

Komplikasi Penyakit Hati Stadium Akhir (*End-Stage Liver Disease*)

Yasar O. Tasnif dan Mary F. Hebert

Komplikasi Penyakit Hati Stadium Akhir (<i>End-Stage Liver Disease</i>)	1	Tujuan terapi.....	18
OVERVIEW.....	2	Penatalaksanaan Umum (General Management)	19
PATOGENESIS SIROSIS.....	2	Hipovolemia / Kehilangan Darah (Blood Loss).....	19
KOMPLIKASI SIROSIS	3	Octreotide.....	20
Hipertensi Portal	3	Vasopressin.....	21
Data laboratorium.....	5	Terlipressin	22
Tujuan terapi.....	7	Ligasi Varises Endoskopi dan Skleroterapi.....	22
Keseimbangan cairan dan elektrolit	7	Balloon Tamponade.....	23
Rasio Na:K urin	7	Tindakan Alternatif Lain.....	23
Pembatasan Sodium	7	Transjugular Intrahepatik Portal Systemic Shunt.....	23
Pembatasan Air	8	Tindakan bedah	24
Terapi Diuretik	8	Profilaksis Infeksi—Antibiotik Jangka Pendek	24
Pilihan Obat.....	8	Profilaksis Primer	25
Monitoring	10	β -blockers.....	25
Respon Klinis	10	Isosorbide-5-Mononitrate	26
Parameter Laboratorium	10	Profilaksis Sekunder.....	27
Komplikasi diuretik dan manajemennya	10	Ensefalopati Hepatik (Hepatic Encephalopathy).....	28
Gangguan Elektrolit Dan Asam-Basa.....	10	Pathogenesis.....	30
Prerenalazotemia	11	Amonia.....	30
Asites refrakter	12	Keseimbangan Asam Amino	30
Albumin	12	γ -Aminobutyric Acid (GABA).....	31
Dextran 70 dan Plasma Expanders Lain	13	Terapi dan Penanganan Umum	32
Terapi alternatif	13	Laktulose.....	32
Transjugular Intrahepatik Portosystemic Shunt	14	Neomycin.....	33
Peritoneovenous Shunt.....	15	Perbandingan dengan Laktulose	33
Clonidine	15	Kombinasi Neomisin dan Laktulose	33
Peritonitis Bakteri Spontan (Spontaneous Bacterial Peritonitis, SBP).....	16	Rifaximin	34
Pathogenesis	16	Flumazenil.....	34
Profilaksis Spontaneous Bacterial Peritonitis	16	Sindrom Hepatorenal	35
Norfloxacin.....	16	Pathogenesis.....	35
Trimethoprim-Sulfamethoxazole	17	Terapi	36
Varises Esofageal.....	18	DAFTAR PUSTAKA	38
Terapi	18		

OVERVIEW

Berdasarkan Laporan Statistik Vital Nasional yang dipublikasi oleh Pusat Kontrol dan Pencegahan Penyakit (*Center for Disease Kontrol and Prevention*), penyakit kronik hati dan sirosis adalah penyebab utama ke 12 yang mengakibatkan sekitar 26 ribu kematian setiap tahunnya di US. ¹ Sirosis, atau penyakit hati stadium akhir, dapat didefinisikan sebagai fibrosis parenkim hati yang menimbulkan nodul dan perubahan fungsi hati, sebagai akibat respons penyembuhan luka yang berkepanjangan terhadap jejas akut atau kronik pada hati oleh berbagai penyebab. Walaupun ada beberapa penyebab lain, kebanyakan kasus sirosis di dunia diakibatkan oleh hepatitis kronik oleh virus, atau jejas hati yang berkaitan dengan konsumsi alkohol yang kronik. ² Bab ini akan menguraikan patogenesis sirosis dan komplikasi yang terkait termasuk hipertensi portal (*varises esophageal*, dan sindrom hepatorenal), gejala-gejala klinis komplikasi, dan pendekatan terapi farmakologis.

PATOGENESIS SIROSIS

Hati mengandung sel parenkim (hepatosit) dan non-parenkim, termasuk sel endotel sinusoid, dan makrofag yang dikenal juga sebagai sel Kupffer. Sebagian besar peran detoksifikasi dari hati (metabolisme fase I dan III) terjadi dalam hepatosit, sedangkan sel non-parenkim menyediakan struktur fisik dan biokimia hati serta transport aktif senyawa ke dalam empedu. ³ Walaupun hati mempunyai kapasitas regenerasi yang sangat besar, kemampuan ini dapat rusak oleh senyawa toksik atau virus, misalnya etanol dan virus hepatitis. ⁴ Stres pada hati, seperti penyalahgunaan etanol pada manusia, mengakibatkan jejas pada hati dan setelah sekian lama menjadi sirosis dan fungsi hati terganggu. Lemak hati (*fatty liver*) atau steatosis akibat etanol, merupakan tahap awal dari jejas hati, ditandai dengan deposisi lipid pada hepatosit. Steatosis diikuti dengan inflamasi hati (*steatohepatitis*), kematian hepatosit, dan deposisi kolagen yang akan menghasilkan fibrosis. Mekanisme spesifik bagaimana konsumsi etanol kronik menginduksi jejas hati dan perkembangannya belum sepenuhnya dipahami saat ini. ⁵ Penelitian mengenai penyebab jejas hati yang berkaitan dengan alkohol memfokuskan pada bagaimana peran alkohol menginduksi stres oksidatif pada hati. Banyak jalur yang mengarah ke stres oksidatif yang telah dijelaskan, dan banyak sistem nampaknya ikut berkontribusi pada stres oksidatif yang diinduksi oleh alkohol. Tidak semua peminum alkohol akan menderita sirosis. ⁶ Faktor-faktor seperti jenis kelamin, predisposisi genetik, dan infeksi virus kronik berperan pada perkembangan dan progresi penyakit hati yang diinduksi etanol. ⁷ Hepatitis C dialami oleh jutaan orang di dunia, dengan perkiraan 20% infeksi berkembang menjadi sirosis. ⁸ Progresi penyakit hati pada pasien dengan HCV tergantung pada pasien maupun virusnya. Walaupun mekanisme bagaimana HCV menyebabkan kerusakan hati belum sepenuhnya dimengerti, beberapa mekanisme diusulkan antara lain menurunnya pembersihan HCV oleh sistem imun, stres oksidatif, steatosis hepatic, peningkatan penyimpanan besi (Fe), dan peningkatan apoptosis hepatosit. ⁹ Karena hanya sedikit pasien yang terinfeksi HCV berkembang ke arah sirosis, faktor-faktor selain klirens virus, seperti respon imun individu terhadap virus, usia ketika terjadi infeksi, jenis kelamin, kandungan Fe hati, dan genotipe HCV, semua berimplikasi sebagai ko-faktor yang mempengaruhi perkembangan sirosis. ¹⁰

Diantara banyak penyebab, hepatitis autoimun, sirosis bilier primer, kolangitis sklerosis primer, atresia bilier, gangguan metabolik (misalnya penyakit Wilson dan hemokromatosis), kondisi inflamasi kronik

(misalnya sarcoidosis), dan gangguan/ketidakberaturan pembuluh darah dapat menyebabkan fibrosis dan sirosis hati.²

Walaupun tidak lazim, penyakit hati stadium akhir juga bisa disebabkan oleh obesitas. Diperkirakan sekitar 20% orang Amerika menderita *fatty liver* yang bukan karena alkohol (*nonalcoholic fatty liver disease*, NAFLD), suatu kondisi yang sering kali tanpa gejala, namun kadang ditandai dengan gejala rasa tidak nyaman di perut bagian atas dan rasa penuh pada kuadran atas kanan. Dari pemeriksaan fisik, yang paling sering dijumpai adalah obesitas dan hepatomegali, dengan hasil biopsi steatosis makrovesikuler atau *fatty liver*. Faktor resiko yang seringkali berkaitan dengan terjadinya NAFLD antara lain obesitas, hiperlipidemia, dan diabetes. Walaupun kortikosteroid menyebabkan *fatty liver*, diagnosis NAFLD mengeksklusi kortikosteroid dan penyebab *fatty liver* lainnya seperti hepatitis B, hepatitis C, hepatitis autoimun, dan penyakit Wilson. Steatohepatitis non alkoholik (*nonalcoholic steatohepatitis*, NASH) merupakan kondisi NAFLD yang lebih serius. Kebanyakan pasien dapat mentoleransi NAFLD dengan baik, namun NASH dapat mengakibatkan sirosis. Bukti-bukti terkini menunjukkan bahwa resistensi insulin dan peroksidasi lipid berperan pada patogenesis kondisi ini.^{11,12} Apapun penyebab penyakit hati stadium akhir, komplikasi hipertensi portal yang paling sering dijumpai adalah varises esofageal atau lambung, asites disertai atau tanpa peritonitis bakteri spontan, hepatic ensefopati, dan sindrom hepatorenal.¹³

KOMPLIKASI SIROSIS

Hipertensi Portal

Vena porta dimulai sebagai *confluence*/pertemuan dari limpa, mesenterika superior, mesenterika inferior, dan vena lambung, dan berakhir di sinusid hati (Gambar.28-1). Darah pada vena porta mengandung zat-zat yang diabsorpsi dari usus. Darah menghantarkan zat-zat ini ke hati untuk dimetabolisme sebelum memasuki sirkulasi sitemik.^{14,15} Ketika darah porta mencapai hati, darah akan menembus sistem kapiler yang sangat resisten di dalam sinusoid hepatic. Tekanan portal merupakan fungsi dari aliran dan resistensi terhadap aliran tersebut pada pembuluh darah hepatic, dan dijelaskan secara matematis oleh hukum Ohm (Tekanan= Arus x Tahanan, atau tekanan = aliran x resistensi).¹⁶ Pada sirosis, peningkatan tahanan atau resistensi hepatic disebabkan oleh vasokonstriksi intrahepatik yang dihipotesiskan karena adanya defisiensi nitro oksida (NO) intrahepatik. Peningkatan tahanan intrahepatik juga diakibatkan dari peningkatan aktivitas vasokonstriktor, dan oleh adanya perubahan struktur pada hati akibat regenerasi hati, kompresi sinusoid, dan fibrosis. Hipertensi portal merupakan konsekuensi peningkatan tahanan terhadap aliran portal dan sekaligus peningkatan aliran masuk ke vena porta, yang dihipotesiskan disebabkan oleh vasodilatasi splancnik karena adanya peningkatan produksi NO pada sirkulasi ekstrahepatik sehingga mengakibatkan vasodilatasi dan peningkatan aliran masuk.¹⁷

Tekanan portal dapat diperiksa dengan menggunakan protokol bedah yang invasif dan tidak secara rutin dilakukan. Gradien tekanan vena hepatic (*hepatic venous pressure gradient*, HVPG) yang menggambarkan gradien tekanan antara vena porta dan vena cava, merupakan metode yang akurat, aman dan tidak terlalu invasif yang banyak diterima sebagai salah satu metode pengukuran gradien tekanan vena porta.¹⁸⁻²⁰

Tekanan porta normal biasanya di bawah 6 mmHg, dan pada pasien sirosis meningkat menjadi 7 – 9 mmHg. Hipertensi portal bermakna secara klinis jika tekanan meningkat di atas 10 –12 mmHg, yaitu ambang batas untuk komplikasi hipertensi portal seperti varises esofageal dan ascites.^{19,21}

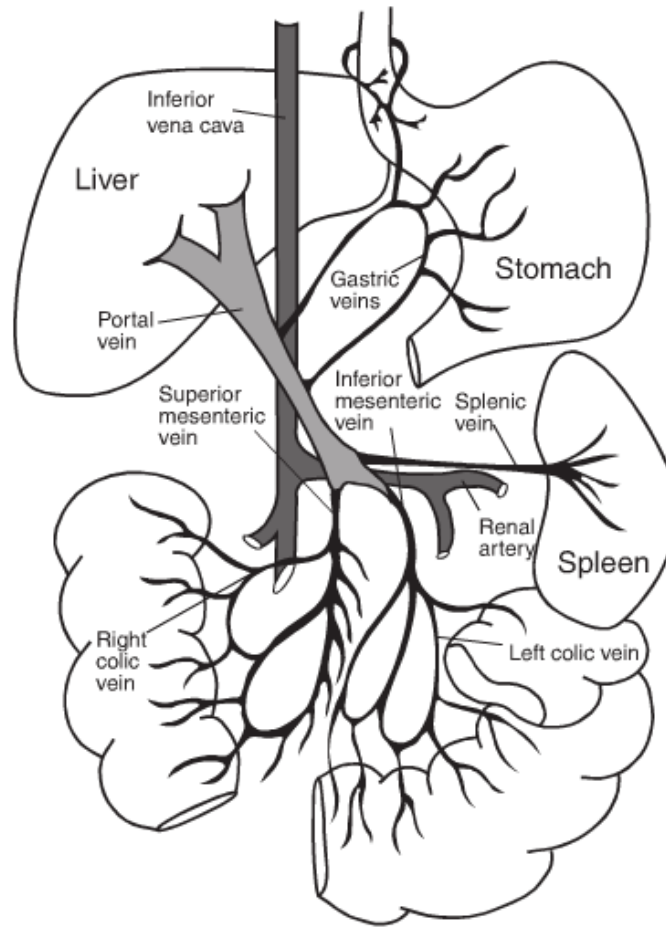


FIGURE 28-1 Schematic diagram of portal venous system.

Hipertensi portal dapat diklasifikasikan lebih lanjut menjadi hipertensi prehepatik, intrahepatik, atau *posthepatik* (Tabel 28-1).^{22–24} Hipertensi portal persisten (a) mengubah aliran darah dan sirkulasi limfatik dan mengakibatkan terjadinya ascites; (b) peningkatan tekanan pada pembuluh darah yang bercabang keluar dari vena porta, misalnya vena koroner, akan mengakibatkan terjadinya varises esofageal; dan (c) mengakibatkan peningkatan sirkulasi kolateral abdomen. Ensefalopati hepatic dan sindrom hepatorenal merupakan komplikasi lain yang berkaitan dengan sirosis tahap lanjut dan hipertensi portal.^{22–24}

Table 28-1 Classification and Etiologies of Portal Hypertension

Classification	Prehepatic	Intrahepatic	Posthepatic
Etiologies	Splenic vein thrombosis Portal vein thrombosis	Hepatic cirrhosis Hepatic fibrosis Nodular regeneration (with distortion of hepatic veins)	Hepatic vein obstruction (Budd-Chiari syndrome) Inferior vena cava obstruction Right-sided heart failure

Data laboratorium

Evaluasi laboratorium mungkin tidak menunjukkan tingkat nekrosis parenkim, regenerasi seluler, dan nodul fibrosis bekas luka pada penyakit sirosis hati. Secara konvensional tes laboratorium fungsi hati, seperti aminotransferase serum (aspartate amino transferase (AST, atau SGOT), alanin amino transferase (ALT, atau SGPT), dan alkalin fosfatase, yang lebih tepat sebagai uji jejas (luka) hati lebih bermanfaat bagi klinisi untuk menapis penyakit hepatic bilier dan untuk mengikuti perjalanan/progresi jejas hati. Tes-tes ini, sayangnya, tidak secara kuantitatif mengukur kapasitas fungsi hati. Amino transferase dilepaskan ketika terjadi *turn over*/pergantian sel hati secara normal. Tingginya kadar aminotransferase dalam serum menunjukkan adanya peningkatan pelepasan enzim-enzim ini dari hepatosit yang mengalami jejas. Kadar serum AST dan ALT pada awalnya mungkin akan meningkat sangat tinggi seiring dengan jejas hati yang akut dan kemudian menurun ketika penyebab jejas dihilangkan atau ketika nekrosis sangat parah, yaitu ketika hanya sedikit hepatosit yang tersisa. Karena alkalin fosfatase ada pada konsentrasi tinggi pada kanalikuli bilier (juga pada tulang, usus, ginjal, dan sel darah putih), peningkatan kadar serum alkalin fosfatase lebih besar jika disertai jejas bilier dibanding jejas parenkim. Kadar serum yang lebih tinggi untuk gamma glutamil transpeptidase dan bilirubin juga menunjukkan adanya jejas bilier. Peningkatan pada alkalin fosfatase, dan AST, ALT atau keduanya, menunjukkan adanya jejas hepatic, namun karena mereka juga ditemukan pada intrasel lain pada tubuh, peningkatan ini tidak menjadi patokan diagnosis penyakit hati.^{25,26}

Kadar dalam serum beberapa protein seperti albumin, atau faktor V dan VIII, dan juga tes koagulasi misalnya prothrombine time (PT) dan international normalized ration (INR), dapat membantu menggambarkan kapasitas fungsi hati. Sel parenkim hati mensintesis albumin, oleh karena itu kadar albumin dapat mengindikasikan fungsi hepatoseluler. Perubahan kadar albumin tidaklah spesifik, dan dapat dipengaruhi oleh berbagai faktor, termasuk nutrisi yang buruk, *renal wasting* (proteinuria), dan hilangnya gastrointestinal (gastrointestinal (GI) losses). Perpanjangan PT karena defisiensi vitamin K sering menyebabkan cholestasis, biasanya akan membaik dalam 24 jam setelah pemberian vitamin K 10 mg per oral atau subkutan. Perpanjangan PT karena fungsi sintesis pada hati yang buruk tidak merespon pemberian vitamin K. Jika INR harus segera diperbaiki karena adanya perdarahan atau akan segera dilakukan protokol pembedahan, *fresh frozen plasma* harus segera ditransfusikan.²⁷

Beberapa faktor yang telah dijelaskan tadi telah dimasukkan dalam pengklasifikasian tingkat keparahan penyakit hati menurut metode Child-Turcotte-Pugh (Tabel 28-2).^{22-24,28,29} Klasifikasi ini menghasilkan sistem penilaian yang membantu klinisi menentukan derajat keparahan penyakit, dan memperkirakan resiko mortalitas jangka panjang dan kualitas hidup pasien. Seorang pasien dengan sirosis kelas A berdasarkan klasifikasi Child-Turcotte-Pugh dapat bertahan (*survive*) sampai 15-20 tahun, sedangkan mereka dengan kelas C mungkin hanya 1-3 tahun.³⁰ Keterbatasan utama metode Child-Turcotte-Pugh adalah penggunaan ukuran yang subyektif, seperti asites dan ensefalopati hepatic, yang merupakan hasil interpretasi klinis dan dapat dipengaruhi oleh terapi.^{31,32}

Table 28-2 Child-Turcotte-Pugh Classification of Severity of Liver Disease^a

Score	1 Point	2 Points	3 Points
Bilirubin (mg/dL)	<2	2–3	>3
Albumin (mg/dL)	>3.5	3–3.5	<3
Prothrombin time (sec) ^b	<4	4–6	>6
Ascites	None	Easily controlled (mild)	Poorly controlled (moderate)
Encephalopathy (grade)	None	Mild (1 and 2)	Advanced (3 and 4)

^aClass A, <7 points; class B, 7–9 points; class C, 10–15 points.

^bSeconds prolonged.

Personal Use Only

Keluarnya cairan dari kapiler splanchnik dan permukaan hati ketika kapasitas drainase sistem limfatik dilampaui, dan penurunan kemampuan mawadahi cairan dalam ruang vaskuler karena terganggunya sintesis albumin hepatic, menyebabkan terjadinya asites.

Tujuan terapi

3. Apa tujuan terapeutik untuk asites pada pasien RW?

Tujuan terapi asites RW adalah untuk memobilisasi cairan asites, untuk mengurangi ketidaknyamanan pada perut, nyeri punggung, dan kesulitan bergerak/berjalan; juga untuk mencegah komplikasi (misalnya peritonitis bakteri, hernia, efusi pleura, sindrom hepatorenal, dan distress pernafasan). Targetnya adalah menurunkan berat badan 0,5-1 kg/hari, yang bersesuaian dengan berkurangnya cairan sejumlah volume net 0,5-1 L/hari. Terapi ascites pada RW harus dilakukan dengan hati-hati dan bertahap karena ketidakseimbangan asam-basa, hipokalemia, atau pengurangan volum intravaskuler yang disebabkan oleh terapi yang terlalu agresif yang dapat menyebabkan terganggunya fungsi ginjal, ensefalopati hepatic dan kematian.⁴⁰⁻⁴² Manajemen obat awal untuk asites melibatkan pembatasan asupan sodium dan penggunaan diuretik untuk membantu ekskresi garam dan air.^{40,42}

Keseimbangan cairan dan elektrolit

4. Hasil elektrolit urin 24 jam RW adalah Na, 10 mEq/L dan K, 28 mEq/L. Mengapa pembatasan sodium dan air merupakan tindakan yang tepat (ataukah tidak tepat) untuk RW?

Rasio Na:K urin

Normalnya, kadar elektrolit dalam urin menunjukkan kadar elektrolit dalam serum (yaitu, kadar sodium lebih besar dari kadar kalium). Keadan sebaliknya (yaitu ekskresi kalium lebih besar dari ekskresi sodium) mungkin menunjukkan hiperaldosteronisme yang disebabkan oleh menurunnya aliran darah ginjal dan rendahnya tekanan onkotik. Satu studi dilakukan Trevisani et al.⁴³ mengevaluasi penanganan sodium dan kalium, dan plasma aldosteronin selama 24 jam pada pasien sirosis tanpa asites (n=7), dengan asites (n=8), dan kontrol sehat (n=7). Aldosteron plasma secara signifikan lebih tinggi pada pasien dengan asites, yang mengakibatkan berkurangnya ekskresi sodium ginjal, dan peningkatan ekskresi kalium lebih dari 2 kali lipat dibanding kontrol sehat.⁴³

Agar monitoring elektrolit bermanfaat, sampel pertama harus diambil sebelum pemberian terapi diuretik.^{44,45}

Pembatasan Sodium

Walaupun sodium serum pada pasien dengan asites seringkali rendah, sebenarnya secara total sodium dalam tubuhnya berlebihan. Pembatasan sodium menunjukkan peningkatan mobilisasi asites, karena hilangnya cairan dan perubahan berat badan berhubungan langsung dengan keseimbangan sodium pada pasien dengan asites yang terkait hipertensi portal.⁴⁶ Penemuan ini telah dimasukkan ke pedoman American Association for the Study of Liver Diseases (AASLD) untuk terapi asites. AASLD merekomendasikan bahwa sodium dari makanan harus dibatasi sampai $\leq 2,000$ mg/hari [88 mmol/hari].⁴²

Walaupun istirahat (*bed-rest*) dianjurkan, sebenarnya tidak ada penelitian terkontrol yang mendukung manajemen demikian. RW diharapkan akan mendapat manfaat dengan pembatasan sodium ≤ 2 g/day.

