

## **BAB II**

### **TINJAUAN PUSTAKA**

#### **2.1 Landasan Teori**

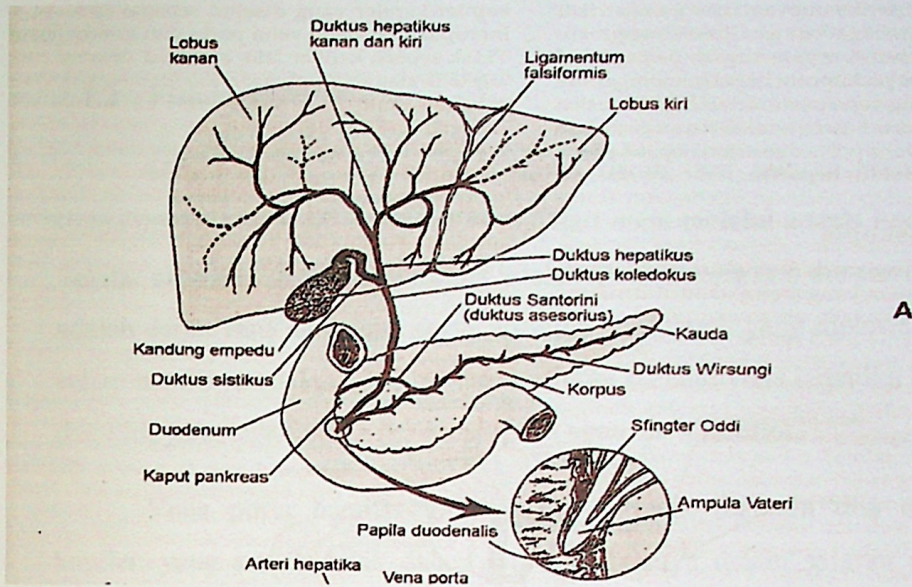
##### **2.1.1 Anatomi Hati**

Hati merupakan kelenjar terbesar dalam tubuh manusia dengan berat 1500 gram. Hati merupakan organ lunak yang lentur dan tercetak oleh struktur sekitarnya. Hati memiliki permukaan superior yang cembung dan terletak di bawah kuabah kanan diafragma dan sebagian kubah kiri. Bagian bawah hati berbentuk cekung dan merupakan atap dari ginjal kanan, lambung, pankreas, dan usus.

Hati memiliki dua lobus utama yaitu, kanan dan kiri. Lobus kanan dibagi menjadi ssegment anterior dan psterior oleh fisura segmentalis kanan yang tidak terlihat dari luar. Lobus kiri dibagi menjadi segmen medial dan lateral oleh ligamentum falsiformis yang terlihat dari luar. Ligamentum falsiformis berjalan dari hati ke diafragma dan dinding depan abdomen. Permukaan hepar diliputi oleh peritoneum viseralis.

Saluran – saluran hepar terdiri dari:

1. Arteria hepaticum adalah salah satu cabang dari arteria seliaka dari aorta. Arteria ini menyuplai darah ke hepar.
2. Vena porta hepatica membawa darah vena dari seluruh traktus gastrointestinal ke hepar. Darah ini mengandung zat – zat makanan yang telah diserap oleh vili usus halus.
3. Vena hepatica membawa darah vena dari hepar ke vena inferior.
4. Saluran – saluran bilier juga disebut kanalikuli empedu, dibentuk oleh kapiler-kapiler empedu yang menyatu dan menyalurkan empedu yang dihasilkan oleh sel-sel hepar. (Mary Baradero, 2008)



