

BAB II

TINJAUAN PUSTAKA

2.1 Sirosis Hati

2.1.1. Definisi dan Etiologi

Sirosis hepatis adalah kondisi patologis dari stadium akhir beberapa penyakit hati kronis yang ditandai dengan nekrosis sel parenkim hepar yang disebabkan oleh jejas kronik sehingga terbentuk jaringan parut pada parenkim hepar (fibrosis hepatic) serta nodulus regeneratif yang mengarah pada perubahan arsitektur hepar yang normal menjadi nodul yang secara struktural abnormal. (Sulistiyoningrum *et al.*, 2020)

Hepatitis B virus (HBV) merupakan virus yang replikasinya tidak bersifat sitopatik. Seluruh proses yang menimbulkan kerusakan organ hepar dalam patogenesis infeksi HBV baik akut maupun kronis sepenuhnya ditentukan oleh intensitas respon imunologis pasien dalam menghadapi virus. Sel yang paling berperan dalam menghadapi HBV adalah Cluster of Differentiation 8+ Cytotoxic Lymphocyte (CD8+CTL). CD8+CTL mengandalkan metode imunitas diperantarai sel (Cell mediated immunity) untuk menghancurkan seluruh Hepatosit yang terinfeksi oleh HBV dan mengekspresikan antigen HBV pada permukaan selnya. Selain itu, CD8+CTL juga mengekspresikan sitokin yang menginduksi reaksi inflamasi sel-sel mononuklear, sehingga berpotensi menimbulkan proses patologis yang ditimbulkan oleh imunitasnya sendiri. Hal inilah yang terjadi pada pasien-pasien dengan infeksi HBV kronis, dimana CD8+CTL nya dinilai memiliki respon

imun yang terlalu lemah, sehingga imunitasnya harus diganti dengan inflamasi sel-sel mononuklear dibanding imunitas diperantarai sel. (Feldman *et al*,2021)

Hepatitis C terdapat sedikit perbedaan antara HBV dan HCV. Pada HCV, kematian sel tidak hanya disebabkan oleh respon imunitas, tetapi bisa juga akibat eksistensi dan replikasi HCV itu sendiri (Feldman *et al*,2021):

1. Mekanisme viral. Sebuah fenomena yang dikenal dengan Fibrosing Cholestatic Hepatitis (FCH) yang didefinisikan sebagai infeksi HCV yang berkembang sangat cepat dan diiringi fibrosis dan cholestasis. Mekanisme FCH belum dapat diketahui secara pasti namun, FCH dihipotesiskan terjadi akibat efek sitopatik langsung HCV terhadap hepatosit. Hal ini dikarenakan pada pasien FCH, umumnya Viral Load terlalu tinggi (>30 juta copy/ mL) sehingga hepatosit dipenuhi oleh virus dan produk-produk replikasi virus dalam jumlah sangat tinggi, dan juga memiliki sistem imun yang dinilai memberikan respon yang sifatnya inadkuat dan sangat lemah.
2. Mekanisme imunitas. Patogenesis dengan mekanisme imunitas secara umum sama antara HBV dan HCV. Sedikit perbedaan antara keduanya adalah kemampuan HCV untuk merusak fungsi dari sel-sel NK dalam respon imunitas bawaan, dilakukan dengan produksi protein HCVE2 yang dapat menepel di molekul reseptor selular CD8I. Kerusakan fungsi akan menyebabkan proses priming dari CD4+ dan CD8+ menjadi inadkuat.

Perkembangan sirosis hepatis dapat terjadi selama berminggu-minggu hingga bertahun-tahun yang dapat menyebabkan hilangnya fungsi hepar secara progresif dan dapat menjadi faktor risiko utama terjadinya HCC (Hepatocellular Carcinoma). Insiden sirosis dapat ditemukan di seluruh negara termasuk di Indonesia dengan angka kejadian yang bervariasi di tiap negara dan wilayah.(Dewi *et al.*,2024)

Cedera hati kronis menyebabkan kerusakan pada jaringan hati normal yang mengakibatkan perkembangan nodul regeneratif yang dikelilingi oleh bahan fibrotik padat, yang merupakan ciri diagnostik sirosis. Arsitektur hati sirosis yang terdistorsi menghambat aliran darah portal, mengganggu perfusi hepatosit, dan mengacaukan fungsi sintesis hati seperti produksi albumin. Konsekuensi klinis sirosis meliputi peningkatan resistensi intrahepatik yang menyebabkan hipertensi portal, varises, dan perdarahan varises; asites; infeksi; ensefalopati; dan karsinoma hepatoseluler. Selain itu, bila sudah lanjut, sirosis juga dapat menyebabkan perkembangan disfungsi ginjal dan paru-paru.(Dipiro,2020).

Secara etiologi penyebab paling umum dari sirosis hepatis adalah virus hepatitis C (HCV), virus hepatitis B (HBV), alkohol, dan penyebab lain seperti autoimun, kolangitis bilier primer, kolangitis sklerosis primer, hemokromatosis, penyakit Wilson, defisiensi antitripsin alfa-1, sindrom Budd-Chiari, sirosis hati akibat obat, dan gagal jantung kronis bagian kanan, serta sirosis kriptogenik yang didefinisikan sebagai sirosis dengan tidak diketahui penyebabnya.Sirosis hepatis dan karsinoma hepatoseluler adalah dua komplikasi terbanyak dari hepatitis B kronik yang tidak diterapi dengan tepat.(Amalia *et al.*,2023).