Pembatasan Air

Suatu studi prospektif, observasional skala besar (n=997) oleh Angeli et al⁴⁷ mengevaluasi prevalensi kadar sodium serum rendah dan keterkaitan antara kadar sodium serum dengan keparahan asites dan komplikasi sirosis. Hasilnya menunjukkan bahwa kadar sodium serum yang rendah merupakan salah satu yang sering dijumpai pada pasien sirosis, dan bahwa kadar sodium serum <135mEq/L berkaitan dengan rendahnya kontrol asites dan makin tingginya frekuensi ensefalopati hepatic, sindrom hepatorenal, dan peritonitis bakterial spontan dibanding pasien dengan kadar sodium serum pada rentang normal (135–145mEq/L).⁴⁷ Selain itu, kadar sodium serum yang terlalu rendah <120mEq/L merupakan predictor independen mortalitas dalam 3-6 bulan dalam skor MELD pada pasien dengan penyakit hati stadium akhir. AASLD merekomendasikan bahwa pembatasan air sebaiknya diterapkan pada pasien sirosis yang menunjukkan dilusi hiponatremia parah (serum Na <120–125mEq/L).⁴²

Untuk RW, pembatasan air tidak diindikasikan saat ini karena kadar sodium serumnya pada batas normal (135mEq/L).

Terapi Diuretik

Pilihan Obat

5. RW dianjurkan untuk membatasi sodium setelah evaluasi awal. Spironolakton 100 mg/hari dan furosemid 40 mg/hari diminta untuk menginduksi diuresis. Mengapa spironolakton lebih dipilih dibanding diuretik lain sebagai terapi pada asites?

Kebanyakan pasien dengan penyakit hati tingkat lanjut memiliki kadar aldosteron tinggi dalam sirkulasinya.⁴⁸ Kadar aldosteron serum yang tinggi dapat menjadi penyebab meningkatnya produksi dan menurunnya ekskresi hormon. Peningkatan tekanan portal, asites, penurunan volume intravaskuler, dan berkurangnya perfusi ginjal dapat menyebabkan terjadinya aktivasi RAAS.⁴⁹ Selain itu, hepatic *shunting* juga meningkatkan produksi aldosteron dengan cara menurunkan aliran darah ginjal.⁵⁰ Hati memetabolisme aldosteron, dan kerusakan hati akan memperpanjang waktu paruh fisiologis aldosteron.⁵¹ Pedoman AASLD menganjurkan untuk menggunakan spironolakton sebagai diuretik awal pilihan pertama untuk asites.⁴²

Walaupun tidak ada studi komparatif besar yang mengevaluasi diuretik yang berbeda sebagai terapi lini pertama pada asites, spironolakton merupakan pilihan rasional untuk RW berdasarkan aktivitas antagonis terhadap aldosteron.

Perez-Ayuso et al.⁵² melakukan studi acak kecil mempelajari efikasi furosemid versus spironolakton pada pasien sirosis non-azotemia (n=40) dengan asites. Mereka menemukan bahwa spironolakton lebih efektif dibanding furosemid, dan bahwa aktivitas sistem renin aldosteron mempengaruhi respon diuresis furosemid dan spironolakton pada pasien dengan sirosis. Pada studi ini, pasien mendapat perlakuan furosemid (dosis awal 80mg/hari, maksimal 160 mg/hari) atau spironolakton (dosis awal 150 mg/hari, maksimal 300 mg/hari). Pasien yang tidak merespon spironolakton atau furosemid diubah ke terapi alternatif lain. Hasil menunjukkan respon yang lebih tinggi terhadap spironolakton daripada furosemid (18/19 vs.11/21; p<0.01). Dari 10 yang tidak merespon furosemid, 9 merespon spironolakton ketika terapi ditukar. Penulis juga menemukan bahwa pasien dengan kadar renin dan aldosteron yang lebih

tinggi tidak merespon furosemid dan memerlukan dosis spironolakton yang lebih tinggi untuk memperoleh respon diuresis.⁵²

Beberapa klinisi mungkin memulai terapi dengan spironolakton dosis 25 mg sekali atau dua kali sehari; namun, dosis yang lebih tinggi (100–400mg/hari biasanya diperlukan untuk dapat mengantagonis aldosteron yang ada di sirkulasi pasien dengan asites.⁴² Efek diuretik meningkat jika spironolakton dikombinasi dengan pembatasan sodium (0.5–2g/hari).⁴¹ Selain itu, furosemid dapat mulai diberikan untuk meminimalkan resiko hiperkalemia dan meningkatkan diuresis. Pedoman AASLD menganjurkan spironolakton mulai diberikan dengan dosis 100 mg dan furosemid 40 mg secara simultan dan rasio tetap dijaga 100:40 mg. Dosis kedua diuretik oral dapat ditingkatkan secara simultan setiap 3-5 hari (dengan tetap menjaga rasio) untuk memperoleh respons yang adekuat. Dosis maksimal biasanya 400 mg/hari untuk spironolakton dan 160 mg/hari untuk furosemid.⁴² Pada uji klinis terkontrol, pembatasan sodium dan terapi diuretik efektif pada 90% pasien tanpa gagal ginjal.^{53–55}

Triamteren dan amilorid dapat diberikan sebagai pengganti jika pasien tidak tahan terhadap efek samping spironolakton (misalnya ginekomastia).^{42,57} Pada *trial* skala kecil yang dilakukan oleh Angelie dkk, 58 pasien sirosis secara acak mendapat amilorid (n=20) atau potasium canrenoate (satu metabolit aktif spironolakton yang ada di pasaran US; n=20), untuk mengetahui efikasi setiap obat pada pasien sirosis non-azotemia dengan asites. Dosis awal amilorid 20 mg dan potasium canrenoate 150 mg, dan ditingkatkan (sampai dengan 60 dan 500 mg/hari) jika tidak terjadi respon. Pasien yang tidak merespon dosis tertinggi untuk tiap obat kemudian diganti ke obat lainnya. Respon yang lebih tinggi diamati pada grup canrenoate dibanding amilorid (14/20 vs 7/20; p<0.025). Penulis juga menilai aktivitas aldosteron plasma dan menemukan semua pasien yang merespon amilorid memiliki kadar aldosteron plasma normal dan semua yang tidak merespon amilorid namun kemudian merespon canrenoate memiliki kadar aldosteron plasma yang meningkat.⁵⁸

Eplerenone (suatu penghambat aldosteron, lebih spesifik terhadap reseptor aldosteron dengan afinitas lebih rendah untuk reseptor progesterone dan androgen dibanding spironolakton) telah diteliti pada pasien dengan gagal jantung, hipertensi, dan penyakit ginjal.^{59,60} Dosis lazim eplerenon adalah 25–50mg/hari.⁶¹ Tidak diperlukan penyesuaian dosis untuk penyakit hati yang ringan sampai sedang, namun belum dipelajari pada penyakit hati yang parah.⁶² Sekitar 10% pasien yang diterapi spironolakton mengalami ginekomastia dan nyeri payudara, dengan 2% memerlukan tindakan penghentian obat.⁶³ Sebaliknya, frekuensi terjadinya ginekomastia tidak berbeda antarapatient yang mendapat placebo atau eplerenon (0.5%).^{64,65} Eplerenon jauh lebih mahal dibanding spironolakton.⁶⁵ Risiko ginekomastia yang lebih rendah ini membuat eplerenon bermanfaat sebagai alternatif pengganti spironolakton. Namun, karena tingginya harga dan belum ada data untuk terapi asites dan pasien dengan penyakit hati yang parah, kemanfaatan eplerenon untuk terapi asites masih belum jelas.

RW sebaiknya mendapat terapi spironolakton 100 mg dan furosemid 40 mg secara simultan (dan tetap pada rasio 100:40 mg) sesuai pedoman AASLD.⁴² Pendekatan terapi ini dapat dilakukan, selama pasien selalu dimonitor apakah ada komplikasi akibat penggunaan diuretik dan respon klinik diuresisnya (lihat Pertanyaan 6,7 dan 8).

Monitoring

Respon Klinis

6. Respon klinis apa saja yang harus dimonitor untuk menjamin efektivitas terapi spironolakton pada RW?

Karena cairan asites lambat mengkulibrasi kembali sesuai cairan vaskuler, diuresis > 0.5-1kg/hari (0.5–1L) mungkin akan berkaitan dengan deplesi volum, hipotensi, dan berkurangnya fungsi ginjal.⁴² Pasien mungkin mentoleransi diuresis yang lebih cepat jika terapat edema perifer. Jika edema sudah terkendali, pengurangan bobot badan yang terkontrol, tidak lebih dari 0,5 kg/hari, dapat digunakan sebagai patokan untuk meminimalkan resiko insufisiensi ginjal yang diinduksi oleh adanya kontraksi volume plasma dan komplikasi lain yang diinduksi oleh diuresis.^{42,66}

Memonitor bobot badan dan menilai tekanan perut sering dilakukan baik pada pasien rawat inap maupun rawat jalan. Monitor asupan cairan dan luaran urin terutama dilakukan pada pasien rawat inap, karena untuk pasien rawat jalan tidak praktis. Idealnya, luaran urin harus melebihi asupan cairan sekitar 300-1000 mL/hari. Ukuran ini tidak melihat hilangnya cairan selain lewat ginjal; oleh karena itu total cairan yang keluar mungkin akan lebih tinggi. Tekanan perut (lingkat perut) bisa salah, karena tergantung pada posisi pasien dan lokasi perut yang diukur.⁵⁶ Harus diusahakan untuk menstandarisasi posisi pasien (misalnya posisi duduk 45°) dan lokasi pengukuran (level *umbilicus*) untuk meminimalkan variasi pengukuran tekanan perut.

Parameter Laboratorium

7. Parameter klinis apa yang harus dimonitor untuk menilai efikasi terapi spironolakton pada RW?

Kadar kreatinin serum dan kimia urin (natrium an kalium) dapat dimonitor untuk mengetahui dan sebagai pedoman jika diperlukan peningkatan dosis spironolakton. Rasio Na:K urin yang rendah (<1,0) mengarah pada adanya kadar tinggi aldosteron intrinsik dan yang memerlukan dosis spironolakton yang lebih tinggi, seperti yang terlihat pada kasus RW. Jika diperlukan, dosis terapi penunjang juga dapat ditingkatkan dua kali lipat setelah beberapa hari.⁴⁹ Rekomendasi AASLD adalah meningkatkan dosis spironolakton dan furoemid secara simultan setiap 3-5 hari (dosis tetap rasio 100:40) untuk mencapai diuresis yang adekuat dan menjaga kadar kalium serum tetap normal.⁴²

Komplikasi diuretik dan manajemennya

8. Dosis spironolakton ditingkatkan menjadi 200 mg/hari dan 80 mg/hari (rasio tetap 100:40). Komplikasi apa yang mungkin terjadi pada terapi diuretik pada pasien RW dan bagaimana meminimalkan?

Gangguan Elektrolit Dan Asam-Basa

Hiponatremi, hiperkalemi, alkalosis metabolik, dan hipokalemi walaupun jarang alah efek samping terapi diuretik pada pasien asites. Hiponatremi terjadi karena penurunan filtrasi sodium, peningkatan reabsorpsi sodium dan penurunan klirens air bebas (hiponatremi dilusi). Diuresis memperparah hiponatremi karena menurunkan volume dan pelepasan hormon antidiuretik (ADH). Hiponatremi, jika terjadi, biasanya dapat diperbaiki dengan menghentikan diuretik untuk sementara dan pembatasan

air.^{53, 67-69} Walaupun sodium serum mungkin rendah, total sodium tubuh pada pasien sebenarnya berlebihan. Hiperkalemia umum dijumpai pada pasien dengan asites refrakter dan gangguan fungsi ginjal memerlukan dosis tinggi diuretik misalnya spironolakton. Hiperkalemia dapat diatasi dengan beberapa cara, tergantung situasi klinis (lihat Bab Gangguan Cairan dan Elektrolit). Furosemid dapat ditambahkan ke regimen terapi untuk menjaga kadar kalium serum normal. Mengurangi atau menunda pemberian spironolakton mungkin tepat tergantung fungsi ginjal dan kadar kalium pasien.⁴²

Alkalosis metabolik, suatu gangguan asam basa yang dijumpai pada pasien sirosis akibat diuretik loop, timbul karena peningkatan hilangnya hydrogen urin karena peningkatan sekresi hydrogen distal. Hipokalemia sering menyertai alkalosis metabolik akibat diuretik loop.^{42,68} Furosemid dapat dihentikan sementara pada pasien yang mengalami hipokalemia.⁴²

R.W. menunjukkan sedikit kerusakan ginjal (kreatinin serum 1,4 mg/dL) dan sedang menjalani terapi spironolakton dan furosemid. Oleh karena itu, fungsi elektrolit dan ginjalnya harus dipantau setiap hari selama dirawat inap. Setelah keluar dari rumah sakit (KRS) pemantauan dilakukan berdasarkan stabilitas pasien dan kebutuhan penyesuaian dosis diuretik. Sebagai contoh, pasien rawat jalan mungkin memerlukan pemantauan elektrolit dan fungsi ginjal setiap 1 atau 2 minggu sekali, atau tiap 3 bulan sekali jika pasien sangat stabil.

Prerenalazotemia

Prerenalazotemia biasanya merupakan akibat diuresis yang berlebihan sehingga mengganggu volume intravaskuler dan menurunkan perfusi ginjal. Selain untuk mengetahui gejala klinis hipovolemia, seperti rasa nggilyeng pusing, atau hipotensi ortostatik, dan meningkatnya kecepatan detak jantung, pengukuran BUN dan kreatinin serum yang sering akan juga membantu menilai volum intravaskuler. Peningkatan kreatinin serum bertahap, BUN dan rasio BUN:kreatinin serum menunjukkan perlunya mengurangi kecepatan diuresis.⁷⁰

Pada studi skala kecil yang dilakukan Pockros dkk,⁶⁶ pengukuran serial volume plasma dan volume asites dilakukan selama terapi diuretik pada pasien sirosis (n=14). Pasien dengan asites dan edema dapat mengeluarkan 1 L/hari selama diuresis cepat, tetapi dengan kompensasi kontraksi volume plasma dan insufisiensi adrenalin. Pasien dengan edema perifer nampaknya agak terlindung dari efek tersebut dan aman untuk terus diuresis dengan kecepatan yang lebih tinggi (>2 kg/hari) sampai edema teratasi.⁶⁶ Namun, beberapa ahli lain mengajurkan bahwa dosis maksimal hilangnya cairan tidak boleh melebihi 0,5L/hari (0,5 kg/hari) untuk pasien dengan asites saja atau >1L/hari (1 kg/hari) jika pasien asites disertai edema untuk mencegah depleksi volume plasma dan penurunan perfusi ginjal. Jika diperlukan untuk mengeluarkan cairan asites lebih cepat karena adanya distress pernafasan, paracentesis volume besar mungkin lebih efektif daripada diuresis cepat (lihat Pertanyaan 9).^{42, 45,71, 72}

Karena RW menunjukkan edema dan asites, pengurangan cairan awal sampai 1L/hari merupakan tindakan yang beralasan. Kecepatan penurunan bobot badan sebaiknya diperlambat tidak melebihi 0,5 L/hari jika edema telah teratasi. Diuresis bertahap akan menghindari depleksi volume intravaskuler yang diinduksi diuretik karena memungkinkan cairan asites untuk berekulibrasi dalam cairan vaskuler. Manajemen jangka panjang asites dilakukan untuk pasien rawat jalan. Kasus-kasus yang parah dengan

distress pernafasan yang mengganggu kemampuan gerak pasien dan pasien yang mengalami peritonitis bakteri spontan memerlukan rawat inap. Jika bisa dirawat jalan, pada tahap awal sebaiknya dilakukan evaluasi tiap minggu untuk mencegah diuresis berlebihan dan gangguan elektrolit.⁵³

Asites refrakter

9. Setelah beberapa hari, dosis spironolakton untuk RW dinaikkan menjadi 400 mg/hari. Furosemid juga ditingkatkan menjadi 80 mg 2 kali sehari tanpa ada perbaikan berarti pada diuresis RW. Data laboratorium menunjukkan kreatinin serum meningkat menjadi 3,2 mg/dL (bersihan kreatinin hasil perhitungan: 26mL/menit), BUN meningkat menjadi 45mg/dL. Elektrolit serumnya sebagai berikut: K, 3,1 mEq/L; Na, 130 mEq/L; Cl, 88mEq/L; dan bikarbonat, 32 mEq/L. RW menjadi sesak nafas (SOB) karena gerakan diafragma menjadi terbatas akibat perutnya yang makin membesar. Tindakan apa yang tepat untuk mengatasi asites refrakter RW ini?

Karena adanya peningkatan kreatinin serum (SrCr) dan distress pernafasan, terapi asites pada RW harus diubah. Pasien sirosis yang mengalami distress pernafasan walaupun telah mendapat terapi diuresis dan restriksi sodium, memerlukan terapi lini kedua yang lebih agresif, termasuk paracentesis volume besar, prosedur *shunting*, atau keduanya.⁴²

Paracentesis mengeluarkan cairan asites dari rongga abdomen menggunakan jarum atau kateter. Walaupun paracentesis dapat mengeluarkan sejumlah besar cairan asites (misalnya 10 L), pengeluaran sekecil 1 L saja dapat memberikan efek yang bermakna, mengurangi nyeri pada kulit dan distress pernafasan yang dialami pada asites masif. Cairan asites sering berakumulasi dengan cepat setelah paracentesis karena transudasi cairan dari kompartemen interstisial dan plasma ke dalam rongga peritoneal. Komplikasi utama paracentesis dengan volume besar yangterlalu agresif antara lain hipotensi, syok, oligouria, ensefalopati, dan insufisiensi adrenalin. Komplikasi potensial lainnya antara lain hemoragik, perforasi viscera abdomen, infeksi dan depelesi protein.⁴²

Albumin

10. RW tetap mengalami akumulasi cairan asites dan gejala penurunan fungsi ginjal. Paracentesis 6 L dibarengi dengan infus 50 g albumin diindikasikan untuk RW. Mengapa pemberian infus albumin dilakukan bersama dengan paracentesis?

