

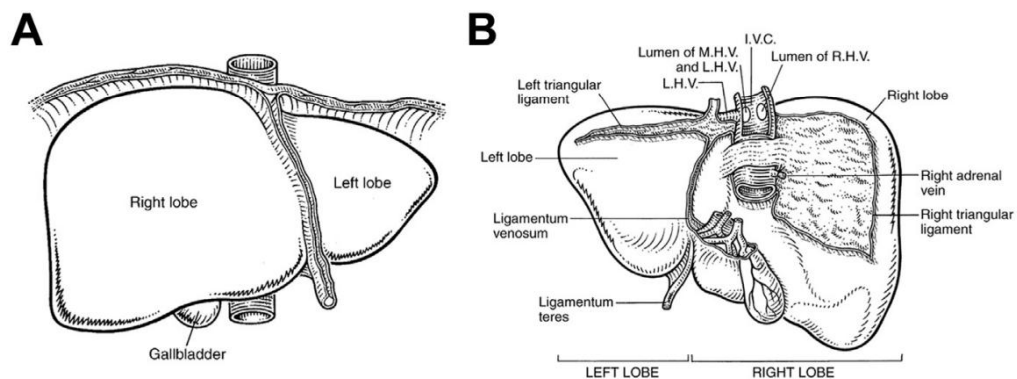
BAB II

TINJAUAN PUSTAKA

2.1 Hati

2.1.1 Anatomi dan Stuktur Hati

Hati merupakan organ yang paling besar dalam tubuh dengan berat sekitar 2% dari berat badan. Hati termasuk organ ekskresi dengan menghasilkan zat sisa metabolisme pada cairan empedu (Kalra *et al.*, 2023). Hati terletak dalam rongga abdomen bagian superior di bawah diafragma dan dilindungi oleh tulang rusuk sebelah kanan. Permukaan atas hati yang berkubah berhubungan 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 (Hopkins, 2020).

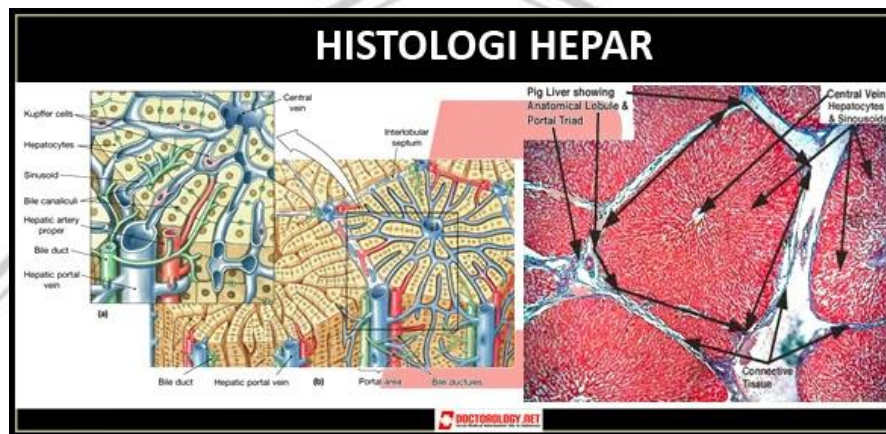


Gambar 2. 1 Gambar Anatomi Hati (Lowe & D'Angelica, 2016)

Hati memiliki 2 lobus, yaitu lobus kanan lobus kiri. Diantara 2 lobus terdapat vena porta yaitu jalur masuk keluar pembuluh darah. Lobus kanan memiliki ukuran 6 kali lebih besar yang terbagi menjadi lobus quadratus dan lobus caudatus. Lobus quadratus berada di inferior dan lobus caudatus berada di posterior. Lobus kiri berukuran lebih kecil dan berbentuk baji. Lobus kanan dan kiri terpisah pada bagian anterior oleh lipatan peritoneum yaitu ligament falsiformis dan pada bagian posterior oleh celah untuk ligament venosum (Nusi *et al.*, 2019). Hati berfungsi sebagai metabolisme tubuh dan juga mengubah zat buangan dan bahan racun untuk ekskresi kedalam empedu dan urine (Sutrisna, 2020).

2.1.2 Histologi Hati

Hati memiliki 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 akan dioksidasi 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).



Gambar 2. 2 Gambar Histologi Hati (Azmi, 2016)

Struktur hati pada potongan melintang akan terlihat pusat vena sentral yang dipisahkan oleh sinusoid hati. Pada sinusoid hati terdapat sel kuppfer yang berfungsi untuk memfagositosis partikel asing, berperan dalam respon imun dengan mengeluarkan berbagai sitokin proinflamasi (Isdadiyanto & Tana, 2019). Bagian hati dipisahkan oleh pembuluh darah dan jaringan ikat. Pembuluh darah di hati akan membentuk area portal. Dalam area portal ditemukan cabang vena porta, arteri hepatis, dan duktus biliaris.

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 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 (Sidikjanovna *et al.*, 2020).

Hepar tersusun oleh satuan, disebut lobulus hepaticus dengan sifat – sifat :

- Bentuk: prisma polygonal.
- Mengandung hepatocytus yang tersusun seperti lempeng radial; lempeng - lempeng menuju ke pusat lobulus yang ditempati vena centralis. Lempeng - lempeng saling beranatomosis semuanya. Di antara lempeng ada vasa sinusoidea:
- Dinding : dilapisi endothelium fenestratum selapis. Antara endotheliocytus juga terdapat celah - celah.
- Endotheliocytus dipisahkan dari dinding hepatocytus oleh celah : spatium perisinusoideum (disse) . Semua rongga berisi darah. Baik endotheliocytus maupun sinusoid mengandung sel makrofag, terkenal dengan nama reticulo endotheliocytus stellatus.

2.1.3 Fungsi Hati

Hati merupakan kelenjar terbesar dalam tubuh memiliki beberapa fungsi. Hati membentuk dan mengeluarkan empedu ke dalam saluran usus, glukokortikoid, estrogen, progesteron, testosteron dan menonaktifkan aldosteron (Rohmah, 2019). Empedu yang diproduksi setiap hari oleh hati, memiliki peran penting dalam menyerap lemak ke dalam usus halus. Empedu akan diserap kembali di dalam ileum

setelah membantu menyerap lemak dan akan kembali ke hati. Sebagian empedu akan berubah menjadi bilirubin setelah melakukan konjugasi. Hati memiliki fungsi lain seperti penyimpanan vitamin A, D, E, K, B12, glikogen, ekskresi bilirubin, penyerapan lemak, pertahanan suhu tubuh, pembentukan urea, dan detoksifikasi (Sutrisna, 2020).

2.1.3.1 Metabolisme Karbohidrat

Fungsi hati dalam metabolisme karbohidrat adalah menyimpan monosakarida dari usus halus yang diubah menjadi glikogen dalam jumlah besar, mengubah galaktosa menjadi glukosa. Glukosa akan mengalami glikogenolisis dengan melepaskan glukosa secara konstan di dalam darah untuk memenuhi kebutuhan tubuh dan membentuk senyawa kimia dari hasil perantara metabolisme karbohidrat (Aini, 2021).

2.1.3.2 Metabolisme Protein

Fungsi hati dalam metabolisme protein antara lain adalah untuk deaminasi, yaitu mengubah gugus amino dari asam amino untuk dijadikan sumber energi atau diubah menjadi karbohidrat dan lemak. Hati mengubah amoniak (NH_3) yang beracun bagi tubuh menjadi urea dan diekskresikan melalui urin. pembentukan protein plasma seperti alfa, beta-globulin, albumin, protombin, dan fibrinogen (Rohmah, 2019).

2.1.3.3 Metabolisme Lemak

Metabolisme lemak pada hati, antara lain: mengoksidasi asam lemak untuk menyuplai energi bagi fungsi tubuh yang lain dimana hati dapat menghasilkan asam lemak dari Asetil Ko-A, membentuk sebagian besar kolesterol, fosfolipid, mensuplai trigliserida dan lipoprotein yang menjadi asam lemak dari protein dan karbohidrat (Aini, 2021).

2.1.3.4 Metabolisme Obat

Metabolisme lainnya dari hati adalah metabolisme obat. Fungsi dalam hati adalah untuk membentuk lipofilik menjadi hidrofilik dengan melalui 2 fase yaitu fase I dan fase II. Fase terjadi dalam retikulum endoplasma. Metabolisme obat juga dapat dibantu organ lain seperti usus dan ginjal. Penyakit hati atau ginjal, kehamilan,

diabetes, jenis kelamin, usia, genetik, dan interaksi obat dengan obat lain juga dapat mempengaruhi metabolisme obat (Vaja & Rana, 2020).

2.1.3.5 Sekresi Empedu

Empedu adalah larutan berair fisiologis yang diproduksi dan disekresikan oleh hati. Empedu diproduksi oleh hepatosit dan kemudian dimodifikasi oleh kolangiosit yang melapisi saluran empedu. Awalnya, hepatosit memproduksi empedu dengan mengeluarkan bilirubin terkonjugasi, garam empedu, kolesterol, fosfolipid, protein, ion, dan air ke dalam kanalikulinya (saluran tipis antara hepatosit yang berdekatan yang akhirnya bergabung membentuk saluran empedu). Empedu mengalir melalui hati dalam serangkaian saluran, akhirnya keluar melalui saluran hepatic komunis. Empedu mengalir melalui saluran ini ke kantong empedu, tempat ia dipekatkan dan disimpan. Ketika distimulasi oleh hormon kolesistokinin (CCK), kantong empedu berkontraksi, mendorong empedu melalui saluran kistik dan masuk ke saluran empedu. Pada saat yang sama, *sfincter Oddi* berelaksasi, sehingga empedu dapat memasuki lumen duodenum (Baiocchi *et al.*, 2019). Hormon sekretin juga berperan penting dalam aliran empedu ke usus kecil. Dengan merangsang sel-sel saluran empedu dan pankreas untuk mengeluarkan bikarbonat dan air sebagai respons terhadap adanya asam di duodenum, sekretin secara efektif meningkatkan volume empedu yang masuk ke duodenum. Di usus kecil, asam empedu memfasilitasi pencernaan dan penyerapan lipid. Hanya sekitar 5% dari asam empedu ini yang akhirnya diekskresikan. Mayoritas asam empedu diserap kembali secara efisien dari ileum, disekresikan ke dalam sistem vena portal, dan dikembalikan ke hati dalam proses yang dikenal sebagai resirkulasi enterohepatik (Zhu *et al.*, 2019).

2.1.3.6 Detoksifikasi

Pada keadaan normal, ammonia dalam tubuh berasal dari metabolisme protein dan diproduksi bakteri usus. Hati berperan dalam detoksifikasi ammonia menjadi urea yang kemudian akan dikeluarkan oleh ginjal. Gangguan detoksifikasi oleh sel hati akan meningkatkan kadar ammonia dan menyebabkan gangguan kesadaran yang disebut dengan ensefalopati atau koma hepatikum (Fitra *et al.*, 2019).

2.1.3.7 Fungsi Lain

Fungsi hati yang lain diantaranya hati merupakan tempat penyimpanan vitamin, hati sebagai tempat menyimpan besi dalam bentuk feritin, hati membentuk zat-zat yang digunakan untuk koagulasi darah dalam jumlah banyak dan hati mengeluarkan atau mengekskresikan obat-obatan, hormon dan zat lain (Aini, 2021).