2.1.2 Patofisiologi Sirosis Hati

Arsitektur hati yang terdistorsi menghambat aliran darah portal, mengganggu perfusi hepatosit, dan mengganggu fungsi sintesis hati seperti produksi albumin. Konsekuensi klinis sirosis termasuk peningkatan resistensi intrahepatik yang menyebabkan hipertensi portal, perdarahan varises, asites, infeksi, *Hepatic Ensefalopati* (HE); dan hepatoseluler karsinoma. Penyebab utama sirosis di negara maju termasuk hepatitis C, asupan alkohol yang berlebihan, dan penyakit hati berlemak nonalkohol (Schwinghammer, *et al.*, 2021).

Sirosis menyebabkan perubahan pada pembuluh darah splanknik dan sirkulasi. Vasodilatasi splanknik dan pembentukan pembuluh darah baru berkontribusi terhadap peningkatan aliran darah splanknik, pembentukan varises gastroesofagus, dan perdarahan varises. Selain itu, vasodilatasi splanknik menyebabkan hipoperfusi sistem ginjal, yang menyebabkan aktivasi sistem renin angiotensin-aldosteron dan, selanjutnya, retensi cairan yang signifikan. Kelainan patofisiologis yang menyebabkannya sering mengakibatkan asites, hipertensi portal dan varises esofagus, HE, dan gangguan koagulasi (Schwinghammer, *et al.*, 2021)

2.1.3 Penyebab dan Faktor Resiko

Penyebab sirosis hepatis sangat beragam, namun kebanyakan diakibatkan oleh konsumsi alkohol dan penyakit hati kronis seperti Hepatitis B dan Hepatitis C. Selain itu penyakit sirosis hepatis lebih banyak ditemukan pada jenis kelamin laki-laki dibandingkan pada perempuan. Jika berdasarkan kelompok usia, prevalensi sirosis hepatis paling tinggi pada kelompok usia 40- 60 tahun (Christian Yong & Vidor, 2022)

Faktor risiko sirosis hepatis selain pada pengguna alkohol dan penderita hepatitis, antara lain menderita penyakit autoimun, mengalami gangguan saluran empedu, dan mengalami hemokromatosis serta defisiensi alpha-1 antitrypsin (Thaha *et al.*, 2020).

2.2 Komplikasi Sirosis Hati

Komplikasi sirosis hati merupakan manifestasi klinis serius yang terjadi akibat progresi dan dekompensasi fungsi hati pada pasien dengan sirosis. Sirosis hati sendiri adalah kondisi kronis di mana jaringan hati yang sehat digantikan oleh jaringan parut (fibrosis) dan nodul regeneratif, sehingga mengganggu arsitektur dan fungsi hati secara signifikan. Kondisi ini menyebabkan peningkatan resistensi aliran darah melalui hati dan berkembang menjadi hipertensi portal, yang merupakan dasar dari sebagian besar komplikasi sirosis hati (Fadhlallah,*et al.*, 2025).

2.2.1 Macam-Macam Komplikasi Sirosis Hati

Berikut adalah macam-macam komplikasi dari sirosis hati:

1. Hipertensi Portal

Hipertensi portal merupakan komplikasi kritis dari sirosis hati yang terjadi sebagai akibat dari peningkatan tekanan dalam sistem vena porta sekunder akibat gangguan aliran darah akibat penyebab yang mendasari seperti sirosis atau trombosis vena porta. Pada sirosis hati, jaringan parut fibrosa dan perubahan struktural substansial menyempitkan pembuluh darah di dalam hati, meningkatkan tonus vaskular dalam mikrosirkulasi hati dan resistensi terhadap aliran darah di vena porta. Hal ini meningkatkan tekanan di dalam vena, berdampak pada arteri

dan vena di luar hati. Untuk mengimbanginya, pembuluh darah yang terkena ini melebar, dan terbentuk koneksi baru. Namun, upaya untuk meningkatkan aliran darah ini akhirnya memperburuk tekanan di vena porta, yang akhirnya menyebabkan sindrom dengan peningkatan aliran darah dan komplikasi seperti varises esofagus dan asites (Fadhlallah,*et al.*, 2025).