Paracentesis volume besar (> 4 L) harus dilakukan untuk pasien dengan asites berat yang diikuti dengan distress pernafasan atau gangguan bergerak. Paracentesis volume besar saja biasanya berkaitan dengan disfungsi-sirkulasi-yang-diinduksi-paracentesis (*paracentesis-induced circulatory dysfunction*, PICD). PICD ditandai dengan penurunan resistensi vaskuler sistemik dan peningkatan aktivitas rennin plasma dan norepinefrin plasma yang bermakna.⁷³ Setelah paracentesis, fungsi sirkulasi akan terganggu sejenak, yang bermanifestasi sebagai memburuknya fungsi ginjal dalam 24-48 jam.⁷⁴ Infus albumin intravena biasa diberikan setelah paracentesis dengan jumlah besar untuk mencegah PICD.⁴² Walaupun albumin mahal dan seringkali terbatas persediaannya, untuk beberapa pasien, albumin merupakan tindakan yang tepat diberikan bersama dengan paracentesis.⁷⁵

Pasien yang mendapat tindakan paracentesis volume besar (≥ 6 L/hari) dan albumin IV (40 g setiap kali) dibandingkan dengan pasien yang diparacentesis dan mendapat larutan *saline* saja. Insidens PICD lebih

tinggi pada grup yang mendapat *saline* dibanding albumin (33,3% vs 11,4%). Prevalensi PICD setelah paracentesis tergantung pada besarnya volume asites yang diambil.⁷⁵

Untuk paracentesis volume besar ≥ 6 L, biasanya albumin 8-10 g diberikan untuk setiap liter asites yang diambil.⁴² Infus albumin pascaparacentesis tidak diperlukan untuk paracentesis tunggal < 4 -5 L.⁴² Penggunaan albumin yang dikombinasi dengan paracentesis volume besar menghasilkan ekspansi volume darah yang bersirkulasi, meningkatkan *cardiac output*, dan menekan pelepasan rennin dan norepinefrin.⁷⁴ Efek albumin yang diindikasikan untuk berbagai mortalitas juga telah dievaluasi. Wilkes dkk.,⁷⁶ melakukan metaanalisis terhadap 55 *trial* terkontrol acak membandingkan angka kematian pada terapi albumin, terapi kristaloid, tanpa albumin, atau dosis albumin yang lebih rendah (27 melibatkan trauma bedah; 4 luka bakar; 5 hipoalbuminemia; 6 neonatal resiko tinggi; 5 asites; dan 8 indikasi lain). Untuk semua *trial*, resiko relatif kematian adalah 1,11 (95% *confidence interval* [CI], 0,95–1,28). Khusus untuk asites, resiko relatif kematian adalah 0,93 (95% CI, 0,67–1,28). Secara umum, albumin tidak mempengaruhi angka kematian.⁷⁶

Pada studi yang dilakukann Sort dkk., 77 pasien dengan SBP (n=126) secara acak mendapat antibiotik IV saja (n=63) atau antibiotik dan albumin IV (n=63). Albumin (1,5 g/kg) diberikan pada saat diagnosis SBP, dan lagi pada hari ke-3 (1 g/kg). Grup yang mendapat albumin menunjukkan insidens gangguan ginjal yang lebih rendah (10% vs 33%; p = 0.002), demikian juga angka kematian keseluruhan pada 3 bulan (22% vs 41%; p = 0.03) dan kematian di RS (10% vs 29%; p = 0,01) dibanding grup yang tidak menerima albumin.⁷⁷

Dextran 70 dan Plasma Expanders Lain

Penggunaan plasma expander sintetik dikombinasi dengan paracentesis volume besar telah diteliti sebagai pilihan untuk pasien asites yang tidak merespon diuretik dan pembatasan asupan cairan.^{78,79} Gines dkk.,⁷⁹ mempelajari pasien asites yang refrakter terhadap terapi diuretik. Pasien diacak untuk mendapat paracentesis plus albumin (n = 97), dekstran 70 (n= 93), atau polygeline (n=99). Lebih banyak pasien mengalami PICD pada grup dekstran 70 (34,4%) atau polygeline (37,8%) dibanding yang menerima albumin (18,5%). Selain itu, selama *follow-up*, pasien yang mengalami PICD versus yang tidak mengalami, menunjukkan rentang waktu yang lebih pendek dirawat kembali di rumah sakit (1,3 vs 3,5 bulan; p = 0,03) dan *survival* yang lebih singkat (9,3 vs 16,9 bulan; p = 0,01).⁷⁹

Hidroksietilstarch, zat koloid yang efektif untuk mengekspans volume intravaskuler, sebaiknya tidak digunakan untuk pasien dengan penyakit hati kronik, karena pemberian zat ini ke pasien sirosis dilaporkan terakumulasi di hepatosit, menyebabkan hipertensi portal dan gagal hati akut.⁸⁰

RW harus mendapat 50 g albumin 25% yang diberikan dengan kecepatan 3 mL/menit, untuk setiap 6 L cairan asites yang diambil. Pemberian yang lebih cepat dari 3 mL/menit pada pasien hipoproteinemi dapat menyebabkan *overload* pada sirkulasi dan edema pulmoner. RW harus dipantau untuk melihat apakah terjadi reaksi anafilaktik (jarang), hipo- dan hipertensi, dan gejala-gejala edema pulmoner.⁸¹⁻⁸³

Terapi alternatif

11. Terapi alternatif apa saja yang tersedia untuk manajemen asites refrakter? Bagaimana alternatif ini diterapkan pad kasus RW?

Transjugular Intrahepatik Portosystemic Shunt

Transjugular intrahepatik portosystemic *shunt* (TIPS) adalah salah satu pilihan untuk pasien yang refrakter terhadap intervensi farmakologis yang telah diterangkan di atas. TIPS adalah teknik intervensi non-bedah untuk membuat *shunt* (lubang, atau jalan lewat) pada pasien dengan hipertensi portal (Gambar 28.2).⁸⁴

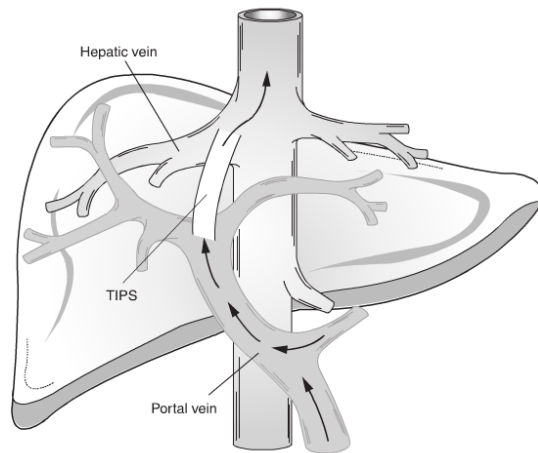


FIGURE 28-2 Transjugular intrahepatik portosystemic shunt (TIPS) decompressing the portal circulation into the systemic circulation. (Reproduced with permission from reference 84.)

Prosedur TIPS melibatkan pembuatan jalan antara vena hepatic dan segmen intrahepatik vena porta menggunakan tabung/*stent* logam yang dapat dilebarkan selama prosedur angiografi. Dengan demikian darah bisa kembali ke sirkulasi sistemik dan mengurangi tekanan portal. Selain itu, TIPS juga dapat memperbaiki ekskresi sodium urin. Komplikasi utama TIPS antara lain ensefalopati, dan pembuntuan *shunt*. Ensefalohepatik (lihat Pertanyaan 19) terjadi sekitar pada 20% pasien setelah TIPS.⁸⁴ Karena prognosis yang buruk, transplantasi hati harus dipertimbangkan untuk pasien yang refrakter terhadap intervensi farmakologis dan pemasangan *shunt*.⁴²

Seleksi prosedur bedah untuk pemasangan *shunt* mungkin memerlukan juga evaluasi apakah pasien akan transplantasi hati di kemudian hari karena beberapa prosedur bisa menjadi komplikasi setelah transplantasi hati. Gines dkk.,⁸⁵ mengevaluasi TIPS vs paracentesis volume besar plus albumin dalam mengontrol asites refrakter. Pasien dengan sirosis dan asites refrakter secara random mendapat terapi TIPS (n=35) atau paracentesis plus IV albumin berulang (n=35). Kemungkinan *survival* tanpa transplantasi hati sekitar 41% pada 1 tahun dan 26% pada 2 tahun pada grup TIPS, dan 35% dan 30% pada grup paracentesis plus albumin (tidak bermakna). Angka kekambuhan asites refrakter dan munculnya sindrom hepatorenal (49% dan 9%) lebih rendah pada TIPS daripada pada grup paracentesis plus albumin (83% dan 31%); p=0,003 dan p=0.03, di mana frekuensi ensefalopati hepatic parah lebih besar pada grup TIPS dibanding paracentesis plus albumin.⁸⁵ Pedoman terapi menganjurkan TIPS untuk terapi asites refrakter pada pasien yang paracentesis dikontraindikasikan, atau paracentesis tidak efektif walaupun paracentesis plus albumin sudah dilakukan berulang kali (lebih dari 3 kali/bulan), atau tidak tahan terhadap paracentesis volume besar.^{42, 86}

Peritoneovenous Shunt

Shunt peritoneovena (*peritoneovenous shunt*) terdiri dari katup yang diimplantasikan melalui tindakan bedah pada dinding abdomen, satu kanula intraabdomen, dan satu tabung untuk aliran keluar yang disambung secara subkutan dari katup ke vena yang akan mengosongkan cairan langsung ke vena cava superior. Dengan demikian, cairan asites dapat dikeluarkan dari rongga abdomen dan dikembalikan ke vaskuler. Beberapa kontraindikasi terhadap tindakan bedah untuk pemasangan *shunt* dan resiko bedah yang bermakna meningkat dengan memburuknya fungsi hati.⁸⁷ Gine dkk.,⁸⁸ membandingkan *shunt* peritoneovena (*La Veen Shunt*) dengan paracentesis plus albumin, dan mendapatkan bahwa *shunt* lebih efektif untuk jangka panjang karena terbukti periode bebas rawat inapnya lebih panjang, frekuensi rawat inap lebih sedikit untuk terapi asites, dan lebih sedikit diuretik. *Peritoneovenous shunt* tidak memperbaiki *survival* dibanding paracentesis, dan kemungkinan terjadi pembuntuan *shunt* sekitar 52% setelah 2 tahun.⁸⁸

Singkatnya, tidak adanya manfaat yang lebih, komplikasi tindakan bedah, termasuk adesi fibrosa yang akan menyulitkan transplantasi hati di masa depannya, dan resiko tinggi pembuntuan *shunt* membuat *peritoneovenous shunt* hanya dilakukan untuk pasien dengan asites dan fungsi hati dan ginjal yang relatif baik dan tidak sebagai calon penerima transplantasi hati, di mana terapi standar tidak berhasil mengatasi.⁴²

Clonidine

Telah terbukti bahwa aktivasi sistem saraf simpatik mengakibatkan hipoperfusi renal dan retensi sodium. Sistem saraf simpatik yang teraktivasi menstimulasi α 1-adrenoreseptor ginjal dan menyebabkan penurunan aliran darah ginjal dan kecepatan filtrasi glomerular. Selain itu, norepinefrin juga meningkatkan reabsorpsi sodium di tubulus proksimal dan meningkatkan sekresi renin, aldosteron, dan vasopressin.⁸⁹⁻⁹¹ Bukti awal menyarankan bahwa klonidin dapat bermanfaat untuk asites refrakter dan yang mengalami aktivasi sistem saraf simpatik. Lenaert dkk.,⁹² melakukan studi kecil membandingkan paracentesis volume besar berulang dengan kombinasi klonidin-spiroolakton pada terapi pasien asites refrakter. Pasien (n=20) diacak untuk menerima paracentesis volume besar (4-5 L tiap 48 jam) plus IV albumin (7 g/L asites) sampai asites lenyap, atau kombinasi klonidin 0,075 mg dua kali sehari selama 8 hari dan klonidin 0,075 mg dua kali sehari dengan spironolakton 200-400 mg sehari selama 10 hari. Kedua grup kemudian rawat jalan dengan spironolakton yang disesuaikan dengan respon tiap pasien (dosis maksimal 400 mg/hari). Selama rawat inap pertama, rata-rata penurunan bobot badan pada grup paracentesis lebih tinggi daripada grup klonidin, namun lama rawat inap rata-rata lebih pendek pada grup klonidin ($p \leq 0,01$). Klonidin menurunkan aktivitas simpatik dan meningkatkan kecepatan filtrasi glomerular. Selama pemantauan lebih lanjut, jumlah rawat inap untuk asites lebih tinggi dan jarak waktu dari rawat inap ke rawat inap berikutnya lebih pendek pada grup paracentesis daripada grup klonidin ($p \leq 0,01$).⁹²

Lenaerts dkk.⁹¹ juga mempelajari efek klonidin pada terapi asites untuk pasien dengan sirosis dan sistem saraf simpatik teraktivasi (kadar norepinefrin plasma >300 picogram/mL). Pasien diacak untuk menerima plasebo (n=32) atau klonidin 0,075 mg dua kali sehari (n=32) selama 3 bulan, juga spironolakton 200 mg/hari (furosemide 40mg/hari ditambahkan jika respon belum cukup). Diuretik secara individu dititrasi sesuai respon. Waktu yang diperlukan untuk respon diuretik lebih pendek dan

dosis diuretik juga lebih rendah pada grup yang menerima klonidin dibanding plasebo. Selain itu, komplikasi diuretik (hiperkalemia dan gangguan ginjal) secara bermakna lebih rendah pada grup klonidin ($p < 0,01$). Jarak waktu dari sejak pertama kali rawat inap hingga rawat inap berikutnya karena asites yang parah lebih pendek pada grup *placebo* dibanding klonidin.⁹¹ Penambahan klonidin untuk terapi diuretik mungkin merupakan tindakan bermanfaat; namun *trial* yang lebih besar masih diperlukan untuk menetapkan kemanfaatan klonidin pada terapi asites.

Mempertimbangkan kondisi RW dengan peningkatan kadar kreatinin, BUN, dan buruknya prognosis sindrom hepatorenal, TIPS merupakan pilihan terapi yang beralasan jika RW tidak dapat mentoleransi atau sering memerlukan paracentesis volume besar.

Peritonitis Bakteri Spontan (Spontaneous Bacterial Peritonitis, SBP)

Patogenesis

12. Apakah RW sebaiknya menerima terapi profilaksis peritonitis bakteri spontan?

Infeksi peritonitis bakteri spontan (SBP) terjadi pada pasien sirosis dan menyebabkan 25% infeksi pada populasi ini. SBP didefinisikan sebagai infeksi spontan pada cairan asites tanpa adanya sumber infeksi atau inflamasi yang jelas dari intraabdomen. Kondisi ini menunjukkan angka kematian sekitar 30-50%.^{93, 94} Diagnosis SBP dilakukan berdasarkan hitung sel polimorfo nuklir (PMN) ≥ 250 sel/mm³. Atau kultur dari cairan asites yang menunjukkan hasil yang positif ada bakteri. Pasien dengan asites yang disebabkan oleh sirosis, dengan tumpang tindih komplikasi seperti adanya SBP sebelumnya dan perdarahan saluran cerna, dan pasien asites dengan protein rendah ≤ 1 g/dL berada pada resiko yang lebih tinggi untuk mengalami SBP. Bakteri usus gram negatif merupakan penyebab hampir semua SBP (terutama *Escherichia coli* dan *Klebsiella*).^{95, 96} Mekanisme primer SBP adalah terjadinya translokasi bakteri dari pencernaan, walaupun banyak mekanisme lain diusulkan. Faktor lain pada patogenesis SBP termasuk ketidakmampuan sistem pencernaan untuk menahan bakteri dan kegagalan sistem imun untuk membersihkan organisme setelah mereka bertranslokasi. Sirosis dapat menyebabkan pertumbuhan berlebihan dari bakteri di usus, dan mungkin pada pasien sirosis permeabilitas usus meningkat dengan hipertensi portal dan edema saluran cerna sehingga translokasi bakteri lebih mudah ke vena porta atau ke limfatik. Organisme dapat mencapai sirkulasi sistemik dari nodus limfe mesenterik sehingga menyebabkan bakteremia. Defisiensi pada sistem retikoendotel pada pasien sirosis dapat menyebabkan bakteri tidak dibersihkan dari sistem sirkulasi, sehingga akhirnya terjadi kolonisasi pada cairan asites. Aktivitas antimikroba endogen berkurang atau bahkan tidak ada pada pasien dengan asites protein rendah, dan jika sistem imun gagal menghancurkan bakteri, bakterasites (kultur dari cairan asites positif tapi jumlah PMN < 250 sel/mm³) bisa berkembang menjadi SBP (kultur positif dan PMN ≥ 250 sel/mm³).^{95, 96}

Profilaksis Spontaneous Bacterial Peritonitis

Norfloxacin

Karena kerjanya terhadap bakteri batang gram negatif usus aerobik dan absorpsi yang rendah, norfloxacin digunakan sebagai profilaksis pada pasien dengan peningkatan resiko SBP.⁹⁷ Suatu studi *multicenter, double-blind* dilakukan untuk membandingkan norflokasin 400 mg/hari versus placebo

sebagai pencegahan kambuhnya SBP pada pasien sirosis (n=80) yang pernah mengalami SBP. Hasil menunjukkan kemungkinan keseluruhan kambuhnya SBP pada 1 tahun pemantauan adalah 20% pada grup norfloksasin dan 68% pada grup plasebo (p=0,006). Dengan catatan, pada satu subkelompok pasien (n=6) yang memiliki kultur feses, pemberian norfloksasin menghasilkan dekontaminasi selektif terhadap bakteri intestin gram negatif aerobik dari flora feses tanpa perubahan bermakna pada mikroorganisme lainnya.⁹⁸

Pada satu studi acak prospektif, dekontaminasi intestin selektif menggunakan norfloksasin (n=32) dibandingkan dengan kontrol tanpa obat (n=31) pada pasien sirosis dengan kadar protein total cairan asites rendah. Insiden infeksi dan SBP yang signifikan lebih rendah pada pasien yang mendapat norfloksasin jelas terlihat (0% vs. 22.5%; p <0.05), namun tidak ada perbedaan pada angka kematian.^{97, 99}

Pada studi yang dilakukan Fernandez dkk.,¹⁰⁰ pasien sirosis dengan kadar protein cairan asites rendah (<1,5 g/dL) dan dengan gagal hati lanjut (Child-Turcotte-Pughscore > 9, kadar bilirubin serum >3 mg/dL), atau gangguan fungsi ginjal (kadar kreatinin serum > 1,2 mg/dL, BUN >25 mg/dL, atau sodium serum < 130 mEq/L) semua diikuti dalam studi untuk membandingkan norfloksasin (n=35; 400 mg/hari) vs plasebo (n=33) sebagai profilaksis utama SBP. Hasilnya menunjukkan bahwa insiden SBP berkurang (7% vs 61%; p <0,001), dan sindrom hepatorenal (28% vs 41%; p = 0,02) pada grup norfloksasin dibanding plasebo. Grup norfloksasin juga lebih baik dibanding plasebo pada parameter perbaikan kemungkinan *survival* pada 3 bulan (94% vs 62%, p =0,003) dan 1 tahun (60% vs 48%; p=0,05).¹⁰⁰

Satu kekhawatiran pada pasien sirosis yang mendapat profilaksis norfloksasin adalah munculnya infeksi yang disebabkan oleh *E. coli* yang resisten terhadap kuinolon. Ortiz dkk.,¹⁰¹ mempelajari pasien sirosis dengan infeksi yang disebabkan oleh *E. coli* yang resisten dan yang sensitif terhadap norfloksasin. Studi menunjukkan bahwa infeksi *E. coli* resisten norfloksasin lebih banyak dijumpai pada pasien yang pernah mendapat terapi norfloksasin (82% vs.22%; p <0,0001).

Trimethoprim-Sulfamethoxazole

Trimethoprim-sulfamethoxazole (n = 25; 160/800 mg/hari diberikan dalam 5 hari seminggu) dibandingkan dengan norfloksasin (n=32; 400 mg/hari) untuk profilaksis SBP pada pasien sirosis yang sebelumnya mempunyai riwayat SBP dan asites protein rendah. Tidak ada perbedaan bermakna pada tingkat kekambuhan SBP antara ke dua grup (9,4% pada grup norfloksasin dan 16% pada grup trimethoprim-sulfamethoxazole; p=0,68). Berdasarkan studi kecil ini, trimethoprim-sulfamethoxazole dapat digunakan sebagai alternatif/pengganti norfloksasin. Insidens efek samping (ruam kulit, nyeri epigastrik dan memburuknya fungsi ginjal) lebih banyak terjadi pada grup trimetoprim dan sulfametoksazol.¹⁰² Metaanalisis dilakukan untuk menilai efek antibiotik profilaksis (pemberian jangka panjang kuinolon atau trimetoprim-sulfametoksazol) sebagai pencegahan infeksi dan angka *survival* pada pasien sirosis dengan perdarahan saluran cerna. Antibiotik profilaksis secara bermakna meningkatkan angka *survival* 9,1%.¹⁰³

Pasien dengan riwayat SBP dan mereka yang mengalami asites protein rendah disertai gagal hati tingkat lanjut atau gangguan ginjal nampaknya memperoleh manfaat dengan terapi profilaksis untuk SBP.^{42, 97}

Studi lebih lanjut diperlukan untuk mengevaluasi efektivitas profilaksis SBP untuk subgrup pasien dengan asites protein rendah.^{93, 104}

RW akan mendapat manfaat dengan pemberian terapi profilaksis SBP karena RW pernah mengalami SBP. Regimen profilaksis yang dipilih adalah pemberian jangka panjang norfloksasin 400 mg/hari untuk mencegah kambuhnya SBP. Dosis ini dapat diterima berdasarkan hasil laboratorium fungsi ginjal RW (perkiraan CrCl 26 mL/menit).¹⁰⁵

Varises Esophageal

Terapi

13. CV, seorang pasien wanita usia 55 tahun, nampak pucat, diketahui menderita sirosis karena alkohol primer, dirawat inap dengan keluhan utama hematemesis. CV memiliki riwayat perdarahan saluran cerna yang kambuh dan tercatat varises esofageal. Tidak ada riwayat kesehatan lain yang bermakna. Pada pemeriksaan fisik, tekanan darahnya 78/40 mmHg, nadi 110/menit, dan kecepatan nafas 22 x/menit. Kulitnya dingin, dada dan jantung normal dan pemeriksaan abdomen menunjukkan adanya asites dan limpa yang teraba. Suara usus normal. Nilai laboratorium: Hb 7 g/dL (normal, 11.5–15.5 g/dL); Hct 22% (normal, 33%–43%); albumin 3.0 g/dL (normal, 4–6g/dL); AST 160 IU (normal, 0–35 IU); ALT 250 IU (normal, 0–35 IU); alkalin fosfatase 40 IU (normal, 30–120 IU); dan kreatinin 2,0 mg/dL (normal, 0.6–1.2 mg/dL; klirens kreatinin hitung: 30 mL/menit). PT 18 detik dengan kontrol 12 detik (INR 1,5). Elektrolit serum semua dalam batas normal. Hasil ECG menunjukkan adanya sinus takikardia. Apa tujuan terapi utama yang menjadi prioritas untuk mengatasi hematemesis CV?

Tujuan terapi

Kebanyakan pasien dengan sirosis akan mengalami hipertensi portal, yang akan berkembang menjadi perdarahan varises (dilatasi vena pada saluran cerna atas yang ke esofagus atau lumen lambung). Pada pasien dengan sirosis Child-Turcotte-Pugh A, 40% akan mengalami varises esofageal, sedangkan pada pasien Child-Turcotte-Pugh C 85%.¹⁰⁶ Varises tidak mengakibatkan komplikasi atau gejala, kecuali jika terjadi perdarahan. Progresi dan keparahan varises secara langsung berhubungan dengan keparahan hipertensi portal. Lokasi utama yang perlu diperhatikan pada hipertensi portal adalah vena koroner, saluran pada dasar esofagus dan lambung bagian atas, dan vena yang mengalirkan limfe dan saluran cerna bagian bawah. Jaringan parut dan fibrosis yang berkaitan dengan sirosis awalnya akan menyebabkan peningkatan tekanan vena portal (portal vein pressure, PVP). PVP akhirnya dapat meningkat, mengakibatkan aliran balik suplai darah dan tekanan pada vena yang keluar dari vena porta. Sirkulasi hiperkinetik pada percabangan vena porta meningkatkan tekanan transmural esofagus dan meningkatkan resiko perdarahan saluran cerna. Karena vena didesain untuk sirkulasi dengan tekanan rendah (5–8mmHg) dan secara umum tidak dapat mentoleransi sirkulasi hiperdinamik yang lama, pembuatan *shunt* untuk darah dengan tekanan portal yang tinggi menghasilkan varises lambung dan esofageal. Ketika PVP melebihi 12 mmHg, pasien akan mengalami peningkatan resiko varises hemoragik.

