

TESIS

**KORELASI PARAMETER MORFOLOGI HATI
MENGUNAKAN CT SCAN ABDOMEN DENGAN DERAJAT KEPARAHAN
SIROSIS BERDASARKAN SKOR CHILD PUGH PENDERITA SIROSIS HATI
DI RSUP DR WAHIDIN SUDIROHUSODO MAKASSAR**

***CORRELATION OF LIVER MORPHOLOGY PARAMETERS
USING ABDOMINAL CT SCAN WITH THE SEVERITY OF CIRRHOSIS
BASED ON THE CHILD PUGH SCORE OF LIVER CIRRHOSIS PATIENTS
AT DR. WAHIDIN SUDIROHUSODO HOSPITAL MAKASSAR***

WAHYUNI INDAYANI BAHRUL



PROGRAM PENDIDIKAN DOKTER SPESIALIS -1 (Sp.1)

PROGRAM STUDI ILMU RADIOLOGI

FAKULTAS KEDOKTERAN

UNIVERSITAS HASANUDDIN

MAKASSAR

2023

**KORELASI PARAMETER MORFOLOGI HATI
MENGUNAKAN CT SCAN ABDOMEN DENGAN DERAJAT
KEPARAHAN SIROSIS BERDASARKAN SKOR CHILD PUGH
PENDERITA SIROSIS HATI DI RSUP DR WAHIDIN SUDIROHUSODO
MAKASSAR**

Karya Akhir

Sebagai Salah Satu Syarat untuk Mencapai Gelar Dokter Spesialis-1

Program Studi Ilmu Radiologi

Disusun dan Diajukan Oleh

WAHYUNI INDAYANI BAHRUL

Kepada

PROGRAM PENDIDIKAN DOKTER SPESIALIS -1 (Sp.1)

PROGRAM STUDI ILMU RADIOLOGI

FAKULTAS KEDOKTERAN

UNIVERSITAS HASANUDDIN

MAKASSAR

2023

LEMBAR PENGESAHAN TUGAS AKHIR

**KORELASI PARAMETER MORFOLOGI HATI MENGGUNAKAN
CT SCAN ABDOMEN DENGAN DERAJAT KEPARAHAN SIROSIS
BERDASARKAN SKOR CHILD PUGH PENDERITA SIROSIS HATI DI
RSUP DR WAHIDIN SUDIROHUSODO MAKASSAR**

Disusun dan diajukan oleh :

WAHYUNI INDAYANI BAHRUL

Nomor Pokok : C125191004

Telah dipertahankan di depan Panitia Ujian yang dibentuk dalam rangka
Penyelesaian Studi Program Pendidikan Dokter Spesialis Program Studi Pendidikan
Radiologi Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin
pada tanggal 06 Maret 2023
dan dinyatakan telah memenuhi syarat kelulusan

Menyetujui :

Pembimbing Utama

Prof. Dr. dr. Bachtiar Murtala, Sp.Rad (K)
NIP.19610703 198903 1 003

Pembimbing Pendamping

dr. Rafikah Rauf, M.Kes., Sp.Rad (K)
NIP. 19820525 200812 2 001

Ketua Program Studi

dr. Rafikah Rauf, M.Kes., Sp.Rad (K)
NIP. 19820525 200812 2 001

Dekan Fakultas

Prof. Dr.dr.Haerani Rasyid, M.Kes.Sp.PD-KGH,Sp.GK
NIP. 19680530 199603 2001

PERNYATAAN KEASLIAN

Yang bertanda tangan di bawah ini :

Nama : dr. Wahyuni Indayani Bahrul
NIM : C125191004
Program Studi : Ilmu Radiologi
Jenjang : S2/PPDS-1

Menyatakan dengan ini bahwa tesis dengan judul **“Korelasi Parameter Morfologi Hati Menggunakan CT Scan Abdomen Dengan Derajat Keparahan Sirosis Berdasarkan Skor Child Pugh Penderita Sirosis Hati di RSUP DR Wahidin Sudirohusodo Makassar”** adalah karya saya sendiri dan tidak melanggar hak cipta pihak lain. Apabila di kemudian hari, karya saya ini terbukti bahwa sebagian atau keseluruhannya adalah hasil karya orang lain yang saya pergunakan dengan cara melanggar hak cipta pihak lain, maka saya bersedia menerima sanksi

Makassar, 15 Mei 2023



Yang Menyatakan

dr. Wahyuni Indayani Bahrul

KATA PENGANTAR

Puji syukur saya panjatkan kehadirat Allah SWT atas berkah, rahmat dan karunia-Nya sehingga saya dapat menyelesaikan karya akhir ini yang berjudul **“KORELASI PARAMETER MORFOLOGI HATI MENGGUNAKAN CT SCAN ABDOMEN DENGAN DERAJAT KEPARAHAN SIROSIS BERDASARKAN SKOR CHILD PUGH PENDERITA SIROSIS HATI DI RSUP DR WAHIDIN SUDIROHUSODO MAKASSAR”**. Karya akhir ini disusun sebagai tugas akhir dalam Program Studi Dokter Spesialis -1 (Sp-1) Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin.

Saya menyadari bahwa penyusunan karya akhir ini masih sangat jauh dari sempurna, sehingga dengan segala kerendahan hati, saya mengharapkan kritik, dan saran dari semua pihak. Banyak kendala yang dihadapi dalam rangka penyusunan karya akhir ini, namun berkat bantuan sebagai pihak, maka karya akhir ini dapat juga selesai pada waktunya.

