

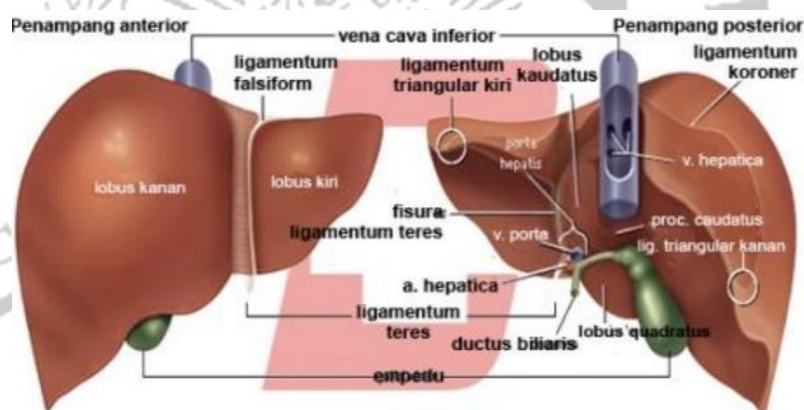
## BAB II

### TINJAUAN PUSTAKA

#### 2.1 Hati

##### 2.1.1 Anatomi Hati

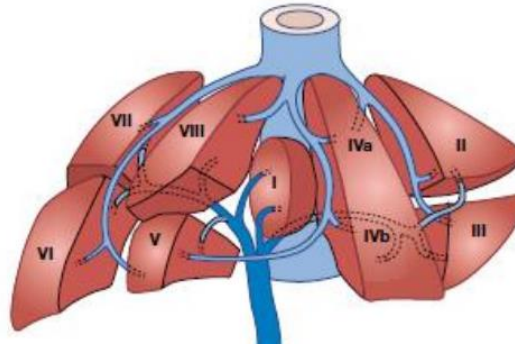
Hati merupakan organ intestinal terbesar yang mempunyai berat sekitar 1,2-1,8 kg atau kurang lebih 25% dari berat badan orang dewasa dan berada di sebagian besar kuadran kanan atas abdomen dan merupakan pusat metabolisme tubuh dengan banyak fungsi. Hati terletak di bagian atas rongga perut, di sebelah kanan di bawah diafragma dan dilindungi oleh beberapa costa. Hati memiliki dua belahan utama yaitu lobus kanan dan kiri. Diafragma berada di bawah permukaan atas yang berbentuk cembung. Permukaan hawah tidak rata dan memiliki lekukan yang dikenal sebagai fisura transversus. Hati memiliki banyak pembuluh darah yang masuk-keluar ke permukaannya (Azmi, 2016).



**Gambar 2.1** Anatomi Hati (Azmi, 2016)

Hepar mengandung dua lobus yaitu lobus kanan dan lobus kiri. Lobus kanan memiliki ukuran yang lebih besar dan terdiri dari lobus kaudat (permukaan posterior) dan lobus kuadrat (permukaan inferior). Ligamentum falciformis memisahkan dua lobus anterior, lobus posterior dipisahkan oleh ligamentum venosum dan inferior oleh ligamentum teres. Vena hepatica berada diantara lobus kanan dan kiri. Hepar dapat terbagi lagi menjadi delapan segmen berdasarkan pembagian vena hepatica kanan dan kiri.

Saluran empedu bagian kanan dan kiri keluar dari hepar dan bersatu di hilus untuk membentuk duktus hepatica. Kantong empedu yang terletak di atas usus besar akan menyempit sebelum menjadi duktus kistik kemudian bergabung untuk membentuk saluran empedu (Joshi *et al.*, 2015).



**Gambar 2.2** Segmen hepar (Joshi *et al.*, 2015)

Struktur hepar yang terdiri muralium (dinding). Selaput membran membatasi parenkim hepar menyentuh saluran portal dan kapsul eksternal. Fagosit potensial merupakan jenis sel yang melapisi sinusoid. Arteri hepatic sendiri memiliki saluran masuk menuju sinusoid paraportal, menengah dan sentrolobular. Belahan kanan dan kiri pada permukaan bawah dipisahkan oleh fisura longitudinal. Hepar terbagi menjadi empat belahan yang terdiri dari lobules berbentuk polyhedral (segibanyak). Pada tiap-tiap lobules berbentuk kubus dan percabangan pembuluh darah yang diikat oleh jaringan hepar (Lusiana, 2023).

### 2.1.2 Fisiologi

Beberapa fungsi yang dimiliki oleh hepar diantaranya yaitu fungsi karbohidrat sebagai metabolisme karbohidrat, lemak, protein. Fungsi pertahanan tubuh sebagai fagositosis yang berperan dalam hal ini yaitu sel-sel Kupffer, detoksifikasi terhadap racun, mikroorganisme dan sebagai pembentukan, serta ekskresi empedu (Triana, 2017).

Dikutip dari Maryana & Kinarsih (2024), fungsi hepar diantaranya adalah:

- 1) Sintesis, menyimpan, dan melepaskan vitamin dan glikogen.
- 2) Sintesis protein darah.
- 3) Fagositosis bakteri, sel darah putih dan sel darah merah yang tua.

- 4) Memindahkan senyawa racun
- 5) Menghasilkan empedu, yang mana mengemulsikan lemak di duodenum.

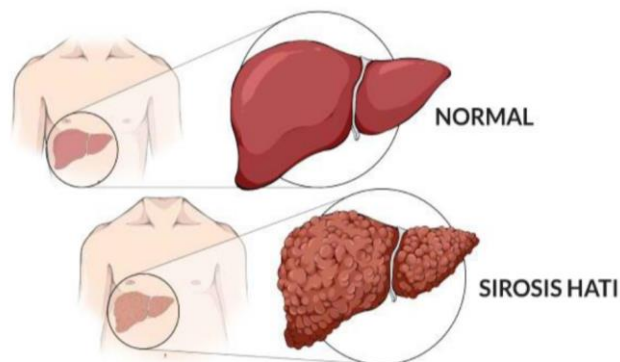
## 2.2 Sirosis Hati

### 2.2.1 Definisi

Kata sirosis berasal dari kata Yunani *kirrhos*, yang berarti "orange atau kuning kecoklatan," dan *osis*, yang berarti "kondisi." *World Health Organization* (WHO) mendefinisikan sirosis sebagai proses difusi yang ditandai oleh perubahan arsitektur hati yang normal menjadi nodul-nodul yang abnormal secara struktural dan fibrosis sehingga tidak memiliki bentuk lobular yang normal. Fibrosis merupakan respons umum terhadap cedera hati yang ditandai dengan akumulasi dari *extracellular matrix* (ECM). Cedera hati yang berkepanjangan atau berkelanjutan akan menyebabkan peradangan kronis, deposisi ECM yang berlebihan, serta perkembangan jaringan parut (Thaha *et al.*, 2020). Menurut definisi lain, fibrosis hati adalah pembentukan jaringan parut fibrosa akibat akumulasi berlebihan protein matriks ekstraseluler (ECM) seperti kolagen dan fibronektin, yang merupakan fase penting perbaikan jaringan. Setelah cedera hati, sel stellata hati menjadi aktif dan meningkatkan sekresi mediator inflamasi dan sintesis protein ECM; bersama-sama, perubahan ini memulai proses penyembuhan luka. Kerusakan jaringan yang ringan dan sementara dalam akumulasi protein ECM, yang berkontribusi pada penyembuhan kerusakan jaringan. Namun, jika cederanya serius atau berulang, protein ECM terus terakumulasi, sehingga mengakibatkan gangguan arsitektur jaringan dan kegagalan organ (Akkiz *et al.*, 2024)

