

Laporan kasus berbasis bukti

Perbandingan Efektivitas dan Keamanan Ligasi dengan atau Tanpa Propranolol pada Anak dengan Hipertensi Portal

Muzal Kadim, Amrina Rasyada

Departemen Ilmu Kesehatan Anak Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia/ Rumah Sakit Dr. Cipto Mangunkusumo, Jakarta

Latar belakang. Hipertensi portal (HP) didefinisikan sebagai peningkatan tekanan portal >5 mmHg, jika >12 mmHg dapat terjadi perdarahan saluran cerna. Tindakan ligasi menjadi pilihan utama untuk eradikasi varises, tetapi penggunaan propranolol masih menjadi kontroversial mengingat efek samping yang timbul.

Tujuan. Mengetahui efektivitas dan keamanan propranolol untuk mencegah perdarahan varises pada hipertensi portal.

Metode. Penelusuran pustaka *database* elektronik, yaitu *Pubmed*, *Cochrane*, dan *Embase* dengan kata kunci keywords “*pediatric*” OR “*child*”, “AND” “*portal hypertension*”, “AND” “*ligation*” OR “*endoscopy*”, AND “*propranolol*” OR “*beta blocker*”, AND “*gastrointestinal bleeding*” OR “*esophageal varices rupture*” OR “*variceal bleeding*”.

Hasil. Penelusuran literatur diperoleh 3 artikel yang kemudian dilakukan telaah kritis. Studi oleh Santos dkk didapatkan tidak ada perbedaan bermakna antara kelompok ligasi dengan atau tanpa propranolol terhadap kejadian perdarahan saluran cerna. Studi Pimenta dkk menunjukkan tidak ada perdarahan saluran cerna yang terjadi pada kelompok ligasi dan propranolol. Sementara studi Quintero dkk menyatakan bahwa ligasi saja cukup aman dan efektif dalam mencegah perdarahan saluran cerna, dengan *Hazard Ratio* (HR) kelompok propranolol 2.6 (IK 1.53-3.67). Efek samping propranolol terjadi pada ketiga penelitian, secara berurutan sebanyak 16%, 41% dan 21.8%, berupa bronkospasme, hipotensi, dan penurunan kesadaran.

Kesimpulan. Berdasarkan penelitian ilmiah yang telah dipaparkan dapat disimpulkan bahwa pemberian propranolol belum direkomendasikan karena efek samping yang ditimbulkan. Efektivitas ligasi dengan atau tanpa propranolol tidak memiliki perbedaan bermakna. **Sari Pediatri** 2025;26(6):389-98

Kata kunci: ligasi, propranolol, hipertensi, portal

Evidence base case report

Effectiveness and Safety of Ligation with or Without Propranolol in Children with Portal Hypertension

Muzal Kadim, Amrina Rasyada

Background. Portal hypertension (PH) is defined as a condition where portal pressure is increased >5 mmHg, variceal bleeding occurs when portal pressure >12 mmHg. Ligation is the first choice to eradicate varices, but propranolol is still controversial due to its side effects.

Objective. To compare the effectiveness and safety of ligation with or without propranolol to prevent variceal bleeding in portal hypertension.

Method. Electronic literature searches using *Pubmed*, *Cochrane* and *Embase* with keywords “*pediatric*” OR “*child*”, “AND” “*portal hypertension*”, “AND” “*ligation*” OR “*endoscopy*”, AND “*propranolol*” OR “*beta blocker*”, AND “*gastrointestinal bleeding*” OR “*esophageal varices rupture*” OR “*variceal bleeding*”.

Results. Electronic literature searches, obtained three articles that were eligible for critical appraisal. Santos et al. stated that there was no difference between ligation with or without propranolol, Pimenta et al. showed no variceal bleeding in the ligation and propranolol group, and Quintero et al. showed that ligation only is safe and effective to prevent variceal bleeding. HR in the propranolol group is 2.6 (CI 1.53-3.67). The incidence of adverse effects of propranolol are 16%, 41%, and 21.8% respectively, with symptoms of bronchospasm, hypotension, and drowsiness.

Conclusion. Propranolol is still not recommended due to its side effects, while ligation remains the first choice. **Sari Pediatri** 2025;26(6):389-98

Keywords: ligation, propranolol, portal, hypertension

Alamat korespondensi: Muzal Kadim. Departemen Ilmu Kesehatan Anak Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia/ Rumah Sakit Dr. Cipto Mangunkusumo, Jakarta. Jalan Salemba Raya No. 6, Jakarta Pusat 10430. Email: Rinaaasyada@yahoo.co.id

Perdarahan saluran cerna akibat hipertensi portal berhubungan dengan angka morbiditas dan mortalitas yang tinggi. Pada anak, risiko pecahnya varises meningkat sejalan dengan bertambahnya waktu.¹ Manifestasi klinis tergantung pada lokasi obstruksi dan disertai sirosis atau tidak. Selain perdarahan saluran cerna, manifestasi yang terjadi dapat berupa splenomegali, gastropati, venektasi dinding abdomen, asites, ensefalopati, hingga gangguan paru.² Penyebab hipertensi portal terbanyak pada dewasa adalah sirosis hati, sedangkan pada anak yaitu obstruksi vena portal ekstrahepatik.¹

Tata laksana perdarahan saluran cerna pada hipertensi portal dibagi menjadi tiga, yaitu pencegahan perdarahan varises pertama kali (profilaksis primer), pencegahan perdarahan varises berikutnya (profilaksis sekunder), dan pengobatan perdarahan akut. Penggunaan *non-selective beta blocker* (NSBB) seperti propranolol dilaporkan tidak efektif untuk mencegah muncul dan membesarnya varises pada hipertensi portal. Namun, penggunaan NSBB dapat menurunkan insidens rerata perdarahan dari 25% menjadi 15%. Sampai saat ini NSBB masih menjadi pilihan utama pada orang dewasa, namun pada anak-anak belum terdapat data yang cukup mengingat efek samping yang timbul. Tindakan *endoscopic variceal ligation* (EVL) masih menjadi pilihan sebagai profilaksis primer dan sekunder pada hipertensi portal.¹ Konsensus Baveno VII pada pasien dewasa dengan hipertensi portal menyarankan kombinasi EVL dan NSBB sebagai lini pertama untuk profilaksis primer dan sekunder.³ Sementara pada anak-anak belum terdapat data yang cukup tentang keefektifan NSBB sebagai terapi tambahan pada hipertensi portal.³ Studi kasus berbasis bukti ini bertujuan untuk mengetahui efektivitas dan keamanan propranolol dalam mencegah perdarahan saluran cerna anak dengan hipertensi portal.

