

## BAB II

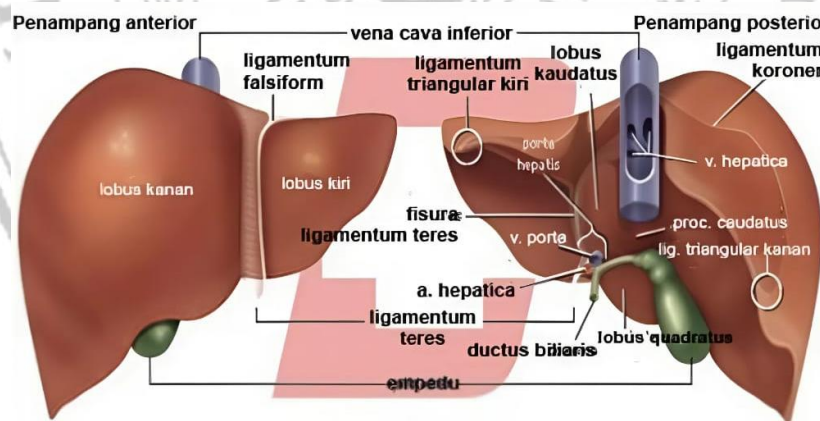
### TINJAUAN PUSTAKA

#### 2.1 Tinjauan Hati

##### 2.1.1 Anatomi dan Struktur Hati

Hati adalah kelenjar terbesar dalam tubuh. Ukuran hati normal pada orang dewasa yang sehat adalah panjang kanan-kiri 15 cm, tebal (ukuran anterior-posterior) setinggi dekstra yaitu 12-15 cm. Hati normal orang dewasa yang sehat beratnya sekitar 1,3-1,5 kg. Pada pria dewasa beratnya 1,4-1,6 kg sedangkan wanita dewasa beratnya 1,2-1,4 kg. Organ ini berada di kuadran kanan atas rongga perut, tepat dibawah diafragma di area hipokondria dan tulang rusuk yang melindunginya. Permukaan hepar padat dan kenyal dengan warna coklat kemerahan (Putri, 2016).

Permukaan atas berbentuk cembung, sedangkan permukaan bawah tidak rata dan menunjukkan lekukan, atau fisura transversus. Organ ini dilapisi oleh berbagai pembuluh darah yang masuk-keluar hati (Azmi, 2016).



Gambar 2.1 Anatomi Hati (Azmi, 2016)

##### 2.1.2 Fungsi Hati

###### 2.1.2.1 Penyimpanan Darah

Hati dapat menampung banyak darah karena dapat diperluas. Volume darah normal hati, yang mencakup darah di dalam vena hati dan jaringan hati, adalah sekitar 450 mililiter, atau hampir 10% dari

total volume darah tubuh. Tekanan balik di dalam hati meningkat, menyebabkan 0,5-1 liter cadangan darah disimpan di dalam vena hepatica dan sinus hepatica. Hati memiliki kemampuan untuk menyimpan darah dan mendistribusikan lebih banyak darah saat volume darah berkurang (Guyton and Hall, 2021)

#### **2.1.2.2 Regenerasi Hati**

Kemampuan hati yang luar biasa untuk memulihkan diri setelah kehilangan jaringan hati yang besar akibat cedera hati akut atau hepatektomi parsial dikenal sebagai regenerasi hati. Dalam hal ini, kadar *hepatocyte growth factor* (HGF) dalam darah meningkat lebih dari dua puluh kali lipat. Faktor pertumbuhan lainnya seperti sitokin mungkin berperan dalam regenerasi sel hati. Selain itu, hati berfungsi dalam proses metabolik pada karbohidrat, protein dan lipid, serta fungsi metabolik lainnya (Guyton, 2021).

#### **2.1.2.3 Metabolisme Karbohidrat**

Metabolisme karbohidrat melibatkan fungsi hati dalam penyimpanan glikogen, konversi galaktosa dan fruktosa menjadi glukosa, glukoneogenesis, dan pembentukan senyawa kimia. Hati mempunyai peran penting dalam mempertahankan konsentrasi glukosa darah normal dengan membuang kelebihan glukosa dari darah, menyimpannya, dan mengembalikannya ketika konsentrasi glukosa darah turun terlalu rendah. Glukoneogenesis, yang mengubah asam amino dan gliserol dari trigliserida menjadi glukosa, juga sangat penting untuk mempertahankan konsentrasi glukosa darah yang normal (Guyton, 2021).

#### **2.1.2.4 Metabolisme Lipid**

Metabolisme lipid sebagian besar terjadi di hati, yang berperan penting dalam beberapa fungsi khusus, seperti oksidasi asam lemak untuk menyediakan energi bagi berbagai fungsi tubuh, sintesis kolesterol, fosfolipid, sebagian besar lipoprotein, serta pembentukan lemak dari protein dan karbohidrat (Guyton, 2021).

#### **2.1.2.5 Metabolisme Protein**

Hati berperan penting dalam metabolisme protein, dengan tanggung jawab utama dalam pembentukan protein plasma, pengubahan antar asam amino, deaminasi asam amino, dan pembentukan urea untuk mengeluarkan amonia dari cairan tubuh. Deaminasi asam amino diperlukan agar asam amino dapat dimanfaatkan sebagai sumber energi atau diubah menjadi karbohidrat atau lemak (Guyton and Hall, 2020). Proses ini menghasilkan amonia, yang kemudian dikonversi menjadi urea dan dikeluarkan oleh ginjal. Ekskresi amonia penting karena peningkatan kadar amonia dalam plasma dapat menyebabkan koma hepatic dan kematian (Amalinda, Anggraini and Santosa, 2017).

#### **2.1.2.6 Penyimpanan Vitamin**

Hati berfungsi sebagai pusat penyimpanan utama untuk vitamin, dengan kandungan vitamin A yang paling banyak. Selain itu, hati menyimpan vitamin D dan vitamin B12 dalam jumlah besar. Cadangan vitamin ini mampu mencegah kekurangan selama sekitar 10 bulan untuk vitamin A, 3 hingga 4 bulan untuk vitamin D, dan setidaknya satu tahun, bahkan mungkin beberapa tahun, untuk vitamin B12 (Guyton, 2021).

#### **2.1.2.7 Penyimpanan Zat Besi**

Hati juga menyimpan sebagian besar zat besi dalam tubuh sebagai feritin. Sel-sel hati mengandung protein yang disebut apoferritin, yang dapat bergabung secara reversibel dengan zat besi. Ketika zat besi tersedia secara berlebihan, zat besi tersebut bergabung dengan apoferritin untuk membentuk feritin, yang disimpan dalam sel-sel hati hingga dibutuhkan di tempat lain (Guyton, 2021).

#### **2.1.2.8 Penyimpanan Koagulasi Darah**

Hati memiliki peran dalam menghasilkan senyawa yang diperlukan untuk proses pembekuan darah, seperti fibrinogen, protrombin, globulin akselerator, faktor VII, dan faktor penting lainnya. Pembentukan zat-zat ini memerlukan vitamin K, dan tanpa

vitamin tersebut, kadar zat-zat ini akan menurun secara signifikan (Guyton, 2021).

### 2.1.2.9 Detoksifikasi

Hati membuang atau mengeluarkan obat-obatan, hormon, dan zat-zat lain seperti sulfonamida, penisilin, ampisilin, dan eritromisin. Hati juga secara kimiawi mengubah atau mengeluarkan hormon-hormon yang disekresikan oleh kelenjar endokrin, seperti tiroksin dan hormon-hormon steroid seperti estrogen, kortisol, dan aldosteron (Guyton, 2021).

## 2.2 Tinjauan Sirosis Hati

### 2.2.1 Definisi Sirosis Hati

Sirosis hati adalah kelainan pada sel-sel hepar normal yang kemudian terjadi fibrosis pada jaringan hepar. Kerusakan yang terjadi ditandai dengan distorsi struktur hepar dan pembentukan nodulus regeneratif akibat nekrosis sel hepar (DiPiro T. Joseph, Wells G. Barbara, 2015).

Sirosis hati adalah kondisi yang terjadi pada tahap akhir dari fibrosis hati yang berkembang secara progresif (Wantania *et al.*, 2015). Pada sirosis, jaringan parut menggantikan jaringan hati yang sehat, yang menghambat aliran darah ke organ tersebut dan mengganggu fungsi normal hati (Nurrofikoh *et al.*, 2023). Menurut (Kurniawan *et al.*, 2023) peradangan hati kronis yang disertai dengan penyebaran peradangan dapat menyebabkan terjadinya sirosis.



**Gambar 2.2** Perbandingan Hati Normal dan Sirosis Hati

(Nurrofikoh *et al.*, 2023)

### 2.2.2 Etiologi Sirosis Hati

Dari segi etiologi, penyebab utama sirosis hepatis meliputi virus hepatitis C (HCV), virus hepatitis B (HBV), konsumsi alkohol, serta faktor lain seperti penyakit metabolik, kolangitis bilier primer, kolangitis sklerosis primer, hemokromatosis, penyakit *Wilson*, sindrom *Budd-Chiari*, sirosis hati yang disebabkan oleh obat-obatan, dan gagal jantung kronis sisi kanan. Dua komplikasi paling umum pada hepatitis B kronik yang tidak ditangani dengan baik adalah sirosis hepatis dan karsinoma hepatoseluler. Pada pasien hepatitis B yang tidak mendapatkan pengobatan, angka kejadian sirosis hepatis berkisar antara 8 hingga 20%, dan sekitar 20% dari pasien tersebut dapat berkembang menjadi sirosis dekompensata dalam lima tahun (Amalia *et al.*, 2023).

