

BAB II

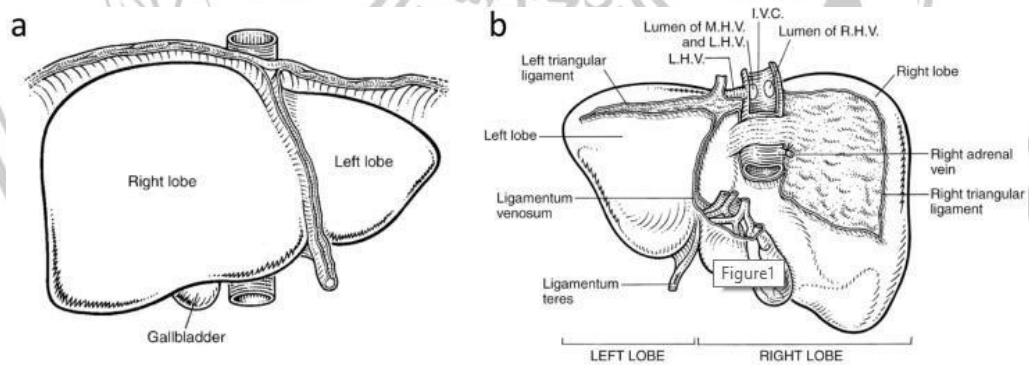
TINJAUAN PUSTAKA

2.1. Hati

2.1.1. Anatomi Hati

Hati berada di bawah diafragma yang menempati mayoritas hipokondrium kanan. Hati bisa dikatakan sebagai organ paling besar dalam tubuh manusia yang berkontribusi sekitar 1,5 kg (3,3 pon) atau dua persen berat tubuh total pada rata-rata manusia dewasa. Hipokondrium memiliki letak di antara sistem pencernaan dan darah, dimana zat dan nutrisi yang sudah diserap selanjutnya akan menuju ke hati melalui vena portal untuk berikutnya dilakukan pemrosesan untuk dipergunakan pada bagian lain tubuh manusia. Terdapat banyak fungsi dari hati, di antaranya yaitu membentuk zat-zat darah untuk koagulasi, metabolisme hormon, karbohidrat, protein, dan lemak, serta sebagai tempat penyimpanan darah (Guyton and Hall, 2020).

Darah mengalir dari arteri hepatica dan vena portal melalui hati. Setiap menitnya ada sekitar 1.050 ml darah yang mengalir ke sinusoid hati dari vena portal, serta 300 ml tambahan akan mengalir dari arteri hepatica ke sinusoid, sehingga aliran darah per menit memiliki rata-rata sekitar 1.350 ml. terdapat sekitar 9mmHg rerata tekanan di dalam vena portal yang bermuara ke hati (Guyton and Hall, 2020).

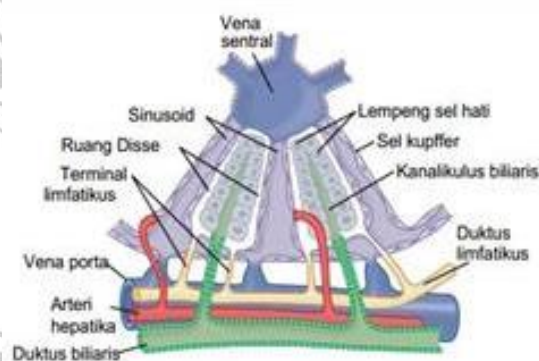


Gambar2. 1. Anatomi Hati (A) Anterior (B) Posterior (Lowe & D'Angelica, 2016).

2.1.2. Fisiologi Hati

Sebagian dari hepar ditutupi oleh lapisan peritoneum dan mayoritas dibungkus oleh capsula fibrosa perivascularis (Glisson) yang merupakan jaringan fibrosa tipis yang tidak elastis. Vaskularisasi hepar diperoleh melalui vena portal, cabang arteria *coeliac*, arteri hepatica propria, dan munculnya vena *hepaticae* dari permukaan posterior hepatis dan bermuara ke vena cava inferior. Akan tetapi vena portal (70%) dan arteria hepatica propria (30%) adalah pembuluh darah yang banyak mengalirkan darah menuju hepar (Meutia Maulina, 2018). Lobulus hati adalah unit fungsional dasar hati, dimana ini adalah struktur dengan diameter sekitar 0,8 – 2ml, memiliki panjang beberapa milimeter, dan memiliki bentuk silindris. Terdapat sekitar 50.000 – 100.000 lobulus pada hati manusia.

Terbentuknya lobulus hati mengelilingi vena sentralis dan bermuara menuju vena hepatica serta ke vena cava. Terdapat banyak lempeng sel hati yang menyusun lobulus, dan biasanya setiap lempeng hati setebal dua sel serta ada kanalikuli biliaris kecil di antara sel yang berdekatan yang bermuara menuju duktus biliaris di dalam septum fibrosa. Ada venula portal kecil dalam septul yang menerima darah khususnya dari vena saluran pencernaan. Darah akan mengalir menuju sinusoid hati bercabang dan gepeng dari venula-venula tersebut, yang letaknya ada di antara lempeng hati serta selanjutnya mengalir menuju vena sentralis. Sehingga, akan selalu terpanjang sel-sel hepar pada darah vena portal (Guyton and Hall, 2020).



Gambar 2.2. Struktur dasar lobulus hati, pembuluh darah, lempeng sel hati, sistem pengumpul pengumpul-empedu, dan sistem aliran limfe yang meliputi ruang-ruang Disse dan saluran limfe interlobularis

(Guyton and Hall, 2020).

Letak arteriola hepatic ada pula dalam septum interlobularis. Beberapa arteriola tersebut menyuplai darah arteri menuju jaringan septum di antara lobulus berdekatan, serta arteriola kecil banyak pula yang langsung bermuara menuju sinusoid hati. Akan tetapi, yang sangat umum yaitu bermuara menuju arteriola di sepertiga jarak ke septum interlobularis (Guyton and Hall, 2020).

2.1.3. Fungsi Hati

A. Penyimpanan Darah

Hepar dalam organ tubuh manusia merupakan organ venosa besar, yang dapat menyuplai darah ekstra ketika volume darah berkurang serta bisa mengembang sebagai tempat untuk menampung darah ketika volume darah berlebihan (Guyton and Hall, 2020). Hati juga adalah organ serba guna, dengan keterlibatan dalam sekresi empedu, dan metabolisme lipid, karbohidrat dan protein, serta sejumlah fungsi metabolisme lainnya (Zaefarian et al., 2019).

B. Metabolisme Karbohidrat

Hati dalam konteks metabolisme karbohidrat memiliki beberapa fungsi, yaitu:

1. Membentuk senyawa kimia dari produk antara metabolisme karbohidrat
2. Glukoneogenesis
3. Merubah fruktosa dan galaktosa menjadi glukosa
4. Menyimpan glikogen berjumlah besar

Hati pada konteks metabolisme karbohidrat memiliki fungsi utama yaitu menjaga normalitas konsentrasi glukosa darah. Glikogen yang disimpan akan memberikan kemungkinan untuk hati mengambil glukosa yang berlebih dari darah serta selanjutnya mengembalikannya ke darah jika mulai terjadi penurunan konsentrasi glukosa. Glukoneogenesis penting pula dalam mempertahankan glukosa darah, dan sebatas terjadi ketika mulai terjadi penurunan konsentrasi glukosa darah. Cara kerjanya yaitu mengubah trigliserida, gliserol, dan asam amino menjadi glukosa (Guyton and Hall, 2020).