2. Varises Esofagus

Varises esofagus adalah vena esofagus distal submukosa yang melebar yang menghubungkan sirkulasi porta dengan sirkulasi sistemik. Varises terjadi akibat hipertensi portal, peningkatan resistensi terhadap aliran darah porta, dan peningkatan aliran darah vena porta. Etiologi hipertensi portal dapat dibagi menjadi penyebab prehepatik, posthepatik, dan intrahepatik, dengan sirosis (penyebab intrahepatik) yang merupakan penyebab sebagian besar kasus hipertensi portal. Kolateral gastroesofageal merupakan komponen penting yang berkembang sekunder akibat hipertensi portal. Ketika varises ini bertambah besar, varises tersebut dapat pecah dan menyebabkan perdarahan hebat (Fadhlallah, 2025)

3. Asites

Asites adalah manifestasi umum dari sirosis hati yang didefinisikan oleh akumulasi cairan patologis di rongga perut. Penyebaran asites sirosis bersifat multifaktorial tetapi umumnya ditemukan dalam pengaturan hipertensi portal dan dimediasi oleh penyimpangan dalam regulasi hormon dan sitokin dan status vaskular efektif. Asites biasanya menyebabkan gejala-gejala seperti ketidaknyamanan perut, cepat kenyang, mual, muntah, kembung, dan sesak napas (Fadhlallah, 2025).

4. Ensefalopati Hepatik

Ensefalopati hepatic disebabkan oleh akumulasi zat-zat neurotoksik dalam sirkulasi dan otak sebagai akibat dari ketidakmampuan hati yang sakit untuk membersihkan zat-zat ini. Hal ini ditandai dengan kelainan neuropsikiatri di mana pasien biasanya mengalami kebingungan, disorientasi, perubahan kepribadian, dan penurunan tingkat kesadaran. Pada tahap awal, ensefalopati hepatic bermanifestasi sebagai siklus tidur-bangun yang terganggu di mana pasien terjaga di malam hari dan tidur di siang hari. Pasien kemudian mengalami tingkat kesadaran yang semakin memburuk, mulai dari kebingungan hingga kelesuan, dan bahkan mungkin koma dan kematian (Levitt, 2018).

Beberapa racun yang diketahui menyebabkan ensefalopati hepatic meliputi amonia (paling menonjol), asam lemak rantai pendek, merkaptan, neurotransmitter palsu seperti tiramin, oktopamin, dan beta-feniletilamin (β -PEA), mangan, dan asam gamma amino butiric (GABA). Pada individu yang sehat, amonia biasanya diproduksi oleh bakteri yang ditemukan di saluran pencernaan sebagai produk pemecahan amina, asam amino, purin, dan urea. Kemudian dimetabolisme dan dibersihkan oleh hati. Namun, pasien dengan sirosis dan disfungsi hati lanjut tidak memiliki kapasitas untuk memetabolisme dan membersihkan amonia dan akibatnya mengembangkan hiperamonemia. Hal ini mungkin disebabkan oleh penurunan jumlah hepatosit yang berfungsi dan/atau pirau portosistemik. Setelah melewati sawar darah-otak, amonia memberikan beberapa efek neurotoksik pada otak. Yaitu, amonia mengubah transportasi molekuler pada astrosit dan neuron, meningkatkan sintesis glutamin dari glutamat oleh astrosit, menghambat pembentukan potensial

postsinaptik rangsang dan penghambatan, mengganggu penggunaan energi karena peningkatan aktivitas GABA, dan mengganggu metabolisme asam amino (Levitt, 2018).

5. Peritonitis Bakterial Spontan(SBP)

Peritonitis bakterial spontan (SBP) adalah infeksi akut cairan asites di perut yang dapat terjadi pada anak-anak dan orang dewasa. SBP hampir selalu terjadi pada pasien dengan sirosis dan asites. Kecurigaan untuk diagnosis meningkat ketika pasien yang diketahui memiliki riwayat penyakit hati datang dengan nyeri perut, demam, atau perubahan status mental. Namun, ini bukan kriteria definitif untuk mendiagnosis SBP karena beberapa pasien mungkin tidak datang dengan nyeri perut. Demam adalah gejala klinis yang paling umum dan paling berguna pada pasien dengan SBP, karena pasien dengan sirosis biasanya hipotermia (Fadhlallah,*et al.*, 2025).

2.2.1 Derajat Sirosis Hati (Child–Turcotte–Pugh/CTP)

Derajat keparahan sirosis hati merupakan faktor penting dalam menentukan prognosis, risiko komplikasi, serta perencanaan terapi pada pasien sirosis hati. Salah satu sistem klasifikasi yang paling luas digunakan dalam praktik klinis adalah skor Child–Turcotte–Pugh (CTP). Skor CTP digunakan untuk menilai tingkat disfungsi hati berdasarkan kombinasi parameter klinis dan laboratorik, sehingga mampu memberikan gambaran menyeluruh mengenai kondisi fungsional hati pasien. Sistem ini masih dipertahankan hingga saat ini karena kemudahannya dalam aplikasi klinis dan kemampuannya dalam memprediksi luaran klinis pada pasien sirosis hati (Ginès P *et al.*, 2021).

Skor Child–Turcotte–Pugh terdiri dari lima parameter utama, yaitu kadar bilirubin serum, kadar albumin serum, nilai International Normalized Ratio (INR) atau waktu protrombin, keberadaan asites, dan derajat ensefalopati hepatic. Setiap parameter diberikan skor 1 hingga 3 sesuai tingkat keparahan, kemudian dijumlahkan untuk mengelompokkan pasien ke dalam tiga kelas, yaitu CTP A (5–6 poin), CTP B (7–9 poin), dan CTP C (10–15 poin). Klasifikasi ini menggambarkan tingkat gangguan fungsi hati dari ringan hingga berat dan secara klinis berkaitan erat dengan risiko terjadinya komplikasi dan kematian (Tsores *et al.*, 2023).