2.2 Sirosis Hati

2.2.1 Definisi Sirosis Hati

Sirosis hati merupakan kondisi yang didefinisikan sebagai gangguan histopatologi dan berbagai manifestasi klinis serta berbagai komplikasi, dimana pada sirosis hati terjadi pergantian sel hepatosit menjadi jaringan parut (fibrosis) sehingga terjadi fungsi hati yang diperantarai oleh sel hepatosit dan mengganggu bentuk arsitektur hati dengan pembentukan nodul-nodul regenerative (Jiménez Herrerías, 2022).

2.2.2 Epidemiologi Sirosis Hati

Sirosis merupakan penyebab kematian ketiga setelah penyakit kardiovaskular dan kanker pada pasien yang berusia diantara 45 hingga 46 tahun. Sirosis menduduki peringkat ke tujuh terbesar di dunia. Sirosis lebih banyak menyerang laki-laki dibandingkan perempuan (rasio 1,6:1). Rata-rata usia penderita terbanyak adalah 30 hingga 59 tahun, dengan usia puncak pada 40 hingga 49 tahun. Diperkirakan kejadian sirosis di Amerika sebanyak 360 per 100.000 jiwa (B. Li *et al.*, 2018). Pada 2010, sirosis hati diperkirakan 2% penyebab dari semua kematian global, yang setara dengan satu juta kematian (Jimenez B *et al.*, 2018). Di Indonesia, belum ada data resmi nasional tentang sirosis hepatic. Namun dari beberapa laporan rumah sakit umum pemerintah, prevalensi sirosis hepatic yang di rawat di bangsal penyakit dalam umumnya berkisar antara 3,6 - 8 4 % di Jawa dan Sumatra, sedangkan di Sulawesi dan Kalimantan di bawah 1%. Secara keseluruhan rata-rata prevalensi sirosis adalah 3,5 % dari seluruh pasien yang dirawat di bangsal penyakit dalam atau rata-rata 47,4 % dari seluruh pasien penyakit hepar yang dirawat dengan perbandingan pria dan wanita adalah 2,1 : 1 dan usia rata-rata 44 tahun (Lovena *et al.*, 2017).

2.2.3 Etiologi Sirosis Hati

Sirosis memiliki beberapa penyebab. Secara geografis etiologi sirosis hati di negara-negara barat yang paling sering terjadi meliputi konsumsi alkohol, hepatitis B dan C, obat-obatan atau toksin, kolestasis hepatic intra dan ekstra, gangguan system kekebalan dan penyakit hati lemak non alkoholik (NAFLD). Salah satu etiologi yang paling banyak menyebabkan sirosis adalah non-*alcoholic fatty liver disease* (NAFLD). NAFLD mencakup spektrum gangguan yang luas dari *steatosis* sederhana hingga *steatohepatitis*, yang dapat berkembang menjadi keadaan yang mengancam jiwa termasuk sirosis dan karsinoma hepatoseluler (Fança-Berthon *et al.*, 2021). Oleh karena itu, sirosis hati yang terjadi pada pen-derita NAFLD perlu mendapat perhatian khusus untuk mencegah mortalitas penyakit ini (Joshi *et al.*, 2021).

Penyebab sirosis paling umum adalah hepatitis B (51,8%). Studi yang dilakukan oleh Kovalak dan Setiawan di Amerika menunjukkan penyebab umum sirosis adalah hepatitis C, penyakit hati alkoholik (ALD), dan non-alkoholik (NAFLD). Demikian juga penelitian oleh Bhattarai *et al* di Nepal dan Bhattacharyya *et al* di India menyebutkan penyebab sirosis paling umum adalah penyakit hati alkoholik (ALD) (Kalista *et al.*, 2019b).

2.2.4 Patofisiologi Sirosis Hati

Sel endotel sinusoidal (*sinusoidal endothelial cells*), sel stelata (*hepatic stellate cells*), dan sel kupffer (*kupffer cells*) adalah sel yang terlibat dalam penyakit sirosis hati. Sel stelata (*sinusoidal endothelial cells*) merupakan bagian dari dinding sinusoid hati yang berfungsi untuk menyimpan vitamin A. Ketika terkena paparan, sel akan teraktivasi berubah menjadi miofibroblas dan akan menghasilkan fibrosis. Konsumsi alkohol berlebihan mengakibatkan fibrosis perisinusoidal meningkat. Sel kupffer (*kupffer cells*) sebagai antivirus melapisi dinding sinusoid dan akan melepaskan mediator berbahaya jika terpapar agen yang merugikan. adalah makrofag satelit yang juga melapisi dinding sinusoid. Patogenesis sirosis juga melibatkan hepatosit, karena hepatosit yang rusak melepaskan spesies oksigen reaktif dan mediator inflamasi yang dapat mendorong pengaktifan sel stelata dan fibrosis hati. Secara intrahepatik, sel endotel sinusoidal mensintesis endotelin-1 (ET-1) dan oksida nitrat (NO). Kedua sel tersebut akan bekerja pada sel stelata dan

menyebabkan kontraksi sinusoid. Dalam pasien sirosis hati, produksi endotelin-1 (ET-1) dan sensitivitas reseptor meningkat seiring dengan penurunan oksida nitrat (NO), dan memicu terjadinya hipertensi portal (Sharma & John, 2023).

Patofisiologi sirosis melibatkan degenerasi progresif hepatosit yang menyebabkan munculnya nodul generatif dan fibrosis. Sel stellata cedera di hepar menyebabkan perubahan pada vaskularisasi hati sehingga fungsi hepatoseluler turun dan hipertensi portal (Engelmann *et al.*, 2021). Patofisiologi sirosis hepatis yakni penyakit sirosis hepatis menyebabkan jaringan parut menghalangi aliran darah dari usus yang kembali ke jantung dan meningkatkan tekanan pada vena portal hipertensi portal. Ketika tekanan pada vena portal tinggi, darah yang mengalir melalui vena-vena akan lebih rendah untuk mencapai jantung. Akibat adanya peningkatan aliran darah maka vena pada kerongkongan bagian bawah dan lambung bagian atas akan mengembang, itulah yang disebut 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. Varises dapat pecah dan mengakibatkan perdarahan gastrointestinal yang masif. Hal ini dapat mengakibatkan kehilangan darah secara tiba-tiba, penurunan curah jantung dan apabila kelebihan akan mengakibatkan penurunan perfusi jaringan. Selain varises esofagus, dapat juga terjadi esofagastritis korosiva, tukak esofagus dan sindroma Mallory-weiss. Esofagastritis ini terjadi akibat benda asing yang mengandung asam sitrat dan asam HCL yang bersifat korosif mengenai mukosa mulut, esofagus dan lambung seperti yang terkandung dalam air keras (H_2SO_4) sehingga penderita akan mengalami muntah darah, rasa panas seperti terbakar, nyeri dada dan epigastrium. Sindroma Mallory-weiss terjadi dibagian bawah 11 esofagus dan lambung, gangguan ini disebabkan karena muntah-muntah yang lama dan kuat sehingga menimbulkan peningkatan intra abdomen dan menyebabkan pecahnya arteri submucosa esofagus, kemudian laserasi pada esofagus yang terjadi dapat merobek pembuluh darah sehingga menimbulkan perdarahan. Sirosis hepatis ini ditandai dengan adanya pergantian jaringan hati normal dengan fibrosis yang menyebar dan mengganggu struktur serta fungsi hati. Fibrosis timbul diawali dengan nodul-nodul yang lambat laun hepatic lobus dan sirkulasi darah akan terganggu dan mengakibatkan

terjadinya deformasi organ hati, pergeseran dan sirosis. Sirosis hepatis mengakibatkan hipertensi portal maupun hypoalbuminemia dan menyebabkan kelebihan volume cairan dan ditandai dengan akumulasi dalam rongga perut (asites) dan edema perifer, edema perifer ini mengakibatkan timbulnya ekspansi paru yang terganggu sehingga timbul masalah keperawatan pola nafas tidak efektif, resiko perfusi gastrointestinal tidak efektif dan resiko perdarahan dan masalah nyeri akibat inflamasi akut yang berdampak pada gangguan intoleransi aktifitas (Yusminingrum *et al.*, 2019).

2.2.5 Manifestasi Klinis

Sirosis hati memiliki perjalanan penyakit yang lambat dan tanpa gejala serta biasanya tidak dicurigai sampai timbul komplikasi penyakit hati. Kebanyakan pasien yang datang biasanya mengalami dekompensasi dengan komplikasi seperti perdarahan varises, peritonitis bakterial spontan, atau ensefalopati hepatic (Yoshiji *et al.*, 2021). Penderita sirosis hati biasanya mengalami lemas, mudah lelah, berat badan turun. Gejala lain yang terjadi pada laki-laki antara lain payudara membesar, testis mengecil, menurunnya hasrat berhubungan seks. Gejala menjadi lebih jelas jika sudah lanjut (dekompensasi), terutama jika terdapat gagal hati dan efek samping hipertensi portal seperti demam ringan, rambut rontok, dan gangguan tidur. Kondisi ini bisa disertai dengan kelainan menstruasi pada wanita, kelainan pembekuan darah, gusi berdarah, epistaksis, penyakit kuning disertai urine (seperti teh pekat), muntah darah, melena, serta kelainan mental seperti lupa, sulit konsentrasi, kebingungan, susah tidur, bahkan koma (Kalista *et al.*, 2019a).

Pasien dengan sirosis dekompensasi mungkin muncul dengan ikterus yaitu warna kuning pada kulit dan sklera mata akibat peningkatan bilirubin dalam darah, pruritus, tanda-tanda perdarahan saluran cerna bagian atas (hematemesis, melena, hematochezia), distensi abdomen akibat asites, atau kebingungan atau perubahan perilaku akibat ensefalopati hepatic dan hipertensi portal (Hasan Darmawan & Agustina Agustina, 2023).

2.2.6 Data Klinis dan Data Laboratorium Sirosis Hati

2.2.6.1 Data Klinis

Data klinis pada pasien sirosis hati, meliputi (Marselina, 2017) :

1. *Spider angio maspider-angiomata*, juga dikenal sebagai *spider telangiectasia*, adalah lesi pembuluh darah yang dikelilingi oleh banyak vena kecil. Bahu, wajah, dan lengan atas adalah tempat umum untuk menemukan tanda-tanda ini.
2. Garis-garis merah pada permukaan tenar dan subtendinosa yang disebut *eritema palmar*. Hal ini juga terkait dengan perubahan metabolisme estrogen. Selain itu, indikator ini tidak terbatas pada individu dengan sirosis. Selain itu, juga terdapat pada rheumatoid arthritis, hipertiroidisme, keganasan hematologi, dan kehamilan.
3. Perubahan kuku-kuku *Muchrche* berupa pita putih horizontal dan dipisahkan dengan warna normal kuku.
4. Jari gada, yang biasanya terasa nyeri lebih sering terjadi pada sirosis bilier. Alkoholisme dikaitkan dengan kontraktur Dupuytren, yang terjadi karena fibrosis fasia palmar dan menyebabkan kontraktur fleksi pada jari. Namun, sirosis tidak secara spesifik dikaitkan dengan kondisi ini.
5. Hepatomegali, dimana ukuran hati yang mengalami sirosis bisa lebih besar, normal, atau mengecil. Palpasi hati menunjukkan sirosis nodular padat.
6. Splenomegali sering terjadi, terutama akibat sirosis non- alkohol.
7. Asites, yaitu penimbunan cairan pada rongga peritoneum akibat hypoalbuminemia dan hipertensi portal.
8. Fetor hepaticum, terdapat bau napas yang khas pada pasien sirosis.
9. Ikterus pada kulit dan membran mukosa akibat bilirubinemia. Selain itu, terdapat gejala lain seperti: suhu rendah akibat nekrosis hati, vesikolitiasis berhubungan dengan hemolisis, pembesaran kelenjar parotis, terutama pada kasus sirosis alkoholik.

