



Hepatorenal Syndrome pada Pasien Sirosis

Lenny Sulystio

Universitas Mulawarman, Samarinda, Indonesia

ABSTRAK

Hepatorenal syndrome (HRS) merupakan komplikasi serius pada ginjal yang sering berkembang pada pasien sirosis dekompensata, menyebabkan gangguan sirkulasi sistemik. HRS melibatkan mekanisme serta tata laksana yang kompleks. Berbagai terapi telah dikembangkan untuk mengatasi HRS, seperti penggunaan agen vasokonstriktor, albumin intravena, *transjugular intrahepatic portosystemic shunting* (TIPS), dan transplantasi hati.

Kata Kunci: *Hepatorenal syndrome*, sirosis dekompensata, transplantasi hati.

ABSTRACT

Hepatorenal syndrome (HRS) is a serious renal complication that frequently develops in patients with decompensated cirrhosis, causes systemic circulatory disturbance. HRS involves complex pathogenesis mechanisms and treatment. Various therapies have been developed to tackle HRS, such as the use of vasoconstrictor agents, intravenous albumin, transjugular intrahepatic portosystemic shunting (TIPS), and liver transplantation.

Lenny Sulystio. Hepatorenal Syndrome in Cirrhosis.

Keywords: Hepatorenal syndrome, decompensated cirrhosis, liver transplantation.



Mermin Dunia Kedokteran is licensed under a Creative Commons Attribution-NonCommercial 4.0 International License.

PENDAHULUAN

Hepatorenal syndrome (HRS) merupakan salah satu fenotip *acute kidney injury* (AKI) pada pasien sirosis hepatitis dekompensata, ditandai dengan menurunnya aliran darah ginjal yang tidak responsif terhadap pemberian cairan.¹ HRS tidak berhubungan dengan perubahan struktur ginjal dan bersifat reversibel jika dilakukan transplantasi hati. HRS memiliki prognosis sangat buruk jika tidak dilakukan transplantasi hati.²

Definisi dan Klasifikasi

HRS didefinisikan sebagai penurunan fungsi ginjal yang berhubungan dengan penyakit hati kronis yang berat, seperti pada sirosis dekompensata atau gagal hati akut.³ Penurunan perfusi ginjal pada HRS berkaitan dengan penurunan volume darah efektif dalam sirkulasi dan aktivasi berlebihan sistem vasoaktif endogen akibat vasodilatasi sistemik dan splanknikus yang pada akhirnya menyebabkan vasokonstriksi pembuluh darah renal.³

HRS terbagi atas 2 tipe, yaitu tipe 1 dan 2. Tipe 1 ditandai dengan peningkatan kreatinin serum

di atas 2,5 mg/dL dalam 2 minggu, sedangkan pada tipe 2 terdapat peningkatan kreatinin serum secara perlahan yang tidak memenuhi kriteria HRS tipe 1 (**Tabel 1**). Gejala utama HRS tipe 1 adalah gagal ginjal akut, sedangkan karakteristik utama HRS tipe 2 adalah asites refrakter.^{3,4} HRS tipe 1 sering dicetuskan oleh infeksi bakteri, perdarahan gastrointestinal, parasentesis jumlah besar tanpa transfusi albumin, serta cedera hati akut akibat alkohol, obat, atau hepatitis akibat virus.⁵

Pada tahun 2015, International Club of Ascites (ICA) merevisi sejumlah rekomendasi dengan memasukkan definisi dan klasifikasi baru AKI pada sirosis (**Tabel 1**). ICA juga memperbarui definisi HRS tipe 1 menjadi HRS-AKI. Cedera ginjal fungsional yang tidak memenuhi kriteria HRS-AKI digolongkan dalam HRS non-AKI (HRS-NAKI) yang didasari pada perhitungan laju filtrasi glomerulus. HRS-NAKI lebih lanjut dibagi menjadi 2 sub tipe, yaitu HRS-*acute kidney disease* (HRS-AKD) dan HRS-*chronic kidney disease* (HRS-CKD).⁴

Epidemiologi

AKI terjadi pada 25%-50% pasien sirosis

dengan episode dekompensasi akut yang dirawat di rumah sakit.⁶ Kira-kira 20% pasien sirosis tahap lanjut akan mengalami HRS setelah tahun pertama diagnosis dan 40% lainnya akan mengalami HRS selama 5 tahun berikutnya.³