¹⁰⁷

Varises dapat dilihat hanya selama endoskopi diagnostik. Varises esofageal dibedakan menjadi kecil dan besar (>5mm). Ada atau tidaknya tanda merah (titik-titik atau garis merah) juga harus diperhatikan.¹⁰⁶

Walaupun sudah ada perbaikan pada manajemen hipertensi portal, perdarahan masif dari varises lambung atau esofageal merupakan penyebab utama kematian pada pasien sirosis.¹⁰⁸ Pencegahan perdarahan varises merupakan tindakan yang kritis karena angka kematian sekitar 32% pada pasien dengan klasifikasi Child-Turcotte-Pugh C.¹⁰⁹ Varises yang baru, berkembang dengan kecepatan 5-10% per tahun pada pasien sirosis. Sekali varises muncul, maka varises akan membesar sekitar 4-10% per tahun.¹¹⁰ Perdarahan varises akut dianggap sebagai kedaruratan medis dan harus segera ditangani. Terapi yang diberikan antara lain resusitasi volume, terapi akut untuk perdarahan, dan pencegahan rekurensi perdarahan varises. Sekitar 10% pasien refrakter terhadap intervensi endoskopi dan medis dan memerlukan tindakan bedah *shunt* dekompresi porta untuk menyelamatkan hidup atau TIPS.¹¹¹

Penatalaksanaan Umum (General Management)

Resusitasi merupakan tindakan pertama pada pasien dengan episode perdarahan akut. Selang naogastrik (NGT) harus dipasang, kemudian dilakukan pencucian lambung dengan *saline* atau air, diikuti dengan pengambilan/penyedotan (*suction*) isi lambung, semua harus segera dimulai untuk mencegah komplikasi seperti pneumonia aspirasi.^{84,112} Pasien yang pingsan atau tidak sadar harus diintubasi untuk menjaga aliran udara nafas. Terapi farmakologis harus segera diberikan untuk mengurangi perdarahan dan resiko hipotensi yang diinduksi oleh gagal ginjal. Pasien harus dimonitor untuk menilai apakah ada ketidaknormalan elektrolit dan metabolisme (misalnya potasium, sodium, bikarbonat), hipoksia (misalnya tekanan oksigen, pH), kreatinin serum, dan penurunan luaran urin.¹¹²

Perdarahan kembali kemungkinan besar akan terjadi dalam 48 jam pertama pada pasien dengan varises yang besar dan penyakit hati stadium lanjut (yaitu pada pasien Child-Turcotte-Pugh kelas C (Tabel 28-2). Faktor-faktor yang berkaitan dengan perdarahan dini antara lain usia > 60 tahun, gagal ginjal akut, dan perdarahan awal yang parah yang ditandai dengan adanya hemoglobin < 8 g/L. Faktor resiko untuk perdarahan berulang lagi adalah gagal hati yang parah, penyalahgunaan alkohol yang terus dilanjutkan, ukuran varises yang besar, gagal ginjal dan karsinoma hepatic.¹¹³

Hipovolemia / Kehilangan Darah (Blood Loss)

Mengoreksi hipovolemia harus dilakukan dengan hati-hati agar tidak meningkatkan derajat hipertensi portal akibat transfusi yang berlebihan, yang dapat meningkatkan resiko perdarahan lebih lanjut. Hipovolemia harus segera ditangani untuk menjaga tekanan arteri pada 80 mmHg dan hemoglobin sekitar 8 g/dL.^{106,114}

Dari keadaan fisik CV yang pucat, kulit dingin dan lembab berkeringat, nadi yang cepat dan tekanan darah sistolik < 80 mmHg menunjukkan bahwa CV mengalami hipotensi dan hipovolemia yang bermakna yang memerlukan tindakan koreksi dengan pemberian transfusi darah lengkap (*whole blood*) atau paket sel darah merah (*packed red cell*) bersama dengan plasma (*fresh frozen plasma*).^{113,115}

Pasien dengan penyakit hati dan peningkatan bilirubin sering mengalami defisiensi vitamin K. Jika INR harus segera dikoreksi karena adanya perdarahan atau karena akan segera dilakukan tindakan invasif, *fresh frozen plasma* harus segera ditransfusikan. Walaupun vitamin K sering diberikan untuk terapi perdarahan akut, tidak ada data yang mendukung praktek/tindakan ini.¹¹⁶

14. Pada awalnya, tiga unit *whole blood* dan dua unit *fresh frozen plasma* ditransfusikan. Lambung CV dicuci dengan salin, dan aspirat lambung hasil aspirasi melalui NGT tetap menunjukkan positif kuat adanya darah. Empat jam kemudian, perdarahan CV tetap berlanjut. Tindakan farmakologis apa lagi yang dapat digunakan untuk mengatasi perdarahan varises esofageal CV?

Beberapa vasokonstriktor telah digunakan untuk mengontrol perdarahan varises. Pertama, dan yang merupakan standar baku, adalah vasopresin (Pitressin).^{117, 118} Hormon yang secara alami dijumpai ini (juga dikenal sebagai 8-arginin vasopressin) dihasilkan oleh pituitari posterior dan awalnya digunakan sebagai terapi pada diabetes insipidus pada pasien dengan insufisiensi pituitari. Penggunaannya untuk mengontrol perdarahan varises tidak tercantum pada label yang dikeluarkan FDA, dan terutama memanfaatkan kerjanya yang sangat kuat pada otot polos dan aktivitas vasokonstriktornya. Karena efikasi vasopressin untuk perdarahan varises terbatas dan efek sampingnya yang serius (kram perut, aritmia, dan gangren) (Tabel 28-3), maka penggunaannya telah banyak digantikan oleh oktreotid (octreotide). Walaupun demikian, beberapa klinisi masih meresepkan vasopressin.

Octreotide

Octreotide (Sandostatin) adalah analog sintetik somatostatin, dengan sifat farmakologis yang mirip dan waktu paruh yang agak lebih panjang. Somatostatin tersedia di pasaran Eropa, tapi telah digantikan oleh octreotide atau vapreotide (status obat *orphan*) di Amerika Serikat (Tabel 28-3).^{117, 119, 120} Octreotide terbukti efektif untuk mengontrol perdarahan varises akut dan nampaknya mempunyai efikasi yang setara dengan vasopressin dan tampon balon (*balloon tamponade*), dengan efek samping yang lebih sedikit. Octreotide diberikan sebagai injeksi bolus 50-100 mcg diikuti dengan infus 25-50 mcg/jam selama 18 jam sampai 5 hari. Pada satu studi, pasien-pasien (n=68) dengan hipertensi portal perdarahan saluran cerna atas diacak untuk mendapat terapi octreotide (n=24), vasopressin (n=22), atau omeprazol (n=22). Kontrol perdarahan sempurna dapat dicapai pada semua pasien yang menerima octreotide setelah 48 jam terapi, dibanding dengan 64% pada pasien dengan terapi vasopressin dan 59% pada grup omeprazol (p<0.005). Pasien-pasien yang menerima vasopressin juga mengalami lebih banyak efek samping (kram perut, mual, tremor, penurunan kardiak output, iskemia miokard, dan konstiksi bronchus) dibanding yang menerima octreotide atau omeprazol (p<0.01). Pada pasien dengan perdarahan yang tidak terkontrol dalam 48 jam dengan vasopressin dan omeprazol, kontrol sempurna perdarahan kemudian tercapai setelah pemberian octreotide.¹²¹

Pada studi meta analisis octreotide dan somatostatin versus vasopressin pada penatalaksanaan perdarahan akut varises esofageal (6 *trial*; n=275), octreotide dan somatostatin lebih efektif dalam mengontrol perdarahan akut (82% vs 55%; p=NS) dan lebih sedikit efek samping yang memerlukan penghentian obat dibanding vasopressin (0% vs 10%; p=0.00007).¹²² Secara umum, baik octreotide maupun somatostatin dapat ditoleransi pasien.¹²¹

Walaupun beberapa klinik masih menggunakan vasopressin sebagai terapi awal, kebanyakan memilih menggunakan octreotide sebagai terapi lini pertama dan menggunakan vasopressin jika terapi gagal.

Table 28-3 Treatment of Acute Bleeding

Therapy	Mechanism	Side Effects and Risks
Octreotide	Selective and potent vasoconstrictor that reduces portal and collateral blood flow by constricting splanchnic vessels	Diarrhea, hyperglycemia, hypoglycemia, constipation, rectal spasms, abnormal stools, headache, dizziness, and fat malabsorption
Vasopressin	Nonspecific vasoconstrictor of all parts of the vascular bed	Abdominal cramping, nausea, tremor, skin blanching, phlebitis, hematoma at the site of the infusion, worsening of hypertension, angina, arrhythmias, myocardial infarction, bowel necrosis, gangrene, and dilutional hyponatremia
Endoscopic band ligation (EBL) or endoscopic variceal ligation (EVL)	An elastic band is placed around the mucosa and submucosa of the esophageal area containing the varix, leading to strangulation, fibrosis, and ideally obliteration of the varix	Moderate bleeding, hypotension, gastrointestinal discomfort, esophageal ulceration, and perforation
Sclerotherapy	Injection of 0.5 to 5 mL of a sclerosing agent (e.g., concentrated saline: 11.5% NaCl or ethanolamine oleate [Ethamolin]) into each varix at points about 2 cm apart to induce immediate hemostasis (cessation of bleeding within 2 to 5 min)	Esophageal ulceration, stricture formation, esophageal perforation, retrosternal chest pain, and temporary dysphagia
Balloon tamponade	Bleeding is controlled by direct compression of the varices at the gastroesophageal junction or at the bleeding site by a Sengstaken-Blakemore tube or Linton tube (gastric varices only). The tube is passed through the mouth and into the stomach. A balloon is then inflated, which applies direct compression to the varices.	Aspiration (> 10% incidence), pressure necrosis, pneumonitis, esophageal ulceration and rupture, bleeding on balloon deflation, chest pain, asphyxia (aspiration may be minimized by endotracheal intubation and continued aspiration of oropharyngeal secretions)
Transjugular intrahepatic portal systemic shunt (TIPS)	A conduit between the hepatic vein and intrahepatic segment of the portal vein with an expandable metal stent is placed during an angiographic procedure. This channel allows blood to return to the systemic circulation and reduces portal pressure.	Bleeding, thrombosis, stenosis, severe encephalopathy, hepatic failure, shunt occlusion and shunt migration

Vasopressin

Vasopressin (Table 28-3) efektif untuk mengurangi atau menghentikan perdarahan pada sekitar 60% pasien dengan varises hemoragik.^{117, 118} Yang menjadi perhatian adalah adanya laporan bahwa pasien mengalami hipertensi, angina, aritmia, dan kadang-kadang infark miokard ketika menggunakan vasopresin. Vasopresin diberikan sebagai infus IV kontinyu karena waktu paruhnya yang singkat. Untuk meminimalkan efek samping yang terkait dosis, biasanya digunakan dosis efektif terkecil. Vasopressin dapat diberikan melalui infus IV perifer, namun penggunaan melalui vena sentral lebih disukai karena adanya resiko nekrosis jaringan jika terjadi ekstrasvasasi. Biasanya, vasopressin dimulai dengan pemberian infus IV 0,2-0,4 unit/menit, dan ditingkatkan setiap jam 0,2 unit/menit sampai kontrol perdarahan dapat tercapai (dosis maksimal 0,9 unit/menit). Sekitar 12 jam setelah tercapai kontrol perdarahan, kecepatan infus diturunkan setengahnya. Dosis yang lebih tinggi sebaiknya dihindari karena dosis melebihi 1 unit/menit tetap gagal mengontrol perdarahan pada pasien yang tidak merespon dosis rendah.¹²³ Jika perdarahan terkontrol, biasanya vasopressin diturunkan bertahap dalam 24-48 jam, namun penurunan bertahap ini nampaknya tidak menurunkan insidens efek samping.¹¹⁷

Karena komplikasi serius pada kardiovaskuler dan dermatologik akibat kerja vasokonstriksi yang non-spesifik, vasopressin digunakan hanya jika sangat diperlukan dan hanya selama periode yang diperlukan untuk mengontrol perdarahan. Durasi infus tidak boleh melebihi 72 jam. Nitrogliserin dapat digunakan untuk membantu meminimalkan efek samping vasopressin. Nitrogliserin juga dapat membantu penurunan tekanan porta dan mengurangi efek samping kardiovaskuler. Jika diberikan sebagai infus IV, dosis nitrogliserin adalah 40-200 mcg/menit.^{117, 119, 124}

Trial oleh Gimson dkk.¹²⁵ dilakukan untuk menentukan efikasi nitroglicerine ketika ditambahkan pada terapi vasopressin. Hasil *trial* menunjukkan frekuensi komplikasi lebih sedikit ketika vasopressin diberikan bersama dengan nitroglicerine daripada jika hanya vasopressin. Terapi kombinasi juga lebih efektif mengontrol perdarahan hemoragik. Total 57 pasien menerima terapi vasopressin atau vasopressin dan nitroglicerine, dengan periode infus selama 12 jam. Pada akhir 12 jam, perdarahan terkontrol pada 58% pasien yang menerima terapi kombinasi dibanding hanya 44% pada pasien yang menerima vasopressin saja ($p < 0,05$). Komplikasi utama yang memerlukan penghentian obat juga lebih sedikit pada pasien yang mendapat nitroglicerine daripada vasopressin saja ($p < 0,02$).¹²⁵ Menariknya metaanalisis yang dilakukan terhadap 4 *trial* acak ($n=157$) yang membandingkan vasopressin sebagai terapi perdarahan varises akut dan tanpa perlakuan atau plasebo menunjukkan tidak adanya perbedaan bermakna pada mortalitas.¹¹⁷

Terlipressin

Terlipressin (Glypressin), suatu analog sintesis vasopressin dan pro-drug lypressin (belum tersedia di US), efektif mengontrol perdarahan akut varises esofageal pada 80% pasien. Efek samping kardiovaskuler lebih sedikit pada terlipressin daripada vasopressin.¹²⁶

Octreotide, vapreotide, vasopressin, dan terlipressin terbukti efektif untuk mengontrol perdarahan varises akut.^{127, 128} Namun, hanya terlipressin yang digunakan untuk terapi perdarahan akut yang bisa memperbaiki *survival* pasien. Meta analisis 7 *trial* acak terkontrol menggunakan plasebo ($n=443$) menunjukkan bahwa terlipressin menurunkan angka kematian secara bermakna dibanding plasebo (resiko relatif [RR] 0.66; 95%CI 0.49–0.88).¹²⁹

Terapi farmakologi (somatostatin atau analognya [octreotide atau vapreotide] atau terlipressin) harus segera dimulai pada pasien yang dicurigai hemoragik dan dilanjutkan selama 3-5 hari setelah diagnosis ditegakkan.¹⁰⁶

Ligasi Varises Endoskopi dan Skleroterapi

15. Vasopressin dan octreotide merupakan vasokonstriktor non-spesifik yang memerlukan infus IV terus menerus dan beresiko efek samping sistemik. Bagaimana dengan *endoscopic variceal ligation* (ligasi endoskopi varises), *sclerotherapy*, dan tampon balon (*balloon tamponade*)?

Setelah resusitasi berhasil, endoskopi harus dilakukan dalam 12 jam untuk menentukan penyebab perdarahan. Endoskopi optik serat (*fiber optic endoscopy*) memungkinkan untuk langsung melihat esofageal dan lokasi perdarahan. Pasien yang mengalami perdarahan varises aktif dapat diterapi dengan ligasi varises endoskopi (*endoscopic variceal ligation*, EVL), *sclerotherapy*, atau *balloon tamponade*. Prosedur EVL ditoleransi dengan baik (Tabel 28-3).^{127, 130–134}

Villanueva dkk.¹³⁵ melakukan *trial* terkontrol acak membandingkan ligasi varises dan skleroterapi sebagai tindakan endoskopi kedaruratan yang ditambahkan pada terapi infus somatostatin pada perdarahan varises akut. Pasien yang dirawat inap dengan perdarahan saluran cerna dan dugaan sirosis menerima terapi somatostatin (selama 5 hari). Endoskopi dilakukan dalam 6 jam dan mereka yang mengalami perdarahan varises esofageal diacak untuk menerima skleroterapi ($n=89$) atau ligasi ($n=90$). Penulis menemukan bahwa ligasi varises menunjukkan frekuensi kegagalan yang lebih rendah daripada

skleroterapi (4% vs 15%; $p=0.02$), dan kebutuhan transfusi yang lebih sedikit ($p=0.05$). Tidak ada perbedaan yang bermakna secara statistik pada angka kematian. Efek samping (misalnya pneumonia aspirasi, perdarahan esofageal, ulser, dan nyeri dada) terjadi pada 28% pasien yang menerima skleroterapi dan 145 pada pasien yang diligasi ($RR= 1.9$, $95\%CI=1.1$ to 3.5 ; $p=0.03$).¹³⁵

Pada studi yang mirip, dengan skala lebih kecil, Sarin dkk.¹³⁶ menemukan bahwa kecepatan perdarahan lebih rendah pada grup EVL ($n=47$) dibanding grup skleroterapi ($n=48$) (6.4%vs.20.8%; $p<0.05$). EVL merupakan terapi yang dianjurkan untuk terapi perdarahan esofageal akut, walaupun skleroterapi juga dapat diberikan pada kondisi akut jika ligasi secara teknis sulit dilakukan. Terapi endoskopi paling baik jika dikombinasi dengan terapi farmakologi, yang sebaiknya diberikan sebelum dilakukan endoskopi.¹²⁸

Pedoman ASSLD dan Komite American College of Gastroenterology (ACG) pada pencegahan dan penatalaksanaan Varises dan Hemoragik Varises pada pasien sirosis men rekomendasikan kombinasi terapi farmakologis vasokonstriktor dan ligasi varises.¹⁰⁶

Balloon Tamponade

Balloon tamponade mengatasi perdarahan dengan cara langsung mengkompresi lokasi perdarahan (Tabel 28-3). Penting untuk diingat bahwa *balloon tamponade* merupakan satu-satunya tindakan sementara dan dapat menyebabkan nekrosis setelah 48-72 jam. Oleh karena itu, balon harus segera dikempiskan setelah 12-24 jam. *Balloon tamponade* segera dapat mengontrol perdarahan untuk sementara sehingga memungkinkan dilakukan tindakan lain (misalnya EVL atau skleroterapi). Pengempisan dan pengambilan tabung dapat menghilangkan fibrin pada lokasi perdarahan sehingga terjadi perdarahan kembali. *Balloon tamponade* hanya digunakan pada perdarahan masif dan hanya untuk maksimum 24 jam, sebagai “tindakan” sementara sampai tindakan yang lebih definitif dapat dilakukan.^{106, 127, 137, 138}

Tindakan Alternatif Lain

16. CV segera diobati dengan octreotide dan EVL. Walaupun prosedur ini berhasil untuk sementara, perdarahan varises terjadi kembali. Tindakan terapi lain apa saja yang dapat dilakukan untuk mengatasi perdarahan berulang?

Walaupun kombinasi farmakoterapi (somatostatin, terlipressin, atau octreotide) bersama tindakan endoskopi (EVL atau skleroterapi) terbukti bermanfaat untuk mengontrol perdarahan akut, tetap masih ada kemungkinan perdarahan berulang.^{106, 127} Pasien yang kurang merespon terapi awal mungkin akan memerlukan tindakan bedah untuk mengkoreksi hipertensi portal yang mendasari agar perdarahan dapat terkontrol.