2.2.6.2 Data Laboratorium

Sirosis dicurigai bila ditemukan perbedaan dalam dilakukan pemeriksaan laboratorium saat pemeriksaan. Tes penilaian penunjang penyakit sirosis hati antara lain adalah aminotransferase, alkali fosfatase, dan γ -glutamyl transpeptidase (GGT), bilirubin, albumin, nilai aspartat aminotransferase (AST) atau serum

glutamil oksaloasetat transaminase (SGOT) dan alanin aminotransferase (ALT) atau serum glutamil piruvat transaminase (SGPT) dan waktu protombin (Saskara & Suryadarma, 2018).

- Aminotransferase

Terdapat sedikit peningkatan pada *aspartate aminotransferase* (AST) dan *serum glutamyl oxaloacetate* (SGOT) serta *aspartate aminotransferase* (ALT) atau *serum glutamyl pyruvate transaminase* (SGPT). Kadar transaminase yang normal tidak menunjukkan sirosis, meskipun AST lebih tinggi dibandingkan ALT. Kadar ALT yang tinggi dalam darah dapat mengindikasikan bahwa Anda mengalami kerusakan hati dan/atau kondisi hati (Moriles & Azer, 2020).

- Alkaline Fosfatase

Alkali fosfatase adalah sekelompok isoenzim, yang terletak di lapisan luar membran sel. Mereka mengkatalisis hidrolisis ester fosfat organik yang ada di ruang ekstraseluler (M. R. Green & Sambrook, 2020). Alkaline fosfatase biasanya meningkat pada sirosis, tetapi tidak lebih dari dua sampai tiga kali nilai normal. Di hati, alkali fosfatase bersifat sitosolik dan terdapat di membran kanalikular hepatosit. Alkali fosfatase hadir dalam konsentrasi yang menurun di plasenta, mukosa ileum, ginjal, tulang, dan hati (Vimalraj, 2020).

- Gamma-glutamil transpeptidase (GGT)

Enzim yang terdistribusi luas dan paling tinggi konsentrasinya pada hepatosit . Pada penyakit hepar berkorelasi cukup baik dengan alkali fosfatase dan bersifat spesifik (Mmn, 2019). Enzim GGT banyak ditemukan di hepatosit. GGT mengalami peningkatan jika memiliki gaya hidup konsumsi alkohol berlebihan (Nivukoski *et al.*, 2019). Peningkatan aktivitas enzim ini dalam plasma darah mengindikasikan adanya kerusakan hepar dan saluran empedu serta dapat juga digunakan sebagai penanda pada kasus kerusakan hepar akibat konsumsi alkohol berlebihan, penyakit perlemakan hati dan inflamasi hati lainnya (Gumay & Syazili, 2020).

- Bilirubin

Bilirubin adalah metabolit penting dari heme (ferroprotoporphyrin IX), sebuah kompleks koordinasi yang berfungsi untuk mengkoordinasikan zat besi dalam berbagai protein. Bilirubin merupakan zat yang berpotensi beracun. Namun, tubuh telah mengembangkan mekanisme untuk detoksifikasi dan pembuangan yang aman. Bilirubin dalam tubuh disimpan pada empedu. Apabila terjadi kerusakan pada penyakit sirosis, maka kadar bilirubin akan mengalami peningkatan (Dosch *et al.*, 2019).

- Albumin

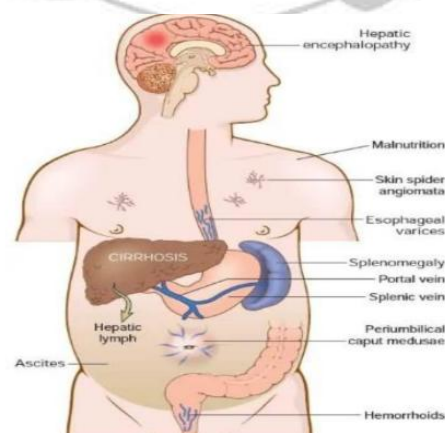
Albumin adalah protein terbesar dalam serum manusia yang dihasilkan oleh hati. Fungsi albumin sebagai protein carier, asam lemak, mengatur nutrisi dan membantu untuk menjaga tekanan osmosis tubuh. Konsentrasi albumin, yang dibuat pada jaringan hati, akan menurun seiring terjadinya perburukan sirosis (Keller, 2019).

- Trombositopenia

Trombositopenia adalah suatu keadaan dimana jumlah hitung trombosit kurang dari 150.000 / μ L. Trombositopenia dapat terjadi akibat sekuestrasi trombosit oleh limpa (Wundiawan *et al.*, 2023). Kehadiran trombositopenia mencerminkan etiologi dasar yang kompleks seperti kerusakan trombosit (Chao *et al.*, 2021). Peningkatan auto-antibodi dan kompleks imun yang menyebabkan trombosit dibersihkan oleh sistem kekebalan tubuh sehingga terjadi peningkatan penghancuran trombosit yang menyebabkan trombositopenia. Kerusakan paru-paru menyebabkan aktivasi trombosit, agregasi dan pembentukan mikrotrombus serta mengurangi jumlah kapiler paru-paru dan fragmentasi megakariosit. Aktivasi trombosit, agregasi dan pembentukan mikrotrombus dapat meningkatkan konsumsi trombosit, sehingga mengurangi jumlah sirkulasi trombosit dan menyebabkan trombositopenia. Sedangkan penurunan jumlah kapiler paru-paru dan fragmentasi megakariosit menyebabkan penurunan produksi trombosit yang akan menyebabkan juga penurunan sirkulasi trombosit sehingga terjadi trombositopenia (Talnoni & Gunawan, 2020).

- Waktu protrombin digunakan untuk menguji tingkat disfungsi sintesis di hati. Pada sirosis akan memerlukan waktu yang lebih lama. Diakibatkan ketidakmampuan untuk mengeluarkan air bebas sehingga menyebabkan penurunan natrium serum, merupakan ciri paling umum yang terjadi pada sirosis disertai asites. (Made *et al.*, 2018)
- Serum Natrium akan menurun terutama pada sirosis dengan asites, dikaitkan dengan ketidakmampuan ekskresi air bebas.
- Pemeriksaan kadar elektrolit bagi pasien yang menggunakan diuretik.
- Masa protombin yang berkurang merupakan ciri penurunan fungsi hati. Diberikan vit. K secara parenteral untuk memperpanjang masa protrombin.
- Kemampuan sel hati untuk memproduksi glikogen berkurang, sehingga kadar gula dalam darah meningkat.
- Pengecekan AFP, dimana sangat penting dilakukan untuk mengidentifikasi transformasi ke arah keganasan, termasuk pemeriksaan marker serologi virus seperti HBS Ag/HBS Ab, HbeAg/HbeAb, HBV DNA, dan HCV RNA. Nilai AFP antara 500 dan 1000 menunjukkan kemungkinan kanker hati primer.
- Untuk pemeriksaan adanya SBP dapat dilakukan dengan cara melihat WBC pada pasien ditandai dengan terjadinya perubahan nilai normal 4-10.103 / μ L. Serta dapat melihat dari nilai PMN atau Polimorfonuklear dalam darah ditandai dengan adanya peningkatan $\geq 250/\text{mm}^3$.

2.2.7 Komplikasi Sirosis Hati



Gambar 2. 3 Komplikasi Sirosis Hati

2.2.7.1 Hipertensi Portal

Hipertensi portal merupakan kondisi terjadinya peningkatan tekanan dalam sistem vena portal yang ditentukan oleh peningkatan gradien tekanan portal (perbedaan tekanan antara tekanan vena portal dan tekanan di dalam vena cava inferior atau vena hepatic) yang dapat diukur dengan Hepatic Venous Pressure Gradient (HVPG) dengan batas normal gradien tekanan ≤ 5 mmHg, jika lebih dari itu dapat menjadi tanda adanya hipertensi portal (Oliver *et al.*, 2022). Normalnya tekanan portal berkisar 5-10mmHg, sedangkan untuk dikatakan peningkatan tekanan portal (hipertensi portal) jika tekanannya meningkat lebih dari 15mmHg. Tekanan darah dalam sinusoid meningkat ditransmisikan kembali ke pembuluh darah portal. Karena vena portal tidak memiliki katup, tekanan tinggi ini ditransmisikan kembali ke vaskular lainnya, sehingga terjadi splenomegali, portal-to-systemic shunting, dan komplikasi sirosis lainnya. Hipertensi portal merupakan hasil dari kombinasi peningkatan arus masuk venaportal dan peningkatan resistensi terhadap aliran darah portal (Nwoha, 2019).

2.2.7.2 Varises Esofagus

Varises esofagus merupakan komplikasi dari penyakit sirosis hati yang ditandai dengan munculnya nodul regeneratif (Kalista *et al.*, 2019b). Varises esofagus sebelumnya disebabkan oleh hipertensi portal dimana sirkulasi vena portal pada hati tersumbat kemudian dapat pecah, dan mengalami sirosis hati (Sutrisna, 2020).

Varises esofagus adalah pembuluh darah mengalami perkembangan di submukosa esofagus bagian bawah, tetapi dapat terjadi juga di bagian atas esofagus dan meluas ke perut dampak dari hipertensi portal. Varises esofagus ditandai dengan muntah darah yang diikuti dengan melena (Robins, 2019). Varises esofagus dapat meningkat bersama besarnya ukuran varises. Varises esofagus kecil memiliki resiko sebesar 5%, sedangkan resiko pada varises esofagus besar mencapai 15% (Kovacs & Jensen, 2019).

Frekuensi varises esofagus di Dunia berdasarkan WHO (2018) menyebutkan bahwa sekitar 30% -70% pasien obstruksi pada sirkulasi vena porta, pada hati yang mengalami sirosis menyebabkan pasien mengalami

varises esofagus, sedangkan varises gaster sekitar 5% -33%. Sepertiga pasien dengan varises esofagus akan terjadi perdarahan yang serius dari varisesnya. Asean Jurnal Kesehatan (2018) merilis kejadian perdarahan saluran cerna yang disebabkan varises esofagus mendapat 54,7%. Di Indonesia pasien dengan varises esofagus mencapai 3-8% dari semua kasus gangguan sirosis hepatis dengan mortality -4% per tahun (Kemenkes RI, 2019). Data di RSCM sepanjang tahun 2021-April 2022 pasien dengan varises esofagus sebanyak 140 orang. Etiologi varises esofagus adalah hipertensi portal. Hipertensi portal dapat terjadi pada penyakit-penyakit yang mempengaruhi aliran darah portal. Di negara barat, penyebab tersering adalah konsumsi alcohol dan virus hepatitis. Sedangkan di Asia dan Afrika, penyebab tersering adalah schistosomiasis dan hepatitis B atau C (Perez et al., 2021a).

