3 hari (Tambunan, 2019).

Penggunaan antikoagulan yang berlebihan, dosis vitamin K yang diberikan tergantung pada international normalised ratio (INR) dan tingkat perdarahannya. Dosis vitamin K yang diberikan adalah 0,5 mg sampai 5 mg dengan injeksi iv lambat atau sampai dengan 5 mg secara oral (Martindale, 2009). Untuk memperbaiki koagulopati yang disebabkan oleh penyakit hati, dianjurkan memberikan vitamin K1 dengan dosis minimal 1 mg secara oral setiap hari atau 10 mg secara intravena setiap minggu (Hunt, 2019).

2.3.5.1.2 Vasoaktif pada Perdarahan Varises Akut

1. Somatostatin dan Octreotid

Somatostatin menyebabkan terjadinya vasokonstriksi splanknik dan menghambat peningkatan postprandial aliran darah portal dan tekanan portal. Somatostatin diberikan segera untuk mengurangi pendarahan. Somatostatin bekerja dengan mengikat reseptor SST dan mengatur berbagai fungsi seperti penghambatan sekresi hormon, neurotransmisi, dan proliferasi sel. Somatostatin diberikan dengan dosis awal 250 mikrogram secara iv bolus, kemudian diikuti dengan 250-500 mikrogram tiap jam pemberian secara infus (Cremers and Ribeiro, 2019). Waktu paruh dari somatostatin sangat pendek yaitu 1-2 menit. Dengan demikian, pemberian secara infus diperlukan. Untuk menghentikan perdarahan, pengobatan dengan somatostatin harus dimulai lebih awal untuk mengontrol perdarahan dan mempermudah endoskopi (Wells et al., 2018).

Octerotid merupakan octapeptide yang terdiri dari empat rantai asam amino identik dengan somatostatin dan bekerja untuk mengurangi sirkulasi protokollateral karena memiliki waktu paruh yang lebih panjang yaitu 1-2 jam. Octreotide diberikan pada pasien yang

sudah pernah menjalani skleroterapi varises esofagus dan hasil skleroterapi tidak berhasil. Octreotid diberikan secara iv bolus yaitu 50 mikrogram kemudian diberikan secara infus 50 mikrogram tiap jam (Cremers and Ribeiro 2019).

2. Vasopresin dan Terlipresin

Vasopresin merupakan vasokonstriktor kuat dari kedua sirkulasi sistemik dan splanknik. Menyebabkan vasokonstriksi langsung pada sirkulasi splanknik dan mengakibatkan aliran darah portal menurun (Bari et al., 2019). Sebuah studi menunjukkan bahwa pemberian vasopresin secara intravena menyebabkan pengurangan hepatic venous pressure gradient (HVPG) dari 23% dan tekanan intravariceal 14% (Bhutta & Garcia-Tsao, 2020). 33 Penggunaan vasopresin secara tunggal atau kombinasi dengan nitroglicerine, tidak dianjurkan untuk terapi lini pertama pada perdarahan varises karena dapat menyebabkan vasokonstriksi non-selektif dan dapat menyebabkan iskemia miokard atau infark, aritmia atau gangguan pada cerebrovaskular. Vasopresin diberikan secara iv kontinue 0,2-0,4 unit/menit dan dapat ditingkatkan hingga dosis maksimal yaitu 0,8 unit/menit. Terlipresin (1-triglycyl-8-lysine-vasopresin) adalah analog sintetik dari hormon alami vasopresin dengan waktu paruh yang panjang dan menimbulkan efek samping yang relatif rendah. Terlipresin sering digunakan dalam pengobatan perdarahan gastrointestinal pada pasien dengan varises esofagus dan lambung, karena merupakan vasokonstriktor kuat pada sirkulasi splanknik (Sima et al., 2020). Terapi ini diberikan pada pasien dengan perdarahan yang tidak teratasi dengan pengobatan standart atau saat ada indikasi untuk meningkatkan perfusi ginjal pada pasien dengan sindrom hepatorenal. Terlipresin diberikan secara iv dengan dosis 2 mg setiap 4 jam untuk 48 jam pertama, diikuti dengan pemberian 1 mg secara iv setiap 4 jam (Bhutta & Garcia-Tsao, 2020).

