

## **BAB II**

### **TINJAUAN PUSTAKA**

#### **2.1 Sirosis Hati**

##### **2.1.1 Definisi**

Hati (liver) merupakan organ yang memiliki peran krusial dalam tubuh manusia karena berfungsi dalam berbagai proses vital, termasuk metabolisme nutrisi, detoksifikasi zat berbahaya, produksi protein, sistem pertahanan tubuh, serta regulasi berbagai proses metabolik (Hall, J. & Hall, M., 2021; Setiawan, Arisandi, & Trisnawati, 2022). Kerusakan pada hati dapat dipicu oleh berbagai faktor, seperti paparan zat toksik, penggunaan alat yang tidak steril misalnya jarum suntik atau alat tato—konsumsi alkohol, penggunaan obat-obatan dengan dosis melebihi anjuran, serta infeksi virus hepatitis (Dwika dkk., 2022; Setiawan dkk., 2022). Jika tidak ditangani dengan baik, kerusakan hati dapat berkembang menjadi penyakit hati kronis, yang berdampak pada lebih dari 1,5 miliar orang di seluruh dunia (Moon, Singal, & Tapper, 2020).

Sirosis hepatis merupakan tahap akhir dari berbagai penyakit hati kronis yang ditandai dengan nekrosis sel parenkim hepar akibat paparan jejas kronis, yang menyebabkan terbentuknya jaringan parut (fibrosis hepatic) dan nodul regeneratif. Kondisi ini mengakibatkan perubahan struktur hati yang normal menjadi nodul dengan arsitektur yang tidak lagi teratur (Sulistyoningrum & Murtisiwi, 2020; Vaz dkk., 2020). Perkembangan sirosis hepatis dapat berlangsung dalam rentang waktu yang bervariasi, mulai dari beberapa minggu

hingga bertahun-tahun, dan berkontribusi terhadap penurunan fungsi hati secara progresif. Selain itu, kondisi ini juga merupakan faktor risiko utama dalam perkembangan karsinoma hepatoseluler (HCC) (Asrani dkk., 2019; Mitra dan Swaminathan, 2022). Insiden sirosis hepatis ditemukan di berbagai negara, termasuk Indonesia, dengan angka kejadian yang berbeda-beda di setiap wilayah dan negara.

Sirosis hepatis merupakan suatu penyakit hati kronik yang ditandai dengan terdapatnya fibrosis serta regenerasi nodul pada hati akibat cedera kronik yang menyebabkan terjadinya perubahan struktur yang berakibat pada gangguan sistem vaskularisasi intrahepatik serta fungsi normal dari hati. Sirosis dapat menimbulkan komplikasi yang serius dan mengancam jiwa seperti gagal hati, perdarahan, atau ensefalopati (Yoshiji dkk., 2021; Amalia dkk., 2023). Sirosis disebut juga sebagai fase akhir dari penyakit hati karena fase ini terjadi setelah melewati fase lain dari kerusakan yang terjadi pada hati. Satu-satunya pilihan terapi jika terjadi kerusakan yang parah pada hati yaitu transplantasi hati (Lee dan Suk, 2021).

### **2.1.2 Etiologi**

Sirosis hepatis umumnya merupakan perkembangan dari penyakit hati kronis. Di negara maju, penyebab paling umum dari sirosis adalah virus hepatitis C (HCV), penyakit hati alkoholik, dan steatohepatitis non alkohol, sedangkan virus hepatitis B (HBV) dan HCV adalah penyebab paling umum di negara berkembang. Penyebab lain dari sirosis termasuk hepatitis 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 sisi kanan (Sharma dan John, 2022).

### 2.1.3 Patofisiologi

Sirosis terjadi ketika hati mencoba memperbaiki dirinya sendiri di tengah kondisi peradangan yang berlangsung terus-menerus. Sebagian besar penderita sirosis terkompensasi tidak menunjukkan gejala atau hanya mengalami gejala ringan, seperti rasa nyeri di area epigastrium. Diagnosis biasanya ditegakkan berdasarkan hasil pemeriksaan laboratorium atau pencitraan. Penyakit ini umumnya berkembang secara perlahan, dengan pasien tetap berada dalam kondisi stabil selama bertahun-tahun sebelum mengalami perkembangan penyakit yang lebih serius (Dipiro, 2021).

Sirosis hati ditimbulkan akibat kerusakan pada hati sehingga terjadi reaksi nekroinflamasi dan perbaikan luka (Ndraha dkk., 2019). Karakteristik sirosis hepatis adalah terjadinya fibrosis dan terdapat nodul-nodul abnormal pada hepar yang diakibatkan oleh proses peradangan kronis. Peradangan kronis akan merusak sel hepatosit sehingga terbentuk fibrosis yang jika terjadi pada waktu yang lama sel hepatosit akan mengalami kerusakan sehingga tidak dapat berfungsi kembali (Christian Yong dan Vidor, 2022). Cedera hepar kronis menyebabkan terjadinya inflamasi dan fibrosis pada hepar. Hal tersebut dapat menyebabkan pembentukan septae dan nodul fibrosa, kolapsnya struktur hati serta distorsi parenkim dan arsitektur vaskular hati. Fibrosis dan sirosis hepar yang bersifat progresif akan

mengakibatkan terjadinya penurunan fungsi hati secara metabolik dan sintetik. Penurunan fungsi hati tersebut menyebabkan peningkatan bilirubin, penurunan faktor pembekuan dan trombopoietin, terjadinya sekuestrasi platelet di limpa, peningkatan tekanan portal dan terjadinya asites (Smith dkk., 2019).

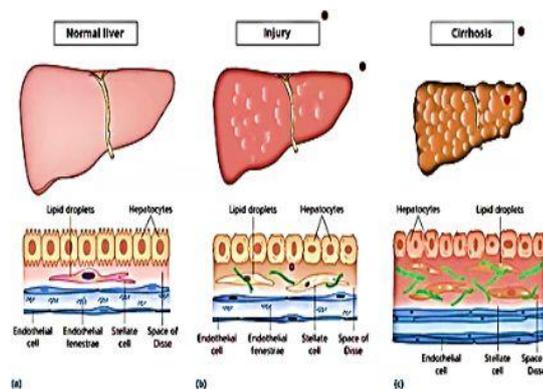
Sirosis hepar dapat menyebabkan hipertensi porta. Terjadinya hipertensi porta berawal dari terjadinya resistensi pada sistem vena porta yang menyebabkan efek gradien tekanan. Pada pasien sirosis, resistensi ini berada pada sinusoid hepar yang timbul dari kombinasi perubahan struktural berupa fibrosis dan pembentukan nodul serta perubahan fungsional (Jagdish dkk., 2023).

Perubahan arsitektur di balik perkembangan hipertensi porta didorong oleh perubahan interaksi hepatic stellate cells (HSCs) dan liver sinusoidal endothelial cells (LSECs) sebagai komponen statis. Sebagai respon terhadap cedera, hepatic stellate cells (HSCs) diaktifkan dan menyebabkan terjadinya pembentukan matriks ekstraseluler dan fibrogenesis. Di sisi lain, liver sinusoidal endothelial cells (LSECs) akan mengalami remodeling fenotip yang menyebabkan terjadinya kapilarisasi pada sinusoid hepar sehingga resistensi intrahepatik meningkat. Komponen dinamis yang timbul dari kontraksi myofibroblas dan penurunan vasodilator seperti nitrat oksida semakin menimbulkan jalur resistensi (Jagdish dkk., 2023).

Kedua mekanisme tersebut menyebabkan perkembangan hipertensi porta secara progresif, menyebabkan vasodilatasi splanikus, gangguan neurohormonal, vasodilatasi sistemik, penurunan mean arterial pressure (MAP) dan keadaan

hiperdinamik secara keseluruhan. Dengan adanya perubahan yang terjadi dikombinasi dengan perubahan mikroba pada usus, peningkatan permeabilitas usus dan peradangan sistemik akan menyebabkan hipertensi porta semakin parah dan menimbulkan komplikasi yang lain (Jagdish dkk., 2023).

Secara makroskopis, pada tahap awal hati membesar dan ketika penyakit berkembang menjadi lebih kecil. Permukaan hati menjadi tidak teratur dengan konsistensi yang kuat dan warnanya kuning jika berasosiasi dengan steatosis. Ada tiga jenis makroskopik tergantung pada ukuran nodul: nodular mikro, nodular makro dan sirosis campuran. Dalam bentuk nodular mikro (sirosis Laennec atau sirosis portal) regenerasi nodul ukuran kurang dari 3 mm. dalam sirosis nodular makro (sirosis pascanekrotik), ukuran nodul lebih besar dari 3 mm. Sirosis campuran terdiri dari nodul dengan ukuran berbeda. Sirosis didefinisikan oleh fitur patologisnya: (a) adanya nodul regenerasi hepatosit dan (b) adanya fibrosis atau pengendapan jaringan ikat antara nodul ini. Pola fibrosis tergantung pada penyebab yang mendasarinya. Fibrosis menyebabkan kerusakan jaringan normal di hati termasuk sinusoid, ruang Disse dan struktur pembuluh darah yang menyebabkan perubahan resistensi terhadap aliran darah di hati dan hipertensi portal (Sun *et al.*, 2015).



**Gambar 1.** Patofisiologis Sirosis Hati (Don C. Rockey, dkk, 2009)

#### **2.1.4 Epidemiologi**

Penyakit hati kronis dan sirosis merupakan penyebab utama kematian di Amerika Serikat, dengan sekitar 40.326 kasus kematian pada tahun 2015, menjadikannya penyebab kematian ke-12. Sirosis sering kali disertai komplikasi yang mengancam jiwa, seperti perdarahan varises akut dan peritonitis bakterial spontan (SBP), yang memerlukan penanganan segera. Selain komplikasi tersebut, kondisi lain yang umum terjadi adalah asites dan ensefalopati hepatic (HE). Asites, yaitu penumpukan cairan di rongga perut, berkembang pada sekitar 50% pasien dengan sirosis dalam 10 tahun. Sayangnya, hampir setengah dari pasien yang mengalami asites meninggal dalam waktu dua tahun. Ensefalopati hepatic, yang menyebabkan gangguan fungsi otak akibat penumpukan racun, juga menambah beban penyakit ini. Komplikasi-komplikasi tersebut menegaskan bahwa sirosis memerlukan pemantauan ketat dan pengelolaan yang komprehensif untuk meningkatkan kualitas hidup pasien (Dipiro, 2021).

