



KEPUTUSAN MENTERI KESEHATAN REPUBLIK INDONESIA

NOMOR HK.01.07/MENKES/778/2025

TENTANG

PEDOMAN NASIONAL PELAYANAN KLINIS
TATA LAKSANA SIROSIS HATI PADA DEWASA

DENGAN RAHMAT TUHAN YANG MAHA ESA

MENTERI KESEHATAN REPUBLIK INDONESIA,

Menimbang : a. bahwa dalam rangka tata laksana penyakit atau kondisi klinis yang spesifik dan didasarkan pada bukti ilmiah (*scientific evidence*), diperlukan standar pelayanan dalam bentuk pedoman nasional pelayanan klinis;

b. bahwa untuk memberikan acuan bagi fasilitas pelayanan kesehatan dalam menyusun standar prosedur operasional, perlu menetapkan pedoman nasional pelayanan klinis;

c. bahwa berdasarkan pertimbangan sebagaimana dimaksud dalam huruf a dan huruf b, perlu menetapkan Keputusan Menteri Kesehatan tentang Pedoman Nasional Pelayanan Klinis Tata Laksana Sirosis Hati pada Dewasa;

Mengingat : 1. Undang-Undang Nomor 17 Tahun 2023 tentang Kesehatan (Lembaran Negara Republik Indonesia Tahun 2023 Nomor 105, Tambahan Lembaran Negara Republik Indonesia Nomor 6887);

2. Peraturan Pemerintah Nomor 28 Tahun 2024 tentang Peraturan Pelaksanaan Undang-Undang Nomor 17 Tahun 2023 tentang Kesehatan (Lembaran Negara

Republik Indonesia Tahun 2024 Nomor 135, Tambahan Lembaran Negara Republik Indonesia Nomor 6952);

3. Peraturan Presiden Nomor 161 Tahun 2024 tentang Kementerian Kesehatan (Lembaran Negara Republik Indonesia Tahun 2024 Nomor 357);
4. Peraturan Menteri Kesehatan Nomor 24 Tahun 2022 tentang Rekam Medis (Berita Negara Republik Indonesia Tahun 2022 Nomor 829);
5. Peraturan Menteri Kesehatan Nomor 21 Tahun 2024 tentang Organisasi dan Tata Kerja Kementerian Kesehatan (Berita Negara Republik Indonesia Tahun 2024 Nomor 1048);

MEMUTUSKAN:

Menetapkan : KEPUTUSAN MENTERI KESEHATAN TENTANG PEDOMAN NASIONAL PELAYANAN KLINIS TATA LAKSANA SIROSIS HATI PADA DEWASA.

KESATU : Menetapkan Pedoman Nasional Pelayanan Klinis Tata Laksana Sirosis Hati pada Dewasa yang selanjutnya disebut PNPK Sirosis Hati pada Dewasa sebagaimana tercantum dalam Lampiran yang merupakan bagian tidak terpisahkan dari Keputusan Menteri ini.

KEDUA : PNPK Sirosis Hati pada Dewasa sebagaimana dimaksud dalam Diktum KESATU merupakan pedoman bagi dokter sebagai pembuat keputusan klinis di fasilitas pelayanan kesehatan, institusi pendidikan, dan kelompok profesi terkait.

KETIGA : PNPK Sirosis Hati pada Dewasa sebagaimana dimaksud dalam Diktum KESATU harus dijadikan acuan dalam penyusunan standar prosedur operasional di setiap fasilitas pelayanan kesehatan.

KEEMPAT : Kepatuhan terhadap PNPK Sirosis Hati pada Dewasa sebagaimana dimaksud dalam Diktum KESATU bertujuan untuk memberikan pelayanan kesehatan dengan upaya terbaik.

- KELIMA : Penyesuaian terhadap pelaksanaan PNPk Sirosis Hati pada Dewasa dapat dilakukan oleh dokter hanya berdasarkan keadaan tertentu yang memaksa untuk kepentingan penderita dan dicatat dalam rekam medis.
- KEENAM : Menteri Kesehatan, gubernur, dan bupati/wali kota melakukan pembinaan dan pengawasan terhadap pelaksanaan PNPk Sirosis Hati pada Dewasa dan dapat melibatkan organisasi profesi.
- KETUJUH : Keputusan Menteri ini mulai berlaku pada tanggal ditetapkan.

Ditetapkan di Jakarta
pada tanggal 25 Agustus 2025

MENTERI KESEHATAN
REPUBLIK INDONESIA,

ttd.

BUDI G. SADIKIN

Salinan sesuai dengan aslinya

Kepala Biro Hukum

Sekretariat Jenderal Kementerian Kesehatan,



Indah Febrianti, S.H., M.H.

NIP 197802122003122003

LAMPIRAN
KEPUTUSAN MENTERI KESEHATAN
REPUBLIK INDONESIA
NOMOR HK.01.07/MENKES/778/2025
TENTANG PEDOMAN NASIONAL
PELAYANAN KLINIS SIROSIS HATI PADA
DEWASA

PEDOMAN NASIONAL PELAYANAN KLINIS SIROSIS HATI PADA DEWASA

BAB I
PENDAHULUAN

A. Latar Belakang

Sirosis hati saat ini menjadi salah satu permasalahan global dengan tingkat morbiditas dan mortalitas yang tinggi. Selain itu angka prevalensi dan Insidensi sirosis terus meningkat setiap tahunnya. Pada tahun 2017, terdapat sebanyak 128 juta kasus sirosis baik sirosis kompensata maupun dekompensata, dibandingkan dengan tahun 1990 yang berjumlah 71 juta kasus. Kematian akibat sirosis meningkat hingga 65% dalam periode 17 tahun. Data agregat di RSCM juga menunjukkan bahwa sebagian besar pasien sirosis adalah laki-laki (77%) dan termasuk dalam kategori Child-Pugh A (51%). Data yang ada menunjukkan peningkatan kematian akibat sirosis dan karsinoma sel hati (KSH) mencapai 50 juta kematian per tahun dalam dua dekade terakhir. Tingkat kematian yang tinggi berkaitan erat dengan penegakan diagnosis yang terlambat. Tahap asimtomatik yang panjang tanpa gejala yang signifikan juga merupakan salah satu karakteristik penyakit hati kronik.

Sirosis terbagi menjadi dua berdasarkan tingkat keparahannya, yaitu sirosis kompensata dan sirosis dekompensata. Sirosis dekompensata menjadi salah satu penyebab rawat inap terbanyak yang disertai dengan kompleksitas masalah dan komplikasi-komplikasi, seperti hipertensi portal, asites, peritonitis bakterialis spontan, ensefalopati hepatikum, dan varises gastroesofageal dengan risiko perdarahan akut.

Sirosis berhubungan dengan tingginya angka perawatan di rumah sakit dengan durasi yang panjang, risiko readmisi, prognosis yang buruk,

serta angka kesintasan yang rendah. Tingginya angka komplikasi akibat sirosis juga berpengaruh terhadap besarnya biaya beban rumah sakit yang harus dikeluarkan. Studi oleh Desai dkk menunjukkan bahwa beban biaya rumah sakit akibat sirosis meningkat 30.2% dari tahun 2014 hingga 2018, terbagi menjadi biaya rawat inap, biaya obat-obatan yang harus diberikan seumur hidup, biaya pemeriksaan dan monitoring khususnya untuk pemeriksaan penunjang seperti laboratorium dan pencitraan, biaya perawatan di ruang intensif, dan biaya tindakan-tindakan operatif maupun minimal invasif. Selain itu, komplikasi-komplikasi dan perburukan fungsi sistem organ lainnya juga menjadi beban pembiayaan pasien dengan sirosis. Manajemen tata laksana sirosis harus dilakukan secara komprehensif dan melibatkan beberapa disiplin ilmu. Belum adanya standarisasi manajemen tata laksana, khususnya di Indonesia yang merupakan negara kepulauan, menjadi salah satu permasalahan kompleks.

Manajemen sirosis hati idealnya membutuhkan keterlibatan berbagai disiplin ilmu, seperti hepatologi, bedah digestif, radiologi intervensi, radiologi diagnostik, hematologi onkologi medik, onkologi radiasi, dan patologi anatomi, yang tergabung dalam sebuah tim. Akan tetapi karena keterbatasan sumber daya manusia, biaya, dan infrastruktur, penatalaksanaan sirosis hati yang ideal dan seragam di seluruh Indonesia belum dapat dilakukan. Sebagian fasilitas kesehatan saat ini menggunakan pedoman tata laksana sirosis hati yang dikeluarkan oleh asosiasi perhimpunan peneliti hati Asia Pasifik, Eropa, Amerika, Jepang, Korea Selatan, dan lainnya. Akan tetapi, setiap pedoman tata laksana tersebut memiliki perbedaan sesuai dengan karakteristik penderita sirosis hati dan kondisi pelayanan kesehatan di negara atau kawasan masing-masing. Oleh karena itu, dibutuhkan suatu pedoman nasional pelayanan klinis untuk sirosis hati yang berdasarkan dengan bukti-bukti ilmiah terbaru, namun tetap sesuai dengan kondisi Indonesia sehingga dapat digunakan secara seragam di seluruh Indonesia.

B. Permasalahan

1. Kematian akibat sirosis meningkat hingga 65% dalam periode 17 tahun terakhir, secara global maupun nasional.
2. Tingginya angka komplikasi akibat sirosis juga berpengaruh terhadap besarnya biaya beban rumah sakit yang harus dikeluarkan.
3. Sebagian besar penderita sirosis hati baru terdiagnosis pada stadium lanjut dan memiliki prognosis buruk.

4. Tata laksana sirosis hati membutuhkan keterlibatan berbagai disiplin ilmu, namun belum ada pedoman nasional pelayanan klinis mengenai sirosis hati di Indonesia.

C. Tujuan

1. Tujuan Umum

Sebagai pedoman nasional untuk penatalaksanaan sirosis hati di fasilitas pelayanan kesehatan.

2. Tujuan Khusus

- a. Mendukung usaha menurunkan Insidensi dan morbiditas sirosis hati pada populasi risiko tinggi dan populasi umum.
- b. Mendukung usaha meningkatkan diagnosis dini pada populasi risiko tinggi, melalui program surveilans sirosis hati.
- c. Membantu dokter dan penyedia layanan kesehatan untuk memberikan pelayanan berbasis bukti dalam mengelola kasus sirosis hati.
- d. Membantu pembuat kebijakan kesehatan di Indonesia dalam membuat kebijakan yang berhubungan dengan sirosis hati, dengan berdasarkan pada bukti-bukti ilmiah.
- e. Menjadi dasar penyusunan pedoman praktik klinis (PPK) berdasarkan peraturan lokal, kapasitas tim, dan infrastruktur setiap rumah sakit.
- f. Meningkatkan usaha rujukan, pencatatan, dan pelaporan kasus sirosis hati yang konsisten.

D. Sasaran

1. Semua tenaga medis dan tenaga kesehatan yang terlibat dalam pelayanan sirosis hati di semua tingkat fasilitas pelayanan kesehatan.
2. Pembuat kebijakan di fasilitas pelayanan kesehatan, institusi pendidikan, institusi pengelola jaminan kesehatan dan kelompok profesi terkait.

BAB II METODOLOGI

A. Penelusuran dan Telaah Kritis Kepustakaan

Naskah PNPk disusun berdasarkan literatur terbaru dan dengan memegang prinsip kedokteran berbasis bukti (*evidence-based medicine*). Penelusuran pustaka dilakukan melalui metode elektronik dan manual untuk memperoleh bukti yang relevan. Penelusuran bukti sekunder mencakup uji klinis, meta-analisis, uji kontrol teracak samar (*randomized controlled trial*), telaah sistematis, serta pedoman berbasis bukti sistematis. Penelusuran ini dilakukan melalui:

1. Mesin pencari (*search engine*) PubMed, Scopus, EMBASE, dan Cochrane Library dengan kata kunci “cirrhosis” beserta sinonim dan turunan istilah yang terdaftar dalam Medical Subject Headings (MeSH).
2. Penelusuran manual dilakukan melalui daftar referensi dan *hand searching* artikel serta buku teks yang relevan.

B. Kajian telaah kritis

Seluruh bukti (*evidence*) yang diperoleh dari proses penelusuran telah melalui proses telaah kritis yang dilakukan oleh tim penyusun yang terdiri dari dokter spesialis dan subspesialis yang kompeten di bidangnya masing-masing. Proses ini bertujuan untuk memastikan validitas, relevansi, dan kekuatan bukti yang mendukung setiap rekomendasi yang disusun.

C. Peringkat Bukti

Peringkat bukti ditentukan berdasarkan klasifikasi yang dikeluarkan oleh *National Cancer Institute: PDQ® Levels of Evidence for Adult and Paediatric Cancer Treatment Studies*, sebagai berikut.

Kekuatan bukti berdasarkan desain penelitian:

- Peringkat 1 : Studi klinis acak terkontrol atau meta-analisis dari studi acak
1. Tersamar ganda
 2. Tidak tersamar
- Peringkat 2 : Studi klinis terkontrol, non-randomisasi
- Peringkat 3 : Seri kasus
1. Berbasis populasi, konsekutif

2. Konsekrutif (tidak berbasis populasi)
3. Tidak konsekrutif

Studi klinis acak tersamar ganda merupakan standar emas dalam desain penelitian dan meta-analisis dari studi klinis acak memiliki peringkat bukti yang sama dengan studi klinis acak. Yang dimaksud dengan studi klinis terkontrol, non-randomisasi adalah alokasi terapi dilakukan berdasarkan tanggal lahir, nomor rekam medik (studi quasi randomized) atau analisis subset dari studi acak. Semua studi prospektif atau retrospektif termasuk dalam peringkat bukti 3.

Adapun, kekuatan bukti berdasarkan luaran akhir (*endpoints*) adalah :

1. A : mortalitas keseluruhan atau ketahanan hidup keseluruhan sejak waktu tertentu
2. B : mortalitas akibat penyebab tertentu atau mortalitas akibat penyebab tertentu sejak waktu tertentu
3. C : kualitas hidup yang dinilai secara hati-hati
4. D : *indirect surrogates* (luaran tidak langsung)
 - a. *Event-free survival*
 - b. *Disease-free survival*
 - c. *Progression-free survival*
 - d. *Tumor response rate*

Luaran tidak langsung dapat bersifat subyektif terhadap interpretasi peneliti. Luaran tidak langsung dapat diinterpretasikan menjadi hal yang menguntungkan untuk pasien, seperti kesintasan atau kualitas hidup.

D. Derajat Rekomendasi

Derajat rekomendasi yang digunakan dalam konsensus ini menggunakan sistem *Grading of Recommendations Assessment, Development, and Evaluation* (GRADE). Derajat rekomendasi dibagi menjadi lemah atau kuat berdasarkan kualitas bukti-bukti yang mendukung dan keseimbangan antara akibat yang diinginkan maupun tidak diinginkan dari suatu langkah manajemen sirosis hati. Derajat rekomendasi berdasarkan sistem GRADE dapat dilihat pada Tabel 1. Terdapat empat faktor penentu untuk rekomendasi kuat, yaitu keseimbangan antara efek yang diinginkan dan tidak diinginkan, kualitas bukti, nilai dan preferensi, dan biaya (alokasi sumber dana). Semakin besar perbedaan antara efek yang diinginkan dan tidak diinginkan, semakin besar kemungkinan rekomendasi kuat diberikan.

Semakin tinggi kualitas bukti, semakin mungkin rekomendasi kuat diberikan. Semakin bervariasi nilai-nilai yang berlaku di masyarakat, semakin lemah rekomendasi yang diberikan. Semakin tinggi biaya intervensi, semakin lemah rekomendasi yang diberikan.

Tabel 1. Derajat kualitas bukti dan rekomendasi yang diadaptasi dari sistem GRADE

Derajat kualitas bukti	Keterangan	Simbol
Baik	Penelitian lebih lanjut hampir tidak mungkin mengubah keyakinan terhadap perkiraan efek yang diberikan	A
Menengah	Penelitian lebih lanjut masih mungkin memberikan perubahan penting pada keyakinan terhadap perkiraan efek dan dapat mengubah perkiraan tersebut.	B
Rendah	Penelitian lebih lanjut sangat mungkin memberikan perubahan penting pada keyakinan terhadap perkiraan efek dan dapat mengubah perkiraan tersebut.	C
Sangat rendah	Perkiraan terhadap efek tidak dapat ditentukan.	D

Derajat rekomendasi	Keterangan	Simbol
Rekomendasi kuat	Efek yang diinginkan dari suatu intervensi jelas melebihi efek yang tidak diinginkan	1
Rekomendasi lemah	Ketika efek yang diinginkan tidak meyakinkan karena kualitas bukti yang rendah atau efek yang diinginkan dan tidak diinginkan seimbang	2

BAB III

HASIL DAN PEMBAHASAN

A. Definisi

Sirosis hati adalah salah satu komplikasi tahap akhir dari penyakit hati kronik. Permasalahan sirosis menjadi salah satu permasalahan global yang berhubungan dengan tingginya angka morbiditas dan mortalitas. Di negara maju, sirosis hati lebih banyak disebabkan oleh infeksi virus hepatitis C, penyakit hati alkoholik, dan steatohepatitis. Adapun di negara berkembang, penyebab sirosis tersering adalah infeksi virus hepatitis B dan C. Etiologi lain dari sirosis adalah akibat hepatitis autoimun, kolangitis bilier primer, *primary sclerosing cholangitis*, hemokromatosis, penyakit Wilson, defisiensi alfa-1 antitrypsin, sindrom Budd-Chiari, hepatitis imbas obat, dan gagal jantung kanan kronis. Sirosis kriptogenik merupakan jenis sirosis dengan penyebab yang masih belum jelas.

Insidensi dan prevalensi sirosis hati di dunia semakin meningkat dari tahun ke tahun. Prevalensi kejadian sirosis hati di dunia pada tahun 2017 mencapai angka 5,2 juta kasus, dan menyebabkan kematian hingga 1,48 juta pada tahun 2019. Angka ini meningkat 8,1% dibandingkan tahun 2017. Asia-Pasifik merupakan regio dengan jumlah penyakit hati (62.6%) dan kematian terkait sirosis (54,3%). Kematian terkait sirosis paling tinggi ditemukan pada regio Asia Tenggara dengan 443.000 kasus.

Data nasional Indonesia yang dihimpun pada Riset Kesehatan Dasar (Riskesdas) pada tahun 2018 memperkirakan terdapat 1,017 juta kasus hepatitis dan sekitar 9% berkembang menjadi sirosis. Di Indonesia, data dari sepuluh pusat pelayanan kesehatan di Indonesia mencatat lebih dari 1.500 pasien sirosis hati baru selama tahun 2020. Sirosis hati mencakup 3,5% dari seluruh kasus yang dirawat di bangsal penyakit dalam berdasarkan data Perhimpunan Peneliti Hati Indonesia pada 2013. Indonesia menempati peringkat ke-4 sebagai negara dengan tingkat mortalitas terbesar terkait sirosis di dunia. Angka kematian terkait sirosis juga meningkat 5,6% dalam 10 tahun (2007-2017) di Indonesia. Data terbaru oleh Badan Penyelenggara Jaminan Sosial (BPJS) Kesehatan pada 2022 menunjukkan sebanyak 2.159 orang meninggal akibat sirosis dan kanker hati.

Sirosis ditandai dengan adanya fibrosis serta terbentuknya nodul-nodul abnormal di permukaan hati. Beberapa faktor pemicu yang dapat menyebabkan inflamasi dan fibrosis antara lain infeksi virus, toksik, genetik, dan autoimun. Setiap terjadi inflamasi, sel hepatosit akan mengalami apoptosis. Apabila kerusakan ini terjadi berkelanjutan, seluruh hepatosit berubah menjadi sel abnormal dan kehilangan fungsinya.

Tahap asimtomatik yang panjang tanpa gejala yang signifikan merupakan salah satu karakteristik penyakit hati kronik. Pada tahap awal, yaitu pada fase sirosis kompensata, pasien dapat tidak bergejala atau hanya bergejala minimal. Dalam periode asimtomatik tersebut, hipertensi portal perlahan muncul, seiring dengan penurunan fungsi sel hati. Hipertensi portal merupakan proses kunci transisi dari sirosis kompensata menjadi dekompensata.

B. Diagnosis

1. Anamnesis

Pasien dengan sirosis awalnya mungkin tidak mengeluhkan gejala apapun, atau asimtomatik. Namun, gejala atau tanda sirosis dapat mulai terjadi ketika progresi sirosis menjadi lebih parah dan muncul tanda-tanda hipertensi porta. Meskipun sirosis hati tidak selalu disertai dengan hipertensi porta, namun timbulnya gejala dan tanda hipertensi porta pada pasien dengan fibrosis hati akan meyakinkan klinisi dalam menegakkan diagnosis sirosis.

Secara umum, menurut tingkat keparahannya, sirosis terbagi menjadi dua yaitu sirosis terkompensasi dan sirosis tidak terkompensasi atau dekompensata. Pada sirosis yang terkompensasi, gejala biasanya masih asimtomatik, dan dapat ditemukan secara kebetulan saat *medical check up* atau pada pemeriksaan penunjang ditemukan peningkatan aminotransferase atau gamma glutamyl transpeptidase, pembesaran hati, dan atau limpa. Sedangkan pada pasien sirosis dekompensata, manifestasi klinis yang timbul dapat bervariasi, baik akibat disfungsi sel hati maupun hipertensi portal. Selain itu, pada sirosis stadium lanjut, dapat ditemukan komplikasi berat seperti asites, ikterus, ensefalopati hepatikum, perdarahan saluran cerna dari varises, dan karsinoma sel hati. Komplikasi sirosis lainnya yaitu peritonitis bakterial spontan dan sindrom hepatorenal.

2. Penentuan Faktor Risiko

Faktor risiko seperti sindrom metabolik, riwayat konsumsi alkohol, paparan zat atau obat-obat-obatan hepatotoksik, riwayat penggunaan narkoba atau seks bebas, dan riwayat sakit kuning perlu ditanyakan saat anamnesis. Gejala awal yang dikeluhkan pasien dengan sirosis tidak bersifat spesifik, seperti kelelahan, merasa lemah, nafsu makan berkurang, perut begah, perut kanan atas terasa tidak nyaman, dan berat badan turun signifikan tanpa penyebab yang jelas.

3. Pemeriksaan Fisik

Pada pemeriksaan fisik dapat ditemukan gejala klinis khas pada penyakit hati stadium lanjut seperti eritema palmar, spider nevi, ginekomastia, sklera ikterik, menurunnya produksi rambut tubuh, dan atrofi testis. Pada pemeriksaan abdomen, sering ditemukan pembesaran hati dan limpa, dengan atau tanpa abnormalitas permukaan hati. Apabila diklasifikasikan per sistem organ, pemeriksaan fisik pada pasien sirosis yang ditemukan yaitu atrofi otot, asteriksis (tremor), kebingungan, fetor hepaticus, bau nafas yang tidak nyaman, ikterus, pembesaran kelenjar parotis, spider nevi, ginekomastia, produksi rambut berkurang, asites, *caput medusae*, hepatosplenomegali, hemoroid, jari tabuh, *Dupuytren contracture*, eritema palmar, *Terry nails*, dan atrofi testis.

4. Pemeriksaan Penunjang

Menentukan diagnosis sirosis berdasarkan anamnesis dan pemeriksaan fisik akan sulit untuk dilakukan terutama pada sirosis stadium awal. Pemeriksaan penunjang dibutuhkan untuk menentukan progresivitas stadium fibrosis hati secara objektif. Namun demikian, beberapa pemeriksaan penunjang dapat dipengaruhi oleh kondisi klinis pasien dan dapat merancukan hasil pemeriksaan. Misalnya, kondisi sepsis dapat menyebabkan trombositopenia sehingga memengaruhi pemeriksaan *AST to platelet ratio index* (APRI) dan indeks Fibrosis-4 (FIB-4). Pemeriksaan transien elastografi dapat dipengaruhi dengan kondisi inflamasi hati dan sulit dinilai pada pasien dengan asites atau perlemakan hati. Oleh sebab itu, pemilihan pemeriksaan penunjang perlu disesuaikan dengan kondisi klinis pasien agar diagnosis sirosis dapat ditegakkan dengan tepat.

a. Pemeriksaan Laboratorium

Pada stadium awal, hasil pemeriksaan laboratorium pada pasien sirosis biasanya normal. Perubahan laboratorium yang paling awal adalah peningkatan enzim hati. Pemeriksaan dasar termasuk cek darah lengkap, ALT, AST, albumin, alkaline phosphatase, gamma-glutamyl transferase (Gamma GT), profil bilirubin, dan PT/INR perlu dievaluasi. Pemeriksaan AST dan jumlah trombosit dapat digunakan untuk menghitung skor *AST to platelet ratio index* (APRI) dan indeks Fibrosis-4 (FIB-4). Pemeriksaan APRI dan FIB-4 dapat digunakan untuk mendeteksi fibrosis pada pasien sirosis akibat hepatitis B, hepatitis C, atau NAFLD.

Rumus skor APRI = $(\text{AST} / \text{nilai batas atas}) \times 100 / \text{jumlah trombosit (dalam } 10^9/\text{L)}$ dengan interpretasi skor $<0,50$: normal, skor $0,50-1,50$: fibrosis, dan skor $>1,50$: sirosis. Rumus FIB-4 = $[\text{Usia (tahun)} \times \text{AST (U/L)}] / [\text{Jumlah trombosit (} 10^9/\text{L)} \times \sqrt{\text{ALT (U/L)}}]$, dengan interpretasi kemungkinan fibrosis disingkirkan jika ditemukan skor $< 1,45$, dan dikategorikan sebagai sirosis pada skor $>3,25$.

Rumus (1)

$$APRI = \frac{\text{AST (Nilai batas atas)}}{\text{Jumlah Trombosit}} \times 100 \times \frac{10^9}{\text{Liter}}$$

Rumus (2)

$$FIB - 4 = \frac{\text{Usia (tahun)}}{\text{Jumlah Trombosit} \times \sqrt{\text{ALT}}} \times \text{AST}$$

Meskipun APRI dan FIB-4 merupakan pemeriksaan yang mudah untuk menentukan fibrosis, keterbatasan pemeriksaan ini adalah pemeriksaan ini sangat dipengaruhi oleh jumlah trombosit, nilai aspartat aminotransferase (AST) dan alanin aminotransferase (ALT). Beberapa kondisi klinis yang memengaruhi jumlah trombosit atau serum aminotransferase yang tidak berhubungan dengan kondisi sirosis dapat merancukan hasil pemeriksaan tersebut. Misalnya, pasien pasca kemoterapi dengan trombositopenia atau pasien gagal ginjal kronik dengan serum enzim aminotransferase yang relatif lebih rendah. Sebuah *biomarker* baru penanda fibrosis hati, yaitu *Mac-2 binding protein glycosylation isomer* (M2BPGi), juga mulai diterapkan

untuk menilai fibrosis pada penyakit hati kronik akibat berbagai etiologi di beberapa negara. M2BPGi juga dapat digunakan pada pasien dengan asites dan obesitas yang masih sulit diukur dengan elastografi transien. Akan tetapi, M2BPGi tidak dapat digunakan pada kondisi inflamasi akut hati. Oleh sebab itu, pemeriksaan M2BPGi merupakan suatu pemeriksaan alternatif ketika pemeriksaan APRI, FIB-4, dan elastografi transien tidak dapat digunakan.

Pemeriksaan tambahan berupa serologi virus hepatitis, ferritin, transferrin, profil lipid dan kolesterol, dan HbA1c perlu dilakukan. Pemeriksaan lain, seperti *anti-nuclear antibodies* (ANA), *anti-smooth muscle antibodies* (ASMA), *anti-liver kidney microsomal antibodies type 1* (ALKM-1), dan kadar IgG serum untuk penanda autoimun, seruloplasmin, kadar *copper* urin untuk Wilson disease, *alpha 1-antitrypsin level*, dan *protease inhibitor phenotype* perlu dilakukan jika terdapat kecurigaan. Pemeriksaan penanda karsinoma sel hati (KSH), yaitu alfa-feto protein (AFP) dan *protein induced by vitamin K absence or antagonist II* (PIVKA-II) perlu dilakukan. Nilai albumin yang rendah (< 3.5 g/dL), trombositopenia (trombosit $< 150.000/uL$), rasio aspartate transaminase (AST) dan peningkatan alanine transaminase (ALT) >1 , peningkatan kadar bilirubin, dan pemanjangan nilai *prothrombin time* (PT), atau peningkatan *international normalized ratio* (INR) adalah temuan yang sering pada pasien sirosis.

b. Pemeriksaan Radiologi

Beberapa modalitas pemeriksaan radiologi yang dapat dilakukan untuk evaluasi sirosis hati termasuk ultrasonografi (USG), CT Scan, MRI, *transient elastography* (fibroscan), dan *shear wave elastography*.

1) USG abdomen

USG abdomen merupakan pemeriksaan yang bersifat non-invasif dan dapat digunakan sebagai penunjang diagnostik, maupun *follow-up*, pada pasien dengan penyakit hati kronik dan sirosis. USG abdomen merupakan metode yang lebih aman dan murah dibandingkan CT-scan atau MRI abdomen dalam menilai hipertensi portal atau fibrosis hati. Tanda sirosis pada gambaran USG antara lain nodularitas, peningkatan ekogenitas parenkim,

peningkatan rasio lebar lobus kauda dan lobus kanan hati. *Duplex doppler ultrasonography* dapat membantu menilai patensi vena hepatis, vena portal, dan vena mesenterika.

2) MRI dan CT-Scan

Pemeriksaan MRI dan CT-Scan merupakan metode yang paling baik digunakan untuk melihat adanya perubahan morfologis dari hepar dan jaringan di sekitarnya. Selain itu, CT-Scan dan MRI, terutama dengan kontras, dapat membantu mendeteksi karsinoma sel hati dan lesi-lesi vaskular. MRI dapat menilai kadar besi dan lemak yang terdeposisi di hati yang ditemukan pada hemokromatosis. Modalitas ini dapat digunakan sebagai metode standar untuk diagnosis karsinoma sel hati (KSH) pada kondisi pasien dengan latar belakang penyakit hati, termasuk sirosis.

Akan tetapi, modalitas ini sulit digunakan untuk mendiagnosis kondisi sirosis stadium awal. Namun demikian, pada kasus ditemukannya komplikasi sirosis yang ditandai dengan asites dan pelebaran vena porta, maka modalitas ini dapat digunakan. Tanda sirosis pada gambaran CT-scan dan MRI antara lain heterogenitas parenkimal, lobar hipertrofi atau atrofi, nodul regeneratif, hingga tanda-tanda hipertensi porta seperti pelebaran vena porta, splenomegali, pelebaran vena mesenterika dan splenika.

3) Elastografi Transien

Elastografi adalah suatu teknik pencitraan yang digunakan untuk menilai karakteristik biomekanikal jaringan, seperti tingkat elastisitas jaringan, berdasarkan propagasi gelombang mekanik.

Elastografi transien adalah metode pemeriksaan non-invasif menggunakan gelombang ultrasonografi berkecepatan tinggi yang dapat mengukur kekakuan hati yang berkorelasi dengan derajat fibrosis dan derajat steatosis hati. Pemeriksaan ini dapat dilakukan di poliklinik maupun *bedside*, dapat segera memberikan hasil, serta memiliki tingkat reproduktibilitas yang baik. Berdasarkan studi yang telah dilakukan sebelumnya, progresivitas akumulasi fibrosis hati yang mengarah pada sirosis berhubungan dengan peningkatan kekakuan hati yang progresif.

Elastografi transien merupakan metode yang paling sering digunakan dan tervalidasi dalam menilai kekakuan hati secara non-invasif. Keterbatasan pemeriksaan ini adalah kegagalan pada sekitar 5% kasus, khususnya pada pasien dengan lemak toraks yang substansial.

Teknik elastografi transien akan memberikan pengukuran dalam penilaian modulus elastik. Penilaian modulus elastik dapat dikategorikan ke dalam derajat fibrosis dengan skala F0 - F4, di mana skala F4 dikategorikan sebagai sirosis. Selain itu, derajat steatosis hati akan dinilai berdasarkan skor *Controlled Attenuation Parameter* (CAP). Skor CAP akan menentukan perkiraan persentase akumulasi lemak pada jaringan hati.

4) Elastografi Shearwave

Elastografi shearwave merupakan salah satu alternatif pengganti elastografi transien dalam mengukur kekakuan hati. Elastografi *shearwave* menggunakan *acoustic radiation force impulse* (ARFI) yang mengkombinasikan pengukuran kekakuan hati dengan teknik *ultrasound*. Elastografi *shearwave* mengukur kecepatan gelombang saat bergerak melalui jaringan dan memberikan data kuantitatif tentang elastisitas jaringan. Dibandingkan dengan elastografi transien, pengukuran kekakuan hati dengan menggunakan teknik ARFI memiliki angka akurasi yang lebih tinggi pada pasien dengan asites dan obesitas. Meskipun demikian, teknik elastografi *shearwave* dan elastografi transien memberikan akurasi yang baik dalam mendiagnosis fibrosis dan sirosis. Berbeda dengan teknik elastografi transient, *shearwave* elastografi menghasilkan pengukuran dalam skala kecepatan (meter per detik). Pengukuran ini kemudian akan dikategorikan kedalam sistem skoring METAVIR dengan skala F0 - F4, di mana F4 dikategorikan sebagai sirosis.

5) Biopsi Hati

Biopsi hati merupakan standar emas untuk menegaskan diagnosis sirosis, termasuk menentukan derajat inflamasi dan stadium dari hepatitis kronik. Namun kekurangan pemeriksaan ini adalah dapat terjadi *sampling error* serta variasi intra dan interobserver. Gambaran sirosis ditandai dengan nodul

regenerasi hepatosit yang dikelilingi oleh fibrosis. Pemeriksaan ini bersifat invasif, sehingga penggunaannya bersifat terbatas.

Tabel 2 di bawah ini memperlihatkan rangkuman hasil temuan pemeriksaan pada pasien dengan sirosis.

KEMENTERIAN KESEHATAN

Tabel 2 Rangkuman temuan positif pada pasien dengan sirosis

etode Diagnostik	Temuan Pemeriksaan
Pemeriksaan Laboratorium	
APRI	Skor: <ul style="list-style-type: none">• <0.50: Normal• 0.50 - 1.50: Fibrosis• > 1.50: Sirosis
FIB-4	Skor: <ul style="list-style-type: none">• <1.45: Menyingkirkan fibrosis• >3.25: Fibrosis lanjut
Pemeriksaan Radiologi	
USG Abdomen	<ul style="list-style-type: none">• Nodularitas• Peningkatan ekogenitas parenkim• Peningkatan rasio lebar lobus kauda dan lobus kanan hati
MRI dan CT-Scan	<ul style="list-style-type: none">• Heterogenitas parenkimal• Lobar hipertrofi atau atrofi• Nodul regeneratif
Elastografi Transien	Kategori F4
Pemeriksaan Biopsi	
Biopsi Hati	Nodul regenerasi hepatosit yang dikelilingi oleh fibrosis

Keterangan: APRI, AST to Platelet Ratio Index; FIB-4, Fibrosis-4

c. Pemeriksaan Patologi Anatomi

Pemeriksaan Patologi Anatomi pada spesimen biopsi hati yang dilakukan atas indikasi klinis, terdiri atas pemeriksaan histopatologi dan pemeriksaan histokimia.

Pemeriksaan histokimia rutin terdiri atas pulasan *Trichrome* dan Retikulin. Pulasan *Trichrome* dilakukan untuk mengidentifikasi jaringan fibrosis dan membedakannya dengan nekrosis. Pulasan Retikulin untuk evaluasi arsitektur seperti *focal hepatic cell loss*, regenerasi sel hati, atau untuk penentuan keganasan hepatocellular. Terdapat jenis pemeriksaan histokimia lain selain pemeriksaan histokimia rutin dan pemilihan jenis pemeriksaan histokimia lainnya tergantung dari evaluasi gambaran histopatologik.

Pemeriksaan Patologi Anatomi bertujuan untuk menilai derajat fibrosis dan sirosis, menilai pola dari fibrosis dan sirosis, mengevaluasi apakah fibrosis berkaitan atau disertai dengan perubahan patologik tertentu seperti inflamasi, perlemakan, kongestif dan lain-lain.

C. Tata Laksana

1. Tata Laksana di FKTP

a. Non Farmakologis

Terapi non farmakologis berupa edukasi gaya hidup, pola makan, dan olahraga yang bersifat resistensi. Diet pada sirosis hati dapat dilihat pada sub-bab penatalaksanaan asites, ensefalopati hepatic, dan terapi medik gizi sirosis hati. Pasien dianjurkan untuk menghindari alkohol dan konsumsi obat-obatan herbal atau *over the counter* tanpa sepengetahuan dokter. Pasien dan keluarga juga diedukasi mengenai tanda-tanda kegawatdaruratan pada sirosis hati yang memerlukan penanganan di rumah sakit.

b. Farmakologis

Terapi sirosis hati kompensata dapat dilakukan di fasilitas pelayanan kesehatan tingkat primer. Bila terjadi gejala dekompensata, pasien dirujuk ke fasilitas pelayanan kesehatan tingkat lanjut untuk tata laksana farmakologi lebih lanjut.

c. Penapisan dan Deteksi Dini

Penapisan varises esofagus dilakukan di fasilitas pelayanan kesehatan tingkat lanjut. Deteksi dini karsinoma sel hati (KSH)

dilakukan secara rutin setiap enam bulan dengan USG abdomen dan pemeriksaan AFP dan atau PIVKA-II bila fasilitas tersedia.

2. Tata Laksana Pelayanan Rujukan

Di fasilitas pelayanan kesehatan tingkat lanjut, pasien akan dievaluasi secara menyeluruh kondisi fungsi hati dan kemungkinan komplikasi yang sudah terjadi.

a. Non Farmakologis

Tata laksana non farmakologis yang diberikan berupa penilaian status gizi, terapi medik gizi, edukasi pola hidup, dan olahraga.

b. Farmakologis

Terapi etiologi sirosis hati, seperti pemberian antivirus, dan tata laksana komplikasi dilakukan di fasilitas pelayanan kesehatan tingkat lanjut. Tata laksana komplikasi, seperti asites, ensefalopati hepatikum, varises gastroesofageal, peritonitis bakterial spontan, dan komplikasi lainnya dapat dilihat pada sub-bab masing-masing dalam PNPK ini.

c. Tata laksana penyakit dengan kekhususan

Bila terdapat komplikasi berupa karsinoma sel hati (KSH), maka algoritma tata laksana mengikuti PNPK KSH.

3. Indikasi Merujuk ke Fasilitas Pelayanan Kesehatan Tingkat Lanjut

Pasien dengan sirosis hati dekompensata atau memerlukan pemeriksaan skrining endoskopi atau surveilans KSH yang fasilitasnya tidak tersedia di fasilitas pelayanan kesehatan tingkat pertama atau fasilitas pelayanan kesehatan tingkat lanjut.

4. Manajemen Umum dan Tata laksana

Kerusakan hati yang terjadi pada sirosis bersifat permanen. Oleh karena itu, manajemen sirosis hati difokuskan untuk mencegah perburukan dan kerusakan hati lebih lanjut, mencegah dan menatalaksana komplikasi atau kondisi dekompensata, serta mencegah dan menatalaksana karsinoma sel hati (KSH) yang dapat muncul sewaktu-waktu. Manajemen utama untuk mencegah perburukan sirosis hati adalah dengan menghindari faktor pencetus atau penyebab sirosis, seperti tidak mengkonsumsi alkohol, mengkonsumsi makanan dengan kandungan nutrisi yang baik dan gizi seimbang, dan menatalaksana sedini mungkin faktor pemicu perburukan sirosis hati seperti dehidrasi, hipotensi, dan infeksi. Monitoring dan evaluasi rutin status fungsi hati, fungsi ginjal, deteksi varises di saluran cerna, serta surveilans KSH harus

dilakukan. Pemeriksaan lab rutin dapat dilakukan setiap 6 bulan sekali untuk menentukan tingkat keparahan penyakit, baik menggunakan skor Child-Pugh atau Model for End-Stage Liver Disease. Apabila skor MELD lebih dari 15, transplantasi hati harus dipertimbangkan.

Terapi spesifik untuk sirosis hati biasanya berdasarkan etiologi, seperti pemberian antivirus pada pasien dengan hepatitis virus B atau C, pemberian steroid atau imunosupresan pada hepatitis autoimun, *ursodeoxycholic acid* dan *obeticholic acid* pada kolangitis bilier, terapi kelasi tembaga pada penyakit Wilson, dan terapi kelasi besi pada hemokromatosis. Anjuran untuk menurunkan berat badan sebanyak paling sedikit 7% juga bermanfaat terutama pada pasien sirosis dengan etiologi perlemakan hati.

Langkah-langkah penatalaksanaan berbagai komplikasi sirosis, seperti hipertensi portal, ensefalopati hepatikum, sindroma hepatopulmoner, dan lain-lain dapat dilihat pada masing-masing sub-bab. Sebagian pasien juga memerlukan transplantasi hati untuk mengatasi berbagai komplikasi yang muncul ketika kondisi sirosis hati sudah lanjut. Penjelasan mengenai transplantasi hati dapat dilihat pada sub-bab transplantasi hati. Selain tata laksana komplikasi, terdapat pengobatan statin yang memberikan manfaat sebagai anti fibrosis, namun masih memerlukan penelitian lebih lanjut.

Statin Pada Pasien Sirosis. Statin adalah golongan obat-obatan yang digunakan untuk manajemen terapi dislipidemia. Statin bekerja sebagai inhibitor enzim *hydroxymethylglutaryl-CoA reductase* (HMG-CoA reductase) yang bertanggung jawab dalam mekanisme konversi HMG-CoA menjadi mevalonat dalam proses sintesis kolesterol yang selanjutnya dapat menurunkan kolesterol total, *low-density lipoprotein* (LDL), dan trigliserida serta dapat meningkatkan kadar *high-density lipoprotein* (HDL).

Penyakit liver kronik, sirosis, dan berbagai komplikasinya termasuk karsinoma hepatoseluler dan perdarahan saluran cerna merupakan salah satu permasalahan kesehatan di seluruh dunia dengan tingkat morbiditas dan mortalitas yang tinggi. Selain itu, pasien dengan penyakit liver kronik yang disebabkan oleh penyakit liver kronik non alkoholik (*Non Alcoholic Fatty Liver Disease* – NAFLD) meningkatkan risiko terjadinya permasalahan kardiovaskular. Pemberian statin pada pasien dengan penyakit liver kronik masih menjadi perhatian, berkaitan dengan risiko

drug-induced liver injury (DILI) karena metabolisme statin terjadi di liver dan bersifat hepatotoksik. Namun studi dan penelitian terbaru mengenai pemberian statin pada pasien dengan penyakit liver kronik menunjukkan manfaat yang cukup baik. Bosch dkk di dalam studinya menunjukkan bahwa pemberian statin pada pasien penyakit liver kronik dapat menurunkan tekanan portal, memperbaiki disfungsi endotel sinusoid liver dan mikrovaskular hepatikum, menurunkan derajat fibrosis, memperbaiki gangguan reperfusi dan iskemik, serta terbukti aman pada penggunaan jangka panjang, menurunkan sensitivitas terhadap endotoksin penyebab kerusakan hati, melindungi terjadinya gagal hati akut. Statin juga terbukti menurunkan risiko komplikasi sirosis menjadi karsinoma hepatoselular. Vell dkk dalam studi kohort-nya menunjukkan manfaat pemberian statin yang dapat menurunkan rasio hazard hingga 74% terhadap kejadian karsinoma hepatoselular dibandingkan yang tidak.

Statin dapat bekerja dengan menstimulasi ekspresi dari KLF2 di sel endotelial hepatikum yang bertanggung jawab terhadap proses inflamasi, fibrosis, apoptosis, stress oksidatif, vasodilatasi, dan trombosis, melalui Rac1-MEK5-ERK5-MEF2 dan selanjutnya terjadi deaktivasi sel karsinoma hati dan menghambat proses migrasi serta proliferasi sel. Selain itu, statin juga dapat menghambat translokasi RhoA/Rho-kinase menjadi bentuk aktifnya sehingga menurunkan tekanan serta resistensi pembuluh darah portal. Secara *in vitro*, statin juga memiliki efek pada fungsi endothelial, angiogenesis, fibrosis melalui jalur KLF2, eNOS, thrombomodulin, dan C-*natriuretic peptide*.

D. Komplikasi Sirosis Hati

Sirosis hati dapat menyebabkan berbagai komplikasi yang akan meningkatkan angka mortalitas dan morbiditas, seperti komplikasi berikut ini:

1. Hipertensi portal
2. Asites
3. Peritonitis bakterial spontan
4. Perdarahan varises gastroesofageal
5. Hepatik hidrotoraks
6. Sindrom hepatorenal
7. Ensefalopati hepatikum

8. Sindroma portopulmoner
9. Sindrom hepatopulmonary

Rekomendasi

Diagnosis Sirosis Hati

Pada pasien dengan penyakit hati kronis, deteksi adanya sirosis harus dilakukan. Diagnosis sirosis hati ditegakkan berdasarkan hasil anamnesis, pemeriksaan fisik, dan kombinasi pemeriksaan laboratorium, pencitraan, endoskopi dan pemeriksaan non-invasif untuk fibrosis hati.

Pemeriksaan noninvasif untuk fibrosis hati dapat dilakukan dengan menggunakan biomarker serum seperti APRI atau FIB-4 atau elastografi. Biopsi hati merupakan standar emas diagnosis sirosis hati. Keterbatasan biopsi hati antara lain bersifat invasif, sampling error maupun adanya variasi interobserver. Saat ini biopsi hati diindikasikan pada kasus dengan etiologi yang belum dapat ditegakkan atau adanya lesi fokal atau massa hati.

Pasien dengan sirosis hati harus mengantisipasi terjadinya komplikasi hipertensi portal. Pasien dengan sirosis hati harus menjalani surveilans karsinoma sel hati

1. Hipertensi Portal

a. Komplikasi terkait Hipertensi Portal

Pembahasan mulai dari definisi, klasifikasi, dan Patogenesis hipertensi portal. Hipertensi portal merupakan suatu sindrom klinis yang mencakup hipersplenisme, asites, varises gastroesofageal, dan ensefalopati. Kondisi ini ditandai dengan peningkatan gradien tekanan portal pada berbagai tingkatan dalam sistem vena porta. Hipertensi portal dapat terjadi pada pasien dengan sirosis maupun tanpa sirosis. Pada pasien sirosis, perubahan struktural pada sinusoid hati, seperti fibrosis hati dan pembentukan nodul regeneratif, dapat meningkatkan resistensi intrahepatik, yang mengakibatkan peningkatan tekanan portal. Peningkatan produksi nitrit oksida (NO) di sirkulasi splanknik akan menyebabkan terjadinya vasodilatasi splanknik. Vasodilatasi splanknik akan meningkatkan aliran darah portal dan memperberat kondisi hipertensi portal. Hipertensi portal yang semakin berat

menyebabkan gangguan sirkulasi yang disebut sirkulasi hiperdinamik. Hipertensi portal merupakan penyebab utama terjadinya komplikasi berat sekaligus kematian pada pasien sirosis. Penilaian gradien tekanan vena hepatika merupakan standar emas penilaian tekanan portal sekaligus menjadi metode tidak langsung yang paling sering digunakan untuk menilai tekanan vena porta. Gradien tekanan vena hepatika (*hepatic venous pressure gradient*, HVPG) merupakan perbedaan tekanan antara vena porta dan vena kava inferior. Rentang normal HVPG adalah 3-5 mmHg. Hipertensi portal ditegakkan apabila dijumpai HVPG >5 mmHg.

b. Hipertensi portal ringan

Secara umum, pasien dengan sirosis kompensata tidak menunjukkan gejala. Pasien dengan sirosis kompensata dapat dibagi menjadi hipertensi portal ringan dan hipertensi portal klinis signifikan (*clinically significant portal hypertension*, CSPH). Hipertensi portal ringan adalah pasien dengan HVPG 6-9 mmHg. Tujuan terapi pada fase ini adalah untuk mencegah progresifitas menjadi hipertensi portal klinis signifikan. Hipertensi portal klinis signifikan *clinically significant portal hypertension*/CSPH).

Hipertensi portal klinis signifikan merupakan kondisi dengan HVPG ≥ 10 mmHg. Peningkatan tekanan portal melebihi 10 mmHg akan berkontribusi terhadap progresi sirosis hati ke tahap lebih lanjut. Pasien dengan CSPH dapat mengalami komplikasi ataupun tidak. Tujuan terapi pada pasien tanpa komplikasi maupun dengan komplikasi adalah mencegah terjadinya dekompensasi pada kondisi sirosis, terutama mencegah terjadinya perdarahan varises gastroesofageal.

c. Stadium klinis hipertensi portal

Seperti yang telah disampaikan di bagian sebelumnya, CSPH didefinisikan sebagai HVPG ≥ 10 mmHg. Pembagian stadium dari hipertensi portal dapat dilihat pada Tabel 3.

Tabel 3. Stadium, manifestasi klinis, dan tujuan terapi hipertensi portal pada sirosis

Stadium Penyakit	Kompensata			Dekompensata		
HVPG	< 10 mmHg	≥ 10 mmHg		≥ 12 mmHg		
Varises	Tidak ada	Tidak ada	Ada	Ada		
Komplikasi Hipertensi Portal	Tidak ada	Tidak ada	Tidak ada	perdarahan varises akut	Riwayat perdarahan varises tanpa komplikasi lain**	Riwayat perdarahan varises dengan komplikasi lain
Tujuan Terapi	Mencegah CSPH	Mencegah dekompe nsasi	Mencegah dekompen- sasi (episode perdarahan pertama)	Mengontrol perdarahan, mencegah perdarahan berulang secara dini dan kematian	Mencegah dekompensasi lebih lanjut (perdarahan berlanjut) dan komplikasi lain**	Mencegah dekompen- sasi lebih lanjut dan kematian/ komplikasi lain

**Komplikasi lain = asites, ensefalopati. Keterangan: HVPG, Hepatic venous pressure gradient

Studi lain oleh Procopet, dkk., menggunakan HVPG untuk menggambarkan hasil luaran klinis seperti pada Tabel 4 di bawah ini

Tabel 4. Korelasi nilai gradien tekanan vena hepatika dengan hasil luaran klinis pada penyakit sirosis hati

HVPG	Hasil Luaran Klinis
< 5 mmHg	Normal
6-9 mmHg	Hipertensi portal ringan
> 6 mmHg	Progresi dari hepatitis virus kronik, risiko tinggi rekurensi setelah transplantasi hati

10 mmHg	Hipertensi portal klinis signifikan/ <i>clinically significant portal hypertension</i> (CSPH)
> 10 mmHg	Progresi menjadi varises esofagus, asites, dekompensasi, gangguan hepatosit lebih lanjut, dekompensasi setelah reseksi hati
> 12 mmHg	perdarahan varises esofagus
> 16 mmHg	Mortalitas tinggi
> 20 mmHg	Kegagalan untuk mengontrol perdarahan
> 22 mmHg	Mortalitas tinggi pada hepatitis alkoholik berat

Keterangan: HVPg, Hepatic venous pressure gradient

1) Diagnosis Hipertensi Portal pada Sirosis

Perbedaan tekanan antara vena porta dan vena hepatis melebihi 5 mmHg, hingga saat ini, dinilai cukup untuk menegaskan diagnosis hipertensi portal. Terdapat beberapa cara untuk mengukur tekanan portal, namun metode terbaik adalah dengan mengukur tekanan portal melalui kateterisasi vena hepatis. Perbedaan antara tekanan baji vena hepatis (*wedged hepatic venous pressure/WHVP*) dan tekanan vena hepatis bebas (*free hepatic venous pressure/FHVP*) didefinisikan sebagai HVPg. Hal ini menggambarkan perbedaan tekanan antara vena porta dan vena kava inferior. Studi menunjukkan bahwa HVPg >10 mmHg merupakan indikator independen terjadinya varises, dekompensasi (perdarahan varises, asites, dan ensefalopati), peningkatan insidensi karsinoma sel hati (hingga 6 kali lipat), dan prediktor buruk setelah reseksi hati. Pada pasien dengan CSPH kompensata, nilai HVPg di atas 16 mmHg memprediksi terjadinya dekompensasi klinis. Pada pasien dengan perdarahan varises akut, nilai HVPg di atas 20 mmHg memprediksi terjadinya perdarahan berulang, kegagalan terapi, dan mortalitas yang lebih tinggi.

Meskipun HVPg saat ini dianggap sebagai pemeriksaan standar emas untuk mendiagnosis hipertensi portal, namun pengukurannya membutuhkan keahlian khusus. Selain itu, metode ini tidak tersedia di semua pusat pelayanan kesehatan. Prosedur HVPg yang tergolong invasif dan mahal juga membuat modalitas ini tidak dijadikan standar pelayanan untuk setiap pasien sirosis. Oleh karena itu, saat ini, banyak

studi yang dilakukan untuk mengevaluasi manfaat klinis modalitas non-invasif dalam menilai hipertensi portal. Pemeriksaan Non-Invasif untuk Menilai Hipertensi Portal pada Sirosis Hati

a) Pemeriksaan Klinis

Terdapat beberapa uji non-invasif yang dapat digunakan untuk mendiagnosis CSPH. Evaluasi dimulai dari pemeriksaan fisik, pemeriksaan laboratorium, pencitraan, pemeriksaan kekakuan hati, dan pemeriksaan kekakuan limpa. Pada pasien dengan hipertensi portal, dari pemeriksaan fisik dapat ditemukan gambaran *spider nevi* atau kolateral portosistemik abdomen yang jelas. Splenomegali dan asites juga dapat ditemukan.

b) Pemeriksaan Biomarker

Hasil pemeriksaan laboratorium yang paling sering ditemukan pada hipertensi portal adalah turunnya nilai trombosit (trombositopenia). Trombositopenia berkorelasi dengan HVPg dan varises gastroesofagus, namun tidak akurat dalam mendiagnosis atau mengeksklusi adanya hipertensi portal atau varises gastroesofagus. Beberapa biomarker telah diteliti dalam mendiagnosis CSPH atau hipertensi portal berat, akan tetapi sebagian besar studi tersebut memiliki besar sampel yang kecil dengan etiologi tersering adalah riwayat konsumsi alkohol. Pemeriksaan biomarker tersebut juga tidak tersedia secara luas. Oleh karena itu, perlu dilakukan studi validasi lebih lanjut sebelum biomarker dapat digunakan pada praktik klinis sehari-hari.

Pemeriksaan lainnya yang dapat dilakukan untuk penilaian hipertensi portal secara non-invasif adalah *AST to platelet ratio index* (APRI) dan indeks Fibrosis-4 (FIB-4). Kedua indeks tersebut dapat digunakan sebagai nilai/indeks referensi untuk memprediksi varises esofagus yang berat.

Studi oleh Kirnake V, dkk. yang dilakukan pada 277 pasien sirosis hati menunjukkan korelasi signifikan antara APRI dan HVPg. Dengan menggunakan *cut-off* 0.876, APRI memiliki nilai prediksi positif sebesar 94% untuk memprediksi HVPg >12 mmHg dengan akurasi moderat (73%). APRI dapat digunakan sebagai nilai/indeks referensi untuk memprediksi varises esofagus yang berat. Nilai APRI >1.4 dengan sensitivitas 93.9% dan spesifisitas 60% menjadi nilai indeks yang digunakan sebagai patokan untuk intervensi dini

varises esofagus yang berat. Studi oleh Cho EJ, dkk. membandingkan akurasi beberapa biomarker dalam menilai CSPH dan varises esofagus pada pasien sirosis akibat alkohol. Dalam studi tersebut FIB-4 dengan *cut-off* 4.1 untuk mendeteksi CSPH menunjukkan sensitivitas 53.5%, spesifisitas 72.5% PPV 67.7% NPV 59.2% dengan nilai *Area Under the Curve* (AUC): 0.65 (95% IK: 0.5-0.8). Untuk mendeteksi varises esofagus risiko tinggi, nilai *cut-off* FIB-4 2.6 menunjukkan sensitivitas 70%, spesifisitas 42.3 %, PPV 13.5% NPV 91.7% dengan nilai AUC 0.56 (0.4-0.73). Studi ini menunjukkan bahwa FIB-4 memiliki akurasi yang rendah, baik dalam menilai CSPH ataupun varises esofagus. Keterbatasan APRI dan FIB-4 adalah sangat dipengaruhi nilai aspartat aminotransferase (AST) dan alanin aminotransferase (ALT) oleh derajat inflamasi, seperti pada hepatitis akut atau *acute-on chronic liver failure* (ACLF). APRI memiliki nilai sensitivitas, spesifisitas, dan prediktif positif yang rendah. Terlepas dari nilai prediktif negatif APRI yang cukup besar, APRI tidak direkomendasikan untuk digunakan sebagai pengganti endoskopi dalam melakukan skrining varises esofagus.

c) Modalitas Pencitraan

Modalitas pencitraan yang dapat digunakan untuk penegakan diagnosis dan evaluasi hipertensi portal antara lain adalah ultrasonografi (USG) abdomen, *magnetic resonance imaging* (MRI), *computed tomography* (CT)-Scan, dan elastografi transien.

(1) USG abdomen

USG adalah pemeriksaan radiologi yang memiliki beberapa keuntungan yaitu harga murah, non-invasif, dan tersedia secara luas. USG abdomen dapat digunakan untuk menilai kemungkinan terjadinya CSPH pada pasien. Abnormalitas yang mendukung adanya CSPH antara lain: adanya tanda sirosis hati, splenomegali, asites, dilatasi vena porta, vena lienalis atau vena mesenterika, kolateral portosistemik (rekanalisasi vena paraumbilikal, sirkulasi splenorenal spontan, dan pelebaran vena gastrik), adanya aliran darah balik (hepatofugal) vena porta, serta penurunan kecepatan aliran darah vena porta. Untuk mengetahui kondisi aliran darah pada arteri dan vena hepatis serta vena porta, dapat

digunakan USG Doppler. Gambaran USG dengan *M-mode* pada limpa pasien dengan hipertensi portal dapat dilihat pada Gambar 1. Bentuk gelombang aliran darah vena hepatica dapat digunakan sebagai prediktor untuk menilai derajat keparahan hipertensi portal karena nilai tersebut dapat berhubungan dengan nilai HVPG. Beberapa kelemahan USG Doppler adalah: *operator dependent*, variabilitas intra- maupun *inter-observer*, dipengaruhi oleh inspirasi-ekspirasi, adanya gas, asites, maupun obesitas.



Gambar 1. Hasil pemeriksaan USG limpa pada pasien hipertensi portal.

Gambar 1 menunjukkan adanya varises prominan (yang ditunjuk dengan panah hitam) yang berada di sisi posterior limpa.

Beberapa parameter USG Doppler yang digunakan sebagai diagnosis diantaranya adalah kecepatan aliran darah (*velocity*), arah aliran darah (*flow direction*), *damping index*, indeks resistensi arteri splenika intraparenkim (*intraparenchymal splenic artery resistance index*, SA-RI), indeks pulsatilitas arteri mesenterika superior (*superior mesenteric artery-pulsatility index*/SMA-PI), dan indeks resistensi arteri renalis interlobaris (*right interlobar renal artery resistive index*/RRA-RI).

Selain sebagai pemeriksaan dilatasi vena lienalis, pemeriksaan USG pada limpa juga dapat digunakan sebagai metode non-invasif untuk memprediksi varises esofagus. Pemeriksaan rasio

antara jumlah platelet terhadap diameter bipolar limpa dan skor Child-Pugh B berhubungan dengan varises esofagus berukuran sedang-besar. Pemeriksaan non-invasif ini dapat digunakan sebagai alternatif pemeriksaan varises esofagus bila akses instrumen esofagoduodenoskopi tidak tersedia.

(2) MRI dan CT-Scan

CT multi detektor mampu melakukan pemindaian hingga ukuran submilimeter, sehingga dapat digunakan untuk mengetahui kondisi vena kolateral porto-sistemik dengan lebih baik. Sensitivitas dan spesifisitasnya mencapai 93% dan 80% untuk mendeteksi varises esofagus. Modalitas CT scan lainnya adalah esofagografi CT multidetektor. Esofagografi memerlukan insuflasi udara ke dalam esofagus melalui *oral tube* dan pasien diminta menelan kapsul. Esofagografi CT multidetektor memerlukan evaluasi lebih lanjut dalam penggunaannya. Metode pemeriksaan ini tergolong aman, dapat diandalkan, dan dapat digunakan sebagai alternatif pada pasien yang tidak mampu menjalani esofagogastroduodenoskopi.

(3) Magnetic Resonance Elastography (MRI)

Mesin MRI atau *ultrasound* dipasangkan dengan suatu alat yang menghasilkan gelombang mekanik, biasanya berupa gelombang *shear* mekanik yang diberikan kepada jaringan yang hendak dinilai.

Keuntungan *magnetic resonance elastography* (MRE) dibandingkan metode penilaian elastografi yang lain adalah hasilnya tidak dipengaruhi oleh habitus tubuh pasien, tidak bergantung pada operator, dan mampu menilai fungsi hati secara menyeluruh. Akan tetapi, pemeriksaan MRE berbiaya tinggi dan tidak dapat dilakukan secara rutin pada praktik klinis. Modalitas ini terutama ditujukan untuk penelitian.

(4) Elastografi Transien

Kekakuan hati memiliki korelasi yang baik dengan HVPg ($r = 0.55-0.86$; $p < 0.05$) dan dapat mengidentifikasi adanya CSPH. Berdasarkan Konsensus Baveno VII, elastografi transient ≤ 15 kPa dan hitung trombosit $\geq 150,000/\text{mm}^3$ pada pasien dengan penyakit hati lanjut kompensata dapat menyingkirkan CSPH dengan sensitivitas dan nilai prediksi negatif $> 90\%$. Elastografi

transien ≥ 25 kPa dapat menegakkan CSPH dengan spesifisitas dan nilai prediksi positif $> 90\%$ pada pasien akibat virus, alkohol dan non obese NASH (BMI < 30 kg/m²).

Seiring dengan terjadinya progresi hipertensi portal, terdapat pula peningkatan ukuran limpa yang progresif akibat aliran darah balik ke limpa, hiperplasia, peningkatan angiogenesis, dan fibrogenesis. Hal-hal tersebut kemudian akan menghasilkan peningkatan kekakuan limpa. Terdapat korelasi yang baik ($r=0.78$ $p= <0.05$) antara kekakuan limpa dengan hasil elastografi transien dan HVPG. Studi pada pasien sirosis akibat hepatitis C menunjukkan ambang batas kekakuan limpa <40 kPa memiliki sensitivitas sebesar 98% untuk menyingkirkan kemungkinan CSPH. Sementara itu, ambang batas ≥ 53 kPa memiliki spesifisitas sebesar 97% untuk mencurigai adanya CSPH. Namun demikian, pengukuran kekakuan limpa dengan elastografi transien memiliki angka kegagalan hingga 15% - 20%.

2) Pemeriksaan Invasif

a) Pemeriksaan Gradien Tekanan Vena Porta Hepatika (HVPG)

Pengukuran HVPG merupakan pemeriksaan standar emas untuk mengevaluasi hipertensi portal pada penyakit hepar yang bersifat invasif, terpercaya, dan bersifat indirek. HVPG yang diperiksa merupakan perbedaan antara WHVP dan FHVP. WHVP diukur dengan cara mengoklusi vena hepatika sehingga aliran darah berhenti dan terjadi stasis. Oklusi vena hepatika dapat dilakukan dengan melalui distensi vena hepatika dengan balon kateter, sementara balon kateter yang tidak didistensikan dapat digunakan untuk pengukuran tekanan vena hepatika bebas (non-oklusi). Pada pasien dengan sirosis, HVPG merupakan prediktor untuk menilai kesintasan dan risiko dekompensasi. Sementara itu, pada pasien yang sudah mengalami dekompensasi, HVPG dapat digunakan untuk menilai risiko mortalitas pasien. Selain itu, pengukuran HVPG juga dapat digunakan sebagai indikator prognosis dan penilaian efek terapi pada hipertensi portal, misalnya pada penggunaan propranolol. Pengukuran dan monitoring HPVG penting sebagai panduan pemberian terapi dan mengevaluasi efikasi terapi

dengan melihat penurunan target tekanan. Hingga saat ini belum ada alternatif pemeriksaan HVPG non invasif yang dapat menggantikannya.

Monitoring perubahan HVPG perlu dilakukan karena berhubungan dengan morbiditas dan mortalitas pasien. Studi menunjukkan bahwa jika nilai HVPG dapat turun lebih dari 20% dari nilai *baseline* atau menurun hingga <12 mmHg; maka risiko perdarahan berulang, asites, ensefalopati dan kematian menurun secara signifikan. Pada sirosis hati kompensata, penurunan HVPG $>10\%$ dari nilai HVPG awal dapat menurunkan risiko terjadinya varises esofagus, perdarahan akibat varises, dan kematian. Namun, hingga saat ini, belum ada pemeriksaan non-invasif yang akurat dalam mendiagnosis perubahan HVPG. Studi retrospektif oleh Choi SY, dkk. Pada 23 pasien sirosis hati dengan pengukuran HVPG serial menunjukkan bahwa perubahan derajat kekakuan hati menggunakan *shear-wave elastography* berkorelasi dengan perubahan nilai HVPG. Masih perlu dilakukan penelitian lebih lanjut dengan jumlah sampel yang lebih besar untuk memvalidasi manfaat pemantauan HVPG dengan elastografi hati.

Pemeriksaan HVPG juga dapat digunakan untuk pemantauan dan penilaian prognosis pada pasien dengan penyakit hati kronik. Akan tetapi, diperlukan data lebih banyak untuk mendukung pemantauan HVPG dalam penurunan target tekanan vena porta pada pasien yang diberikan profilaksis primer.

b) *Esofagogastroduodenoskopi* (EGD)

Esofagogastroduodenoskopi merupakan metode standar pemeriksaan untuk melakukan diagnosis varises esofagogastrik dan untuk memprediksi risiko perdarahan. Lokasi, ukuran, dan karakteristik varises esofagus dapat dinilai dengan EGD. Kekurangan dari prosedur ini adalah metode yang cenderung invasif, mahal, dan dapat menyebabkan beberapa komplikasi, seperti infeksi, perdarahan, dan perforasi.

Skrining EGD direkomendasikan pada semua pasien saat diagnosis sirosis ditegakkan. Setelah dilakukan skrining endoskopi, pasien dengan varises sedang atau besar harus dilakukan tata laksana untuk mencegah perdarahan, sementara pasien lainnya harus

menjalani endoskopi surveilans secara berkala. Skrining varises esofagus dengan endoskopi dianjurkan dilakukan setiap dua tahun terhadap pasien sirosis hati tanpa riwayat varises esofagus sebelumnya, yang belum mendapat terapi etiologi. Sementara itu, skrining dianjurkan untuk dilakukan setiap tiga tahun jika pasien telah mendapat terapi. Jika pada skrining awal didapatkan varises esofagus kecil, maka disarankan endoskopi ulang setelah satu tahun jika belum mendapat terapi etiologi atau setelah dua tahun jika sudah mendapat terapi etiologi. Jika pasien mengalami dekompensasi, maka disarankan juga untuk dilakukan kembali EGD.

Biopsi hati merupakan pemeriksaan standar emas untuk diagnosis sirosis hati yang selanjutnya dilakukan penilaian dengan sistem skoring untuk menilai derajat dan stadium dari hepatitis kronik. Akan tetapi, pemeriksaan ini bersifat invasif, sehingga penggunaannya bersifat terbatas. Risiko terjadinya kesalahan dalam pengambilan sampel juga dapat memengaruhi hasilnya. Tabel 5 dibawah memperlihatkan rangkuman hasil temuan pemeriksaan noninvasif dan invasif pada pasien sirosis dengan hipertensi portal.

Tabel 5. Temuan pemeriksaan noninvasif dan invasif pada pasien sirosis dengan hipertensi portal.

Metode Diagnostik	Temuan Pemeriksaan
Non-invasif	
Ultrasonografi (USG)	
Hepar	permukaan ireguler, inhomogen, lesi fokal pada hepar
Vena porta	dilatasi, trombosis +/-
Limpa	Splenomegali
Kolateral portosistemik, Asites	+

Pemeriksaan CEUS	penyangatan periportal lambat/heterogen/homogen
Pencitraan potong lintang	karakterisasi lesi fokal hepar yang lebih baik
Elastografi	
Kekakuan hati	↑
Kekakuan limpa	↑
Invasif	
Biopsi hati	gambaran fibrosis dan perubahan arsitektur hepar
Hemodinamik hati	FHVP normal, WHVP↑, HVPG↑, keadaan sirkulasi hiperdinamik
Endoskopi	varises esofagus dan gastropati hipertensi portal lebih sering, varises gaster jarang ditemukan

Keterangan: HVPG, hepatic venous pressure gradient; CSPH, clinically significant portal hypertension; FHVP, free hepatic venous pressure; WHVP, wedged hepatic venous pressure

Rekomendasi

Pada keadaan klinis hipertensi portal yang belum jelas, pasien sebaiknya dirujuk ke konsultan gastroenterohepatologi dan dapat dilakukan pengukuran *hepatic venous pressure gradient* (HVPG) untuk menentukan adanya *clinically significant portal hypertension* (CSPH), yang didefinisikan sebagai HVPG ≥ 10 mmHg. (B1)

Pemeriksaan kekakuan hati (elastografi transien) ≤ 15 kPa dan hitung trombosit $\geq 150.000/\text{mm}^3$ merupakan pemeriksaan alternatif menyingkirkan CSPH pada pasien penyakit hati lanjut kompensata. (B2)

Rekomendasi

Skrining endoskopi varises sebagai profilaksis primer pendarahan variseal pada pasien sirosis kompensata dilakukan pada pasien dengan kekakuan hati (elastografi transien) ≥ 20 kPa atau hitung trombosit $\leq 150.000/\text{mm}^3$ (A1) atau kekakuan limpa >40 kPa (C2).

Pemeriksaan kekakuan hati (elastografi transien) dan hitung trombosit dapat diulang setiap satu tahun pada pasien yang belum menjalani skrining endoskopi (D1)

d. Tata laksana Hipertensi Portal

Penurunan tekanan portal yang efektif dapat menurunkan Insidensi komplikasi sirosis pada pasien, serta meningkatkan kesintasan. Efek obat atau tindakan intervensi pada tekanan portal dapat dinilai secara tidak langsung melalui luaran klinis, seperti kejadian perdarahan varises, atau secara langsung melalui penilaian HVPG. Pencapaian gradien tekanan kurang dari 12 mmHg atau penurunan 20% dari nilai awal berhubungan dengan penurunan Insidensi komplikasi yang signifikan.

2. Asites

Sekitar 5-10% pasien sirosis mengalami asites tiap tahunnya. Munculnya asites merupakan salah satu penanda prognosis buruk pada pasien sirosis, dengan adanya penurunan kesintasan lima tahun dari 80% pada pasien sirosis kompensata menjadi 30% pada pasien sirosis dekompensata dengan asites. Oleh karena itu, pasien dengan asites sebaiknya dipertimbangkan untuk dilakukan transplantasi hati. Patofisiologi utama terjadinya asites adalah retensi natrium oleh ginjal yang disebabkan oleh aktivasi sistem retensi natrium, yaitu sistem renin-angiotensin-aldosteron dan sistem saraf simpatetik. Menurunnya volume efektif akibat vasodilatasi arteri splanknik merupakan penentu terjadinya balans cairan positif yang menyebabkan peningkatan volume cairan ekstraselular. Klasifikasi asites dibagi berdasarkan banyaknya cairan dalam rongga abdomen, seperti pada Tabel 6 di bawah ini.

Tabel 6. Klasifikasi dan strategi tata laksana asites berdasarkan tingkat keparahan.

Klasifikasi dan definisi		Strategi tata laksana
Derajat 1 (asites ringan)	Gambaran asites yang hanya terdeteksi melalui pemeriksaan ultrasonografi	Tidak diperlukan tata laksana khusus
Derajat 2 (asites sedang)	Gambaran asites berupa distensi abdomen yang simetris	Restriksi natrium dan pemberian diuretik
Derajat 3 (asites besar)	Gambaran asites disertai distensi abdomen yang signifikan	Parasentesis volume besar dan albumin 8 gram/L cairan asites yang dikeluarkan, diikuti dengan restriksi natrium dan pemberian diuretic

Parasentesis diagnostik diindikasikan pada semua pasien dengan episode pertama asites derajat dua atau tiga, serta pada semua pasien yang membutuhkan perawatan akibat komplikasi sirosis. Penilaian kadar neutrofil, protein total, dan konsentrasi albumin, serta kultur cairan sebaiknya dilakukan. Kultur dengan setidaknya 10 mL cairan asites dilakukan untuk mengeksklusi kemungkinan terjadinya peritonitis bakterial. Peritonitis bakterial spontan ditegakkan apabila kadar neutrofil lebih dari 250 sel/ μ L. Pada kasus dengan kecurigaan penyebab asites tidak jelas, perhitungan gradien albumin serum-asites/*Serum Ascites Albumin Gradient* (SAAG) dapat membantu di mana $SAAG \geq 1,1$ g/dL mengindikasikan keterlibatan hipertensi portal dalam pembentukan asites. Pemeriksaan tambahan lain; seperti amilase, sitologi, atau kultur *Mycobacteria*; disesuaikan dengan gambaran klinis pasien. Seperti halnya pada pasien yang dicurigai mengalami infeksi yang serius, maka kultur darah dan cairan asites harus diambil sebelum regimen antibiotik diberikan pada pasien yang diduga mengalami SBP.

a. Asites tanpa komplikasi

Asites tanpa komplikasi adalah asites yang tidak terinfeksi, tidak berulang, dan tidak disertai dengan sindrom hepatorenal. Tidak ada tata laksana khusus terkait asites derajat 1. Pada asites derajat 2,

restriksi natrium dan peningkatan ekskresi natrium melalui diuretik membantu memperbaiki keseimbangan natrium yang berlebih. Hingga saat ini, tidak ditemukan bukti kuat terkait posisi tubuh tertentu pada tata laksana asites, meskipun posisi tubuh tegak mendukung reabsorpsi natrium oleh ginjal dan melemahkan respons diuretik. Terjadinya asites derajat 2 atau 3 pada pasien sirosis berhubungan dengan kesintasan yang lebih buruk. Oleh karena itu, transplantasi hati sebaiknya tetap dipertimbangkan sebagai pilihan terapi potensial.