2.3.5.1.3 Antibiotik pada Perdarahan Varises Akut

Pada pasien sirosis dengan perdarahan saluran cerna bagian atas, meningkatkan infeksi seperti spontaneous bacterial peritonitis (SBP). Infeksi bakteri ini terdapat pada 35% sampai 66% dari pasien sirosis hati dengan perdarahan varises, dan merupakan faktor resiko untuk perdarahan ulang awal. Pemberian antibiotik pada pasien dengan perdarahan saluran cerna bagian atas penting dilakukan segera setelah pasien tiba di rumah sakit. Kuinolon dan sefalosporin generasi ketiga banyak digunakan sebagai profilaksis, termasuk norfloksasin oral, siprofloksasin iv dan seftriakson (Lee et al., 2019).

1. Seftriakson

Pemberian seftriakson secara intravena merupakan profilaksis penyakit hati yang parah. Jangka pendek antibiotik profilaksis tersebut digunakan untuk pengobatan perdarahan varises (Lee et al., 2019). Perdarahan varises akut dapat meningkatkan resiko terjadinya infeksi oleh bakteri yang berkaitan dengan tingginya angka kematian dan terjadinya perdarahan secara berulang (Chen and Ghali, 2020).

Dosis seftriakson untuk pencegahan perdarahan varises akut adalah 1 g satu kali sehari secara intravena dengan durasi 5-7 hari (Garcia-Tsao & Bosch, 2020). Jika dibandingkan dengan norfloksasin, seftriakson mempunyai kemampuan yang lebih baik dalam mencegah terjadinya infeksi pada pasien dengan sirosis ChildPugh B dan C. Apabila bakteri gram negatif telah resisten terhadap golongan kuinolon, maka seftriakson dapat diberikan (Chen and Ghali, 2020)

2. Norfloksasin

Norfloksasin selektif bekerja terhadap bakteri gram negatif pada saluran pencernaan. Dosis norfloksasin adalah 400 mg diberikan secara PO dua kali sehari dengan durasi sama dengan

seftriakson yaitu 5-7 hari (Garcia-Tsao & Bosch, 2020). Norfloksasin digunakan dalam jangka waktu panjang apabila terjadi perkembangan spontanous bacterial peritonitis (SBP) (Bhutta & Garcia-Tsao, 2019).

3.Siprofloksasin

Ketika pemberian secara oral antibiotik tidak memungkinkan, antibiotik golongan kuinolon seperti siprofloksasin dapat diberikan secara intravena. Dosis siprofloksasin adalah 400 mg intravena atau 500 mg oral dua kali sehari (Chen and Ghali, 2020).

2.3.5.1.4 Non-selektif β -blocker Adrenergik pada Perdarahan Varises Akut

Penggunaan obat golongan non-selektif β -blocker telah terbukti dapat menurunkan hepatic venous pressure gradient (HVPG). Rata-rata penurunan dari hepatic venous pressure gradient (HVPG) dengan terapi β -blocker non-selektif adalah sebanyak 15%. Beberapa penelitian membuktikan bahwa perdarahan varises esofagus umumnya tidak terjadi sampai tekanan gradien lebih dari 12 mmHg. Oleh karena itu, penurunan hingga 15% dapat berpotensi mengurangi HVPG 12 atau 10,2 mmHg, sehingga dapat mengurangi resiko perdarahan (Tursi, 2019). Terapi farmakologi dengan menggunakan obat golongan non-selektif β -blocker dapat menggunakan obat propanolol, nadolol, dan carvedilol.

1. Propanolol

Terapi farmakologi untuk pencegahan perdarahan varises berulang dengan menggunakan golongan non-selektif β -blocker adrenergik yaitu propanolol (Sarin et al., 2018). Pemberian dosis propanolol yaitu 20 mg PO dua kali sehari dengan maksimum 320 mg/hari (Katzung et al, 2018).

2. Nadolol

Sebuah studi melaporkan manfaat yang signifikan terhadap pemberian nadolol pada perdarahan kecil, hal ini untuk mencegah terjadinya pertumbuhan varises dan perdarahan pertama (Sarin et al., 2018). Dosis awal nadolol adalah 40 mg diberikan PO satu kali sehari dengan dosis maksimum 240 mg/hari (Katzung et al, 2018).

