

PERITONITIS BAKTERIAL SPONTAN DAN PENGARUH PENGHAMBAT POMPA PROTON PADA PENDERITA SIROSIS HATI

Syafruddin A.R. Lelosutan,¹ Sakura Muhammad Tola,¹ Intan Keumala Dewi,¹ Endah Purnamasari,¹ Diniwati Mukhtar,² Muhammad Samsul Mustofa,³ Himmi Marsiati.⁴

¹ Mahasiswa S3 Prodi Doktor Sains Biomedik Sekolah Pascasarjana Univ. YARSI, Jakarta;

² Bagian Fisiologi FK YARSI, Jakarta – diniwati.mukhtar@yarsi.ac.id;

³ Bagian Anatomi FK YARSI, Jakarta – samsul.mustofa@yarsi.ac.id;

⁴ Bagian Biokimia FK YARSI, Jakarta – himmi.marsiati@yarsi.ac.id

*Corresponding Author: Telp 08119850859; email: hsyaf.2012@gmail.com

ABSTRAK

Peritonitis Bakterial Spontan (PBS), adalah suatu infeksi akut pada *abdominal cavity ascites fluid* (ACAF - cairan asites yang menumpuk dalam rongga perut) pada penderita hipertensi portal yang mengalami asites serta merupakan suatu komplikasi berat kedaruratan medik penyakit dalam pada penderita dengan Sirosis hati (SH) dan Sindroma nefrotik (SN). Kondisi patofisiologik seperti kontaminasi cairan dialisis pada pasien dengan gagal ginjal kronik (GGK) yang menerima *peritoneal dialysis* (PD) atau yang memacu transmisi kuman seperti pada pemakaian agen Penghambat Pompa Proton (*proton pump inhibitors* - PPIs) jangka lama pada penderita SH, dapat saja menjadi etiologi infeksi. Patofisiologi SBP pada SH adalah suatu inokulasi bakteri berupa organisme usus pada ACAF yang kemungkinan besar ($\geq 90\%$) berasal dari kontaminasi bakteri karena transmisi kuman dari traktus gastrointestinal dengan adanya endotoksin mikroorganisme enterik yang merupakan suatu *direct transmural migration* (DTM) bakteri organ berlobang dan padat abdomen (sistem gastrointestinal / esofago-gastroduodenalis, usus halus dan besar serta sistem pankreo-hepato bilier / pancreas, hati, kandung empedu dan salurannya); dikenal dengan sebutan *enteric bacterial translocation* (EBT). Pemahaman terhadap proses patofisiologi kejadian SBP umumnya mungkin tidak begitu dihiraukan oleh para praktisi klinis, apalagi mengerti jenis kuman apa saja yang ada didalam cairan asites. Hal ini dapat dilihat dari jaranganya penilaian kritis (kultur dan sitologi) terhadap cairan asites yang ada, bahkan mungkin juga pemikiran terhadap ada-tidaknya asites pada awal suatu kasus sirosis hati (SH). Hasil yang ada umumnya menunjukkan bahwa pada pasien SH yang mendapatkan terapi PPI terlihat lebih sering mengalami SBP daripada yang tidak menerima terapi PPI dalam pengobatannya. Tinjauan ini bermaksud sebagai telaahan kritis terhadap penggunaan PPIs pada penderita Sirosis hati untuk mengingatkan adanya risiko migrasi kuman dari gastrointestinal ke cairan asites yang mungkin akan mengakibatkan terjadinya PBS. Mempelajari dan memahami kepustakaan yang berkaitan dengan penatalaksanaan PBS dan risiko penggunaan PPIs pada penderita Sirosis hati. Mendapatkan pemahaman terhadap risiko penggunaan PPIs pada penderita Sirosis hati.