### 2.2.3 Epidemiologi Sirosis Hati

Pada tahun 2010 hingga 2019, epidemiologi sirosis hepatis telah mengalami perubahan yang signifikan secara global. Selama periode tersebut, angka kejadian sirosis berdasarkan usia sedikit meningkat dari 25,19 % menjadi 25,35 % di seluruh dunia, menurut penelitian *Global Burden Disease Study* tahun 2019. Sekitar 2,05 juta insiden, 1,47 juta kematian, dan 46,19 juta tahun hidup yang disesuaikan dengan disabilitas (DALYs) terjadi di seluruh dunia pada tahun 2019 (Xiao S, 2019 dikutip dari Tarigan, 2024).

Secara global, sirosis lebih umum pada laki-laki daripada wanita, dengan perbandingan 2:1. Namun, jika dilihat dari angka kejadian dan kematian sirosis, pria dan wanita sama (Tan *et al.*, 2023).

Data Kementerian Kesehatan Republik Indonesia tahun 2018 menunjukkan bahwa jumlah penderita hepatitis kurang lebih 1,2% dari semua penduduk. Data menunjukkan bahwa sirosis adalah penyakit hati terbanyak kedua setelah hepatitis. Pasien sirosis rata-rata mewakili 47,7% dari seluruh pasien penyakit hati yang dirawat (Hutagaol and Tarigan, 2024). Prevalensi sirosis hati di pulau Jawa dan Sumatera berkisar antara 3,6% dan 8,4% (WHO, 2010 dikutip dari Harini dkk., 2021).

## 2.2.4 Faktor Resiko

Terdapat beberapa faktor yang sering disebutkan sebagai penyebab sirosis hati antara lain:

### 2.2.4.1 Faktor Kekurangan Nutrisi

Menurut sebuah penelitian, di negara-negara Asia, masalah nutrisi memiliki peran yang signifikan dalam perkembangan sirosis hati. Sebuah studi di Yogyakarta pada tahun 1975 mengungkapkan bahwa 81,4% penderita mengalami kekurangan protein hewani, dan 85% dari mereka yang menderita sirosis hati berasal dari kelompok dengan penghasilan rendah, seperti pegawai rendahan, buruh, petani, pekerja kasar, dan pensiunan pegawai menengah (Marselina, N. M. T., & Purnomo, 2014).

### 2.2.4.2 Hepatitis Virus

Hepatitis virus, terutama tipe B, sering dianggap sebagai salah satu penyebab utama sirosis hati. Penemuan *Australian Antigen* oleh *Blumberg* pada tahun 1965 dalam darah penderita penyakit hati kronis semakin menguatkan teori bahwa virus ini berperan besar dalam menyebabkan nekrosis sel hati, yang akhirnya mengarah pada sirosis. Secara klinis, hepatitis virus B cenderung berlangsung lebih lama, menimbulkan gejala sisa, dan memiliki perjalanan penyakit yang lebih kronis dibandingkan dengan hepatitis virus A (Marselina, N. M. T., & Purnomo, 2014).

### 2.2.4.3 Zat Hapatotoksik

Beberapa jenis obat dan bahan kimia dapat menyebabkan kerusakan pada sel hati, baik secara akut maupun kronis. Kerusakan hati akut dapat mengakibatkan nekrosis atau degenerasi lemak, sementara kerusakan kronis dapat menyebabkan sirosis hati. Alkohol sering disebut sebagai salah satu zat hepatotoksik yang dapat menyebabkan kerusakan tersebut (Marselina, N. M. T., & Purnomo, 2014).

### 2.2.4.4 Penyakit *Wilson*

Penyakit yang jarang terjadi ini umumnya ditemukan pada orang muda, ditandai dengan sirosis hati, degenerasi basal ganglia pada otak, dan adanya cincin coklat kehijauan pada kornea yang disebut *Kayser-Fleischer* Ring. Penyakit ini diduga disebabkan oleh kekurangan seruloplasmin bawaan, meskipun penyebab pastinya belum diketahui, kemungkinan terkait dengan penumpukan tembaga di jaringan hati (Marselina, N. M. T., & Purnomo, 2014).

#### **2.2.4.5 Hemokromatosis**

Sirosis yang terjadi umumnya berupa tipe portal. Hemokromatosis dapat muncul dalam dua bentuk, yaitu (Marselina, N. M. T., & Purnomo, 2014):

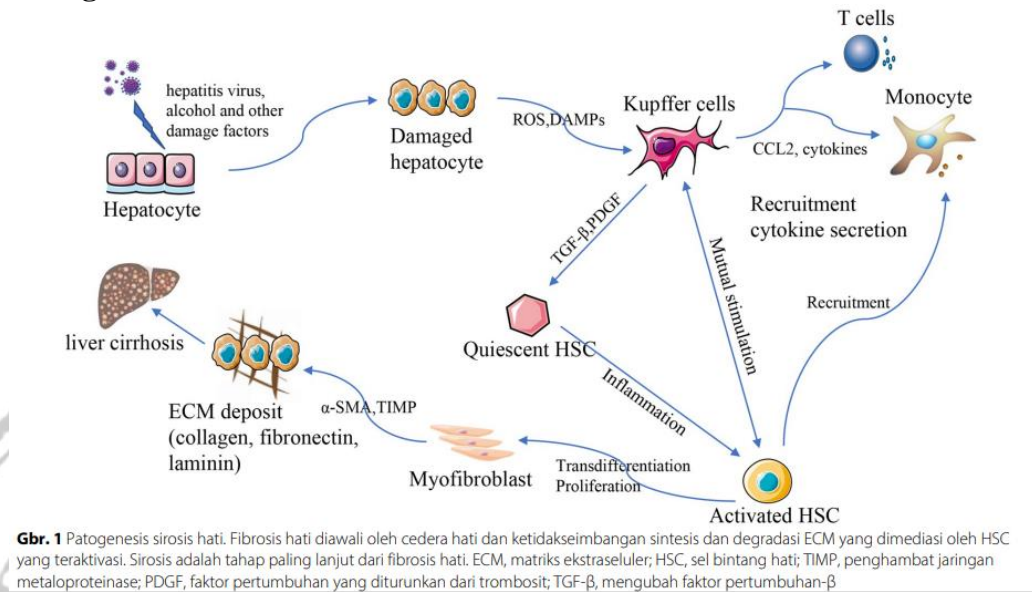
- Penderita mengalami peningkatan penyerapan zat besi (Fe) sejak lahir.
- Hemokromatosis bisa berkembang setelah kelahiran, misalnya pada pasien dengan penyakit hati akibat alkohol. Peningkatan penyerapan Fe ini dapat berkontribusi pada perkembangan sirosis hati.

#### **2.2.4.6 Sebab-Sebab lain**

- 1) Kelemahan jantung jangka panjang dapat memicu timbulnya sirosis kardiak, di mana perubahan fibrotik pada hati terjadi sebagai reaksi sekunder terhadap nekrosis sentrilobuler.
- 2) Obstruksi saluran empedu yang berlangsung lama dapat menyebabkan sirosis biliaris primer, yang lebih sering ditemukan pada wanita.
- 3) Sirosis hati yang penyebabnya tidak diketahui disebut sebagai sirosis kriptogenik, yang lebih banyak dijumpai di Inggris.

Di Indonesia, virus Hepatitis B menyebabkan sirosis pada 40-50% kasus, sementara Hepatitis C pada 30-40%. Sebanyak 10-20% kasus penyebabnya tidak diketahui, termasuk virus selain B atau C (Marselina, N. M. T., & Purnomo, 2014).

### 2.2.5 Patogenesis Sirosis Hati



**Gambar 2.2.4** Patogenesis Sirosis Hati (Yao *et al.*, 2022)

Sirosis hati bisa disebabkan oleh berbagai penyakit dan gangguan yang mempengaruhi fungsi hati, seperti konsumsi alkohol yang berkepanjangan dan hepatitis. Kondisi ini muncul akibat penumpukan matriks ekstraseluler (ECM) dan kolagen tipe I yang berlebihan sebagai respons terhadap kerusakan hati kronis. Proses perkembangan fibrosis hati sangat bervariasi tergantung pada pemicu, seperti virus hepatitis, alkohol, atau asam empedu. Pada banyak kasus, tahap awal dimulai dengan kerusakan sel-sel hati yang menghasilkan radikal bebas oksigen serta mediator inflamasi. Selanjutnya, sel Kupffer dan sitokin inflamasi lain diaktifkan dan terlibat dalam proses ini. Tahapan berikutnya adalah aktivasi sel stellata hati (HSC), yang merupakan mekanisme umum di balik fibrosis hati. HSC berperan penting dalam permulaan dan perkembangan fibrosis hati (Yao *et al.*, 2022).

Selama cedera hati kronis, sel Kupffer melepaskan berbagai sitokin inflamasi (seperti faktor pertumbuhan turunan trombosit (PDGF) dan faktor pertumbuhan-β (TGF-β)), yang mengaktifkan sel stellata hati (HSC) dan mendorong diferensiasinya menjadi miofibroblas. Selain itu, sel Kupffer merangsang masuknya sel-sel kekebalan asal sumsum tulang ke dalam hati melalui pelepasan CCL2 dan CCL5, yang kemudian

berdiferensiasi menjadi makrofag Ly-6C. Makrofag ini berperan dalam meningkatkan inflamasi, angiogenesis, dan pembentukan jaringan fibrosa, sehingga mempercepat perkembangan fibrosis (Yao *et al.*, 2022).

Sitokin inflamasi ini mendorong trans-diferensiasi HSC dari keadaan tidak aktif menjadi fenotipe yang berproliferasi, bermigrasi, dan bersifat fibrotik (miofibroblas), yang memicu pembentukan matriks ekstraseluler (ECM) yang berlebihan dan meningkatkan ekspresi  $\alpha$ -smooth muscle actin ( $\alpha$ -SMA). TGF- $\beta$  adalah sitokin kunci dalam menginduksi trans-diferensiasi HSC dan sinyal transisi epitel ke mesenkim (EMT). Aktivasi TGF- $\beta$ 1 memperkuat sintesis ECM dan menghambat degradasinya, mempercepat perkembangan fibrosis hati. Miofibroblas diketahui menghasilkan inhibitor jaringan matriks metaloproteinase (TIMP) untuk mencegah ECM terdegradasi oleh matriks metaloproteinase (MMP) dan mempertahankan integritas ECM (Gambar 2.2.4) (Yao *et al.*, 2022).