C. Metabolisme Lemak

Hati pada konteks metabolisme lemak memiliki beberapa fungsi, yaitu:

1. Mensintesis lemak dari karbohidrat dan protein
2. Mensintesis lipoprotein, fosfolipid, dan kolesterol
3. Oksidasi asam lemak untuk menyuplai energi bagi fungsi tubuh lainnya (Guyton and Hall, 2020).

D. Metabolisme Protein

Peran hati dalam metabolisme protein, di antaranya yaitu:

1. Sintesis senyawa lain dari asam amino dan interkonversi beragam asam amino
2. Proses pembentukan protein plasma
3. Proses pembentukan ureum dalam pengeluaran ammonia dari cairan tubuh
4. Deaminasi asam amino

Sebagian ammonia dihasilkan dari deaminasi asam amino. Maka dari hal tersebut, tujuan dari pembentukan ureum yaitu dalam rangka menghilangkan ammonia dari tubuh sebab konsentrasi ammonia plasma yang meningkat bisa menimbulkan koma hepatic dan juga bisa menjadikan seseorang meninggal dunia (Guyton and Hall, 2020).

E. Fungsi Penyimpanan Vitamin

Terdapat suatu kecenderungan dari hati untuk menyimpan vitamin serta ini adalah sumber vitamin yang paling baik untuk proses pengobatan pasien. Vitamin A, D, dan B12 adalah vitamin yang banyak disimpan dalam hati (Guyton and Hall, 2020).

F. Fungsi Penyimpanan Zat Besi

Penyimpanan zat besi ada dalam darah serta mayoritas disimpan berbentuk ferritin dalam hati. Ada protein berupa apoferritin di dalam hati yang bisa membentuk ferritin karena berikatan dengan besi serta apabila dibutuhkan maka akan dikeluarkan (Guyton and Hall, 2020).

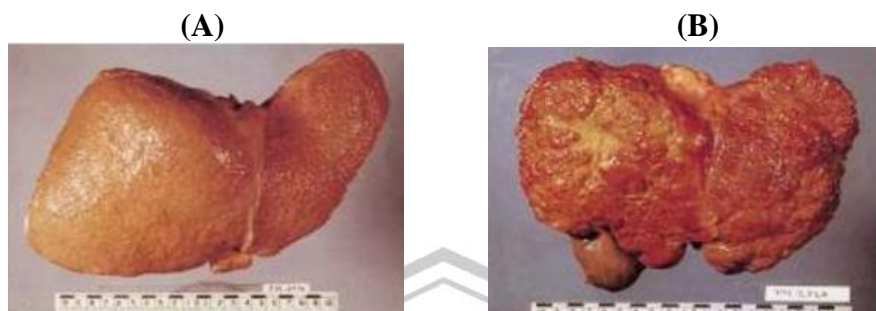
G. Fungsi Penyimpanan Koagulasi Darah

Hati adalah tempat untuk mensintesis seluruh prokoagulan kecuali faktor *Von Willebrand*, yang disintesis dalam sel endotel dan megakariosit, serta terdapat sebagian faktor VIII, yang diproduksi sel endotel. Beberapa zat koagulasi darah yang dihasilkan di dalam hati terdiri dari globularin akselerator, protrombin, fibrinogen, faktor VII, serta faktor yang lain. Kaitannya dalam pembentukan faktor VII, IX, dan X serta pembentukan protombin, maka vitamin K sangat dibutuhkan. Jika vitamin K ini tidak ada, maka bisa terjadi penurunan konsentrasi dari zat-zat tersebut dan bisa mencegah koagulasi darah. Maka dari hal tersebut, adanya penyakit hati bisa ditunjukkan oleh tingkat sirkulasi antikoagulan dan prokoagulan yang menurun. Derajat penyakit dan disfungsi hati sangat mempengaruhi tingkat kelainan koagulasi (Guyton and Hall, 2020).

2.2. Tinjauan Sirosis Hati

2.2.1. Definisi Sirosis Hati

Tahap akhir dari fibrosis hati yaitu sirosis hati, dimana ini ditunjukkan dengan adanya distorsi parenkim hati yang berkaitan dengan perubahan aliran darah, pembentukan modul, dan berhubungan dengan septa fibrosa (Dipiro ., 2021; Wells & Barbara G, 2009). Sirosis didefinisikan menjadi proses difus yang ditunjukkan dengan adanya fibrosis serta konversi arsitektur hati yang normal yang berubah abnormal secara structural nodul. Hasil akhir dari ini adalah penghancuran hepatosit dan pengantiannya oleh jaringan fibrosa (Dipiro., 2021; Wells & Barbara G, 2009). Terjadinya sirosis hepatitis dipicu oleh cedera kronik-reversibel pada parankim hati yang diikuti dengan jaringan ikat difus yang muncul (akibat cedera fibrosis), serta pembentukan nodul degenerative berukuran mikronodul hingga yang berukuran makronodul. Kondisi tersebut diakibatkan oleh nekrosis hepatosit, regenerasi nodular parenkim hati sisanya, distorsi jaringan vaskular, serta kolapsnya jaringan penunjang retikulin (Eryta et al., 2021). Oleh karena itu bisa didapatkan gambaran morfologi sirosis hati yang terdiri dari pembentukan hubungan vaskular intrahepatik antara vena hepatica (eferen) dan vena portal dan arteri (pembuluh darah aferen), perubahan arsitektur lobular, nodur regeneratif, dan fibrosis difusi (Keenam dr et al., 2014).



Gambar 2.3. (A) Sirosis Mikronoduler (B) Sirosis Makronoduler (James S dooley et al., 2018).

2.2.2. Epidemiologi Sirosis Hati

Penyebab terkait dari sirosis hati adalah virus dan alkohol dari pemicu terumum di beberapa negara di dunia. Mayoritas pemicu sirosis hepatitis di Amerika Serikat yaitu infeksi hepatitis C dan alkohol, sementara untuk di Indonesia yaitu virus hepatitis B (40-50% kasus), hepatitis C (30-40% kasus), serta tidak diketahui asal penyebabnya (10- 20%). Sirosis juga dipicu oleh faktor lainnya seperti kelainan herediter termasuk defisiensi alpha-1 antitrypsin dan hemokromatosis, NASH (*non- alcoholicsteatohepatitis*), gangguan saluran empedu, dan hepatitis autoimun (Thaha et al., 2020). Menurut hasil data dari WHO bahwa setiap tahunnya dari 55 negara, kematian akibat sirosis hati hingga mencapai lebih dari 310.000 orang. Kematian akibat kasus ini ada pada urutan kelima di dunia (Setiawan et al., 2022). Kementerian Kesehatan memberikan penjelasan bahwa KLB Hepatitis A selalu terjadi setiap tahunnya di Indonesia, sementara Hepatitis E jarang dilaporkan. RISKESDAS tahun 2018 didapatkan hasil bahwa hepatitis menurut riwayat diagnosis dokter memiliki prevalensi sejumlah 0,39% dengan untuk disparitas antar provinsi yaitu 0,66% (Papua) dan 0,18% (Kep. Bangka Belitung). Menurut kelompok umur, sebaran hepatitis bisa dikatakan hampir merata tanpa memandang faktor tempat tinggal, pekerjaan, pendidikan, jenis kelamin, maupun umur (Kemenkes., 2020).