Etiologi AKI adalah pre-renal, parenkim renal, ataupun obstruksi. Penyebab pre-renal meliputi hipovolemia dan HRS-AKI, keduanya merupakan 60%-70% dari seluruh penyebab AKI, sedangkan HRS-AKI merupakan 11%-20% dari seluruh penyebab AKI. Penyebab intrinsik renal mencakup 30% dari seluruh penyebab AKI, termasuk cedera iskemik dan nekrosis tubular akut, glomerulonefritis akut, serta interstisial akut, sedangkan penyebab *post-renal* sangat jarang (<1%).⁶

AKI meningkatkan risiko mortalitas; 2%-31% pasien sirosis dengan AKI tidak mampu bertahan saat dirawat di rumah sakit; mortalitas 1 bulan pada pasien ini mencapai 58%, sedangkan mortalitas 12 bulan mencapai 63%. Mereka yang mampu bertahan saat dirawat lebih rentan terkena komplikasi sirosis termasuk asites dan ensefalopati hepatikum.⁶

Alamat Korespondensi email: Lenny.sulystio5@gmail.com



PATOFISIOLOGI

Patogenesis HRS sangat kompleks dan tidak sepenuhnya dimengerti; fitur khas HRS adalah vasodilatasi splanknikus yang menyebabkan hipovolemia sentral dan mengakibatkan disfungsi kardiovaskular serta vasokonstriksi dan hipoperfusi ginjal⁷ (**Gambar 1**).

Disfungsi Sirkulasi

Sirosis menyebabkan peningkatan resistensi vaskular perifer yang selanjutnya akan menyebabkan vasodilatasi splanknikus. Hal ini didukung dengan adanya peningkatan produksi agen vasodilator, seperti nitrous oksida, prostasiklin, karbon monoksida, dan endokanabinoid.^{7,8} Zat-zat ini kemudian akan tersebar di sirkulasi sistemik melalui *portosystemic shunts*, sehingga terjadi vasodilatasi sistemik yang selanjutnya akan menurunkan volume darah arteri efektif di sirkulasi. Pada tahap awal sirosis, jantung mampu mengompensasinya dengan meningkatkan *cardiac output*, namun pada tahap selanjutnya terjadi kardiomiopati sirotik, perburukan hipertensi portal, serta vasodilatasi splanknikus yang makin menurunkan volume darah arteri yang efektif. Hal ini kemudian mengaktifasi berbagai sistem vasokonstriksi tubuh, termasuk sistem renin-angiotensin-

aldosteron (RAA), sistem saraf simpatis, dan vasopresin. Sayangnya, mekanisme kompensasi ini memiliki efek buruk untuk ginjal; perubahan ini menyebabkan ginjal mengalami vasokonstriksi, yang pada akhirnya mengakibatkan hipoperfusi renal dan gangguan autoregulasi. Hipoperfusi renal menurunkan laju filtrasi glomerulus yang selanjutnya membuat pasien rentan mengalami AKI.^{7,8}

Reaksi Inflamasi

Inflamasi sistemik memainkan peran penting dalam patofisiologi HRS.⁷ Mekanisme utama kondisi inflamasi sistemik pada HRS adalah melalui translokasi bakteri usus ke nodus limfa mesenterika akibat gangguan permeabilitas intestinal. Translokasi bakteri ini memicu peningkatan kadar sitokin pro-inflamasi, terutama interleukin-6 (IL-6), *tumor necrosis factor-alpha* (TNF-alfa), dan agen vasodilator seperti nitrous oksida.⁷ Terdapat 2 grup molekul yang berperan dalam patogenesis inflamasi pada pasien sirosis, *pathogen associated molecular pattern* (PAMP), dan *damage associated molecular pattern* (DAMP). PAMPs terdiri atas lipopolisakarida, flagel, dan nigerisin yang berasal dari translokasi bakteri usus, sedangkan DAMPs berasal dari

komponen intraseluler dari hepatosit yang cedera, seperti adenosin trifosfat, sel DNA, dan lain-lain. PAMP berperan dalam menstimulasi sel Kupffer untuk memproduksi kaskade sitokin inflamasi yang jika menembus sirkulasi sistemik akan memicu leukosit sistemik untuk melepaskan sitokin inflamasi lebih banyak lagi. Baik PAMP maupun DAMP akan menstimulasi sel stelata hepatik yang semakin memperberat inflamasi serta cedera hati.^{4,8}

DIAGNOSIS

HRS merupakan gangguan fungsional tanpa tanda spesifik; hasil laboratorium ataupun studi pencitraan tidak memadai untuk diagnosis. Diagnosis HRS sering ditegakkan melalui eksklusi diagnosis lain serta menyingkirkan penyebab lain (**Tabel**).

