

Evidence Based Case Report



**PERBANDINGAN ANTARA TERLIPRESIN DAN SOMATOSTATIN
PADA TATALAKSANA PERDARAHAN VARISES ESOFAGUS
SEBAGAI KOMPLIKASI SIROSIS HEPATIS**

Penulis

dr. Luki Kusumaningtyas
NPM: 1106140810

**DIVISI HEPATOLOGI DEPARTEMEN ILMU PENYAKIT DALAM
FAKULTAS KEDOKTERAN UNIVERSITAS INDONESIA
RUMAH SAKIT CIPTOMANGUNKUSUMO, JAKARTA
JUNI 2015**

BAB I

PENDAHULUAN

Sirosis hepatis merupakan tahap akhir dari seluruh penyakit hati kronik, dengan proses fibrosis yang terjadi secara difus dan progresif, serta dapat terbentuk nodul-nodul sirosis.¹ Pasien dengan sirosis dan perdarahan saluran cerna atas memiliki kemungkinan 50 % yang disebabkan karena varises yang pecah, dan hampir 50% sisanya karena gastitis erosif, robekan Mallory Weiss, ulkus duodenum dan gaster, serta esofagitis.²

Perdarahan dari varises esofagus merupakan penyebab tingginya morbiditas dan mortalitas pada pasien dengan sirosis hepatis, dengan angka mortalitas sekitar 10 – 50 % per episodenya. Pilihan terapi untuk kejadian yang mengancam nyawa ini termasuk pemberian agen vasoaktif secara farmakologis, ligasi varises per endoskopi (EVL) atau skleroterapi, tamponade balon, *transjugular intrahepatic portosystemic stenting*, dan pembedahan.³

Agen farmakologis yang tersedia saat ini masih diperdebatkan karena pertimbangan risiko dan manfaatnya secara keseluruhan. Beberapa metaanalisis untuk peranan agen farmakologis tersebut dalam perdarahan variseal yang telah dipublikasikan memiliki beberapa keterbatasan, dan dengan kualitas pembuktiannya masih rendah.³

Terdapat dua kelas agen farmakologis untuk tatalaksana perdarahan variseal yang telah dievaluasi, yaitu vasopresin (dengan analognya yaitu *terlipressin*) dan somatostatin (dengan analognya yaitu *ocreotide*).³ Meskipun demikian, terapi farmakologis tersebut telah direkomendasikan untuk diberikan segera bila dicurigai adanya perdarahan variseal, dan dilanjutkan selama 3–5 hari hingga diagnosis ditegakkan (Rekomendasi 14, kelas I, level A).⁴

Ketersediaan obat vasopresin / terlipresin hingga saat ini di beberapa negara masih terbatas dan belum digunakan di Indonesia. Berbeda dengan somatostatin dan analognya (*ocreotide*) yang lebih umum digunakan saat ini untuk perdarahan variseal, serta telah menjadi bagian dalam algoritma tatalaksana perdarahan variseal di Indonesia.⁵

Makalah berbasis bukti ini disusun dengan tujuan untuk membahas mengenai perbandingan antara agen farmakologis terlipresin terhadap somatostatin dalam tatalaksana perdarahan varises esofagus sebagai komplikasi dari sirosis hepatis.

BAB II

ILUSTRASI KASUS

Seorang wanita, Ny SM, usia 53 tahun, dirujuk ke RSCM dengan keluhan utama muntah darah dan BAB hitam sejak 3 hari SMRS, dirasakan tiba-tiba, satu kali muntah keluar darah sekitar 150 ml. Pasien mengeluh badan bertambah lemas dan makin pucat, tidak nafsu makan, mual, perut cepat begah. BAB hitam seperti aspal, keluar dua kali @ 200 ml, lembek. BAK berwarna kuning pekat. Sebelumnya pasien tidak pernah konsumsi obat NSAID rutin, ataupun herbal, baru kali ini ada muntah darah atau BAB hitam, dan belum pernah endoskopi. Satu minggu SMRS sulit tidur di malam hari, sering mengantuk di siang hari, BAB 3-4 hari sekali. Sejak 1 tahun terakhir perut membuncit, mudah bengkak pada kedua tungkai, aktifitas terbatas. Sejak 3 tahun ini ada diabetes dan disuntik insulin. Riwayat sakit kuning ada, namun pasien tidak pernah periksa lab hepatitis. Hasil USG, dikatakan sirosis dan pembesaran limpa.

Pada pemeriksaan fisik didapatkan adanya konjungtiva pucat, sklera agak ikterik, nadi 100 kali/menit, auskultasi basal kedua paru melemah. Perut buncit, lingkaran perut 102 cm, ada *shifting dullness*, palpasi hepar dan limpa sulit dinilai. Ada venektasi, palmar eritema, dan edema tungkai. Radiografi thoraks ditemukan sudut kostofrenicus bilateral tumpul.

Pemeriksaan laboratorium didapatkan anemia gravis, Hb 5,75 gr/dL, leukosit 5780 dan trombositopeni 84.000. HbsAg reaktif, HbeAg non reaktif, anti Hbe reaktif, anti HCV non reaktif, dan anti HIV non reaktif. Pemeriksaan kimia darah CHE 1522, SGOT 51/ SGPT 46; bilirubin 3,09 / direk 1,97/ indirek 1,12; ureum 108/ kreatinin 0,88; GDS 246; Na 135 / K 4,5/ Cl 104; AFP 4,6 (N); albumin 2,06 dan globulin 3,01. Hemostasis APTT 46,0 k 29,4 detik, PT 18,4 k 11,5 detik, fibrinogen 112,5 Ddimer 600.

Rumusan masalah pasien ini yaitu 1) Hematemesis Melena susp ec pecah varises oesofagus, 2) anemia gravis, 3) Sirosis Hepatis Child Pugh C dengan skor 13, 4) Hepatitis B kronik, 5) DM tipe 2, GD belum terkontrol RI, 6) Efusi Pleura bilateral, 7) azotemia.