Dalam konteks prognosis, skor CTP memiliki peran penting dalam memprediksi mortalitas pasien sirosis hati. Berbagai penelitian menunjukkan bahwa peningkatan kelas CTP berbanding lurus dengan peningkatan risiko mortalitas dan frekuensi komplikasi seperti asites refrakter, perdarahan varises esofagus, serta ensefalopati hepatic. Pasien dengan CTP kelas C dilaporkan memiliki angka kelangsungan hidup yang jauh lebih rendah dibandingkan pasien dengan CTP kelas A dan B, sehingga memerlukan pengawasan klinis dan intervensi terapeutik yang lebih intensif (Wan S *et al.*, 2020).

Selain sebagai alat prognostik, skor CTP juga digunakan sebagai dasar pengambilan keputusan terapi pada pasien sirosis hati. Derajat CTP memengaruhi pemilihan jenis obat, penyesuaian dosis, serta evaluasi keamanan terapi, mengingat pasien dengan gangguan fungsi hati berat lebih rentan terhadap efek samping dan toksisitas obat. Dalam beberapa panduan klinis, skor CTP digunakan untuk menentukan kelayakan pasien dalam menjalani prosedur invasif, tindakan

endoskopi, pemasangan TIPS, hingga evaluasi transplantasi hati (EASL, 2021).

Meskipun skor CTP memiliki keterbatasan, terutama pada unsur subjektif seperti penilaian asites dan ensefalopati hepatik, sistem ini tetap relevan dan banyak digunakan dalam praktik klinis sehari-hari. Studi terbaru menunjukkan bahwa skor CTP masih memiliki nilai prediktif yang baik terhadap luaran klinis pasien sirosis, terutama bila dikombinasikan dengan penilaian klinis menyeluruh dan parameter tambahan seperti skor MELD. Oleh karena itu, skor Child–Turcotte–Pugh tetap menjadi alat penting dalam stratifikasi risiko dan manajemen pasien sirosis hati (Tsoiris *et al.*, 2023).

2.2.3 Analisis Penggunaan Obat

Analisis penggunaan obat adalah proses sistematis untuk mengevaluasi pola persepan dan konsumsi obat guna memastikan penggunaan yang rasional, aman, dan efektif dalam pelayanan kesehatan. metode analisis ini dapat dilakukan dengan menggunakan indikator persepan yang dikembangkan oleh WHO, seperti rata-rata jumlah obat per resep, persentase persepan antibiotik, penggunaan obat generik, dan kesesuaian dengan formularium. Analisis penggunaan obat berperan penting dalam meningkatkan kualitas pelayanan farmasi dan mencegah masalah terkait obat di fasilitas kesehatan (Muti., *et al.*, 2019)

Tujuan Pengobatan yaitu Penyelesaian komplikasi akut seperti tamponade perdarahan dan penyelesaian ketidakstabilan hemodinamik untuk episode perdarahan varises akut dan pencegahan komplikasi melalui penurunan tekanan portal dengan terapi medis menggunakan terapi penghambat β -adrenergik nonselektif atau mendukung pantang alcohol (Schwinghammer, 2021).

Pendekatan pengobatan meliputi hal-hal berikut ini:
(Schwinghammer,2021)

- a. Mengidentifikasi dan menghilangkan penyebab sirosis (misalnya, penyalahgunaan alkohol. Mengevaluasi risiko perdarahan varises dan memulai profilaksis farmakologis jika diindikasikan, dengan menyimpan terapi endoskopi untuk pasien berisiko tinggi atau episode perdarahan akut serta pasien dengan kontraindikasi atau intoleransi terhadap penghambat β -adrenergik nonselektif
- b. Mengevaluasi pasien untuk tanda-tanda klinis asites dan menanganinya dengan pengobatan farmakologis (misalnya, diuretik) dan paracentesis. SBP harus dipantau secara hati-hati pada pasien dengan asites yang mengalami kerusakan akut
- c. HE adalah komplikasi umum sirosis dan memerlukan kewaspadaan klinis dan pengobatan dengan pembatasan diet, penghilangan depresan SSP, dan terapi untuk menurunkan kadar amonia.
- d. Perlu dilakukan pemantauan secara berkala terhadap tanda-tanda sindrom hepatorenal, insufisiensi paru, dan disfungsi endokrin.