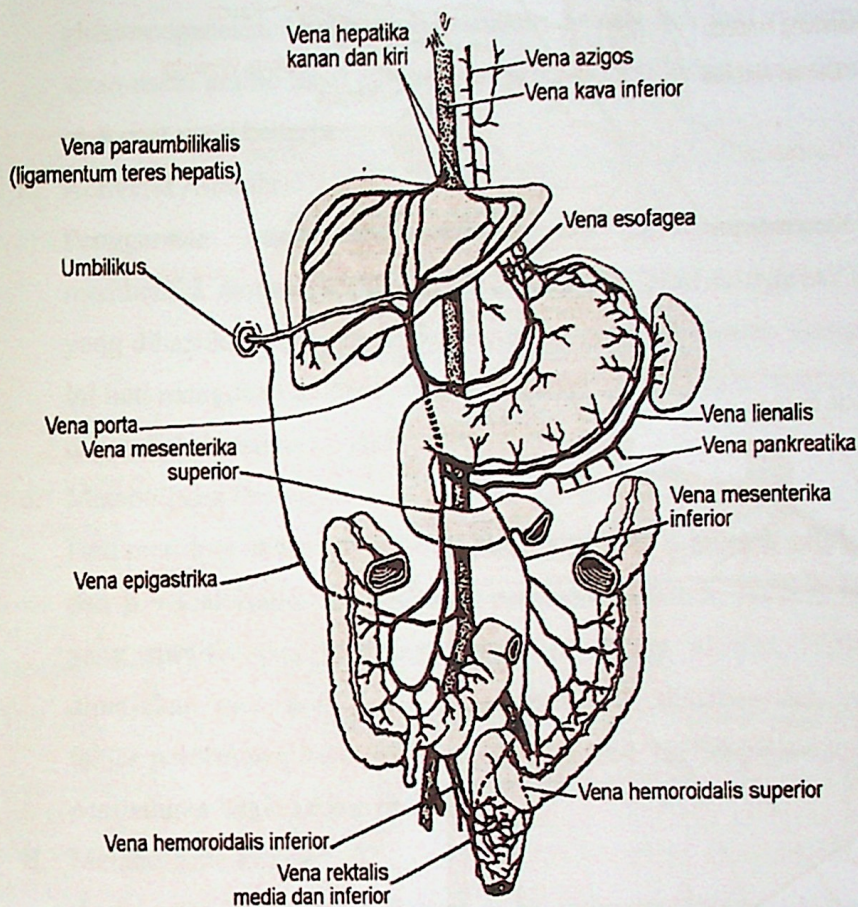
Gambar 1. anatomi hati( sumber: Price SA, Wilson LM. 2005)

Sirkulasi darah ke dalam dan keluar hati sangat penting dalam penyelenggaraan fungsi hati. Darah yang mengalir ke dalam hati berasal dari dua sumber. Kurang lebih 75% suplai darah datang dari vena porta yang mengalirkan darah yang kaya akan nutrisi dari traktus gastrointestinal. Bagian lain suplai darah tersebut masuk ke dalam hati lewat arteri hepatica dan banyak mengandung oksigen. Cabang-cabang terminalis kedua pembuluh darah ini bersatu untuk membentuk *capillary beds* bersama yang merupakan sinusoid hepatik. Dengan demikian, sel-sel hati (hepatosit) akan terendam oleh campuran darah vena dan arterial. Sinusoid hepatik kemudian mengosongkan isinya ke dalam venule yang berada pada bagian tengah masing-masing lobulus hepatik dan dinamakan vena sentralis. Vena sentralis bersatu membentuk vena hepatica yang merupakan drainase vena dari hati dan akan mengalirkan isinya ke dalam vena inferior di dekat diafragma. Jadi, terdapat dua sumber yang mengalirkan darah masuk ke dalam hati dan hanya terdapat satu lintasan keluarnya. (Susanne C. Smeltzer, 2001)

### 2.1.2 Fisiologi

Hati memiliki dua sumber suplai darah dari saluran cerna dan limpa melalui vena porta hepatica, dan dari aorta melalui arteria hepatica. Sekitar sepertiga darah yang masuk adalah darah arteria dan duapertiganya adalah darah vena dari vena porta. Volume total darah yang melewati hati setiap menitnya adalah 1500 ml dan dialirkan melalui vena hepatica kanan dan kiri, yang selanjutnya bermuara pada vena kava inferior.

Vena porta bersifat unik karena terletak diantara dua daerah kapiler, yang satu terletak dalam hati dan lainnya dalam saluran cerna. Saat mencapai hati, vena porta bercabang-cabang yang menempel melingkari lobulus hati. Cabang-cabang ini kemudian mempercabangkan vena-vena interlobularis yang berjalan diantara lobulus-lobulus. Vena-vena ini selanjutnya membentuk sinusoid yang berjalan diantara lempengan hepatosit dan bermuara dalam vena sentralis. Vena sentralis dari beberapa lobulus bersatu membentuk vena sublobularis yang selanjutnya menyatu dan membentuk vena hepatica. Cabang-cabang terhalus arteri hepatica juga mengalirkan darahnya ke dalam sinusoid, sehingga terjadi campuran darah arteri dari arteri hepatica dan darah vena dari vena porta.