#### **2.1.5 Faktor Risiko**

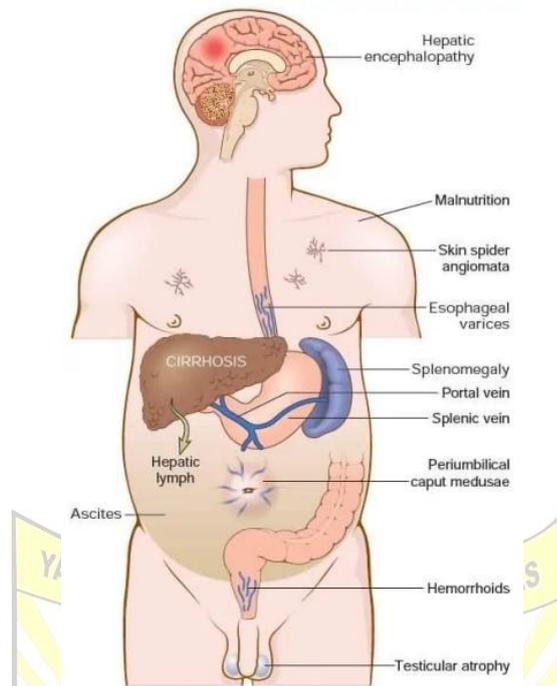
Sirosis hepatis dapat disebabkan oleh berbagai faktor, namun sebagian besar kasusnya berkaitan dengan konsumsi alkohol serta penyakit hati kronis, seperti Hepatitis B dan Hepatitis C. Selain itu, kondisi ini lebih sering ditemukan pada pria dibandingkan wanita. Jika ditinjau berdasarkan kelompok usia, prevalensi tertinggi sirosis hepatis terjadi pada rentang usia 40 hingga 60 tahun (Christian Yong & Vidor, 2022). Selain faktor risiko utama, seperti konsumsi alkohol dan infeksi hepatitis, beberapa kondisi lain juga dapat meningkatkan

risiko sirosis hepatis, di antaranya adalah penyakit autoimun, gangguan pada saluran empedu, hemokromatosis, serta defisiensi alpha-1 antitrypsin (Thaha dkk., 2020).

## 2.2 Komplikasi

Komplikasi dari sirosis hati dapat ditandai dengan adanya perubahan dari tahap terkompensasi dengan prognosis yang baik menjadi dekompensasi sirosis hati. Pada seseorang dengan sirosis yang terkompensasi, pasien biasanya tidak menunjukkan gejala atau asimtomatik, dan penyakit mereka terdeteksi secara berdasarkan hasil laboratorium, pemeriksaan fisik, atau pencitraan. Sedangkan, pasien dengan dekompensasi sirosis biasanya datang dengan berbagai tanda, gejala, bahkan komplikasi yang lebih kompleks seperti hipertensi portal, ascites, *hepatic encephalopathy*, *hepatocellular carcinoma*, *hyponatremia*, dan *acute kidney injury* (Sharma dan John, 2021).

Adanya jaringan parut di hepar dapat menyebabkan berbagai komplikasi serius yang mempengaruhi fungsi normal hati dan kesehatan tubuh secara keseluruhan. Salah satu komplikasi yang sering terjadi dari sirosis hepatis adalah hipertensi portal, di mana tekanan dalam sistem vena portal (yang membawa darah dari organ pencernaan ke hati) mengalami peningkatan. Kondisi ini dapat menyebabkan terjadinya komplikasi lain seperti, varises esofagus, asites, dan Hepatic ensefalopati (Perez dkk., 2021). Sekitar 60% pasien dengan sirosis kompensasi dapat mengalami asites dalam jangka 10 tahun. Pasien dengan komplikasi ini memiliki tingkat kematian yang lebih tinggi hingga 50% dalam waktu tiga setelah setelah terjadinya onset (Liu dan Chen, 2022)



**Gambar 2. Komplikasi Sirosis Hati**

### 2.2.1 Ascites

*Ascites* adalah kondisi dimana terjadi penumpukan cairan di perut. Kondisi ini dapat terjadi ketika hati mengalami kerusakan atau bekas luka yang tidak dapat dipulihkan, seperti pada kasus sirosis hati. Ascites merupakan komplikasi yang paling umum dari sirosis, dengan sekitar 20% pasien dengan sirosis hati mengalami ascites, dan 20% dari mereka yang hadir dengan ascites meninggal pada tahun pertama diagnosis. Dikarenakan tingkat mortalitasnya tinggi, komplikasi ascites akibat sirosis hati harus didiagnosis dan diobati sesegera mungkin. Berdasarkan panduan diagnosis dan manajemen ascites pada pasien dengan sirosis hati dilakukan dengan pemberian terapi farmakologis serta edukasi non farmakologis. Pengobatan awal untuk pasien dengan ascites dapat dilakukan

dengan pemberian obat-obatan yang umumnya berasal dari golongan diuretik. Pemberian obat-obatan dimulai dengan dosis kecil, yang secara bertahap ditingkatkan sampai ascites terobati.

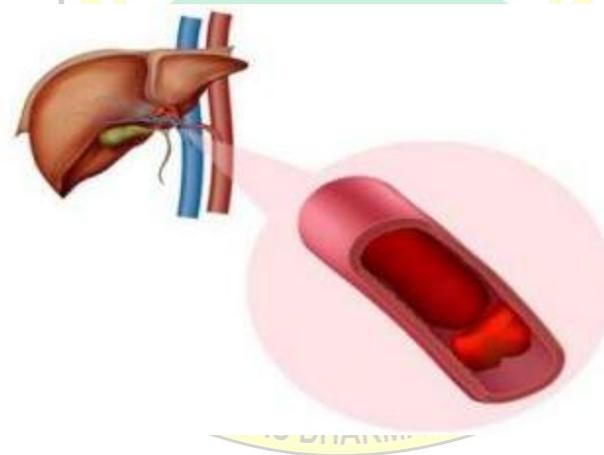
Diuretik dapat memiliki efek samping seperti dehidrasi kebingungan, abnormalitas natrium dan kalium, serta kerusakan ginjal. Oleh karena itu pasien harus dipantau saat mengkonsumsi obat-obatan ini. Selain pengobatan secara farmakologis, pasien juga dapat diedukasi untuk mengatur asupan garam perharinya. Jumlah total garam dalam makanan per hari tidak boleh lebih dari setara dengan satu sendok teh, dan memastikan asupan garam harian mereka dalam batas 5 gram perhari (Aithal dkk., 2021). Ketika sirosis hati berkembang, ascites mungkin tidak lagi merespon obat. Kondisi ini dikenal sebagai kondisi *refractory ascites*, sehingga mengharuskan pasien untuk datang ke rumah sakit setiap beberapa minggu untuk mendapatkan perawatan berupa pemasangan saluran sementara yang dimasukkan ke dalam perut untuk menguras cairan ascites. Setelah lebih dari 5 liter cairan dikeluarkan, pasien akan diberikan larutan protein ke dalam vena untuk mencegah timbulnya dehidrasi (Aithal dkk., 2021).

### **2.2.2 Hipertensi Portal**

Hipertensi portal sinusoidal umumnya disebabkan oleh sirosis dan berhubungan dengan perdarahan varises akut, yang merupakan keadaan darurat medis dan salah satu komplikasi paling serius dari sirosis. Hipertensi portal didefinisikan sebagai adanya perbedaan tekanan lebih dari 5 mmHg (0,7 kPa) antara tekanan vena portal dan vena sentral, yang dikenal sebagai *hepatic venous pressure gradient* (HVPG). Varises esofagus dan lambung serta perdarahan

varises dapat terjadi saat gradien HVPG mencapai 10 mmHg (1,3 kPa) (Dipiro, 2021).

Risiko perdarahan dapat diperkirakan berdasarkan skor Child-Pugh, ukuran varises, dan keberadaan tanda red wale pada varises. Perdarahan varises pertama kali terjadi dengan tingkat kejadian tahunan sekitar 15% dan memiliki angka kematian antara 7% hingga 15%. Re-bleeding sering terjadi setelah perdarahan awal dengan tingkat kejadian median 60% dan angka kematian mencapai 33%. Pencegahan perdarahan menjadi tujuan utama dalam terapi hipertensi portal, dengan pendekatan yang meliputi terapi farmakologis dan bedah (Dipiro, 2021).



**Gambar 3.** Hiprtensi Portal

### **2.2.3 Ensefalopati Hepatik**

Ensefalopati hepatic (EH) adalah gangguan fungsi otak yang disebabkan oleh insufisiensi hati atau aliran darah portal yang melewati sistemik. EH dapat menunjukkan berbagai gejala, dari perubahan yang tidak terdeteksi hingga koma. Gejala tersebut muncul karena penumpukan zat nitrogen yang berasal dari usus

dalam sirkulasi sistemik, akibat penurunan fungsi hati dan bypass portal sistemik yang menghindari hati. Zat-zat ini masuk ke sistem saraf pusat (SSP) dan memengaruhi neurotransmisi, yang pada gilirannya memengaruhi kesadaran dan perilaku. Ammonia sering disebut sebagai penyebab utama dalam patogenesis EH, namun glutamin, agonis reseptor benzodiazepin, dan asam amino aromatik juga bisa berkontribusi. Kadar ammonia arteri biasanya meningkat baik pada penyakit hati akut maupun kronis, tetapi tidak ada hubungan pasti antara kadar ammonia darah dan status mental pasien. Kadar ammonia darah yang normal sering kali meragukan diagnosis EH (Dipiro, 2021).