Pada kesempatan ini pula saya ingin menyampaikan terima kasih dan penghargaan yang sebesar-besarnya kepada :

1. Prof. Dr. dr. Bachtiar Murtala, Sp. Rad (K) sebagai pembimbing I yang telah menyediakan waktu, tenaga dan pikiran dalam memberikan arahan kepada penulis pada waktu penyusunan usulan penelitian ini dan memotivasi untuk menyelesaikan usulan penelitian ini.
2. dr. Rafikah Rauf, M.Kes., Sp.Rad (K) sebagai pembimbing II yang telah menyediakan waktu, tenaga dan pikiran dalam memberikan arahan kepada penulis pada waktu penyusunan usulan penelitian ini dan memotivasi untuk menyelesaikan usulan penelitian ini.
3. Dr. dr. Andi Alfian Zainuddin, M.KM sebagai pembimbing III yang telah menyediakan waktu, tenaga dan pikiran dalam memberikan arahan kepada penulis pada waktu penyusunan usulan penelitian ini dan memotivasi untuk menyelesaikan usulan penelitian ini.
4. dr. Sri Asriyani, Sp.Rad (K), M.Med.Ed selaku Kepala Bagian Departemen Radiologi Universitas Hasanuddin, dr. Rafikah Rauf, M.Kes, Sp.Rad (K) selaku Ketua Program Studi Ilmu Radiologi Universitas Hasanuddin, dr. Nur Amelia Bachtiar, MPH, Sp.Rad

selaku Sekertaris Program Studi Ilmu Radiologi Universitas Hasanuddin, dr. Alia Amalia, Sp.Rad selaku Kepala Instalasi Radiologi RSPTN Universitas Hasanuddin, dr. Eny Sanre, M.Kes, Sp.Rad (K) selaku Kepala Instalasi Radiologi RSUP Dr.Wahidin Sudirohusodo, Prof. Dr. dr. Bachtiar Murtala, Sp.Rad (K), Prof. Dr. dr. Muhammad Ilyas, Sp.Rad (K), dr. Nurlaily Idris, Sp.Rad (K), dr. Luthfy Attamimi, Sp.Rad, dr. Nikmatia Latief, Sp.Rad (K), dr. Rosdiana, M.Kes, Sp.Rad (K), dr.Sri Muliati, Sp.Rad, Dr. dr. Shofiyah Latief, Sp.Rad (K), dr. Erlin Sjahril, Sp.Rad (K), dr. Suciati Damopoli, M.Kes, Sp.Rad (K), dr. St. Nasrah Aziz, Sp.Rad, dr. Isdiana Kaelan, Sp.Rad, dr. Besse Arfiana, M.Kes, Sp.Rad (K), dr. M. Abduh, Sp.Rad, dr. Taufiqulhidayat, Sp.Rad, dr. Zatriani, M.Kes, Sp.Rad serta seluruh pembimbing dan dosen luar biasa dalam lingkup Bagian Radiologi FK UNHAS atas arahan dan bimbingan selama saya menjalani Pendidikan.

5. Rektor Universitas Hasanuddin, Dekan Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin, Ketua TKP-PPDS FK Unhas, Ketua Konsentrasi PPDS Terpadu FK Unhas dan Direktur Program Pascasarjana Universitas Hasanuddin yang telah memberikan kesempatan kepada saya untuk mengikuti Program Pendidikan Dokter Spesialis Terpadu di Bagian Radiologi Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin Makassar.
6. Para staf Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin, staf Administrasi Bagian Radiologi FK UNHAS, dan Radiografer Bagian Radiologi RS dr. Wahidin Sudirohusodo Makassar dan RSPTN Universitas Hasanuddin Makassar atas bantuan dan kerjasamanya.
7. Suami saya Rasul, S.ST, anak-anak saya Daffa Ariq Ghossan dan Athaya Afdhal Alfarisqi atas segala cinta, pengorbanan, pengertian, dorongan semangat, serta doa tulus yang selama ini telah mengiringi perjalanan saya dalam menjalani pendidikan.
8. Kedua orang tua saya Haruna Bachrul Hasan dan Antalia, mertua saya Ramli dan Sumiati, kakak saya Agusliyanti Bahrul yang sangat saya cintai dan hormati yang dengan tulus ikhlas dan penuh kasih sayang memberikan semangat, doa dan dukungan moril maupun materil.

9. Teman-teman PPDS serta seluruh teman sejawat residen Radiologi atas semua bantuan, keluarga selama masa pendidikan dan dukungan, doa dan persaudaraan yang diberikan selama penulis menjalani Pendidikan hingga menyelesaikan karya akhir ini.
10. Kepada semua pihak yang tidak dapat saya sebutkan satu persatu, yang telah memberikan dukungan, bantuan dan doanya. Saya ucapkan banyak terima kasih.

Melalui kesempatan ini pula perkenalkan saya mengucapkan mohon maaf sebesar-besarnya atas segala kesalahan dan kekhilafan saya baik disengaja maupun tidak kepada semua pihak selama menjalani pendidikan ini.

Saya berharap semoga karya akhir ini bermanfaat bagi kita semua dan dapat memberikan sumbangan bagi perkembangan Ilmu Radiologi di masa yang akan datang. Semoga Allah SWT senantiasa melimpahkan Rahmat dan karunia-Nya serta membalas budi baik kepada semua pihak yang telah memberikan dukungannya.