Transjugular Intrahepatik Portal Systemic Shunt

Henderson dkk.¹³⁹ melakukan uji *trial multicenter*, prospektif, acak, membandingkan antara *shunt splenorenal distal (distal splenorenal shunts, DSRS)* atau TIPS untuk perdarahan varises yang refrakter terhadap terapi medis menggunakan terapi β -blocker dan endoskopi. Pasien dengan sirosis Child-Turcotte-Pugh kelas A dan B ($n=140$) dan perdarahan varises refrakter merupakan subyek *trial* dan diacak untuk mendapat DSSR atau TIPS dengan pemantauan 2-8 tahun. Tidak ada perbedaan bermakna pada angka *survival* pada 2 dan 5 tahun (DSRS, 81% dan 62%; TIPS, 88% dan 61%). Frekuensi trombotis,

stenosis, dan intervensi kembali secara bermakna lebih tinggi pada grup TIPS (DSRS, 11%; TIPS, 82%; $p < 0.001$). Perdarahan kembali, ensefalopati, asites, kebutuhan untuk transplantasi, kualitas hidup, dan biaya tidak berbeda secara bermakna antara ke dua grup. DSSR dan TIPS menunjukkan efektivitas yang sama mengontrol perdarahan varises refrakter pada pasien sirosis dengan Child-Turcotte-Pugh kelas A dan B, walaupun frekuensi untuk mendapat tindakan TIPS berulang lebih banyak daripada DSSR.¹³⁹ TIPS tidak seinvasif DSSR dan lebih cepat, namun ketahanan (patensi) jangka panjang TIPS masih menjadi masalah (Tabel 28-3).¹³⁰

TIPS dapat digunakan sebagai jembatan untuk transplantasi hati, dan mungkin merupakan pilihan yang efektif untuk pasien non-bedah atau pasien dengan sirosis tingkat lanjut (Child-Turcotte-Pugh kelas C) dengan perdarahan berulang, yang tidak dapat dikontrol dengan terapi farmakologi dan endoskopi.^{106, 127, 140, 141}

Tindakan bedah

Pembuatan *shunt* portacaval melalui tindakan bedah efektif mengurangi tekanan porta dan mencegah perdarahan berulang. Namun, *shunt* ini juga berkaitan dengan insiden ensefalohepatik yang tinggi dan dapat memperburuk disfungsi parenkim hati dengan *me-shunt* darah keluar dari hati. *Shunt* mesocaval dan *shunt* splenorenal distal juga efektif mencegah perdarahan berulang dan mungkin berkaitan dengan insiden ensefalohepatik yang lebih rendah.¹⁴²

Profilaksis Infeksi—Antibiotik Jangka Pendek

Pemberian antibiotik untuk jangka pendek sebagai profilaksis infeksi bakteri pada pasien dengan perdarahan varises menunjukkan hasil yang baik^{93, 143, 144} Pada satu studi prospektif acak membandingkan norfloxacin 400 mg dua kali sehari selama 7 hari ($n=60$) dengan kontrol tanpa terapi ($n=59$), norfloksasin menunjukkan insiden SBP yang lebih rendah (3.3% vs. 16.9%; $p < 0.05$); walaupun, penurunan mortalitas (6.6% vs. 11.8%) tidak mencapai kebermaknaan statistik.¹⁴³

Karena munculnya kembali infeksi yang disebabkan oleh bakteri resisten kuinolon, Fernandez dkk,¹⁴⁴ membandingkan pemberian norfloksasin per oral dengan ceftriaxon infus IV sebagai profilaksis infeksi bakteri pada pasien sirosis dengan perdarahan hemoragik. Pasien diacak untuk menerima norfloksasin 400 mg dua kali sehari ($n=57$) atau ceftriaxone IV 1 g/hari ($n=54$) selama 7 hari. Antibiotik dimulai setelah endoskopi darurat dan dalam 12 jam pertama rawat inap. Kemungkinan terjadinya benar-benar infeksi (26% vs 11%; $p < 0.03$), dan bakteremia atau peritonitis bakteri spontan (12% vs 2%; $p < 0,03$) lebih tinggi pada pasien yang menerima norfloksasin dibanding ceftriaxon. Tidak ada perbedaan bermakna antar grup pada angka mortalitas, dalam 10 hari setelah inklusi.¹⁴⁴

Pedoman konsensus AASLD dan ACG merekomendasikan pemberian 7 hari antibiotik profilaksis untuk mencegah SBP pada pasien dengan perdarahan varises dengan norfloksasin oral (400 mg BID) atau ciprofloxacin IV (400 mg BID) atau ketika ketika pemberian per oral tidak dapat dilakukan. Ceftriaxone IV (1 g/hari) merupakan salah satu pilihan jika prevalensi organisme resisten kuinolon tinggi.¹⁰⁶

CV sebaiknya mendapat terapi norfloksasin 400 mg per oral sekali sehari (dosis disesuaikan dengan klirens kreatinin 30 mL/menit), atau ceftriaxone 1g/hari selama 7 hari untuk mencegah SBP.

Profilaksis Primer

17. Semua terapi perdarahan varises sampai saat ini ditujukan untuk menghentikan perdarahan akut. Apakah terapi obat dapat membantu mencegah perdarahan episode pertama pada varises esofageal CV?

Pencegahan sejak awal agar tidak terjadi perdarahan varises disebut sebagai profilaksis primer. Profilaksis farmakologis ditujukan untuk menurunkan HVPS menjadi ≤ 12 mmHg, atau penurunan dari kondisi awal $\geq 20\%$.^{145, 146} Pada satu studi kecil yang dilakukan oleh Vorobioff dkk¹⁴⁵ tidak ada satupun pasien HVPG ≤ 12 mmHg (n=6) mengalami perdarahan akibat hipertensi portal, sebaliknya ada 42% pada pasien dengan HVPG > 12 mmHg (n=24). Selain itu, hanya 1 dari 6 pasien dengan HVPG ≤ 12 mmHg dan sebaliknya ada 16 pasien pada grup HVPG > 12 mmHg meninggal selama studi ini (p<0,06). Jadi, pasien dengan HVPG ≤ 12 mmHg nampaknya mempunyai prognosis yang lebih baik daripada yang > 12 mmHg. Escorsell dkk.¹⁴⁶ menunjukkan bahwa penurunan HVPG $\geq 20\%$ dari kondisi awal berkaitan dengan penurunan resiko perdarahan varises (6% vs 45%; p =0,004).

β -blockers

β -adrenergic blocker non-selektif menurunkan tekanan portal dengan cara mengurangi aliran masuk ke vena porta melalui penurunan luaran kardiak (cardiac output) dengan memblok β_1 -adrenergik dan aliran darah splachnic (blokade β_2 -adrenergik). Obat golongan ini adalah yang paling banyak diteliti untuk terapi pencegahan primer perdarahan. Hanya β -blocker non-selektif yang mempunyai efek dilatasi pada arteri mesenterik yang akan menurunkan sirkulasi dan tekanan darah porta. β -bloker non-selektif telah dibandingkan dengan terapi lain, misalnya EVL, untuk pencegahan primer perdarahan varises pada pasien yang memang telah varises.^{147, 148} Dosis yang biasa digunakan pada awal terapi adalah propanolol 10 mg tiga kali sehari, atau nadolol 20 mg sehari. β -bloker selektif (misalnya atenolol dan metoprolol) hanya sedikit berefek pada arteri mesenterik dan tidak efektif untuk pencegahan primer.¹⁴⁹ Propanolol atau nadolol, jika diberikan pada dosis yang menurunkan detak jantung menjadi 55-60 bpm atau 25% terbukti dapat mencegah atau memperlambat terjadinya perdarahan varises episode pertama.¹⁷ β -bloker non-selektif merupakan terapi lini pertama untuk mencegah perdarahan varises, yang didasarkan pada hasil uji *trial* acak terkontrol dengan plasebo dan metaanalisis.^{127, 150}

Sebagai contoh, Pascal dkk,¹⁵¹ melakukan studi prospektif, acak, multicenter, *single-blind* membandingkan propanolol dengan plasebo untuk mencegah perdarahan pada pasien dengan varises esofageal yang besar yang belum pernah mengalami perdarahan sebelumnya. Pasien menerima propanolol (n=118) atau plasebo (n=112), dengan parameter yang diamati berupa perdarahan dan kematian. Dosis propanolol secara progresi ditingkatkan untuk menurunkan detak jantung hingga 20-25%. Persentasi kumulatif pasien yang bebas perdarahan selama 2 tahun sejak diinklusi pada studi ini (74%vs.39%; p<0.05) dan kumulatif *survival* 2 tahun (72% vs 51%; p<0.05) lebih tinggi pada grup yang mendapat propanolol daripada plasebo.

Sarin dkk,¹⁵² melakukan studi prospektif, acak, terkontrol, membandingkan EVL plus propanolol (n=72) dan EVL saja (n=72) sebagai pencegahan primer perdarahan pertama untuk pasien dengan varises resiko tinggi. EVL dilakukan dengan interval 2 minggu hingga varises tereliminasi. Propanolol diberikan untuk menurunkan detak jantung hingga 25% dari kondisi awal atau mencapai 55 bpm, dan dilanjutkan setelah

eliminasi varises. Tidak ada perbedaan bermakna pada frekuensi perdarahan maupun *survival* pada ke dua grup terapi, walaupun lebih banyak pasien pada grup EVL yang mengalami varises kembali ($p=0.03$).¹⁵²

Terapi menggunakan β -bloker harus dilanjutkan selamanya. Abraczinskas dkk.¹⁵³ melaporkan bahwa penghentian β -bloker mengakibatkan peningkatan resiko perdarahan varises dari 4% (ketika masih menggunakan propanolol) menjadi 24% (ketika dihentikan), yang sebanding dengan pasien yang tidak mendapat terapi (22% pada grup plasebo). Penulis menyimpulkan bahwa efek propanolol tidak ada lagi jika dihentikan penggunaannya. Bahkan penghentian propanolol meningkatkan resiko kematian dibandingkan pasien yang tidak mendapat terapi (48% vs 21%; $p < 0.05$).¹⁵³ Oleh karena itu sangat penting menghindari penghentian mendadak β -bloker. AASLD/ACG merekomendasikan β -bloker non-selektif untuk profilaksis primer pada pasien dengan varises kecil yang belum mengalami perdarahan namun beresiko tinggi mengalami perdarahan (Child B atau C atau terdapat tanda merah pada varises). Pasien dengan varises medium sampai besar yang belum mengalami perdarahan namun beresiko tinggi perdarahan (Child B atau C atau terdapat tanda merah pada varises ketika endoskopi), β -bloker non-selektif atau EVL direkomendasikan. Sebaliknya, pasien dengan varises medium sampai besar yang belum mengalami perdarahan dan tidak beresiko tinggi perdarahan (Child A atau tidak terdapat tanda merah pada varises), β -bloker non-selektif lebih dianjurkan dan EVL hanya untuk pasien yang kontraindikasi atau tidak tahan terhadap efek samping atau tidak patuh pada penggunaan β -bloker. β -bloker harus dititrasi sampai dosis maksimal yang dapat ditoleransi.¹⁰⁶

Isosorbide-5-Mononitrate

Isosorbide-5-mononitrate telah dievaluasi sebagai mono- terapi pencegahan primer bagi pasien yang toleran atau yang refrakter terhadap β -bloker, baik sebagai mono—terapi maupun sebagai kombinasi dengan β -bloker.¹⁵⁴ Namun pada pasien sirosis, penggunaan isosorbide-5-mononitrate dikombinasi dengan β -bloker sebagai pencegahan primer perdarahan menunjukkan keberhasilan yang tidak merata. Demikian juga penggunaannya sebagai monoterapi tidak terbukti efektif.^{154, 155} Garcia-Pagan dkk.¹⁵⁵ melakukan *trial multicenter*, prospektif, *double-blind*, acak, terkontrol mengevaluasi apakah isosorbide-5-mononitrate mencegah perdarahan varises pada pasien sirosis ($n=133$) dengan varises gastroesofagus, yang dikontraindikasikan atau tidak dapat mentoleransi β -bloker. Pasien menerima isosorbide-5-mononitrate ($n=67$) atau plasebo ($n=66$). Tidak ada perbedaan bermakna baik pada perdarahan maupun *survival* 1 dan 2 tahun antara kedua grup.¹⁵⁵

Ketika doandingkan antara β -bloker dan isosorbide-5-mononitrate, isosorbide-5-mono-nitrate mengakibatkan lebih banyak reduksi gradien tekanan vena hepatic daripada propanolol saja.¹⁵⁶

Merkel dkk,¹⁵⁷ menguji manfaat kombinasi nadolol dan isosorbide-5-mononitrat sebagai pencegahan primer perdarahan varises. Pasien dengan monoterapi nadolol ($n=74$) menerima antara 40-160 mg/hari yang dititrasi untuk mencapai penurunan kecepatan denyut jantung saat istirahat hingga 20-25%. Pasien yang menerima kombinasi obat ($n=72$) mendapat nadolol dan isosorbide-5 mononitrat 10-20 mg per oral dua kali sehari. Resiko keseluruhan perdarahan varises sekitar 18% pada grup nadolol dan 7,5 % pada grup kombinasi nadolol-isosorbide-5 mononitrat ($p=0,03$). Jumlah pasien yang harus keluar dari studi

ini lebih besar pada grup kombinasi dibanding pasien pada grup monoterapi, terutama karena tidak tahan terhadap efek samping (8 vs 4 pasien).¹⁵⁷

Pedoman AASLD dan ACG mengajurkan bahwa nitrat (baik sebagai mono-terapi maupun kombinasi dengan β -bloker), terapi *shunt*, atau skleroterapi tidak boleh digunakan sebagai pencegahan primer perdarahan varises.¹⁰⁶

Profilaksis Sekunder

18. Dokter hepatologis CV merencanakan terapi untuk mencegah perdarahan varises lebih lanjut. Apa tujuan jangka panjang terapi untuk CV? Pendekatan terapi apa saja yang dapat digunakan untuk mencegah perdarahan berulang (pencegahan sekunder)?

Pencegahan atau profilaksis sekunder didefinisikan sebagai terapi untuk mencegah perdarahan kembali. Semua pasien yang selamat pada perdarahan varises pertama harus mendapat teapi untuk mencegah perdarahn berulang. Penting untuk diperhatikan, bahwa penggunaan β -bloker harus ditunda sampai perdarahan awal telah sembuh. Pemberian β -bloker selama terapi perdarahan akut akan menghambat takikardi akut pasien sebagai respon terhadap hipotensi, yang dapat mengakibatkan dampak buruk pada *survival* pasien. Manfaat β -bloker non-selektif sebagai pencegahan perdarahan berulang telah ditunjukkan pada beberapa uji klinis.^{130, 158, 159} Sebagai contoh, Colombo dkk,¹⁵⁸ mempelajari efektivitas β -bloker mencegah perdarahan berulang pada pasien sirosis. Pasien diacak untuk menerima propranolol (n=32), atenolol (n=32), atau plasebo (n=30). Pengacakan dilakukan minimal 15 hari setelah perdarahan. Propranolol diberikan per oral dan dititrasi sampai kecepatan detak jantung berkurang 25%, dan atenolol diberikan pada dosis tetap 100 mg per hari. Insidens perdarahan secara bermakna lebih rendah pada pasien yang menerima propranolol daripada plasebo (p=0,01). *Survival* bebas perdarahan lebih baik pada pasien yang diobati daripada pada grup plasebo (propranolol vs plasebo, p=0,01; atenolol vs plasebo, p=0,05).¹⁵⁸

Eradikasi varises dengan prosedur endoskopi juga efektif mencegah perdarahan varises berulang.^{17, 159} Studi dari Pena dkk,¹⁵⁹ menunjukkan bahwa nadolol plus EVL (n=43) lebih menurunkan insiden perdarahan berulang dibanding EVL saja (n=37). Frekuensi perdarahan berulang 14% pada EVL plus nadolol dan 38% pada grup EVL saja (p=0,006).

Mortalitas tidak berbeda pada kedua grup dan kemungkinan resiko/actuarial varises berulang pada satu tahun (54% vs 77%;p=0.06). Efek samping pada grup β -bloker cukup tinggi, sehingga menyebabkan penghentian obat pada 20-30% pasien.¹⁵⁹ Menariknya, Gonzalez-Suarez dkk.¹⁶⁰ melakukan studi untuk membandingkan kejadian SBP pada pasien sirosis yang diobati nadolol plus isosorbid mononitrat (n=115) versus skleroterapi atau EVL (n=115) untuk pencegahan perdarahan berulang. Mereka menemukan kemungkinan SBP lebih kecil pada kelompok yang diobati pada satu tahun (6%vs.12%;p=0.08) dan pada 5 tahun (22% vs 36%;p=0.08). Kemungkinan *survival* pada kedua grup tidak berbeda.

TIPS dapat menjadi alternatif pilihan untuk pasien yang tidak merespon EVL dan profilaksis β -bloker. Escorsell dkk,¹⁶¹ mempelajari 91 pasien sirosis Child-Turcotte-Pugh kelas B atau C yang berhasil selamat pada episode pertama perdarahan varises. Pasien diacak untuk menerima TIPS (n=47) atau kombinasi

terapi propranolol dan isosorbid-5 mononitrat (n=44) untuk mencegah perdarahan berulang. Perdarahan berulang terjadi pada lebih sedikit pasien yang mendapat terapi TIPS daripada terapi kombinasi obat (13%vs.39%; p=0,007) Kemungkinan perdarahan pada 2 tahun lebih rendah pada TIPS daripada pasien dengan terapi obat (13%vs.49%; p=0.01). Kelas Child-Turcotte-Pugh lebih banyak yang membaik pada pasien yang mendapat terapi kombinasi obat daripada TIPS (72%vs.45%;p=0.04). Ensefalopati lebih sering terjadi pada TIPS dibanding pasien dalam grup terapi obat (38%vs.14%, p=0,007). Kemungkinan *survival* 2 tahun sama pada kedua grup (72%). Biaya terapi meningkat dua kali lipat pada grup TIPS. Terapi obat kurang efektif dibanding TIP untuk mencegah perdarahan berulang; namun, terapi obat lebih sedikit mengakibatkan ensefalopati, mempunyai kemungkinan *survival* yang sama, dan lebih banyak memberikan perbaikan kelas Child-Turcotte-Pugh dengan biaya yang lebih murah daripada TIPS pada pasien sirosis resiko tinggi.¹⁶¹

Pedoman AASLD/ACG menyarankan untuk memberikan kombinasi β -bloker non-selektif plus EVL sebagai profilaksis sekunder. TIPS dipertimbangkan untuk pasien child A atau B yang mengalami perdarahan varises berulang walaupun telah mendapat terapi kombinasi farmakologis dan endoskopi.¹⁰⁶

Tergantung seberapa besar varises berdasarkan pemeriksaan endoskopi dan resiko perdarahannya, CV sebaiknya mendapat β -bloker non-selektif (propranolol atau nadolol) atau EVL untuk mencegah atau memperlambat terjadinya perdarahan varises. Karena CV memiliki riwayat perdarahan berulang saluran cerna, pilihan terbaik untuk mencegah perdarahan lebih lanjut adalah segera memberikan β -bloker non-selektif dan mulai EVL. β -bloker sebaiknya dititrasi untuk menurunkan kecepatan detak jantung istirahat menjadi 55-60 bpm atau 25%. EVL sebaiknya diulang setiap 1-2 minggu sampai varises hilang dan endoskopi diulang setiap 1-3 bulan setelah varises hilang dan kemudian setiap 6-12 bulan untuk cek apakah varises kambuh.¹⁰⁶ Jika kombinasi terapi tersebut gagal mencegah perdarahan varises, maka TIPS merupakan pilihan yang sebaiknya dipertimbangkan.

Ensefalopati Hepatik (Hepatik Encephalopathy)

19.RC, seorang pria berusia 57 tahun, dirawat inap karena muntah, dan nyeri perut. RC memilikiriyawat panjang menyalahgunakan alkohol, dan telah beberapa kali dirawat inap karena gastritis alkohol dan penghentian alkohol. Pemeriksaan fisik menunjukkan cachetic (kondisi yang ditandai dengan hilangnya nafsu makan, penurunan bobot badan, lemas, dan penurunan kemampuan mental dan fisik) dan tidak dapat menjawab pertanyaan mengenai nama dan tempat. Asites dan edema jelas terlihat, hati diperkusi pada 9 cm di bawah margin coastal kanan. Limpa tidak teraba, dan suara usus tidak terdengar. Hasil laboratorium menunjukkan Na 132 mEq/L; K 3,7 mEq/L; Cl 98 mEq/L; bikarbonat 27 mEq/L; BUN 24 mg/dL; SrCr 1,4 mg/dL; Hb 9,2 g/dL; Hct 24,1%; AST 520 IU (normal, 0–35IU); alkaline phosphatase 218 IU (normal, 30–120 IU); lactate dehydrogenase (LDH) 305 IU (normal, 82–226); dan total bilirubin 3,5 mg/dL. PT 22detik dengan kontrol 12 detik (INR 1,8). Diet dengan 60-g protein, 2000-kcal kemudian diresepkan. Furosemide 40 mg IV setiap 12 jam diberikan untuk menurunkan edema dan asites. Morfin sulfat dan proklorperazin (Compazine) diberikan untuk nyeri perut dan mualnya. Dua hari setelah rawat inap, RC mengalami hematemesis. RC menjadi pusing secara mental dan tidak merespon perintah verbal. NGT dipasang dan terlihat hasil aspirat seperti kopi. Pencucian menggunakan saline dilanjutkan sampai aspirat bersih. Esok harinya RC masih tetap pada

kondisi bingung mental. RC juga jelas menunjukkan adanya asteriksis, dan nafas berbau *fetor hepaticus* (bau merkaptan, amonia, keton khas gagal hati). Pada hari ke dua rawat inap, data laboratoriumnya : Hb 7,4 g/dL; Hct 21,2%; K 3,1 mEq/L; SrCr 1,4 mg/dL; BUN 36 mg/dL; PT 22 detik dengan kontrol 12 detik (INR 1,8); dan feses positif guaiac. Ensefalohepatik dan perdarahan saluran cerna ditambahkan dalam daftar masalah. Riwayat kesehatan RC yang mana yang sesuai dengan diagnosis hepatic ensefalopati?