Gambar 2.fisiologi hati( sumber: Price SA, Wilson LM. 2005)

Fungsi metabolik hati:

a. Metabolisme Glukosa

Hati memegang peranan yang penting dalam metabolisme glukosa dan pengaturan kadar glukosa darah. Sesudah makan, glukosa diambil dari darah vena portal oleh hati dan diubah menjadi glikogen yang disimpan dalam hepatosit. Selanjutnya glikogen diubah kembali menjadi glukosa dan jika diperlukan dilepaskan ke dalam aliran darah

untuk mempertahankan kadar glukosa darah yang normal. Glukosa tambahan dapat disintesis oleh hati lewat proses yang dinamakan glukoneogenesis. Untuk melaksanakan proses ini, hati menggunakan asam-asam amino hasil pemecahan protein atau laktat yang diproduksi oleh otot yang bekerja.

b. Konversi Amonia

Penggunaan asam-asam amino untuk glukoneogenesis akan membentuk amonia sebagai hasil sampingan. Hati mengubah amonia yang dihasilkan oleh prosesmetabolik ini menjadi ureum. Dengan cara ini hati mengubah amonia yang merupakan toksin, yaitu senyawa yang dapat diekskresikan ke dalam urin.

c. Metabolisme Protein

Hati mensintesis hampir seluruh plasma protein termasuk albumin,  $\alpha$  – dan  $\beta$  – Galobulin, faktor-faktor pembekuan darah, protein transport yang spesifik dan sebagian besar lipoprotein plasma. Vitamin K diperlukan oleh hati untuk mensintesis protrombin dan sebagian faktor pembekuan lainnya. Asam-asam amino berfungsi sebagai unsur pembangun bagi sintesis protein.

d. Metabolisme Lemak

Asam-asam lemak dapat dipecah untuk memproduksi energi dan badan keton. Badan keton merupakan senyawa-senyawa kecil yang dapat masuk ke dalam aliran darah dan menjadi sumber energi bagi otot serta jaringan tubuh lainnya. Pemecahan asam lemak menjadi badan keton terutama terjadi ketika persediaan glukosa untuk metabolisme sangat terbatas seperti pada kelaparan atau diabetes yang tidak terkontrol. Asam lemak dan produk metaboliknya juga digunakan untuk mensintesis kolesterol, lesitin, lipoprotein dan bentuk-bentuk lipid kompleks lainnya. Dalam kondisi yang sama, lipidd dapat tertimbun di dalam hepatosit dan mengakibatkan keadaan abnormal yaitu *fatty liver*.

e. Penyimpanan Vitamin dan Zat Besi

Vitamin A, B<sub>12</sub>, D, dan beberapa vitamin B-kompleks disimpan dengan jumlah besar dalam hati. Substansi tertentu, seperti besi dan tembaga, juga disimpan dalam hati. Karena hati kaya akan substansi atau zat-zat tersebut, ekstrak hati banyak digunakan untuk mengobati berbagai macam kelainan nutrisi.

f. Fungsi Metabolisme Obat

Banyak obat seperti barbiturat dan amfetamin, dimetabolisasi oleh hati. Metabolisme umumnya menghilangkan aktivitas obat tersebut meskipun pada sebagian kasus, aktivasi obat dapat terjadi. Salah satu lintasan penting, untuk metabolisme obat meliputi konyugasi obat tersebut dengan sejumlah senyawa, seperti asam glukoronat atau asam asetat, untuk membentuk substansi yang lebih larut. Hasil konyugasi tersebut dapat diekskresikan e dalam feses atau urin seperti ekskresi bilirubin.

g. Pembentukan Empedu

Empedu dibentuk secara terus-menerus oleh hepatosit dan dikumpulkan dalam kanalikulus serta semua saluran empedu. Empedu terutama tersusun dari air dan elektrolit, seperti natrium, kalium, kalsium, klorida, serta bikarbonat dan juga mengandung dalam jumlah yang berarti beberapa substansi seperti lesitin, kolesterol, bilirubin, serta garam-garam empedu. Empedu dikumpulkan dan disimpan dalam kandung empedu untuk kemudian dialirkan ke dalam intestinum bila diperlukan bagi pencernaan. Fungsi empedu adalah eksretorik seperti ekskresi bilirubin dan sebagai pembantu proses pencernaan melalui emulsifikasi lemak oleh garam-garam empedu.