Makassar, Mei 2023

Wahyuni Indayani Bahrul

ABSTRAK

WAHYUNI INDAYANI BHRUL. *Korelasi Parameter Morfologi Hati Menggunakan CT Scan Abdomen dengan Derajat Keparahan Sirosis Berdasarkan Skor Child Pugh Penderita Sirosis Hati di RSUP dr. Wahidin Sudirohusodo Makassar (dibimbing oleh Bachtiar Murtala dan Rafikah Rauf).*

Sirosis hati adalah proses difus yang ditandai dengan fibrosis dan perubahan arsitektur normal hati menjadi nodul regeneratif sebagai tahap akhir dari berbagai macam penyakit hati kronis. CT scan abdomen merupakan teknik noninvasif dalam mendeteksi perubahan morfologi hati dan mendiagnosis sirosis hati. Penelitian ini bertujuan mengetahui korelasi antara parameter morfologi hati menggunakan CT scan abdomen dan derajat keparahan sirosis berdasarkan skor *Child Pugh* penderita sirosis hati di RSUP dr. Wahidin Sudirohusodo Makassar. Penelitian bersifat observasional analitik dengan pendekatan *cross sectional*. Sampel penelitian diambil dari Januari 2020 hingga Januari 2023 dan didapatkan sebanyak 149 orang. Uji bivariat menggunakan uji korelasi *Spearman*. Terdapat korelasi yang bermakna antara penurunan volume hati dan peningkatan skor *Child Pugh* ($r = 0.548$). Terdapat korelasi yang bermakna antara derajat kontur hati dan peningkatan skor *Child Pugh* ($r = 0.577$). Terdapat korelasi yang bermakna antara rasio C/RL dan peningkatan skor *Child Pugh* ($r = 0.438$). Terdapat korelasi yang bermakna antara pembesaran *fossa gallbladder* dan peningkatan skor *Child Pugh* ($r = 0.397$). Terdapat korelasi yang bermakna antara *right posterior hepatic notch sign* dan peningkatan skor *Child Pugh* ($r = 0.435$). Tidak terdapat korelasi bermakna antara derajat volume lien dan peningkatan skor *Child Pugh* ($r = 0.009$). Dengan demikian, derajat perubahan morfologi hati pada CT scan abdomen sangat bermanfaat dalam menentukan derajat keparahan sirosis.

Kata kunci: CT scan abdomen, skor *Child Pugh*, keparahan sirosis hati, perubahan morfologi hati



ABSTRACT

WAHYUNI INDAYANI BAHRUL. *Correlation Between Liver Morphology Parameters Using Abdominal CT Scan and the Severity of Cirrhosis Based on Child Pugh Score of Liver Cirrhosis Patients at Dr. Wahidin Sudirohusodo Hospital Makassar* (supervised by Bachtiar Murtala and Rafikah Rauf)

Liver cirrhosis is a diffuse process characterized by fibrosis and the liver normal architecture changes into regenerative nodules as the final stage of various chronic liver diseases. Abdominal CT scan is a noninvasive technique in detecting changes in liver morphology and diagnosing liver cirrhosis. The research aims to investigate the correlation between liver morphological parameters using abdominal CT Scan and the severity of cirrhosis based on the Child Pugh score of liver cirrhosis patients. This study was an observational analytic research with a cross sectional approach. The study samples were taken from January 2020 to January 2023 consisting of 149 people. Bivariate test used Spearman correlation test. The results show that there is a significant correlation between the decrease of liver volume and the increase of Child Pugh scores ($r=0.548$). There is a significant correlation between the degree of liver contour and the increase of Child Pugh score ($r=0.577$). There is a significant correlation between the C/RL ratio and the increase of Child Pugh score ($r=0.438$). There is a significant correlation between the enlargement of gallbladder fossa and the increase of Child Pugh score ($r=0.397$). There is a significant correlation between the right posterior hepatic notch sign and the increase of Child Pugh score ($r=0.435$). There is no significant correlation between the degree of lien volume and the increase of Child Pugh score ($r = -0.009$). In conclusion, the changes in liver morphology using abdominal CT scan is very useful in determining the severity of cirrhosis.

Keywords: CT scan abdomen, Child Pugh score, severity of liver cirrhosis, changes in liver morphology



DAFTAR ISI

SAMPUL DEPAN	i
KARYA AKHIR	ii
LEMBAR PENGESAHAN TUGAS AKHIR	iii
PERNYATAAN KEASLIAN	iv
KATA PENGANTAR	v
ABSTRAK	viii
ABSTRACT	ix
DAFTAR ISI	x
DAFTAR GAMBAR	xii
DAFTAR TABEL	xiii
DAFTAR SINGKATAN	xiv
DAFTAR LAMPIRAN	xv
BAB I PENDAHULUAN	1
1.1 Latar Belakang	1
1.2 Rumusan Masalah.....	5
1.3 Tujuan Penelitian.....	5
1.4 Hipotesis Penelitian	6
1.5 Manfaat Penelitian.....	7
BAB II TINJAUAN PUSTAKA	8
2.1 Sirosis Hati.....	8
2.1.1 Definisi	9
2.1.2 Anatomi.....	10
2.1.3 Epidemiologi	12
2.1.4 Etiologi	13
2.1.5 Patofisiologi	15
2.1.6 Diagnosis	17
a. Manifestasi Klinis	18
b. Laboratorium	19
c. Gambaran Radiologi	20
2.1.7 Diagnosis Penentuan Stadium Fibrosis Hati	24
1. Metode Invasive	24
2. Metode Non Invasive	34