2.2.7.3 Asites

Asites merupakan cairan yang berlebihan pada rongga peritoneum. Asites secara klinis adalah dampak dari terjadinya komplikasi dari sebuah penyakit contohnya adalah sirosis hati (Christianto *et al.*, 2020). Dari definisinya asites memiliki berbagai sebutan lain yaitu efusi abdominal atau hydroperitoneum. Asites bisa disebabkan karena hati tidak mampu menghasilkan protein yaitu albumin. Asites sebenarnya bukan sebuah penyakit melainkan sebuah manifestasi klinis dari sebuah penyakit tertentu. Asites merupakan kondisi yang bisa disembuhkan bila penyakit penyebabnya dapat di diagnosa dan disembuhkan. Hepatitis B dapat menyebabkan peradangan hati akut atau kronis yang dapat berlanjut menjadi sirosis (Nwoha, 2019).

2.2.7.4 Spontaneous Bacterial Peritonitis (SBP)

Spontaneous bacterial peritonitis (SBP) merupakan istilah yang digunakan untuk menggambarkan infeksi akut asites, akumulasi cairan abnormal pada abdomen, tanpa kejelasan sumber infeksi (Hassan & Moonka, 2018). SBP adalah peradangan pada selaput serosa yang melapisi rongga abdomen dan organ viseral di dalamnya (peritoneum) dan merupakan kegawatdaruratan yang umumnya disertai dengan bakteremia atau sepsis (Mannana *et al.*, 2021). Berdasarkan penyebabnya peritonitis terbagi menjadi peritonitis primer, peritonitis sekunder dan

peritonitis tersier (Kandou, 2024). Peritonitis primer disebut juga sebagai peritonitis bakterial spontan (spontaneous bacterial peritonitis) yang penyebarannya melalui hematogen. Pada peritonitis primer infeksi peritoneum tanpa sumber infeksi yang jelas. Pada orang dewasa, peritonitis primer biasanya dilaporkan pada pasien dengan sirosis hati dengan asites (Robiyanto *et al.*, 2019). Peritonitis sekunder disebut juga surgical peritonitis merupakan infeksi yang berasal dari traktus gastrointestinal yang paling sering terjadi dan disebabkan berbagai infeksi bakteri. Peritonitis tersier didefinisikan sebagai tahap lanjutan dari peritonitis primer dan sekunder yang sering terjadi pada pasien dengan immunocompromised dan pasien-pasien yang memiliki penyakit bawaan (Sayuti, 2020). Mekanisme utama dalam SBP adalah translokasi bakteri dari usus ke rongga peritoneum. Hal ini terjadi ketika bakteri, biasanya dari flora usus normal, berpindah ke dalam aliran darah dan kemudian ke cairan asites. Faktor dari proses ini dapat disebabkan oleh kerusakan pada mukosa usus atau peningkatan permeabilitas usus, yang sering terjadi pada pasien dengan sirosis hati. Gangguan keseimbangan mikrobiota usus dapat meningkatkan risiko translokasi bakteri. Perubahan dalam komposisi mikrobiota usus pada pasien sirosis juga dapat menyebabkan pertumbuhan bakteri patogen yang lebih tinggi. Diagnosis SBP ditegakkan dengan peningkatan jumlah leukosit polimorfonuklear (PMN). Jumlah PMN di atas 250 sel/mL dalam cairan asites merupakan kriteria diagnosis definitif untuk SBP (Afifah *et al.*, 2022).

2.2.7.5 Ensefalopati Hepatik

Ensefalopati hepatic atau Portal Systemic Encephalopathy merupakan kelainan disfungsi otak neuropsikiatrik kompleks yang dihasilkan dari penyakit hati kronis dengan manifestasi klinis mulai dari yang ringan hingga berat (Erbay, 2023). Ensefalopati hepatic terjadi akibat peningkatan neurotoksin atau toksisitas ammonia. Ammonia adalah hasil produksi koloni bakteriusus dengan aktivitas enzim urease, terutama bakteri gram negatif anaerob yang disertai dengan ketidakmampuan pembersihannya oleh sel hati yang sudah rusak. Konsentrasi ammonia meningkat 5-10 kali lebih tinggi dari sistem portal yang mengakibatkan turunnya fungsi neuron, sitotoksitas, pembengkakan sel dan glutamate. Ammonia akan masuk ke hati melalui vena porta untuk detoksifikasi. Saat dalam kondisi sirosis detoksifikasi ammonia oleh hati akan mengalami penurunan pada massa

hepatosit fungsional dan pada shunting portosistemik yang membawa darah mengandung ammonia masuk ke dalam aliran sistemik tanpa melewati hati. Gejala klinis ensefalopati hepatic antara lain adalah mengantuk, pingsan hingga koma (Kurniawan *et al.*, 2022).

2.2.7.6 Sindrom Hepatorenal

Sindrom hepatorenal atau hepatorenal syndrome adalah sebuah kumpulan gejala yang dapat mengancam jiwa akibat gangguan fungsi ginjal yang disebabkan oleh penyakit hati yang kronik. Pasien dengan kondisi ini datang dengan tanda dan gejala gagal hati serta penurunan buang air kecil karena menjadi oliguria. Sindrom hepatorenal merupakan komplikasi akhir pada pasien sirosis hati dengan ascites. Kondisi ini dapat meningkatkan morbiditas dan bahkan berakibat fatal (kematian). Tanda khas sindrom hepatorenal adalah terjadinya vasokonstriksi ginjal. Karakteristik pola hemodinamik pasien antara lain: peningkatan curah jantung (cardiac output), penurunan resistensi vaskuler sistemik, dan peningkatan resistensi vaskuler renal. Sindrom hepatorenal diklasifikasikan menjadi tiga kelompok, yaitu hepatorenal syndrome dengan acute kidney injury (HRS-AKI), hepatorenal syndrome dengan acute kidney disease (HRS-AKD), dan hepatorenal syndrome dengan chronic kidney disease (HRS-CKD). Penatalaksanaan sindrom hepatorenal dapat dilakukan hemodialisis atau peritoneal dialisa meskipun pada beberapa kasus dilaporkan masih kontroversial. Walaupun tidak terdapat penelitian kontrol yang mengevaluasi efektifitas dari dialisa pada kasus ini, tetapi pada laporan penelitian tanpa kontrol menunjukkan efektifitas yang buruk, karena banyaknya pasien yang meninggal selama pengobatan dan terdapat insiden efek samping yang cukup tinggi. Pada beberapa pusat penelitian hemodialisa masih tetap digunakan untuk pengobatan pasien dengan HRS yang sedang menunggu jadwal transplantasi hati. Pilihan pengobatan yang terbaik tetap transplantasi hati (Angeli *et al.*, 2019).

2.2.8 Penatalaksanaan Sirosis Hati

Terapi farmakologi pada sirosis hati memiliki tujuan untuk mencegah kerusakan hati yang lebih lanjut, mengatasi gejala, dan menangani komplikasi yang muncul seperti varises esofagus, asites, SBP, ensefalopati hati. Adapun terapi rekomendasi untuk sirosis hati sebagai berikut (Perez *et al.*, 2021).

Tabel II. 1 Perawatan untuk Komplikasi Sirosis Hati

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 • <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 ceftriaxone (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 hati	<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 diuretik • Tantangan albumin • \pm saline hipertonik
Sindrom hepatorenal	<ul style="list-style-type: none"> • Albumin, oktretida, dan midodrine (norepinefrin atau vasopressin di ICU) • Pertimbangkan transplantasi

2.2.8.1 Terapi Non Farmakologi

Penyebab sirosis mempengaruhi cara pengobatannya. Tujuan pengobatan adalah menghentikan perkembangan penyakit dan menghindari zat yang

memperparah kerusakan hati. Jika koma hepatic tidak terdeteksi, diet harian 2000-3000 kalori dan 1 g/kg protein harus disertakan. Ada tiga jenis diet untuk penyakit liver, masing-masing berdasarkan gejala dan kesehatan pasien. Diet Hati I (DH I), Diet Hati II (DH II), dan Diet Hati III (DH III) termasuk diet untuk penyakit liver. Program ini juga mencakup diet rendah natrium. (Darwis, 2017).

1. Diet rendah garam I (DGR I) diresepkan untuk pasien dengan hipertensi berat, asites, atau edema. Dalam pengolahan makanan, garam meja tidak ditambahkan. Jauhi makanan yang mengandung persentase natrium tinggi. Diet rendah sodium mengandung 200-400 mg sodium.
2. Diet hati I (DH I) Ini diberikan kepada pasien dengan gejala parah atau yang nafsu makannya kembali setelah koma. Makanan disajikan dalam bentuk lunak atau kecil/parut tergantung kondisi pasien. Hanya tiga puluh gram protein yang disediakan setiap hari, dan lemak dicerna dengan cepat. Dimungkinkan untuk menggunakan formula enteral yang mengandung leusin, valin, dan isoleusin, juga dikenal sebagai asam amino rantai cabang atau BCAA. Berikan hingga 1 liter cairan per hari jika asites terdeteksi dan diuresis tidak lengkap.
3. Diet hati II (DH II) Sebagai transisi pola makan, pasien dengan nafsu makan yang cukup diberikan Diet Hati II. Pasien ditawarkan makanan lunak atau biasa, tergantung kondisi kesehatannya. Satu gram protein disediakan untuk setiap kilogram berat badan, dan lemak dalam jumlah sedang mewakili 20-25% total kebutuhan energi disediakan dalam bentuk yang mudah diserap. Makanan ini tinggi energi, zat besi, vitamin A dan vitamin C tetapi rendah kalsium dan thiamin. Makanan dalam Diet Rendah Garam Hati II disusun menurut derajat retensi air atau garam. Jika terdapat asites dan diuresis yang buruk, pola diet rendah garam harus diikuti.
4. Diet hati III (DH III) Pada penderita hepatitis berat (hepatitis A menular dan hepatitis/B serosa) dan sirosis yang memiliki nafsu makan baik dan dapat mentoleransi protein, lemak, mineral dan vitamin namun memiliki kandungan karbohidrat tinggi, Diet Hati III diberikan sebagai makanan peralihan dari Hati pola makan II. Tujuan penatalaksanaan kompensasi pada pasien sirosis adalah untuk memperlambat kerusakan hati. Tujuan

pengobatan pasien adalah menghilangkan penyebabnya, yang meliputi (Darwis, 2017): tidak konsumsimalkohol atau bahan lain yang dapat membahayakan hati, produksi kolagen dapat dihambat oleh asetaminofen, colchicine, dan obat herbal. Untuk hepatitis autoimun, steroid atau obat immunosupresif dapat diberikan. Proses pengambilan darah untuk hemokromatosis dilakukan seminggu sekali hingga konsentrasi zat besi kembali normal, dan dapat diulang jika diperlukan.