Beberapa temuan fisik pada pasien sirosis antara lain eritema palmar, leukonikia, asteriksis, *clubbing*, ikterus, *spider naevi*, fetor hepaticus, serta xantelasma. Hasil laboratorium yang dicurigai mengarah ke HRS meliputi peningkatan aktivitas renin plasma, peningkatan noradrenalin plasma, hiponatremia, hiperkalemia, peningkatan ureum, penurunan osmolalitas plasma, dan ekskresi natrium urin. Hiperbilirubinemia,

Tabel. Klasifikasi AKI pada sirosis.⁴

Klasifikasi Lama	Klasifikasi Baru
HRS Tipe 1 <ul style="list-style-type: none"> ■ Peningkatan kreatinin serum mencapai $\geq 2,5$ mg/dL dalam 2 minggu ■ Tidak ada respons terhadap penghentian diuretik dan <i>fluid challenge</i> selama 2 hari dengan 1 g/kgBB/hari albumin 20%-25% ■ Sirosis dengan asites ■ Tidak ada syok ■ Tidak ada penggunaan obat-obatan nefrotoksik (NSAID, kontras, dan lain-lain) ■ Tidak ada tanda kerusakan struktural ginjal: tidak ada proteinuria (>500 mg/hari), tidak ada hematuria (>50 sel darah merah per lapang pandang besar), dan temuan normal pada ultrasonografi ginjal 	HRS Tipe 2 <ul style="list-style-type: none"> ■ Peningkatan kreatinin serum $\geq 0,3$ mg/dL dalam 48 jam atau peningkatan kreatinin serum $\geq 1,5$ kali <i>baseline</i> (nilai kreatinin selama 3 bulan sebelumnya, jika tersedia, dapat digunakan sebagai <i>baseline</i>) ■ Tidak ada respons terhadap penghentian diuretik dan <i>fluid challenge</i> selama 2 hari dengan 1 g/kgBB/hari albumin 20%-25% ■ Sirosis dengan asites ■ Tidak ada syok ■ Tidak ada penggunaan obat-obatan nefrotoksik (NSAID, kontras, dan lain-lain) ■ Tidak ada tanda kerusakan struktural ginjal: tidak ada proteinuria (>500 mg/hari), tidak ada hematuria (>50 sel darah merah per lapang pandang besar), dan temuan normal pada ultrasonografi ginjal
HRS tipe 2 <ul style="list-style-type: none"> ■ Peningkatan serum kreatinin secara perlahan, tidak sesuai kriteria di atas. 	HRS-NAKI HRS-AKD <ul style="list-style-type: none"> ■ Perkiraan laju filtrasi glomerulus <60 mL/menit/1,73 m² <3 bulan tanpa adanya penyebab penyakit ginjal lain ■ Persentase peningkatan kreatinin serum $<50\%$ menggunakan nilai kreatinin serum selama 3 bulan yang tersedia sebagai nilai <i>baseline</i> HRS CKD <ul style="list-style-type: none"> ■ Perkiraan laju filtrasi glomerulus <60 mL/menit/1,73 m² selama ≥ 3 bulan tanpa adanya penyebab penyakit ginjal lain.



