

BAB II

TINJAUAN PUSTAKA

A. DISFUNGSI HATI DIRUANG RAWAT INTENSIF

Disfungsi hati mempunyai peran yang penting terhadap morbiditas dan mortalitas penderita di ruang perawatan intensif. Lima puluh persen penderita yang dirawat di ICU mengalami disfungsi hati dalam berbagai derajat. Walaupun cedera hati memainkan peran penting pada kematian di ruang ICU, namun sering tidak dilakukan penilaian terhadap hal tersebut.¹

Faktor-faktor yang berperan terhadap terjadinya disfungsi hati adalah: metabolik, hemodinamik, dan faktor inflamasi. Kondisi-kondisi klinik yang memicu terjadinya disfungsi hati antara lain: syok hemoragik, syok septik, disfungsi organ multipel, *acute respiratory dysfunction*, gangguan metabolik, disfungsi otot jantung, infeksi virus hepatitis, tindakan terapi tranfusi masif, nutrisi parenteral, pemberian immunosupresan, dan obat-obatan tertentu.²

Hati menderita sebagai akibat dari syok, sepsis, keadaan-keadaan yang mengubah parameter sirkulasi hati, suplai oksigen dan respon inflamasi di tingkat sel. Terlebih lagi, hati merupakan pengendali dari metabolik yang mana memicu klirens dan produksi mediator inflamasi, membersihkan bakteri, dan mensintesa protein fase akut.¹

Salah satu penilaian prediksi *outcome* penderita kritis adalah dengan menentukan skor *Sequential Organ Failure Assessment* (SOFA). Skor SOFA tersebut dipergunakan untuk memprediksi kematian pada penderita yang di rawat di ruang perawatan intensif. Penilaian SOFA berdasarkan: pernafasan, koagulasi, fungsi hati, kardiovaskuler, sistem syaraf pusat dan fungsi ginjal. Penilaian fungsi hati dengan menghitung bilirubin, bilirubin total > 1,2 mg/dl

memberikan skor 1, bilirubin ≥ 2 mg/dl memberikan skor 2 atau lebih. Pemberian inotropik memberikan penilaian skor 2 atau lebih.⁹

Iskemik hepatitis berkembang dari syok dan ini ditandai dengan peningkatan konsentrasi plasma aminotransferase. Ikterus di ICU timbul kemudian pada penyakit kritis, terutama pada pasien yang mengalami trauma dan sepsis. Secara umum dilaporkan abnormalitas biokimia adalah terjadinya hiperbilirubinemia terkonjugasi.²

Kondisi klinik penderita memberikan dugaan bahwa iskemik hati dan aksi hepatotoksik dari mediator inflamasi adalah etiologi utama dari disfungsi hati. Timbal balik antara hepatosit, sel kupffer dan sel endotel, respon inflamasi yang di mediasi oleh TNF- α , merupakan pusat dari berkembangnya kerusakan hati.¹

Walaupun pemeriksaan aminotransferase, studi koagulasi, glukosa, laktat, dan bilirubin dapat mendeteksi rusaknya hati, namun hanya dapat menggambarkan sebagian dari patofisiologi yang mendasari. Adanya ikterus dan derajat ikterus berhubungan dengan peningkatan mortalitas pada penderita yang dirawat di ICU bukan karena penyakit hati.¹

Pendekatan terapi pada syok hati terfokus pada faktor yang memicu. Resusitasi, terapi sepsis yang tepat, pengendalian metabolisme, pengendalian parameter sirkulasi, evaluasi nutrisi parenteral, evaluasi ventilator mekanik, dapat mencegah insidensi dan beratnya disfungsi hati.^{1,2}

B. PERAN BILIRUBIN

Bilirubin merupakan produk katabolisme hemoglobin oleh Sistem Retikuloendotelial. Di hati *UDP glukoronil transferase* akan mengikat bilirubin tak terkonjugasi menjadi bilirubin terkonjugasi yang kemudian akan diekskresikan ke kandung empedu. Pada orang sehat, bilirubin terkonjugasi tidak meningkat pada serum karena proses ekskresinya yang cepat. Kadar bilirubin terkonjugasi akan meningkat manakala hepar kehilangan separuh kapasitas kemampuan sekresinya. Oleh karena itu adanya peningkatan bilirubin terkonjugasi biasanya merupakan petanda adanya kegagalan atau penyakit hati.¹⁰