## **2.2.6 Klasifikasi Sirosis Hati**

Secara klinis, sirosis hati dibagi menjadi dua bagian yaitu (Sutadi 2003 dikutip dari Dahliatul, 2019):

### **2.2.6.1 Sirosis Hati Kompensata**

Sirosis tahap awal dikenal sebagai sirosis hati kompensata, di mana sebagian hati tetap berfungsi dengan baik meskipun aliran darah hati terbatas. Tekanan vena porta tidak terlalu tinggi dan sel-sel hati yang sehat tetap ada untuk memenuhi kebutuhan tubuh pada jenis orang yang tidak menunjukkan gejala berat. Kelelahan, kehilangan nafsu makan, urin pekat, mual, perut kembung, dan bintik merah pada pembuluh darah kecil adalah gejala yang termasuk pada sirosis kompensata.

### **2.2.6.2 Sirosis Hati Dekompensata**

Sirosis aktif adalah sirosis hati dekompensata. Jika ada komplikasi hipertensi porta dan kegagalan hati, gejala sirosis dekompensata akan lebih jelas. Munculnya berbagai infeksi, seperti

asites dan varises, dapat menjadi tanda sirosis dekompensata. Gangguan arsitektur hati menyebabkan kegagalan sirkulasi dan kegagalan parenkim hati. Gejalanya termasuk aplopesia pectoralis, ginekomastia, kerusakan hati, hepatitis, asciter, rambut pubis rontok, eritema palmaris, atrofi testis, kelainan darah, jaundice, mual, hematemesis melena dan penurunan berat badan.

### **2.2.7 Manifestasi Klinis Sirosis Hati**

Menurut National Health Service (2020) dikutip dari Nurrofikoh *et al.*, (2023) ada beberapa gejala awal yang dapat menandakan sirosis hepatis. Tanda-tanda ini termasuk kelelahan, anoreksia dan penurunan berat badan. Jika sirosis hepatis berkembang ke tahap selanjutnya, gejala yang muncul semakin banyak dan lebih mudah dilihat, seperti demam tinggi, jaundice, hematemesis, asites, mudah mengalami perdarahan, edema, halusinasi, kebingungan, kesulitan berkonsentrasi, dan menstruasi tidak normal pada wanita.

### **2.2.8 Komplikasi Sirosis Hati**

Komplikasi utama pada sirosis hepatis adalah hipertensi portal yang dimana terjadi peningkatan gradient tekanan vena porta. Kemudian, hematemesis melena, asites, *spontaneous bacterial peritonitis* (SBP), varises, ensefalopati hepatis, hepatorenal sindrom, gastrointestinal bleeding dan komplikasi lainnya (Fransiskus, 2017).

#### **2.2.8.1 Hipertensi Portal**

Hipertensi portal didefinisikan sebagai gradien tekanan vena porta lebih besar dari 5 mmHg. Hipertensi portal terjadi karena kenaikan resistensi vaskuler intrahepatik (Putri, 2016). Pada pasien sirosis hepatis, jaringan ikat dalam hepar menghambat aliran darah dari hepar atau usus yang kembali ke jantung. Kejadian ini dapat mengakibatkan peningkatan tekanan dalam vena porta (hipertensi portal). Sebagai hasil peningkatan aliran darah dan peningkatan tekanan porta ini, vena-vena di bagian bawah esofagus dan bagian atas lambung akan melebar, sehingga timbul varises esofagus. Semakin tinggi tekanan portalnya, makin besar varisesnya, dan apabila

varisesnya pecah, maka pasien akan mengalami perdarahan (variceal bleeding) (Darni and Rahmah, 2019).

#### **2.2.8.2 Varises Esophageal Hemorrhage (VEH)**

Perdarahan varises esofagus yang disebabkan oleh hipertensi portal dikenal sebagai perdarahan varises (Zanetto Alberto, 2019). Peningkatan tekanan *hepatic venous-portal gradient* (HVPG) sebesar 10 mmHg dapat menyebabkan varises esofagus dan lambung serta perdarahan varises. Ukuran varises, terdapat skor Child-Pugh yang berfungsi untuk memprediksi perkembangan perdarahan (DiPiro T. Joseph, 2020).

#### **2.2.8.3 Ascites**

Ascites adalah kelebihan cairan di rongga peritoneum. Ini merupakan komplikasi sirosis yang paling sering terjadi. Terjadi hipertensi portal yang mengarah pada vasodilatasi splanknikus dan penurunan tekanan darah, yang kemudian mengaktifasi sistem renin angiotensin-aldosterone sehingga terjadi retensi air dan natrium dan mengakibatkan terjadinya ascites (DiPiro T. Joseph, 2020)

#### **2.2.8.4 Spontaneous bacterial peritonitis (SBP)**

*Spontaneous Bacterial Peritonitis* (SBP) adalah peradangan yang biasanya disebabkan infeksi oleh bakteri pada lapisan membrane serosa rongga abdomen dan dinding perut bagian dalam. SBP terjadi karena adanya translokasi bakteri menembus dinding usus dan terdapat penyebaran bakteri (Adnan, 2020). SBP juga dapat disebabkan oleh gastroenteritis, ulkus, dan varises esofagus. SBP yang disebabkan oleh sirosis hepatis tidak disebabkan oleh infeksi intra abdomen, tetapi biasanya terjadi pada pasien dengan asites yang disebabkan oleh penyakit hati yang berlangsung lama (Kleden, 2015).

#### **2.2.8.5 Hepatik Ensefalopati**

Ensefalopati hepatic (HE) adalah kelainan otak yang disebabkan oleh insufisiensi hati atau pirau sistemik portal. Ini disebabkan oleh akumulasi zat nitrogen dari usus dalam sirkulasi sistemik, yang mengubah transmisi neuro yang berdampak pada perilaku dan

kesadaran. Faktor-faktor seperti amonia, glutamin, agonis reseptor benzodiazepin, dan asam amino aromatik adalah penyebabnya. Tingkat keparahan, perjalanan waktu, dan faktor pencetus yang dapat menentukan kategori HE ke dalam tipe A, B, atau C (DiPiro T. Joseph, 2020).

#### **2.2.8.6 Hepatorenal Sindrom**

Pada penyakit sirosis, gagal ginjal fungsional terjadi tanpa kerusakan ginjal struktural. Ini dikenal sebagai sindrom hepatorenal. Seiring perkembangan penyakit hati, vasodilatasi sistemik memburuk, yang menyebabkan vasokonstriksi dan aliran darah ginjal yang menurun. Sindrom hepatorenal terdiri dari dua kategori utama. Tipe 1 memiliki penyebab pencetus seperti SBP dan terjadi cepat, sedangkan tipe 2 terjadi lebih lambat dan tidak memiliki peristiwa pencetus (DiPiro T. Joseph, 2020).

#### **2.2.9 Penatalaksanaan Terapi Sirosis Hati**

Pada pasien sirosis hati, tata laksana pemberian terapi berdasarkan pada tingkat keparahan penyakit atau tingkat komplikasi pada sirosis hati.

##### **2.2.9.1 Penatalaksanaan Hipertensi Portal**

Secara farmakologi pengobatan yang ideal untuk hipertensi portal yang melibatkan pengurangan resistensi pembuluh darah tanpa mempengaruhi splanknik sistemik dan vasodilatasi. Menurut (Sulaiman, 2023) pemberian terapi  $\beta$ -blocker non-selektif (propranolol, nadolol, timolol atau carvedilol) yang merupakan salah satu pilar utama tata laksana untuk pengobatan hipertensi porta jangka panjang. Jika tidak efektif, long-acting nitrat ditambahkan. Tekanan portal dapat dikurangi dengan furosemid dan spironolakton serta diet rendah garam. Selain itu, pemberian terapi non-farmakologi seperti terapi endoskopi atau operasi (Daniella and Kristianto, 2018).

##### **2.2.9.2 Penatalaksanaan Ascites**

Secara umum, pengobatan ascites pada pasien sirosis hati terdiri dari diet natrium 2000 mg/hari dan diuretik spironolakton oral dengan

atau tanpa furosemide. Pasien dengan sirosis yang mengalami ascites ringan hingga sedang jarang menjalani prosedur paracentesis atau pengambilan cairan peritoneal. Tindakan ini hanya dilakukan jika pengurangan ascites melalui diet rendah natrium dan terapi diuretik tidak menunjukkan hasil yang signifikan, serta jika ascites sudah mulai menekan diafragma (Mulyani dkk., 2017).

#### **2.2.9.3 Penatalaksanaan *Spontaneous bacterial peritonitis* (SBP)**

Pada terapi SBP, diberikan antibiotik seperti golongan sefalosporin generasi ketiga seperti cefotaxime 1-2 g iv (setiap 8 jam) yang memiliki spektrum luas, sebagai agen pilihan untuk pengobatan SBP karena keunggulannya dalam uji coba terkontrol acak dan profil efek samping yang jarang dengan risiko nefrotoksisitas minimal dibandingkan dengan antibiotik lain. Pemberian albumin sebagai terapi utama pada pasien tertentu dengan SBP selain antibiotik. Selain itu, terapi peralihan juga diperlukan seperti pemberian ciprofloxacin (Dever and Sheikh, 2015).

#### **2.2.9.4 Penatalaksanaan *Variceal Esophageal Hemorrhage* (VEH)**

Tata laksana umum pada perdarahan saluran cerna bagian atas menurut (Zanetto Alberto, 2019) diberikan terapi obat-obatan PPI (*proton pump inhibitor*), direkomendasikan untuk pasien dengan perdarahan yang disebabkan oleh tukak lambung. Penggunaan antibiotik sebagai pengobatan profilaksis untuk mengendalikan perdarahan dan risiko tinggi perdarahan ulang. Pemberian obat-obatan vasokonstriktor seperti terlipresin, somatostatin dan ocreotid mampu mengontrol perdarahan yang lebih tinggi atau perdarahan akut.