Sirosis merupakan kerusakan hati yang menyebar dimana ditandai dengan fibrosis dan perubahan arsitektur hati normal menjadi nodul yang secara struktural abnormal. Sirosis mengakibatkan peningkatan tekanan darah portal karena perubahan fibrotik dalam sinusoid hati, perubahan kadar mediator vasodilator dan vasokonstriktor, dan peningkatan aliran darah ke pembuluh darah splanknik (Wells, DiPiro, 2014). Menurut Darni & Rahmah (2019), sirosis hepatic merupakan penyakit kronis yang menyebabkan fibrosis (jaringan parut) dari jaringan hepatis dan kerusakan sel (Darni & Rahmah, 2019). Kondisi ini akhirnya menyebabkan

perubahan ukuran dan bentuk hati yang disertai dengan meningkatnya tekanan pada vena serta menurunnya aliran darah pada vena porta (Efmisa *et al.*, 2023).



**Gambar 2.3** Sirosis hepatic (Setiawan *et al.*, 2022)

### 2.2.2 Epidemiologi

Sirosis adalah penyakit kronis yang terdapat di seluruh dunia, penyakit ini berada pada urutan ke-14 sebagai penyebab kematian pada orang dewasa di seluruh dunia, keempat di Eropa dan kesembilan di Amerika Serikat. Data dari *World Health Organization* (WHO) pada tahun 2016 terdapat sekitar 51,1% laki laki dan 27,1% perempuan dari 100.000 populasi yang meninggal akibat sirosis hepatis (Amalia *et al.*, 2023). Prevalensi sirosis hati di Indonesia sendiri dipengaruhi oleh beberapa sebab yang dirawat di ruang rawat penyakit dalam berkisar antara 3,6-8,4% di pulau Jawa dan Sumatera. Rerata kasus sirosis hati sebesar 3,5% yang dilaporkan dari seluruh kasus rawat inap penyakit dalam, dan 47,4% dari berbagai kasus penyakit hati. Data lain menyebutkan angka yang berbeda yaitu sebesar 72,7% dari berbagai kasus penyakit hati yang dirawat (Mondrowinduro *et al.*, 2018).

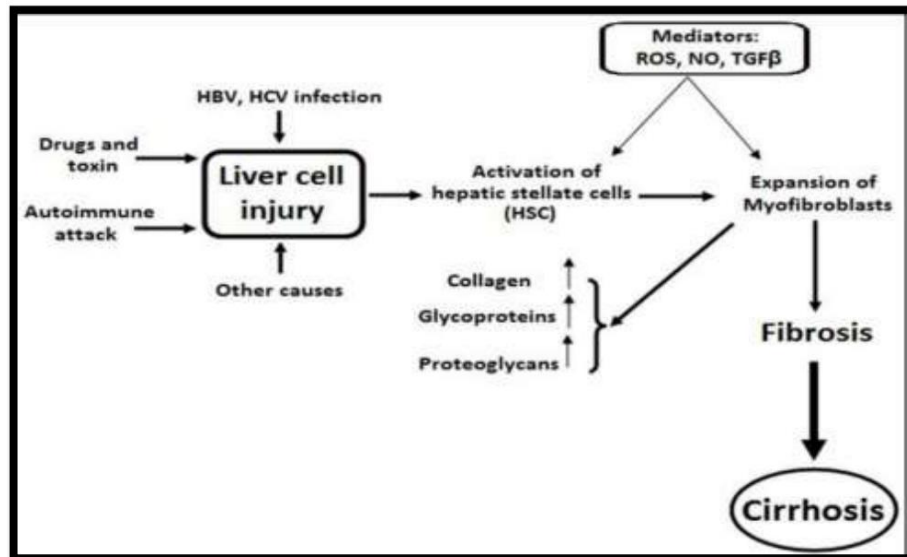
Prevalensi sirosis hepatis di dunia diperkirakan menduduki 0,3% dalam program *French Screening*, dan kejadian tahunan adalah 15,3–132,6 per 100.000 orang dalam studi di Inggris dan Swedia tahun 2013. Berdasarkan hasil studi Inggris dan Swedia juga dijelaskan bahwa penyebab tersering kematian di seluruh dunia pada orang dewasa karena sirosis hepatis dan menduduki urutan ke-14, dengan perkiraan 1,03 juta kematian per tahun di seluruh dunia, 170.000 per tahun di Eropa, dan 33.539 per tahun di Amerika Serikat. Menurut laporan rumah sakit umum

pemerintah di Indonesia, rata-rata prevalensi sirosis hepatis adalah 3,5% dari seluruh pasien yang dirawat di bangsal penyakit dalam (Thaha *et al.*, 2020).

### 2.2.3 Patofisiologi

Hati merupakan organ yang memiliki kemampuan regenerasi yang cepat, akan tetapi penggunaan alkohol jangka panjang maupun virus hepatitis akan merusak kemampuan hati dalam regenerasi. Kerusakan jangka panjang pada organ hati akan berkembang menjadi sirosis hati. Sirosis hati ditandai dengan nekrosis sel hati, peradangan, fibrosis difusi serta nodul-nodul regenerasi sel hati (Farida&Ratnasari, 2014).

Beberapa sel yang memiliki peran dalam sirosis hati, termasuk hepatosit dan sel pelapis sinusoidal seperti sel stellata, sel endotel sinusoidal dan sel Kupffer. Sel stellata merupakan bagian dari dinding sinusoid hati, yang berfungsi untuk menyimpan vitamin A, dimana sel Kupffer akan teraktivasi jika kerusakan hati akibat infeksi virus atau hepatotoksitas, yang akan meningkatkan kadar ROS, NOS, dan iNos. ROS (*Reactive Oxygen Species*) akan menstimulasi pembentukan berbagai mediator pro-inflamasi, termasuk *Tumor Necrotizing Factor- $\alpha$*  dan sitokin lainnya. Dengan apoptosis sel hati, sel stellata terbentuk. Sel stellata ini merupakan sel yang memproduksi banyak kolagen, yang menyebabkan fibrosis pada hati, kemudian pengeluaran TGF- $\beta$  dari sel stellata akan menyebabkan terjadinya diferensiasi menjadi sel miofibroblas. Sel-sel miofibroblast menstimulasi proliferasi, inflamasi, dan fibrogenesis. Selain itu juga akan memproduksi *Extracellular Matrix* yang sangat berpengaruh terhadap terjadinya fibrosis hati (Efmisa *et al.*, 2023). Mekanisme sirosis hati ditunjukkan pada Gambar 2.4.