Garam-garam empedu disintesis oleh hepatosit dari kolesterol. Setelah terjadi konjugasi dengan asam-asam amino, garam empedu diekskresikan kedalam empedu. Bersama dengan kolesterol dan lesitin, garam empedu diperlukan untuk emulsifikasi lemak dalam intestinum.

h. Eksresi Bilirubin

Bilirubin adalah pigmen yang berasal dari pemecahan hemoglobin oleh sel-sel pada sistem retikuloendotelial yang mencakup sel-sel kuppfer dari hati. Hepatosit mengeluarkan bilirubin dari dalam darah dan melalui reaksi kimia mengubahnya lewat konjugasi menjadi asam glukorona yang membuat bilirubin lebih dapat larut di dalam larutan yang encer. Bilirubin terkonjugasi diekskresikan oleh hepatosit ke dalam kanalikulus empedu di dekatnya dan akhirnya dibawa dalam empedu ke duodenum.

Dalam usus halus, bilirubin dikonversikan menjadi urobilinogen yang sebagian diekskresikan ke dalam feses dan sebagian lagi diabsorpsi lewat mukosa intestinal ke dalam darah portal. Sebagian urobilinogen memasuki sirkulasi sistemik dan diekskresikan oleh ginjal ke dalam urin.

Konsentrasi bilirubin dalam darah dapat meningkat jika terdapat penyakit hati, bila aliran empedu terhalang atau bila terjadi penghancuran sel-sel darah merah yang berlebihan.

### 2.1.3 Sirosis Hepatis

Sirosis hati adalah penyakit hati menahun yang ditandai dengan adanya pembentukan jaringan ikat disertai nodul. Biasanya dimulai dengan adanya proses peradangan nekrosis sel hati yang luas, pembentukan jaringan ikat dan usaha regenerasi nodul. Distorsi arsitektur hati akan menimbulkan perubahan sirkulasi mikro dan makro menjadi tidak teratur akibat perubahan jaringan ikat dan nodul tersebut. (Susanne C. Smeltzer dan Brenda G. Bare, 2001)

Sirosis hepatis adalah penyakit hati kronis pada hepar dengan inflamasi dan fibrosis hepar yang mengakibatkan distorsi struktur hepar dan hilangnya sebagian besar fungsi hepar. (Mary Baradero, 2008)

Sirosis hati adalah penyakit hati kronis yang dicirikan dengan distorsi arsitektur hati yang normal oleh lembar – lembar jaringan ikat dan



nodul-nodul regenerasi sel hati, yang tidak berkaitan dengan vaskulatur normal. (Sylvia A. Price dan Lorraine M. Wilson, 2005)

Sirosis hepatis adalah penyakit hati kronis yang tidak diketahui penyebabnya. Telah diketahui bahwa penyakit ini merupakan stadium akhir dari penyakit hati kronis dan terjadinya pengerasan dari hati.

Berdasarkan dari beberapa pengertian diatas, dapat disimpulkan bahwa Sirosis Hepatis adalah penyakit hati kronik yang ditandai dengan hilangnya sebagian besar fungsi hati.

#### **2.1.4 Etiologi Sirosis Hepatis**

Etiologi berbagai bentuk sirosis masih kurang dimengerti, tetapi ada 3 pola khas yang ditemukan pada kebanyakan kasus

1. Sirosis portal laennec (alkoholik nutrisional), dimana jaringan parut secara khas mengelilingi daerah portal. Sering disebabkan oleh alkohol kronis.
2. Sirosis pascaneotropik, dimana terdapat pita jaringan parut yang lebar sebagai akibat lanjut dari hepatitis virus akut yang terjadi sebelumnya.
3. Sirosis bilier, dimana pembentukan jaringan parut terjadi dalam hati di sekitar saluran empedu. Terjadi akibat obstruksi bilier yang kronis dan infeksi (kolangitis).