3. Metode Radiologi	30
a. Volume Hati	30
b. Rasio C/RL Hati	31
c. Kontur Hati	33
d. Right Posterior Hepatic Notch Sign	34
e. Pembesaran Gallbladder	35
f. Splenomegaly	35
2.1.7 Komplikasi.....	37
2.1.8 Tata Laksana.....	38
2.1.9 Prognosis	38
BAB III KERANGKA PENELITIAN.....	41
3.1 Kerangka teori	41
3.2 Kerangka konsep	42
BAB IV METODOLOGI PENELITIAN	43
4.1 Desain penelitian	43
4.2 Tempat dan waktu penelitian	43
4.3 Populasi penelitian	43
4.4 Sampel dan cara pengambilan sampel	44
4.5 Kriteria inklusi dan eksklusi	45
4.6 Ijin penelitian dan ethical clearance	45
4.7 Alokasi subjek dan cara kerja	46
4.8 Alur penelitian dan pengumpulan data	47
4.9 Identifikasi variable	48
4.10 Definisi operasional	50
4.11 Pengolahan dan analisis data	55
BAB V HASIL	56
5.1 Karakteristik sampel penelitian	56
5.2 Analisis statistik variabel penelitian	59
5.3 Perubahan morfologi hati pada skor <i>Child-Pugh</i> kelas A.....	63
BAB VI PEMBAHASAN	65
BAB VII KESIMPULAN DAN SARAN	75
DAFTAR PUSTAKA	77
LAMPIRAN	83

DAFTAR GAMBAR

Gambar 1. Letak hati	11
Gambar 2. Lobus hati	11
Gambar 3. Computed tomogram abdomen	11
Gambar 4. Fitur permukaan, ligamen dan perlekatan peritoneal hati.....	12
Gambar 5. Patogenesis Sirosis Hati	17
Gambar 6 Patofisiologi Sirosis Hati.	17
Gambar 7. USG pasien sirosis hati.....	21
Gambar 8. CT Scan pasien sirosis hati	22
Gambar 9. CT Scan vasa vena pasien sirosis hati.....	23
Gambar 10. MRI pasien sirosis hati.....	24
Gambar 11. Algoritma pergeseran fibroscan.....	29
Gambar 12. Pengukuran volume hati	31
Gambar 13. Rasio C/RL hati	32
Gambar 14. Perubahan kontur hati derajat 1	33
Gambar 15. Perubahan kontur hati derajat 2	33
Gambar 16. Perubahan kontur hati derajat 3	34
Gambar 17. Right posterior hepatic notch sign	34
Gambar 18. Pembesaran fossa gallbladder	35
Gambar 19. Pengukuran volume lien	36

DAFTAR TABEL

Tabel 1. Etiologi sirosis hati	14
Tabel 2. Komplikasi sirosis hati.....	37
Tabel 3 Skor <i>Child Pugh</i>	40
Tabel 4 Distribusi sampel berdasarkan karakteristik umum	56
Tabel 5 Distribusi sampel berdasarkan morfologi hati.....	58
Tabel 5 Distribusi sampel berdasarkan fungsional hati	59
Tabel 7 Korelasi derajat sirosis hati berdasarkan derajat volume hati dan kalsifikasi skor <i>Child Pugh</i>	60
Tabel 8 Korelasi derajat sirosis hati berdasarkan derajat perubahan kontur hati dan kalsifikasi skor <i>Child Pugh</i>	61
Tabel 9 Korelasi derajat sirosis hati berdasarkan rasio C/RL hati dan kalsifikasi skor <i>Child Pugh</i>	61
Tabel 10 Korelasi derajat sirosis hati berdasarkan pembesaran fossa gallbladder dan kalsifikasi skor <i>Child Pugh</i>	62
Tabel 11 Korelasi derajat sirosis hati berdasarkan <i>right posterior notch sign</i> dan kalsifikasi skor <i>Child Pugh</i>	63
Tabel 12 Korelasi derajat sirosis hati berdasarkan derajat volume lien dan kalsifikasi skor <i>Child Pugh</i>	63
Tabel 13 Perubahan morfologi hati pada skor <i>Child-Pugh</i> kelas A.....	64

DAFTAR SINGKATAN

AFLD	: <i>Alcoholic Fatty Liver Disease</i>
CT	: <i>Computed Tomography</i>
C/RL	: <i>Caudated Right Lobe Ratio</i>
HBsAg	: <i>Hepatitis B Surface</i>
INR	: <i>International Normalized Ratio</i>
MRI	: <i>Magnetic Resonance Imaging</i>
NAFLD	: <i>Nonalcoholic Fatty Liver Disease</i>
USG	: <i>Ultrasonography</i>

DAFTAR LAMPIRAN

Nomor		Halaman
1.	Rekomendasi Persetujuan Etik	83
2.	Data dan Sampel Penelitian	84
3.	<i>Curriculum Vitae</i>	87

BAB I

PENDAHULUAN

1.1 LATAR BELAKANG

Sirosis hati adalah sebuah proses difus yang ditandai dengan fibrosis dan perubahan arsitektur normal hati menjadi nodul-nodul regeneratif, sebagai tahap akhir dari berbagai macam penyakit hati kronis. Nodul tersebut tidak memiliki susunan nodulus normal dan dikelilingi oleh jaringan fibrosa (Garcia-Tsao, 2016). Meskipun penyebab dari sirosis hati adalah multifaktorial, beberapa karakteristik patologis yang umum terlihat pada berbagai kasus sirosis hati yaitu degenerasi dan nekrosis sel hepatosit, penggantian parenkim hati oleh jaringan fibrotik dan nodul regeneratif, dan hilangnya fungsi hati (Zhou *et al.*, 2014).