Kasus

Seorang anak lelaki berusia 17 tahun, dengan berat badan 60 kg, datang ke bangsal perawatan anak di Rumah Sakit Umum Pusat Nasional Dr. Cipto Mangunkusumo (RSCM) untuk dilakukan esofagoduodenoskopi (EGD) dan ligasi karena terdapat varises esofagus grade II-III. Pasien dengan penyakit dasar gastroduodenopati dengan hipertensi portal sedang non sirotik idiopatik, telah dilakukan ligasi sebanyak 18 kali sejak tahun 2014

setelah mengalami muntah darah. Sejak tahun 2015, pasien tidak lagi mengalami muntah darah setelah rutin dilakukan ligasi dan konsumsi propranolol 2x20 mg setiap hari, dengan nadi tidur mencapai 80 kali per menit. Tidak ada efek samping yang terjadi setelah konsumsi propranolol tersebut. Orang tua menanyakan sampai kapan harus konsumsi obat-obatan, apakah cukup dengan ligasi rutin saja.

Masalah Klinis

Kasus di atas menimbulkan pertanyaan klinis sebagai berikut: pada anak dengan varises esofagus karena hipertensi portal apakah tindakan ligasi dengan pemberian propranolol lebih baik dan aman dibandingkan dengan tindakan ligasi saja?

Metode

Pertanyaan klinis (PICO)

Patient (P) : anak dengan varises esofagus akibat hipertensi portal

Intervention (I) : tindakan ligasi dan penggunaan propranolol

Comparison (C) : tindakan ligasi saja

Outcome (O) : perdarahan saluran cerna

Strategi pencarian

Prosedur pencarian literatur untuk menjawab masalah di atas adalah dengan menelusuri pustaka secara *online* dengan menggunakan instrumen pencari *Pubmed*, *Cochrane*, dan *Embase*.

Kriteria seleksi

Kata kunci yang digunakan adalah '*pediatric*' atau '*child*'; '*portal hypertension*'; '*ligation*' atau '*endoscopy*'; '*propranolol*' atau '*beta blocker*'; '*gastrointestinal bleeding*' atau '*esophageal varices rupture*' atau '*variceal bleeding*'. Strategi penelusuran artikel dapat dilihat pada Tabel 1. Batasan yang digunakan adalah bahasa pengantar menggunakan Bahasa Inggris, studi yang dipublikasi

dalam 10 tahun terakhir, dan desain penelitian berupa uji klinis, kohort, telaah sistematis, atau meta-analisis. Kriteria eksklusi berupa artikel yang tidak melibatkan subyek anak, artikel ganda, dan artikel tanpa naskah lengkap. Alur dan strategi pemilihan literatur dapat dilihat pada Gambar 1. Setelah melalui proses seleksi, terdapat tiga artikel yang terpilih kemudian ditelaah dengan memperhatikan aspek *validity*, *importance*, dan *applicability* seperti pada Tabel 2.

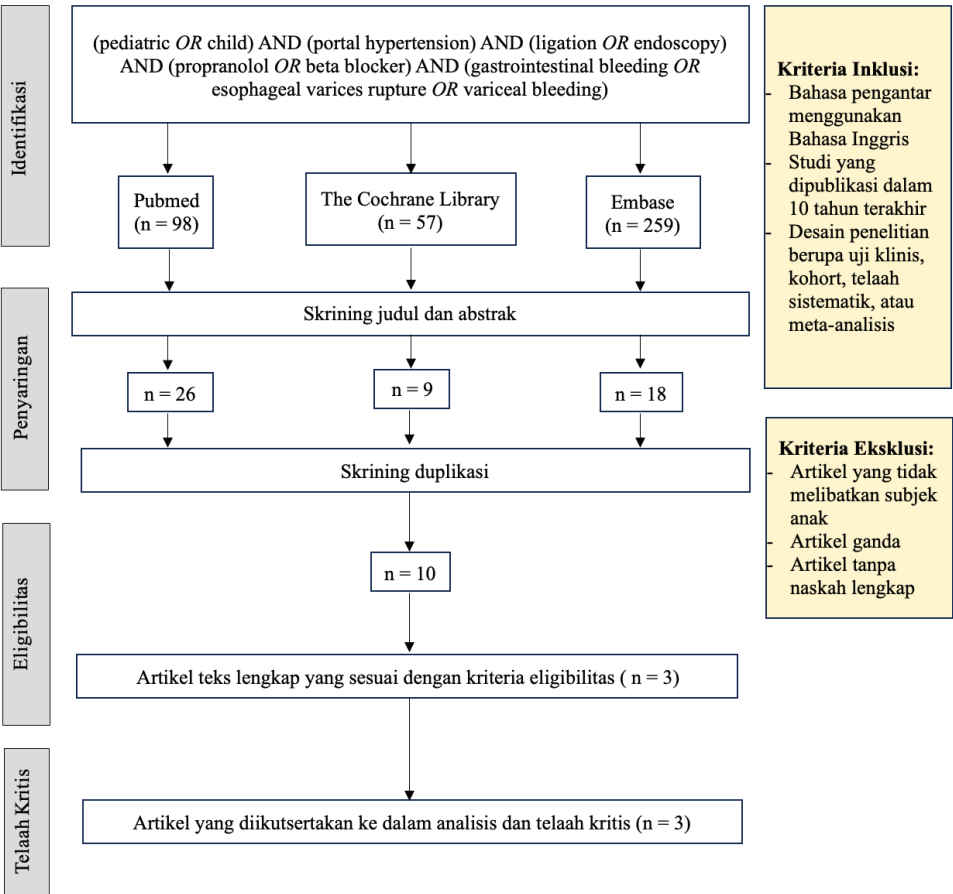
Telaah kritis

Tiga artikel ditelaah menggunakan *Critical Appraisal for Therapy Articles* yang dikeluarkan oleh *Center for Evidence- Based Medicine* (CEBM) Oxford. *Level of evidence* (LoE) juga ditentukan berdasarkan klasifikasi CEBM Oxford.⁴