Koma hepatic atau ensefalopati merupakan gangguan metabolik sistem saraf pusat, yang terjadi pada pasien dengan sirosis tingkat lanjut atau gagal hati fulminan. Biasanya disertai dengan *shunting* darah sistemik portal. Secara klinis akan terlihat sebagai perubahan mental, asterixis, dan fetor hepatic. Pada tahap awal ensefalopati, perubahan mental mungkin nampak sebagai ketidakmampuan menilai dan perubahan kepribadian, dan perubahan pola tidur atau suasana hati (*mood*). Mengantuk dan kebingungan menjadi makin jelas seiring dengan progresi ensefalopati. Akhirnya, pasien tidak merespon jika bangun/sadar atau mengalami koma yang dalam. Asterixis, atau tremor tepuk (*flapping*), merupakan salah satu tanda yang paling khas untuk abnormalitas neurologis pada hepatic ensefalopati. Tremor jenis ini dapat didemonstrasikan dengan meminta pasien merentangkan pergelangan tangannya dan jari-jari terpisah. Gerakan menepuk (atau melintir) aritmik berulang yang bilateral, namun sinkron, terjadi mendadak pada setiap 1-2 detik. Asterixis tidak spesifik hanya pada hepatic ensefalopati, namun juga bisa terjadi pada uremia, hipokalemia, gagal jantung, ketoasidosis, gagal pernafasan dan overdois sedative. Fetor hepatic, bau nafas yang manis, seperti jamur, tajam, mungkin disebabkan oleh adanya merkaptan pada sirkulasi. Pengklasifikasian kepaahan ensefalopati hepatic dapat dilihat pada Tabel 28-4.^{162, 163}

Seperti yang telah didiskusikan, terapi farmakologi untuk hepatic ensefalopati didasarkan pada pengertian mengenai patogenesis penyakit dan deraja keparahan yang ditunjukkan oleh setiap individu pasien. Pada kebanyakan kasus, ensefalopati hepatic dapat sembuh sempurna, oleh karena itu, gejala ini kemungkinan bersifat metabolik atau neurofisiologis dan bukan karena kelainan organ.¹⁶² Ensefalopati hepatic progresif (kadar amonia plasma > 150 $\mu\text{mol/L}$), dapat menyebabkan kerusakan otak permanen karena adanya peningkatan tekanan intrakranial, herniasi otak, dan kematian.^{164, 165}

Table 28-4 Stages of Encephalopathy

Physical Sign	Stage I Prodrome	Stage II Impending Coma	Stage III Stupor	Stage IV Coma	Stage V Coma
Mental status	Alert; slow mentation; euphoria, occasional depression, confusion; sleep pattern reversal	Stage I signs amplified; lethargic, sleepy	Arousable, but generally asleep; significant confusion	Unarousable or responds only to pain	Unarousable
Behavior	Restless, irritable, disordered speech	Combative, sullen, loss of sphincter control	Sleeping, confusion, incoherent speech	None	None
Spontaneous motor activity	Uncoordinated with tremor	Yawning, grimacing, blinking	Decreased, severe tremor	Absent	None
Asterixis	Absent	Present	Present	Absent	Absent
Reflexes	Normal	Hyperactive	Hyperactive + Babinski	Hyperactive + Babinski	Absent

Pathogenesis

20. Bagaimana patogenesis ensefalopati hepatic?

Beberapa teori diajukan untuk menjelaskan patogenesis ensefalopati hepatic. Yang paling banyak diacu adalah yang melibatkan metabolisme abnormal amonia, perubahan rasio sama amino rantai bercabang dan aromatik, ketidakseimbangan transmitter neuron di otak, misalnya γ -aminobutyric acid (GABA) dan serotonin, kerusakan sawar darah otak, dan paparan toxin pada otak.¹⁶⁶ Tidak satu pun dari faktor tersebut yang berperan tunggal sebagai penyebab, sebaliknya kemungkinan patogenesis ensefalopati hepatic bersifat multifaktorial.

Amonia

Amonia merupakan hasil samping dari metabolisme protein, dan sebagian besar diperoleh dari pencernaan makanan atau dari adanya protein dalam darah yang masuk ke saluran cerna (misalnya perdarahan varises esofageal). Bakteri yang ada dalam saluran cerna mencerna protein menjadi polipeptida, asam amino, dan amonia. Zat-zat ini kemudian diabsorpsi melalui mukosa usus, di mana mereka kemudian dimetabolisme lebih lanjut, disimpan untuk penggunaan kemudian, atau digunakan sebagai bahan dasar untuk sintesis protein lain. Amonia mudah dimetabolisme di hati menjadi urea, dan kemudian dieliminasi melalui ginjal. Ketika aliran darah dan metabolisme hati terganggu karena sirosis, kadar amonia serum dan sistem saraf pusat menjadi meningkat. Amonia yang masuk ke sistem saraf pusat bergabung dengan α -ketoglutarate membentuk glutamin, suatu asam amino aromatik. Amonia dianggap penting dalam patogenesis ensefalopati hepatic. Peningkatan kadar amonia akan meningkatkan jumlah glutamin dalam astrosit, mengakibatkan ketidakseimbangan osmotik sehingga sel mengembang dan akhirnya terjadi edema otak. Walaupun kadar amonia serum dan glutamin serebrospinal tinggi merupakan tanda-tanda ensefalopati, keduanya mungkin bukan penyebab sesungguhnya dari sindrom ini.^{165, 167}

Keseimbangan Asam Amino

Simpanan asam amino rantai bercabang dan aromatik pada tubuh dipengaruhi oleh kecepatan sintesis keduanya dari hasil metabolisme protein (baik di dalam saluran cerna maupun di hati), penggunaannya untuk sintesis protein baru di hati, dan penggunaannya untuk energi jaringan. Pada keadaan gagal hati akut maupun kronis, kadar asam amino aromatik serum meningkat secara bermakna dan rasio antara asam amino bercabang dan yang aromatik berubah. Penggunaan asam amino bercabang untuk

keperluan metabolisme otot rangka selama gagal hati dapat menurunkan jumlah asam amino bercabang.¹⁶⁶ Pada saat yang sama, sawar darah-otak nampaknya lebih permeabel terhadap ambilan asam amino aromatik ke dalam cairan serebrospinal (CSF). Jika sudah di dalam CSF, senyawa aromatik dapat dimetabolisme untuk menghasilkan “neurotransmitter palsu” (misalnya tirosin diubah menjadi octopamin) yang mengganggu keseimbangan neurotransmitter CSF, dan berkompetisi dengan norepinefrin untuk fungsi SSP yang normal.¹⁶⁷

γ -Aminobutyric Acid (GABA)

Schafer dkk,¹⁶⁸ mengusulkan bahwa, pada penyakit hati, GABA yang diperoleh dari usus dapat melewati metabolisme hati, menembus sawar darah otak, terikat pada tempat reseptor pascasinaptik, dan menyebabkan abnormalitas neurologis yang berkaitan dengan ensefalopati hepatic.

Hipotesis lain menyatakan bahwa senyawa yang mirip benzodiazepin endogen, melalui aktivitas agonisnya, berkontribusi pada patogenesis ensefalopati hepatic dengan cara meningkatkan neurotransmisi GABA-ergik. Fungsi GABA dan benzodiazepin endogen pada ensefalopati hepatic masih belum jelas dan masih memerlukan klarifikasi.^{169, 170} Dari semua toksin yang dicurigai penyebab koma hepatic, amonia dan beberapa asam amino aromatik adalah yang paling banyak diteliti. Faktor lain (Tabel 28-5) meningkatkan kadar amonia serum atau menghasilkan somnolens (ngantuk) berlebihan pada pasien yang hampir hepatic koma. Beban nitrogen yang berlebihan dan abnormalitas metabolik juga dapat meningkatkan kadar amonia dan mengakibatkan perburukan ensefalopati hepatic.^{171, 172}

21. Faktor apa yang mungkin menjadi pemicu ensefalopati hepatic pada RC?

Penyebab utama yang mungkin menjadi pemicu ensefalopati hepatic pada RC adalah mendadakannya terjadi perdarahan saluran cerna. Degradasi bakteri pada darah di saluran cerna mengakibatkan absorpsi amonia dalam jumlah besar dan mungkin juga toksin ke dalam sistem porta. Kontributor lain yang mungkin adalah hipovolemia yang diinduksi oleh diuretik (rasio BUN:serum kreatinine, >20), hipokalemia (potasium, 3,1 mEq/L), dan alkalosis metabolik (*suction* lewat NG yang terus menerus dan furosemid). Pemberian diuretik yang berlebihan juga dapat meningkatkan ensefalopati hepatic melalui induksi preprelazotemia, hipokalemia, dan alkalosis metabolik. Alkalosis memicu difusi amonia non-ionik dan amin lainnya ke dalam sistem saraf pusat. Demikian juga asidosis intraseluler yang dapat *menjebak* amonia dengan cara mengkonversinya kembali menjadi ion ammonium (NH₄⁺).^{173, 174}

Obat sedatif juga dapat mempresipitasi ensefalopati hepatic. Obat-obat tersebut antara lain opioid (misalnya morfin, metadon, meperidin, kodein), sedatif (misalnya benzodiazepin, barbiturat, kloralhidrat), dan *transquilizer* (misalnya fenotiazin). Ensefalopati yang disebabkan oleh obat ini dapat dijelaskan dengan adanya peningkatan sensitivitas SSP dan penurunan klirens hepatic sehingga obat, dan pada beberapa kasus, metabolit aktifnya terakumulasi. Selain itu, efek morfin, klorpromazin, dan diazepam meningkat pada penyakit hati karena adanya penurunan ikatan oleh plasma. Jadi, morfin dan proklorpromazin yang diresepkan untuk RC juga dapat menjadi pemicu memburuknya ensefalopati hepatic. Walaupun tidak untuk kasus ini, diet protein yang berlebihan, infeksi, dan konstipasi juga dapat berkontribusi pada nitrogen yang berlebihan dan terjadinya koma hepatic (Tabel 28-5).

Table 28-5 Factors That May Precipitate Hepatic Encephalopathy

<i>Excess Nitrogen Load</i>	<i>Fluid and Electrolyte Abnormalities</i>	<i>Drug-Induced Central Nervous System Depression</i>
Bleeding from gastric and esophageal varices	Hypokalemia	Sedatives
Peptic ulcer	Alkalosis	Tranquilizers
Excess dietary protein	Hypovolemia	Narcotic analgesics
Azotemia or kidney failure	Excessive diarrhea	
Deteriorating hepatic function	Over diuresis	
Infection: tissue catabolism		
Constipation	Excessive vomiting	

Terapi dan Penanganan Umum

22. Langkah apa saja yang sebaiknya dilakukan untuk mengatasi ensefalopati hepatic RC?

Setelah mengidentifikasi dan menghilangkan faktor yang dapat mempresipitasi ensefalopati hepatic, penanganan terapeutik ditujukan terutama untuk mengurangi produk amonia atau nitrogen pada sirkulasi darah. Secara umum, European Society for Clinical Nutrition and Metabolism (ESPEN) 2006 menganjurkan asupan energi 35-40 kkal/kgBB/hari dan asupan protein 1.2-1.5g/kgBB/hari untuk pasien sirosis dan yang sedang menunggu tindakan bedah transplantasi hati.¹⁷⁵⁻¹⁷⁸

Cordoba dkk,¹⁷⁹ mempelajari efek jumlah protein dalam diet terhadap evolusi ensefalopati hepatic. Pasien sirosis yang dirawat karena ensefalopati (n=30) diacak untuk menerima diet khusus, sebagai tambahan terhadap tindakan standar lain untuk mengatasi ensefalopati hepatic, selama 14 hari. Grup pertama mengikuti diet protein dengan dosis yang progresif meningkat, dan menerima 0 g protein selama 3 hari pertama, kemudian protein ditingkatkan secara progresif setiap 3 hari (12, 24 dan 48 g) sampai 1,2 g/kg/hari pada 2 hari terakhir. Grup ke dua menerima 1,2 g/kg/hari sejak hari pertama. Hasilnya menunjukkan bahwa perjalanan ensefalopati hepatic tidak berbeda bermakna pada kedua grup. Namun, pasien-pasien pada grup pertama derajat pemecahan protein lebih tinggi.¹⁷⁹

23. Bagaimana laktulose dan neomisin digunakan pada ensefalopati hepatic? Mana yang lebih tepat dari keduanya untuk kasus RC?

Laktulose

Laktulose dipecah oleh bakteri saluran cerna menjadi asam laktat, asetat, dan format. Suasana asam pada akan mengubah amonia menjadi ion amonium yang tidak begitu mudah diabsorpsi. Difusi amonia dari plasma kembali ke dalam saluran cerna juga dapat terjadi. Hasil akhirnya adalah kadar amonia plasma yang menurun. Absorpsi hasil pemecahan protein lainnya (misalnya asam amino aromatik) juga dapat berkurang. Diare osmotik yang diinduksi laktulose juga dapat menurunkan waktu tunggu di usus untuk pembuatan dan absorpsi amonia, dan membantu membersihkan saluran cerna bersih dari darah. Laktulose sirup (10g/15 mL) berhasil digunakan baik pada ensefalopati hepatic akut maupun kronis. Untuk ensefalopati hepatic akut, laktulose 30-45 mL diberikan setiap jam sampai tercapai evakuasi. Kemudian, dosis dititrasi untuk mencapai 2-4 kali aktivitas usus per hari untuk pembersihan. Jika kemudian pemberian lewat oral tidak memungkinkan, misalny jik pasien koma, maka pemberian lktulose dapt dilakukan melalui selang nasogastrik (NGT). Atau, enema rektal dapat dibuat dengan 300 mL laktulose dalam 700 mL air. Campuran laktulose-air (125 mL) dapat dipertahankan selama 30-60 menit, namun mungkin hal ini sulit dilakukan pada pasien dengan perubahan status mental. Efek klinis

laktulose akan terjadi dalam 12-48 jam. Pasien mungkin memerlukan pemberian jangka panjang untuk terapi penjaagaan laktulose, terutama jika pasien mengalami kekambuhan ensefalopati hepatic. Untuk ensefalopati hepatic kronik, pemberian laktulose dilakukan 1-4 kali sehari agar tercapai pergerakan halus usus dan terjadi pembersihan usus 2 kali sehari. Pemberian laktulose secara kronis akan memungkinkan toleransi protein yang lebih baik dan dapat ditoleransi dengan baik selama dosis dijaga adekuat agar tidak mengakibatkan diare.¹⁸⁰

Hanya sedikit data evaluasi efektivitas laktulose sebagai terapi ensefalopati hepatic. Terapi harus dilakukan dengan hati-hati agar tidak menginduksi diare berlebihan yang dapat mengakibatkan dehidrasi dan hipokalemia, yang keduanya berkaitan dengan perburukan ensefalopati hepatic. Walaupun laktulose biasanya dapat ditoleransi dengan baik, 20% pasien mengeluh perut terasa penuh gas, kembung, atau kentut. Pegenceran laktulose dengan jus buah, minum berkarbonat, atau air dapat membantu mengurangi rasa manis sirup.¹⁶³

Neomycin

Neomisin, pada dosis 500 mg-1g 4 kali sehari, atau sebagai larutan 1% (125 mL) yang diberikan sebagai enema (dipertahankan sampai 30-60 menit) efektif mengurangi kadar amonia plasma (mungkin dengan cara menurunkan bakteri yang memetabolisme di dalam saluran cerna). Sekitar 1-3% dosis neomisin diabsorpsi. Penggunaan kronis pada pasien dengan insufisiensi ginjal yang parah dapat menyebabkan toksisitas atau nefrotoksis. Pemantauan rutin kreatinin serum, adanya protein dalam urin dan perkiraan bersihan kreatinin dianjurkan untuk dilakukan pada pasien yang mendapat dosis tinggi lebih dari 2 minggu.¹⁸⁰ Terapi neomisin juga dapat mengakibatkan sindrom malabsorpsi reversible yang tidak hanya menekan absorpsi lemak, nitrogen, karoten, besi, vitamin B12, xilose, dan glucose, namun juga menurunkan absorpsi beberapa obat, termasuk digoksin, penisilin, dan vitamin K.¹⁶³

Perbandingan dengan Laktulose

Laktulose dan neomisin nampaknya menunjukkan efek yang sama pada terapi akut ensefalopati hepatic.¹⁸¹ Namun, pada kondisi perburukan akut, terutama pada perdarahan saluran cerna, laktulose memberikan efek yang lebih cepat daripada neomisin. Neomisin dapat digunakan untuk pasien yang tidak merespon laktulose.¹⁸⁰ Menariknya, walaupun laktulose dianggap sebagai terapi standar untuk ensefalopati hepatic akut dan kronik, hasil metaanalisis mempertanyakan kemanfaatannya.¹⁸² Masih diperlukan studi terkontrol acak dengan skal besar untuk dapat menentukan pengobatan optimal ensefalopati hepatic.¹⁶⁵

Kombinasi Neomisin dan Laktulose

24. Apakah kombinasi neomisin dan laktulose akan memberikan efek aditif pada kasus RC?

Pedoman ACG menyatakan bahwa kombinasi terapi laktulose dan neomisin dapat diberikan pada pasien yang tidak merespon monoterapi. Walaupun mekanisme efek aditifnya belum diketahui dengan jelas, secara teoritis degradasi laktulose mungkin tidak diperlukan untuk menurunkan kadar amonia atau ada mekanisme lain yang menjelaskan aktivitas laktulose. Laktulose harus dicoba lebih dahulu, jika tidak tercapai hasil yang memuaskan, maka dicoba neomisin. Jika kedua obat gagal memberikan hasil ketika digunakan sebagai obat tunggal (monoterapi), maka keduanya dapat dikombinasi.¹⁸⁰ Walaupun

kombinasi laktulose dan neomisin bermanfaat, laktulose saja lebih dipilih untuk terapi jangka panjang karena lebih tidak toksik pada pasien dengan gangguan ginjal. Masih diperlukan riset lebih lanjut untuk mengevaluasi efektivitas terapi kombinasi.

25. Apakah ada terapi potensial lain untuk ensefalopati hepatic?

Rifaximin

Rifaximin adalah antibiotik sintesis yang secara struktur berkaitan dengan rifampisin (*rifampicin*). Aktivitas antibakterinya termasuk spektrum luas terhadap bakteri gram positif dan negatif, baik aerobik maupun anaerobik, dan kecepatan absorpsi sistemiknya sangat lambat.¹⁸³ Rifaximin telah digunakan pada banyak kondisi bakteri enterik lebih dari satu dekade di berbagai negara di luar US, dan baru diperkenalkan di US sebagai terapi diare - perjalanan.¹⁸⁴ Miglio dkk,¹⁸⁵ melakukan studi *double-blind*, terkontrol, acak untuk mengevaluasi efektivitas dan toleransi rifaximin (400 mg 3 kali sehari) dibandingkan dengan neomisin (1 g 3 kali sehari) selama 14 hari setiap bulannya selama 6 bulan (n=49). Selama studi ini, kadar amonia darah pada kedua grup terapi menurun dengan jumlah yang sama. Untuk terapi ensefalopati hepatic, dibanding neomisin, rifaximin lebih dapat ditoleransi oleh pasien yang insufisiensi ginjal.¹⁸⁵

Bucci dkk.¹⁸⁶ pada studi *double-blind* membandingkan rifaximin dan laktulose pada pasien (n=58) dengan ensefalopati hepatic sedang sampai parah. Rifaximin diberikan dengan dosis 1200 mg/hari, dan laktulose diberikan 30 g/hari, selama 15 hari. Pada akhir periode pengobatan, uji kognitif meningkat pada kedua grup. Demikian juga, kadar amonia menjadi normal dalam 7 hari pengobatan pada kedua grup. Terapi rifaximin lebih baik ditoleransi.¹⁸⁶ Walaupun data-data dari uji klinis menunjukkan manfaat rifaximin, masih diperlukan studi skala besar untuk menentukan posisi rifaximin dalam terapi ensefalopati hepatic.

Flumazenil

Berdasarkan teori peningkatan neurotransmisi GABA-ergik pada ensefalopati hepatic, flumazenil, suatu antagonis benzodiazepine, dievaluasi perannya sebagai terapi ensefalopati hepatic. Beberapa uji *trial* menunjukkan terjadi perbaikan baik secara klinis maupun elektrofisiologis pada pasien ensefalopati hepatic.¹⁸⁷ Pada satu studi, 60% pasien mengalami perbaikan sementara setelah pemberian IV flumazenil 0,5 mg.¹⁸⁸

Produk IV dengan manfaat yang sedang pada terapi ensefalopati hepatic bukan pilihan terapi yang ideal. Laktulose masih menjadi pilihan yang lebih baik untuk pengobatan ensefalopati hepatic pada kasus RC karena memperpendek waktu pembersihan darah dari saluran cerna, dan diharapkan, akan membantu perbaikan yang lebih cepat untuk ensefalopati hepaticnya. Walaupun neomisin tidak dikontraindikasikan untuk RC, kemungkinan neomisin dapat memperburuk koagulopatinnya (dengan mempengaruhi absorpsi vitamin K) dan resiko nefrotoksis (SrCl 1,4 mg/dL), oleh karena itu neomisin menjadi pilihan yang kurang optimal. Jika fungsi ginjal RC terus memburuk, neomisin bisa menjadi kontraindikasi. Laktulose dapat mulai diberikan pada 30 mL setiap jam sampai terjadi diare, dosis kemudian dapat diturunkan untuk menjaga agar terjadi buang air besar yang halus 2-4 kali sehari dan perbaikan status mental. Jika diperlukan, RC dapat menerima laktulose melalui NGT pada awal periode terapi. Rifaximin 400 mg sehari

bisa menjadi pilihan alternatif jika laktulose gagal, karena rifaximin dapat digunakan pada kondisi insufisiensi ginjal. Terakhir, flumazenil tidak direkomendasikan karena tidak ada bukti kemanfaatannya sebagai terapi kronik.