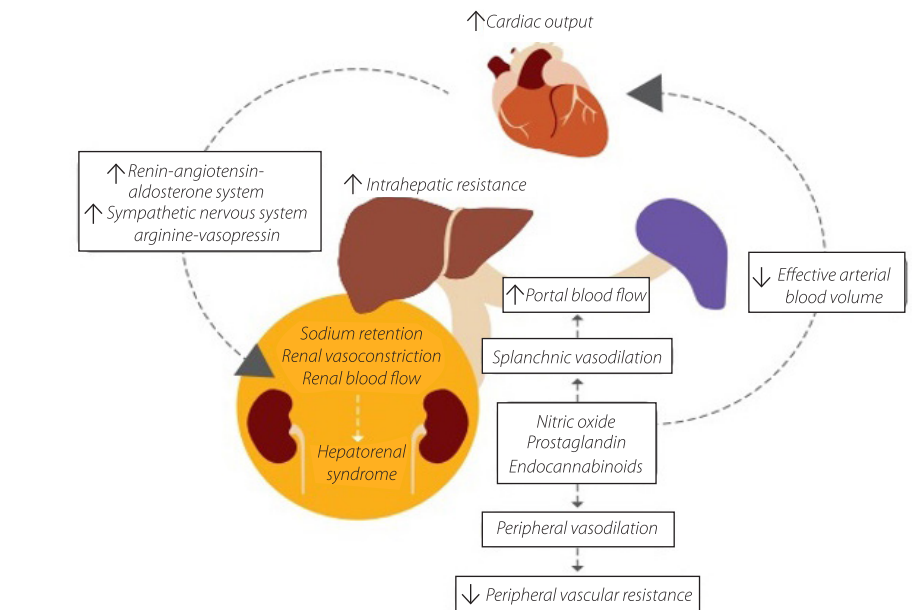
hipoalbuminemia, dan pemanjangan waktu protrombin menunjukkan keparahan penyakit hati.⁸

TATA LAKSANA

Pada pasien sirosis dan asites yang belum mengalami HRS-AKI, manajemen medis untuk mencegah HRS-AKI terfokus pada menghindari toksin renal dan faktor lain yang diketahui dapat meningkatkan risiko AKI, seperti penggunaan diuretik berlebihan, obat-obat nefrotoksik (*nonsteroidal anti-inflammatory drug*, *angiotensin-converting enzyme inhibitor*, dan beberapa jenis antibiotik seperti *fluoroquinolone*), serta mencegah dehidrasi atau hipovolemia.⁹ Jika diagnosis AKI telah terkonfirmasi, langkah awal tata laksana adalah dengan menghilangkan serta menangani faktor presipitasi untuk mencegah perburukan kondisi ginjal lebih lanjut.¹⁰

Albumin

Albumin merupakan 60% protein plasma manusia, fungsi utamanya adalah untuk mempertahankan tekanan osmotik koloid yang selanjutnya berpengaruh terhadap volume intravaskular. Pasien sirosis cenderung memiliki kadar albumin rendah akibat menurunnya sintesis serta meningkatnya katabolisme albumin. Selain itu, albumin pada