#### **2.1.5 Patofisiologi Sirosis Hepatis**

##### **a. Sirosis Portal Laennec (Sirosis Alkoholik)**

Sirosis Laennec merupakan suatu pola khas sirosis terkait penyalahgunaan alkohol kronis. Perubahan pertama pada hati yang ditimbulkan alkohol adalah akumulasi lemak secara bertahap dari dalam sel-sel hati (infiltrasi lemak). Pola infiltrasi lemak ini juga lazim ditemukan pada gangguan akibat defisiensi protein berat. Minuman beralkohol dianggap sebagai faktor



penyebab yang utama. Minuman beralkohol menimbulkan efek toksik langsung terhadap hati. Akumulasi lemak mencerminkan adanya sejumlah gangguan metabolik yang mencakup pembentukan trigliserida secara berlebihan, menurunnya jumlah trigliserida dari hati, dan menurunnya oksidasi asam lemak. Individu yang mengonsumsi alkohol dalam jumlah berlebihan juga mungkin tidak makan selayaknya. Penyebab utama kerusakan hati tampaknya merupakan efek langsung alkohol pada sel hati, yang meningkat pada saat malnutrisi. Pasien dapat mengalami beberapa defisiensi nutrisi, termasuk tiamin, asam folat, piridoksin, niasin, asam askorbat, dan vitamin A. pengeroposan tulang sering terjadi akibat asupan kalsium yang menurun dan gangguan metabolisme. Asupan vitamin K, besi, dan seng juga cenderung menurun pada pasien-pasien ini. Defisiensi kalori-protein juga sering terjadi. Secara makroskopis hati membesar, rapuh, tampak berlemak, dan mengalami gangguan fungsional akibat akumulasi lemak dalam jumlah banyak.

Pada sirosis laennec lanjut, lembaran-lembaran jaringan ikat yang tebal terbentuk pada tepian lobulus, membagi parenkim menjadi nodul-nodul halus. Hati akan menciut, keras, dan hampir tidak memiliki parenkim normal pada stadium akhir sirosis, yang menyebabkan terjadinya hipertensi portal dan gagal hati.

b. Sirosis Pascanekrotik (virus hepatitis B dan C)

Sirosis Pascanekrotik terjadi setelah nekrosis bercak pada jaringan hati. Infeksi virus hepatitis tipe B dan C mungkin merupakan faktor pendahulu pada kasus sirosis pascanekrotik yang menimbulkan peradangan sel hati. Penyebab lain yang mungkin adalah obat dan akibat intoksikasi seperti bahan kimia

industri dan racun. Hati pascanekrosis biasanya menciut (mengecil), berbentuk tidak teratur, timbul nodul besar dan kecil yang dikelilingi dan dipisahkan oleh jaringan parut dengan kehilangan banyak sel hati dan diselingi dengan parenkim hati normal.

Beberapa sel timbul kembali dan membentuk nodul dengan berbagai ukuran, ini menyebabkan distorsi percabangan pembuluh hepatic dan gangguan aliran darah porta dan menimbulkan hipertensi portal. Tahap berikutnya terjadi peradangan dan nekrosis pada sel duktuler, sinusoid, retikolo endotel. Terjadi fibrinogenesis dan septa aktif, jaringan kolagen berubah dari reversible menjadi irreversible bila sudah terbentuk septa permanen yang aseluler pada daerah vena porta dan parenkim hati.

c. Sirosis Billier

Kerusakan sel hati yang dimulai disekitar duktus biliaris akan menimbulkan pola sirosis yang dikenal sebagai sirosis biliaris. Penyebab tersering adalah obstruksi biliaris pascahepatik. Statis empedu menyebabkan penumpukan empedu di dalam massa hati dan kerusakan sel-sel hati. Terbentuk lembar-lembar fibrosa di tepi lobulus, namun jarang memotong lobulus seperti pada sirosis laennec. Hati membesar, keras, bergranula halus, dan berwarna kehijauan. Ikterus selalu menjadi bagian awal dan utama dari sindrom ini, demikian pula pruritus, malabsorpsi, dan steatorea. Sirosis biliaris primer paling sering terjadi pada perempuan usia 30 hingga 65 tahun dan disertai berbagai gangguan autoimun (misal, tiroiditis autoimun atau artritis reumatoid). Sirosis biliaris sekunder disebabkan oleh obstruksi empedu yang sering ditemukan dalam kapiler-kapiler

dan duktulus empedu, dan sel-sel hati seringkali mengandung pigmen hijau.

