

# **BAB 1**

## **PENDAHULUAN**

### **1.1 Latar belakang**

Pada masa kini semakin banyak penyakit-penyakit berbahaya yang menyerang dan mengancam kehidupan manusia, salah satunya adalah penyakit sirosis hepatis. Sirosis hepatis adalah penyakit hati kronik dan progresif, yang ditandai dengan pembentukan jaringan fibrosis (skar) dan nodul (Black & Hawks, 2005). Sirosis terjadi ketika aliran darah, cairan empedu, dan hasil metabolisme hati terganggu oleh adanya fibrosis, perubahan sel-sel hati (hepatosit), kantong empedu, saluran pembuluh darah, dan sel-sel retikuler. Sirosis merupakan tahap akhir dari berbagai macam gangguan hati (Sargent, 2009).

Berdasarkan data dari WHO tahun 2004 sirosis menempati urutan kedelapan belas penyebab kematian dengan jumlah kematian 800.000 kasus dengan prevalensi 1,3%. Di Amerika Serikat pada tahun 2007, sirosis hati menyebabkan 29.165 kematian dengan angka kematian 9,7 per 100.000 orang. Sedangkan di Eropa sirosis menyebabkan 170.000 kematian per tahun dengan prevalensi 1,8% (EASL, 2013). Di Indonesia, prevalensi terjadinya sirosis hepatis cukup tinggi yaitu 41% (Adjei dkk, 2005). Grafik sepuluh besar penyakit di Sub Instalasi Rawat Inap A Rumah Sakit Pusat Angkatan Darat (RSPAD) Gatot Soebroto bulan maret 2013 menggambarkan bahwa sirosis hepatis menduduki peringkat delapan dari sepuluh penyakit yang paling sering terjadi. Selama bulan mei 2013 di ruang perawatan umum lantai 6 RSPAD Gatot Soebroto, terdapat 5 pasien dengan diagnosis sirosis hepatis dan satu di antaranya meninggal dunia. Selain itu, satu pasien dengan gagal ginjal kronik dan hepatitis C juga meninggal dunia dan diperkirakan sudah mengalami komplikasi gagal ginjal

kronik dengan sirosis hepatis. Kemampuan pasien sirosis hepatis untuk bertahan tergantung pada tingkat keparahan penyakit yang ditentukan dari nilai *The Child-Pugh Score*, berdasarkan kriteria biokimia dan klinis seperti serum bilirubin, asites, ensefalopati, dan nutrisi (Alwi dkk, 2006). Tingkat A (nilai 5-6) mempunyai kemampuan bertahan sebesar 84%, tingkat B (nilai 7-9) = 62%, sedangkan tingkat C (nilai 10-15) = 42% (Sargent, 2009).

Penyakit sirosis hati yang berlanjut progresif akan menyebabkan berbagai komplikasi dan salah satu komplikasinya adalah hepatic ensefalopati. Hepatic ensefalopati merupakan sindrom neuropsikiatri pada penderita sirosis yang ditandai oleh kekacauan mental, tremor otot dan *flapping tremor* yang disebut sebagai *asteriksis*. Kematian akibat hepatic ensefalopati cukup tinggi sekitar  $\pm 60\%$  dari seluruh kasus sirosis. Di Amerika Serikat Insiden hepatic ensefalopati terjadi sekitar 21.000 pasien tiap tahunnya (EASL, 2013).

Ensefalopati hepatic (EH) dapat didefinisikan sebagai gangguan dalam fungsi sistem saraf pusat karena insufisiensi hati. Definisi yang luas ini mencerminkan adanya spektrum manifestasi neuropsikiatri terkait dengan berbagai mekanisme patofisiologis. Saat ini baik gagal hati akut dan kronis, manifestasi neuropsikiatri berpotensi reversibel (Andres, 2001).

Sebagian besar hepatic ensefalopati disebabkan oleh zat-zat toksik di antaranya adalah amoniak (Chung & Podolsky, 2008). Amoniak secara normalnya akan diabsorpsi dan didetoksifikasi dalam hati melalui konversi menjadi urea dan dikeluarkan melalui ginjal dalam bentuk urin. Akibat kegagalan hepatoseluler, kadar amonia yang meningkat memasuki sirkulasi sistemik (Price, 2005). Tingginya amoniak tersebut dapat mengganggu kerja otak dan menyebabkan pembentukan *false neurotransmitter* sehingga menyebabkan terjadinya ensefalopati hepatic (Chung & Podolsky, 2008). Pada keadaan ensefalopati hepatic dapat terjadi pula gangguan asam amino,

yaitu meningkatnya asam amino aromatik seperti fenil alanin, tirosin, triptofan, metionin glutamat dan berkurangnya asam amino rantai bercabang seperti leusin, isoleusin dan valin. Seperti yang diketahui bahwa bahan asam amino ini merupakan bahan pembentukan neurotransmitter untuk sistem saraf pusat. Berkurangnya asam amino rantai bercabang disebabkan karena pengambilan sumber energi dari glukosa dan bahan-bahan keton yang didapatkan dari hati jauh berkurang. Dimana akan terjadi peningkatan asam amino aromatik akibat katabolik jaringan otot penderita ensefalopati hepatic, sehingga pemberian asam amino rantai bercabang akan mengurangi kadar asam amino aromatik dalam darah (Sulaiman, 2007).

