

BAB 1

PENDAHULUAN

1.1 Latar Belakang

Sirosis hati merupakan stadium akhir kerusakan hati kronis yang terjadi akibat rusaknya sel-sel hati dalam jangka waktu yang lama. Kerusakan sel-sel hati ditandai dengan terbentuknya jaringan parut (fibrosis) disertai dengan pembentukan nodul yang menyebabkan terjadinya perubahan struktur pada organ hati. Adanya perubahan struktur inilah yang dapat menyebabkan fungsi hati menjadi tidak normal (Dipiro, 2020).

Penyakit sirosis hati menjadi penyebab hampir 40.326 kematian di Amerika pada tahun 2015. Pendarahan varises akut dan *Spontaneous Bacterial Peritonitis* (SBP) adalah salah satu komplikasi sirosis yang sangat mengancam jiwa. Kondisi terkait yang menyebabkan morbiditas signifikan termasuk asites dan ensefalopati hepatic. Sekitar 50% pasien dengan sirosis berkembang menjadi asites selama 10 tahun pengamatan dan, dalam waktu 2 tahun, hampir setengah dari pasien yang mengalami asites meninggal dunia (Dipiro, 2020).

Salah satu manifestasi klinis dari sirosis hati adalah ensefalopati hepatic. Ensefalopati hepatic dapat didefinisikan sebagai gangguan fungsional otak yang disebabkan oleh insufisiensi hati dengan spektrum keparahan gejala yang luas mulai dari perubahan subklinis hingga koma (Said, 2019). Terjadinya ensefalopati hepatic didasari adanya akumulasi dari berbagai toksin ke dalam peredaran darah yang melewati sawar darah otak. Tingkat keparahan yang muncul dari ensefalopati hepatic dapat berbeda-beda sehingga mempengaruhi kondisi penderita (Cordoba, 2011).

Terdapat berbagai metode penilaian keparahan ensefalopati hepatic diantaranya *West Haven Scale* (WHS), *Hepatic Encephalopathy Scoring*

Algorithm (HESA), *Glasgow Coma Scale* (GCS), *Portal-Systemic Encephalopathy index* (PSE index), tes neuropsikologi, dan tes neurofisiologis. Berdasarkan *West Haven Criteria* terdapat empat tingkatan keparahan HE berdasarkan perubahan kesadaran, fungsi intelektual, perilaku, dan tanda-tanda neuromuskular. Skala ini mencakup beberapa manifestasi untuk setiap tahap menggunakan skala secara intuitif (0 = tidak adanya HE, I = manifestasi ringan, II = manifestasi sedang, III = manifestasi parah, IV = koma). Skala secara intuitif membuat penilaian HE menjadi subyektif, sehingga memiliki kecenderungan hasil penilaian yang berbeda-beda. Tingkat keparahan ensefalopati hepatic membutuhkan penilaian yang tepat dari fungsi neurologis dan hati sehingga diperlukan skor penilaian yang lebih objektif salah satunya menggunakan *Hepatic Encephalopathy Scaling Algorithm* (HESA). HESA menerapkan cara-cara objektif untuk mengukur parameter skala *West Haven*. HESA menggunakan indikator klinis yang dikombinasikan dengan alat neuropsikologis yang divalidasi dan kriteria yang ditentukan untuk setiap tahap. Salah satu karakteristik baik yang menguntungkan dari HESA adalah mampu mengidentifikasi tingkatan HE yang rendah (*grade* I dan II) lebih tepat (Cordoba, 2011).

Penatalaksanaan terapi yang direkomendasikan untuk pengobatan ensefalopati hepatic antara lain yaitu *Nonabsorbable disaccharides* (NAD), rifaximin, sodium benzoat, gliserol fenilbutirat, *L-Ornithine L-Aspartate* (LOLA), *L-Ornithine phenylacetate*, *branched-chain amino acids*, acetyl-L-carnitine, L-arginin, probiotik, zink, thiamine, *vegetable- or dairy- based high-protein diet*, *strict diabetes control* (Said, 2019). Pengobatan untuk HE terutama difokuskan pada pengurangan konsentrasi amonia darah melalui terapi obat yang ditujukan untuk menghambat produksi amonia atau meningkatkan pembuangannya (Dipiro, 2020).

Laktulosa merupakan pencahar osmotik disakarida sintetis yang

biasa digunakan dalam pengobatan sembelit dan ensefalopati hepatic. Laktulosa dipecah oleh bakteri kolon terutama menjadi asam laktat. Pemecahan ini memberikan efek osmotik lokal di usus besar yang mengakibatkan peningkatan curah feses dan stimulasi peristaltik. Efek osmotik ini timbul dalam waktu hingga 48 jam. Ketika dosis yang lebih besar diberikan untuk ensefalopati hepatic, pH di usus besar akan berkurang secara signifikan dan terjadi penurunan penyerapan ion amonium dan senyawa nitrogen beracun lainnya yang menyebabkan penurunan konsentrasi amonia darah dan peningkatan fungsi mental (Sweetman, 2009).