2.2.8.2 Terapi Farmakologi

2.2.8.2.1 Penatalaksanaan Sirosis Hati dengan Hipertensi Portal

Penatalaksanaan hipertensi portal meliputi dua strategi yaitu :

a. Profilaksis Primer

Pasien dengan sirosis disertai hipertensi portal harus di skrining untuk varises pada diagnosis. Profilaksis memiliki arti pencegahan dan dapat dibedakan sebagai profilaksis primer, profilaksis sekunder, atau eradikasi. Profilaksis infeksi primer mengacu pada pencegahan infeksi awal (Lukito, 2019). Profilaksis primer adalah penggunaan agen *β-adrenergic blocking non selektif. Nonselective beta-blocker* (NSBB) seperti propranolol, nadolol, dan carvedilol bekerja dengan menghambat reseptor beta-1 di jantung sehingga akan menurunkan curah jantung dan menghambat reseptor beta-2 dan penurunan 20 aliran di splanknik yang pada akhirnya akan menyebabkan vasokonstriksi pembuluh darah splanknik. Hal ini akan menyebabkan turunnya aliran darah ke porta dan aliran darah kolateral menuju porta sehingga akan menurunkan tekanan porta (Kalista *et al.*, 2019).

b. Profilaksis Sekunder

Setelah perdarahan akut telah terkontrol, pencegahan sekunder dari perdarahan ulang adalah yang terpenting. Terapi lini pertama untuk pencegahan perdarahan varises berulang adalah kombinasi terapi farmakologis dan EVL. *β-Blocker* telah terbukti menurunkan tingkat rebleeding dari 63% menjadi 42% dan mengurangi angka kematian dari 27% menjadi 20 % (Greenberger, *et al.*, 2016). Propranolol dapat diberikan 20 mg dua kali sehari atau nadolol 20-40 mg sekali sehari, dan dititiasi setiap minggu untuk mencapai tujuan denyut jantung 55-60 denyut / menit atau dosis maksimal ditoleransi. Pasien harus dimonitoring untuk bukti gagal jantung, bronkospasme, atau intoleransi glukosa (Dipiro *et al.*, 2015).

Pada pasien yang memiliki respons tidak lengkap terhadap monoterapi β -blocker, dapat mempertimbangkan penambahan isosorbide mononitrate. Dengan terapi kombinasi, angka rebleeding tampaknya lebih rendah namun biaya lebih mahal (Greenberger *et al.*, 2016). Jika pasien tidak dapat mentolerir β -blocker, EVL adalah perawatan endoskopi yang disukai untuk mencegah pencegahan perdarahan ulang. Meskipun EVL lebih efektif daripada sclerotherapy dalam mencegah rebleeding, risiko rebleeding setelah EVL tetap tinggi, mencapai 30-50% pada 2 tahun. Kombinasi dari β -blocker nonselektif dan EVL telah terbukti hasilnya dalam tingkat penurunan perdarahan kembali varises, transfusi yang lebih rendah, kambuhnya varises esofagus yang lebih rendah, dan peningkatan kelangsungan hidup. Namun, ada sedikit peningkatan efek samping dengan terapi kombinasi. Sesi EVL harus dilakukan setiap 7–14 hari hingga penghapusan variceal lengkap tercapai. Pengawasan dilakukan terus menerus setiap 6-12 bulan untuk menyaring varian berulang (Angeli *et al.*, 2018).

2.2.8.2.2 Penatalaksanaan Sirosis Hati dengan Varices Esofagus

Penatalaksanaan varises esofagus yang belum ruptur adalah beta bloker nonselektif, seperti propranolol dan carvedilol, atau endoscopic variceal ligation (EVL). Sedangkan pada yang sudah ruptur diutamakan stabilisasi hemodinamik, agen vasoaktif seperti oktreotid, dan tindakan endoskopi (Kovacs & Jensen, 2019). Penatalaksanaan varises esofagus bertujuan untuk stabilisasi hemodinamik pasien dengan perdarahan, mencegah komplikasi, dan mengobati jika komplikasi sudah terjadi. Penatalaksanaan dilakukan dengan tim interprofesional yang terdiri dari ahli gastroenterologi, internis, ahli bedah, dan ahli radiologi invasif (Mattos *et al.*, 2019).

2.2.8.2.3 Penatalaksanaan Sirosis Hati dengan Asites

Tujuan terapeutik untuk pasien dengan asites adalah untuk mengontrol asites, mencegah atau meringankan gejala terkait asites (dyspnea, nyeri perut dan distensi), mencegah SBP dan sindrom hepatorenal. Untuk pasien dengan asites, gradien albumin serum-asites harus ditentukan. Jika gradien serumasites albumin lebih besar dari 1,1 g / dL (> 11 g / L), pasien hampir pasti memiliki hipertensi portal. Pengobatan asites sekunder akibat hipertensi portal termasuk larangan mengkonsumsi alkohol, pembatasan natrium (hingga 2 g / hari), dan terapi diuretik.

Tujuan terapi tersebut untuk meningkatkan ekskresi natrium urin hingga lebih dari 78 mmol / hari (Dipiro *et al.*, 2015).

Diuretik hemat kalium seperti spironolactone diberi pada awal terapi dalam dosis 100-200 mg / hari. Spironolactone dapat ditingkatkan secara hati-hati hingga 400 mg / hari, tetapi perlu diperhatikan efek samping seperti hiperkalemia dan asidosis metabolik. Dosis spironolactone tidak perlu dibagi dan dapat diberikan sekali sehari. Efek spironolactone dapat dicatat sejak dini 3 hari setelah mulai pengobatan. Terapi yang efektif dengan spironolactone biasanya menghasilkan pembalikan kelainan potasium sodium dalam urin, dengan peningkatan ekskresi natrium hingga lebih dari 10 mEq / hari dan menurun dalam sekresi kalium. Diuretik hemat kalium lainnya termasuk amiloride dan triamterene, sering kali perlu ditambahkan. Loop diuretik, seperti furosemide diberikan pada awalnya dengan dosis 20–40 mg / hari dan bisa 24 meningkat menjadi 160 mg. Torsemide diberikan dengan dosis 10–20 mg / hari dan dapat ditingkatkan menjadi 80 mg / hari (Greenberger *et al.*, 2018).

2.2.8.2.4 Penatalaksanaan sirosis hati dengan Ensefalopati

Hepatik Pendekatan pertama untuk pengobatan bertujuan untuk mengidentifikasi penyebab dan pencetusnya. Pendekatan pengobatan meliputi pengurangan konsentrasi amonia darah oleh pembatasan diet, dengan terapi obat yang bertujuan menghambat produksi amoniak atau meningkatkan ekskresi amoniak (laktulosa dan antibiotik) penghambatan Reseptor γ -aminobutyric acid-benzodiazepine oleh flumazenil. Neurotoksin menghasilkan pembengkakan astrosit. Proses fisiologis, bakteri kolon dan enzim mukosa usus memecah protein makanan, yang menghasilkan pelepasan amonia dari usus ke dalam sirkulasi portal. Biasanya, amonia diubah menjadi urea di dalam hati. Pada umumnya, pasien dengan gagal hati, amonia yang dilepaskan ke dalam sirkulasi portal tidak dapat dihilangkan secara memadai oleh hati dan terakumulasi pada tingkat tinggi di sirkulasi sistemik. Amonia yang bersirkulasi menghasilkan tingkat amonia yang substansial melintasi sawar darah otak di mana konversi cepat menjadi glutamin oleh astrosit. Astrosit adalah satu-satunya sel yang mengubah amonia menjadi glutamin. Di dalam astrosit, kadar glutamin menumpuk, bertindak sebagai osmolit yang menarik air di dalam sel dan menyebabkan pembengkakan astrosit. Kadar

amonia adalah edema serebral dan hipertensi intrakranial. Faktor-faktor lain, seperti stres oksidatif, neurosteroid, peradangan sistemik, peningkatan asam empedu, gangguan metabolisme laktat, dan perubahan permeabilitas sawar darah otak kemungkinan besar berkontribusi dalam proses ensefalopati hepatic (Rudler *et al.*, 2021).

2.2.8.2.5 Penatalaksanaan sirosis hati dengan Sindrom Hepatorenal

Sindrom hepatorenal merupakan kondisi klinis dari gagal ginjal yang terjadi pada pasien dengan penyakit hati kronik, gagal hati lanjut dan hipertensi portal yang ditandai dengan gangguan fungsi ginjal dan abnormalitas sirkulasi arteri yang nyata serta gangguan pada aktifitas sistes vasoaktif endogen. Ada dua tipe sindroma hepatorenal, tipe 1 merupakan gangguan ginjal yang progresifitasnya cepat (kurang dari 2 minggu) ditandai dengan peningkatan kreatinin serum dua kali lipat atau lebih atau penurunan klirens kreatinin 50% (<20 ml/menit), sedangkan tipe 2 terjadi dalam beberapa bulan dengan kreatinin serum lebih dari 132,6 mol/l atau klirens kreatinin kurang dari 40 ml/menit. Kelangsungan hidup pada sindroma hepatorenal tipe 1 kurang dari 2 minggu sedangkan tipe 2 sekitar 6 bulan. Terapi sindroma hepatorenal tipe 1 adalah terlipressin (1 mg/4-6 h bolus intravena) kombinasi dengan albumin harus dipertimbangkan sebagai pilihan pertama. Tujuan terapi adalah untuk meningkatkan fungsi ginjal cukup untuk mengurangi kreatinin serum kurang dari 133 $\mu\text{mol/l}$ (1,5 mg / dl). Jika kreatinin serum tidak turun paling sedikit 25 % setelah 3 hari, dosis terlipressin harus ditingkatkan secara bertahap hingga maksimal 2 mg/4 jam. Untuk pasien dengan respon parsial (kreatinin serum tidak menurun < 133 $\mu\text{mol/l}$) atau pada pasien tanpa pengurangan kreatinin serum maka pengobatan harus dihentikan dalam waktu 14 hari . Terapi pengganti ginjal mungkin berguna pada pasien yang tidak respon terhadap vasokonstriktor , dan yang memenuhi kriteria untuk terapi pengganti ginjal, namun data yang mendukung masih sangat terbatas. Terlipressin ditambah albumin efektif pada 60-70 % pasien dengan sindroma hepatorenal tipe 2, didukung data klinis yang cukup. Transplantasi hati adalah pengobatan terbaik untuk kedua tipe 1.Pasien yang datang dengan PBS harus ditangani dengan albumin intravena karena ini telah terbukti menurunkan kejadian SHR dan meningkatkan kelangsungan hidup. Ada beberapa data yang menunjukkan bahwa

pengobatan dengan pentoksifilin menurunkan kejadian SHR pada pasien dengan hepatitis alkoholik berat dan sirosis lanjut dan pengobatan dengan norfloksasin menurunkan kejadian SHR pada sirosis lanjut namun dibutuhkan penelitian lebih lanjut (M Magfirah *et al.*, 2018).

2.3 SBP (Spontaneous Bacterial Peritonitis)

2.3.1 Definisi

Spontaneous Bacterial Peritonitis (SBP) adalah infeksi bakteri akut pada cairan asites. Asites merupakan tanda awal hati mengalami dekompensasi. Cairan asites dapat dikatakan 'peritonitis bakterial spontan' (SBP) ketika cairan terinfeksi oleh bakteri yang dapat terjadi karena adanya sensitivitas kultur cairan asites yang buruk. SBP didiagnosis dengan jumlah leukosit polimorfonuklear (PMN) lebih dari 250 per mm³ dalam cairan asites. Di hadapan asites hemoragik (asites dengan jumlah sel darah merah lebih dari 10.000 per mm³), seharusnya jumlah leukosit satu PMN dikurangi untuk setiap 250 sel darah merah untuk memperhitungkan keberadaannya darah dalam cairan asites. Pasien dengan sirosis yang mengalami peritonitis bakterial spontan saat menghadapi syok septik memiliki risiko kematian yang tinggi. (Perez *et al.*, 2021a). Penyebab terjadinya SBP paling sering adalah bakteri gram negatif yaitu *Escherichia coli* dan *Klebsiella spp.* Karena terjadi banyak perubahan pada bakteriologi infeksi pada pasien dengan sirosis yang terjadi dengan adanya peningkatan prevalensi gram positif, resisten kuinolon, dan resisten pada banyak bakteri. Gram positif yang paling sering isolatnya adalah *Streptococcus spp.*, *Enterococcus spp.*, dan *Staphylococcus spp.* Mikroorganisme terisolasi utama pada pasien dengan peritonitis bakterial spontan. (Marciano *et al.*, 2019).