Katakunci : Peritonitis Bakterial Spontan (PBS), Penghambat Pompa Proton (PPP) Sirosis hati

ABSTRACT

Spontaneous bacterial peritonitis (SBP) is an acute infection of ascitic fluid in the abdominal cavity (ACAF - ascitic fluid that accumulates in the abdominal cavity) in patients with portal hypertension who experience ascites and is a serious complication of internal medical emergencies in patients with Liver cirrhosis (SH) and nephrotic syndrome (SN). A pathophysiological condition that may be contaminating, such as contamination of dialysate fluid in patients with chronic renal failure (CKD) who receive peritoneal dialysis (PD) or that stimulates the transmission of germs, such as long-term use of proton pump inhibitors (PPI) in SH sufferers, could be an infectious etiology. The pathophysiology of SBP in SH is an inoculation of bacteria in the form of intestinal organisms in ACAF which most likely (> 90%) comes from bacterial contamination due to transmission of germs from the gastrointestinal tract in the presence of enteric microorganism endotoxin which is a direct transmural migration (DTM) of hollow and solid organ bacteria. stomach (gastrointestinal system / esophago-gastro-duodenalis, small and large intestines and pancreatic-hepato-biliary system / pancreas, liver, gallbladder and its ducts); known as enteric bacterial translocation (EBT). Understanding the pathophysiological process of SBP is generally not paid much attention by clinical practitioners, let alone understanding what types of germs are in ascitic fluid. This can be seen from the rare critical assessment (culture and cytology) of the existing ascitic fluid, perhaps even thinking about the presence or absence of ascites at the start of a case of liver cirrhosis (SH). General results show that SH patients who receive PPI therapy appear to experience SBP more often than those who do not receive PPI therapy in their treatment. This review aims to be a critical review of the use of PPIs in liver cirrhosis sufferers to warn of the risk of germ migration from the gastrointestinal tract to ascitic fluid which might cause SBP. Study and understand the literature relating to the management of SBP and the risks of using PPIs in liver cirrhosis sufferers. Gain an understanding of the risks of using PPIs in liver cirrhosis sufferers.

Keywords: Spontaneous Bacterial Peritonitis (SBP), Proton Pump Inhibitors (PPIs), Liver cirrhosis

PENDAHULUAN

Spontaneous Bacterial Peritonitis (SBP) atau Peritonitis Bakterial Spontan (PBS), yakni suatu infeksi akut pada *abdominal cavity ascites fluid (ACAF* - cairan asites yang menumpuk dalam rongga perut) pada penderita hipertensi portal (HP) yang mengalami asites serta merupakan suatu komplikasi berat kedaruratan medik penyakit dalam pada penderita dengan Sirosis hati (SH) dan Sindroma nefrotik (SN) dengan gejala klinis yang umum berupa demam-mengigil, mual-muntah, rasa tegang pada perut dan perasaan lemas tak berdaya (*malaise*), mungkin juga disertai dengan keluhan nyeri perut dan asites yang tambah besar; dan umumnya menyebabkan penurunan kelangsungan hidup (*reduced survival*).^{1,2} Merupakan sumber infeksi bakteri yang paling umum pada pasien SH dengan ascites, peritonitis bakterial spontan (PBS) mencakup 27% hingga 36% infeksi. Kemunduran klinis berupa ikterus, ensefalopati sirhotik, gagal ginjal akut, mengharuskan segera mengatasi PBS dengan parasentesis. Pada pasien rawat inap, parasentesis diagnostik harus dilakukan bahkan tanpa adanya gejala yang mengarah pada PBS. Diagnosis PBS ditegakkan ketika jumlah neutrofil absolut cairan lebih besar dari 250 sel/mm³ dan selanjutnya dikonfirmasi dengan kultur positif. Empirik antibiotik intravena setelah kultur diperoleh merupakan penanganan utama PBS dan empiema bakteri spontan, karena keterlambatan pengobatan setiap jam meningkatkan angka kematian sebesar 10%.²