Tatalaksana yang dilakukan yaitu pemasangan NGT, diet hati cair 6 x 100 ml diberikan bila sudah bebas hematemesis, transfusi PRC sampai target Hb > 8 gr/dL, kemudian direncanakan endoskopi dengan persiapan ligasi bila ada varises esofagus. IVFD Somatostatin 250 mcg/jam drip iv setelah diberikan bolus 250 mcg iv, Comafusin hepar, Albumin 20% 100 ml/hari, Cefotaxim 3x 1 gr iv, Omeprazole 2 x 40 mg iv, vit. K₃ 3 x 10 mg iv, insulin aspart 3 x 6 unit sc, laktulosa 2 x 15 ml po, LOLA 4 amp/4jam drip iv, Telbivudin 1 x 600 mg po.

BAB III

METODE

3.1 Masalah Klinis

Pada pasien sirosis hepatis dekompensata, terdapat risiko terjadi komplikasi perdarahan variseal akibat tingginya tekanan vena porta. Pada pasien ini telah diberikan agen farmakologis somatostatin sebelum dilakukan endoskopi dengan ligasi dengan harapan lebih efektif dalam mencegah perdarahan berulang dibandingkan hanya dengan ligasi saja. Namun demikian, dalam panduan yang ada saat ini terlipresin merupakan agen farmakologis pilihan pertama dibandingkan dengan agen farmakologis lainnya seperti somatostatin. Pertanyaan klinis yang muncul adalah bagaimanakah perbandingan efektifitas antara terlipresin dengan somatostatin dalam tatalaksana perdarahan variseal sebagai komplikasi dari sirosis hati.

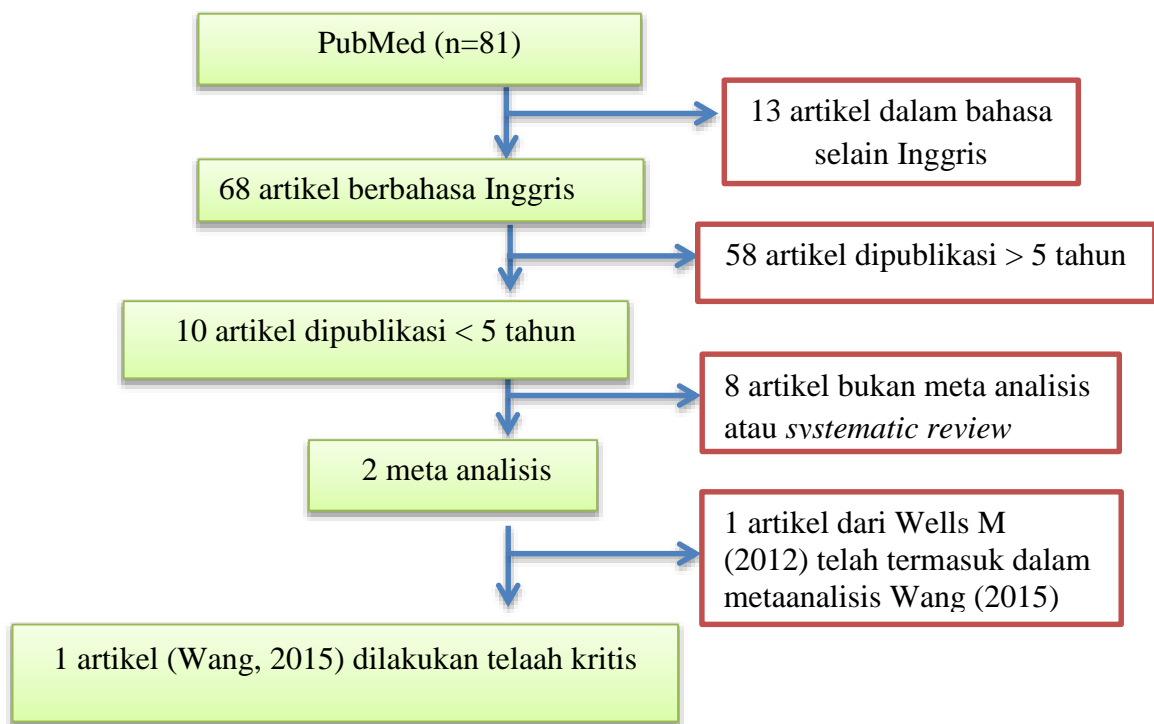
3.2 Metode Penelusuran

Prosedur pencarian literatur untuk menjawab masalah klinis tersebut adalah dengan menyusuri pustaka secara *on-line* dengan menggunakan instrumen *advanded search* dari *Pubmed*. Kata kunci pencarian yang digunakan adalah : “((*Terlipressin*) AND *Somatostatin*) AND *Variceal bleeding*”.

Pada hasil pencarian di *Pubmed* dengan kata kunci tersebut, didapatkan 81 artikel. Kemudian dengan menggunakan pembatasan antara lain yaitu bahasa Inggris, dan publikasi dalam lima tahun terakhir, didapatkan 10 artikel yang akhirnya dibataskan hanya pada *meta-analysis* ataupun *systematic review*, sehingga didapatkan 2 artikel, yaitu :

1. Wang C, Han J, Xiao L, Jin C, Li D, Yang Z. Efficacy Of Vasopressin/Terlipressin and Somatostatin/Octreotide for the Prevention of Early Variceal Rebleeding after the Initial Control of Bleeding: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Hepato Int* (2015) 9:120–129.
2. Wells M, Chande N, Adams P, Beaton M, Levstik M, Boyce E, Mrkobrada M. Meta-Analysis: Vasoactive Medications for The Management of Acute Variceal Bleeds. *Aliment Pharmacol Ther* 2012; 35: 1267–1278.