3. Carvediol

β -blocker carvedilol memiliki aktivitas antagonis reseptor α -1, yang dapat mengakibatkan penurunan tekanan portal sehingga memungkinkan untuk mengurangi resiko perdarahan varises jika dibandingkan dengan β -blocker lainnya. Pengaruh β -blocker dapat dilihat melalui gradien tekanan vena hepatica yang merupakan hasil pengganti validasi dalam penilaian intervensi untuk perdarahan (Kimer et al., 2019). Dosis carvedilol 6,25 mg diberikan secara oral sekali sehari, maksimum 12,5 mg/hari (Bhutta & Garcia-Tsao, 2019).

2.3.5.1.5 Nitrat pada Perdarahan Varises Akut

Dalam keadaan perdarahan varises akut, nitrat digunakan secara kombinasi dengan vasopresin. Pemberian nitrat tidak hanya menurunkan tingkat efek samping dari vasopresin yang berhubungan dengan vasokonstriksi, tetapi juga memiliki efek aditif dalam mengurangi tekanan portal. Penggunaan nitrat saja dapat menurunkan tekanan portal tetapi mempunyai efek hipotensi. Oleh karena itu, penggunaan nitrat secara tunggal, tidak memiliki peran dalam pengobatan hipertensi portal karena efek hipotensi ini memiliki potensi merusak. Selain itu, nitrat juga dapat digunakan dalam kombinasi dengan non-selektif β -blocker (NSBB) untuk pencegahan perdarahan ulang setelah Acute Variceal Hemorrhage (AVH). Terapi nitrat dimulai dengan pemberian isosorbid-5-mononitrat 10 mg PO setiap malam, dengan peningkatan secara bertahap sampai maksimal 20 mg dua kali sehari. Pemberian isosorbid-5-mononitrat tetap dilanjutkan (Dipiro et al. 2015)

Terapi farmakologis pada perdarahan varises akut dapat dilakukan melalui obat vasoaktif antara lain adalah somatostatin dan octreotide serta vasopressin dan terlipresin. Sirosis dengan perdarahan gastrointestinal atas juga meningkatkan infeksi seperti *spontaneous bacterial peritonitis* (SBP). Oleh karena itu, pemberian antibiotik seperti seftriakson, norfloksasin, dan siprofloksasin perlu dilakukan. Adapun non-selektif β -blocker andergenik seperti propranolol, nadolol, serta carvedilol diberikan untuk menurunkan *hepatic venous pressure gradient* (HVPG) yang merupakan salah satu faktor risiko dari perdarahan varises akut. Sedangkan penggunaan nitrat secara kombinasi dengan vasopresin digunakan mengurangi tekanan portal. Selain dengan vasopressin, nitrat juga dapat dikombinasikan dengan *non-selektif β -blocker* (NSBB) untuk pencegahan perdarahan berulang (Stanley & Laine, 2019).

2.3.5.2 Terapi Non-Farmakologi

Terapi non-farmakologi dilakukan melalui skleroterapi endoskopi (STE) dan ligase varises endoskopi (LVE). STE dan LVE diketahui mampu menghentikan perdarahan hingga 90% secara efektif. Namun diketahui bahwa LVE lebih efektif dan memiliki kontrol yang lebih besar terhadap perdarahan, perdarahan ulang lebih rendah, dan efek samping lebih rendah dibandingkan dengan STE. Apabila STE maupun LVE yang dilakukan tidak memberikan dampak positif terhadap kontrol perdarahan, maka direkomendasikan untuk melakukan terapi farmakologi lain seperti balon tamponade, *transjugular intrahepatic portosystemic shunt* (TIPS), dan bedah (Boregowda, *et al.*, 2019).

2.3.5.3 Terapi Lain

Terapi lain yang juga dapat diberikan sebagai penatalaksanaan varises akut adalah pemberian proton pump inhibitor (PPI). PPI secara intravena direkomendasikan sebagai terapi perdarahan gastrointestinal atas akut dan diberikan sebelum endoskopi. PPI diketahui dapat

mengurangi bercak perdarahan dan penurunan perdarahan ulang (Zanetto & Garcia-Tsao, 2019).

2.4 Asam Traneksamat pada Sirosis Hati dengan Hematemesis Melena

2.4.1 Asam Traneksamat

Asam traneksamat adalah salah satu obat antifibrinolitik yang dimanfaatkan dalam manajemen dan tata laksana perdarahan yang berlebihan baik dalam perawatan primer maupun sekunder. Awalnya, asam traneksamat diperkenalkan untuk perdarahan menstruasi yang berat, namun sekarang sering direkomendasikan dalam berbagai prosedur bedah elektif untuk mengurangi kehilangan darah, serta juga sering digunakan untuk pengobatan perdarahan besar. Asam traneksamat diketahui menunjukkan manfaat akan penurunan kehilangan darah pasca operasi dan pengurangan mortalitas yang signifikan. Asam traneksamat adalah trans-stereoisomer dari asam 4-(aminometil)sikloheksan-karboksilat dan memiliki berat molekul 157 (Chauncey & Wieters, 2022).