Tabel 1. Strategi pencarian artikel

Database	Kata kunci penelusuran	Artikel didapat	Artikel bermanfaat
Pubmed	(pediatric OR child) AND (portal hypertension) AND (ligation OR endoscopy) AND (propranolol OR beta blocker) AND (gastrointestinal bleeding OR esophageal varices rupture OR variceal bleeding)	98	3
The Cochrane Library		57	1
Embase		259	2

(Hasil penelusuran 20 Agustus 2023)



Gambar 1. Alur penelusuran literatur

Hasil

Melalui penelusuran literatur diperoleh tiga artikel yang dinilai bermanfaat dalam menjawab pertanyaan klinis, yaitu penelitian Santos dkk⁵ (kohort prospektif), Pimenta dkk⁶ (kohort prospektif), dan Quintero dkk⁷ (kohort ambispektif). Ketiga penelitian tersebut termasuk dalam *level of evidence* 2b. Secara garis besar, ketiga penelitian tersebut mempunyai tujuan yang sama, yaitu menilai efektivitas dan keamanan ligasi dengan atau tanpa propranolol untuk mencegah perdarahan saluran cerna berulang.

Penelitian Santos dkk⁵ merupakan penelitian kohort prospektif yang melibatkan 43 anak berusia <18 tahun yang pernah mengalami perdarahan saluran cerna. Subyek dilakukan endoskopi ligasi berkala sebagai profilaksis sekunder dan diberikan propranolol jika tidak terdapat indikasi. Dosis inisial yang digunakan yaitu 1 mg/kgBB/hari dibagi 3 dosis dan dinaikkan maksimal 5 mg/kgBB/hari, dengan dosis maksimal 320 mg/hari dan target nadi tidur turun 25%. Luaran dari penelitian ini adalah perdarahan berulang, rekurensi varises, munculnya varises gaster, dan gastropati.⁵

Penelitian Pimenta dkk⁶ merupakan penelitian kohort prospektif yang melibatkan 26 anak berusia <18 tahun yang belum pernah mengalami perdarahan saluran cerna, namun didiagnosis varises esofagus karena hipertensi portal berdasarkan klinis dan endoskopi. Subyek diberikan propranolol jika tidak terdapat indikasi. Dosis inisial yang digunakan yaitu 1 mg/kgBB/hari dibagi 3 dosis dan dinaikkan maksimal 5 mg/kgBB/hari, dengan dosis maksimal 320 mg/hari dan target nadi tidur turun 25%. Jika terdapat kontraindikasi atau mengalami efek samping dalam penggunaan propranolol, dilakukan endoskopi ligasi. Luaran dari penelitian ini adalah perdarahan saluran cerna dan efek samping propranolol.⁶

Penelitian Quintero dkk⁷ merupakan penelitian kohort ambispektif yang melibatkan 64 anak yang belum pernah mengalami perdarahan saluran cerna, namun didiagnosis hipertensi portal dan varises esofagus sedang hingga besar berdasarkan hasil endoskopi. Subyek dibagi menjadi dua kelompok, yaitu kelompok ligasi (prospektif) dan propranolol (retrospektif). Tidak disebutkan dosis inisial propranolol yang diberikan. Luaran dari penelitian ini adalah perdarahan saluran cerna, eradikasi varises, *portosystemic decompression*, dan *survival rate*.⁷

Dari aspek *validity*, didapatkan bahwa secara umum ketiga penelitian memiliki validitas internal yang baik (Tabel 3). Ketiga penelitian menyertakan protokol penelitian lengkap sehingga setiap langkah penelitian dapat diikuti. Tidak ada studi yang melakukan randomisasi dan penyamaran terhadap perlakuan subyek. Ketiga studi tidak memiliki perbedaan signifikan pada karakteristik dasar subyek penelitian. Pengukuran luaran utama yaitu perdarahan saluran cerna yang dilakukan secara subyektif.^{5,7}

Dari aspek *importance*, pada penelitian Santos dkk⁵ didapatkan tidak ada perbedaan bermakna antara kelompok ligasi yang mendapatkan propranolol dengan yang tidak. Sebanyak 41,9% pasien tidak mendapatkan propranolol karena riwayat bronkospasme. Selama studi berlangsung, 16% subyek mengalami efek samping setelah mendapatkan propranolol.⁵ Pada studi Pimenta dkk⁶ didapatkan tidak terjadi perdarahan berulang pada pasien yang mendapatkan ligasi dan propranolol, dibandingkan yang mendapatkan propranolol saja. Sebanyak 35% pasien tidak mendapatkan propranolol karena kontraindikasi, dan 41% mengalami efek samping setelah mendapatkan propranolol.⁶ Sementara pada studi Quintero dkk⁷ didapatkan hasil yang bermakna bahwa ligasi saja dapat menurunkan perdarahan saluran cerna tanpa menimbulkan efek samping. Studi ini juga menyebutkan bahwa sebanyak 21,8% pasien yang mendapatkan propranolol mengalami efek samping.