Dari dua artikel tersebut, hanya satu yang dipilih untuk digunakan dalam makalah ini yaitu artikel yang ditulis oleh Chan Wang (2015), karena artikel dari M. Wells (2012) telah dibahas pula dalam artikel Wang, namun dieksklusikan karena banyak faktor perancu, dengan poin waktu heterogen untuk menilai keluaran yang berbeda. Metaanalisis Wells juga tidak secara spesifik membandingkan terlipresin dan somatostatin untuk menjawab pertanyaan klinis.



Gambar 1. Proses Alur Pencarian Artikel.

3.3 Telaah Kritis

Pada makalah ini akan ditelaah secara kritis dengan metode untuk jenis studi meta-analisis, yaitu **PRISMA** (*Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analysis*). PRISMA memperhatikan berbagai aspek yang harus terdapat di dalam sebuah studi telaah sistematis (*systematic review*) dan meta-analisis. Metode ini merupakan revisi terbaru dari telaah kritis QUORUM (*Quality of Reporting Of Meta-Analysis*) yang diperkenalkan oleh *British Medical Journal* (BMJ) pada tahun 2009.⁶

Beberapa poin pokok yang terdapat di dalam telaah PRISMA adalah: Judul, Abstrak, Metode, Hasil, Diskusi, dan Pendanaan. Telaah PRISMA ditampilkan dalam kertas kerja (*worksheet*) menggunakan sistem *check list* (✓) yang diberikan bila di dalam artikel metaanalisis tersebut terdapat poin yang diminta, dan dicantumkan pada halaman berapa. Semakin lengkap daftar check list, terutama pada kolom Metode dan Hasil, maka semakin baik meta-analisis tersebut.

Telaah kritis tersebut untuk artikel terpilih dapat dilihat pada Tabel 1 berikut ini.

Tabel 1. Telaah Kritis dengan Metode PRISMA

Section/topic	#	Checklist item	Reported on page #
TITLE			
Title	1	Identify the report as a systematic review, meta-analysis, or both.	√ / 120
ABSTRACT			
Structured summary	2	Provide a structured summary including, as applicable: background; objectives; data sources; study eligibility criteria, participants, and interventions; study appraisal and synthesis methods; results; limitations; conclusions and implications of key findings; systematic review registration number.	√ / 120
INTRODUCTION			
Rationale	3	Describe the rationale for the review in the context of what is already known.	√ /120-121
Objectives	4	Provide an explicit statement of questions being addressed with reference to participants, interventions, comparisons, outcomes, and study design (PICOS).	√ /120-121
METHODS			
Protocol and registration	5	Indicate if a review protocol exists, if and where it can be accessed (e.g., Web address), and, if available, provide registration information including registration number.	X
Eligibility criteria	6	Specify study characteristics (e.g., PICOS, length of follow-up) and report characteristics (e.g., years considered, language, publication status) used as criteria for eligibility, giving rationale.	√ / 121
Information sources	7	Describe all information sources (e.g., databases with dates of coverage, contact with study authors to identify additional studies) in the search and date last searched.	√ /121
Search	8	Present full electronic search strategy for at least one database, including any limits used, such that it could be repeated.	√/ 121
Study selection	9	State the process for selecting studies (i.e., screening, eligibility, included in systematic review, and, if applicable, included in the meta-analysis).	√ / 121
Data collection process	10	Describe method of data extraction from reports (e.g., piloted forms, independently, in duplicate) and any processes for obtaining and confirming data from investigators.	√ / 121
Data items	11	List and define all variables for which data were sought (e.g., PICOS, funding sources) and any assumptions and simplifications made.	√ / 121
Risk of bias in individual studies	12	Describe methods used for assessing risk of bias of individual studies (including specification of whether this was done at the study or outcome level), and how this information is to be used in any data synthesis.	X
Summary measures	13	State the principal summary measures (e.g., risk ratio, difference in means).	√ / 123

Synthesis of results	14	Describe the methods of handling data and combining results of studies, if done, including measures of consistency (e.g., I^2) for each meta-analysis.	√ / 122
----------------------	----	---	---------

Section/topic	#	Checklist item	Reported on page #
Risk of bias across studies	15	Specify any assessment of risk of bias that may affect the cumulative evidence (e.g., publication bias, selective reporting within studies).	√ / 122
Additional analyses	16	Describe methods of additional analyses (e.g., sensitivity or subgroup analyses, meta-regression), if done, indicating which were pre-specified.	X
RESULTS			
Study selection	17	Give numbers of studies screened, assessed for eligibility, and included in the review, with reasons for exclusions at each stage, ideally with a flow diagram.	√ / 122
Study characteristics	18	For each study, present characteristics for which data were extracted (e.g., study size, PICOS, follow-up period) and provide the citations.	√ / 123-125
Risk of bias within studies	19	Present data on risk of bias of each study and, if available, any outcome level assessment (see item 12).	X
Results of individual studies	20	For all outcomes considered (benefits or harms), present, for each study: (a) simple summary data for each intervention group (b) effect estimates and confidence intervals, ideally with a forest plot.	√ / 125-126
Synthesis of results	21	Present results of each meta-analysis done, including confidence intervals and measures of consistency.	√ / 126
Risk of bias across studies	22	Present results of any assessment of risk of bias across studies (see Item 15).	X
Additional analysis	23	Give results of additional analyses, if done (e.g., sensitivity or subgroup analyses, meta-regression [see Item 16]).	X
DISCUSSION			
Summary of evidence	24	Summarize the main findings including the strength of evidence for each main outcome; consider their relevance to key groups (e.g., healthcare providers, users, and policy makers).	X
Limitations	25	Discuss limitations at study and outcome level (e.g., risk of bias), and at review-level (e.g., incomplete retrieval of identified research, reporting bias).	√ / 127
Conclusions	26	Provide a general interpretation of the results in the context of other evidence, and implications for future research.	√ / 128
FUNDING			
Funding	27	Describe sources of funding for the systematic review and other support (e.g., supply of data); role of funders for the systematic review.	√ / 128