2.4.2 Farmakodinamik Asam Traneksamat

Asam traneksamat memiliki efek yang bermanfaat pada fibrinolisis, fungsi trombosit dan sindrom inflamasi sistemik. Setelah trauma, pembedahan, atau paparan sirkulasi ekstrakorporeal, kemampuan tubuh untuk mengatur fibrinolisis lokal terlampaui dan fibrinolisis umum dapat terjadi yang menyebabkan koagulopati. Stres dinding endotel pembuluh darah mengaktifkan kaskade pembekuan yang menyebabkan aktivasi trombosit dan pembentukan sumbatan, produksi trombin dalam jumlah besar dan kemudian ikatan silang fibrin yang memperkuat gumpalan darah yang sedang berkembang (massa sel darah merah, sel darah putih, trombosit, fibrinogen, fibrin, dan plasminogen). Guna mencegah terjadinya pertumbuhan bekuan darah yang tidak terkendali, fibrinolisis juga diaktifkan. Fibrinolisis diaktifkan secara lokal oleh aktivator plasminogen yang ditemukan dalam endotel endovaskular serta diproduksi oleh makrofag yang mengubah

plasminogen menjadi plasmin dan mendorong fibrinolisis di tempat pembentukan gumpalan (Cai, *et al.*, 2020).

Asam traneksamat adalah turunan sintetis dari asam amino lisin dan menghambat fibrinolisis dengan cara berikatan secara reversibel dengan tempat pengikatan lisin pada plasminogen, sehingga mencegah pemecahan fibrin. Plasmin bekerja pada trombosit untuk mengurangi agregasi dan adhesi trombosit dan oleh karena itu asam traneksamat, dengan mengurangi pembentukan plasmin, membantu mempertahankan fungsi trombosit. Plasmin dan plasminogen juga menunjukkan efek proinflamasi termasuk aktivasi monosit dan produksi sitokin. Sedangkan, peran asam traneksamat dalam mengurangi inflamasi tidak sepenuhnya menjelaskan ekspresi beberapa gen proinflamasi yang berubah dalam pengaturan jantung setelah pemberian asam traneksamat (Earnshaw & Poole, 2019).

2.4.3 Farmakokinetik Asam Traneksamat

Asam traneksamat dapat mencapai konsentrasi plasma maksimum dalam waktu 3 jam setelah dosis oral dan penyerapannya tidak diperlambat oleh perut yang kenyang. Konsentrasi tertinggi terjadi dengan cepat setelah injeksi intravena dan turun secara multi eksponensial. Asam traneksamat memiliki volume distribusi 9-12L dan 3% terikat protein plasma. Asam ini memiliki kemampuan penetrasi yang baik pada cairan sendi dan membran sinovial serta melintasi plasenta dan barier darah-otak. Dalam cairan serebrospinal dan cairan humor, konsentrasinya 1/10 dari plasma dan dengan konsentrasi minimal dalam ASI (1/100), dianggap aman dalam pemberian ASI. Asam traneksamat diekskresikan tanpa perubahan dalam urin dan 90% diekskresikan dalam 24 jam pertama setelah dosis intravena. Dosis harus disesuaikan pada insufisiensi ginjal. Formulasi oral, topikal dan intravena tersedia tetapi penggunaan intra-serebral dan intratekal merupakan kontraindikasi karena aktivitas kejang pada hewan. Asam traneksamat memiliki masa simpan yang lama yaitu 3 tahun dan dapat disimpan pada suhu kamar.

Asam traneksamat intravena kompatibel dengan larutan elektrolit, glukosa dan asam amino serta dengan heparin (Earnshaw & Poole, 2019).