Pada pasien-pasien dengan penyakit kritis, disfungsi hati telah dihubungkan dengan tipe “*ICU jaundice*” disebabkan karena gangguan transport bilirubin terkonjugasi dari hepatosit, dan akan berakibat menjadi kolestasis intrahepatal¹¹ dan peningkatan kadar bilirubin terkonjugasi serum.

Disfungsi hati pada penderita kritis dapat dinilai dengan berbagai parameter. Hipoalbuminemia dan pemanjangan PPT memiliki spesifisitas yang tidak adekuat pada pasien-pasien yang dirawat di ICU, dan peningkatan aminotransferase merupakan tanda dari nekrosis hepatosit dibandingkan dengan disfungsi hepatoseluler. *Indocyanin green clearance* dan pembentukan *monoethylglycinexylidide* dari lidocain merupakan *parameter flow dependent* dengan variabilitas yang cukup tinggi pada pasien dengan penyakit kritis.¹² Walaupun bilirubin tidak terlalu merefleksikan sepenuhnya spektrum kapasitas fungsi hepatosit, namun bilirubin telah banyak digunakan dalam sistem skor disfungsi organ⁵. Salah satu keterbatasan bilirubin adalah *time lag* antara trauma hepar dan terjadinya hiperbilirubinemia. Hal ini dapat ditiadakan dengan menyadari faktor-faktor risiko yang berpotensi terhadap terjadinya disfungsi hati yang terjadi pada awal minggu sebelum timbulnya peningkatan kadar bilirubin.

Hiperbilirubinemia tak terkonjugasi disebabkan oleh keadaan-keadaan sebagai berikut: hemolisis, sindroma Gilbert's, reabsorpsi hematoma, eritropoesis yang tidak efektif. Hiperbilirubinemia terkonjugasi disebabkan karena hal-hal sebagai berikut: obstruksi duktus biliaris, hepatitis (oleh sebab apapun), sirosis, penyakit kolestasis autoimun, nutrisi parenteral total, toksin obat-obatan, *Vanishing bile duct syndrome*.¹⁰

C. FAKTOR YANG BERHUBUNGAN DENGAN DISFUNGSI HATI

Hepatitis Hipoksia

Hepar mendapatkan aliran darah dari 2 sistem pembuluh darah: arteri hepatica dan vena porta. Aliran hepatic selama syok diatur oleh regulasi dari respon buffer arteri hepatica, melalui dilatasi arteri hepatica ketika MAP kurang dari 50 mmHg. Kompensasi aliran arteria hepatica dapat mengkompensasi sampai 20-30%. Kompensasi didefinisikan sebagai *oxygen delivery* yang meningkat dalam arteria hepatica dibandingkan sistem porta. Jadi kemampuan suplai oksigen dapat mampu sampai kehilangan darah 30%. Buffer ini menutupi selama endotoksemia awal ketika aliran darah menurun sampai dibawah titik kritis dan membaik sebagian pada beberapa jam kemudian.¹

Berdasarkan mekanisme tersebut, ketika mikrosirkulasi hepatic telah sampai batas kritis, maka terjadi pemicuan iskemi seluler, dan akan memicu terjadinya cedera hati dan disfungsi hati. Pada saat yang sama, endotel terjadi vasokonstriksi, termasuk hati, dan kondisi tersebut merupakan antagonis dari sintesis *nitric acid* (NO) oleh sel endotel. Aktivitas NO adalah sebagai inhibitor atau agonis dari kejadian sel signaling di hati. Secara umum NO menjaga mikrosirkulasi hati dan integritas endotel, ketika induksi NO sintase terjadi produksi NO dapat menguntungkan maupun merugikan.^{13,14}