Sirosis hati terjadi akibat kerusakan hati yang disebabkan oleh berbagai penyakit hati kronis. Berbagai sel dan molekul memiliki peran penting dalam terjadinya fibrosis dan sirosis hati. Berbagai hal seperti infeksi virus, alkohol, diet tinggi lemak ataupun deposit besi akan mengaktivasi sel kupffer. Sel kupffer kemudian akan menyebabkan kerusakan sel hepatosit. Kerusakan sel hepatosit akan melepaskan *reactive oxygen species* (ROS) dan mediator fibrogenik yang kemudian menginduksi aktivasi sel stelata. Aktivasi sel stelata menginisiasi terjadinya jaringan fibrotik pada hati dan juga deposisi kolagen. Aktivasi dari sel stelata ditandai dengan proliferasi dan migrasi sel, pembentukan jaringan kontraktile miofibroblas, deposisi kolagen dan matriks ekstraselular lainnya yang berakhir menjadi sirosis hati (Zhou *et al.*, 2014).

Sirosis hati merupakan masalah utama kesehatan global. Berdasarkan studi yang dilakukan oleh *Global Burden of Disease* (GBD) pada tahun 2010, sirosis hati menempati peringkat ke-23 di dunia dalam menyebabkan ± 31 juta orang di dunia mengalami kecacatan selama hidupnya. Angka kematian yang disebabkan oleh sirosis hati di dunia meningkat dari ± 676000 pada tahun 1980, atau 1,54% angka kematian di dunia, menjadi lebih dari satu juta pada tahun 2010, atau 1,95% dari angka kematian di dunia. Di Asia, lebih dari 50% penyebab sirosis disebabkan oleh virus hepatitis B dan C. (Lozano R, 2012)

Prevalensi dari sirosis hati sulit dinilai dan diperkirakan lebih tinggi daripada yang ditemukan, hal ini disebabkan oleh tidak adanya gejala yang spesifik pada pasien sirosis hati kompensata sehingga banyak sirosis hati yang tidak terdiagnosis (Tsochatzis et al., 2014). Prevalensi sirosis hati diperkirakan sebesar 4,5-9% pada pasien dengan penyakit hati kronis dengan insiden 633.000 per tahun (Marcellin & Kutala., 2017).

Distribusi penyebab utama sirosis hati berbeda-beda berdasarkan letak geografisnya. Penyebab utama sirosis hati di Negara Barat adalah penyakit hati alkoholik, hepatitis C dan *nonalcoholic fatty liver disease* (NAFLD). Sementara itu hepatitis B merupakan penyebab utama sirosis hati di wilayah Asia Pasifik (Zhou et al., 2014). Biopsi hati saat ini merupakan standar emas untuk diagnosis sirosis (Ilione T et al., 2019, Desmet VJ, 2004). Namun, kebanyakan pasien akan lebih memilih untuk menjalani tes non-invasif daripada biopsi, karena potensi nyeri prosedural dan komplikasi seperti perdarahan, pneumotoraks, tusukan bilier dan kematian. Biopsi memiliki kesalahan pengambilan sampel yang signifikan antara 14,5-25% ketika menentukan ada tidaknya variabilitas skor sirosis (Ilione T et al., 2019, Regev A. 2002).

Computed tomography telah terbukti menjadi teknik non-invasif yang berguna untuk diagnosis sirosis hati. *Computed tomography* memiliki peran yang efektif dalam evaluasi hati dan gangguan yang berbeda dari organ ini dalam pengaturan sirosis hati kronis. Ini memiliki kemampuan menilai struktur yang berdekatan yang terpengaruh dalam perjalanan penyakit, termasuk vena porta dan arteri hepatica, gallbladder, lien, dan organ intra-abdomen lainnya (Doyle DJ, 2007). Fitur-fitur ini menjadikannya metode yang disukai untuk menilai hati (Ilione T et al., 2019).

Menilai perubahan morfologi hati pada pasien sirosis hati sangat penting dalam menentukan derajat keparahan sirosis hati sehingga dapat membantu klinisi dalam penanganan sirosis hati secara cepat dan tepat. Perubahan morfologi hati yang berkaitan dengan sirosis hati dan dapat dievaluasi dengan *CT scan* adalah, perubahan volume, atrofi lobus kanan, hipertrofi lobus kaudatus dan segmen lateral lobus kiri, iregularitas kontur, pembesaran fossa gallbladder, *right hepatic notch sign* serta dapat juga menilai tanda sirosis ekstrahepatik seperti splenomegaly. Berdasarkan

derajat keparahan yang terjadi, total volume hati (cm^3) dibagi menjadi: derajat 0 = $> 1300 \text{ cm}^3$ (normal), derajat 1 = $1300\text{--}1001 \text{ cm}^3$, derajat 2 = $1000\text{--}651 \text{ cm}^3$, derajat 3 = $< 650 \text{ cm}^3$, sedangkan perubahan kontur hati dibagi menjadi: derajat 0 = regular (normal), derajat 1 = *mild irregularity*, derajat 2 = *moderate irregularity*, derajat 3 = *marked lobulation and irregularity*. (Sangster GP, 2013, Saygili OB, 2005., Heidelberg JJ, 2006)