#### **2.2.9.5 Penatalaksanaan Hepatik Ensefalopati**

Pada EIMED PAPDI, pengelolaan ensefalopati hepatic mencakup terapi non-farmakologis dan farmakologis. Terapi non-farmakologis seperti diet protein yang sesuai dengan fase ensefalopati hepatic, penutupan shunt portosistemik melalui embolisasi, kolektomi total untuk mengurangi penyerapan nitrogen di usus, transplantasi

hati, yang direkomendasikan untuk kasus ensefalopati hepatic yang berulang (PDPI, 2016 dikutip dari (Basserawy and Taroeno, 2020).

Untuk terapi farmakologis, laktulosa digunakan sebagai laksatif osmotik yang dapat mengurangi produksi amonia di usus. Saat ini, laktulosa adalah terapi utama untuk pengobatan dan pencegahan ensefalopati hepatic, dan telah terbukti efektif sebagai profilaksis primer maupun sekunder. Antibiotik juga dapat diberikan untuk menurunkan konsentrasi bakteri di usus yang memproduksi amonia. Rifaximin adalah pilihan utama karena spektrum luas dan penyerapan minimal. Antibiotik lain yang dapat digunakan meliputi neomycin, metronidazole, paromomycin, vancomycin, dan ceftriaxone (Basserawy and Taroeno, 2020).

#### **2.2.9.6 Penatalaksanaan Hepatorenal Sindrom (HRS)**

Untuk HRS tipe 1 dan tipe 2, transplantasi hati adalah pilihan terbaik untuk pengobatan. Terapi hepatorenal sindrom sebelum dilakukan transplantasi hati, misalnya pemberian vasokonstriktor (termasuk *terlipressin*, *octreotide* dan *norepinephrine*), dapat memperbaiki hasil setelah dilakukan transplantasi. Terapi farmakologi banyak digunakan, paling utama adalah vasokonstriktor. Untuk terapi non-farmakologis HRS tipe 1 seperti TIPS (*transjugular intrahepatic portosystemic shunt*) dapat memperbaiki fungsi renal, namun data penggunaan TIPS pada HRS tipe 1 tidak cukup untuk mendukung penggunaannya sebagai terapi pasien HRS tipe 1 (Pratama, 2015).

#### **2.2.10 Data Klinik Sirosis Hati**

Sirosis hati memiliki gejala dan tanda di bawah ini (DiPiro T. Joseph, 2020):

- Peningkatan tekanan darah
- Penurunan berat badan, anoreksia, dan malaise
- Sesak napas, efusi pleura, edema, dan asites
- Penurunan libido dan ginekomastia
- Ensefalopati
- Hiperpigmentasi, *eritema palmar*, *icterus*, dan *pruritus*

- Splenomegali dan hepatomegali
- Asintomatik

### 2.2.11 Data Laboratorium Sirosis Hati

Data laboratorium adanya sirosis hati, di antaranya (DiPiro T. Joseph, 2020):

- Trombositopenia

Trombositopenia adalah kondisi ketika jumlah trombosit dalam darah berada di bawah batas normal, yaitu 150.000–400.000/mm<sup>3</sup> pada orang dewasa. Kondisi ini umum terjadi pada penyakit hati kronis. Beberapa penelitian menunjukkan bahwa insidensi trombositopenia pada penderita sirosis hati mencapai lebih dari 70% (Harahap, 2024).

- Serum Albumin

Albumin adalah protein yang hanya diproduksi di jaringan hati, dan kadarnya akan menurun seiring dengan memburuknya sirosis hati, yang mengakibatkan hipoalbuminemia. Perbedaan kadar albumin pada pasien sirosis hati kemungkinan disebabkan oleh variasi tingkat keparahan penyakit pada pasien yang dirawat (Lovena, Miro and Efrida, 2017).

- Serum Kreatinin

Kadar kreatinin adalah jumlah kreatinin dalam darah atau urin yang digunakan untuk menilai fungsi ginjal. Pada pasien dengan sirosis hati, kadar kreatinin biasanya rendah karena kreatinin dihasilkan dari metabolisme keratin di otot, yang dipengaruhi oleh massa otot. Karena pasien sirosis sering mengalami penurunan massa otot, kadar kreatinin serum cenderung rendah. Namun, peningkatan kadar kreatinin di atas normal dapat menunjukkan adanya gangguan fungsi ginjal. Kadar kreatinin pada pasien sirosis hati bisa tetap normal meskipun produksi kreatinin berkurang, terutama jika laju filtrasi glomerulus sangat rendah (Robiyanto dkk., 2019).

- Serum Bilirubin

Bilirubin adalah pigmen berwarna orange-kuning yang berasal dari pemecahan hemoglobin dalam sel darah merah oleh sel retikuloendotelial dan terbentuk melalui proses oksidasi-reduksi. Peningkatan kadar bilirubin total menunjukkan adanya gangguan fungsi hati. Hati berperan penting dalam mendetoksifikasi zat-zat berbahaya bagi tubuh, salah satunya disebabkan oleh konsumsi alkohol yang berlebihan (Wati *et al.*, 2023).

- *γ-glutamyl transpeptidase* (GGT), *alanine transaminase* (ALT), dan *elevated aspartate transaminase* (AST)

*Aspartate aminotransferase* (AST), *Alanine aminotransferase* (ALT), dan *Gamma Glutamyl Transferase* (GGT) sering digunakan sebagai penanda untuk mendeteksi penyakit hati, baik yang bersifat akut maupun kronis (Irfan and Esfandiari, 2016). *Alanine transaminase* (ALT) atau *serum glutamate pyruvate transferase* (SGPT) dan *aspartate transaminase* (AST) atau *serum glutamate oxaloacetate transferase* (SGOT) adalah enzim transaminase yang biasanya terdapat di dalam hati. Enzim-enzim ini dilepaskan ke dalam aliran darah jika terjadi kerusakan pada organ hati. Peningkatan kadar AST dan ALT dalam darah menunjukkan adanya gangguan pada permeabilitas atau kerusakan pada dinding sel hati (Nurhaziza, 2021).

- *Elevated alkaline phosphatase* (ALP)

*Alkaline phosphatase* (ALP) adalah enzim hidrolase yang terutama dihasilkan oleh epitel hati dan osteoblas (sel-sel pembentuk tulang baru). Enzim ini sebagian besar ditemukan di hati (isoenzim ALP-1) dan tulang (isoenzim ALP-2), dengan jumlah kecil diproduksi oleh sel-sel pada saluran pencernaan, plasenta, dan ginjal. Rentang normal kadar ALP dalam darah adalah 30-115 IU/L (Hendriani, Artini and Aryasa, 2020).

- *Elevated prothrombine time* (PT)

Pemeriksaan waktu protrombin (PT) digunakan untuk mengukur lamanya proses pembekuan darah melalui jalur ekstrinsik

(*extrinsic pathway*) dan jalur bersama (*common pathway*). Tes ini bertujuan mendeteksi gangguan perdarahan serta mengevaluasi efektivitas pengobatan dalam mencegah perdarahan (Siahaan, 2023).

## **2.3 Tinjauan Hematemesis Melena**

### **2.3.1 Definisi Hematemesis Melena**

Hematemesis melena adalah muntah berdarah dan buang air besar yang berdarah. Hematemesis melena terjadi karena peningkatan tekanan vena porta yang mengakibatkan terjadinya perdarahan saluran cerna bagian atas (SCBA) (Wiranata *et al.*, 2017). Melena adalah kondisi perdarahan pada saluran cerna bagian atas atau usus besar yang menyebabkan feses berwarna hitam. Feses tersebut biasanya memiliki tekstur lengket, kering, tampak mengkilap, dan berbau menyengat (Amalia, 2024).

### **2.3.2 Etiologi**

Hematemesis melena disebabkan oleh perdarahan dari hipertensi portal karena empat penyebab utama SCBA yang sering ditemukan, yaitu ulkus peptikum, gastritis erosif, varises esofagus, dan ruptur mukosa esofagogastrika. Perdarahan sering terjadi di saluran cerna bagian atas (Syafitri and Andriyati, 2022). Semua kondisi di atas menyumbang hingga 90% dari total kasus perdarahan gastrointestinal atas yang menunjukkan adanya lesi yang jelas (Kumara and Andriyati, 2023).

#### **2.3.2.1 Ulkus Peptikum**

Perdarahan adalah komplikasi paling umum pada ulkus peptikum, yang ditemukan pada 15-25% kasus sepanjang perjalanan penyakit. Meskipun ulkus bisa menyebabkan perdarahan di berbagai lokasi, area yang paling sering mengalami perdarahan adalah dinding posterior bulbus duodenum, karena di sini bisa terjadi erosi pada arteri pankreatikoduodenalis atau arteri gastroduodenalis. Tiga faktor utama yang berperan dalam patogenesis ulkus adalah infeksi *H. pylori*, penggunaan OAINS, dan pH asam (Amalia, 2024).

#### **2.3.2.2 Gastritis Erosif**

Gastritis adalah peradangan atau perdarahan pada mukosa lambung yang bisa bersifat akut, kronis, difus, atau lokal. Banyak faktor yang dapat memicu gastritis, seperti endotoksin bakteri, kafein, alkohol, aspirin, OAINS, dan stres, yang lebih sering dianggap sebagai penyebab gastritis akut (Amalia, 2024).

#### **2.3.2.3 Varises Esofagus**

Bagian bawah esofagus berfungsi sebagai saluran kolateral penting yang terbentuk akibat sirosis dan hipertensi portal. Vena esofagus di leher mengalirkan darah ke vena azigos dan hemiazigos, sementara di bawah diafragma, darah mengalir ke vena gastrika sinistra. Hubungan antara vena porta dan vena sistemik ini memungkinkan terbentuknya jalur pintas darah dari hati pada kasus hipertensi portal. Pembesaran vena esofagus ini dapat menyebabkan varises esofagus, yang bisa pecah dan menyebabkan perdarahan yang berpotensi fatal (Amalia, 2024).