Ensefalopati hepatic (HE) merupakan komplikasi yang melemahkan yang dapat terjadi baik pada cedera hati akut maupun kronis. Kondisi ini dikaitkan dengan risiko kematian yang lebih tinggi dibandingkan dengan kejadian dekompensasi hepatic lainnya yang signifikan. HE memanifestasikan diri sebagai spektrum luas kelainan neuropsikologis, mulai dari gangguan halus pada fungsi kognitif tingkat tinggi hingga kebingungan dan koma (Kibble dan Shawcross, 2024).

Peran patofisiologis ammonia dalam perkembangan HE telah diketahui secara luas. Namun, saat ini terdapat peningkatan pemahaman bahwa mikrobioma usus, peradangan sistemik yang berasal dari saluran cerna, serta perkembangan infeksi juga dapat menjadi faktor pendorong terjadinya HE pada pasien dengan sirosis hati (Kibble dan Shawcross, 2024).

#### 2.2.4 Hyponatremia

*Hyponatremia* merupakan salah satu komplikasi yang sering terjadi pada pasien dekompensasi sirosis dan dapat diakibatkan oleh berbagai faktor (diuretik, alkohol, hipertensi portal, dekstrosa intravena, dll). Untuk pengobatannya tergantung pada status cairan pasien tersebut. Untuk pasien dengan hiponatremia persisten meskipun penghentian diuretik, albumin intravena dapat meningkatkan kadar natrium. Beberapa penelitian telah menyarankan peran midodrine dan octreotide dalam pengobatan pasien sirosis dengan hiponatremia dan ascites. Namun, metode apapun yang digunakan, penting untuk memperbaiki asupan natrium secara perlahan dengan kadar <10 mmol/24 jam untuk menghindari risiko percepatan central pontine myelinolysis (Mansour dan McPherson, 2018).

*Hyponatremia* merupakan salah satu gangguan elektrolit yang sering terjadi pada pasien dengan sirosis hati. Gangguan ini muncul akibat ketidakmampuan ginjal dalam mengeluarkan air secara efektif, yang disebabkan oleh peningkatan kadar Hormon Antidiuretik (ADH) dalam tubuh. Kadar ADH yang tinggi ini mengarah pada retensi air yang berlebihan, yang pada gilirannya menurunkan konsentrasi natrium dalam darah, atau dikenal sebagai hiponatremia. Kondisi ini telah terbukti memiliki hubungan yang kuat dengan meningkatnya risiko morbiditas dan mortalitas pada pasien sirosis, karena dapat memperburuk komplikasi lain seperti ensefalopati hepatik, sindrom hepatorenal, dan infeksi (Dandi dkk., 2025).

### 2.2.5 Perdarahan Varises Akut

Perdarahan varises akut (*Acute Variceal Bleeding/AVB*) merupakan salah satu komplikasi serius pada pasien dengan sirosis hati yang berkontribusi signifikan terhadap morbiditas dan mortalitas (De Franchis dkk., 2022). Perkembangan dalam penatalaksanaan suportif, penggunaan agen farmakologis seperti analog somatostatin, terlipresin, dan beta-blocker nonselektif, serta teknik hemostasis endoskopik yang efektif seperti ligasi varises dengan pita, telah meningkatkan standar pelayanan medis dalam penanganan AVB secara bermakna (Tapper dkk., 2017). Rekomendasi berbasis bukti ini telah diadopsi dalam sejumlah pedoman klinis terkini. Meskipun angka mortalitas akibat AVB mengalami penurunan dalam beberapa tahun terakhir, tingkat kematian pada kelompok pasien dengan risiko tinggi tetap cukup tinggi (Tapper dkk., 2017).

Asosiasi Studi Penyakit Hati Amerika (*American Association for the Study of Liver Disease/AASLD*) baru-baru ini menginisiasi indikator mutu (*quality indicators/QIs*) sebagai panduan untuk meningkatkan kualitas pelayanan pada pasien dengan sirosis hati (Hussain *et al.*, 2022). Studi-studi sebelumnya yang menilai kepatuhan terhadap QI tersebut masih terbatas pada skala kecil, berbasis pusat tunggal atau berasal dari data administratif (Everett dan Lidofsky, 2018). Sebuah meta-analisis terdahulu mengungkapkan tingkat kepatuhan yang rendah terhadap pedoman AVB, namun hanya dua studi di antaranya yang secara khusus mengevaluasi aspek kualitas pelayanan (Tapper, 2018). Hingga saat ini, audit

berskala nasional yang dapat memberikan data representatif dari praktik klinis nyata terkait kepatuhan terhadap pedoman AVB masih belum tersedia.

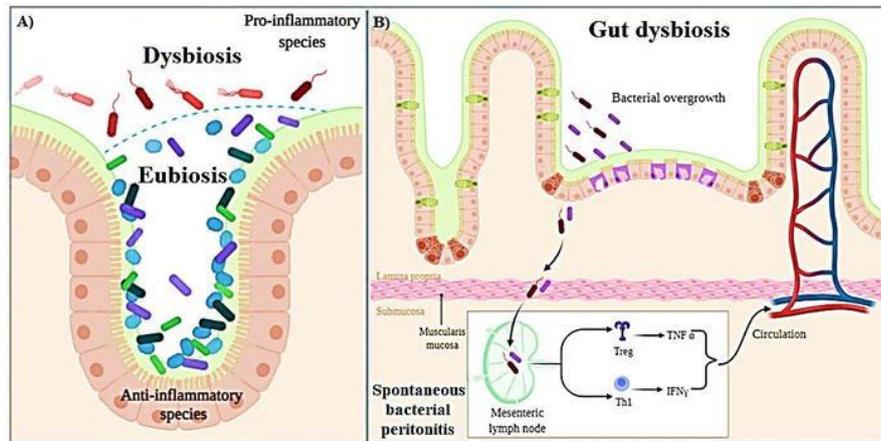
Selain itu, masih belum jelas apakah kepatuhan terhadap indikator mutu tersebut berdampak signifikan terhadap luaran klinis pada kasus AVB. Hal ini disebabkan karena sebagian besar studi yang ada memiliki keterbatasan dalam kekuatan sampel untuk mendeteksi perbedaan klinis yang bermakna. Salah satu studi menunjukkan adanya variasi kepatuhan terhadap QI dalam penatalaksanaan AVB, namun tidak ditemukan perbedaan bermakna dalam tingkat kelangsungan hidup pasien (Tapper, 2018). Demikian pula, tingkat penggunaan antibiotik profilaksis yang rendah pada pasien AVB tidak menunjukkan pengaruh terhadap angka kelangsungan hidup dalam kurun waktu enam minggu setelah kejadian perdarahan (Ueno dkk., 2023).

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

Infeksi bakteri adalah salah satu komplikasi yang paling umum yang menyebabkan dekompensasi akut dan kematian pada sirosis. Meskipun penggunaan antibiotik, infeksi bakteri berdampak serius pada hasil perawatan pasien, meningkatkan biaya rumah sakit, dan memperpanjang masa rawat inap (Komolafe dkk., 2020). Angka kematian kumulatif pasien dengan sirosis setelah infeksi hampir mencapai 43,5%. Oleh karena itu, infeksi bakteri dapat menyebabkan prognosis yang semakin buruk (Dionigi dkk., 2017).

*Spontaneous bacterial peritonitis (SBP)* adalah infeksi yang paling umum pada pasien sirosis dekompensasi, yang mencakup 40–70% dari semua infeksi

(Kimmann *et al.*, 2019). SBP adalah infeksi bakteri yang berulang dan fatal, dengan insiden 3,5% pada pasien yang bebas gejala dan 10–30% pada pasien yang dirawat di rumah sakit (Abdel-Razik dkk., 2019). SBP pertama kali dijelaskan dalam literatur medis Inggris pada tahun 1960-an sebagai sindrom dengan prognosis yang sangat buruk dan tingkat kematian di rumah sakit hampir 100%. Dalam beberapa tahun terakhir, prognosis SBP telah membaik secara signifikan berkat pengobatan antibiotik yang efektif. Akibat disfungsi imun pada pasien dengan sirosis hati, angka kematian tetap setinggi 30% (Numan dkk., 2020). Diagnosis terlambat dari SBP menyebabkan perkembangan penyakit yang cepat dan penurunan fungsi imun lebih lanjut, yang mengarah pada berkurangnya efektivitas terapi antibiotik. Pada tahap ini, fungsi hati terus memburuk dan prognosis tetap buruk meskipun terapi antibiotik yang tepat (Marciano dkk., 2019). Oleh karena itu, diagnosis terlambat dari SBP mempengaruhi hasil dan prognosis pengobatan, dan dengan demikian, diagnosis tidak boleh terlewatkan atau tertunda. Prophylaxis antibiotik untuk pasien dengan sirosis hati dapat mengakibatkan peningkatan infeksi karena strain bakteri yang resisten (Komolafe *et al.*, 2020). Oleh karena itu, diagnosis dini dan akurat dari SBP sangat penting.

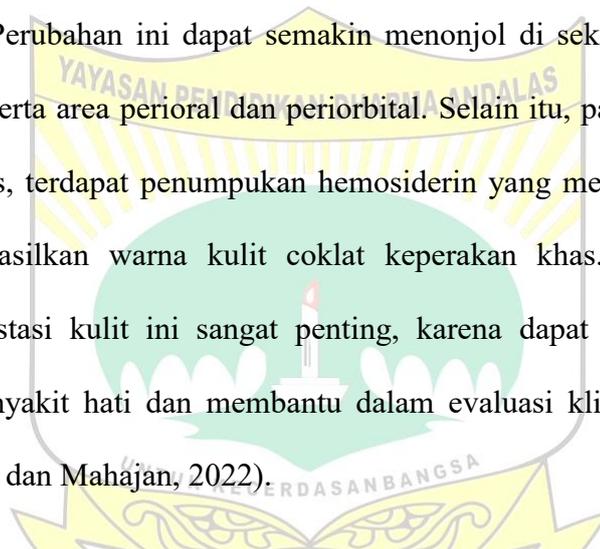


**Gambar 4.** Spontaneous Bacterial Peritonitis

### 2.2.7 Jaundice

Ikterus (*jaundice*) merupakan salah satu manifestasi klinis utama yang menandai fase dekompensasi pada pasien dengan sirosis hati. Bersama dengan asites, perdarahan, dan ensefalopati hepatic, ikterus menunjukkan perburukan fungsi hati yang signifikan. Munculnya ikterus mengindikasikan bahwa perjalanan penyakit telah memasuki fase kritis, di mana kemungkinan komplikasi berat dan penurunan kelangsungan hidup meningkat tajam. Selain itu, ikterus juga tercantum sebagai bagian dari kriteria diagnosis untuk *acute-on-chronic liver failure* (ACLF), yakni suatu kondisi berat yang ditandai dengan kegagalan organ dan risiko mortalitas tinggi dalam jangka pendek. Dalam konteks ini, ikterus non-obstruktif dianggap sebagai salah satu tanda perburukan akut yang memerlukan penanganan segera dan menyeluruh. Oleh karena itu, keberadaan ikterus pada pasien dengan sirosis harus menjadi perhatian utama dalam evaluasi dan penatalaksanaan klinis (*European Association for the Study of the Liver, 2018*).