2.2.3. Etiologi Sirosis Hati

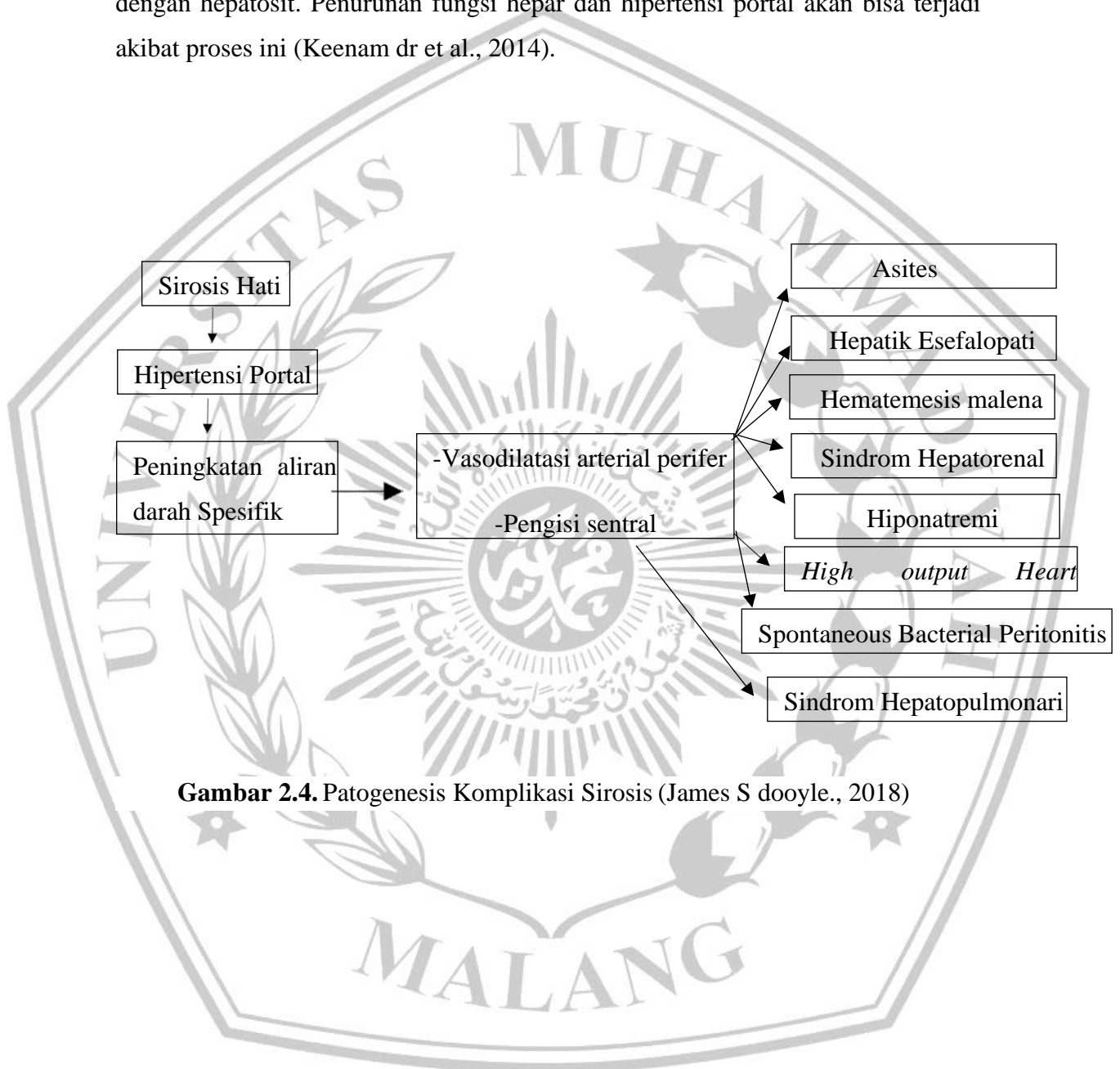
Perkembangan sirosis hepatic dipicu oleh beberapa etiologi dan beragam secara global bergantung kepada varian epidemiologis dan faktor-faktor risiko. Pemicu yang terumum di negara berkembang yaitu Hepatitis B dan C, sedangkan di negara maju yaitu alkoholisme disertai infeksi virus hepatitis C. Selain itu juga terdapat faktor lainnya yang juga terlibat, di antaranya gangguan penyakit berupa hemokromatosis, *Wilson disease*, serta sebagainya dan penggunaan obat-obatan. Sirosis menimbulkan bermacam gangguan struktural dan fisiologis yang bisa mengakibatkan komplikasi, termasuk pula komplikasi klinis seperti: saluran cerna bagian atas yang mengalami perdarahan akibat sindrom hepatorenal, hepatic ensefalopati, asites, dan hipertensi portal; peningkatan enzim hati; waktu protrombin yang lama; dan penurunan sintesis albumin (Keenam dr et al., 2014). Alkoholik dan Hepatitis C adalah pemicu sirosis hati yang utama di negara-negara barat (Pande, 2020). Sirosis hati berdasarkan penjelasan dari Dipiro *et al* (2021), dipicu oleh:

- Alkohol
- Virus Hepatitis Kronis tipe B dan C
- Obat → Didanosine, Propylthiouracil, Retinol (vitamin A), Tamoxifen, Methotrexate, Dronedarone, Amiodarone, Metyldopa, dan Isoniazid.
- Penyakit Vaskular → Gagal jantung, Sindrom Budd-Chiari
- Penyakit Imunologi → Sirosis biliary primer, Hepatitis autoimun
- Penyakit Metabolik Hati → *Wilson disease*, hemokromatosis, fibrosis sistik, steatohepatitis non alcohol (asam lemak), dan defisiensi α 1-antitrypsin.

2.2.4. Patofisiologi Sirosis Hati

Tahap akhir dari gangguan pada hati yaitu sirosis hati, dimana ini ditunjukkan dengan penggantian progresif arsitektur hepatic fungsional oleh jaringan fibrotik non- fungsional (Pande, 2020). Terjadinya sirosis hati diakibatkan oleh cedera kronik - reversibel yang ada pada parenkim hati dengan diikuti nodul yang terbentuk. Kondisi tersebut dipicu oleh kolapsnya jaringan penunjang retikulin dan nekrosis hepatosit yang diikuti distorsi jaringan vaskuler

dan deposit jaringan ikat. Terjadinya fibrosis diakibatkan oleh aktivasi sel stelata hati, dimana ini adalah penghasil ECM yang utama sesudah cedera pada hepar terjadi. Deposit ECM yang terjadi bisa merubah bentuk serta mendorong kapilarisasi sinusoid yang bisa merubah pertukaran aliran darah vena portal dengan hepatosit. Penurunan fungsi hepar dan hipertensi portal akan bisa terjadi akibat proses ini (Keenam dr et al., 2014).



Gambar 2.4. Patogenesis Komplikasi Sirosis (James S dooye., 2018)