#### **2.3.2.4 Esofagitis**

Esofagitis adalah peradangan pada lapisan esofagus atau kerongkongan yang dapat merusak jaringan esofagus. Esofagitis yang dapat menyebabkan perdarahan adalah esofagitis refluks kronis, yang paling sering ditemukan secara klinis. Kondisi ini disebabkan oleh gangguan pada sfingter esofagus bagian bawah yang kurang berfungsi, sehingga menyebabkan refluks asam lambung atau cairan alkali usus ke dalam esofagus dalam waktu lama. Dampaknya dapat berupa peradangan, perdarahan, pembentukan jaringan parut, dan striktur (Amalia, 2024).

#### **2.3.2.5 Sindroma *mallory-weis***

Hematemesis atau melena yang biasanya muncul setelah muntah-muntah berat yang berlangsung selama beberapa jam atau hari dapat disertai dengan satu atau beberapa laserasi mukosa lambung, yang terlihat seperti celah dan biasanya terjadi pada area pertemuan lambung dengan esofagus (Amalia, 2024).

Penyebab lain yang lebih jarang termasuk duodenitis erosif, neoplasma, fistula aortoenterik, ectasia vaskular antral lambung (perut semangka), *dieulafoy's lesion*, *prolapse gastropathy*, hemobilia, atau *hemosuccus pancreaticus* (perdarahan dari *ductus biliaris* atau *ductus pancreaticus*) (Amalia, 2024).

### **2.3.3 Faktor Risiko Perdarahan SCBA**

#### **2.3.3.1 Usia**

Perdarahan SCBA umumnya terjadi pada individu dewasa, dan risiko kejadian ini meningkat pada usia di atas 60 tahun (Amalia, 2024).

#### **2.3.3.2 Jenis Kelamin**

Kasus perdarahan SCBA lebih banyak terjadi pada pria. Sebuah penelitian di Amerika Serikat menunjukkan bahwa sekitar 51,4% penderita perdarahan SCBA adalah laki-laki (Amalia, 2024).

#### **2.3.3.3 Penggunaan Obat Anti-Inflamasi Non-Steroid (OAINS)**

Beberapa jenis OAINS yang sering digunakan meliputi ibuprofen, diclofenac, ketoprofen, ketorolac, piroxicam, meloxicam, naproxen dan indomethacin (Amalia, 2024).

#### **2.3.3.4 Penggunaan Obat Antiplatelet**

Penggunaan aspirin dalam dosis rendah (75 mg per hari) dapat mengandakan faktor risiko perdarahan. Aspirin juga dapat memicu ulkus lambung dan duodenum, serta komplikasi perdarahan dan perforasi pada lambung seperti clopidogrel memiliki risiko tinggi pada pasien dengan gangguan saluran pencernaan (Amalia, 2024).

#### **2.3.3.5 Merokok**

Penelitian menunjukkan bahwa merokok meningkatkan risiko terjadinya ulkus duodenum, ulkus lambung, atau keduanya. Merokok menghambat penyembuhan ulkus, memicu kekambuhan, dan meningkatkan risiko komplikasi (Amalia, 2024).

#### **2.3.3.6 Alkohol**

Konsumsi alkohol dalam kadar tinggi dapat merusak pertahanan mukosa lambung terhadap ion hidrogen, menyebabkan lesi akut pada mukosa lambung yang ditandai dengan perdarahan (Amalia, 2024).

#### **2.3.3.7 Riwayat Gastritis**

Memiliki riwayat gastritis dapat meningkatkan risiko terjadinya ulkus. Pada kelompok ini, risiko lebih banyak dipengaruhi oleh gangguan pada mekanisme pertahanan mukosa dan proses penyembuhan, bukan sekresi asam lambung (Amalia, 2024).

#### **2.3.3.8 Diabetes Melitus (DM)**

Beberapa penelitian menyatakan bahwa DM adalah penyakit komorbid yang sering ditemukan dan menjadi faktor risiko perdarahan. Namun, mekanisme pasti mengenai perdarahan SCBA yang disebabkan oleh DM belum sepenuhnya dipahami (Amalia, 2024).

#### **2.3.3.9 Infeksi Bakteri *Helicobacter pylori***

*H. pylori* adalah bakteri gram negatif berbentuk spiral yang hidup di dalam lapisan mukosa lambung. Beberapa penelitian di Amerika Serikat menunjukkan bahwa infeksi *H. pylori* ditemukan pada lebih dari 75% pasien dengan ulkus duodenum. Penelitian di New York menemukan bahwa 61% ulkus duodenum dan 63% ulkus lambung disebabkan oleh infeksi *H. pylori* (Amalia, 2024).

#### **2.3.3.10 Hipertensi**

Hipertensi dapat menyebabkan disfungsi endotel, sehingga meningkatkan kerentanannya terhadap cedera (Amalia, 2024).

#### **2.3.3.11 *Chronic heart failure* (CHF)**

Beberapa penelitian menunjukkan bahwa CHF dapat menggandakan risiko terjadinya perdarahan SCBA (Amalia, 2024).

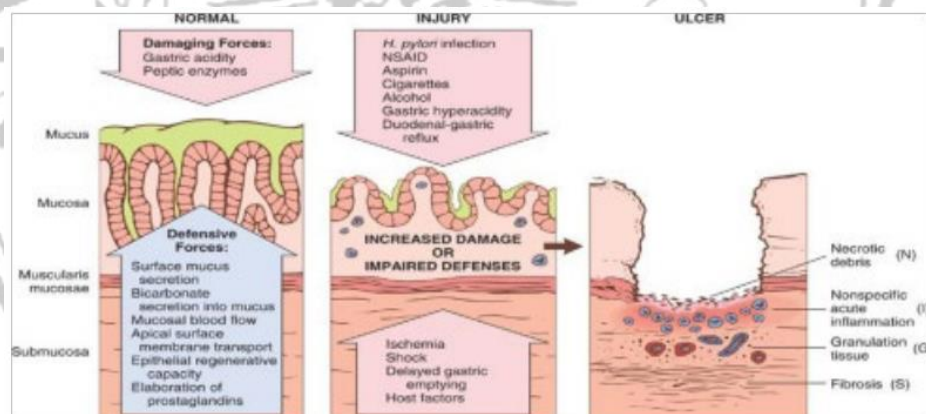
### **2.3.4 Epidemiologi**

Di Indonesia, perdarahan akibat ruptur varises gastroesofagus merupakan penyebab paling umum, dengan presentase sekitar 50-60%. Gastritis erosif sekitar 25-30% kasus, tukak peptik sekitar 10-15%, dan penyebab lainnya <5%. Angka kematian secara keseluruhan masih

tinggi, sekitar 25%, dengan kematian akibat ruptur varises bisa mencapai 60%, sedangkan kematian pada perdarahan non-varises berkisar antara 9-12% (Kumara and Andriyati, 2023).

### 2.3.5 Patogenesis SCBA

Penyakit atau gangguan pada saluran cerna bagian atas terjadi akibat ketidakseimbangan antara faktor agresif dan faktor defensif, di mana faktor agresif meningkat sementara faktor defensif menurun. Faktor agresif meliputi asam lambung, pepsin, refluks asam empedu, nikotin, obat antiinflamasi nonsteroid (OAINS), kortikosteroid, infeksi *H. pylori*, dan radikal bebas, terutama pada pasien usia lanjut. Sementara itu, faktor defensif mencakup mukosa yang sehat, sel epitel permukaan mukosa yang utuh, prostaglandin, musin atau mukus yang cukup tebal, sekresi bikarbonat, motilitas yang normal, impermeabilitas mukosa terhadap ion  $H^+$ , dan pengaturan pH intrasel (Kemenkes, 2023).



**Gambar 2.3.5** Patogenesis dan Patofisiologi SCBA (Kemenkes, 2023).

Perdarahan dapat disebabkan oleh varises maupun non-varises. Perdarahan varises umumnya terjadi pada varises esofagus yang dipicu oleh sirosis hepatis atau konsumsi alkohol. Varises esofagus adalah vena kolateral yang terbentuk akibat hipertensi sistemik atau hipertensi portal segmental. Faktor yang mempengaruhi terjadinya perdarahan meliputi tekanan portal, ukuran varises, kondisi dinding varises, dan tingkat keparahan penyakit hati (Kemenkes, 2023).

Pada sirosis hepatis, kerusakan sel hati menyebabkan peningkatan tekanan vena portal, yang kemudian membentuk saluran kolateral di

submukosa esofagus, rektum, dan dinding abdomen anterior untuk mengalihkan aliran darah dari sirkulasi splenik menjauh dari hati. Dengan meningkatnya tekanan dalam vena ini, vena tersebut akan melebar dan membesar (dilatasi), membentuk varises yang dapat pecah dan menyebabkan perdarahan gastrointestinal (Kemenkes, 2023).

Perdarahan non-varises banyak disebabkan oleh gastritis erosif dan tukak peptik, yang sering terkait dengan penggunaan obat antiinflamasi nonsteroid (OAINS), infeksi *Helicobacter pylori*, dan stres. Penggunaan obat-obatan ini dapat mengganggu proses penyembuhan mukosa, merusak lapisan pelindung mukosa, dan menyebabkan cedera. Obat-obatan tersebut juga dapat menurunkan aliran darah ke mukosa, mengurangi sekresi mukus dan bikarbonat, serta mengganggu agregasi trombosit, yang berujung pada kerusakan dan perdarahan pada mukosa (Kemenkes, 2023).

Perdarahan yang melalui usus dapat berubah menjadi warna merah gelap atau bahkan hitam. Perubahan warna ini disebabkan oleh HCl lambung dan pepsin, dengan warna hitam yang kemungkinan disebabkan oleh pigmen porfirin. Terkadang, pada perdarahan saluran cerna bagian bawah seperti usus halus atau kolon asenden, feses bisa berwarna merah terang atau gelap disebut melena (Purnamasari and Satria, 2018).

