

# BAB I PENDAHULUAN

## 1.1. Latar Belakang

Cedera difus pada hati yang ditunjukkan dengan perubahan struktur dan fibrosis nodul hati sehingga menimbulkan pembentukan jaringan fibrosa dan merusak hepatosit dinamakan sebagai sirosis hati (Wells., 2009; dipiro., 2021). Pemicu dari sirosis hati ini di antaranya adalah zat toksik obat-obatan yang berlebihan, penyakit hati kolestasis, penyakit hati metabolit, penyakit hepatitis B dan hepatitis C, dan dikarenakan oleh alkohol (NIDDK., 2019).

Sirosis hepatis di dunia memiliki prevalensi yang diprediksikan 0,3 % dalam French Screening Programme, serta dalam studi di Swedia dan Inggris tahun 2013 didapatkan bahwa kejadian tahunan yaitu 15,3-132,6 per 100.000 orang. Mengacu data tahun 2014 yang dipublikasikan oleh WHO, bahwa pada tahun 2012 di Indonesia, ASDR sirosis hati pada perempuan yaitu 16,6 per 100.000 penduduk serta mencapai 52,7 per 100.000 penduduk pada laki-laki. Terdapat peningkatan angka kematian yang diakibatkan oleh sirosis hati pada tahun 2015 yaitu dengan CSDR 15,8 per 100.000 penduduk, dimana ini menjadikan Indonesia menduduki posisi kesebelas di dunia (Setiawan et al., 2022; WHO 2016). Prevalensi dari penyakit hati kronis di Indonesia mengacu pada data Kemenkes tahun 2018, yaitu hingga 20 juta jiwa, dan terdapat perkembangan 20 – 40 % berubah menjadi sirosis hati.

Manifestasi klinis dari sirosis dapat menimbulkan penurunan fungsi hepar dan hipertensi portal (Setiati dr et al., 2014). Terdapat beberapa komplikasi yang bisa terjadi akibat hipertensi portal, yaitu hepatic ensefalopati, perdarahan varises, dan asites (PPH., 2021). Selain itu, bisa pula menimbulkan komplikasi seperti sindrom hepatorenal dan *Spontaneous Bacterial Peritonitis* (SBP) (Spach., 2023).

Hepatic Ensefalopati adalah komplikasi umum yang banyak terjadi sirosis. Hal ini bisa menjadikan fungsi hepar menurun dan menjadikan hepar tidak bisa memetabolisme NH<sub>3</sub> menjadi NH<sub>4</sub><sup>+</sup>, terdapatnya rasio AAA dan BCAA di otak yang tidak seimbang, serta bisa menimbulkan penumpukan amonia di dalam tubuh. Neurotransmitter palsu bisa masuk ke dalam otak dan menimbulkan abnormalitas neurologis yang kerap disebut hepatic ensefalopati. Hal ini termasuk

spektrum potensi kelainan neuropsikiatri reversible seperti pada pasien dengan sirosis yang di rawat di rumah sakit hati ensefalopati telah di laporkan sebanyak 19%-50% dari pasien yang ada. Sebagian besar manifestasi hati ensefalopati bersifat reversibel dengan pengobatan segera (Manzar Zakaria et al., 2008).

Hepatik ensefalopati (HE) yaitu suatu sindrom neuropsikiatri serius pada pasien yang mengalami disfungsi liver. HE ini memiliki faktor pencetus seperti gangguan aliran darah sentral, abnormalitas benzodiazepine, neurotoksin, kerusakan sawar darah otak, perubahan neurotransmisi, stres oksidatif, resepon inflamasi, dan amonia. Amonia ini adalah faktor utama, dimana ini dihasilkan terutama oleh organ intestinal dan merupakan hasil metabolisme dari produk nitrogen. Mayoritas amonia pada kondisi fisiologis didetoksifikasi oleh hati melalui siklus urea dan bisa pula melalui otak, ginjal, jantung, dan otot. Kerusakan hati menimbulkan kegagalan siklus urea yang berkemungkinan menimbulkan hiperamonia. Selain itu juga mengganggu asam amino rantai cabang dan aromatik akibat *uptake* hepatic yang menurun yang bisa menyebabkan koma hepatic dan meningkatkan jumlah neurotransmitter palsu (Weissenborn., 2019)