2.2.5. Klasifikasi Sirosis Hati

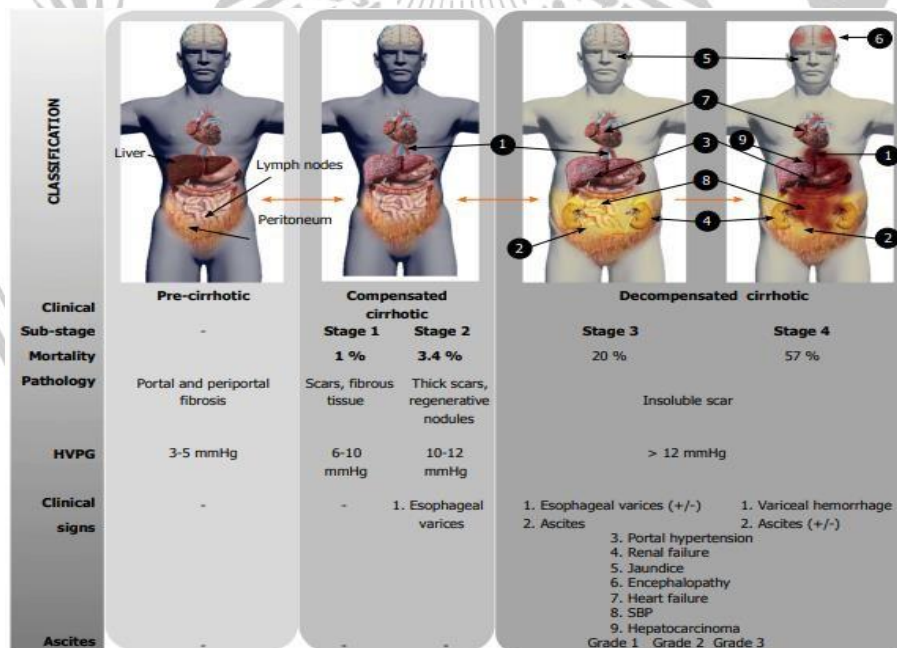
Secara klinis, sirosis hepatic dikelompokkan ke dalam sirosis hepatic dekompensata dan sirosis hepatic kompensata. Kompensata yang berubah menjadi dekompensata diakibatkan oleh hipertensi portal dan insufisiensi sel hati (Lovena & Miro, 2019). Selain itu, sirosis hepatic bisa pula dikelompokkan menurut etiologi dan morfologinya. Secara morfologi, yaitu meliputi (Henry Et Al. 2021).

A. Klasifikasi Morfologi

- Sirosis Makronoduler : nodul bervariasi yang memiliki diameter >3 mm. Dipicu virus hepatitis B dan C.
- Sirosis Mikronoduler : nodul bervariasi yang memiliki diameter <3 mm. Dipicu obstruksi vena hepatica, obstruksi bilier, hemokromatosis, dan alkoholisme.
- Sirosis Campuran : gabungan makronoduler. Dan mikronoduler. Berkemungkinan terjadi perkembangan sirosis mikronoduler menjadi makronoduler.

B. Klasifikasi Etiologi

Penggunaan klasifikasi etiologi sangat umum dengan menggabungkan data klinik, epidemiologi, histologi, dan biokimia (Henry Et Al. 2021).



Gambar 2.5. Komplikasi Sirosis Hati (Martínez-Esparza et al., 2015)

2.2.6. Komplikasi Sirosis Hati

A. Hipertensi Portal

Definisi dari hipertensi portal yaitu meningkatnya tekanan dalam sistem vena portal. Sirosis menjadi pemicu terumum dari hipertensi portal. Dalam pengaturan ini, ada di peningkatan resistensi intrahepatik yang menyebabkan peningkatan tekanan portal. Dengan meningkat Dengan aliran darah portal, vasodilatasi splanknik semakin memperburuk hipertensi portal (Mauro & Gadano, 2020). Hipertensi portal terjadi ketika ada peningkatan tekanan vena porta dan didiagnosis Ketika gradien tekanan vena hepatic HVPG lebih besar dari 5mmHg. Pada sirosis peningkatan HVPG 10mmHg menyebabkan komplikasi yang mencakup terjadinya pendarahan varises, asites, sindrom hepatorenal dan ensefalopati hepatic. (Sinkala et al., 2020).

B. Asites

Kata asites memiliki asal kata dari *askites*, “*baglike*” (bahasa Yunani) yang memiliki arti cairan asites yang terakumulasi di rongga perut. Faktor pemicu asites ini bergaam, namun secara umum dipicu oleh reasorpsi dan produksi cairan yang tidaks eimbang (Felizia Aliska Yusman, Dkk. 2020). Terjadinya asites bisa pula dikarenakan abnormalitas fungsi renal dan hipertensi portal. Terdapat pula resiko yang bisa dialami pasien asites, di antaranya yaitu hernia abdomen, disfungsi ventilatori restriktif dan terkena *Spontaneous Bacterial Peritonitis* (SBP). Pemicu asites yang utama adalah retensi natrium akibat aktivasi RAAS (*Renin-Angiotensin-Aldosteron System*) serta saraf simpatik yang memicu vasokonstriksi ginjal. Melalui mengatasi hipovolemia yang diakibatkan oleh vasodilatasi arteri splanknik, maka asites ini bisa diatasi (Angeli et al., 2018).

C. Spontaneous Bacteria Peritonitis (SBP)

Spontaneous Bacterial Peritonitis (SBP) adalah komplikasi yang umum dialami pasien sirosis yang memiliki asites. Definisi dari SBP ini adalah infeksi bakteri pada cairan asites tanpa sumber infeksi. Alasan mendasar dari perkembangan SBP yaitu disfungsi sistem imun dan translokasi bakteri. Traanslokasi bakteri menuju kelenjar getah bening mesenterika dari lumen usus dan selanjutnya menuju ke sirkulasi sitemik dan portal, dengan demikian bisa

memasuki cairan asites. Infeksi akan berkembang dalam kondisi yang tepat. Akibat dari infeksi peritoneum yaitu oleh reaksi inflamasi yang meningkatkan jumlah neutrofil. Pasien SBP memiliki kemungkinan mortalitas hingga mencapai lebih dari 90%, akan tetapi hal ini sudah menurun menjadi 20% dengan pengobatan yang dilakukan secepat mungkin. Secara umum pasien SBP memiliki beberapa gejala seperti adanya takipnea, takikardi, hipotermia, diare, muntah, dan nyeri abdomen (Angeli et al., 2018; Marciano et al., 2019).

D. Variceal Esophageal Hemorrhage (VEH)

Perdarahan varises atau *variceal hemorrhage* yaitu perdarahan varises esophagus akibat hipertensi portal (Dib et al., 2006; Zanetto & Garcia-Tsao, 2019). Aliran darah yang meningkat melewati kolateral *portosystemic* diakibatkan oleh hipertensi portal sehingga pleksus vena submukosa menjadi melebar dan memicu ketegangan dinding dan meningkatkan tekanan *intravariceal*. Perdarahan varises juga dipicu oleh faktor risiko lainnya seperti terdapatnya sirosis dekompensata, infeksi, dan koagulapati (Boregowda et al., 2019). Pasien sirosis dekompensata cenderung mengalami perdarahan saluran cerna serta perdarahan ini juga pemicu varises esofagus. Terapi perdarahan saluran cerna memiliki tujuan utama mencegah *re-bleeding* dan mengontrol perdarahan (Zanetto & Garcia-Tsao, 2019).

E. Ensefalopati Hepatik

Ensefalopati kronis yaitu komplikasi umum dari sirosis. 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 menifestasi hati ensefalopati bersifat reversibel dengan pengobatan segera (Manzar Zakaria et al., 2008). Ensefalopati hepatic (HE) yaitu disfungsi otak yang dikarenakan insufisiensi hati dan pirau portosistemik; karena itu memanifestasikan dirinya sebagai spektrum yang luas dari kelainan neurologis atau psikiatri (Szalay et al., 1995).