2.3.2 Epidemiologi

Pada pasien dengan asites, frekuensinya mungkin setinggi 18%. Jumlah ini telah tumbuh dari 8% selama 2 dekade terakhir, kemungkinan besar akibat peningkatan kesadaran peritonitis bakterial spontan dan penurunan ambang batas untuk melakukan parasentesis diagnostik. Meskipun etiologi dan kejadian gagal hati berbeda antara anak-anak dan orang dewasa, pada individu dengan asites, kejadian peritonitis bakterial spontan kira-kira sama. Dua usia puncak untuk peritonitis bakteri spontan adalah karakteristik pada anak-anak yang pertama pada

periode neonatal dan yang kedua pada usia 5 tahun. Menurut sebuah studi tahun 2015 oleh Ge dan Runyon, ketika infeksi awal adalah peritonitis bakteri spontan, infeksi selanjutnya lebih mungkin disebabkan oleh organisme yang resistan terhadap obat. Risiko infeksi berikutnya meningkat pada pasien yang lebih tua dan pada pasien yang memakai penghambat pompa proton (PPI) atau profilaksis peritonitis bakteri spontan (T. E. Green, 2021).

2.3.3 Etiologi

Peritonitis berarti suatu respon inflamasi dari peritoneum dalam rongga abdomen dalam hal aktivasi kaskade mediator lokal dengan stimulus yang berbeda (Tochie *et al.*, 2020).

- Menurut sumber bakteri :

1. Peritonitis Primer

Peritonitis yang infeksi bakterinya berasal dari penyebaran secara hematogen. Sering disebut juga sebagai *Spontaneous Bacterial Peritonitis* (SBP). Peritonitis ini bentuk yang paling sering ditemukan dan disebabkan oleh perforasi atau nekrose (infeksi transmural) dari kelainan organ visera dengan inokulasi bakterial pada rongga peritoneum. Kelompok SBP paling sering (75%) disebabkan oleh organisme aerob gram negatif, dengan *Klebsiella pneumoniae* menyumbang 50% di antaranya. Mikroorganisme aerob gram positif (streptococcus pneumonia, staphylococcus) bertanggung jawab atas sisa kasus; yang paling umum adalah *Streptococcus pneumoniae* atau streptokokus kelompok Viridans (Maraolo *et al.*, 2018).

2. Peritonitis Sekunder

Peritonitis sekunder disebabkan oleh penyakit pada organ abdomen, trauma pada abdomen, dan operasi intra-abdominal sebelumnya. Peritonitis sekunder disebabkan hilangnya integritas saluran cerna atau organ visceral lainnya. Tanda-tanda klinis pada pasien dengan peritonitis mungkin ringan sampai berat dan seringkali tidak spesifik. Peritonitis sekunder terjadi akibat kontaminasi langsung peritoneum oleh tumpahan isi traktus gastrointestinal atau urogenital atau organ padat terkait. Oleh karena itu, peritonitis sekunder didefinisikan sebagai iritasi pada lapisan peritoneum perut yang disebabkan

oleh kontak langsung dengan kontaminan peritoneum (Tamara & Hanriko, 2022).

3. Peritonitis Tersier

Peritonitis tersier timbul akibat gagalnya terapi peritonitis atau karena imunitas pasien yang tidak adekuat. Gangguan sistem imun yang signifikan pada pasien dengan peritonitis tersier menyebabkan mikroorganisme dengan patogenik yang rendah untuk proliferasi dan menyebabkan penyakit ini. Biasanya terjadi pada pasien dengan Continuous Ambulatory Peritoneal Dialysis (CAPD), dan pada pasien immunokompromise. Organisme penyebab biasanya organisme yang hidup di kulit, yaitu coagulase negative Staphylococcus, S.Aureus, gram negative bacili, dan candida, mycobacteri dan fungus. Gambarannya adalah dengan ditemukannya cairan keruh pada dialisis. Biasanya terjadi abses, phlegmon, dengan atau tanpa fistula. Pengobatan diberikan dengan antibiotika IV atau ke dalam peritoneum, yang pemberiannya ditentukan berdasarkan tipe kuman yang didapat pada tes laboratorium. Komplikasi yang dapat terjadi diantaranya adalah peritonitis berulang, abses intraabdominal. Bila terjadi peritonitis tersier ini sebaiknya kateter dialisis dilepaskan (Tochie *et al.*, 2020).

2.3.4 Patofisiologi

Peritonitis bakterial spontan (SBP) merupakan komplikasi akibat penyebaran infeksi dari organ-organ abdomen, ruptur saluran cerna, atau luka tembus abdomen. Reaksi awal dengan tumbuhnya bakteri di usus yang disebabkan motilitas usus. Pada pasien sirosis permeabilitas usus akan meningkat akibat hipertensi portal. Kondisi ini terjadi karena bakteri komensal (seperti *Escherichia coli*, *Pseudomonas aeruginosa* dan *Klebsiella pneumoniae*) berpindah dari lumen usus melewati dinding usus ke dalam aliran darah (translokasi bakterial). Bakteri yang berhasil melewati penghalang usus masuk ke dalam sirkulasi sistemik melalui pembuluh limfe atau darah portal. Pada sirosis, fungsi sistem retikuloendotelial hati (sel Kupffer) yang bertugas membersihkan bakteri dari darah mengalami penurunan signifikan, sehingga bakteri bertahan dalam sirkulasi (Ilyas *et al.*, 2019).

2.3.5 Manifestasi Klinis

Tanda-tanda klinis peritonitis bakteri spontan (SBP) sering kali tidak jelas, sehingga memerlukan tindakan indeks kecurigaan yang tinggi. SBP sering terjadi pada pasien sirosis hati dengan asites dalam jumlah besar, sementara Asites penyebab lain atau volume rendah jarang menimbulkan SBP. Pada pasien sirosis, adanya suhu tubuh di atas 37,8°C harus diperiksa lebih lanjut, kecuali jika jelas disebabkan oleh kondisi seperti flu, karena pasien sirosis biasanya mengalami hipotermia.

2.3.6 Penatalaksanaan

Pilihan terapi antibiotika untuk sirosis hati ialah golongan quinolon, sefalosporin, dan aminoglikosida (Triana, 2018). Terapi antibiotik yang tepat harus mencapai resolusi infeksi pada sebagian besar kasus SBP. Namun, itu pengelolaan SBP merupakan hal yang kompleks dan bukan sekedar persoalan terapi empiris. Masalah-masalah penting yakni identifikasi organisme yang mendasarinya, pilihan antibiotik yang aman dan tepat, pelestarian fungsi ginjal dan pengobatan disfungsi ginjal, durasi terapi antibiotik dan profilaksis antibiotik.

Dalam sebuah pedoman, American Association for the Study of Liver Diseases merekomendasikan bahwa pasien sirosis dewasa dengan jumlah polimorfonuklear neutrofil (PMN) cairan asites sebesar 250 sel/ μ L atau lebih besar pada kondisi yang didapat dari komunitas (tanpa adanya paparan antibiotik beta-laktam baru-baru ini) harus mendapatkan terapi antibiotik empirik (misalnya, sefalosporin generasi ketiga intravena, lebih baik sefotaksim 2 g setiap 8 jam). Pasien dengan sirosis yang memiliki jumlah PMN 250 sel/ μ L atau lebih dalam keadaan nosokomial atau pasien yang baru saja menerima antibiotik beta-laktam harus menerima terapi antibiotik empiris berdasarkan pengujian kerentanan bakteri lokal. Sebagai alternatif dari sefotaksim intravena, pasien rawat inap dengan sirosis dapat diobati dengan ofloksasin oral (400 mg dua kali sehari) (Ilyas *et al.*, 2019).

a. Terapi Albumin

Albumin pada sirosis dengan SBP berfungsi untuk mengurangi kejadian cedera ginjal akut dan mortalitas saat diberikan bersamaan dengan antibiotik. Dosis albumin adalah 1,5 g/kg berat badan yang diberikan dalam waktu 6 jam setelah SBP didiagnosis, diikuti dengan infus tambahan 1,0 g/kg pada hari ke-3. Pasien yang

diberi albumin tidak menunjukkan peningkatan aktivitas renin plasma, penurunan insiden gagal ginjal (10% berbanding 33%; $P=0,002$) dan penurunan angka kematian sebesar 10% dibandingkan dengan 29% pada pasien yang diberi sefotaksim saja ($P=0,01$). Para penulis menyimpulkan bahwa penambahan albumin pada antibiotik untuk pengobatan SBP meningkatkan kelangsungan hidup dan mengurangi kejadian gangguan ginjal. Analisis subkelompok mengungkapkan bahwa pasien dengan kadar bilirubin serum lebih besar dari $68,4 \mu\text{mol/L}$, kadar nitrogen urea darah (BUN) lebih besar dari $10,7 \text{ mmol/L}$ atau kadar kreatinin serum lebih besar dari $88,4 \mu\text{mol/L}$ tampaknya paling diuntungkan (Erstad, 2021).

b. Terapi Antibiotik Empiris

Pilihan antibiotik empiris yang efektif merupakan kunci utama dalam manajemen SBP. Sefalosporin generasi ketiga banyak digunakan pada pasien SBP karena kerjanya yang mencakup kebanyakan bakteri kausatif penyebab SBP dan konsentrasi cairan asites tinggi selama terapi dan efektif jika prevalensi organisme yang resisten terhadap berbagai obat rendah, sementara cakupan terapi yang luas (piperasilin-tazobaktam dengan vankomisin) direkomendasikan untuk prevalensi tinggi organisme yang resisten terhadap obat, yang memiliki infeksi organisme resisten terhadap obat, infeksi nosokomial, dan infeksi yang didapat di rumah sakit, atau pada penyakit kritis. Daptomycin harus ditambahkan jika ada riwayat bakteri *Enterococcus* yang resisten terhadap vankomisin. Terapi empiris diindikasikan sebelum didapatkan hasil kultur, saat nilai PMN cairan asites ≥ 250 sel/mm³. Beberapa kebingungan muncul dengan kultur positif dan kurang dari 250 sel / mm³ neutrofil; kasus-kasus seperti itu tidak memerlukan antibiotik (Khan & Linganna, 2023).

c. Terapi Antibiotik Profilaksis

Profilaksis SBP dengan pemberian norfloksasin yang direkomendasikan dan karena kekhawatiran tentang keamanan dan kemanjurannya semakin meningkat karena meningkatnya prevalensi MDRO. Penatalaksanaan pada pasien dengan riwayat SBP yaitu diberikan norfloksasin sebagai profilaksis untuk selektif dekontaminasi usus. Profilaksis juga dapat diberikan pada pasien tanpa riwayat SBP jika kadar protein asitesnya rendah. Efek samping neurologis dan osteo-artikular yang sering terjadi telah membuat badan pengawas obat mengeluarkan peringatan

tentang obat ini dan menyarankan untuk membatasi penggunaannya jika tidak ada alternatif lain yang tersedia. Dalam profilaksis primer, norfloksasin direkomendasikan ketika kadar protein cairan asites di bawah 15 g/L yang berhubungan dengan sirosis berat (skor Child-Pugh ≥ 9 dan kadar bilirubin total ≥ 3 mg/dL (51 μ mol/L), dengan gangguan fungsi ginjal atau hiponatremia). Sebuah RCT di Prancis membandingkan norfloksasin dengan plasebo pada pasien Child Pugh C yang tidak memiliki SBP sebelumnya. Kematian dalam enam bulan hanya secara signifikan lebih rendah pada pasien dengan kadar protein cairan asites yang rendah (<15 g/L), yang menegaskan bahwa profilaksis primer harus dibatasi pada pasien yang paling parah (Rudler *et al.*, 2020).