Target utama penatalaksanaan hepatic ensefalopati yaitu penatalaksanaan umum Ensefalopati kronis strategi penurunan kadar amonia plasma. Terapi yang dipergunakan di antaranya yaitu laktulosa sebagai lini pertama terapi HE, prebiotik, dan *L-Ornithine L-Aspartate*. Secara umum antibiotik rifaximin dipergunakan sebab mempunyai efek samping rendah, diserap minimal, serta karena berspektrum luas. Terapi potensial yang lain, seperti *L-Ornithine Phenylacetate*, *activated charcoal*, dan *ammonia scavenger* (Prio & Wibowo, 2017). Pengobatan hepatic ensefalopati direkomendasikan untuk menggunakan terapi seperti, *branched-chain amino acid* BCAA, *Lomithine- L-aspartate* LOLA, rifaximin, dan *Nonabsorbable disaccharides* NAD, yang mayoritas ditujukan dalam rangka menjadikan tingkat serum ammonia menurun (Wang et al., 2019). Penatalaksanaan dari hipertensi portal yaitu dapat menggunakan NSBB tradisional propranolol, nadolol dan carvedilol yang merupakan pengobatan lini pertama yang valid dan dapat juga menggunakan statin untuk menurunkan tekanan portal. (Mauro & Gadano, 2020). Terdapat tiga strategi pengobatan pada penatalaksanaan dari varises esofagus, yaitu Profilaksis primer dalam rangka mengantisipasi episode perdarahan pertama,

Pengobatan perdarahan varises, dan profilaksis sekunder dalam rangka mengantisipasi perdarahan ulang pada pasien yang telah mengalami perdarahan. (Dipiro., 2021; Wells & Barbara G, 2009). Penatalaksanaan dari hematemesis melena adalah pasien bisa diberikan vitamin K dan asam traneksamat. Pengobatan perdarahan saluran cerna bagian atas diobati dengan asam traneksamat. Sementara vitamin K adalah suatu kofaktor yang sifatnya krusial dalam proses sintesis hati protrombin faktor II serta faktor pembekuan darah faktor VII, IX, dan X (Dipiro., 2021.; Wells & Barbara G, 2009).

Penatalaksanaan dari asites adalah pasien dapat diberikan terapi diuretik harus dimulai dengan dosis pagi tunggal furosemid 40 mg dan spironolakton 100 mg, dititiasi setiap 3–5 hari atau spironolakton. (Dipiro., 2021; Wells & Barbara G, 2009). Penatalaksanaan dari spontaneous bacterial peritonitis (SBP) adalah pasien dengan SBP yang terdokumentasi atau dicurigai harus mendapatkan terapi antibiotik spektrum luas untuk menutupi *Streptococcus pneumoniae*, *Klebsiella pneumoniae*, dan *Escherichia coli* (Dipiro., 2021; Wells & Barbara G, 2009).

Neomisin dipergunakan dalam rangka membantu penurunan ammonia di usus serta ini adalah suatu antibiotik golongan aminoglikosida dengan absorpsi buruk dan pada hepatic ensefalopati akut sudah disetujui FDA Food and Drug Administration, namun belum disetujui untuk hepatic ensefalopati kronis yang ada (Leise et al., 2014) Akan tetapi, bisa terdapat peningkatan penyerapan pada sirosis dikarenakan meningkatnya permeabilitas usus yang mengarah ke nefrotoksisitas atau ototoksisitas akibat obat (DSL D, 2020). Neomisin memicu menghambat glutaminase sehingga menjadikan produksi ammonia menurun (Pantham & Mullen, 2017). Penggunaan neomisin ini mulai dibatasi sebab efek samping seperti nefrotoksisitas dan ototoksisitas (Suraweera et al., 2016). Selain itu, aminoglikosida berupa pramomisin serta neomisi merupakan antibiotik bakterisida yang menjadikan sintesis protein bakteri terhambat. Dosis neomisin untuk HE episodic yaitu selama 6 hari setiap 6 jam sejumlah 1000mg (Patidar & Bajaj, 2013).