Perubahan morfologi regional yang terjadi di hati sebagai sirosis berkembang sudah diketahui. Secara khusus, kehilangan volume pada segmen Couinaud IV – VIII biasanya dikompensasi sebagian oleh hipertrofi relatif segmen I – III. Gambaran morfologi sirosis pada CT scan meliputi atrofi lobus kanan dan lobus kiri medial (segmen Couinaud IV-VIII) dengan hipertrofi bagian lateral kiri dan caudal (segmen I-III), nodularitas permukaan hati (LSN), ekspansi fisura hati termasuk perluasan fossa gallbladder dan dilatasi vena porta, penyempitan vena hepatika, dan indentasi yang tajam pada margin lobus kanan posterior. (Tan KC, 2008, Ito K, 2003). Banyak dari karakteristik ini dapat diidentifikasi secara subjektif pada pencitraan, dan beberapa dapat diukur. Salah satu pengukuran yang digunakan untuk menangkap perubahan hati regional pada penyakit hati adalah rasio caudate to right lobe (C/RL). Rasio lainnya termasuk rasio lobus kiri-ke-kanan dan indeks portahati. Rasio lobus caudatus terhadap lobus kanan (C/RL) kurang dari 0,6, sedangkan 0,6 hingga 0,65 dianggap batas. Ini adalah nilai referensi yang diterima secara global dan nilai apa pun yang lebih besar dari 0,65 dianggap sebagai kasus sirosis hati. Menggunakan rasio C / RL, ilmuwan pencitraan mungkin yang pertama mendiagnosis sirosis, terutama pada tahap laten (bila tidak ada indikasi klinis atau laboratorium penyakit hati) (El-sharkawy MS, 2012). Beberapa aliran pemikiran berpendapat bahwa ketika seorang pasien datang dengan tes fungsi hati yang abnormal, rasio ini mungkin berguna dalam menentukan sifat penyakit hati (De Ledegen, 2000).

Pada hati yang normal, fossa gallbladder di batasi secara lateral oleh lobus kanan dan medial oleh segmen IV yang mengandung lemak. Pada sirosis hati, fossa gallbladder dapat membesar. Fossa gallbladder yang membesar dianggap ada hanya jika dibatasi secara lateral oleh lobus kanan dan secara medial oleh segmen II dan III. (Agnello, 2016)

Hipertrofi lobus caudatus juga bertanggung jawab atas *terbentuknya hepatic notch sign* lobus kanan posterior hati. Pada hati normal, permukaan hati posteroinferior kanan *concave* (cekung). Pada pasien sirosis hati lekukan akan menjadi tajam (*notch*) pada medial posterior lobus kanan permukaan hati. Notch sesuai dengan batas antara segmen posterior lobus kanan yang mengalami atrophy dan lobus caudatus yang mengalami hipertrofi. (Agnello, 2016)

Pada sirosis hati juga terdapat splenomegaly dengan mengalikan jarak antero-posterior, medial-lateral terbesar pada proyeksi aksial *CT scan*, sedangkan jarak superior-inferior terbesar diukur pada proyeksi coronal *CT scan* Grade 0 : <400, grade 1 : 401 – 800 cm³, grade 2 : 801 – 1400 cm³, grade 3 : >1400 cm³ (Saygılı, 2015)

Penentuan derajat sirosis hati dapat dilakukan baik secara klinis maupun dengan pencitraan non-invasif. Derajat sirosis hati secara klinis dikaitkan dengan *Child Pugh score*, sedangkan evaluasi secara radiologis merupakan bagian penting tindak lanjut, dan CT scan merupakan modalitas utama yang digunakan untuk menilai perubahan intrahepatik dibandingkan ultrasonografi dan MRI. (Saygılı OB, 2005., Suzuki K, 2011)

Derajat penyakit sirosis hati dapat dinilai menggunakan skor child pugh. *Child Pugh score* pada mulanya dibuat untuk memperkirakan kematian pada tindakan bedah. Saat ini dipergunakan untuk menentukan prognosis dalam transplantasi hati (Pinter et al, 2016). Selain itu juga digunakan untuk menilai prognosis dan derajat keparahan sirosis hati secara klinis. Kelas A (skor 5-6) *mild (well compensated disease)*, Kelas B (skor 7-9) dengan *moderate (significant functional compromise)*, dan Kelas C (skor 10-15) dengan *severe (decompensated disease)*. (Elmahalawy, 2017)

Berdasarkan latar belakang yang telah dijabarkan diatas, maka pengukuran morfologi hati secara rutin pada pasien sirosis hati menjadi sangat penting dan karena masih sedikitnya penelitian tentang korelasi antara parameter morfologi hati menggunakan CT Scan abdomen dengan derajat keparahan sirosis berdasarkan skor *Child Pugh* penderita sirosis hati, maka penulis tertarik untuk melakukan penelitian dengan judul ini.

1.2 RUMUSAN MASALAH

Apakah terdapat korelasi antara parameter morfologi hati menggunakan CT Scan abdomen dengan derajat keparahan sirosis berdasarkan skor *Child Pugh* penderita sirosis hati di RSUP Dr. Wahidin Sudirohusodo Makassar?