**Gambar 2.4** Patofisiologi sirosis hati (Efmisa *et al.*, 2023)

#### 2.2.4 Etiologi

Infeksi dengan satu atau lebih jenis hepatitis virus mengakibatkan peradangan hati akut yang berpotensi reversibel, sedangkan hepatitis B virus (HBV) penyebab infeksi kronis (HBV) atau hepatitis C virus (HCV) penyebab terjadinya sirosis. Konsumsi alkohol dan HCV adalah penyebab paling umum di Amerika Serikat, sedangkan HBV merupakan penyebab mayoritas kasus di seluruh dunia (Kelly *et al.*, 2019). Penyakit bawaan lainnya seperti hemokromatosis dan penyakit Wilson, sirosis bilier primer, kolangitis sklerosis primer, dan hepatitis autoimun juga penyebab sirosis hati. Penyebab lain dari sirosis hati yaitu obesitas, hepatotoksik akibat obat atau toksin, infeksi parasit tertentu (*Schistosomiasis*) dan lain-lain (Efmisa *et al.*, 2023).

#### 2.2.5 Faktor Resiko

Pasien sirosis hepatis di Indonesia lebih banyak dijumpai pada kaum pria dari pada wanita dengan perbandingan 6:1. Pasien yang paling sering terkena sirosis hepatis terdapat pada kisaran umur 30-59 tahun, dan puncaknya antara umur 40-49 tahun. Faktor yang mendukung terjadinya sirosis hepatis salah satunya yaitu pola hidup, dimana pria lebih sering mengonsumsi alkohol dan merokok. Alkohol dapat mempercepat kerusakan hati, hal ini kemudian menyebabkan sirosis akibat kerusakan hati (Virma *et al.*, 2023). Pernyataan ini didukung oleh penelitian dari Thaha *et al.* (2020) yang menyebutkan bahwa penyebab terkait alkohol dan virus adalah

penyebab paling umum sirosis hepatik di sebagian besar negara di dunia (Thaha *et al.*, 2020).

### 2.2.6 Klasifikasi

Klasifikasi sirosis dibagi menjadi sirosis hati kompensata yaitu belum terdapat gejala klinis yang nyata dan sirosis hati dekompensata yang ditandai dengan gejala-gejala klinis yang jelas. Secara konvensional sirosis hati diklasifikasikan sebagai sirosis makronodular, yaitu besar nodul lebih dari 3 mm, mikronodular, yaitu besar nodul kurang dari 3 mm, campuran makronodular dan mikronodular (Ratikasari, 2015).

Menurut Widyaningsih (2014), klasifikasi sirosis secara fungsional terbagi atas:

- 1) Sirosis hati kompensata, yaitu pada stadium ini belum terlihat gejala-gejala yang nyata. dicurigai sebagai sirosis apabila pada pemeriksaan secara objektif ditemukan sedikit panas, spider naevi, eritema palmaris, epistaksis dan edema pada kaki. Sirosis pada stadium ini ditemukan pada saat pemeriksaan screening.
- 2) Sirosis hati dekompensata, yaitu pada stadium ini biasanya gejala-gejala tampak jelas, seperti: ascites, edema dan ikterus.

### 2.2.7 Komplikasi

Dikutip dari Kelly *et al.*, (2019), komplikasi yang terjadi dari sirosis hati diantaranya hipertensi portal, hematemesis melena, ascites, *Spontaneous Bacterial Peritonitis* (SBP), ensefalopati hepatik, hepatorenal *syndrome* (Kelly *et al.*, 2019).

#### 2.2.7.1 Hipertensi Portal

Pada pasien sirosis hepatis, aliran darah dari hepar atau usus yang kembali ke jantung dihambat oleh jaringan ikat yang terdapat di dalam hepar. Kejadian ini dapat menyebabkan hipertensi portal, atau peningkatan tekanan dalam vena porta yang mengakibatkan peningkatan aliran darah dan tekanan porta, varises esofagus dapat terjadi dikarenakan vena di bagian bawah esofagus dan di bagian atas xlambung melebar. Jika tekanan portalnya lebih tinggi, varisesnya akan lebih besar, dan pasien akan mengalami perdarahan jika varisesnya pecah (Darni & Rahmah,

2019). Menurut Sutrisna (2020), Hipertensi portal yaitu hasil kombinasi peningkatan arus masuk vena portal dan peningkatan resistensi terhadap aliran darah portal (Sutrisna, 2020).

#### **2.2.7.2 Hematemesis Melena**

Hematemesis melena merupakan muntah darah yang disebabkan oleh perdarahan saluran cerna atas dari lambung, usus kecil proksimal atau kerongkongan. Degradasi darah di usus proksimal menyebabkan tinja yang berwarna hitam dan berbau busuk. Perdarahan yang disebabkan oleh hipertensi portal karena varises esofagus dapat menyebabkan hematemesis melena (Putri, 2016).

#### **2.2.7.3 Ascites**

Edema dan asites dapat disebabkan karena ketidakmampuan hati untuk menghasilkan albumin yang merupakan salah satu jenis protein. Adanya cairan berlebih di dalam rongga perut disebut asites. Hipertensi portal merupakan penyebab dari dasar pembentukan, yang menyebabkan vasodilatasi splanknikus, dan aktivasi sistem renin-angiotensin-aldosteron, yang selanjutnya mengakibatkan retensi natrium ginjal (Nurrofikoh *et al.*, 2023).

#### **2.2.7.4 Spontaneous Bacterial Peritonitis (SBP)**

Peritonitis bakterialis spontan (PBS) merupakan cairan dalam rongga perut yang berkembang menjadi infeksi tanpa adanya suatu sumber infeksi, hal ini sering terjadi dan merupakan salah satu komplikasi yang serius pada pasien sirosis dengan asites (Maghfirah&Yusuf, 2018). Translokasi bakteri menembus dinding usus dan adanya penyebaran bakteri secara hematogen menjadi penyebab dari SBP (Adnan, 2020). *Spontaneous bacterial peritonitis* adalah infeksi cairan ascites yang disebabkan oleh bakteri enteric (Putri,2016).

#### **2.2.7.5 Ensefalopati Hepatik**

Ensefalopati hepatic atau kelainan neuropsikiatri pada pasien dengan disfungsi hati setelah menyingkirkan kelainan otak lainnya. Tanda-tanda ensefalopati hepatic seperti perubahan kepribadian, gangguan intelektual, dan

berbagai tingkat penurunan kesadaran. Selain itu, ensefalopati hepatic dikenal sebagai akumulasi zat neurotoksik dalam otak. Pasien dengan ensefalopati hepatic sering mengalami tingkat amonia darah yang tinggi (Basserawy, 2020).

#### **2.2.7.6 Hepatorenal Syndrome**

Sindrom hepatorenal adalah kegagalan faal ginjal yang terjadi pada pasien dengan penyakit hati berat (akut maupun kronik) tanpa disertai kelainan patologi ginjal. Gangguan fungsi ginjal, perubahan fungsi kardiovaskular, aktivitas berlebih dari saraf simpatis dan sistem renin angiotensin merupakan ciri dari gangguan fungsi ginjal, sehingga terjadi vasokonstriksi ginjal yang berat dan akan mengarah pada penurunan laju filtrasi glomerulus (LFG) (Timbul, 2021). Menurut Maghfirah (2018), sindroma hepatorenal yang sering terjadi pada pasien dengan penyakit hati kronik yaitu, 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 (Maghfirah, 2018).