Kekurangan oksigen yang terjadi pada pasien perdarahan yang dirawat di ICU memicu cedera hati dan memberikan kontribusi kematian. Adanya hipoksia dan aliran rendah yang lama memicu *depleksi* (penurunan) ATP dan nekrosis perisentral. Perbaikan suplai oksigen dan ATP setelah hipoksia sesaat akan memicu apoptosis perisentral. Pada penelitian *Henrickson* (2003) didapatkan 4 penyebab: Decompensasi cordis, gagal jantung akut, gagal napas kronik eksaserbasi dan syok septik.¹³

Pada beberapa kasus hepatitis hipoksia timbul segera setelah penurunan perfusi disebabkan oleh syok, perdarahan, resusitasi, atau *low output* dari syok septik. Hipoksia hati dapat terjadi oleh karena pemberian PEEP yang terlalu tinggi (>12 cm H₂O) setelah PEEP diturunkan menjadi 5-12 cm H₂O hipoksia akan berkurang.¹⁵

1. Sepsis

Sepsis berhubungan dengan iskemi hati dan trauma reperfusi. Aliran darah splanknik, aliran dan kebutuhan oksigen akan meningkat baik pada kasus gagal hati akut maupun sepsis. Kemampuan hati untuk mengambil oksigen, pada kondisi ekstrim, membuat hati cenderung hipoksia.¹ Walaupun *cardiac output* akan meningkat selama sepsis, namun aliran ini tidak sepenuhnya terdistribusi. Penelitian oleh Winslow dkk menemukan adanya penurunan aliran darah ke miokard, otot-otot rangka, lambung, duodenum, usus besar dan pankreas. Sementara aliran darah ke otak dan ginjal masih dipertahankan. Penurunan aliran splanknik tetap terjadi walaupun *cardiac output* tetap dapat dipertahankan.¹⁶ Oksigenasi jaringan splanknik pada syok septik sangat berat, hal ini ditunjukkan dengan adanya penggunaan oksigen jaringan yang meningkat dan menurunnya ambilan oksigen¹.

Produksi sitokin dan pembentukan *reactive oxygen species* (ROS), keduanya bertanggungjawab terhadap meningkatnya penggunaan oksigen. Pengaturan antara aliran arteri

dan vena terganggu pada sepsis walaupun surah jantung meningkat. Walaupun suplai oksigen adekuat pada sebagian besar pasien sepsis, tetapi adanya gradien yang tinggi antara tekanan oksigen vena campuran (*mixed venous*) dan vena hepatica melebihi dari 10% tidak akan mencukupi kebutuhan oksigen yang sesungguhnya dan berisiko untuk terjadinya cedera hati. Dapat disimpulkan disfungsi hati merupakan akibat turunnya suplai oksigen dan meningkatnya kebutuhan oksigen. Secara praktis awalnya mikrosirkulasi hati meningkat lalu menurun, akibatnya terjadi gangguan hati secara bertahap setelah dipicu oleh sepsis.² Penurunan aliran darah hati, mesenterium dan porta akan meningkatkan risiko hipoksia hati yang akan mengakibatkan disfungsi hati.¹⁵ Sedangkan akibat penurunan aliran darah adalah permeabilitas mukosa meningkat dan terjadi peningkatan endotoksin, akibat dari perjalanan tersebut adalah *organ failure*.^{17,18}

Disfungsi sel hati merupakan akibat dari adanya mediator inflamasi dan respon organ target. Hati merupakan sumber modulasi respon sistemik pada infeksi berat, karena mengandung makrofag yang terbesar (kupffer). Sel kupffer dapat membersihkan bakteri dan endotoksin yang mengawali respon inflamasi. Salah satu produksi sel kupffer adalah TNF- α yang bila berlebihan akan meningkatkan aktivitas antikoagulan dari sel endotel, aktivasi netrofil, dan meningkatkan ekspresi adhesi molekul.^{1,19}