2.4.4 Indikasi Asam Traneksamat

Asam traneksamat mengurangi kehilangan darah pada pasien dengan fibrinolisis normal dan hiperfibrinolisis. Hiperfibrinolisis dapat terjadi setelah pembedahan, trauma, kerusakan jaringan atau paparan sirkulasi ekstrakorporeal di mana kemampuan alami tubuh untuk mengatur fibrinolisis lokal terlampaui dan fibrinolisis menjadi sistemik, yang menyebabkan koagulopati. Selain itu, selama pembentukan gumpalan, fibrinogen dikonsumsi dengan cepat dan asam traneksamat awal menjaga simpanan fibrinogen selama perdarahan. Oleh karena itu, koagulopati dicegah dengan memberikan asam traneksamat sedini mungkin. Hal tersebut adalah intervensi yang hemat biaya untuk mencegah perdarahan selama pembedahan besar di seluruh spektrum prosedur pembedahan, mengurangi rata-rata kehilangan darah peri-operasi, dan transfusi berikutnya. Transfusi darah mahal dan langka, terutama di daerah dengan sumber daya yang terbatas dan menimbulkan berbagai risiko bagi pasien termasuk reaksi terkait transfusi, imunomodulasi, dan infeksi yang ditularkan melalui transfusi (Chauncey & Wieters, 2022).

2.4.5 Dosis dan Rute Pemberian Asam Traneksamat

Dosis oral adalah 1-1,5 g (15-25 mg/kg) 2-3 kali per hari. Dosis intravena biasanya 0,5-1 g dengan injeksi lambat tiga kali sehari. Sebagai alternatif, dosis awal dapat diikuti dengan infus 25-50 mg/kg selama 24 jam. Dosis harus dikurangi menjadi 5-10 mg/kg intravena pada pasien dengan gagal ginjal (Chauncey & Wieters, 2022).

2.4.6 Interaksi Obat Asam Traneksamat

Asam traneksamat harus diberikan dengan hati-hati karena kemungkinan interaksi dengan antikoagulan, termasuk heparin dan warfarin, dan obat anti-pendarahan, termasuk konsentrat koagulan anti-inhibitor dan kompleks faktor IX. Interaksi lainnya mungkin termasuk

produk kontrasepsi hormonal, termasuk koyo dan pil, estrogen, dan tibolon. Meskipun aspirin dosis rendah belum dikaitkan dengan efek samping dengan asam traneksamat, obat antiinflamasi nonsteroid (NSAID), termasuk ibuprofen, aspirin, dan naproxen, harus diberikan dengan hati-hati (Zaib, *et al.*, 2022).

2.4.7 Kontraindikasi Asam Traneksamat

Asam traneksamat umumnya dapat ditoleransi dengan baik. Penggunaan asam traneksamat dapat beresiko fenomena tromboemboli sehingga penggunaannya harus secara hati-hati utamanya pada pasien yang memiliki faktor resiko lain misalnya kejadian trombotik dan penggunaan kontrasepsi. Namun dalam penelitian yang terbaru menunjukkan bahwa resiko tersebut belum dapat dibenarkan. Aktivitas kejang setelah penggunaan asam traneksamat juga telah dijelaskan, meskipun mekanismenya untuk hal ini belum dapat dipastikan (Chauncey & Wieters, 2022).

2.4.8 Efek Samping Asam Traneksamat

Penggunaan asam traneksamat dapat menyebabkan efek samping. Efek samping tersebut antara lain adalah gastrointestinal, mual, muntah, diare, dan dyspepsia. Efek samping lain yang mungkin terjadi adalah alergi dermatitis, namun kasus ini sangat jarang ditemui (Chauncey & Wieters, 2022).

2.4.9 Nama Dagang Asam Traneksamat

Tabel II. 2 Nama Dagang Asam Traneksamat

Kandungan	250 mg	500 mg
Nama dagang	Bentuk sediaan	
Asamnex	-	Tablet
Asam traneksamat	-	Tablet
	-	Ampul 5 ml
Kalnex	Kapsul	Tablet
	Ampul 5 ml	Ampul 5 ml

Intermic	Ampul 5 ml	-
Lexatrans	Tablet	Tablet
Lunex	Ampul 5 ml	Ampul 5 ml
Nexa	-	Tablet
	Ampul 5 ml	Ampul 5 ml
Nexitra	Kapsul	-
Plasminex	-	Tablet
	-	Ampul 5 ml
Pytramic	Tablet	Tablet
Ronex	Ampul 5 ml	Tablet
Tramix	-	Ampul 5 ml
Tranec	Ampul 5 ml	Kapsul
Tranxa	Ampul 5 ml	-
Traxcid	Kapsul	-

(Informasi Spesialite Obat, 2016)