1) Restriksi natrium

Pada pasien sirosis tanpa asites, restriksi natrium profilaksis tidak disarankan. Sebaliknya, restriksi natrium memperbaiki asites pada 10% pasien, terutama pada pasien dengan asites onset baru. Asupan natrium dipertahankan antara 80-120 mmol/hari setara dengan 4.6-6.9 gram garam/hari. Restriksi natrium yang lebih ketat tidak direkomendasikan karena berisiko mengganggu status nutrisi. Diet dengan asupan natrium yang sangat rendah (<40 mmol/hari), sebaiknya dihindari karena dapat menimbulkan komplikasi akibat diuretik dan mengganggu status nutrisi pasien. Restriksi cairan hanya disarankan pada pasien hiponatremia hipervolemik dengan kadar natrium <130 mEq/L disertai asites dan/atau edema.

2) Diuretik

Tujuan pemberian diuretik adalah pencapaian balans cairan negatif yang mengacu pada penurunan berat badan. Idealnya, penurunan berat badan tidak melebihi 500 mg/hari pada pasien tanpa edema perifer dan tidak melebihi 1000 mg/hari pada pasien dengan edema perifer untuk menghindari kontraksi volume plasma yang dapat menyebabkan gagal ginjal atau hiponatremia. Efektivitas pemberian diuretik dalam mengontrol asites sekitar 90% pada pasien tanpa gangguan ginjal.

Pada pasien sirosis, hiperaldosteronisme sekunder memainkan peran utama dalam retensi natrium sehingga obat-obatan dengan kerja anti mineralokortikoid atau antagonis aldosteron (contoh: spironolakton, canrenone, K-canrenoate) menjadi pilihan utama tata laksana asites. Dosis maksimal yang direkomendasikan adalah 400 mg/hari. Terkait dengan efek anti mineralokortikoid yang

lambat, dosis obat-obatan ini sebaiknya tidak dinaikkan dalam kurun waktu kurang dari 72 jam.

Pada pasien dengan asites yang sudah berlangsung lama, reabsorpsi natrium pada tubulus proksimal dapat terjadi sehingga pada kelompok pasien ini, diuretik kuat (*loop diuretic*) dapat diberikan. Perlu diingat, kelompok diuretik ini sebaiknya dikombinasikan dengan anti mineralokortikoid dan tidak menggantikan kerja anti mineralokortikoid. Indikasi pemberian anti mineralokortikoid tunggal atau kombinasi dengan diuretik kuat hingga saat ini masih diperdebatkan. Hasil penelitian yang membandingkan efektivitas pemberian anti mineralokortikoid tunggal dengan dosis titrasi disertai pemberian diuretik kuat pada pasien yang tidak respons dan pemberian kombinasi anti mineralokortikoid dan diuretik kuat secara bersamaan menyimpulkan bahwa kombinasi anti mineralokortikoid dan diuretik kuat merupakan pendekatan paling adekuat pada pasien dengan asites rekuren, namun tidak direkomendasikan pada pasien dengan episode awal asites. Pasien dengan asites onset awal dapat diberikan anti mineralokortikoid tunggal dengan dosis awal 50-100 mg/hari. Pasien dengan asites rekuren atau edema perifer sebaiknya diberikan kombinasi spironolakton 100 mg/hari dengan furosemid 40 mg/hari. Bila tidak didapatkan respons terapi yang adekuat, penilaian kepatuhan terhadap diet rendah natrium dan terapi diuretik dilakukan melalui anamnesis dan penilaian ekskresi natrium urin 24 jam. Bila rasio natrium/kalium urin >1 , maka pasien seharusnya memberikan respons baik terhadap terapi. Semakin tinggi rasionya, semakin tinggi ekskresi natrium urin. Pada pasien dengan kepatuhan yang baik, namun asites masih belum terkontrol, dosis diuretik dapat ditingkatkan dengan menggandakan dosis (rasio 1:1) hingga dosis maksimal spironolakton (400 mg/hari) dan furosemid (160 mg/hari) tercapai. Setelah mobilisasi asites tercapai, dosis diuretik sebaiknya diturunkan bertahap hingga dosis terendah yang dibutuhkan untuk mengontrol asites agar dapat meminimalisasi efek samping. Pada pasien yang mendapatkan anti mineralokortikoid/antagonis aldosteron namun tidak memberikan respon terapi adekuat (yang ditandai dengan penurunan berat badan kurang dari 2 kg/minggu),

atau pada pasien yang mengalami kondisi hiperkalemia; maka furosemid dapat diberikan sebagai terapi tambahan dengan menaikkan dosis bertahap (mulai dari 40 mg/hari hingga 160 mg/hari; rentang kenaikan 40 mg).

Efek samping yang harus diperhatikan pada pemberian diuretik adalah ketidakseimbangan cairan dan elektrolit, seperti hiponatremia, dehidrasi, gangguan ginjal, hiperkalemia atau hipokalemia, dan selanjutnya, ensefalopati hepatikum. Untuk itu, diperlukan evaluasi elektrolit serum dan urin dalam dua minggu awal inisiasi diuretik atau setelah modifikasi dosis. Selain itu, terapi diuretik juga umumnya tidak direkomendasikan untuk pasien dengan ensefalopati hepatikum *overt* dan persisten. Spironolakton juga memiliki kecenderungan untuk menimbulkan ginekomastia dan kram otot pada beberapa pasien. Pada pasien dengan efek samping yang signifikan, alternatif diuretik yang diberikan adalah amiloride, meskipun efektivitasnya lebih rendah dibandingkan antagonis aldosteron. Pada dasarnya, seluruh terapi diuretik, baik furosemid maupun antagonis aldosteron, sebaiknya dihentikan apabila timbul komplikasi hiponatremia berat (konsentrasi natrium serum <125 mEq/L), gagal ginjal akut, perburukan ensefalopati hepatikum, atau kram otot yang tidak dapat ditoleransi oleh pasien. Pemberian furosemid juga sebaiknya dihentikan jika pasien mengalami hipokalemia berat (kadar kalium serum <3 mEq/L). Sebaliknya, antagonis aldosteron dapat dipertimbangkan untuk dihentikan apabila timbul hiperkalemia berat (kadar kalium serum >6 mEq/L).

Pada pasien dengan asites besar atau derajat 3, pilihan terapi pertama adalah parasentesis volume besar. Tindakan parasentesis umumnya memiliki risiko komplikasi lokal yang sangat rendah, terutama perdarahan, bahkan pada pasien dengan INR >1.5 atau trombosit $<50,000/\mu\text{L}$. Tidak ada bukti adekuat yang mendukung transfusi profilaksis *fresh frozen plasma* (FFP) atau trombosit konsentrat pada pasien sebelum parasentesis. Kontraindikasi dilakukannya parasentesis volume besar antara lain pasien yang tidak kooperatif, infeksi kulit abdomen pada titik pungsi, kehamilan, koagulopati berat (disertai gambaran koagulasi intravaskular diseminata), dan distensi usus yang berat.

Parasentesis volume besar sebaiknya dilakukan dengan panduan USG untuk mencegah risiko efek samping.

Saat ini, parasentesis volume besar (lebih dari 5 liter) masih direkomendasikan sebagai tata laksana lini pertama pada pasien dengan asites masif atau asites derajat 3, yang dilakukan dalam satu sesi tunggal. Bila dibutuhkan, parasentesis volume besar juga dapat dilakukan pada pasien dengan gagal ginjal akut atau peritonitis bakterial spontan. Namun demikian, pengambilan cairan asites dalam volume besar berpotensi menyebabkan penurunan volume efektif darah lebih lanjut, yang disebut sebagai disfungsi sirkulasi pasca parasentesis. Manifestasi klinis yang timbul berupa gagal ginjal, hiponatremia dilusional, ensefalopati hepatikum, dan penurunan kesintasan. Untuk menghindari hal tersebut, ekspansi volume plasma di akhir parasentesis perlu dilakukan. Salah satu ekspansi volume plasma adalah albumin. Penggunaan albumin 20% atau 25% direkomendasikan untuk diberikan setelah paracentesis >5 L selesai dengan dosis 8 g albumin/L cairan asites yang dikeluarkan. Albumin (sebagai larutan 20% atau 25%) dapat dipertimbangkan setelah paracentesis <5 L dengan dosis 8 g albumin/L cairan asites yang dikeluarkan pada pasien dengan atau risiko tinggi cedera ginjal akut pasca paracentesis. Pemberian ekspansi volume plasma, seperti dextran-70 (8 gram/L cairan asites yang diambil), polygeline (150 ml/L), cairan saline (170 ml/L), memperlihatkan efektivitas yang serupa dengan albumin 20% (8 gram/L) ketika cairan yang dikeluarkan kurang dari lima liter. Meta-analisis yang dilakukan oleh Bernardi, dkk. memperlihatkan superioritas albumin dibandingkan ekspander plasma lainnya dalam mencegah terjadinya disfungsi sirkulasi pasca parasentesis dan komplikasi klinis lain, seperti hiponatremia dan risiko mortalitas. Tindakan parasentesis volume besar disertai pemberian albumin lebih efektif dan aman dibandingkan pemberian diuretik. Namun demikian, parasentesis tidak mengatasi abnormalitas patofisiologi terjadinya asites sehingga pemberian diuretik dibutuhkan untuk mencegah pembentukan asites kembali.

Pada pasien dengan asites disertai peritonitis spontaneous bakterial dengan peningkatan kreatinin serum dapat diberikan 1,5 g

albumin/kg dalam waktu 6 jam setelah diagnosis, diikuti dengan 1 g/kg pada hari ke-3.

Obat anti-inflamasi non-steroid (OAINS) bekerja dengan menghambat sintesis prostaglandin renal. Pada pasien sirosis dengan hipertensi portal, penggunaan OAINS sebaiknya dihindari dengan pertimbangan OAINS dapat memperberat kerusakan ginjal hingga mencetuskan sindrom hepatorenal. Penghambatan sintesis prostaglandin menyebabkan penurunan perfusi ginjal, penurunan laju filtrasi glomerulus dan retensi natrium yang nyata. Prostaglandin dibutuhkan pada pasien sirosis untuk melawan kerja renin-angiotensin-aldosteron dan sistem simpatetik yang menyebabkan vasokonstriksi ginjal. Pemberian OAINS meningkatkan risiko gagal ginjal akut, hiponatremia, dan resistensi diuretik. Pemeliharaan tekanan arteri yang adekuat pada pasien sirosis dengan asites diperantarai oleh aktivasi sistem vasokonstriksi endogen. Oleh karena itu, penggunaan obat-obatan penyekat reseptor angiotensin II, inhibitor enzim pengubah angiotensin, dan penyekat adrenergik alfa-1 sebaiknya dihindari karena dapat menyebabkan hipotensi arterial dan gangguan fungsi ginjal. Antibiotik golongan aminoglikosida juga sebaiknya dihindari karena meningkatkan insidensi nefrotoksisitas.

Rekomendasi

Restriksi natrium dan tirah baring

1. Pada pasien dengan asites sedang tanpa komplikasi, konsumsi natrium dibatasi 80-120 mmol/hari atau setara dengan 4.6-6.9 gram garam/hari. (A1)
2. Diet dengan asupan natrium yang sangat rendah (<40 mmol/hari) sebaiknya dihindari karena berisiko untuk terjadinya komplikasi akibat diuretik dan mengganggu status nutrisi pasien. (B1)
3. Tirah baring berkepanjangan tidak disarankan terkait terbatasnya bukti adekuat dalam tata laksana asites. (C1)

Terapi diuretik

1. Pasien dengan episode pertama asites derajat 2 sebaiknya diberikan antagonis aldosteron tunggal dengan dosis awal 100 mg/hari dinaikkan bertahap setiap 72 jam (dengan rentang 100 mg) hingga dosis maksimal 400 mg/hari bila respons belum adekuat. (A1)
2. Pasien yang tidak memberikan respons terhadap antagonis aldosteron tunggal, didefinisikan sebagai penurunan berat badan kurang dari 2 kg/minggu, atau pada pasien yang mengalami hiperkalemia, furosemid dapat diberikan sebagai terapi tambahan dengan titrasi dosis bertahap mulai dari 40 mg/hari hingga dosis maksimal 160 mg/hari (dengan rentang kenaikan 40 mg). (A1)
3. Pasien dengan asites lama atau rekuren sebaiknya diberikan kombinasi antagonis aldosteron dan furosemid, dengan titrasi dosis yang disesuaikan dengan respon pasien. (A1)
4. Pada pasien dengan terapi diuretik, penurunan berat badan disarankan tidak melebihi 500 mg/hari pada pasien tanpa edema perifer dan tidak melebihi 1000 mg/hari pada pasien dengan edema perifer. (B1)
5. Bila asites sudah terkontrol, dosis diuretik diturunkan bertahap hingga dosis terendah yang paling efektif. (C1)
6. Pada pasien dengan perdarahan saluran cerna, gangguan ginjal, ensefalopati hepatikum, hiponatremia, atau gangguan pada konsentrasi kalium serum, kelainan tersebut sebaiknya diatasi sebelum memulai terapi diuretik. (C1)
7. Terapi diuretik umumnya tidak direkomendasikan pada pasien dengan ensefalopati hepatikum *overt* yang persisten. (C1)
8. Evaluasi klinis dan elektrolit sebaiknya dilakukan pada minggu-minggu awal dimulainya terapi diuretik untuk menilai terjadinya efek samping. (A1)
9. Seluruh diuretik, baik furosemid maupun antagonis aldosteron, sebaiknya dihentikan apabila timbul hiponatremia berat (konsentrasi natrium serum <125 mEq/L), gagal ginjal akut, perburukan ensefalopati hepatikum, atau kram otot yang tidak dapat ditoleransi. (C1)

Rekomendasi

Terapi diuretik

Furosemid sebaiknya dihentikan apabila timbul hipokalemia berat (<3 mEq/L). Antagonis aldosteron sebaiknya dihentikan apabila timbul hiperkalemia berat (>6 mEq/L). (C1)

Rekomendasi

Parasentesis volume besar

Parasentesis volume besar (lebih dari 5 liter) merupakan terapi lini pertama pada pasien dengan asites besar atau derajat 3, yang dilakukan dalam satu sesi tunggal. (A1)

Pemberian ekspander volume plasma sebaiknya dilakukan setelah parasentesis volume besar untuk menghindari terjadinya disfungsi sirkulasi pasca parasentesis. (A1) Pemberian ekspander volume plasma sebaiknya menggunakan albumin (20% atau 25%) (8 gram/L cairan asites yang dikeluarkan) karena lebih efektif dibandingkan pilihan ekspander plasma lainnya. (A1)

Pasca parasentesis volume besar, pasien sebaiknya diberikan dosis diuretik minimal untuk mencegah terbentuknya asites kembali. (A1)

Jika diperlukan, parasentesis volume besar dapat dilakukan pada pasien dengan gagal ginjal akut atau peritonitis bakterial spontan. (C1)

Obat yang dikontraindikasikan pada pasien asites

Obat anti inflamasi non-steroid sebaiknya tidak digunakan pada pasien dengan asites karena meningkatkan retensi natrium, hiponatremia dan gagal ginjal akut. (B1)

Penyekat reseptor angiotensin II, inhibitor enzim pengubah angiotensin, dan penyekat adrenergik alfa-1 sebaiknya tidak digunakan pada pasien dengan asites terkait peningkatan risiko gangguan ginjal. (B1)

Penggunaan aminoglikosida tidak disarankan terkait risiko gagal ginjal akut yang meningkat, kecuali terdapat infeksi bakteri yang tidak dapat diatasi dengan golongan antibiotik lain. (B1)

b. Asites Refrakter

Asites refrakter adalah asites yang tidak dapat dimobilisasi atau berulang cepat (misalnya, setelah paracentesis volume besar) yang tidak dapat dicegah dengan terapi medikamentosa. Dengan kata lain, diet restriksi natrium dan pemberian diuretik dosis maksimal tidak memberikan respons yang adekuat. Kriteria diagnostik asites refrakter diperlihatkan pada Tabel 7 di bawah. Asites refrakter merupakan salah satu penanda prognosis buruk untuk pasien, dengan durasi kesintasan rata-rata selama enam bulan. Istilah lain, yaitu asites rekuren, digunakan untuk mendefinisikan asites yang berulang setidaknya tiga kali dalam satu tahun dan membutuhkan perawatan rumah sakit akibat akumulasi berulang asites. Pasien dalam kategori ini membutuhkan pendekatan terapeutik lain selain medikamentosa.

Tabel 7. Definisi dan Kriteria Diagnostik Asites Refrakter.

Definisi	
<i>Diuretic-resistant ascites</i>	Asites yang tidak dapat dimobilisasi atau berulang cepat yang tidak dapat dicegah karena respons yang tidak adekuat dengan restriksi natrium dan terapi diuretik.
<i>Diuretic-intractable ascites</i>	Asites yang tidak dapat dimobilisasi atau berulang cepat yang tidak dapat dicegah karena munculnya komplikasi akibat diuretik yang menghambat tercapainya dosis efektif diuretik.
Kriteria Diagnostik	
Durasi terapi	Pasien sudah dalam terapi diuretik intensif (spironolakton 400 mg/hari dan furosemid 160 mg/hari) setidaknya satu minggu dan dalam restriksi natrium <90 mmol/hari.
Respons inadekuat	Penurunan berat badan rerata <800 gram setelah empat hari dan ekskresi natrium urin lebih rendah daripada asupan natrium.
Rekurensi awal asites	Munculnya kembali asites derajat 2 atau 3 dalam waktu 4 minggu setelah mobilisasi awal.

Komplikasi akibat diuretik	<ul style="list-style-type: none">- Ensefalopati hepatikum akibat diuretik: ensefalopati yang timbul tanpa adanya faktor pencetus lain.- Gangguan ginjal akibat diuretik: peningkatan kreatinin serum >100% hingga >2 mg/dL (177 µmol/L) pada pasien dengan asites yang respons terhadap terapi.- Hiponatremia akibat diuretik: penurunan kadar natrium serum >10 mEq/L hingga <125 mEq/L.- Hipo- atau hiperkalemia akibat diuretik: perubahan kadar kalium hingga <3 mEq/L atau >6 mEq/L.- Kram otot yang tidak dapat dijelaskan.
----------------------------	--

a. Parasentesis volume besar dan terapi diuretic

Dalam penatalaksanaan asites refrakter, parasentesis volume besar merupakan terapi yang aman dan efektif, yang disertai pemberian albumin untuk mencegah disfungsi sirkulasi pasca parasentesis. Di sisi lain, pemberian diuretik sebaiknya dihentikan saat penegakkan asites refrakter. Terapi diuretik dapat dipertimbangkan untuk dilanjutkan apabila ditoleransi baik oleh pasien dengan ekskresi natrium ginjal lebih dari 30 mmol/hari. Studi oleh Hasan, dkk (2024) menemukan bahwa pada pasien asites yang membutuhkan parasentesis volume besar, tambahan terapi albumin merupakan terapi yang lebih *cost-effective* (€1425/QALY) untuk dibandingkan pemberian gelatin dalam tiga bulan di fasilitas pelayanan kesehatan dengan sumber daya yang terbatas (batas rasio ICER-QALY sebesar €3853/QALY).

b. Peran albumin jangka panjang pada asites

Pada sirosis tingkat lanjut, terjadi penurunan kadar serum albumin. Terapi albumin diharapkan dapat memperbaiki hipoalbuminemia dan meningkatkan tekanan onkotik, sehingga memperlambat pembentukan asites. Namun, hipoalbuminemia secara sendiri tidak berperan besar dalam patogenesis asites,

karena normalisasi tekanan onkotik tidak memastikan adanya kontrol asites pada pasien yang sudah mendapatkan terapi diuretik. Hipovolemia efektif akibat vasodilatasi arteri perifer merupakan penyebab terjadinya retensi air dan natrium pada sirosis, sehingga terbentuk asites. Maka, efek positif albumin dalam menatalaksana asites mungkin karena ekspansi volume darah dan efek pleiotropik lainnya, seperti peran antioksidan, mengikat protein-protein yang penting, regulasi fungsi endotel, serta peran dalam respon inflamasi.

Pada studi klinis ANSWER, Caraceni, dkk (2018), menemukan bahwa pemberian kombinasi terapi diuretik dan albumin jangka panjang pada pasien sirosis dekompensata dengan asites, dapat mengurangi angka mortalitas, meningkatkan kesintasan 18 bulan, serta mengurangi kebutuhan parasentesis terapeutik, dibandingkan terapi diuretik saja. Selain itu, kelompok pasien yang mendapat terapi albumin jangka panjang juga mengalami jumlah komplikasi SBP, HRS, dan EH yang lebih sedikit, serta peningkatan kualitas hidup berdasarkan indeks utilitas EQ-5D dan skala VAS.

Terapi albumin secara umum dianggap sebagai terapi dengan biaya tinggi, sehingga diperlukan analisis *cost-effectiveness* pada terapi albumin jangka panjang. Studi oleh Caraceni juga menemukan bahwa kelompok pasien yang mendapat terapi albumin mengalami jumlah rawat inap, durasi rawat inap, kebutuhan parasentesis, dan kebutuhan terapi komplikasi lain yang lebih rendah dibandingkan yang tidak mendapat terapi albumin, sehingga bila dianalisis secara keseluruhan, rasio *incremental cost-effectiveness* dengan *quality-adjusted life years* (ICER-QALY) sebesar €21265/QALY, dibawah batas biaya yang ditetapkan oleh panduan NICE yaitu €35000/QALY, sehingga dapat dianggap *cost-effective*.

c. *Transjugular intrahepatic portosystemic shunt (TIPS)*

Pilihan terapi lainnya untuk asites refrakter adalah pembuatan pirau portosistemik transjugular intrahepatik (TIPS), di mana stent intrahepatik akan diletakkan di antara vena hepatika dan vena porta dengan tujuan dekompresi portal untuk mencegah berulangnya asites. Gradien tekanan portal yang diharapkan

untuk mengontrol asites masih belum jelas, namun dapat lebih rendah dari 12 mmHg, yang telah tervalidasi untuk mencegah perdarahan berulang pada varises esofagus. Penempatan *stent* tersebut akan merangsang vasodilatasi arteri perifer dalam jangka waktu yang singkat. Dalam 4-6 minggu, akan terjadi peningkatan volume efektif dan fungsi ginjal, yang kemudian meningkatkan ekskresi natrium ginjal. Meskipun demikian, beberapa faktor dapat memperlambat natriuresis pasca TIPS, seperti usia lanjut dan penurunan fungsi ginjal sebelum TIPS. Gangguan intrinsik ginjal juga dapat menghambat efek natriuresis yang diharapkan. Selain mengontrol asites, TIPS juga memberikan efek positif pada balans nitrogen dan nutrisi, serta perbaikan kualitas hidup. Sebaliknya, komplikasi utama prosedur TIPS adalah ensefalopati hepatikum yang terjadi pada hampir 50% pasien dengan penggunaan *bare stent graft*. Angka komplikasi ini menurun hingga 18% dengan penggunaan *polytetrafluoroethylene (PTFE)-covered stent*, terutama dengan diameter 8 mm bila dibandingkan dengan stent berdiameter 10 mm. Umumnya, prosedur TIPS tidak direkomendasikan pada pasien dengan kadar bilirubin serum >3 mg/dl, hitung trombosit $<75,000$, ensefalopati hepatikum derajat ≥ 2 atau kronik, infeksi penyerta aktif, gagal ginjal progresif, disfungsi diastolik atau disfungsi sistolik berat, atau hipertensi pulmoner. Meta-analisis terkait efek klinis TIPS menggunakan *bare stent* pada pasien dengan asites refrakter menyimpulkan dua hal: TIPS mampu mengontrol asites refrakter lebih baik dibandingkan dengan paracentesis volume besar, serta terdapat peningkatan Insidensi ensefalopati hepatikum pasca dilakukan TIPS. Dalam hal kesintasan, TIPS memperlihatkan hasil yang berbeda dan inkonsisten terkait derajat keparahan penyakit. Data yang ada hingga saat ini memperlihatkan perbaikan kesintasan pasca TIPS dibandingkan paracentesis volume besar pada pasien dengan asites rekuren, namun tidak lebih baik pada pasien dengan asites refrakter. Pemilihan kandidat pasien yang akan menjalani TIPS menjadi langkah penting untuk memaksimalkan efek positif TIPS.

d. Terapi lain

Vasodilatasi arteri splanknik berperan penting dalam patogenesis terjadinya asites sehingga penggunaan vasokonstriktor telah diuji dalam tata laksana pasien dengan asites refrakter atau rekuren. Midodrin, suatu agonis adrenergik alfa-1, dapat memperbaiki hemodinamik sistemik dan ekskresi natrium oleh ginjal pada pasien sirosis dengan asites. Pada pasien sirosis dengan asites refrakter, midodrin memperbaiki hemodinamik sistemik secara signifikan tanpa komplikasi bermakna dan menunjukkan superioritas dalam kontrol asites pada 3 bulan pasca inisiasi terapi, namun tidak pada 1 dan 6 bulan pemberian terapi. Angka mortalitas tampak lebih rendah pada kelompok yang mendapat midodrin dibandingkan pasien yang mendapat terapi standar. Terapi lain yang dapat dipertimbangkan untuk digunakan adalah klonidin, agonis alfa-2 yang bekerja sentral sekaligus agen simpatolitik. Klonidin telah dievaluasi sebagai terapi tambahan pada pasien dengan sirosis dan asites refrakter. Pemberian klonidin sebagai terapi tambahan diuretik pada pasien sirosis dan asites selama tiga bulan memberikan respons lebih baik terhadap diuretik pada 60% kasus dibandingkan diuretik tunggal. Terapi lain yang telah dievaluasi pada kondisi sirosis hati dan asites refrakter adalah antagonis reseptor vasopresin V2, berupa vaptan. Tolvaptan bekerja pada ginjal dan merangsang diuresis. Uji acak terkontrol memperlihatkan tolvaptan lebih efektif dibandingkan plasebo dalam mengatasi gejala klinis terkait asites. Kendatipun demikian, efektivitas tolvaptan menurun seiring dengan penghentian obat, sedangkan *Food and Drug Administration* (FDA) menetapkan pemberian tolvaptan tidak lebih dari 30 hari. FDA juga tidak merekomendasikan penggunaan vaptan pada pasien dengan penyakit hati kronik karena kemungkinan terjadinya efek samping cedera hati berat masih belum dapat disingkirkan. Oleh karena itu, penggunaan terapi-terapi lain tersebut, hingga saat ini, masih belum dapat direkomendasikan untuk asites refrakter dan rekuren karena masih membutuhkan validasi lebih lanjut melalui uji acak klinis dengan *power* dan

metodologi yang lebih baik dibandingkan studi-studi sebelumnya.

Penggunaan pompa subkutan dengan sumber energi menggunakan baterai yang memindahkan asites dari rongga peritoneum ke kantong kemih. Setiap 5-10 menit, sekitar 5-10 mL volume asites dipindahkan ke kantong kemih, dengan rerata volume harian mencapai 500-2500 mL. Penelitian oleh Bellot, dkk. dan Stirnimann, dkk. memperlihatkan adanya penurunan jumlah dan volume paracentesis secara signifikan pada pasien dengan sirosis lanjut dan asites refrakter. Meskipun demikian, tidak ditemukan perbaikan kesintasan pada penggunaan pompa subkutan tersebut. Sebaliknya, pompa subkutan dihubungkan dengan Insidensi efek samping yang lebih tinggi, yang umumnya digambarkan dengan gangguan ginjal akut.

Pada pasien dengan asites refrakter yang bukan kandidat TIPS dan pasien dalam perawatan paliatif, dapat dipertimbangkan pemilihan drainase kontinu. Kateter peritoneal dapat diletakkan secara perkutan menggunakan teknik *tunnel* ataupun *non-tunnel* bergantung pada jenis kateter yang digunakan dan status klinis pasien. Dari penelitian, didapatkan tingkat kesuksesan dalam hal teknik pemasangan mencapai 100%. Angka patensi didapatkan cukup tinggi terutama pada penggunaan kateter *tunnel*. Drainase dapat dilakukan di rumah dan angka komplikasi cukup rendah dengan edukasi penggunaan kateter yang adekuat pada pasien dan anggota keluarga. Frekuensi drainase dapat disesuaikan dengan kebutuhan pasien. Meskipun demikian, terdapat beberapa efek samping yang harus diwaspadai, yaitu hiponatremia, peningkatan kreatinin, dan risiko infeksi. Penggunaan kateter drainase kontinu yang dibatasi hanya 72 jam tidak terbukti menyebabkan infeksi. Di sisi lain, penggunaan kateter drainase lebih dari 12 minggu berhubungan dengan tingkat infeksi yang bermakna, terutama dalam hal terjadinya peritonitis.

Rekomendasi

Parasentesis volume besar berulang disertai albumin (8 g/L cairan asites yang dikeluarkan) direkomendasikan sebagai terapi lini pertama untuk asites refrakter. (A1)

Diuretik sebaiknya dihentikan pada pasien asites refrakter tanpa ekskresi natrium ginjal >30 mmol/hari dalam terapi diuretik. (C1)

TIPS dapat dipertimbangkan pada pasien dengan asites refrakter atau rekuren (A1), atau pada kondisi parasentesis tidak efektif untuk mengontrol asites. (C1)

Pemasangan TIPS direkomendasikan pada pasien dengan asites rekuren terkait kesintasan yang lebih baik dan pada pasien dengan asites refrakter terkait kontrol asites yang lebih baik. (A1)

Prosedur TIPS umumnya tidak direkomendasikan pada pasien dengan bilirubin serum >3 mg/dl dan trombosit <75,000, ensefalopati hepatikum derajat ≥ 2 atau kronik, infeksi penyerta yang aktif, gagal ginjal progresif, disfungsi diastolik atau sistolik berat, atau hipertensi pulmonal. (C1)

Hingga saat ini, terapi tambahan klonidin atau midodrin selain diuretik tidak bisa direkomendasikan. (C1)

Penggunaan kateter drainase kontinu sebaiknya dipertimbangkan pada pasien dengan asites refrakter yang bukan kandidat TIPS dan pasien dalam perawatan paliatif. Risiko infeksi meningkat signifikan pada pasien dengan kateter drainase lebih dari 12 minggu. (B1)

3. Hidrotoraks Hepatis

Hidrotoraks hepatis adalah akumulasi cairan transudat di rongga pleura, biasanya lebih dari 500 ml, pada pasien sirosis dekompensata tanpa penyakit penyerta kardiopulmoner atau gangguan pleura. Sekitar 4–10% pasien sirosis lanjut mengalami komplikasi ini. Adanya tekanan negatif intratorakal dan tekanan positif intraabdominal menyebabkan pergerakan cairan asites melalui defek diafragma (lokus minoris) yang menyebabkan terjadinya hidrotoraks hepatis. Lokus minoris tersebut biasanya berada pada bagian tendinosa dari diafragma yang umumnya tertutup oleh pleuroperitoneum. Hidrotoraks hepatis sangat jarang ditemukan tanpa adanya penyerta asites. Adanya komplikasi ini merupakan penanda prognosis buruk pada pasien dengan rerata kesintasan 8–12 bulan.

Ketika efusi pleura ditemukan pada pasien sirosis, kemungkinan penyebab kardiopulmoner serta penyakit pleura primer perlu disingkirkan. Torakosentesis diagnostik diperlukan untuk menyingkirkan kemungkinan infeksi bakteri. Efusi pleura pada hidrotoraks hepatis umumnya ditemukan pada pleura kanan disertai gambaran transudat dengan temuan analisis cairan pleura berupa: hitung sel <250 *polymorphonuclear leukocytes* (PMN)/mm³, konsentrasi protein <2.5 gram/dL, rasio protein cairan/serum <0.5 dengan gradien albumin serum-cairan pleura >1.1 gram/dL, dan rasio laktat dehidrogenase (LDH) cairan/serum $<2:3$. Sama halnya dengan cairan asites, hepatik hidrotoraks pada pasien sirosis mengandung kadar komplemen dan aktivitas opsonisasi yang rendah. Hal ini menyebabkan pasien mudah jatuh ke dalam kondisi empiema bakterial spontan.

Terapi lini pertama dalam tata laksana hidrotoraks hepatis adalah mengatasi asites dengan diuretik dan/atau parasentesis volume besar. Tidak jarang, efusi pleura bertahan meskipun asites telah teratasi (hepatik hidrotoraks refrakter). Dalam kondisi ini, torakosentesis terapeutik tetap dibutuhkan. Torakosentesis sebaiknya tidak lebih dari dua liter dalam satu sesi tunggal untuk menghindari risiko edema pulmoner re-ekspansi. Pada kondisi hidrotoraks hepatis rekuren, torakosentesis terapeutik hanya memberikan manfaat terapeutik sementara. Tindakan torakosentesis berulang dikaitkan dengan peningkatan risiko pneumotoraks, infeksi pleura dan jaringan lunak, serta perdarahan. Seringnya komplikasi tersebut menyebabkan penggunaan drainase pleural jangka panjang tidak direkomendasikan. Dalam kondisi hidrotoraks hepatis refrakter, transplantasi hati menjadi pilihan terbaik. Di sisi lain, TIPS dapat menjadi terapi yang efektif atau menjadi terapi perantara selama menunggu transplantasi hati. Pleurodesis dengan menggunakan berbagai agen, seperti *talc*, tetrasiklin, doksisisiklin, bleomisin dan povidone-iodine, dapat menjadi pilihan ketika TIPS atau transplantasi hati tidak memungkinkan. Angka keberhasilan pleurodesis mencapai 72%, meskipun angka komplikasi yang menyertai cukup tinggi, yaitu sekitar 82%. Prosedur torakoskopik menggunakan *mersilene mesh* cukup efektif pada pasien dengan defek diafragma yang terlokalisasi dengan baik. Saat ini, pemasangan *mesh* pada defek diafragma direkomendasikan untuk dilakukan pada pasien-pasien yang memenuhi kriteria klinis yang sudah ditentukan sebelumnya. Hasil terbaik dapat tercapai ada pasien dengan sirosis non-lanjut dengan fungsi ginjal normal.

Infeksi dari hidrotoraks dikenal sebagai empiema pleura bakterial spontan. Hal ini cukup jarang terjadi, meskipun prevalensi pasti tidak diketahui. Empiema bakterial spontan berhubungan dengan peritonitis bakterial spontan pada sekitar 50% kasus. Diagnosis ditegakkan berdasarkan analisis cairan pleura yang diambil melalui torakosentesis dengan ditemukannya kultur cairan pleura yang positif disertai kenaikan neutrofil $>250/\text{mm}^3$ atau kultur negatif dengan kenaikan neutrofil $>500/\text{mm}^3$.

Rekomendasi

Pasien dengan hidrotoraks sebaiknya dievaluasi untuk eligibilitas transplantasi hati. (C1)

Diuretik dan torakosentesis direkomendasikan sebagai lini pertama tata laksana hepatik hidrotoraks. (C1)

Torakosentesis terapeutik diindikasikan pada pasien dengan keluhan sesak nafas. (C1)

Penggunaan drainase pleura jangka panjang sebaiknya tidak digunakan terkait komplikasi. (B1)

Pada beberapa pasien, insersi TIPS direkomendasikan pada kasus hepatik hidrotoraks rekuren. (B1)

Pleurodesis dapat disarankan pada pasien dengan hepatik hidrotoraks refrakter yang tidak memungkinkan dilakukan transplantasi hati atau insersi TIPS. Meskipun demikian, terjadinya komplikasi membatasi dilakukannya pleurodesis pada beberapa pasien. (A2)

Perbaikan defek diafragma menggunakan *mesh*, disarankan sebagai tata laksana hepatik hidrotoraks pada pasien dengan sirosis tidak lanjut tanpa disfungsi ginjal. (B2)

Empiema pleura bakterial spontan sebaiknya di tata laksana seperti peritonitis bakterial spontan. (B2)

4. Hiponatremia

Hiponatremia merupakan kelainan elektrolit tersering yang ditemukan pada pasien sirosis tahap lanjut. Hiponatremia, didefinisikan sebagai kadar natrium darah di bawah 130 mEq/L, yang dapat ditemukan pada 22% pasien sirosis. Sekitar 6% pasien memiliki kadar natrium darah ≤ 125 mEq/L dan 1.2% pasien memiliki kadar ≤ 120 mEq/L.

Pada pasien sirosis, mayoritas kasus hiponatremia (90%) masuk dalam kondisi hipervolemia (dilusional) akibat peningkatan volume cairan ekstraseluler. Pasien sirosis mengalami penurunan volume efektif darah akibat vasodilatasi sekunder arteri splanknik terhadap peningkatan produksi vasodilator. Hal ini menyebabkan aktivasi dari sistem renin-angiotensin-aldosteron dan penekanan ekskresi cairan akibat hormon antidiuretik yang berlebihan. Sekitar 10% kasus hiponatremia pada sirosis masuk dalam kondisi hipovolemia akibat diuresis yang berlebihan. Hiponatremia hipovolemia biasanya ditemukan pada pasien tanpa asites dan edema.

Hiponatremia dikorelasikan dengan prognosis yang buruk. Pasien sirosis dengan hiponatremia memiliki angka mortalitas dan morbiditas yang lebih tinggi, termasuk angka kesintasan setelah transplantasi hati yang lebih rendah. Hal ini mendorong dimasukkannya komponen natrium ke dalam perhitungan skor *Model for End-Stage Liver Disease* (MELD) yang dikenal sebagai MELD-Na. Skor MELD-Na merupakan prediktor kesintasan yang lebih baik pada kandidat transplantasi hati, terutama pada pasien dengan asites dan hiponatremia disertai skor MELD sedang (skor 15-24). Penggunaan MELD-Na dikorelasikan dengan penurunan 7% kematian selama masa tunggu transplantasi dibandingkan skor MELD konvensional. Tata laksana hiponatremia dipertimbangkan saat kadar natrium darah di bawah 135 mEq/L. Hiponatremia hipovolemia membutuhkan ekspansi volume plasma menggunakan cairan saline dan tata laksana faktor penyebab. Sebaliknya, target tata laksana hiponatremia hipervolemik adalah balans cairan negatif. Restriksi cairan hingga 1000 ml/hari dapat dipertimbangkan sebagai tata laksana hiponatremia hipervolemik untuk mencegah penurunan lebih lanjut kadar natrium. Restriksi cairan non-osmotik membantu mencegah penurunan kadar natrium serum lebih lanjut, namun jarang memperbaiki kondisi hiponatremia. Pemberian cairan hipertonik natrium klorida pada pasien dengan sirosis dekompensata dapat memperbaiki kondisi hiponatremia, namun dapat pula menginduksi terjadinya kondisi volume cairan berlebih dan memperburuk asites serta edema, sehingga penggunaannya harus dibatasi pada pasien dengan hiponatremia berat simptomatik yang dapat mengancam nyawa. Selain itu, penggunaan cairan hipertonik natrium klorida dapat diberikan pada pasien dengan hiponatremia berat yang akan menjalani transplantasi hati dalam beberapa hari ke depan. Koreksi cepat

lebih dari 8 mEq/L dalam 24 jam sebaiknya dihindari terkait risiko terjadinya sindrom demielinisasi osmotik. Transplantasi hati merupakan tata laksana definitif untuk penyakit hati lanjut dengan hiponatremia. Di sisi lain, pemberian albumin intravena juga menunjukkan manfaat. Meskipun demikian, data lebih lanjut dengan studi jangka panjang diperlukan untuk mengonfirmasi temuan ini.

Vaptan merupakan antagonis selektif reseptor arginine-vasopresin V2 pada duktus kolektivus yang bekerja pada ekskresi cairan bebas. Studi pada pasien dengan hiponatremia hipervolemia dilusional menyimpulkan tolvaptan memperbaiki konsentrasi natrium serum hingga lebih dari 135 mEq/L pada 41% pasien selama 4 hari dan 33% pasien pada hari ke-30. Meskipun demikian, FDA mengeluarkan peringatan keras terkait penggunaan tolvaptan pada pasien dengan penyakit hati terkait peningkatan enzim hati pada pasien dengan penyakit ginjal polikistik autosomal dominan. Suatu meta-analisis terkait efektivitas dan keamanan vaptan pada pasien sirosis dengan hiponatremia menunjukkan bahwa vaptan memperbaiki konsentrasi natrium serum dan mobilisasi asites, namun tidak ditemukan perbaikan kesintasan.

Rekomendasi

Hiponatremia (kadar natrium darah <130 mEq/L) pada pasien sirosis dihubungkan dengan prognosis yang buruk, terkait dengan peningkatan mortalitas dan morbiditas. Kelompok pasien ini sebaiknya dievaluasi untuk transplantasi hati. (B1)

Tata laksana penyebab dan pemberian cairan normal saline dapat dipertimbangkan pada kondisi hiponatremia hipovolemia. (C1)

Restriksi cairan hingga 1000 ml/hari dapat dipertimbangkan sebagai tata laksana hiponatremia hipervolemik untuk mencegah penurunan lebih lanjut kadar natrium. (C1)

Penggunaan cairan hipertonik dalam tata laksana hiponatremia hipervolemia sebaiknya dibatasi hanya pada pasien dengan komplikasi yang mengancam nyawa. Koreksi kadar natrium serum sebaiknya diperlambat (≤ 8 mEq/L per hari) bila gejala telah teratasi untuk menghindari komplikasi neurologis, seperti demielinisasi osmotik. (B1)

Pemberian albumin dapat disarankan pada kondisi hiponatremia hipervolemia. Namun, data yang ada masih sangat terbatas untuk mendukung penggunaannya. (B2)

Vaptan tidak disarankan untuk penggunaan rutin pada pasien sirosis

5. Peritonitis bakterial spontan

Peritonitis bakterial spontan (*spontaneous bacterial peritonitis/ SBP*) adalah infeksi bakteri pada cairan asites tanpa sumber infeksi intraabdomen yang jelas. Peritonitis bakterial spontan sering ditemukan pada pasien sirosis dengan asites. Prevalensi SBP pada pasien sirosis rawat jalan adalah sekitar 1.5% - 3.5% sedangkan pada pasien rawat inap mencapai 10%.

Translokasi bakteri dari usus, perubahan mekanisme pertahanan sistemik, dan defisiensi aktivitas antimikrobial pada cairan asites merupakan kunci penting terjadinya SBP. Translokasi bakteri terjadi akibat adanya pertumbuhan bakteri yang berlebihan (*bacterial overgrowth*) akibat gangguan transit kolon pada pasien sirosis. Hipertensi portal menyebabkan peningkatan permeabilitas kolon melalui hipoksia mukosa dan kerusakan oksidatif, stasis vaskular splanknik, serta kongesti mukosa kolon. Adanya peningkatan permeabilitas mukosa kolon mendukung terjadinya translokasi bakteri dari kelenjar getah bening ke darah dan kemudian

masuk ke cairan asites. Perubahan sistem imun sistemik diperlihatkan dengan adanya gangguan aktivitas fagositik pada sistem retikuloendotelial. Di sisi lain, kadar C3 dan aktivitas opsonisasi cairan asites yang rendah menyebabkan penurunan aktivitas antimikrobial pada cairan asites. Konsentrasi protein cairan asites memiliki korelasi positif dengan aktivitas opsonisasi cairan asites sehingga kadar protein cairan yang rendah (<1 gram/dL) merupakan faktor risiko SBP.

Pasien dengan SBP dapat memiliki satu atau lebih gejala berikut: gejala dan/atau tanda peritonitis lokal: nyeri abdomen, muntah, diare, ileus; tanda inflamasi sistemik: hiper- atau hipotermia, menggigil, abnormalitas jumlah leukosit, takikardi, dan/atau takipneu; perburukan fungsi hati; ensefalopati hepatikum; syok; gangguan ginjal; atau perdarahan saluran cerna.

Penegakkan diagnosis SBP memerlukan parasentesis diagnostik dengan menilai analisis dan kultur cairan asites. Diagnosis SBP ditegakkan bila ditemukan peningkatan hitung PMN absolut ≥ 250 sel/mm³ pada cairan asites, yang disebut sebagai asites neutrositik, tanpa adanya sumber infeksi intraabdomen. Jika kultur cairan asites terbukti positif disertai asites neutrositik maka diagnosisnya adalah asites neutrositik dengan kultur positif. Jika kultur asites negatif pada asites neutrositik, maka diagnosisnya menjadi asites neutrositik pada kultur negatif. Di sisi lain, bila pasien dengan kultur positif dari cairan asites tanpa disertai asites neutrositik maka diklasifikasikan sebagai bakterasites.

Penyebab tersering SBP yang ditemukan dari kultur adalah *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, dan *Streptococcus pneumoniae*. Kultur organisme ditemukan positif pada 60–70% kasus, sedangkan sisanya merupakan SBP dengan kultur negatif. Sebagian pasien dapat menunjukkan nilai PMN <250/mm³ namun dengan kultur cairan asites yang positif. Kondisi bakterasites ini dapat ditemukan pada kolonisasi bakteri sekunder akibat infeksi ekstrapéritoneal.

a. Tata Laksana SBP

Prognosis pasien dengan SBP sangat buruk. Angka mortalitas selama perawatan masih tinggi, yaitu sekitar 20–40%. Pentingnya diagnosis dini dan pemberian terapi yang adekuat merupakan langkah penting dalam memperbaiki prognosis pasien. Terapi antibiotik empirik harus diberikan segera setelah diagnosis SBP ditegakkan. Pemberian

antibiotik empirik pada SBP sebaiknya disesuaikan dengan kemungkinan bakteri penyebab (*community-acquired, health care-associated*, atau nosokomial), derajat keparahan infeksi, dan profil resistensi lokal.

Pemberian terapi dilakukan berdasarkan pada diagnosis yang ditegakkan. Pada kasus SBP, terapi antibiotik diberikan berdasarkan kultur resistensi mikroorganisme. Pasien SBP dengan kultur negatif atau positif di tata laksana dengan prinsip yang sama. Pada kasus asites non-neutrositik monomikrobial, terapi antibiotik juga diberikan berdasarkan hasil kultur pada pasien bergejala. Pada bakterasites polimikrobial, diberikan terapi antibiotik golongan sefalosporin generasi ketiga ditambahkan anti-anaerobik, seperti metronidazole.

Sefalosporin generasi ketiga menunjukkan efektivitas yang baik dalam terapi SBP. Resolusi infeksi didapatkan pada 77–98% pasien. Durasi pemberian terapi selama lima hari menunjukkan efektivitas yang sama dengan durasi sepuluh hari. Sebagai alternatif, amoksisilin/klavulanat (diberikan secara intravena, lalu dilanjutkan secara per oral) menunjukkan resolusi infeksi dan angka mortalitas yang sebanding dengan sefotaksim dengan biaya yang lebih murah, namun dengan risiko terjadinya hepatitis imbas obat yang lebih sering. Pemberian siprofloksasin intravena selama 7 hari menunjukkan resolusi infeksi yang serupa.

Dalam beberapa tahun terakhir, terlihat penurunan efektivitas sefotaksim yang dicurigai akibat pemberian profilaksis norfloksasin dan prosedur invasif. Pada negara dengan tingkat resistensi sefalosporin generasi ketiga yang tinggi, piperasilin/tazobaktam atau karbapenem merupakan antibiotik pilihan. Pasien dengan sirosis tahap lanjut rentan terhadap infeksi yang disebabkan oleh organisme resisten multi-obat (*multi-drug resistant organisms*) akibat perawatan rumah sakit yang berulang, prosedur invasif, serta pajanan terhadap antibiotik yang sering. Hal ini terlihat pada pasien dengan SBP nosokomial yang menunjukkan respon yang buruk terhadap sefalosporin generasi ketiga pada 25% - 66% kasus. Pada SBP nosokomial, golongan piperasilin/tazobaktam atau karbapenem merupakan antibiotik pilihan. Pada kondisi dicurigai adanya *carbapenemase-producing* dan *carbapenem-resistant non-carbapenemase-producing Enterobacteriaceae*, dapat diberikan tigesiklin atau kombinasi tigesiklin

dengan karbapenem. Pada kondisi lain di mana terdapat infeksi berat akibat *Pseudomonas aeruginosa* yang resisten terhadap karbapenem dan kuinolon, pemberian kombinasi amikasin/tobramisin atau kolistin + karbapenem/seftazidim dapat menjadi pilihan. Bila ditemukan adanya *Enterococci* yang resisten terhadap vankomisin, sebaiknya diberikan terapi dengan linezolid, daptomisin, atau tigesiklin. Adanya bakteri yang resisten meningkatkan risiko kematian akibat SBP hingga empat kali. Oleh karena itu, de-eskalasi antibiotik perlu pula dilakukan berdasarkan hasil kultur resistensi untuk meminimalisasi risiko resistensi.

Selain terapi antibiotik, pemberian albumin intravena sebagai terapi tambahan pada pasien SBP menunjukkan penurunan signifikan Insidensi sindrom hepatorenal tipe 1 dan penurunan angka mortalitas dibandingkan dengan pasien yang hanya mendapat terapi antibiotik. Menurut studi oleh Hasan, dkk (2024), terapi albumin bila dikombinasikan dengan antibiotik pada SBP juga dianggap lebih *cost-effective* dibandingkan antibiotik saja. Pemberian probiotik dapat digunakan sebagai terapi kombinasi dengan norfloksasin pada salah satu studi acak terkontrol yang dilakukan pada kelompok pasien sebagai pencegahan primer dan sekunder SBP. Tidak ada manfaat tambahan yang dilaporkan.

b. Profilaksis SBP

Terdapat tiga populasi pasien yang berisiko tinggi mengalami SBP: (1) pasien dengan perdarahan gastrointestinal akut, (2) pasien dengan konsentrasi protein dalam cairan asites yang rendah (<1 g/dL) tanpa riwayat SBP sebelumnya (profilaksis primer), dan (3) pasien dengan riwayat SBP sebelumnya (profilaksis sekunder). Suatu penelitian membandingkan pasien sirosis dengan kadar protein cairan asites yang rendah dengan gangguan hati lanjut (skor Child-Pugh ≥ 9 dan kadar bilirubin serum ≥ 3 mg/dL) atau adanya gangguan fungsi ginjal atau hiponatremia yang mendapatkan norfloksasin atau dengan plasebo sebagai terapi profilaksis primer. Pasien sirosis dengan konsentrasi protein cairan asites yang rendah dan/atau kadar bilirubin serum yang tinggi memiliki risiko terjadinya episode pertama SBP yang lebih besar. Pemberian norfloksasin (400 mg/hari per oral) jangka panjang memperlihatkan perbedaan rekurensi yang signifikan antara kelompok kontrol dan kelompok yang mendapat norfloksasin (68% vs

20%). Pada pasien dengan riwayat SBP, angka kumulatif terjadinya rekurensi dalam 1 tahun mencapai 70%. Oleh karena itu, pasien yang sembuh dari episode akut SBP sebaiknya dipertimbangkan untuk transplantasi hati. Penggunaan norfloksasin menurunkan probabilitas terjadinya rekurensi dari 68% menjadi 20%.

Rekomendasi

Terapi antibiotik empirik sebaiknya dimulai segera setelah diagnosis SBP ditegakkan. (B1)

Golongan sefalosporin generasi ketiga direkomendasikan sebagai antibiotik lini pertama untuk *community-acquired* SBP pada negara dengan tingkat resistensi bakteri yang rendah (A1). Pada negara dengan tingkat resistensi yang tinggi, piperasilin/tazobaktam atau carbapenem sebaiknya dipertimbangkan (B1).

Health care-associated SBP dan SBP nosokomial lebih mungkin untuk menunjukkan resistensi terhadap antibiotik. Piperasilin/tazobaktam sebaiknya diberikan pada area dengan resistensi multiobat yang rendah sedangkan karbapenem sebaiknya diberikan pada area dengan prevalensi ESBL-*producing enterobacteriaceae* yang tinggi. Karbapenem sebaiknya dikombinasikan dengan glikopeptida atau daptomisin atau linezolid untuk area dengan prevalensi tinggi bakteri gram positif *multi-drug resistance* (MDR). (A1)

De-eskalasi antibiotik dilakukan berdasarkan hasil kultur resistensi untuk meminimalisasi risiko resistensi. (B1)

Efektivitas antibiotik sebaiknya dievaluasi melalui parasentesis kedua pada 48 jam setelah terapi dimulai. Kegagalan antibiotik lini pertama perlu dicurigai jika terdapat perburukan tanda/gejala klinis dan/atau peningkatan atau tidak adanya penurunan (setidaknya 25%) dari jumlah leukosit dalam 48 jam. (B1)

Durasi terapi antibiotik sebaiknya diberikan selama 5–7 hari. (C1)

Pada kondisi tidak tersedianya norfloksasin, siprofloksasin 500 mg/hari direkomendasikan sebagai profilaksis primer maupun sekunder. Suatu uji kontrol tersamar ganda membuktikan bahwa pemberian siprofloksasin pada kelompok pasien dengan asites dan konsentrasi protein dalam cairan asites yang rendah (<1.5 g/dL) menunjukkan probabilitas kesintasan satu tahun yang lebih tinggi dibandingkan kelompok plasebo (86% vs 66%; $p<0.04$). Selain siprofloksasin, trimetoprim-sulfametoksazol oral 960 mg/hari, levofloxacin oral 250 mg/hari, atau seftriakson 1 gram intravena/hari dapat menjadi alternatif. Profilaksis primer dan sekunder diberikan hingga manifestasi klinis asites teratasi atau dilakukannya transplantasi hati, atau kematian. Dengan kata lain, profilaksis SBP diberikan selama masih ditemukannya asites. Hasil meta-analisis menemukan bahwa pemberian profilaksis menunjukkan efek preventif yang bermakna terhadap SBP (RR 0.2; 95% CI 0.07-0.52; $p=0.001$).

Rekomendasi

Profilaksis primer dengan norfloksasin (400 mg/hari) direkomendasikan pada pasien dengan skor Child-Pugh ≥ 9 dan bilirubin serum ≥ 3 mg/dL, dengan gangguan fungsi ginjal atau hiponatremia, dan konsentrasi protein cairan asites <1.5 g/dL. (A1)
Pemberian profilaksis sekunder dengan norfloksasin (400 mg/hari per oral) direkomendasikan pada pasien yang baru pulih dari episode SBP. (A1)

Siprofloksasin 500 mg/hari, levofloxacin 250 mg/hari, atau trimetoprim-sulfametoksazole oral 960 mg/hari dapat menjadi alternatif antibiotik profilaksis, baik primer maupun sekunder. (B1)
Antibiotik profilaksis diberikan hingga jangka waktu yang tidak dapat ditentukan selama masih ditemukan adanya asites (B1) atau dapat dihentikan bila ditemukan perbaikan klinis yang menetap. (C1)

Pasien yang baru pulih dari SBP memiliki kesintasan jangka panjang yang buruk dan sebaiknya dipertimbangkan untuk transplantasi hati. (B1)

6. Gangguan Ginjal

Pasien sirosis hati rentan untuk mengalami penyakit ginjal akut/*acute kidney injury* (AKI) dan memiliki risiko untuk mengalami progresi menjadi penyakit ginjal kronik (PGK). Selain berisiko untuk mengalami berbagai fenotip AKI, pasien sirosis juga dapat mengalami sindrom hepatorenal/*Hepatorenal syndrome* (HRS), yang merupakan suatu bentuk spesifik dari AKI (HRS-AKI) dan dapat terjadi pada pasien sirosis lanjut dengan asites, serta memiliki risiko mortalitas yang sangat tinggi. Pengenalan HRS-AKI sedini mungkin sangat penting karena pemberian vasokonstriktor splanknik dapat mengembalikan AKI dan dapat menjadi jembatan untuk transplantasi hati, yang merupakan satu-satunya pilihan terapi kuratif (Gambar 2).

AKI pada pasien sirosis ditentukan berdasarkan kriteria KDIGO, yaitu peningkatan kreatinin serum $\geq 0,3$ mg/dL dalam 48 jam atau peningkatan kreatinin serum $\geq 50\%$ dari *baseline* yang diketahui atau diduga terjadi dalam tujuh hari, dan/ atau produksi urin $\leq 0,5$ ml/kg selama ≥ 6 jam. *Staging* AKI berdasarkan kriteria KDIGO yang sebelumnya pernah didefinisi oleh ICA (Tabel 7). Penggunaan pemeriksaan kreatinin serum sebagai alat diagnostik untuk evaluasi fungsi ginjal pada pasien dengan sirosis hati masih memiliki beberapa keterbatasan. Namun demikian, hingga saat ini, metode pemeriksaan tersebut masih menjadi pilihan utama dalam menentukan diagnosis gangguan ginjal pada pasien dengan kelainan hati. Gangguan ginjal yang terjadi dapat merupakan cedera ginjal akut/*acute kidney injury* (AKI), penyakit ginjal akut/*acute kidney disease* dan penyakit ginjal kronik/*chronic kidney disease* (Tabel 7).

Baseline kreatinin serum diperlukan untuk menentukan diagnosis dan *staging* AKI. Namun, *baseline* kreatinin serum sulit untuk didapatkan. Sehingga, menentukan *baseline* kreatinin serum dapat menggunakan nilai kreatinin serum terendah yang didapatkan dalam 3 bulan terakhir. Bila nilai tersebut tidak didapatkan, maka nilai serum kreatinin terbaru hingga 12 bulan terakhir dapat digunakan. Bila pemeriksaan kreatinin serum belum pernah dilakukan sebelumnya, maka nilai terendah antara nilai serum kreatinin saat pasien dirawat atau nilai kreatinin serum yang dihitung dari estimasi GFR dengan nilai referensi 75 ml/min/1.73 m² yang akan dipilih. Perhitungan estimasi GFR dihitung berdasarkan rumus *Modification of Diet in Renal Disease*:

$$\text{eGFR (ml/min/1.73 m}^2\text{)} = 175 \times (\text{kreatinin serum})^{-1.154} \times (\text{usia})^{-0.203} \times 0.742$$

(bila wanita)

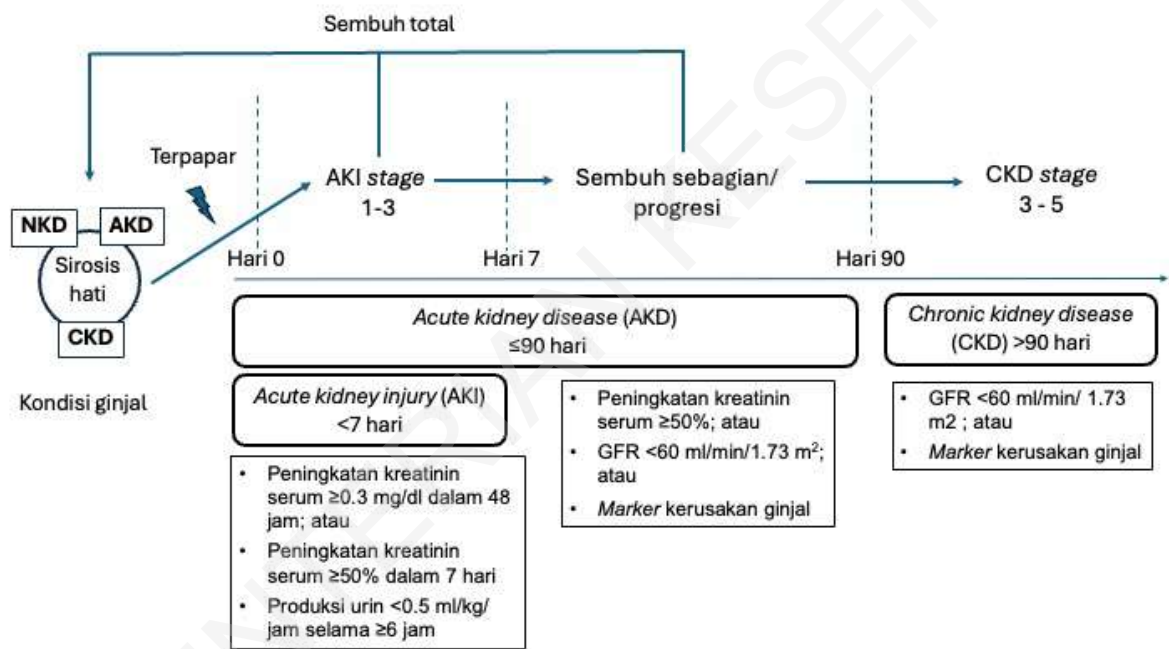
Tabel 8. Definisi *Acute Kidney Injury* (AKI), *Acute Kidney Disease* (AKD), dan *Chronic Kidney Disease* (CKD)

Definisi	Kriteria fungsional	Durasi
AKI	<p>Peningkatan kreatinin serum $\geq 50\%$ dari <i>baseline</i> yang diketahui atau diduga terjadi dalam 7 hari; atau peningkatan kadar kreatinin serum $\geq 0,3$ mg/dl dalam 48 jam; atau produksi urin $\leq 0,5$ ml/kg/jam selama ≥ 6 jam</p> <p><i>Staging:</i></p> <p><i>Stage 1:</i></p> <ul style="list-style-type: none">- Peningkatan kreatinin serum $1,5\text{--}1,9\times$ <i>baseline</i>; atau- peningkatan kreatinin serum $\geq 0,3$ mg/dl; atau- produksi urin <0.5 ml/kg/ jam selama 6–12 jam <p><i>Stage 2:</i></p> <ul style="list-style-type: none">- Peningkatan kreatinin serum $2,0\text{--}2,9\times$ <i>baseline</i>; atau- produksi urin $<0,5$ ml/kg/ jam selama ≥ 12 jam <p><i>Stage 3:</i></p> <ul style="list-style-type: none">- Peningkatan kreatinin serum $>3\times$ <i>baseline</i>; atau- kreatinin serum ≥ 4 mg/dl; atau- inisiasi terapi pengganti ginjal; atau- produksi urin $<0,3$ ml/kg/ jam selama ≥ 24 jam; atau- anuria selama ≥ 12 jam	Tidak ada

AKD	<ul style="list-style-type: none">- GFR <60 ml/min/1.73 m²; atau- peningkatan kreatinin ≥50%; dan/atau- <i>marker</i> kerusakan ginjal	Kerusakan ginjal ≤90 hari
CKD	<ul style="list-style-type: none">- GFR <60 ml/min/ 1.73 m²; atau- <i>marker</i> kerusakan ginjal	Kerusakan ginjal >90 hari

Keterangan: AKI, *acute kidney injury*; AKD, *acute kidney disease*; CKD, *chronic kidney disease*

Keterangan: NKD, *no kidney disease*; AKI, *acute kidney injury*; AKD, *acute kidney disease*; CKD, *chronic kidney disease*; GFR, *glomerular filtration rate*



Gambar 2. Perjalanan klinis *acute kidney injury* (AKI) pada pasien sirosis (diadaptasi dari Nadim, dkk)

a. Tata Laksana *Acute Kidney Injury* (AKI)

Penyebab AKI harus diperiksa sesegera mungkin untuk mencegah progresi AKI dan untuk tata laksana segera pada fase awal. Selain itu, meskipun penyebab AKI masih belum diketahui, penggunaan diuretik dan penghambat beta harus dihentikan. Tata laksana selanjutnya adalah melakukan skrining dan pengobatan terhadap infeksi yang dialami, rehidrasi bilamana diperlukan, dan penghentian obat-obatan nefrotoksik, seperti vasodilator atau OAINS. Penggantian volume cairan harus berdasarkan pada penyebab dan tingkat keparahan hilangnya

cairan. Pasien dengan diare atau diuresis berlebih harus ditangani dengan cairan kristaloid dan yang lebih dipilih adalah larutan seimbang seperti Ringer Laktat, sementara pasien dengan perdarahan saluran cerna akut harus diberikan transfusi darah untuk mempertahankan Hb dengan rentang 7–9 g/dL. Pada pasien dengan gejala dan tanda *volume overload*, pemberian cairan perlu dihentikan dan diberikan diuretik atau terapi pengganti ginjal. Transfusi darah pada prinsipnya dilakukan secara restriktif karena semakin tinggi Hb, maka semakin tinggi tekanan portal dan risiko untuk perdarahan kembali juga semakin besar. Pada pasien dengan AKI dan asites derajat 3, paracentesis terapeutik harus disertai dengan pemberian albumin intravena untuk memperbaiki fungsi ginjal. Pada kondisi AKI stadium >1 dengan penyebab yang tidak diketahui, pemberian larutan albumin 20% dengan dosis 1 gram albumin/kgBB (maksimal 100 gram albumin) untuk dua hari berturut-turut direkomendasikan. Pilihan terapi lainnya, terutama Terapi Pengganti Ginjal (*Renal Replacement Therapy*/RRT) dan transplantasi ginjal, dapat menjadi pilihan untuk tata laksana lanjutan.

Rekomendasi

Penyebab AKI dapat berupa obat diuretik, penghambat beta, vasodilator, OAINS, dan obat nefrotoksik. (B1)

Pada kondisi tidak ditemukannya penyebab AKI yang jelas, larutan albumin 20% dapat diberikan secara intravena pada dosis 1 gram albumin/kgBB/ hari (maksimal 100 gram albumin) selama dua hari berturut-turut. (C1)

Pada pasien dengan asites derajat 3 dan AKI, paracentesis terapeutik masih dapat tetap dilakukan, disertai dengan pemberian albumin intravena. (C1)

b. Prognosis

Pada pasien dengan sirosis dekompensata, AKI memiliki dampak pada laju harapan hidup di rumah sakit berdasarkan pada stadium awal atau akhir. Adanya *temporary AKI* juga berkaitan dengan penurunan angka harapan hidup. Pasien dengan sirosis dekompensata berisiko tinggi mengalami AKI berulang dan kemudian dapat berkembang

menjadi penyakit ginjal kronik (PGK) dengan prognosis yang semakin buruk.

7. Sindrom Hepatorenal/*Hepatorenal Syndrome* (HRS)-*Acute Kidney Injury* (AKI)

a. Definisi dan Kriteria Diagnosis

HRS-AKI adalah suatu fenotip AKI yang terjadi pada pasien dengan sirosis tahap lanjut dan asites. HRS-AKI adalah gangguan ginjal fungsional dan progresif yang dapat meningkatkan angka mortalitas namun reversibel. Kriteria HRS-AKI menurut *Acute Disease Quality Initiative* (ADQI) dan *International Club of Ascites* (ICA):

- 1) Sirosis dengan asites
- 2) Peningkatan serum kreatinin $\geq 0,3$ mg/dl dalam 48 jam atau peningkatan kreatinin serum $\geq 50\%$ dari baseline yang diketahui atau diduga terjadi dalam 7 hari; atau produksi urin $\leq 0,5$ ml/kg/jam selama ≥ 6 jam
- 3) Tidak ada perbaikan kreatinin serum dan/ atau produksi urin dalam 24 jam setelah dilakukan resusitasi cairan (terindikasi secara klinis)
- 4) Tidak ada bukti lain atau penjelasan lain penyebab primer dari kondisi AKI

HRS-AKI, HRS-AKD dan HRS-CKD dibagi berdasarkan waktu dan durasi disfungsi ginjal. HRS yang terjadi dibawah 90 hari diklasifikasikan sebagai HRS-AKD, sedangkan HRS yang berlangsung lebih dari 90 hari diklasifikasikan sebagai HRS-CKD. Pada pasien HRS-AKD yang memenuhi kriteria AKI akan diklasifikasikan sebagai HRS-AKI. Pada pasien dengan CKD yang terdiagnosis HRS-AKI, maka diklasifikasikan sebagai HRS-AKI on CKD.

b. Patofisiologi

Sindrom hepatorenal dapat terjadi pada kondisi hipoperfusi ginjal karena gangguan mikrosirkulasi, seperti pada vasodilatasi arteri splanknik dan penurunan curah jantung. Teori yang menjelaskan mekanisme ini adalah melalui peningkatan sitokin pro-inflamasi dan kemokin yang dapat berperan secara langsung terhadap perkembangan HRS. Sitokin-sitokin tersebut berhubungan dengan terjadinya gangguan ginjal pada studi hewan dengan sirosis dan infeksi. Hasil

percobaan ini mendukung bahwa AKI maupun HRS-AKI berhubungan dengan adanya infeksi bakteri.

Inflamasi dan gangguan mikrovaskular merupakan dua faktor yang saling mempengaruhi secara sinergis pada patofisiologi sindrom hepatorenal. Secara umum, hubungan antara inflamasi dan gangguan mikrovaskular berpengaruh pada amplifikasi sinyal yang dikeluarkan oleh PAMPs dan DAMPs pada sel-sel epitel dari tubulus proksimal. Proses pengenalan sinyal ini, serta penyaluran sinyal pada sel-sel epitel tubulus proksimal lain yang terjadi kemudian, akan menyebabkan terjadinya proses *downregulation* metabolik yang diperantarai oleh mitokondria. Selain itu, mekanisme transduksi sinyal tersebut juga menyebabkan terjadinya perubahan prioritas fungsi sel menjadi lebih mengutamakan viabilitas sel. Peningkatan kadar natrium klorida ke makula densa akan memicu aktivasi sistem renin-angiotensin-aldosteron dan menurunkan laju filtrasi glomerulus (LFG). Selain itu, kolestasis juga dapat memperburuk fungsi ginjal melalui peran garam empedu yang dapat mencetuskan inflamasi, mengganggu sirkulasi, dan merusak tubulus ginjal.

c. Tata Laksana

Tata laksana yang dapat dipertimbangkan adalah tata laksana non-spesifik cedera ginjal akut seperti dijelaskan sebelumnya, seperti terapi medikamentosa, TIPS, terapi pengganti ginjal, sistem pendukung ginjal, transplantasi hati, transplantasi hati dan ginjal secara simultan, dan pencegahan HRS.

1) Terapi *Medikamentosa*

Pilihan terapi medikamentosa yang dapat diberikan pada pasien HRS-AKI berupa terapi vasokonstriktor yang dikombinasikan dengan albumin. Terapi vasokonstriktor akan menetralkan vasodilatasi arteri splanknik dan memperbaiki perfusi ginjal. Contoh obat yang digunakan adalah terlipresin (analog vasopresin). Dari dua meta-analisis yang telah dilakukan, pemberian terlipresin dan albumin terbukti dapat memperbaiki fungsi ginjal dan meningkatkan angka harapan hidup pada pasien dengan HRS dalam jangka pendek. Terlipresin awalnya diberikan secara bolus intravena dengan dosis 0,5–1 mg setiap 4–6 jam dan ditingkatkan maksimal hingga 2 mg setiap 4–6 jam jika terdapat

penurunan kreatinin serum <25%. Terlipresin berperan dalam menurunkan curah jantung pasien HRS. Penambahan albumin 20-25% juga menunjukkan efikasi terapi yang lebih baik dibandingkan dengan pemberian terlipresin saja, karena albumin memiliki sifat antioksidan dan antiinflamasi. Menurut studi oleh Hasan, dkk (2024), kombinasi terapi albumin dengan terlipresin pada HRS juga dianggap lebih *cost-effective* dibandingkan terlipresin. Albumin dapat diberikan dengan dosis 20-40 gram/hari. Terapi albumin harus dipertahankan hingga terdapat adanya perubahan tuntas (kadar kreatinin di bawah 1,5 mg/dL) selama maksimal 14 hari atau perubahan parsial (penurunan kadar kreatinin $\geq 50\%$ dengan nilai akhir lebih tinggi dari 1,5 mg/dL) atau pada kasus yang tidak menunjukkan adanya perubahan. Saat ini, juga direkomendasikan agar albumin 1,5 gram/kgBB diberikan pada hari pertama dalam waktu 6 jam sejak diagnosis SBP ditegakkan dan pada hari ke-3 diberikan 1 gram/kgBB untuk mencegah AKI pada SBP.

Pemberian terlipresin intravena secara kontinu pada dosis awal 2 mg/hari menunjukkan laju perubahan yang sama dengan efek samping lebih rendah dibandingkan dengan pemberian terlipresin secara bolus intravena. Terlipresin intravena yang diberikan secara kontinu juga memiliki efek penurunan lebih stabil pada tekanan portal bahkan saat diberikan dalam dosis rendah. Efek samping terlipresin berupa diare, nyeri abdomen, komplikasi kardiovaskular berupa iskemia, dan kondisi volume cairan berlebih dapat ditemukan pada kurang lebih 45–56% pasien yang mendapat terlipresin secara bolus intravena. Pengobatan ulang dengan terlipresin umumnya masih efektif, namun terdapat risiko rekurensi, serta angka rawat inap yang lebih tinggi dengan pengobatan jangka panjang.

Efek terlipresin dapat berbeda pada satu pasien dengan pasien lainnya, tergantung pada derajat kegagalan hati. Pada pemberian terlipresin dan albumin, jika terjadi penurunan kreatinin serum tidak lebih dari 30% dibandingkan *baseline*, maka dosis terlipresin dapat dipertimbangkan untuk dinaikkan sebanyak 1 mg/hari atau maksimal 14 hari terapi. Pada pasien yang memerlukan terapi terlipresin 5 hari, dan jika kreatinin serum meningkat pada saat

terapi, maka terlipresin harus dilanjutkan setelah 5 hari dan diindikasikan untuk melakukan transplantasi hati sebagai terapi definitif. Strategi konvensional untuk mengatasi HRS dengan terlipresin adalah dengan dosis 0.5 – 1.0 mg setiap 4-6 jam dalam bentuk bolus dan ditingkatkan dosisnya sebanyak dua kali lipat setiap dua hari hingga dosis maksimal 12 mg/hari jika kreatinin tidak menurun > 25%. Terapi dapat diperpanjang selama 2 minggu, namun dapat diakhiri lebih awal jika terdapat respon komplisit HRS.