### **2.1.6 Manifestasi Klinis Sirosis Hepatis**

Gejala dini samar dan nonspesifik berupa kelelahan, anoreksia, dispepsia, flatulen, konstipasi atau diare, berat badan berkurang, nyeri tumpul atau berat pada epigastrium atau kuadran kanan atas. Manifestasi utama dan lanjut sirosis merupakan akibat dari dua tipe gangguan fisiologis:

- a. Gagal sel hati
  - 1) Ikterus
  - 2) Edema perifer
  - 3) Kecenderungan perdarahan
  - 4) Eritema palmaris (telapak tangan merah)
  - 5) Angioma laba-laba
  - 6) Faktor hepatikum
  - 7) Ensefalopati hepatik
- b. Hipertensi portal:
  - 1) Splenomegali
  - 2) Varises esofagus
  - 3) Manifestasi kolateral lain
  - 4) Sedang asites dapat dianggap sebagai manifestasi gagal hepatoseluler dan hipertensi portal.

### **2.1.7 Tes Diagnostik Sirosis Hepatis**

Pemeriksaan Laboratorium :

- a. Sel darah merah, biasanya dijumpai normositik anemia yang ringan, kadang-kadang dalam bentuk makrositer, yang disebabkan kekurangan asam folat dan vitamin B12 atau karena splenomegali. Bilamana penderita pernah mengalami

perdarahan gastrointestinal, maka akan terjadi hipokromik anemia. Juga dijumpai leukopeni bersama trombositopeni. Waktu protombin memanjang dan tidak dapat kembali normal walaupun telah diberi pengobatan dengan vitamin K. Gambaran sumsum tulang terdapat makronormoblastik dan terjadi kenaikan plasma sel pada kenaikan kadar globulin dalam darah.

- b. Kenaikan kadar enzim transaminase SGOT dan SGPT. Keduanya bukan merupakan petunjuk berat ringannya kerusakan parenkim hati, kenaikan kadar enzim ini timbul dalam serum akibat kebocoran dari sel yang rusak, pemeriksaan bilirubin, transaminase dan gamma GT tidak meningkat pada sirosis inaktif.
- c. Albumin akan merendah karena kemampuan sel hati yang berkurang, dan juga globulin yang naik merupakan cerminan daya tahan sel hati yang kurang dan menghadapi stress. (albumin normal: 3,5 – 5 mg/100ml)
- d. Pemeriksaan CHE (kolinesterase). Ini penting karena bila kadar CHE turun, kemampuan sel hati turun, tapi bila CHE tambah turun akan menunjukkan prognosis jelek. (CHE normal: 140-220 ml)
- e. Kadar elektrolit penting dalam penggunaan diuretik dan pembatasan garam dalam diet, bila ensefalopati, kadar Na turun dari 4 meg/L.
- f. Peninggian kadar gula darah. Hati tidak mampu membentuk glikogen, bila terus meninggi prognosis jelek.
- g. Pemeriksaan USG akan mengukur perbedaan densitas antara sel-sel parenkim hati dan jaringan parut.
- h. Waktu protrobin (protrombin time) memanjang
- i. Kelainan hematologi anemia



- j. Marker serologi petanda virus hepatitis penting dalam menentukan etiologi sirosis hati. Diperiksa HBsAg/HBsAb, HBeAb/HBeAg, HBV DNA, HCV RNA.
- k. Alfa fetoprotein (AFP) akan terus meningkat
- l. Alkali fosfatase meningkat kurang dari 2-3 kali batas normal atas.