2. Pembedahan

Ikterus setelah pembedahan dilaporkan terjadi pada sekitar 1% penderita yang dilakukan operasi non hepatal, yang akan membaik sendiri setelah beberapa hari. Kondisi yang mendasari meliputi transfusi darah, hematom, defisiensi G6PD, *sickle sel anemia*, infeksi dan sindroma Gilbert akan menyebabkan peningkatan bilirubin tak terkonjugasi.² Peningkatan bilirubin terkonjugasi dan peningkatan transaminase lebih 5 kali lipat menunjukkan cedera hepatoseluler

pada hipoksia hati, hepatitis terinduksi obat dan hepatitis virus. Disfungsi hati biasanya terjadi pada hari ke 2 pasca operasi, puncaknya pada hari ke 4 sampai hari ke 10. ^{2,9}

Hiperbilirubinemia sering terjadi pada pasien di ICU setelah menjalani pembedahan mayor dan berhubungan dengan angka kematian yang tinggi. Hiperbilirubinemia berkisar antara 5 % hingga yang tertinggi 40%. Hipoperfusi, hemodilusi dan faktor-faktor lain yang dapat menurunkan *oxygen delivery* ke hati atau meningkatnya beban bilirubin merupakan penyebab hiperbilirubinemia pasca operasi.²⁰ Sepsis, syok, dan jumlah darah yang diberikan pasca operasi merupakan faktor yang sangat penting yang mempengaruhi hiperbilirubinemia pasca operasi. Namun, pada pasien-pasien dengan penyakit kritis, nampaknya *jaundice* bukan merupakan petanda buruknya *outcome* , akan tetapi hanya merefleksikan penyakit yang mendasari. ²¹

3. Disfungsi otot jantung.

Disfungsi hati sering terjadi dengan adanya kelainan jantung seperti pericarditis, infark miokard akut, dan gagal jantung yang didapat pada pasien-pasien yang dirawat di ruang jantung dan menyebabkan adanya curah jantung yang rendah. ^{1,2}

Pada penderita yang mengalami penyakit jantung kongestif, disfungsi hati berhubungan dengan penurunan supply ke jantung dan kongesti vena hepatica secara pasif. Gejala adanya penyakit hati meliputi antara lain adanya nyeri perut kuadran kanan atas, ensefalopati, dan hipoglikemi. Pembesaran hati didapatkan pada 95-99% kasus, splenomegali didapatkan pada 20-80% kasus, ascites didapatkan pada 25% kasus, adanya ikterus yang nyata didapatkan pada 20% kasus yang dilaporkan. Perbaikan biasanya terjadi beberapa minggu setelah hemodinamik stabil.

2

Komplikasi hati juga bisa terjadi setelah bedah jantung (CABG). Selama minggu pertama setelah operasi jantung, ikterus terjadi pada 20% pasien, biasanya pada hari kedua pasca operasi dan akan berkurang pada hari ke 14 – 18. Dan ini menyebabkan prognosis yang buruk. ²

4. Acute Respiratory Distress Syndrome (ARDS).

Kontusio paru dan *acute respiratory distress syndrome* berhubungan dengan disfungsi hati. Terjadinya disfungsi hati karena pada penderita tersebut memerlukan ventilator mekanik. Penggunaan tersebut akibat kegagalan respirasi. Hal ini diperberat dengan pemberian ventilasi positif (PEEP). Adanya disfungsi hati ini memperlama perawatan dan meningkatkan kematian pada penderita yang dirawat di ruang intensif. ^{1,15}

Meada dkk, (2008) melaporkan penelitian pada 983 subyek ARDS di Kanada, pemberian PEEP $\geq 14,6$ cm H₂O menurunkan hipoksemia dengan $p < 0,03$. Pada penelitian tersebut didapatkan penyebab ARDS adalah: sepsis, pneumonia, dan aspirasi ²². Pada pemberian PEEP

yang tinggi akan mengakibatkan peningkatan tekanan intrathoraks^{15,17}. Bila telah terjadi penurunan aliran splanknik tidak ada obat yang dapat memperbaiki aliran darah splanknik.^{6,17,23}