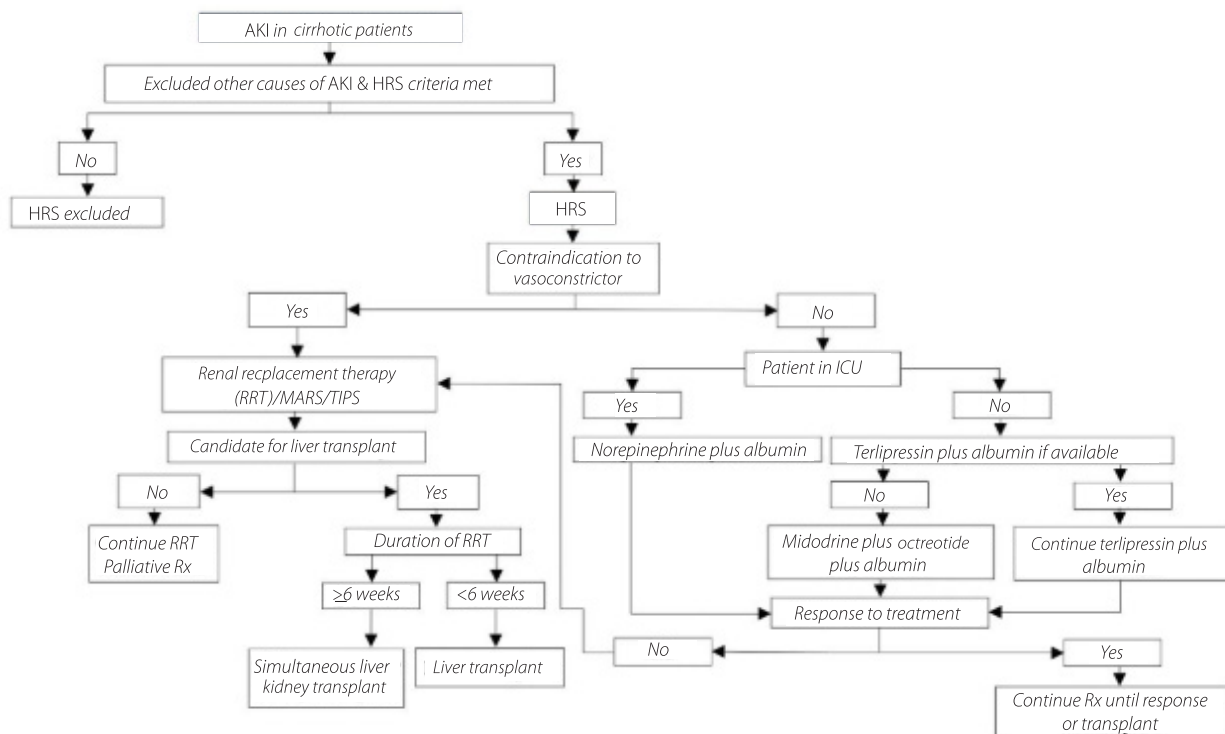


Gambar 1. Patofisiologi HRS⁴

pasien sirosis secara struktural dan fungsional mengalami gangguan, sehingga tidak dapat bekerja maksimal.¹⁰

Mekanisme kerja albumin dalam mencegah HRS melibatkan inhibisi reversibel sitokin, seperti *tumor necrosis factor alpha* dan faktor komplemen. Dengan efek anti-inflamasinya, albumin membantu menstabilkan fungsi

endotelial serta memiliki sifat antioksidan. Albumin juga mampu mengikat dan menginaktivasi endotoksin (lipopolisakarida), sehingga menurunkan efek negatifnya pada sirkulasi dan fungsi ginjal.^{4,11} Penggunaan albumin jangka pendek berhubungan dengan keluaran ginjal yang baik serta menurunkan mortalitas peritonitis bakterial. Selain itu, albumin dapat mengurangi efek



Gambar 2. Algoritma tata laksana HRS.¹²

Keterangan: AKI: acute kidney injury, HRS: hepatorenal syndrome, MARS: molecular adsorbent recirculator system, TIPS = transjugular intrahepatic portosystemic shunt, ICU: intensive care unit.



gangguan sirkulasi pasca-parasentesis, seperti menurunnya resistensi vaskular perifer, volume sirkulasi efektif, dan tekanan arteri yang pada akhirnya bisa meningkatkan risiko HRS.¹¹

Agen Vasokonstriktor

Vasokonstriktor umum digunakan karena dapat membantu memperbaiki abnormalitas hemodinamik yang menyebabkan HRS-AKI. Agen vasokonstriktor sebaiknya segera diberikan setelah diagnosis HRS-AKI ditegakkan, dikombinasikan dengan albumin. Vasokonstriktor splanknikus, seperti *terlipressin* dan *ocreoitide*, bekerja dengan mengurangi aliran darah portal, sehingga aliran darah berpindah menuju sirkulasi sistemik. Hal ini kemudian akan memperbaiki sirkulasi renal. Agen vasokonstriktor sistemik, seperti *norepinephrine* dan *midodrine*, memperbaiki sirkulasi renal dengan meningkatkan tekanan arteri rata-rata yang selanjutnya meningkatkan tekanan perfusi renal.¹⁰

Terapi Pengganti Ginjal

Terapi pengganti ginjal (TPG) atau dialisis diindikasikan pada pasien HRS-AKI yang tidak merespons terhadap obat-obatan serta

mengalami kelebihan cairan, uremia, ataupun gangguan elektrolit. Meskipun begitu, TPG tidak memperbaiki prognosis. TPG digunakan untuk mendukung proses transplantasi hati yang merupakan suatu pilihan terapi.⁴

Transjugular Intrahepatic Portosystemic Shunting (TIPS)

TIPS dapat menjadi pilihan untuk tata laksana HRS-AKI terutama pada pasien yang sering relaps ataupun gagal dengan obat-obatan. TIPS meningkatkan aliran darah renal dengan menurunkan tekanan portal serta menurunkan endotelin-1, agen vasokonstriktor poten di ginjal. Meta-analisis menunjukkan efikasi dan keamanan TIPS untuk terapi HRS-AKI serta menurunkan kadar kreatinin, natrium, ureum, setelah prosedur TIPS. Akan tetapi, insiden ensefalopati hepatic yang tinggi membatasi penggunaan TIPS sebagai terapi rutin pasien HRS.⁶