Diperkirakan darah yang berasal dari duodenum dan jejunum akan berada di saluran cerna selama sekitar 6-8 jam untuk mengubah warna feses menjadi hitam. Perdarahan minimal sebanyak 50 - 100 cc dapat menyebabkan munculnya melena. Feses tetap berwarna hitam selama 48-72 jam setelah perdarahan berhenti. Ini tidak berarti perdarahan masih berlangsung, karena darah yang tersembunyi dapat ditemukan dalam feses hingga 7-10 hari setelah perdarahan tunggal terjadi (Purnamasari and Satria, 2018).

### **2.3.6 Manifestasi Klinis**

Beberapa manifestasi klinis yang umum ditemukan antara lain (Kemenkes, 2023):

- a. Hematemesis (muntah darah segar dan/atau disertai hematin/warna hitam): Kondisi ini dipengaruhi oleh volume darah yang keluar dalam satuan waktu tertentu dan fungsi pilorus. Jika darah terkumpul dalam jumlah banyak dalam waktu singkat, dapat terjadi refleks muntah sebelum darah bercampur dengan asam lambung, sehingga darah yang keluar tetap segar.
- b. Melena (buang air besar dengan tinja berwarna hitam): Berbeda dengan perdarahan yang memberi kesempatan darah untuk terpapar asam lambung, menghasilkan hematin atau warna hitam pada tinja. Kondisi ini umumnya terjadi pada perdarahan yang berasal dari esofagus dan lambung.
- c. Hematokezia: Perdarahan yang berat, terutama yang berasal dari duodenum, kadang tidak terpapar asam lambung, sehingga darah keluar dalam bentuk darah segar (hematokezia) atau tinja berwarna merah hati (maroon stool). Pada kasus perdarahan saluran cerna atas yang masif, bisa terjadi hipotensi ortostatik.
- d. Nyeri perut (terutama pada kondisi ulkus peptikum).
- e. Disfagia (kesulitan menelan, terutama pada kanker atau ulkus esofagus).
- f. Gejala anemia, seperti kelelahan dan pingsan (sinkop).
- g. Penurunan berat badan.
- h. Ikterus dan asites (terjadi pada perdarahan varises esofagus atau gastropati akibat hipertensi portal).

### 2.3.7 Data Klinik

Data klinik pada pasien sirosis dengan hematemesis melena meliputi data fisik, antara lain (Yusminingrum, Widajati and Kholidah, 2019):

- Mata kuning, lemas, mual, nyeri perut, perut kembung, nafsu makan menurun, ascites.
- BAK berwarna teh
- Tidak BAB atau BAB sedikit
- Hematemesis dan melena

### 2.3.8 Diagnosis Laboratorium

Semua pasien yang diperkirakan mengalami perdarahan varises harus memiliki data laboratorium berikut ini (Putri, 2016):

- Tes darah lengkap
- Waktu prothrombin

### 2.3.9 Penatalaksanaan Terapi SCBA

#### 2.3.9.1 Tata Laksana Awal

##### 1) Resusitasi

Penilaian hemodinamik dan resusitasi harus segera dilakukan di fasilitas kesehatan tingkat pertama (FKTP) untuk memastikan stabilitas pasien sebelum dirujuk. Resusitasi mencakup pemberian cairan intravena dan oksigen. Pasien dengan ketidakstabilan hemodinamik atau perdarahan aktif perlu dirawat di ICU untuk pemantauan ketat. Intubasi endotrakeal dilakukan pada pasien dengan hematemesis berat dan gangguan hemodinamik, respirasi, atau kesadaran. Koreksi koagulopati dan transfusi darah dilakukan jika kadar Hb  $\leq 7,0$  g/dL atau pada kondisi medis berat (Kemenkes, 2023).

##### 2) Pemasangan NGT

Pemasangan *nasogastric tube* (NGT) dilakukan pada pasien dengan perdarahan berlanjut dan gangguan hemodinamik untuk mencegah aspirasi, dekompresi, dan menilai perdarahan. Pemantauan produksi NGT perlu dilakukan, dan pasien harus dipuaskan jika perdarahan terus berlanjut. Setelah cairan NGT jernih, diet cair dapat dimulai secara bertahap (Kemenkes, 2023).

#### 2.3.9.2 Terapi Farmakologi

##### 1) *Proton Pump Inhibitor* (PPI)

Proton Pump Inhibitor (PPI) adalah obat yang digunakan untuk mengobati PSCA non-varises, karena asam lambung dapat mengganggu agregasi trombosit dan memperlambat proses pembekuan, yang menghambat penghentian perdarahan. PPI bekerja dengan meningkatkan pH lambung hingga 6 atau lebih

untuk membantu stabilisasi pembekuan darah. Terapi PPI pra-endoskopi direkomendasikan untuk pasien dengan perdarahan non-varises pada PSCA. Dosis PPI IV yang umum diberikan adalah 80 mg bolus setiap 12 jam, dilanjutkan dengan infus 8 mg/jam selama 72 jam. Jika endoskopi dilakukan setelah 12 jam, dosis kedua PPI diberikan setelah 12 jam. Meta-analisis dari 21 penelitian menunjukkan bahwa PPI mengurangi risiko perdarahan ulang dan kebutuhan pembedahan, tetapi tidak berpengaruh pada angka kematian (Kemenkes, 2023).

## **2) Prokinetik**

Eritromisin dan metoklopramid telah diteliti pada pasien dengan PSCA akut untuk meningkatkan visualisasi saat endoskopi dengan membersihkan perut dari darah, gumpalan, dan residu makanan. Eritromisin disarankan diberikan sebelum endoskopi dengan dosis 250 mg IV selama 20-30 menit, diikuti dengan endoskopi 20-90 menit setelah infus selesai. Namun, eritromisin IV belum tersedia di Indonesia. Sebagai alternatif, metoklopramid 10 mg IV dapat diberikan 30-120 menit sebelum endoskopi untuk memperjelas visualisasi sumber perdarahan (Kemenkes, 2023).

## **3) Obat Vasoaktif**

Somatostatin, octreotide, dan terlipressin/vasopresin dapat digunakan untuk mengobati perdarahan varises, dengan somatostatin dan octreotide lebih efektif dibandingkan vasopresin. Vasopresin diberikan dengan dosis 10 unit/jam bersama nitrogliserin untuk mencegah insufisiensi koroner. Somatostatin diberikan dengan dosis awal bolus 250 mcg, dilanjutkan dengan 250 mcg setiap 12-24 jam atau sampai perdarahan berhenti. Octreotide diberikan sebagai bolus 50 mcg IV, diikuti infus 50 mcg per jam. Meskipun octreotide tidak direkomendasikan untuk perdarahan PSCA non-varises akut, ia bisa digunakan sebagai terapi tambahan, terutama saat endoskopi tidak tersedia atau untuk menstabilkan pasien sebelum terapi definitif (Kemenkes, 2023).

#### 4) Obat-obatan lainnya

Pemberian antifibrinolitik seperti asam traneksamat belum direkomendasikan untuk terapi perdarahan SCBA. Meskipun asam traneksamat dapat menurunkan angka kematian, terapi ini tidak mengurangi risiko perdarahan berulang. Antasida, sukralfat, dan antagonis reseptor H<sub>2</sub> dapat digunakan untuk membantu penyembuhan mukosa lambung. Pemberian Vitamin K juga diperbolehkan pada pasien dengan penyakit hati kronis (Kemenkes, 2023).

#### 2.3.9.3 Tata Laksana Endoskopi

Endoskopi sebaiknya dilakukan dalam waktu  $\leq 24$  jam pada pasien dengan risiko tinggi, seperti yang mengalami instabilitas hemodinamik atau muntah darah segar, dan dalam waktu  $\leq 12$  jam jika ada aspirasi darah segar pada selang nasogastrik. Pada pasien dengan status hemodinamik stabil, endoskopi bisa dilakukan sebelum pasien pulang. Tujuan endoskopi adalah menghentikan perdarahan aktif dan mencegah perdarahan ulang. Terapi endoskopi direkomendasikan untuk perdarahan aktif, pembuluh darah yang terlihat tanpa perdarahan, atau bekuan yang resisten. Namun, terapi ini tidak dianjurkan untuk ulkus dengan dasar bersih atau bintik pigmentasi (Kemenkes, 2023).

##### 1) Terapi Endoskopi Untuk Perdarahan Non-Varises

Terapi endoskopi untuk perdarahan non-varises mencakup berbagai metode, seperti elektrokoagulasi (monopolar dan bipolar), heater probe, Argon Plasma Coagulation, laser Nd-YAG, serta teknik non-thermal seperti suntikan adrenalin, polidokanol, alkohol, cyanoacrylate, dan klip (Kemenkes, 2023).

##### 2) Terapi Endoskopi Untuk Perdarahan Varises

Untuk perdarahan varises, terapi melibatkan teknik seperti *endoscopy variceal ligation* (EVL) dan endoskopi skleroterapi (ES), dengan tingkat keberhasilan mencapai 90%. EVL terbukti lebih efektif dalam mencegah perdarahan ulang, striktur, dan

mortalitas. Ballon tamponade dapat menstabilkan perdarahan varises akut, meskipun dapat meningkatkan risiko perdarahan kembali dan komplikasi. Tindakan pembedahan, seperti dekompresi sirkulasi porta dan transeksi esofagus, memiliki dampak pada hemostasis yang lebih lama dan meningkatkan angka mortalitas, terutama pada pasien dengan sirosis Child-Pugh C (Kemenkes, 2023).