Ikterus merupakan salah satu manifestasi kulit yang paling mencolok pada pasien dengan sirosis hati, yang ditandai dengan perubahan warna kekuningan pada kulit, sklera, dan membran mukosa. Kondisi ini terjadi akibat penumpukan bilirubin dan metabolitnya dalam jaringan tubuh. Jaundice secara klinis mulai tampak ketika kadar bilirubin dalam darah melebihi 2–2,5 mg/dL. Pada pasien sirosis, perubahan pigmentasi kulit lainnya juga dapat terlihat, seperti bercak atau pigmentasi difus berwarna abu-abu lumpur, terutama pada area yang terpapar sinar matahari. Perubahan ini dapat semakin menonjol di sekitar areola, lipatan telapak tangan, serta area perioral dan periorbital. Selain itu, pada kondisi seperti hemochromatosis, terdapat penumpukan hemosiderin yang merangsang produksi melanin, menghasilkan warna kulit coklat keperakan khas. Pengenalan dini terhadap manifestasi kulit ini sangat penting, karena dapat menjadi indikator progresivitas penyakit hati dan membantu dalam evaluasi klinis pasien dengan sirosis (Bhandari dan Mahajan, 2022).



## Jaundice

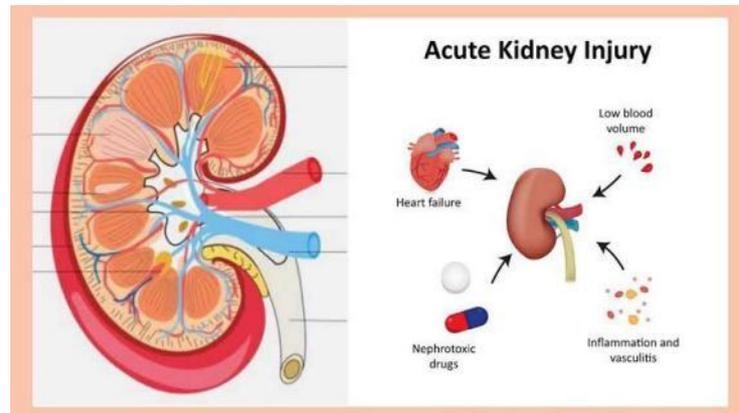


**Gambar 5.** Jaundice

### 2.2.8 *Accute Kidney Injury*

*Accute Kidney Injury* sering terjadi pada pasien yang mengalami sirosis hati yang terdekompensasi, dengan rasio sekitar 20% pasien yang mengalami kondisi ini. Pada pasien dengan sirosis hati *Accute Kidney Injury* (AKI) didefinisikan sebagai peningkatan kreatinin  $>26$  mol/L dalam waktu 48 jam. Penatalaksanaan awal AKI pada pasien dengan sirosis hati adalah melakukan perbaikan kondisi hipovolemia dengan menggunakan cairan intravena. Albumin pada pasien AKI dapat diberikan sebanyak 1 gram/kgBB selama 2 hari, serta albumin yang diberikan adalah albumin 5% jika pasien mengalami hipovolemik atau 20% jika mengalami kondisi euvolemik.

Adapun cairan saline 0,9% atau dekstrosa 5% harus dihindari penggunaannya karena dapat meningkatkan akumulasi ascites (saline) atau hyponatremia (dekstrosa). Setelah pemberian albumin, jika tidak ditemukan adanya perbaikan yang signifikan dalam fungsi ginjal setelah 48 jam, kemungkinan yang dapat terjadi adalah hepatorenal syndrome. Sehingga perlu pertimbangkan untuk menambahkan terlipressin 0,5-1 mg empat kali sehari (titrasi hingga 12 mg/hari), dalam kombinasi dengan 20-40 g albumin per hari (Mansour dan McPherson, 2018).

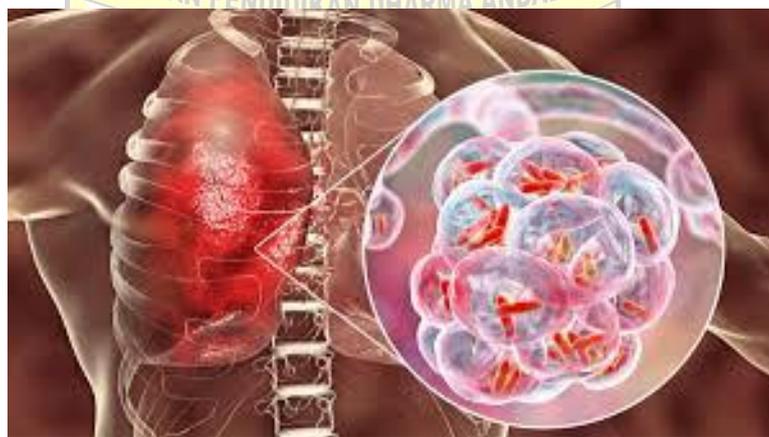


**Gambar 6.** *Accute Kidney Injury*

### 2.2.9 *Community-Acquired Pneumonia (CAP)*

*Community-Acquired Pneumonia (CAP)* merupakan infeksi paru yang sering terjadi pada pasien sirosis hati dan memiliki prognosis yang jauh lebih buruk dibandingkan populasi umum. Data menunjukkan bahwa pasien sirosis dengan CAP memiliki tingkat mortalitas 30-hari yang mencapai sekitar 14,4% lebih tinggi dibandingkan yang tidak sirosis, serta risiko kematian mencapai 46-70% jika terjadi *acute-on-chronic liver failure (ACLF)* (Díaz-Hernández dkk., 2018; Liu dkk., 2018). Selain itu, CAP pada pasien sirosis seringkali dipicu oleh bakteri seperti *Streptococcus pneumoniae*, yang ditemukan pada hampir 47% kasus, serta *Pseudomonas aeruginosa* pada sekitar 4–5% pasien (Díaz-Hernández dkk., 2018; Wang dkk., 2024). Infeksi ini juga meningkatkan risiko gagal organ secara signifikan; misalnya risiko sepsis meningkat hampir empat kali lipat ( $OR \approx 3,78$ ) dan gagal organ multipel meningkat hampir 3,6 kali lipat ( $OR \approx 3,59$ ) dibanding pasien sirosis tanpa pneumonia (Wang dkk., 2024). Faktor-faktor seperti melobar pneumonia, syok septik, dan adanya ascites meningkatkan risiko

kematian dalam 30 dan 90 hari (Díaz-Hernández dkk., 2018). Di samping itu, pasien sirosis yang mengembangkan CAP memiliki risiko rawat ulang dan mortalitas jangka pendek dalam 90 hari meningkat hingga hampir dua kali lipat ( $OR \approx 1,79$ ) (Smith dkk., 2019). Dengan kondisi kekebalan tubuh yang melemah dan fungsi hepatic yang menurun, pasien sirosis sangat rentan terhadap dampak buruk dari CAP—oleh karena itu penanganan antibiotik empiris yang cepat dan tepat serta identifikasi risiko sejak awal menjadi kunci menyelamatkan pasien (Díaz-Hernández dkk., 2018; Smith dkk., 2019).



**Gambar 7.** *Community-Acquired Pneumonia (CAP)* (Wang dkk., 2024)

### 2.3.0 Sepsis

Sepsis merupakan komplikasi infeksi serius yang sering dialami pasien sirosis. Sepsis pada pasien sirosis dapat berkembang lebih cepat dan lebih parah dibandingkan pasien tanpa sirosis karena adanya gangguan sistem imun yang disebut dengan *cirrhosis-associated immune dysfunction (CAID)*. Ketika infeksi terjadi, sistem imun yang terganggu tidak mampu melawan patogen secara efektif, sehingga infeksi bisa menyebar dan menyebabkan kerusakan organ secara

sistemik. Mortalitas pasien sirosis dengan sepsis tergolong sangat tinggi, terutama pada mereka yang mengalami syok septik dan membutuhkan perawatan intensif seperti ventilasi mekanik atau cuci darah. Pneumonia dan infeksi saluran cerna menjadi penyebab sepsis tersering pada sirosis, dan keduanya sangat berkontribusi terhadap terjadinya gagal organ multipel. Oleh karena itu, identifikasi dini dan tata laksana yang cepat menjadi kunci penting dalam mencegah kematian akibat sepsis pada pasien sirosis hati (Jalan dkk., 2020; Simonetto dkk., 2019).

## **2.3 Komorbiditas Sirosis Hati**

### **2.3.1 Definisi Komorbiditas Sirosis Hati**

Komorbiditas adalah keadaan di mana terdapat satu atau lebih kondisi penyakit tambahan yang secara klinis berkaitan dan bergantung pada suatu penyakit utama (penyakit indeks) yang sedang menjadi fokus utama penanganan atau penelitian. Dalam konteks ini, penyakit-penyakit tambahan tersebut dianggap sebagai komplikasi atau dampak langsung dari penyakit utama. Sebagai contoh, pada pasien dengan sirosis hati, komplikasi seperti dekompensasi sirosis, perdarahan saluran cerna, ensefalopati hepatic, dan asites dikategorikan sebagai komorbiditas karena semuanya merupakan manifestasi lanjutan dari sirosis sebagai penyakit pokok (Tugwell dan Knottnerus, 2019).