Transplantasi Hati

Transplantasi hati merupakan satu-satunya terapi kuratif HRS untuk memperbaiki hipertensi portal dan disfungsi hati. Walaupun transplantasi hati dan ginjal secara simultan

merupakan pilihan jika fungsi ginjal tidak membaik setelah transplantasi hati, keputusan untuk melakukan transplantasi hati saja atau transplantasi hati-ginjal tetap sulit.⁷

PROGNOSIS

Pasien HRS-AKI memiliki mortalitas tinggi hingga mencapai 80% dalam 2 minggu setelah diagnosis, dan mayoritas pasien (90%) tidak dapat bertahan lebih dari 3 bulan.¹² Faktor prediktif yang memengaruhi 30 hari mortalitas, antara lain etiologi dan keparahan penyakit hepar, usia, kadar natrium yang rendah, serta nilai bilirubin yang tinggi.¹²

SIMPULAN

HRS merupakan komplikasi serius sirosis hepatis dan berkaitan dengan prognosis buruk. Berbagai strategi terapeutik telah dikembangkan untuk mengurangi prevalensi serta meningkatkan prognosis HRS. Penekanan tetap pada upaya pencegahan pada pasien risiko tinggi mengalami HRS. Pada tata laksana HRS, vasokonstriktor dan albumin merupakan pilihan pertama. Transplantasi hati tetap merupakan pilihan terapi yang paling optimal.

DAFTAR PUSTAKA

1. Francoz C, Durand F, Kahn J, Jeffrey A, Genyk YS, Nadim MK. Hepatorenal syndrome. Clin J Am Soc Nephrol. 2019; 14(5):774-81. DOI: 10.2215/CJN.12451018.
2. Durand F, Graupera I, Gines P, Olson JC, Nadim MK. Pathogenesis of hepatorenal syndrome: Implications for therapy. Am J Kidney Dis. 2016;67(2):318-28. DOI: 10.1053/j.ajkd.2015.09.013.
3. Ojeda-Yuren AS, Cerda-Reyes E, Herrero-Maceda, MR, Castro-Narro, G, Plano S. An integrated review of the hepatorenal syndrome. Ann Hepatol. 2021;22:1-5. DOI: 10.1016/j.aohep.2020.07.008.
4. Simonetto DA, Gines P, Kamath PS. Hepatorenal syndrome: Pathophysiology, diagnosis, and management. BMJ. 2020;370:1-14. DOI: 10.1136/bmj.m2687.
5. Angeli P, Garcia-Tsao G, Nadim MK, Parikh CR. News in pathophysiology, definition and classification of hepatorenal syndrome: A step beyond the International Club of Ascites (ICA) consensus document. J Hepatol. 2019;71(4):811-22. DOI: 10.1016/j.jhep.2019.07.002.
6. Amin AA, Alabsawy EI, Jalan R, Davenport A. Epidemiology, pathophysiology, and management of hepatorenal syndrome. Seminars in Nephrology 2019;39(1):17-30. DOI: 10.1016/j.semnephrol.2018.10.002.
7. Jung CY, Chang JW. Hepatorenal syndrome: Current concepts and future perspectives. Clin Molecular Hepatol. 2023;29(4):891-908. DOI: 10.3350/cmh.2023.0024.
8. Adebayo D, Wong F. Pathophysiology of hepatorenal syndrome-acute kidney injury. Clin Gastroenterol Hepatol. 2023;21(10):S1-10. DOI: 10.1016/j.cgh.2023.04.034.
9. Diaconescu D, Stoian AP, Socea LI, Stanescu AMA, Iancu MA, Socea B, et al. Hepatorenal syndrome: A review. Balkan Medical Union. 2018;53(2):239-45. DOI:10.31688/ABMU.2018.53.2.10.
10. Bera C, Wong F. Management of hepatorenal syndrome in liver cirrhosis: A recent update. Theurapeutic Advances in Gastroenterology 2022;15:1-14. DOI: 10.1177/17562848221102679.
11. Buccheri S, Da BL. Hepatorenal syndrome: Definitions, diagnosis, and management. Clinical in Liver Disease. 2022;26(2):181-201. DOI: 10.1016/j.cld.2022.01.002.
12. Hasan I, Rashid T, Chirila RM, Ghali P, Wadei HM. Hepatorenal syndrome: Pathophysiology and evidence-based management update. Romanian J Internal Med. 2021; 59(3):227-61. DOI: 10.2478/rjim-2021-0006.