2.2.4 Parameter yang digunakan dalam evaluasi penggunaan obat

Evaluasi penggunaan obat pada pasien dengan komplikasi sirosis hati memerlukan pendekatan yang cermat, mengingat perubahan signifikan dalam farmakokinetik dan farmakodinamik akibat disfungsi hepatic. Beberapa parameter utama yang digunakan dalam evaluasi ini meliputi (Hayward,*et al.*,2020) :

1. **Farmakokinetik dan Farmakodinamik Obat:** Sirosis hati dapat mengubah metabolisme obat, terutama yang dimetabolisme oleh hati. Evaluasi mencakup penyesuaian dosis berdasarkan perubahan farmakokinetik dan farmakodinamik untuk mencegah toksisitas atau ketidakefektifan terapi.
2. **Masalah Terkait Obat (Medication-Related Problems/MRPs):** Pasien dengan sirosis hati berisiko tinggi mengalami MRPs, termasuk ketidakpatuhan, reaksi obat yang merugikan, interaksi obat, dan masalah terkait indikasi serta pemantauan terapi. Identifikasi dan manajemen MRPs penting untuk meningkatkan hasil klinis.
3. **Penyesuaian Dosis Berdasarkan Fungsi Hati:** Penilaian fungsi hati, seperti menggunakan skor Child-Pugh atau MELD, membantu menentukan kebutuhan penyesuaian dosis obat. Obat dengan metabolisme hepatic tinggi mungkin memerlukan dosis yang lebih rendah atau alternatif terapi.
4. **Pemantauan Efek Samping dan Toksisitas:** Pemantauan ketat terhadap tanda-tanda toksisitas hepatic dan efek samping lainnya sangat penting selama terapi, mengingat pasien dengan sirosis memiliki risiko lebih tinggi terhadap efek samping obat.
5. **Konsultasi dengan Panel Ahli dan Panduan Klinis:** Evaluasi dan rekomendasi penggunaan obat sering kali melibatkan diskusi dengan panel ahli dan merujuk pada panduan klinis terkini untuk memastikan keputusan yang diambil berdasarkan bukti terbaru dan praktik terbaik.

2.2.5 Guideline Terapi Pada Komplikasi Sirosis Hati

Tabel 1. Guideline Terapi Komplikasi Sirosis Hati

Komplikasi	EASL	AASLD	APASL	DiPiro Edisi 11	Pedoman Nasional (Kemenkes RI)
Ascites	<ul style="list-style-type: none"> - Diuretik: Spironolakton ± furosemid - Paracentesis jika refrakter - Albumin jika hipoalbuminemia 	<ul style="list-style-type: none"> - Diuretik: Spironolakton ± furosemid - Paracentesis + albumin jika refrakter 	<ul style="list-style-type: none"> - Diuretik: Spironolakton ± furosemid - Paracentesis + albumin jika refrakter 	<ul style="list-style-type: none"> - Diuretik: Spironolakton, furosemid - Albumin jika perlu 	<ul style="list-style-type: none"> - Diuretik: Spironolakton ± furosemid - Paracentesis jika volume besar
Peritonitis Bakteri al Spontan (SBP)	<ul style="list-style-type: none"> - Cefotaxime atau ceftriaxone - Profilaksis norfloxacin 	<ul style="list-style-type: none"> - Cefotaxime IV - Albumin untuk mencegah HRS 	<ul style="list-style-type: none"> - Cefotaxime - Profilaksis dengan quinolone 	<ul style="list-style-type: none"> - Cefotaxime 2g IV tiap 8 jam 	<ul style="list-style-type: none"> - Cefotaxime atau ceftriaxone - Profilaksis ciprofloxacin/norfloxacin
Ensefal opati Hepatik	<ul style="list-style-type: none"> - Laktulosa ± rifaximin - Pemantauan kadar ammonia 	<ul style="list-style-type: none"> - Laktulosa sebagai terapi utama - Rifaximin jika berulang 	<ul style="list-style-type: none"> - Laktulosa ± antibiotic 	<ul style="list-style-type: none"> - Laktulosa ± rifaximin - Diet tinggi serat 	<ul style="list-style-type: none"> - Laktulosa ± rifaximin - Diet tinggi serat
Varises esofagus	<ul style="list-style-type: none"> - Endoskopi ligasi varises 	<ul style="list-style-type: none"> - Endoskopi ligasi varises - Propranolol untuk pencegahan sekunder 	<ul style="list-style-type: none"> - Endoskopi ligasi 	<ul style="list-style-type: none"> - Endoskopi ligasi 	<ul style="list-style-type: none"> - Endoskopi ligasi varises
Hipertensi	Non selektif Beta	NSBB Ligase varises	NSBB untuk	NSBB seperti	NSBB Ligasi varises jika