Sindrom Hepatorenal

26. Terapi laktulose mulai diberikan pada 30 mL setiap jam dan dititrasi untuk meerikan efek perbaikan pada status mental RC. Beberapa hari setelah perdarahan saluran cerna teratasi, kreatinin serumnya meningkat dari 1,4 menjadi 2,7 mg/dL dan secara progresif menjadi oligouria. Tekanan darah 85/65 mmHg, nadi 70 bpm, dan kecepatan nafas (RR) 16x/menit. Furosemid dihentikan, dan RC diterapi dengan infus albumin untuk meningkatkan voume dan memperbaiki luaran urin. USG ginjal tidak menunjukkan abnormalitas khusus. Terjadi sedikit perbaikan pada tekanan darah dan luaran urin. Hasil laboratoriumnya: Na 123 mEq/L; K 3,6 mEq/L; Cl 98 mEq/L; bikarbonat 25 mEq/L; BUN 96 mg/dL; SrCr 2,7 mg/dL; Hb 8,4 g/dL; Hct 27,1%; AST 640 IU (normal, 0–35 IU); alkalin fosfatase 304 IU (normal, 30–120IU); LDH 315 IU (normal, 82–226IU); and total bilirubin 4,1 mg/dL. PT 22 detik degan kontrol 12 detik (INR1,8). Urin analisis 24 jam menunjukkan protein 50 mg/hari; RBC 1 to 2 per *high power field* (HPF); negatif untuk WBC, glukosa, dan keton. Setelah eksklusi penyebab lain yang mungkin untuk penyakit ginjal, RC didiagnosis mengalami sindrom hepatorenal.

Pathogenesis

Sindrom hepatorenal (hepatorenal syndrome, HRS) merupakan komplikasi sirosis stadium lanjut. Ditandai dengan vasokonstriksi ginjal yang sangat kuat, yang mengakibatkan perfusi ginjal dan kecepatan filtrasi glomerular yang sangat rendah, dan penurunan kemampuan ekskresi sodium dan air bebas.¹⁸⁹

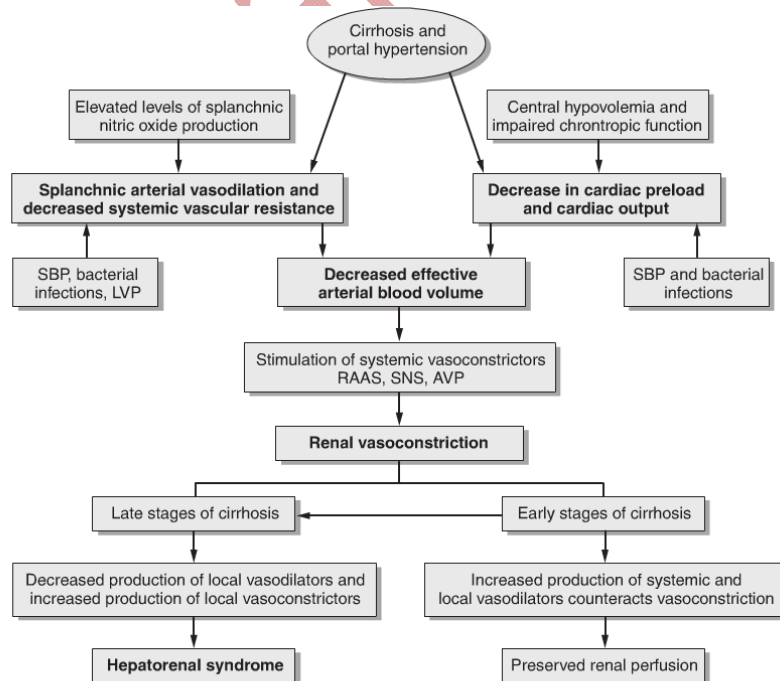


FIGURE 28-3 Pathogenesis of hepatorenal syndrome and its precipitating factors. AVP, arginine vasopressin; LVP, large-volume paracentesis; RAAS, renin-angiotensin-aldosterone system; SBP, spontaneous bacterial peritonitis; SNS, sympathetic nervous system. (Reproduced with permission from reference 190.)

Cardenas dkk.¹⁹⁰ menyimpulkan patogenesis dan faktor yang mempresipitasi HRS (Gambar 28-3). HRS didiagnosis dengan mengeksklusi semua penyebab lain yang diketahui penyakit ginjal tanpa adanya penyakit parenkim. Kriteria untuk diagnosis HRS yang telah diperbaiki didefinisikan oleh International Ascites Club tercantum pada Tabel 28-6.

Table 28-6 Diagnostic Criteria for Hepatorenal Syndrome in Cirrhosis

1. Cirrhotic patients with ascites
2. Serum creatinine > 133 $\mu\text{mol/L}$ (1.5 mg/dL)
3. No improvement of serum creatinine (\downarrow to a level of $\leq 133 \mu\text{mol/L}$) after at least two days along with
 - a. Diuretic withdrawal and
 - b. Volume expansion with albumin (1 g/kg of body weight per day up to a maximum of 100 g/day)
4. The absence of shock
5. No current or recent treatment with nephrotoxic drugs
6. The absence of parenchymal kidney disease as indicated by
 - a. Proteinuria > 500 mg/day,
 - b. Microhematuria (> 50 red blood cells per high power field),
 - c. And/or abnormal renal ultrasonography

From reference 192, with permission.

Sindrom hepatorenal dapat diklasifikasikan menjadi 2 kategori. HRS tipe 1 ditandai dengan adanya gagal ginjal akut dan progresif yang didefinisikan sebagai peningkatan dua kali lipat kadar kreatinin serum hingga >2,5 mg/dL dalam waktu <2 minggu. HRS tipe 1 dipresipitasi oleh faktor SBP atau paracentesis volume besar, namun bisa juga terjadi tanpa adanya faktor yang mempresipitasi. Ini dapat terjadi pada kondisi perburukan akut fungsi sirkulasi darah yang ditandai dengan hipotensi dan aktivasi sistem vasokonstriktor endogen. Mungkin juga berkaitan dengan gangguan fungsi jantung dan hati serta ensefalopati. Prognosis pasien yang mengalami HRS tipe 1 sangat buruk (Gambar 28-4).^{192, 193}

Sebaliknya, HRS tipe 2 adalah memburuknya fungsi ginjal secara progresif dengan kadar kreatinin serum dari 1,5 menjadi 2,5 mg/dL. Seringkali berkaitan dengan asites refrakter, dan mempunyai angka *survival* yang lebih baik daripada pasien HRS tipe 1.¹⁹⁰⁻¹⁹²

Terapi

Terapi HRS masih bersifat investigasi. HRS berkaitan dengan angka kematian yang tinggi (dalam 2 minggu diagnosis HRS tipe 1 dan dalam 6 bulan HRS tipe 2). Terapi definitif untuk HRS tipe 1 dan 2 adalah transplantasi hati, yang merupakan terapi yang dapat menjamin *survival* jangka panjang.⁶⁹ Terapi farmakologis bertujuan utama untuk memperbaiki HRS yang cukup agar kandidat dapat bertahan sampai donor transplantasi hati dapat diperoleh.^{191, 192} Terapi diuretik harus dihentikan karena dapat memperburuk penyakit ginjal.¹⁹⁰

Satu studi skala kecil yang dilakukan oleh Solanki dkk,¹⁹⁴ menunjukkan bahwa terapi vasokonstriktor menggunakan terlipressin, bersama dengan albumin, efektif untuk pasien HRS tipe 1. Pasien diacak untuk mendapat terapi terlipressin IV 1 mg dengan interval pemberian 12 jam (n=12) atau plasebo

setiap 12 jam (n=12). Luaran urin, klirens kreatinin, dan tekanan rata-rata arteri secara bermakna meningkat pada pasien yang mendapat terlipressin dibanding plasebo (p<0,05). *Survival* pada grup terlipressin meningkat lebih tinggi daripada plasebo (42%vs.0%;p<0,05). Semua yang berhasil selamat pada grup terlipressin dapat teratasi HRSnya.

Studi non-acak lain menyarankan bahwa terapi vasokonstriktor menggunakan norepinefrin (dikombinasi dengan albumin dan furosemid) atau midodrine (dikombinasi dengan octreotide dan albumin), dapat memperbaiki fungsi ginjal pasien HRS tipe 1. Efektivitas vasokonstriktor (yaitu dalam memperbaiki fungsi ginjal dan *survival*) serta keamanannya masih harus dievaluasi pada studi acak skala besar.¹⁹⁵⁻¹⁹⁷ Duvoux dkk.¹⁹⁷ melakukan studi awal untuk mengetahui efektivitas dan kemanan norepinefrin yang dikombinasi dengan albumin IV dan furosemid pada pasien (n=12) dengan HRS tipe 1. Norepinefrin diberikan selama 10±3 hari, dengan dosis rata-rata 0,8±0.3 mg/jam. HRS dapat teratasi pada 83% pasien setelah 7 hari, dengan penurunan kreatinin serum (358±161 menjadi 145±78 µmol/L; p<0.001), peningkatan klirens kreatinin (13±9 menjadi 40±15 mL/menit; p=0,003), peningkatan tekanan arteri (65±7 menjadi 73±9 mmHg, p=0,01) dan penurunan bermakna kadar aldosteron renin aktif dalam plasma (p<0,05).¹⁹⁷

HRS tipe 2 bermanifestasi ebagai penyakit progresif sehingga pasien tidak menunjukkan gejala akut penurunan fungsi ginjal. Tidak ada terapi khusus untuk HRS tipe 2. Masalah utama pada HRS tipe 2 adalah asites refrakter, yang dapat diatasi dengan paracentesis volume besar bersama dengan pemberian albumin atau TIPS.^{190,195,198} Masih diperlukan studi untuk mengetahui peran vasokonstriktor sebagai terapi pada HRS tipe 2.¹⁹²

Karena prognosis yang buruk yang berkaitan dengan HRS, RC harus dievaluasi untuk transplantasi hati. Mungkin akan bermanfaat bagi RC jika dimasukkan dalam studi investigasi penggunaan vasokonstriktor bersama dengan terapi albumin selama menanti transplantasi.

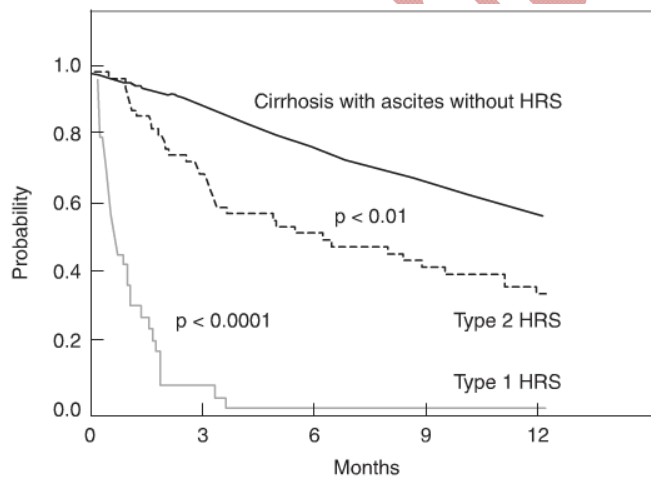


FIGURE 28-4 Actuarial probability to survive in cirrhotic patients with different renal impairments: nonazotemic patients (continuous line); patients with HRS type-2 (dotted line) and patients with HRS type-1 (red line). (Reproduced with permission from reference 192.)

27. Kapan transplantasi dipertimbangkan untuk pasien dengan penyakit hati stadium akhir?

Transplantasi hati untuk kandidat yang sesuai dapat merupakan pilihan yang terbaik untuk penyakit hati stadium akhir dan komplikasinya. Transplantasi secara umum dipertimbangkan untuk pasien dengan

asites refrakter, ensefalopati hepatic yang parah, perdarahan varises esofageal atau lambung dan sindrom hepatorenal.¹⁹⁹

Karena terbatasnya organ yang tersedia untuk transplantasi dan komplikasi serius yang berkaitan dengan transplantasi, alternatif terapeutik harus dipertimbangkan untuk menghindari kebutuhan transplantasi. Bagi pasien yang menjadi kandidat transplantasi hati, strategi terapeutik untuk memperbaiki hasil setelah transplantasi juga harus dipertimbangkan dalam penentuan keputusan terapi sebelum dilakukan transplantasi (lihat Bab Transplantasi Ginjal dan Hati, untuk informasi mengenai indikasi transplantasi hati).¹⁹⁸

DAFTAR PUSTAKA

1. Minino A M et al. Deaths:preliminary data for2004. Natl Vital Stat Rep 2006; 54:1.
2. Friedman SL. Liver fibrosis—from bench to bed-side. J Hepatol 2003; 38 (Suppl1): S38.
3. Roberts RA et al. Role of the Kupffer cell in mediating hepatic toxicity and carcinogenesis. Toxicol Sci 2007; 96:2.
4. Tarla MR et al. Cellular aspects of liver regeneration. Acta Cir´urgica Brasileira 2006; 21 (Suppl1): 63.
5. Pritchard MT et al. Ethanol-induced liver injury: potential roles for EGR-1. Alcohol Clin Exp Res 2005; 29 (Suppl11):S146.
6. Dey A et al. Alcohol and oxidative liver injury. Hepatology 2006; 43 (Suppl1):S63.
7. Tome S et al. Current management of alcoholic liver disease. Aliment Pharmacol Ther 2004; 19:707.
8. Falcon V et al. HCV core protein localizes in the nuclei of nonparenchymal liver cells from chronically HCV-infected patients. Biochem Biophys Res Commun 2005; 329:1320.
9. Safdar K et al. Alcohol and hepatitis C. Semin Liver Dis 2004; 24:305.
10. Ramalho F. Hepatitis C virus infection and liver steatosis. Antiviral Res 2003; 60:125.
11. Liangpunsakul S et al. Treatment of nonalcoholic fatty liver disease. Curr Treatment Options in Gastroenterology 2003; 6:455.
12. Cave M et al. Nonalcoholic fatty liver disease: pre-disposing faktors and the role of nutrition. J Nutr Biochem 2007; 18:184.
13. Heidelbaugh JJ et al. Cirrhosis and chronic liver failure: part II. Complications and treatment. Am Fam Physician 2006;74:767.
14. Gallego C et al. Congenital and acquired anomalies of the portal venous system. Radiographics 2002; 22:141.

15. Wachsberg RH et al. Hepatofugal flow in the portal venous system: pathophysiology, imaging findings, and diagnostic pitfalls. *Radiographics* 2002; 22:123.
16. Langer DA et al. Nitric oxide and portal hypertension: interface of vasoreactivity and angiogenesis. *J Hepatol* 2006; 44:209.
17. Garcia-Tsao G. Portal hypertension. *Curr Opin Gastroenterol* 2006; 22:254.
18. Groszmann R et al. Measurement of portal pressure: when, how, and why to do it. *Clin Liver Dis* 2006; 10:499.
19. Wadhawan M et al. Hepatic venous pressure gradient in cirrhosis: correlation with the size of varices, bleeding, ascites, and child's status. *Dig Dis Sci* 2006; 51:2264.
20. Laleman W et al. Portal hypertension: from pathophysiology to clinical practice. *Liver Intl* 2005; 25:1079.
21. Rodriguez-Vilarrupla A et al. Current concepts on the pathophysiology of portal hypertension. *Ann Hepatol* 2007; 6:28.
22. Lata J et al. Management of acute variceal bleeding. *Dig Dis* 2003; 21:6.
23. Yeung E et al. The management of cirrhotic ascites. *Medscape General Med* 2002; 4:8.
24. Sherman DS et al. Assessing renal function in cirrhotic patients: problems and pitfalls. *Am J Kidney Dis* 2003; 41:269.
25. Dufour DR et al. Diagnosis and monitoring of hepatic injury. II. Recommendations for use of laboratory tests in screening, diagnosis, and monitoring. *Clin Chem* 2000; 46:2050.
26. Dufour DR et al. Diagnosis and monitoring of hepatic injury. I. Performance characteristics of laboratory tests. *Clin Chem* 2000; 46:2027.
27. Henderson J et al. Portal hypertension. *Curr Prob Surg* 1998; 35:379.
28. Friedman SL. Efficacy of abstinence and specific therapy in alcoholic liver disease. In: Rose BD, ed. *Up To Date*. Wellesley, MA; 2003.
29. Durand F et al. Assessment of the prognosis of cirrhosis: Child-Pugh versus MELD. *J Hepatol* 2005; 42(Suppl1):S100.
30. Riley TR 3rd et al. Preventive strategies in chronic liver disease: part II. Cirrhosis. *Am Fam Physician* 2001; 64: 1735.
31. Dangleben DA et al. Impact of cirrhosis on outcomes in trauma. *J Am Coll Surg* 2006; 203:908.
32. Freeman RBJ et al. The new liver allocation system: moving toward evidence-based transplantation policy. *Liver Transpl* 2002; 8:851.

33. Dunn W et al. MELD accurately predicts mortality in patients with alcoholic hepatitis. *Hepatology* 2005; 41:353.
34. Kamath PS et al. A model to predict survival in patients with end-stage liver disease. *Hepatology* 2001;33:464.
35. Heuman D Metal. MELD-XI: a rational approach to "sickest first" liver transplantation in cirrhotic patients requiring anticoagulant therapy. *Liver Transpl* 2007; 13:30.
36. Talking about Transplantation: Questions and Answers for Patients and Families About MELD and PELD (Online Brochure). Retrieved November 12, 2007 from the United Network of Organ Sharing Website: <http://www.unos.org/.37.KrigeJEetal.ABCofdiseasesofliver,pancreas,andbiliarysystem:portalhypertension-2.Ascites,encephalopathy,andotherconditions>. *BMJ* 2001; 322:416.
38. Bekheirnia MR et al. Pathophysiology of water and sodium retention: edema to us states with normal kidney function. *Curr Opin Pharmacol* 2006; 6:202.
39. Jalan R et al. Hepatik encephalopathy and ascites. *Lancet* 1997; 350:1309.
40. Suzuki H et al. Current management and novel therapeutic strategies for refractory ascites and hepatorenal syndrome. *QJM* 2001; 94:293.
41. Moore KP et al. The management of ascites in cirrhosis: report on the consensus conference of the International Ascites Club. *Hepatology* 2003; 38:258.
42. Runyon BA. Practice Guidelines Committee, American Association for the Study of Liver Diseases (AASLD). Management of adult patients with ascites due to cirrhosis. *Hepatology* 2004; 39:841.
43. Trevisani F et al. Circadian variation in renal sodium and potassium handling in cirrhosis. The role of aldosterone, cortisol, sympathoadrenergic tone, and intratubular factors. *Gastroenterology* 1989; 96:1187.
44. Biswas KD et al. Hepatorenalsyndrome. *Trop Gastroenterol* 2002; 23:113.
45. Gentilini P et al. Update on ascites and hepatorenalsyndrome. *Dig Liver Dis* 2002; 34:592.
46. Eisenmenger WJ et al. The effect of rigid sodium restriction in patients with cirrhosis of the liver and ascites. *J Lab Clin Med* 1949; 34:1029.
47. Angeli P et al. Hyponatremia in cirrhosis: results of a patient population survey. *Hepatology* 2006; 44:1535.
48. Asbert M et al. Circulating levels of endothelin in cirrhosis. *Gastroenterology* 1993; 104:1485.
49. Runyon BA. Albumin infusion for spontaneous bacterial peritonitis. *Lancet* 1999; 354:1838.

50. Javle P et al. Hepatosplanchnic haemodynamics and renal blood flow and function in rats with liver failure. *Gut* 1998; 43:272.
51. Coppage WS, Jr et al. The metabolism of aldosterone in normal subjects and in patients with hepatic cirrhosis. *J Clin Invest* 1962; 41:1672.
52. Perez-Ayuso RM et al. Randomized comparative study of efficacy of furosemide versus spironolactone in patients with liver cirrhosis and ascites. *Gastroenterology* 1983; 84:961.
53. Runyon BA. Treatment of patients with cirrhosis and ascites. *Semin Liver Dis* 1997; 17:249.
54. Bernardi M et al. Efficacy and safety of the stepped care medical treatment of ascites in liver cirrhosis: a randomized controlled clinical trial comparing two diets with different sodium content. *Liver* 1993; 13:156.
55. Gatta A et al. A pathophysiological interpretation of unresponsiveness to spironolactone in a stepped care approach to the diuretic treatment of ascites in non azotemic cirrhotic patients with ascites. *Hepatology* 1991; 14:231.
56. Runyon BA. Management of adult patients with ascites caused by cirrhosis. *Hepatology* 1998; 27:264.
57. Yamamoto S. Disappearance of spironolactone-induced gynecomastia with triamterene. *Intern Med* 2001; 40:550.
58. Angeli P et al. Randomized clinical study of the efficacy of amiloride and potassium canrenoate in nonazotemic cirrhotic patients with ascites. *Hepatology* 1994; 19:72.
59. Delyani JA et al. Eplerenone: a selective aldosterone receptor antagonist (SARA). *Cardiovasc Drug Rev* 2001; 19:185.
60. Zillich AJ et al. Eplerenone—a novel selective aldosterone blocker. *Ann Pharmacother* 2002; 36:1567.
61. Pitt B et al. Eplerenone, a selective aldosterone blocker, in patients with left ventricular dysfunction after myocardial infarction. *N Engl J Med* 2003; 348:1309.
62. Inspra Product Information. Pfizer Inc. New York; New York, 2005.
63. Pitt B et al. Randomized Aldactone Evaluation Study Investigators. The effect of spironolactone on morbidity and mortality in patients with severe heart failure. *N Engl J Med* 1999; 341:709.
64. Pitt B et al. The EPHEsus trial: eplerenone in patients with heart failure due to systolic dysfunction complicating acute myocardial infarction. *Eplerenone Post-AMI Heart Failure Efficacy and Survival Study. Cardiovasc Drugs Ther* 2001; 15:79.
65. Tang WH et al. Aldosterone receptor antagonists in the medical management of chronic heart failure. *Mayo Clin Proc* 2005; 80:1623.