Umumnya faktor agen yang menjadi sumber infeksi sulit diidentifikasi, namun suatu kondisi patofisiologik yang mungkin mengkontaminasi seperti kontaminasi cairan dialisis pada pasien dengan gagal ginjal kronik (GGK) yang menerima *peritoneal dialysis (PD)* atau yang memacu transmisi kuman seperti pemakaian agen Penghambat Pompa Proton (PPP) atau (*Proton Pump Inhibitors* - PPIs) jangka lama pada penderita SH, dapat saja menjadi etiologi infeksi. PPP

banyak diresepkan pada pasien sirosis karena berbagai indikasi dan mungkin digunakan secara berlebihan. Peritonitis Bakterial Spontan (PBS) adalah komplikasi umum dan serius pada pasien sirosis hati. Studi yang mengevaluasi risiko PBS pada pasien yang menggunakan PPP menunjukkan hasil yang kontradiktif, namun banyak yang menerima adanya hubungan risiko tersebut secara meta-analisis.³

Artikel ini bertujuan menyampaikan langkah diagnostik patofisiologi dan etiologi PBS dalam kaitannya dengan pengaruh PPP pada SH, yang menekankan efek memicu munculnya PBS. Pemahaman terhadap kasus PBS dan penegakan diagnosis perlu segera dilakukan untuk mendapatkan penatalaksanaan yang sesuai dan bermanfaat, khususnya dalam mengatasi kedaruratan medik yang muncul. Hal ini perlu menjadi perhatian berdasarkan latar-belakang yang menunjukkan tendensi pemakaian PPP yang semakin meningkat dewasa ini namun diluar kontrol keilmuan dan rasionalitas kasus yang ada.

PATOFISIOLOGI PERITONITIS BAKTERIAL SPONTAN (PBS)

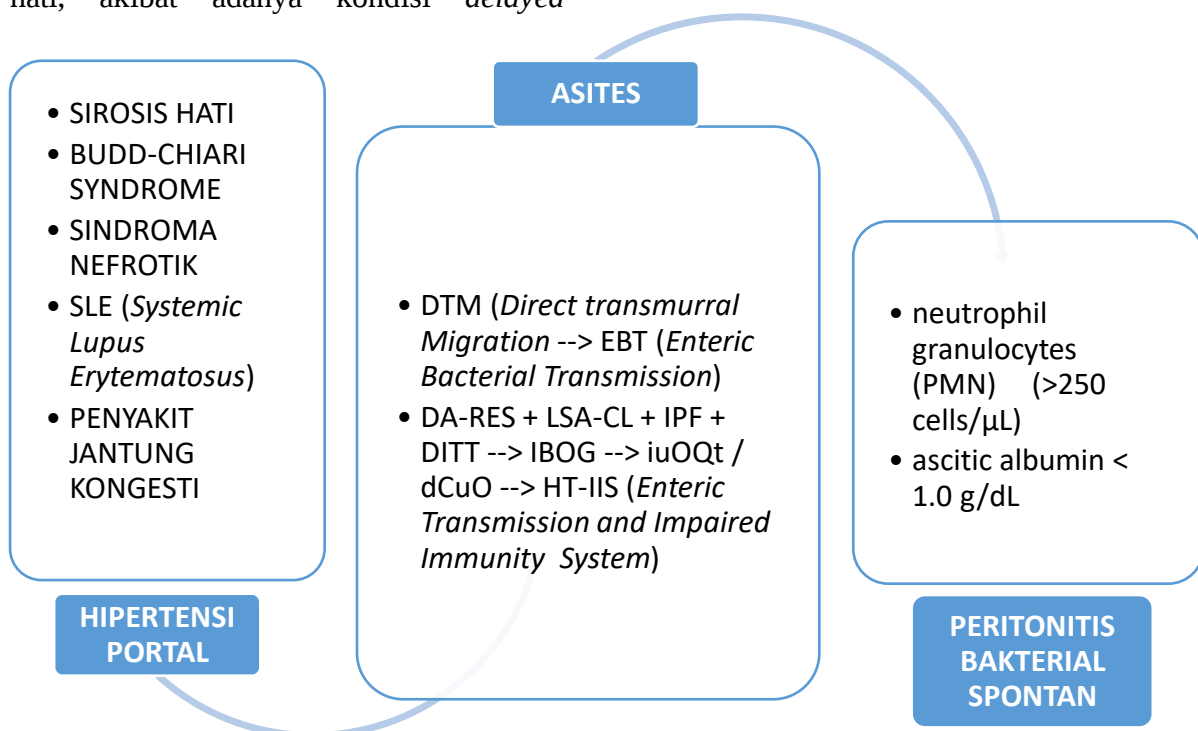
Umumnya, 70% kasus Peritonitis Bakterial Spontan (PBS) muncul pada penderita SH dengan kriteria **Child-Turqotte Pugh** klasifikasi C (CTP C atau Skore Child > 9) dan dikaitkan dengan prognosis jangka panjang yang buruk (*Poor Long-term Prognosis*). Kondisi lain yang memungkinkan munculnya PBS pada SH adalah pada ACAF yang disebabkan oleh *heart failure* (Penyakit Gagal Jantung) dan *Budd-Chiari syndrome (BCS)*. Pada anak-anak dengan Nefrosis atau SLE (*Systemic Lupus Erythematosus*) mungkin terjadi PBS tanpa didahului asites/ACAF. Patofisiologi PBS pada SH pertama-kali dipahami ketika **Harold O. Conn** (1960) menyimpulkan suatu inokulasi bakteri berupa organisme usus pada ACAF yang