Penelitian oleh Seko dkk., (2024) menunjukkan bahwa interaksi antara faktor genetik dan komorbiditas metabolik berperan penting dalam perkembangan kejadian yang berhubungan dengan penyakit hati (*liver-related events/LRE*) pada pasien dengan *metabolic dysfunction–associated steatotic liver disease (MASLD)*.

Berdasarkan analisis multivariat, diketahui bahwa pasien dengan risiko genetik tinggi namun tanpa diabetes mellitus memiliki risiko lebih besar untuk mengalami LRE dibandingkan pasien dengan diabetes (HR = 6,38 vs 3,21). Selain itu, peningkatan risiko juga lebih nyata pada pasien dengan usia < 65 tahun dan indeks massa tubuh (BMI) < 25, dibandingkan dengan kelompok usia  $\geq$  65 tahun maupun pasien obesitas. Temuan ini mengindikasikan bahwa faktor genetik dapat memberikan kontribusi yang lebih dominan terhadap progresivitas penyakit hati pada individu dengan komorbiditas metabolik yang minimal.

### 2.3.2 Diabetes Melitus

Diabetes melitus adalah penyakit kronis yang umum terjadi pada orang dewasa dan memerlukan pengawasan medis yang berkelanjutan serta edukasi tentang perawatan mandiri pasien, tergantung pada jenis DM dan usia pasien. Penyakit ini ditandai oleh hiperglikemia serta gangguan metabolisme karbohidrat, lemak, dan protein, yang berkaitan dengan kekurangan absolut atau relatif dalam fungsi atau sekresi insulin. Saat ini, prevalensi penyakit tidak menular di masyarakat terus meningkat, dengan dua dari sepuluh penyebab utama kematian merupakan penyakit tidak menular yang mengalami peningkatan signifikan setiap tahunnya. Menurut data World Health Organization (WHO), terdapat 422 juta orang di dunia yang menderita diabetes melitus, sebuah penyakit tidak menular yang menjadi penyebab langsung 1,5 juta kematian. Selain itu, 48% dari seluruh kematian akibat diabetes melitus terjadi sebelum usia 70 tahun, terutama di negara-negara dengan status ekonomi rendah (Wongsosumito, 2023).

Diabetes melitus (DM) adalah penyakit dengan banyak penyebab yang ditandai oleh hiperglikemia kronis akibat gangguan sekresi insulin, fungsi insulin, atau keduanya. Berdasarkan data WHO (2016), DM merupakan salah satu masalah kesehatan global yang serius, menyebabkan 1,5 juta kematian pada tahun 2012. International Diabetes Federation (2017) memperkirakan jumlah penderita DM di Indonesia meningkat dari 10,3 juta pada tahun 2017 menjadi 16,7 juta pada tahun 2045, menjadikan Indonesia negara ketujuh dengan jumlah penderita DM terbanyak di dunia. Di Indonesia, 4,6% penduduk usia produktif menderita DM, di mana 1,1% telah terdiagnosis dan 3,5% belum terdiagnosis. Menurut hasil riset kesehatan dasar, prevalensi DM di wilayah perkotaan Indonesia sebesar 1,9%, dengan mayoritas penderita adalah perempuan (1,8%) (Kemenkes, 2018).

Diabetes melitus tipe 2 (DMT2) menyumbang sekitar 90% hingga 95% dari seluruh kasus diabetes melitus. DMT2 disebabkan oleh ketidakmampuan tubuh memanfaatkan insulin secara optimal, yang sering kali dikaitkan dengan peningkatan berat badan dan kurangnya aktivitas fisik. Salah satu komplikasi yang dapat ditimbulkan oleh DMT2 adalah gangguan fungsi hati, yang menjadi penyebab signifikan kematian pada penderita diabetes melitus. Prevalensi DMT2 dengan gangguan fungsi hati berkisar antara 18% hingga 71%. Hati berperan penting sebagai pusat penyimpanan dan pengolahan glukosa melalui proses gluconeogenesis dan glikogenolisis untuk menjaga keseimbangan kadar glukosa darah. Dalam proses ini, insulin berperan membantu transportasi glukosa dari aliran darah ke seluruh tubuh. Saat tubuh menyerap karbohidrat, pankreas

merespons dengan melepaskan insulin ke dalam aliran darah untuk mengubah glukosa menjadi energi, sehingga kadar glukosa darah menurun (Oktaviani, 2022).

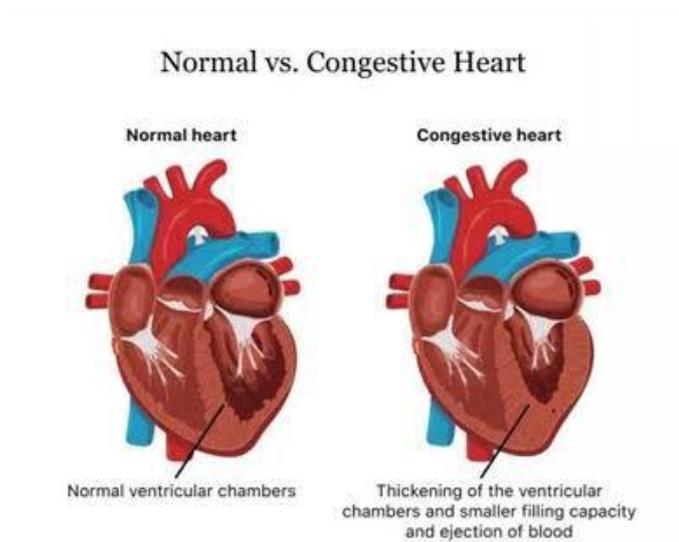
### 2.3.3 Hipertensi

Hipertensi, atau tekanan darah tinggi, merupakan penyakit yang umum dialami oleh masyarakat di Indonesia maupun di negara-negara berkembang. Kondisi ini terjadi ketika tekanan darah di dalam pembuluh darah meningkat secara persisten. Peningkatan tekanan darah ini disebabkan oleh kerja jantung yang lebih berat dalam memompa darah guna mencukupi kebutuhan oksigen dan nutrisi tubuh. Hipertensi termasuk salah satu masalah kesehatan utama yang dapat memicu penyakit jantung dan stroke yang berisiko fatal. Kondisi ini dianggap serius karena sering kali tidak menunjukkan gejala yang jelas dan dapat memburuk secara perlahan hingga membahayakan nyawa penderitanya (Fulka, 2024).

Hipertensi adalah penyakit kronis yang tidak dapat disembuhkan, tetapi dapat dikendalikan dengan pengobatan jangka panjang, bahkan seumur hidup. Oleh karena itu, kepatuhan pasien dalam mengonsumsi obat sangat penting untuk menjaga tekanan darah tetap stabil dan mencegah munculnya komplikasi lainnya (Mursiany, 2015). Hipertensi esensial juga dikaitkan dengan sindrom metabolik, yang ditandai oleh resistensi insulin dan perkembangan perlemakan hati (steatosis hati). Resistensi insulin ini berperan dalam patogenesis komplikasi yang berhubungan dengan hipertensi (Rengkung, 2015).

### 2.3.4 Gagal Jantung

Gagal jantung ditandai oleh ketidakmampuan sirkulasi sistemik untuk mencukupi kebutuhan metabolisme tubuh, yang umumnya disebabkan oleh gangguan pada fungsi pompa jantung. Kondisi ini kadang-kadang disertai dengan gejala non-kardiak, seperti gangguan pada fungsi hati. Gangguan tersebut ditunjukkan oleh peningkatan kadar AST dan ALT, yang menjadi indikator utama adanya abnormalitas fungsi hati. Salah satu patofisiologi utama yang mendasari gangguan fungsi hati pada gagal jantung adalah kongesti pasif akibat peningkatan tekanan pengisian atau penurunan curah jantung, yang berujung pada terganggunya aliran darah. Pada gangguan fungsi hati dapat terjadi akibat meningkatnya tekanan pada vena sentralis, yang biasanya disebabkan oleh kondisi seperti kongesti vena sistemik akibat gagal jantung. Peningkatan tekanan ini menyebabkan aliran darah dari hati terganggu, sehingga memicu akumulasi darah di organ tersebut. Akibatnya, sel-sel hati mengalami tekanan berlebih dan kerusakan, yang ditandai dengan pelepasan enzim hati ke dalam aliran darah. Kondisi ini ditunjukkan oleh peningkatan kadar enzim hati, seperti AST dan ALT, yang menjadi indikator adanya kerusakan atau disfungsi pada organ hati (Masola dkk., 2016).

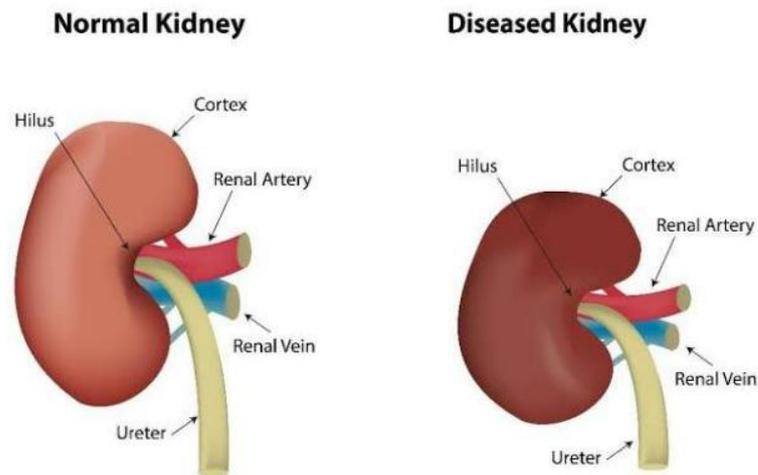


**Gambar 8.** Gagal Jantung

### 2.3.5 *Chronic Kidney Disease (CKD)*

*Chronic Kidney Disease (CKD)* adalah kondisi medis yang didefinisikan sebagai kerusakan pada ginjal atau penurunan estimasi laju filtrasi glomerulus (eLFG) yang kurang dari 60 ml/menit/1,73 m<sup>2</sup>, dan kondisi ini berlangsung selama 3 bulan atau lebih (Vaidya dkk., 2021).