Pemberian terapi pada pasien ensefalopati hepatic ditujukan untuk meminimalisir dan mencegah tanda-tanda klinis hepatic ensefalopati yang lebih parah. Secara umum tatalaksana pasien dengan koma hepatic adalah memperbaiki oksigenasi jaringan, pemberian vitamin terutama vitamin B, memperbaiki keseimbangan elektrolit dan cairan, pemberian nutrisi secara parenteral dan enteral serta menjaga agar tidak terjadi dehidrasi. Terapi yang digunakan adalah laktulosa, asam amino rantai cabang, antibiotik (Sudoyo, 2006).

Penatalaksanaan lini pertama ensefalopati hepatic adalah dengan terapi menggunakan laktulosa yang merupakan lini pertama dalam penatalaksanaan ensefalopati hepatic (Riggio, 1990). Laktulosa diubah menjadi monosakarida oleh flora normal yang digunakan sebagai sumber makanan sehingga pertumbuhan flora normal usus akan menekan bakteri lain yang menghasilkan urease. Proses ini menghasilkan asam laktat dan juga memberikan ion hidrogen pada amonia sehingga terjadi perubahan molekul dari amonia ( $\text{NH}_3$ ) menjadi ion amonium ( $\text{NH}_4^+$ ).

Pada keadaan ensefalopati hepatic dapat terjadi pula gangguan asam amino, yaitu meningkatnya asam amino aromatik seperti fenilalanin, tirosin, triptofan, metonin glutamat dan berkurangnya asam amino rantai bercabang seperti leusin, isoleusin dan valin. Pada keadaan normal rasio perbandingan AARC/AAA adalah 3:1 atau 4:1 pada tiap individu sedangkan pada keadaan hepatic ensefalopati rasio perbandingan AARC/AAA adalah 1:1 (Fisher, 1976).

Kerusakan jaringan hati pada sirosis hepatic akan menurunkan fungsinya dalam menyimpan cadangan energi berupa glikogen. Akibatnya, untuk memenuhi kebutuhan energi dan mempertahankan kadar glukosa, tubuh menggunakan alur metabolisme alternatif, berupa perubahan metabolisme lemak dan protein. Glukosa akan dipertahankan melalui glikogenolisis, lipolisis, dan glukoneogenesis. Dampaknya, terjadi degradasi protein yang ada di otot, yaitu asam amino glukogenik, terutama asam amino rantai cabang (AARC) yang membentuk alanin melalui proses transaminase. Alanin masuk ke dalam siklus glukosa alanin, menghasilkan glukosa sebagai sumber energi. Singkatnya, kerusakan sel hati akan menurunkan konsentrasi AARC, karena digunakan sebagai sumber energi. AARC diperlukan pula untuk eliminasi amonia yang meningkat. Eliminasi amonia menjadi glutamin memerlukan glutamat atau asam glutamik, sedangkan AARC merupakan prekursor glutamat. Ini akan menyebabkan makin menurunnya kadar AARC. Di sisi lain, asam amino aromatik (AAA) meningkat karena tidak dimetabolisme oleh sel hati yang rusak. Akibatnya rasio AARC/AAA menurun, dan dapat menyebabkan terjadinya ensefalopati hepatic. Terapi nutrisi yang adekuat akan memperbaiki status nutrisi pasien. Comafusin merupakan asam amino esensial yang terdiri dari leusin, isoleusin, dan valin, yang banyak terkandung dalam susu, produk susu, dan makanan nabati. Pemberian AARC comafusin pada sirosis

hepatik dengan ensefalopati sub-klinis dapat mencegah ensefalopati yang lebih berat. Suplementasi AARC juga memperbaiki rasio AARC/AAA sehingga status protein membaik dan mencegah katabolisme otot (Yamauchi, 2001).

Pemberian comafusin ini diharapkan akan menormalkan keseimbangan asam amino sehingga neurotransmitter asli dan palsu akan berimbang dan kemungkinan dapat meningkatkan metabolisme amoniak di otot. Tujuan pemberian AARC comafusin pada koma hepatik (hepatik ensefalopati) antara lain adalah untuk mendapatkan energi yang dibutuhkan tanpa memperberat fungsi hati, mengurangi asam amino aromatik dalam darah, memperbaiki sintesis katekolamin pada jaringan perifer dan pemberian asam amino rantai cabang dengan dekstrosa hipertonik akan mengurangi hiperaminoacidemia dan sebagai hasilnya akan meringankan koma hepatik akibat membaiknya keseimbangan nitrogen dan normalisasi plasma asam amino (Sudoyo, 2006).

## **1.2 Rumusan Masalah**

Dari latar belakang di atas dapat dirumuskan suatu permasalahan yaitu: bagaimanakah pola penggunaan comafusin pada pasien ensefalopati hepatik rawat inap di RSUD Kabupaten Sidoarjo ?

## **1.3 Tujuan Penelitian**

### *1.3.1 Tujuan Umum*

Menganalisis pola penggunaan comafusin hepar pada pasien ensefalopati hepatik.

### *1.3.2. Tujuan Khusus*

Tujuan khusus dari penelitian ini adalah :

Menganalisis pola penggunaan comafusin meliputi jenis, dosis, frekuensi, interval, lama penggunaan yang dikaitkan dengan data klinik dan data laboratorium pada pasien ensefalopati hepatic.

## **1.4. Manfaat**

*1.4.1.* Penelitian yang dilakukan ini diharapkan dapat memberikan gambaran mengenai pola penggunaan comafusin pada pasien ensefalopati hepatic sehingga dapat dimanfaatkan sebagai sarana evaluasi dan pengawasan penggunaan obat pada pasien, serta sebagai bahan masukan atau referensi bagi peneliti selanjutnya.

*1.4.2.* Bagi farmasis yang bergerak dalam bidang pelayanan, diharapkan dapat meningkatkan kualitas asuhan kefarmasian kepada pasien.