kemungkinan besar ($\geq 90\%$) berasal dari kontaminasi bakteri karena transmisi kuman dari traktus gastrointestinal. Dengan pembuktian adanya endotoksin mikroorganisma enterik, dapat disimpulkan bahwa hal ini merupakan suatu *direct transmural migration* (DTM) bakteri organ berlobang dan padat abdomen (sistim gastrointestinal, usus halus dan besar serta sistim pankreo-hepato bilier); dikenal dengan sebutan *enteric bacterial translocation* (EBT).^{2,3}

Patofisiologi yang lebih baru adalah kombinasi antara *hematogenous transmission* (HT) dan *impaired immune system* (IIS). Proses yang mendasari adalah ditemukannya *intestinal bacterial overgrowth* (IBOG) pada penderita sirosis hati, akibat adanya kondisi *delayed*

intestinal transit time (DITT), *impaired phagocytic function* (IPF), *low serum and ascites complement levels* (LSA-CL) dan *decreased activity of the reticuloendothelial system* (DA-RES) yang menyebabkan meningkatnya jumlah mikroorganisma (*increased of microorganism quantity* - iuOQt) dan menurunnya bersihan mikroorganisma (*decreased clearance of microorganism* - dCuO) tersebut dari dalam aliran darah. Kondisi ini menghasilkan migrasi dan berproliferasinya mikroorganisma tersebut kedalam cairan asites.^{2,4,5}

Kedua alur pemahaman patofisiologik diatas (lihat Gambar 1) penting untuk mendasari pemikiran dan acuan penatalaksanaan kasus SBP.



Gambar 1. Alur Patofisiologi PBS.

ETIOLOGI PBS

Langkah penatalaksanaan diagnostik etiologik adalah dengan melakukan pemeriksaan sitologi dan kultur

cairan asites melalui punksi asites (parasentesis diagnostik) pada penderita SH dengan skor CHILD > 9. PBS dapat ditegakkan jika ditemukan *Neutrophil granulocytes polymorphonuclear* (NG-PMN) lebih dari 250 cells/uL, disertai

konsentrasi albumin asites < 1.0 gram/dL. Mikroorganisme yang ditemukan dari kultur cairan asites umumnya berupa organisme *aerobic gram-negative* (50% - *Escherichia coli*: lihat Gambar 2),⁶ organisme *aerobic gram-positive* (19% - streptococcal species). Tapi data terakhir menyebutkan adanya peningkatan infeksi oleh organisme Gram-positif berupa