F. Penatalaksanaan Sirosis Hati

Terapi sirosis hati memiliki pendekatan umum yang terdiri dari:

1. Identifikasi serta menghilangkan pemicu sirosis.
2. Melakukan pengkajian atas risiko perdarahan varises serta bila diindikasikan maka diberikan profilaksis farmakologi. Pelaksanaan terapi endoskopi yaitu pada pasien yang memiliki risiko menengah hingga risiko berat.
3. Pasien dievaluasi dengan beberapa tanda klinis asites serta terapi farmakologi seperti parasentesis dan diuretik. Memantau SBP pada pasien dengan asites akut juga perlu untuk dilakukan.
4. Hepatik ensefalopati (HE) yaitu suatu komplikasi umum pada sirosis serta memerlukan terapi untuk menurunkan kadar ammonia, eliminasi faktor pencetus, dan terapi dengan pembatasan diet.
5. Secara berkala memonitoring tanda-tanda hepatorenal, disfungsi endokrin, serta insufisiensi paru (Wells & Barbara G, 2009).

a) Penatalaksanaan Hipertensi Portal

Profilaksis primer pada hipertensi portal yakni penggunaan nonselektif β -adrenergik berupa carvedilol, nadolol, dan propranolol. Aliran darah masuk vena portal berkurang dengan penggunaan obat-obatan ini yaitu dengan penurunan output jantung sehingga terjadi penurunan aliran darah splanknik (Wells & Barbara G, 2009). Transfusi darah, penggunaan *ironsupplements*, maupun penggunaan NSBB yaitu suatu terapi pertama untuk pasien *haemorrhage* kronis akibat hipertensi portal. Pemasangan TIPS bisa dilakukan untuk pasien dengan intoleransi NSBB apabila kontra indikasi terhadap TIPS tidak dialami oleh pasien (Angeli et al., 2018).

b) Penatalaksanaan Hipertensi Portal

Umumnya *salt restriction* ataupun diuretik diberikan kepada pasien asites. Terapi ditujukan dalam rangka mendorong peningkatan ekskresi natrium melebihi 78 mmol/hari. Pemberian terapi dengan diuretik harus pagi hari yang meliputi dosis tunggal furosemid 40 mg dan spironolakton 100 mg, tritasi dalam waktu tiga sampai dengan lima hari dengan dosis 100:40 agar 0,5 kg BB/hari bisa menghilang. Pemberian dosis paling banyak setiap harinya adalah 160 mg

furosemide dan 400 mg spironolakton. Selain itu perlu menghindari diet sangat rendah kandungan natrium (<40mmol/hari), sebab bisa membahayakan status gizi pasien dan dapat memicu komplikasi terapi diurteik (Angeli et al., 2018; Wells & Barbara G, 2009).

c) Penatalaksanaan Asites

Umumnya *salt restriction* ataupun diuretik diberikan kepada pasien asites. Terapi ditujukan dalam rangka mendorong peningkatan ekskresi natrium melebihi 78 mmol/hari. Pemberian terapi dengan diuretik harus pagi hari yang meliputi dosis tunggal furosemid 40 mg dan spironolakton 100 mg, tritasi dalam waktu tiga sampai dengan lima hari dengan dosis 100:40 agar 0,5 kg BB/hari bisa menghilang. Pemberian dosis paling banyak setiap harinya adalah 160 mg furosemide dan 400 mg spironolakton. Selain itu perlu menghindari diet sangat rendah kandungan natrium (<40mmol/hari), sebab bisa membahayakan status gizi pasien dan dapat memicu komplikasi terapi diurteik (Angeli et al., 2018; Wells & Barbara G, 2009).

d) Penatalaksanaan *Spontaneous Bacterial Peritonitis* (SBP)

Terapi antibiotik yang memiliki spektrum luas harus diterima oleh pasien dengan SBP. Ini bisa menghilangkan bakteri pathogen *Streptococcus pneumonia*, *Klebsiella pneumonia*, dan *Escherichia coli*. Cefotaxim 2 g digunakan tiap delapan jam sebagai obat pilihan pada SBP, akan tetapi juga bisa mempergunakan piperacillin-tazobactam. Bila infeksi nosocomial muncul, maka kombinasi carbapenem dengan daptomycin atau carbapenem saja bisa diberikan. Pasien tanpa syok, muntah, serum kreatinin >3 mg/dL, atau HE yang signifikan bisa diberikan oral ofloxacin 400 mg setiap 12 jam. Ciprofloxacin IV bisa pula dipergunakan pada pasien SBP sebagai terapi alternatif (Angeli et al., 2018; Wells & Barbara G, 2019).

e) Penatalaksanaan Hepatik Ensefalopati (HE)

Terapi pasien HE memiliki tujuan dalam rangka menekan tingkat ammonia darah melalui memberikan laktulosa dengan antibiotik atau laktulosa saja dan dengan pembatasan diet (Wells & Barbara G, 2009). NAD dalam penggunaannya adalah *gold* standar terapi hepatic ensefalopati. Ini bisa digabungkan dengan LOLA, BCAA, ataupun neomisin (Yeni farida et al., 2014). Untuk kasus HE

episodik, pemberian laktulosa oral pada awal yaitu 45 mL perjam dan berikutnya diturunkan menjadi 8 – 12 jam sebanyak 15 – 45 mL. 550 mg Rifaximin yang dikombinasikan laktulosa selama dua kali sehari cenderung lebih efektif dibandingkan hanya terapi laktulosa. Terapi antibiotik semacam Neomycin serta Metronidazole bisa ditujukan untuk pasien diet protein (Wells & Barbara G, 2009).

G. Data Klinik

Sirosis hati memiliki gejala dan tanda di bawah ini (Wells & Barbara G, 2009):

- Ensefalopati
- Penurunan berat badan, anoreksia, dan malaise
- Sesak napas, efusi pleura, edema, dan asites
- Penurunan libido dan ginekomastia
- Hiperpigmentasi, eritema palmar, icterus, dan pruritus
- Hepatosplenomegali
- Asimtomatik

H. Data Laboratorium

Data laboratorium adanya sirosis hati, di antaranya (Wells & Barbara G, 2009):

- Trombositopenia
- Hipoalbuminemia
- γ -glutamyl transpeptidase (GGT), alanine transaminase (ALT), dan elevated aspartate transaminase (AST),
- Elevated alkaline phosphatase
- Elevated prothrombin time (PT)

2.3. Tinjauan Hepatik Ensefalopati

2.3.1. Definisi Hepatik Ensefalopati

Secara ringkas hepatic ensefalopati (HE) yaitu disfungsi otak akibat insufisiensi hati. Munculnya gejala di antaranya adalah kelainan kejiwaan atau neurologis (Weissenborn, 2019). HE ini juga berhubungan dengan prognosis yang buruk dan juga adalah komplikasi yang umum pada penyakit hati kronis. Manifestasi klinis dari HE adalah gangguan neuropsikiatri yang terdiri dari perubahan halus pada kepribadian, gangguan fungsi psikomotorik, motorik, intelektual, dan kognitif (Butterworth, n.d.) Mortalitas yang meningkat pada pasien yang mengalami HE ini tidak dipengaruhi oleh skor MELD. Terdapat persentase sejumlah 66% lebih besar untuk hepatic ensefalopati derajat 3 dan 4 pada pasien yang menunggu transplantasi hati daripada pasien tanpa komplikasi HE (Ferenci, 2017).

2.3.2. Epidemiologi Hepatik Ensefalopati

Mengacu pada analisis yang dilakukan, terdapat sekitar 15% angka mortalitas HE di rumah sakit. Sebanyak 30% - 40% pasien sirosis tanpa pengobatan teratur mengalami HE berulang dalam hidupnya (Angeli et al., 2018). Insiden HE di negara Jepang setiap tahunnya mengalami peningkatan 8%. Sementara prevalensi pasien HE di China mencapai 30-40% (Rahimi et al., 2021). Kasus sirosis hati dengan komplikasi HE untuk negara Indonesia mencapai hingga 50% dengan rasio wanita dengan pria yaitu 1:2,1 (Sofya & Selvyana, 2015).

Di Indonesia, diperkirakan ada kisaran 30 - 84% untuk prevalensi HE minimal (grade 0) (Sahida Basserawy & Taroeno, 2021). Data tahun 1999 dari RS Cipto Mangunkusumo tercatat pasien HE derajat 2-4 (14,9%) serta didapatkan prevalensi HE paling sedikit sejumlah 63,2 % di tahun 2009. Angka kesintasan 1 dan 3 tahun dengan kisaran 43% dan 23% pada pasien tanpa transplantasi hati. *The North American Consortium for the Study of End-stage Liver Disease* menyatakan bahwa terdapat hubungan antara pemicu kematian pasien sirosis dengan HE (Rahimi et al., 2021).