Dari aspek *applicability*, ketiga penelitian mengevaluasi subyek dengan karakteristik yang sama dengan pasien dalam ilustrasi kasus. Luaran yang dievaluasi juga sama. Walaupun pasien saat ini sudah berusia 17 tahun dan akan memasuki usia dewasa, sehingga pemberian propranolol dapat dipertimbangkan untuk diberikan sesuai dengan konsensus Baveno VII untuk pasien dewasa dengan hipertensi portal.³

Pembahasan

Hipertensi portal merupakan komplikasi tersering penyakit hati kronis pada anak. Tekanan portal meningkat akibat meningkatnya resistensi ke aliran darah karena fibrosis jaringan hati pada sirosis hepatis. Kondisi intrahepatik juga meningkatkan tonus vaskuler, trombosis vena portal kecil, dan dilatasi arteriolar splanknik yang juga menyebabkan hipertensi portal. Varises merupakan kolateral portosistemik yang

terbentuk akibat peningkatan gradien tekanan vena hepatis yang melebarkan pembuluh darah. Perdarahan varises terjadi ketika tekanan dinding varises meningkat melebihi batas maksimal yang dapat ditoleransi, sebagai akibat dari peningkatan diameter vena varises, penipisan dinding pembuluh darah, dan peningkatan tekanan intraluminal.⁸

Kondisi hipertensi portal dapat menyebabkan abnormalitas hemodinamik dengan perdarahan gastrointestinal menjadi manifestasi klinis yang paling berat. Pada anak remaja dengan obstruksi vena portal ekstrahepatik, kemungkinan perdarahan pada usia 16 tahun sebesar 49%, dan meningkat menjadi 76% pada usia 24 tahun. Kemungkinan perdarahan semakin meningkat pada anak yang mengalami perdarahan pertama sebelum usia 12 tahun.¹ Pasien pada ilustrasi kasus mengalami perdarahan gastrointestinal pertama kali sebelum usia 12 tahun, kondisi ini berulang hingga dilakukan ligasi berkala dan pemberian propranolol.

Pecahnya varises esofagus pada hipertensi portal dapat dicegah dengan melakukan profilaksis primer dan sekunder. Berdasarkan konsensus Baveno VII tahun 2022 untuk pasien dewasa dengan hipertensi portal, lini pertama profilaksis primer dan sekunder, yaitu tindakan ligasi dan pemberian propranolol. Jika pasien telah mendapatkan ligasi dan propranolol, tetapi masih terjadi perdarahan atau terdapat asites berulang, dapat dilakukan *transjugular intra hepatic portosystemic shunt* (TIPS).^{1,3} Patofisiologi hipertensi portal antara dewasa dan anak berbeda. Anak-anak lebih bergantung pada kronotropik untuk mempertahankan tekanan darah sistemik selama hipovolemia, sedangkan pada dewasa bergantung pada vasokonstriksi. Oleh karena itu, kondisi takikardia pada anak perlu dikontrol, tetapi penggunaan propranolol juga dapat meragukan kondisi saat terjadi hipovolemia.⁹

Terapi propranolol pada hipertensi portal memberikan efek primer penghambatan reseptor β_2 pada *splanchnic bed*, yang menyebabkan tidak dihambatnya stimulasi terhadap reseptor β_2 adrenergik, sehingga menurunkan perfusi splanchnik dan porta. Selain itu, propranolol juga menurunkan frekuensi denyut jantung karena penghambatan reseptor β_1 adrenergik sehingga menurunkan kardiak *output* dan perfusi porta. Propranolol juga diketahui menurunkan sirkulasi kolateral seperti aliran darah di vena azigos.¹ Untuk mendapatkan efektivitas terapi propranolol, perlu penurunan 25% nadi tidur sebagai target terapi, yang dapat menyebabkan penurunan tekanan vena

portal hingga <12 mmHg yang dapat mencegah perdarahan.¹⁰

Studi pada anak untuk mengetahui efektivitas ligasi dengan atau tanpa propranolol pada hipertensi portal susah didapatkan. Sebuah studi sistematik review telah dilakukan oleh Gana dkk⁹ tahun 2021 dengan hasil tidak ditemukan uji klinis acak yang membandingkan ligasi dan propranolol sebagai profilaksis primer untuk mencegah pecahnya varises pada anak.⁹ Kebanyakan penelitian dilakukan pada dewasa karena relatif aman diberikan. Berdasarkan pencarian literatur, hanya didapatkan tiga penelitian mengenai efektivitas ligasi dengan atau tanpa propranolol untuk mencegah perdarahan saluran cerna.

Pada studi Santos dkk⁵ tidak didapatkan perbedaan bermakna antara subyek yang dilakukan ligasi dengan atau tanpa propranolol. Hal ini sejalan dengan studi Pimenta dkk⁶ bahwa pemberian propranolol tidak mengurangi kejadian perdarahan saluran cerna pada pasien. Perdarahan saluran cerna berkurang dengan dilakukan ligasi sesuai rekomendasi tata laksana hipertensi portal saat ini. Sementara pada studi Quintero dkk⁷ menyatakan ligasi tanpa pemberian propranolol terbukti aman dan efektif untuk mencegah perdarahan saluran cerna atas.

Berdasarkan Gambar 2, perdarahan muncul pada kelompok intervensi (endoskopi dan propranolol) <12 bulan yang tidak jauh berbeda pada kelompok kontrol (endoskopi saja). Setelah 48 bulan pemantauan, 50% perdarahan terjadi pada kelompok intervensi dan 20% pada kelompok kontrol. Hal ini berbeda dengan studi Pimenta dkk⁶ yang menyatakan bahwa tidak ada perdarahan berulang yang terjadi setelah dilakukan ligasi. Sementara studi Quintero dkk⁷ pada Gambar 3 menunjukkan bahwa selama pemantauan 80 bulan, tidak terjadi penambahan kejadian perdarahan saluran cerna pada kelompok ligasi, yang sangat kontras terhadap kelompok propranolol, di mana semakin lama kemungkinan perdarahan semakin meningkat.