Selain terlipresin, terdapat beberapa pilihan terapi vasokonstriktif lain yang dapat digunakan. Noradrenalin dapat diberikan dalam bentuk infus kontinu dengan dosis 0.5-3 mg/jam dan dinilai sama efektifnya dalam menurunkan tekanan arteri rata-rata, mengembalikan fungsi ginjal, dan meningkatkan laju harapan hidup dalam 1 bulan. Pemberian noradrenalin memerlukan akses vena sentral dan, di beberapa negara, harus dilakukan di unit perawatan intensif. Target peningkatan rerata tekanan arteri adalah setidaknya 10 mmHg atau peningkatan produksi urin >200 ml/4 jam. Apabila target belum tercapai, dosis noradrenalin dapat ditingkatkan tiap 4 jam sekali. Midodrin dan *octreotide* dapat menjadi pilihan ketika terlipresin atau noradrenalin tidak tersedia, namun efektivitasnya lebih rendah dibandingkan dengan terlipresin. Respon komplisit didapatkan apabila kadar kreatinin mencapai rentang normal. Respon parsial terjadi bila ditemukan regresi AKI ke stadium lebih rendah, meskipun nilai kreatinin tidak mencapai rentang normal. Sementara itu, midodrin dapat diberikan dengan dosis awal sebesar 7,5 mg/8 jam (dosis maksimal 15 gram/8 jam). Dosis *octreotide* yang dapat diberikan sebesar 50 mcg/jam subkutan atau infus kontinu dengan dosis 100–200 mcg/8 jam. Secara ringkas, pemberian terapi vasokonstriktor untuk sindrom hepatorenal dapat dilihat pada Tabel 10.

Kejadian tidak diinginkan melalui penggunaan terlipresin atau noradrenalin meliputi kejadian iskemia terkait komplikasi kardiovaskular, sehingga diperlukan pemeriksaan elektrokardiografi sebelum inisiasi terapi. Pasien dapat dirawat di ruang rawat biasa, namun dengan pengawasan ketat. Pengobatan

ulang dengan terlipresin dapat dilakukan jika terdapat rekurensi HRS-AKI pasca penghentian obat. Rekurensi yang terjadi pasca penghentian obat dapat terjadi, dan terdapat pula kemungkinan adanya efek samping pada terapi jangka panjang. Pemberian noradrenalin perifer dapat meningkatkan risiko kerusakan kulit setelah terjadinya ekstrasvasasi noradrenalin melalui jalur intravena. Ketika terjadi ekstrasvasasi, kerusakan berat, nekrosis kulit, hingga amputasi juga dapat terjadi. Namun demikian, secara umum, angka kejadian ekstrasvasasi tergolong rendah.

Rekurensi HRS setelah akhir terapi dapat terjadi hingga 20% kasus dan dapat dilakukan pengobatan ulang dengan pemberian terlipresin dan albumin. Secara umum, efikasi pemberian terapi ulang cukup baik. Namun, dalam beberapa kasus, rekurensi secara kontinu dapat terjadi, sehingga terapi jangka panjang dengan terlipresin dan albumin serta rawat inap diperlukan. Saat ini, kombinasi terapi farmakologis lainnya, seperti noradrenalin atau kombinasi midodrin per oral dan *octreotide*, yang masing-masing dikombinasikan dengan albumin dapat dipergunakan. Pemberian noradrenalin intravena secara kontinu terbukti memiliki efektivitas yang sama dengan terlipresin dengan memperhatikan peningkatan rerata tekanan arteri, perbaikan fungsi ginjal, dan perbaikan angka harapan hidup dalam 1 bulan.

Tabel 9. Dosis Rekomendasi Vasokonstriktor pada Sindrom Hepatorenal

	Terlipresin	Noradrenalin	Midodrin	<i>Octreotide</i>
Dosis Rekomendasi	Dosis bolus intravena inisial 0.5–1 mg setiap 4-6 jam Atau Dosis infus kontinu 2 mg/hari,	Infus kontinu dengan dosis 0.5–3 mg/jam Atau Pemberian dosis awal 0.5 mg/jam,	Dosis inisial 7.5 mg/8 jam Dosis maksimal 15 gram/8 jam	Dosis 50 mcg/jam subkutan atau infus kontinu dengan dosis 100–200 mcg/8 jam

	<p>setelah 2 hari dosis dinaikkan maksimal 12 mg/hari</p> <p>Atau</p> <p>Dosis tetap (1 mg setiap 8-12 jam) yang dinaikkan 2 mg setiap 4 jam</p>	<p>dinaikkan 0.5 mg/jam setiap 4 jam hingga maksimal 3 mg/jam (bila salah satu dari target kenaikan MAP minimal 10 mmHg atau peningkatan keluaran urin > 200 mL/4 jam tidak tercapai).</p>		
Durasi	<p>Tata laksana hingga kadar kreatinin serum ≤ 1.5 mg/dL atau durasi maksimal 14 hari terapi</p>	<p>Tata laksana hingga kadar kreatinin serum ≤ 1.5 mg/dL atau durasi maksimal 14 hari terapi</p>	<p>Tata laksana hingga kadar kreatinin serum ≤ 1.5 mg/dL atau durasi maksimal 14 hari terapi</p>	<p>Tata laksana hingga kadar kreatinin serum ≤ 1.5 mg/dL atau durasi maksimal 14 hari terapi</p>

2) *Transjugular intrahepatic portosystemic shunt (TIPS)*

Penggunaan TIPS efektif dalam mengontrol asites dan dapat mencegah perkembangan HRS-AKI. Akan tetapi, penggunaan TIPS masih terbatas dan dikontraindikasikan pada pasien dengan gagal

hati derajat berat. Studi-studi sebelumnya telah menunjukkan peran TIPS pada pasien dengan HRS tipe 2 dan dalam tata laksana asites refrakter. Namun, hingga saat ini, belum ada rekomendasi penggunaan TIPS sebagai terapi untuk AKI.

3) *Terapi Pengganti Ginjal/Renal Replacement Therapy (RRT)*

Terapi pengganti ginjal (RRT) harus diberikan pada pasien AKI. RRT harus dipertimbangkan pada pasien dengan penyakit ginjal stadium akhir. Indikasi untuk RRT sama antara pasien sirosis dan non-sirosis, yaitu ketidakseimbangan asam basa, ketidakseimbangan elektrolit refrakter, dan/atau berat. Pemberian RRT dapat meningkatkan kesintasan pada semua pasien AKI dengan kegagalan hati berat, maupun pada pasien yang sakit kritis tanpa penyakit hati. Hemodialisis maupun RRT kontinu/*continuous* RRT (CRRT) dapat diterapkan pada pasien dengan sirosis, meskipun bukti yang ada masih belum banyak tersedia. CRRT berkontribusi terhadap stabilitas jantung dan pembuluh darah yang lebih baik dibandingkan dengan hemodialisis. Selain itu, CRRT juga berkontribusi terhadap koreksi natrium yang lebih lambat pada kondisi hiponatremia berat atau refrakter; sehingga dapat meminimalisasi risiko terjadinya sindrom demielinisasi osmotik dibandingkan dengan apabila dilakukan hemodialisis.

4) *Sistem Penyokong Hepar*

Dari dua studi terkontrol, sistem penyokong hepar dengan Sistem Resirkulasi Adsorben Molekuler/*Molecular Adsorbents Recirculating System* (MARS®) atau Prometheus terbukti menunjukkan efek yang bermanfaat pada pasien dengan HRS tipe 1, namun masih perlu validasi lebih lanjut.

5) *Transplantasi Hati dan Transplantasi Hati-Ginjal secara Simultan*

Pilihan tata laksana definitif terbaik pada pasien dengan HRS adalah transplantasi hati/*Liver Transplantation* (LT). Studi-studi yang ada sebelumnya menunjukkan adanya peningkatan kadar kreatinin serum pada pasien HRS setelah dilakukan LT, serta angka harapan hidup yang lebih rendah setelah dilakukan LT pada

pasien dengan HRS. *Simultaneous Liver-Kidney transplantation* (SLK) dapat diindikasikan pada pasien sirosis dan PGK dengan kondisi berikut:

- a) Estimasi Laju Filtrasi Glomerulus (LFG) (dengan menggunakan persamaan MDRD) bernilai ≤ 40 mL/menit atau LFG yang terukur menggunakan klirens iotalamat bernilai ≤ 30 mL/menit.
- b) Proteinuria ≥ 2 gram per hari.
- c) Biopsi ginjal menunjukkan $> 30\%$ glomerulosklerosis atau $> 30\%$ fibrosis interstitial.
- d) Penyakit metabolik yang diturunkan.

SLK juga diindikasikan pada pasien dengan sirosis dan AKI yang menetap, apapun tipenya, termasuk HRS-AKI ketika refrakter terhadap terapi obat pada kondisi berikut ini:

- a) AKI pada RRT ≥ 4 minggu, atau
- b) LFG estimasi ≤ 35 mL/menit atau LFG yang terukur ≤ 25 mL/menit selama ≥ 4 minggu.

SLK dapat dipertimbangkan pada kondisi adanya faktor risiko yang mendasari PGK yang tidak terdiagnosis (diabetes mellitus, hipertensi, pencitraan ginjal abnormal, dan proteinuria > 2 gram/hari).

d. Pencegahan AKI dan Sindrom Hepatorenal

Pencegahan HRS-AKI, seperti halnya penyebab AKI lainnya dilakukan pemberian albumin pada pasien yang menunjukkan gejala SBP dan pencegahan SBP dengan norfloksasin. Penggunaan albumin juga dapat diberikan pada pasien setelah melakukan tindakan *large-volume paracentesis*. Meskipun demikian, pemberian albumin tidak direkomendasikan pada pasien sirosis dekompensata pada kondisi pencegahan AKI pada pasien tanpa infeksi SBP atau menjaga konsentrasi albumin > 3.0 g/dL. Hal ini dapat meningkatkan risiko edema pulmoner tanpa mempengaruhi Insidensi AKI.

Rekomendasi

Terlipresin dan albumin dapat dipertimbangkan sebagai terapi lini pertama HRS-AKI. (A1)

Larutan albumin (20-25%) 20-40 g/hari diberikan pada pasien dengan HRS-AKI dengan dilakukan keseimbangan cairan untuk mencegah *overload* (B1)

Noradrenalin dapat digunakan sebagai alternatif terlipresin. (A1)

Pengobatan ulang dengan terlipresin dapat dilakukan jika terdapat rekurensi HRS-AKI pasca penghentian obat. (A1)

Terlipresin dan albumin efektif dalam pengobatan HRS-AKI. (A1)

TIPS dapat dipertimbangkan untuk mengontrol asites pada pasien dengan HRS-AKI(B2)

Transplantasi hati merupakan pilihan terbaik untuk pasien dengan HRS, tanpa melihat respon terhadap terapi medikamentosa. (A1)

Keputusan untuk memulai terapi pengganti ginjal harus berdasarkan pada derajat keparahan penyakit. (A2)

Indikasi untuk transplantasi hati-ginjal masih kontroversial. Tindakan ini harus dipertimbangkan pada pasien dengan PGK signifikan atau AKI yang menetap, termasuk HRS-AKI tanpa respon terhadap terapi medikamentosa. (B1)

Albumin 1.5 gram/kgBB diberikan pada hari pertama dalam waktu 6 jam sejak diagnosis SBP ditegakkan dan pada hari ketiga diberikan 1 gram/kgBB untuk mencegah AKI. (A1)

Pemberian albumin pada pasien sirosis dekompensata tidak direkomendasikan sebagai terapi pencegahan AKI pada pasien tanpa infeksi SBP atau untuk menjaga konsentrasi albumin >3.0 g/dL (A1)

8. Perdarahan Saluran Cerna

Perdarahan saluran cerna yang dapat terjadi pada pasien dengan sirosis dekompensata yang mengalami hipertensi portal diantaranya adalah perdarahan varises gastroesofageal.

a. Diagnosis Varises Gastroesofageal

Pasien dengan sirosis dekompensata yang menunjukkan gambaran CSPH, memiliki risiko tinggi mengalami varises gastroesofageal. Ketika ditemukan kondisi dekompensata, pasien tanpa varises pada

pemeriksaan endoskopi sebelumnya sebaiknya menjalani pemeriksaan endoskopi ulang terkait adanya perburukan hipertensi portal dan disfungsi hati yang meningkatkan risiko timbulnya varises. Pemeriksaan standar emas untuk mendiagnosis varises esofagus adalah EGD. Ada tidaknya varises beserta lokasi, ukuran, dan karakteristiknya dapat dinilai melalui EGD. Faktor-faktor yang dinilai dan berkaitan dengan perdarahan varises adalah ukuran dan ketebalan dinding varises. Di sisi lain, pemeriksaan EGD merupakan pemeriksaan invasif, mahal, dan berisiko menyebabkan komplikasi, seperti infeksi, perdarahan, dan perforasi. Saat ini, terdapat studi-studi yang menilai metode non-invasif untuk memprediksi varises esofagus risiko tinggi dan dapat menunda kebutuhan EGD skrining.

Pasien dengan varises esofagus derajat tinggi cenderung memiliki skor Child-Pugh yang lebih besar. Studi potong lintang yang dilakukan pada 37 pasien sirosis menunjukkan korelasi positif antara varises esofagus dengan derajat yang lebih tinggi dan skor Child-Pugh yang lebih besar (stadium sirosis lebih lanjut). Studi di RSCM menunjukkan adanya varises risiko tinggi pada 20% pasien sirosis hati dengan Child-Pugh A. Angka ini meningkat menjadi 75% pada pasien dengan sirosis hati Child-Pugh C. Nilai trombosit juga dikaitkan dengan derajat varises esofagus yang ditemukan pada pemeriksaan EGD. Nilai trombosit juga cenderung lebih rendah pada pasien dengan berbagai derajat varises esofagus dibandingkan dengan pasien tanpa varises esofagus. Lebih lanjut, nilai trombosit ditemukan lebih rendah pada pasien dengan varises esofagus derajat II dan III (varises besar) dibandingkan pada pasien dengan varises esofagus derajat I. Ambang batas trombosit yang ditemukan adalah $130 \times 10^3/\text{mm}^3$ dengan sensitivitas 95% dan spesifisitas 95%. Ambang batas yang lebih rendah yaitu $80 \times 10^3/\text{mm}^3$ merupakan prediktor adanya varises esofagus besar dengan sensitivitas 91.2% dan spesifisitas 86.7%. Nilai trombosit berkorelasi negatif dengan derajat varises esofagus pada pasien sirosis.

Rasio trombosit dan diameter limpa diuji sebagai suatu penilaian sederhana dan non-invasif untuk memprediksi varises. Satu studi yang menggunakan ambang batas $909 (\text{N}/\text{mm}^3)/\text{mm}$ memiliki akurasi diagnosis sebesar 86% dengan sensitivitas 91.5%, spesifisitas 67%, *Positive Predictive Value* (PPV) 76.6%, dan *Negative Predictive Value* (NPV) 87%. Suatu meta-analisis yang menilai metode ini mendapatkan

angka spesifisitas 78% dan 67% untuk memprediksi varises dan varises risiko tinggi, secara berurutan.

Hasil studi non-invasif yang menggabungkan kekakuan hati dan nilai trombosit menunjukkan hanya <5% pasien dengan varises risiko tinggi yang dapat terlewat diagnosis dengan penggunaan modalitas ini. Sementara itu, 20%-40% EGD dapat dihindari pada pasien dengan kekakuan hati <20 kPa (berdasarkan elastografi transien) dan nilai trombosit >150.000/mm³. Eliminasi virus juga terbukti dapat menurunkan derajat kekakuan hati dan meningkatkan nilai trombosit. Studi terbaru pada pasien dengan hepatitis B dan hepatitis C yang mencapai respons virus menetap menunjukkan hasil serupa. Studi ini juga menunjukkan bahwa dengan mengkombinasikan kekakuan hati <20 kPa dan nilai trombosit >150.000/mm³, 25% EGD dapat dihindari dan hanya 1% varises esofagus risiko tinggi yang terlewat diagnosis. Kekakuan limpa merupakan metode yang menjanjikan untuk mendiagnosis dan menyingkirkan diagnosis varises risiko tinggi. Dengan penggunaan *acoustic radiation force impulse* (ARFI), suatu studi dengan ambang batas kekakuan limpa 3.3 m/s mengidentifikasi pasien dengan varises risiko tinggi (NPV 99.4% dan sensitivitas 98.9%). Nilai kekakuan limpa <3.3 m/s menyingkirkan dugaan varises risiko tinggi pada pasien dengan sirosis kompensata atau dekompensata.

Studi lain yang mengkombinasikan kekakuan limpa (berdasarkan elastografi transien) dengan kriteria Baveno VI menunjukkan bahwa jika hasil pemeriksaan kekakuan limpa pada pasien yang tidak memenuhi kriteria Baveno VI sebesar ≤ 46 kPa, maka pasien tidak akan menjalani EGD. Model kombinasi Baveno VI dan kekakuan limpa ≤ 46 dapat mengurangi tindakan EGD hingga 37.4% tanpa adanya varises risiko tinggi yang terlewat.

Studi terbaru terkait metode non-invasif untuk mendeteksi varises risiko tinggi menggunakan *Mac-2 binding protein glycosylation isomer* (M2BPGi), yang merupakan penanda fibrosis hati dan digunakan untuk menilai adanya fibrosis pada penyakit hati kronik akibat berbagai etiologi. Dari hasil studi yang dilakukan di Indonesia, kadar M2BPGi dapat digunakan sebagai penanda non-invasif untuk mengeksklusi adanya varises esofagus risiko tinggi pada pasien sirosis dengan sensitivitas 92.6% dan spesifisitas 88.9% pada *cut-off* 5 COI. Studi ini juga menunjukkan sensitivitas yang lebih baik dari M2BPGi

dibandingkan dengan Kriteria Baveno VI (*expanded*); serta spesifisitas yang lebih baik dibandingkan dengan kriteria Baveno VI dan kriteria Baveno VI (*expanded*). Metode ini merupakan pemeriksaan yang praktis karena hanya memerlukan pengambilan sampel darah, tanpa memerlukan keahlian ataupun alat khusus, sehingga potensial untuk digunakan pada kondisi keterbatasan sumber daya.

b. Sistem Skor Prediksi Luaran pada Perdarahan Variseal

Sistem skor prediksi luaran pada pasien dengan perdarahan varises dapat dilakukan dengan penilaian skor *Glasgow-Blatchford* (GBS). Sebuah telaah literatur yang dilakukan oleh Kalafateli, dkk. menunjukkan bahwa salah satu penyebab perdarahan saluran cerna non-varises pada kondisi sirosis hati adalah gastropati hipertensi portal, di mana prevalensi pada pasien sirosis berkisar antara 2-12% pada perdarahan saluran cerna akut. Sementara itu, studi tersebut juga menunjukkan bahwa 3-26% dari pasien dengan gastropati hipertensi portal mengalami perdarahan saluran cerna kronik.

c. Pencegahan dan Tata Laksana Perdarahan Varises

Perdarahan varises akut/*acute variceal hemorrhage* (AVH) didefinisikan sebagai perdarahan varises pada kasus yang diduga atau diketahui sebagai akibat dari hipertensi portal, dengan adanya hematemesis dalam 24 jam dan/atau melena yang masih berlangsung dalam 24 jam terakhir. Kerangka waktu untuk episode AVH adalah 48 jam.

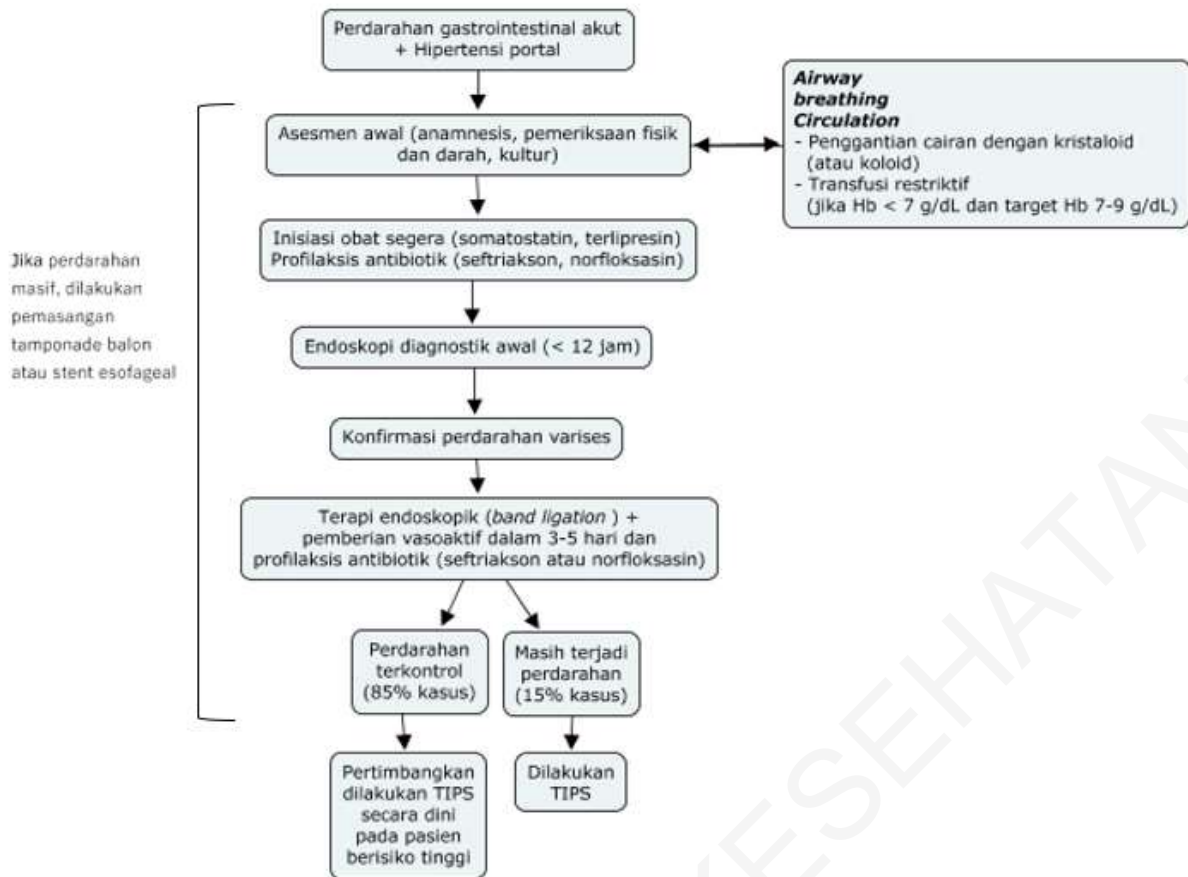
Tujuan terapeutik pada perdarahan varises akut dilakukan dengan cara:

- a. Mengoreksi hipovolemia.
- b. Menghentikan perdarahan sesegera mungkin.
- c. Mencegah perdarahan berulang.
- d. Mencegah komplikasi yang berkaitan dengan perdarahan.
- e. Mencegah perburukan fungsi hepar.

Prinsip utama tata laksana perdarahan varises adalah:

- a. Mencegah perdarahan berulang.
- b. Mencegah kematian.

Pencegahan dan tata laksana ini ditujukan terutama pada pasien dengan sirosis dekompensata. Gambar 3 di bawah ini memperlihatkan alur tata laksana perdarahan saluran cerna pada pasien sirosis.



Gambar 3. Algoritma Tata Laksana Perdarahan Gastrointestinal pada Pasien dengan Sirosis

(Diadaptasi dari Franchis R De, Vi B. Position Paper Expanding consensus in portal hypertension Report of the Baveno VI Consensus Workshop : Stratifying risk and individualizing care for portal hypertension. J Hepatol.

2015;63(3):743–52.)

9. *Profilaksis Primer dan Sekunder perdarahan Varises pada Pasien Dekompensata*

Penghambat beta non selektif (*Non Selective Beta Blocker/NSBB*) merupakan profilaksis primer, sementara *Endoscopic Band Ligation/EBL* berperan sebagai profilaksis sekunder untuk perdarahan varises pada pasien sirosis yang memiliki varises risiko tinggi. NSBB maupun EBL memiliki efektivitas yang sama dalam mencegah perdarahan pertama pada pasien dengan risiko tinggi varises. EBL memiliki risiko terjadinya komplikasi yang berat, yang dapat menyebabkan perdarahan pada ulkus pasca prosedur EBL. Sebagai profilaksis sekunder, NSBB dan EBL dapat menjadi pilihan terapi kombinasi yang menurunkan kemungkinan risiko perdarahan dibandingkan monoterapi dengan medikamentosa atau EBL.

Dosis pemberian terapi NSBB untuk profilaksis dapat dilihat pada Tabel 7. NSBB dapat meningkatkan angka kesintasan bila dikombinasikan dengan EBL. Terapi kombinasi NSBB dan EBL memiliki efikasi terapi yang sebanding dengan TIPS yang dalam mencegah perdarahan. Penghambat beta non selektif yang dapat diberikan adalah propranolol dan nadolol yang berperan untuk mengatasi hipertensi portal dengan menurunkan curah jantung dan aliran darah splanknik, sementara, secara simultan, efek reseptor alfa-1 adrenergik memicu terjadinya vasokonstriksi splanknik yang menurunkan tekanan portal dan komplikasi yang dapat terjadi. Karvedilol dapat menjadi alternatif untuk menurunkan resistensi intrahepatik dan aliran darah porto-kolateral. Mekanisme yang mendasari temuan ini diduga berkaitan dengan induksi lanjutan dari hipotensi arteri sistemik dan gangguan cadangan jantung. Penggunaan NSBB dipertimbangkan berdasarkan dengan risiko dan kondisi klinis pasien, yaitu ada tidaknya asites refrakter dan tanda-tanda gangguan sirkulasi sistemik. Terapi NSBB harus dihentikan jika ditemukan hiponatremia berat dengan natrium < 130 mEq/L, rerata tekanan darah arteri (MAP) yang rendah (<65 mmHg), curah jantung rendah dengan tekanan darah sistolik < 90 mmHg, dan kadar kreatinin serum yang meningkat > 1.5 mg/dL. Jika pasien intoleransi terhadap NSBB, maka dapat dilakukan tindakan EBL. Pilihan terapi juga dipertimbangkan berdasarkan dengan ketersediaan sumber daya di fasilitas pelayanan kesehatan setempat, preferensi pasien, kontraindikasi, dan kemungkinan efek samping terapi. Salah satu manfaat utama NSBB adalah penurunan tekanan portal. Pada asites berat atau refrakter, penggunaan NSBB dosis tinggi sebaiknya dihindari, sementara penggunaan karvedilol tidak direkomendasikan. Setelah pulih, pengobatan NSBB dapat dimulai kembali. Rekomendasi yang sama seperti pada profilaksis primer dapat dibuat dengan memperhatikan penggunaan NSBB pada pasien dengan asites atau pada kondisi akut.

Perdarahan akut saluran cerna, baik varises gastroesofageal atau lesi non varises, memiliki Insidensi tinggi terjadinya komplikasi dan mortalitas pada sirosis dekompensata, sehingga memerlukan terapi medikamentosa yang tepat, terapi pengganti cairan, serta monitoring yang ketat. Kriteria untuk pasien dengan risiko tinggi, yaitu klasifikasi Child-Pugh B dengan perdarahan masih aktif, masih memerlukan studi lebih lanjut. Terapi pengganti cairan harus dimulai sesegera mungkin untuk mengembalikan dan mempertahankan stabilitas hemodinamik. Cairan yang

direkomendasikan untuk digunakan dapat berupa kristaloid atau koloid. Hingga saat ini, *starch* tidak direkomendasikan untuk digunakan sebagai terapi pengganti cairan. NSBB (propranolol, nadolol, karvedilol) dapat diberikan pada pasien varises kecil dengan *red wale marks* atau pasien dengan klasifikasi Child-Pugh C. Penggunaan NSBB sebaiknya dihentikan pada pasien dengan hipotensi progresif (TD sistolik < 90 mmHg) atau pasien dengan kondisi perdarahan, sepsis, SBP, atau AKI. Dosis yang direkomendasikan untuk terapi NSBB sebagai pencegahan primer pada varises esofageal sedang dan besar, serta sebagai pencegahan sekunder dapat dilihat pada Tabel 10 dan Tabel 11. Pada pasien dengan intoleransi terhadap NSBB atau pasien dengan penyerta asites refrakter atau dalam kondisi dibutuhkannya profilaksis sekunder, pemasangan *covered TIPS* dapat dipertimbangkan bila pasien tidak memiliki kontraindikasi absolut. Terapi lain yang saat ini mulai berkembang dan banyak diteliti untuk pasien sirosis dengan hipertensi portal adalah statin. Pemberian statin dapat menurunkan tekanan portal, memperbaiki disfungsi endotel sinusoid liver dan mikrovaskular hepatikum, menurunkan derajat fibrosis, memperbaiki gangguan reperfusi dan iskemik, terbukti aman pada penggunaan jangka panjang, dapat menurunkan sensitivitas terhadap endotoksin penyebab kerusakan hati, serta melindungi terjadinya gagal hati akut. Statin dapat bekerja dengan menstimulasi ekspresi dari KLF2 di sel endotelial hepatikum yang bertanggung jawab terhadap proses inflamasi, fibrosis, apoptosis, stress oksidatif, vasodilatasi, dan trombosis, melalui Rac1-MEK5-ERK5-MEF2 dan selanjutnya terjadi deaktivasi, serta penghambatan migrasi dan proliferasi sel karsinoma hati. Selain itu, statin juga dapat menghambat translokasi RhoA/Rho-kinase menjadi bentuk aktifnya sehingga menurunkan tekanan serta resistensi pembuluh darah portal.

Tabel 10. Dosis Terapi NSBB sebagai Profilaksis Primer Varises Esofageal Sedang dan Besar.

Terapi	Propranolol	Nadolol	Karvedilol
Dosis Rekomendasi	20–40 mg 2 kali sehari.	20–40 mg 1 kali sehari.	Dosis inisial 6,25 mg 1 kali sehari.

Terapi	Propranolol	Nadolol	Karvedilol
	<p>Dosis dinaikkan 20 mg 2 kali sehari setiap 2–3 hari hingga mencapai tujuan terapi; turunkan dosis jika tidak dapat ditoleransi.</p> <p>Dosis maksimal: 320 mg/hari (tanpa asites/asites ringan) 160 mg/hari pada pasien dengan asites berat.</p>	<p>Tingkatkan dosis 20 mg 1 kali sehari setiap 2–3 hari hingga tercapai target terapeutik; turunkan dosis berkala jika tidak dapat ditoleransi.</p> <p>Dosis harian maksimal: 160 mg/hari (tanpa asites/asites ringan) 80 mg/hari pada pasien dengan asites berat.</p>	<p>Setelah 3 hari, dosis dinaikkan menjadi 6,25 mg 2 kali sehari.</p> <p>Dosis maksimal: 12,5 mg/hari (pada pasien dengan hipertensi arteri persisten, dosis dapat dinaikkan hingga 12,5 mg 2 kali sehari (25 mg/hari).</p>
Tujuan Terapi	<p>Menurunkan frekuensi denyut nadi saat istirahat hingga 55–60 kali per menit.</p> <p>Mempertahankan tekanan darah sistolik >90 mmHg.</p>	<p>Sama seperti propranolol.</p>	<p>Mempertahankan tekanan darah sistolik >90 mmHg.</p> <p>Penurunan denyut nadi tidak dapat digunakan sebagai acuan untuk titrasi dosis.</p>

Terapi	Propranolol	Nadolol	Karvedilol
	Dosis akhir secara klinis harus dapat ditoleransi.		
Terapi Rumatan/ <i>Follow up</i>	<p>Periksa denyut nadi, tekanan darah, dan toleransi klinis pada setiap kali kunjungan dan sesuaikan dosis jika diperlukan.</p> <p>Edukasi terkait pentingnya kepatuhan berobat.</p> <p>Tidak perlu dilakukan surveilans dengan endoskopik.</p>	<p>Periksa denyut nadi, tekanan darah, dan toleransi klinis pada setiap kali kunjungan dan sesuaikan dosis jika diperlukan.</p> <p>Edukasi pentingnya kepatuhan berobat dan tidak perlu dilakukan surveilans endoskopik.</p>	<p>Periksa denyut nadi, tekanan darah, dan toleransi klinis pada setiap kali kunjungan dan sesuaikan dosis jika diperlukan.</p> <p>Edukasi terkait pentingnya kepatuhan berobat.</p> <p>Tidak perlu dilakukan surveilans dengan endoskopik.</p>

Tabel 11. Terapi untuk Pencegahan Perdarahan Varises Esofageal Rekuren.

Terapi	Dosis Rekomendasi	Tujuan Terapi	Terapi Rumatan
Propranolol	<p>20–40 mg 2 kali sehari.</p> <p>Dilakukan penyesuaian dosis 2–3 hari.</p>	<p>Denyut jantung saat istirahat 55–60</p>	Dilanjutkan terus.

Terapi	Dosis Rekomendasi	Tujuan Terapi	Terapi Rumatan
	Dosis harian maksimal: 320 mg/hari pada pasien tanpa asites, 160 mg/hari pada pasien dengan asites.	denyut per menit. Tekanan darah sistolik seharusnya tidak <90 mmHg	
Nadolol	20–40 mg 1 kali sehari. Dilakukan penyesuaian dosis: 160 mg/hari pada pasien tanpa asites, 80 mg/hari pada pasien dengan asites.		
EBL	Setiap 2–8 minggu hingga terjadi eradikasi varises.	Eradikasi varises.	Esofagogastroduodenoskopi pertama dilakukan dalam 3–6 bulan setelah eradikasi dan setiap 6–12 bulan setelahnya.

Rekomendasi

Profilaksis primer harus diberikan sesegera mungkin pada saat didapatkan varises berisiko tinggi (contoh: varises kecil dengan tanda-tanda pendarahan (*red signs*), varises sedang, atau besar tanpa melihat klasifikasi Child-Pugh) karena meningkatkan risiko perdarahan varises. (A1)

NSBB (propranolol, nadolol, karvedilol) dapat diberikan pada pasien varises kecil dengan *red wale marks* atau pasien dengan klasifikasi Child-Pugh C. (C1)

Pasien dengan varises sedang-besar sebaiknya di tata laksana dengan NSBB atau EBL. (A1)

Pemberian NSBB (propranolol, nadolol) sebagai profilaksis pada pasien dengan varises risiko tinggi (derajat I dengan *red signs* atau derajat II-III) memerlukan pemantauan denyut nadi dengan target saat istirahat adalah 55-60 kali per menit. (B1)

NSBB tidak dikontraindikasikan pada asites, namun hati-hati digunakan pada kondisi asites berat atau refrakter. (A1)

Pada pasien dengan hipotensi progresif (TD sistolik <90 mmHg) atau pasien dengan kondisi pendarahan, sepsis, SBP, atau AKI; penggunaan NSBB sebaiknya dihentikan. (C1)

Pasien dengan risiko perdarahan tinggi, namun kontraindikasi atau intoleransi dengan NSBB, dapat dilakukan tindakan EBL. (C1)

Profilaksis sekunder dengan kombinasi terapi NSBB + EBL direkomendasikan karena dapat menurunkan risiko perdarahan akut berulang dibandingkan dengan monoterapi. (A1)

Jika pada pasien yang intoleran terhadap NSBB, *covered TIPS* dapat direkomendasikan pada pasien yang tidak memiliki kontraindikasi absolut. (C1)

10. Perdarahan *Variseal*

Definisi dan kriteria yang saat ini digunakan dalam penatalaksanaan perdarahan varises akut dan perdarahan berulang, dibuat berdasarkan konsensus Baveno IV, konsensus Baveno V, dan rekomendasi *Asian Pacific Association for Study of the Liver* (APASL). Penentuan jangka waktu yang digunakan untuk episode perdarahan akut adalah 120 jam (5 hari). Kegagalan mengontrol perdarahan varises akut mengacu pada kejadian-

kejadian yang dialami setelah pemberian terapi kombinasi (medikamentosa dan ligasi). Kejadian-kejadian tersebut terjadi dalam 48 jam sejak pemberian terapi dan dapat didefinisikan sebagai salah satu dari kejadian sebagai berikut: hematemesis aktif dalam kurun waktu dua jam setelah pemberian terapi kombinasi, penurunan kadar hemoglobin >2 gram/dL (atau penurunan kadar hematokrit >6%) tanpa adanya riwayat transfusi, peningkatan frekuensi nadi dan penurunan tekanan darah sistolik berkelanjutan walaupun sudah diberikan terapi cairan adekuat, serta kematian. Sementara itu, perdarahan berulang didefinisikan sebagai episode baru hematemesis atau lima episode baru melena dalam kurun waktu 48 jam sejak dimulainya gejala dan dalam kurun waktu 24 jam setelah stabilitas hemodinamik. Perhatikan Tabel 12 untuk klasifikasi sub tipe perdarahan berulang. T₀ didefinisikan sebagai waktu terjadinya gejala. Perdarahan berulang yang signifikan secara klinis didefinisikan sebagai perdarahan berulang yang terkait dengan salah satu dari kejadian berikut: penurunan kadar hemoglobin 2 gram bila tidak diberikan transfusi darah atau *Adjusted Blood Requirement Index* (ABRI) $\geq 0,5$.

Tabel 12. Definisi Perdarahan Varises Akut dan Perdarahan Berulang Bergantung Waktu

Keadaan	Kerangka waktu dari T ₀	Subtipe	Kerangka waktu dari T ₀
Perdarahan varises akut	48 jam	Aktif (berdasarkan endoskopi)	48 jam
		Inaktif (berdasarkan endoskopi)	48 jam
Perdarahan berulang	Setelah 48 jam	Perdarahan berulang sangat dini	48–120 jam
		Perdarahan ulang dini	6–42 hari
		Perdarahan ulang akhir	Setelah 42 hari

Perdarahan saluran cerna akut pada sirosis dapat terjadi akibat varises gastroesofageal maupun lesi non varises. Kondisi ini merupakan

kegawatdaruratan medis dengan risiko komplikasi dan kematian yang tinggi. Perdarahan varises akut dapat diduga terjadi pada pasien sirosis yang menunjukkan adanya tanda perdarahan saluran cerna atas akut. Kondisi ini harus di tata laksana sesegera mungkin meskipun diagnosis belum terkonfirmasi dengan pemeriksaan endoskopi. Terapi inisial ditujukan untuk mengembalikan stabilitas hemodinamik. Terapi vasoaktif dan antibiotik profilaksis harus diberikan sedini mungkin jika dicurigai adanya AVH. Tujuan terapi pada AVH adalah mengontrol perdarahan, mencegah rekurensi dini, dan pencegahan mortalitas dalam waktu enam minggu.

Restitusi darah harus diinisiasi segera untuk mengembalikan dan mempertahankan stabilitas hemodinamik, sehingga perfusi jaringan dan oksigen dapat terjaga. Untuk memfasilitasi restitusi darah, pemasangan dua jalur intravena diperlukan agar ekspansi volume dapat dilakukan secara cepat. Cairan yang biasanya diberikan adalah kristaloid. Pemberian sel darah merah dapat digunakan untuk membantu penyampaian oksigen ke jaringan pada kasus anemia berat, sehingga transfusi restriktif dapat direkomendasikan untuk diberikan pada pasien dengan perdarahan saluran cerna akut dengan kadar Hb <7 g/dL hingga rentang target ~ 7 g/dL, kecuali adanya komorbid yang membutuhkan target Hb lebih tinggi. Nilai ambang untuk transfusi dapat lebih tinggi pada pasien dengan perdarahan masif atau pasien yang tidak menunjukkan respon fisiologis terhadap anemia akut. Hingga saat ini, rekomendasi untuk penatalaksanaan trombositopenia dan koagulopati belum tersedia.

Inisiasi obat vasoaktif sebelum pemeriksaan endoskopi dapat menurunkan Insidensi perdarahan aktif selama endoskopi, memfasilitasi terapi endoskopik, mengontrol perdarahan serta meningkatkan laju harapan hidup. Pilihan agen vasoaktif yang dapat diberikan adalah terlipresin, somatostatin, atau *octreotide*. Ketiga obat ini memiliki efikasi yang sudah teruji klinis. Ketiga obat ini diberikan secara intravena dengan dosis rekomendasi yang dapat dilihat pada Tabel 13. Dosis rekomendasi untuk terlipresin adalah 2 mg/4 jam selama 48 jam pertama, diikuti dengan 1 mg/4 jam kemudian. Dosis rekomendasi untuk somatostatin adalah infus kontinu sebanyak 250 μ g/jam (yang dapat ditingkatkan hingga 500 μ g/jam) dengan bolus awal 250 μ g. Dosis rekomendasi untuk *octreotide* adalah 50 μ g/jam dengan bolus awal 50 μ g. Bolus somatostatin atau *octreotide* dapat diberikan jika perdarahan masih berlangsung. Saat AVH

terkonfirmasi, obat vasoaktif dilanjutkan selama 5 hari untuk mencegah perdarahan berulang secara dini. Pemberian vasoaktif yang lebih singkat (48–72 jam) dapat dipertimbangkan apabila episode perdarahan tidak terlalu berat. Saat resusitasi volume darah dan stabilitas hemodinamik telah tercapai, pemeriksaan endoskopi harus dilakukan sesegera mungkin dalam waktu 12 jam admisi untuk memastikan penyebab perdarahan dan pertimbangan terapi selanjutnya.

Rekomendasi

10-15% pasien mengalami pendarahan yang terus menerus atau pendarahan berulang secara dini meskipun terapi dengan obat vasoaktif, dan ligasi varises, serta antibiotik profilaksis telah diberikan. TIPS harus digunakan sebagai terapi penyelamatan pada kasus ini. (A1)

Tamponade balon harus digunakan pada kasus perdarahan tidak terkontrol, namun dengan syarat terapi definitif dapat dilakukan maksimal dalam 24 jam (C1). *Stent* esofagus yang dapat mengembang sendiri dapat digunakan sebagai alternatif tamponade balon. (A2)

Pada kondisi pendarahan, ensefalopati umumnya dapat terjadi, sehingga diperlukan profilaksis laktulosa untuk mencegah ensefalopati. (A2)

Saat diagnosis AVH sudah terkonfirmasi, EBL harus dilakukan pada prosedur dalam waktu bersamaan. EBL lebih efektif dibandingkan skleroterapi untuk mengontrol perdarahan varises esofagus, dengan efek samping lebih minimal, dan dapat memperbaiki laju harapan hidup. Skleroterapi dengan injeksi sianoakrilat dapat digunakan ketika ligasi tidak memungkinkan. Kombinasi terapi endoskopik dan vasoaktif lebih efektif daripada salah satunya saja karena adanya efek hemostatik lokal dari endoskopi dan penurunan tekanan portal dari vasoaktif. Saat ini, kombinasi terapi ini menjadi salah satu terapi standar untuk AVH. Injeksi sianoakrilat merupakan pilihan yang dapat diterima untuk terapi endoskopik pada pasien yang mengalami perdarahan gaster (varises kardiofundal) karena kedua terapi ini sama efektifnya. Saat ini, EBL tidak dilakukan untuk mengatasi perdarahan varises gaster. Selain terapi

endoskopi dengan injeksi sianoakrilat, insersi kawat (*coil*) yang dipandu fluoroskopi dan/atau injeksi sianoakrilat juga dapat dilakukan untuk varises fundal. Injeksi sianoakrilat adalah terapi pilihan untuk varises fundus (*gastroesophageal varices* (GOV) 2 dan *isolated gastric varices* (IGV) 1 sesuai klasifikasi Sarin) yang mengalami perdarahan aktif atau memiliki stigmata perdarahan risiko tinggi (penjelasan lebih lanjut pada subjudul varises gaster. Komplikasi utama perdarahan (apapun penyebabnya) adalah infeksi bakteri (pneumonia, SBP), ensefalopati hepatikum, dan perburukan fungsi ginjal.

Infeksi bakteri dapat ditemukan pada >50% pasien dengan sirosis hati yang mengalami perdarahan variseal, di mana 20% dari pasien tersebut diduga telah mengalami infeksi bakteri pada saat terjadinya perdarahan variseal. Pada pasien-pasien tersebut, infeksi bakteri juga dapat menjadi faktor presipitasi terjadinya peningkatan tekanan portal. Profilaksis antibiotik direkomendasikan untuk menurunkan Insidensi infeksi, meningkatkan kontrol perdarahan, dan meningkatkan harapan hidup. Perhatikan Tabel 14. Seftriakson (1 gram/24 jam) selama tujuh hari merupakan antibiotik pilihan pertama yang diberikan pada pasien dengan sirosis fase lanjut, yang sedang mengonsumsi profilaksis kuinolon dengan riwayat perawatan pada fasilitas pelayanan kesehatan dengan prevalensi tinggi infeksi bakteri yang resisten kuinolon. Kuinolon oral (norfloksasin 400 mg bid atau siprofloksasin 500 bid PO atau 400 mg bid intravena) dapat diberikan pada pasien yang tidak memenuhi kriteria di atas, namun perlu disesuaikan dengan pola resistensi bakteri setempat.

Selain itu, fungsi ginjal juga harus dipertahankan melalui terapi pengganti cairan dan kontrol elektrolit yang adekuat. Obat-obatan nefrotoksik (seperti aminoglikosida dan OAINS), serta obat-obatan, seperti penghambat beta, vasodilator, dan obat-obat hipotensif lainnya harus dihindari selama pengobatan AVH. Disakarida *non-absorbable* oral dapat diberikan untuk mencegah ensefalopati hepatikum, walaupun studi lebih lanjut masih diperlukan. Ketika ensefalopati berkembang, laktulosa atau laktitol harus diberikan. Penghambat pompa proton (PPIs) tidak menunjukkan efikasi dalam tata laksana AVH. Akan tetapi, terapi jangka pendek PPI setelah EBL dapat menurunkan ukuran ulkus pasca *banding ligation*.

Meskipun telah dilakukan terapi kombinasi obat vasoaktif ditambah EBL dan antibiotik profilaksis, pasien dengan AVH masih dapat mengalami perdarahan persisten atau perdarahan berulang secara dini sebesar 10–

15%. Penempatan Sengstaken Blackmore (SB) tube, rescue TIPS, *covered metallic stent*, Danis Ella stent, *balloon occluded retrograde transvenous obliteration* (BROTO), EUS diagnostik, injeksi varises dengan *coil* dan atau sianoakrilat per EUS secara dini (dalam waktu 24 – 72 jam dari endoskopi sebelumnya) disarankan pada pasien yang gagal dengan tata laksana awal. Pada kasus tertentu, TIPS harus dipertimbangkan sebagai pilihan terapi penyelamatan (*salvage therapy*). Ketika TIPS tidak memungkinkan dilakukan atau terjadi perdarahan berulang, terapi endoskopi kedua dapat dilakukan ketika terapi vasoaktif dioptimalkan, dengan cara menaikkan dosis somatostatin dua kali lipat dan/atau diganti menjadi terlipresin jika sebelumnya tidak diberikan. Penempatan tamponade harus diterapkan pada kasus adanya perdarahan masif, sebagai terapi *bridging* sementara hingga terapi definitif bisa dilakukan dan hanya maksimal selama 24 jam pada fasilitas perawatan intensif. Intubasi orotrakeal harus dilakukan sebelum dilaksanakan tamponade pada pasien yang sedang koma atau mengalami ensefalopati. *Self-expanding esophageal stents* merupakan alternatif tamponade balon yang memiliki efek samping lebih sedikit. *Polytetrafluoroethylene-coated Transjugular Intrahepatic Portosystemic Shunt* (PTFE-coated TIPS) perlu dilakukan dalam waktu 72 jam (idealnya <24 jam) yang berfungsi untuk kontrol permanen perdarahan dan meningkatkan harapan hidup. Kriteria Child-Pugh kelas C atau kriteria Child-Pugh kelas B disertai perdarahan aktif yang ditemukan pada saat dilakukan pemeriksaan endoskopi, merupakan kriteria pasien berisiko tinggi. Beberapa ahli menganjurkan bahwa penggunaan skor MELD lebih baik dalam mengidentifikasi risiko tinggi dibandingkan skor lainnya. Penempatan *covered TIPS* secara dini (dalam waktu 24 – 72 jam dari endoskopi sebelumnya) disarankan pada pasien dengan skor CTP kelas B >7 dan perdarahan aktif pada endoskopi atau skor CTP kelas C 10-13, jika tidak ada kontraindikasi absolut terhadap TIPS.

Tabel 13. Dosis Rekomendasi Terapi Vasoaktif dalam Penanganan Perdarahan Varises Akut

Terapi	Dosis Rekomendasi	Durasi
<i>Octreotide</i>	Bolus IV awal 50 mcg (dapat diulang dalam 1 jam pertama jika perdarahan masih berlanjut) Diberikan infus IV 50 mcg/jam	2–5 hari

Terapi	Dosis Rekomendasi	Durasi
Somatostatin	Bolus IV awal 250 mcg (dapat diulang dalam 1 jam pertama jika perdarahan masih berlanjut) Diberikan infus IV 250–500 mcg/jam	2–5 hari
Terlipresin	Dalam 48 jam awal: 2 mg IV setiap 4 jam hingga perdarahan terkontrol Rumatan: 1 mg IV setiap 4 jam untuk mencegah perdarahan berulang	2–5 hari

Tabel 14. Dosis Rekomendasi Antibiotik Profilaksis perdarahan Varises Akut.

Terapi	Dosis Rekomendasi	Durasi
Siprofloksasin	500 mg 2 kali sehari PO atau 400 mg 2 kali sehari IV	3–7 hari
Seftriakson	1 gram/hari (pilihan pertama pada pasien dengan sirosis dekompensata, pasien dengan profilaksis kuinolon, dan pada kondisi fasilitas pelayanan kesehatan yang memiliki prevalensi tinggi infeksi bakteri yang resisten terhadap kuinolon).	5 hari

Rekomendasi

Terapi pengganti cairan harus dimulai sesegera mungkin untuk mengembalikan dan mempertahankan stabilitas hemodinamik. (C1)

Strategi transfusi restriktif direkomendasikan pada pasien dengan kadar Hb <7 g/dL hingga rentang target ~7 g/dL, kecuali target lebih tinggi diperlukan jika terdapat kondisi terkait komorbid. (A1)

Profilaksis antibiotik direkomendasikan pada pasien sirosis dengan pendarahan saluran cerna akut karena menurunkan insiden infeksi, memperbaiki kontrol pendarahan, dan laju harapan hidup. Terapi dimulai pada saat ada pendarahan dan dilanjutkan hingga lima hari. (A1) Seftriakson 1 gram/24 jam merupakan pilihan pertama pada pasien dengan sirosis dekompensata yang sudah menerima profilaksis kuinolon, dan pada kondisi rumah sakit dengan prevalensi tinggi infeksi bakteri resisten kuinolon. Kuinolon oral (norfloksasin 400 mg 2 kali sehari) harus diberikan pada pasien yang tidak memenuhi kriteria di atas (A1).

Terapi obat vasoaktif harus dimulai sesegera mungkin jika diduga ada pendarahan varises akut dan dilakukan sebelum endoskopi. Bila perdarahan hipertensi porta terkonfirmasi saat endoskopi, maka terapi vasoaktif dapat dilanjutkan hingga lima hari. (A1)

Rekomendasi

Gastroskopi sebaiknya dikerjakan dalam 24 jam pertama setelah admisi ketika stabilitas hemodinamik tercapai untuk memastikan penyebab pendarahan dan dilakukan endoskopi terapeutik. (B1)

Ketika pendarahan akut varises esofagus sudah terkonfirmasi melalui endoskopi, ligasi varises sebaiknya dilakukan pada waktu yang sama. (A1)

Kombinasi obat vasoaktif dan ligasi direkomendasikan sebagai pilihan pertama untuk perdarahan variseal akut. (A1)

Penempatan Sengstaken Blackmore (SB) tube, *rescue TIPS*, *covered metallic stent*, *Danis Ella stent*, *balloon occluded retrograde transvenous obliteration* (BRTO), injeksi varises dengan *coil* dan atau sianokrilat per EUS secara dini (dalam waktu 24–72 jam dari endoskopi sebelumnya) disarankan pada pasien yang gagal dengan tata laksana awal. (A2).

11. Koagulopati pada Pasien Sirosis Hati Dekompensata

Defisiensi vitamin K merupakan kelainan yang sering ditemukan pada pasien sirosis hati dekompenasata. Kelainan ini dipengaruhi oleh berbagai mekanisme kompleks yang meliputi defisiensi garam empedu, kegagalan sekresi garam empedu, dan penggunaan antibiotik spektrum luas. Saat ini, injeksi vitamin K sebanyak 10 mg/hari selama 3 hari dinilai cukup adekuat untuk dapat mengoreksi defisiensi vitamin K dan direkomendasikan untuk diberikan pada pasien dengan sirosis hati dekompenasata. Sementara itu, pemberian vitamin K per oral dinilai tidak memberikan peran terapeutik yang berarti. Koreksi profilaktik waktu protrombin menggunakan plasma beku segar (*Fresh Frozen Plasma*) juga tidak dapat direkomendasikan karena kecil kemungkinan mengoreksi waktu protrombin yang memanjang >4 detik dibandingkan dengan kontrol dengan pemberian plasma beku segar. Selain itu, efek pemberian plasma beku segar tidak dapat diprediksi pada pasien dengan sirosis hati dekompenasata dan memiliki hubungan bermakna dengan kejadian efek samping, seperti kelebihan cairan, eksaserbasi hipertensi portal, risiko infeksi, dan risiko cedera hati akut yang berkaitan dengan transfusi.

Dalam penatalaksanaan pasien dengan episode perdarahan terkait koagulopati, kemungkinan penyebab koagulopati lain seperti infeksi, gagal ginjal, dan sebagainya juga harus dievaluasi. Transfusi trombosit dapat dipertimbangkan jika jumlah trombosit <50.000/mm³. Plasma beku segar dapat menjadi salah satu pilihan terapi karena mengandung semua faktor koagulasi, penghambat koagulasi, dan faktor fibrinolitik. Plasma beku segar harus disediakan dalam bentuk plasma *solvent detergent-treated* atau *donor-retested*. Hal lain yang harus diperhatikan dalam penatalaksanaan koagulopati adalah perbaikan terapeutik yang cenderung bersifat sementara dan efek samping terkait. Terapi kriopresipitat juga memiliki peran dalam tata laksana terkait kondisi hipofibrinogenemia (fibrinogen <10 mg/dL). Agen lain yang digunakan dalam pengobatan fibrinolisis pada pasien dengan sirosis hati dekompenasata adalah aprotinin, asam traneksamat, dan asam amino kaproat epsilon. Agen-agen tersebut terutama berperan dalam mengatasi perdarahan lokal. Namun demikian, di sisi lain, agen-agen tersebut juga dapat meningkatkan risiko komplikasi trombotik, sehingga penggunaannya masih perlu dipelajari dalam uji klinis. Desmopresin asetat/*synthetic 1-deamino-8-D-arginine vasopressin* (DDAVP), sebagai analog dari hormon antidiuretik vasopresin, juga

berperan dalam melepas vWf dan faktor VIII. Kedua faktor ini akan mempersingkat waktu perdarahan dan respon maksimal dapat dicapai dalam 30–60 menit setelah pemberian secara intravena. Sayangnya, tidak ada manfaat pemberian DDAVP yang terlihat pada pasien dengan perdarahan varises ataupun pada pasien dengan riwayat tindakan pembedahan pada hati. Rekombinan faktor VIIa yang teraktivasi juga terbukti dapat memperbaiki kelainan waktu protrombin ataupun kelainan pembentukan bekuan darah tanpa disertai peningkatan fibrinolisis. Kendatipun demikian, kekurangan dari terapi ini adalah diperlukan pemberian dosis secara berulang dan biaya yang sangat mahal. Selain itu, rekombinan faktor VIIa, meskipun secara jelas dapat mengoreksi kelainan koagulasi, namun tidak terbukti efektif pada pasien dengan perdarahan varises. Hal lain yang harus diperhatikan adalah keterbatasan dalam penggunaan faktor rekombinan Va, berupa risiko komplikasi trombotik, biaya terapi yang mahal, serta masih terbatasnya bukti terkait manfaat klinis. Kontrol perdarahan dapat dicapai pula dengan pemberian agen hemostatik topikal seperti lem fibrin, sianokrilat, trombin, dan penyangga jahitan. Mempertahankan tekanan vena sentral yang rendah dan mengurangi tekanan portal juga dapat membantu dalam mengontrol perdarahan selama tindakan pembedahan.

12. Gastropati Hipertensi Portal dan Intestinopati

Gastropati Hipertensi Portal (*Portal Hypertension Gastropathy* /PHG) seringkali terjadi pada pasien sirosis hati dekompensata dengan perjalanan klinis dipengaruhi oleh penyakit hati dan hipertensi portal. Adanya varises esofagus dan Child-Pugh kelas B atau C dapat memprediksi Insidensi PHG. Insidensi dan keparahan PHG dapat meningkat setelah dilakukan terapi endoskopi untuk varises esofagus. Hipertensi portal harus dibedakan dari ektasia vaskular antral gastrik (*Gastric Antral Vascular Ectasia*/GAVE atau *watermelon stomach*), karena memiliki patofisiologi dan pendekatan terapeutik yang berbeda. Diagnosis dari PHG dilakukan dengan cara pemeriksaan endoskopi dan umumnya menunjukkan pola mosaik seperti kulit ular (subtipe ringan), yang dapat tumpang tindih dengan *red signs* (PHG berat) dan umumnya terletak di bagian proksimal gaster (fundus dan korpus), sementara GAVE dicirikan dengan adanya bintik merah tanpa pola mosaik dan umumnya berlokasi di antrum. PHG dan setiap bentuk enteropati secara klinis penting karena berperan perdarahan okulta

(penyebab anemia defisiensi besi kronik) dan pada kasus tertentu dapat menyebabkan perdarahan akut yang jelas. PHG dapat merupakan suatu temuan asimtomatik Insidensial tanpa adanya varises gaster atau esofagus, sehingga *follow-up* endoskopik atau terapi endoskopik tidak direkomendasikan.

Terapi lini pertama untuk perdarahan kronik pada PHG adalah NSBB. Oleh karena itu, pertimbangan untuk pemberian NSBB pada pasien dengan sirosis dekompensata harus diutamakan sebagaimana pertimbangan pemberian NSBB pada kondisi varises gastroesofageal, dengan kondisi di mana pada pasien PHG, tidak terdapat pilihan intervensi endoskopi standar yang dapat dilakukan. Selain NSBB, suplementasi besi dan/atau transfusi darah juga dapat diberikan. Pada pasien PHG refrakter dan sirosis kompensata, TIPS dapat memperbaiki tampilan visual endoskopi dan menurunkan kebutuhan transfusi. Berdasarkan studi sebelumnya, pada kasus perdarahan PHG akut, pemberian analog somatostatin atau terlipresin memiliki efek penurunan tekanan portal dan aliran darah gastrik. Selain itu, tata laksana yang sama seperti yang dilakukan untuk AVH; berupa profilaksis antibiotik dan transfusi restriktif; juga disarankan untuk dilakukan pada pasien dengan perdarahan PHG akut. Namun demikian, pada kondisi intestinopati hipertensi portal, tidak ada terapi standar dan analogi pendekatan tata laksana yang sama seperti pada PHG yang direkomendasikan. Transplantasi hati harus dipertimbangkan untuk tata laksana pasien dengan sirosis hati dekompensata.

Koagulasi plasma argon (*Argon Plasma Coagulation/APC*) merupakan suatu teknik elektrosurgikal yang digunakan untuk manajemen perdarahan dan devitalisasi jaringan abnormal. Tindakan ini dilakukan dengan cara koagulasi termal non-kontak menggunakan aliran listrik arus bolak-balik/*Alternating Current* (AC) berfrekuensi tinggi untuk menargetkan jaringan target melalui jet plasma argon agar tercapai homeostasis efektif dan terjadi koagulasi permukaan homogen dengan kedalaman penetrasi yang terbatas. Peralatan APC yang digunakan pada studi ini terdiri atas *probe* APC (diameter lumen 1,5 mm, diameter luar 2,0 mm) dari ujung kanal aksesoris terapeutik dari endoskop, sumber gas dan generator frekuensi tinggi. Aliran gas argon disesuaikan pada 2,5 L/menit. Luaran kekuatan elektrik disesuaikan hingga 60–90 W, di mana aliran listrik ini dinilai relatif aman terhadap risiko adanya perforasi. APC dapat diterapkan pada semua lesi vaskular di mukosa yang terlihat dalam waktu 1-3 detik,

hingga mencapai jarak 5 mm diantara *probe* APC dan lesi mukosa gaster. *Probe* dapat diaplikasikan ke aksial atau lateral. Ujung titik dari terapi endoskopik ini menyebabkan terbentuknya koagulum putih yang membatasi kedalaman koagulasi. Durasi sesi berlangsung selama 15-30 menit. Semua pasien pada studi ini juga diberikan terapi penghambat pompa proton (*Proton Pump Inhibitor/PPI*) setelah tindakan APC untuk mempercepat penyembuhan mukosa. Hasil studi menunjukkan bahwa terjadi peningkatan kadar Hb dan penurunan kebutuhan transfusi pada pasien dengan PHG setelah dilakukan terapi APC.

Berdasarkan studi Hanafy, dkk., dilakukan *follow-up* melalui surveilans endoskopi, evaluasi darah lengkap, hitung jenis, dan evaluasi klinis untuk mengetahui perubahan derajat PHG setelah terapi pertama diberikan. Respon klinis perbaikan PHG dapat dilihat dari pemeriksaan endoskopi, perbaikan gejala, kenaikan hemoglobin, dan tidak diperlukannya lagi transfusi. Studi sebelumnya juga mendukung manfaat penggunaan APC untuk mengatasi perdarahan vaskular dari saluran cerna bagian atas yang meliputi GAVE, angiodisplasia sporadik, telangiektasis hemoragik, dan enteropati yang diinduksi radiasi. APC merupakan metode yang aman dan efektif dalam menghentikan perdarahan pada pasien dengan PHG disamping penggunaan nadolol dan nitrat dan harus dipertimbangkan untuk dilakukan sebelum pemberian terapi yang lebih agresif. Kombinasi APC dan NSBB dapat memiliki efek sinergis dalam mengontrol PHG. Terapi ini dapat diberikan terutama dalam kondisi di mana pemberian terapi penghambat beta dapat menimbulkan efek samping yang membahayakan nyawa atau dikontraindikasikan. Kombinasi terapi penghambat beta dengan terapi ligasi varises endoskopik direkomendasikan sebagai profilaksis sekunder karena dapat menurunkan Insidensi PHG.

Penggunaan rebamipide dengan PPI memiliki manfaat yang terbatas dibandingkan dengan monoterapi PPI pada ulkus gaster pasca diseksi submukosa endoskopik (*endoscopic submucosal dissection/ESD*). Rebamipide memiliki efek tambahan dalam terapi ulkus gaster post ESD ketika digunakan bersama dengan PPI. Sementara itu, manfaat penggunaan rebamipide terhadap PHG dipelajari lebih lanjut pada uji acak terkontrol prospektif yang dilakukan oleh Kijdamrongthum, dkk., yang tidak menunjukkan manfaat bermakna pada pemberian rebamipide selama 12 minggu dibandingkan dengan plasebo. Namun, studi ini juga memiliki keterbatasan jumlah sampel (hanya melibatkan 8 subjek). Sebuah studi

lain yang dilakukan oleh Xu, dkk. menunjukkan hasil yang berlawanan pada jumlah sampel yang lebih besar. Studi ini menunjukkan peningkatan ekspresi leptin mRNA yang bermakna setelah pemberian rebamipide selama empat minggu pada kelompok dengan PHG. Terdapat pula perbaikan hasil histopatologi pada kelompok intervensi. Secara keseluruhan, studi ini menunjukkan potensi rebamipide dalam memberikan efek protektif pada mukosa lambung melalui peningkatan ekspresi leptin. Walaupun masih membutuhkan validasi melalui studi-studi lanjutan, sebagai agen farmakologis anti-ulkus, rebamipide diduga memiliki potensi dalam meredakan stres oksidatif melalui mekanisme *scavenging* radikal bebas, menurunkan proses nitrasasi residu tirosin dari *Extracellular Signal-Regulated Kinases* (ERK), serta memperbaiki proses penyembuhan mukosa yang sering tertunda pada kondisi PHG.

13. *Varises Gaster*

Varises gaster mengacu pada Klasifikasi Sarin yang dibuat berdasarkan pada stratifikasi risiko dan tata laksana varises gastrik. Perhatikan Tabel 15.

Tabel 15. Klasifikasi, prevalensi, dan persentase risiko perdarahan varises gaster.

Jenis	Definisi	Frekuensi Relatif	Risiko perdarahan tanpa terapi
GOV 1	Varises esofagus yang meluas ke bawah kardia menuju kurvatura minor	70%	28%
GOV 2	Varises gastroesofageal yang meluas di bawah kardia menuju ke fundus	21%	55%
IGV 1	Varises terisolasi di fundus	7%	78%

IGV 2	Varises terisolasi di tempat lainnya dari gaster	2%	9%
-------	--	----	----

*GOV, *gastro-oesophageal varices*; IGV, *isolated gastric varices*

Varises gaster dapat ditemukan pada 20% pasien sirosis. GOV 1, sebagai jenis yang paling sering ditemukan dari varises gaster (75%), didefinisikan sebagai varises esofageal yang meluas hingga di bawah kardial ke dalam kurvatura minor dengan metode penatalaksanaan berdasarkan pada varises esofagus. Varises kardiofundal (GOV 2 dan IGV 1) lebih jarang terjadi. Akan tetapi, perdarahan pada varises kardiofundal lebih berat dan sulit dikontrol. Selain itu, varises kardiofundal juga memiliki risiko rekurensi tinggi dengan angka mortalitas lebih tinggi (mencapai 45%) dibandingkan dengan varises esofagus. Varises kardiofundal lebih sering terjadi pada pasien dengan trombosis vena splanchnik, yang selanjutnya harus dilakukan pemeriksaan dengan modalitas pencitraan. Bukti yang mendukung rekomendasi tata laksana perdarahan varises gastrik masih kurang kuat dibandingkan varises esofagus. Injeksi sianokrilat adalah terapi pilihan untuk varises fundus (*gastroesophageal varices* (GOV) 2 dan *isolated gastric varices* (IGV) 1 sesuai klasifikasi Sarin) yang mengalami perdarahan aktif atau memiliki stigmata perdarahan risiko tinggi. Adapun untuk profilaksis primer perdarahan varises gastrik, studi acak terkontrol menyimpulkan bahwa injeksi sianokrilat lebih efektif dibandingkan NSBB untuk mencegah perdarahan pertama pada pasien dengan varises kardiofundal besar, walaupun tidak terdapat perbedaan bermakna pada angka harapan hidup. Konsensus Baveno VI menyimpulkan bahwa studi lebih lanjut diperlukan untuk mengevaluasi rasio manfaat/risiko sianokrilat sebelum dibuat rekomendasi secara formal, sementara NSBB diajukan sebagai pendekatan primer. perdarahan varises gaster akut memiliki penatalaksanaan yang serupa dengan perdarahan varises esofagus. Akan tetapi, injeksi sianokrilat (sebagai ‘lem’) merupakan pilihan yang lebih dianjurkan untuk hemostasis endoskopik. Walaupun memiliki efikasi yang sebanding dengan EBL pada hemostasis awal, angka laju perdarahan berulang secara signifikan lebih rendah pada kelompok yang mendapatkan terapi injeksi sianokrilat.

Saat ini, NSBB direkomendasikan sebagai profilaksis primer untuk perdarahan varises akibat varises gastroesofageal tipe 2 atau varises gaster terisolasi tipe 1. Sementara itu, profilaksis primer untuk varises

gastroesophageal tipe 1 disesuaikan dengan rekomendasi profilaksis primer untuk varises esofagus. Pada kondisi terdapat perdarahan varises gaster dan esofagus secara bersamaan, tata laksana yang dilakukan adalah dengan melakukan injeksi sianoakrilat untuk mengatasi perdarahan varises gaster, yang diikuti dengan *Endoscopic Band Ligation* (EBL) untuk mengatasi varises esofagus. TIPS, dengan atau tanpa embolisasi kolateral tambahan, menunjukkan efektivitas sebanding pada perdarahan varises gaster dan esofagus untuk mengontrol kejadian perdarahan akut dan pencegahan perdarahan berulang. Terkait potensi injeksi sianoakrilat sebagai profilaksis sekunder, salah satu studi acak terkontrol yang dilakukan Mishra, dkk. menunjukkan bahwa injeksi sianokarilat berulang menunjukkan efikasi terapeutik lebih baik dibandingkan NSBB untuk mencegah perdarahan berulang akibat varises kardiofundal. Sementara, studi acak terkontrol lain tidak menunjukkan perbedaan bermakna pada kejadian perdarahan berulang dan mortalitas antara kelompok yang mendapatkan kombinasi terapi injeksi sianoakrilat dan NSBB dengan kelompok yang mendapatkan terapi injeksi sianoakrilat saja. Kendatipun demikian, saat ini, kombinasi NSBB dan EBL merupakan tata laksana yang paling direkomendasikan sebagai profilaksis sekunder untuk menurunkan probabilitas perdarahan berulang dibandingkan dengan EBL saja atau medikamentosa saja. Studi lain menunjukkan superioritas TIPS dibandingkan dengan injeksi sianoakrilat dalam mencegah perdarahan berulang akibat varises gaster, dengan angka harapan hidup dan frekuensi komplikasi yang sebanding. Pemilihan TIPS harus dipertimbangkan dengan seksama, terutama pada varises kardiofundal yang cenderung menunjukkan angka laju perdarahan berulang lebih tinggi. Modalitas terapeutik alternatif lainnya adalah *balloon-occluded retrograde transvenous obliteration* (BRTO). Prosedur radiologi intervensi dengan tata laksana varises fundal yang berhubungan dengan kolateral gastro/splenorenal besar yang secara teoritis lebih menguntungkan dari TIPS, yaitu tidak mengubah aliran masuk darah ke hepar. Akan tetapi, belum ada studi acak terkontrol yang dapat membandingkan BRTO dengan terapi lainnya. Beberapa variasi dari teknik ini tersedia, seperti *balloon-occluded antegrade transvenous obliteration* (BATO).

Rekomendasi

NSBB direkomendasikan untuk pencegahan primer pendarahan varises akibat varises gastroesofageal tipe 2 atau varises gaster terisolasi tipe 1. (C2)

Pencegahan primer untuk varises gastroesofageal tipe 1 mengikuti rekomendasi untuk varises esofagus (C2).

Pendarahan varises gaster akut harus diterapi sedini mungkin, seperti pada pendarahan varises esofageal. (A1)

Injeksi sianokrilat adalah terapi pilihan untuk varises fundus (*gastroesophageal varices* (GOV) 2 dan *isolated gastric varices* (IGV) 1 sesuai klasifikasi Sarin) yang mengalami perdarahan aktif atau memiliki stigmata perdarahan risiko tinggi. (A1)

TIPS dengan kemampuan embolisasi efektif dapat mengontrol pendarahan dan mencegah perdarahan berulang pada pendarahan varises fundal (varises gastroesofageal tipe 2 atau varises gaster terisolasi tipe 1) (B1)

Embolisasi selektif (BRT0/BATO) dapat juga digunakan untuk mengatasi pendarahan pada varises fundal yang berkaitan dengan kolateral gastro/splenorenal, walaupun data lebih lanjut diperlukan. (C2)

Pada kondisi terdapat perdarahan varises gaster dan esofagus secara bersamaan, tata laksana yang dilakukan adalah dengan melakukan injeksi sianokrilat untuk mengatasi pendarahan varises gaster, yang diikuti dengan *Endoscopic Band Ligation*/EBL untuk mengatasi varises esofagus. (B1)

14. Dekompensasi Hati dan Komplikasi Lainnya

a. Ensefalopati Hepatikum

Ensefalopati hepatikum (EH) merupakan suatu sindrom yang bersifat reversibel dan ditemukan pada pasien dengan gangguan fungsi hati stadium lanjut. Sindrom ini ditandai dengan abnormalitas neuropsikiatri akibat penumpukan zat neurotoksin di sistem sirkulasi darah, terutama di jaringan otak. Gejala yang dialami meliputi perubahan status mental, disorientasi, depresi, dan penurunan kesadaran. Patofisiologi EH berhubungan erat dengan gagal hati dan menjadi penyebab utama perburukan kondisi dan prognosis. Secara

umum EH dibagi menjadi EH minimal dan EH derajat satu hingga derajat empat berdasarkan kriteria *West Haven*.

1) Definisi dan Epidemiologi

Ensefalopati hepatikum ditandai dengan adanya kegagalan sistem hepatoseluler dan/atau pirau portosistemik. Pada gagal hati akut, penurunan fungsi hati berhubungan dengan akumulasi amonia yang meningkat signifikan, yang selanjutnya menyebabkan disfungsi neuronal, hipertensi intrakranial, dan edema serebri. Namun, mekanisme terjadinya EH pada pasien sirosis hingga saat ini masih belum jelas. Hiperamonemia di sirkulasi diduga menjadi salah satu patomekanisme EH. Faktor lain yang mendasari terjadinya EH adalah adanya keterlibatan sitokin proinflamasi, akumulasi toksin seperti mangan, zat serupa benzodiazepin, merkaptan, asam amino aromatik, dan mikrobiota.

Ensefalopati hepatikum adalah kondisi multifaktorial kompleks dengan tingkat keparahan penyakit yang bervariasi. Insidensi EH pada pasien sirosis mencapai 26% atau 10,5 per 100 orang dengan sirosis. Angka Insidensi dalam lima tahun terakhir mencapai 5% sampai 25% bergantung pada etiologi dan komplikasi yang mendasari. Adapun angka prevalensi EH pada pasien sirosis adalah 62.000 kasus per 100.000 pasien dengan tingkat kesintasan mencapai 42% pada tahun pertama namun hanya 23% tahun pada tahun ketiga.