Komplikasi	EASL	AASLD	APASL	DiPiro Edisi 11	Pedoman Nasional (Kemenkes RI)
Porta	Blocker seperti propanolol, endoskopi rutin varises	jika terdeteksi	pencegahan primer dan sekunder varises	propranolol TIPS jika refrakter	diperlukan
Ikterus / Jaundice (Hiperbilirubinemia)	<ul style="list-style-type: none"> - Identifikasi penyebab: hepatoseluler, kolestatik, atau campuran - Terapi penyebab: hentikan obat hepatotoksik, obstruksi → ERCP - <i>Ursodeoxycholic acid (UDCA)</i> bila kolestasis intrahepatik - <i>N-Acetylcysteine (NAC)</i> bila DILI 	<ul style="list-style-type: none"> - Terapi suportif - <i>UDCA</i> untuk kolestasis non-obstruktif - <i>NAC</i> bila DILI - <i>Antivirus</i> untuk hepatitis aktif 	<ul style="list-style-type: none"> - Terapi penyebab utama (virus, obstruksi, DILI) - <i>UDCA</i> untuk kolestasis intrahepatik - <i>Antivirus</i> sesuai etiologi 	<ul style="list-style-type: none"> - <i>UDCA</i> 13–15 mg/kgBB/hari - <i>Silimarin</i>, Vitamin B kompleks - Hentikan obat hepatotoksik 	<ul style="list-style-type: none"> - Penanganan berdasarkan etiologi: <ul style="list-style-type: none"> • Hepatitis: antivirus & suportif • Obstruktif: dekompresi bilier / ERCP • Kolestasis: <i>UDCA</i> 13–15 mg/kgBB • DILI: <i>NAC</i>
Melena/hematemesis	Antibiotik profilaksis (mis. ceftriaxone) selama hingga 5–7 hari untuk mencegah infeksi dan menurunkan mortalitas.	Antibiotik profilaksis pada semua pasien dengan perdarahan varises (cefotaxime/ceftriaxone umum dipakai).	profilaksis antibiotik menurunkan re-bleeding & mortalitas	antibiotik (cefotaxime/ceftriaxone ~5–7 hari) dalam konteks farmakoterapi.	Rekomendasikan pemberian antibiotik profilaksis sesuai ketersediaan dan pola resistensi lokal (PNPK)

2.2.6 Obat Rasional pada pasien Komplikasi Sirosis Hati

Penggunaan obat secara rasional sangat penting untuk mengelola komplikasi ini, mengingat perubahan farmakokinetik dan farmakodinamik akibat disfungsi hati. Komplikasi umum dari sirosis meliputi: asites, perdarahan varises esophagus, ensefalopati hepatic, sindrom hepatorenal, infeksi spontan cairan asites, karsinoma hepatoseluler (Nusrat, et al., 2014).

A. Prinsip Penggunaan Obat Rasional pada Sirosis

Berikut adalah prinsip penggunaan obat rasional pada sirosis hati (Zelege, et al., 2023):

a. Evaluasi Risiko Hepatotoksisitas

Pasien sirosis memiliki risiko tinggi terhadap efek hepatotoksik obat. Lebih dari 100 obat diketahui dapat menyebabkan kerusakan hati, dan sekitar 10% dari semua reaksi obat merugikan berdampak pada fungsi hati. Oleh karena itu, penting untuk menghindari atau menyesuaikan dosis obat yang berpotensi hepatotoksik.

b. Penyesuaian Dosis Berdasarkan Fungsi Hati

Disfungsi hati mempengaruhi metabolisme obat. Penyesuaian dosis diperlukan untuk mencegah akumulasi obat dan metabolit aktif yang dapat menyebabkan efek samping serius

c. Hindari Polifarmasi

Penggunaan banyak obat secara bersamaan (polifarmasi) meningkatkan risiko interaksi obat dan efek samping. Evaluasi rutin terhadap regimen obat pasien diperlukan untuk memastikan penggunaan obat yang benar dan aman.

2.3 Komorbiditas pada Pasien Sirosis Hati

Pasien sirosis hati sering mengalami berbagai penyakit penyerta (komorbid) yang berperan penting dalam menentukan perjalanan penyakit, respons terapi, serta prognosis klinis. Sirosis hati merupakan kondisi sistemik yang ditandai dengan disfungsi imun, gangguan hemodinamik, serta perubahan metabolisme obat, sehingga pasien menjadi lebih rentan terhadap penyakit metabolik, gangguan ginjal, dan infeksi. Kehadiran komorbid pada pasien sirosis terbukti meningkatkan risiko dekompensasi, memperpanjang lama rawat inap, serta meningkatkan angka mortalitas dibandingkan pasien sirosis tanpa komorbid (Devarbhavi H, *et al.*,2023).

Komorbiditas pada pasien sirosis juga berkontribusi terhadap meningkatnya kompleksitas terapi farmakologis. Kondisi ini sering kali menyebabkan polifarmasi, peningkatan risiko interaksi obat, serta kebutuhan penyesuaian dosis akibat gangguan fungsi hati dan organ lain. Oleh karena itu, pemahaman mengenai karakteristik komorbid yang sering menyertai sirosis hati menjadi dasar penting dalam evaluasi penggunaan obat yang rasional dan sesuai dengan guideline klinis (Zelege Y, *et al.*,2023).

Macam-macam komorbid pada pasien sirosis hati ialah sebagai berikut:

1. Diabetes Mellitus pada Pasien Sirosis Hati

Diabetes melitus merupakan salah satu komorbid yang sering ditemukan pada pasien sirosis hati, terutama pada sirosis yang berhubungan dengan penyakit hati berlemak non-alkoholik (NAFLD). Gangguan metabolisme glukosa pada pasien sirosis terjadi akibat resistensi insulin, penurunan klirens insulin oleh hati, serta perubahan hormon metabolik. Keberadaan diabetes pada pasien sirosis

dikaitkan dengan percepatan progresi fibrosis hati, peningkatan risiko infeksi, serta prognosis klinis yang lebih buruk (Boursier J, *et al.*,2021). Pengelolaan diabetes pada pasien sirosis memerlukan kehati-hatian karena beberapa obat antidiabetes memiliki risiko hepatotoksisitas atau hipoglikemia. Metformin umumnya masih dapat digunakan pada sirosis kompensata, namun perlu dihindari pada sirosis dekompensata berat. Insulin sering menjadi pilihan utama pada pasien sirosis lanjut karena profil keamanannya yang lebih dapat dikontrol. Evaluasi kesesuaian terapi diabetes berdasarkan guideline sangat penting untuk mencegah komplikasi metabolik dan efek samping obat.