### **2.2.8 Penatalaksanaan Sirosis Hati**

#### **2.2.8.1 Terapi Non-Farmakologi**

Untuk terapi nonfarmakologi yang dilakukan pada pasien sirosis hepatic adalah dengan memperbaiki atau modifikasi gaya hidup. Salah satunya adalah dengan penghentian segera konsumsi alkohol karena alkohol bersifat hepatotoksik, semua pasien yang menderita sirosis harus menjauhi alkohol untuk kerusakan mencegah kerusakan hati yang lebih lanjut. Vaksinasi hepatitis A dan B juga direkomendasikan terhadap pasien sirosis untuk mencegah kerusakan hati lebih lanjut akibat terinfeksi virus akut (Kelly *et al.*, 2019).

#### **2.2.8.2 Terapi Farmakologi**

##### **2.2.8.2.1 Hipertensi Portal**

Salah satu cara untuk mencegah hipertensi portal adalah dengan menggunakan terapi farmakologi yang dikenal sebagai penyekat beta (beta bloker). Obat-obatan ini biasanya diberikan secara oral, contohnya yaitu propranolol. Fungsi propranolol tersebut adalah penghambat adrenergik-beta atau yang biasa dikenal dengan istilah beta bloker, yang bekerja dengan menghambat rangsangan hormon

adrenalin, yang menyebabkan denyut jantung menurun sehingga frekuensi nadi menurun. Terapi ini biasanya diberikan pada pasien yang menderita hipertensi, angina pectoris, bahkan hipertensi portal. Propranolol diharapkan membuat tekanan darah pasien kembali normal (Darni & Rahmah, 2019). Dikutip dari Wells & DiPiro (2014), terapi harus dimulai dengan propranolol (2x20mg)po atau nadolol (1x20/40mg)po. Dosis harus dititrasasi setiap 2 hingga 3 hari hingga mencapai dosis maksimal yang dapat ditoleransi dengan denyut jantung 55-60 denyut/menit (Wells & DiPiro, 2014).

#### **2.2.8.2.2 Hematemesis Melena**

Pasien sirosis hepatic dengan HM dapat mengalami pengurangan infeksi bakteri dengan antibiotik profilaksis. Pilihan terapi profilaksis yang dapat di beri pada pasien HM yaitu fluorokuinolon, yang terdiri dari norfloksasin dan siprofloksasin, berfungsi dengan baik terhadap enterobakteria dan basil gram negative. Antibiotic lain yang dapat digunakan adalah neomisin, merupakan golongan aminoglikosida yang diabsorbsi dengan buruk. Neomisin tidak boleh digunakan dalam jangka panjang karena bersifat nefrotoksik dan berpotensi menyebabkan sindrom hepatorenal. Antibiotik profilaksis tidak boleh digunakan lebih dari 7 hari (Putri, 2016).

#### **2.2.8.2.3 Ascites**

Dikutip dari Wells & DiPiro (2014), spironolakton (antagonis aldosteron) adalah dasar dari terapi farmakologis untuk asites, baik dengan atau tanpa furosemid. Diuretik loop biasanya ditambahkan ke spironolakton untuk diuresis yang lebih kuat, yang paling umum digunakan yaitu furosemid. Untuk terapi awal asites, disarankan dosis awal spironolakton (1x100/400mg) po. Jika terapi tunggal gagal mengurangi asites, furosemid dapat ditambahkan (1x160mg)po namun dengan pantauan klinis dan biokimia yang ketat (Maghfirah&Yusuf, 2018).

#### **2.2.8.2.4 Spontaneous Bacterial Peritonitis (SBP)**

Pasien dengan SBP harus mendapatkan terapi antibiotik spektrum luas untuk mengatasi *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, dan *Streptococcus pneumoniae*. Cefotaxime (3x2g)iv, atau sefalosporin generasi ketiga yang serupa

selama 5 hari dianggap sebagai obat pilihan. Ofloksasin (2x400mg)po selama 8 hari, setara dengan sefotaksim iv (Wells, DiPiro, 2014). Menurut Kelly *et al.* (2019), untuk mencegah SBP, terapi ini biasanya dimulai dengan sefalosporin generasi ketiga misalnya, sefotaksim (3x2g)iv, seftriakson (1x1g)iv (Kelly *et al.*, 2019).

#### **2.2.8.2.5 Ensefalopati Hepatic**

Laktulosa merupakan dasar terapi farmakologis untuk mencegah dan mengobati HE. Laktulosa biasanya dimulai dengan dosis (2/3x15/30mL)po dan dititrasi hingga mencapai tujuan terapi dua hingga tiga kali buang air besar lunak setiap hari. Terapi antibiotic rifaximin digunakan secara luas di Eropa sebagai terapi lini pertama untuk HE. Di Amerika Serikat, obat ini hanya digunakan sebagai terapi tambahan setelah kegagalan laktulosa. Dosis rifaximin adalah (2x550mg)po untuk mencegah kekambuhan HE dan (3x400mg)po untuk pengobatan (Kelly *et al.*, 2019).

#### **2.2.8.2.6 Hepatorenal Syndrome**

Penatalaksanaan Hepatorenal Syndrome (HRS) umum terdiri dari: 1) Terapi non-farmakologi berupa diet tinggi kalori dan rendah protein; 2) mengontrol keseimbangan asam basa; 3) Hindari pemakaian obat anti inflamasi non steroid (OAINS); dan 4) Peritonitis bakterial spontan pada sirosis hepatic harus diatasi dalam rangka mencegah terjadinya HRS. Vasokonstriktor perifer yang dikombinasi dan albumin intravena merupakan tatalaksana yang dapat memperbaiki fungsi ginjal, akan tetapi transplantasi hati secara teori merupakan terapi yang tepat untuk penderita HRS yang dapat menyembuhkan baik penyakit hati maupun disfungsi ginjalnya. Namun tindakan transplantasi ini tetap merupakan masalah utama mengingat prognosis yang buruk dan daftar tunggu yang lama untuk tindakan tersebut di pusat transplantasi (Timbul, 2021).

### **2.2.9 Data Klinik dan Data Laboratorium**

#### **2.2.9.1 Data Klinik**

Tanda dan gejala yang terdapat pada sirosis hati:

1. Asimtomatik
2. Hepatomegali dan splenomegali

3. Pruritus, penyakit kuning, eritema palmaris, spider angiomata, dan hiperpigmentasi
4. Penurunan libido dan ginekomastia
5. Asites, edema, efusi pleura, dan kesulitan pernapasan
6. Malaise, anoreksia, dan penurunan berat badan
7. Ensefalopati

(Wells, DiPiro, 2014)

### 2.2.9.2 Data Laboratorium

Data laboratorium yang terdapat pada sirosis hati:

1. Hipoalbuminemia
2. Peningkatan waktu protrombin (PT)
3. Trombositopenia
4. Peningkatan alkali fosfatase (AST) Peningkatan aspartat transaminase, alanin transaminase (ALT), dan  $\gamma$ -glutamil transpeptidase (GGT)

(Wells, DiPiro, 2014)

## 2.3 Spontaneous Bacterial Peritonitis (SBP)

### 2.3.1 Definisi

SBP adalah infeksi bakteri akut pada cairan peritoneum (asites) tanpa adanya infeksi intraabdominal atau perforasi usus, hingga 30% pasien dengan asites mengalami SBP. Rongga peritoneum biasanya merupakan ruang steril. Penyebaran bakteri secara hematogen ke dalam ruang peritoneum merupakan mekanisme yang terjadi pada pasien SBP. Bakteri aerob gram negatif enterik (*Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*) merupakan bakteri yang paling umum diisolasi dari pasien SBP. *Streptococcus pneumoniae* merupakan patogen gram positif yang paling umum (Kelly *et al.*, 2019). Menurut Adnan & Lolita (2020), infeksi SBP terjadi pada cairan peritoneal oleh salah satu jenis bakteri tanpa bukti infeksi sekunder intraabdominal. Translokasi bakteri menembus dinding usus dan penyebaran bakteri secara hematogen merupakan faktor yang dapat menyebabkan SBP. Diagnosis SBP dibuat jika adanya peningkatan jumlah leukosit asites polimorfonuklear (PMN)  $\geq 250$  sel/mm<sup>3</sup> (Afifah *et al.*, 2022).