Viridans group streptococci (VBS) dengan insidens 73,8% dan *Enterobakteriase streptococci* dengan insidens 34,2%.^{2,3,4} Organisma anaerobik umumnya jarang akibat tekanan oksigen yang tinggi pada ACAF. Umumnya bakteri pada ACAF bersifat monomikrobia (92%), jarang polimikrobia (8%).^{4,5}



Gambar 2. Pewarnaan Gram *Escherichia coli* (Cornelisson CN, Hobbs MM).⁶

TRANSLOKASI DAN MIGRASI HEMATOGEN KUMAN

Pemahaman terhadap proses patofisiologi kejadian PBS umumnya mungkin tidak begitu dihiraukan oleh para praktisi klinis, apalagi mengerti jenis kuman apa saja yang ada didalam cairan asites. Hal ini dapat dilihat dari jaranganya penilaian kritis (kultur dan sitologi) terhadap cairan asites yang ada, bahkan mungkin juga pemikiran terhadap ada-

tidaknya asites pada awal suatu kasus sirosis hati (SH).

Pengamatan Penulis dan beberapa laporan kasus oleh teman sejawat Spesialis Penyakit Dalam di ruang rawat inap Penyakit Dalam RS mungkin dapat menjadi contoh untuk kepentingan analisa lebih jauh arti-pentingnya PBS pada SH, implikasi klinis serta hubungannya dengan pemakaian PPP sehari-hari di ruangan rawat inap penyakit dalam, dikaitkan dengan teori translokasi bakteri dan migrasi hematogen mikroorganisme dari saluran cerna ke cairan asites (ACAF).

Hasil yang ada umumnya menunjukkan bahwa pada pasien SH yang mendapatkan terapi PPP terlihat lebih sering mengalami PBS daripada yang tidak menerima terapi PPP dalam pengobatannya.^{3,4,5-7}

Patofisiologi DITT (*delayed intestinal transit time*) pada penderita SH dengan asites sudah dapat diketahui dan logikanya dihubungkan dengan terjadinya kondisi penurunan fungsi saraf otonom *enteric nervous system* (ENS) yang menyebabkan terjadinya penurunan motilitas sehingga menimbulkan kondisi *dyskinesia* intestinal. Kondisi-kondisi DA-RES (*decreased activity of reticuloendothelial system*), LSA-CL (*low serum and ascites complement levels*) dan IPF (*impaired phagocyte system*) merupakan suatu kondisi imunokompromis (*impaired immune system* – IIS) akibat penurunan konsentrasi albumin serum penderita SH yang dengan sendirinya akan menurunkan fungsi bersihan (*clearance*) mikroorganisme di dalam darah (*blood stream*) dan memacu pertumbuhan kuman sehingga aliran darah akan membawa mikroorganisme tersebut dalam konsentrasi yang lebih tinggi keseluruh tubuh, termasuk ke ruang abdomen yang berisi cairan asites (ACAF).⁷

KESIMPULAN

Dari uraian diatas dapat dilihat bagaimana alur berfikir penatalaksanaan diagnostik (patofisiologik dan etiologik) kejadian PBS dan peranan PPIs sebagai faktor tidak langsung memacu terjadinya PBS.

Sudah diketahui bahwa PPP sebagai suatu bahan obat untuk menetralkan keasaman lambung dengan cara kerja penghambatan pada tiga sisi reseptor di lambung – yakni menghambat produksi dan eksresi ion H, menghambat sekresi histamine-2 dan gastrin – akan berimplikasi terhadap meningkatnya kebasaaan karena konsentrasi keasaman (pH) jadi menurun. Kondisi pH yang lebih dari 6 (pH > 6) akan memudahkan serta memacu bertumbuhnya kuman komensal dan virulen didalam usus, disebut sebagai *intestinal bacterial overgrowth* (IBOG). Disamping itu, PPP umumnya juga memberikan efek samping konstipasi pada pemakaian jangka panjang, yang sangat memungkinkan terjadinya DITT.^{3,7,8}