2. Hipertensi pada Pasien Sirosis Hati

Hipertensi arteri dapat ditemukan sebagai komorbid pada pasien sirosis, meskipun prevalensinya lebih rendah dibandingkan populasi umum akibat adanya vasodilatasi sistemik pada sirosis lanjut. Namun, hipertensi tetap memiliki implikasi klinis penting karena dapat memperburuk beban kardiovaskular dan memengaruhi pemilihan terapi farmakologis (El-Gazzar N, *et al.*,2022).

Penggunaan obat antihipertensi pada pasien sirosis harus mempertimbangkan kondisi hemodinamik dan fungsi ginjal. ACE inhibitor dan ARB dapat digunakan dengan kehati-hatian, terutama pada pasien dengan gangguan ginjal atau risiko hipotensi. Evaluasi kesesuaian terapi hipertensi pada pasien sirosis diperlukan untuk memastikan efektivitas terapi tanpa meningkatkan risiko efek samping yang merugikan (El-Gazzar N, *et al.*,2022).

3. Gangguan Ginjal pada Pasien Sirosis Hati

Gangguan fungsi ginjal merupakan komorbid yang sering terjadi pada

pasien sirosis, baik dalam bentuk acute kidney injury, penyakit ginjal kronik, maupun sindrom hepatorenal. Mekanisme terjadinya gangguan ginjal pada sirosis melibatkan vasodilatasi splanknik, penurunan perfusi ginjal, serta aktivasi sistem renin-angiotensin-aldosteron. Kondisi ini berhubungan erat dengan peningkatan mortalitas dan menjadi indikator keparahan penyakit sirosis (Nadim MK, *et al.*,2024).

Penggunaan obat pada pasien sirosis dengan gangguan ginjal memerlukan penyesuaian dosis yang ketat, terutama pada penggunaan diuretik, antibiotik, dan obat nefrotoksik. Evaluasi kesesuaian terapi berdasarkan guideline ginjal dan hepatologi menjadi penting untuk mencegah perburukan fungsi ginjal dan komplikasi lebih lanjut (Nadim MK, *et al.*,2024).

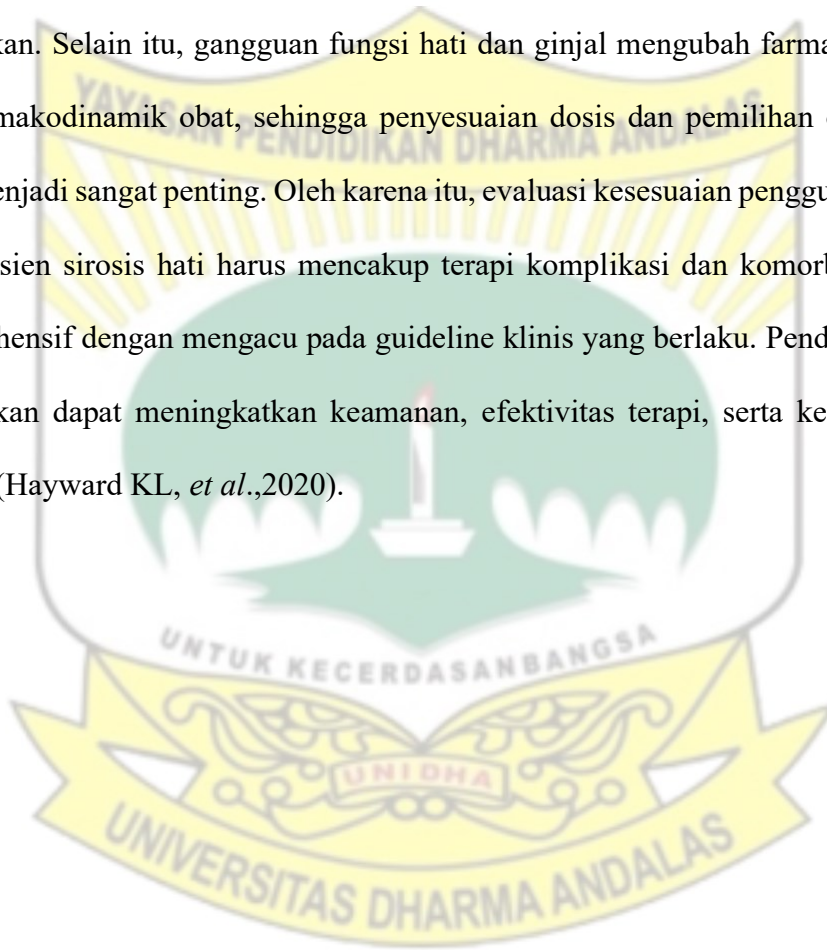
4. Infeksi (Pneumonia dan Sepsis) pada Pasien Sirosis Hati