Menurut penelitian Ranieri, dkk (1999) melaporkan pemakaian ventilator mekanik PEEP 14,8 cm H₂O dibandingkan PEEP 6,5 cm H₂O berhubungan dengan peningkatan konsentrasi TNF α , IL-6, IL-1 β , IL-1, perbedaan tersebut didapatkan secara bermakna.²⁴

5. Trauma

Adanya disfungsi hati pada penderita pasca cedera meningkatkan risiko kematian sebesar 15-50%. Terjadinya disfungsi hati karena adanya penurunan perfusi hati, katekolamin, peningkatan tekanan intra abdomen, pemberian nutrisi parenteral, endotoksemia, dan obat hepatotoksik.² Akibat trauma maka aliran splanknik menurun yang akan berakibat hipoksia. Akibat hipoksia akan terjadi disfungsi hati.¹⁷

6. Nutrisi Parenteral.

Pasien yang tidak dapat mencukupi kebutuhan nutrisi melalui jalur enteral karena masalah usus sering memerlukan nutrisi parenteral (Parenteral nutrition). Sebanyak 22% kematian pasien yang mendapat nutrisi parenteral jangka panjang dikaitkan dengan gagal hati karena nutrisi parenteral. Disfungsi hati karena nutrisi parenteral didiagnosa dengan adanya peningkatan bilirubin dan enzim.⁸

Walaupun tidak berhubungan secara langsung dengan terjadinya kematian pada penderita yang dirawat di ruang perawatan intensif^{6,7,25}, pemberian nutrisi parenteral berhubungan dengan kejadian disfungsi hati sebesar 1,7 kali ($p < 0,001$), sedangkan pemberian nutrisi parenteral terlalu dini meningkatkan risiko disfungsi hati.

Penyebab disfungsi hati pada penderita yang mendapatkan nutrisi parenteral belum sepenuhnya diketahui. Hal yang diduga berpengaruh adalah: pemberian glukosa atau dekstrosa akan mensupresi sekresi trigliserida hati. Peningkatan deposit lemak di hati akan memicu sekresi insulin. Hiperinsulinemia akan meningkatkan lipogenesis dan sintesis *acylglycerol* dari glukosa yang menghambat acyltransferase karnitin mitokondria, yang menghambat oksidasi asal lemak. Pengaruh lain yang diduga berpengaruh ketidakseimbangan karbohidrat: nitrogen.^{8,24}

7. Hepatitis Virus.

Lamanya rawat inap, jumlah tranfusi, jumlah operasi, meningkatkan risiko infeksi virus hepatitis. Infeksi hepatitis virus meningkat pada *outbreak*. *Outbreak* terjadi pada kebersihan alat misalnya pada alat endoskopi, makanan, pencucian tangan yang kurang baik. Produk darah dan plasma juga memiliki risiko penularan. Infeksi hepatitis virus B menurun setelah penggunaan alat sekali pakai, penggunaan sarung tangan. Pada penderita multi trauma yang berisiko dioperasi berulang atau operasi yang banyak serta mendapatkan banyak tranfusi akan meningkatkan risiko hepatitis virus C. ^{2,23}

8. Terapi yang memicu penyakit hati

Pembedahan, prosedur medis dan paramedis pada pasien penyakit kritis juga akan mempengaruhi kemampuan untuk mempertahankan fungsi hati secara adekuat. Transfusi darah, hemodialisa, nutrisi parenteral total, terapi immunosupresif, perubahan parameter metabolik akan menyebabkan cedera hati. ²

Penyakit hati akan muncul sebagai kolestasis dengan berat bervariasi berupa peningkatan ringan bilirubin terkonjugasi hingga terjadinya gagal hati yang progresif yang bisa berujung dengan kematian. ²

Polifarmasi dan perubahan terapi sering terjadi di ruang intensif. Beberapa obat yang dapat memicu hepatitis antara lain: antimikrobia, antituberkulosa, antiinflamasi nonsteroid, antiepilepsi, obat supresan, inotropik dan obat-obat jantung. Obat anestesi juga dapat memicu disfungsi hati adalah: fenitoin, halotan, cycloprophane, dan kloroform. Disfungsi hati dapat terjadi akibat kerusakan hepatoseluler, campuran dan kolestasis. ^{7,23,26}