Penyebab gagal ginjal kronik dapat dikelompokkan dalam tiga kategori utama, yaitu pre-renal, renal, dan post-renal. Pre-renal merujuk pada gangguan yang terjadi akibat penurunan perfusi darah ke ginjal. Penurunan perfusi ini bisa terjadi pada kondisi seperti gagal jantung atau sirosis hepatis, yang berpotensi menyebabkan nekrosis tubular akut. Gangguan perfusi yang berlangsung lama dapat menyebabkan kerusakan ginjal secara progresif, yang akhirnya mengarah pada penurunan fungsi ginjal secara bertahap (Wiliyanarti dan Muhith, 2019).



**Gambar 9. Chronic Kidney Injury**

## 2.4 Penatalaksanaan Terapi Sirosis Hati

### 2.4.1 Pengobatan Sirosis Dengan Komplikasi

#### 2.4.1.1 Ascites

Penggunaan diuretik digunakan untuk mengurangi retensi cairan pada asites. Asites yang ada hubungannya dengan sirosis hati dan hipertensi portal adalah salah satu contoh penimbunan cairan di rongga peritoneum yang terjadi melalui mekanisme transudasi. Penimbunan cairan asites merupakan suatu patofisiologis yang kompleks dengan melibatkan berbagai faktor dan mekanisme pembentukannya. Obat diuretic yang digunakan diantaranya spironolakton atau furosemide. Spironolakton, sebagai antagonis aldosteron, bekerja dengan menghambat efek aldosteron pada tubulus distal ginjal, sehingga meningkatkan ekskresi natrium dan air tanpa menyebabkan kehilangan kalium yang signifikan. Ini sangat penting karena pada sirosis hepatis, terjadi peningkatan kadar

aldosteron akibat gangguan metabolisme hati, yang berkontribusi pada retensi natrium dan pembentukan asites. furosemide adalah diuretik loop yang bekerja pada segmen ascending loop of Henle, Ini menghambat reabsorpsi natrium, kalium, dan klorida, yang menyebabkan lebih banyak urin. Tujuan terapi diuretik ini adalah untuk secara bertahap mengontrol asites, menghindari komplikasi seperti sindrom hepatorenal, dan meningkatkan hemodinamik sistemik pada pasien sirosis hati (M Maghfirah dkk, 2018)

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

Spontan Bacterial Peritonitis (SBP) merupakan infeksi cairan peritoneal pada pasien sirosis yang disebabkan oleh bakteri *Escherichia coli* atau *Klebsiella* sp. terapi antibiotik yang paling banyak digunakan pada pasien sirosis dengan komplikasi SBP adalah antibiotik golongan sefalosporin generasi ketiga yaitu cefotaxime, ceftriaxone, cefixime, ciprofloxacin, dan neomicin. Sefalosporin menghambat sintesis dinding sel bakteri dengan mekanisme serupa dengan penisilin. Sefotaksim atau seftriakson merupakan antibiotika pilihan pertama untuk pengobatan empiris pada pasien sirosis dengan SBP atau infeksi bakteri lainnya (Hassan M dkk, 2018).

#### **2.4.1.3 Hipertensi Portal dan Varises Esofagus**

Pengobatan yang diberikan pada pasien dengan komplikasi hipertensi portal dan varises esophagus adalah propranolol. Propranolol merupakan salah satu obat golongan  $\beta$ -bloker non selektif. Mekanisme kerjanya yaitu dengan cara mengeblok baik reseptor  $\beta_1$  atau  $\beta_2$ . Propranolol bekerja dengan menghambat reseptor  $\beta_1$  dan  $\beta_2$  adrenergik, yang menyebabkan penurunan curah jantung

(melalui efek  $\beta_1$ ) dan vasokonstriksi splanknikus (melalui efek  $\beta_2$ ), sehingga menurunkan aliran darah ke sistem vena porta. Penurunan aliran darah portal ini mengurangi tekanan portal secara signifikan, yang pada akhirnya menurunkan risiko perdarahan akibat ruptur varises esofagus. Selain itu, propranolol juga dapat menurunkan frekuensi denyut jantung, yang berkontribusi dalam mengurangi beban kerja jantung pada pasien dengan sirosis lanjut. Penggunaan propranolol dalam dosis yang tepat telah terbukti efektif dalam profilaksis primer dan sekunder perdarahan varises esofagus, sehingga menjadi terapi utama pada pasien sirosis dengan hipertensi portal yang berisiko tinggi mengalami perdarahan varises (Sari, 2020).

## **2.4.2 Pengobatan Sirosis Dengan Penyakit Komorbid**

### **2.4.2.1 Penyakit Gastrointestinal**

Obat saluran pencernaan sering diberikan kepada pasien sirosis hati, bertujuan untuk mencegah komplikasi pada pasien dengan varises lambung atau perdarahan lambung. Obat tukak lambung yang sering diberikan seperti antasida, simetidin, ranitidin, Proton Pump Inhibitor (PPI), metoklopramid, dan ondansetron, efektif dalam menekan sekresi asam lambung, tetapi pada pasien tertentu seperti pasien sirosis hati dapat menyebabkan penurunan metabolisme presistemik, ketika obat masuk dalam saluran pencernaan, obat pecah terlebih dahulu dan memberikan efek sebelum dimetabolisme di hati. Pada penelitian Rawat Inap Rsud Dr. Soedarso Pontianak di Tahun 2017 Proton Pump Inhibitor (PPI) yang diberikan pada pasien seperti omeprazol (4,20%), lansoprazol (1,68%).

PPI ini diberikan dengan tujuan untuk mencegah komplikasi esophagus. Selain PPI, untuk profilaksis stress ulcer dapat diberikan antagonis reseptor H<sub>2</sub> seperti ranitidin (7,14%). Sebanyak (5,46%) pasien juga diberikan sukralfat. Terapi ini bertujuan untuk menyembuhkan ulkus esophagus. Proton Pump Inhibitor (PPI) dan H<sub>2</sub>- Reseptor antagonists (H<sub>2</sub>RAs) yang paling umum digunakan untuk penekanan sekresi asam lambung. Metronidazol (1,68%) merupakan golongan nitroimidazol yang digunakan pada pasien sirosis. Obat ini dimetabolisme di hepar dan dapat terakumulasi pada pasien dengan gangguan hepar (Wiranata, 2017).

#### **2.4.2.2 Diabetes Mellitus**

Untuk pasien sirosis hepatis dengan diabetes mellitus (DM), pengelolaan glukosa menjadi sulit karena perubahan metabolisme glukosa, resistensi insulin, dan gangguan fungsi hati. Obat antidiabetik seperti glikuidon dan insulin aspart berfungsi untuk mengontrol kadar glukosa darah dengan cara yang disesuaikan dengan kondisi hati yang terganggu (Lorensia, 2016).

Glikuidon, sulfonilurea generasi kedua, bekerja dengan merangsang sekresi insulin dari sel pankreas melalui inhibisi kanal kalium yang bergantung pada ATP, meningkatkan pelepasan insulin. Glikuidon lebih aman digunakan pada pasien dengan sirosis hepatis daripada obat lain yang bergantung pada ekskresi ginjal (Triananda, 2017).

Insulin aspart, di sisi lain, adalah insulin analog kerja cepat yang digunakan untuk mengendalikan hiperglikemia postprandial. Insulin aspart dapat

digunakan untuk menggantikan defisiensi insulin atau mengatasi resistensi insulin pada pasien sirosis dengan gangguan metabolisme glukosa yang parah. Ini terutama berlaku untuk pasien diabetes dekompensasi yang tidak responsif terhadap terapi oral. Jadi, untuk pasien sirosis hepatitis dengan DM, terapi antidiabetik harus mempertimbangkan fungsi hati yang terganggu, risiko hipoglikemia, dan jalur metabolisme obat agar kontrol glikemik optimal tanpa memperburuk disfungsi hepatoseluler (Lorensia, 2016).

#### **2.4.2.3 Jantung**

Pada pasien sirosis hepatitis dengan komorbiditas jantung, penggunaan terapi farmakologis yang tepat sangat penting untuk mengelola komplikasi kardiovaskular tanpa memperberat gangguan fungsi hati. Obat antianginal, seperti ISDN, mengurangi beban kerja jantung dan meningkatkan perfusi miokard melalui mekanisme vasodilatasi. Untuk mengurangi preload dan tekanan ventrikel kiri, ISDN melepaskan nitric oxide (NO), yang merelaksasi otot polos vaskular, terutama di pembuluh darah vena. Dengan efek vasodilatasi splanknikus, ISDN juga dapat membantu menurunkan tekanan portal pada pasien sirosis dengan hipertensi portal, yang merupakan keuntungan ganda dalam kasus ini (Trinanda, 2017).

Trombosis yang sering terjadi akibat hiperkoagulabilitas pada sirosis lanjut diobati dengan antikoagulan, seperti heparin. Ini terutama terjadi pada pasien dengan kardiomiopati sirosis atau trombosis vena porta. Jika digunakan dengan

pemantauan yang ketat, heparin mencegah pembentukan trombus dengan menghambat trombin dan faktor pembekuan lainnya (Odriozola, 2022).

Obat antimigrain, seperti betahistin mesilat, digunakan untuk mengatasi vertigo yang dapat terjadi akibat gangguan homeostasis sirkulasi vestibular pada pasien dengan komorbiditas jantung dan disfungsi hepatic. Betahistin bekerja sebagai agonis parsial reseptor histamin H1 dan antagonis reseptor H3, yang meningkatkan aliran darah koklea dan mengurangi tekanan endolimfatik di telinga dalam, sehingga mengurangi gejala vertigo dan tinitus yang sering menyertai insufisiensi sirkulasi serebrovaskular (Ramadhan, 2024).