## 2.4 Tinjauan Asam Traneksamat dan Vitamin K

### 2.4.1 Asam Traneksamat

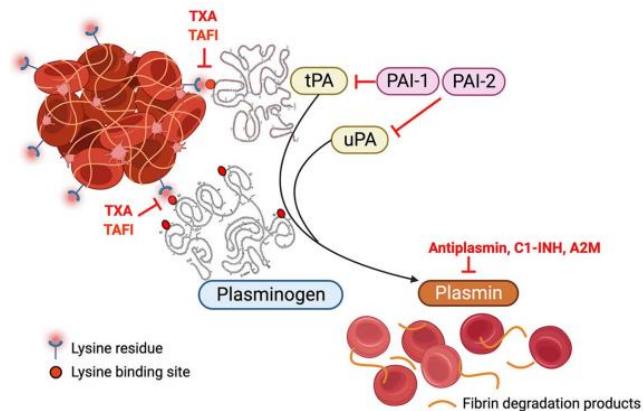


*trans*-4-(aminomethyl)cyclohexane-1-carboxylic acid (TA)

**Gambar 2.4.1** Struktur Kimia Asam Traneksamat (Altaf and Stoeckli-Evans, 2017)

#### 2.4.1.1 Farmakologi Asam Traneksamat

Asam traneksamat sebagai antifibrinolitik dengan mekanisme kerja menghambat aktivasi plasminogen menjadi plasmin dengan cara penghambatan jalur pengikatan lisin plasminogen serta mengganggu proses fibrinolisis sehingga menstabilkan struktur matriks fibrin (Chauncey and Wieters, 2019). Asam traneksamat (TXA) telah muncul sebagai agen terapeutik yang signifikan dalam mengelola perdarahan gastrointestinal bagian atas (UGIB) pada pasien dengan sirosis.



**Gambar 2.4.1.1** Mekanisme Kerja Asam Traneksamat (Lam *et al.*, 2023)

Mekanisme utama sistem fibrinolitik dan lokasi target asam traneksamat (TXA) melibatkan pengikatan residu lisin yang terdapat pada domain kringle kedua tPA, serta pada empat dari lima domain kringle plasminogen, yang mampu berikatan dengan residu lisin yang muncul di permukaan fibrin. Interaksi ini dapat dicegah secara alami oleh inhibitor fibrinolisis yang diaktifkan oleh trombin (TAFI) atau secara farmakologis melalui penghambatan kompetitif menggunakan analog lisin seperti TXA (Lam *et al.*, 2023).

Pengikatan tPA dan plasminogen pada permukaan bekuan darah memungkinkan pembentukan plasmin, diikuti dengan proses fibrinolisis dan pelepasan produk degradasi fibrin. Proses ini diatur oleh modulator utama, seperti inhibitor aktivator plasminogen-1 (PAI-1), dan dalam beberapa kasus oleh PAI-2, yang menghambat tPA dan uPA, serta antiplasmin yang secara khusus menghambat aktivitas plasmin. Selain itu, plasmin juga dapat dihambat oleh molekul lain seperti C1-inhibitor (C1-INH) atau *alpha-2 macroglobuline* (A2M) (Lam *et al.*, 2023).

#### 2.4.1.2 Farmakokinetik Asam Traneksamat

- **Absorpsi**

- Bioavailabilitas: asam traneksamat melalui pemberian oral berkisar antara 30-50% dari dosis yang dikonsumsi, dan

tingkat penyerapan ini tidak terpengaruh oleh asupan makanan (Lam *et al.*, 2023)

- Konsentrasi plasma: asam traneksamat mencapai kadar plasma tertinggi sekitar 3 jam setelah diberikan secara oral (Lam *et al.*, 2023).

- **Distribusi**

Sekitar 3% dari total asam traneksamat yang beredar terikat pada plasminogen. Obat ini dapat melewati sawar darah-otak dan plasenta, namun ekskresinya dalam ASI sangat sedikit. Volume distribusi pada kondisi stabil (V<sub>ss</sub>) TXA diperkirakan sebesar 0,59 L/kg (kisaran: 0,546 – 0,613 L/kg) (Kane *et al.*, 2021).

- **Metabolisme**

Dari sebagian kecil yang dimetabolisme, obat tersebut diubah menjadi asam dikarboksilat dan metabolit terasetilasi, masing-masing mencakup sekitar 1% dan 0,5% dari dosis oral yang diberikan (Kane *et al.*, 2021)

- **Eliminasi**

Eliminasi setelah pemberian intravena bersifat trieksponensial, dan lebih dari 95% dari setiap dosis dieliminasi sebagai obat yang tidak berubah dalam urin. Total ekskresi kumulatif setelah pemberian dosis intravena adalah sekitar 90% setelah 24 jam. Ekskresi asam traneksamat dalam ASI sangat sedikit (Dunn and Goa, 1999).

#### **2.4.1.3 Dosis Asam Traneksamat**

Dosis asam traneksamat sangat bervariasi, disesuaikan dengan tingkat keparahan terjadinya perdarahan. Dosis asam traneksamat untuk hiperfibrinolisis pada sirosis dapat diberikan secara intravena bolus (20-25 mg/kg BB) (Guyton, 2021).

Pada penelitian (Rusnaindah Ifta Firdausi, Zaid Ziyaadatulhuda Ashshiddiq, 2023) berupa laporan kasus tentang sirosis hepatic dengan varises esofagus, diberikan terapi asam

traneksamat (tunggal) dengan dosis 500 mg/12 jam untuk mengurangi gejala melena, hasil terapi yang diberikan pasien selama  $\pm 4$  hari menunjukkan kondisi melena (BAB hitam) pasien telah berkurang.

#### 2.4.1.4 Kontraindikasi Asam Traneksamat

Kontraindikasi penggunaan asam traneksamat meliputi gangguan pada proses perdarahan dan pembekuan darah, reaksi hipersensitivitas terhadap obat ini, buta warna, stroke, kondisi penyumbatan pembuluh darah intravaskular yang aktif, penyakit jantung iskemik, serta risiko tromboemboli vena (Nur Triyanti, 2022).

#### 2.4.1.5 Efek Samping Asam Traneksamat




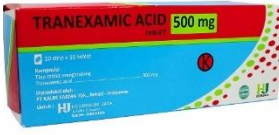
Efek samping dari asam traneksamat yang dikonsumsi secara oral dapat mencakup mual, diare, oligomenorea, dan palpitasi. Penggunaan dosis tinggi dapat meningkatkan risiko terjadinya tromboemboli pada pembuluh darah vena, stroke, dan emboli paru. Namun, pada dosis yang lebih rendah, efek samping yang timbul cenderung lebih minimal (Nur Triyanti, 2022).

#### 2.4.1.6 Sediaan Asam Traneksamat

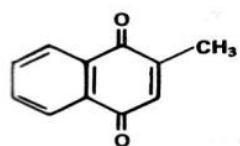
Terdapat beberapa nama dagang dari sediaan asam traneksamat yang beredar di Indonesia, seperti dalam MIMS Indonesia.

**Tabel II.1** Sediaan Asam Traneksamat yang beredar di Indonesia  
(e-katalog.lkpp)

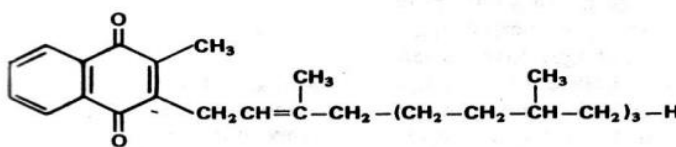
Nama Sediaan	Dosis Sediaan	Bentuk Sediaan	Rute Penggunaan	Gambar
Tranexamic Acid	50mg/mL	Ampul	Injeksi	

Kalnex	100mg/mL	Ampul	Injeksi	
Tranexamic Acid	250mg/5mL	Ampul	Injeksi	
Tranexamic Acid	500mg/5mL	Ampul	Injeksi	
Tranexamic Acid	500 mg	Tablet	Oral	

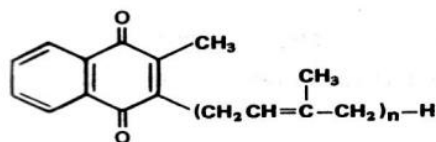
#### 2.4.2 Vitamin K



Menadion (vitamin K<sub>3</sub>)



Filokuinon (vitamin K<sub>1</sub>, fitonadion, Mephyton)



Menakuinon (vitamin K<sub>2</sub>; n = 6, 7, atau 9)

**Gambar 2.4.2** Struktur Kimia Vitamin K (Wulandari, E., & Hendarmin, 2010)

Vitamin K memiliki dua bentuk alami, yaitu vitamin K<sub>1</sub> (filokinon atau fitomenadion) yang terdapat pada tumbuhan hijau dengan

rantai samping fitil, dan vitamin K<sub>2</sub> (menakinon) yang disintesis oleh bakteri di saluran cerna dengan rantai samping terdiri atas 1–14 unit isopren. Perbedaan utama keduanya terletak pada struktur rantai sampingnya (Nadiyah, 2020).

Menadion (vitamin K<sub>3</sub>) adalah bentuk sintetik yang hanya memiliki cincin naftakinon tanpa rantai samping, membuatnya larut dalam air. Senyawa ini baru aktif secara biologis setelah mengalami proses alkilasi di hati. Vitamin K larut dalam lemak dan tahan terhadap panas, namun mudah rusak akibat paparan radiasi, asam, dan alkali (Nadiyah, 2020).

#### **2.4.2.1 Farmakologi Vitamin K**

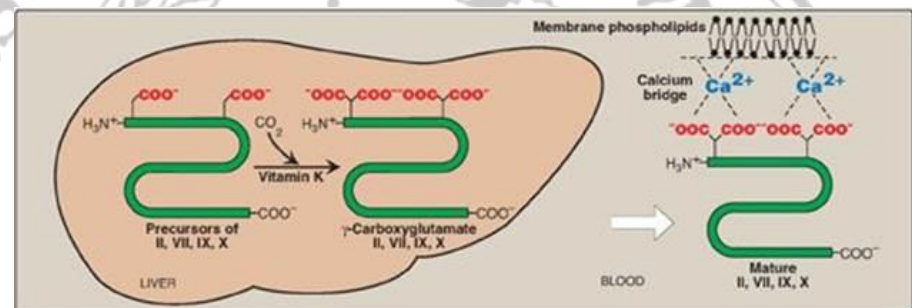
Vitamin K telah lama diketahui berperan dalam proses pembekuan darah, meskipun mekanismenya baru dipahami lebih jelas pada tahun 1970-an. Selain pembekuan darah, vitamin K berfungsi sebagai kofaktor enzim karboksilase, yang mengubah asam glutamat (Glu) dalam protein menjadi gamma-karboksilglutamat (Gla). Protein ini disebut protein tergantung vitamin K atau Gla-protein, yang terdapat di membran hati, tulang, dan jaringan lain (Almatsier, 2002 dikutip dari Nadiyah, 2020).