### 2.3.2 Epidemiologi

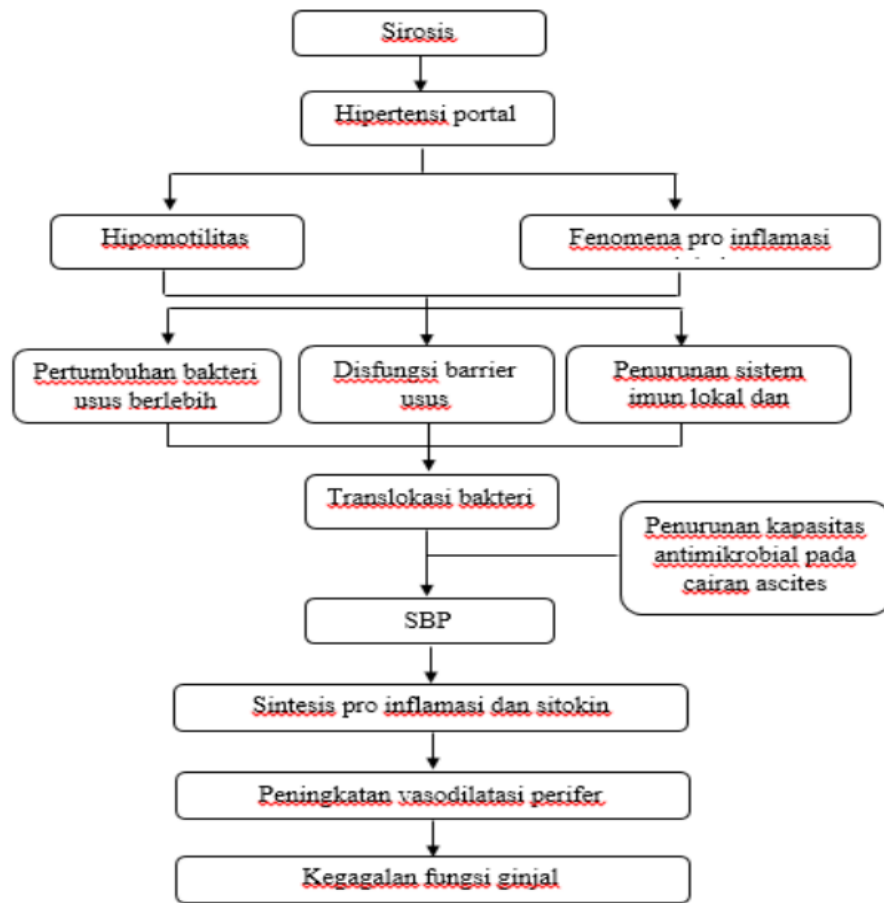
Infeksi bakteri yang paling sering terjadi pada pasien sirosis adalah peritonitis bakterial spontan. Pada pasien rawat jalan dengan sirosis, tingkat kejadian SBP mencapai 3,5% dalam 1 tahun. Salah satu komplikasi utama mereka adalah sirosis dan asites, insiden SBP dilaporkan bervariasi antara 7% dan 30% pada pasien dengan komplikasi utama tersebut. (Marciano *et al.*, 2019). Menurut Darmayasa *et al.* (2018), angka kejadian SBP pada pasien sirosis hepatitis di Rumah Sakit Indonesia berada pada angka 10-30%, dimana hampir setengahnya dialami saat pasien mengalami perawatan di rumah sakit (Darmayasa *et al.*, 2018).

### 2.3.3 Etiologi

Hingga 30% pasien dengan asites mengalami SBP. Salah satu mekanisme kontaminasi bakteri yang diusulkan adalah translokasi bakteri usus ke kelenjar getah bening mesenterika, yang kemudian menyemai cairan asites. Translokasi bakteri berkorelasi dengan keterlambatan waktu transit usus dan peningkatan permeabilitas dinding usus yang diamati pada pasien sirosis. Mekanisme lain yang mungkin dari SBP adalah penyebaran bakteri secara hematogen ke dalam ruang peritoneum. Asites protein rendah (< 1 g/dL) dikaitkan dengan peningkatan angka SBP, protein rendah mungkin berkorelasi dengan aktivitas antibakteri yang rendah. Bakteri aerob gram negatif enterik (*Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*) merupakan bakteri yang paling umum diisolasi dari pasien SBP. *Streptococcus pneumoniae* merupakan patogen gram positif yang paling umum (Kelly *et al.*, 2019).

### 2.3.4 Patofisiologi

Perkembangan peritonitis bakteri spontan bergantung pada perubahan dalam mikrobiota usus, permeabilitas usus, translokasi bakteri, dan disfungsi imun sistemik. Rangkaian kejadian ini memfasilitasi translokasi bakteri dari lumen usus ke kelenjar getah bening mesenterika, selanjutnya ke sirkulasi portal dan sistemik, kemudian dari sana akhirnya cairan asites akan terkolonisasi, dan dalam kondisi yang tepat, infeksi akan berkembang sehingga menimbulkan terjadinya SBP (Marciano *et al.*, 2019).



**Gambar 2.5.** Patofisiologi SBP (Putri, 2016)

### 2.3.5 Faktor Resiko

Risiko peritonitis bakteri spontan meningkat pada kondisi:

- 1 Perdarahan gastrointestinal bagian atas,
- 2 Konsentrasi protein asites rendah (<1,5 g/dL), dan
- 3 Riwayat episode peritonitis bakteri spontan sebelumnya.