Obat antihistamin, seperti setirizin, digunakan untuk mengatasi reaksi alergi dan pruritus yang sering terjadi pada pasien sirosis hepatis karena peningkatan kadar histamin dan akumulasi asam empedu dalam darah. Dengan bekerja sebagai antagonis reseptor histamin H1, setirizin mengurangi gejala pruritus, urtikaria, dan rinitis alergi tanpa efek sedatif yang berlebihan. Ini membuatnya lebih aman bagi pasien dengan disfungsi hepatic (Lovena dkk.,2017).

### **2.4.3 Pengobatan lainnya**

#### **2.4.3.1 Hepatoprotektor**

Terapi pasien sirosis hati golongan ini adalah golongan obat heptik protektor dan kolagogum serta multivitamin dan mineral. Hepatoprotektor digunakan untuk memperlambat kerusakan sel hati. diantaranya bisa menggunakan curcuma/curcumin, Silymarin, dan Ursodeoxycholic acid. Dimana curcuma/curcumin merupakan suplemen herbal untuk memelihara kesehatan liver

yang memiliki kandungan isinya temulawak. Efek kurkumin sebagai antioksidan mampu mencegah kerusakan sel hepar. Curcumin juga mampu meningkatkan glutathion S-transferase (GST) dan mampu menghambat beberapa faktor proinflamasi, ekspresi gen dan replikasi virus hepatitis B melalui down-regulation dari PGC-1 $\alpha$ , sehingga curcumin dapat dijadikan alternatif hepatoprotektor pada pasien hepatitis kronis. Sedangkan Silymarin yang terkandung dalam Hepamax® merupakan suplemen yang digunakan untuk menjaga kesehatan fungsi hati, dan membantu untuk menormalkan kadar SGOT dan SGPT di dalam hati. Dimana Silymarin sendiri memiliki khasiat dalam pengobatan pasien pada gangguan hati terutama pada pasien faktor risiko alkoholik. Selanjutnya Ursodeoxycholic acid digunakan sebagai hepatoprotektor sekaligus imunomodulator adalah obat yang banyak digunakan dalam pengobatan gangguan hati kolestatif (Noor dkk, 2022).

#### **2.4.3.2 Multivitamin dan Mineral**

Multivitamin dan mineral digunakan sebagai terapi penunjang pada pasien hepatitis dan penyakit hati lainnya. Biasanya penyakit hati menimbulkan gejala seperti malaise, lemah dan lain-lain sehingga pasien memerlukan suplemen vitamin dan mineral. Multivitamin dan mineral yang digunakan diantaranya vitamin K, asam folat, VIP albumin, dan KSR. Vitamin K berperan dalam sintesis faktor koagulasi yang diproduksi di hati, seperti faktor II (protrombin), VII, IX, dan X. Pada pasien dengan sirosis hati, gangguan sintesis protein menyebabkan defisiensi faktor-faktor ini, yang meningkatkan risiko perdarahan. Oleh karena itu, suplementasi vitamin K dapat membantu memperbaiki koagulopati dengan meningkatkan produksi faktor pembekuan darah. asam folat (vitamin B9)

berperan dalam sintesis DNA, metabolisme homosistein, dan pembentukan sel darah merah di sumsum tulang. Pada pasien dengan sirosis hati, terjadi gangguan metabolisme folat yang dapat menyebabkan anemia megaloblastik akibat disfungsi hepatoseluler dan defisiensi nutrisi. Suplementasi asam folat dapat membantu memperbaiki anemia yang sering terjadi pada penderita sirosis, terutama yang mengalami malnutrisi atau perdarahan gastrointestinal kronis. VIP albumin digunakan untuk meningkatkan kadar albumin, dan KSR sebagai suplemen kalium untuk kondisi hypokalemia (Jagdish, 2023).

### 2.5 Child-Pugh Score

Sistem klasifikasi Child-Pugh menggunakan kombinasi pemeriksaan fisik dan laboratorium untuk menilai dan menentukan tingkat keparahan sirosis dan merupakan prediktor kelangsungan hidup pasien, hasil pembedahan, dan risiko perdarahan varises (Kwo P.Y, 2017).

**Tabel 1.** Skor Child Pugh (Kwo P.Y, 2017)

Skor	1	2	3
Total bilirubin (mg/dL)	<2 (34,2 $\mu$ mol/L)	2–3 (34,2–51,3 $\mu$ mol/L)	>3 (51,3 $\mu$ mol/L)
Albumin (g/dL)	>3,5 (35 g/L)	2,8–3,5 (28–35 g/L)	<2,8 (28 g/L)
Asites	Tidak ada	Ringan	Sedang
Ensefalopati (grade)	Tidak ada	Grade 1 dan 2	Grade 3 dan 4

Waktu protrombin (detik perpanjangan)	<4	4–6	>6
Total bilirubin (mg/dL)	<2 (34,2 μmol/L)	2–3 (34,2–51,3 μmol/L)	>3 (51,3 μmol/L)

Grade A, <7 points; Grade B, 7-9 points; grade C, 10-15 points

Kriteria Poin :

1. Kimiawi hati termasuk ALT, aspartat aminotransferase (AST), alkali fosfatase dan bilirubin adalah penanda cedera hati, bukan fungsi hati, dan harus disebut sebagai kimia hati, atau tes hati.
2. Albumin, bilirubin, dan waktu protrombin adalah penanda hepatoseluler yang dapat dipengaruhi oleh faktor ekstrahepatik.
3. Pengukuran laboratorium ALT, AST, dan alkali fosfatase sangat dapat direproduksi.
4. Peningkatan AST dan/atau ALT, alkali fosfatase, dan bilirubin menunjukkan cedera hepatoseluler dan merupakan abnormal kimiawi hati yang memerlukan penilaian dan evaluasi potensial.
5. ALT adalah penanda yang lebih spesifik untuk cedera hati daripada AST.

6. Tingkat alkali fosfatase yang meningkat yang berasal dari hati mungkin dikonfirmasi dengan peningkatan gamma-glutamil transferase (GGT) atau fraksinasi alkali fosfatase (Kwo P.Y. 2017)

Setelah melihat kriteria poin, maka pasien akan di nilai sesuai grade yang diinterpretasikan sebagai berikut (Kwo P.Y, 2017) :

1. Grade A (5-6 Poin) : pasien memiliki fungsi hati yang baik/penyakit dengan kompensasi baik
2. Grade B (7-9 Poin) : pasien memiliki fungsi hati yang cukup terganggu/gangguan fungsional yang signifikan
3. Grade C (10-15 Poin) : pasien mengalami disfungsi hati lanjut/penyakit dekompensasi

## 2.6 Outcome Klinis Terapi

### 2.6.1 Definisi Outcome Klinis Sirosis Hati

*Outcome* klinis merupakan parameter dari suatu intervensi medis atau terapi, yang menunjukkan efektivitas suatu terapi dalam memengaruhi kondisi pasien. *Outcome* menggambarkan suatu perubahan yang terjadi pada status kesehatan pasien sebagai akibat dari pengobatan, seperti pencegahan komplikasi, perbaikan dari gejala, peningkatan kualitas hidup, dan penurunan angka kematian (Katz, J. N., dan Losina, E. 2020).

*Outcome* klinis pada pasien sirosis hati sangat dipengaruhi oleh ketepatan dalam penyesuaian dosis obat selama terapi. Gangguan fungsi hati dapat

mengubah proses metabolisme obat, yang berpotensi meningkatkan risiko toksisitas jika dosis tidak disesuaikan dengan baik. Sejumlah penelitian mengungkapkan bahwa kesalahan dalam penyesuaian dosis pada pasien sirosis hati dapat meningkatkan angka rawat inap ulang hingga 75% dalam satu tahun setelah keluar dari rumah sakit, serta memperbesar risiko komplikasi serius seperti ensefalopati hepatic (*Chronic Liver Disease Foundation (CLDF), 2022*).

### **2.6.2 Angka Mortalitas dan Morbiditas**

Sirosis hepatis merupakan penyebab kematian ke-11 diseluruh dunia, dan penyebab ke-15 morbiditas di seluruh dunia. Kejadian sirosis hepatis diperkirakan sebesar 1,5 miliar diseluruh dunia, dengan penyebab terbanyak *non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD)* (59%), diikuti dengan Hepatitis B (29%), Hepatitis C (9%), *alcoholic liver disease (ALD)*. Di Indonesia data prevalensi penderita sirosis hepatis secara keseluruhan belum ada. Di Asia Tenggara penyebab utama sirosis hepatis adalah hepatitis B dan hepatitis C. Angka kejadian sirosis hepatis di Indonesia akibat hepatitis B berkisar antara 21,2-46,9% dan hepatitis C berkisar 38,7-73,9% (Usman dkk., 2025).

Sirosis hati merupakan penyakit dengan tingkat prevalensi yang tinggi secara global, khususnya di negara-negara berkembang, dan menjadi salah satu faktor utama penyebab morbiditas serta mortalitas. Berbagai komplikasi serius, seperti hipertensi portal, ensefalopati hepatic, dan peningkatan risiko karsinoma hepatoseluler, turut memperumit proses penanganan klinis pasien dengan kondisi ini (Brunton LL dkk., 2023).

Prognosis untuk sirosis hati bervariasi secara signifikan dan dipengaruhi oleh beberapa faktor, seperti penyebab penyakit, tingkat keparahan kerusakan hati, komplikasi yang muncul, serta adanya penyakit lain yang menyertai. Sindrom dekompensasi akut pada sirosis, yang melibatkan kegagalan fungsi hati serta gangguan pada organ lain, meningkatkan risiko kematian dalam jangka pendek, dengan angka kematian mencapai 30-40% dalam waktu 28 hari. Kondisi ini sering muncul pada pasien dengan sirosis akibat konsumsi alkohol, dengan infeksi sebagai pemicu paling umum (Benardi M, Moreau R, dkk., 2015).