1.3 TUJUAN PENELITIAN

1.3.1 Tujuan Umum

Mengetahui korelasi antara parameter morfologi hati menggunakan CT Scan abdomen dengan derajat keparahan sirosis berdasarkan skor *Child Pugh* penderita sirosis hati di RSUP Dr. Wahidin Sudirohusodo Makassar

1.3.2 Tujuan Khusus

- a. Menilai korelasi antara total volume hati menggunakan CT Scan abdomen dengan derajat keparahan sirosis berdasarkan skor *Child Pugh* penderita sirosis hati
- b. Menilai korelasi antara derajat perubahan kontur hati menggunakan CT Scan abdomen dengan derajat keparahan sirosis berdasarkan skor *Child Pugh* penderita sirosis hati
- c. Menilai rasio C/RL hati menggunakan CT Scan abdomen dengan derajat keparahan sirosis berdasarkan skor *Child Pugh* penderita sirosis hati
- d. Menilai korelasi antara pembesaran fossa gallbladder menggunakan CT Scan abdomen dengan derajat keparahan sirosis berdasarkan skor *Child Pugh* penderita sirosis hati
- e. Menilai korelasi antara *right posterior hepatic notch sign* menggunakan CT Scan abdomen dengan derajat keparahan sirosis berdasarkan skor *Child Pugh* penderita sirosis hati
- f. Menilai korelasi antara volume lien menggunakan CT Scan abdomen dengan derajat keparahan sirosis berdasarkan skor *Child Pugh* penderita sirosis hati

- g. Menentukan parameter morfologi hati yang paling signifikan terjadi perubahan menggunakan CT scan abdomen pada pasien sirosis hati dini (skor *Child Pugh* kelas A)

1.4 HIPOTESIS PENELITIAN

- a. Terdapat korelasi positif antara derajat volume hati menggunakan CT Scan abdomen dengan derajat keparahan sirosis berdasarkan skor *Child Pugh* penderita sirosis hati
- b. Terdapat korelasi positif antara derajat perubahan kontur hati menggunakan CT Scan abdomen dengan derajat keparahan sirosis berdasarkan skor *Child Pugh* penderita sirosis hati
- c. Terdapat korelasi positif antara rasio C/RL hati menggunakan CT Scan abdomen dengan derajat keparahan sirosis berdasarkan skor *Child Pugh* penderita sirosis hati
- d. Terdapat korelasi positif antara pembesaran fossa gallbladder menggunakan CT Scan abdomen dengan derajat keparahan sirosis berdasarkan skor *Child Pugh* penderita sirosis hati
- e. Terdapat korelasi positif antara *right posterior hepatic notch sign* menggunakan CT Scan abdomen dengan derajat keparahan sirosis berdasarkan skor *Child Pugh* penderita sirosis hati
- f. Terdapat korelasi positif antara volume lien menggunakan CT Scan abdomen dengan derajat keparahan sirosis berdasarkan skor *Child Pugh* penderita sirosis hati

1.5 MANFAAT PENELITIAN

1.5.2 Manfaat Teoritik

- a. Memberikan informasi ilmiah tentang multiparameter morfologi hati menggunakan CT Scan abdomen dengan derajat keparahan sirosis berdasarkan skor *Child Pugh* penderita sirosis hati
- b. Memberikan gambaran rinci mengenai keadaan morfologi hati terhadap penderita sirosis hati

1.5.3 Manfaat metodologi

Hasil penelitian ini diharapkan dapat menjadi bahan acuan pengembangan bagi penelitian-penelitian selanjutnya

1.5.4 Manfaat aplikasi

Hasil penelitian ini diharapkan dapat memudahkan klinisi dalam menilai derajat keparahan pasien sirosis hati sehingga dapat memberikan manajemen yang lebih cepat dan tepat.

BAB II

TINJAUAN PUSTAKA

2.1 SIROSIS HATI

Sirosis hati adalah gejala sisa patologis dari semua penyakit hati kronis. Penyebab paling umum dari sirosis hati adalah *acute fatty liver disease* (AFLD) , *Non Alcoholic Fatty Liver Disease* (NAFLD) dan virus hepatitis. Penyebab sirosis yang lebih jarang adalah hemakromatosis, defisiensi alfa 1 antitripsin, penyakit Wilson, sirosis bilier. Peradangan kronis menyebabkan fibrosis hati yang berpotensi reversible dan berakhir dengan sirosis ireversibel yang berikatan silang serat kolagen dan pembentukan nodul regenerative. Ahli patologi secara rutin membedakan pola fibrosis perisentral yang dominan (misalnya pada fibrosis/sirosis AFLD/NAFLD) dari pola fibrosis periportal yang dominan (misalnya pada hepatitis virus, hepatitis autoimun, atau fibrosis/sirosis yang diinduksi oleh penyakit bilier). Stadium fibrotik diskorkan menurut kriteria histologis menggunakan system penilaian METAVIR dimana stadium F1-F4 secara dominan menilai fibrosis periportal dan dtadium B1-B4 terutama menilai fibrosis perisentral. Kedua system stadium hanya berbeda dalam pola fibrosis (yang bergantung pada etiologi fibrosis), data yang dihasilkan sebanding dalam tingkat keparahan fibrosis (keduanya stadium 1 sampai 4). Hati dengan fibrosis stadium 4 setara dengan sirosis hati. (Huber, 2014)