(Marciano *at al.*, 2019)

### 2.3.6 Manifestasi Klinis

Manifestasi klinis dari SBP adalah:

1. Demam
2. Muntah
3. Keluhan Nyeri Perut
4. Ileus Paralitik
5. Diare

6. Abdominal Tenderness
  7. Gangguan Kesadaran
- (Darmayasa *et al.*, 2018)

### 2.3.7 Diagnosis

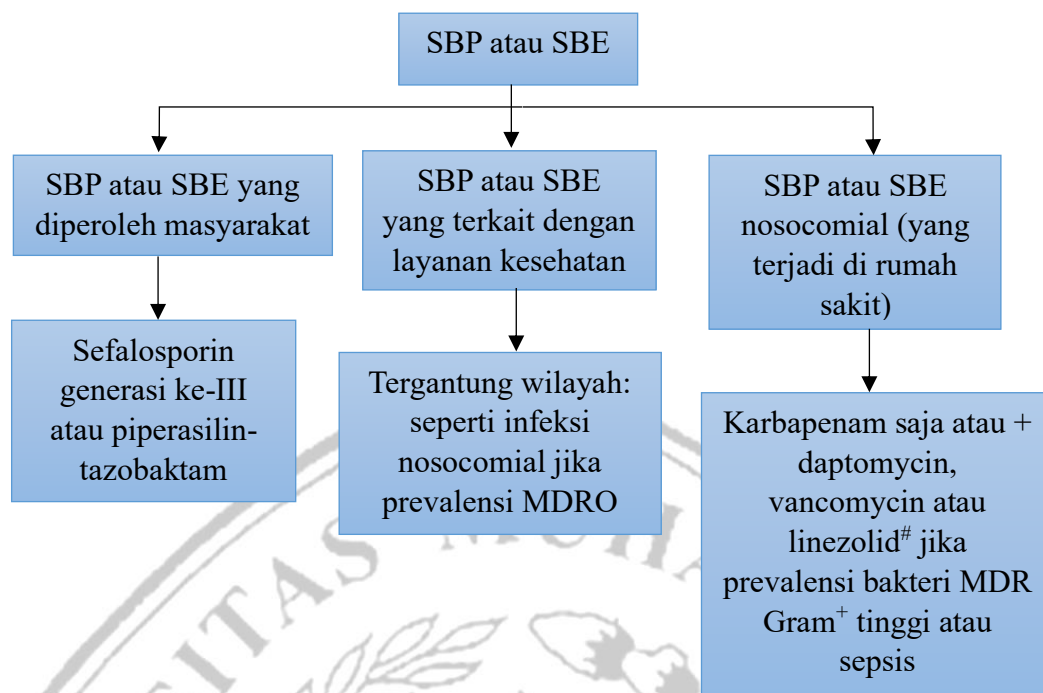
1. Hasil pemeriksaan klinis yang dipercaya
2. Diagnosis SBP bergantung pada jumlah sel polimorfonuklear (PMN) cairan asites  $\geq 250$  sel/mm<sup>3</sup>

(Fiore *et al.*, 2020)

### 2.3.8 Manajemen terapi

Antibiotik IV harus dimulai secara empiris pada semua pasien dengan jumlah PMN asites/cairan pleura  $>250$ /mm<sup>3</sup>. Terapi antibiotik empiris lini pertama untuk SBP yang didapat dari komunitas adalah sefalosporin generasi ketiga iv. Pasien dengan asites PMN  $<250$ /mm<sup>3</sup> dan kultur bakteriologis positif (bakteriasites) tanpa adanya tanda-tanda infeksi tidak boleh menerima antibiotic. Hal ini dikarenakan dalam kebanyakan kasus, infeksi akan sembuh sendiri atau merupakan kontaminan (Biggins *et al.*, 2021).

Secara historis, sefalosporin generasi ketiga telah digunakan sebagai pilihan lini pertama untuk pengobatan peritonitis bakteri spontan karena memiliki keunggulan dalam uji coba terkontrol acak dengan nefrotoksisitas yang minimal dibandingkan dengan obat lain (Marciano *et al.*, 2019). Pasien yang diduga SBP harus menerima terapi antibiotik spektrum luas untuk mengatasi *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, dan *Streptococcus pneumoniae*. Sefotaksim (3x2g)iv, atau sefalosporin generasi ketiga yang serupa selama 5 hari dianggap sebagai obat pilihan. Ofloksasin (2x400mg)po selama 8 hari, setara dengan sefotaksim iv (Wells, DiPiro, 2014).



**Gambar 2.6** Algoritma antibiotik untuk SBP (Angeli *et al.*, 2018)

Pada tahun 1990-an, sefotaksim, sefalosporin generasi ketiga, diteliti secara ekstensif dalam pasien dengan SBP karena pada saat itu mencakup sebagian besar penyebab organisme dan karena konsentrasi cairan asites yang tinggi selama terapi. Dosis 4 g/hari sama efektifnya dengan dosis 8 g/hari. Terapi lima hari sama efektifnya dengan pengobatan 10 hari. Sebagai alternatif, amoksisilin/asam klavulanat, diberikan pertama kali. Selain itu amoksisilin/asam klavulanat, memiliki hasil yang serupa sehubungan dengan resolusi SBP dan mortalitas seperti cefotaxime dan dengan biaya yang jauh lebih rendah. Namun, hanya ada satu studi perbandingan dengan sampel kecil ukuran dan hasil harus dikonfirmasi dalam uji coba yang lebih besar. Selain itu, ada beberapa kekhawatiran mengenai amoksisilin/asam klavulanat karena penggunaan obat ini dikaitkan dengan tingginya angka cedera hati akibat obat. Pemberian ciprofloxacin iv selama tujuh hari menghasilkan tingkat resolusi SBP dan tingkat kelangsungan hidup di rumah sakit yang sama dengan sefotaksim, tetapi dengan biaya yang jauh lebih tinggi. Namun, terapi peralihan (yaitu, penggunaan antibiotik iv pada awalnya, diikuti oleh pemberian bertahap secara oral) dengan ciprofloxacin lebih hemat biaya dibandingkan dengan ceftazidime iv. Ofloksasin oral telah menunjukkan hasil

serupa dengan iv cefotaxime pada SBP tanpa komplikasi, tanpa gagal ginjal, ensefalopati hepatic, perdarahan GI, ileus, atau syok (Angeli *et al*, 2018).

Namun, penyebaran bakteri resistan di lingkungan perawatan kesehatan selama dua dekade terakhir telah menyebabkan peningkatan yang mengkhawatirkan dalam jumlah infeksi yang disebabkan oleh *multi-drug resistant organisms* (MDROs) yang didefinisikan oleh ketidakpekaan yang diperoleh terhadap setidaknya satu agen dari tiga atau lebih kategori antimikroba. SBP yang didapat dari masyarakat akibat perawatan kesehatan terkait dan nosokomial SBP mempertimbangkan tingkat keparahan infeksi dan profil resistensi lokal untuk menentukan empiris pengobatan antibiotik SBP. Piperacillin/tazobactam telah digunakan direkomendasikan sebagai pendekatan utama untuk perawatan kesehatan dan SBP nosokomial di daerah dengan prevalensi rendah infeksi yang disebabkan oleh MDRO. Sebaliknya meropenem saja atau/dan dikombinasikan dengan glikoprotein atau dengan daptomycin telah disarankan sebagai pendekatan utama untuk SBP terkait perawatan kesehatan bila sudah parah, atau di daerah dengan prevalensi MDRO yang tinggi, dan untuk SBP nosokomial secara umum (Angeli *et al*, 2018).

Sebuah uji coba acak dengan 32 episode nosokomial SBP, ditemukan meropenem plus daptomycin lebih efektif (86,7%) dibandingkan ceftazidime (25%) untuk mengelola SBP, didefinisikan sebagai >25% penurunan jumlah neutrofil pada 48 jam dan menjadi <250mm<sup>3</sup> pada hari ketujuh. Jika jumlah neutrofil cairan asites gagal menurun hingga kurang dari 25% dari nilai praperawatan setelah dua hari pengobatan antibiotik, ada kemungkinan besar kegagalan merespon terapi (Angeli *et al*, 2018).