BAB IV

HASIL

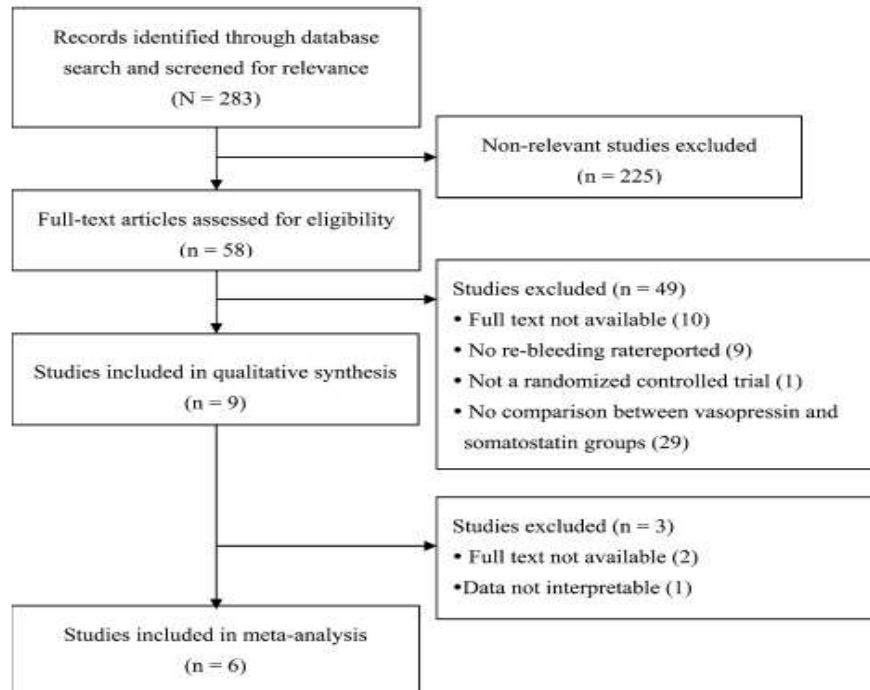
Chao Wang et al pada bulan April 2014 menulis sebuah meta analisis mengenai efikasi pemberian vasopressin/terlipressin dan somatostatin/*ocreoide* untuk mencegah perdarahan berulang dari varises esofagus. Dari meta analisis ini, perdarahan variseal rekuren didefinisikan sebagai perdarahan yang berulang setelah 24 jam tanpa tanda perdarahan dengan frekuensi kejadian sekitar 30–40 % kasus dalam 6 minggu pertama setelah episode perdarahan. Untuk strategi pencarian literatur, Wang et al menggunakan database dari Pubmed, Cochrane, dan *Google Scholar* hingga bulan Juni 2014. Kata kunci yang digunakan adalah: *esophageal varices*, *variceal re-bleeding*, *recurrent variceal hemorrhage*, *early re-bleeding*, vasopressin, somatostatin, terlipressin, dan *ocreoide*.⁷

Kriteria inklusi pada meta analisis ini adalah sebuah *Randomized Controlled Trials* (RCT) dengan populasi studi didapatkan varises esofagus atau varises asofagus dan gaster yang telah ditatalaksana dengan somatostatin/vasopressin dan dilaporkan mengalami perdarahan berulang.⁷

Tujuan primer dari meta analisis ini adalah tingkat perdarahan berulang ≤ 5 hari atau ≥ 5 hari setelah terapi dengan vasopressin/terlipressin dibandingkan dengan pemberian somatostatin/*ocreoide*.⁷

Dari pencarian literatur dan karakteristik studi pada akhirnya didapatkan enam studi yang ditelaah dalam meta analisis (**Gambar 1**). Dari 283 studi potensial, 225 studi dikeluarkan karena tidak relevan dengan tujuan meta analisis. Kemudian 49 studi lainnya dikeluarkan karena beberapa alasan. Kemudian dari 9 studi tersisa, tiga studi dikeluarkan karena tidak tersedia naskah lengkap (dua studi) dan data tidak dapat diinterpretasikan (satu studi).⁷

Jumlah populasi studi dari keenam studi tersebut berkisar antara 22 hingga 261 pada grup vasopressin dan 20 hingga 519 pada grup somatostatin (**Tabel 2**). Usia rata-rata dari studi tersebut adalah 55 tahun, dan sekitar 75% dari total populasi berjenis kelamin laki-laki. Kejadian perdarahan berulang ≤ 5 hari setelah terapi inisial berkisar antara 3.4 hingga 21.7%, sedangkan kejadian perdarahan berulang setelah 5 hari berkisar antara 4.8 hingga 30%. Tingkat mortalitas dalam 5 hari berkisar antara 8.0 hingga 10.4 %, tingkat mortalitas di rumah sakit sebesar 16-36%, dan tingkat mortalitas 6 minggu 13.7 hingga 16%.⁷