Jadi pemberian PPP yang tidak rasional, akan memacu IBOG (*intestinal bacterial overgrowth*) dan DITT (*delayed intestinal transit time*); akibatnya secara tidak langsung berkontribusi pada kejadian PBS. Penggunaan PPP jangka panjang selain berhubungan dengan kejadian PBS juga dapat meningkatkan komplikasi sirsrosis hati dan kematian.^{9,1}

Pemberian PPP sebaiknya dihindari atau dengan perhatian khusus pada pasien dengan sirosis hati.¹⁰

Dengan demikian harus dapat dimaklumi bagaimana pemberian PPIs yang rasional seharusnya dipertimbangkan pada penderita SH dengan asites, agar kemungkinan PBS dapat dihindari sejak dini.

DAFTAR PUSTAKA

1. Lata J, Stiburek O, Kopacova M. Spontaneous bacterial peritonitis: a severe complication of liver cirrhosis. *World J Gastroenterol*. Nov 28 2009;15(44):5505-10
2. Khan S, Linganna M. Diagnosis and management of ascites, spontaneous bacterial peritonitis, and hepatorenal syndrome. *Cleveland Clinic Journal of Medicine* April 2023, 90 (4) 209-213; DOI: <https://doi/10.3949/ccjm.90a.22028>
3. Tariq R, Furqan F, Wahab A. et al. Association of Proton Pump Inhibitors With Spontaneous Bacterial Peritonitis in Patients With Cirrhosis: An Adjusted Meta-Analysis of Observational Studies. 1015. *Am J Gastroenterol* 113():p S570-S572, October 2018.
4. Green TE, Kulkarni R. Spontaneous bacterial peritonitis. <http://emedicine.medscape.com/article/789105-overview#showall>
5. Cholongitas E, Papatheodoridis GV, Lahanas A, Xanthaki A, Kontou-Kastellanou C, Archimandritis AJ. Increasing frequency of Gram-positive bacteria in spontaneous bacterial peritonitis. *Liver Int*. Feb 2005;25(1):57-61
6. Corneliison CN, Hobbs MM, Lippincott Illustrated Reviews: Microbiology, 4th ed., Philadelphia: Wolters Kluwer, 2020 p.118
7. Maimunah U, Kurniawan AA, Palayukan A. Adverse Effects of Long-term Proton Pump Inhibitors in Chronic Liver Disease Patients – A Preliminary Article Review. *Review of Clinical Pharmacology and Pharmacokinetics, International Edition*, 38(1), 87-97. https://doi.org/10.61873/WWA_Y6273 Universitas Airlangga. Powered by pure, Scopus & Elsevier Fingerprint Engine. Copyright (c) 2024.
8. Alhumaid S, Al-Mutair A, Al-Alawi Z. Et al. Proton Pump Inhibitors use risk of developing spontaneous bacterial peritonitis in cirrhotic patients: A Systemic review and meta-analysis. *Gut Pathog* 2021; 13: 17. Published online 2021 Mar 19. Doi: 10.1186/s13099-021-00414-8. PMID: 33741033. PMCID: PMC7977161/PMID: 33741033.
9. Janka, Tamas, Tornai, et al. Deleterious effect of proton pump inhibitors on the disease course of cirrhosis. *European Journal of Gastroenterology & hepatology* 32(2):p 257-264, February 2020 / DOI: 10.1097 / MEG.0000000000001499.
10. Dahabra L, Kreidieh M, Abureesh M, et al. Proton Pump Inhibitors Use and Increased Risk of Spontaneous Bacterial Peritonitis in Cirrhotic Patients: A Retrospective Cohort Analysis. *Gastroenterol Res*. 2022;15(4):180-187. Doi: <https://doi.org/10.14740/gr1545>.