Definisi EH tidak didasarkan pada penyebab gagal hati. Namun, berbagai etiologi gagal hati seperti alkohol, virus hepatitis, dan *metabolic dysfunction-associated fatty liver disease* (MAFLD) dapat memengaruhi fungsi otak melalui mekanisme yang berbeda dan terkait langsung dengan gagal hati. Selanjutnya, kondisi seperti diabetes dan usia dapat memengaruhi risiko EH. Alkohol bersifat neurotoksik, membuatnya sulit untuk dibedakan sebagai etiologi perubahan fungsi otak atau penyebab disfungsi hati. Demikian juga MAFLD yang merupakan penyebab umum dari sirosis, gangguan neurokognitif, dan rendahnya fungsi serta volume otak bahkan dalam tahap non-sirosis. Beberapa pasien dengan MAFLD dapat menunjukkan hiperamonemia dan aktivasi astrositik dan mikroglial tanpa adanya sirosis. Pada hepatitis virus, hasil yang dilaporkan pasien neuropsikiatri, seperti depresi atau kehilangan perhatian,

tidak terkait dengan tingkat keparahan penyakit. Kelainan pada hasil pencitraan otak berbeda dari etiologi lain, dan lebih berkaitan dengan replikasi virus dalam sel endotel, astroglia dan mikroglia, yang menyebabkan inflamasi neuron. Terakhir, pasien dengan hipertensi portosinusoidal dapat menderita EH tanpa adanya disfungsi hati, terutama karena pirau portosistemik yang besar. Kesimpulannya, etiologi mungkin berdampak pada fungsi otak bersama dengan obat-obatan, penuaan dan komorbiditas. Namun demikian, dalam analisis multivariat, etiologi belum muncul sebagai variabel independen yang memprediksi risiko EH *overt* pada mayoritas studi.

Istilah "*brain failure*" pertama kali digunakan dalam hepatologi pada tahun 2014 sebagai salah satu bentuk kegagalan sistem organ pada pasien dengan gagal hati akut-kronis. Istilah ini bersifat deskriptif, tidak memiliki konotasi patofisiologis, serta tidak ada dalam standar terminologi neurologis, dan dapat dianggap setara dengan istilah akut yang lebih tepat dan lebih umum digunakan yaitu "*Enselopati Akut/acute encephalopathy*". Ensefalopati akut mengacu pada proses patofisiologis dan dapat dibagi berdasarkan tingkat keparahan gejala menjadi subdelirium, delirium, dan koma. Namun, istilah EH dan ensefalopati akut tidak dapat saling menggantikan. Ensefalopati akut dapat disebabkan oleh EH atau berhubungan dengan bentuk lain dari ensefalopati. Setiap bentuk akut ensefalopati harus di tata laksana sesuai dengan penyebab dasarnya.

Pada pasien suspek EH, identifikasi penyebab lain atau tambahan pada gangguan neuropsikiatri harus dilakukan untuk meningkatkan akurasi prognostik dan efektivitas tata laksana. (B1)

Diagnosis "*brain failure*" diganti menjadi "*Enselopati Akut/acute encephalopathy*", sesuai dengan konsensus internasional pada delirium. Ensefalopati akut berbeda dengan EH pada pasien dengan *acute on chronic liver failure*, karena mungkin ada faktor

2) Patogenesis

Patogenesis EH hingga saat ini masih belum jelas karena keterbatasan penelitian *in vivo* pada jaringan otak pasien dengan EH. Beberapa hipotesis patogenesis yang terjadi pada EH melibatkan neurotoksin, gangguan neurotransmitter karena perubahan metabolisme pada pasien dengan gagal hati, perubahan metabolisme di jaringan otak, respon inflamasi sistemik, dan perubahan sawar darah otak. Neurotoksin yang paling banyak dicurigai sebagai penyebab EH adalah amonia yang diproduksi di sistem saluran cerna melalui enterosit dari glutamin dan proses katabolisme zat nitrogenus (dari perdarahan saluran cerna) oleh koloni bakteri. Peningkatan kadar amonia pada pasien gagal hati stadium lanjut merupakan konsekuensi dari penurunan fungsi liver dan pirau vaskularisasi di sekitar hati. *Muscle wasting* yang banyak ditemukan pada pasien sirosis juga dapat berkontribusi sebagai faktor pemicu EH karena otot menjadi salah satu organ untuk ekskresi amonia ekstrahepatik.

Edema astrosit akibat hiperamonia terjadi melalui peningkatan osmolaritas intraseluler. Konsentrasi glutamin yang menjadi bahan dasar produksi amonia di otak meningkat signifikan pada pasien gagal hati akut. Amonia secara langsung juga berdampak pada aktivitas kelistrikan di sel neuronal akibat inhibisi baik *excitatory* dan *inhibitory postsynaptic* dan *cortical hemichannels*.

Beberapa neurotransmitter juga dinilai memiliki pengaruh terhadap proses patogenesis EH yang melibatkan perubahan sistem neurotransmitter GABA-benzodiazepin-ergik, dopaminergik, serotoninergik, dan glutamat-ergik. Perubahan vaskularisasi di otak, metabolisme otak, dan mediator proinflamatorik akibat infeksi menyebabkan disfungsi otak. Meskipun infeksi diketahui sebagai faktor pemicu EH, tetapi mekanismenya masih belum jelas.

3) Klasifikasi

Klasifikasi EH yang direkomendasikan saat ini didasarkan pada tingkat keparahan penyakit hati yang mendasarinya dan/atau adanya pirau portosistemik, tingkat keparahan, dan perjalanan waktu. Tipe A EH disebabkan oleh gagal hati akut, Tipe B

disebabkan oleh pirau portosistemik tanpa penyakit hati yang signifikan, dan Tipe C sudah memasuki progresi sirosis dengan atau tanpa pirau portosistemik. Berdasarkan tingkat keparahannya, EH diklasifikasikan sebagai *covert* jika gejala yang dipresentasikan minimal atau bahkan tanpa tanda/gejala tetapi terdapat kelainan pada tes neuropsikologis dan/atau neurofisiologis) atau *overt* jika didapatkan nilai II atau lebih menurut kriteria West Haven. Berdasarkan perjalanan penyakit, EH *overt* diklasifikasikan sebagai episodik, berulang (lebih dari satu episode selama periode 6 bulan) atau persisten (tidak kembali ke normal/kinerja neuropsikiatrik dasar di antara episode). Faktor pencetus yang diketahui adalah konstipasi, perdarahan gastrointestinal, infeksi, hiponatremia, dan dehidrasi/overdosis diuretik. Adanya pirau portosistemik yang memicu terjadinya EH berhubungan dengan bentuk yang lebih parah. Semua informasi tersebut harus dicatat ketika episode EH terjadi, karena memiliki implikasi terapeutik dan prognostik. Klasifikasi berdasarkan kriteria di atas dapat meningkatkan akurasi diagnostik dan hasil pengobatan.

Ensefalopati hepatikum (EH) dapat diklasifikasikan menjadi tipe A yaitu dengan gagal hati akut, tipe B dengan *bypass* portal sistemik tanpa penyakit hati, dan tipe C dengan sirosis.

Ensefalopati hepatikum rekuren didefinisikan sebagai kejadian EH ≥ 2 kali dalam satu bulan dan dikatakan persisten jika klinis pasien tidak membaik ke kondisi klinis awal. Tingkat keparahan, perubahan status mental, dan ada tidaknya pemicu harus dicatat karena ketiga hal tersebut mempengaruhi akurasi diagnosis dan tata laksana. **(A1)**

4) Etiologi dan Faktor Risiko

Ensefalopati hepatikum adalah salah satu komplikasi sirosis yang meningkatkan risiko mortalitas dan durasi perawatan di rumah sakit. Faktor risiko terjadinya ensefalopati hepatikum pada pasien sirosis dapat dipicu beberapa hal. Usia tua berhubungan dengan peningkatan kerentanan termasuk sarkopenia, penurunan fungsi ginjal, dan penurunan fungsi kognitif serta penyakit

komorbid yang diderita, seperti penyakit-penyakit kardiovaskular. Polifarmasi yang umum dijumpai pada pasien lansia juga menjadi faktor pemberat dan pemicu EH karena beberapa obat dapat meningkatkan kadar amonia yang dapat bersifat neurotoksik, seperti obat-obatan golongan opioid yang dapat meningkatkan penyerapan amonia dengan cara menurunkan motilitas usus. Benzodiazepin dan gabapentin juga memiliki efek neurodepresan. Obat golongan penghambat pompa proton dapat menyebabkan disbiosis dan meningkatkan produksi amonia. Infeksi, khususnya peritonitis bakterialis spontan juga merupakan salah satu faktor pencetus terjadinya EH. Faktor pencetus lainnya yaitu asupan protein yang berlebih, konstipasi, hiponatremia, azotemia, hipokalemia, alkalosis, dehidrasi, restriksi cairan, diuretik, diare, muntah, hipovolemia dan hipotensi, perdarahan gastrointestinal, vasodilatasi perifer, syok, pembedahan, hipoksia, dan anemia.

Ensefalopati hepatikum pada pasien sirosis harus diperhatikan karena Insidensinya mencapai 30-70% serta berhubungan dengan kualitas hidup yang buruk, rendahnya status sosioekonomi, dan peningkatan risiko pengembangan EH *overt* dari waktu ke waktu. Pasien dengan EH *covert* terbukti tidak dapat mengemudi seaman pasien yang mengalami gangguan sirosis dan memiliki kelangsungan hidup yang buruk secara keseluruhan.

Pada pasien tanpa episode EH *overt* sebelumnya, EH minimal dapat memprediksi EH *overt*, sementara pada mereka dengan episode EH *overt* sebelumnya, episode EH *overt* berikutnya dipengaruhi tingkat keparahan disfungsi hati dan/atau pirau portosistemik.

5) Diagnosis

a) Presentasi Klinis

Presentasi klinis dari EH bervariasi mulai dari gejala neurological nonspesifik hingga manifestasi psikiatri. Pada gejala EH minimal, pasien hanya akan mempresentasikan gejala perubahan orientasi psikometrik, seperti memori, psikomotor, dan kemampuan visuospasial. Perburukan gejala EH ditandai dengan perubahan personalitas seperti apatis, *irritable*, dan disinhibisi serta perubahan status mental dan fungsi motorik yang lebih jelas. Gangguan siklus tidur,

disorientasi terhadap waktu dan tempat, gangguan perilaku, perubahan status mental akut dengan agitasi atau somnolen, stupor, hingga koma juga dapat terjadi. Pada pasien EH non-comatose dapat ditemukan abnormalitas sistem motorik seperti hipertonia, hiperrefleksia, dan hasil positif pada refleksi patologis. Defisit neurologis fokal, kejang, dan disfungsi ekstrapiramidal jarang ditemukan pada pasien EH. Asteriksis dan tremor pada pasien EH biasanya disebabkan oleh penurunan tonus muskular. Hal yang menjadi catatan adalah perubahan status mental baik kognitif, perilaku, dan motorik tidak selalu dipresentasikan oleh setiap individu dengan EH, sehingga diagnosis dan proses *staging* EH menjadi sulit.

b) Diagnosis dan Skrining

Mengukur dan menentukan tingkat keparahan EH dilakukan dengan pendekatan berkelanjutan. Diagnosis EH minimal didasarkan pada pemeriksaan fisik dan keputusan klinis. Skala klinis digunakan untuk mengukur tingkat keparahan EH. Standar emas atau *gold standard* untuk menilai tingkat keparahan EH adalah *West Haven Criteria* (WHC). Adanya temuan disorientasi dan asteriksis mendukung diagnosis ke arah EH *overt*.

c) Skrining Ensefalopati minimal

Ensefalopati Hepatikum minimal didefinisikan sebagai adanya temuan tanda dan gejala disfungsi jaringan otak pada pasien dengan penyakit hati kronik tanpa ada disorientasi atau asterixis. Kata minimal digunakan karena tidak ditemukannya gejala klinis atau kognitif ensefalopati hepatikum. Pendekatan skrining yang dapat dilakukan terbagi menjadi dua yaitu psikometri dan neurofisiologi. Skrining EH minimal penting dilakukan untuk menilai prognosis pasien, terlebih lagi Insidensi EH minimal pada pasien dengan penyakit hati kronik mencapai lebih dari 50%. Seorang dengan penyakit hati kronis disertai perubahan status mental atau fungsi motoric tanpa adanya temuan penyebab metabolik atau obat-obatan dan pemeriksaan sistem saraf yang normal dapat dicurigai EH.

Namun, harus diperhatikan bahwa EH dapat terjadi pada pasien-pasien dengan riwayat penyakit neuropsikologi sebelumnya seperti demensia. Oleh karena itu, pasien dengan dugaan EH harus menjalani evaluasi diagnostik standar yang sama seperti pasien lainnya dengan. Hal ini dipertegas dengan ditemukannya penyebab ekstrahepatik untuk ensefalopati akut pada 22% pasien dengan penyakit hati yang diduga EH. Penyebabnya antara lain infeksi (infeksi saluran kemih, pneumonia), gangguan perfusi (stroke, infark miokard), penyebab neurologis lainnya (hematoma subdural), dan beberapa lainnya. Diagnosis banding harus dipertimbangkan dalam konteks orang dengan status ekonomi rendah atau respon parsial terhadap pengobatan anti-EH.

Di bawah ini adalah beberapa metode skrining EH minimal.

- (1) *Portosystemic encephalopathy (PSE) – Syndrome – Test* menggunakan alat skrining kertas dan pensil untuk menilai kecepatan pemrosesan kognitif dan psikomotor serta koordinasi visuomotorik.
- (2) *The Critical Flicker Frequency Test (CFF)* merupakan alat skrining psiko-fisiologikal menggunakan gelombang frekuensi.
- (3) *The Continuous Reaction Time Test (CRT)* menilai kecepatan respons motorik terhadap stimulus auditorik. Alat skrining ini dapat membantu klinis dalam membedakan penyebab gangguan pada otak, organik, atau metabolik.
- (4) *Inhibitory Control Test (ICT)* adalah alat skrining berbasis komputer yang menilai respons inhibisi dan memori.
- (5) *The Stroop test* adalah alat skrining untuk mengevaluasi kecepatan psikomotorik dan fleksibilitas kognitif dengan menggunakan warna.
- (6) *Electroencephalography (EEG)* merupakan pemeriksaan penunjang untuk menilai perubahan aktivitas di korteks serebri.

Pada pasien sirosis tanpa adanya riwayat EH sebelumnya, evaluasi dan skrining untuk kejadian EH *covert* harus dilakukan dengan menggunakan alat skrining yang tersedia. **(B1)**

Diagnosis EH *overt* umumnya langsung ditegakkan secara klinis dan harus dapat menyingkirkan diagnosis banding lainnya. Namun, *grading* dan *staging* wajib dilakukan, terutama untuk monitoring. Kriteria West Haven dan Glasgow telah digunakan selama bertahun-tahun. Belum ada analisis komparatif yang dilakukan. Skala *West Haven* mudah digunakan secara klinis, setidaknya dari kelas II ke atas. Namun, dalam kondisi klinis, penilaian lebih dilakukan secara intuitif, hal tersebut seringkali menyebabkan perbedaan dalam penilaian antara klinisi. Pada pasien dengan EH yang disertai gangguan kesadaran, termasuk yang dikelola di unit perawatan intensif, penilaian *Glasgow Coma Scale* (GCS) harus dilakukan.

Kriteria *West Haven* sebaiknya digunakan untuk menilai status EH setidaknya saat terjadi disorientasi temporal (ketika derajat *West Haven* ≥ 2). Pada pasien tanpa atau dengan abnormalitas neuropsikiatri ringan (tidak memenuhi kriteria diagnosis EH derajat ≥ 2 berdasarkan *West Haven*), evaluasi dan manajemen neurofisiologi/neuropsikologi harus dilakukan untuk membantu diagnosis EH *overt*. Pada pasien dengan kriteria III-IV *West Haven*, evaluasi kesadaran menggunakan kriteria *Glasgow Coma*

Pasien dengan EH *covert* akan mengalami gangguan pada aspek fungsi mental. Namun, tidak ada standar emas, dan sangat sedikit data tentang cara menggabungkan dan menafsirkan tes yang berbeda dan hasilnya, terlebih konkordansi antara tes rendah. Tes dapat berupa neuropsikologis (kertas & pensil atau terkomputerisasi) atau neurofisiologis. Tes neuropsikologis memiliki kelebihan karena mampu menilai abnormalitas, tetapi hasil tes dipengaruhi oleh usia dan pendidikan. Tes Penamaan Hewan Neuropsikologis – jumlah hewan yang ada dalam 60 detik, tidak ada peralatan yang diperlukan – baru-

baru ini terbukti memiliki hasil yang baik dalam memprediksi EH minimal maupun EH *covert*.

Pemeriksaan penunjang laboratorium yang dapat digunakan adalah pemeriksaan kadar amonia darah. Pengukuran awal kadar amonia di darah dapat membantu menentukan prognosis serta terapi yang akan diberikan, tetapi kadar amonia dapat ditemukan normal pada 10% pasien dengan klinis EH yang jelas. Sebaliknya, kadar amonia darah juga dapat ditemukan meningkat pada 69% pasien tanpa adanya tanda dan gejala EH yang jelas. Diagnostik lanjutan yang dapat dikerjakan antara lain adalah tes darah untuk glukosa, elektrolit, penanda inflamasi (misalnya *c-reactive protein*), hitung darah lengkap, tingkat alkohol darah, hormon tiroid, pencitraan otak, serta skrining untuk obat psikoaktif, pungsi lumbal untuk eksklusi meningitis atau ensefalitis, dan EEG untuk menyingkirkan kejang non-kejang. Gangguan bersamaan yang mungkin muncul dengan gejala mirip EH harus dipertimbangkan, serta faktor pencetus EH. Gangguan penyerta yang harus diperhatikan adalah infeksi, hiponatremia, disfungsi ginjal, hipo- atau hiperglikemia, alkohol atau penyalahgunaan obat, perdarahan intrakranial, defisiensi tiamin, dan malnutrisi atau hipotiroidisme.

Pada pasien dengan delirium/ensefalopati disertai penyakit hati, pengukuran kadar amonia plasma dapat dilakukan untuk menegaskan diagnosis, jika hasil normal, diagnosis harus
--

Amonia berhubungan erat dengan patofisiologi EH. Kadar amonia darah berkorelasi dengan tingkat keparahan EH, tetapi pasien tanpa EH yang bergejala dan bahkan pasien tanpa penyakit hati dapat mengalami hiperamonemia. Selain itu, amonia mungkin tetap tinggi setelah resolusi EH secara klinis. Namun, kadar amonia darah normal memiliki nilai prediktif negatif, sehingga hasil pemeriksaan amonia normal pada pasien dengan sirosis dan delirium harus dilakukan pemeriksaan diagnostik banding lebih lanjut untuk penyebab delirium lainnya. Oleh karena itu, pengukuran ammonia plasma, bila diukur dengan benar, harus dilakukan pada pasien ensefalopati akut dan

penyakit hati serta dianggap memiliki nilai prediktif negatif yang tinggi dalam kaitannya dengan diagnosis kerja EH.

Penurunan amonia dikaitkan secara tidak konsisten dengan respons pengobatan klinis, dan kadar amonia tidak digunakan untuk memonitor terapi. Sebuah analisis *post hoc* pasien dengan sirosis dan dua episode EH *overt* menunjukkan bahwa tingkat amonia setelah pemulihan berkaitan dengan prognosis dari episode baru HE, bahkan dengan hiperamonemia ringan. Tingkat rawat inap terbukti meningkat pada pasien dengan amonia 1,5x lipat lebih besar dari batas atas normal.

Tidak ada pemeriksaan penunjang radiologi atau pencitraan yang direkomendasikan untuk menegaskan diagnosis EH. Beberapa temuan pada CT scan adalah edema otak difus derajat rendah yang berhubungan dengan hiperamonemia. CT scan dapat mengukur gravitasi cairan serebrospinal sehingga dapat mengeksklusi diagnosis banding. CT scan juga bisa menilai atrofi otak yang berhubungan dengan perburukan status neurologis pada pasien dengan penyakit hati, meskipun atrofi lebih erat kaitannya dengan penyebab penyakit hati seperti alkohol dan sindrom metabolik daripada EH. *Magnetic resonance imaging* (MRI), termasuk spektroskopi magnetik, dapat mengidentifikasi profil metabolik dengan spesifisitas relatif tinggi untuk EH. Namun, aksesibilitas modalitas tersebut terbatas. Apalagi pemeriksaan biasanya membutuhkan anestesi umum pada pasien dengan delirium. Oleh karena itu, MRI otak tidak direkomendasikan untuk diagnosis EH pada pasien dengan delirium. Pencitraan otak sebaiknya dilakukan jika klinis pasien dicurigai memiliki lesi serebral atau perdarahan karena sering terjadi pada sirosis terkait alkohol.

Pada pemeriksaan MRI, sebagian besar pasien dengan sirosis atau pirau portosistemik menunjukkan hasil hiperintensitas pallidal simetris bilateral dalam sekuens T1-*weighted*, sedangkan T2-*weighted* menunjukkan gambaran normal. Hiperintensitas dapat meningkat setelah dilakukan transjugular dan kebalikan dari *Transjugular intrahepatic portosystemic shunt* (TIPS) setelah perbaikan fungsi hati, oklusi kongenital pirau portosistemik, atau transplantasi hati. Ini menunjukkan bahwa intensitas pallidal mungkin terkait dengan hipertensi portal dari EH. Teknik MRI otak konvensional pada T2-

weighted tidak menunjukkan kelainan intensitas, tetapi dapat mengidentifikasi gambaran edema serebral yang mungkin ada pada pasien dengan EH tipe C. Spektroskopi Resonansi Magnetik Inti (*Nuclear Magnetic Resonance*/NMR) Hidrogen-1 (^1H -NMR) telah terbukti berguna dalam mengeklusi diagnosis banding EH. Kadar *myoinositol* dan kolin yang rendah dengan kandungan glutamin yang tinggi berhubungan dengan kejadian EH.

Pada pasien dengan delirium/ensefalopati disertai penyakit hati, pemeriksaan penunjang pencitraan seperti CT Scan atau MRI harus dilakukan apabila diagnosis masih belum tegak atau tidak memberikan respon terhadap terapi. **(A1)**

Tidak ada modalitas pencitraan serebri yang digunakan untuk menegaskan diagnosis EH. **(A1)**

d) **Diagnosis Banding**

Salah satu diagnosis banding EH adalah *mild cognitive impairment* (MCI) terutama pada pasien dengan penyakit hati dan berusia di atas 60 tahun. Prevalensi MCI pada kelompok usia ini mencapai 20%. Pada MCI fungsi kognitif sehari-hari dapat dipertahankan, berbeda dengan gangguan kognitif signifikan yang terjadi pada pasien EH *covert*. Pasien MCI dapat mempresentasikan gejala berupa disfungsi memori atau gangguan atensi kompleks, fungsi eksekutif, belajar, bahasa, fungsi perseptual-motorik, atau kognisi sosial dan biasanya terjadi setidaknya dalam 6 bulan. Hal ini berbeda dengan gangguan kognitif pada EH *covert* yang sering berfluktuasi. Fungsi bahasa biasanya dapat dipertahankan pada pasien dengan EH *covert*, sementara perubahan kecepatan dan akurasi motorik tidak sering ditemukan pada pasien MCI. Pada pasien lansia dengan sirosis, apabila hasil tes psikometri didapatkan tidak normal, belum tentu didiagnosis sebagai EH *covert*. Oleh karena itu, diagnosis EH *covert* harus

dipertimbangkan kembali dengan melihat respon terapi terhadap EH.

Gambaran klinis EH minimal dengan gangguan kognitif ringan (*mild cognitive impairment*- MCI) dapat tumpang tindih. **(B1)**

6) Monitoring

Ensefalopati hepatikum (EH) pada pasien sirosis harus diperhatikan karena Insidensinya mencapai 30–70% serta berhubungan dengan kualitas hidup yang buruk, rendahnya status sosioekonomi, dan peningkatan risiko pengembangan EH *overt* dari waktu ke waktu. Pasien dengan EH *covert* terbukti tidak dapat mengemudi seaman pasien yang mengalami gangguan sirosis dan memiliki kelangsungan hidup yang buruk secara keseluruhan.

Pada pasien tanpa episode EH *overt* sebelumnya, EH minimal dapat memprediksi EH *overt*, sementara pada mereka dengan episode EH *overt* sebelumnya, episode EH *overt* berikutnya dipengaruhi tingkat keparahan disfungsi hati dan/atau pirau portosistemik.

7) Manajemen dan Tata Laksana Ensefalopati Hepatikum

Ensefalopati hepatikum minimal merupakan faktor pemicu perburukan kondisi menjadi EH *overt*. Pemberian terapi intervensi anti-EH pada pasien dengan EH minimal terbukti memiliki manfaat. Kesulitan dalam menentukan status EH minimal dengan EH *overt* dapat menjadi pertimbangan kedua kondisi tersebut sebagai satu kesatuan (EH *covert*), termasuk untuk tujuan inisiasi pengobatan. Apabila gangguan neuropsikiatri dicurigai sebagai EH *covert*, meskipun belum dikonfirmasi dan ditegakkan diagnosisnya, pemberian terapi *non-absorbable disaccharides* (NAD) dengan atau tanpa rifaksimmin dapat dimulai sekaligus dapat digunakan sebagai konfirmasi diagnosis (*ex juvantibus*).

Tata laksana EH harus diberikan sesuai dengan indikasi klinis dan penyebab dasar. Penyebab dasar yang paling sering menjadi faktor pemicu EH adalah infeksi, obat-obatan, perdarahan saluran cerna, dan lain-lain.

Manajemen penyebab akut dilakukan berdasarkan anamnesis, pemeriksaan fisik, dan pemeriksaan penunjang. Khusus untuk

pasien dengan EH minimal, tidak ada rekomendasi tata laksana kecuali pada kondisi medis yang mempengaruhi kualitas hidup pasien. Beberapa tata laksana EH yang saat ini tersedia adalah prebiotik, probiotik, laktulosa/lactitol (sebuah NAD sebagai laksatif osmotik yang bekerja untuk mengubah amonia menjadi bentuk amonium non-absorbable di saluran cerna, menurunkan kadar pH intraluminal, dan meningkatkan metabolisme amonia oleh bakteri usus), L-ornitin-L-aspartat (LOLA) (meningkatkan sekresi amonia dalam siklus urea dan menghasilkan produk akhir urea), zinc (untuk mengoreksi defisiensi zinc yang umum ditemukan pada pasien sirosis) dengan atau tanpa kombinasi. Terapi untuk EH dibagi menjadi beberapa golongan, antara lain:

a) Agen modifikasi mikroorganisme di saluran cerna

(1) *Non-absorbable disaccharides* (NAD)

Golongan terapi yang termasuk dalam laktulosa NAD dan lactitol merupakan terapi lini pertama pada ensefalopati hepatikum yang terbukti dapat meningkatkan fungsi kognitif dan kualitas hidup pasien. Laktulosa atau lactitol dapat digunakan sebagai terapi lini pertama pada EH minimal hingga *overt*. Laktulosa diberikan dengan dosis yang cukup untuk menghasilkan 2-3 kali buang air besar lunak per hari. Terapi laktulosa/lactitol merupakan agen laksatif osmotik yang bekerja untuk mengubah amonia menjadi bentuk amonium (NH_4^+) non-absorbabel di saluran cerna, menurunkan kadar pH intraluminal, dan meningkatkan metabolisme amonia di bakteri usus. Golongan NAD dapat menurunkan produksi dan absorpsi amonia di usus melalui empat mekanisme kerja yaitu: (1) Proses katabolisme laktulosa oleh flora normal di kolon akan menurunkan nilai pH intraluminal. pH yang asam ini akan meningkatkan pembentukan amonium non-absorbabel dari amonia. Amonium yang terjebak di saluran cerna (bersifat impermeabel terhadap membran usus) di kolon akan menurunkan konsentrasi amonia plasma; (2) NAD juga memiliki efek laksatif dengan meningkatkan osmolalitas intraluminal serta pembentukan gas yang akan menurunkan waktu transit di saluran gastrointestinal,

sehingga menurunkan waktu penyerapan amonia dan meningkatkan ekskresi nitrogen melalui feses; (3) NAD juga dapat meningkatkan penggunaan amonia oleh koloni bakteri di usus sebagai sumber nitrogen utama untuk proses sintesis protein serta menurunkan pembentukan asam lemak yang berpotensi memiliki efek toksik; (4) pH yang asam memiliki peranan dalam modifikasi mikrobiota usus dengan mengganti *urease – producing bacteria* menjadi *non-urease-producing Lactobacillus*.

Lactitol adalah bentuk NAD generasi kedua yang dapat menurunkan efek samping terapi yang berhubungan dengan penyakit hati termasuk gagal hati, sindrom hepatorenal, dan perdarahan varises esophagus atau saluran cerna lainnya.

Studi acak terkontrol *open label* menunjukkan bahwa pasien yang telah pulih dari episode EH *overt* dan menerima laktulosa memiliki risiko kekambuhan dalam 14 bulan sebesar 20% dibandingkan dengan kelompok plasebo yaitu sebesar 47%. Tinjauan sistematis terbaru dan meta-analisis dari total 1.828 peserta menunjukkan bahwa laktulosa efektif mencegah episode EH *overt* dengan efek samping gastrointestinal yang ringan. Laktulosa terbukti efektif dalam mencegah kekambuhan EH *overt* dan meningkatkan fungsi kognitif dengan efek samping minimal. Suatu studi juga menunjukkan manfaat pemberian laktulosa untuk mencegah episode EH yang bergejala (rasio risiko [RR] 0,58, 95% CI 0,50 hingga 0,69; 1.415 peserta; 22 RCT) secara khusus sebagai profilaksis sekunder.

Pada pasien dengan EH minimal hingga overt dapat di tata laksana dengan non-*absorbable disaccharides* (NAD). **(B1)**

Pada pasien EH minimal, terapi anti-EH dapat dipertimbangkan untuk menegaskan diagnosis dan mencegah terjadinya EH overt. **(A1)**

Pada pasien dengan EH, faktor pemicu dan komponen tingkat keparahan terjadinya EH harus dievaluasi dan di tata laksana. **(A1)**

(2) *Probiotik*

Probiotik merupakan mikroorganisme hidup yang memberikan manfaat klinis bagi sistem organ tubuh manusia yang dapat memodifikasi flora di saluran cerna menjadi flora *acid resistant non-urease producing* sehingga menurunkan produksi dan absorpsi amonia. Probiotik dapat digunakan sebagai terapi tambahan untuk EH. Probiotik yang paling sering digunakan pada pasien EH adalah *Lactobacilli* dan *Bifidobacteria*. Pada EH, probiotik bekerja sebagai modulator mikrobiota usus dan menurunkan kadar amonia plasma melalui berbagai mekanisme kerja, termasuk menurunkan aktivitas urease oleh bakteri, menurunkan absorpsi amonia dengan menurunkan pH saluran cerna, dan meningkatkan status nutrisi di epitel usus. Probiotik tidak terbukti memiliki efek pada angka mortalitas dibandingkan dengan plasebo. Berdasarkan berbagai studi, probiotik terbukti dapat memperbaiki gejala EH, kualitas hidup, dan konsentrasi amonia plasma dengan efek samping yang minimal. Selain itu, probiotik juga terbukti memperbaiki status neuropsikiatri. Karena penelitian dan studi terkait terapi probiotik pada pasien EH terbatas, maka tidak ada bukti penggunaan probiotik dibandingkan dengan laktulosa dan tidak ada RCT yang meneliti probiotik dalam pencegahan sekunder EH *overt*. Oleh karena itu, dibutuhkan studi lebih

lanjut untuk membandingkan efektivitas probiotik dengan laktulosa.

Simbiotik, dikenal sebagai terapi kombinasi prebiotik dan probiotik, hingga saat ini penggunaannya masih belum jelas. Penggunaan agen laksatif seperti *polyethylene glycol* memberikan manfaat yang lebih superior dibandingkan laktulosa dalam memperbaiki gejala EH.

Sirosis merupakan penyebab utama terjadinya EH. Perubahan mikrobioma usus sangat penting dalam patogenesis sirosis dan EH. Dibandingkan dengan orang sehat, *fecal microbiome* pada pasien sirosis seperti *Enterobacteriaceae* dan *Streptococcaceae* cenderung bersifat patogenik. Pasien dengan sirosis memiliki ketidakseimbangan antara bakteri usus yang sehat dan patogen dengan populasi mikrobiota mendukung peningkatan jumlah spesies pro-inflamasi dan amoniagenik termasuk *Enterobacteriaceae*, *Firmicutes*, *Archaea*, dan *Prevotella*.

b) Fecal microbiota transplant (FMT)

Fecal microbiota transplant (FMT) adalah pengobatan yang tepat untuk memodifikasi mikrobioma usus dan telah terbukti aman dan berkhasiat dalam keadaan penyakit akibat disbiosis usus termasuk infeksi *Clostridium difficile*. Terapi ini memiliki potensi dalam memperbaiki flora saluran cerna pada pasien EH.

Dalam studi uji coba pada pasien yang diobati dengan FMT melalui enema rektal, FMT menunjukkan efektivitas yang cukup baik dengan efek samping yang minimal sebagai tata laksana EH. Keamanan jangka panjang dan potensi penggunaan FMT telah dipelajari dalam populasi ini selama 2 dan 15 bulan. Studi kohort pada pasien yang mendapatkan terapi FMT tidak menunjukkan adanya efek samping pada tindak lanjut jangka panjang. Terapi *encapsulated* FMT dengan cara kerja yang lebih praktis sebagai modalitas pengobatan terbaru dapat menjadi salah satu pilihan terapi pasien EH. Studi oleh Bajaj dkk. menunjukkan bahwa kapsul FMT oral

memiliki tingkat keamanan, efektivitas, dan dapat ditoleransi dengan baik oleh pasien sirosis dan EH. Aplikasi FMT berulang dapat berkaitan dengan peningkatan keragaman mukosa duodenum, ekspresi peptida antimikroba, peningkatan protein pengikat lipopolisakarida, dan meningkatkan kinerja kognitif. Validasi lebih lanjut dalam uji coba terkontrol plasebo acak yang lebih besar yang berfokus pada titik akhir klinis diperlukan sebelum dapat direkomendasikan sebagai pilihan pengobatan.

Laktulosa direkomendasikan sebagai terapi lini pertama pada EH minimal hingga overt, dan harus dititrasi untuk mencapai 2-3 kali BAB lunak per hari. **(A1)**

Pada pasien dengan EH rekuren/persisten, *fecal microbiota transplantation* (FMT) tidak direkomendasi secara rutin sebagai pilihan terapi, meskipun efektivitasnya sudah terbukti dari studi uji klinis acak terkontrol plasebo dengan ukuran sampel besar yang valid. **(C2)**

c) Antibiotik

Antibiotik (seperti rifaksimisin/ neomisin/ paromomisin/ metronidazol/atau vankomisin) biasanya diberikan secara empiris menurut penyebab infeksi yang paling sering. Neomisin, termasuk golongan aminoglikosida dengan tingkat absorpsi rendah sehingga memiliki konsentrasi yang tinggi di saluran cerna, bekerja sebagai inhibitor glutaminase, dan dapat menurunkan kadar amonia. Neomisin adalah antibiotik lini pertama yang digunakan pada pasien EH. Rifaksimisin merupakan *semi-synthetic non-absorbable antibiotic* turunan dari rifamisin. Rifaksimisin merupakan terapi antibiotik lini kedua sebagai profilaksis sekunder pada pasien dengan EH *overt* dan sebagai terapi kombinasi dengan laktulosa. Dosis rifaksimisin diberikan sejumlah 550 mg dua kali sehari. Rifaksimisin memiliki efektivitas yang lebih baik dalam menurunkan kadar amonia darah dengan efek samping minimal, contohnya efek ototoksik dan nefrotoksik. Rifaksimisin bekerja melalui berbagai mekanisme yaitu dengan memodulasi

komposisi dan metabolisme mikrobiota saluran cerna serta memiliki sifat anti-inflamasi. Pemberian rifaksimín dikombinasikan dengan laktulosa memiliki efektivitas yang lebih baik dibandingkan dengan pemberian monoterapi.

Rifaksimín dibandingkan dengan plasebo menurunkan risiko kekambuhan EH *overt* pada pasien dengan sirosis menurut hasil studi yang menunjukkan angka kekambuhan EH sebesar 22,1% di kelompok rifaksimín vs. 45,9% pada kelompok plasebo (rasio hazard 0,42; 95% CI 0,28 hingga 0,64; $p < 0,001$). Rifaksimín juga menurunkan risiko rawat inap (13,6%) vs. plasebo (22,6%). Berdasarkan suatu meta-analisis RCT, rifaksimín secara signifikan menurunkan risiko kekambuhan ensefalopati hepatikum jika dibandingkan dengan kontrol (RR = 0.61[0.50, 0.73], $P = .001$). Secara keseluruhan, rifaksimín memiliki efek menguntungkan pada pencegahan sekunder HE Overt (RR 1,32; 95% CI 1,06 hingga 1,65).

Vankomisin dan metronidazol juga dapat menjadi alternatif antibiotik pada kasus EH, baik tanpa atau dengan laktulosa. Suatu studi menunjukkan bahwa pemberian vankomisin pada pasien dengan EH menunjukkan perbaikan gejala ensefalopati, begitu juga dengan pemberian metronidazol dalam durasi 1 minggu. Namun, efek samping neurotoksik yang cukup serius dari metronidazol dan kemungkinan resistensi vankomisin harus dipertimbangkan, terutama untuk terapi jangka panjang yang sangat tidak direkomendasikan.

Rifaksimín merupakan terapi tambahan yang dikombinasikan dengan laktulosa dan direkomendasikan sebagai profilaksis skunder pada EH yang terjadi ≥ 1 episode selama 6 bulan pertama. **(A1)**

8) Terapi Nutrisi, modifikasi diet, dan suplementasi

Terapi nutrisi pada pasien EH dibutuhkan terutama sebagai modulator metabolisme nitrogen. Kondisi medis defisiensi vitamin atau elektrolit berhubungan erat dengan perburukan gejala

neuropsikiatri, meskipun tidak berimplikasi secara langsung terhadap patofisiologi EH.

Pasien dengan sirosis terkait alkohol dan non-alkohol rentan mengalami defisiensi vitamin terutama vitamin yang larut dalam air, khususnya tiamin. Bukti pascamortem ensefalopati Wernicke sering ditemukan, meskipun tanpa riwayat/tanda klinis neuropsikologis yang jelas saat masih hidup. Jika diduga terdapat ensefalopati Wernicke, suplemen tiamin parenteral dosis tinggi dapat diberikan. Kekurangan piridoksin, folat, dan kobalamin juga dapat berkembang cepat pada penyakit hati kronis karena berkurangnya tempat penyimpanan vitamin di hati. Namun, data dan studi tentang prevalensi dan/atau kebutuhan koreksi vitamin pada pasien sirosis masih terbatas. Namun demikian, suplementasi multivitamin oral bisa dibenarkan pada pasien dengan penyakit hati dekompensasi.

Suplementasi zinc biasanya diberikan sebagai terapi tambahan pada pasien EH karena salah satu defisiensi yang sering ditemukan pada pasien EH adalah defisiensi zinc dan menjadi pemicu terjadinya EH. Defisiensi zinc disebabkan karena menurunnya aktivitas *glutamine synthetase* di otot, enzim yang berfungsi mereduksi kadar amonia serum dan sebagai detoksifikasi amonia. Pemberian suplementasi zinc rutin selama 3-6 bulan dengan dosis 600 mg/hari terbukti dapat memperbaiki klinis pasien EH dibandingkan dengan terapi plasebo. Penambahan suplementasi zinc atau antioksidan lainnya memiliki manfaat dalam memperbaiki status neuropsikiatri pada pasien EH dibandingkan hanya dengan terapi laktulosa saja. Namun, data tentang efek suplementasi zinc dengan patofisiologi EH saling bertentangan sehingga suplementasi zinc tidak direkomendasikan sebagai bagian dari manajemen rutin EH. Suplementasi vitamin dan zinc dapat diberikan jika pasien mengalami defisiensi yang terdeteksi.

Pemberian terapi harus dilanjutkan untuk mencegah terjadinya episode EH baru. Restriksi konsumsi protein direkomendasikan untuk menurunkan produksi amonia di organ intestinal, tetapi hal ini dapat menyebabkan sarkopenia dan memperburuk kondisi EH. Oleh karena itu, harus dilakukan

penyesuaian terhadap restriksi protein agar dapat mencegah terjadinya sarkopenia. Penggunaan selang makan atau *nasogastric tube* (NGT) dapat dipertimbangkan apabila target nutrisi pasien tidak tercapai. Apabila pasien tidak dapat mempertahankan asupan proteinnya, pemberian suplementasi protein dengan *branched-chain amino acid* (BCAA) dapat dijadikan alternatif, terutama untuk meningkatkan detoksifikasi amonia. Suplementasi asam amino memiliki manfaat pada pasien EH (RR 0,73, 95% CI 0,61 hingga 0,88), tetapi suplementasi ini tidak terbukti dapat mencegah kekambuhan pada pasien yang sebelumnya mengalami episode EH. Berdasarkan suatu studi meta-analisis RCT, suplementasi BCAA pada pasien sirosis dapat meningkatkan faktor prognostik secara signifikan, yaitu peningkatan massa otot, peningkatan konsentrasi plasma albumin, peningkatan indeks massa tubuh, dan penurunan risiko terjadinya komplikasi sirosis.²⁷³ BCAA memiliki efek yang menguntungkan pada ensefalopati hepatik dengan *number needed to treat* sebanyak 5 pasien (RR 0,73, 95% CI 0,61 hingga 0,88). Tidak ditemukan efek pada mortalitas, kualitas hidup, atau nutrisi.

Substitusi protein hewani dengan protein nabati dan protein susu pada pasien dengan EH hingga saat ini masih kontroversial. Satu studi pada pasien dengan EH kronis yang melakukan substitusi dari protein hewani ke nabati menunjukkan adanya sedikit perbaikan klinis dalam tes psikometri dan kadar amonia. Namun, perubahan kebiasaan diet ini tidak mudah diterapkan, dan toleransi serta kepatuhan terhadap konsumsi protein nabati dapat terganggu, berdampak pada status gizi secara keseluruhan. Selain itu, konsumsi protein nabati dan diet susu dapat menyebabkan berkurangnya asupan protein dan kalori secara keseluruhan sehingga perlu dipelajari lebih lanjut. Substitusi protein hewani menjadi protein nabati dapat dipertimbangkan pada pasien yang tidak toleran protein hewani dan pengawasan dan pemantauan diet yang sangat ketat oleh ahli gizi untuk menghindari penurunan berat badan dan sarkopenia.

Pemberian albumin intravena umum diberikan pada pasien dengan sirosis karena dapat memperbaiki luaran pasien sirosis terutama dengan peritonitis bakterialis spontan atau sindrom hepatorenal. Mekanisme kerja dari infus albumin ini adalah dengan ekspansi plasma serta mereduksi stres oksidatif.

Pada pasien dengan EH rekuren/persisten, substitusi protein hewani dengan protein nabati dapat dipertimbangkan, dengan catatan kebutuhan protein harian tercapai dan tetap memperhatikan toleransi pasien. **(B1)**

Pada pasien dengan gagal hati dan ensefalopati hepaticum, pemberian dialisis albumin dapat dipertimbangkan. Namun, manfaat pada luaran atau prognosis EH belum jelas dan memerlukan studi lebih lanjut. **(B1)**

a) Terapi pada Sistem Saraf Pusat

Flumazenil, atau antagonis reseptor benzodiazepin, merupakan salah satu agen terapi yang bekerja di sistem saraf pusat. Flumazenil bekerja sebagai antagonis reseptor benzodiazepin dan memiliki efek modulasi alosterik negatif di reseptor pusat. Sebuah meta-analisis yang mencakup 842 pasien dari 12 studi uji klinis menunjukkan bahwa penggunaan flumazenil memberikan manfaat pada pasien dengan ensefalopati hepaticum, tanpa memberikan efek samping yang serius. Namun demikian, angka mortalitas dan luaran jangka panjang dari penggunaan flumazenil tidak dinilai pada studi tersebut. Sehingga, hingga saat ini flumazenil memiliki potensi yang cukup menjanjikan untuk memperbaiki klinis pasien EH, tetapi penggunaannya hingga saat ini masih belum direkomendasikan sebagai obat-obatan rutin pasien EH.

Selain flumazenil, bromokriptin sebagai agonis reseptor dopamin juga memiliki manfaat atau potensi sebagai pilihan terapi pasien EH. Namun, studi penggunaan agen terapi ini pada pasien EH masih sangat terbatas dan memerlukan penelitian lebih lanjut, sehingga pemberian rutin masih belum direkomendasikan. Beberapa studi mengenai efek pemberian obat-obatan golongan dopaminergik terkait sirosis

menunjukkan adanya kemungkinan manfaat yang diperoleh pasien dengan parkinsonisme terkait sirosis. Studi RCT dengan pemberian bromokriptin 15 mg/hari setelah peningkatan dosis dosis harian dari 2,5 mg sampai 15 mg selama jangka waktu 16 hari menunjukkan hasil perbaikan kondisi klinis dan mental mereka, perbaikan gaya berjalan, dan berbicara, dan memperbaiki tremor. Pasien-pasien yang menerima plasebo selama 8 minggu pertama menunjukkan perburukan status fungsional, lalu mengalami perbaikan klinis ketika bromokriptin diberikan kembali, dan sebaliknya. Pada tahun 2018, studi klinis tersamar ganda terkontrol plasebo mengenai efektivitas pemberian bromokriptin pada pasien dengan parkinsonisme terkait sirosis menunjukkan adanya perbaikan gejala pada 29% pasien yang mendapatkan bromokriptin dibandingkan kelompok plasebo yang hanya 0%. Tidak ada efek samping serius yang didapatkan pada kedua kelompok. Sebagai catatan, non-responder terkena dampak yang lebih parah berupa ketidakstabilan postural yang signifikan dan memiliki riwayat parkinsonisme yang lebih lama. Hal tersebut menunjukkan bahwa pengobatan harus dimulai dari awal perkembangan penyakit. Sehingga dapat disimpulkan bahwa terapi pengobatan bromokriptin pada pasien dengan parkinsonisme terkait sirosis memiliki manfaat dalam memperbaiki gejala dengan efek samping minimal.

b) *Ammonia Scavenging Agents*

Terapi terbaru yang saat ini sedang dikembangkan meliputi L-ornitin-L-aspartat (LOLA), *glycerol phenylbutyrate* (GPB), dan ornithine *phenylacetate* (OPA) yang dikenal sebagai *ammonia scavengers* yang dapat menurunkan kadar amonia dengan menyediakan substrat alternatif dalam metabolisme nitrogen. LOLA (L-ornithine-L-aspartate) yang merupakan kombinasi dua asam amino endogen bekerja dengan meningkatkan sekresi amonia dalam siklus urea dan menghasilkan produk akhir urea. Pada pasien sirosis, aktivitas enzim *carbamoyl phosphate synthetase* dan *glutamine synthetase* terganggu. Ornitin akan bekerja di kedua enzim

tersebut dengan meningkatkan pembuangan amonia melalui stimulasi sintesis glutamin dan urea. Sedangkan OPA bekerja melalui dua mekanisme: (1) L-ornitin akan menstimulasi sintesis glutamin dari amonia di otot, sedangkan (2) *phenylacetate* akan berikatan dengan glutamin dan meningkatkan sekresi melalui ginjal.

Beberapa studi tinjauan sistematis dan meta-analisis menunjukkan bahwa penggunaan LOLA dapat menurunkan kadar amonia darah dan memperbaiki status mental pada pasien sirosis. Pemberian GPB dinilai dapat menurunkan kadar amonia plasma dan dinyatakan aman pada pasien sirosis dengan HE. Terkait penggunaan OP pada pasien sirosis dengan HE, beberapa studi klinis membuktikan bahwa penggunaan OP tidak memberikan manfaat dalam menurunkan kadar amonia, menurunkan Insidensi HE, atau menurunkan tingkat keparahan HE.

c) Tata Laksana Vaskular/ Intervensi

(1) *Embolisasi*

Pada EH resisten yang tidak memberikan respon terhadap terapi farmakologi, terapi embolisasi dapat dipertimbangkan, terutama jika ditemukan pirau portosistemik yang besar, seperti pirau splenorenal yang menjadi faktor pemicu EH berulang dan pirau gastorenal yang meningkatkan risiko perdarahan varises gaster. Adapun terapi embolisasi yang paling sering digunakan meliputi *balloon-occluded retrograde transvenous obliteration (BRTO)*, *plug-assisted retrograde transvenous obliteration (PARTO)*, dan *coil-assisted retrograde transvenous obliteration (CARTO)*. Beberapa penelitian juga menunjukkan keamanan dan efikasi penggunaan embolisasi pada pasien dengan EH berulang atau refrakter terhadap terapi medikamentosa pasca TIPS. Pirau portosistemik spontan yang besar memiliki korelasi dengan kejadian EH berulang atau persisten pada sirosis. Hampir 50% pasien dengan pirau portosistemik memiliki pirau yang besar di organ limpa. Kejadian EH dilaporkan pada 48% pasien dengan pirau

portosistemik besar dan 34% pasien dengan pirau kecil. Pirau portosistemik dengan total luas permukaan $>83 \text{ mm}^2$ meningkatkan risiko kejadian EH *overt* dan kematian pada pasien dengan sirosis. Manfaat tata laksana embolisasi pada pasien dengan sirosis telah dibuktikan dalam satu studi yang mendapati sebanyak 60% pasien pasca embolisasi tidak mengalami kekambuhan pada 100 hari pasca embolisasi dan hampir 50% terbebas dari EH selama 2 tahun. Studi lain juga menunjukkan efektivitas jangka pendek (7 hari pasca tindakan) pada seluruh pasien dan *sustained response* (6-12 bulan) pada 92% pasien.

Selain itu, terapi embolisasi juga dapat menurunkan angka rawat inap dan keparahan EH. Skor MELD adalah faktor prediktif positif terkuat dari EH rekuren, dengan batas nilai 11 digunakan untuk pemilihan pasien guna memastikan embolisasi yang aman tanpa peningkatan risiko komplikasi, gastropati hipertensi portal, atau asites. Keberhasilan intervensi ini tergantung pada apakah ada cukup massa hati fungsional untuk mengakomodasi portal yang dialihkan. Studi uji coba manajemen pirau menggunakan metode embolisasi *retrograde transvenous* juga telah menunjukkan hasil yang cukup baik dengan efek samping minimal. Oleh karena itu, terapi embolisasi pada pasien sirosis berulang atau EH persisten dengan pirau portosistemik dapat dipertimbangkan pada pasien stabil dengan skor MELD rendah dan tidak ada kontraindikasi yang jelas.

(2) Lain-lain

Pasien dengan risiko aspirasi atau gangguan respirasi sebaiknya harus diberikan profilaksis dan dimonitoring di ICU. *Liver support system* akan sangat berguna untuk mengatasi EH dengan menghilangkan neurotoksik ketika fungsi hati terganggu, terutama juga dalam meningkatkan prognosis kesintasan. Beberapa studi menunjukkan bahwa pertukaran plasma dalam volume tinggi meningkatkan respon terapi EH dan meningkatkan kualitas hidup pada

pasien dengan gagal hati akut, tetapi hal ini tidak ditunjukkan pada pasien dengan sirosis. Sekresi larutan lipofilik dan larut air dari darah menggunakan dialisis albumin seperti *molecular adsorbent recirculating system* (MARS) telah penurunan keparahan EH dalam 3 RCT dan meta-analisis, tetapi memiliki dampak yang tidak signifikan dalam memperpanjang kelangsungan hidup.

Perjalanan klinis pasien EH stadium 3-4 tidak dapat diprediksi dan sering membutuhkan keputusan cepat terkait eskalasi pemantauan dan pengobatan. Studi sebelumnya menunjukkan bahwa adanya keterlambatan klinisi untuk melakukan admisi pasien dengan EH ke ICU. Namun, beberapa skor prognostik, yaitu *model for end-stage liver disease* (MELD), *acute physiology and chronic health evaluation II* (APACHE II), dan *chronic liver failure consortium* (CLIF-C) dapat digunakan untuk membantu mengidentifikasi pasien EH yang harus dirawat di ruang ICU. Perawatan pasien EH di ICU direkomendasikan dan dianjurkan pada pasien EH grade 3-4, skor GCS kurang dari 7, dan disertai risiko gagal nafas.

Terapi embolisasi atau intervensi vaskular dipertimbangkan untuk pasien sirosis dengan pirau portosistemik besar. **(B1)**
Pasien dengan EH stadium 3 dan 4 memiliki risiko tinggi mengalami aspirasi dan sebaiknya dirawat di ruang perawatan intensif, sehingga keputusan diambil berdasarkan penilaian klinis. **(A1)**

b. Profilaksis Ensefalopati Hepatikum

Perdarahan gastrointestinal sering memicu EH meskipun EH umumnya bersifat multifaktorial (gagal hati, hiperamonemia, peradangan sistemik, dan infeksi). Hubungan antara perdarahan gastrointestinal dan peningkatan amonia darah telah dibuktikan di dalam beberapa penelitian. Suatu studi *single centered open label* menunjukkan bahwa pengobatan laktulosa secara signifikan dapat mengurangi kejadian EH pada pasien dengan perdarahan gastrointestinal (14% vs. 40%; $p < 0,03$) dengan efek samping minimal (8,5% vs. 14%; $p > 0,05$)³⁰⁴ Studi *single centered open label* lainnya juga

menunjukkan bahwa laktulosa secara signifikan mengurangi kejadian EH (3,2% vs. 16,9%; $p < 0,02$) dengan faktor-faktor yang secara independen terkait dengan terjadinya HE adalah skor Child-Pugh dan pengobatan laktulosa. Studi meta-analisis menunjukkan adanya efek menguntungkan pemberian laktulosa pada pencegahan EH pada pasien sirosis dengan perdarahan gastrointestinal (7% vs. 28%; $p < 0,01$). Pada pasien dengan perdarahan gastrointestinal, profilaksis antibiotik spektrum luas juga bermanfaat dan meningkatkan angka kesintasan terutama pada pasien dengan sirosis Child-Pugh C.

Ensefalopati hepatikum pasca TIPS terjadi pada 30-50% pasien dalam 1 tahun pertama. Meskipun sebagian besar kasus merupakan EH derajat ringan dan sedang (91%) yang dapat diperbaiki dengan farmakoterapi, pencegahan tetap penting untuk dilakukan. Usia di atas 65 tahun, riwayat EH sebelumnya, dan kelas CP tinggi (Child-Pugh C) merupakan faktor yang konsisten menjadi prediktor EH pasca TIPS. Beberapa prediktor lain meliputi MELD, peningkatan kreatinin, hiponatremia, hipoalbuminemia, komorbid diabetes, penggunaan PPI, sarkopenia dan nutrisi yang buruk, pirau portosistemik spontan yang besar, penurunan $>60\%$ gradien tekanan portal pasca TIPS, dan stent berukuran besar >10 mm.

Studi RCT yang membandingkan pemberian terapi profilaksis laktitol 60 g/hari dengan rifaksim 1.200 mg/hari dibandingkan dengan tanpa pengobatan profilaksis sebelum pemasangan TIPS menunjukkan hasil tidak adanya perbedaan yang signifikan selama bulan pertama setelah TIPS. Namun, studi klinis acak tersamar ganda terkontrol plasebo lainnya menyimpulkan bahwa profilaksis dengan rifaksim sebelum dilakukannya prosedur TIPS dapat mencegah terjadinya EH pasca TIPS. Pemberian rifaksim 600 mg dua kali sehari secara signifikan dapat mengurangi kejadian EH dalam 168 hari pasca pemasangan TIPS (53% vs. 34%) berdasarkan analisis *post hoc*. Dalam uji coba ini, rifaksim dimulai 14 hari sebelum penempatan TIPS dan dilanjutkan selama kurang lebih 6 bulan. Manfaat pemberian profilaksis rifaksim 6 bulan setelah pemasangan TIPS masih harus dipelajari lebih lanjut. Terdapat studi lain yang menggunakan profilaksis laktulosa dalam periode waktu yang lebih singkat: 72 jam sebelum TIPS hingga 3 bulan pasca TIPS. Studi mengenai durasi optimal pemberian profilaksis pasca TIPS hingga saat ini masih

terbatas. Tidak ada studi klinis acak yang menunjukkan dampak menguntungkan dari menghentikan terapi profilaksis. Durasi pemberian terapi profilaksis ini harus dipertimbangkan berdasarkan kasus per kasus. Pada studi RCT profilaksis EH menggunakan rifaksimisin, sebanyak 800-1200 mg/hari selama 5-30 hari untuk profilaksis primer dan 3-6 bulan untuk profilaksis sekunder. Sementara laktulosa sebagai profilaksis primer maupun sekunder EH diberikan dalam durasi 12 bulan.

Laktulosa dan rifaksimisin diberikan pada pasien sirosis dengan perdarahan saluran cerna atau sebelum prosedur TIPS untuk pencegahan EH. **(A1)**

Pada pasien dengan perdarahan saluran cerna, pembuangan darah secara cepat di saluran cerna (pemberian laktulosa atau mannitol dengan selang NGT atau laktulosa enema) dapat mencegah terjadinya EH. **(B1)**

Pada pasien dengan sirosis dan riwayat EH sebelumnya, rifaksimisin dapat dipertimbangkan sebagai profilaksis dan *bridging therapy* sebelum TIPS. Pemberian *non-absorbable disaccharide*, sebagai monoterapi atau kombinasi. **(B1)**

Sampai saat ini, tidak ada metode yang tersedia untuk mengidentifikasi kemungkinan terjadinya EH pasca pemasangan TIPS. Skor EH psikometri yang dilakukan sebelum penempatan TIPS tidak bisa dijadikan *cut-off*. Kadar amonia diduga menjadi salah satu faktor prediktif kejadian EH pasca TIPS. Kadar amonia yang rendah sebelum penempatan TIPS, peningkatan amonia darah yang lebih tinggi, serta peningkatan respons indeks neuropsikiatri (mengantuk dan tes psikometri setelah *challenge* asam amino) dikaitkan dengan kejadian EH yang lebih sering setelah TIPS. Pemeriksaan MRI otak dan pencitraan tensor difusi/*diffusion tensor imaging* (DTI), direkomendasikan hanya untuk tujuan penelitian. Sehingga pada kasus pasien sirosis yang akan menjalani TIPS elektif, dapat dipertimbangkan untuk dilakukan penilaian riwayat medis yang cermat terlebih dahulu, termasuk riwayat EH sebelumnya. Beberapa rekomendasi pemeriksaan penunjang yang dapat dilakukan antara

lain: penilaian fungsi hati dan fungsi ginjal berfokus pada kadar bilirubin dan kadar urea, pemeriksaan neurologis dan neuropsikologis untuk mendeteksi EH, pemeriksaan lain untuk menyingkirkan adanya pirau portosistemik yang spontan dan besar, dan analisis mikrobiom.

Pada pasien yang akan mendapatkan terapi elektif TIPS, evaluasi mengenai riwayat EH harus dilakukan. Episode tunggal EH tidak menjadi kontraindikasi absolut, terutama jika faktor pemicunya adalah perdarahan saluran cerna. **(A1)**

1) Prognosis

Semua tanda klasik dekompensasi sirosis, termasuk EH, berhubungan erat dengan peningkatan mortalitas. Dekompensasi yang terjadi biasanya merupakan tanda progresi dari penyakit hati yang mendasari yang menentukan prognosis jangka pendek dan jangka panjang. Penatalaksanaan dekompensasi non-EH, misalnya perdarahan varises akut, juga memperbaiki prognosis bahkan jika fungsi hati tetap. Upaya pencegahan seperti penghentian penyalahgunaan alkohol pada pasien dengan sirosis akan memiliki dampak yang signifikan pada prognosis pasien dengan EH.

Beberapa sistem skoring prognostik seperti skor MELD, APACHE II, CLIF-C disusun untuk menentukan prognosis serta membantu pemilihan intervensi yang perlu diberikan pada pasien dengan EH. Studi yang membandingkan berbagai sistem skoring prognostik yakni MELD-Na, MELD, CLIF-SOFA, APACHE II, dan CTP menunjukkan semua skor mengalami peningkatan yang signifikan pada kelompok yang meninggal dibandingkan yang bertahan hidup. Dari semua skoring ini, nilai skor CLIF-SOFA yang meningkat merupakan prediktor independen terkuat terhadap mortalitas. Selain prediktor kesintasan, sistem skoring EH ini juga dapat menjadi pertimbangan untuk pemilihan apakah pasien memerlukan ruang rawat intensif atau tidak. Skor SOFA, APACHE II, MELD, CTP yang meningkat pada pasien sirosis merupakan prediktor prognosis yang kuat terhadap kebutuhan pasien untuk perawatan ICU.

Pemberian Intervensi utama pada pasien dengan EH *overt* adalah dengan manajemen dan tata laksana faktor penyebab yang menjadi pencetus EH. Manajemen klinis EH memiliki prospek keberhasilan yang

kecil apabila tidak disertai dengan tata laksana faktor pencetusnya. Beberapa faktor pencetus EH, seperti infeksi dan perdarahan, berkaitan dengan peningkatan mortalitas dan manajemen tata laksana yang efektif dari faktor tersebut dan dapat meningkatkan prognosis pada pasien dengan EH *overt*. Pada akhirnya, manajemen perdarahan saluran cerna secara cepat dan mengatasi konstipasi telah terbukti meningkatkan prognosis dan luaran EH. Apabila fungsi hati sudah menunjukkan perbaikan dan faktor pencetus dapat diatasi, terapi EH dapat dihentikan.

Inisiasi terapi sebagai terapi diagnosis banding dapat menekan kejadian EH minimal, meningkatkan kualitas hidup, dan mengurangi kemungkinan perburukan menjadi EH *overt*. Namun, studi lebih lanjut terkait manfaat pengobatan EH minimal dalam mencegah perburukan menjadi EH *overt* sangat diperlukan. Meskipun sudah diketahui bahwa EH *covert* dan *overt* memiliki patofisiologi yang sama, dan karena itu dapat benarkan bahwa pengobatan EH minimal mulai harus dipertimbangkan. Demikian pula, pengobatan anti-EH untuk tujuan diagnosis banding sesuai indikasi medis.

Studi terkait simulasi mengemudi dan tes mengemudi di jalan raya pada pasien dengan sirosis dan EH telah terbukti menunjukkan masalah terkait cara berkendara, adaptasi, kehati-hatian, penggunaan jalur, penggunaan rem, dan kecenderungan memerlukan intervensi dari instruktur untuk menghindari kecelakaan. Pasien dengan sirosis dan gangguan kognitif mengalami lebih banyak kecelakaan lalu lintas dan pelanggaran dibandingkan dengan pasien tanpa sirosis. Pasien dengan EH minimal mungkin dapat mengemudi secara aman dalam kehidupan sehari-hari. Namun demikian, pengobatan dengan rifaksimmin dalam uji coba secara acak telah terbukti meningkatkan kemampuan mengemudi dengan meningkatkan kinerja simulator pada pasien dengan EH minimal. Tidak ada pedoman yang diterbitkan dengan jelas tentang mengemudi untuk pasien dengan EH minimal dengan atau tanpa EH *overt*. Konsensus ahli merekomendasikan untuk menghindari mengemudi setelah memiliki riwayat EH *overt*. Data menunjukkan kebanyakan pasien dengan EH mengalami "kehilangan kesadaran" yang signifikan. Nasihat lisan dan tertulis untuk menghindari aktivitas mengemudi setelah episode EH *overt* harus diberikan kepada pasien dan pengasuh. Jika pasien ingin melanjutkan mengemudi, mereka harus melakukan penilaian ulang

kemampuan mengemudi secara formal oleh pihak berwenang setempat berdasarkan peraturan daerah.

Upaya untuk menyusun pedoman internasional tentang apakah pasien dengan sirosis dan EH dapat terus mengemudi sulit dilakukan karena pendekatan peraturan dan hukum yang berbeda-beda pada setiap tempat dan yurisdiksi yang berbeda.

Pada pasien dengan riwayat EH dan dengan perbaikan fungsi hati, status nutrisi, dan faktor pemicu yang sudah teratasi, terapi EH dapat dihentikan. **(C2)**

Pasien yang memiliki riwayat EH harus diberikan informasi mengenai risiko dan kelayakan mengemudikan kendaraan. **(A1)**

15. *Sindrom Hepatopulmoner*

a. Definisi dan Manifestasi Klinis

Penyakit hati kronik dengan gangguan respiratori dan hipoksia sering dikaitkan satu dengan yang lain. Terdapat empat komplikasi respiratori yang paling umum ditemukan pada pasien dengan penyakit hati kronik antara lain pneumonia, hidrotoraks hepatik, sindrom hepatopulmoner, dan hipertensi portopulmoner. Sindrom hepatopulmoner didefinisikan sebagai gangguan oksigenasi pada vaskularisasi pulmoner akibat vasodilatasi intrapulmoner atau akibat adanya malformasi arteri vena pulmoner yang terjadi pada pasien dengan hipertensi portal. Komplikasi ini banyak ditemukan pada pasien dengan sirosis dan hipertensi portal. namun beberapa kasus juga ditemukan pada pasien pre-hipertensi portal dengan obstruksi vena dengan atau tanpa sirosis dan hepatitis akut maupun kronik. Berdasarkan penelitian didapatkan bahwa sindrom hepatopulmoner tidak dihubungkan dengan tingkat keparahan gangguan fungsi hati atau penyakit yang mendasari. Prevalensi sindrom hepatopulmoner tercatat sebanyak 10% pada pasien dengan infeksi hepatitis kronik, 15-23% di antaranya dengan sirosis dan 28% diantaranya dengan sindrom Budd-chiari. Studi lain menunjukkan sebanyak 5-35% pasien dengan sirosis yang menjadi kandidat transplantasi hati mengalami sindrom hepatopulmoner, sedangkan pemeriksaan ekokardiografi menunjukkan sebanyak 50-60% pasien dengan sirosis yang menjalani evaluasi untuk transplantasi hati mengalami dilatasi vaskular intrapulmoner. Tidak ada hubungan

antara sindrom hepatopulmoner dan malformasi vena serebri. Manifestasi klinis sindrom hepatopulmoner pada pasien dengan penyakit hati kronik yang paling umum adalah dispnea dan platipnea meskipun tidak spesifik. Onset gejala dispnea dapat terjadi tiba-tiba dan berbahaya, biasanya timbul saat sedang aktivitas berat. Platipnea, yaitu sesak nafas yang dipicu ketika duduk tegak dan perbaikan jika pasien berbaring. Gejala ini memang tidak terlalu sensitif dan tidak juga selalu ditemukan pada pasien dengan sindrom hepato-pulmonal, sehingga perlunya pertimbangan terhadap diagnosis lain yang juga mungkin menjadi penyebab dispnea maupun platinpea pasien. Hipoksemia yang terjadi ketika aktivitas fisik atau saat istirahat biasanya dipicu oleh posisi duduk tegak (orthodeoxia). Tidak ada tanda yang spesifik untuk sindrom hepatopulmoner saat pemeriksaan fisik. Namun, temuan klinis takipnea atau polipnea, jari tabuh dan atau sianosis pada pasien dengan penyakit hati mengindikasikan adanya sindrom hepatopulmoner.

Apabila didapatkan klinis takipnea, polipnea, jari tabuh, dan atau sianosis pada pasien dengan tanda-tanda penyakit hati kronik, maka sindrom hepato-pulmonal (SHP) harus dievaluasi. **(C1)**

b. Patofisiologi

Patofisiologi dari sindrom hepatopulmoner ditandai dengan adanya dilatasi vaskular intrapulmoner pada sirkulasi arteri pulmoner. Abnormalitas vaskularisasi ini dapat terjadi secara lokal maupun difus pada pembuluh darah kapiler pulmoner dan arteri vena pleura dan pulmoner yang menyebabkan gangguan oksigenasi pembuluh vena pada sirkulasi pulmoner. Dilatasi pembuluh darah intrapulmoner menyebabkan gangguan rasio ventilasi/perfusi yang akhirnya menyebabkan terjadinya hipoksemia. Pada pasien sirosis stadium lanjut, kemungkinan terjadinya pirau intrapulmoner semakin meningkat, terutama pada pasien dengan sindrom hepatopulmoner. Akibatnya terjadi gangguan pernapasan terutama saat pasien duduk tegak atau ortodeoksia. Patogenesis dilatasi vaskular intrapulmoner bersifat multifaktorial. Pelepasan nitrit oksida (NO), yang merupakan vasodilator poten, memiliki peranan penting pada patogenesis sindrom

hepatopulmoner. Peningkatan pembebasan NO pada sirkulasi pulmoner berhubungan dengan peningkatan ekspresi dan aktivitas dari dua betuk *nitric oxide synthase* (NOS) yaitu *endothelial* NOS (eNOS) dan *inducible* NOS (iNOS). BT, BT-related endotoxemia, dan respon proinflamasi juga berkontribusi pada akumulasi makrofag di mikrovaskular pulmoner. *Endothelial activation of fractalkine* (CXCL1) dan kemokin yang terdapat di mikrosirkulasi pulmoner berperan dalam proses adhesi monosit. Monosit akan mengekspresikan iNOS dan menghasilkan heme oksigenase-1 yang menyebabkan peningkatan produksi karbon monoksida dan memperparah vasodilatasi yang terjadi. CX3CL1 dan *vascular endothelial growth factor* (VEGF) A yang diproduksi oleh monosit berkontribusi terhadap proses angiogenesis yang menjadi salah satu faktor patogenesis dari vasodilatasi pembuluh darah intrapulmoner pada pasien dengan sindrom hepatopulmoner. Polimorfisme pada abnormalitas genetik berhubungan dengan regulasi angiogenesis dan menjadi faktor risiko terjadinya sindrom hepatopulmoner pada pasien sirosis. Dengan demikian, NO dan angiogenesis merupakan komponen kunci dalam patofisiologi sindroma hepatopulmoner. Studi terbaru menunjukkan pemberian rosuvastatin memiliki peranan dalam memperbaiki angiogenesis intrapulmoner dan gradien tekanan oksigen alveolar-arterial pada uji klinis di mencit melalui jalur *down-regulation* ekspresi *protein nuclear factor kappa B*, VEGF 1-2, dan *Rho-associated A kinase*.

c. Diagnosis

Pada pasien dengan hipertensi portal dan kecurigaan ke arah sindrom hepatopulmoner, evaluasi tekanan parsial oksigen (PaO₂) pada analisis gas darah harus dilakukan. Apabila PaO₂ <80 mmHg dan atau *alveolar-arterial oxygen gradient* (P[A-a]O₂) ≥ 15 mmHg, perlu dilakukan evaluasi lebih lanjut. Pada pasien dewasa ≥ 65 tahun, nilai *cut off* (P[A-a]O₂) yang digunakan adalah ≥ 20 mmHg. Namun determinan lain yang dapat mendukung diagnosis sindrom hepatopulmoner perlu diperhatikan. Oksimeter untuk mengukur saturasi oksigen secara tidak langsung (SpO₂), merupakan metode non-invasif yang dapat digunakan untuk membantu diagnosis sindrom hepatopulmoner pada populasi dewasa, di mana nilai SpO₂ <96% memiliki sensitivitas (100%) dan spesifisitas (88%) yang cukup baik dalam mendeteksi sindrom

hepatopulmoner pada pasien dewasa dengan $\text{PaO}_2 < 70$ mmHg dan pemeriksaan analisis gas darah yang terbatas. Namun pemeriksaan menggunakan oksimeter ini belum divalidasi untuk populasi pasien pediatrik. Pengukuran SpO_2 serial dapat digunakan untuk monitoring gangguan oksigenasi pada pasien dengan sindrom hepatopulmoner. Analisis gas darah penting dilakukan untuk evaluasi tingkat keparahan dari sindrom hepatopulmoner. Sindrom hepatopulmoner dapat dikategorikan menjadi ringan ($\text{PaO}_2 \geq 80$ mmHg), sedang ($\text{PaO}_2 60\text{-}79$ mmHg), berat ($\text{PaO}_2 50\text{-}59$ mmHg), dan sangat berat ($\text{PaO}_2 < 50$ mmHg).