Gambar 1. Alur Seleksi Studi ⁷

Tabel 2. Ringkasan Studi ⁷

Reference number	First author/year of publication	Group	Treatment	Regimen	Therapeutic endoscopy	Source of bleeding	Number of patients	Males [n (%)]	Age (years)	Child-Pugh class
[32]	Seo/2014	Vasopressin	Terlipressin	2 mg IV bolus followed by 1 mg IV every 6 h for 5 days	EVL	GV + EV	261	223 (85.4)	52.9 ± 9.2	A/B/C: 49/121/91
		Somatostatin	Somatostatin; octreotide	250 µg by IV bolus followed by 250 µg/h continuous infusion for 5 days; 50 µg IV bolus followed by 25 µg/h continuous infusion for 5 days						
[33]	Adarsh/2011	Vasopressin	Terlipressin	n/a	n/a	EV	73	67 (91.8)	n/a	n/a
		Somatostatin	Somatostatin; octreotide	n/a						
[34]	Cho/2006	Vasopressin	Terlipressin	2 mg IV bolus and 1 mg IV every 4 h for 72 h	EVL	EV	43	36 (83.7)	53 ± 11	A/B/C: 8/21/14
		Somatostatin	Octreotide	Continuous infusion of 25 µg/h for 120 h						
[35]	Seo/2006	Vasopressin	Terlipressin	n/a	n/a	GV + EV	48	43 (89.5)	54.5 ± 9.9	A/B/C: 10/19/19
		Somatostatin	Somatostatin	n/a						
[36]	Lee/2003	Vasopressin	Vasopressin	Continuous infusion of 0.4 IU/min for 48 h	n/a	GV + EV	23	17 (73.9)	54 ± 2.2	A/B/C: 5/14/4
		Somatostatin	Somatostatin	50 µg IV bolus and continuous infusion of 250 µg/h for 48 h						
[37]	Feu/1996	Vasopressin	Terlipressin	2 mg IV every 4 h for 48 h	n/a	GV + EV	80	58 (72.5)	58 ± 12	A/B/C: 22/38/20
		Somatostatin	Somatostatin	250 µg IV bolus and continuous infusion of 250 µg/h for 48 h						
[19]	Walker/1996	Vasopressin	Terlipressin	2 mg initially and 1 mg every 4 h for 24 h	n/a	GV + EV	53 bleeding episodes	n/a	n/a	n/a
		Somatostatin	Somatostatin	250 µg as a bolus and continuous infusion of 250 µg/h for 24 h			53 bleeding episodes			
[38]	Saari/1990	Vasopressin	Vasopressin	0.6 IU IV bolus and continuous infusion of 0.4 IU/min for 72 h	n/a	EV	22	11 (50)	50 (35–85)	A/B/C: 4/10/7
		Somatostatin	Somatostatin	250 µg IV bolus and continuous infusion of 4.2 µg/min for 72 h						
[39]	Walker/1992	Vasopressin	Terlipressin	2 mg IV initially and 1 mg IV every 4 h for 24 h	EIS	EV	25 bleeding episodes	15 (60)	53.3 ± 14.6	A/B/C: 5/18/2
		Somatostatin	Somatostatin	250 µg IV bolus and continuous infusion of 250 µg/h for 24 h			25 bleeding episodes			

Age is reported as mean ± standard deviation or median (range, min–max)

EVL endoscopic variceal ligation, EIS endoscopic injection sclerotherapy, EV esophageal varices, GV gastric varices, n/a not available

Tabel 3. Hasil Studi ⁷

Reference number	First author/ year of publication	Group	Active bleeding	Control of bleeding [n (%)]	Re-bleeding rate (≤5 days)	Re-bleeding rate (>5 days)	Mortality [n (%)]	Hospital stay (days)	Blood transfusion (units)
[32]	Seo/2014	Vasopressin	114 (43.7 %)	Initial control: 234 (89.7)	3.4 %	n/a	5 days: 21 (8.0)	n/a	4.6 ± 4.5
		Somatostatin	115 (44.4 %)	Initial control: 227 (87.6)	4.8 %	n/a	5 days: 23 (8.9)	n/a	4.3 ± 4.1
			113 (43.5 %)	Initial control: 229 (88.1)	4.4 %	n/a	5 days: 23 (8.8)	n/a	4.3 ± 5.1
[33]	Adarsh/2011	Vasopressin	9 (12.3 %)	n/a	n/a	13.7 %	6 weeks: 10 (13.7)	n/a	n/a
		Somatostatin	20 (14.6 %)	n/a	n/a	15.9 %	6 weeks: 19 (13.9)	n/a	n/a
[34]	Cho/2006	Vasopressin	17 (39.5 %)	Initial control: 42 (98)	11.6 %	27.9 %	6 weeks: 6 (14)	10.0 ± 6.8	2.1 ± 1.3
		Somatostatin	16 (35.6 %)	Initial control: 43 (96)	8.9 %	24.4 %	6 weeks: 8 (18)	13.1 ± 9.9	2 ± 1.4
[35]	Seo/2006	Vasopressin	26 (54.2 %)	n/a	12.5 %	n/a	5 days: 5 (10.4)	10.6 ± 6.0	Within 24 h: 3.6 ± 3.3; total: 5.3 ± 3.8
		Somatostatin	26 (52.0 %)	n/a	6.0 %	n/a	5 days: 3 (6)	11.5 ± 8.0	Within 24 h: 3.9 ± 2.2; total: 5.5 ± 3.2
[36]	Lee/2003	Vasopressin	n/a	6 h: 20 (87); 6–120 h: 18 (90); >5 days: 18 (78.3)	21.7 %	n/a	2 (8.7)	n/a	3.6 ± 0.4
		Somatostatin	n/a	6 h: 19 (95); 6–120 h: 15 (78.9); >5 days: 15 (75)	25.0 %	n/a	1 (5)	n/a	3.9 ± 0.5
[37]	Feu/1996	Vasopressin	n/a	n/a	n/a	30.0 %	6 weeks: 13 (16)	n/a	1.8 ± 1.5
		Somatostatin	n/a	n/a	n/a	28.4 %	6 weeks: 13 (16)	n/a	1.9 ± 1.7
[19]	Walker/1996	Vasopressin	n/a	Initial control: 48 (91)	n/a	n/a	In hospital: 11 (21)	n/a	n/a
		Somatostatin	n/a	Initial control: 43 (81)	n/a	n/a	In hospital: 11 (21)	n/a	n/a
[38]	Saari/1990	Vasopressin	n/a	6 h: 57.1 %; 72 h: 52.4 %	7.7 %	n/a	In hospital: 8 (36)	n/a	Mean = 6.1
		Somatostatin	n/a	6 h: 84.4 %; 72 h: 65.6 %	18.8 %	n/a	In hospital: 11 (34)	n/a	Mean = 5.1
[39]	Walker/1992	Vasopressin	n/a	n/a	≤24 h: 2 (8 %) >24 h: 7 (28 %)	n/a	In hospital: 4 (16)	20.2 ± 10.9	5.4 ± 3.6
		Somatostatin	n/a	n/a	≤24 h: 2 (8 %); >24 h: 4 (16 %)	n/a	In hospital: 6 (24)	17.6 ± 8.4	5.1 ± 4.5

Dari keenam studi tersebut, kemudian dinilai kualitas dari tiap studi tersebut. Dalam jurnal ini penulis menuliskan analisisnya dalam **Tabel 4**.