2.3.3. Etiologi Hepatik Ensefalopati

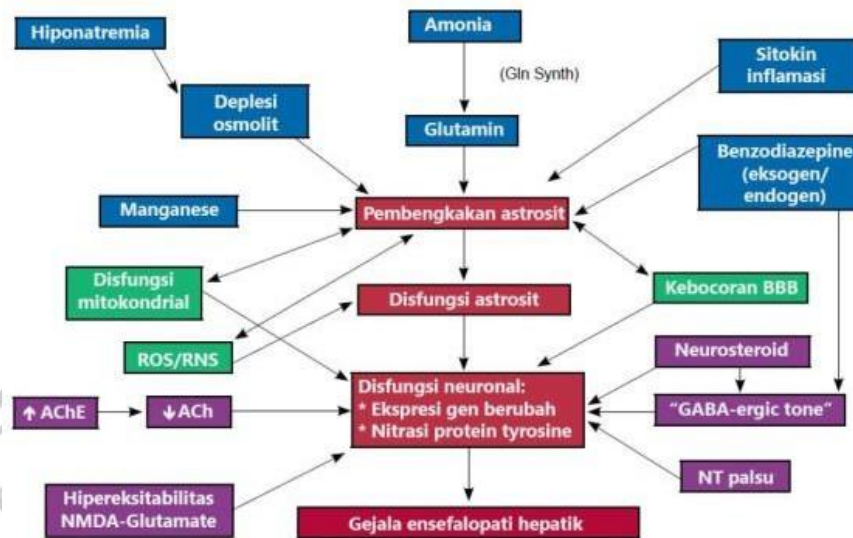
Adanya hepatic ensefalopati pada sirosis hati diakibatkan oleh beberapa kondisi, seperti (FA Medicinus., 2014):

- Pneumonia
- Infeksi saluran kemih
- Penggunaan obat-obatan
- Hipokalemia
- Hiponatremia
- Konstipasi
- Gangguan ginjal
- Alkohol
- Perdarahan saluran cerna
- Dehidrasi

2.3.4. Patofisiologi Hepatik Ensefalopati

Terjadinya hepatic ensefalopati (HE) dikarenakan oleh perbedaan kombinasi mekanisme patofisiologis seperti terganggunya metabolisme energi otak, neurotoksin, gangguan *blood brain barrier* (BBB), stres oksidatif, dan peradangan, serta sebagainya (Ferenci, 2017). HE yang terjadi adalah akibat berbagai toksin yang terakumulasi di dalam peredaran darah yang melalui BBB. Masuknya neurotoksin dalam BBB ini bisa berbentuk GABA, amonia, neurotransmitter palsu (β -feniletilamin, octopamine, dan tiramin), *mercaptans*, dan asam lemak rantai pendek. Toksik yang diyakini memiliki peranan krusial dalam HE di antaranya adalah ammonia. Hal ini dikarenakan hiperammonia dialami oleh pasien HE. Hasil sekresi senyawa nitrogen oleh bakteri usus dibawa menuju hati bersama dengan nitrogen endogen. Selanjutnya, urea yang diekskresikan lewat urin akan terbentuk. Pengembangan *portosystemic shunt* dan hepatosit yang rusak pada penyakit hati lanjut akan membentuk ammonia yang melalui hati serta selanjutnya ini akan terakumulasi di dalam sirkulasi sistemik. Kemudian ammonia melalui sawar darah otak dan astrosit memetabolisme dalam rangka sintesis glutamin. Tekanan osmotik didalam strosit meningkat akibat

glutamin, sehingga terdapat pengembangan sel serta edema otak akan terjadi (Rose et al., 2020).



Gambar 2.6. Patofisiologi Hepatik Ensefalopati (Merdeka Puri, 2014).

2.3.5. Hiperammonia

Ammonia yaitu suatu hasil produksi aktivitas enzim urease dengan koloni bakteri usus, khususnya *Clostridium*, *Proteus*, *Enterobacteriaceae*, dan bakteri gram negatif anaerob. Protein terpecah oleh enzim urease menjadi CO₂ dan urea. Ammonia dihasilkan di usus besar dan halus melalui glutaminase usus (Merdeka Puri, 2014). Ammonia yang masuk menuju sirkulasi darah dalam jaringan otak dapat menjadikan sintesis glutamin oleh astrosit meningkat, sehingga menimbulkan degenerasi jaringan, edema, serta degenerasi sel sehingga menimbulkan disfungsi neurokognitif akut. Ammonia dalam hal ini bisa pula menjadikan keseimbangan rasio neurotransmitter terganggu, yang pada akhirnya menjadikan autoregulasi aliran darah intracranial terganggu dan menghasilkangejala klinis (Liu et al., 2021).

2.3.6. Neuroinflamasi

Adanya peradangan bisa menghancurkan BBB pemicu zat beracun seperti setokin dan amonia. Inflamasi jaringan otak menimbulkan disfungsi otak dan perubahan parenkim otak. Selain itu, tingginya amonia darah mendorong peningkatan produksi stres oksidatif dan menyebabkan disfungsi neutrofil. Selain

itu, kerusakan hati semakin diperburuk oleh sitokin yang diproduksi dalam proses inflamasi (Liu et al., 2021).

2.3.7. Disfungsi neurotransmitter

Akibat yang ditimbulkan akibat disfungsi hepar yaitu kemampuan yang menurun dalam penurunan asam amino aromatik, dengan demikian terdapat peningkatan kadar asam amino aromatik serta rasio asam amino rantai cabang yang berubah menimbulkan kedua jenis asam amino ini menjadi tidak seimbang. Selanjutnya, meningkatnya tirosin darah dan fenilalanin, yang menjadikan produksi neurotransmitter normal terhambat. Peningkatan tersebut membentuk neurotransmitter palsu, berupa hidrosifeniletanolamin dan feniletanolamin yang memicu hepatic ensefalopati (HE) (Liu et al., 2021). Asam amino aromatik dan asam amino rantai cabang memiliki rasio yang normal yaitu 3-3,5, dan pada kondisi sirosis hati bisa menurun sampai <1,0 (Ishikawa, 2012).

2.3.8. γ -aminobutyric acid (GABA)

Reseptor GABA berupa PTBR (*Peripheral Type Benzodiazepine Receptors*) apabila diberikan stimulasi dapat membentuk neurosteroid yang mana adalah agonis GABA. Pasien meninggal akibat koma hepatic akan ditemukan neurosteroid allopreganolone yang berkonsentrasi tinggi. Stimulasi PTBR bisa pula memicu pembengkakan astrosit dan proliferasi, sehingga memicu HE (Patidar & Bajaj, 2013). (Liu et al., 2021) memberikan penjelasan bahwa kandungan γ -aminobutyric acid (GABA) dalam darah pada pasien HE meningkat, oleh karena itu tingkat benzodiazepin endogen di otak juga akan meningkat. Selain itu, HE juga bisa diperburuk oleh pemakaian obat seperti diazepam dan fenobarbital.