Perbedaan kondisi tersebut karena terdapat perbedaan subyek diantara ketiga studi. Subyek studi Santos dkk⁵ pernah mengalami perdarahan saluran cerna sebelumnya sedangkan subyek studi Pimenta dkk⁶ dan Quintero dkk⁷ tidak pernah. Hal ini sesuai dengan studi yang dilakukan Lee dkk¹¹ bahwa pasien dengan riwayat perdarahan saluran cerna lebih rentan mengalami perdarahan berulang dibandingkan dengan yang tidak ($p=0,022$). Studi Lee dkk juga menyatakan bahwa pasien dengan profilaksis primer membutuhkan

Tabel 3. Rangkuman telaah kritis

Artikel	Santos dkk ⁵	Pimenta dkk ⁶	Quintero dkk ⁷
Desain penelitian	Kohort prospektif	Kohort prospektif	Kohort ambispektif
<i>Level of evidence</i>	2b	2b	2b
P I C O	Pasien anak dan remaja dengan varises esofagus Profilaksis sekunder berupa endoskopi (ligasi dan skleroterapi) dan propranolol Endoskopi (ligasi dan skleroterapi) Perdarahan saluran cerna, varises berulang, gastropati hipertensi portal	Pasien anak dan remaja dengan perdarahan varises Ligasi dan propranolol Propranolol Perdarahan saluran cerna atas, efek samping propranolol, dan kematian	Pasien anak dan remaja dengan hipertensi portal Ligasi Propranolol Perdarahan saluran cerna atas, eradikasi varises, efek samping propranolol, <i>Portosystemic decompression</i> , dan kematian.
<i>Validity</i>	Randomisasi Subyek tidak dilakukan randomisasi, kedua grup dibagi berdasarkan ada tidaknya kontraindikasi terhadap propranolol. Kesamaan karakteristik penelitian Tidak ada perbedaan signifikan pada karakteristik dasar subyek penelitian. Kesamaan perlakuan antar subyek Subyek terbagi dalam kelompok endoskopi dan propranolol, serta endoskopi saja. Diluar perlakuan tersebut tidak ada perbedaan yang signifikan. Analisis terhadap seluruh subyek Semua subyek dilakukan analisis komparatif. Penyamaran terhadap perlakuan subyek Penyamaran tidak dilakukan oleh peneliti.	Randomisasi Subyek tidak dilakukan randomisasi, kedua grup dibagi berdasarkan ada tidaknya kontraindikasi terhadap propranolol. Kesamaan karakteristik penelitian Tidak ada perbedaan signifikan pada karakteristik dasar subyek penelitian. Kesamaan perlakuan antar subyek Subyek terbagi dalam kelompok endoskopi dan propranolol, serta propranolol saja. Diluar perlakuan tersebut tidak ada perbedaan yang signifikan. Analisis terhadap seluruh subyek Semua subyek dilakukan analisis komparatif. Penyamaran terhadap perlakuan subyek Penyamaran tidak dilakukan oleh peneliti.	Randomisasi Subyek tidak dilakukan randomisasi, kedua grup dibagi berdasarkan waktu pemantauan, kelompok ligasi untuk prospektif, dan kelompok propranolol untuk retrospektif. Kesamaan karakteristik penelitian Tidak ada perbedaan signifikan pada karakteristik dasar subyek penelitian. Kesamaan perlakuan antar subyek Subyek terbagi dalam kelompok ligasi dan propranolol. Diluar perlakuan tersebut tidak ada perbedaan yang signifikan. Analisis terhadap seluruh subyek Semua subyek dilakukan analisis komparatif. Penyamaran terhadap perlakuan subyek Penyamaran tidak dilakukan oleh peneliti

Artikel	Santos dkk ⁵	Pimenta dkk ⁶	Quintero dkk ⁷
Desain penelitian	Kohort prospektif	Kohort prospektif	Kohort ambispektif
Importance	Luaran Primer Tidak terdapat perbedaan bermakna secara statistik antara kelompok pasien yang mendapatkan endoskopi dengan dan tanpa propranolol (<i>p log rank</i> 0.094). Luaran yang dinilai berupa rekurensi varises (14vs8, <i>p</i>=0.66), perdarahan berulang (8vs5, <i>p</i>=0.97), munculnya gastropati hipertensi portal (7vs6, <i>p</i>=0.95), dan munculnya varises gaster (4vs5, <i>p</i>=0.37). Luaran Sekunder Dari 43 subyek yang ikut, 18 (41.9%) subyek kontraindikasi terhadap propranolol karena riwayat bronkospasme. Dari 25 pasien yang awalnya tidak kontraindikasi, 5 (20%) mengalami efek samping, dan 5 (20%) tidak patuh konsumsi obat. Tidak ada kematian yang berhubungan dengan prosedur endoskopi atau perdarahan saluran cerna atas.	Luaran Tidak ada yang mengalami perdarahan gastrointestinal bagian atas pada kelompok ligasi dan propranolol. 35% pasien yang hanya mendapatkan propranolol (tanpa mengalami efek samping) mengalami perdarahan saluran cerna atas, 50% diantaranya meninggal setelah diikuti selama rerata 1.9 (0.6-2.9) tahun. 41.2% mengalami efek samping dari penggunaan propranolol berupa somnolen, bronkospasme, dan hipotensi,	Luaran Primer Terdapat perbedaan bermakna antar kedua kelompok, dimana kemungkinan perdarahan varises pada kelompok ligasi lebih sedikit dibandingkan kelompok propranolol (1/32 (3.2%) vs 6/32 (21.9%), <i>p</i><0.02). <i>Hazard ratio</i> (HR) pada kelompok propranolol yaitu 2.6 (CI 1.53-3.67). Luaran Sekunder 75% subyek mengalami eradikasi varises di kelompok ligasi, dengan median jumlah prosedur 2 (1-4) kali, dan median lama eradikasi 3.4 bulan (1.1-13.3). Tidak ada subyek di kelompok ligasi yang memerlukan <i>portosystemic decompression</i> dibandingkan kelompok propranolol (6/32 (18.7%), <i>p</i>=0.024). Tidak ada perbedaan bermakna untuk <i>survival</i> pada pemantauan 1 dan 3 tahun antara kelompok ligasi dan propranolol (100% dan 100% vs 96.8% dan 96.8%).
Applicability	Apakah populasi penelitian sama dengan kondisi pasien yang dibahas di ilustrasi? Ya Apakah intervensi dapat diterapkan pada tempat penulis bekerja? Ya Apakah keuntungan lebih besar dibandingkan dengan kerugian yang dapat terjadi? Tidak	Apakah populasi penelitian sama dengan kondisi pasien yang dibahas di ilustrasi? Ya Apakah intervensi dapat diterapkan pada tempat penulis bekerja? Ya Apakah keuntungan lebih besar dibandingkan dengan kerugian yang dapat terjadi? Tidak	Apakah populasi penelitian sama dengan kondisi pasien yang dibahas di ilustrasi? Ya Apakah intervensi dapat diterapkan pada tempat penulis bekerja? Ya Apakah keuntungan lebih besar dibandingkan dengan kerugian yang dapat terjadi? Ya
Kesimpulan	Penelitian kesan sah dengan hasil validitas internal yang cukup baik, pemberian propranolol pada praktek harus dipertimbangkan mengingat efek samping yang muncul.	Penelitian kesan sah dengan hasil validitas internal yang cukup baik. Pemberian propranolol dengan ligasi dapat dipertimbangkan jika tidak terdapat kontraindikasi. Tidak disarankan hanya diberikan propranolol saja.	Penelitian kesan sah dengan hasil validitas internal yang cukup baik. Tindakan ligasi tanpa propranolol terbukti aman dan efektif untuk mencegah perdarahan pada anak dengan hipertensi portal.