Tabel 4. Kualitas Studi ⁷

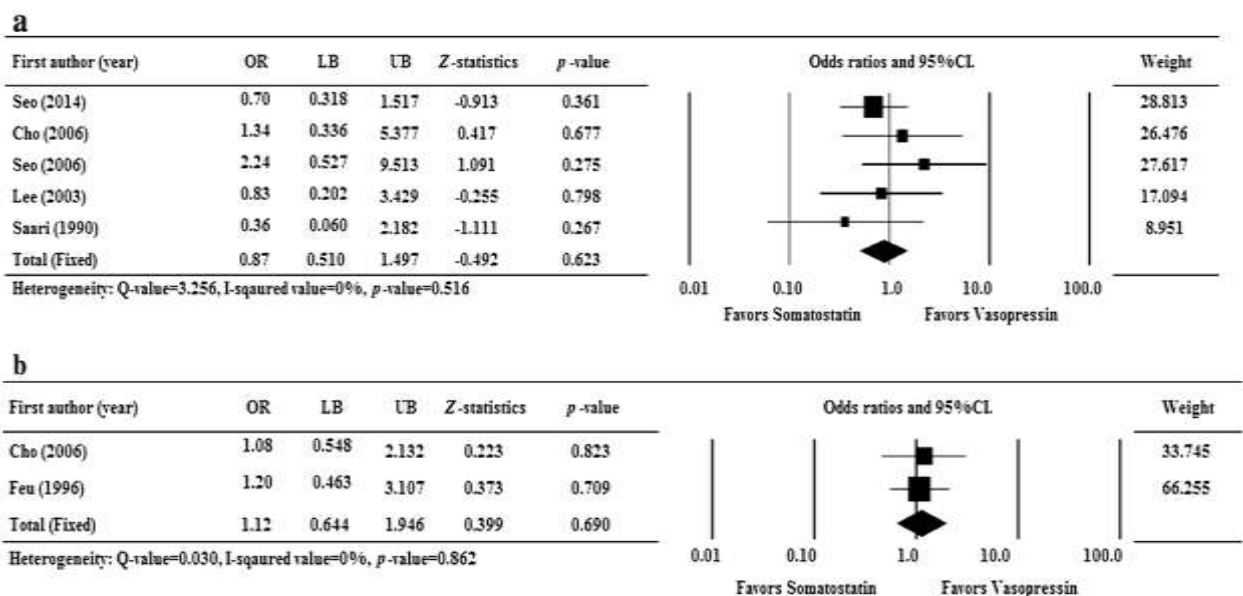
Reference number	First author/ year	Was a method of randomization used?	Were the groups similar at baseline regarding the most important prognostic indicators?	Were the eligibility criteria specified?	Was the outcome assessor blinded?	Was the care provider blinded?	Was the patient blinded?	Were point estimates and measures of variability presented for the primary outcome measures?	Did the analysis include an intention- to-treat analysis?
[32]	Seo/2014	Yes	Yes	Yes	n/a	No	No	Yes	n/a
[33]	Adarsh/2011	Yes	Yes	n/a	n/a	n/a	n/a	Yes	n/a
[34]	Cho/2006	Yes	Yes	n/a	n/a	n/a	n/a	Yes	n/a
[35]	Seo/2006	Yes	Yes	n/a	n/a	n/a	n/a	Yes	n/a
[36]	Lee/2003	Yes	Yes	Yes	n/a	n/a	n/a	Yes	n/a
[37]	Feu/1996	Yes	Yes	Yes	n/a	Yes	Yes	Yes	n/a
[19]	Walker/1996	Yes	Yes	n/a	n/a	n/a	n/a	Yes	n/a
[38]	Saari/1990	Yes	Yes	Yes	n/a	n/a	n/a	Yes	n/a
[39]	Walker/1992	No	Yes	Yes	n/a	Yes	Yes	Yes	n/a

n/a not available

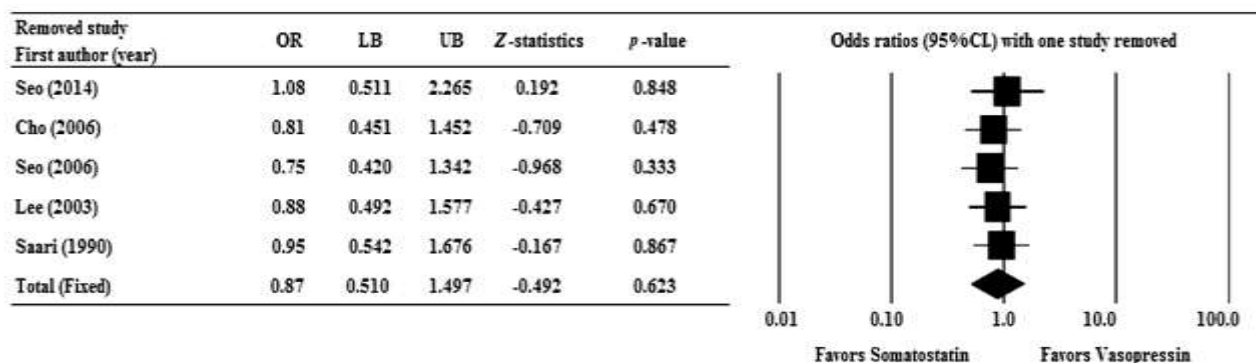
Dari keenam studi tersebut, hanya tiga studi yang secara eksplisit menuliskan kriteria inklusi, dan hanya ada studi yang menyebutkan bahwa peneliti dan populasi studi dilakukan

acak ganda. Dari keenam studi tersebut tidak ada yang menggunakan analisis *Intention to treat* dalam mengolah data hasil penelitian.⁷