2.3.9. Klasifikasi Hepatik Ensefalopati

Menurut gejalanya, Hepatik Ensefalopati diklasifikasikan meliputi HE overt dan HE minimal. HE minimal yaitu suatu istilah yang dipergunakan jika defisit kognitif terjadi seperti perubahan fungsi eksekutif dan kecepatan psikomotor melalui pemeriksaan elektrofisiologi atau pemeriksaan psikometrik. Sementara

pembagian HE overt meliputi HE persisten dan HE episodik (Merdeka Puri, 2014). Stadium HE menurut kriteria *Haven* dikelompokkan ke dalam berikut ini:

Tabel II 1 Stadium Hepatik Ensefalopati Kriteria West Haven (Elwir & Rahimi, 2017).

Stadium	Kriteria Haven	Fungsi Neuromuskular
0	Asimtomatik	Tidak ada
1	Gangguan kognitif, penurunan konsentrasi, ansietas, euphoria	Diartria, ataksia, tremor
2	Letargi, disorientasi, penurunan aktivitas	Terdapat penurunan kemampuan matematika, mengantuk, bingung
3	Somnolen, kebingungan	Bicara sulit dimengerti, agitasi psikomotor
4	Koma	Tidak merespon

2.3.10. Penatalaksanaan Hepatik Ensefalopati

Seberapa tingkat keparahan akan mempengaruhi pendekatan pengobatan hepatic ensefalopati. Sasaran terapi utama dalam hal ini adalah ammonia, dimana terapi HE ditujukan dalam rangka mengoptimalkan pembuangan ammonia dari aliran darah dan mengurangi produksi ammonia. Akan tetapi, sangat kompleks metabolisme ammonia dan diatur dalam organ-organ seperti otak, ginjal, otot, dan hati. Maka dari hal tersebut, penggunaan obat untuk HE harus sudah melewati uji klinis dan perlu dipahami secara baik supaya efektivitas maksimal dapat dicapai (Hadjihambi et al., 2018). Mayoritas ammonia dihasilkan oleh intensitas enzim tinal dan bakteri dalam usus serta didetoksifikasi khususnya di dalam hati. Amonia sudah diidentifikasi menjadi pemicu dari HE semenjak tahun 1930-an (Ferenci, 2017). Pengobatan untuk HE ini dengan melalui terapi seperti *branched-chain amino acid* (BCAA), L-ornithine-L-aspartate (LOLA), rifaximin, dan *Nonabsorbable disaccharides* (NAD) yang mayoritas ditujukan dalam rangka menjadikan kadar serum ammonia menurun (M. W. Wang et al., 2023).

A. Non-absorbable disaccharides

a) Laktulosa

Laktulosa dalam hal ini adalah disakarida tidak diabsorpsi yang meliputi fruktosa dan galaktosa. Terdapat beberapa reaksi yang merugikan dari laktulosa. Pasien dengan intoleransi laktosa atau diabetes bisa diberikan laktulosa ini. Laktulosa pada konteks HE bisa merubah amonia menjadi ionik, menghambat bakteri proteolitik, serta mendorong peningkatan pertumbuhan dari bakteri asidofilik usus. Ada perubahan laktulosa menjadi asam organik yang memiliki BM rendah sehingga pH usus akan menurun. Asam laktat akan dihasilkan dari proses ini, sehingga ion H^+ pada NH_3 akan terdonor dan membentuk NH_4^+ . Proses ionisasi ini menjadikan ammonia tertarik ke lumen, dengan demikian bisa dieskresikan dari feses. Selain itu, laktulosa bisa pula mencegah SBP dan mengurangi translokasi bakteri usus. Secara umum dosis pemberian oral yaitu 15 sampai dengan 30 mL dengan takaran sehari yaitu sebanyak dua sampai dengan tiga kali (d disesuaikan dengan respon pasien) (Liu et al., 2021; Merdeka Puri, 2014).

B. Golongan Antibiotik

a) Neomisin

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 (DLSD, 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).

b) Metronidazole

Secara umum metronidazole yaitu suatu antibiotik bakterisidal yang memiliki cara kerja yaitu menghambat sintesis DNA bakteri, ini cenderung efektif terhadap bakteri Gram negatif ataupun positif (Falavigna et al., 2017). Penggunaan metronidazol sebagai terapi jangka pendek dengan alasan sebab apabila dipergunakan dalam jangka panjang bisa menimbulkan neurotoksisitas, nefrotoksisitas, dan ototoksisitas (Ferenci, 2017). Dosisnya adalah 2x250mg dalam waktu seminggu dan efek yang ditimbulkan mirip neomisin yang dijelaskan sebelumnya (Patidar & Bajaj, 2013).

c) Rifaximin

Rifaximin yaitu antibiotik yang memiliki spektrum yang luas, tidak memicu efek samping berat, aktif dalam melawan jenis-jenis organisme patogen, bekerja pada *GI-tract*, tidak bisa diabsorpsi dan merupakan derivat rifamisin. Rifaximin menghambat sintesis RNA bakteri dan terikat pada subunit β enzim RNA polymerase DNA-dependent. Penggunaannya secara umum ditujukan pada pasien yang intoleran dengan terapi laktulosa (Shayto et al., 2016). Aktivitas antibakteri pada rifaximin ini cenderung luas serta disarankan dalam terapi HE. Hal ini dikarenakan terdapat efek toksik minimal pada penggunaan rifaximin dalam jangka panjang. Dosis dari rifaximin yang bisa dikatakan efektif dan aman yaitu 2x550mg (Elwir & Rahimi, 2017; Shayto et al., 2016).

C. Suplemen Protein

a) BCAA (Branched-chain Amino Acids)

BCAA atau asam amino rantai cabang disarankan untuk menurunkan rasio BCAA terhadap AAA dan untuk memperbaiki *cachexia* (Holeček, 2020). BCAA sendiri meliputi valin, isoleusin, dan leusin, dimana ini adalah asam amino esensial yang memiliki rantai karbon (Wolfe, 2017). Pasien HE derajat 3 dan 4 bisa diberikan suplemen nutrisi parenteral yang memiliki banyak kandungan BCAA. Walaupun sebagian penelitian mendapatkan hasil bahwa angka mortalitas pada pasien HE tidak bisa diturunkan oleh BCAA, akan tetapi dalam jangka panjang suplementasi dari BCAA ini bisa bermanfaat untuk meningkatkan status gizi. BCAA dalam hal ini juga bisa menekan asam amino aromatik yang masuk ke otak secara berlebihan, membantu mendetoksifikasi amonia, serta mendukung

sintesis glutamin di otot dan otak (Liu et al., 2021). Sediaan BCAA di Indonesia yaitu berbentuk i.v Aminofusin® Hepar dengan kandungan asam amino 50 g yang memiliki 45% BCAA dan i.v. Comafusin® Hepar memiliki kandungan Asam amino 50 g yang dalam kemasan 500 ml memiliki kandungan elektrolit, vitamin, xylitol, dan 50% BCAA (Kalbe Farma, 2017).

b) LOLA (L-Ornithine L-Aspartate)

L-Ornithine L-Aspartate (LOLA) yaitu garam stabil yang meliputi aspartat dan asam amino ornitin yang pemberiannya bisa intravena dan secara oral (Kircheis & Lüth, 2019). Cara kerja LOLA yaitu sebagai substrat yang memiliki peran penting dalam peningkatan amonia di otot dan hati, merubah amonia menjadi glutamin dan urea, sehingga amonia di dalam darah menurun. Selain itu juga menjadikan kadar amonia menurun melalui stimulasi ureagenesis. Suplemen ini melalui *aspartate aminotransferase* (AAT) dan *ornithine aminotransferase* (OAT) akan bisa ditransaminase dengan α -ketoglutarate menjadi glutamat. Terbentuknya molekul glutamat bisa dipergunakan dalam merangsang glutamine sintetase, dengan demikian akan mengeluarkan amonia dan membentuk glutamin (Merdeka Puri, 2014). Dosis pemberian LOLA per hari adalah 10 sampai dengan 40g melalui intravena. Pemberiannya bisa digabungkan laktulosa ataupun diberikan sendiri (Liu et al., 2021).