### 2.1.8 Penatalaksanaan Sirosis Hepatis

Pengobatan Sirosis Hepatis pada prinsipnya berupa :

a. Supportif, yaitu:

- 1) Istirahat yang cukup
- 2) Pengaturan makanan yang cukup dan seimbang ; misalnya: cukup kalori, protein 1 gr/kgBB/hari dan vitamin
- 3) Pengobatan terhadap etiologi Misalnya pada sirosis hati akibat infeksi virus hepatitis C dapat dicoba dengan interferon. Sekarang telah dikembangkan perubahan strategi terapi bagi pasien dengan hepatitis C kronik yang belum pernah mendapatkan pengobatan IFN seperti:
  - a. Terapi kombinasi IFN dan ribavirin terdiri dari IFN 3 juta unit 3X seminggu dan RIB 1000-2000 mg perhari tergantung berat badan (1000 mg untuk berat badan kurang dari 75 kg) yang diberikan untuk jangka waktu 24-48 minggu
  - b. Terapi induksi interferon diberikan dengan dosis yang lebih tinggi dari 3 juta unit setiap hari untuk 2-4 minggu yang dilanjutkan dengan 3 juta unit 3X seminggu selama 48 minggu dengan atau tanpa kombinasi dengan RIB.

- c. Terapi dosis interferon setiap hari. Dasar pemberian IFN dengan dosis 3 juta atau 5 juta unit tiap hari sampai HCV-RNA negatif di serum dan jaringan hati.

b. Simptomatis

Pengobatan yang spesifik dari sirosis hati akan diberikan jika telah terjadi komplikasi seperti:

- 1) Asites
- 2) Spontaneous bacterial peritonitis
- 3) Hepatorenal sindrom
- 4) Ensefalopathy hepatic

### 2.1.9 Komplikasi Sirosis Hepatis

Morbiditas dan mortalitas sirosis tinggi akibat komplikasinya. Berikut berbagai macam komplikasi sirosis hati (Setiawan, P.B., dkk. 2007):

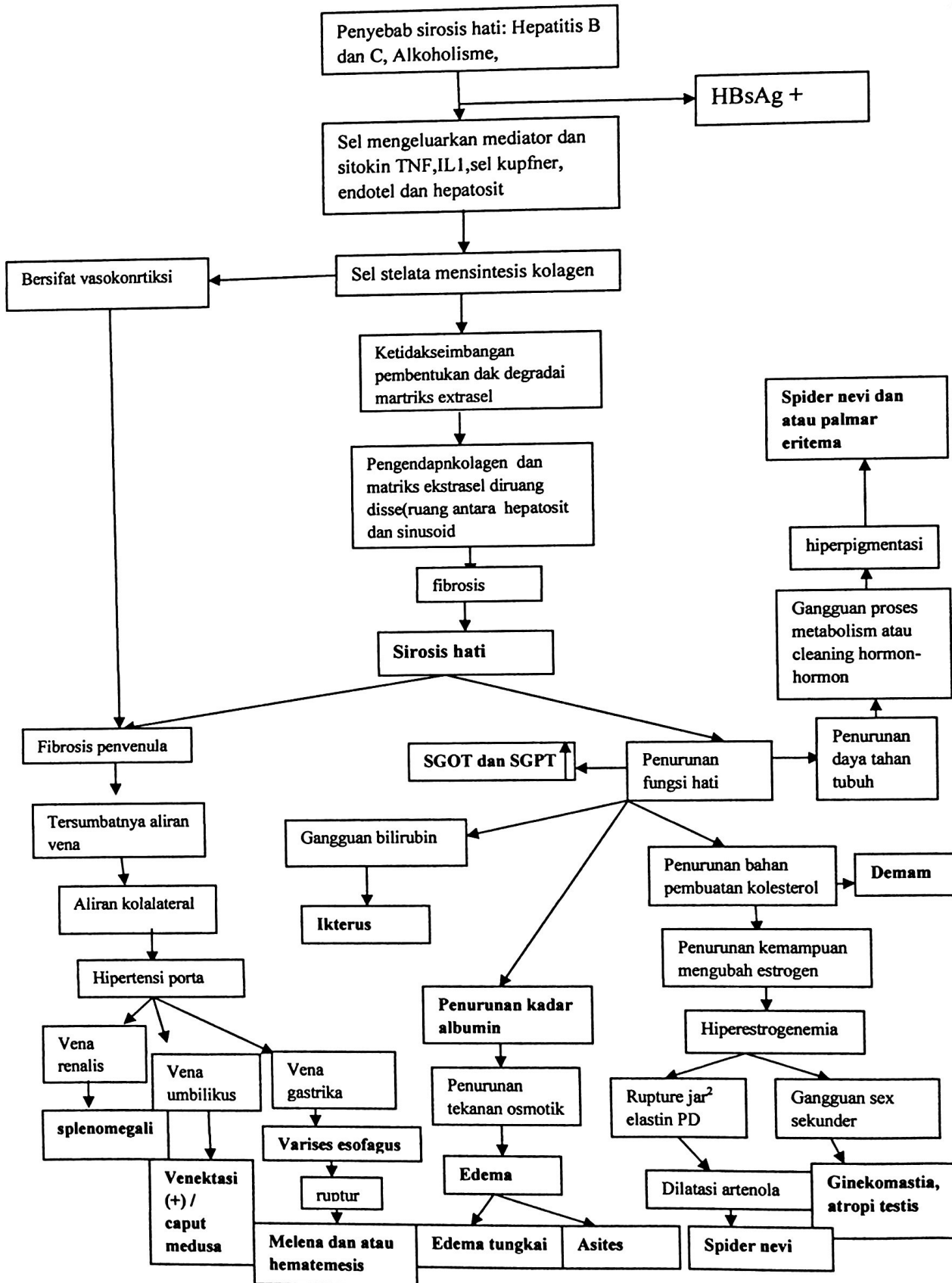
1. Hematemesis melena oleh karena pecahnya varises esophagus/cardia