Dari enam studi yang ditelaah, didapatkan dari lima studi bahwa tidak didapatkan perbedaan tingkat perdarahan berulang dalam waktu kurang dari lima hari setelah terapi inisial dengan vasopressin atau somatostatin (OR 0.87; 95% CI 0.51-1.50; $p = 0.623$). Sedangkan pada dua studi juga tidak didapatkan perbedaan tingkat perdarahan ulang setelah lima hari paska terapi dengan vasopressin atau somatostatin (OR 1.12; 95% CI 0.64-1.95; $p = 0.690$). Dari analisis sensitivitas juga didapatkan hasil yang mendukung kesimpulan dari meta analisis ini, yaitu tidak ditemukan adanya studi yang cenderung mendekat ke salah satu sisi sehingga pada meta analisis ini diambil kesimpulan bahwa tidak ditemukan perbedaan yang bermakna dari pemberian vasopressin dibandingkan dengan somatostatin untuk mencegah perdarahan berulang.⁷



Gambar 2. Perbandingan Perdarahan Berulang ≤ 5 hari (a) dan ≥ 5 hari (b)⁷



Gambar 3. Analisis Sensitivitas Perdarahan Berulang Dalam 5 Hari⁷

BAB V

DISKUSI

Sirosis hepatitis dapat mengakibatkan tekanan vena porta yang meningkat, sehingga terbentuk komplikasi berupa varises pada esofagus maupun gaster, yang merupakan kolateral portosistemik.⁸ Pecahnya varises mengakibatkan perdarahan yang fatal.^{8, 9} Sekitar 50 % pasien sirosis hati dapat dijumpai varises esofagus, dan dapat ditemukan sebanyak 85 % bila dalam sirosis Child Pugh - C.⁸ Pasien dalam makalah ini sudah masuk dalam kategori Child Pugh C dan perdarahan saluran cerna atas dipikirkan karena pecahnya varises esofagus.

Tatalaksana awal adalah dengan stabilisasi hemodinamik dengan resusitasi cairan ataupun transfusi darah sampai target Hb tercapai 8 gr/dL, atau Ht 24%.¹⁰ Pada pasien ini didapatkan hemodinamik stabil, namun terdapat anemia gravis hingga Hb turun mencapai 5,75 gr/dL, dan telah diberikan transfusi darah pada saat awal masuk dari IGD.

Beberapa panduan yang ada menganjurkan pemberian terapi agen vasoaktif untuk menghentikan perdarahan, kemudian dilakukan ligasi per endoskopi (EBL/ *endoscopic band ligation*). Penggunaan agen vasoaktif (seperti terlipresin) ini dapat digunakan hingga 5 hari hingga hemostasis tercapai (level 1a; A), kecuali ada indikasi lain untuk dilanjutkan.^{8,9, 10, 11} Meskipun demikian sekitar 10 – 15 % pasien sirosis terdapat kegagalan terapi.⁹ TIPS (*transjugular intrahepatic portosystemic shunts*) dapat dipertimbangkan untuk dilakukan bila perdarahan karena pecah varises esofagus tidak teratasi dengan ligasi.¹¹

Berdasarkan Baveno V, definisi dan kriteria kegagalan terapi dalam waktu 5 hari adalah terjadinya kematian atau perlunya penggantian terapi (level 2b; B), bila didapatkan salah satu sbb: 1) Hematemesis darah segar, atau aspirasi NGT sekitar 100 ml darah atau 2 jam setelah dimulai terapi spesifik atau endoskopi terapeutic, 2). syok hipovolemik, 3). penurunan Hb sebesar 3 gr/dL, atau Ht sebesar 9% dalam 24 jam, tanpa transfusi darah. Sementara itu, kegagalan profilaksis sekunder meliputi kegagalan mencegah sebuah kejadian perdarahan berulang karena hipertensi portal yang signifikan secara klinis, dalam waktu lima hari (level 5; D). Dikatakan signifikan yaitu bila terdapat melena berulang atau hematemesis yang mengakibatkan harus dirawat inap, memerlukan transfusi darah, penurunan Hb 3 gr/dL atau kematian dalam 6 minggu.¹⁰

Vasopresin merupakan vasokonstriktor yang paling poten untuk menurunkan aliran darah menuju organ *splanchnic* dan menurunkan tekanan vena porta, yang digunakan pada klinik sejak 1953 untuk perdarahan akut variseal, namun memiliki beberapa efek samping pada jantung, pembuluh darah dan iskemia usus. Meskipun demikian, bila diberikan bersamaan dengan nitrat (titrasi mulai 40 mcg/menit) dapat mengurangi efek samping kejadian iskemik tersebut, yang lebih sering didapatkan pada vasopresin dibandingkan dengan agen vasoaktif lainnya dan membatasi penggunaannya.^{3, 8}

Terlipressin (*triglycyl lysine vasopressin*) adalah suatu analog vasopressin yang memiliki aktivitas biologis yang lebih panjang, dan lebih sedikit efek samping terhadap kardiak, usus, dan iskemia perifer. Terlipressin dapat diberikan melalui injeksi intravena intermiten daripada infus kontinyu intravena.³ Ketersediaan terlipresin di Indonesia masih belum ada, sehingga tidak dapat menjadi pilihan terapi untuk pasien pada kasus ini.

Somatostatin dan analognya yaitu *ocreoide* dan *vapreoide*, menyebabkan vasokonstriksi *splanchnic* dengan menghambat pelepasan peptida-peptida vasodilator seperti glukagon. Bukti terhadap efek vasokonstriktif lokal juga didapatkan. Agen ini relatif lebih aman dan selektif dibandingkan dengan vasopresin dan dapat digunakan secara kontinyu selama 5 hari atau lebih. Penggunaannya di klinik sejak 1978 ditujukan untuk kasus perdarahan variseal akut, dengan keberhasilan 70 – 80 % dapat menghentikan perdarahan, serta dapat pula digunakan pada kasus perdarahan non varises. Dosis somatostatin yang digunakan adalah dengan bolus iv 250 mcg, dan dilanjutkan 250 mcg / jam melalui infus kontinyu. Sedangkan untuk *ocreoide*, digunakan dosis bolus iv 100 mcg, dan dilanjutkan 25 mcg/jam hingga perdarahan berhenti.^{3, 8} Pada kasus pasien ini digunakan somatostatin sebagai agen vasoaktif yang dipilih, karena ketersediaannya di Indonesia, meskipun masih dengan harga yang relatif mahal, namun masih mampu laksana.