Dalam penelitian Khan et al. (2022), sebanyak 260 pasien sirosis hati yang memenuhi kriteria inklusi dibagi menjadi dua kelompok, yaitu kelompok A yang terdiri dari 130 pasien menerima ciprofloxacin (2x200 mg) intravena, dan kelompok B yang juga terdiri dari 130 pasien menerima ceftriaxone (2x1 g) intravena, selama lima hari. Hasil penelitian menunjukkan bahwa pada hari kelima, rata-rata jumlah bakteri pada kelompok A adalah 243,9±35,1 sel/mm<sup>3</sup> dan pada kelompok B 245,7±17,1 sel/mm<sup>3</sup>, sehingga disimpulkan bahwa pada hari kelima

antibiotik dapat dihentikan. Sementara itu, penelitian oleh Adnan & Lolita (2020) yang melibatkan 30 pasien SBP menunjukkan bahwa penggunaan antibiotik sefalosporin generasi III seperti sefotaksim (3x2 g) dan seftriakson (2x1 g) intravena sudah efektif mengatasi SBP dalam waktu tiga hari, sehingga memberikan informasi mengenai durasi terapi antibiotik yang lebih singkat pada penderita SBP.

## **2.4 Tinjauan Antibiotik Sefalosporin**

Antibiotik sefalosporin memiliki aktivitas spektrum luas terhadap banyak patogen Gram-positif dan Gram-negatif. Agen-agen ini umumnya dianggap bersifat bakterisida melalui pengikatan berbagai protein pengikat penisilin pada bakteri, yang mengakibatkan perubahan pada struktur dan fungsi dinding sel. Anggota kelas ini sering dibagi lagi menjadi "generasi" berdasarkan aktivitas antimikrobanya (Anderson & Knoblen, 2021).

### **2.4.1 Sefalosporin Generasi I**

Sefalosporin generasi pertama, yang dilambangkan oleh sefalotip dan sefazolin, memiliki aktivitas yang baik terhadap bakteri gram positif dan aktivitas yang relatif sedang terhadap mikroorganisme gram negatif. Sebagian besar kokus gram positif (dengan pengecualian *enterokokus*, *S. aureus* yang resisten terhadap metisilin, dan *S. epidermidis*) rentan. Spektrum antibakteri sefazolin sama dengan sefalosporin generasi pertama lainnya, kecuali bahwa ia memiliki aktivitas terhadap beberapa *Enterobacter* spp. (Goodman *et al.*, 2005).

### **2.4.2 Sefalosporin Generasi II**

Sefalosporin generasi kedua memiliki aktivitas yang agak meningkat terhadap mikroorganisme gram negatif tetapi jauh kurang aktif dibandingkan agen generasi ketiga. Subkelompok agen generasi kedua (cefoxitin, cefotetan, dan cefmetazole) juga aktif terhadap kelompok *B. fragilis*. Sefalosporin generasi kedua memiliki spektrum yang lebih luas daripada agen generasi pertama dan aktif terhadap *Enterobacter* spp., *Proteus* spp. indole-positif, dan *Klebsiella* spp. (Goodman *et al.*, 2005).

### 2.4.3 Sefalosporin Generasi III

Sefalosporin generasi ketiga patut diperhatikan karena potensinya yang nyata terhadap organisme Gram-negatif umum (misalnya, *E. coli*, *Klebsiella pneumoniae*) dan aktivitasnya terhadap basil Gram-negatif yang resistan terhadap agen yang lebih tua (misalnya, *Serratia* sp., *P. aeruginosa*). Meskipun dikelompokkan bersama, beberapa agen memiliki aktivitas yang lebih baik terhadap organisme tertentu (misalnya, seftazidim lebih baik terhadap *P. aeruginosa*), dan aktivitas yang lebih buruk terhadap yang lain (misalnya, sefiksime dan seftazidim lebih buruk terhadap *Staphylococcus aureus*). Obat sefalosporin generasi ketiga diantaranya cefotaxime, ceftriaxone, ceftazidime, cefixime, cefpodoxime proxetil, cefditoren pivoxil, ceftibuten, cefdinir (Anderson & Knoben, 2021).

#### 2.4.3.1 Cefotaxime

Sefotaksim adalah sefalosporin generasi ketiga dengan aktivitas terhadap organisme Gram-negatif yang resistan terhadap sefalosporin generasi pertama dan kedua (misalnya, *Proteus* sp. indole-positif, *Serratia* spp.). Metabolit desacetyl (DACM)-nya memiliki aktivitas yang baik dan mungkin bersinergi dengan sefotaksim terhadap organisme tertentu. Aktivitas sefotaksim terhadap *P. aeruginosa* lebih rendah daripada seftazidim dan terhadap *Staphylococcus aureus* lebih rendah daripada sefazolin. Sefotaksim lebih aktif daripada sefalosporin lain (kecuali seftriakson) terhadap *Streptococcus pneumoniae* yang resistan terhadap penisilin G (Anderson & Knoben, 2021).

Sefotaksim diberikan melalui suntikan sebagai garam natrium. Dosis dinyatakan dalam puluhan jumlah yang setara dengan cefotaxime; 1,05g natrium cefotaxime setara dengan sekitar 1g cefotaxime. Segera setelah penyuntikan intravena 0,5, 1, atau 2 g sefotaksim, konsentrasi puncak plasma rata-rata masing-masing sebesar 38, 102, dan 215 mikrogram/mL, telah terjadi dengan konsentrasi berkisar antara sekitar 1 hingga 3 mikrogram/mL setelah 4 jam. Waktu paruh plasma sefotaksim sekitar 1 jam dan metabolit aktif desacetylcefotaxime sekitar 1,5 jam. Sefotaksim dan desasetilsefotaksim didistribusikan secara luas dalam jaringan dan cairan tubuh. Setelah metabolisme parsial di hati menjadi desasetilsefotaksim

dan metabolit tidak aktif, eliminasi terutama dilakukan oleh ginjal dan sekitar 40 hingga 60% dari dosis telah ditemukan kembali dalam urin, 20% lebih lanjut diekskresikan sebagai metabolit desasetil dan sekitar 20% dari dosis telah ditemukan dalam feses (Brayfield, 2014).

Dosis dewasa cefotaxime (4x250mg/2x2g)iv, (biasanya 3x1g/2x2g)im atau iv, hingga maksimum 12g/hari. Dosis pediatrik pada bayi baru lahir hingga usia 1 minggu (2x50mg/kg)iv; bayi baru lahir 1–4 minggu (3x50 mg/kg)iv; bayi yang lebih tua dan anak-anak 50–200 mg/kg/hari diberikan dalam 3–4 dosis terbagi tiap 6–8 jam. Bentuk dosis untuk injeksi yaitu 500mg, 1, 2, 10g. Sefotaksim ditoleransi dengan baik, dengan koagulopati yang jarang dilaporkan (Anderson & Knoblen, 2021). Sefotaksim (3x2g,)iv efektif pada 85% pasien dengan SBP dan umumnya digunakan sebagai terapi antimikroba lini pertama (Whittlesea & Hodson, 2018).