2.4. Penggunaan Laktulosa pada Hepatik Ensefalopati

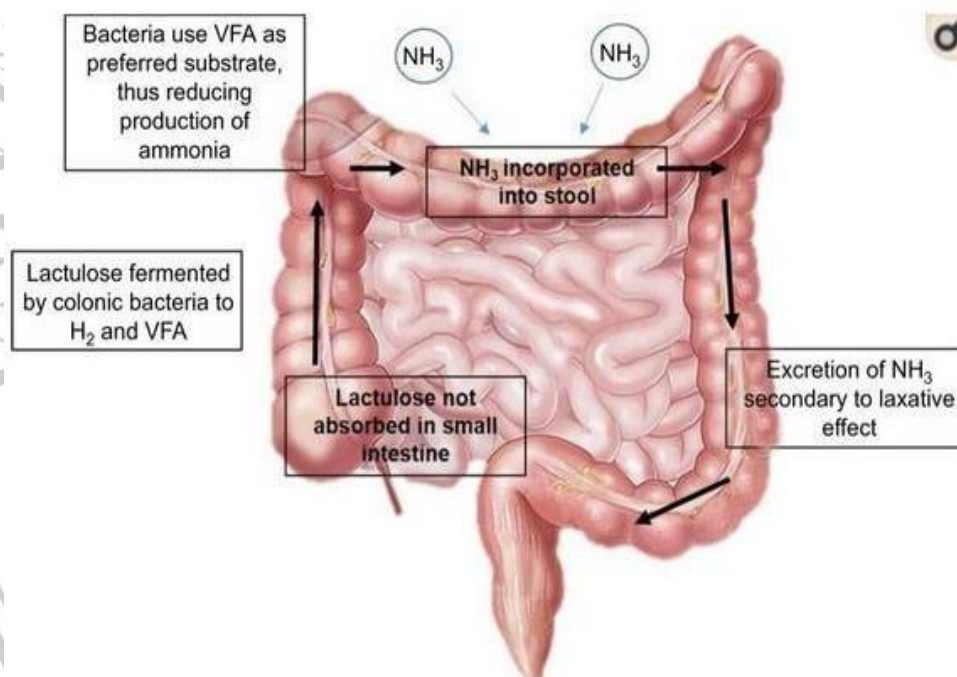
2.4.1. Indikasi

Secara umum golongan *non-absorbable disaccharides* yaitu sebuah terapi untuk menurunkan penyerapan dan produksi. Golongan ini juga dimetabolisme oleh mikroba kolon untuk bisa membentuk asam organik rantai pendek dan bukan sebatas menghilangkan zat dengan kandungan nitrogen dari saluran pencernaan. Asam organik rantai pendek dalam pembentukannya dinilai bisa merubah amonia menjadi amonium serta menghambat pertumbuhan bakteri penghasil amonia, sehingga kadar ammonia semakin berkurang. Laktulosa merupakan *non-absorbable disaccharides* terumum dalam pengobatan ensefalopati hepatic (Hudson & Schuchmann, 2019; Mäkinen, 2016). Laktulosa dalam hal ini adalah terapi standar untuk menekan penyerapan ammonia ke dalam aliran darah. Peran

laktulosa yaitu sebagai pencahar agar usus besar tidak bisa menyerap ammonia (Hadjihambi et al., 2018).

2.4.2. Mekanisme Kerja

Mekanisme dari laktulosa pada pasien dengan HE yaitu mendorong peningkatan eliminasi amonia, pengasaman usus oleh microbiota usus melalui produksi asam asetat dan laktat ditujukan dalam rangka menurunkan penyerapan amonia, sehingga membantu pertumbuhan bakteri sakrolitik, dan pada akhirnya bisa meningkatkan pengeluaran amonia dan bisa mengurangi ammoniogenesis (Swaminathan et al., 2018). Pemakaian laktulosa memiliki efek samping berupa muntah, mual, kembung, hyponatremia, hipokalemia, dan diare parah (Hudson & Schuchmann, 2019).



Gambar 2.7. Mekanisme Kerja Laktulosa (Swaminathan et al., 2018).

2.4.3. Farmakokinetika

Usus halus sebatas menyerap 0,4-2 % laktulosa saja serta sisanya dieksresikan dalam feses dan urin. Terbentuknya asam di usus besar sebatas sebagian saja yang diserap dan dimetabolismekan (Leise et al., 2014). Bakteri sakarolitik adalah bakteri yang memetabolisme di dalam usus besar dengan membentuk asam organik sederhana, minoritasnya adalah asam formiat dan mayoritas adalah asam laktat. Bakteri kolon akan memecah laktulosa menjadi laktat, dengan demikian dapat menstimulasi peristaltik dan memberi efek osmotik lokal. Dosis besar yang diberikan kepada pasien HE dapat menjadikan penyerapan ion amonium dan senyawa nitrogen yang lain menurun serta secara signifikan akan menurunkan pH usus besar. Selain itu juga akan menurunkan perbaikan fungsi mental dan konsentrasi amonia plasma (Martindale., 2009).

2.4.4. Dosis dan Rute Pemberian

Pemberian laktulosa yaitu dengan dosis 2x15-30 ml dalam satu hari serta pemberiannya bisa selama tiga hingga enam (Merdeka Puri, 2014). Mengacu pada penelitian sebelumnya, secara umum dosis laktulosa per pemberian oral adalah 15 hingga 30 mL dalam sehari sebanyak dua sampai dengan tiga kali (menyesuaikan respons pasien) (Liu et al., 2021). Pemberian laktulosa untuk pasien yang memiliki kesulitan menelan bisa dengan melalui rute rektal berbentuk enema (Hua, 2019). Akan tetapi, penggunaan laktulosa ini memiliki beberapa efek samping berupa muntah, mual, perut kembung, hyponatremia, hipoklemia, dan diare parah (Hudson & Schuchmann, 2019). Sedangkan penggunaan secara berlebihan dapat memperparah episode HE (Merdeka Puri, 2014).

2.4.5. Sediaan yang Beredar di Indonesia

A. Nama Dagang Laktulosa

Terdapat berbagai nama dagang laktulosa yang beredar di Indonesia seperti yang terdaftar dalam ISO Volume 51 2017-2018. Nama dagang, kandungan, dan bentuk sediaan laktulosa yang terdapat di Indonesia dapat dilihat pada tabel

Tabel II 2 Sediaan Laktulosa di Indonesia (ISO Vol.51, 2017-2018)

Nama Dagang	Kandungan	Bentuk Sediaan	PBF
Duphalac	Laktulosa 3.335g/5 ml	Sirup	Abbott
Lacons	Laktulosa 3.35g	Sirup	Mahakam Beta Farma
Lactugra	Laktulosa 3.335g/5 ml	Sirup	Graha Farma
Dulcolactol	Laktulosa 10g/15 ml	Sirup	Boehringer Ingelheim
Graphalac	Laktulosa 3.335g/5 ml	Sirup	Gracia Pharmindo
Lactulax	Laktulosa 3.335g/5 ml	Sirup	Ikapharmindo
Nama Dagang	Kandungan	Bentuk Sediaan	PBF
Lantulos	Laktulosa 3.430g/5 ml	Sirup	Pertiwi Agung
Laxadilac	Laktulosa 3.335g/5 ml	Sirup	Galenium Pharmasia Laboratories
Opilax	Laktulosa 3.335g/5 ml	Sirup	Otto
Solac	Laktulosa <u>3.335g/5 ml</u>	Sirup	Soho