Dari enam studi dalam artikel terpilih (Wang, 2015) didapatkan lima studi menyatakan tidak didapatkan perbedaan tingkat perdarahan berulang dalam waktu kurang dari lima hari setelah terapi inisial dengan vasopressin/terlipresin atau somatostatin, maupun berdasarkan dua studi untuk kriteria waktu yang lebih dari 5 hari. Dari analisis sensitivitas juga mendukung meta analisis tersebut yaitu tidak ditemukan adanya studi yang cenderung mendekati ke salah satu sisi sehingga disimpulkan bahwa tidak ada perbedaan bermakna antara vasopressin/terlipresin dibandingkan dengan somatostatin untuk mencegah perdarahan berulang. Beberapa tulisan dari artikel lain juga menyebutkan hal yang serupa, bahwa tidak didapatkan perbedaan antara terlipresin dengan somatostatin dalam hal mortalitas, efikasi hemostasis dan pencegahan perdarahan berulang.^{3,7,12,13.}

BAB VI

KESIMPULAN

Kesimpulan dari makalah EBCR ini merupakan jawaban dari pertanyaan klinis yang muncul dari awal berupa bagaimanakah perbandingan efektifitas antara terlipresin dengan somatostatin dalam tatalaksana perdarahan variseal sebagai komplikasi dari sirosis hati, dengan jawaban yaitu tidak didapatkan perbedaan yang signifikan antara kedua agen farmakologis tersebut, sehingga dapat memberikan masukan yang bermanfaat pula kepada para penyedia layanan kesehatan yang ada, mengingat ketersediaan obat terlipressin masih belum tersedia di Indonesia dan juga beberapa negara.

DAFTAR PUSTAKA

1. Stephens JK, Warren GH. Liver Histopathology. In : Mc Nally PR. Ed. GI/Liver Secrets Plus, 4th ed. Canada : Mosby Elsevier, 2010. Chapter 33 page 239.
2. Goff JS. Upper Gastrointestinal Tract Hemorrhage. In : Mc Nally PR. Ed. GI/Liver Secrets Plus, 4th ed. Canada : Mosby Elsevier, 2010. Chapter 51, page 359.
3. Wells M, Chande N, Adams P, Beaton M, Levstik M, Boyce E, Mrkobrada M. Meta-analysis: vasoactive medications for the management of acute variceal bleeds. 2012 Blackwell Publishing Ltd 1267. doi:10.1111/j.1365-2036.2012.05088.x Aliment Pharmacol Ther 2012; 35: 1267–1278
4. Tsao GG, Sanyal AJ, Grace ND, Carey W, the Practice Guidelines Committee of AASLD, the Practice Parameters Committee of the ACG. AASLD Practice Guidelines : Prevention and Management of Gastroesophageal Varices and Variceal Hemorrhage in Cirrhosis. Hepatology, Vol. 46, No. 3, 2007. doi 10.1002/hep.21907. Page 922 – 38
5. Kusumobroto HO, Adi P, Setiawan PB, Maimunah U, editor. Konsensus Nasional Perkumpulan Gastroenterologi Indonesia : Panduan Penatalaksanaan Perdarahan Varises pada Sirosis Hati. Surabaya: 2007.
6. Moher D, Liberati A, Tetzlaff J, Altman DG. Preferred reporting items for systematic reviews and meta-analyses: the PRISMA statement. BMJ. 2009;339:332-6.
7. Wang C, Han J, Xiao L, Jin C, Li D, Yang Z. Efficacy Of Vasopressin/Terlipressin and Somatostatin/Octreotide for the Prevention of Early Variceal Rebleeding after the Initial Control of Bleeding: A Systematic Review and Meta-Analysis. Hepatol Int (2015) 9:120–129. doi 10.1007/s12072-014-9594-9
8. Adi P. Pengelolaan Perdarahan Saluran Cerna Bagian Atas. Dalam: Setiati S, Alwi I, Sudoyo AW, Simadibraata M, Setiyohadi B, Syam AF, eds. Buku Ajar Ilmu Penyakit Dalam, jilid II, edisi VI. Interna Publishing. Jakarta. 2014. Halaman 1873 – 80.
9. Sharma P, Sarin SK. *Improved Survival with the Patients with Variceal Bleed. International Journal of Hepatology.* 2011. doi:10.4061/2011/356919. Page 1-7.
10. De-Franchis R. Revising Consensus in Portal Hypertension: Report of the Baveno V Consensus Workshop on Methodology of Diagnosis and Therapy in Portal Hypertension. Journal of Hepatology 2010 vol. 53. Page : 762–768.

11. National Institute for Health and Clinical Excellence. Acute Upper Gastrointestinal Bleeding : Management. NICE Clinical Guideline 141. Juni 2012.
12. Seo YS, Park SY, Kim MY, Kim JH, Park JY, Yim HJ, et al. Lack of Difference Among Terlipressin, Somatostatin, and Octreotide in the Control of Acute Gastroesophageal Variceal Hemorrhage. *Hepatology* 2014;60(3):954-63. doi:10.1002/hep.27006
13. Boyd R, Butler J. R. Terlipressin or Somatostatin for The Teatment of Bleeding Oesophageal Varices. In : Mackway-Jones K, ed. *Towards Evidence Based Emergency Medicine: Best Evidence Topics Reports from the Manchester Royal Infirmary*. *Emerg Med J* 2005;22:433–437. doi: 10.1136/ emj.2005.025684.