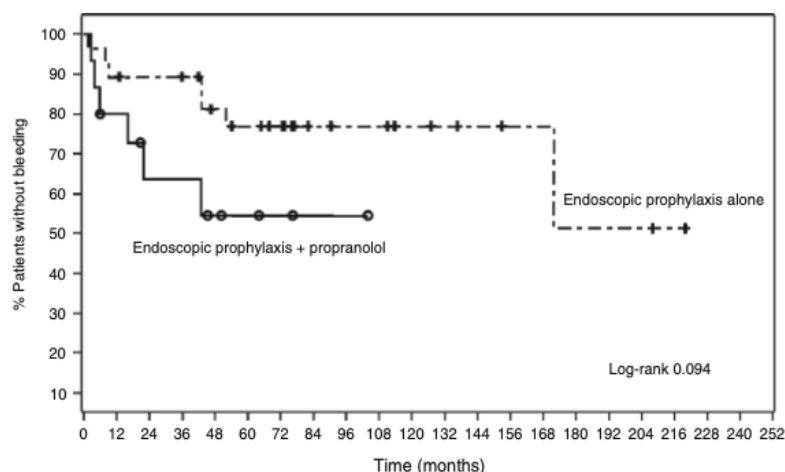
lebih sedikit prosedur endoskopi (0,91 vs 3,1, $p=0,021$). Profilaksis primer penting dilakukan untuk mencegah perdarahan pada anak dengan hipertensi portal. Duche dkk¹² menyatakan bahwa luaran hipertensi portal dapat membaik dengan profilaksis primer sebelum terjadi perdarahan spontan pertama. Goncalves dkk. menunjukkan bahwa profilaksis primer dapat menurunkan insidens perdarahan varises esofagus pada 94% kasus. Mitsunaga dkk. juga melaporkan hal yang sama bahwa ligasi dapat mencegah progresivitas varises dalam 90% kasus.¹¹ Oleh karena itu, skrining endoskopi pada anak dengan hipertensi portal dan profilaksis primer untuk varises esofagus risiko tinggi harus dilakukan.

Efek samping utama penggunaan propranolol adalah blok jantung dan eksaserbasi asma. *Beta blocker* juga berpotensi mengganggu respon fisiologis terhadap hipoglikemia sehingga obat ini tidak boleh digunakan pada anak dengan diabetes.¹ Efek samping propranolol pada ketiga studi yaitu hipotensi, bronkospasme, dan somnolen. Pada studi Santos dkk⁵ terdapat 20% subyek yang memiliki efek samping, dengan rentang usia 1,4-11,3 tahun. Studi Quintero dkk⁷ menyebutkan 21,8% kelompok propranolol mengalami hipotensi dan bronkospasme, dengan rentang usia 0,4-13,6 tahun. Efek samping lebih banyak terjadi pada studi Pimenta dkk⁶ yaitu sekitar 41% dengan rentang usia 2,9-13,6 tahun. Rerata dosis propranolol pada studi Santos dkk⁵ yang diberikan yaitu 1,9 mg/kgbb/hari (SD 0,76) dengan median 2 mg/kgBB/hari (1,4-2,5). Pada studi

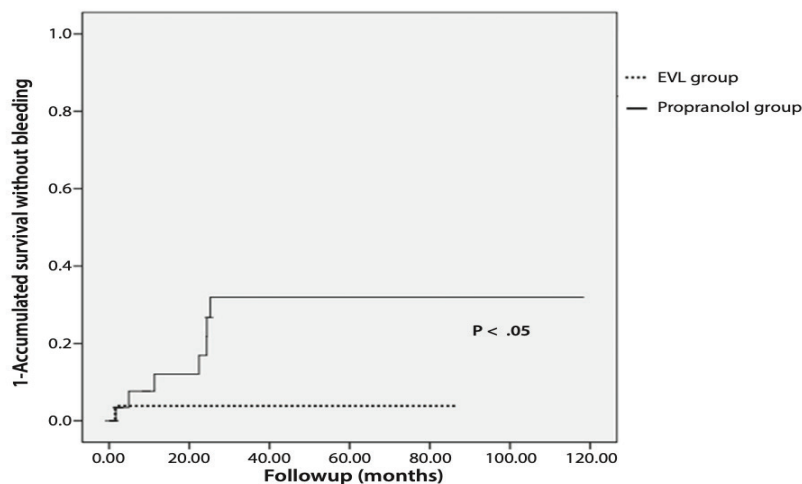
Pimenta dkk⁶ dosis propranolol bervariasi antara 1-3,1 mg/kgBB/hari. Studi Quintero dkk⁷ menyebutkan rerata dosis propranolol lebih tinggi yaitu 2,4 mg/kgBB/hari (1,4-3,2). Dosis teraupetik propranolol yang dianjurkan untuk dapat menurunkan frekuensi denyut nadi minimal 25% dari frekuensi basal saat istirahat yaitu 0,6 sampai 0,8 mg/kgBB/hari dibagi 2-4 dosis perhari.^{1,10}

Perbedaan dosis ini dapat menjadi salah satu penyebab munculnya efek samping pada subyek. Pasien pada ilustrasi kasus berusia 17 tahun dan tidak muncul efek samping saat penggunaan propranolol, sesuai dengan rentang usia subyek pada ketiga studi bahwa efek samping propranolol sering terjadi pada usia <13,6 tahun. Pada ketiga studi tidak dijelaskan apakah subyek sebelumnya dengan penyakit lain misalnya asma, diabetes, dan aritmia yang berpotensi menimbulkan efek samping.