66. Pockros PJ et al. Rapid diuresis in patients with ascites from chronic liver disease: the importance of peripheral edema. *Gastroenterology* 1986; 90:1827.
67. Runyon BA. Historical aspects of treatment of patients with cirrhosis and ascites. *Semin Liver Dis* 1997;17:163.
68. Ahya SN et al. Acid-base and potassium disorders in liver disease. *Semin Nephrol* 2006; 26:466.
69. Gines A et al. Incidence, predictive factors, and prognosis of the hepatorenal syndrome in cirrhosis with ascites. *Gastroenterology* 1993;105:229.
70. Antes LM et al. Principles of diuretic therapy. *Dis Mon* 1998; 44:254.
71. Wong F. Liver and kidney diseases. *Clin Liver Dis* 2002; 6:981.
72. Wong F et al. New challenge of hepatorenal syndrome: prevention and treatment. *Hepatology* 2001;34:1242.
73. Ruiz-del-Arbol L et al. Paracentesis-induced circulatory dysfunction: mechanism and effect on hepatic hemodynamics in cirrhosis. *Gastroenterology* 1997;113:579.
74. Arroyo V et al. Ascites and hepatorenal syndrome in cirrhosis: pathophysiology basis of therapy and current management. *J Hepatol* 2003;38(Suppl1):S69.
75. Sola-Vera J et al. Randomized trial comparing albumin and saline in the prevention of paracentesis-induced circulatory dysfunction in cirrhotic patients with ascites. *Hepatology* 2003;37:1147.
76. Wilkes MM et al. Patient survival after human albumin administration. A meta-analysis of randomized, controlled trials. *Ann Intern Med* 2001; 135:149.
77. Sort P et al. Effect of intravenous albumin on renal impairment and mortality in patients with cirrhosis and spontaneous bacterial peritonitis [Comment]. *N Engl J Med* 1999; 341:403.
78. Terg R et al. Dextran administration avoids hemodynamic changes following paracentesis in cirrhotic patients. *Dig Dis Sci* 1992;37:79.
79. Gines A et al. Randomized trial comparing albumin, dextran70, and polygeline in cirrhotic patients with ascites treated by paracentesis. *Gastroenterology* 1996;111:1002.
80. Christidis C et al. Worsening of hepatic dysfunction as a consequence of repeated hydroxyethyl starch infusions. *J Hepatol* 2001;35:726.
81. Buminate 25% Product information. Baxter Health-care Corp. Glendale CA 2002.
82. Plasbumin-25. Product information. Talecris Biotherapeutics Inc. Glendale CA 2005.
83. Lexi-Comp Online TM. Lexi-Drugs Online TM. Hudson, Ohio: Lexi-Comp, Inc.; 2007; September 22, 2007.

84. Therapondos G et al. Management of gastroesophageal varices. Clin Med 2002; 2:297.
85. Gines P et al. Transjugular intrahepatik porto systemic *shunting* versus paracentesis plus albumin for refractory ascites in cirrhosis. Gastroenterology 2002;123:1839.
86. Boyer TD et al. American Association for the Study of Liver Diseases Practice Guidelines: the role of transjugular intrahepatik porto systemic *shunt* creation in the management of portal hypertension. J Vasc Interv Radiol 2005;16:615.
87. Tueche SG et al. Peritoneovenous *shunt* in malignant ascites. The Bordet Institute experience from 1975-1998. Hepatogastroenterology 2000;47:1322.
88. Gines P et al. Paracentesis with intravenous infusion of albumin as compared with peritoneovenous *shunting* in cirrhosis with refractory ascites. N Engl J Med 1991;325:829.
89. Arroyo V et al. Sympathetic nervous activity, renin-angiotensin system and renal excretion of prostaglandin E2 in cirrhosis. Relationship to functional renal failure and sodium and water retention. Eur J Clin Invest 1983; 13:271.
90. Henriksen JH et al. Hepatorenal disorders. Role of the sympathetic nervous system. Semin Liver Dis 1994;14:35.
91. Lenaerts A et al. Effects of clonidine on diuretic response in ascetic patients with cirrhosis and activation of sympathetic nervous system. Hepatology 2006;44:844.
92. Lenaerts A et al. Comparative pilot study of repeated large volume paracentesis vs. the combination on clonidine-spironolactone in the treatment of cirrhosis-associated refractory ascites. Gastroenterol Clin Biol 2005;29:1137.
93. Ghassemi S et al. Prevention and treatment of infections in patients with cirrhosis. Best Pract Res Clin Gastroenterol 2007; 21:77.
94. Filik L et al. Clinical and laboratory features of spontaneous bacterial peritonitis. East Afr Med J 2004;81:474.
95. Caruntu FA et al. Spontaneous bacterial peritonitis: pathogenesis, diagnosis, treatment. Journal of Gastrointestinal and Liver Disease 2006;15:51.
96. Sheer TA et al. Spontaneous bacterial peritonitis. Dig Dis 2005;23:39.
97. Frazee LA et al. Long-term prophylaxis of spontaneous bacterial peritonitis in patients with cirrhosis. Ann Pharmacother 2005;39:908.
98. Gines P et al. Norfloxacin prevents spontaneous bacterial peritonitis recurrence in cirrhosis: results of a double-blind, placebo-controlled trial. Hepatology 1990; 12:716.

99. Soriano G et al. Selective intestinal decontamination prevents spontaneous bacterial peritonitis. *Gastroenterology* 1991;100:477.
100. Fern´andez J et al. Primary prophylaxis of spontaneous bacterial peritonitis delays hepatorenal syndrome and improves survival in cirrhosis. *Gastroenterology* 2007;133:818.
101. Ortiz J et al. Infections caused by *Escherichia coli* resistant to norfloxacin in hospitalized cirrhotic patients. *Hepatology* 1999;29:1064.
102. Alvarez RF et al. Trimethoprim-sulfamethoxazole versus norfloxacin in the prophylaxis of spontaneous bacterial peritonitis in cirrhosis. *Arq Gastroenterol* 2005; 42:256.
103. Bernard B et al. Antibiotic prophylaxis for the prevention of bacterial infections in cirrhotic patients with gastrointestinal bleeding: a meta-analysis. *Hepatology* 1999; 29:1655.
104. Rimola A et al. Diagnosis, treatment and prophylaxis of spontaneous bacterial peritonitis: a consensus document. International Ascites Club. *J Hepatol* 2000; 32:142.
105. Noroxin. Product information. Merck & Co. Inc. Whitehouse Station, NJ;2004.
106. Garcia-Tsao G et al. Prevention and management of gastroesophageal varices and variceal hemorrhage in cirrhosis. Practice Guidelines Committee of the American Association for the Study of Liver Diseases (AASLD); Practice Parameters Committee of the American College of Gastroenterology (ACG). *Am J Gastroenterol* 2007; 102:2086.
107. Sarin SK et al. Gastric varices and portal hypertensive gastropathy. *Clin Liver Dis* 2001; 5:727.
108. Graham DY et al. The course of patients after variceal hemorrhage. *Gastroenterology* 1981; 80:800.
109. Carbonell N et al. Improved survival after variceal bleeding in patients with cirrhosis over the past two decades. *Hepatology* 2004; 40:652.
110. de Franchis R et al. Natural history of portal hypertension in patients with cirrhosis. *Clin Liver Dis* 2001; 5:645.
111. Wu JC et al. Update on treatment of variceal hemorrhage. *Dig Dis* 2002; 20:134.
112. Chung S. Management of bleeding in the cirrhotic patient. *J Gastroenterol Hepatol* 2002; 17:355.
113. Bhasin DK et al. Variceal bleeding and portal hypertension: much to learn, much to explore. *Endoscopy* 2002; 34:119.
114. Thabut D et al. Management of acute bleeding from portal hypertension. *Best Pract Res Clin Gastroenterol* 2007; 21:19.
115. Mc Kiernan PJ. Treatment of variceal bleeding. *Gastrointest Endosc Clin North Am* 2001; 11:789.

116. Martí-Carvajal AJ et al. Vitamin K for upper gastrointestinal bleeding in patients with liver diseases. *Cochrane Database Syst Rev* 2005; (3):CD004792.
117. Goulis J et al. Role of vasoactive drugs in the treatment of bleeding oesophageal varices. *Digestion* 1999; 60(Suppl3):25.
118. Iwao T et al. Effect of vasopressin on esophageal varices blood flow in patients with cirrhosis: comparisons with the effects on portal vein and superior mesenteric artery blood flow. *J Hepatol* 1996; 25:491.
119. Law AW et al. Octreotide or vasopressin for bleeding esophageal varices. *Ann Pharmacother* 1997; 31:237.
120. de Franchis R. Longer treatment with vasoactive drugs to prevent early variceal rebleeding in cirrhosis. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 1998; 10:1041.
121. Zhou Y. Comparison of the efficacy of octreotide, vasopressin, and omeprazole in the control of acute bleeding in patients with portal hypertensive gastropathy: a controlled study. *J Gastroenterol Hepatol* 2002; 17:973.
122. Imperiale TF. A meta-analysis of somatostatin versus vasopressin in the management of acute esophageal variceal hemorrhage. *Gastroenterology* 1995; 109:1289.
123. Stump DL et al. The use of vasopressin in the treatment of upper gastrointestinal haemorrhage. *Drugs* 1990; 39:38.
124. Anderson JR et al. Development of cutaneous gangrene during continuous peripheral infusion of vasopressin. *BMJ (Clin Res Ed)* 1983; 287:1657.
125. Gimson AE et al. A randomized trial of vasopressin and vasopressin plus nitroglycerin in the control of acute variceal hemorrhage. *Hepatology* 1986; 6:410.
126. Bruha R et al. Double-blind randomized, comparative multicenter study of the effect of terlipressin in the treatment of acute esophageal variceal and/or hypertensive gastropathy bleeding. *HepatoGastroenterology* 2002; 49:1161.
127. de Franchis R. Evolving consensus in portal hypertension. Report of the Bavenot V consensus workshop on methodology of diagnosis and therapy in portal hypertension. *J Hepatol* 2005; 43:167.
128. Calès P et al. Early administration of vopreotide for variceal bleeding in patients with cirrhosis. French Club for the Study of Portal Hypertension. *N Engl J Med* 2001; 344:23.
129. Ioannou GN et al. Systematic review: terlipressin in acute oesophageal variceal haemorrhage. *Aliment Pharmacol Ther* 2003; 17:53.
130. Dib N et al. Current management of the complications of portal hypertension: variceal bleeding and ascites. *CMAJ* 2006; 174:1433.

131. Lay CS et al. Endoscopic variceal ligation versus propranolol in prophylaxis of first variceal bleeding in patients with cirrhosis. *J Gastroenterol Hepatol* 2006; 21:413.
132. Tatemichi M et al. Differences in hemostasis among sclerosing agents in endoscopic injection sclerotherapy. *Dig Dis Sci* 1996; 41:562.
133. Dagher L et al. Variceal bleeding and portal hyper tensive gastropathy. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2001; 13:81.
134. Goff JS. Endoscopic variceal ligation. In: Rose BD, ed. *Up To Date Inc.* Waltham, MA; 2007.
135. Villanueva C et al. A randomized controlled trial comparing ligation and sclerotherapy as emergency endoscopic treatment added to somatostatin in acute variceal bleeding. *J Hepatol* 2006; 45:560.
136. Sarin SK et al. Prospective randomized trial of endoscopic sclerotherapy versus variceal band ligation for esophageal varices: influence on gastropathy, gastric varices and variceal recurrence. *J Hepatol* 1997; 26:826.
137. Helmy A et al. Review article: current endoscopic therapeutic options in the management of variceal bleeding. *Aliment Pharmacol Ther* 2001; 15:575.
138. Gow PJ et al. Modern management of esophageal varices. *Postgrad Med J* 2001; 77:75.
139. Henderson JM et al. Distal splenorenal *shunt* versus transjugular intrahepatic portal systematic *shunt* for variceal bleeding: a randomized trial. *Gastroenterology* 2006; 130:1643.
140. Tripathi D et al. The role of the transjugular intrahepatic portosystemic stent *shunt* (TIPSS) in the management of bleeding gastric varices: clinical and haemodynamic correlations. *Gut* 2002; 51:270.
141. Hidajat N et al. Transjugular intrahepatic porto systemic *shunt* and transjugular embolization of bleeding rectal varices in portal hypertension. *AJR Am J Roentgenol* 2002; 178:362.
142. Jovine E et al. Splenoadrenal *shunt* .An original portosystemic decompressive technique. *Hepato-Gastroenterology* 2001; 48:107.
143. Soriano G et al. Norfloxacin prevents bacterial infection in cirrhotics with gastrointestinal hemorrhage. *Gastroenterology* 1992;103:1267.
144. Fernandez J et al. Norfloxacin vs ceftriaxone in the prophylaxis of infections in patients with advanced cirrhosis and hemorrhage. *Gastroenterology* 2006; 131:1049.
145. Vorobioff J et al. Prognostic value of hepatic venous pressure gradient measurements in alcoholic cirrhosis: a 10-year prospective study. *Gastroenterology* 1996; 111:701.

146. Escorsell A et al. Predictive value of the variceal pressure response to continued pharmacological therapy in patients with cirrhosis and portal hypertension. *Hepatology* 2000; 31:1061.
147. Brett BT et al. Primary prophylaxis of variceal bleeding in cirrhosis. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2001;13:349.
148. Groszmann RJ et al. Beta-blockers to prevent gastroesophageal varices in patients with cirrhosis. *N Engl J Med* 2005; 353:2254.
149. Uribe M et al. Portal-systemic encephalopathy and gastrointestinal bleeding after cardioselective beta-blocker (metoprolol) administration to patients with portal hypertension. *Arch Med Res* 1995; 26:221.
150. Talwalkar JA et al. An evidence-based medicine approach to beta-blocker therapy in patients with cirrhosis. *Am J Med* 2004; 116:759.
151. Pascal JP et al. Propranolol in the prevention of first upper gastrointestinal tract hemorrhage in patients with cirrhosis of the liver and esophageal varices. *N Engl J Med* 1987; 317:856.
152. Sarin SK et al. Endoscopic variceal ligation plus propranolol versus endoscopic variceal ligation alone in primary prophylaxis of variceal bleeding. *Am J Gastroenterol* 2005; 100:797.
153. Abraczinskas DR et al. Propranolol for the prevention of first esophageal variceal hemorrhage: a life-time commitment? *Hepatology* 2001; 34:1096.
154. Angelico M et al. Effects of isosorbide-5-mononitrate compared with propranolol on first bleeding and long-term survival in cirrhosis. *Gastroenterology* 1997; 113:1632.
155. Garcia-Pagan JC et al. Isosorbide mononitrate in the prevention of first variceal bleed in patients who cannot receive beta-blockers. *Gastroenterology* 2001; 121:908.
156. Vorobioff J et al. Propranolol compared with propranolol plus isosorbide dinitrate in portal-hypertensive patients: long-term hemodynamic and renal effects. *Hepatology* 1993; 18:477.
157. Merkel C et al. Randomised trial of nadolol alone or with isosorbide mononitrate for primary prophylaxis of variceal bleeding in cirrhosis. Gruppo-Trivenetoper L'ipertensione portale(GTIP). *Lancet* 1996; 348:1677.
158. Colombo M et al. Beta-blockade prevents recurrent gastrointestinal bleeding in well-compensated patients with alcoholic cirrhosis: a multicenter randomized controlled trial. *Hepatology* 1989; 9:433.
159. dela Pena J et al. Variceal ligation plus nadolol compared with ligation for prophylaxis of variceal re-bleeding: a multicenter trial. *Hepatology* 2005; 41:572.
160. Gonzalez-Suarez B et al. Pharmacologic treatment of portal hypertension in the prevention of community-acquired spontaneous bacterial peritonitis. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2006; 18:49.

161. Escorsell A. TIPS versus drug therapy in preventing variceal rebleeding in advanced cirrhosis: a randomized controlled trial. *Hepatology* 2002; 35:385.
162. Ong JP et al. Hepatic encephalopathy. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2001; 13:325.
163. Abou-Assi S et al. Hepatic encephalopathy. Metabolic consequence of cirrhosis often is reversible. *Postgrad Med* 2001; 109:52.
164. Clemmesen JO et al. Cerebral herniation in patients with acute liver failure is correlated with arterial ammonia concentration. *Hepatology* 1999; 29:648.
165. Wright G et al. Management of hepatic encephalopathy in patients with cirrhosis. *Best Pract Res Clin Gastroenterol* 2007; 21:95.
166. Als-Nielsen B et al. Branched-chain amino acids for hepatic encephalopathy. *Cochrane Database Syst Rev* 2003; (2):CD001939.
167. James JH. Branched chain amino acids in hepatic encephalopathy. *Am J Surg* 2002; 183:424.
168. Schafer DF et al. Potential neural mechanisms in the pathogenesis of hepatic encephalopathy. *Prog Liver Dis* 1982; 7:615.
169. Jones EA et al. The involvement of ammonia with the mechanisms that enhance GABA-ergic neurotransmission in hepatic failure. *Adv Exp Med Biol* 1997; 420:75.
170. Basile AS et al. Ammonia and GABA-ergic neurotransmission: interrelated factors in the pathogenesis of hepatic encephalopathy. *Hepatology* 1997; 25:1303.
171. Butterworth RF. Hepatic encephalopathy: a neuropsychiatric disorder involving multiple neurotransmitter systems. *Curr Opin Neurol* 2000; 13:721.
172. Haussinger D et al. Hepatic encephalopathy in chronic liver disease: a clinical manifestation of astrocyte swelling and low-grade cerebral edema? *J Hepatol* 2000; 32:1035.
173. Gerber T et al. Hepatic encephalopathy in liver cirrhosis: pathogenesis, diagnosis and management. *Drugs* 2000; 60:1353.
174. Blei AT. Diagnosis and treatment of hepatic encephalopathy. *Baillieres Best Pract Res Clin Gastroenterol* 2000; 14:959.
175. Plauth M et al. ESPEN Guidelines on Enteral Nutrition: liver disease. *Clin Nutr* 2006; 25:285.
176. Plauth M et al. ESPEN guidelines for nutrition in liver disease and transplantation. *Clin Nutr* 1997; 16:43.
177. Marsano LS et al. Current nutrition in liver disease. *Curr Opin Gastroenterol* 2002; 18:246.

178. Heyman JK et al. Dietary protein intakes in patients with hepatic encephalopathy and cirrhosis: current practice in NSW and ACT. *Med J Aust* 2006; 185:542.
179. Cordoba J et al. Normal protein diet for episodic hepatic encephalopathy: results of a randomized study. *J Hepatol* 2004; 41:38.
180. Blei AT et al. Practice Parameters Committee of the American College of Gastroenterology. *Am J Gastroenterol* 2001; 96:1968.
181. Orlandi F et al. Comparison between neomycin and lactulose in 173 patients with hepatic encephalopathy: a randomized clinical study. *Dig Dis Sci* 1981; 26:498.
182. Als-Nielsen B et al. Non-absorbable disaccharides for hepatic encephalopathy: systematic review of randomised trials. *BMJ* 2004; 328:1046.
183. Festi D et al. Management of hepatic encephalopathy: focus on antibiotic therapy. *Digestion* 2006; 73(Suppl1):94.
184. Williams R et al. Rifaximin, a nonabsorbed oral antibiotic, in the treatment of hepatic encephalopathy: antimicrobial activity, efficacy, and safety. *Rev Gastroenterol Disord* 2005; 5(Suppl1):S10.
185. Miglio F et al. Rifaximin, a non-absorbable rifamycin, for the treatment of hepatic encephalopathy. A double-blind, randomised trial. *Curr Med Res Opin* 1997; 13:593.
186. Bucci L et al. Double-blind, double-dummy comparison between treatment with rifaximin and lactulose in patients with medium to severe degree hepatic encephalopathy. *Curr Med Res Opin* 1993; 13:109.
187. Als-Nielsen B et al. Benzodiazepine receptor antagonists for acute and chronic hepatic encephalopathy. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2001; CD002798.
188. Laccetti M et al. Flumazenil in the treatment of acute hepatic encephalopathy in cirrhotic patients: a double blind randomized placebo controlled study. *Dig Liver Dis* 2000; 32:335.
189. Arroyo V et al. Advances in the pathogenesis and treatment of type-1 and type-2 hepatorenal syndrome. *J Hepatol* 2007; 46:935.
190. Cardenas A et al. Therapy insight: management of hepatorenal syndrome. *Nat Clin Prac Gastroenterol Hepatol* 2006;3:338.
191. Arroyo V et al. New treatments of hepato renal syndrome. *Semin Liver Dis* 2006; 26:254.
192. Salerno F et al. Diagnosis, prevention and treatment of the hepatorenal syndrome in cirrhosis. A consensus workshop of the international ascites club. *Gut* 2007; 56:1310.

193. Alessandria C et al. MELD score and clinical type predict prognosis in hepatorenal syndrome: relevance to liver transplantation. *Hepatology* 2005; 41:1282.
194. Solanki P et al. Beneficial effects of terlipressin in hepatorenal syndrome: a prospective, randomized placebo-kontrolled clinical trial. *J Gastroenterol Hepatol* 2003; 18:152.
195. Moreau R et al. Diagnosis and treatment of acute renal failure in patients with cirrhosis. *Best Pract Res Clin Gastroenterol* 2007; 21:111.
196. Angeli P et al. Reversal of type 1 hepatorenal syndrome with the administration of midodrine and octreotide. *Hepatology* 1999; 29:1690.
197. Duvoux C et al. Effects of noradrenalin and albumin in patients with type I hepatorenal syndrome: a pilot study. *Hepatology* 2002; 36:374.
198. Gines P et al. Hepatorenal syndrome. *Lancet* 2003; 362:1819.
199. Francoz C et al. Indications of liver transplantation in patients with complications of cirrhosis. *Best Pract Res Clin Gastroenterol* 2007; 21:175.

Personal Use Only