Oksimeter merupakan alat skrining awal untuk SHP pada pasien dewasa, namun tidak untuk pasien anak-anak. Pada pasien dengan $\text{SpO}_2 < 96\%$, analisis gas darah harus dilakukan. Jika $\text{PaO}_2 < 80$ mmHg dan atau gradien oksigen alveolar-arterial (P[A-a]O_2) ≥ 15 mmHg, maka harus dievaluasi lebih lanjut. Pada pasien dewasa berusia ≥ 65 tahun (P[A-a]O_2) ≥ 20 mmHg digunakan sebagai batas minimal. **(C1)**

Selain sebagai pertimbangan dalam melakukan pemeriksaan analisa gas darah, pemeriksaan pulse oximeter dengan nilai $< 96\%$ dapat menjadi indikator non-invasif sederhana yang dapat mengarahkan ke penyebab penyakit paru lainnya. Studi terbaru menunjukkan bahwa komplikasi sindrom hepatopulmoner berhubungan erat dengan peningkatan *von Willebrand Factor* antigen (vWF-Ag) sehingga pemeriksaan vWF-Ag dapat digunakan sebagai alat skrining untuk deteksi SHP. Foto polos toraks biasanya tidak spesifik namun dapat digunakan secara efektif untuk mengeksklusi penyebab penyakit paru lainnya karena pada SHP, temuan pada foto polos toraks yang dapat membantu menegaskan diagnosis yaitu corakan kasar di paru lobus inferior akibat vasodilatasi vaskular intrapulmoner. Pada pemeriksaan fungsi paru pasien dengan SHP, biasanya akan didapatkan penurunan *single-breath diffusing capacity* karbon monoksida, namun pemeriksaan ini tidak spesifik dan biasanya tidak bermakna pada pasien resipien transplantasi hati. Pemeriksaan fungsi paru lainnya tidak ada yang cukup spesifik dan biasanya menunjukkan nilai yang normal atau penurunan *forced vital capacity* (FVC) atau *axiom forced*

expiratory volume during the first second (FEV1) sehingga pemeriksaan fungsi paru hanya digunakan untuk mengeksklusi diagnosis banding. CT scan toraks dapat digunakan sebagai pemeriksaan pelengkap untuk mengeksklusi penyakit paru lainnya. CT Scan toraks juga dapat membantu mengukur kaliber arteri perifer dan rasio bronchial/arterial sehingga dapat membantu mengetahui pola vaskularisasi pada pasien SHP. Ekokardiografi transtorakal dengan kontras menggunakan salin merupakan metode untuk mendeteksi dilatasi vaskularisasi pulmoner. Setelah pemberian salin dilakukan, opasifikasi *microbubble* di atrium kiri selama tiga hingga enam siklus jantung mengindikasikan adanya dilatasi vaskular abnormal. Injeksi *technetium-99m-labeled macro-aggregated albumin* (MAA) melalui vena perifer untuk evaluasi paru (MAA Scan) merupakan penunjang diagnosis yang dapat menggantikan metode diagnosis invasif lainnya, meskipun memiliki angka sensitivitas dan spesifisitas yang lebih rendah. Partikel MAA akan keluar melalui kapiler abnormal dan menumpuk di kapiler yang disuplai oleh arteri sistemik, seperti otak, ginjal, dan limpa. Pencitraan dengan MAA scan di otak dan paru tidak dapat mengukur derajat pirau, sehingga digunakan sebagai pelengkap pasien dengan sindrom hepatopulmoner, terutama pada pasien dengan hipoksemia berat, ko-eksistensi sindrom hepatopulmoner, dan dengan penyakit paru intrinsik. Scintigrafi merupakan modalitas pemeriksaan yang dapat membantu menentukan prognosis pasien sirosis, namun untuk pasien dengan sindrom hepatopulmoner, penggunaannya masih belum jelas. Baik ekokardiografi kontras maupun MAA Scan, keduanya tidak dapat membedakan penyebab adanya komunikasi arteri-vena, apakah dari dilatasi kapiler dan prekapiler atau dari pirau intrakardiak. Sehingga diperlukan pemeriksaan *transesophageal contrast* yang dapat secara langsung mengevaluasi septum intra-atrial. Angiografi pulmoner tidak boleh dilakukan pada pasien dengan kecurigaan sindrom hepatopulmoner, kecuali pada kasus hipoksemia berat yang tidak memberikan respon dengan pemberian oksigen 100% dan pasien dengan kecurigaan adanya komunikasi arteri-vena yang tidak dapat dilakukan embolisasi.

Penggunaan ekokardiografi dengan kontras (*microbubble*) direkomendasikan, **(C1)**

Trans-esofageal ekokardiografi dengan kontras dapat dilakukan untuk mengeksklusi pirau intrakardiak, meskipun risiko dan komplikasi dari teknik ini harus tetap diperhitungkan. **(C2)**

Injeksi technetium-99m-labeled macro-aggregated albumin (MAA) untuk evaluasi paru (pemindai MAA) dapat dilakukan sebagai alat diagnostik tambahan untuk mengukur derajat pirau pada pasien dengan hipoksemia berat dan dengan komorbid penyakit paru intrinsik, guna menilai prognosis pada pasien dengan SHP disertai hipoksemia berat ($\text{PaO}_2 < 50 \text{ mmHg}$). **(C1)**

Baik ekokardiografi dengan kontras dan pemindai MAA tidak dapat menegakkan diagnosis *discrete arteriovenous communications* dari prekapiler difus dan dilatasi kapiler atau pirau kardiak. Angiografi pulmonal dapat dilakukan pada pasien dengan hipoksemia berat ($\text{PaO}_2 < 60 \text{ mmHg}$), tidak memberikan respon terhadap terapi oksigen, dan pada pasien dengan kecurigaan *arteriovenous communication* yang tidak dapat dilakukan embolisasi. **(C1)**

d. Manajemen Tata laksana

1) Terapi *Medikamentosa*

Perbaikan spontan dari SHP jarang terjadi. Hingga saat ini, terapi medikamentosa spesifik untuk SHP masih belum ada. Beberapa uji klinis obat-obatan pada SHP memiliki hasil yang bervariasi dan tidak memuaskan, yaitu *beta-blocker*, *cyclooxygenase inhibitors*, *systemic glucocorticoids*, *cyclophosphamide*, *almitrine bismesylate*, *inhaled nitric oxide*, *nitric oxide inhibitors*, dan *antimicrobial*. Pemberian terapi garlacin jangka pendek menunjukkan perbaikan oksigenasi, namun pada pemberian jangka panjang, garlacin memiliki efek hepatotoksik. Penggunaan TIPS untuk menurunkan tekanan pembuluh darah portal pada pasien SHP hingga saat ini tidak direkomendasikan. *Embolotherapy* menunjukkan hasil perbaikan oksigenasi arterial, namun bersifat sementara. Terapi oksigenasi jangka panjang merupakan rekomendasi yang dianjurkan diberikan pada pasien SHP dengan hipoksemia berat.

Namun studi lebih lanjut terkait tingkat efektivitas, keamanan, toleransi, dan dampaknya pada laju kesintasan masih dibutuhkan.

2) Transplantasi hati

Transplantasi hati merupakan manajemen utama sebagai tata laksana SHP. Pasien SHP yang menjalani transplantasi hati memiliki tingkat kesintasan lima tahun sebesar 76% yang menunjukkan tidak terdapat perbedaan dengan pasien SHP. Efektivitas transplantasi hati juga baik dengan resolusi total dari kondisi SHP ditemukan pada 80% pasien setelah transplantasi hati. Namun perlu diingat tidak semua pasien merupakan kandidat transplantasi hati. Pada pasien yang bukan merupakan kandidat transplantasi hati, tata laksana paliatif seperti reseksi lokal atau embolisasi pembuluh darah pulmonal dapat dipertimbangkan.

Pemberian terapi oksigen jangka panjang direkomendasikan pada pasien SHP dan hipoksemia berat. Meskipun tidak ada data tersedia terkait efektivitas, toleransi, biaya, kepatuhan, dan dampak pada laju kesintasan terkait pemberian terapi ini. **(C1)**

Tidak ada rekomendasi pemberian obat-obatan atau penggunaan TIPS untuk tata laksana SHP. **(A1)**

Pasien dengan SHP dan $\text{PaO}_2 < 60$ mmHg harus dipertimbangkan untuk transplantasi hati mengingat terapi utama dari SHP yang telah terbukti efektif saat ini adalah transplantasi hati. **(C1)**

Analisis gas darah harus dilakukan setiap 6 bulan sebagai penentu urgensi dilakukan transplantasi hati pada pasien dengan hipoksemia berat ($\text{PaO}_2 < 45$ mmHg) dengan risiko mortalitas pasca transplantasi hati

16. Hipertensi Portopulmoner

a. Definisi dan Diagnosis

Diagnosis hipertensi portopulmoner atau *portopulmonary hypertension* (PPHT) harus dipertimbangkan pada pasien dengan hipertensi portal tanpa adanya penyebab lain hipertensi vena atau arteri pulmoner, seperti: tromboembolisme kronik, penyakit paru kronik/ hipoksia, gagal jantung kiri kronik.

Gejala dapat bersifat asimtomatik namun dapat juga bermanifestasi sebagai dispnea atau gejala klinis dari gagal jantung kanan ketika

terjadi perburukan penyakit. Klasifikasi tingkat keparahan didasarkan atas rerata tekanan arteri pulmoner (*mean pulmonary arterial pressure* – mPAP) dan ada tidaknya peningkatan resistensi pembuluh darah pulmoner. PPHT diklasifikasikan menjadi ringan (mPAP ≥ 25 dan < 35 mmHg); sedang (mPAP ≥ 35 dan < 45 mmHg), dan parah (mPAP ≥ 45 mmHg). Penegakkan diagnosis juga membutuhkan nilai normal dari tekanan oklusi pulmoner, untuk mengeksklusi peningkatan tekanan pulmoner akibat peningkatan tekanan tekanan ventrikel kiri. *Transthoracic Doppler Echocardiography* (TDE) adalah alat skrining utama untuk evaluasi ada tidaknya PPHT pada pasien risiko tinggi, contohnya pada pasien yang direncanakan TIPS atau transplantasi hati. Sebagai alat skrining, beberapa studi menunjukkan bahwa tekanan sistolik arteri pulmoner > 30 mmHg pada pemeriksaan TDE memiliki *negative predictive value* 100%, namun dengan *positive predictive value* hanya 59%. Namun, ketika melakukan pengkajian pasien rencana transplantasi hati, nilai ambang untuk tindakan kateterisasi jantung masih kurang jelas, dengan tekanan sistolik ventrikel kiri > 50 mmHg dan/atau hipertrofi ventrikel kanan yang signifikan dinilai sebagai determinan untuk mengeksklusi PPHT yang signifikan.

Pada pasien yang direncanakan transplantasi hati atau TIPS, skrining PPHT dengan TDE harus dilakukan; pada pasien dengan hasil tes skrining positif, kateterisasi jantung kanan harus dilakukan. **(B1)**

Pada pasien dengan PPHT dan direncanakan mendapatkan transplantasi, ekokardiografi harus dilakukan berulang, meskipun masih belum ada interval spesifik yang jelas. **(C1)**

b. Patofisiologi

Pada pasien dengan hipertensi portal, PPHT dapat timbul dari aliran darah yang terbatas dalam sistem sirkulasi arteri pulmoner akibat vasokonstriksi pembuluh darah pulmoner. Beberapa faktor yang dianggap bertanggung jawab untuk kejadian ini termasuk: perubahan vasoregulator endogen; peningkatan endothelin 1 dan penurunan prostacyclin synthase sel endotel paru; proliferasi sel-sel otot

polos/aktivasi endotel dan agregasi trombosit. Proliferasi sel-sel otot polos pada tunika intima dinding pembuluh darah merupakan faktor kunci dalam menyebabkan vasokonstriksi arteri pulmoner, sehingga dapat terjadi penurunan aliran darah arteri, agregasi platelet, dan trombosis.

c. Perjalanan penyakit dan Prognosis

Beberapa studi pada pasien yang dievaluasi untuk transplantasi hati, PPHT diperkirakan terjadi pada 3-10% pasien berdasarkan kriteria hemodinamik. Jenis kelamin perempuan dan penyakit hati autoimun yang sudah ada sebelumnya dinilai sebagai faktor risiko yang bersifat independen. Kadar estradiol akibat variasi genetik dapat meningkatkan kecenderungan terjadinya vasokonstriksi di arteri pulmoneris. Perempuan berisiko mengalami PPHT 3 kali lebih tinggi dibandingkan laki-laki. *Shunt portosystemic* yang besar juga berhubungan dengan kejadian PPHT sedang hingga berat. Tidak ada hubungan yang jelas antara keparahan penyakit hati atau hipertensi portal dengan tingkat keparahan PPHT. Studi menunjukkan bahwa laju kesintasan dalam satu tahun tanpa tata laksana khusus antara 35 – 46%. Mortalitas sering dihubungkan dengan komplikasi akibat penyakit hati seperti kanker hepatoseluler, sepsis, perdarahan saluran cerna, dan gagal jantung kanan. Peningkatan risiko mortalitas juga berhubungan dengan tekanan atrium kanan yang tinggi dan penurunan indeks kardiak. Dalam satu studi multisenter, pasien dengan PPHT memiliki luaran yang lebih buruk dibandingkan dengan pasien hipertensi paru idiopatik, dengan angka kesintasan dalam 5 tahun 40% vs 64%. Namun, studi retrospektif di Prancis melaporkan bahwa peningkatan angka mortalitas pasien dengan indeks kardiak yang rendah disebabkan karena gagalnya kompensasi terhadap peningkatan disfungsi ventrikel kanan dan penyakit hati stadium lanjut.

d. Tata Laksana Farmakologi

Studi terkait terapi farmakologi pada pasien PPHT sangat terbatas, di mana sebagian besar data didapatkan dari studi pada pasien hipertensi arteri pulmoner yang tidak berhubungan dengan penyakit hati. Agen farmakologi yang memiliki efek vasodilatasi akut selama proses kateterisasi jantung kanan, secara teoritis mungkin tidak berefek dan menyebabkan penurunan fungsi jantung lebih lanjut. Sebaliknya

pasien dengan hipertensi portal stadium lanjut dengan terapi penyekat beta, memberhentikan terapi penyekat beta dapat membantu meningkatkan *cardiac output* dan memperbaiki gejala dispnea pada pasien dengan PPHT berat.

e. *Antagonis reseptor endothelin*

Bosentan, sebagai salah satu agen antagonis reseptor endothelin, menunjukkan efek positif dalam memperbaiki hemodinamik arteri pulmoner dan toleransi latihan pada pasien dengan PPHT, dan tidak dipengaruhi oleh derajat keparahan penyakit hati. Salah satu studi retrospektif melaporkan laju kesintasan pasien PPHT yang mendapatkan terapi Bosentan adalah 89% dalam 3 tahun. Studi lain dengan jumlah sampel minimal menunjukkan adanya peningkatan indeks jantung hingga 39%, namun terjadi peningkatan enzim aminotransferase saat obat dihentikan atau dosisnya diturunkan. Berdasarkan pedoman FDA, penggunaan Bosentan pada pasien dengan disfungsi hati berat harus hati-hati. Studi lain pada golongan obat *Endothelin receptor antagonists* masih terbatas, khususnya pada pasien dengan PPHT.

Phosphodiesterase subtype-5 inhibitors. Blokade phosphodiesterase-5 inhibitors memiliki efek vasodilatasi dari *nitric oxide* (NO) melalui jalur penurunan metabolisme cGMP. Studi pada populasi kecil menunjukkan adanya efek positif pemberian sildenafil dalam memperbaiki kapasitas fungsional dan meningkatkan *cardiac output*. Namun pemberian sildenafil harus diperhatikan karena dapat memicu terjadinya perdarahan varises.

Prostacyclin analogues. *Prostacyclin analogues* memiliki beberapa potensi termasuk efek vasodilatasi, penurunan proliferasi vaskular otot polos, dan efek anti trombosis.

Obat golongan penyekat beta harus dihentikan dan varises harus di tata laksana dengan terapi endoskopik pada pasien yang terbukti menderita PPHT. **(C1)**

Terapi hipertensi pulmonal primer yang telah disetujui, mungkin memiliki manfaat pada pasien PPHT untuk memperbaiki toleransi latihan dan hemodinamik. Namun, penggunaan obat *endothelin antagonist* harus diperhatikan pada gangguan fungsi hati. **(C1)**

Salah satu studi kasus serial menunjukkan adanya perbaikan hemodinamik pulmoner dengan pemberian epoprostenol intravena dan peningkatan laju kesintasan dalam 5 tahun dibandingkan dengan kelompok kontrol (70% vs 40%). Namun, penggunaan dosis yang lebih rendah dapat dipertimbangkan untuk menurunkan kejadian trombositopenia dan splenomegali. Studi lain juga menunjukkan perbaikan hemodinamik jangka pendek dengan pemberian iloprost inhalasi.

f. Dampak tata laksana terhadap komplikasi sirosis

Pada pasien sirosis dengan PPHT yang akan dilakukan pemasangan TIPS, komplikasi-komplikasi terkait sirosis harus diperhatikan. Peningkatan tekanan pengisian ventrikel kanan dan *cardiac output* dapat menjadi pemicu peningkatan PVR dan *overload* cairan jantung kanan. PPHT moderat (mPAP >35 dan <45 mmHg) menjadi kontraindikasi relatif untuk pemasangan TIPS, sedangkan PPHT derajat berat (>45 mmHg) menjadi kontraindikasi absolut pemasangan TIPS pada pasien sirosis.

TIPS tidak direkomendasikan pemberiannya pada pasien dengan

PPHT derajat berat merupakan kontraindikasi relatif untuk dilakukannya transplantasi hati pada pasien sirosis karena berhubungan dengan prognosis yang buruk. Namun dengan perkembangan terapi pasien sirosis dengan PPHT seperti penggunaan obat golongan prostacyclin yang dapat memperbaiki kontrol hemodinamik, suatu studi kasus menunjukkan adanya kontrol

hemodinamik pulmoner yang baik setelah 2 tahun pasca transplantasi hati pada pasien sirosis dengan PPHT.

g. Stratifikasi Risiko Transplantasi Hati.

Nilai mPAP ≥ 45 –50 mmHg pada pasien sirosis dengan PPHT menjadi kontraindikasi absolut dilakukannya transplantasi hati tanpa mempertimbangkan terapi yang diberikan. Pasien dengan nilai mPAP > 35 mmHg dapat meningkatkan risiko komplikasi pasca transplantasi hati, dan berhubungan dengan peningkatan lama rawat dan durasi penggunaan ventilator. Jika transplantasi hati tetap dipertimbangkan, kondisi PPHT pada pasien harus di tata laksana secara agresif terlebih dahulu untuk menurunkan tekanan Mpap dan memperbaiki fungsi ventrikel kanan. Pengecualian skor MELD (skor MELD 22) dapat dipertimbangkan pada pasien PPHT (mPAP > 25 mmHg and PVR > 240 dynes/s per cm^{-5}) yang memiliki kondisi buruk dan memiliki risiko transplantasi hati. Pasien sirosis dapat dipertimbangkan menjadi kandidat transplantasi hati apabila terapi target yang sudah dilakukan dapat menurunkan nilai mPAP (< 35 mmHg) dan PVR (< 400 dyne/s per cm^{-5}) dan atau nilai PVR kembali normal. Penerapan nilai ambang ini dilaporkan dapat menurunkan angka mortalitas

h. Pengkajian Pre Operatif.

Seluruh pasien sirosis yang akan menjalani operasi harus menjalani pemeriksaan kateterisasi arteri pulmoner. Terapi untuk menurunkan angka mPAP harus tetap dilanjutkan hingga periode operasi, mengingat bahwa peningkatan *cardiac output* pasca terapi reperfusi dapat meningkatkan stress atau tekanan pada fungsi ventrikel kanan. Oleh karena itu, beberapa kasus berat dapat terjadi kegagalan transplantasi karena terjadi kongesti hepatik akibat gagal jantung kanan. Beberapa metode yang dapat diberikan kepada pasien adalah dengan terapi prostacyclin atau *nitric oxide* inhalasi dan penggunaan *Extracorporeal membrane oxygen therapy* (ECMO).

Pengkajian Post Operatif

Monitoring respon terapi dalam menurunkan nilai mPAP dapat dilakukan dengan pemeriksaan *transthoracic echo* serial menggunakan Doppler interval 4 – 6 bulan. Studi kasus serial menunjukkan bahwa sebanyak 29-64% pasien dengan PPHT sedang dan berat yang telah

menjalani transplantasi hati dapat menghentikan terapi rutinnya. Namun, studi lainnya juga menunjukkan bahwa pemberian terapi PPHT sebelum dan sesudah transplantasi hati dapat memperbaiki bahkan menormalkan fungsi ventrikel kanan. Pada pasien PPHT dengan skor MELD tinggi berhubungan dengan tingginya angka kematian dan gagal transplantasi dalam satu tahun.

Apabila mPAP < 35 mmHg dan fungsi ventrikel kanan baik, pilihan terapi transplantasi hati dapat dipertimbangkan. Transplantasi hati dikontraindikasikan absolut pada nilai mPAP \geq 45 mmHg. **(D1)**

Terapi untuk menurunkan mPAP dan memperbaiki fungsi ventrikel kanan dapat segera diberikan pada pasien dengan mPAP \geq 35 mmHg. Fungsi ventrikel kanan harus dievaluasi secara berkala. **(C1)**

Pengecualian MELD dapat dipertimbangkan pada pasien dengan diagnosis PPHT yang terapi targetnya gagal menurunkan nilai mPAP < 35 mmHg namun berhasil mengembalikan nilai normal PVR menjadi < 240 dynes/s cm^{-5} dan memperbaiki fungsi ventrikel kanan. **(C2)**

Pengecualian MELD harus dipertimbangkan pada pasien PPHT

17. Kardiomiopati Sirosis

a. Definisi

Kardiomiopati sirosis (KS) didefinisikan sebagai disfungsi kardio kronik pada pasien dengan sirosis yang ditandai dengan respon kontraktilitas jantung tumpul terhadap stress (akibat obat-obatan, pembedahan, atau inflamasi) dan perubahan fungsi relaksasi diastolik, sering dikaitkan dengan abnormalitas elektrofisiologi seperti perpanjangan interval QT. Fenomena ini terjadi tanpa adanya penyebab penyakit jantung yang mendasari. Inflamasi sistemik dianggap sebagai etiologi utama yang menyebabkan disfungsi miokardium dan dihubungkan dengan gangguan relaksasi sistolik dan penurunan fraksi ejeksi ventrikel kiri. Hipertensi porta dapat menjadi stressor pada serat miokardium. Kardiomiopati sirosis merupakan status subklinis namun dapat mempengaruhi prognosis pasien stadium lanjut dan memiliki dampak untuk tata laksana intervensi seperti TIPS dan transplantasi hati.

b. Diagnosis

1) Karakteristik disfungsi sistolik pada kardiomiopati sirosis

Disfungsi sistolik didefinisikan sebagai gangguan respon kontraktilitas ventrikel kiri yang ditunjukkan dengan hasil fraksi ejeksi ventrikel kiri saat istirahat $< 55\%$ pada pemeriksaan *echocardiography*. Sebagian besar pasien dengan sirosis memiliki fungsi sistolik yang normal atau bahkan meningkat, akibat perubahan sistem sirkulasi hiperdinamik dan penurunan *afterload* untuk mempertahankan *cardiac output*. Evaluasi fungsi sistolik pada pasien sirosis dilakukan dengan pemberian beban baik secara farmakologi atau melalui latihan. Respon kontraktilitas ventrikel kiri yang tidak adekuat dianggap sebagai disfungsi sistolik. Pada stadium lanjut, terjadi penurunan resistensi vaskular perifer secara progresif akibat disfungsi sistolik. Suatu studi menunjukkan bahwa bahkan ketika kadar adrenalin meningkat terjadi penurunan *cardiac output* serta ejeksi fraksi ventrikel kiri yang menunjukkan adanya inadekuat respon dari saraf simpatetik. Namun penelitian lain yang menggunakan MRI jantung menunjukkan respon inotropik dan kronotropik yang normal sehingga disimpulkan bahwa variabilitas hasil dapat dipengaruhi oleh teknik yang digunakan. *Late gadolinium-enhanced MRI (LGE-MRI)* merupakan alat diagnostik yang paling baik digunakan untuk identifikasi dan menilai fibrosis miokardial fokal secara in-vivo. LGE-MRI sangat berguna dalam kondisi skar miokard yang memiliki batas tegas dari jaringan miokard sehat di sekitarnya. Selain itu, metode ini dapat menentukan perbedaan antara fibrosis iskemik dan non-iskemik tanpa radiasi pengion walaupun terdapat keterbatasan spesifisitas untuk etiologi non-iskemik dengan pola penyangatan yang saling tumpang-tindih. Namun, LGE-MRI memiliki keterbatasan sensitivitas dan akurasi diagnostik dalam menilai fibrosis miokardia difus sehingga digunakan metode *T1-mapping MRI* yang sudah tervalidasi.

2) Pemeriksaan pencitraan *Myocardial strain* untuk menilai disfungsi sistolik

Pencitraan *myocardial strain* merupakan pemeriksaan radiologi terbaru untuk evaluasi derajat regangan dari serat otot miokardium (ketegangan) yang mempengaruhi gerakan dinding jantung.

Pengukuran global longitudinal systolic (GLS) ventrikel kiri dianggap merupakan penanda fungsi sistolik yang sensitif terutama saat istirahat. Penelitian terkait penggunaan pencitraan *myocardial strain* pada pasien sirosis menunjukkan hasil yang bervariasi; beberapa studi menunjukkan adanya gangguan regangan sistolik pada pasien sirosis dibandingkan dengan kelompok kontrol namun tidak memiliki korelasi dengan skor Child-Pugh. Studi lainnya menunjukkan regangan sistolik pada pasien sirosis masih dalam batas normal serta tidak dipengaruhi dengan adanya asites. Namun pada pasien yang menjalani transplantasi hati, fungsi regangan sistolik terbukti mengalami perbaikan.

3) Karakteristik disfungsi diastolik pada pasien dengan kardiomiopati sirosis

Beberapa kriteria berdasarkan pemeriksaan ekokardiografi yang digunakan untuk menilai disfungsi diastolik antara lain yaitu *early diastolic/ atrial filling ratio* (E/A), *early diastolic filling/ mitral annular velocity* (E/e'), dan *tricuspid systolic jet velocity*. Beberapa pengukuran dipengaruhi oleh perubahan tekanan portal pre dan post *afterload*. Pedoman dari *American Society of Echocardiography* (ASE) dan *European Association of Cardiovascular Imaging* untuk menilai disfungsi diastolik merekomendasikan penggunaan kriteria berdasarkan LVEF normal:

- a) Average E/e' > 14
- b) Septal e' velocity < 7 cm/s OR Lateral e' velocity < 10 cm/s
- c) Tricuspid velocity > 2.8 m/s
- d) Left atrial volume index (LAVI) > 34 ml/m²

Disfungsi diastolik merujuk pada gangguan proses relaksasi ventrikel kiri, abnormal pengisian atrium kiri, dan peningkatan volume atrium kiri. Oleh karena itu, peningkatan LAVI dihubungkan dengan peningkatan risiko gagal jantung pada kasus penyakit jantung iskemik. Berdasarkan pedoman ini, tingkat keparahan disfungsi diastolik diklasifikasikan menjadi : grade I jika terdapat 3 kriteria dasar (1, 2, dan 4); dan grade II jika ditemukan 2 atau lebih kriteria.

Namun, terdapat variabilitas data terkait prevalensi disfungsi diastolik pada pasien sirosis, dipengaruhi oleh perbedaan teknik

echo dan atau kriteria diagnostik yang diaplikasikan, dan penggunaan agen vasoaktif seperti penyekat beta dan terlipresin. Beberapa studi menggunakan rasio $E/A \leq 1$ dalam menentukan adanya pembesaran atrium kiri pada pasien dengan asites dan penyakit dasar berat. Hasil yang sama dari beberapa literatur menunjukkan parasentesis terapeutik dapat memperbaiki rasio E/A tanpa dipengaruhi oleh penyakit dasarnya. Pada pasien yang mendapatkan tata laksana TIPS, tidak terdapat hubungan yang signifikan antara etiologi dasar dan skor MELD dengan terjadinya disfungsi diastolik. Studi lebih lanjut menggunakan rasio E/e' untuk menentukan disfungsi diastolik pada pasien dengan asites dan peningkatan plasma renin, yang ditunjukkan dengan peningkatan rasio E/e' merupakan faktor prediktor independen terhadap kejadian HRS type 1 dan peningkatan angka mortalitas. Sebaliknya, studi lainnya gagal menunjukkan adanya hubungan antara keparahan etiologi penyakit dengan angka kesintasan. Studi menggunakan kriteria LAVI menunjukkan adanya hubungan antara perbesaran atrium kiri dan penyakit hati Child-Pugh C. Teknik pemeriksaan terbaru menggunakan MRI gambaran T1 dan kontras Gadolinium dikembangkan untuk menilai apakah fibrosis atau edema menyebabkan gangguan miokardium pada kondisi spesifik seperti penyakit Amyloid dan Fabry. Studi terbaru pada pasien dengan hepatitis C kronik menunjukkan tidak adanya perbedaan yang signifikan pada parameter echo dibandingkan dengan kelompok kontrol namun gambaran fibrosis miokard difus lebih sering ditemukan pada kelompok kasus.

Evaluasi fungsi jantung pada pasien sirosis dengan ekokardiografi dan *dynamic stress testing* melalui obat-obatan atau latihan, sebaiknya dilakukan, untuk menilai disfungsi sistolik yang mungkin tumpang tindih dengan klinis *hyperdynamic circulation* dan penurunan *afterload*. Disimpulkan adanya disfungsi sistolik apabila *cardiac output* tidak tercapai pada uji diagnostik (tanpa pengaruh penghambat reseptor beta). **(B1)**

Pencitraan miokardium dan penilaian dengan GLS dapat menjadi penanda yang sensitif terhadap fungsi sistolik ventrikel kiri pada pasien dalam keadaan istirahat atau mengalami dekompensata. **(C2)**

Disfungsi diastolik dapat menjadi penanda awal dari kardiomiopati pada keadaan fungsi sistolik yang normal, dan harus dievaluasi lebih lanjut menggunakan pedoman ASE, yaitu rerata $E/e' > 14$; kecepatan trikuspid > 2.8 m/s dan LAVI > 34 ml/m². **(B1)**

c. Patofisiologi

Dampak penyakit terhadap stress fisiologi: sepsis, sirosis dekompensata, dan atau perdarahan saluran cerna.

Studi pada pengkajian fungsi jantung pada pasien sirosis dekompensata akut sangat terbatas, berhubungan dengan instabilitas hemodinamik. Studi pada pasien sirosis dekompensata akut dengan peritonitis bakterialis spontan, subgrup pasien dengan sindrom hepatorenal menunjukkan penurunan *cardiac output* dan berhubungan dengan tingginya proses inflamasi. Studi pada kelompok yang sama menunjukkan bahwa pasien dengan sindrom hepato renal mengalami penurunan *cardiac output* lebih lanjut selama periode *follow-up* dan memiliki peningkatan plasma renin dan noradrenaline, dibandingkan dengan pasien tanpa sindrom hepato renal. Studi lainnya menyimpulkan bahwa terjadi penurunan aliran darah ke ginjal pada pasien SHR dengan adanya penurunan indeks kardiak dan peningkatan angka mortalitas.

Berhubungan dengan inflamasi sistemik dan sepsis, satu studi menunjukkan bahwa kadar *lipopolysaccharide binding protein* (LBP) pada pasien dengan asites berkaitan dengan disfungsi diastolik yang signifikan dan pembesaran atrium kiri. Rasio E/e' pada pasien tersebut juga berhubungan dengan kadar LBP. Studi eksperimental lain

menunjukkan proses inflamasi melalui persinyalan aktivasi inflammasome dan makrofag yang akan memperburuk fungsi miokardium.

Perdarahan saluran cerna akut pada pasien sirosis berkaitan dengan gangguan hemodinamik, namun keterkaitan dengan fungsi jantung hingga saat ini masih belum jelas. Studi yang mengevaluasi fungsi kronotropik menunjukkan bahwa interval QTc mengalami pemanjangan pada pasien sirosis selama episode perdarahan saluran cerna akut dibandingkan dengan pasien tanpa sirosis, yang dihubungkan dengan skor MELD, di mana semakin tinggi skor MELD semakin rendah angka kesintasan. Namun studi lain menunjukkan hasil yang sebaliknya. Variabilitas luaran ini dapat disebabkan karena perbedaan agen vasoaktif serta dosis yang dibutuhkan untuk mengontrol perdarahan.

Pada pasien dengan sirosis dekompensata, penurunan *cardiac output* (sebagai manifestasi dari CMM) merupakan faktor prognostik yang signifikan berkaitan dengan AKI (khususnya disfungsi hepatorenal) setelah terjadi infeksi seperti SBP. **(B1)**

Perpanjangan nilai interval QT merupakan temuan yang umum pada pasien sirosis dan berhubungan erat dengan perburukan prognosis. Terapi medikamentosa yang memiliki efek samping pemanjangan interval QT harus diperhatikan. **(Rekomendasi C2)**

d. Dampak intervensi pada pasien kardiomiopati sirosis

Fungsi jantung menjadi salah satu faktor pertimbangan untuk pemasangan TIPS elektif. Evaluasi fungsi jantung dan menilai LVEF menggunakan *echocardiography* 2D sebagai alat diagnostik standar. Disamping itu, beberapa pasien mengalami dekompensasi fungsi jantung setelah insersi TIPS. Beberapa studi menunjukkan adanya hubungan antara disfungsi diastolik saat insersi TIPS dengan prognosis yang buruk. Sebaliknya, studi lain tidak menunjukkan perbedaan yang signifikan pada angka kesintasan pada pasien dengan dan tanpa disfungsi sistolik saat pemasangan TIPS. Beberapa literatur juga menyimpulkan adanya peningkatan volume ventrikel dan atrium kiri yang dapat meningkatkan risiko terjadinya gagal jantung berdasarkan literatur untuk penyakit jantung iskemik dan kardiomiopati dilatasi.

Transplantasi hati. Hingga saat ini hasil studi terkait stress psikologi pada pasien sirosis post transplantasi hati dengan disfungsi kardial masih bervariasi, utamanya karena perbedaan kriteria dan ambang untuk setiap determinan.

Satu studi pada 173 pasien resipien transplantasi hati, dinilai fungsi sistolik dan diastolik, menunjukkan bahwa pada sebanyak 2% dan 43% pasien tersebut mengalami disfungsi sistolik dan diastolik. Gangguan fungsi sistolik pada pasien yang berusia lebih tua tidak mempengaruhi prognosis pasien. Sebaliknya, studi lainnya menggunakan pemeriksaan echo dan kadar *brain natriuretic peptide* (BNP) untuk menilai derajat disfungsi kardial. Pada pasien dengan kadar BNP yang tinggi (>391) cenderung memiliki risiko mortalitas dan kebutuhan dialisis yang lebih tinggi pasca transplantasi hati. Di antara pasien tersebut yang memiliki kadar BNP > 567, nilai fraksi ejeksi yang didapatkan adalah <50% dan beberapa pasien meninggal akibat syok kardiogenik 72 jam pasca transplantasi hati. Pemeriksaan otopsi pada pasien-pasien ini menunjukkan gambaran fibrosis miokard difus. Studi lebih lanjut yang mengevaluasi nilai echo lebih detail, termasuk pemeriksaan regangan otot miokardium, pada pasien yang menjalani transplantasi hati dibandingkan dengan yang tidak, diikuti selama 18 bulan, menunjukkan adanya perbaikan fungsi sistolik pasca transplantasi. Sebaliknya, kelompok pasien sirosis yang tidak mendapatkan transplantasi hati menunjukkan perburukan fungsi jantung ditandai dengan peningkatan massa ventrikular perburukan regangan sistolik. Berdasarkan temuan ini, dapat disimpulkan bahwa perubahan fisiologi fungsi jantung pada pasien sirosis kardiomiopati bersifat *reversible*.

e. Prognosis Kardiomiopati Sirosis

Data berkaitan dengan disfungsi kardial (khususnya disfungsi diastolik) memiliki angka kesintasan yang bervariasi. Studi prospektif pada pasien sirosis termasuk asites menunjukkan tidak adanya hubungan yang signifikan antara disfungsi kardial dengan angka kesintasan, bahkan pada pasien sirosis dekompensata. Sebagian besar pasien mengalami disfungsi diastolik derajat lanjut bahkan pada pasien yang sebelumnya memiliki fungsi jantung normal.

Sebaliknya, studi lainnya menyimpulkan adanya hubungan antara kondisi disfungsi diastolik dan peningkatan angka mortalitas hingga 2 kali lebih tinggi, terutama pada pasien dengan asites berat. Analisis multivariat menunjukkan disfungsi diastolik ventrikular merupakan faktor prediktor independen terhadap mortalitas. Studi lain pada 80 pasien yang diikuti selama 1 tahun menunjukkan angka mortalitas dalam 1 tahun pertama pada pasien dengan disfungsi diastolik adalah 46%. Disfungsi diastolik berhubungan erat dengan perburukan asites dan peningkatan kadar plasma renin. Angka kesintasan pada pasien sirosis tanpa disfungsi diastolik sebesar 95%, dibandingkan pada pasien dengan disfungsi diastolik derajat I dan II masing-masing sebesar 79% dan 39%. Rasio E/e' menjadi faktor prediktor independen terhadap angka kesintasan.

Karakteristik fungsi kardio harus dilakukan sebelum insersi TIPS. **(B2)**
Dibutuhkan standar kriteria dan protokol untuk menilai fungsi sistolik dan diastolik pada pasien sirosis. **(B1)**

18. *Trombosis Vena Porta*

a. Definisi dan Epidemiologi

Trombosis vena porta (TVP) merupakan kondisi obstruksi vena porta utama dan/atau vena porta intrahepatik kiri dan kanan, dengan atau tanpa keterlibatan vena mesenterika dan vena lienalis, akibat terbentuknya suatu trombus. Trombosis vena porta merupakan salah satu komplikasi yang sering akibat penyakit hati kronik tingkat lanjut. Prevalensi TVP pada pasien dengan sirosis hati adalah 5%–20%, dengan Insidensi tahunan sebesar 3%–17%. Prevalensi dan Insidensi penyakit tersebut bervariasi antarstudi karena perbedaan dalam karakteristik demografis pasien, etiologi, manifestasi klinis, keparahan disfungsi hati, dan pendekatan diagnostik.

Dalam dua studi kohort di mana sebagian besar pasien yang disertakan memiliki sirosis Child–Pugh A, Insidensi kumulatif 1 dan 3 tahun TVP adalah 4,6% dan 8,2%, dan 3,7% dan 7,6%, berturut-turut. Dalam dua studi kohort lainnya yang terutama mencakup pasien dengan sirosis Child–Pugh B atau C, Insidensi kumulatif 1 tahun TVP adalah 16,4% dan 17,9%. Sebuah studi retrospektif multisenter berskala besar di China menunjukkan bahwa pasien sirosis dengan kejadian

dekompensasi akut memiliki prevalensi TVP yang signifikan lebih tinggi daripada mereka yang tidak (9,36% vs 5,24%). Secara keseluruhan, TVP merupakan komplikasi umum dari sirosis hati dan berhubungan dengan keparahan disfungsi hati.

b. Faktor Risiko

Faktor risiko terjadinya TVP berhubungan dengan trias Virchow, yaitu hiperkoagulabilitas, disfungsi endotel, dan penurunan kecepatan aliran darah (stasis). Pasien dengan sirosis hati sering mengalami proliferasi jaringan fibrosa, destruksi sinusoid hati, dan distorsi serta oklusi vaskular, sehingga menyebabkan penurunan kecepatan vena porta ke hati. Beberapa studi telah menunjukkan bahwa kecepatan vena porta <15 cm/s yang terdeteksi oleh ultrasonografi Doppler meningkatkan risiko terjadinya TVP sebanyak 10–20 kali lipat. Antagonis reseptor beta (β) non selektif, salah satu obat yang paling umum digunakan untuk hipertensi portal pada sirosis hati, dapat mengurangi kecepatan vena porta, sehingga meningkatkan risiko TVP sebanyak 4 kali lipat.

Terkait dengan disfungsi endotel vaskular, operasi abdomen adalah penyebab paling umum cedera pembuluh darah lokal untuk TVP terkait sirosis hati. Di China, splenektomi adalah pendekatan bedah utama untuk pengobatan hipertensi portal dan hipersplenisme pada sirosis hati. Insidensi TVP setelah splenektomi terbuka atau laparoskopi sekitar 22%. Splenektomi dapat menyebabkan peningkatan risiko mengembangkan TVP sebanyak 10 kali lipat. Oleh karena itu, perlu dipertimbangkan dengan hati-hati apakah splenektomi harus dilakukan pada pasien dengan varises gastroesofageal dan hipersplenisme; strategi pencegahan terhadap TVP pasca-splenektomi juga perlu dipertimbangkan.

Trombofilia merujuk pada keadaan hiperkoagulabilitas yang bersifat genetik atau didapat sekunder akibat kelainan hemostasis. Trombofilia genetik yang terkait dengan tromboemboli vena umumnya mencakup mutasi gen metilen tetrahidrofolat reduktase (MTHFR) C677T, mutasi faktor V Leiden, mutasi gen prothrombin G20210A, mutasi gen terkait trombositemia esensial (JAK2 V617F), dan defisiensi herediter dari protein antikoagulan alami (yaitu, antitrombin, protein C, dan protein S). Sebuah studi meta-analisis telah melaporkan bahwa mutasi gen MTHFR C677T, mutasi faktor V Leiden, dan mutasi gen prothrombin

G20210A, tetapi bukan defisiensi antitrombin, protein C, atau protein S, berhubungan dengan perkembangan TVP pada sirosis hati. Mutasi faktor V Leiden dan mutasi gen prothrombin G20210A jarang terjadi pada populasi Tionghoa; oleh karena itu, mungkin tidak berhubungan dengan perkembangan TVP pada pasien sirosis hati di Tiongkok. Trombofilia yang didapat, disebabkan oleh neoplasma mieloproliferatif (yaitu, polisitemia primer, trombositosis esensial, dan mielofibrosis), sindrom antifosfolipid, kehamilan, postpartum, kontrasepsi oral, hemoglobinuria paroksismal nokturnal, dan hiperhomosisteinemia, dan lain-lain, juga merupakan faktor risiko potensial untuk TVP pada pasien dengan sirosis hati. Perlu dicatat, jika pasien sirosis dengan TVP dan splenomegali memiliki jumlah trombosit normal atau meningkat, neoplasma mieloproliferatif harus dipertimbangkan.

Keganasan merupakan faktor predisposisi yang signifikan terhadap kejadian trombosis vena, terutama *myeloproliferative neoplasm* (MPN) yang dapat bermanifestasi sebagai trombosis vena. Janus kinase 2 (JAK2) terlibat dalam transduksi sinyal intraseluler sitokin dan reseptor faktor pertumbuhan sehingga memainkan peran penting dalam jalur pensinyalan inflamasi dan proliferasi sel hematopoietik. Proses inflamasi sangat penting dalam pembentukan trombus sehingga mutasi JAK2V617F memainkan peran penting dalam pembentukan trombus. Beberapa studi telah mengonfirmasi adanya hubungan antara mutasi JAK2V617F dan penyakit vaskular. Mutasi somatik pada gen Janus kinase 2 (JAK2 V617F) biasanya terdapat pada mayoritas pasien dengan polisitemia vera dan 50% pasien dengan trombositemia esensial serta mielofibrosis. Mutasi JAK2 V617F berhubungan kuat dengan terjadinya *splanchnic venous thrombosis* (SVT). Selain itu, mutasi JAK2 V617F juga berkaitan dengan *non splanchnic venous thrombosis* dan stroke iskemik. Namun, prevalensi terjadi mutasi JAK2 V617F lebih rendah jika dibandingkan dengan faktor V Leiden dan faktor II G20210A.

Pasien dengan sirosis hati sering memiliki kadar endotoksin intestinal yang meningkat, yang berkaitan dengan peningkatan generasi trombin dalam sistem vena porta, sehingga menyebabkan status hiperkoagulabilitas. Huang dkk, menemukan bahwa TVP berhubungan dengan peningkatan kadar IL-6 dan TNF- α di antara pasien sirosis hati dengan varises gastroesofageal.

c. Diagnosis

Manifestasi klinis TVP diklasifikasikan berdasarkan kriteria tertentu, yaitu apakah TVP bersifat akut atau subakut atau kronis; oklusif atau non oklusif; benigna atau maligna, dan intrahepatik atau ekstrahepatik. Bergantung pada kriteria yang terpenuhi pada presentasi awal akan menentukan tingkat keparahan gejala. Sebagai contoh, trombosis vena porta akut yang teroklusi parsial mungkin asimtomatik dan dapat muncul dengan gejala nonspesifik. Sebaliknya, trombosis yang teroklusi total dalam fase akut dapat menimbulkan nyeri perut akut atau progresif dengan tanda-tanda dekompensasi penyakit hati kronis dalam bentuk perdarahan varises, memburuknya asites, diare berdarah, peritonitis, iskemia usus, atau kolangiopati portal. Pada pasien sirosis hati, perburukan klinis tiba-tiba seperti perkembangan peritonitis bakterial dapat mengindikasikan pembentukan TVP akut melalui interaksi patofisiologis yang tidak diketahui antara translokasi bakteri, penurunan kecepatan aliran darah portal, dan hiperplasia intima dinding vena porta. Infark usus adalah faktor risiko yang signifikan ketika penyebaran trombus meluas ke vena mesenterika superior, arkus mesenterika, dan/atau vena lienalis.

TVP pada sirosis hati biasanya didiagnosis berdasarkan riwayat penyakit hati kronis dan karakteristik gambaran radiologi khas. Ultrasonografi Doppler merupakan pemeriksaan pertama untuk diagnosis TVP pada sirosis. Selain itu, CT dan MRI dengan kontras dapat digunakan untuk mengonfirmasi diagnosis TVP dan menilai tingkat trombosis. Jika tidak ada bukti yang cukup untuk sirosis hati pada pasien dengan TVP yang terkonfirmasi, pendekatan diagnostik lain, seperti pengukuran gradien tekanan vena hepatic dan pemeriksaan histologis dengan biopsi hati transjugular, akan berguna untuk diagnosis sirosis hati. TVP pada sirosis hati harus dibedakan dari TVP non-sirosis dan trombosis tumor vena porta berdasarkan kombinasi riwayat klinis, karakteristik gambaran radiologi, dan kadar serum α -fetoprotein (AFP). Trombosis tumor vena porta sering ditandai dengan dilatasi vena porta, penguatan trombus, neovaskularisasi, lesi tumor yang berdekatan dengan trombus, dan/atau kadar serum α -fetoprotein yang meningkat melebihi 1000 ng/dL. Trombosis tumor

vena porta dapat dipertimbangkan jika memenuhi setidaknya tiga dari karakteristik yang disebutkan di atas, dengan sensitivitas 100%, spesifisitas 94%, nilai prediksi positif 80%, dan nilai prediksi negatif 100%.

Klasifikasi yang umum digunakan untuk TVP adalah klasifikasi Yerdel, karena mampu memprediksi luaran dengan baik serta berkorelasi dengan strategi pembedahan dan angka komplikasi. Menurut klasifikasi Yerdel, TVP dapat dibagi menjadi 4 derajat:

- 1) Derajat 1: TVP parsial di mana trombus mengisi <50% diameter vena porta
- 2) Derajat 2: Obstruksi lebih dari 50% lumen vena porta dengan atau tanpa ekstensi minimal ke vena mesenterika superior
- 3) Derajat 3: Obstruksi total vena porta dengan ekstensi ke bagian proksimal vena mesenterika superior
- 4) Derajat 4: Obstruksi total vena porta serta keterlibatan bagian proksimal dan distal vena mesenterika superior.

d. Pemeriksaan Radiologi

Ultrasonografi Doppler merupakan pilihan yang memungkinkan dan mudah tersedia dalam praktik klinis, yang dapat digunakan sebagai pilihan utama untuk skrining dan evaluasi TVP pada sirosis hati, dengan sensitivitas dan spesifisitas diagnostik yang baik. Pada ultrasonografi Doppler, TVP ditandai sebagai pengisian intraluminal hiperekoik atau isoekoik, atau sebagai dilatasi luminal pada tahap akut TVP; transformasi kavernosa vena porta ditandai dengan perkembangan pembuluh kolateral halus multipel di sekitar vena porta. Ultrasonografi Doppler juga dapat digunakan untuk mendeteksi kecepatan aliran vena porta. Namun, temuan dari ultrasonografi Doppler sangat dipengaruhi oleh keterampilan operator serta keberadaan cairan dan gas dalam abdomen.

Pemeriksaan CT dan MRI, terutama dengan rekonstruksi vena porta, dapat digunakan untuk mengonfirmasi diagnosis TVP lebih lanjut. CT dan MRI memiliki keunggulan dalam menilai trombosis di dalam vena mesenterika dan vena lienalis. TVP muncul sebagai defek pengisian dalam lumen vena porta; sedangkan timbulnya TVP baru kadang-kadang dapat muncul sebagai gambaran densitas tinggi dalam lumen vena porta pada pemeriksaan CT dan MRI tanpa kontras. Kavernoma

porta dapat muncul sebagai banyak pembuluh kolateral halus dan melengkung di sekitar vena porta yang tersumbat pada pemeriksaan CT dan MRI dengan kontras. Pemeriksaan CT juga dapat digunakan untuk evaluasi iskemia dan nekrosis usus. Angiografi langsung atau tidak langsung pada vena porta jarang digunakan untuk diagnosis TVP karena bersifat invasif, tetapi terutama untuk evaluasi vena porta sebelum prosedur intervensi vaskular. Perlu dicatat, angiografi mungkin tidak lebih unggul daripada CT dengan kontras untuk diagnosis TVP dinding atau parsial.

e. Tata Laksana

Saat memutuskan perlu tidaknya dan kapan memulai pengobatan untuk TVP pada sirosis hati dan strategi pengobatan apa yang akan digunakan, tahap, tingkat, luas, dan perubahan TVP, manifestasi klinis, komplikasi hipertensi portal, dan risiko perdarahan perlu dipertimbangkan. TVP akut yang bersifat simptomatik harus diobati dengan agen antitrombotik secara tepat waktu untuk membuka kembali vena porta dan mencegah perluasan trombus. Jika terapi antitrombotik tidak efektif untuk TVP akut yang bersifat simptomatik, dan terjadi iskemia dan nekrosis usus, dokter dengan kompetensi di bidang bedah harus secara aktif diminta konsultasi untuk mengidentifikasi kebutuhan dan kelayakan dari tindakan bedah. Perdarahan varises gastroesofageal harus diobati sebelum terapi antikoagulasi. TIPS harus dipertimbangkan untuk pasien sirosis dengan TVP yang masih menderita perdarahan varises gastroesofageal berulang setelah terapi farmakologis dan endoskopi konvensional. Strategi observasi (*"wait-and-see"*) dapat diterapkan untuk TVP mural tanpa keterlibatan vena mesenterika, karena beberapa di antaranya mungkin membaik secara spontan atau bahkan menghilang tanpa terapi antikoagulasi; sementara pada kasus lain TVP dapat berprogresi dan memerlukan penggunaan terapi antikoagulasi. Selain itu, terapi antikoagulasi harus diberikan kepada pasien dengan TVP parsial dengan keterlibatan vena mesenterika.

Pengobatan utama untuk TVP pada sirosis hati meliputi antikoagulasi, trombolisis, dan TIPS. Pada beberapa pasien sirosis dengan TVP, trombosis akan secara spontan terbuka kembali tanpa penggunaan terapi antitrombotik atau terapi vaskular intervensi lainnya, yang

disebut sebagai TVP sementara pada sirosis hati. Namun, masih sulit untuk mengidentifikasi pasien-pasien tersebut atau untuk menetapkan interval pemeriksaan pencitraan tindak lanjut. Di sisi lain, tingkat pembukaan kembali yang lebih tinggi dari TVP berkaitan positif dengan interval yang lebih pendek antara diagnosis TVP dan awal terapi antikoagulasi. Oleh karena itu, waktu optimal untuk pengobatan TVP perlu diteliti lebih lanjut dalam penelitian-penelitian yang lebih banyak. Terapi antikoagulasi untuk TVP pada sirosis hati harus disesuaikan dengan kondisi individu. Indikasi utama untuk terapi antikoagulan meliputi TVP akut yang bersifat simptomatik, kandidat untuk transplantasi hati, dan ekstensi trombosis ke dalam vena mesenterik. Kontraindikasi utama untuk terapi antikoagulasi sering meliputi riwayat perdarahan baru-baru ini, varises gastroesofageal berisiko tinggi, dan trombositopenia berat. Namun, batas nilai trombositopenia berat masih kontroversial. Meskipun beberapa studi telah mengungkapkan bahwa jumlah trombosit $<50 \times 10^9/L$ meningkatkan risiko perdarahan pada pasien sirosis hati, yang lain melaporkan bahwa risiko perdarahan tidak meningkat pada pasien-pasien tersebut. Selain itu, terapi antikoagulasi harus diberikan dengan hati-hati pada pasien-pasien dengan sirosis hati lanjut, terutama pada mereka dengan sirosis Child-Pugh C.

Antikoagulan meliputi antagonis vitamin K, heparin, dan antikoagulan oral langsung. Warfarin merupakan jenis utama dari antagonis vitamin K. Dosis terapeutik warfarin dapat dicapai dengan pemantauan INR yang ketat. Secara tradisional, tingkat INR seharusnya meningkat menjadi $2-3 \times$ batas normal atas (BNU). Perlu dicatat, INR sering tinggi pada pasien dengan penyakit hati stadium akhir tanpa penggunaan warfarin. Oleh karena itu, cara memantau penggunaan warfarin secara akurat pada pasien dengan sirosis hati masih belum pasti. Selain itu, INR dapat mudah dipengaruhi oleh makanan dan obat-obatan, yang lebih meningkatkan kesulitan dalam menilai efektivitas warfarin.

Antikoagulan meliputi heparin tidak terfraksinasi (UFH), heparin dengan berat molekul rendah (LMWH), dan fondaparinux. Dosis terapeutik UFH dapat dicapai dengan pemantauan waktu tromboplastin parsial teraktivasi (APTT) yang ketat. Secara tradisional, tingkat APTT seharusnya meningkat menjadi $1,5-2,5 \times$ BNU. Perlu dicatat, trombositopenia yang disebabkan oleh heparin / heparin-

induced thrombocytopenia (HIT) sering terjadi dalam waktu 5 hari setelah penggunaan UFH. Oleh karena itu, disarankan agar jumlah trombosit dipantau dalam waktu 3–10 hari setelah penggunaan UFH. LMWH menyebabkan risiko yang lebih rendah terhadap HIT dan perdarahan dibandingkan dengan UFH. Oleh karena itu, seringkali tidak perlu memantau jumlah trombosit pada pasien yang menerima LMWH, sementara LMWH harus digunakan dengan hati-hati pada mereka dengan gagal ginjal. Karena LMWH perlu disuntikkan secara subkutan, LMWH yang diikuti oleh antikoagulan oral dapat diberikan kepada pasien dengan kepatuhan obat yang buruk. Sebuah uji coba terkontrol acak terbaru telah menunjukkan bahwa suntikan subkutan kalsium nadroparin selama 1 bulan diikuti dengan pemberian oral warfarin selama 5 bulan efektif dan aman. Fondaparinux dilaporkan berhasil memperbaiki TVP pada tujuh pasien dengan sirosis hati dekompensasi tanpa komplikasi perdarahan atau HIT.

Rekomendasi dosis injeksi subkutan LMWH adalah sebanyak 100 U/kg setiap 12 jam. Dosis LMWH untuk TVP pada sirosis hati bervariasi di antara studi, termasuk nadroparin 5700 IU/hari, nadroparin 85 IU/kg setiap 12 jam, dan enoxaparin 200 U/kg·harian. Sebuah uji klinis menunjukkan bahwa tidak ada perbedaan signifikan dalam tingkat rekalsifikasi vena porta dan perdarahan varises pada PVT pada sirosis hati antara enoxaparin 1 mg/kg setiap 12 jam dan enoxaparin 1,5 mg/kg per hari, sementara dosis 1,5 mg/kg per hari menyebabkan risiko perdarahan non-varises yang lebih tinggi.

Antikoagulan oral direk (DOAC) meliputi inhibitor faktor Xa langsung (misalnya, rivaroxaban dan apixaban) dan inhibitor faktor IIa langsung (misalnya, dabigatran). Keamanan dan efektivitas antikoagulan oral langsung mungkin lebih unggul dibandingkan dengan antikoagulan tradisional. Inhibitor faktor Xa langsung dapat diberikan dengan aman kepada pasien dengan disfungsi ginjal ringan dan sedang. Sebuah survei multisenter terhadap 38 pasien sirosis oleh Konsorsium Penyakit Hati Vaskular menunjukkan bahwa jenis antikoagulan oral langsung yang paling umum digunakan adalah rivaroxaban, diikuti oleh dabigatran dan apixaban, dan pemilihan antikoagulan oral langsung tersebut didasarkan terutama pada tidak perlu memantau INR. Rivaroxaban juga sering dapat diberikan dengan dosis tetap, tanpa

perlu menyesuaikan dosis sesuai dengan diet, berat badan, dan kerusakan hati dan ginjal ringan.

Konsensus Baveno VI dan panduan praktik klinis European Association for the Study of the Liver (EASL) merekomendasikan hal-hal berikut: (a) durasi terapi antikoagulasi harus lebih dari 6 bulan; (b) terapi antikoagulasi harus dipertahankan selama beberapa bulan setelah rekalsifikasi vena porta lengkap atau hingga transplantasi hati; (c) terapi antikoagulasi jangka panjang harus dipertimbangkan pada pasien dengan trombosis vena mesenterik atau riwayat iskemia dan nekrosis usus, kandidat untuk transplantasi hati, atau mereka dengan trombofilia hereditas. Terapi antikoagulasi selama enam bulan mungkin tidak cukup untuk mencapai rekalsifikasi vena porta pada beberapa pasien sirosis dengan TVP; untuk pasien seperti itu, durasi antikoagulasi harus diperpanjang hingga 12 bulan. Oleh karena itu, jika rekalsifikasi vena porta tidak mengalami perbaikan yang signifikan setelah terapi antikoagulasi 6 bulan pertama, sebuah protokol antikoagulasi yang diperpanjang hingga 12 bulan harus dipertimbangkan. Selain itu, pemantauan dan penyesuaian dosis antikoagulan sangat penting untuk menghindari risiko perdarahan, terutama pada pasien dengan trombositopenia yang sering terjadi pada pasien sirosis.

19. *Karsinoma Sel Hati*

Sirosis karena penyebab apapun secara umum merupakan faktor risiko utama KSH. Sebagian besar kasus KSH terjadi pada hati sirotik atau fibrosis berat sehingga pasien sirosis perlu diikuti sertakan dalam program surveilans agar diagnosis KSH dapat ditegakkan sedini mungkin dan terapi yang bersifat kuratif dapat diberikan.

a. Surveilans Karsinoma Sel Hati pada Populasi Sirosis Hati

Populasi yang memiliki risiko paling tinggi untuk menderita KSH adalah penderita sirosis hati. Sebanyak 59-94% kasus KSH terjadi pada penderita sirosis hati. Penelitian di Rumah Sakit Cipto Mangunkusumo (RSCM) juga menunjukkan sebanyak 78.1% pasien KSH yang berobat di RSCM pada periode 2013-2014 memiliki sirosis hati. Insidensi KSH dalam lima tahun pada pasien sirosis hati akibat hepatitis C bervariasi antara 17-30%, sedangkan pada sirosis hati akibat hepatitis B bervariasi antara 10-15%.

Pasien sirosis hati yang tidak disebabkan oleh hepatitis B dan hepatitis C juga memiliki risiko untuk menderita KSH. Saat ini perlemakan hati non-alkoholik diketahui merupakan penyebab utama sirosis hati non-B non-C yang dahulu sering disebut sebagai sirosis hati kriptogenik. Sebuah telaah sistematis menunjukkan bahwa risiko terjadinya KSH lebih tinggi pada pasien perlemakan hati yang disertai sirosis hati dibandingkan dengan tanpa sirosis hati. Akan tetapi, risiko ini lebih rendah dibandingkan dengan risiko terjadinya KSH pada pasien hepatitis C kronik.

Dengan demikian, pasien sirosis hati karena sebab apapun memerlukan surveilans berkala untuk mendeteksi KSH. Surveilans KSH dilakukan setiap enam bulan dengan ultrasonografi dan pemeriksaan penanda tumor (AFP dan atau PIVKA-II). Akan tetapi, pada sirosis hati tahap lanjut (klasifikasi Child-Pugh C), terapi yang berpotensi kuratif tidak dapat dilakukan sehingga surveilans KSH yang dilakukan pada kelompok ini menjadi tidak *cost-effective*. Pedoman yang dikeluarkan oleh EASL-EORTC juga menganjurkan agar surveilans KSH pada pasien sirosis hati Child-Pugh C hanya dilakukan pada mereka yang sedang menunggu transplantasi hati.

Populasi risiko tinggi yang direkomendasikan untuk menjalani surveilans karsinoma sel hati adalah:

- 1) Pasien sirosis hati, Child-Pugh A dan B (rekomendasi B1)
- 2) Pasien hepatitis B kronik non-sirotik laki-laki berusia lebih dari 40 tahun dan perempuan berusia lebih dari 50 tahun (rekomendasi B1)
- 3) Pasien hepatitis B kronik non-sirotik yang memiliki riwayat karsinoma sel hati pada anggota keluarga derajat pertama (rekomendasi A1)
- 4) Pasien hepatitis C kronik non-sirotik dengan fibrosis hati lanjut (F3) (rekomendasi B1)
- 5) Pasien sirosis hati, Child-Pugh C yang sedang menunggu transplantasi hati (rekomendasi B1)

Surveilans KSH dilakukan setiap enam bulan dengan ultrasonografi dan pemeriksaan penanda tumor (AFP dan atau PIVKA-II). **(B1)**

20. *Sarkopenia Pada Sirosis Hati dan Terapi Medik Gizi*

Sarkopenia didefinisikan sebagai kelainan progresif seluruh otot rangka yang dapat meningkatkan risiko terjadinya Insidensi seperti jatuh, fraktur, disabilitas fisik, serta mortalitas. Sarkopenia terbagi menjadi dua kategori, yaitu sarkopenia primer dan sarkopenia sekunder. Sarkopenia primer terjadi karena proses penuaan alami, sedangkan sarkopenia sekunder disebabkan oleh berkurangnya massa dan kekuatan otot yang menyertai penyakit mendasar, seperti atrofi otot karena imobilisasi, penyakit ginjal, penyakit hati, penyakit inflamasi, keganasan, dan malnutrisi (kekurangan asupan protein atau kalori). Saat ini, istilah sarkopenia digunakan untuk mengacu pada kondisi hilangnya massa, kekuatan, dan fungsi otot akibat berbagai penyebab (usia, penyakit, asupan kalori rendah, kurang olahraga), tidak terbatas pada orang tua saja.

European Working Group on Sarcopenia in Older People (EWGSOP) mendefinisikan sarkopenia sebagai sindrom yang ditandai dengan kehilangan massa dan kekuatan otot secara progresif dan menyeluruh dengan dampak yang ditimbulkannya berupa disabilitas fisik, kualitas hidup yang buruk, dan kematian. *Asian Working Group on Sarcopenia (AWGS)* mendefinisikan sarkopenia sebagai penurunan massa otot yang terkait dengan proses penuaan, disertai penurunan kekuatan otot dan/atau performa fisik. Sarkopenia dihubungkan dengan meningkatnya risiko jatuh, disabilitas, perawatan di rumah sakit, kualitas hidup yang buruk, dan mortalitas pada lansia. Meskipun gambaran sarkopenia dapat terjadi pada orang dewasa muda, patofisiologi yang mendasarinya harus diinvestigasi dalam menegakkan diagnosis sarkopenia. Panduan terbaru juga menekankan pentingnya deteksi dini dan intervensi untuk memperlambat progresi sarkopenia dan meningkatkan kualitas hidup pasien.

Sarkopenia pada sirosis hati didefinisikan oleh *American Association for the Study of Liver Diseases (AASLD)* sebagai kondisi kehilangan massa otot yang signifikan pada pasien sirosis. Namun *Japanese Society of Hepatology (JSH)* menilai bahwa pada penyakit hati, penurunan massa otot umumnya akan lebih berat dijumpai. Beberapa pertimbangan dicetuskan oleh JSH untuk membantu menegakan sarkopenia pada pasien dengan penyakit hati. Parameter utama pada pasien dengan sarkopenia pada sirosis adalah bukti keberadaan penyakit hati, penurunan kekuatan otot yang dapat

dinilai dengan kekuatan genggam, dan bukti penurunan massa otot yang dinilai dengan CT atau BIA.

Sarkopenia pada pasien sirosis dikaitkan dengan prognosis yang buruk, baik sebelum maupun setelah transplantasi hati. Penelitian menunjukkan bahwa kombinasi antara *skeletal muscle index* (SMI) dengan skor *model of end-stage liver disease* (MELD), yang dikenal sebagai model MELD-sarkopenia, lebih akurat dalam memprediksi kelangsungan hidup satu tahun dibandingkan skor MELD saja, terutama pada pasien dengan penyakit hati yang tidak terlalu parah (skor MELD <15).

Berdasarkan beberapa literatur, prevalensi sarkopenia pada sirosis hati berkisar antara 40–70%. Variasi ini mungkin disebabkan oleh perbedaan metode kuantitatif dalam mengukur massa otot, kriteria yang digunakan, titik potong (*cut-off point*), serta populasi yang berbeda. Sebuah meta-analisis yang dilakukan oleh Kim, dkk. melaporkan prevalensi sarkopenia pada pasien sirosis hati sebesar 48,1%, dengan prevalensi yang lebih tinggi pada pria dibandingkan wanita (61,6% vs. 36%). Meta-analisis lain oleh Tantai, dkk. menemukan prevalensi sarkopenia sebesar 46,7% pada pasien dengan Child-Pugh C, 37% pada Child-Pugh B, dan 28,3% pada Child-Pugh A. Sebuah studi retrospektif di Jepang pada tahun 2015 melaporkan bahwa sarkopenia ditemukan pada 68% pasien sirosis hati. Studi oleh Paternostro, dkk. menunjukkan bahwa sarkopenia tidak berkorelasi dengan nilai HVPG absolut, meskipun dekompensasi klinis lebih sering terjadi pada pasien dengan sarkopenia dibandingkan dengan yang tidak mengalami sarkopenia. Hal tersebut menunjukkan patogenesis sarkopenia pada sirosis hati sangatlah kompleks dan melibatkan banyak faktor yang saling berkontribusi.

a. Diagnosis Sarkopenia Pada Pasien Sirosis

Tabel 16. Modalitas diagnosis sarkopenia pada pasien sirosis.

Metode	Keunggulan	Kelemahan	Aplikasi Klinis
Antropometri (MAMC, ketebalan lipatan kulit trisep)	Aman, cepat, alat di tempat tidur, mudah diakses, pelatihan minimal, dapat diulang	Reproduktibilitas rendah; dipengaruhi oleh kelebihan cairan, kehilangan jaringan adiposa; korelasi lemah dengan gambaran potong melintang	Praktis untuk populasi pasien besar tetapi akurasi dan presisi rendah; perlu diinterpretasikan dengan hati-hati
BIA	Aman, cepat, mudah diakses, pelatihan minimal hingga sedang, dapat diulang	Parameter ketat seputar asupan nutrisi dan latihan sebelum tes, posisi sulit pada pasien obesitas	Retensi cairan dapat mempengaruhi akurasi estimasi massa tubuh bebas lemak. <i>Phase angle</i> dapat digunakan untuk meningkatkan akurasi baik pada kondisi retensi cairan
USG	Aman, cepat, mudah diakses, dapat diulang	Bergantung pada operator, sulit pada pasien obesitas, kurangnya nilai <i>cut-off</i> yang jelas	Diperlukan lebih banyak data untuk melakukan standarisasi teknik; dapat menunjukan ekogenisitas untuk integritas jaringan

Metode	Keunggulan	Kelemahan	Aplikasi Klinis
MRI	Akurat, tanpa radiasi, mengukur kuantitas dan kualitas otot	Mahal, tidak tersedia di semua tempat	Dapat mengukur massa otot bebas lemak dengan akurat
DEXA	Aman, cepat, paparan radiasi rendah	Terdapat paparan radiasi, edema dapat mengurangi akurasi	DEXA lebih akurat dalam mengukur massa otot pada tangan dan kaki dibandingkan CT scan
CT	Akurat, cepat, mengukur kuantitas dan kualitas otot, memerlukan tingkat pelatihan tinggi untuk menafsirkan	Paparan radiasi, tidak tersedia di tempat tidur, variasi titik pemotongan/situs pengukuran, tidak mudah diulang	Banyak studi pendukung dengan akurasi baik tetapi memiliki tantangan dengan paparan radiasi dan ripitabilitas

Keterangan: BIA, *bio-impedance analysis*; CT, *computed tomography*; MAMC, *mid-arm muscle circumference*

Diagnosis sarkopenia pada pasien sirosis hati melibatkan langkah-langkah yang terintegrasi yang mencakup penilaian klinis, pengukuran antropometri, dan teknik pencitraan yang canggih seperti pada tabel 3. Sarkopenia didefinisikan sebagai sindrom yang ditandai dengan penurunan progresif dan menyeluruh massa otot rangka dan fungsi otot, yang berdampak pada peningkatan risiko morbiditas dan mortalitas pada pasien dengan penyakit kronis, termasuk sirosis hati. Penilaian klinis awal untuk mendiagnosis sarkopenia dimulai dengan anamnesis dan pemeriksaan fisik yang teliti untuk mengidentifikasi

tanda-tanda klinis seperti kelemahan otot, kehilangan massa otot, serta komplikasi sirosis seperti asites atau edema perifer.

Pengukuran massa otot adalah langkah penting dalam diagnosis sarkopenia. Teknik pencitraan seperti *computed tomography* (CT) scan atau *magnetic resonance imaging* (MRI) digunakan untuk mengevaluasi massa otot rangka pada area vertebra lumbar ketiga (L3), yang dianggap representatif untuk seluruh tubuh. Selain itu, densitometri *dual-energy X-ray absorptiometry* (DEXA) adalah alternatif yang dapat digunakan untuk mengukur komposisi tubuh termasuk massa otot dan lemak. Studi menunjukkan bahwa pengukuran menggunakan DEXA dapat mendeteksi penurunan massa otot yang signifikan pada pasien sirosis. Kekuatan genggam tangan merupakan suatu metode untuk mendeteksi malnutrisi pada pasien sirosis. Kekuatan otot rangka dapat digunakan untuk menilai sarkopenia. Penilaian kekuatan otot sering dilakukan dengan menggunakan *handgrip dynamometry*. Alat dinamometer genggam ini mengukur kekuatan cengkraman tangan, dan penurunan kekuatan cengkraman tangan telah terbukti sebagai indikator penting dari sarkopenia. Sebuah studi meta-analisis menunjukkan bahwa penurunan kekuatan cengkraman tangan berkorelasi dengan peningkatan risiko mortalitas pada pasien sirosis. Evaluasi fungsi fisik juga dilakukan melalui tes performa fisik seperti *short physical performance battery* (SPPB) atau *gait speed test*, yang digunakan untuk menilai kemampuan fungsional pasien. SPPB terdiri dari durasi pasien untuk melakukan aktivitas duduk dan berdiri berulang dari kursi, tes keseimbangan, dan waktu yang digunakan untuk berjalan sejauh 4 meter. Metode SPPB dapat memprediksi mortalitas pada pasien dalam daftar tunggu transplantasi hati. Penurunan performa fisik dapat mengindikasikan adanya sarkopenia dan berkorelasi dengan prognosis yang buruk pada pasien sirosis.

European Working Group on Sarcopenia in Older People (EWGSOP) telah menetapkan kriteria diagnosis yang mencakup penurunan massa otot, kekuatan otot, dan performa fisik (6). Sementara itu, *Asian Working Group for Sarcopenia* (AWGS) mendefinisikan sarkopenia berdasarkan penurunan massa otot yang terkait dengan proses penuaan serta penurunan kekuatan otot dan/atau performa fisik. Sebuah studi yang dilakukan oleh Chen, dkk. menunjukkan bahwa prevalensi sarkopenia

pada pasien sirosis hati cukup tinggi, terutama pada pasien dengan skor Child-Pugh yang lebih tinggi.

Selain evaluasi fisik dan pencitraan, analisis laboratorium juga berperan dalam diagnosis sarkopenia. Pemeriksaan biomarker seperti albumin, prealbumin, dan protein C-reaktif (CRP) dapat membantu dalam menilai status nutrisi dan inflamasi yang berkaitan dengan sarkopenia. Penelitian terbaru menunjukkan bahwa rendahnya kadar albumin serum berkorelasi dengan peningkatan risiko sarkopenia pada pasien sirosis hati.

Penggunaan indeks massa tubuh (IMT) dan perhitungan massa otot rangka juga merupakan metode yang penting dalam diagnosis sarkopenia. *Skeletal Muscle Index* (SMI) dihitung dengan membagi massa otot rangka (dari hasil CT atau MRI) dengan tinggi badan dalam meter kuadrat (m²). Model MELD-sarkopenia, yang menggabungkan SMI dengan skor *Model of End-Stage Liver Disease* (MELD), telah terbukti lebih akurat dalam memprediksi kelangsungan hidup satu tahun dibandingkan dengan skor MELD saja, terutama pada pasien dengan penyakit hati yang kurang parah (MELD <15).

Pengukuran multi frekuensi *bioimpedance analysis* (BIA) juga telah digunakan sebagai metode non-invasif untuk menilai komposisi tubuh dan massa otot pada pasien sirosis. Studi menunjukkan bahwa BIA dapat menjadi alternatif yang efektif dan praktis untuk menilai status gizi dan massa otot pada populasi ini. Meskipun pengukuran menggunakan BIA memiliki beberapa keterbatasan, seperti variabilitas hasil tergantung pada status hidrasi pasien, metode ini tetap dapat digunakan sebagai alat skrining awal.

Penegakan diagnosis sarkopenia pada pasien sirosis memerlukan penilaian beberapa parameter seperti penilaian kekuatan otot, penilaian massa otot yang rendah, dan performa otot. Nilai ambang batas yang digunakan sebagai kriteria diagnosis dari sarkopenia berbeda tergantung etnis, jenis kelamin, komorbiditas, dan tentunya kondisi sirosis, sehingga berbagai konsensus menetapkan nilai ambang yang berbeda-beda berdasarkan pertimbangan-pertimbangan tersebut (Tabel 17).

Tabel 17. Berbagai nilai kriteria dan nilai ambang untuk parameter penilaian sarkopenia.