Prosedur endoskopi yang dilakukan pada studi Santos dkk⁵ dan Pimenta dkk⁶ yaitu ligasi dan skleroterapi. Tidak ada perbedaan bermakna antara skleroterapi dan ligasi pada kedua studi tersebut. Ligasi saat ini direkomendasikan untuk menurunkan insidens perdarahan pertama, mencegah perdarahan varises berulang, dan menurunkan mortalitas.¹ Studi meta-analisis juga menunjukkan bahwa ligasi lebih efektif daripada skleroterapi. Zargar dkk¹³ membandingkan ligasi dan skleroterapi untuk pencegahan sekunder, 25% subyek muncul perdarahan berulang pada kelompok skleroterapi, sedangkan kelompok ligasi 4% ($p=0,049$).



Gambar 2. Kurva Kaplan-Meier antara waktu (bulan) dan persentase subyek tanpa perdarahan saluran cerna antara kelompok endoskopi profilaksis dan propranolol dengan endoskopi saja⁵ alone or in combination with propranolol, used to prevent upper gastrointestinal bleeding (UGIB)



Gambar 3. Pasien dengan ligasi memiliki kemungkinan terjadi perdarahan saluran cerna lebih sedikit dibandingkan dengan propranolol.⁷

Ligasi memerlukan lebih sedikit sesi (4 vs 6) dengan komplikasi yang lebih rendah (4% vs 25%), tetapi tidak ada perbedaan munculnya varises esofagus berulang dan terbentuknya varises gaster. Sebuah studi jangka panjang di Korea selama $6,4 \pm 1,9$ tahun menyatakan bahwa ligasi saja terbukti aman sebagai metode yang efektif untuk profilaksis jangka panjang perdarahan berulang pada anak dengan hipertensi portal. Studi ini tidak menggunakan propranolol sebagai terapi tambahan karena kurangnya data keamanan dan efikasi propranolol. Eradikasi tercapai rerata setelah $3,25$ bulan dengan rerata sesi ligasi hingga terjadi eradikasi yaitu $1,9 \pm 1,2$ kali.¹⁴ Hal ini sejalan dengan studi Quintero dkk⁷ bahwa ligasi saja terbukti aman dan efektif untuk eradikasi varises dalam menurunkan angka kejadian perdarahan saluran cerna.

Pada pasien dengan perdarahan varises yang tidak dapat dikontrol dengan endoskopi dan terapi farmakologis, tersedia dua pilihan, yaitu operasi pirau portosistemik dan TIPS. Operasi pirau efektif untuk menghentikan perdarahan tetapi meningkatkan mortalitas bila dilakukan secara emergensi. Pada dua studi meta-analisis menyatakan bahwa TIPS secara bermakna menurunkan perdarahan berulang dibandingkan endoskopi (19% vs 47%, $p < 0,001$), tetapi meningkatkan ensefalopati (34% vs 19%, $p < 0,001$), dan tidak ada perbedaan angka *survival*.¹ Salah satu luaran dari studi Quintero dkk⁷ yaitu *portosystemic shunt* yang dilakukan pada 18,7% subyek pada kelompok propranolol. Sementara pada kelompok ligasi, tidak

ada yang dilakukan tindakan *portosystemic shunt* karena perdarahan terkontrol hanya dengan ligasi.

Pada studi dewasa, kombinasi ligasi dan propranolol memang disarankan berdasarkan sebuah meta-analisis oleh Imperiale dkk bahwa kombinasi tersebut dapat menurunkan insidens perdarahan varises dan mortalitas hingga 64%. Meta-analisis lain menunjukkan propranolol menurunkan insidens perdarahan varises hingga 50%, karena propranolol dapat menurunkan kardiak output, aliran vena porta, dan sebagai antagonis norepineprin yang menginduksi konstiksi dari miofibroblas intrahepatik, dan mengaktivasi sel otot polos pembuluh darah.⁹ Penggunaan propranolol pada dewasa dengan sirosis hati juga menguntungkan, karena terbukti dapat mencegah gagal hati.¹⁵ Pemberian propranolol saja pada dewasa juga tidak disarankan karena dapat meningkatkan insidens perdarahan esofageal dan mortalitas.¹⁶ Tindakan ligasi saja pada dewasa sebenarnya cukup efektif, tetapi studi sistematik revidi menyatakan akan lebih baik jika ditambah propranolol sebagai terapi lini pertama.^{17,18}

Pasien pada ilustrasi kasus yaitu seorang remaja lelaki berusia 17 tahun didiagnosis hipertensi portal idiopatik, di mana kondisi ini jarang terjadi. Diagnosis dilakukan dengan ditemukannya hipertensi portal intrahepatik, tetapi tidak terjadi sirosis ataupun ditemukan penyakit hati lain. Pada pasien dewasa dengan hipertensi portal idiopatik, ligasi dan penggunaan propranolol menunjukkan efikasi walaupun 18% memiliki efek

samping minor.¹⁹ Tidak ada perbedaan tata laksana hipertensi portal idiopatik dengan yang lainnya.²⁰ Pemberian propranolol pasien pada ilustrasi kasus dapat dipertimbangkan untuk dilanjutkan mengingat tidak ada kontraindikasi sebelumnya dan tidak ada efek samping yang terjadi. Pasien juga akan memasuki usia dewasa, dimana propranolol terbukti aman sebagai profilaksis sekunder. Walaupun penggunaan propranolol masih sering diberikan oleh *hepatologist* anak di dunia, tetapi penggunaannya belum direkomendasikan karena belum cukup bukti dalam keamanan dan efikasi.¹⁹