### 2.6.3 Parameter Biokimia

- *Aminotransferase* (AST dan ALT)

Peningkatan kadar aspartate aminotransferase (AST) dan alanine aminotransferase (ALT) yang berlangsung secara terus-menerus merupakan penanda adanya kerusakan pada sel hati (hepatosit) dan merupakan kelainan yang paling umum ditemukan pada pasien dengan penyakit hati yang mendasarinya. ALT dianggap sebagai penanda yang lebih spesifik terhadap penyakit hati dibandingkan AST, karena kadar AST juga dapat meningkat akibat cedera otot atau jantung. Meskipun demikian, konsentrasi AST dapat menjadi indikator yang lebih sensitif terhadap kerusakan hati pada kondisi tertentu, seperti penyakit hati akibat konsumsi alkohol dan hepatitis autoimun (AIH) (Agrawal dkk., 2016).

*Alanine aminotransferase* (ALT), yang juga dikenal sebagai *Serum Glutamic Pyruvic Transaminase* (SGPT), merupakan enzim yang digunakan sebagai penanda untuk mendeteksi gangguan fungsi hati. Enzim ini secara normal berada di dalam sel-sel hati. Namun, ketika terjadi kerusakan pada hati, enzim

tersebut dilepaskan ke dalam aliran darah, menyebabkan peningkatan kadarnya dan mengindikasikan adanya gangguan fungsi hati.(Tsani, 2017).

Peningkatan kadar aminotransferase menunjukkan adanya cedera pada hepatosit, namun nilai absolut dari enzim-enzim ini tidak dapat digunakan untuk memprediksi prognosis pada pasien dengan sirosis hati. Meskipun demikian, rasio antara AST dan ALT (AST to ALT ratio atau AAR) merupakan penanda yang sederhana namun dapat diandalkan untuk menilai fungsi hati dan tingkat fibrosis hepatic. Rasio ini juga berguna dalam memprediksi luaran klinis pada pasien dengan kolangitis bilier primer (*Primary Biliary Cholangitis* atau PBC) (Oh RC dkk., 2017).

- *Prothrombin Time/International Normalized Ratio* (PT/INR)

Waktu protrombin (PT) adalah komponen utama dalam sistem penilaian Child-Pugh, dan rasio normalisasi internasional (INR) digunakan dalam model untuk penyakit hati stadium akhir (MELD). Namun, keakuratan PT dan INR dalam mengukur risiko perdarahan dan memperkirakan tingkat keparahan penyakit hati sering dipertanyakan (Dipiro, 2021).

*Prothrombin Time* (PT) adalah tes yang mengukur jalur ekstrinsik dan umum dari koagulasi, termasuk aktivitas faktor jaringan, faktor II, V, VII, X, dan fibrinogen. *International Normalized Ratio* (INR) dihitung sebagai rasio antara PT pasien dan rata-rata PT normal yang disesuaikan dengan faktor koreksi yang disebut indeks sensitivitas internasional. Peningkatan PT dan INR mencerminkan fungsi hati yang lebih buruk pada sirosis. Namun, tes umum seperti PT/INR menyederhanakan adaptasi dalam keseimbangan antara faktor prokoagulan dan

antikoagulan pada sirosis hati. PT dan INR sering digunakan pada pasien dengan sirosis sebagai indikator tingkat keparahan disfungsi hati dan termasuk dalam skor keparahan seperti Child-Pugh, model untuk penyakit hati akhir, dan gagal hati kronis. Meskipun tes laboratorium rutin ini memiliki nilai terbatas dalam memprediksi perdarahan atau membimbing keputusan klinis terkait manajemen perdarahan atau peristiwa trombotik, mereka berguna untuk mencerminkan keparahan keseluruhan penyakit hati. Namun, faktor ekstrahepatik yang dapat memodifikasi hasil ini harus dipertimbangkan, termasuk penggunaan antagonis vitamin K, koagulasi intravaskular diseminata, kolestasis yang berkepanjangan, dan defisiensi vitamin K. Dalam konteks klinis ini, perubahan pada PT/INR dapat secara keliru menunjukkan disfungsi hati yang lebih parah daripada yang sebenarnya terjadi (Dorgalaleh dkk., 2021).

- Serum Albumin

Albumin merupakan protein plasma utama yang disintesis oleh hepar, dan konsentrasinya di dalam darah mencerminkan kapasitas sintetik organ tersebut. Dalam kondisi fisiologis normal, hati memproduksi dan mensekresikan sekitar 10 gram albumin setiap harinya. Penurunan kadar albumin serum seiring progresivitas penyakit hepatic sering dijumpai, dan kadar di bawah 3,5 g/dL pada individu dengan kadar protein total yang masih dalam batas normal dapat mengindikasikan kemungkinan sirosis. Meskipun demikian, kadar serum albumin tidak semata-mata dipengaruhi oleh fungsi hati, melainkan juga oleh berbagai faktor lain seperti status nutrisi, pengaruh hormonal, kondisi sepsis, gangguan inflamasi sistemik, serta kehilangan albumin melalui saluran urinaria dan

gastrointestinal. Oleh karena itu, interpretasi kadar albumin yang rendah pada pasien dengan penyakit hati kronis harus mempertimbangkan seluruh faktor tersebut secara komprehensif (Newsome dkk., 2018).

- Bilirubin

Bilirubin merupakan salah satu biomarker penting dalam penilaian fungsi hati, yang juga digunakan sebagai komponen dalam berbagai sistem skoring untuk mengevaluasi tingkat keparahan penyakit hati akibat alkohol (Alcohol-associated Liver Disease/ALD). Dalam studi yang dilakukan oleh Jia *et al.*, kadar bilirubin, baik total maupun direct bilirubin, diukur bersamaan dengan parameter biokimia lainnya untuk menilai derajat keparahan ALD serta hubungannya dengan kejadian karsinoma hepatoseluler (*hepatocellular carcinoma/HCC*) primer yang berasosiasi dengan ALD. Bilirubin termasuk dalam perhitungan beberapa sistem skoring klinis seperti *Maddrey Discriminant Function (DF)*, *Model for End-Stage Liver Disease (MELD)*, dan *ABIC (age, bilirubin, international normalized ratio, creatinine)*, yang terbukti memiliki nilai prognostik dalam menilai risiko mortalitas maupun progresi penyakit. Meskipun hasil penelitian menunjukkan bahwa tidak terdapat perbedaan bermakna kadar total maupun direct bilirubin antara kelompok ALD dengan atau tanpa PLC ( $P > 0,05$ ), bilirubin tetap berperan sebagai komponen penting dalam skor ABIC yang secara signifikan lebih tinggi pada pasien ALD dengan PLC dibandingkan kelompok tanpa PLC. Hal ini menegaskan bahwa meskipun kadar bilirubin tunggal tidak selalu berbeda secara signifikan antar kelompok, kontribusinya dalam model prediktif multifaktorial

tetap relevan dalam memprediksi kemungkinan terjadinya keganasan hati yang berhubungan dengan konsumsi alkohol kronis (Jia dkk., 2023).

- Kreatinin

Kreatinin merupakan salah satu parameter penting dalam menilai fungsi ginjal pada pasien dengan sirosis hati, terutama karena adanya keterkaitan erat antara penurunan fungsi ginjal dan progresivitas penyakit hati kronik. Pada pasien dengan sirosis, kadar kreatinin serum seringkali meningkat akibat penurunan perfusi ginjal, vasodilatasi splanknikus, dan aktivasi sistem renin-angiotensin-aldosteron, yang dapat berujung pada sindrom hepatorenal maupun cedera ginjal akut. Menurut (Suryanarayana dkk., 2024) menunjukkan bahwa kadar kreatinin pada pasien sirosis cenderung berada di atas nilai referensi saat masuk rumah sakit, namun menunjukkan penurunan bertahap menuju normal seiring perbaikan kondisi klinis dan penatalaksanaan sirosis. Penurunan ini mengindikasikan adanya perbaikan fungsi ginjal yang paralel dengan perbaikan fungsi hati.

Menurut (Belmonte dkk., 2024) menyoroti keterbatasan penggunaan estimasi laju filtrasi glomerulus (eGFR) berbasis kreatinin pada pasien sirosis, karena formula seperti CKD-EPI dan EKFC secara signifikan melebihkan estimasi fungsi ginjal dibandingkan dengan kreatinin clearance terukur secara langsung (mCrCl). Faktor-faktor seperti massa otot rendah, malnutrisi, dan peningkatan sekresi tubulus kreatinin turut memengaruhi keakuratan pengukuran kreatinin serum pada populasi ini. Oleh karena itu, penggunaan metode multiparametrik yang mencakup berbagai modul fungsi ginjal dinilai lebih tepat

untuk mengevaluasi status ginjal pada pasien sirosis dan menghindari misklasifikasi tahap penyakit ginjal kronik (CKD).

- Ureum Darah

Penelitian yang dilakukan oleh Rejeki dkk., (2024) menunjukkan bahwa kadar ureum darah memiliki hubungan yang signifikan terhadap kejadian mortalitas pada pasien sirosis hepatis. Dalam studi observasional analitik dengan desain cross-sectional ini, peneliti menganalisis data rekam medis pasien sirosis di RSUD dr. Doris Sylvanus Palangka Raya selama periode 2020–2022. Hasil penelitian menunjukkan bahwa pasien dengan kadar ureum tinggi ( $>53$  mg/dL) memiliki kemungkinan 4,54 kali lebih besar untuk mengalami kematian dibandingkan pasien dengan kadar ureum normal (21–53 mg/dL), dengan nilai p sebesar 0,004. Temuan ini memperkuat potensi kadar ureum sebagai indikator prognosis yang sederhana dan akurat untuk memprediksi kematian pasien sirosis, terutama di fasilitas pelayanan kesehatan dengan keterbatasan sarana laboratorium. Kadar ureum yang tinggi pada pasien sirosis dapat mencerminkan adanya disfungsi hepar sebagai organ sintesis dan ginjal sebagai organ ekskresi, serta menjadi tanda adanya komplikasi serius seperti perdarahan saluran cerna atas, karsinoma hepatoseluler (HCC), sindrom hepatorenal (HRS), dan ensefalopati hepatikum. Oleh karena itu, pemeriksaan kadar ureum dapat dimanfaatkan sebagai metode skrining awal yang praktis untuk menilai risiko mortalitas pada pasien sirosis hepatis dekompensata di berbagai tingkat layanan kesehatan