2. Asites

Asites merupakan penumpukan cairan encer intraperitoneal yang mengandung sedikit protein. Faktor utama pathogenesis asites adalah peningkatan tekanan hidrostatis pada kapiler usus dan penurunan tekanan osmotik koloid akibat hipoalbumemia. Kombinasi antara tekanan hidrostatis yang meningkat dengan tekanan osmotik yang menurun dalam jaringan pembuluh darah intestinal menyebabkan terjadinya transudasi cairan dari ruang intravascular ke ruang interstisial sesuai dengan hukum gaya Starling (ruang peritoneum dalam kasus asites). Faktor lain yang berperan adalah retensi natrium dan air serta peningkatan sintesis dan aliran cairan limfe dari hati. (Price and Wilson, 2005)

3. Peritonitis Bakterial Spontan. Komplikasi ini paling sering dijumpai yaitu infeksi cairan asites oleh satu jenis bakteri tanpa ada bukti infeksi sekunder intra abdominal. Biasanya terdapat asites dengan nyeri abdomen serta demam. (Nurdjanah S, 2006)
4. Ensefalopati hepatic, merupakan kelainan neuropsikiatri akibat disfungsi hati. Mula-mula ada gangguan tidur kemudian berlanjut sampai gangguan kesadaran dan koma. Ensefalopati hepatic terjadi karena kegagalan hepar melakukan detoksifikasi bahan-bahan beracun ( $\text{NH}_3$  dan sejenisnya).  $\text{NH}_3$  berasal dari pemecahan protein oleh bakteri di usus. Oleh karena itu, peningkatan kadar  $\text{NH}_3$  dapat disebabkan oleh kelebihan asupan protein, konstipasi, infeksi, gagal hepar, dan alkalosis.
5. Sindroma Hepatorenal. Pada sindrom hepatorenal, terjadi gangguan fungsi ginjal akut berupa oligouria, peningkatan ureum, kreatinin, tanpa adanya kelainan organik ginjal. Kerusakan hati lanjut menyebabkan penurunan perfusi ginjal yang berakibat pada penurunan filtrasi glomerulus.
6. Karsinoma Hepatoseluler  
SHERLOCK (1993) melaporkan dari 1073 penderita karsinoma hati menemukan 61,3% penderita disertai dengan sirosis hepatis. Kemungkinan timbulnya karsinoma pada sirosis hepatis terutama pada bentuk postnekrotik ialah karena adanya hiperplasi noduler yang akan berubah menjadi adenoma multiple kemudian berubah menjadi karsinoma yang multiple.

## 2.2 Kerangka Teori





## 2.3 Kerangka Konsep