Kesimpulan

Berdasarkan sajian kasus berbasis bukti ini, kombinasi tindakan ligasi dan penggunaan propranolol tidak lebih baik daripada ligasi saja untuk mencegah perdarahan saluran cerna pada varises esofagus akibat hipertensi portal. Tata laksana profilaksis primer dan sekunder yang direkomendasikan untuk anak saat ini yaitu ligasi secara berkala hingga mencapai eradikasi varises. Pemberian propranolol belum direkomendasikan karena menimbulkan efek samping yang bermakna pada anak.

Saran

Uji klinis dengan randomisasi dan sampel yang lebih besar perlu dilakukan untuk menilai efektifitas dan keamanan ligasi dengan atau tanpa propranolol pada anak dengan hipertensi portal.

Daftar pustaka

1. Oswari H. Hipertensi Porta. Dalam: Ranuh IGMR, dkk, penyunting. Buku ajar gastrohepatologi. Edisi ke-5. Jakarta: Badan Penerbit Ikatan Dokter Anak Indonesia; 2020. h.353-66.
2. Cheng Y-L, Lee C-Y, Huang Y-L, Buckner CA, Lafrenie RM, Denommee JA, dkk. Pediatric portal hypertension. *Intech* 2021;11:1-14.
3. Franchis R, Bosch J, Garcia-Tsao G, Reiberger T, Ripoll C, Abraldes JG, dkk. Baveno VII-renewing consensus in portal hypertension. *J Hepatol* 2022;76:959-74.
4. The Centre for Evidence-Based Medicine University of Oxford. Oxford Centre for Evidence-Based Medicine 2011 levels of evidence [Internet]. 2011 [disitasi pada 27 Agustus 2023]. Didapat dari: https://www.cebm.net/wp-content/uploads/2014/04/RCT_Appraisal_sheets_2005_English.doc
5. Santos JMR, Ferreira AR, Fagundes EDT, Ferreira APS, Ferreira LS, Magalhaes MCR, dkk. Endoscopic and pharmacological secondary prophylaxis in children and adolescents with esophageal varices. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2013;56:93-8.
6. Pimenta JR, Ferreira AR, Bittencourt PFS, Resende CB, Fagundes EDT, Silva IML. Evaluation of primary prophylaxis with propranolol and elastic band ligation in variceal bleeding in cirrhotic children and adolescents. *Arq Gastroenterol* 2016;53:257-61.
7. Quintero J, Juamperez J, Mercadal-Hally M, King ML, Ortega J, Molino JA, dkk. Endoscopic variceal ligation as primary prophylaxis for upper GI bleeding in children. *Gastrointest Endosc* 2020;92:269-75.
8. Pimenta JR, Ferreira AR, Fagundes EDT, Bittencourt PFS, Moura AM, Carvalho SD. Evaluation of endoscopic secondary prophylaxis in children and adolescents with esophageal varices. *Arq Gastroenterol* 2017;54:21-6.
9. Gana JC, Cifuentes LI, Gattini D, Torres-Robles R. Band ligation versus sclerotherapy for primary prophylaxis of oesophageal variceal bleeding in children with chronic liver disease or portal vein thrombosis. *Cochrane Database Syst Rev* 2021;2:1-26.
10. Gugig R, Rosenthal P. Management of portal hypertension in children. *World J Gastroenterol* 2012;18:1176-84.
11. Lee WS, Song ZL, Em JM, Chew KS, Ng RT. Role of primary prophylaxis in preventing variceal bleeding in children with gastroesophageal varices. *Pediatr Neonatol* 2021;62:249-57.
12. Duche M, Ducot B, Ackermann O, Guerin F, Jacquemin E, Bernard O. Portal hypertension in children: high-risk varices, primary prophylaxis and consequences of bleeding. *J Hepatol* 2017;66:320-7.
13. Zargar SA, Javid G, Khan BA, Yattoo GN, Shah AH, Gulzar GM, dkk. Endoscopic ligation compared with sclerotherapy for bleeding esophageal varices in children with extrahepatic portal venous obstruction. *J Hepatol* 2002;36:666-72.
14. Kang KS, Yang HR, Ko JS, Seo JK. Long-term outcomes of endoscopic variceal ligation to prevent rebleeding in children with esophageal varices. *J Korean Med Sci* 2013;28:1657-60.
15. Rodrigues SG, Mendoza YP, Bosch J. Beta-blockers in cirrhosis: evidence-based indications and limitations. *JHEP Rep* 2020;2:1-17.
16. Jutabha R, Jensen DM, Martin P, Savides T, Han SH, Gornbein J. Randomized study comparing banding and propranolol to prevent initial variceal hemorrhage in cirrhotics with high-risk esophageal varices. *J Gastroenterol* 2005;128:870-81.
17. Aggeletopoulou I, Konstantakis C, Manolakopoulos S, Triantos C. Role of band ligation for secondary prophylaxis of variceal bleeding. *World J Pediatr* 2018;24:2902-14.
18. Sarin SK, Gupta N, Jha SK, Agrawal A, Mishra SR, Sharma BC, dkk. Equal efficacy of endoscopic variceal ligation and propranolol in preventing variceal bleeding in patients with noncirrhotic portal hypertension. *J Gastroenterol* 2010;139:1238-45.
19. Khanna R, Sarin SK. Noncirrhotic portal hypertension: current and emerging perspectives. *Clin Liver Dis* 2019;23:781-807.
20. Siramolpiwat S, Seijo S, Miquel R, Berzigotti A, Garcia-Criado A, Darnell A, dkk. Idiopathic portal hypertension: natural history and long-term outcome. *J Hepatol* 2014;59:2276-85.