Pemberian inotropik dan zat vasoaktif (vasopresor)

Pemberian vasoaktif sering diperlukan pada penderita di ruang perawatan intensif untuk memperbaiki hemodinamik. Pemberian vasoaktif diperlukan untuk mempertahankan perfusi pada keadaan hipotensi yang mengancam jiwa, walaupun hipovolemianya belum sepenuhnya diatasi. Beberapa pasien memerlukannya untuk mencapai tekanan perfusi minimal dan mempertahankan aliran yang adekuat. Titrasi norepineprin diberikan hingga mencapai MAP minimal 65 mmHg untuk menjaga perfusi jaringan.²⁷

Norepineprine (NE) memiliki peran yang penting pada disfungsi hepatoseluler terutama pada sepsis. Yang dkk dalam percobaannya dengan binatang menemukan bahwa norepineprin memicu disfungsi hati melalui peningkatan aktivitas adrenoreseptor dan adanya peningkatan regulasi TNF- α , kondisi ini terjadi juga pada awal sepsis.¹⁹ Pemakaian epinephrin dan norepinephrin akan menurunkan aliran darah ke hati sebesar 50%. Akibat pemberian inotropik memicu proinflamasi, akibat keseluruhan hal tersebut adalah terjadinya disfungsi hati.²

Pemberian dopamin dosis tinggi mengakibatkan penurunan aliran darah ke hati dan meningkatkan rasio kebutuhan oksigen hati. Penurunan ambilan oksigen di hepatosplanknik tanpa memperhatikan peningkatan perfusi tetap mengindikasikan adanya penurunan aliran darah. Sehingga beberapa fungsi metabolik di area hepatosplanknik akan terganggu. Dopamin mungkin akan menghambat secara langsung isoenzim sitokrom P450. Pengaruh yang berbeda dari pemberian dopamin pada konsumsi oksigen di splanknik pada dua kelompok pasien yang berbeda mungkin akan dapat dijelaskan dengan aktivitas awal isoenzim sitokrom P450. Indikasi dan keamanan pemberian dopamin pada sepsis sebaiknya perlu dievaluasi ulang.²

Dobutamin merupakan pilihan utama inotropik pada pasien-pasien dengan dugaan output kardiak rendah (*low cardiac output*) pada keadaan tekanan pengisian ventrikel kiri masih adekuat dan MAP adekuat. Pasien sepsis yang masih tetap hipotensi setelah resusitasi cairan mungkin

memiliki *cardiac output* yang rendah, normal atau tinggi.²⁷ Dobutamin dosis kecil akan menjaga perfusi mukosa saluran cerna dan memperbaiki aliran arteri hepatica. Namun, aliran total hepato-splanknik tidak dapat dipertahankan baik dengan dobutamin ataupun dopamine.²

HIPOTESIS

1. Sepsis meningkatkan risiko terjadinya hiperbilirubinemia terkonjugasi.
2. Syok meningkatkan risiko terjadinya hiperbilirubinemia terkonjugasi.
3. Gagal jantung kongestif meningkatkan risiko terjadinya hiperbilirubinemia terkonjugasi.
4. Pembedahan mayor meningkatkan risiko terjadinya hiperbilirubinemia terkonjugasi.
5. Pemberian Dopamin meningkatkan risiko terjadinya hiperbilirubinemia terkonjugasi.
6. Pemberian Dobutamin meningkatkan risiko terjadinya hiperbilirubinemia terkonjugasi.
7. Pemberian Norepineprin meningkatkan risiko terjadinya hiperbilirubinemia terkonjugasi.
8. Pemberian Nutrisi parenteral total meningkatkan risiko terjadinya hiperbilirubinemia terkonjugasi.
9. Pemakaian ventilator dengan PEEP tinggi meningkatkan risiko terjadinya hiperbilirubinemia terkonjugasi.