Kriteria	Kekuatan Otot		Ambang Nilai untuk Mendiagnosis Massa Otot Rendah						Performa Otot (Kecepatan Berjalan 4-m)
			CT (SMI)		DEXA (ASMI)		BIA (ASMI)		
	Kekuatan Otot (HGS) Pria	Kekuatan Otot (HGS) Wanita	CT (SMI) Pria	CT (SMI) Wanita	DEXA (ASMI) Pria	DEXA (ASMI) Wanita	BIA (ASMI) Pria	BIA (ASMI) Wanita	
EWGSOP 2 (2019)*	27 kg	16 kg	-	-	7.0 kg/m ²	5.5 kg/m ²	-	-	0.8 m/s
North American Expert Opinion (2019)	-	-	50 cm ² /m ²	39 cm ² /m ²	-	-	-	-	-
Asian Working Group for Sarcopenia (2019)*	26 kg	18 kg	-	-	7.0 kg/m ²	5.4 kg/m ²	7.0 kg/m ²	5.7 kg/m ²	1 m/s (berjalan 6 m)
International Group on Sarcopenia (2011)	-	-	-	-	7.23 kg/m ²	5.67 kg/m ²	-	-	1 m/s
Japanese Society of Hepatology (2016)	26 kg	18 kg	42 cm ² /m ²	38 cm ² /m ²	7.0 kg/m ²	5.4 kg/m ²	7.0 kg/m ²	5.7 kg/m ²	0.8 m/s
INASL consensus (2020)	27 kg	16 kg	42 cm ² /m ²	38 cm ² /m ²	7.0 kg/m ²	5.4 kg/m ²	7.0 kg/m ²	5.7 kg/m ²	0.8 m/s

HGS: Handgrip Strength (Kekuatan Genggaman Tangan)

SMI: Skeletal Muscle Index (Indeks Otot Rangka)

DEXA: Dual-Energy X-ray Absorptiometry (Penyerapan Sinar-X Energi Ganda)

ASMI: Appendicular Skeletal Muscle Index (Indeks Otot Rangka Apendikuler)

BIA: Bioelectrical Impedance Analysis (Analisis Impedansi Bioelektrik)

EWGSOP2: European Working Group on Sarcopenia in Older People, Second Meeting

INASL: Indian National Association for Study of the Liver

b. Alur Diagnosis Sarkopenia Pada Pasien Sirosis

Idealnya semua pasien sirosis dilakukan berbagai usaha untuk mempertahankan masa otot dan fungsi kontraktilitas sejak diagnosis sirosis, namun pada kenyataannya tidak mudah untuk menerapkan usaha ini pada praktis klinis. AASLD menerapkan tiga tingkatan pencegahan yang bertujuan untuk stratifikasi risiko serta memiliki tujuan, pemeriksaan, dan intervensi yang berbeda. Pencegahan primer merupakan skrining rutin untuk mengidentifikasi sarkopenia. Pencegahan sekunder merupakan tahapan inisiasi terapi pada pasien dengan sarkopenia. Sedangkan pada pencegahan tersier difokuskan pada intensifikasi terapi pada pasien sarkopenia yang tidak merespon terhadap terapi lini pertama.

Poin penting dalam panduan AASLD adalah pentingnya *reassessment* atau penilaian ulang terhadap malnutrisi. Terdapat tiga poin penting yang perlu dipertimbangkan dalam menentukan interval dalam penilaian ulang. Pertama, tingkat sarkopenia akan semakin meningkat seiring dengan peningkatan dari keparahan penyakit hati, sehingga pada pasien dengan sirosis dekompensata perlu dilakukan penilaian ulang terhadap malnutrisi yang lebih sering jika dibandingkan dengan sirosis kompensata. Kedua, pentingnya dilakukan penilaian ulang dilakukan pada pasien yang menjalani terapi pencegahan disfungsi otot dalam waktu yang tidak kurang dari 8 minggu melainkan sekitar 3, 6, atau 12 bulan. Ketiga, berdasarkan konsensus dari *international conference of frailty and sarcopenia research*, skrining sarkopenia pada

pasien geriatri sebaiknya dilakukan setiap tahunnya. Mempertimbangkan ketiga poin ini, AASLD merekomendasikan penilaian rutin risiko malnutrisi setiap 8-12 minggu tergantung pada keparahan sirosisnya.

c. Tata Laksana Sarkopenia Pada Sirosis

Tata laksana sarkopenia pada pasien dengan sirosis perlu mempertimbangkan saling tergantungnya malnutrisi, *frailty*, dan sarkopenia dengan sirosis. Intervensi pada salah satu faktor tersebut akan memberikan dampak kepada faktor lainnya. Secara prinsip, terdapat 4 golongan tata laksana sarkopenia pada pasien sirosis yakni yang berkaitan dengan sirosis, aktivitas fisik, nutrisi, dan sistem lainnya. Tata laksana sirosis terdiri dari etiologi dari sirosis, tata laksana asites, dan ensefalopati hepatikum. Tata laksana spesifik sirosis ini akan dibahas lebih lanjut pada bab lain di PNPB ini.

Tata laksana nutrisi merupakan dasar dari tata laksana sarkopenia secara umum. Idealnya pemberian nutrisi pada pasien sarkopenia dilakukan secara personal tergantung pada kondisi klinis pasien serta keparahan penyakit pasien. Inilah yang menyebabkan pentingnya penilaian ulang secara berkala terhadap risiko malnutrisi, *frailty*, dan sarkopenia pada pasien sirosis. Rincian tata laksana nutrisi ini akan dibahas lebih lanjut pada bab terapi medik gizi sirosis hati.

Aktivitas fisik terbukti dapat meningkatkan fungsi kontraktilitas otot serta masa otot serta sistem jantung-paru yang tentunya akan meningkatkan kualitas hidup pada pasien sirosis. Terdapat tiga prinsip dasar saat memberikan intervensi aktivitas fisik pada pasien sirosis. Pertama penilaian terhadap *frailty* atau sarkopenia dengan alat ukur yang terstandar. Kedua adalah kombinasi dari latihan aerobik dan latihan resisten. Ketiga adalah rekomendasi yang disesuaikan secara berkala dengan penilaian ulang. Rangkuman terhadap rekomendasi latihan fisik pada pasien sirosis dapat dilihat di tabel 18.

Tabel 18. Rangkuman rekomendasi latihan fisik pada pasien sirosis.

Rekomendasi Latihan	<ul style="list-style-type: none">• Kombinasi latihan aerobik dan resistensi.• Intervensi berbasis aktivitas pada pasien dengan sirosis berkisar antara 8 hingga 64 minggu.• Latihan dapat dipandu oleh prinsip frekuensi, intensitas, waktu, dan jenis, seperti yang dirinci dalam kotak alat manajemen dan diadaptasi dari <i>American College of Sports Medicine</i>.
Tingkat aktivitas	<ul style="list-style-type: none">• Pedoman CDC: 150–300 menit latihan intensitas sedang hingga berat per minggu dan latihan penguatan otot setidaknya dua hari per minggu.• Penggunaan teknologi, termasuk pelacak kebugaran, dapat memberikan data yang lebih akurat dan objektif tentang aktivitas fisik individu dibandingkan dengan laporan diri saja.• Aplikasi kebugaran berbasis <i>smartphone</i> yang dirancang untuk penderita sirosis mungkin memiliki peran dalam memfasilitasi peningkatan latihan dan aktivitas pada pasien dengan sirosis.
Penyesuaian rekomendasi	<ul style="list-style-type: none">• Sesuaikan rekomendasi berdasarkan penilaian awal dan penilaian ulang. Ini termasuk memodifikasi intensitas intervensi aktivitas fisik berdasarkan adanya kerapuhan dan/atau sarkopenia.• Sesuaikan rekomendasi berdasarkan risiko kejadian buruk terkait peningkatan mobilitas, seperti cedera muskuloskeletal dan jatuh.• Studi yang mengevaluasi intervensi berbasis aktivitas pada pasien dengan sirosis hingga saat ini menunjukkan profil keamanan yang baik dari latihan, tetapi sebagian besar studi hanya mencakup pasien dengan sirosis yang terkompensasi dengan baik.
Pertimbangan	<ul style="list-style-type: none">• Banyak pertanyaan yang belum terjawab

rekomendasi	<p>mengenai program latihan pada sirosis, termasuk durasi, waktu dalam sehari, dan dampak latihan bersamaan terhadap respons.</p> <ul style="list-style-type: none">● Pasien perlu mengoptimalkan komplikasi hipertensi portal mereka (mis. kontrol asites, profilaksis varises, terapi HE optimal) sebelum memulai program berbasis aktivitas.
-------------	---

d. Skrining Sarkopenia pada Pasien Sirosis

Dikarenakan prognosis yang buruk pada pasien sirosis dengan malnutrisi, seluruh pasien dengan penyakit hati kronik terutama pasien dengan sirosis dekompensata perlu dilakukan skrining nutrisi. Pasien dengan risiko tinggi malnutrisi umumnya dapat ditentukan berdasarkan dua kriteria yaitu $IMT < 18.5 \text{ kg/m}^2$ dan Child-Pugh C. Pasien yang berisiko malnutrisi dapat menggunakan alat skoring seperti *The Royal Free Hospital- nutritional prioritizing tool* (RFH-NPT). Pada pasien berisiko malnutrisi, maka asesmen nutrisi lebih lanjut perlu dilakukan dengan ahli gizi. Pada pasien dengan risiko malnutrisi tinggi, maka pemeriksaan setiap komponen skrining ini dilakukan setiap 1-6 bulan.

Pasien dengan obesitas, seperti pasien sirosis akibat NASH, tidak mengesampingkan kemungkinan malnutrisi. Obesitas sarkopenik merupakan kondisi peningkatan massa jaringan adiposa namun terdapat penurunan massa otot. Kondisi ini cukup sering ditemukan pada pasien sirosis. Obesitas pada sirosis dapat ditentukan bila $IMT > 30 \text{ kg/m}^2$ pada kasus tanpa retensi cairan. Pada pasien dengan retensi cairan, beban pasien pasca parasentesis atau beban pasien sebelum retensi cairan menjadi acuan untuk pengukuran IMT.

Rekomendasi

Skrining nutrisi dianjurkan pada pasien sirosis dan pemeriksaan nutrisi mendetail pada pasien berisiko malnutrisi untuk mengonfirmasi keparahan malnutrisi (B1)

Risiko tinggi malnutrisi diasumsikan bila IMT $<18.5 \text{ kg/m}^2$ atau Child-Pugh C (B1)

Pertimbangkan retensi cairan pada pasien sirosis dengan obesitas (IMT $>30 \text{ kg/m}^2$). Pengukuran berat badan dilakukan sebelum kondisi retensi cairan atau pasca parasentesis (B2)

Massa otot dapat dinilai pada pemeriksaan CT-scan, hanya bila pemeriksaan ini pernah dilakukan sebelumnya. Antropometri, bioelectrical impedance analysis (BIA) dan dual x-ray absorptiometry (DEXA) dapat digunakan sebagai alternatif pemeriksaan dan untuk pengukuran serial (B1)

Fungsi otot dapat dilakukan dengan mengukur kekuatan genggam tangan dan/atau *short physical performance battery* (SPPB) (B1)

e. Terapi Medik Gizi Sirosis Hati

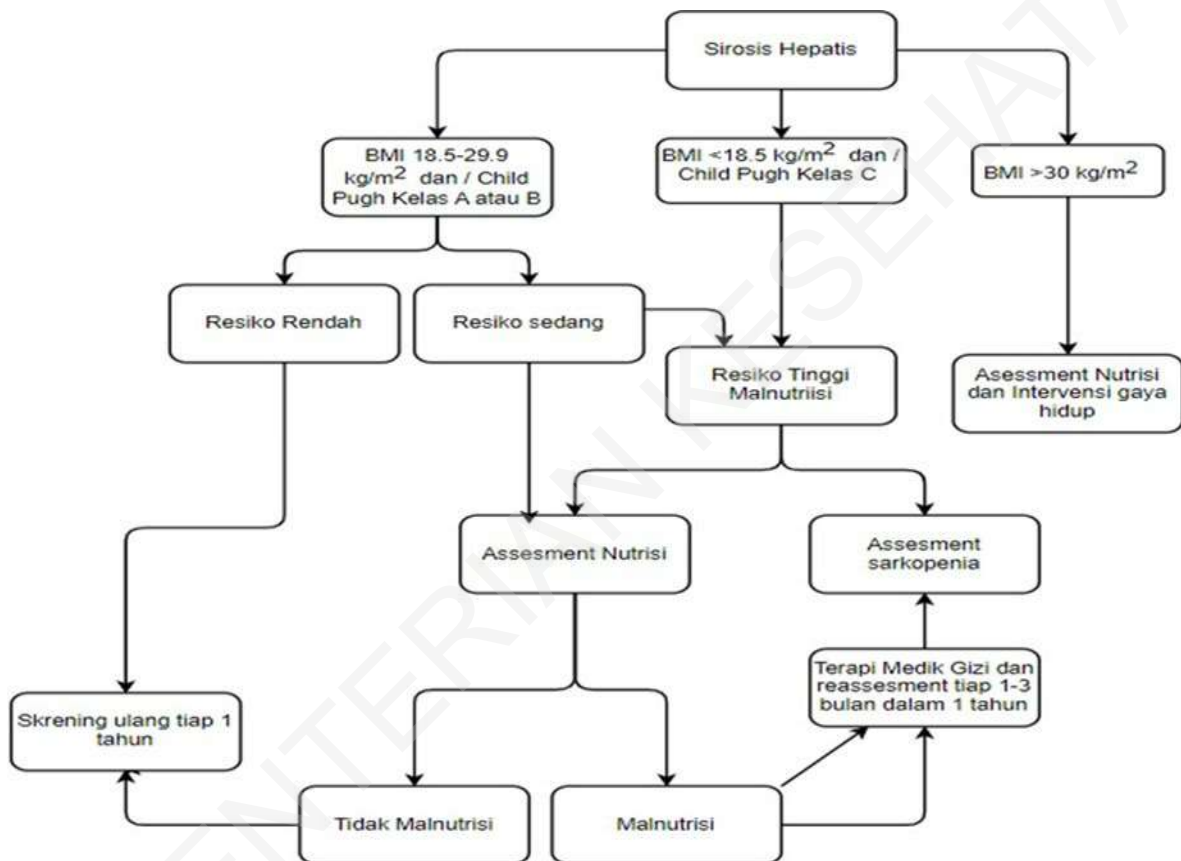
Malnutrisi sering terjadi pada semua bentuk penyakit hati, mulai dari 20% pada penyakit hati yang terkompensasi sampai dengan 80% pada penyakit hati dekompensasi, sedangkan prevalensi malnutrisi pada sirosis berkisar antara 65 -100% tergantung pada metode yang digunakan untuk menilai status gizi dan beratnya penyakit hati. Patogenesis malnutrisi pada sirosis bersifat multifaktorial, menyangkut gangguan metabolisme karbohidrat, protein, lemak pada penyakit hati. Faktor-faktor yang berkontribusi terhadap gangguan tersebut antara lain asupan makan yang tidak adekuat, gangguan pencernaan, dan gangguan penyerapan.

Tujuan penatalaksanaan gizi pada pasien sirosis hati dengan malnutrisi:

- 1) Meningkatkan asupan zat gizi
- 2) Mengoptimalkan absorpsi zat gizi tertentu
- 3) Mencegah katabolisme protein
- 4) Menurunkan risiko ensefalopati hepatikum

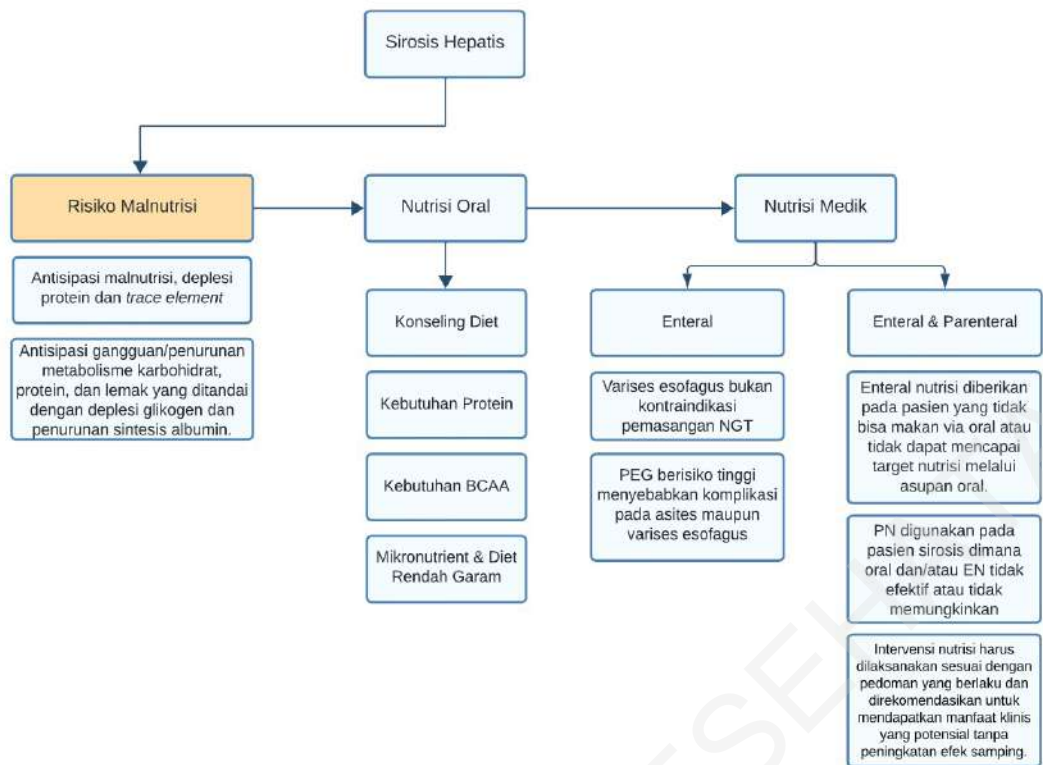
- 5) Mencegah defisiensi zat gizi mikro
- 6) Meningkatkan status gizi pasien

Tata laksana terapi medik gizi pada sirosis hati dekompensata dengan berbagai komplikasi seperti hipertensi portal, asites, peritonitis bakterial spontan, perdarahan varises gastroesofageal, hidrotoraks hepatis, sindrom hepatorenal, ensefalopati hepatikum, sindrom portopulmoner, sindrom hepatopulmoner dapat dilihat pada (Gambar 4).



Gambar 4. Alur penilaian malnutrisi pada pasien sirosis hati.

Pemberian nutrisi dapat melalui oral, enteral, dan parenteral pada pasien sirosis hati disesuaikan dengan kondisi klinis, seperti dijelaskan pada diagram alur dibawah ini (Gambar 5)



Gambar 5. Alur Pemberian Nutrisi pada Sirosis Hati.

1) Kebutuhan Energi

Rekomendasi B: Perhitungan kebutuhan energi pada pasien sirosis dapat diberikan sebesar 30-35 kkal/kgBB/hari atau dapat diberikan sesuai rumus *Harris-Benedict* dengan menambahkan faktor stres dan aktivitas, tergantung dari kondisi dan terapi yang diperoleh pasien saat itu. ASPEN merekomendasikan perhitungan kebutuhan energi $1,2-1,4 \times \text{REE}$. Kebutuhan energi pada pasien sirosis tanpa ensefalopati 25-35 kkal/kgBB/hari; dengan ensefalopati akut 35 kkal/kgBB/hari; pasien sirosis stabil dan malnutrisi 30-40 kkal/kgBB/hari.

2) Makronutrien

Karbohidrat mencakup 50–60% dari kalori, lemak 20–30% dari kalori. Asam lemak jenuh tidak boleh lebih dari 10% dari total kalori. Pasien non-malnutrisi dengan sirosis kompensata mendapatkan protein 1,2 gram/kgBB/hari.(4) Untuk pasien

malnutrisi dan/atau sarkopenik mendapatkan energi 30–35 kkal/kgBB/hari dan protein 1,5 gram/kgBB/hari.

Karbohidrat diberikan 45–65 % asupan kalori harian/AKG, protein semua pasien, kecuali ensefalopati akut 1–1,5 gram/kgBB/hari, dengan ensefalopati akut 0,6–0,8 gram/kgBB/hari (25–30% asupan kalori harian/AKG).

Makanan selingan malam mempunyai efek positif pada keseimbangan nitrogen, meningkatkan massa otot dengan memulihkan sarkopenia, sehingga dapat meningkatkan kualitas hidup, mengurangi keparahan dan frekuensi ensefalopati hepatikum, dianjurkan untuk meminimalkan periode puasa semalaman agar menghindari periode puasa lebih dari enam jam dan mengurangi laju katabolisme dan pada pasien ensefalopati hepatikum asupan protein tidak boleh dibatasi karena dapat terjadi peningkatan katabolisme protein. Makanan dibagikan dalam porsi kecil 5–7 kali sehari untuk mencegah kelebihan protein dan mual / muntah. Makanan selingan malam hari mengandung sedikitnya 200 kkal atau 40 g karbohidrat.

Pada pasien obesitas dengan sirosis hati, diet hipokalori sedang (dikurangi 500 hingga 800 kkal/hari) atau asupan kalori harian 20–25 kkal/kg BB/hari, dikombinasikan dengan peningkatan asupan protein (>1,5 g hingga 2,5 g/kg BB).

Pada pasien sirosis dengan asites disertai hipoalbuminemia, pemberian human albumin dalam kombinasi dengan diuretik akan membantu menghilangkan asites, mengurangi kekambuhan asites, mengurangi kejadian komplikasi, dan meningkatkan prognosis. Selain itu pemberian albumin selama parasentesis volume besar mencegah disfungsi sirkulasi dan memperbaiki prognosis. Pada pasien sirosis yang "tidak toleran" terhadap protein, maka protein nabati atau BCAA (*branched chain amino acid*) (0,25 g/kgBB/hari) dapat diberikan melalui jalur oral untuk memfasilitasi asupan protein yang memadai. Suplemen BCAA oral jangka panjang (0,25g/kgBB/hari) dapat diresepkan pada pasien dengan sirosis lanjut untuk meningkatkan kelangsungan hidup atau kualitas hidup.

Varises esofagus bukan merupakan kontraindikasi mutlak untuk pemasangan selang nasogastrik. Pada sepuluh pasien dengan

ensefalopati hepatik akut I-II, pemberian makanan melalui selang nasogastrik menggunakan formula enteral yang diperkaya BCAA berhasil dalam pemulihan dari ensefalopati hepatik tanpa komplikasi akibat perdarahan varises. Tidak ada bukti dalam literatur saat ini bahwa varises esofagus menimbulkan risiko yang tidak dapat diterima terhadap penggunaan selang nasogastrik dengan lubang halus untuk nutrisi enteral.

Nutrisi enteral diberikan bila kebutuhan kalori per oral tidak tercukupi (rekomendasi A), nutrisi parenteral segera diberikan pada pasien sirosis dengan malnutrisi sedang atau berat yang tidak mampu mencukupi kebutuhan energi secara oral maupun enteral (rekomendasi A). Pemberian glukosa intravena 2–3 gram/kgBB/hari pada pasien yang tidak dapat makan lebih dari 12 jam (rekomendasi C), nutrisi parenteral total diberikan bila pasien puasa lebih dari 72 jam (rekomendasi C).

3) Mikronutrien

Pasien dengan sirosis hati memiliki cadangan vitamin yang lebih rendah dibandingkan dengan populasi umum, biasanya karena disfungsi hati, asupan makanan yang rendah, penyerapan yang rendah dan peningkatan katabolisme. Selain itu, malabsorpsi dan maldigesti serta penggunaan diuretik berkontribusi pada defisiensi mikronutrien. Pada pasien sirosis dengan defisiensi mikronutrien dan vitamin yang teridentifikasi secara klinis atau dengan tes laboratorium, harus dikoreksi. Defisiensi mikronutrien yang dapat terjadi antara lain:

a) Zinc

Salah satu kekurangan yang paling umum melibatkan zinc. Selain asupan yang buruk dan penyerapan yang menurun, pasien sering kehilangan banyak zinc dalam urin mereka. Oleh karena itu pasien perlu diberikan suplementasi zinc. Dosis zinc yang digunakan pada terapi penyakit liver adalah 50 mg zinc elemental, yang diberikan bersamaan saat makan, untuk mengurangi efek mual yang terjadi.

b) Vitamin Larut Lemak

Kekurangan vitamin yang larut dalam lemak sangat sering terjadi pada pasien sirosis. Beberapa penelitian menunjukkan

tingginya prevalensi defisiensi vitamin A, D dan E yang dapat meningkatkan morbiditas dan mortalitas. Penanganan untuk defisiensi disesuaikan dengan AKG.

c) Vitamin Larut Air

Pasien dengan sirosis hati juga cenderung mengalami kekurangan vitamin yang larut dalam air, terutama vitamin B1, terlepas dari etiologi sirosis. Kekurangan piridoksin (B6), folat (B9) dan kobalamin (B12) juga sering terjadi, terutama karena penurunan cadangan hati.

d) Natrium

Terapi standar untuk pasien dengan asites sekunder yang disebabkan oleh sirosis mencakup restriksi natrium dalam jumlah sedang (80-120 mmol natrium/hari atau 4,6-6,9 gram garam/hari). Pembatasan natrium yang berlebihan tidak dianjurkan karena hal ini dapat membuat makanan menjadi kurang enak dan dapat berkontribusi terjadinya malnutrisi. Restriksi natrium sampai <2 g/hari pada sirosis dengan asites dan edema.

Secara umum, pemberian vitamin dan mineral disesuaikan dengan AKG (Angka Kecukupan Gizi) dan tidak disarankan pemberian mikronutrien dalam dosis besar jika tidak terbukti adanya defisiensi spesifik mikronutrien tertentu. ESPEN menyatakan bahwa selain kebutuhan mikronutrien sesuai AKG, juga diutamakan dari sumber bahan makanan.

e) Serat

Kebutuhan serat pada pasien sirosis 25-45 g/hari, rekomendasi C.

4) Kebutuhan Cairan

Hiponatremia kronis sering kali berhubungan dengan morbiditas dan mortalitas yang lebih tinggi pada pasien sirosis, terutama pada pasien dengan asites. Pasien dengan sirosis hepatik biasanya mengalami hiponatremia hipervolemik. Hal ini membuat perlunya untuk mempertimbangkan pembatasan cairan pada pasien dengan sirosis hati dengan hiponatremia parah. Pembatasan cairan harus dipertimbangkan apabila kadar natrium turun hingga <130 mEq/L.

Pembatasan cairan sebesar 1-1,5 L cairan/hari setelah natrium serum menurun hingga kurang dari 120-125 mEq/L.

5) Nutrisi Spesifik

a) BCAA

Rekomendasi A: ESPEN untuk pasien sirosis yang “Intoleransi Protein”

Suplemen oral BCAA (0,25 g/KgBB/hari) untuk memfasilitasi asupan protein yang cukup pada pasien dengan sirosis stadium lanjut

Suplemen oral BCAA jangka panjang (0,25 g/KgBB/hari) untuk meningkatkan kelangsungan dan kualitas hidup.

b) Glutamin

Glutamin dapat diberikan secara oral atau intravena. Rute oral mungkin lebih disukai pada sirosis karena membuat konsentrasi glutamin yang lebih tinggi pada mukosa usus. Pasien sirosis yang menunggu transplantasi hati diberikan hingga 20 g glutamin/hari secara oral. Meskipun konsentrasi amonia meningkat dua kali lipat, pasien hanya mengalami kelainan psikomotorik ringan tanpa ensefalopati yang terlihat secara klinis. Sehingga suplementasi glutamin akan menjadi terapi yang aman dan efektif pada pasien sirosis.

c) Probiotik

Peran probiotik belum terdokumentasi dengan baik pada manusia dengan sirosis. Ada banyak data eksperimen pada hewan yang menunjukkan bahwa probiotik bermanfaat, terutama jenis probiotik tertentu. Peneliti yang melihat manfaat *Lactobacillus rhamnosus* GG secara ekstensif dan menemukan bahwa mereka memberikan banyak manfaat untuk penyakit hati, termasuk menstabilkan fungsi barier usus, memperbaiki flora usus, menurunkan kadar endotoksin, dan meningkatkan enzim hati. Namun belum diketahui apakah semua manfaat ini akan berdampak pada manusia.

6) Pemantauan dan evaluasi terapi medik gizi

Pemantauan dan evaluasi terapi medik gizi yang diberikan pada pasien dengan sirosis hati berupa monitoring klinis, laboratorium, pemeriksaan komposisi tubuh dan penilaian atau asesmen gizi.

a) Monitoring klinis

Monitoring klinis yang dilakukan antara lain pemeriksaan fisik terhadap adanya tanda akumulasi cairan tubuh seperti pemeriksaan lingkaran perut atau *waist circumference* pada pasien sirosis dengan asites, penilaian derajat *pitting edema* pada *regio dorsum pedis* maupun *pre-tibia*. Sedangkan pemeriksaan penurunan massa otot atau *wasting* dan kehilangan lemak subkutan atau *Loss of Subcutaneous Fat* (LOSF) dapat dinilai menggunakan pemeriksaan tebal lemak kulit menggunakan *skinfold caliper* pada regio trisep, scapula, maupun pada regio crista iliaca.

b) Monitoring Laboratorium

Monitoring laboratorium yang dapat dilakukan untuk mengevaluasi terapi medik gizi yang diberikan pada pasien sirosis hati antara lain pemeriksaan albumin, CRP, kreatinin, dan pemeriksaan kadar vitamin dan mineral khususnya kadar zink, fosfor, magnesium, dan kadar zat besi. Pemeriksaan CRP dilakukan untuk menilai keadaan katabolisme pada pasien dengan sirosis hati.

c) Monitoring Komposisi Tubuh

Monitoring dan evaluasi terhadap terapi medik gizi yang diberikan pada pasien dengan sirosis hati dapat dievaluasi dengan pemeriksaan komposisi tubuh menggunakan pengukuran antropometri, BIA (*bioelectrical impedance analysis*), DEXA (*dual energy x-ray absorptiometry*), CT (*Computed tomography*; MRI: *Magnetic resonance imaging*).

7) Komunikasi, Informasi dan Edukasi terkait terapi medik gizi diberikan kepada pasien dan/atau keluarga

- a) Edukasi nutrisi diberikan kepada pasien dengan sirosis hati berupa konseling diet dengan nutrisi spesifik yang diberikan oleh tim multidisiplin agar memperbaiki luaran klinis pasien serta meningkatkan angka harapan hidup pasien

- b) Pelayanan nutrisi multidisiplin meliputi monitoring status nutrisi disertai panduan diet
- c) Keadaan puasa atau starvasi harus dicegah dengan pemberian jadwal makan tiga hingga lima kali/hari disertai rekomendasi pemberian snacking (makanan selingan) pada waktu tengah malam untuk membantu memperbaiki status total protein dalam tubuh pasien.
- d) Pasien dengan sirosis hati mengalami kondisi peningkatan pengeluaran energi (*Energy Expenditure*) akibat komplikasi akut maupun asites berulang, yang disertai malnutrisi harus mengkonsumsi lebih banyak energi.
- e) Peningkatan jumlah asupan energi tidak direkomendasikan pada pasien sirosis hati disertai dengan overweight atau obesitas.
- f) Pada pasien obesitas disertai sirosis hati maka intervensi perubahan gaya hidup yang bertujuan untuk menurunkan berat badan diperlukan untuk menurunkan komplikasi seperti hipertensi portal

E. Tata Laksana Perioperatif pada Sirosis Hati Secara Umum

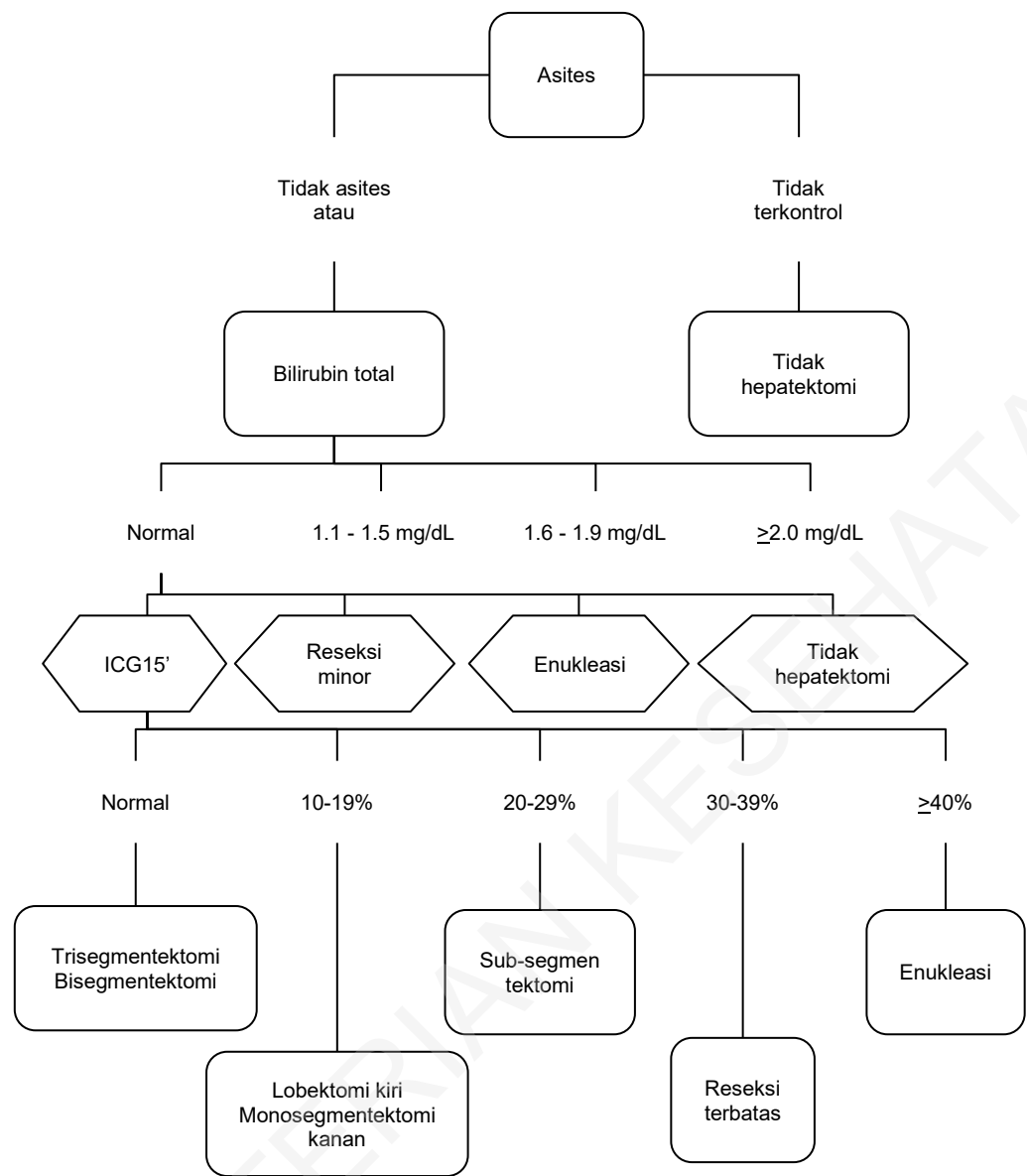
1. Splenektomi

Dilakukan atas indikasi hipersplenisme dengan/tanpa splenomegali pada pasien sirosis dengan hipertensi portal. Splenektomi dapat memperbaiki trombositopenia dan leukopenia secara signifikan pada hari ke-7 pasca operasi.

2. Reseksi hati

- a. Dilakukan pada sirosis dengan karsinoma sel hati, dengan syarat reseksi yang dievaluasi berdasarkan berbagai kriteria

1) Kriteria Makuuchi



Gambar 6. Tata Laksana bedah pada sirosis dengan KSH.

2) Skor Child-Pugh

Child-Pugh merupakan skor yang digunakan untuk menilai derajat keparahan dan disfungsi hati serta derajat keparahan hipertensi portal pada sirosis. Skor Pre-MELD menunjukkan korelasi positif dengan skor Child-Pugh dalam menilai tingkat mortalitas pasien sirosis pasca tindakan operatif. Secara umum, pasien dengan Child-Pugh A dapat menjalani prosedur operatif tanpa risiko trombositopenia dan gejala klinis hipertensi portal. Pada pasien sirosis dengan Child-Pugh B, hanya pasien tertentu yang dapat menjadi kandidat tindakan operatif elektif. Sedangkan

pada pasien sirosis Child-Pugh C, tidak sama sekali dianjurkan untuk menjalani tindakan operatif berdasarkan pertimbangan risiko komplikasi dan manfaat bagi pasien. Studi analisis terbaru menunjukkan adanya korelasi lemah antara klasifikasi Child-Pugh dengan prognosis pasca pembedahan, hal ini karena jumlah pasien sirosis dekompensata Child-Pugh C yang menjalani prosedur operatif yang sedikit. Ada tidaknya asites, khususnya pada asites yang masif, berkaitan dengan prognosis pasca operatif yang buruk. Dibandingkan dengan skor MELD, skor Child-Pugh lebih efektif untuk menilai stratifikasi risiko operatif pada pasien sirosis.

3) Skor MELD atau MELD-Natrium

Komponen penyusun skor MELD adalah *international normalized ratio* (INR), kadar bilirubin total serum, dan kadar serum kreatinin, sedangkan komponen penyusun skor MELD-Na adalah MELD ditambah kadar Natrium darah. Pasien dengan skor MELD perioperatif <16 memiliki risiko mortalitas post operasi yang lebih rendah dibandingkan pada pasien dengan skor MELD >16. Satu studi menunjukkan adanya peningkatan risiko mortalitas seiring dengan tingginya skor MELD. Studi retrospektif pada pasien sirosis yang menjalani operasi kardiovaskular, ortopedi, dan abdomen menunjukkan adanya peningkatan risiko mortalitas dalam 90 hari pada pasien dengan skor MELD yang tinggi. Skor ASA tinggi dan usia >70 tahun juga menjadi faktor prediktif mortalitas. Pasien pada studi ini dipilih secara hati-hati dengan sebelumnya mengeklusi faktor komorbid yang signifikan. Risiko mortalitas yang dihitung mulai dari 7 hari, 30 hari, 90 hari, 1 tahun, dan mortalitas jangka panjang pasca tindakan operatif menggunakan kombinasi sistem skoring MELD, ASA, dan usia yang dikalkulasikan menggunakan *Mayo Postoperative Surgical Risk Score*. Salah satu keuntungan dari penggunaan sistem kalkulasi ini dibandingkan hanya menggunakan sistem skoring MELD adalah tingginya sensitivitas dan spesifisitas.

3. Transplantasi hati

- a. Dilakukan pada sirosis dengan skor MELD ≥ 15
- b. Sirosis dekompensata

- c. Sirosis dengan sindrom hepatopulmoner atau hipertensi portopulmoner

4. *Non-Liver-Disease-related Surgery*

Pasien dengan hipertensi portal diketahui memiliki risiko perioperatif (mortalitas dan morbiditas) yang lebih tinggi dibandingkan pasien sehat. Hal ini disebabkan oleh terjadinya gangguan fungsi hati yang secara tidak langsung berhubungan dengan tindakan bedah, misalnya adanya sirkulasi hiperdinamik, splenomegali, trombositopenia, atau bahkan perdarahan yang mengancam nyawa akibat pecah varises esofagus. Tantangan bagi klinisi adalah dalam menilai risiko dan keamanan prosedur pembedahan, apakah harus ditunda hingga pasien mendapatkan transplantasi hati atau lebih baik tidak dilakukan, khususnya pada pasien dengan risiko tinggi yang tidak memungkinkan mendapatkan transplantasi hati. Apabila risiko pembedahan lebih besar dari manfaat yang akan didapatkan dinilai dari perspektif pasien, maka sebaiknya tindakan pembedahan ditinjau lebih lanjut atau tidak dilakukan sama sekali dengan mempertimbangkan derajat keparahan penyakit hati pasien

a. Operasi bariatrik

- 1) Dapat dipertimbangkan pada pasien obesitas dengan sirosis kompensata yang tidak dapat mencapai berat badan ideal sesudah perubahan gaya hidup
- 2) Dapat dipertimbangkan pada pasien obesitas dengan sirosis dekompensata pada waktu bersamaan atau setelah dilakukan transplantasi hati

b. *Repair* hernia inguinal/skrotalis/umbilikal simptomatik

Hernia simptomatik adalah hernia yang timbul sebagai akibat dari asites. *Repair* dilakukan hanya saat asites sudah terkontrol baik secara medikamentosa atau asites refrakter yang sudah terpasang drainase perkutan.

c. Kolesistektomi

Pasien sirosis memiliki prevalens kolesistolitiasis yang lebih tinggi dibandingkan populasi normal. Lama durasi dan tingkat keparahan sirosis berhubungan erat dengan meningkatnya risiko kolesistolitiasis. Tindakan kolesistektomi per laparoskopi adalah suatu standar emas dalam tata laksana kolesistektomi dengan atau tanpa sirosis. Indikasi

kolesistektomi pada kolesistolitiasis dengan sirosis adalah (1) Kolesistolitiasis simptomatik dengan atau tanpa kolesistitis; (2) Kolesistolitiasis asimptomatik yang sedang dilakukan laparotomi mediana atas indikasi apapun.

5. Persiapan Perioperatif

Patofisiologi penyakit hati kronik dan hipertensi portal menjadikan pasien dengan sirosis memiliki risiko tinggi mengalami komplikasi pasca tindakan atau pembedahan. Pasien dengan sirosis umumnya mengalami disfungsi sintesis protein yang lebih lanjut menyebabkan perburukan penyakit hati dan berisiko mengalami malnutrisi / sindrom sarkopenia. Kondisi ini menempatkan pasien dengan sirosis dapat mengalami gangguan penyembuhan luka dan pemulihan kondisi setelah tindakan pembedahan dilakukan. Hipertensi portal pada pasien sirosis stadium lanjut meningkatkan risiko komplikasi perdarahan selama dan sesudah prosedur pembedahan, melibatkan sirkulasi kolateral, khususnya pada perdarahan splanchnic di toraks dan kavitas peritoneal. Sekuestrasi limpa, selain menyebabkan defisiensi trombopoietin juga dapat menyebabkan trombositopenia perifer yang mengganggu hemostasis primer. Gangguan hemostasis sekunder (koagulasi) dan fibrinolysis menjadi faktor risiko gangguan pembekuan darah dan perdarahan. Sistem saat ini yang diterapkan di Amerika Serikat di mana pasien sirosis mendapatkan donor organ dari pasien yang sudah meninggal, sebagian besar donor memiliki fungsi dasar ginjal yang buruk yang selanjutnya menyebabkan komplikasi dalam manajemen cairan, menurunkan kemampuan ekskresi obat di ginjal dan disfungsi sintesis protein hepar yang mempengaruhi proses metabolisme obat. Kondisi ini mengakibatkan perubahan farmakodinamik dan farmakokinetik obat yang dikonsumsi, berkaitan dengan peningkatan morbiditas dan mortalitas pasien sirosis post tindakan pembedahan. Salah satu tindakan pembedahan yang berbahaya dilakukan pada populasi ini adalah operasi reseksi hepar pada kasus keganasan. Hal ini dapat memperburuk perubahan patofisiologi akibat pengurangan lebih lanjut massa hati, dan meningkatkan risiko gagal hati pasca pembedahan.

Studi oleh Teh, dkk, menunjukkan bahwa pasien sirosis yang menjalani tindakan operasi dikategorikan berdasarkan *American Society of Anesthesiologist* (ASA) 5 dengan angka kesintasan selama 2 hari, 90%

mortalitas dalam 14 hari, dan 100% mortalitas dalam 90 hari pasca operasi. Risiko mortalitas dan komplikasi pasca tindakan operasi berkaitan dengan keparahan penyakit hati, status komorbid, tipe pembedahan, dan keahlian tim manajemen. Derajat keparahan penyakit hati yang dinilai menggunakan skor *Child-Turcotte-Pugh* dan skor *Model for End-Stage Liver Disease* (MELD) merupakan faktor prediktor yang paling berpengaruh terhadap risiko kematian. Klasifikasi berdasarkan ASA merupakan salah satu alat ukur untuk menilai risiko anestesi sebelum tindakan operatif dilakukan. Sistem skoring ini membagi pasien berdasarkan derajat keparah penyakit yang berhubungan dengan prognosis pasca tindakan. Namun sistem skor ASA umumnya digunakan untuk mengukur risiko status komorbid dan keparahan penyakit dibandingkan sebagai faktor prediktor prognosis utama, khususnya pada pasien sirosis. Namun sistem klasifikasi ini memiliki keterbatasan karena bersifat subjektif dipengaruhi oleh dokter pemeriksa.

Manajemen nutrisi untuk pasien sirosis hati yang direncanakan untuk operasi elektif mengikuti manajemen nutrisi untuk pasien sirosis hati secara umum. Asupan energi total preoperatif diharapkan mencapai 30–35 kkal/kgBB/hari dan asupan protein 1,2–1,5 gram/kgBB/hari.

Pada pasien sirosis dengan komplikasi disfungsi sintetik hepatic, hipertensi porta, dan komplikasi penyerta, memiliki risiko mortalitas pasca tindakan **operatif** atau pembedahan yang tinggi. **(C1)**

Pada pasien sirosis yang direncanakan mendapatkan tindakan pembedahan, sistem skor CTP (Child-Pugh Class), MELD, *Mayo Post-Operative Mortality Risk Score*, atau sistem skor lainnya yang sudah divalidasi dapat digunakan untuk mengukur risiko perioperatif. **(C1)**

Tipe dan lokasi anatomi pembedahan penting dievaluasi untuk menilai derajat risiko dan dibicarakan lebih lanjut dengan pasien. Prosedur pembedahan dengan risiko tinggi yaitu pembedahan hepatobilier seperti reseksi hati, pembedahan intra-abdominal, pembedahan toraks, dan bedah kardiovaskular. Kolesistektomi elektif sebaiknya dihindari, dan dibicarakan lebih lanjut dengan ahli. **(C1)**

Evaluasi fungsi paru dan fungsi jantung sebelum dilakukan tindakan pembedahan penting dilakukan pada pasien sirosis. **(C1)**

Manajemen tata laksana komplikasi sirosis seperti asites, SBP, dan ensefalopati hepaticum harus dilakukan jika memungkinkan, sebelum tindakan pembedahan dilakukan. **(C1)**

Pasien, dokter dengan kompetensi di bidang bedah, dan tim dokter lainnya harus menimbang manfaat serta risiko terkait pembedahan yang dilakukan. Pasien harus dirujuk ke tim bedah yang berpengalaman menangani pasien dengan sirosis dan hipertensi porta jika memungkinkan. Pasien dengan Child-Pugh kelas C (skor CTP >10) atau skor MELD >20 memiliki risiko mengalami dekompensasi pasca bedah dan kematian yang tinggi. Jika memungkinkan, tindakan pembedahan sebaiknya ditunda setelah pasien mendapatkan transplantasi hati. **(C1)**

Keterlibatan tim yang berpengalaman menangani pasien sirosis untuk manajemen pasca pembedahan dan mencegah progresifitas komplikasi pada pasien sirosis sangat dibutuhkan. Sebelum tindakan pembedahan, manajemen dan kontrol komplikasi sirosis seperti asites, risiko perdarahan esophagus, dan ensefalopati hepatikum sangat direkomendasikan. Pemeriksaan dan monitoring fungsi ginjal dan hati setiap hari pada periode pasca pembedahan direkomendasikan. **(C1)**

Pemantauan komplikasi pasca pembedahan dan eksaserbasi hipertensi porta secara agresif harus dilakukan. Pemeriksaan fungsi ginjal dan menghindari kelebihan volume yang dapat meningkatkan risiko perdarahan varises atau kekurangan volume harus dilakukan. **(C1)**

Konstipasi pasca tindakan pembedahan harus dihindari untuk meminimalisir kejadian ensefalopati hepatikum. Pilihan terapi obat pencahar oral untuk menghindari konstipasi adalah laktulosa. **(C1)**

Hindari penggunaan obat-obatan yang dapat bersifat toksik pada pasien dengan hipertensi porta dan sirosis, seperti golongan NSAID atau kombinasi opiate/acetaminophen. **(C1)**

Penebalan dinding empedu pada pemeriksaan radiologi pasca pembedahan merupakan temuan yang wajar. Diagnosis kolesistitis akut dapat ditegakkan jika terdapat keluhan nyeri perut kolik bilier. Kolesistektomi elektif sebaiknya dihindari karena risiko komplikasi yang tinggi, dan sebaiknya dilakukan oleh tim ahli yang sudah berpengalaman menangani pasien dengan sirosis. **(C1)**

Tindakan pembedahan hernia abdominalis sebaiknya ditunda pada pasien dengan sirosis dengan asites tidak terkontrol. Peritonitis, penyembuhan luka, dan luaran yang buruk berkaitan dengan kejadian asites setelah operasi hernia. **(C1)**

Pasien yang mengalami sirosis dekompensata setelah tindakan pembedahan dengan skor MELD ≥ 15 , dapat dipertimbangkan menjadi kandidat transplantasi hati. **(C1)**

Data menunjukkan bahwa proses pembedahan reseksi hati primer pada pasien tanpa tanda klinis hipertensi porta yang signifikan (HVPg <10 mmHg) merupakan prosedur yang relatif aman. Tanda hipertensi porta yang signifikan adalah ditemukannya vena kolateral abdominal pada pemeriksaan radiologi atau varises esophagus pada pemeriksaan endoskopi, jumlah trombosit <100.000/ μ L, atau nilai elastografi transien hepar >23 kPa. **(C1)**

Tidak ada nilai rujukan laboratorium preoperatif yang aman terkait perdarahan dan gangguan koagulasi. Nilai INR tidak dapat menjadi faktor prediktif risiko perdarahan selama pembedahan pada pasien sirosis. Transfusi darah untuk mencapai nilai INR optimal tidak direkomendasikan. Penanganan dan manajemen koagulasi bersifat individual, disarankan menggunakan *viscoelastic testing directed therapy* dan menghindari transfusi yang tidak diperlukan serta kelebihan cairan. Pertahankan nilai Hb >10 gram/dL. Profilaksis pemberian transfusi pada pasien dengan kadar trombosit <50.000 dapat dipertimbangkan. **(C1)**

Manajemen nutrisi untuk pasien sirosis hati yang direncanakan untuk operasi elektif mengikuti manajemen nutrisi untuk pasien sirosis hati secara umum. Asupan energi total preoperatif diharapkan mencapai 30–35 kkal/kgBB/hari dan asupan protein 1,2–1,5 gram/kgBB/hari. **(C1)**

F. Transplantasi Hati

1. Indikasi Transplantasi Hati

Tujuan transplantasi hati adalah meningkatkan usia harapan hidup dan kualitas hidup pasien dengan penyakit hati tahap akhir. Secara umum, terdapat beberapa indikasi untuk transplantasi hati, yaitu pasien memiliki penyakit hati ireversibel, baik yang bersifat akut maupun kronik, atau yang berpotensi fatal. Salah satu penyebab penyebab akut adalah gagal hati akut. Sedangkan, penyebab kronik dapat berupa sirosis hati dekompensata dengan komplikasi ensefalopati hepatikum, asites, ikterus, sindrom hepatorenal, dan perdarahan varises akibat hipertensi portal. Walaupun komplikasi sirosis dapat di tata laksana secara efektif, munculnya komplikasi tersebut menunjukkan progresi penyakit hati tahap akhir untuk sebaiknya dilakukan prosedur transplantasi hati.

Selain itu, pasien juga sebaiknya memiliki kapasitas fisiologis tubuh yang cukup untuk melalui periode pre, intra, dan pasca operatif. Kemudian, pasien harus mendapatkan manfaat berupa perbaikan kesintasan dan perbaikan kualitas hidup yang signifikan setelah prosedur transplantasi hati.

2. Indikasi Transplantasi Hati pada Sirosis Hati

Indikasi paling umum untuk transplantasi hati adalah karsinoma hepatoseluler sekunder akibat hepatitis B, diikuti oleh hepatitis B tanpa karsinoma hepatoseluler, dan sirosis terkait virus hepatitis C tanpa karsinoma hepatoseluler. Sistem skoring prognosis untuk sirosis hati awalnya menggunakan skor Child-Pugh. Namun, karena adanya parameter subjektif (asites, ensefalopati) yang bisa membuat perbedaan skor antara 2 orang pemeriksa, maka skoring ini digantikan dengan skor *Model End Stage Liver Disease* (MELD) yang lebih objektif yaitu menggunakan parameter bilirubin, INR, dan kreatinin serum. Skor MELD [Tabel 17] merupakan model regresi matematika yang secara objektif menentukan indikasi transplantasi hati dan memprediksi mortalitas jangka pendek dengan lebih akurat. Sejak 2002 di Amerika Serikat dan sejak 2007 di beberapa negara Eropa, skor MELD telah digunakan untuk menilai indikasi transplantasi hati dan alokasi organ. Sebuah studi menunjukkan bahwa bila skor MELD < 15, risiko mortalitas 1 tahun akan lebih besar jika dilakukan transplantasi hati dibandingkan tanpa transplantasi hati. Oleh karena itu, nilai skor MELD ≥ 15 hingga saat ini ditetapkan sebagai kriteria indikasi untuk dilakukan transplantasi hati.

Pada pasien dengan sirosis hati, baik akibat hepatitis B kronik, hepatitis C kronik, penyakit hati alkoholik, *nonalcoholic fatty liver disease* (NAFLD), hepatitis autoimun, atau kriptogenik, evaluasi untuk transplantasi hati sebaiknya dipertimbangkan bila sudah terdapat tanda dekompensasi hati, seperti asites, ensefalopati hepaticum, perdarahan variseal, atau disfungsi sel hati (A1).

Untuk menentukan kebutuhan akan transplantasi hati pada pasien sirosis, digunakan skoring *Model End-Stage Liver Disease* (MELD). Skor MELD ≥ 15 digunakan sebagai batas seseorang harus segera mendapatkan transplantasi hati (A1).

Tabel 17. Skor Model for End-Stage Liver Disease (MELD)

Skor MELD	$(3.78 \times \log_e [\text{serum bilirubin}]) + (11.20 \times \log_e [\text{INR}]) + (9.57 \times \log_e [\text{serum kreatinin}]) + 6.43$
Catatan: <ul style="list-style-type: none">▪ Serum bilirubin dalam mg/dL▪ Apabila pasien sudah mengalami dialisis 2 kali selama 7 hari terakhir, nilai serum kreatinin yang dipakai sebaiknya 4.0▪ Semua nilai yang dibawah 1 harus diberikan nilai 1 (contoh: apabila bilirubin 0.8, diberikan nilai 1) untuk mencegah skor yang di bawah 0	
Angka ketahanan hidup: <ul style="list-style-type: none">▪ Skor MELD <15 memiliki angka ketahanan hidup dalam waktu 3 bulan sebesar 85%▪ Skor MELD 30 maka angka ketahanan hidup menurun menjadi 65%▪ Skor MELD 40 maka angka ketahanan hidup hanya 10-15%.	

Skor MELD sebelumnya dikembangkan untuk menentukan prognosis jangka pendek pada pasien yang menjalani prosedur *transjugular intrahepatic portosystemic shunt* (TIPS) setelah perdarahan saluran cerna, saat ini digunakan untuk memprediksi mortalitas pasien penyakit hati stadium akhir dalam 3 bulan. Skor MELD tidak mencerminkan komplikasi seperti asites refrakter dan ensefalopati rekuren dalam risiko mortalitas tanpa transplantasi. Terdapat beberapa kondisi pengecualian di mana skor MELD tidak digunakan untuk menentukan indikasi transplantasi hati, yaitu adanya manifestasi dari sirosis dekompensata seperti asites refrakter, peritonitis bakterial spontan, perdarahan variseal berulang, ensefalopati, sindrom hepatorenal, ikterus, serta beberapa kondisi lain seperti adanya pruritus, amiloidosis, hiperoksaluria primer, keganasan pada hati dan lain-lain. [Tabel 18].

Tabel 18. Pengecualian skor MELD.

Manifestasi sirosis hati
Asites refrakter
Perdarahan saluran cerna rekuren
Ensefalopati rekuren atau kronik

Sindrom hepatopulmoner
Hipertensi portopulmoner
Pruritus refrakter terhadap terapi medis
Penyakit hati lainnya
Sindrom Budd-Chiari
Polineuropati amiloidotik familial
Fibrosis kistik
Telangiektasia hemoragik hereditas
Penyakit hati polikistik
Oksaluria primer
Kolangitis rekuren
Penyakit metabolik yang jarang
Keganasan
Kolangiokarsinoma
Karsinoma hepatoseluler
Tumor hati yang jarang

Banyak pasien sirosis hati tanpa komplikasi seperti asites atau perdarahan variseal tidak akan mengalami dekompensasi, walaupun secara umum pasien dengan sirosis hati memiliki angka kesintasan lebih rendah dibandingkan populasi umum. Timbulnya komplikasi pada sirosis hati merupakan prediktor yang penting terhadap penurunan angka kesintasan dan sebaiknya mendapat evaluasi segera untuk dilakukan transplantasi hati. Beberapa studi menunjukkan bahwa komplikasi sirosis hati dekompensata berhubungan dengan prognosis yang lebih buruk, yaitu memiliki angka kesintasan 1 tahun hingga di bawah 50%. Untuk pasien dengan sirosis hati akibat penyakit metabolik atau penyakit lainnya yang lebih jarang, keputusan untuk transplantasi hati sebaiknya dipertimbangkan berdasarkan kasus, berdasarkan derajat morbiditas ekstrahepatik dan/atau kemunculan komplikasi dekompensasi hati.

Penyakit hati memiliki potensi untuk mengalami perbaikan bahkan ketika komplikasi sudah terjadi. Sebagai contoh, pemberian diuretik pada pasien sirosis dengan asites dapat memperbaiki kondisi pasien. Demikian pula, pasien sirosis alkoholik dengan dekompensasi hati masih mungkin mengalami resolusi ikterus dan tanda-tanda penyakit hati lainnya dengan menghentikan konsumsi alkohol. Bahkan pada pasien dengan tanda dekompensasi hati, transplantasi hati dapat ditunda atau dihindari jika terapi medis bisa memberikan hasil yang baik. Contoh terapi spesifik yang dapat memperbaiki fungsi hati adalah, antivirus untuk hepatitis B/C atau kortikosteroid untuk hepatitis autoimun. Namun, meskipun terdapat komponen dekompensasi hati yang mengalami perbaikan, evaluasi transplantasi hati harus tetap dilakukan, dikarenakan kondisi dekompensasi dapat timbul kembali sewaktu-waktu bila terdapat pencetus baru.

Ada beberapa komplikasi sirosis hati yang membuat skor MELD ini tidak diperlukan untuk menentukan kebutuhan transplantasi hati, yaitu (1) *intractable ascites*; (2) perdarahan variceal berulang; (3) sindrom hepatopulmoner; (4) hipertensi portopulmoner; (5) sindrom hepatorenal; (6) peritonitis bacterial spontan **berulang dan tidak respon terhadap terapi**; (7) ensefalopati hepatik kronik dan berulang; (8) pruritus yang persisten dan sulit terkontrol (A1).

Pengecualian lain dari skor MELD adalah karsinoma sel hati (KSH). Beberapa parameter yang digunakan untuk menentukan transplantasi hati pada KSH adalah adanya gangguan fungsi hati, hipertensi portal, ukuran tumor, jumlah tumor, invasi vaskular dan adanya metastasis ekstrahepatik.

Skor MELD juga tidak dapat digunakan pada keganasan hati seperti karsinoma hepatoseluler, kolangiokarsinoma, dan tumor primer hati lainnya. Beberapa penyakit hati lain yang termasuk dalam pengecualian skor MELD diantaranya Sindrom Budd-Chiari, polineuropati amiloidotik familial, fibrosis kistik, teleangiektasia hemoragik hereditas, penyakit hati polikistik, oksaluria primer, dan kolangitis berulang (A1).

Pada pasien dengan *primary biliary cholangitis* (PBC), terapi menggunakan asam ursodeoksikolat terbukti efektif dalam memperbaiki prognosis pasien dan mengurangi jumlah pasien PBC yang membutuhkan transplantasi hati. Indikasi transplantasi hati pada PBC kurang lebih serupa dengan penyebab sirosis hati lainnya, meliputi hipertensi portal berat refrakter terhadap intervensi medis, dan pruritus refrakter terhadap obat-obatan konvensional. Luaran pasca transplantasi pada PBC sangat baik, dengan angka kesintasan 5 tahun dapat mencapai 80-85%.

Pada pasien *primary biliary cholangitis* (PBC), indikasi transplantasi hati adalah penyakit hati dekompensata, hipertensi portal dengan komplikasi, dan pruritus yang tidak terkontrol (refrakter) terhadap semua terapi medis (A1)

Tidak ada terapi medis yang efektif untuk *primary sclerosing cholangitis* (PSC), yang terkait dengan peningkatan risiko kolangiokarsinoma, karsinoma kantung empedu, dan karsinoma kolon pada pasien dengan *inflammatory bowel disease* (IBD). Transplantasi hati merupakan intervensi yang efektif terhadap pasien PSC yang mengalami sirosis dekompensata. Kolangitis bakterial rekuren dan kolangiokarsinoma merupakan indikasi transplantasi hati tanpa memperhitungkan skor MELD pada PSC. Luaran transplantasi untuk PSC sangat baik, dengan angka kesintasan 5 tahun mencapai sekitar 90%.

Pada pasien *primary sclerosing cholangitis* (PSC), transplantasi diindikasikan bila mengalami penyakit hati dekompensata, hipertensi portal dengan komplikasi, dan episode kolangitis berulang (A1).

Hepatitis autoimun dapat mengakibatkan sirosis dan gagal hati walaupun efektivitas terapi imunosupresif berbasis kortikosteroid memiliki angka remisi yang mencapai 80-90% dalam 10 tahun. Transplantasi hati merupakan terapi yang efektif pada pasien dengan hepatitis autoimun dengan sirosis dekompensata dan gagal hati akut. Luaran jangka panjang setelah transplantasi hati pada hepatitis autoimun sangat baik, dengan angka kesintasan 5-10 tahun mencapai 75%. Faktor yang berhubungan dengan prognosis buruk dan membutuhkan transplantasi hati pada hepatitis autoimun tipe I adalah enzim aminotransferase yang tidak menurun setelah terapi, usia muda, skor MELD > 12, dan relaps multipel.

Pada pasien hepatitis autoimun, transplantasi hati sebaiknya dipertimbangkan pada pasien dengan penyakit hati dekompensata dan pada pasien yang tidak respon terhadap terapi medis (A1)

3. Indikasi Transplantasi Hati pada Pasien Karsinoma Sel Hati (KSH)

Karsinoma sel hati (KSH) merupakan keganasan primer hati tersering. Transplantasi hati adalah opsi tata laksana yang tepat untuk KSH stadium dini namun tidak dapat direseksi karena gangguan fungsi hati dan hipertensi portal yang signifikan. Kriteria pasien KSH untuk transplantasi hati tidak menggunakan skor MELD, namun menggunakan kriteria Milan. Kriteria Milan meliputi tumor soliter dengan diameter < 5 cm, hingga 3 tumor dengan ukuran masing-masing tumor berdiameter <3 cm, tidak terdapat invasi vaskular, dan tidak terdapat keterlibatan ekstrahepatik. Angka kesintasan 5 tahun yang diharapkan pada pasien KSH yang menjalani transplantasi hati yaitu mencapai 70%. Pasien yang memenuhi kriteria Milan secara otomatis setara dengan mendapatkan skor MELD 22. Diagnosis KSH berdasarkan adanya faktor risiko penyakit hati kronik, tumor marker, dan gambaran radiologis terhadap KSH, yaitu penyangatan kontras pada fase arteri dan *washout* pada fase vena porta,

serta hasil biopsi yang mengonfirmasi diagnosis KSH. Tumor pada pasien KSH yang tidak dapat direseksi dan telah mengalami metastasis harus dieksklusi terlebih dahulu melalui pemeriksaan CT scan toraks dan *bone scan* sebelum menjalankan transplantasi hati. Dimensi tumor sebaiknya dipastikan melalui pemeriksaan MRI atau CT scan. Bila tidak memenuhi kriteria Milan, sebaiknya didiskusikan secara multidisiplin untuk menentukan kelayakan transplantasi hati.

Skor MELD tidak dapat digunakan pada pasien karsinoma sel hati (KSH), sehingga untuk penentuan transplantasi hati untuk pasien KSH digunakan kriteria Milan (A1).

Adapun yang memenuhi kriteria Milan adalah tumor tunggal dengan diameter <5 cm, maksimal tiga tumor, masing-masing dengan diameter ≤3 cm, tidak terdapat invasi vascular, dan tidak terdapat keterlibatan ekstrahepatik (A1).

Kasus KSH yang tidak memenuhi Kriteria Milan harus dibicarakan dalam tim multidisiplin dalam penentuan kelayakan transplantasi hati (C1).

4. Kontraindikasi Transplantasi Hati

a. Kontraindikasi Absolut

Kontraindikasi transplantasi hati terdiri atas kontraindikasi absolut dan kontraindikasi relatif. Kontraindikasi absolut transplantasi hati meliputi konsumsi alkohol secara aktif, adanya infeksi sistemik yang tidak terkontrol, keganasan ekstrahepatik, dan kondisi medis lain yang tidak terkontrol. *Abstinence* dari konsumsi alkohol selama minimal 6 bulan diwajibkan dalam program transplantasi seperti *United Nations for Organ Sharing* (UNOS). Aturan 6 bulan ini ditujukan untuk memberikan kesempatan perbaikan fungsi hati dan menurunkan risiko relaps alkohol. Dengan stop konsumsi alkohol, fungsi hati dapat membaik secara signifikan hingga transplantasi hati dapat ditunda atau bahkan tidak diperlukan.

Infeksi aktif merupakan kontraindikasi absolut transplantasi hati. Infeksi berat seperti pneumonia, osteomyelitis, infeksi jamur, abses organ dalam, dan sepsis yang tidak terkontrol dapat berakibat fatal bagi pasien yang menjalani transplantasi hati karena obat

imunosupresan akan diberikan pasca prosedur transplantasi hati. Bila terdapat peritonitis bakterial spontan, pasien harus diobati minimal 48 jam dengan bukti eradikasi infeksi melalui pemeriksaan parasentesis sebelum pembedahan.

Kontraindikasi absolut transplantasi hati lain adalah kondisi medis lain seperti penyakit kardiopulmoner, penyakit ginjal yang berat, dan keganasan ekstrahepatik. Transplantasi hati dapat menyebabkan infark miokard akut pada pasien dengan penyakit jantung koroner, dengan mortalitas mencapai 50%. Penyakit kardiovaskular yang dianggap kontraindikasi absolut transplantasi hati meliputi penyakit jantung koroner simtomatik, disfungsi ventrikel berat, kardiomiopati lanjut, hipertensi pulmoner berat, penyakit katup jantung berat, serta stenosis aorta dengan perbedaan gradien tekanan yang signifikan serta fungsi ventrikel yang terganggu. Pasien dengan penyakit jantung koroner dapat mengikuti transplantasi hati apabila sudah menjalani prosedur revaskularisasi. Pasien dengan penyakit ginjal memiliki angka kesintasan yang lebih rendah dibandingkan populasi umum dan peningkatan kemungkinan membutuhkan dialisis setelah transplantasi hati. Penurunan perfusi ginjal dan laju filtrasi glomerulus diikuti dengan retensi natrium dan penurunan ekskresi air merupakan kelainan ginjal yang umum ditemukan pada pasien sirosis hati. Penyakit paru berat dan ireversibel seperti penyakit paru obstruktif kronik (PPOK), fibrosis paru lanjut, dan hipertensi pulmoner berat merupakan kontraindikasi absolut dari transplantasi hati, sedangkan penyakit paru reversibel seperti asma, pneumonia, dan hidrotoraks hepatic merupakan kontraindikasi relatif. Kandidat transplantasi dengan tuberkulosis aktif sebaiknya mendapat terapi sebelum transplantasi hati dan dilanjutkan hingga 1 tahun setelah transplantasi.

Pasien yang menjalani evaluasi transplantasi hati harus menunjukkan adanya dukungan psikososial yang baik. Kurangnya dukungan psikososial dapat mengindikasikan kepatuhan yang kurang baik, serta dapat mengakibatkan transplantasi hati menjadi tertunda. Pasien yang menjadi kandidat transplantasi hati harus melewati penilaian psikososial komprehensif sebagai bagian dari evaluasi.

Pasien yang memiliki gangguan psikiatrik juga harus menjalani evaluasi psikiatri.

Kontraindikasi absolut diantaranya, (1) terdapat komorbiditas penyakit kardiopulmoner, gangguan ginjal yang berat (2) terdapat keganasan ekstrahepatik, (3) konsumsi alkohol secara aktif, (4) hepatitis alkoholik akut, (5) infeksi aktif/ tuberkulosis aktif/ sepsis yang tidak terkontrol, (6) mati batang otak, (7) tidak ada/ kurang dukungan psikososial, (8) Masalah psikiatrik: psikosis, retardasi mental dan adiksi obat (9) Riwayat ketidakpatuhan berobat yang berulang (B2)

b. Kontraindikasi Relatif

Kontraindikasi relatif meliputi kondisi HIV dengan *Acquired Immunodeficiency Syndrome* (AIDS) yang terkontrol, kolangiokarsinoma, trombosis difus pada vena porta, obesitas berat dengan IMT > 35 kg/m², malnutrisi berat, dan usia lanjut. Kontraindikasi relatif harus dinilai secara individual untuk setiap kandidat transplantasi hati.

Dengan adanya terapi antiretroviral yang efektif terhadap infeksi HIV, pasien yang terinfeksi HIV dapat menjadi kandidat transplantasi hati. Pasien dengan infeksi HIV sebaiknya memiliki kadar CD4 >100/uL dengan *viral load* tidak terdeteksi sebelum transplantasi hati. Angka kesintasan secara umum pada pasien HIV sama dengan populasi umum, kecuali pada koinfeksi VHC di mana VHC menyebabkan luaran yang lebih buruk.

Kolangiokarsinoma dapat di tata laksana dengan reseksi bedah atau transplantasi hati. Bila tidak ada *primary sclerosing cholangitis* (PSC), reseksi bedah kuratif dapat memberikan angka kesintasan 5 tahun mulai dari 2-43%. Pasien dengan kolangiokarsinoma yang tidak dapat dioperasi atau kolangiokarsinoma dengan PSC sebaiknya dipertimbangkan untuk transplantasi hati. Stadium kolangiokarsinoma dikaitkan dengan luaran pasca transplantasi; angka kesintasan 5 tahun pasca transplantasi adalah 30% pada pasien yang memiliki kolangiokarsinoma lanjut dan 70% untuk pasien yang memiliki tumor stadium I dan II. Maka, pasien dengan

kolangiokarsinoma lanjut adalah kandidat yang tidak sesuai untuk transplantasi hati, sedangkan kolangiokarsinoma stadium awal dapat dipertimbangkan untuk transplantasi hati dengan kemoterapi dan radioterapi adjuvan.

Trombosis vena porta sudah bukan merupakan kontraindikasi absolut transplantasi hati namun masih merupakan kontraindikasi relatif dan indikator prognosis buruk terhadap disfungsi *graft* pascaoperasi. Pasien dengan trombosis yang meluas hingga vena mesenterika superior menunjukkan angka kesintasan yang secara signifikan lebih rendah setelah transplantasi. Pemeriksaan radiologi selama evaluasi pre-transplantasi harus mendokumentasikan anatomi dan patensi vena porta. Pasien dengan trombosis vena porta dapat dipertimbangkan untuk trombektomi.

Konsekuensi obesitas pada pasien yang akan menjalani transplantasi hati meliputi peningkatan risiko komplikasi perioperatif dampak dari komponen lain yang terkait sindrom metabolik.¹² Obesitas berat (IMT ≥ 35) terkait dengan beberapa dampak negatif setelah transplantasi hati. Penurunan berat badan pada pasien obesitas dapat dilakukan di bawah supervisi ahli gizi.

Usia kandidat umumnya tidak menjadi kriteria spesifik pada transplantasi hati, namun usia lanjut merupakan faktor risiko yang independen terhadap mortalitas pasca transplantasi. Pada beberapa studi, angka kesintasan satu tahun dan lima tahun pasca transplantasi pada pasien berusia di atas 60 tahun (terutama di atas 65 tahun) lebih rendah dibandingkan pasien yang berusia lebih muda. Pada pasien berusia di atas 60 tahun, evaluasi pre-transplantasi harus komprehensif dan rinci. Penilaian diagnostik untuk menyingkirkan kondisi komorbid seperti penyakit kardiovaskular, penyakit paru, dan keganasan harus dilakukan.

Kontraindikasi relatif transplantasi hati adalah: (1) *acquired immune deficiency syndrome* (AIDS). (2) kolangiokarsinoma, (3) trombosis difus pada vena porta, dan (4) obesitas dengan IMT ≥ 35 , (5) usia lanjut (≥ 60 tahun) (B2)

5. Kriteria Delisting

Kriteria delisting merupakan kriteria yang digunakan untuk mengeluarkan calon resipien dari daftar transplantasi hati. Umumnya, kriteria delisting disusun berdasarkan perhitungan bahwa seorang calon resipien tidak akan memperoleh manfaat kesintasan dari prosedur transplantasi hati, bisa karena perburukan kondisi sehingga risiko dari prosedur melebihi manfaatnya, atau karena perbaikan kondisi sehingga tidak lagi merupakan indikasi transplantasi hati. Beberapa hal yang harus dipertimbangkan untuk menunda transplantasi hati adalah kesintasan lima tahun pasca transplantasi hati 50%, ventilasi mekanik, hemodialisis, infeksi bakteri resisten dan infeksi jamur resisten. Selain itu, pasien juga sebaiknya dikeluarkan dari daftar tunggu transplantasi hati apabila kondisi pasien yang buruk sehingga diperkirakan tidak mampu menjalani prosedur transplantasi hati. Semua kontraindikasi absolut transplantasi hati termasuk dalam kriteria delisting apabila kontraindikasi itu muncul selama pasien sedang menunggu transplantasi, termasuk konsumsi alkohol selama menunggu transplantasi. Pada pasien KSH, bila saat menunggu transplantasi hati terjadi progresi KSH hingga tidak sesuai kriteria Milan, yaitu adanya penambahan jumlah dan ukuran tumor, invasi vaskular, metastasis ekstrahepatik, maka pasien tersebut sudah tidak layak untuk dilakukan transplantasi hati.