Penelitian dari Shehata *et al.* (2018) membandingkan efektivitas laktulosa vs PEG. Kelompok 1 (n=50) menerima 20-30 ml laktulosa per oral atau selang nasogastrik (tiga dosis dalam 24 jam), 200 ml enema retensi, ditambah enema air biasa setiap 4 jam. Kelompok 2 (n=50) menerima PEG, pasien dengan BB hingga 75 kg menerima 3 bungkus, pasien yang BB nya lebih dari 75 kg menerima 4 bungkus sebagai dosis tunggal secara oral, satu gelas (250 ml)/15 menit untuk menyelesaikan dosis selama 3-4 jam (setiap bungkus 64 g dilarutkan dalam 1 L air), atau melalui selang nasogastrik dengan kecepatan 20-30 ml/menit. Hasil penelitian menunjukkan kelompok laktulosa sebanyak 72% pasien membaik dengan satu atau lebih *grade* HESA. Kelompok 2 yang menerima PEG, 94% pasien membaik dengan satu atau lebih skor HESA. Hasil penelitian, PEG lebih signifikan menurunkan skor HESA dalam waktu 24 jam dibandingkan laktulosa.

Penelitian dari Rahimi *et al.* (2014) membandingkan efektivitas laktulosa vs PEG. Kelompok 1 (n=25) menggunakan 20-30 g per oral atau melalui selang nasogastrik (3 dosis atau lebih dalam 24 jam) atau 200 g melalui selang rektal jika asupan oral tidak memungkinkan atau tidak

memadai. Kelompok 2 (n=25) diberikan 4 L PEG per oral atau melalui selang nasogastrik. Sembilan dari 25 total pasien dalam kelompok laktulosa (36%) mengalami peningkatan 1 grade HESA; 3 (12%) meningkat 2 grade; dan 1 (4%) meningkatkan 3 grade HESA dalam 24 jam; 12 dari 25 pasien tidak mengalami perbaikan (48%). Hanya 2 (8%) yang memiliki skor HESA 0 pada 24 jam. Pada kelompok PEG, 10 dari 23 pasien meningkat 1 grade HESA pada 24 jam (43%); 9 (39%) sebanyak 2 grade; dan 1 (4%) sebanyak 3 grade; 2 (9%) dari 23 pasien yang menerima PEG tidak mengalami perbaikan. 10 pasien dalam kelompok PEG (43%) memiliki skor HESA nol pada 24 jam. Hasil penelitian menunjukkan PEG menyebabkan resolusi HE lebih cepat daripada terapi laktulosa.

Berdasarkan data pendukung dan hasil pada penelitian yang dikutip, maka dari itu peneliti ingin mengetahui dan memperkuat informasi apakah laktulosa yang sudah banyak digunakan dalam pengobatan ensefalopati hepatic benar memiliki efektivitas yang lebih baik dalam menurunkan skor *Hepatic Encephalopathy Scoring Algorithm* (HESA). Hasil dari penelitian ini diharapkan dapat memberikan informasi kepada para klinisi dan farmasi untuk dapat memberikan terapi ensefalopati hepatic yang optimal dan efek samping yang minimal. Pada penelitian ini, pencarian dilakukan melalui PubMed dengan menggunakan *MeSH* (*medical subject headings*) dan PICO (*problem, intervention, comparison dan outcome*) serta melalui Google Scholar menggunakan kata kunci yang sesuai.

1.2 Rumusan Masalah

1. Berdasarkan latar belakang maka dalam penelitian ini dapat dirumuskan masalah sebagai berikut :

2. Bagaimana efektivitas penggunaan laktulosa pada penderita sirosis hati yang disertai dengan ensefalopati hepatic berdasarkan parameter penurunan skor pada *Hepatic Encephalopathy Scoring Algorithm* (HESA) ?

1.3 Tujuan

Adapun tujuan dari penelitian ini adalah sebagai berikut :

1. Untuk mengetahui efektivitas penggunaan laktulosa pada penderita sirosis hati yang disertai dengan ensefalopati hepatic berdasarkan parameter penurunan skor pada *Hepatic Encephalopathy Scoring Algorithm* (HESA) ?

1.4 Manfaat

1. Bagi Pasien

Hasil penelitian ini diharapkan dapat memberikan informasi dan pengetahuan mengenai efektivitas penggunaan laktulosa pada pasien sirosis hati yang disertai dengan ensefalopati hepatic.

2. Bagi Fakultas/Universitas

Hasil penelitian ini diharapkan dapat menjadi salah satu sumber informasi dan dapat memberikan masukan yang bermanfaat serta dapat menjadi bahan acuan bagi peneliti- peneliti selanjutnya khususnya mahasiswa di jurusan farmasi.

3. Bagi Peneliti

Dapat menambah atau meningkatkan pengetahuan mengenai efektivitas penggunaan laktulosa pada pasien sirosis hati dengan ensefalopati hepatic serta meningkatkan kualitas asuhan kefarmasian untuk menunjang pemberian terapi yang lebih baik terhadap pasien.