Laktulosa, juga dikenal sebagai 1,4 beta galaktosida-fruktosa, adalah disakarida sintetik yang tidak dapat diserap yang mencakup fruktosa serta galaktosa (PRL, 2021). Mukosa usus kecil manusia tidak memiliki enzim untuk memecah laktulosa, dan karenanya laktulosa mencapai usus besar tidak berubah. Laktulosa

dimetabolisme di usus besar oleh bakteri kolon menjadi monosakarida. Laktulosa pada hepatic ensefalologi menjadikan pertumbuhan bakteri asidofilik usus meningkat, merubah amonia menjadi kondisi ionik, serta menghambat bakteri proteolitik. Penurunan pH usus bisa dengan merubah laktulosa menjadi asam amonik yang memiliki BM rendah. Asam laktat akan dihasilkan dari proses ini, sehingga donor ion H<sup>+</sup> pada NH<sub>3</sub> serta membentuk NH<sub>4</sub><sup>+</sup> akan terjadi. Proses ionisasi yang terjadi ini menjadikan ammonia dari darah tertarik ke lumen, dengan demikian bisa dieksresikan lewat urin. Laktulosa bisa pula mencegah SBP dan menurunkan translokasi bakteri usus (Keenam dr et al., 2014; Liu et al., 2021).

Karena rifaximin dan laktulosa memiliki mekanisme farmakologis yang berbeda untuk HE, penting untuk memahami apakah kombinasi keduanya akan meningkat. Terapi kombinasi rifaximin dan laktulosa dibandingkan dengan laktulosa saja dalam pengobatan HE. Pengukuran hasil adalah kemanjuran klinis, mortalitas, dan efek samping terkait pengobatan. Dosis rifasimin ditetapkan dalam studi bahwa terapi 1.100mg diadopsi dalam lima studi. Volume laktulosa bervariasi dalam setiap studi, mulai dari 60ml hingga 180ml. Durasi pengobatan terutama kurang dari atau sama dengan 10 hari, dan hanya satu penelitian yang melaporkan durasi pengobatan maksimal 15 hari (Wang et al., 2019).

Wang et al (2023) dalam penelitiannya pada 323 pasien sirosis dengan komplikasi pasien tersebut, 74 didiagnosis menderita *Minimal Hepatic Encephalopathy* MHE, menunjukkan kejadian MHE sebesar 22,9%. Yang terbagi atas 2 bagian tingkat pemulihan kelompok Pro, Rif, dan Lac masingmasing adalah 58,8%, 45,5%, dan 57,1%. Antara probiotik, rifaximin, dan laktulosa dalam pemulihan MHE tidak terdapat perbedaan signifikan. Ke-20 pasien MHE yang menolak pengobatan tidak dites lagi. Hasil penelitian menunjukkan MHE membaik pada 52 pasien.

Penelitian dari Singh *et al* (2016) pada 100 pasien sirosis yang mengalami komplikasi *Minimal Hepatic Encephalopathy* dan kemudian dikelompokkan ke dalam 50 pasien tanpa MHE dan 50 pasien dengan MHE yang berusia kisaran 18-70 tahun dan sudah memenuhi kriteria (eksklusi dan inklusi), selama 3 bulan pasien diberikan laktulosa (4x30ml). Pelaksanaan penelitian melalui hasil analisis efek laktulosa pada sEEG pasien MHE dengan *spectral electroencephalogram* dua

kelompok pasien dibandingkan. Kaitannya dengan hal ini sEEG akan menganalisis perkembangan dari MHE dengan menyediakan parameter kuantitatif disfungsi otak dan menurunkan variabilitas inter-operator. Penelitian didapatkan hasil bahwa MHE pada 21 pasien cenderung membaik.

Maka dari hal tersebut, pelaksanaan penelitian ini ditujukan dalam rangka mengetahui serta mempelajari pola penggunaan laktulosa pada pasien sirosis hati yang mengalami hepatic ensefalopati, dengan demikian efek terapi maksimal dapat tercapai. RSUD Dr. Iskak, Tulungagung adalah lokasi penelitian ini.

## **1.2. Rumusan Masalah**

Bagaimana pola penggunaan laktulosa pada pasien sirosis hati dengan komplikasi hepatic ensefalopati di RSUD Dr. Iskak Tulungagung.

## **1.3. Tujuan penelitian**

Mendeskripsikan pola penggunaan laktulosa pada pasien hepatic ensefalopati yang terdiri dari jenis, rute, lama pemberian, dosis, dan frekuensi.

## **1.4. Manfaat penelitian**

### **1.4.1. Bagi peneliti**

Adanya pelaksanaan penelitian ini maka akan bisa diketahui penatalaksanaan terapi pada pasien sirosis hati yang mengalami hepatic ensefalopati, dengan demikian bisa meningkatkan kualitas asuhan kefarmasian.

### **1.4.2. Bagi Rumah Sakit**

Bisa menjadi pertimbangan untuk RSUD Dr. Iskak Tulungagung dalam merekomendasikan laktulosa sebagai terapi bagi pasien sirosis.