Terdapat beberapa kondisi yang dapat menyebabkan calon resipien transplantasi terpaksa harus dikeluarkan dari daftar transplantasi hati. Kondisi ini disebut sebagai kriteria *delisting*. (A1)

Pada pasien KSH, transplantasi akan batal dilakukan apabila terdapat progresi KSH yang dibuktikan dengan adanya penambahan jumlah dan ukuran tumor, invasi vaskular dan metastasis ekstrahepatik (B2)

Skor MELD sangat prediktif terhadap risiko mortalitas selama pasien sedang berada di daftar tunggu transplantasi hati. Pasien yang telah terdaftar untuk transplantasi hati dengan skor MELD di atas 30 memiliki angka mortalitas hingga lebih dari 50% dalam tiga bulan. Maka dari itu,

sangat penting untuk memprioritaskan pasien-pasien seperti itu. Akan tetapi, pada pasien dengan skor MELD yang sangat tinggi (>40), terdapat risiko morbiditas dan mortalitas pasca transplantasi yang tinggi, serta durasi rawat inap di ruang rawat intensif yang secara signifikan lebih panjang, sehingga diperlukan pertimbangan kembali apakah pasien tersebut layak untuk dilakukan transplantasi.

Salah satu kriteria *delisting* adalah bila skor MELD > 40 ; dikhawatirkan pada kondisi ini tidak tercapai target kesintasan 5 tahun sebesar 50% (B2).

6. Penapisan Resipien Transplantasi Hati

Walaupun derajat penyakit hati merupakan pertimbangan awal dalam evaluasi dibutuhkannya transplantasi hati, terdapat beberapa pertimbangan lain yang penting untuk didiskusikan. Pertama, diperlukan evaluasi apakah pasien memiliki kondisi komorbid yang dapat menghambat kesuksesan transplantasi hati. Contoh kondisi komorbid dengan risiko perioperatif yang tinggi adalah penyakit jantung dan paru berat. Selain itu, harus dievaluasi apakah pasien memiliki masalah adiksi alkohol atau zat lainnya, serta kondisi psikososial yang dapat mengganggu kepatuhan pengobatan. Kemungkinan tata laksana kondisi komorbid maupun psikososial tersebut sebelum transplantasi juga harus didiskusikan guna meningkatkan prognosis pasca transplantasi.

Evaluasi transplantasi hati melibatkan berbagai pemeriksaan dan konsultasi untuk mengonfirmasi penyakit hati lanjut yang tidak dapat diterapi secara efektif, sehingga membutuhkan transplantasi. Selain itu, proses evaluasi juga untuk mendeteksi etiologi penyakit hati lanjut, kondisi komorbid medis dan masalah psikososial. Secara spesifik, jenis pemeriksaan yang dilakukan berbeda untuk setiap pusat layanan kesehatan, namun secara umum harus meliputi empat komponen penting yaitu:

- a. Anamnesis dan pemeriksaan fisik komprehensif termasuk evaluasi kondisi jantung dan paru, serta komorbiditas
- b. Pemeriksaan laboratorium untuk menilai fungsi hati, ginjal, gula darah, elektrolit, profil hemostasis, serologi virus hepatitis A, hepatitis

- B, hepatitis C, HIV, sitomegalovirus, herpes simpleks, virus Epstein-Barr, toksoplasma, rubella, sifilis, serta tuberkulosis.
- c. Pemeriksaan radiologi abdomen untuk menilai anatomi dan patensi vena porta, arteri hepatis, vena hepatis serta menilai keberadaan KSH. Bila ada KSH, maka penilaian ukuran dan jumlah tumor akan mengarahkan kelayakan transplantasi (kriteria Milan)
- d. Evaluasi psikososial

Resipien transplantasi hati akan menjalani serangkaian pemeriksaan yang meliputi empat komponen penting yaitu: (1) anamnesis dan pemeriksaan fisik komprehensif termasuk evaluasi komorbiditas; (2) pemeriksaan laboratorium untuk menilai fungsi hati, ginjal, gula darah, elektrolit, profil hemostasis, serologi virus hepatitis A, hepatitis B, hepatitis C, HIV, sitomegalovirus, herpes simpleks, virus Epstein-Barr, toksoplasma, rubella, sifilis, serta tuberkulosis; (3) pemeriksaan radiologi abdomen untuk menilai anatomi dan patensi vena porta, arteri hepatis, vena hepatis serta menilai keberadaan KSH. Bila ada KSH, maka penilaian ukuran dan jumlah tumor akan mengarahkan kelayakan transplantasi (kriteria Milan); (4) evaluasi psikososial (IA)

Status serologi IgG sitomegalovirus antara donor dan resipien perlu diperhatikan. Status serologi donor positif dan resipien negatif (D+/R-) perlu dipertimbangkan untuk pemberian profilaksis terhadap sitomegalovirus selama 6 bulan. Status serologi donor positif dan resipien positif (D+/R+) perlu dipertimbangkan untuk pemberian profilaksis terhadap sitomegalovirus selama 3 bulan. Status serologi donor negatif dan resipien positif (D-/R+) perlu dipertimbangkan untuk pemberian profilaksis terhadap sitomegalovirus selama 3 bulan.

Status serologi CMV D+/R- perlu diberikan profilaksis antivirus selama 6 bulan. (B1)

Status serologi CMV (D+/R+) dan (D-/R+) perlu dipertimbangkan untuk pemberian profilaksis selama 3 bulan. (B1)

Pasien usia lanjut dengan komorbid perlu dipertimbangkan kembali kelayakan transplantasi hati. Tujuan evaluasi jantung sebelum transplantasi hati adalah menilai risiko perioperatif dan menyingkirkan penyakit kardiopulmoner berat yang dapat memperburuk prognosis jangka panjang. Walaupun status hemodinamik pada penyakit hati lanjut umumnya jarang menyebabkan hipertensi sistemik dan gangguan produksi lipid di hepar mungkin menurunkan kadar kolesterol, prevalensi penyakit jantung koroner (PJK) pada kandidat transplantasi kurang lebih sama dengan prevalensi PJK pada populasi umum. Penyakit jantung koroner dipengaruhi oleh faktor risiko kardiovaskular yang tipikal, meliputi obesitas, hipertensi, diabetes melitus, dan dislipidemia. Oleh karena itu, pemeriksaan non-invasif dengan ekokardiografi diperlukan untuk semua kandidat transplantasi hati. Pemeriksaan ekokardiografi dengan beban dobutamine dan kateterisasi koroner perlu dipertimbangkan pada beberapa kondisi tertentu. Komplikasi akibat kateterisasi koroner seperti perdarahan dan nefropati akibat pemakaian kontras dapat terjadi lebih sering pada pasien sirosis dekompensata dibandingkan pada pasien tanpa penyakit hati.

Kandidat resipien harus menjalani sejumlah pemeriksaan untuk deteksi etiologi penyakit hati lanjut dan deteksi (A1).

Komorbiditas yang ada harus dikontrol baik sebelum maupun sesudah transplantasi hati karena dapat meningkatkan morbiditas (A1)

Evaluasi fungsi kardiovaskular perlu dilakukan sebelum transplantasi hati (B1).

Akibat disfungsi sel hati, kandidat transplantasi hati memiliki risiko infeksi seperti peritonitis bakterialis spontan, pneumonia aspirasi, infeksi saluran kemih, dan infeksi di darah terkait kateter, yang dapat mengakibatkan gagal organ multipel hingga kematian. Diperlukan skrining infeksi laten untuk menatalaksana infeksi yang dapat bersifat letal sebelum transplantasi dan mencegah eksaserbasi setelah transplantasi akibat penggunaan obat immunosupresan. Evaluasi infeksi akut dan kronik secara tepat pada resipien sangat penting. Infeksi aktif baik oleh bakteri, virus, maupun jamur harus di tata laksana dengan

adekuat sebelum transplantasi hati. Sebagai bagian dari evaluasi transplantasi hati, seorang kandidat resipien sebaiknya diskriminasi secara serologis terhadap infeksi virus meliputi HIV, hepatitis B, dan hepatitis C. Imunitas terhadap hepatitis A dan hepatitis B sebaiknya dikonfirmasi dan dilakukan vaksinasi bila perlu.

Skrining infeksi bakteri, virus, atau jamur pada kandidat transplantasi hati sangat penting untuk dilakukan karena keberadaan infeksi aktif merupakan kontraindikasi transplantasi hati (A1).

Sebagai bagian dari evaluasi transplantasi hati, vaksinasi terhadap beberapa penyakit yang dapat dicegah selain hepatitis A dan B sebaiknya dilakukan (penjelasan lebih lanjut dapat dilihat pada sub-bab imunisasi pra dan pasca transplantasi).

Salah satu potensi infeksi setelah transplantasi hati adalah karies dentis yang luas dan evaluasi oleh dokter gigi diperlukan untuk setiap kandidat resipien transplantasi hati. Ekstraksi gigi bila diperlukan, dapat dilakukan dengan memperhatikan keadaan hemostasis pasien.

Kandidat resipien transplantasi hati mengalami berbagai macam masalah nutrisi karena adanya penyakit kronik yang bersifat katabolik disertai dengan turunnya nafsu makan. Etiologi spesifik dari suatu penyakit hati, seperti pada penyakit hati kolestatik, juga dapat mengakibatkan defisiensi nutrisi seperti malabsorpsi lemak dan vitamin larut lemak. Malnutrisi menyebabkan prognosis yang lebih buruk setelah transplantasi hati, dengan IMT <18,5 sebagai salah satu prediktor yang penting. Terlebih lagi, derajat kehilangan massa otot dapat tertutup oleh asites dan obesitas. Sebuah laporan menunjukkan bahwa lebih dari 70% kandidat resipien transplantasi hati mengalami kaheksia. Penilaian dan konseling oleh ahli gizi merupakan bagian penting dari proses evaluasi transplantasi hati, termasuk meluruskan miskonsepsi tentang restriksi protein dan menilai kebutuhan pemberian nutrisi enteral atau parenteral sebelum transplantasi hati. Dengan meningkatnya jumlah pasien indikasi transplantasi hati dengan NAFLD, banyak kandidat memiliki komponen sindrom metabolik sehingga mengalami diabetes melitus pasca transplantasi. Diabetes melitus pre transplantasi ditata laksana dengan

insulin dan obat antidiabetik oral, namun obat antidiabetik oral harus digunakan dengan hati-hati karena memiliki risiko hipoglikemia. Tata laksana dislipidemia sama seperti populasi umum.

Resipien transplantasi hati dalam usia reproduktif sebaiknya menjalani konseling kehamilan dan penggunaan kontrasepsi. Kehamilan sebaiknya dihindari pada 6-24 bulan pertama setelah transplantasi hati. Kontrasepsi pelindung (*barrier*) merupakan pilihan paling aman untuk pasien-pasien pasca transplantasi hati. Kehamilan umumnya berhasil setelah transplantasi hati, walaupun dengan adanya kemungkinan efek toksik dari obat imunosupresan terhadap janin.

Pemeriksaan gigi diperlukan untuk setiap kandidat resipien transplantasi hati

Penilaian dan tata laksana nutrisi diperlukan untuk setiap kandidat resipien transplantasi hati (A1)

Bagi kandidat wanita usia reproduktif, sebaiknya menjalani konseling terkait reproduksi (C1).

Resipien transplantasi hati memiliki risiko mengalami berbagai macam keganasan. Resipien transplantasi hati dengan riwayat keganasan sebelumnya harus sudah dinyatakan kuratif dan sudah dilakukan evaluasi dalam jangka waktu yang cukup untuk memastikan tidak ada rekurensi. Semua resipien kandidat transplantasi hati sebaiknya menjalani skrining keganasan sesuai dengan usia, misalnya meliputi kolonoskopi, mamografi, *pap smear*, marker tumor, dan PET scan sesuai indikasi. Pada kandidat resipien dengan faktor risiko keganasan, seperti perokok aktif atau mantan perokok, skrining tambahan seperti evaluasi telinga, hidung, tenggorok (THT) dan radiografi toraks sebaiknya dilakukan. Skrining keganasan sebaiknya mempertimbangkan usia, jenis kelamin, konsumsi alkohol, dan status merokok resipien. Skrining kanker kolorektal harus dilakukan pada pasien berusia lebih dari 50 tahun. Pencarian keganasan paru, THT, esofagus, dan kandung kemih harus dilakukan pada kasus adiksi alkohol dan merokok. Endoskopi saluran cerna atas umumnya dilakukan di semua kandidat, untuk skrining keganasan saluran cerna atas dan evaluasi varises esofagus atau gaster.

Resipien wanita sebaiknya dilakukan pemeriksaan ginekologi dan payudara meliputi *pap smear* dan mamografi bila dibutuhkan. Pada pria, skrining penyakit prostat dilakukan berdasarkan indikasi oleh urologi. Pemeriksaan kulit sangat penting, mengingat bahwa keganasan kulit non-melanotik jarang menjadi kontraindikasi transplantasi hati. Skrining khusus untuk keganasan hati dilakukan untuk mencari metastasis ekstrahepatik dengan pemeriksaan *bone scan* dan *CT scan* toraks. Beberapa tahun terakhir, *positron emission tomography* (PET) scan juga dikerjakan untuk mencari keganasan yang tidak terdeteksi dengan pemeriksaan sebelumnya.

Resipien transplantasi hati dengan riwayat keganasan sebelumnya harus sudah dinyatakan kuratif dan sudah dilakukan evaluasi dalam jangka waktu yang cukup untuk memastikan tidak ada rekurensi (C1)

Kandidat transplantasi hati sebaiknya menjalani penapisan kanker sesuai dengan usia dan faktor risiko tertentu, seperti PET scan, kolonoskopi, mamografi, Pap smear serta marker tumor dan lain sebagainya (A1).

Penapisan keganasan pada paru, telinga-hidung-tenggorok, mulut, esofagus, dan kandung kemih diperlukan untuk resipien dengan riwayat konsumsi alkohol dan merokok (B1).

Setelah transplantasi hati, *graft loss* terjadi pada 7-10% pasien dewasa, dan re-transplantasi hati merupakan satu-satunya tata laksana yang sesuai pada pasien tersebut. Waktu re-transplantasi merupakan kunci penting pada kesintasan pasien dan *graft*. Pasien dengan interval re-transplantasi kurang dari 30 hari memiliki angka kesintasan yang lebih rendah dibandingkan interval re-transplantasi yang lebih panjang. Re-transplantasi meningkatkan angka morbiditas dan mortalitas dibandingkan dengan transplantasi hati pertama, dengan angka kesintasan yang lebih rendah secara statistik. Pada pasien yang akan menjalani re-transplantasi, evaluasi dilakukan sebagaimana pada transplantasi hati sebelumnya.

Pasien yang merupakan kandidat retransplantasi sebaiknya menjalani pemeriksaan seperti halnya transplantasi pertama (A1).

7. Penapisan Donor Transplantasi Hati

Calon donor transplantasi hati harus menjalani serangkaian pemeriksaan untuk evaluasi kelayakan, deteksi komorbiditas dan motivasi untuk mendonorkan hatinya. Calon donor transplantasi hati harus mempunyai golongan darah yang kompatibel dengan resipien, beberapa center menerapkan aturan berupa calon donor harus mempunyai hubungan darah atau hubungan emosional dengan calon resipien untuk mencegah terjadinya jual beli organ.

Pemeriksaan psikososial dan advokasi perlu dilakukan untuk setiap calon donor transplantasi hati untuk deteksi gangguan psikiatri, kondisi sosial dan motivasi untuk mendonorkan hatinya. Anamnesis dan pemeriksaan fisik yang komprehensif serta pemeriksaan penunjang untuk evaluasi fungsi hati, ginjal, jantung, paru, hemostasis dan profil metabolik. Selain itu perlu dilakukan pemeriksaan untuk skrining infeksi hepatitis A, hepatitis B, hepatitis C, HIV, sitomegalovirus, herpes simpleks, virus Epstein-Barr, toksoplasma, rubella, sifilis, serta tuberculosis. Skrining hepatitis B dilakukan dengan pemeriksaan HBsAg, anti-HBc total dan anti-HBs. Donor dengan anti-HBc positif perlu dilakukan pemeriksaan HBV DNA. Pemeriksaan untuk skrining keganasan dilakukan dengan anamnesis faktor risiko, pemeriksaan fisik, marker tumor dan radiologi. Evaluasi traktus bilier dilakukan dengan MRCP sedangkan evaluasi pembuluh darah hati serta volume *liver graft* dilakukan dengan *CT-scan* angiografi dan volumetri. Biopsi hati perlu dikerjakan untuk evaluasi kelainan hati yang tidak terdeteksi pada pemeriksaan laboratorium serta untuk menilai derajat steatosis dan fibrosis hati.

Calon donor transplantasi hati harus mempunyai hubungan saudara dan mempunyai golongan darah yang sesuai dengan resipien (IA). Donor transplantasi hati akan menjalani serangkaian pemeriksaan yang meliputi lima komponen penting yaitu: (1) anamnesis dan pemeriksaan fisik komprehensif termasuk evaluasi komorbiditas; (2) pemeriksaan laboratorium untuk menilai fungsi hati, ginjal, gula darah, elektrolit, profil hemostasis, serologi virus hepatitis A, hepatitis B, hepatitis C, HIV, sitomegalovirus, herpes simpleks, virus Epstein-Barr, toksoplasma, rubella, sifilis, serta tuberkulosis; (3) pemeriksaan radiologi abdomen untuk menilai anatomi dan patensi vena porta, arteri hepatis, vena hepatis dan duktus biliaris serta perhitungan volume hati; (4) biopsi hati; (5) evaluasi psikososial dan advokasi (IA)

Skrining hepatitis B pada donor dilakukan dengan pemeriksaan HBsAg, anti HBc total dan anti HBs. Donor dengan anti HBc positif perlu dilakukan pemeriksaan HBV DNA. (A1)

Pada donor, evaluasi traktus bilier dilakukan dengan MRCP sedangkan evaluasi pembuluh darah hati serta volume liver graft dilakukan dengan CT scan angiografi dan volumetri. (B1)

8. Perhitungan Kecukupan *Liver Graft*

Perhitungan *graft-to-recipient weight ratio* (GRWR), yaitu rasio antara ukuran *liver graft* donor dengan berat badan resipien menjadi faktor yang penting dalam menentukan kecukupan ukuran *liver graft* donor untuk transplantasi hati.

$$GRWR = \frac{\text{Volume graft (ml) atau berat graft (g)}}{\text{Berat badan resipien (kg)} \times 10}$$

Rumus yang bisa digunakan untuk menilai kecukupan ukuran graft adalah *graft-to-recipient weight ratio* (GRWR) (B1)

Sebelumnya untuk transplantasi hati, *graft* dari lobus kiri hati lebih sering digunakan karena risiko yang lebih rendah untuk donor. Namun, studi menunjukkan bahwa nilai GRWR > 1.0% memberikan prognosis yang lebih baik. Oleh karena itu, ditetapkan target GRWR adalah $\geq 0.8\%$ di banyak pusat transplantasi hati. Adanya batas nilai GRWR ini

menyebabkan penggunaan lobus kiri hati berkurang karena ukurannya yang kecil dan peningkatan risiko *small-for-size syndrome* (SFSS). Nilai GRWR < 0.8% meningkatkan risiko SFSS. Penilaian berat *graft* liver dari donor dilakukan dengan CT-scan volumetri. Penilaian berat badan resipien dilakukan dengan menggunakan berat badan kering tanpa asites dan edema.

Small-for-size syndrome (SFSS) merupakan sindrom klinis yang didefinisikan sebagai adanya kolestasis berkepanjangan, koagulopati, dan asites tanpa adanya iskemia dan gangguan anatomi pada minggu pertama setelah transplantasi hati, yang disebabkan oleh ukuran *graft* hati terlalu kecil sehingga tidak mampu menjalankan fungsi metabolik pada resipien. Ketidaksesuaian ukuran *graft* hati dan adanya hipertensi portal mengakibatkan ketidaksesuaian jumlah pembuluh darah intrahepatik dengan aliran darah portal per gram jaringan hati yang akan menyebabkan peningkatan tekanan portal dan *shear stress* pada sinusoid hepar. *Shear stress* ini menyebabkan jejas pada sel endotel sinusoid, yang dapat berprogresi menjadi kerusakan dan kematian sel hepatosit. Gambaran histopatologi pada hati yang mengalami SFSS adalah *ballooning* hepatosit, steatosis, nekrosis sentrilobular, dan kolestasis parenkim.

Target GRWR adalah ≥ 0.8 untuk meminimalisasi kejadian small-for-size syndrome (B2)
--

9. Imunosupresan Pasca Transplantasi

Hati dianggap sebagai organ istimewa dalam hal interaksi imunologi. Beberapa studi menunjukkan resolusi spontan dari reaksi penolakan akut berat, dan temuan ini telah mengalihkan tujuan penggunaan imunosupresan dari melakukan supresi total untuk mencegah reaksi penolakan menjadi mengurangi dosis imunosupresan agar bisa mengurangi efek samping terkait imunosupresan, khususnya toksisitas terhadap ginjal. Oleh karena itu, prognosis jangka panjang untuk pasien menjadi perhatian utama klinisi, sebab efek samping dari terapi imunosupresan menjadi penyebab utama morbiditas dan mortalitas pasien. Namun, imunosupresan pasca transplantasi untuk resipien transplantasi hati tetap diperlukan untuk mencegah reaksi penolakan akut dan komplikasi lain yang menyertainya. Protokol imunosupresan

baru telah diadopsi dengan menggunakan kombinasi obat dengan mekanisme kerja yang berbeda. Karena banyak hal yang perlu dipertimbangkan dalam pemberian imunosupresan, maka obat imunosupresan untuk resipien transplantasi hati sebaiknya diresepkan dan dipantau oleh dokter dengan keahlian dan keilmuan di bidang tersebut.

Penggunaan imunosupresan pascatransplantasi untuk resipien transplantasi hati diperlukan untuk mencegah reaksi penolakan akut dan komplikasi lain yang menyertainya.

Efek samping akibat penggunaan obat imunosupresan jangka panjang perlu diperhatikan karena dapat menyebabkan morbiditas dan mortalitas pada resipien transplantasi hati

Obat imunosupresan untuk resipien transplantasi hati sebaiknya diresepkan dan dimonitoring oleh dokter dengan keahlian dan keilmuan di bidang tersebut

Inhibitor kalsineurin merupakan pilihan utama imunosupresan setelah transplantasi hati di Eropa dan Amerika, dengan hampir 97% pasien pasca transplantasi mendapat inhibitor kalsineurin. Kalsineurin adalah enzim yang terlibat dalam sinyal reseptor sel T. Inhibisi terhadap kalsineurin mencegah transkripsi gen IL-2, sehingga menghambat produksi sitokin oleh sel T. Dari semua inhibitor kalsineurin, takrolimus merupakan obat pilihan di hampir 90% pasien yang menjalani transplantasi hati. Meta-analisis yang melibatkan 3813 pasien membandingkan takrolimus dan siklosporin. Meta-analisis tersebut menunjukkan bahwa takrolimus lebih baik dalam menurunkan mortalitas pasca transplantasi (RR = 0.85), menurunkan *graft loss* (RR = 0.73), menurunkan reaksi penolakan (RR = 0.81) dan menurunkan reaksi penolakan yang resisten steroid (RR = 0.54), bila dibandingkan dengan siklosporin. Oleh karena itu, takrolimus dianggap sebagai *backbone* dari imunosupresan transplantasi hati.

Imunosupresan berbasis inhibitor kalsineurin (tacrolimus, siklosporin) masih merupakan pilihan utama imunosupresan pada transplantasi hati.

Backbone penggunaan imunosupresan pada transplantasi hati adalah tacrolimus

Protokol terapi imunosupresan utama adalah takrolimus dan kortikosteroid, sedangkan imunosupresan tambahan meliputi mikofenolat mofetil (untuk penyakit derajat ringan) dan azathioprine (untuk penyakit derajat berat). Dosis kortikosteroid yang diberikan adalah 10 mg/kg intraoperatif, kemudian pascaoperasi diberikan dengan dosis 1 mg/kg/hari pada hari 1-3, dengan dosis 0,5 mg/kg/hari pada hari 4-6, dengan dosis 0,3 mg/kg/hari pada hari 7-30, dengan dosis 0,1 mg/kg/hari pada bulan 2-3, kemudian dihentikan setelah 3 bulan. Dosis takrolimus awal adalah 0,05 mg/kg/hari dibagi dalam 2 dosis, kemudian dititrasi hingga mencapai target. Target kadar takrolimus pada 3 bulan pertama adalah 10-12 ng/mL, bulan 3-6 adalah 8-10 ng/mL, bulan 6-12 adalah 6-8 ng/mL, dan setelah 1 tahun menjadi 4-6 ng/mL. Pemeriksaan kadar darah takrolimus dilakukan berkala setiap hari selama 14 hari pasca operasi atau selama memerlukan perawatan intensif. Pemeriksaan selanjutnya disesuaikan dengan kondisi pasien.

Imunosupresan utama yang digunakan pasca transplantasi hati adalah tacrolimus dikombinasikan dengan kortikosteroid. (IA)

Pemberian tacrolimus dimulai di 0.05 mg/kg/hari, dibagi dalam 2 dosis, lalu titrasi hingga mencapai target. Target kadar tacrolimus pada 3 bulan pertama adalah 10-12 ng/mL, bulan 3-6 adalah 8-10 ng/mL, bulan 6-12 adalah 6-8 ng/mL, dan setelah 1 tahun menjadi 4-6 ng/mL. (IA)

Pemberian kortikosteroid (setara prednison) diberikan dengan dosis 10 mg/kg intraoperative, kemudian pascaoperasi diberikan dengan dosis 1 mg/kg/hari pada hari 1-3, dengan dosis 0,5 mg/kg/hari pada hari 4-6, dengan dosis 0,3 mg/kg/hari pada hari 7-30, dengan dosis 0,1 mg/kg/hari pada bulan 2-3, kemudian stop kortikosteroid. (IA)

Pada beberapa kasus, takrolimus dapat dikombinasikan dengan mikofenolat mofetil (MMF). Kombinasi takrolimus dengan MMF lebih superior dalam mencegah reaksi penolakan seluler akut dibandingkan takrolimus monoterapi. Selain itu, kombinasi takrolimus dengan MMF tidak menunjukkan perbedaan yang signifikan dalam hal efek samping dibandingkan takrolimus monoterapi.

Kontrol glikemik sangat penting pada pasien transplantasi hati. Kontrol glikemik yang baik dapat mengurangi morbiditas dan mortalitas secara signifikan. Target manajemen glukosa darah jangka panjang pasien diabetes pasca transplantasi hati sama dengan pasien non-transplantasi. Pengobatan metformin dan sulfonilurea dapat diberikan pada resipien dengan fungsi ginjal normal. Beberapa studi menunjukkan bahwa konversi imunosupresan dari takrolimus ke siklosporin dapat meningkatkan kontrol glikemik pada pasien dengan diabetes melitus lama dan diabetes melitus onset baru. Siklosporin diberikan dengan dosis 5-10 mg/kg/hari, dibagi dalam 2 dosis, dengan target level serum siklosporin pada 3 bulan pertama adalah 100-120 ng/mL, pada bulan 3-6 adalah 80-100 ng/mL, pada bulan 6-12 adalah 60-80 ng/mL, dan setelah 1 tahun adalah 40-60 ng/mL.

Pada pasien dengan kontrol glikemik yang buruk, dapat dipertimbangkan mengubah obat takrolimus menjadi siklosporin (2B). Siklosporin diberikan dengan dosis 5-10 mg/kg/hari, dibagi dalam 2 dosis. Target kadar siklosporin sampai dengan 3 bulan pertama adalah 100-120 ng/mL, bulan 3-6 adalah 80-100 ng/mL, bulan 6-12 adalah 60-80 ng/mL, dan setelah 1 tahun adalah 40-60 ng/mL

Terdapat peningkatan penggunaan agen induksi dalam 10 tahun terakhir, yang tujuannya adalah untuk mengurangi toksisitas kortikosteroid dan inhibitor kalsineurin, terutama pada pasien dengan penurunan fungsi ginjal. Dari semua agen induksi, antibodi monoklonal reseptor IL-2 (CD25) yaitu daclizumab dan basiliximab adalah yang paling sering digunakan. Obat-obat tersebut merupakan antibodi yang bersifat antagonis terhadap subunit reseptor yang hanya diekspresikan oleh limfosit T yang

teraktivasi, sehingga dapat menghambat proliferasi sel T secara selektif. Sebuah studi menunjukkan bahwa pada pasien yang menggunakan siklosporin dan kortikosteroid, tidak ada perbedaan angka kematian, reaksi penolakan akut, maupun *graft loss* yang bermakna antara basiliximab dengan plasebo.

Studi *systematic review* dari 18 studi menunjukkan bahwa pasien transplantasi hati yang mendapat obat antagonis IL-2R memiliki rasio albumin : kreatinin yang lebih rendah setelah 12 bulan pasca transplantasi, kejadian reaksi penolakan akut resisten steroid yang lebih rendah, gangguan fungsi ginjal yang lebih rendah, dan kejadian diabetes melitus pasca transplantasi yang lebih rendah. Tidak ada perbedaan yang bermakna pada kesintasan pasien maupun *graft*. Agen induksi sebaiknya selalu dikombinasikan dengan inhibitor kalsineurin untuk menghindari Insidensi reaksi penolakan akut yang tinggi.

Agen induksi lainnya adalah antibodi anti-timosit dan anti-limfosit. Antibodi tersebut merupakan turunan antibodi hewan kelinci terhadap sel T. Pada dua studi retrospektif, induksi anti-timosit dengan kombinasi inhibitor kalsineurin berhubungan dengan fungsi ginjal yang lebih baik, namun tidak ada perbedaan yang signifikan pada kesintasan pasca transplantasi.

Obat imunosupresan harus dipertimbangkan secara matang pada pasien dengan gangguan ginjal, yaitu dengan laju filtrasi glomerulus <30 ml/min/1.73m². Penggunaan inhibitor kalsineurin menjadi salah satu faktor risiko nefrotoksisitas. Nefrotoksisitas akibat inhibitor kalsineurin menyebabkan vasokonstriksi pembuluh darah ginjal dan fibrosis tubulointerstitial kronik.

Pada pasien dengan disfungsi ginjal, administrasi agen induksi terutama antibodi reseptor IL-2 dapat digunakan bersamaan dengan inhibitor kalsineurin yang diadministrasikan secara bertahap. Terdapat tiga buah studi *randomized controlled trial* yang mengevaluasi penggunaan antibodi reseptor IL-2 sebagai bagian strategi *sparing* inhibitor kalsineurin pada pasien dengan disfungsi ginjal setelah transplantasi hati. Pada studi-studi tersebut, antibodi reseptor IL-2 diberikan bersama MMF dan takrolimus diberikan secara bertahap dengan dosis standar atau dosis kecil. Pasien yang menerima antibodi reseptor IL-2 dengan takrolimus dosis rendah,

MMF dan steroid memiliki fungsi ginjal yang lebih terjaga. Pada studi lainnya, didapatkan peningkatan laju filtrasi glomerulus setelah 1 dan 6 bulan setelah transplantasi hati dibandingkan dengan kelompok kontrol.

Penggunaan agen induksi aman diberikan bersamaan dengan inhibitor kalsineurin, serta dapat menurunkan dosis inhibitor kalsineurin terutama pada pasien dengan penurunan fungsi ginjal sebelum transplantasi (I).

MMF sebaiknya tidak digunakan sebagai monoterapi karena Insidensi reaksi penolakan seluler akut yang tinggi. Penggunaan kombinasi MMF dengan penurunan dosis atau *withdrawal* inhibitor kalsineurin diasosiasikan dengan perbaikan fungsi ginjal yang signifikan dengan risiko reaksi penolakan akut yang rendah.

Monoterapi MMF sebaiknya tidak digunakan karena insidensi reaksi penolakan selular akut yang tinggi. (I)

Everolimus (EVR) merupakan obat golongan *mammalian target of rapamycin inhibitor* (mTOR inhibitor). Penggunaan everolimus dengan *withdrawal* inhibitor kalsineurin berhubungan dengan perbaikan fungsi ginjal tanpa peningkatan risiko reaksi penolakan. Namun, pada suatu studi prospektif multisenter, klirens kreatinin dari *baseline* hingga 6 bulan tidak ada perbedaan bermakna antara kelompok pasien everolimus dan *withdrawal* inhibitor kalsineurin dengan kelompok inhibitor kalsineurin saja.

Studi lain menunjukkan bahwa everolimus tanpa inhibitor kalsineurin dapat dikerjakan setelah transplantasi hati, dan pasien kelompok everolimus memiliki fungsi ginjal yang lebih baik dibandingkan pasien kelompok inhibitor kalsineurin setelah 3 tahun. Pada studi prospektif multisenter, didapatkan angka laju filtrasi glomerulus setelah 24 bulan lebih tinggi pada kelompok everolimus dengan penurunan dosis takrolimus dibandingkan kelompok kontrol yang menggunakan takrolimus saja ($p < 0.001$). Akan tetapi, randomisasi eliminasi takrolimus dihentikan sebelum waktunya karena adanya peningkatan angka rejeksi akut. Sehingga, umumnya konversi inhibitor kalsineurin ke mTOR

inhibitor dapat dipertimbangkan apabila terdapat kondisi gangguan ginjal, neurotoksisitas, dan intoleransi terhadap inhibitor kalsineurin.

Konversi inhibitor kalsineurin ke mTOR inhibitor dapat dilakukan jika didapatkan kondisi gangguan ginjal, neurotoksisitas, dan intoleransi terhadap inhibitor kalsineurin.

Kombinasi mTOR inhibitor dikombinasi dengan pengurangan dosis inhibitor kalsineurin dapat dipertimbangkan untuk mengurangi risiko toksisitas akibat penggunaan inhibitor kalsineurin
Setiap rejimen obat imunosupresan pasien sebaiknya dievaluasi setiap 1-3 bulan

Reaksi penolakan akut dapat terjadi pada resipien transplantasi hati yang sedang hamil, namun tidak didapatkan perbedaan yang signifikan dengan resipien yang tidak hamil. Tata laksana reaksi penolakan akut umumnya dengan meningkatkan dosis imunosupresan atau bolus kortikosteroid intravena. Penggunaan imunosupresan sebaiknya diteruskan selama kehamilan karena inhibitor kalsineurin dan kortikosteroid tidak bersifat teratogenik (Tabel 19). Namun, MMF telah dilaporkan dapat menyebabkan malformasi pada hewan dan tidak direkomendasikan selama kehamilan. Obat inhibitor mTOR (sirolimus, everolimus) telah dilaporkan dapat mempengaruhi spermatogenesis pada pria. Konsentrasi obat imunosupresan sebaiknya dimonitor secara berkala.

Kasus penolakan akut moderat sebaiknya di tata laksana dengan peningkatan dosis imunosupresan dan bolus kortikosteroid intravena. (B1)

Tabel 19. Kategori kehamilan untuk setiap obat imunosupresan setelah transplantasi hati.

Obat	Kategori kehamilan
Kortikosteroid	B
Basiliximab	B

Siklosporin	C
Takrolimus	C
Sirolimus	C
Mikofenolat mofetil	D
Azatioprin	D

Kortikosteroid dan inhibitor kalsineurin belum pernah dilaporkan memiliki sifat teratogenik dan sebaiknya diteruskan selama kehamilan (II-3).

Bila terdapat infeksi oportunistik setelah transplantasi hati seperti infeksi kriptokokus, tata laksananya adalah terapi antijamur serta penurunan dosis imunosupresan. Pada infeksi tuberkulosis, tata laksananya adalah terapi obat antituberkulosis (OAT) serta penurunan dosis imunosupresan. Namun, penurunan dosis imunosupresan sebaiknya dilakukan dengan hati-hati untuk mencegah sindrom pulih imun (SPI).

Penurunan dosis obat imunosupresan pada infeksi oportunistik sebaiknya dilakukan dengan hati-hati untuk mencegah sindrom pulih imun (SPI). (B1).

10. Imunoglobulin Hepatitis B pada Transplantasi Hati

Hepatitis B immunoglobulin (HBIG) digunakan sebagai pencegahan kekambuhan HBV pasca transplantasi hati. Monoterapi HBIG mengurangi kekambuhan HBV sekitar 70%. Selain itu, penggunaan antivirus turut menurunkan risiko kekambuhan HBV. Beberapa studi meta analisis menunjukkan bahwa profilaksis kombinasi HBIG dan antivirus lebih unggul secara signifikan dibandingkan penggunaan HBIG atau antivirus saja.

Terapi antivirus menggunakan analog nukleos(t)ida baru dengan tingkat resistensi yang lebih rendah seperti entecavir atau tenofovir dapat menekan replikasi HBV, meningkatkan fungsi hati, dan menunda atau menghindari kebutuhan untuk transplantasi hati pada beberapa pasien. Terapi antivirus sebelum transplantasi hati dapat mencegah rekurensi HBV setelah transplantasi hati dengan mengurangi tingkat viremia

menjadi sangat rendah. Setelah transplantasi hati, tujuan utama dari terapi antivirus adalah mencegah kekambuhan HBV dan mencegah kehilangan *graft*. Terdapat hubungan langsung antara *viral load* HBV saat transplantasi (yaitu, >10⁵/ml) dan tingkat rekurensi HBV. Oleh karena itu, antiviral sebaiknya digunakan sebelum transplantasi untuk mencapai tingkat HBV DNA yang tidak terdeteksi untuk mengurangi risiko kekambuhan HBV.

Keberhasilan dalam mencapai tingkat HBV DNA yang tidak terdeteksi sebelum transplantasi, memungkinkan penggunaan regimen profilaksis HBIG dengan dosis dan durasi minimal. Pasien dengan risiko kekambuhan yang rendah (HBV DNA tidak terdeteksi saat transplantasi) dapat dipertimbangkan untuk tidak menggunakan HBIG dan hanya menggunakan analog nukleos(t)ida (NAs) potensi tinggi (tenofovir atau entecavir). Namun pendekatan ini tidak boleh digunakan untuk pasien yang memiliki risiko kekambuhan yang tinggi. Pasien yang termasuk dalam risiko tinggi, yaitu HBV DNA yang terdeteksi pada saat transplantasi, keberadaan HBV yang resisten terhadap obat, koinfeksi HIV/HDV, HCC pada saat transplantasi, dan kepatuhan yang buruk terhadap terapi antivirus. Pada pasien risiko tinggi, regimen profilaksis yang digunakan yaitu HBIG IV 10.000 IU pada fase anhepatik, dilanjutkan HBIG IM/IV 600-1000 IU perhari selama 7 hari, perminggu selama 3 minggu dan perbulan untuk mempertahankan titer anti-HBs >100 mIU/ml selama 1 tahun. Setelah 1 tahun, HBIG dapat dihentikan. Selain itu pasien juga diberikan NAs potensi tinggi (tenofovir atau entecavir) dan terus dilanjutkan bahkan ketika HBIG sudah dapat dihentikan.

HBIG harus digunakan pada pasien yang memiliki risiko kekambuhan yang tinggi yaitu HBV DNA yang terdeteksi pada saat transplantasi, HBV yang resisten terhadap obat, koinfeksi HIV/HDV, HCC, dan kepatuhan yang buruk terhadap terapi antivirus.

Pada pasien risiko tinggi, regimen profilaksis yang digunakan yaitu HBIG IV 10.000 IU pada fase anhepatik, dilanjutkan HBIG IM/IV 600-1000 IU perhari selama 7 hari, perminggu selama 3 minggu dan perbulan untuk mempertahankan titer anti-HBs >100 mIU/ml selama 1 tahun. Setelah 1 tahun, HBIG dapat dihentikan. Selain itu pasien juga diberikan NAs potensi tinggi (tenofovir atau entecavir) dan terus dilanjutkan bahkan ketika HBIG sudah dapat dihentikan.

11. Imunisasi Pra dan Pasca Transplantasi

Kandidat dan resipien transplantasi hati berada dalam risiko terkena infeksi penyakit yang dapat dicegah oleh vaksinasi (*vaccine preventable diseases*). Secara umum, vaksin hidup tidak boleh diberikan setelah transplantasi hati. Sehingga, vaksin hidup seperti *measles*, *mumps*, *rubella* (MMR), varisela, zoster dan BCG sebaiknya diberikan sebelum prosedur transplantasi. Bila vaksin hidup harus diberikan, maka sebaiknya diberikan secepat mungkin untuk mencegah pemberian vaksin setelah transplantasi dan terapi imunosupresan. Idealnya, vaksinasi untuk vaksin virus yang dilemahkan (*live attenuated*) dan vaksin virus hidup sebaiknya diselesaikan masing-masing 2 minggu dan 4 minggu sebelum transplantasi, jika memungkinkan.

Jika rangkaian vaksinasi dimulai sebelum transplantasi tetapi tidak selesai sebelum transplantasi, kelanjutannya dapat dilakukan pada periode pasca-transplantasi.

Imunisasi yang sebaiknya diberikan sebelum transplantasi meliputi imunisasi influenza, pneumokokus, hepatitis A, hepatitis B, tetanus-difteri-pertussis (TdaP), HPV, polio, rabies, meningokokus, varisela, zoster, dan SARS-CoV 2 (Tabel 20). Umumnya, vaksin inaktif dapat diberikan 3-6 bulan pasca transplantasi, kecuali vaksin influenza yang dapat diberikan 1 bulan setelah transplantasi bila terjadi *outbreak*. Secara ideal, vaksin hepatitis A dan hepatitis B lebih baik diberikan sebelum transplantasi. Titer antibodi HBV sebaiknya dinilai tiap tahun setelah transplantasi.

Vaksinasi terhadap influenza, pneumokokus, hepatitis A, hepatitis B, tetanus-difteri-pertussis (TdaP), HPV, polio, rabies, meningokokus, varisela, zoster, dan SARS-CoV 2 sebaiknya diberikan sebelum transplantasi. (A1)

Untuk vaksinasi hidup (*measles*, *mumps*, *rubella*, dan *varisela*), bila diperlukan, sebaiknya diberikan sebelum transplantasi dan tidak boleh diberikan setelah transplantasi (B1).

Tabel 20. Rekomendasi vaksinasi pada resipien transplantasi hati.

Jenis Vaksin	Sebelum Transplantasi	Setelah Transplantasi	Keterangan
Influenza Inaktif	Ya	Ya	Bila <i>outbreak</i> , vaksinasi dapat diberikan 1 bulan setelah transplantasi, dan diulang 3-6 bulan setelah transplantasi
Hepatitis B	Ya	Ya	Sebaiknya diberikan sebelum transplantasi. Titer anti-HBs diperiksa 1-2 bulan setelah dosis terakhir. Pemeriksaan titer diulang setiap tahun, booster diberikan bila antiHBS 10mIU/mL
Hepatitis A	Ya	Ya	Direkomendasikan untuk kandidat dan resipien transplantasi hati
Tetanus	Ya	Ya	
Pertusis (Tdap)	Ya	Ya	Tdap diberikan bila belum mendapatkan <i>booster</i> tetanus dalam 10 tahun terakhir
<i>Inactivated Polio Vaccine</i>	Ya	Ya	
Pneumokok	Ya	Ya	Pertama, lakukan pemberian PCV13. Lalu dalam interval 8 minggu lanjutkan dengan pemberian PPSV23.

Meningokok	Ya	Ya	Jika terdapat faktor risiko
Rabies	Ya	Ya	Jika terdapat faktor risiko
<i>Human Papillomavirus</i>	Ya	Ya	Jika terdapat indikasi. Dapat diberikan sebelum transplantasi. Apabila tidak selesai 3 dosis sebelum transplantasi, maka dosis dilanjutkan 3-6 bulan setelah transplantasi
MMR (<i>measles, mumps, rubella</i>)	Ya	Tidak	
Varisela	Ya	Tidak	
Zoster	Ya	Tidak	
BCG	Ya	Tidak	

12. Komplikasi Pasca Transplantasi

Sebagian besar mortalitas terkait transplantasi hati terjadi pada periode dini pasca transplantasi. Penyebab kematian dan *graft loss* bervariasi tergantung dari periode waktu sejak prosedur transplantasi hati dilakukan. Infeksi dan komplikasi pembedahan baik intraoperatif maupun perioperatif berkontribusi terhadap 60% kematian atau *graft loss* pada tahun pertama setelah transplantasi hati. Setelah tahun pertama, kematian akibat infeksi berkurang sedangkan keganasan dan penyakit kardiovaskular sebagai penyebab utama mortalitas meningkat.

a. Komplikasi Jangka Pendek

Salah satu komplikasi jangka pendek tersering adalah reaksi penolakan seluler akut dan umumnya terjadi dalam 90 hari pertama setelah transplantasi. Reaksi penolakan dapat terjadi secara hiperakut, akut, subakut, maupun kronik, serta merupakan diagnosis pereksklusionam. Secara histologis, reaksi penolakan kronik

menyebabkan duktopenia dan kolestasis. Bila tidak ditemukan infeksi maupun kelainan anatomi sistem bilier maupun vaskuler yang dapat menjelaskan disfungsi *graft*, maka reaksi penolakan dapat dipikirkan dan diperlukan pemeriksaan biopsi hati untuk diagnosis. Pada pemeriksaan laboratorium, reaksi penolakan dapat menyebabkan peningkatan enzim transaminase, alkali phosphatase, gamma GT dan bilirubin. Tidak ada pemeriksaan radiologis yang secara definitif dapat mendiagnosis reaksi penolakan. Manifestasi reaksi penolakan secara radiologis bisa hanya heterogenitas parenkim hati pada pemeriksaan USG, yang sifatnya tidak spesifik karena banyak etiologi yang dapat menyebabkan abnormalitas difus parenkim hati seperti hepatitis, iskemia, dan kolangitis. Pada parenkim hati transplan sebaiknya dilakukan evaluasi terhadap penyangatan kontras abnormal dan adanya massa. Hipoekogenisitas subkapsular berbentuk seperti baji (*wedge shaped*) pada USG dan hipoatenuasi pada CT scan bersifat sugestif terhadap infark. Infark parenkim hati umumnya terjadi akibat gangguan arteri namun juga dapat disebabkan oleh oklusi atau stenosis berat vena porta.

Pasien dengan penyakit hati memiliki gangguan di sistem hemostasis, baik akibat trombositopenia maupun defisiensi faktor pembekuan. Akibatnya, perdarahan merupakan salah satu komplikasi yang sering ditemukan pada pasien transplantasi hati. Sebuah studi oleh Schrem, dkk (2016), menunjukkan bahwa dari 770 kasus transplantasi hati, ditemukan 19,9% perdarahan pasca operasi yang membutuhkan reoperasi. Adanya perdarahan pasca operasi merupakan faktor risiko mortalitas pasca transplantasi hati (HR = 1,457). Studi oleh Thompson, dkk (2014) juga menunjukkan dari 928 pasien yang menjalani transplantasi hati, terdapat 10,8% kasus perdarahan yang membutuhkan reoperasi, yang juga merupakan faktor risiko mortalitas (HR = 1,89). Faktor risiko reoperasi pada perdarahan pascaoperasi meliputi skor MELD lebih tinggi, penggunaan asam amino kaproat, serta transfusi trombosit yang tertunda.

Komplikasi terkait prosedur bedah dapat dibagi menjadi komplikasi vaskuler dan komplikasi bilier. Komplikasi vaskuler meliputi trombosis dan stenosis pada arteri maupun vena. Trombosis arteri hepatis umumnya jarang terjadi, yaitu dengan Insidensi antara 1-7%. Manifestasi tersering dari trombosis arteri hepatis adalah

disfungsi *graft*, yang dapat menurunkan kesintasan *graft* setelah 5 tahun hingga 27.4%. Sekitar 50% kasus di tata laksana dengan reintervensi dan revaskularisasi, dan 50% lainnya membutuhkan retransplantasi. Konsekuensi jangka panjang dari trombosis arteri hepatis adalah kolangiopati iskemik, yang pada sebagian besar kasus membutuhkan retransplantasi. Pencegahan trombosis arteri hepatis selama transplantasi hati dan periode pascaoperasi sangat penting dengan cara restriksi penggunaan produk-produk darah dan obat-obat prokoagulan.

Komplikasi pada vena meliputi stenosis anastomosis vena kava inferior yang diakibatkan oleh hiperplasia intima atau fibrosis pada daerah anastomosis, dengan Insidensi sebesar 1-6%. Preservasi vena kava inferior menggunakan teknik *piggy back* telah menurunkan angka komplikasi akibat stenosis anastomosis. Teknik endovaskular adalah tata laksana pilihan untuk stenosis anastomosis vena kava inferior. Trombosis vena porta juga dapat terjadi pada pasien yang menjalani transplantasi hati, dengan Insidensi antara 2-26%. Pada pasien dengan trombosis vena porta parsial maupun total, kompleksitas prosedur transplantasi hati menjadi meningkat. Tata laksana alternatif bedah meliputi transposisi portocaval, anastomosis renoportal, anastomosis mesenterikoportal, dan transplantasi multiviseral. Namun, teknik-teknik tersebut terasosiasi dengan angka morbiditas dan mortalitas yang lebih tinggi. Pada resipien sedemikian rupa, angka retrombosis umumnya lebih tinggi dan dapat mencapai 13%. Sehingga, terapi antikoagulan jangka pendek secara umum direkomendasikan.

Komplikasi bilier meliputi kebocoran, iskemia, dan stenosis. Kebocoran bilier merupakan komplikasi yang jarang dengan Insidensi sekitar 5%, dan umumnya tata laksana dengan ERCP dan pemasangan stent bilier. Iskemia bilier dapat disebabkan oleh inkompatibilitas ABO, trombosis arteri hepatis, cedera reperfusi, dan lain sebagainya. Iskemia bilier merupakan salah satu komplikasi tersering transplantasi hati dengan donor hati yang sudah meninggal (*donation after circulatory death / DCD*), dengan Insidensi sekitar 15-37% pada pasien yang menerima *graft* DCD. Penyebab iskemia lain adalah rekurensi PSC, yang telah dilaporkan pada 20-30% pasien yang sudah menjalani transplantasi hati. Iskemia akibat PSC

umumnya memiliki karakteristik striktur bilier intrahepatik yang membentuk gambaran seperti tasbih (*beaded appearance*) dengan stenosis dan dilatasi pada seluruh saluran bilier. Gejala yang sering muncul meliputi kolestasis dengan pruritus refrakter, episode kolangitis dan abses hati berulang. Tata laksana yang disarankan untuk kasus tersebut adalah retransplantasi. Insidensi stenosis bilier anastomotik adalah 4-9%, dengan penyebab umumnya berhubungan dengan teknik bedah yang suboptimal sehingga terjadi fibrosis atau iskemia atau kebocoran bilier. Stenosis bilier anastomotik ini umumnya bermanifestasi pada tahun pertama setelah transplantasi hati. Alat diagnostik pertama yang dapat digunakan adalah MRCP, dengan nilai sensitivitas dan spesifisitas mendekati 90%, namun tidak memiliki manfaat terapeutik. Terapi konvensional dari stenosis bilier anastomotik adalah ERCP dengan dilatasi balon dan penggunaan stent, memiliki angka keberhasilan 70-100%. Penggunaan kolangiografi transhepatik perkutan dilakukan pada kasus kegagalan terapi endoskopik dengan ERCP atau dengan hepatisojejunostomi komplikata, dengan angka keberhasilan 50-75%.

Infeksi sering dianggap penyebab tersering kematian pada pasien yang menjalani transplantasi hati, terutama pada tahun pertama setelah transplantasi. Infeksi oleh berbagai mikroorganisme oportunistik dapat terjadi akibat beberapa faktor setelah transplantasi seperti gangguan sawar mukokutan dan penggunaan imunosupresan. Pada analisis 64977 resipien transplantasi hati di database UNOS tahun 2002-2016, infeksi merupakan penyebab tersering kematian pada 30-180 hari pertama setelah transplantasi hati. Komplikasi infeksi pasca transplantasi dapat disebabkan oleh bakteri, jamur, virus, maupun parasit. Infeksi bakteri merupakan komplikasi infeksi tersering pasca transplantasi hati, yaitu mencapai 69-78% dari semua kasus infeksi. Hampir setengah dari semua kasus infeksi bakteri pasca transplantasi terjadi dalam 2 bulan pertama setelah transplantasi. Pada 1 bulan pertama pasca transplantasi, infeksi umumnya disebabkan oleh mikroorganisme nosokomial (*hospital associated*). Secara umum, bakteri yang sering ditemukan adalah bakteri gram negatif, seperti *Escherichia coli*, *Pseudomonas*, *Klebsiella*, *Acinetobacter*, dan *Enterobacter*. Bakteri gram positif yang sering terlibat dalam infeksi pasca transplantasi adalah *Staphylococcus aureus* dan *Enterococcus*.

Infeksi virus merupakan infeksi kedua tersering setelah bakteri, yaitu terjadi pada 12-19% resipien transplantasi hati, umumnya disebabkan oleh cytomegalovirus (CMV), herpes simplex (HSV), dan varicella-zoster (VZV). Infeksi jamur merupakan infeksi ketiga tersering yaitu dengan Insidensi 7-9% dari semua resipien transplantasi hati. Infeksi jamur pada transplantasi hati umumnya terjadi akibat *Candida* (33-73%), *Aspergillus* (16-33%), *Cryptococcus* (16-33%), serta *Pneumocystis jirovecii*. Angka mortalitas infeksi jamur pasca transplantasi umumnya tinggi, yaitu mencapai 55-69%. Infeksi parasit yang sering muncul akibat status imunokompromais pada resipien transplantasi hati meliputi *Toxoplasma gondii* dan *Strongyloides stercoralis*. Profilaksis terhadap *Toxoplasma gondii* dan *Pneumocystis jirovecii* menggunakan trimetoprim-sulfametoksazol.

Infeksi tuberkulosis (TB) terjadi pada 0.47-2.3% pasien dan umumnya terjadi dalam 12 bulan pertama setelah transplantasi hati. Demam, keringat malam, dan penurunan berat badan merupakan gejala klinis yang sering ditemukan pada infeksi TB, namun karena TB ekstraparu lebih sering ditemukan pada pasien imunokompromais seperti resipien transplantasi hati, maka manifestasi atipikal dapat terjadi. Tata laksana TB laten penting dilakukan karena bila sudah terjadi TB aktif pada pasien transplantasi hati, angka mortalitas meningkat secara signifikan. TB laten diobati dengan isoniazid dan vitamin B6 selama 9 bulan dan sebaiknya diberikan pada pasien dengan tes tuberkulin positif, riwayat TB yang tidak diobati, serta gambaran radiologis yang sugestif terhadap TB.

Komplikasi lainnya yang dapat terjadi setelah transplantasi hati adalah komplikasi pulmoner seperti efusi pleura dan edema paru. Efusi pleura merupakan komplikasi tersering setelah transplantasi hati, dengan Insidensi antara 32.5%-96.5%. Kebanyakan kasus bersifat ringan, muncul dalam 1 minggu pertama pasca operasi, dan umumnya paling sering terjadi di basal paru kanan. Edema paru juga sering ditemukan setelah transplantasi hati, dan tidak sepenuhnya disebabkan oleh rehidrasi cairan perioperatif secara berlebihan. Mekanisme yang dapat berkontribusi terhadap edema paru setelah

transplantasi meliputi peningkatan aktivitas sistem inhibisi kardiak akibat vasodilatasi oleh *nitric oxide* (NO).

Komplikasi pascatransplantasi jangka pendek antara lain; perdarahan, reaksi penolakan graft, disfungsi graft, thrombosis dan stenosis (arteri hepatika, vena hepatika, vena porta), kelainan traktus biliaris, infeksi (bakteri, jamur, virus, parasit), edema paru, dan efusi pleura.

Pencegahan trombosis arteri hepatik selama transplantasi hati dan periode pasca operasi sangat penting dengan cara restriksi penggunaan produk-produk darah dan obat-obat prokoagulan.

Bila tidak ditemukan infeksi maupun kelainan anatomi sistem bilier maupun vaskuler yang dapat menjelaskan disfungsi *graft*, maka reaksi penolakan dapat dipikirkan dan diperlukan pemeriksaan biopsi hati untuk diagnosis

Profilaksis terhadap *Toxoplasma gondii* dan *Pneumocystis jirovecii* menggunakan trimetoprim-sulfametoksazol.

TB laten diobati dengan isoniazid dan vitamin B6 selama 9 bulan dan sebaiknya diberikan pada pasien dengan tes tuberkulin positif, riwayat TB yang tidak diobati, serta gambaran radiologis yang sugestif terhadap TB

b. Komplikasi Jangka Panjang

Komplikasi jangka panjang pasca transplantasi hati biasanya berhubungan dengan penggunaan imunosupresan jangka panjang. Risiko terjadinya penyakit metabolik seperti diabetes melitus, dislipidemia, dan hipertensi meningkat setelah transplantasi hati. Prevalensi sindrom metabolik adalah 50-60% di populasi resipien transplantasi hati. Diabetes melitus ditemukan pada 10-64% resipien, obesitas pada 24-64% resipien, dislipidemia pada 40-66%, dan hipertensi pada 40-85%. Karena prevalensi sindrom metabolik yang tinggi serta manifestasi klinis yang tidak khas, resipien transplantasi hati memiliki peningkatan risiko penyakit kardiovaskular dan mortalitas secara signifikan dibandingkan populasi umum, yaitu

peningkatan risiko 10% kejadian kardiovaskular setelah 5 tahun dan hingga 25% setelah 10 tahun.

Pasien dengan penyakit hati stadium akhir umumnya memiliki densitas tulang yang lebih rendah dibandingkan populasi umum. Resorpsi tulang (*bone loss*) terjadi lebih cepat dalam 6 bulan pertama setelah transplantasi hati, tidak terpengaruh oleh densitas tulang sebelum transplantasi, serta berhubungan dengan peningkatan risiko fraktur yang menyebabkan peningkatan morbiditas dan penurunan kualitas hidup. Pada periode 6-12 bulan setelah transplantasi hati, resorpsi tulang berkurang dan terjadi peningkatan densitas tulang. Dari semua faktor risiko terjadinya gangguan pada tulang pasca transplantasi, densitas tulang pre transplantasi merupakan faktor risiko terpenting. Densitas tulang yang rendah dapat disebabkan oleh malnutrisi dan aktivitas fisik yang kurang, malabsorpsi vitamin D pada penyakit hati kolestatik, penggunaan kortikosteroid jangka panjang pada pasien hepatitis autoimun, serta toksisitas direk pada pasien penyakit hati alkoholik. Rejimen imunosupresan pasca transplantasi terutama kortikosteroid, jenis kelamin wanita, usia tua, IMT rendah, dan disfungsi ginjal merupakan faktor risiko terjadinya densitas tulang yang rendah dan meningkatkan kejadian fraktur. Oleh karena itu, pengukuran densitas tulang secara rutin direkomendasikan baik sebelum dan sesudah transplantasi. Pada kasus osteopenia, suplementasi kalsium dan vitamin D, serta aktivitas *weight-bearing* preoperatif dapat diberikan. Pengobatan bifosfonat harus dipertimbangkan pada pasien osteoporosis.

Sebagian besar pasien yang berhasil bertahan hidup 6 bulan setelah transplantasi hati umumnya memiliki penurunan fungsi ginjal. Antara 30-80% pasien mengalami penyakit ginjal kronik derajat 3-4 dengan risiko mengalami penyakit ginjal stadium akhir yang membutuhkan dialisis atau transplantasi ginjal sebesar 5-9% dalam 10 tahun pertama setelah transplantasi hati. Penyakit ginjal kronik dapat terjadi baik sebelum maupun sesudah transplantasi hati. Etiologi penurunan fungsi ginjal setelah transplantasi hati bersifat multifaktorial, meliputi paparan jangka panjang terhadap imunosupresan berbasis inhibitor kalsineurin, sindrom hepatorenal, penyakit ginjal akut perioperatif, hipertensi, diabetes melitus, serta aterosklerosis. Inhibitor kalsineurin dianggap berkontribusi terhadap >70% kasus penyakit ginjal kronik

setelah transplantasi hati. Penyakit ginjal akut maupun kronik berhubungan dengan peningkatan risiko mortalitas baik pada periode pasca transplantasi dini maupun lanjut. Oleh karena itu, skrining dan tata laksana penyakit ginjal serta penyesuaian dosis imunosupresan sangat penting. Saat ini tidak ada panduan yang merekomendasikan biopsi ginjal untuk menegaskan diagnosis penurunan fungsi ginjal setelah transplantasi hati. Beberapa studi telah menggunakan rejimen imunosupresan tanpa inhibitor kalsineurin atau dengan mengurangi dosis inhibitor kalsineurin secara dini untuk mencegah gangguan fungsi ginjal. Namun, rejimen tanpa inhibitor kalsineurin berhubungan dengan Insidensi reaksi penolakan seluler akut yang tinggi.

Komplikasi neurologis cukup sering ditemukan setelah transplantasi hati, dengan prevalensi sekitar 15-30%. Etiologi komplikasi neurologis umumnya adalah neurotoksisitas akibat imunosupresan dan infeksi oportunistik. Komplikasi neurologis yang sering ditemukan antara lain kejang, ensefalopati, kelainan serebrovaskular, dan *central pontine myelinolysis*. Disfungsi liver *graft* dapat mempresipitasi ensefalopati hepatikum dan neurotoksisitas akibat inhibitor kalsineurin menyebabkan tremor, nyeri kepala, dan posterior reversible encephalopathy syndrome (PRES). Studi menunjukkan bahwa dari 176 pasien yang menjalani transplantasi hati, 42% pasien mengalami komplikasi neurologis, yaitu 22,2% mengalami ensefalopati difus, 14,2% mengalami kejang, dan lainnya mengalami PRES (1,7%), neuropati perifer (1,7%), penyakit serebrovaskular (1,1%), dan infeksi sistem saraf pusat (1,1%).

Selain penyakit kardiovaskular, terjadinya keganasan *de novo* merupakan salah satu penyebab mortalitas tertinggi setelah tahun pertama transplantasi hati. Beberapa studi observasional telah menunjukkan peningkatan risiko tumor organ padat sebesar 2–3 kali lipat dan peningkatan risiko keganasan limfoproliferatif sebesar 30 kali lipat dibandingkan populasi umum. Selain itu, Insidensi keganasan *de novo* adalah sebesar 3–26%, tergantung durasi *follow up*, dengan peningkatan risiko keganasan hingga 19% pada 10 tahun setelah transplantasi dan hingga 34% pada 15 tahun setelah transplantasi. Penyebab dari keganasan *de novo* setelah transplantasi hati terasosiasi dengan status imunokompromais akibat penggunaan

imunosupresan, serta faktor risiko lainnya yang berkaitan dengan karsinogenesis, seperti virus yang berpotensi onkogenik (EBV, HPV), merokok, dan konsumsi alkohol. Kanker kulit merupakan keganasan *de novo* yang paling sering ditemukan pada pasien setelah menjalani transplantasi hati. Kanker kulit non melanoma seperti karsinoma sel basal dan skuamosa lebih sering ditemukan dibandingkan melanoma. Insidensi kanker kulit pada populasi transplantasi hati adalah 20 kali lipat, bersifat lebih agresif, rekuren, dan lebih sering metastasis dibanding populasi umum. Faktor risiko terjadinya kanker kulit non melanoma setelah transplantasi hati meliputi usia lanjut, paparan sinar matahari kronik, warna kulit terang, dan riwayat kanker kulit sebelumnya.

Pasien dengan sirosis alkoholik memiliki risiko keganasan di saluran cerna atas, orofaring, laring, dan paru. Riwayat merokok baik sebelum dan sesudah transplantasi hati meningkatkan risiko keganasan kepala leher serta paru, sehingga berhenti merokok pada resipien transplantasi hati sangat direkomendasikan.

Munculnya keganasan organ padat *de novo* memiliki dampak yang buruk terhadap prognosis resipien. Kemungkinan kesintasan resipien transplantasi hati setelah terdiagnosis keganasan *de novo* tergantung pada lokasi, jenis, dan stadium tumor. Secara umum, prognosisnya lebih buruk dibandingkan populasi umum dengan keganasan yang sama. Sebuah studi menunjukkan bahwa *median survival* resipien transplantasi hati yang terdiagnosis keganasan *de novo* adalah kurang dari 3 tahun.

Pasien dengan EBV seropositif sebelum transplantasi hati dan di tata laksana dengan rejimen imunosupresan yang agresif (contoh: globulin anti-limfosit) memiliki risiko tinggi mengalami *post transplantation lymphoproliferative disorder* (PTLD), yaitu kelainan hematologi poliklonal dan monoklonal limfoid baik di kelenjar getah bening maupun ektranodal. Prevalensi PTLD pada resipien dewasa antara 2-4%, dan umumnya paling sering terjadi pada periode pasca transplantasi dini akibat dosis tinggi imunosupresan yang digunakan. Oleh karena itu, PTLD sebaiknya dicurigai pada resipien transplantasi hati yang mengalami gejala demam, penurunan berat badan, keringat malam, dengan atau tanpa limfadenopati.

Komplikasi jangka panjang pasca transplantasi hati erat kaitannya dengan penggunaan immunosupresan terutama inhibitor kalsineurin dan kortikosteroid.

Komplikasi jangka panjang antara lain: penyakit metabolik (hipertensi, diabetes melitus, hiperlipidemia), insufisiensi ginjal, osteoporosis, gangguan neurologis, keganasan dan PTLN (pada pasien dengan EBV seropositif).

13. Anestesi pada Transplantasi Hati

a. Pemantauan anestesi

- 1) Pemantauan standar anestesi untuk transplantasi hati adalah lima lead EKG, pulse oksimetri, tekanan darah non invasif dan suhu.
- 2) Pemantauan Hemodinamik dengan insersi kateter vena sentral (*central line*) digunakan untuk mengukur tekanan vena sentral dan untuk infus vasopressor. Central line yang kedua atau kanul perifer ukuran besar digunakan untuk infusan cepat cairan dan transfusi darah.
- 3) Pengukuran tekanan darah invasif sebanyak satu atau dua *arterial line* dapat diinsersikan selama prosedur transplantasi hati, dan biasanya ditempatkan setelah induksi satu kateter dapat diinsersikan ke dalam arteri radial pengukuran tekanan arteri radialis memiliki keterbatasan dalam memperkirakan tekanan aorta pada keadaan hipotensi ketika dosis tinggi vasopressor diberikan dan setelah reperfusi graft. Pengukuran tekanan darah yang lebih akurat dapat diperoleh melalui kateter di arteri femoralis atau brachialis.
- 4) Pemantauan curah jantung (*cardiac output*) menggunakan analisis kontur pulsasi untuk memantau variasi volume dan cairan. Metode ini memerlukan kalibrasi berkala melalui teknik termodilusi memiliki keuntungan dalam perhitungan parameter dari preload yang menjadi panduan penanganan cairan. Insersi kateter arteri pulmoner sebaiknya dilakukan pada resipien dengan hipertensi pulmoner.

- 5) Ekokardiografi transesofagus (TEE) tidak dilakukan secara rutin selama transplantasi hati tetapi dapat dilakukan untuk menilai kemungkinan kolaps kardiovaskular seperti hipertensi pulmoner, hipovolemia, kontraktilitas atau depresi miokardial, sumbatan atau emboli paru, efusi perikard atau pleura. Resipien berisiko tinggi terkena perdarahan gastrointestinal selama insersi dan tindakan TEE menjadi kontraindikasi relatif pada varises esofagus grade III/IV.
- 6) Semua pengawasan invasif harus diikuti dengan protokol tetap untuk alasan keamanan, untuk mengurangi risiko hematoma. Pemantauan ultrasonografi sekarang merupakan gold standar pada prosedur insersi kateter. Insidensi dari komplikasi monitoring invasif rendah, tapi komplikasi insersi femoral khususnya adalah infeksi.
- 7) Pembiusan transplantasi hati menggunakan indeks bispektral (BIS) sebagai panduan untuk intervensi anestesi baik anestesi total intravena (TIVA) maupun teknik inhalasi. Penggunaan BIS dapat memandu kebutuhan titrasi anestesi untuk mencegah *patient awareness* intraoperatif selama transplantasi hati. Pada pasien dengan gagal hati akut (ALF) sebagaimana sering berkomplikasi dan menyebabkan peningkatan tekanan intrakranial (ICP). Monitor BIS dan oksimetri serebral (NIRS) digunakan untuk mendeteksi gangguan autoregulasi otak, deoksigenasi otak selama fase anhepatik, dan hiperoksigenasi setelah reperfusi graft donor. Monitoring saturasi oksigen vena jugularis (SjvO₂) merupakan parameter penting lain pada pasien ALF menunjukkan keseimbangan antara pengambilan dan konsumsi oksigen.
- 8) Pemantauan neuromuskular sangat penting untuk jalur cepat anestesi karena dapat mendiagnosa sisa blokade neuromuskular untuk mencegah komplikasi perioperatif pasien transplantasi hati.
- 9) Diuresis harus diperiksa setiap jam untuk memastikan fungsi ginjal bagus terutama bila dilakukan klem vena cava.
- 10) Pengukuran hemoglobin, hematokrit, elektrolit, base excess dan kadar laktat secara berkala selama prosedur untuk mengatasi risiko perdarahan, gangguan asam basa dan elektrolit.

- 11) Pengujian viskoelastis Tromboelastogram menjadi pilihan untuk memandu penanganan gangguan koagulasi perioperatif.

b. Anestesi intraoperatif

- 1) Anestesi transplantasi hati mempersiapkan pemantauan dan tata laksana hemodinamik dan pola koagulasi darah akibat dari kondisi sirosis dan komplikasi tindakan pembedahan tiga tahap operasi : fase pre anhepatik, anhepatik, neo-hepatik
- 2) Pasien ESLD yang berisiko tinggi terjadi perlambatan pengosongan lambung. Intubasi sekuensi cepat (RSI) menjadi pilihan pada kondisi asites, puasa tidak cukup, atau gastroparesis. Pasien sirosis mengalami penurunan aliran darah hepatic dan pengambilan oksigen. Tingkat albumin yang rendah akan meningkatkan bioavailabilitas dari berbagai obat seperti benzodiazepine yang akan menghasilkan waktu paruh , durasi kerja dan pengikatan protein yang lebih lama.
- 3) Induksi anestesi umum intravena dengan propofol merupakan anestesi intravena jangka pendek yang lebih dipilih untuk resipien. Propofol sering digunakan karena efek vasodilatornya menyebabkan penurunan moderat dari aliran darah hepatic.
- 4) Pemeliharaan anestesi umum menggunakan teknik anestesi inhalasi, non-depolarisasi relaksan otot dan titrasi opioid durasi pendek.
- 5) Pasien sirosis berdasarkan skor MELD membutuhkan dosis anestesi inhalasi yang lebih rendah dibandingkan dengan pasien sehat. Agen volatil mengurangi tekanan rerata arteri (MAP) dan aliran darah portal. Desflurane dan sevoflurane menjadi pilihan karena onset dan durasi yang singkat serta memiliki sedikit efek pada aliran darah hepatic. Anestesi juga dapat dicapai dengan menggunakan infus rocuronium (jika tersedia sugammadex) atau atracurium, remifentanil atau fentanil. Fentanil dimetabolisme di hati, tetapi eliminasinya tidak terganggu pada pasien sirosis.
- 6) Ketidakstabilan hemodinamik dapat tiba-tiba terjadi dan harus diatasi dengan obat-obatan emergensi selama tiga tahap pembedahan: adrenalin, dopamine, dobutamine, noradrenalin dan fenilefrin merupakan obat pilihan. Vasopressin digunakan dalam kasus hipotensi refraktori karena pasien ESLD memiliki tingkat vasopressin yang lebih rendah.

- 7) Selama prosedur transplantasi hati, perdarahan substansial sering terjadi dan harus selalu diantisipasi dan biasanya sering terjadi. Disarankan agar alat penyelamat sel (cell saver) tersedia kecuali pada pasien dengan keganasan dan infeksi merupakan kontraindikasi mutlak. Antibiotik profilaksis harus diberikan sebelum membuat sayatan pada kulit dan pengulangan dosis diperlukan karena durasi operasi lama dan sering terjadi perdarahan masif. Oktreotide pada pasien dengan hipertensi portal untuk menurunkan tekanan portal dan alirannya. Efek samping dari oktreotide adalah peningkatan resistensi pembuluh darah sistemik dan pulmoner, bradikardi, dan peningkatan tekanan arteri.
- 8) Manajemen cairan intraoperatif yang tepat sangat penting selama transplantasi hati. Pasien sirosis memiliki distribusi cairan abnormal dan gangguan respon terhadap terapi cairan yang dipersulit oleh adanya perdarahan dan koagulopati. Penilaian menyeluruh terhadap status volume pasien dilakukan secara kontinyu atau berkala dengan cara pemantauan hemodinamik secara invasif selama prosedur transplantasi hati. Terapi cairan yang berlebihan bisa menimbulkan edema pulmoner dan graft, kongesti organ, abnormal pertukaran gas.
- 9) Pemantauan hemodinamik invasif juga menilai fungsi jantung dan volume end-diastole atau preload. Teknik termodilusi transpulmoner atau analisis kontur pulsasi memberikan informasi mengenai respon cairan dengan parameter seperti variasi volume stroke (SVV) dan indeks akhir diastolik (GEDI). Parameter preload yang penting adalah volume darah *intrathoracic* (ITBV) yang dapat digunakan selama tiga tahap pembedahan, khususnya dalam fase anhepatik ketika IVC di klem. Beberapa penelitian menunjukkan bahwa CVP dan tekanan kapiler pulmoner (PCWP) bukan merupakan parameter preload yang akurat.
- 10) Menghindari transfusi plasma dan menurunkan CVP pada fase anhepatik terbukti efektif dalam menurunkan transfusi PRC secara signifikan. Zat vasoaktif yang adekuat dapat memberikan stabilitas hemodinamik dan perfusi organ yang lebih baik, terutama ketika terjadi perdarahan masif. Transfusi masif dapat memberikan efek samping, dan jumlah produk darah yang

diberikan intraoperatif dapat memprediksi apakah pasien masuk kembali ke ICU.