Vitamin K, dikenal sebagai vitamin koagulasi, berfungsi menjaga kelancaran aliran darah dan membantu proses pembekuan saat dibutuhkan. Sebagai vitamin larut lemak, vitamin ini juga berperan dalam pembentukan tulang dan menjaga kesehatan ginjal. Khususnya vitamin K<sub>1</sub>, penting untuk mendukung penyerapan kalsium secara optimal bagi tulang (Dahniar, Rumoro A.P.A., 2021).

Gla-protein memiliki kemampuan mengikat ion kalsium, yang menjadi dasar aktivitas biologis vitamin K. Dalam pembekuan darah, gamma-karboksilasi terjadi di hati pada asam glutamat dalam faktor pembekuan darah seperti protrombin (faktor II), VII, IX, dan X. Proses ini sangat penting untuk memastikan

pembekuan darah berlangsung optimal (Almatsier, 2002 dikutip dari Nadiyah, 2020).

Vitamin K adalah agen dalam membantu faktor pembekuan darah. Mekanisme kerja dari vitamin K adalah melalui penghambatan  $\gamma$ -karboksilasi pada residu glutamat prothrombin, faktor VII, IX, X dan protein koagulan C dan S serta protein di otot polos tulang dan pembuluh darah (Aldrich and Regal, 2019). Penggunaan vitamin K dapat mengatasi perdarahan di gastrointestinal pada pasien sirosis hati (Fitriani and Yulianti, 2022).



**Gambar 2.4.2.1** Peran Vitamin-K dalam Pembekuan Darah  
(Nadiyah, 2020)

Secara ringkas, fungsi vitamin K dapat dibagi menjadi tiga bagian utama:

**a) Pembentukan Gamma - karboksiglutamat (Gla)**

Vitamin K diperlukan untuk sintesis prothrombin dan faktor pembekuan darah II, VII, IX, dan X di hati. Protein ini adalah prekursor yang tidak aktif dan pembentukannya membutuhkan karboksilasi yang bergantung pada vitamin K. Proses ini mengubah residu asam glutamat menjadi Gla, yang penting untuk mengaktifkan faktor pembekuan darah. Reaksi ini memerlukan O<sub>2</sub>, CO<sub>2</sub>, dan vitamin K dalam bentuk hidrokuinon. Pembentukan Gla bisa terhambat oleh dicumarol dan warfarin yang merupakan obat antikoagulan (Nadiyah, 2020).

### b) Interaksi Prothrombin dengan Platelet

Gla-protein memiliki kemampuan untuk mengikat ion kalsium dengan mudah. Ini adalah aspek penting dari aktivitas biologis vitamin K. Proses ini merupakan langkah krusial dalam pembekuan darah, terjadi pada permukaan platelet, dan memastikan fungsi optimal dalam proses hemostasis dan dalam protein lain (Nadiyah, 2020).

### c) Peran Residu dari Protein Lain

Gla juga ditemukan dalam protein lain, seperti osteocalcin pada tulang, meskipun ini tidak terkait langsung dengan pembekuan darah (Nadiyah, 2020).

#### 2.4.2.2 Farmakokinetik Vitamin K

- **Absorpsi**

Vitamin K1 pada orang yang sehat dapat menyerap 40–70% dari jejunum dan ileum, mirip dengan vitamin yang larut dalam lemak lainnya (Jin, Hong and FakhriRavari, 2022)

- **Distribusi**

Volume distribusi keadaan stabil filokuinon adalah  $20 \pm 6$  L (Jin, Hong and FakhriRavari, 2022)

- **Metabolisme**

Filokuinon (vitamin K1) mengalami metabolisme melalui beberapa langkah enzimatik. Rantai samping fitilnya mengalami hidroksilasi omega oleh enzim CYP4F2, setelah itu rantai tersebut terbelah menjadi dua bagian karbon dengan panjang 5 atau 7 unit. Proses selanjutnya adalah glukuronidasi, yang mempersiapkan vitamin K untuk eliminasi dari tubuh (Jin, Hong and FakhriRavari, 2022).

- **Ekskresi**

Filokuinon intravena dieliminasi 36% dalam tinja dalam 5 hari dan 22% ditemukan kembali dalam urin dalam 3 hari (Jin, Hong and FakhriRavari, 2022).

#### 2.4.2.3 Dosis Vitamin K

- Dosis normal pada orang dewasa: Oral, SQ, dan IV: 1 hingga 10 mg, dapat diulang dalam 12 jam. Nutrisi Parental Total (TPN) atau Nutrisi Parental Parsial (PPN): 150 mcg setiap hari.
- Profilaksis dan pengobatan perdarahan akibat kekurangan vitamin K Pada bayi baru lahir: SQ atau IM: 0,5 hingga 1 mg dosis tunggal dalam waktu satu jam setelah lahir.
- Dosis untuk perdarahan intrakranial yang terkait dengan antikoagulan antagonis vitamin K: IV 10 mg sesegera mungkin; laju infus IV tidak boleh melebihi 1 mg/menit (Ingold and Sergent, 2020).

#### **2.4.2.4 Kontraindikasi Vitamin K**

*Phytonadione* (vitamin-K1) dikontraindikasikan pada kasus hipersensitivitas terhadap *phytonadione*, hipoprotrombinemia herediter, dan antikoagulasi heparin yang berlebihan (Ingold and Sergent, 2020).

#### **2.4.2.5 Efek Samping Vitamin K**

Efek samping dari *Phytonadione* (vitamin-K1) berupa reaksi anafilaktoid, dispnea, sesak dada, reaksi ditempat suntikan. Jika anafilaksis parah, kemudian diberikan secara IV dapat menyebabkan syok, henti napas, dan henti jantung (Ingold and Sergent, 2020).



#### **2.4.2.6 Sediaan Vitamin K**

Vitamin K dapat diberikan secara oral, intravena, subkutan, atau intramuscular yang digunakan untuk defisiensi vitamin K atau pendarahan aktif. Dosis yang biasa digunakan adalah antara 1 mg dan 10 mg secara oral dan 0,5 mg hingga 10 mg secara intravena. Dengan adanya empedu, vitamin K diserap di usus kecil dan dimetabolisme oleh hati sebelum diekskresikan dalam urin atau feses. Awal kerja vitamin K oral adalah enam hingga sepuluh jam, dengan efek puncak antara dua belas dan dua puluh empat jam. Vitamin K IV bekerja satu hingga dua jam, dan efek puncak terjadi

antara dua belas dan dua puluh empat jam (Aldrich and Regal, 2019).

Terdapat beberapa nama dagang dari sediaan asam traneksamat yang beredar di Indonesia, diantaranya:

**Tabel II.2** Sediaan Vitamin K yang beredar di Indonesia  
(e-katalog.lkpp)

<b>Nama Sediaan</b>	<b>Dosis Sediaan</b>	<b>Bentuk Sediaan</b>	<b>Rute Penggunaan</b>	<b>Gambar</b>
Phytomenadione	10 mg	Tablet	Oral	
Phytomenadione	10mg/mL	Ampul	Injeksi	
Neo-K	2mg/mL	Ampul	Injeksi	
Tiavit K	1mg/0,5mL	Ampul	Injeksi	
Vitamin K4 diacetate	10 mg	Tablet	Oral	

## 2.5 Studi Penggunaan Obat

*World Health Organization* (WHO) mendefinisikan studi penggunaan obat sebagai analisis terkait pemasaran, distribusi, persepan, dan penggunaan obat dalam masyarakat, dengan fokus utama pada dampak medis, sosial, dan ekonomi. Studi ini juga mencakup aspek medis dan non-medis yang memengaruhi persepan, pengeluaran, administrasi, dan penerimaan obat, serta dampak penggunaan obat terhadap sistem pelayanan kesehatan secara keseluruhan (Putri, 2016).

Tujuan dari Studi Penggunaan Obat (SPO) adalah untuk mengevaluasi pola penggunaan obat saat ini, perkembangan tren, dan waktu penggunaan obat di berbagai tingkat sistem pelayanan kesehatan, baik nasional, regional, lokal, maupun institusional. Data penggunaan obat dapat digunakan dalam penelitian untuk memperkirakan penggunaan obat di populasi berdasarkan faktor-faktor seperti usia, jenis kelamin, status sosial, morbiditas, dan karakteristik lainnya. Data ini juga dapat digunakan untuk memantau penggunaan obat tertentu (seperti narkotika dan psikotropika) atau untuk menghitung tingkat dampak negatif obat.

Studi penggunaan obat dapat bersifat kuantitatif atau kualitatif. Studi kuantitatif berfokus pada penghitungan jumlah pasien dalam populasi tertentu yang menggunakan obat dalam jangka waktu tertentu, sementara studi kualitatif menilai kecocokan penggunaan obat dengan cara menghubungkan data resep dengan alasan mengapa resep tersebut ditulis. Ada tiga kategori SPO, yaitu:

- a. Retrospektif, yaitu dimana data dikumpulkan dan dianalisis setelah proses persepan, distribusi, dan penggunaan obat selesai dilakukan.
- b. *Concurrent review*, yaitu tinjauan yang dilakukan bersamaan dengan proses distribusi obat.
- c. Prospektif, yaitu berdasarkan obat yang lengkap dan riwayat medis yang diperoleh melalui wawancara, yang memungkinkan praktisi untuk mengevaluasi terapi pasien.