Pasien sirosis hati memiliki kondisi immunosupresi yang dikenal sebagai cirrhosis-associated immune dysfunction, sehingga lebih rentan terhadap infeksi bakteri. Pneumonia merupakan salah satu infeksi tersering yang ditemukan pada pasien sirosis dan sering menjadi penyebab utama rawat inap serta dekompensasi akut. Sepsis pada pasien sirosis dapat memicu terjadinya acute-on-chronic liver failure dan berhubungan dengan angka kematian yang tinggi (Dever JB, *et al.*, 2020)

Penatalaksanaan infeksi pada pasien sirosis memerlukan terapi antibiotik yang cepat dan tepat, disertai pemilihan obat yang aman terhadap fungsi hati dan ginjal. Evaluasi kesesuaian terapi antibiotik berdasarkan guideline infeksi penting untuk menurunkan risiko resistensi dan kegagalan terapi (Dever JB, *et al.*, 2020)

2.3.1 Implikasi Komorbid terhadap Penggunaan Obat

Keberadaan komorbid pada pasien sirosis hati secara signifikan memengaruhi penggunaan obat. Polifarmasi meningkatkan risiko terjadinya drug related problems, seperti interaksi obat, duplikasi terapi, dan efek samping yang merugikan. Selain itu, gangguan fungsi hati dan ginjal mengubah farmakokinetik dan farmakodinamik obat, sehingga penyesuaian dosis dan pemilihan obat yang tepat menjadi sangat penting. Oleh karena itu, evaluasi kesesuaian penggunaan obat pada pasien sirosis hati harus mencakup terapi komplikasi dan komorbid secara komprehensif dengan mengacu pada guideline klinis yang berlaku. Pendekatan ini diharapkan dapat meningkatkan keamanan, efektivitas terapi, serta keselamatan pasien. (Hayward KL, *et al.*,2020).



Tabel 2. Guideline Terapi Komorbid Sirosis Hati

Komorbiditas	Guideline Utama (Tahun)	Terapi / Obat Rekomendasi	Referensi Jurnal / Link
Diabetes Mellitus Tipe 2	ADA <i>Standards of Care in Diabetes</i> (2025)	- Metformin → lini pertama (kecuali eGFR < 30 mL/min/1.73 m ²)- SGLT2 inhibitor (empagliflozin, dapagliflozin) → untuk manfaat ginjal & jantung- GLP-1 RA (semaglutide, liraglutide, tirzepatide) → bila obesitas/risiko CVD tinggi- Insulin basal bila gagal kontrol dengan OHO	ADA,2025
Hipertensi	AHA/ACC <i>Guideline for the Prevention, Detection, Evaluation and Management of High Blood Pressure in Adults</i> (2025)	- ACE inhibitor / ARB (enalapril, lisinopril, losartan, valsartan) – lini pertama- Thiazide/thiazide-like diuretic (hydrochlorothiazide, chlortalidone)- Calcium channel blocker (CCB) (amlodipine, diltiazem)- Kombinasi dua obat bila tekanan darah ≥ 140/90 mmHg	Whelton PK <i>et al.</i> ,2025
Penyakit Ginjal Kronik (CKD)	KDIGO <i>Clinical Practice Guideline for Evaluation and Management of CKD</i> (2024)	- ACEi/ARB untuk proteinuria & hipertensi- SGLT2 inhibitor (dapagliflozin, empagliflozin) bila eGFR ≥ 20 mL/min/1.73 m ² - GLP-1 RA bila tidak bisa SGLT2i- Hindari NSAID & kontrol tekanan darah	KDIGO,2024.
Pneumonia Komunitas (CAP)	IDSA/ATS <i>Diagnosis and Treatment of Adults with Community-Acquired Pneumonia</i> (2019 – masih berlaku)	- Non-severe CAP: amoxicillin, doxycycline, atau makrolida (azithromycin, clarithromycin)- Severe CAP: β-laktam (ceftriaxone, ampicillin-sulbactam) + makrolida (azithromycin) atau monoterapi fluoroquinolone (levofloxacin, moxifloxacin)- Durasi: 5–7 hari	Metlay JP <i>et al.</i> ,2019
Sepsis / Septic Shock	Surviving Sepsis Campaign (SSC) <i>International Guidelines for Management</i>	- Antibiotik empiris luas dalam ≤ 1 jam (contoh: piperacillin-tazobactam, meropenem, cefepime + amikasin, atau kombinasi sesuai sumber infeksi)-	Evans L <i>et al.</i> ,2021

Komorbiditas	Guideline Utama (Tahun)	Terapi / Obat Rekomendasi	Referensi Jurnal / Link
	<i>of Sepsis and Septic Shock</i> (2021, update 2024)	Cairan kristaloid 30 mL/kg untuk resusitasi awal- Vasopresor utama: norepinephrine → tambah vasopressin bila refrakter- Kontrol sumber infeksi (drainase, operasi)	