- 11) Tetapi cairan selama transplantasi hati yang optimal dapat menurunkan lama perawatan pasca anestesi (PACU) dan mortalitas. Albumin digunakan untuk mengurangi jumlah cairan intraoperatif yang diberikan dan menurunkan Insidensi edema paru, menurunkan Insidensi sindrom pasca reperfusi (PRS), dan penggunaan agen vasopressor.
- 12) Kristaloid isotonik digunakan selama LT. NaCl 0,9% yang berlebihan harus dihindari karena dapat menyebabkan asidosis hiperkloremik dan peningkatan konsentrasi natrium yang cepat menyebabkan myelinolysis serebral akut. Ringer laktat (RL) mengandung laktat yang membutuhkan metabolisme hati untuk dapat dieliminasi. Cairan kristaloid dipilih yang memiliki kesamaan elektrolit plasma dan osmolaritas. Keuntungan menggunakan kristaloid mengandung asetat adalah metabolisme ekstrahepatik untuk menjadi bikarbonat. Pemantauan status volume pasien dan manajemen cairan merupakan pengukuran penting keberhasilan tindakan.

c. Fase pre anhepatik

- 1) Fase pre anhepatik dimulai dari insisi kulit sampai klem vena cava inferior, vena portal dan arteri hepatica, dan pengangkatan hati.
- 2) Fase pertama operasi ini memiliki komplikasi perdarahan masif yang berdampak terhadap status volum pasien akibat kesulitan tinggi pada kondisi hipertensi portal, shunt vena portosistemik, riwayat pembedahan sebelumnya, peritonitis bakterialis spontan (SBP) dan retransplantasi hati.
- 3) Resipien dengan hipertensi portal dan asites, prosedur drainase dapat menyebabkan hipotensi dan ketidakstabilan hemodinamik.
- 4) Target pada fase ini adalah mengoptimalkan status volume dengan mencapai keseimbangan antara perfusi cairan dan vasopresor untuk mempersiapkan pasien untuk pengkleman IVC pada fase anhepatik, dan dengan mempertahankan CVP yang rendah (< 8 mmHg) untuk mengurangi perdarahan dengan memastikan status volume cairan yang adekuat.

- 5) Resusitasi cairan untuk mengatasi hipovolemia menggunakan albumin merupakan pilihan pada pasien dan menghindari cairan yang mengandung K serta koreksi hipotermi dan asidosis.
- 6) Penggunaan alat pengukur POCT bedside sebagai panduan transfusi
- 7) Octreotide dapat mengurangi tekanan portal venous, meningkatkan fungsi ginjal dan mengurangi jumlah transfusi PRC selama transplantasi hati.
- 8) Pemeriksaan viskoelastis tromboelastogram mendiagnosa hiperfibrinolisis yang sering terjadi selama transplantasi hati, terutama pada fase anhepatik meskipun bersifat sementara pada graft yang berfungsi baik. Agen antifibrinolitik digunakan saat perdarahan difus atau tromboelastogram menunjukkan fibrinolisis. mengatasi hiperfibrinolisis dengan fibrinogen 24 mg/kgbb dan platelet bila diperlukan penggunaan faktor aktivasi rekombinan 7.
- 9) Veno-venous bypass dilakukan pada kasus perdarahan masif, instabilitas hemodinamik, terjadi komplikasi prosedur bedah, iskemik miokard, hipertensi pulmoner.

d. Fase anhepatik

- 1) Fase anhepatik dimulai pada saat klem vena cava inferior dan vena hepaticus dijepit sampai reperfusi graft.
- 2) Pada fase ini terjadi ketidakstabilan kardiovaskular karena terjadi hambatan aliran hepatic dan klem IVC yang menyebabkan penurunan preload, tekanan arteri dan curah jantung, sehingga diperlukan penanganan cepat dengan vasoaktif dan obat inotropik selama fase ini. Instabilitas kardiovaskular yang minimal terjadi pasien ESLD yang disertai sirkulasi kolateral yang baik
- 3) Pasien yang tidak bisa mentolerir penurunan preload dengan vasoaktif yang adekuat, kolaps hemodinamik dapat ditangani dengan tindakan shunt portosistemik atau bypass vena-vena portosistemik (VVB) jika tersedia.
- 4) Selama fase anhepatik terjadi kehilangan fungsi total dari hepar sehingga menyebabkan asidosis, hipokalsemia karena metabolisme sitrat dan laktat terganggu, hiperkalemia sehingga perlu dilakukan koreksi yang cepat. Hiperkalemia dan acidemia dapat ditangani dengan diuretik loop, insulin, glukosa, bikarbonat

dan hiperventilasi. Hiperkalemia refrakter memerlukan terapi pengganti ginjal intraoperatif.

- 5) Selama klem IVC, resusitasi cairan pada fase ini harus terpantau untuk mencegah kelebihan cairan yang mengakibatkan overload cairan selama reperfusi yang dapat menyebabkan gagal jantung kanan dan kongesti graft. Tekanan arteri yang adekuat dipertahankan dengan vasopresor dan inotropik, dan noradrenalin merupakan vasopresor pilihan selama transplantasi hati. Manitol (0,5 g/kgbb) sebelum pengkleman IVC dapat diberikan untuk menghindari kongesti darah hepatic dan edema organ intraabdomen.
- 6) Perdarahan yang minimal selama fase anhepatik, namun platelet dan faktor koagulasi berkurang akibat pemakaian selama fase pre anhepatik dan sintesis faktor koagulasi dan pembersihan hati tidak terjadi selama fase anhepatik. Tingkat keparahan koagulopati meningkat seiring pemanjangan fase anhepatik, hipotermi dan asidosis. Koagulopati terjadi karena akumulasi tPA dan faktor antikoagulan lain, termasuk produk heparinoid yang secara umum dimetabolisme di hati. Semua perubahan ini menyebabkan hiperfibrinolisis dan perdarahan. Koreksi yang agresif terhadap abnormalitas koagulasi dilakukan bila terjadi perdarahan saja, karena graft yang berfungsi baik akan segera memperbaiki faktor koagulasi dan metabolisme antikoagulan.
- 7) Optimalisasi reperfusi graft dengan mempertahankan level serum kalium di bawah 4 mEq/L dengan meminimalkan transfusi darah, mengatasi asidosis metabolik yang berat karena asidosis akan terkoreksi sendiri dengan reperfusi dan fungsi hati yang membaik, koreksi hipokalsemia, dan pemberian inotropik bila diperlukan.
- 8) Pada fase anhepatik, terapi kortikoid sering dimulai secara intraoperatif dengan dosis bolus metilprednisolon aseptat (MPA) dari 500 mg – 1 g. Efek samping yang umum adalah hiperglikemia yang perlu dimonitor secara teratur selama prosedur. Resipien dengan hepatitis B yang menerima graft negatif hepatitis B harus diberikan hiperimunoglobulin hepatitis B.

e. Fase neo-hepatik

- 1) Fase neo-hepatik dimulai pada saat reperfusi hati dengan pelepasan klem vena portal dan vena cava inferior, di mana dapat terjadi sindrom post reperfusi (PRS) dan perdarahan anastomosis vena cava inferior, arteri hepatis dan vena portal.
- 2) Selama lima menit pertama setelah reperfusi graft, perubahan hemodinamik signifikan terjadi termasuk penurunan tiba-tiba tekanan darah, nadi, SVR, dan curah jantung. Reperfusi hepar dapat menyebabkan perburukan hipertensi pulmoner dan gagal jantung kanan. Hiperkalemia terjadi pada fase ini dan dapat menyebabkan henti jantung.
- 3) Darah dari sistem portal dan vena bagian bawah tubuh yang tinggi kalium dan metabolit endogen terakumulasi di graft hati selama waktu iskemik kembali ke jantung. Jantung akan menjadi overload dan produk ini menyebabkan vasodilatasi, penurunan fungsi jantung dan vasokonstriksi pulmoner yang merupakan respon tipikal dari ventrikel kiri dan kanan terhadap pelepasan substansi dari hepar selama fase pembedahan. Resusitasi volume yang adekuat dipandu alat monitoring invasif, penurunan yang signifikan membutuhkan vasopresor.
- 4) Sindrom pasca reperfusi (PRS) didefinisikan sebagai penurunan 30% tekanan rerata arteri selama setidaknya satu menit dan muncul dalam lima menit pertama setelah reperfusi graft yang dapat menyebabkan konsekuensi fatal seperti aritmia parah atau asistol. Gangguan hiperkalemia, hipokalsemia, cairan dingin yang digunakan untuk graft, dan vasodilatasi berat berkontribusi terhadap PRS. Pasien dengan PRS mempunyai risiko tinggi terhadap disfungsi renal pasca operasi dan risiko kematian dalam 15 hari.
- 5) Untuk menurunkan risiko PRS, tindakan pre-emptive sebelum reperfusi graft seperti kalsium klorida (1–2g) untuk menstabilkan membran sel jantung, penggunaan inotropik dan vasopresor untuk mempertahankan sirkulasi, dan pemberian bikarbonat untuk mengoreksi asidosis metabolik berat. Stabilitas jantung dengan pemberian bolus 5–10 mg efedrin IV atau pemberian bolus fenilefrin 0,05–0,2 mg IV untuk mempertahankan tekanan rerata arteri (MAP) 85–100 mmhg, 2-5 menit sebelum pelepasan klem

IVC. FiO₂ sebaiknya dipertahankan optimal agar dapat menjamin persediaan oksigen, dan agen inhalasi dikurangi untuk meminimalisir vasodilatasi.

- 6) Bila terjadi gagal atau henti jantung, dilakukan pijat langsung jantung melalui insisi diafragma ekokardiografi transesofageal (TEE) dilakukan untuk mendiagnosis gagal jantung. Jika terdapat bekuan intrakardiak, pemberian bolus heparin 3000–5000 IU diberikan melalui central line untuk mencegah perluasan bekuan. Tromboemboli pulmoner dapat ditangani dengan recombinant tissue plasminogen activators (0,5–4mg).
- 7) Perdarahan dapat terjadi karena kesulitan pembedahan atau abnormalitas hemostatik akibat gangguan koagulasi. Pemantauan koagulasi dilakukan melalui uji viskoelastisitas tromboelastografi. Peningkatan koagulasi dalam tiga puluh menit setelah reperfusi graft berkaitan dengan fungsi graft yang baik. Perbaikan hemostatik tercapai setelah anastomosis duktus biliaris.

14. Pemeriksaan Patologi Anatomi pada Transplantasi hati

Pemeriksaan Patologi Anatomi pada transplantasi dilakukan pada spesimen donor hati, explant liver dan spesimen biopsi post transplantasi. Pemeriksaan Patologi Anatomi terdiri atas pemeriksaan histopatologi, pemeriksaan histokimia, pemeriksaan imunohistokimia, serta pemeriksaan potong beku. Pemilihan jenis pemeriksaan Patologi Anatomi tergantung indikasi.

a. Evaluasi donor

- 1) Pemeriksaan Patologi Anatomi pada biopsi donor hati yang dilakukan atas indikasi klinis terdiri atas pemeriksaan histopatologi dengan pulasan hematoxylin-eosin dan pemeriksaan histokimia dengan pulasan Trichrome dan Retikulin.
- 2) Pada cadaveric transplantasi, pemeriksaan patologi anatomi dapat dilakukan dengan pemeriksaan potong beku.
- 3) Tujuan pemeriksaan untuk menilai apakah terdapat kelainan patologi seperti perlemakan, nekrosis, fibrosis, inflamasi dan lain-lain.

b. Evaluasi *explant liver*

- 1) Pemeriksaan Patologi Anatomi pada spesimen explant terdiri atas pemeriksaan histopatologi dan dilanjutkan pemeriksaan histokimia bila diperlukan.
- 2) Evaluasi spesimen explant/ *native liver* bertujuan untuk mengonfirmasi diagnosis sebelumnya, mengevaluasi apakah ada kelainan tambahan lain contoh comorbid, atau malignancy, dan membantu dalam penentuan etiologi dengan korelasi klinis dan pemeriksaan penunjang lainnya.

c. Evaluasi biopsi pasca transplantasi hati

- 1) Pemeriksaan Patologi Anatomi pada biopsi post transplantasi terdiri atas pemeriksaan histopatologi, pemeriksaan histokimia, pemeriksaan hibridisasi insitu EBER, dan pemeriksaan imunohistokimia. Pemilihan jenis pemeriksaan Patologi Anatomi berdasarkan gambaran kelainan patologi.
- 2) Tujuan pemeriksaan untuk menentukan berbagai komplikasi pasca transplantasi antara lain rejeksi, post transplant plasma cell hepatitis, kelainan bilier atau vaskular, infeksi, penyakit-penyakit rekuren, dan post transplant neoplastic disorder seperti post transplant lymphoproliferative disorder (PTLD) dan post transplant spindle cell tumor dan lain-lain.
- 3) Pemeriksaan hibridisasi insitu EBER bertujuan untuk deteksi EBV.
- 4) Beberapa contoh jenis pemeriksaan imunohistokimia yang umumnya dilakukan antara lain CK7 untuk rejeksi kronik, C4D untuk *antibody mediated rejection*, panel limfoproliferatif untuk penentuan PTLD, serta panel-panel lain untuk penentuan diagnosis neoplasma atau keganasan lainnya.

BAB IV

RANGKUMAN PERINGKAT BUKTI DERAJAT REKOMENDASI

A. Hipertensi Portal

1. Pada keadaan klinis hipertensi portal yang belum jelas, pasien sebaiknya dirujuk ke konsultan gastroenterohepatologi dan dapat dilakukan pengukuran HVPG (*hepatic venous pressure gradient*) untuk menentukan adanya CSPH (*clinically significant portal hypertension*), yang didefinisikan sebagai HVPG ≥ 10 mmHg. (B1)
2. Pemeriksaan kekakuan hati (elastografi transien) ≤ 15 kPa dan hitung trombosit $\geq 150.000/\text{mm}^3$ merupakan pemeriksaan alternatif menyingkirkan CSPH pada pasien penyakit hati lanjut kompensata. (B2)
3. Skrining endoskopi varises sebagai profilaksis primer pendarahan variseal pada pasien sirosis kompensata dilakukan pada pasien dengan kekakuan hati (elastografi transien) ≥ 20 kPa atau hitung trombosit $\leq 150.000/\text{mm}^3$ (A1) atau kekakuan limpa > 40 kPa (C2).
4. Pemeriksaan kekakuan hati (elastografi transien) dan hitung trombosit dapat diulang setiap satu tahun pada pasien yang belum menjalani skrining endoskopi (D1)

B. Restriksi natrium dan tirah baring

1. Pada pasien dengan asites sedang tanpa komplikasi, konsumsi natrium dibatasi 80-120 mmol/hari atau setara dengan 4,6–6,9 gram garam/hari. (A1)
2. Diet dengan asupan natrium yang sangat rendah (< 40 mmol/hari) sebaiknya dihindari karena berisiko untuk terjadinya komplikasi akibat diuretik dan mengganggu status nutrisi pasien. (B1)
3. Tirah baring berkepanjangan tidak disarankan terkait terbatasnya bukti adekuat dalam tata laksana asites. (C1)

C. Terapi diuretik

1. Pasien dengan episode pertama asites derajat 2 sebaiknya diberikan antagonis aldosteron tunggal dengan dosis awal 100 mg/hari dinaikkan bertahap setiap 72 jam (dengan rentang 100 mg) hingga dosis maksimal 400 mg/hari bila respons belum adekuat. (A1)

2. Pasien yang tidak memberikan respons terhadap antagonis aldosteron tunggal, didefinisikan sebagai penurunan berat badan kurang dari 2 kg/minggu, atau pada pasien yang mengalami hiperkalemia, furosemid dapat diberikan sebagai terapi tambahan dengan titrasi dosis bertahap mulai dari 40 mg/hari hingga dosis maksimal 160 mg/hari (dengan rentang kenaikan 40 mg). (A1)
3. Pasien dengan asites lama atau rekuren sebaiknya diberikan kombinasi antagonis aldosteron dan furosemid, dengan titrasi dosis yang disesuaikan dengan respon pasien. (A1)
4. Pada pasien dengan terapi diuretik, penurunan berat badan disarankan tidak melebihi 500 mg/hari pada pasien tanpa edema perifer dan tidak melebihi 1000 mg/hari pada pasien dengan edema perifer. (B1)
5. Bila asites sudah terkontrol, dosis diuretik diturunkan bertahap hingga dosis terendah yang paling efektif. (C1)
6. Pada pasien dengan perdarahan saluran cerna, gangguan ginjal, ensefalopati hepatikum, hiponatremia, atau gangguan pada konsentrasi kalium serum, kelainan tersebut sebaiknya diatasi sebelum memulai terapi diuretik. (C1)
7. Terapi diuretik umumnya tidak direkomendasikan pada pasien dengan ensefalopati hepatikum overt yang persisten. (C1)
8. Evaluasi klinis dan elektrolit sebaiknya dilakukan pada minggu-minggu awal dimulainya terapi diuretik untuk menilai terjadinya efek samping. (A1)
9. Seluruh diuretik, baik furosemid maupun antagonis aldosteron, sebaiknya dihentikan apabila timbul hiponatremia berat (konsentrasi natrium serum <125 mEq/L), gagal ginjal akut, perburukan ensefalopati hepatikum, atau kram otot yang tidak dapat ditoleransi. (C1)
10. Furosemid sebaiknya dihentikan apabila timbul hipokalemia berat (<3 mEq/L). Antagonis aldosteron sebaiknya dihentikan apabila timbul hiperkalemia berat (>6 mEq/L). (C1)

D. Parasentesis volume besar

1. Parasentesis volume besar (lebih dari 5 liter) merupakan terapi lini pertama pada pasien dengan asites besar atau derajat 3, yang dilakukan dalam satu sesi tunggal. (A1)

2. Pemberian ekspander volume plasma sebaiknya dilakukan setelah parasentesis volume besar untuk menghindari terjadinya disfungsi sirkulasi pasca parasentesis. (A1) Pemberian ekspander volume plasma sebaiknya menggunakan albumin (8 gram/L cairan asites) karena lebih efektif dibandingkan pilihan ekspander plasma lainnya. (A1)
3. Pasca parasentesis volume besar, pasien sebaiknya diberikan dosis diuretik minimal untuk mencegah terbentuknya asites kembali. (A1)
4. Jika diperlukan, parasentesis volume besar dapat dilakukan pada pasien dengan gagal ginjal akut atau peritonitis bakterial spontan. (C1)

E. Obat yang dikontraindikasikan pada pasien asites

1. Obat anti inflamasi non-steroid sebaiknya tidak digunakan pada pasien dengan asites karena meningkatkan retensi natrium, hiponatremia dan gagal ginjal akut. (B1)
2. Penyekat reseptor angiotensin II, inhibitor enzim pengubah angiotensin, dan penyekat adrenergik alfa-1 sebaiknya tidak digunakan pada pasien dengan asites terkait peningkatan risiko gangguan ginjal. (B1)
3. Penggunaan aminoglikosida tidak disarankan terkait risiko gagal ginjal akut yang meningkat, kecuali terdapat infeksi bakteri yang tidak dapat diatasi dengan golongan antibiotik lain. (B1)

F. Asites Refrakter

1. Parасentesis volume besar berulang disertai albumin (8 g/L cairan asites yang dikeluarkan) direkomendasikan sebagai terapi lini pertama untuk asites refrakter. (A1)
2. Diuretik sebaiknya dihentikan pada pasien asites refrakter tanpa ekskresi natrium ginjal >30 mmol/hari dalam terapi diuretik. (C1)
3. TIPS dapat dipertimbangkan pada pasien dengan asites refrakter atau rekuren (A1), atau pada kondisi parasentesis tidak efektif untuk mengontrol asites. (C1)
4. Pemasangan TIPS direkomendasikan pada pasien dengan asites rekuren terkait kesintasan yang lebih baik dan pada pasien dengan asites refrakter terkait kontrol asites yang lebih baik. (A1)

5. Prosedur TIPS umumnya tidak direkomendasikan pada pasien dengan bilirubin serum >3 mg/dl dan trombosit $<75,000$, ensefalopati hepatikum derajat ≥ 2 atau kronik, infeksi penyerta yang aktif, gagal ginjal progresif, disfungsi diastolik atau sistolik berat, atau hipertensi pulmoner. (C1)
6. Hingga saat ini, terapi tambahan klonidin atau midodrin selain diuretik tidak bisa direkomendasikan. (C1)
7. Penggunaan kateter drainase kontinu sebaiknya dipertimbangkan pada pasien dengan asites refrakter yang bukan kandidat TIPS dan pasien dalam perawatan paliatif. Risiko infeksi meningkat signifikan pada pasien dengan kateter drainase lebih dari 12 minggu. (B1)

G. Hidrotoraks hepatis

1. Pasien dengan hidrotoraks sebaiknya dievaluasi untuk eligibilitas transplantasi hati. (C1)
2. Diuretik dan torakosentesis direkomendasikan sebagai lini pertama tata laksana hepatis hidrotoraks. (C1)
3. Torakosentesis terapeutik diindikasikan pada pasien dengan keluhan sesak nafas. (C1)
4. Penggunaan drainase pleura jangka panjang sebaiknya tidak digunakan terkait komplikasi. (B1)
5. Pada beberapa pasien, insersi TIPS direkomendasikan pada kasus hepatis hidrotoraks rekuren. (B1)
6. Pleurodesis dapat disarankan pada pasien dengan hepatis hidrotoraks refrakter yang tidak memungkinkan dilakukan transplantasi hati atau insersi TIPS. Meskipun demikian, terjadinya komplikasi membatasi dilakukannya pleurodesis pada beberapa pasien. (A2)
7. Perbaikan defek diafragma menggunakan mesh, disarankan sebagai tata laksana hepatis hidrotoraks pada pasien dengan sirosis tidak lanjut tanpa disfungsi ginjal. (B2)
8. Empiema pleura bakterial spontan sebaiknya di tata laksana seperti peritonitis bakterial spontan (B2).

H. Hiponatremia

1. Hiponatremia (kadar natrium darah <130 mEq/L) pada pasien sirosis dihubungkan dengan prognosis yang buruk, terkait dengan peningkatan mortalitas dan morbiditas. Kelompok pasien ini sebaiknya dievaluasi untuk transplantasi hati. (B1)
2. Tata laksana penyebab dan pemberian cairan normal saline dapat dipertimbangkan pada kondisi hiponatremia hipovolemia. (C1)
3. Restriksi cairan hingga 1000 ml/hari dapat dipertimbangkan sebagai tata laksana hiponatremia hipervolemik untuk mencegah penurunan lebih lanjut kadar natrium. (C1)
4. Penggunaan cairan hipertonik dalam tata laksana hiponatremia hipervolemia sebaiknya dibatasi hanya pada pasien dengan komplikasi yang mengancam nyawa. Koreksi kadar natrium serum sebaiknya diperlambat (< 8 mEq/L per hari) bila gejala telah teratasi untuk menghindari komplikasi neurologis, seperti demielinisasi osmotik. (B1)
5. Pemberian albumin dapat disarankan pada kondisi hiponatremia hipervolemia. Namun, data yang ada masih sangat terbatas untuk mendukung penggunaannya. (B2)
6. Vaptan tidak disarankan untuk penggunaan rutin pada pasien sirosis dengan kondisi hiponatremia. (C1)

I. Peritonitis Bakterialis Spontan

1. Terapi antibiotik empirik sebaiknya dimulai segera setelah diagnosis SBP ditegakkan. (B1)
2. Golongan sefalosporin generasi ketiga direkomendasikan sebagai antibiotik lini pertama untuk community-acquired SBP pada negara dengan tingkat resistensi bakteri yang rendah (A1). Pada negara dengan tingkat resistensi yang tinggi, piperasilin/tazobaktam atau carbapenem sebaiknya dipertimbangkan (B1).
3. Health care-associated SBP dan SBP nosokomial lebih mungkin untuk menunjukkan resistensi terhadap antibiotik. Piperasilin/tazobaktam sebaiknya diberikan pada area dengan resistensi multi obat yang rendah sedangkan karbapenem sebaiknya diberikan pada area dengan prevalensi ESBL-producing *enterobacteriaceae* yang tinggi. Karbapenem sebaiknya

dikombinasikan dengan glikopeptida atau daptomisin atau linezolid untuk area dengan prevalensi tinggi bakteri gram positif *multi-drug resistance* (MDR). (A1)

4. De-eskalasi antibiotik dilakukan berdasarkan hasil kultur resistensi untuk meminimalisasi risiko resistensi. (B1)
5. Efektivitas antibiotik sebaiknya dievaluasi melalui parasentesis kedua pada 48 jam setelah terapi dimulai. Kegagalan antibiotik lini pertama perlu dicurigai jika terdapat perburukan tanda/gejala klinis dan/atau peningkatan atau tidak adanya penurunan (setidaknya 25%) dari jumlah leukosit dalam 48 jam. (B1)
6. Durasi terapi antibiotik sebaiknya diberikan selama 5–7 hari. (C1)
7. Profilaksis primer dengan norfloksasin (400 mg/hari) direkomendasikan pada pasien dengan skor Child-Pugh ≥ 9 dan bilirubin serum ≥ 3 mg/dL, dengan gangguan fungsi ginjal atau hiponatremia, dan konsentrasi protein cairan asites <1.5 g/dL. (A1)
8. Pemberian profilaksis sekunder dengan norfloksasin (400 mg/hari per oral) direkomendasikan pada pasien yang baru pulih dari episode SBP. (A1)
9. Siprofloksasin 500 mg/hari, levofloxacin 250 mg/hari, atau trimetoprim-sulfametoksazol oral 960 mg/hari dapat menjadi alternatif antibiotik profilaksis, baik primer maupun sekunder. (B1)
10. Antibiotik profilaksis diberikan hingga jangka waktu yang tidak dapat ditentukan selama masih ditemukan adanya asites (B1) atau dapat dihentikan bila ditemukan perbaikan klinis yang menetap. (C1)
11. Pasien yang baru pulih dari SBP memiliki kesintasan jangka panjang yang buruk dan sebaiknya dipertimbangkan untuk transplantasi hati. (B1)

J. Gangguan Ginjal

1. Penyebab AKI dapat berupa obat diuretik, penghambat beta, vasodilator, OAINS, dan obat nefrotoksik. (B1)
2. Pada kondisi tidak ditemukannya penyebab AKI yang jelas, larutan albumin 20% dapat diberikan secara intravena dengan dosis 1 gram albumin/kgBB/hari (maksimal 100 gram albumin) selama dua hari berturut-turut. (C1)

3. Pada pasien dengan asites derajat 3 dan AKI, paracentesis terapeutik masih dapat tetap dilakukan, disertai dengan pemberian albumin intravena. (C1)
4. Terlipresin dan albumin dapat dipertimbangkan sebagai terapi lini pertama HRS-AKI. (A1)
5. Larutan albumin (20%) 20 g/hari diberikan pada pasien dengan HRS-AKI dengan dilakukan keseimbangan cairan untuk mencegah overload (B1)
6. Noradrenalin dapat digunakan sebagai alternatif terlipresin. (A1)
7. Pengobatan ulang dengan terlipresin dapat dilakukan jika terdapat rekurensi HRS-AKI pasca penghentian obat. (A1)
8. Terlipresin dan albumin efektif dalam pengobatan HRS-AKI. (A1)
9. TIPS dapat dipertimbangkan untuk mengontrol asites pada pasien dengan HRS-AKI (B2)
10. Transplantasi hati merupakan pilihan terbaik untuk pasien dengan HRS, tanpa melihat respon terhadap terapi medikamentosa. (A1)
11. Keputusan untuk memulai terapi pengganti ginjal harus berdasarkan pada derajat keparahan penyakit. (A2)
12. Indikasi untuk transplantasi hati-ginjal masih kontroversial. Tindakan ini harus dipertimbangkan pada pasien dengan PGK signifikan atau AKI yang menetap, termasuk HRS-AKI tanpa respon terhadap terapi medikamentosa. (B1)
13. Albumin 1.5 gram/kgBB diberikan pada hari pertama dalam waktu 6 jam sejak diagnosis SBP ditegakkan dan pada hari ketiga diberikan 1 gram/kgBB untuk mencegah AKI. (A1)
14. Pemberian albumin pada pasien sirosis dekompensata tidak direkomendasikan sebagai terapi pencegahan AKI pada pasien tanpa infeksi SBP atau untuk menjaga konsentrasi albumin >3.0 g/dL (A1)

K. Perdarahan Saluran Cerna

1. Profilaksis primer harus diberikan sesegera mungkin pada saat didapatkan varises berisiko tinggi (contoh: varises kecil dengan tanda-tanda perdarahan (*red signs*), varises sedang atau besar tanpa melihat klasifikasi Child-Pugh) karena meningkatkan risiko perdarahan varises. (A1)

2. NSBB (propranolol, nadolol, karvedilol) dapat diberikan pada pasien varises kecil dengan red wale marks atau pasien dengan klasifikasi Child-Pugh C. (C1)
3. Pasien dengan varises sedang-besar sebaiknya di tata laksana dengan NSBB atau EBL. (A1)
4. Pemberian NSBB (propranolol, nadolol, atau karvedilol) sebagai profilaksis pada pasien dengan varises risiko tinggi (derajat I dengan red signs atau derajat II-III) memerlukan pemantauan denyut nadi dengan target saat istirahat adalah 55-60 kali per menit. (B1)
5. NSBB tidak dikontraindikasikan pada asites, namun hati-hati digunakan pada kondisi asites berat atau refrakter. (A1)
6. Pada pasien dengan hipotensi progresif (TD sistolik < 90 mmHg) atau pasien dengan kondisi perdarahan, sepsis, SBP, atau AKI; penggunaan NSBB sebaiknya dihentikan. (C1)
7. Pasien dengan risiko perdarahan tinggi, namun kontraindikasi atau intoleransi dengan NSBB, dapat dilakukan tindakan EBL. (C1)
8. Profilaksis sekunder dengan kombinasi terapi NSBB + EBL direkomendasikan karena dapat menurunkan risiko perdarahan akut berulang dibandingkan dengan monoterapi. (A1)
9. Jika pada pasien yang intoleran terhadap NSBB, covered TIPS dapat direkomendasikan pada pasien yang tidak memiliki kontraindikasi absolut. (C1)

L. Perdarahan Varises

1. 10-15% pasien mengalami pendarahan yang terus menerus atau pendarahan berulang secara dini meskipun terapi dengan obat vasoaktif, dan ligasi varises, serta antibiotik profilaksis telah diberikan. TIPS harus digunakan sebagai terapi penyelamatan pada kasus ini. (A1)
2. Tamponade balon harus digunakan pada kasus perdarahan tidak terkontrol, namun dengan syarat terapi definitif dapat dilakukan maksimal dalam 24 jam (C1). Stent esofagus yang dapat mengembang sendiri dapat digunakan sebagai alternatif tamponade balon. (A2)
3. Pada kondisi pendarahan, ensefalopati umumnya dapat terjadi, sehingga diperlukan profilaksis laktulosa untuk mencegah

ensefalopati. (A2)

4. Penyekat beta dan vasodilator harus dihindari selama episode pendarahan akut. (C1)
5. Terapi pengganti cairan harus dimulai sesegera mungkin untuk mengembalikan dan mempertahankan stabilitas hemodinamik. (C1)
6. Strategi transfusi restriktif direkomendasikan pada pasien dengan kadar Hb <7 g/dL hingga rentang target ~7 g/dL, kecuali target lebih tinggi diperlukan jika terdapat kondisi terkait komorbid. (A1)
7. Profilaksis antibiotik direkomendasikan pada pasien sirosis dengan pendarahan saluran cerna akut karena menurunkan Insidensi infeksi, memperbaiki kontrol pendarahan, dan laju harapan hidup. Terapi dimulai pada saat ada pendarahan dan dilanjutkan hingga lima hari. (A1) Seftriakson 1 gram/24 jam merupakan pilihan pertama pada pasien dengan sirosis dekompensata yang sudah menerima profilaksis kuinolon, dan pada kondisi rumah sakit dengan prevalensi tinggi infeksi bakteri resisten kuinolon. Kuinolon oral (norfloksasin 400 mg 2 kali sehari) harus diberikan pada pasien yang tidak memenuhi kriteria di atas (A1).
8. Terapi obat vasoaktif harus dimulai sesegera mungkin jika diduga ada pendarahan varises akut dan dilakukan sebelum endoskopi. Bila perdarahan hipertensi porta terkonfirmasi saat endoskopi, maka terapi vasoaktif perlu dapat dilanjutkan hingga 5 hari. (A1)
9. Gastroskopi sebaiknya dikerjakan dalam 24 jam pertama setelah admisi ketika stabilitas hemodinamik tercapai untuk memastikan penyebab pendarahan dan dilakukan endoskopi terapeutik. (B1)
10. Ketika pendarahan akut varises esofagus sudah terkonfirmasi melalui endoskopi, ligasi varises sebaiknya dilakukan pada waktu yang sama. (A1)
11. Kombinasi obat vasoaktif dan ligasi direkomendasikan sebagai pilihan pertama untuk perdarahan varises akut. (A1)
12. Penempatan Sengstaken Blackmore (SB) tube, *rescue* TIPS, *covered metallic stent*, *Danis Ella stent*, *balloon occluded retrograde transvenous obliteration* (BRTO), EUS diagnostik, injeksi dengan *coil* dan atau sianoakrilat pada varises per EUS secara dini (dalam waktu 24 – 72 jam dari endoskopi sebelumnya) disarankan pada pasien yang gagal dengan tata laksana awal (A2).

M. Koagulopati

1. NSBB direkomendasikan untuk pencegahan primer perdarahan varises akibat varises gastroesofageal tipe 2 atau varises gaster terisolasi tipe 1. (C2)
2. Pencegahan primer untuk varises gastroesofageal tipe 1 mengikuti rekomendasi untuk varises esofagus (C2).
3. Perdarahan varises gastrik akut harus diterapi sedini mungkin, seperti pada perdarahan varises esofagus. (A1)
4. Injeksi sianokrilat adalah terapi pilihan untuk varises fundus (gastroesophageal varices (GOV) 2 dan isolated gastric varices (IGV) 1 sesuai klasifikasi Sarin) yang mengalami perdarahan aktif atau memiliki stigmata perdarahan risiko tinggi. (A1)
5. TIPS dengan kemampuan embolisasi efektif dapat mengontrol perdarahan dan mencegah perdarahan berulang pada perdarahan varises fundal (varises gastroesofageal tipe 2 atau varises gaster terisolasi tipe 1) (B1)
6. Embolisasi selektif (BRTO/BATO) dapat juga digunakan untuk mengatasi perdarahan pada varises fundal yang berkaitan dengan kolateral gastro/splenorenal, walaupun data lebih lanjut diperlukan. (C2)
7. Pada kondisi terdapat perdarahan varises gaster dan esofagus secara bersamaan, tata laksana yang dilakukan adalah dengan melakukan injeksi sianokrilat untuk mengatasi perdarahan varises gaster, yang diikuti dengan *Endoscopic Band Ligation*/EBL untuk mengatasi varises esofagus. (B1)

N. Ensefalopati Hepatikum

1. Pada pasien suspek EH, identifikasi penyebab lain atau tambahan pada gangguan neuropsikiatri harus dilakukan untuk meningkatkan akurasi prognostik dan efektivitas tata laksananya. (B1)
2. Diagnosis "*Brain Failure*" diganti menjadi "Ensefalopati Akut/*acute encephalopathy*", sesuai dengan konsensus internasional pada delirium. Ensefalopati akut berbeda dengan EH pada pasien dengan gagal hati kronik episode akut, karena mungkin ada faktor penyebab lain. (B1)

3. Ensefalopati Hepatikum (EH) dapat diklasifikasikan menjadi tipe A yaitu dengan gagal hati akut, tipe B dengan portosystemic shunt, dan tipe C dengan sirosis. Ensefalopati hepatikum rekuren didefinisikan sebagai kejadian ensefalopati hepatikum ≥ 2 kali dalam 6 bulan, dan dikatakan persisten jika klinis pasien tidak perbaikan ke kondisi klinis awal. Tingkat keparahan perubahan status mental, ada tidaknya pemicu, dan ada tidaknya portosystemic shunt harus dicatat karena ketiga hal tersebut mempengaruhi akurasi diagnosis dan tata laksana. (A1)
4. Pada pasien sirosis tanpa adanya riwayat EH sebelumnya, evaluasi dan skrining untuk kejadian EH covert harus dilakukan dengan menggunakan alat skrining yang tersedia. (B1)
5. Kriteria *West Haven* sebaiknya digunakan untuk menilai status EH setidaknya saat terjadi disorientasi temporal (ketika derajat *West Haven* ≥ 2). Pada pasien tanpa atau dengan abnormalitas neuropsikiatri ringan (tidak memenuhi kriteria diagnosis EH derajat ≥ 2 berdasarkan *West Haven*), evaluasi dan manajemen neurofisiologi/neuropsikologi harus dilakukan untuk membantu diagnosis EH overt. Pada pasien dengan kriteria III-IV *West Haven*, evaluasi kesadaran menggunakan kriteria *Glasgow Coma Scale* (GCS) sebaiknya ditambahkan. (A1)
6. Pada pasien dengan delirium/ensefalopati disertai penyakit hati, pengukuran kadar amonia plasma dapat dilakukan untuk menegaskan diagnosis HE, jika hasil normal, diagnosis HE harus dievaluasi kembali. (A1)
7. Pada pasien dengan delirium/ensefalopati disertai penyakit hati, pemeriksaan penunjang pencitraan seperti CT Scan atau MRI harus dilakukan apabila diagnosis masih belum tegak atau tidak memberikan respon terhadap terapi. (A1)
8. Tidak ada modalitas pencitraan serebri yang digunakan untuk menegaskan diagnosis EH. (A1)
9. Gambaran klinis EH minimal dengan gangguan kognitif ringan (mild cognitive impairment- MCI) dapat tumpang tindih. (B1)
10. Pada pasien dengan EH minimal dapat di tata laksana dengan nonabsorbable disaccharides. (B1)
11. Pada pasien EH minimal, terapi anti-EH dapat dipertimbangkan untuk menegaskan diagnosis dan mencegah terjadinya EH overt. (A1)

12. Pada pasien dengan EH, faktor pemicu dan komponen tingkat keparahan terjadinya EH harus dievaluasi dan di tata laksana. (A1)
13. Laktulosa direkomendasikan sebagai profilaksis sekunder pada episode pertama EH, dan harus dititrasi untuk mencapai 2–3 kali buang air besar per hari. (A1)
14. Pada pasien dengan EH rekuren/persisten, FMT (*Fecal Microbiota Transplantation*) tidak direkomendasi secara rutin sebagai pilihan terapi, meskipun efektivitasnya sudah terbukti dari studi uji coba terkontrol acak plasebo dengan ukuran sampel besar yang valid. (C2)
15. Rifaksimín yang merupakan terapi tambahan laktulosa direkomendasikan sebagai profilaksis sekunder pada EH yang terjadi ≥ 1 episode selama 6 bulan pertama. (A1)
16. Pada pasien dengan EH rekuren/persisten, substitusi protein hewani dengan protein nabati dapat dipertimbangkan, dengan catatan kebutuhan protein harian tercapai dan tetap memperhatikan toleransi pasien. (B1)
17. Pada pasien dengan gagal hati dan ensefalopati hepatikum, pemberian dialisis albumin dapat dipertimbangkan. Namun, manfaat pada luaran atau prognosis EH belum jelas dan memerlukan studi lebih lanjut. (B1)
18. Pada pasien sirosis dengan Parkinsonisme, pemberian dopaminergik dapat dipertimbangkan. (A1)
19. Obliterasi portal-systemic shunts pada pasien sirosis dengan EH rekuren atau persisten (meskipun dengan terapi yang adekuat) dapat dipertimbangkan pada pasien stabil dengan skor MELD < 11 . (A1)
20. Pasien dengan EH rekuren atau persisten dan episode pertama EH overt dapat dipertimbangkan untuk mendapatkan transplantasi hati, dan pasien dapat dirujuk ke pusat transplan guna evaluasi. Pada pasien penyakit hati stadium akhir dengan EH rekuren atau persisten yang tidak memberikan respon terhadap terapi, harus dievaluasi untuk transplantasi hati. (A1)
21. Terapi embolisasi atau intervensi vaskular dipertimbangkan untuk pasien sirosis dengan pirau portosistemik besar. (B1)
22. Pasien dengan EH stadium 3 dan 4 memiliki risiko tinggi mengalami aspirasi dan sebaiknya dirawat di ruang perawatan intensif, sehingga keputusan diambil berdasarkan penilaian klinis. (A1)

23. Laktulosa dan rifaksimmin diberikan pada pasien sirosis dengan perdarahan saluran cerna atau sebelum prosedur TIPS untuk pencegahan EH. (A1)
24. Pada pasien dengan perdarahan saluran cerna, pembuangan darah secara cepat di saluran cerna (pemberian laktulosa atau mannitol dengan selang NGT atau laktulosa enema) dapat mencegah terjadinya EH. (B1)
25. Pada pasien dengan sirosis dan riwayat EH sebelumnya, rifaksimmin dapat dipertimbangkan sebagai profilaksis dan bridging therapy sebelum TIPS. Pemberian disakarida nonabsorbable, sebagai monoterapi atau kombinasi. (B1)
26. Pada pasien yang akan mendapatkan terapi elektif TIPS, evaluasi mengenai riwayat EH harus dilakukan. Episode tunggal EH tidak menjadi kontraindikasi absolut, terutama jika faktor pemicunya adalah perdarahan saluran cerna. (A1)
27. Pada pasien dengan riwayat EH dan dengan perbaikan fungsi hati, status nutrisi dan faktor pemicu yang sudah teratasi, terapi EH dapat dihentikan. (C2)
28. Pasien yang memiliki riwayat EH harus diberikan informasi mengenai risiko dan kelayakan mengemudikan kendaraan. (A1)

O. Sindrom Hepatopulmoner

1. Apabila didapatkan klinis takipnea, polypnea, clubbing finger, dan atau sianosis pada pasien dengan tanda-tanda penyakit hati kronik, maka sindrom hepatopulmoner (SHP) harus dievaluasi. (C1)
2. Oksimeter merupakan alat skrining awal untuk SHP pada pasien dewasa, namun tidak untuk pasien anak-anak. Pada pasien dengan SpO₂ <96%, analisis gas darah harus dilakukan. Jika PaO₂ <80 mmHg dan atau gradien oksigen alveolar-arterial (P[A-a]O₂) ≥15 mmHg, maka harus dievaluasi lebih lanjut. Pada pasien dewasa berusia ≥65 tahun (P[A-a]O₂) ≥20 mmHg digunakan sebagai batas minimal. (C1)
3. Penggunaan ekokardiografi dengan kontras (microbubble) direkomendasikan, (C1)

4. Trans-esofageal ekokardiografi dengan kontras dapat dilakukan untuk mengeksklusi pirau intrakardiak, meskipun risiko dan komplikasi dari teknik ini harus tetap diperhitungkan. (C2)
5. Injeksi *technetium-99m-labeled macro-aggregated albumin* (MAA) untuk evaluasi paru (pemindai MAA) dapat dilakukan sebagai alat diagnostik tambahan untuk mengukur derajat pirau pada pasien dengan hipoksemia berat dan dengan komorbid penyakit paru intrinsik, guna menilai prognosis pada pasien dengan SHP disertai hipoksemia berat ($\text{PaO}_2 < 50 \text{ mmHg}$). (C1)
6. Baik ekokardiografi dengan kontras dan pemindai MAA tidak dapat menegaskan diagnosis discrete arteriovenous communications dari prekapiler difus dan dilatasi kapiler atau pirau kardiak. Angiografi pulmoner dapat dilakukan pada pasien dengan hipoksemia berat ($\text{PaO}_2 < 60 \text{ mmHg}$), tidak memberikan respon terhadap terapi oksigen, dan pada pasien dengan kecurigaan arteriovenous communication yang tidak dapat dilakukan embolisasi. (C1)
7. Pemberian terapi oksigen jangka panjang direkomendasikan pada pasien SHP dan hipoksemia berat. Meskipun tidak ada data tersedia terkait efektivitas, toleransi, biaya, kepatuhan, dan dampak pada laju kesintasan terkait pemberian terapi ini. (C1)
8. Tidak ada rekomendasi pemberian obat-obatan atau penggunaan TIPS untuk tata laksana SHP. (A1)
9. Pasien dengan SHP dan $\text{PaO}_2 < 60 \text{ mmHg}$ harus dipertimbangkan untuk transplantasi hati mengingat terapi utama dari SHP yang telah terbukti efektif saat ini adalah transplantasi hati. (C1)
10. Analisis gas darah harus dilakukan setiap 6 bulan sebagai penentu urgensi dilakukan transplantasi hati pada pasien dengan hipoksemia berat ($\text{PaO}_2 < 45 \text{ mmHg}$) dengan risiko mortalitas pasca transplantasi hati yang tinggi. (C1)

P. Hipertensi Portopulmoner

1. Pada pasien yang direncanakan transplantasi hati atau TIPS, skrining *portopulmonary hypertension* (PPHT) dengan TDE harus dilakukan; pada pasien dengan hasil tes skrining positif, kateterisasi jantung kanan harus dilakukan. (B1)

2. Pada pasien dengan PPHT dan direncanakan mendapatkan transplantasi, ekokardiografi harus dilakukan berulang, meskipun masih belum ada interval spesifik yang jelas. (C1)
3. Obat golongan penyekat beta harus dihentikan dan varises harus di tata laksana dengan terapi endoskopi pada pasien yang terbukti menderita PPHT. (C1)
4. Terapi hipertensi pulmoner primer yang telah disetujui, mungkin memiliki manfaat pada pasien PPHT untuk memperbaiki toleransi latihan dan hemodinamik. Namun, penggunaan obat endothelin antagonist harus diperhatikan pada gangguan fungsi hati. (C1)
5. TIPS tidak direkomendasikan pemberiannya pada pasien dengan PPHT. (C1)
6. Apabila mPAP < 35 mmHg dan fungsi ventrikel kanan baik, pilihan terapi transplantasi hati dapat dipertimbangkan. Transplantasi hati dikontraindikasikan absolut pada nilai mPAP ≥ 45 mmHg. (D1)
7. Terapi untuk menurunkan mPAP dan memperbaiki fungsi ventrikel kanan dapat segera diberikan pada pasien dengan mPAP ≥ 35 mmHg. Fungsi ventrikel kanan harus dievaluasi secara berkala. (C1)
8. Pengecualian MELD dapat dipertimbangkan pada pasien dengan diagnosis PPHT yang terapi targetnya gagal menurunkan nilai mPAP < 35 mmHg namun berhasil mengembalikan nilai normal PVR menjadi < 240 dynes/s cm^{-5} dan memperbaiki fungsi ventrikel kanan. (C2)
9. Pengecualian MELD harus dipertimbangkan pada pasien PPHT dengan tingkat keparahan sedang (nilai mPAP ≥ 35 mmHg) dan target nilai mPAP < 35 mmHg dan PVR < 400 dynes/s cm^{-5} . (C1)

Q. Kardiomiopati Sirosis

1. Evaluasi fungsi jantung pada pasien sirosis dengan ekokardiografi dan dynamic stress testing melalui obat-obatan atau latihan, sebaiknya dilakukan, untuk menilai disfungsi sistolik yang mungkin tumpang tindih dengan klinis hyperdynamic circulation dan penurunan afterload. Disimpulkan adanya disfungsi sistolik apabila cardiac output tidak tercapai pada uji diagnostik (tanpa pengaruh penghambat reseptor beta). (B1)

2. Pencitraan miokardium dan penilaian dengan GLS dapat menjadi penanda yang sensitif terhadap fungsi sistolik ventrikel kiri pada pasien dalam keadaan istirahat atau mengalami dekompensata. (C2)
3. Disfungsi diastolik dapat menjadi penanda awal dari kardiomiopati pada keadaan fungsi sistolik yang normal, dan harus dievaluasi lebih lanjut menggunakan pedoman ASE, yaitu rerata $E/e' > 14$; kecepatan trikuspid > 2.8 m/s dan LAVI > 34 ml/m². (B1)
4. Pada pasien dengan sirosis dekompensata, penurunan cardiac output (sebagai manifestasi dari CMM) merupakan faktor prognostik yang signifikan berkaitan dengan AKI (khususnya disfungsi hepatorenal) setelah terjadi infeksi seperti SBP. (B1)
5. Perpanjangan nilai interval QT merupakan temuan yang umum pada pasien sirosis dan berhubungan erat dengan perburukan prognosis. Terapi medikamentosa yang memiliki efek samping pemanjangan interval QT harus diperhatikan. (Rekomendasi C2)
6. Karakteristik fungsi kardio harus dilakukan sebelum insersi TIPS. (B2)
7. Dibutuhkan standar kriteria dan protokol untuk menilai fungsi sistolik dan diastolik pada pasien sirosis. (B1)

R. Surveilans Karsinoma Sel Hati

Surveilans KSH dilakukan setiap enam bulan dengan ultrasonografi dan pemeriksaan penanda tumor (AFP dan atau PIVKA-II). (B1)

S. Skrining Sarkopenia Pada Sirosis

1. Skrining nutrisi dianjurkan pada pasien sirosis dan pemeriksaan nutrisi mendetail pada pasien berisiko malnutrisi untuk mengonfirmasi keparahan malnutrisi (B1)
2. Risiko tinggi malnutrisi diasumsikan bila IMT < 18.5 kg/m² atau Child-Pugh C (B1)
3. Pertimbangkan retensi cairan pada pasien sirosis dengan obesitas (IMT > 30 kg/m²). Pengukuran berat badan dilakukan sebelum kondisi retensi cairan atau pasca parasentesis (B2)
4. Massa otot dapat dinilai pada pemeriksaan CT-scan, hanya bila pemeriksaan ini pernah dilakukan sebelumnya. Antropometri, bioelectrical impedance analysis (BIA) dan dual x-ray absorptiometry

(DEXA) dapat digunakan sebagai alternatif pemeriksaan dan untuk pengukuran serial (B1)

5. Fungsi otot dapat dilakukan dengan mengukur kekuatan genggam tangan dan/atau *short physical performance battery* (SPPB) (B1)

T. Tata Laksana Perioperatif pada Sirosis Hati Secara Umum

1. Pada pasien sirosis dengan komplikasi disfungsi sintetik hepatic, hipertensi porta, dan komplikasi penyerta, memiliki risiko mortalitas pasca tindakan operatif atau pembedahan yang tinggi. (C1)
2. Pada pasien sirosis yang direncanakan mendapatkan tindakan pembedahan, sistem skor *Child-Pugh*, MELD, *Mayo Post-Operative Mortality Risk Score*, atau sistem skor lainnya yang sudah divalidasi dapat digunakan untuk mengukur risiko perioperatif. (C1)
3. Tipe dan lokasi anatomi pembedahan penting dievaluasi untuk menilai derajat risiko dan dibicarakan lebih lanjut dengan pasien. Prosedur pembedahan dengan risiko tinggi yaitu pembedahan hepatobilier seperti reseksi hati, pembedahan intra-abdominal, pembedahan toraks, dan bedah kardiovaskular. Kolesistektomi elektif sebaiknya dihindari dan dibicarakan lebih lanjut dengan ahli. (C1)
4. Evaluasi fungsi paru dan fungsi jantung sebelum dilakukan tindakan pembedahan penting dilakukan pada pasien sirosis. (C1)
5. Manajemen tata laksana komplikasi sirosis seperti asites, SBP, dan ensefalopati hepaticum harus dilakukan jika memungkinkan, sebelum tindakan pembedahan dilakukan. (C1)
6. Pasien, dokter dengan kompetensi di bidang bedah, dan tim dokter lainnya harus menimbang manfaat serta risiko terkait pembedahan yang dilakukan. Pasien harus dirujuk ke tim bedah yang berpengalaman menangani pasien dengan sirosis dan hipertensi porta jika memungkinkan. Pasien dengan *Child-Pugh* kelas C (skor *Child-Pugh* >10) atau skor MELD >20 memiliki risiko mengalami dekompensasi pasca bedah dan kematian yang tinggi. Jika memungkinkan, tindakan pembedahan sebaiknya ditunda setelah pasien mendapatkan transplantasi hati. (C1)
7. Data menunjukkan bahwa proses pembedahan reseksi hati primer pada pasien tanpa tanda klinis hipertensi porta yang signifikan

(HVPG <10 mmHg) merupakan prosedur yang relatif aman. Tanda hipertensi porta yang signifikan adalah ditemukannya vena kolateral abdominal pada pemeriksaan radiologi atau varises esophagus pada pemeriksaan endoskopi, jumlah trombosit <100.000/ μ L, atau nilai elastografi transien hepar >23 kPa. (C1)

8. Tidak ada nilai rujukan laboratorium preoperatif yang aman terkait perdarahan dan gangguan koagulasi. Nilai INR tidak dapat menjadi faktor prediktif risiko perdarahan selama pembedahan pada pasien sirosis. Transfusi darah untuk mencapai nilai INR optimal tidak direkomendasikan. Penanganan dan manajemen koagulasi bersifat individual, disarankan menggunakan *viscoelastic testing directed therapy* dan menghindari transfusi yang tidak diperlukan serta kelebihan cairan. Pertahankan nilai Hb >10 gram/dL. Profilaksis pemberian transfusi pada pasien dengan kadar trombosit <50.000 dapat dipertimbangkan. (C1)
9. Manajemen nutrisi untuk pasien sirosis hati yang direncanakan untuk operasi elektif mengikuti manajemen nutrisi untuk pasien sirosis hati secara umum. Asupan energi total preoperatif diharapkan mencapai 30–35 kkal/kgBB/hari dan asupan protein 1,2–1,5 gram/kgBB/hari. (C1)
10. Keterlibatan tim yang berpengalaman menangani pasien sirosis untuk manajemen pasca pembedahan dan mencegah progresifitas komplikasi pada pasien sirosis sangat dibutuhkan. Sebelum tindakan pembedahan, manajemen dan kontrol komplikasi sirosis seperti asites, risiko perdarahan esophagus, dan ensefalopati hepatikum sangat direkomendasikan. Pemeriksaan dan monitoring fungsi ginjal dan hati setiap hari pada periode pasca pembedahan direkomendasikan. (C1)
11. Pemantauan komplikasi pasca pembedahan dan eksaserbasi hipertensi porta secara agresif harus dilakukan. Pemeriksaan fungsi ginjal dan menghindari kelebihan volume yang dapat meningkatkan risiko perdarahan varises atau kekurangan volume harus dilakukan. (C1)
12. Konstipasi pasca tindakan pembedahan harus dihindari untuk meminimalisir kejadian ensefalopati hepatikum. Pilihan terapi obat pencahar oral untuk menghindari konstipasi adalah laktulosa. (C1)

13. Hindari penggunaan obat-obatan yang dapat bersifat toksik pada pasien dengan hipertensi porta dan sirosis, seperti golongan NSAID atau kombinasi opiate/acetaminophen. (C1)
14. Penebalan dinding empedu pada pemeriksaan radiologi pasca pembedahan merupakan temuan yang wajar. Diagnosis kolesistitis akut dapat ditegakkan jika terdapat keluhan nyeri perut kolik bilier. Kolesistektomi elektif sebaiknya dihindari karena risiko komplikasi yang tinggi, dan sebaiknya dilakukan oleh tim ahli yang sudah berpengalaman menangani pasien dengan sirosis. (C1)
15. Tindakan pembedahan hernia abdominalis sebaiknya ditunda pada pasien dengan sirosis dengan asites tidak terkontrol. Peritonitis, penyembuhan luka, dan luaran yang buruk berkaitan dengan kejadian asites setelah operasi hernia. (C1)
16. Pasien yang mengalami sirosis dekompensata setelah tindakan pembedahan dengan skor MELD ≥ 15 , dapat dipertimbangkan menjadi kandidat transplantasi hati. (C1)

U. Indikasi Transplantasi Hati pada Sirosis Hati

1. Pada pasien dengan sirosis hati, baik akibat hepatitis B kronik, hepatitis C kronik, penyakit hati alkoholik, nonalcoholic fatty liver disease (NAFLD), hepatitis autoimun, atau kriptogenik, evaluasi untuk transplantasi hati sebaiknya dipertimbangkan bila sudah terdapat tanda dekompensasi hati, seperti asites, ensefalopati hepatikum, perdarahan variseal, atau disfungsi sel hati (A1)
2. Untuk menentukan kebutuhan akan transplantasi hati pada pasien sirosis, digunakan skoring Model End-Stage Liver Disease (MELD). Skor MELD ≥ 15 digunakan sebagai batas seseorang harus segera mendapatkan transplantasi hati (A1)
3. Ada beberapa komplikasi sirosis hati yang membuat skor MELD ini tidak diperlukan untuk menentukan kebutuhan transplantasi hati, yaitu (1) intractable ascites; (2) perdarahan variseal berulang; (3) sindrom hepatopulmoner; (4) hipertensi portopulmoner; (5) sindrom hepatorenal; (6) peritonitis bakterial spontan berulang dan tidak respon terhadap terapi; (7) ensefalopati hepatik kronik dan berulang; (8) pruritus yang persisten dan sulit terkontrol (A1)

4. Skor MELD juga tidak dapat digunakan pada keganasan hati seperti karsinoma sel hati, kolangiokarsinoma, dan tumor primer hati lainnya. Beberapa penyakit hati lain yang termasuk dalam pengecualian skor MELD diantaranya Sindrom Budd-Chiari, polineuropati amiloidotik familial, fibrosis kistik, telangiektasia hemoragik hereditas, penyakit hati polikistik, oksaluria primer, dan kolangitis berulang (A1).
5. Pada pasien primary biliary cholangitis (PBC), indikasi transplantasi hati adalah penyakit hati dekompensata, hipertensi portal dengan komplikasi, dan pruritus yang tidak terkontrol (refrakter) terhadap semua terapi medis (A1)
6. Pada pasien primary sclerosing cholangitis (PSC), transplantasi diindikasikan bila mengalami penyakit hati dekompensata, hipertensi portal dengan komplikasi, dan episode kolangitis berulang (A1).
7. Pada pasien hepatitis autoimun, transplantasi hati sebaiknya dipertimbangkan pada pasien dengan penyakit hati dekompensata dan pada pasien yang tidak respon terhadap terapi medis (A1)

V. Indikasi Transplantasi Hati pada Karsinoma Sel Hati (KSH)

1. Skor MELD tidak dapat digunakan pada pasien karsinoma sel hati (KSH), sehingga untuk penentuan transplantasi hati untuk pasien KSH digunakan kriteria Milan (A1).
2. Adapun yang memenuhi kriteria Milan adalah tumor tunggal dengan diameter <5 cm, maksimal tiga tumor, masing-masing dengan diameter ≤3 cm, tidak terdapat invasi vaskular, dan tidak terdapat keterlibatan ekstrahepatik (A1).
3. Kasus KSH yang tidak memenuhi Kriteria Milan harus dibicarakan dalam tim multidisiplin dalam penentuan kelayakan transplantasi hati (C1).

W. Kontraindikasi Transplantasi Hati

1. Kontraindikasi absolut diantaranya, (1) terdapat komorbiditas penyakit kardiopulmoner, gangguan ginjal yang berat (2) terdapat keganasan ekstrahepatik, (3) konsumsi alkohol secara aktif, (4) hepatitis alkoholik akut, (5) infeksi aktif/Tuberkulosis aktif/sepsis

yang tidak terkontrol, (6) mati batang otak, (7) tidak ada/kurang dukungan psikososial, (8) Masalah psikiatrik: psikosis, retardasi mental dan adiksi obat (9) Riwayat ketidakpatuhan berobat yang berulang (B2)

2. Kontraindikasi relatif di antaranya pasien dengan (1) *acquired immune deficiency syndrome* (AIDS). (2) kolangiokarsinoma, (3) trombosis difus pada vena porta, dan (4) obesitas dengan IMT ≥ 35 , (5) usia lanjut (≥ 60 tahun) (B2)

X. Kriteria Delisting

1. Terdapat beberapa kondisi yang dapat menyebabkan calon resipien transplantasi terpaksa harus dikeluarkan dari daftar transplantasi hati. Kondisi ini disebut sebagai kriteria delisting (A1).
2. Pada pasien KSH, transplantasi akan batal dilakukan apabila terdapat progresi KSH yang dibuktikan dengan adanya penambahan jumlah dan ukuran tumor, invasi vaskular dan metastasis ekstrahepatik (B2).
3. Salah satu kriteria delisting adalah bila skor MELD > 40 ; dikhawatirkan pada kondisi ini tidak tercapai target kesintasan 5 tahun sebesar 50% (B2)

Y. Penapisan Resipien Transplantasi Hati

1. Resipien transplantasi hati akan menjalani serangkaian pemeriksaan yang meliputi empat komponen penting yaitu: (1) anamnesis dan pemeriksaan fisik komprehensif termasuk evaluasi komorbiditas; (2) pemeriksaan laboratorium untuk menilai fungsi hati, ginjal, gula darah, elektrolit, profil hemostasis, serologi virus hepatitis A, hepatitis B, hepatitis C, HIV, sitomegalovirus, herpes simpleks, virus Epstein-Barr, toksoplasma, rubella, sifilis, serta tuberkulosis; (3) pemeriksaan radiologi abdomen untuk menilai anatomi dan patensi vena porta, arteri hepatis, vena hepatis serta menilai keberadaan KSH. Bila ada KSH, maka penilaian ukuran dan jumlah tumor akan mengarahkan kelayakan transplantasi (kriteria Milan); (4) evaluasi psikososial (A1)
2. Status serologi CMV D+/R- perlu diberikan profilaksis antivirus selama 6 bulan. (B1).

3. Status serologi CMV (D+/R+) dan (D-/R+) perlu dipertimbangkan untuk pemberian profilaksis selama 3 bulan. (B1)
4. Kandidat resipien harus menjalani sejumlah pemeriksaan untuk deteksi etiologi penyakit hati lanjut dan deteksi (A1).
5. Komorbiditas yang ada harus dikontrol baik sebelum maupun sesudah transplantasi hati karena dapat meningkatkan morbiditas (A1)
6. Evaluasi fungsi kardiovaskular perlu dilakukan sebelum transplantasi hati (B1).
7. Dilakukan skrining infeksi bakteri, virus, atau jamur pada kandidat karena keberadaan infeksi aktif merupakan kontraindikasi transplantasi hati (A1).
8. Vaksinasi terhadap pneumokokus, influenza, difteri, pertussis, tetanus, dan SARS COV2 sebaiknya diberikan. (A1)
9. Untuk vaksinasi hidup (measles, mumps, rubella, dan varisela), bila diperlukan, sebaiknya diberikan sebelum transplantasi dan tidak boleh diberikan setelah transplantasi (B1).
10. Pemeriksaan gigi diperlukan untuk setiap kandidat resipien transplantasi hati (A1).
11. Penilaian dan tata laksana nutrisi diperlukan untuk setiap kandidat resipien transplantasi hati (A1)
12. Bagi kandidat wanita usia reproduktif, sebaiknya menjalani konseling terkait reproduksi (C1).
13. Resipien transplantasi hati dengan riwayat keganasan sebelumnya harus sudah dinyatakan kuratif dan sudah dilakukan evaluasi dalam jangka waktu yang cukup untuk memastikan tidak ada rekurensi (C1)
14. Kandidat transplantasi hati sebaiknya menjalani penapisan kanker sesuai dengan usia dan faktor risiko tertentu, seperti PET scan, kolonoskopi, mamografi, Pap smear serta marker tumor dan lain sebagainya (A1).
15. Penapisan keganasan pada paru, telinga-hidung-tenggorok, mulut, esofagus, dan kandung kemih diperlukan untuk resipien dengan riwayat konsumsi alkohol dan merokok (B1).
16. Pasien yang merupakan kandidat retransplantasi sebaiknya menjalani pemeriksaan seperti halnya transplantasi pertama (A1).

Z. Penapisan Donor Transplantasi Hati

1. Calon donor transplantasi hati harus mempunyai hubungan saudara dan mempunyai golongan darah yang sesuai dengan resipien (A1).
2. Donor transplantasi hati akan menjalani serangkaian pemeriksaan yang meliputi lima komponen penting yaitu: (1) anamnesis dan pemeriksaan fisik komprehensif termasuk evaluasi komorbiditas; (2) pemeriksaan laboratorium untuk menilai fungsi hati, ginjal, gula darah, elektrolit, profil hemostasis, serologi virus hepatitis A, hepatitis B, hepatitis C, HIV, sitomegalovirus, herpes simpleks, virus Epstein-Barr, toksoplasma, rubella, sifilis, serta tuberkulosis; (3) pemeriksaan radiologi abdomen untuk menilai anatomi dan patensi vena porta, arteri hepatis, vena hepatis dan duktus biliaris serta perhitungan volume hati; (4) biopsi hati; (5) evaluasi psikososial dan advokasi (A1)
3. Skrining hepatitis B pada donor dilakukan dengan pemeriksaan HBsAg, anti HBc total dan anti HBs. Donor dengan anti HBc positif perlu dilakukan pemeriksaan HBV DNA (A1).
4. Pada donor, evaluasi traktus bilier dilakukan dengan MRCP sedangkan evaluasi pembuluh darah hati serta volume liver graft dilakukan dengan CT scan angiografi dan volumetri. (B1).

AA. Perhitungan Kecukupan Liver Graft

1. Rumus yang bisa digunakan untuk menilai kecukupan ukuran graft adalah *graft-to-recipient weight ratio* (GRWR) (B1)
2. Target GRWR adalah ≥ 0.8 untuk meminimalisasi kejadian small-for-size syndrome. (B2)

BB. Imunosupresan Pasca Transplantasi

1. Penggunaan imunosupresan pascatransplantasi untuk resipien transplantasi hati diperlukan untuk mencegah reaksi penolakan akut dan komplikasi lain yang menyertainya.
2. Efek samping akibat penggunaan obat imunosupresan jangka panjang perlu diperhatikan karena dapat menyebabkan morbiditas dan mortalitas pada resipien transplantasi hati.

3. Obat immunosupresan untuk resipien transplantasi hati sebaiknya diresepkan dan dimonitoring oleh dokter dengan keahlian dan keilmuan di bidang tersebut (A2)
4. Immunosupresan berbasis inhibitor kalsineurin (tacrolimus, siklosporin) masih merupakan pilihan utama immunosupresan pada transplantasi hati. (A1)
5. Backbone penggunaan immunosupresan pada transplantasi hati adalah tacrolimus.
6. Immunosupresan utama yang digunakan pasca transplantasi hati adalah tacrolimus dikombinasikan dengan kortikosteroid.
7. Pemberian tacrolimus dimulai di 0.05 mg/kg/hari, dibagi dalam 2 dosis, lalu titrasi hingga mencapai target. Target kadar tacrolimus pada 3 bulan pertama adalah 10-12 ng/mL, bulan 3-6 adalah 8-10 ng/mL, bulan 6-12 adalah 6-8 ng/mL, dan setelah 1 tahun menjadi 4-6 ng/mL.
8. Pemberian kortikosteroid (setara prednison) diberikan dengan dosis 10 mg/kg intraoperative, kemudian pascaoperasi diberikan dengan dosis 1 mg/kg/hari pada hari 1-3, dengan dosis 0,5 mg/kg/hari pada hari 4-6, dengan dosis 0,3 mg/kg/hari pada hari 7-30, dengan dosis 0,1 mg/kg/hari pada bulan 2-3, kemudian stop kortikosteroid.
9. Pada pasien dengan kontrol glikemik yang buruk, dapat dipertimbangkan mengubah obat takrolimus menjadi siklosporin (B2). Siklosporin diberikan dengan dosis 5-10 mg/kg/hari, dibagi dalam 2 dosis. Target kadar siklosporin sampai dengan 3 bulan pertama adalah 100-120 ng/mL, bulan 3-6 adalah 80-100 ng/mL, bulan 6-12 adalah 60-80 ng/mL, dan setelah 1 tahun adalah 40-60 ng/mL
10. Penggunaan agen induksi aman diberikan bersamaan dengan inhibitor kalsineurin, serta dapat menurunkan dosis inhibitor kalsineurin terutama pada pasien dengan penurunan fungsi ginjal sebelum transplantasi (A1).
11. Monoterapi MMF sebaiknya tidak digunakan karena Insidensi reaksi penolakan selular akut yang tinggi. (A1)
12. Konversi inhibitor kalsineurin ke mTOR inhibitor dapat dilakukan jika didapatkan kondisi gangguan ginjal, neurotoksisitas, dan intoleransi terhadap inhibitor kalsineurin.

13. Kombinasi mTOR inhibitor dikombinasi dengan pengurangan dosis inhibitor kalsineurin dapat dipertimbangkan untuk mengurangi risiko toksisitas akibat penggunaan inhibitor kalsineurin. (A1)
14. Setiap rejimen obat immunosupresan pasien sebaiknya dievaluasi setiap 1-3 bulan
15. Kasus penolakan akut moderat sebaiknya di tata laksana dengan peningkatan dosis immunosupresan dan bolus kortikosteroid intravena. (B1)
16. Kortikosteroid dan inhibitor kalsineurin belum pernah dilaporkan memiliki sifat teratogenik dan sebaiknya diteruskan selama kehamilan (B2).
17. Penurunan dosis obat immunosupresan pada infeksi oportunistik sebaiknya dilakukan dengan hati-hati untuk mencegah sindrom pulih imun (SPI). (B1).

CC. Imunisasi Pasca Transplantasi

1. HBIg harus digunakan pada pasien yang memiliki risiko kekambuhan yang tinggi yaitu HBV DNA yang terdeteksi pada saat transplantasi, HBV yang resisten terhadap obat, koinfeksi HIV/HDV, HCC, dan kepatuhan yang buruk terhadap terapi antivirus.
2. Pada pasien risiko tinggi, regimen profilaksis yang digunakan yaitu HBIg IV 10.000 IU pada fase anhepatik, dilanjutkan HBIg IM/IV 600-1000 IU perhari selama 7 hari, perminggu selama 3 minggu dan perbulan untuk mempertahankan titer anti-HBs >100 mIU/ml selama 1 tahun. Setelah 1 tahun, HBIg dapat dihentikan. Selain itu pasien juga diberikan NAs potensi tinggi (tenofovir atau entecavir) dan terus dilanjutkan bahkan ketika HBIg sudah dapat dihentikan.
3. Vaksinasi terhadap influenza, pneumokokus, hepatitis A, hepatitis B, tetanus-difteri-pertussis (Tdap), HPV, polio, rabies, meningokokus, varisela, zoster, dan SARS-CoV 2 sebaiknya diberikan sebelum transplantasi. (A1)
4. Untuk vaksinasi hidup (measles, mumps, rubella, dan varisela), bila diperlukan, sebaiknya diberikan sebelum transplantasi dan tidak boleh diberikan setelah transplantasi (B1).

DD. Komplikasi Pasca Transplantasi

1. Komplikasi pascatransplantasi jangka pendek antara lain; perdarahan, reaksi penolakan graft, disfungsi graft, thrombosis dan stenosis (arteri hepatika, vena hepatika, vena porta), kelainan traktus biliaris, infeksi (bakteri, jamur, virus, parasit), edema paru, dan efusi pleura.
2. Pencegahan trombosis arteri hepatic selama transplantasi hati dan periode pasca operasi sangat penting dengan cara restriksi penggunaan produk-produk darah dan obat-obat prokoagulan.
3. Bila tidak ditemukan infeksi maupun kelainan anatomi sistem bilier maupun vaskuler yang dapat menjelaskan disfungsi graft, maka reaksi penolakan dapat dipikirkan dan diperlukan pemeriksaan biopsi hati untuk diagnosis
4. Profilaksis terhadap *Toxoplasma gondii* dan *Pneumocystis jirovecii* menggunakan trimetoprim-sulfametoksazol.
5. TB laten diobati dengan isoniazid dan vitamin B6 selama 9 bulan dan sebaiknya diberikan pada pasien dengan tes tuberkulin positif, riwayat TB yang tidak diobati, serta gambaran radiologis yang sugestif terhadap TB
6. Komplikasi jangka panjang pasca transplantasi hati erat kaitannya dengan penggunaan imunosupresan terutama inhibitor kalsineurin dan kortikosteroid.
7. Komplikasi jangka panjang antara lain: penyakit metabolik (hipertensi, diabetes melitus, hiperlipidemia), insufisiensi ginjal, osteoporosis, gangguan neurologis, keganasan dan PTLN (pada pasien dengan EBV seropositif).

BAB V

KESIMPULAN

Sirosis hati merupakan masalah kesehatan yang penting di Indonesia dengan beban kasus yang besar dan biaya tatalaksana yang tinggi. Sirosis hati merupakan akhir perjalanan dari semua penyakit hati kronik dan berisiko menyebabkan munculnya karsinoma sel hati (KSH) di kemudian hari. Sirosis hati pada awalnya tidak bergejala sehingga deteksi dini sirosis hati dimulai pada kelompok pasien dengan penyakit hati kronik seperti, hepatitis kronik akibat virus hepatitis B atau hepatitis C, perlemakan hati metabolik, perlemakan hati alkoholik, hepatitis autoimun, dan lain-lain. Terapi definitif sirosis hati adalah transplantasi hati. Pada kasus yang tidak dapat dilakukan transplantasi hati, tata laksana yang dilakukan berupa pengobatan etiologi, tata laksana komplikasi, dan pencegahan progresi penyakit.

MENTERI KESEHATAN
REPUBLIK INDONESIA,

ttd.

BUDI G. SADIKIN

Salinan sesuai dengan aslinya
Kepala Biro Hukum
Sekretariat Jenderal Kementerian Kesehatan,



Indah Febrianti, S.H., M.H.
NIP 197802122003122003