Tabel II. 2 Guideline Terapi SBP (Michigan,2020)

Spontaneous Bacterial Peritonitis (SBP)			
Penatalaksanaan Klinis	Terapi Empiris	Lama Penggunaan	Komentar
Spontaneous Bacterial Peritonitis (SBP)	1st line : Seftriakson 2 g IV setiap 24jam Alternatif pada pasien dengan alergi/kontraindikasi resiko tinggi terhadap beta-laktam yang menerima profilaksis fluoroquinolone: Aztreonam (1x2g) IV setiap 8 jam + Vankomisin Alternatif pada pasien dengan alergi/kontraindikasi resiko tinggi terhadap beta-laktam TIDAK menerima profilaksis fluoroquinolone: Ciprofloxacin (1x400mg) IV setiap 8 jam	5-7 hari	Step-down oral sesuai untuk populasi berikut: - Kultur positif dan membaik secara klinis setelah 48-72 jam terapi intravena dengan pilihan antibiotik oral yang layak berdasarkan hasil kultur dan kerentanan - Pasien dengan SBP kultur negative yang hemodinamiknya stabil dan merespons (pemeriksaan,parameter laboratorium, dan parasentesis ulang jika dilakukan) setelah 48 jam terapi empiris 5-7 Hari Pilihan terapi step-down oral untuk pasien dengan SBP yang kulturnya negatif (sesuai kriteria di

			<p>atas): Baris pertama: Amoksisilin- klavulanat (2x875mg) PO setiap 12 jam Alternatif pada pasien dengan alergi resiko rendah/sedang terhadap penisilin: Cefuroxime (2x500mg) PO Atau Cefpodoxime (2x200- 400 mg) PO setiap 12 jam Alternatif pada pasien dengan alergi/kontraindikasi resiko tinggi terhadap beta-laktam: Ciprofloxacin (2x750 mg) PO setiap 12 jam Dosis empiris yang lebih agresif harus dipertimbangkan untuk pasien sakit kritis</p>
<p>Profilaksis pada Penderita Sirosis dan Pendarahan GI</p>	<p>1st line : Seftriakson 2 g IV setiap 24 jam Alternatif pada pasien dengan alergi/kontraindikasi resiko tinggi terhadap beta-laktam yang menerima profilaksis fluoroquinolon: Aztreonam* 1 g IV setiap 8 jam + Vankomisin. Alternatif pada pasien dengan alergi/kontraindikasi resiko tinggi terhadap beta-laktam TIDAK menerima profilaksis fluoroquinolone: Ciprofloxacin (2x400mg) IV setiap 12 jam</p>	<p>5 hari (total durasi, termasuk IV dan PO- lihat komentar)</p>	<p>Step-down oral sesuai untuk populasi berikut: - Pasien dengan hemodinamik stabil dan perdarahan terkontrol (tidak diperlukan prosedur atau transfusi lebih lanjut dalam 24 jam terakhir) setelah 48 jam profilaksis Terapi step-down oral: lini pertama: Amoksisilin- klavulanat 500 mg PO setiap 12 jam* Alternatif pada pasien dengan alergi resiko rendah/sedang terhadap penisilin: Cefuroxime (1x250mg) PO BID Atau Cefpodoxime (1x200mg) PO setiap 24 jam Alternatif pada</p>

			pasien dengan kontraindikasi resiko tinggi terhadap beta-laktam: Ciprofloxacin (1x500mg) PO setiap 24 jam
Profilaksis pada Pasien Beresiko Tinggi Peritonitis Bakteri Spontan	Ciprofloxacin (1x500 mg) PO setiap 24 jam, Jika kreatinin <1 mg/dL Trimetropin-Sulfamethoxazole Diklofenak Sodium PO Tiga kali seminggu atau Sulfadiazine PO setiap hari	Kronis	Profilaksis SBP diperlukan pada pasien dengan SBP sebelumnya (profilaksis sekunder). Profilaksis SBP mungkin diperlukan dalam situasi berikut: -Kadar protein asites <1,5 g/dL, asites refrakter diuretic (memerlukan parasintesis) atau Child-Pugh C. Pilihan agen harus ditinjau dan disesuaikan berdasarkan hasil kultur asites sebelumnya pada pasien dengan SBP sebelumnya.

2.3.6.1 Quinolon

Quinolone bekerja dengan cara menghambat enzim penting dalam replikasi DNA bakteri. Replikasi dan transkripsi terjadi selama pembelahan sel bakteri, sehingga terjadi pembelahan heliks ganda DNA bakteri menjadi dua untai. Heliks ganda DNA akan selalu terpelintir secara berlebihan sebelum titik pembelahan akibat pemisahan tersebut. Enzim DNA girase memungkinkan bakteri melewati penghalang mekanis ini. Sifat bakterisida dari antibiotik quinolon dan fluorokuinolon menyebabkan penghambatan DNA girase pada bakteri, yang menyebabkan kematian bakteri (Anggita *et al.*, 2022).

Asam nalidixat dan norfloksasin adalah dua contoh kelompok ini. Mereka bekerja dengan baik untuk infeksi saluran kemih sederhana. Bakteri gram positif dan gram negatif dapat dikendalikan secara efektif dengan ciprofloxacin. Yang

paling efektif melawan bakteri Gram negatif seperti *Pseudomonas*, *Shigella*, *Campylobacter*, *Neisseria*, dan *Salmonella* adalah ciprofloxacin. *Pneumonia pneumokokus* tidak boleh diobati dengan ciprofloxacin karena obat ini hanya menunjukkan aktivitas sedang terhadap bakteri Gram positif seperti *Streptococcus pneumoniae* dan *Enterococcus faecalis*. Beberapa mikobakteri dan klamidia secara efektif dilawan dengan ciprofloxacin. Ciprofloxacin tidak rentan terhadap sebagian besar bakteri anaerob. Ciprofloxacin digunakan untuk mengobati sepsitemia yang disebabkan oleh organisme yang rentan serta infeksi saluran pernapasan (kecuali *pneumonia pneumokokus*), saluran kemih, saluran pencernaan (termasuk demam tifoid), dan gonore. (Pionas).

2.3.6.2 Aminoglikosida

Antibiotik yang dikenal sebagai aminoglikosida digunakan untuk mengobati penyakit menular yang disebabkan oleh bakteri anaerob tertentu dan bakteri Gram negatif aerob yang rentan terhadap golongan obat ini. Antibiotik ini bekerja dengan cara berdifusi melalui saluran air di membran luar bakteri Gram negatif dan masuk ke sitoplasma. Proses ini memerlukan energi (fase I dan II) yang bergantung pada oksigen, sehingga efektivitasnya menurun dalam kondisi anaerob atau pH rendah. Setelah masuk, obat akan menempel pada ribosom 30-an pada bakteri untuk mencegah kesalahan pembacaan mRNA selama translasi, dan mencegah produksi protein yang dibutuhkan untuk pertumbuhan (Muliyah Pipit Aminatun *et al.*, 2020). Amikacin, gentamicin, neomycin, netilmicin, streptomycin, dan tobramycin termasuk di antara antibiotik dalam kelompok ini. Karena secara khusus menargetkan bakteri Gram-negatif, aminoglikosida semuanya bersifat bakterisidal. Selain itu, amikasin, gentamisin, dan tobramycin menunjukkan aktivitas anti- *Pseudomonas aeruginosa*. Streptomisin saat ini digunakan sebagai obat cadangan tuberkulosis, dan aktif melawan *Mycobacterium tuberculosis*. Untuk infeksi sistemik, aminoglikosida harus diberikan secara parenteral karena tidak diserap melalui saluran cerna. Efek samping utamanya adalah nefrotoksitas dan ototoksitas, banyak menyerang orang lanjut usia atau orang dengan fungsi ginjal buruk. Interval antara penggunaan obat harus diperpanjang jika fungsi ginjal terganggu (atau kadar serum meningkat sebelum penggunaan obat). Jika disfungsi ginjal parah, dosisnya harus dikurangi (Pionas).

2.3.6.3 Sefalosporin

Sefalosporin generasi ketiga adalah obat yang digunakan dalam pengelolaan dan pengobatan organisme gram negatif dan gram positif. Obat ini termasuk dalam kelas obat beta-laktam, yaitu jenis antibiotik yang memiliki cara kerja menghalangi proses pembentukan dinding sel dan mengaktifkan enzim autolitik untuk menghambat pergerakan pembentukan dinding sel bakteri. Jenis antibiotik yang termasuk dalam β -laktam lainnya (Arumugham *et al.*, 2023).

Pengobatan yang optimal pada infeksi bakteri sering kali secara langsung dikaitkan dengan hasil yang lebih baik pada pasien, dan bahwa sefalosporin sering dianggap sebagai terapi pilihan dalam banyak infeksi, hambatan untuk menerima antibiotik yang optimal adalah target penting untuk intervensi penatalaksanaan antimikroba (Veve *et al.*, 2020). Sefalosporin generasi ketiga termasuk sefotaksim dan seftriakson merupakan antibiotik spektrum luas yang memiliki aktivitas baik terhadap bakteri gram negatif. Sefotaksim dan seftriakson memiliki efektivitas tidak jauh beda yang efektif terhadap berbagai bakteri gram negatif seperti *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Serratia marcescens*, *Salmonella typhosae*, *Proteus mirabilis*, dan *Pseudomonas aeruginosa*. Sefalosporin dapat menembus cairan dan jaringan tubuh dengan baik. Obat ini dapat digunakan untuk mengobati berbagai macam infeksi berat yang disebabkan oleh organisme yang resisten terhadap antibiotik lain (Imanuella Worotikan *et al.*, 2019).

2.3.6.3.1 Farmakodinamik

Sefalosporin generasi ketiga terutama Seftriakson merupakan antibiotik yang memiliki spektrum luas dan bersifat bakterisidal (membunuh bakteri). Efek bakterisidal seftriakson dihasilkan akibat penghambatan sintesis dinding bakteri. Seftriakson mempunyai stabilitas yang tinggi terhadap beta-laktamase, baik terhadap penisilin maupun sefalosporinase yang dihasilkan oleh bakteri gram-negatif dan gram-positif (Arumugham *et al.*, 2023).