#### **2.4.3.2 Ceftriaxone**

Ceftriaxone adalah antibiotik sefalosporin generasi ketiga yang digunakan untuk mengobati infeksi yang disebabkan oleh bakteri Gram-positif dan Gram-negatif yang rentan. Perubahan flora usus mungkin lebih jelas dibandingkan dengan cefotaxime karena ekskresi ceftriaxone melalui bilier lebih besar; diare mungkin terjadi lebih sering. Ceftriaxone sangat terikat protein dan mampu menggantikan bilirubin dari tempat pengikatan albumin, yang menyebabkan hiperbilirubinemia; penggunaannya harus dihindari pada neonatus yang mengalami penyakit kuning (Brayfield, 2014).

Ceftriaxone memiliki farmakokinetika yang bergantung pada dosis nonlinier karena ikatan proteinnya; sekitar 85 hingga 95% terikat pada protein plasma tergantung pada konsentrasi ceftriaxone. Konsentrasi plasma puncak rata-rata sekitar 40 dan 80 mikrogram/rnL telah dilaporkan 2 jam setelah injeksi intramuskular 500mg dan 1g ceftriaxone. Waktu paruh plasma ceftriaxone tidak bergantung pada dosis dan bervariasi antara 6 dan 9 jam; waktu paruh dapat diperpanjang pada neonates. Ceftriaxone didistribusikan secara luas dalam jaringan dan cairan tubuh. Sekitar 40 hingga 65% dari dosis ceftriaxone diekskresikan tanpa berubah dalam urin, terutama melalui filtrasi glomerulus; sisanya diekskresikan dalam empedu dan akhirnya ditemukan dalam tinja sebagai obat yang tidak berubah

dan senyawa yang tidak aktif secara mikrobiologis (Brayfield, 2014). Dosis dewasa ceftriaxone (1x1/2g)iv atau im, dosis untuk anak-anak > 6 bulan (3/4x50mg/kg/dosis)iv atau im dan (2x50mg/100mg)iv atau im (Anderson & Knoblen, 2021).

### 2.4.3.3 Ceftazidime

Ceftazidime adalah antibakteri sefalosporin generasi ketiga dengan aktivitas yang lebih unggul terhadap *Pseudomonas aerugin*. Ceftazidime digunakan dalam pengobatan infeksi yang disebabkan oleh bakteri Gram-positif dan Gram-negatif yang rentan, terutama infeksi yang disebabkan oleh *Pseudomonas* spp. Ceftazidime memiliki aksi bakterisida dan spektrum aktivitas yang luas mirip dengan cefotaxime, tetapi aktivitasnya meningkat terhadap *Pseudomonas* spp., kurang aktif terhadap *staphylococci* dan *streptococci*. Ceftazidime tersedia sebagai pentahidrat tetapi diformulasikan dengan natrium karbonat, untuk membentuk garam natrium dalam larutan, atau dengan arginin. Dosis dinyatakan dalam bentuk ceftazidime anhidrat; ceftazidime pentahidrat 1,16g setara dengan sekitar 1g ceftazidime anhidrat (Brayfield, 2014)

Konsentrasi puncak plasma rata-rata 17 dan 39mikrogram/mL telah dilaporkan sekitar 1 jam setelah dosis intramuskular 0,5 dan 1g ceftazidime, masing-masing. Lima menit setelah suntikan bolus intravena 0,5, 1, dan 2g ceftazidime, konsentrasi plasma rata-rata 45, 90, dan 170 mikrogram/mL, masing-masing, telah dilaporkan. Waktu paruh plasma ceftazidime sekitar 2 jam. Ceftazidime didistribusikan secara luas dalam jaringan dan cairan tubuh. Ceftazidime terutama dikeluarkan oleh ginjal, hampir secara eksklusif melalui filtrasi glomerulus (Brayfield, 2014). Dosis ceftazidime untuk orang dewasa (3/2x500mg/2g)im atau iv. Dosis pada anak bayi baru lahir yaitu (2x30 mg/kg) im atau iv, kemudian bayi yang lebih tua dan anak-anak (3x30/50mg/kg)im atau iv hingga dosis maksimum 6 g/hari. Ceftazidime terikat kurang dari 20% pada protein plasma dan 80–90% diekskresikan tidak berubah dalam urin melalui penyaringan. Reaksi yang merugikan pada obat ini kemungkinan tidak ada, yang umumnya ditoleransi dengan baik (Anderson & Knoblen, 2021).

#### 2.4.3.4 Cefixime

Sefiksim secara umum diklasifikasikan sebagai antibakteri sefalosporin generasi ketiga dan diberikan secara oral untuk mengobati infeksi yang disebabkan oleh bakteri Gram-positif dan Gram negatif yang rentan. Cefixime bersifat bakterisida dan stabil terhadap hidrolisis oleh banyak beta-laktamase. Obat ini memiliki cara kerja dan spektrum aktivitas yang mirip dengan sefalosporin generasi ketiga cefotaxime, tetapi beberapa *Enterobacteriaceae* kurang rentan terhadap cefixime (Brayfield, 2014).

Hanya 40 hingga 50% dari dosis oral cefixime yang diserap dari saluran gastrointestinal, baik yang diminum sebelum atau sesudah makan, meskipun laju penyerapan dapat menurun jika ada makanan. Cefixime lebih baik diserap dari suspensi oral daripada dari tablet. Penyerapannya cukup lambat, konsentrasi plasma puncak 2 hingga 3 mikrogram/mL dan 3,7 hingga 4,6 mikrogram/mL telah dilaporkan antara 2 dan 6 jam setelah dosis tunggal 200 dan 400 mg. Waktu paruh plasma biasanya sekitar 3 hingga 4 jam. Sekitar 65% cefixime terikat pada protein plasma. Sekitar 20% dari dosis oral (atau 50% dari dosis yang diserap) dikeluarkan tanpa perubahan dalam urin dalam waktu 24 jam, sebagian mungkin dikeluarkan melalui feses dari empedu (Brayfield, 2014).

#### 2.4.4 Sefalosporin Generasi IV

Sefalosporin generasi keempat memiliki spektrum yang mirip dengan obat generasi ketiga, ditambah aktivitas terhadap beberapa galur Gram-negatif yang resistan terhadap agen generasi ketiga, seperti *Enterobacter* sp. Aktivitas antianaerobiknya buruk (Anderson & Knoben, 2021). Cefepime dan cefpirome adalah sefalosporin generasi keempat. Cefepime tersedia untuk digunakan di Amerika Serikat, tetapi cefpirome tidak. Cefepime stabil terhadap hidrolisis oleh banyak  $\beta$ -laktamase yang dikodekan oleh plasmid yang telah diidentifikasi sebelumnya (disebut TEM-1, TEM-2, dan SHV-1). Obat ini merupakan penginduksi yang buruk, dan relatif tahan terhadap  $\beta$ -laktamase yang dikodekan oleh kromosom tipe I dan beberapa  $\beta$ -laktamase spektrum luas. Dengan demikian, obat ini aktif terhadap banyak *Enterobacteriaceae* yang tahan terhadap sefalosporin lain melalui induksi  $\beta$ -laktamase tipe I tetapi tetap rentan terhadap banyak bakteri

yang mengekspresikan  $\beta$ -laktamase yang dimediasi oleh plasmid spektrum luas (seperti TEM-3 dan TEM-10) (Goodman *et al.*, 2005).