2.3.6.3.2 Farmakokinetik

Secara farmakokinetik, beberapa senyawa generasi ketiga tidak diserap dengan baik di saluran cerna dan hanya diberikan secara intramuskular atau intravena seperti seftriakson, seftazidim, dan sefotaksim. Seftriakson dan sefotaksim memiliki spektrum aktivitas yang tidak jauh beda, namun seftriakson

dianggap lebih efektif dibandingkan sefotaksim. Hal ini dapat dikarenakan seftriakson memiliki aktivitas lebih baik terhadap bakteri gram negatif yang sering terlibat dengan SBP dan Seftriakson merupakan antibiotik *time-dependent* yang efektivitasnya ditentukan oleh lamanya konsentrasi obat berada di atas *Minimum Inhibitory Concentration* (MIC). (Arumugham *et al.*, 2023). Seftriakson memiliki waktu paruh eliminasi yang paling panjang, berkisar hingga 12 jam. Karena waktu paruhnya yang panjang dan sifat *time-dependent*, Seftriakson diberikan dalam dosis harian Tunggal (1-2 g/hari), sedangkan sefotaksim sering memerlukan pemberian lebih sering (setidaknya dua kali sehari) terutama pada pasien dengan infeksi berat seperti sirosis hati. Seftriakson memiliki waktu paruh yang lebih panjang dibandingkan sefalosporin yang lain, sehingga cukup diberikan satu kali sehari, jika tidak maka dapat mengakibatkan akumulasi (EldougDoug *et al.*, 2023).

2.3.6.3.3 Indikasi

Sefalosporin generasi ketiga adalah sefalosporin yang paling banyak diresepkan dan merupakan generasi pertama yang dianggap sebagai sefalosporin spektrum luas (Yuson *et al.*, 2019). Sefalosporin memiliki 5 generasi yaitu:

1. Sefalosporin generasi pertama

Terutama aktif terhadap kuman Gram positif. Golongan ini efektif terhadap sebagian besar *Staphylococcus aureus* dan streptokokus termasuk *Streptococcus pyogenes*, *Streptococcus viridans* dan *Streptococcus pneumoniae*. Bakteri gram positif yang juga sensitif adalah *Streptococcus anaerob*, *Clostridium perfringens*, *Listeria monocytogenes* dan *Corynebacterium diphtheria*. Kuman yang resisten antara lain MRSA, *Staphylococcus epidermidis* dan *Streptococcus faecalis*. Sefaleksin, sefradin, sefadroksil, aktif pada pemberian per oral. Obat ini diindikasikan untuk infeksi saluran kemih yang tidak memberikan respons terhadap obat lain atau yang terjadi selama hamil, infeksi saluran napas, sinusitis, infeksi kulit dan jaringan lunak.

2. Sefalosporin generasi kedua

Dibandingkan dengan generasi pertama, sefalosporin generasi kedua kurang aktif terhadap bakteri gram positif, tapi lebih aktif terhadap bakteri gram negatif, misalnya *Hemophilus influenzae*, *Pr. mirabilis*, *Escherichia coli* dan

Klebsiella. Golongan ini tidak efektif terhadap *Pseudomonas aeruginosa* dan enterokokus. Sefoksitin aktif terhadap kuman anaerob. Sefuroksim dan sefamandol lebih tahan terhadap penisilinase dibandingkan dengan generasi pertama dan memiliki aktivitas yang lebih besar terhadap *Hemophilus influenzae* dan *N. gonorrhoeae*.

3. Sefalosporin generasi ketiga

Golongan ini umumnya kurang aktif terhadap kokus gram positif dibandingkan dengan generasi pertama, tapi jauh lebih aktif terhadap Enterobacteriaceae, termasuk strain penghasil penisilinase. sefalosporin generasi ketiga dihidrolisis oleh spektrum luas β -laktamase, seperti β -laktamase spektrum luas (ESBL), organisme penghasil AmpC, dan karbapenemase, antara lain. Selain itu, kelas ini memiliki cakupan yang baik terhadap *Streptococcus* spp., cakupan moderat terhadap MSSA, dan ceftazidime memiliki aktivitas in vitro terhadap *Pseudomonas aeruginosa*. Karena spektrum aktivitasnya yang luas, sefalosporin generasi ketiga direkomendasikan untuk berbagai macam indikasi (Sunjaya *et al.*, 2019). Sefotaksim aktif terhadap pseudomonas dan beberapa kuman gram negatif lainnya. Seftriakson memiliki waktu paruh yang lebih panjang dibandingkan sefalosporin yang lain, sehingga cukup diberikan satu kali sehari. Obat ini diindikasikan untuk infeksi berat seperti septikemia, pneumonia dan meningitis. Garam kalsium seftriakson kadang-kadang menimbulkan presipitasi di kandung empedu. Tapi biasanya menghilang bila obat dihentikan. Sefoksitin aktif terhadap flora usus termasuk *Bacteroides fragilis*, sehingga diindikasikan untuk sepsis karena peritonitis. Meskipun prevalensi organisme gram positif meningkat pada *Spontaneous Bacterial Peritonitis* (SBP), sefalosporin generasi ketiga tampaknya memberikan pengobatan empiris yang memadai pada pasien dengan SBP yang terkait dengan perawatan kesehatan dan yang didapat dari masyarakat tanpa karsinoma hepatoseluler (Sunjaya *et al.*, 2019).

4. Sefalosporin generasi keempat

Agen spektrum luas dengan aktivitas Gram-positif yang serupa dengan sefalosporin generasi pertama. Mereka juga memiliki resistansi yang lebih

besar terhadap beta-laktamase dibandingkan obat generasi ketiga. Cefepime adalah antimikroba berspektrum luas yang dapat menembus cairan tulang belakang otak. Cefepime memiliki tambahan amonium kuartener kelompok amonium kuartener, yang memungkinkannya menembus membran luar bakteri gram negatif dengan lebih baik. Mirip untuk aktivitas sefotaksim dan seftriakson, sefepim dapat menutupi *Streptococcus pneumoniae* dan *Staphylococcus aureus* yang sensitif terhadap Methicillin-Susceptable *Staphylococcus aureus* (MSSA). Mirip dengan ceftazidime, cefepime, sangat yang penting, dapat menutupi *Pseudomonas aeruginosa*. Selain bakteri gram negatif yang tercakup dalam generasi ketiga (*Neisseria* spp., *H. influenzae*, dan *Enterobacteriaceae*), sefepim dapat memberikan perlindungan terhadap basil gram negatif penghasil beta-laktamase.

5. Sefalosporin generasi kelima

Khusus untuk bakteri yang mutiresisten atau sudah tidak mempan terhadap kebanyakan sefalosporin lainnya. Cefaroline juga merupakan antimikroba berspektrum luas sehingga dapat mencakup organisme gram positif dan gram negatif yang rentan. Namun, yang membuatnya unik dari sefalosporin lainnya adalah bahwa ia memiliki perlindungan terhadap *Staphylococcus aureus* yang resisten terhadap Methicillin-Resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA). Cefaroline juga dapat melindungi *Listeria monocytogenes* dan *Enterococcus faecalis*. Namun, cefaroline tidak mencakup *Pseudomonas aeruginosa*.

2.3.6.3.4 Dosis dan Rute

Dosis Cefotaxime 2x1 gram atau 2x1 gram tiap 8 jam IV, Ceftriaxone 2x1 gram tiap 24 jam IV dengan durasi 5-7 hari (Susanti, 2023).

Tabel II. 3 Dosis dan Rute Sefalosporin

<u>Indikasi</u>	<u>Rekomendasi</u>	<u>Alternatif</u>	<u>Durasi</u>
<u>Profilaksis sekunder (pemerah mengalami SBP)</u>	Ciprofloxacin 500 mg tiap 24 jam PO	Trimethoprim 160 mg Sulfamethoxazole 800 mg (1 tablet <i>double strength</i>) tiap 24 jam per oral	Hingga ascites teratasi
<u>Profilaksis primer pada pasien sirosis berisiko tinggi SBP*</u>			
<u>Pasien dengan pendarahan gastrointestinal akut dan sirosis berat</u>	Ceftriaxone 1 g tiap 24 jam IV	Transisi ke antibiotik oral jika pendarahan berhenti dan asupan oral adekuat: Ciprofloxacin 500 mg tiap 12 jam per oral atau Trimethoprim Sulfamethoxazole 1 tablet <i>double strength</i> tiap 12 jam per oral	Total 7 hari (kombinasi IV dan oral).

2.3.6.3.5 Kontraindikasi

Sefalosporin dikontraindikasikan pada pasien dengan riwayat alergi parah terhadap sefalosporin lain. Reaktivitas silang dengan penisilin dan beta-laktam lainnya, termasuk sefalosporin lainnya, lebih jarang terjadi dibandingkan yang diperkirakan sebelumnya, terutama pada pasien dengan reaksi ringan (non-alergi) terhadap penisilin. Sekitar 2% pasien alergi penisilin memiliki reaktivitas silang dengan sefalosporin (Shenoy *et al.*, 2019). Oleh sebab itu, sefalosporin harus diberikan dengan hati-hati pada pasien yang memiliki reaksi alergi signifikan terhadap beta-laktam lainnya (Collins *et al.*, 2020). Selain itu, sefalosporin secara molekuler mirip dengan penisilin dan dapat menyebabkan reaksi alergi pada 10% pasien yang diketahui alergi terhadap penisilin (Arumugham *et al.*, 2023).

Penggunaan sefalosporin tidak ada kontraindikasi pada kehamilan dan menyusui karena sefalosporin generasi ketiga adalah obat kehamilan kategori B menurut sistem klasifikasi FDA. Bioavailabilitas oral obat generasi ketiga jauh lebih rendah dibandingkan sefalosporin generasi pertama dan kedua, dan semua anggota kelompok ini dianggap cocok untuk menyusui. Di antara sefalosporin generasi ketiga parenteral, ceftazidime, ceftriaxone, dan cefotaxime telah disetujui oleh American Academy of Pediatrics untuk digunakan pada ibu menyusui (Arumugham *et al.*, 2023). Sefalosporin secara luas dianggap aman untuk digunakan selama kehamilan. Belum ada penelitian yang menunjukkan adanya risiko terhadap janin manusia. Sefalosporin dapat masuk ke dalam ASI dan dapat

mengubah mikrobiota usus bayi. Oleh karena itu, penggunaan selama menyusui umumnya tidak dianjurkan (Werth, 2022).

2.3.6.3.6 Efek Samping

Sefalosporin memiliki toksisitas rendah dan umumnya aman. Efek samping pada sefalosporin paling umum adalah alergi, mual, sakit perut, muntah, menurunnya sel darah putih. Reaksi anafilaksis dengan spasme bronkus dan urtikaria dapat terjadi. Reaksi silang biasanya terjadi pada pasien dengan alergi penisilin berat, sedangkan pada alergi penisilin yang ringan dan sedang, kemungkinannya kecil. Sefalosporin merupakan zat yang nefrotoksik, walaupun jauh kurang toksik dibandingkan dengan aminoglikosida dan polimiksin. Kombinasi sefalosporin dengan aminoglikosida mempermudah terjadinya nefrotoksitas. Depresi sumsum tulang terutama granulositopenia jarang terjadi (PIOnas., 2023).

2.3.6.3.7 Nama Dagang Sefalosporin

Tabel 2. 2 Nama Dagang (MIMS, 2021)

Nama Dagang	Bentuk Sediaan	Kandungan	PBF
Cefarin	Vial	Sefotaksim	Gracia Pharmindo
Clatax	Vial	Sefotaksim	Fahrenheit
Cefxon	Vial	Seftriakson	Lapi
Renxon	Vial	Seftriakson	Global Health Pharmaceutical
Ceftrimax	Vial	Seftriakson	Simex
Glocef	Vial	Sefotaksim	Global Health Pharmaceutical
Taxecap	Vial	Sefotaksim	Caprifarmindo