Perubahan morfologi hati yang berkaitan dengan sirosis hati dan dapat dievaluasi dengan *CT scan* adalah, perubahan volume, atrofi lobus kanan, hipertrofi lobus kaudatus dan segmen lateral lobus kiri, iregularitas kontur, pembesaran fossa gallbladder, *right hepatic notch sign* serta dapat juga menilai tanda sirosis ekstrahepatik seperti splenomegaly. Semua etiologi sirosis hati mengarah pada proses yang sama, yaitu perubahan parenkim makroskopis dan perubahan sekunder akibat hipertensi portal. Perbedaan pasokan darah portal dianggap bertanggung jawab atas atrophy lobus kanan dan hypertrophy lobus kiri. Lobus kanan diberi makan oleh vena mesenterika superior dimana aliran traktus gastrointestinal superior mengandung konsentrasi alcohol dan toksin yang tinggi dibandingkan traktus

gastrointestinal inferior. Vena mesenterika inferior dengan dengan darah dari traktus gastrointestinal inferior terutama memasok darah dari vena portal kiri ke lobus kiri dan lobus kaudatus hati. Sebuah studi dimana cadaver kecil mengungkapkan bahwa lobus kanan lebih fibrotic daripada lobus caudatus. Proses penyakit yang ditandai dengan atrophy lobus kanan dan hypertrophy lobus kiri dijelaskan oleh rasio C/RL (Awaysa, 2002). Selanjutnya dalam urutan fibrosis/sirosis heterogenitas hati dan permukaan nodular yang terkait dan morfologi hati lainnya, perubahan ini lebih mudah dideteksi secara radiologis (Ito, 2003). Diagnosis dini fibrosis hati dapat meningkatkan manfaat intervensi terapeutik dini sebelum berkembangnya komplikasi ireversibel dan berpotensi fatal seperti hilangnya fungsi hati, perdarahan varises esophagus, ensefalopathy hepatic dan karsinoma hepatoseluler (HCC) muncul dari sirosis hati yang mendasari. (Huber, 2014)

2.1.1 Definisi

Sirosis hati adalah sebuah proses difus yang ditandai dengan fibrosis dan perubahan arsitektur normal hati menjadi nodul-nodul regeneratif, sebagai tahap akhir dari berbagai macam penyakit hati kronis. Nodul tersebut tidak memiliki susunan nodulus normal dan dikelilingi oleh jaringan fibrosa (Garcia-Tsao, 2016). Meskipun penyebab dari sirosis hati adalah multifaktorial, beberapa karakteristik patologis yang umum terlihat pada berbagai kasus sirosis hati yaitu degenerasi dan nekrosis sel hepatosit, penggantian parenkim hati oleh jaringan fibrotik dan nodul regeneratif, dan hilangnya fungsi hati (Zhou *et al.*, 2014).

Pada awalnya pasien mengalami steatosis yang merupakan rasa tidak nyaman pada perut yang disebabkan oleh peradangan. Peradangan terjadi akibat hati yang sulit melawan infeksi. Peradangan yang semakin parah dan tidak diobati mengakibatkan terbentuknya jaringan parut pada hati yang mengalami kerusakan sehingga menghambat aliran darah untuk proses metabolisme ke hati dan terbentuk fibrosis. Jaringan hati yang semakin rusak karena tidak

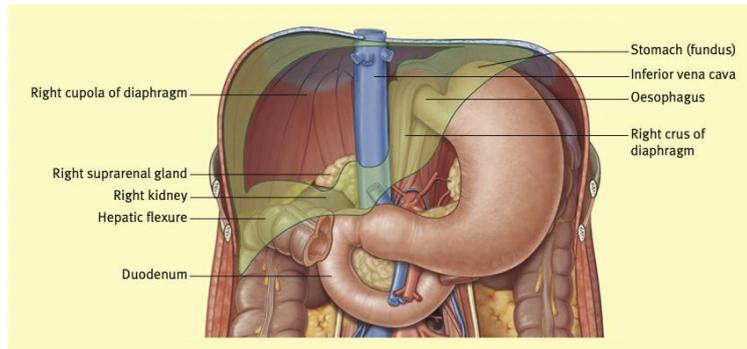
adanya perawatan dan pengobatan lanjut mengakibatkan terjadinya sirosis dan bila tetap semakin berlanjut akan mengakibatkan gagal hati

Sirosis hati terjadi akibat kerusakan hati yang disebabkan oleh berbagai penyakit hati kronis. Berbagai sel dan molekul memiliki peran penting dalam terjadinya fibrosis dan sirosis hati. Berbagai hal seperti infeksi virus, alkohol, diet tinggi lemak ataupun deposit besi akan mengaktivasi sel kupffer. Sel kupffer kemudian akan menyebabkan kerusakan sel hepatosit. Kerusakan sel hepatosit akan melepaskan *reactive oxygen species* (ROS) dan mediator fibrogenik yang kemudian menginduksi aktivasi sel stelata. Aktivasi sel stelata menginisiasi terjadinya jaringan fibrotik pada hati dan juga deposisi kolagen. Aktivasi dari sel stelata ditandai dengan proliferasi dan migrasi sel, pembentukan jaringan kontraktif miofibroblas, deposisi kolagen dan matriks ekstraselular lainnya yang berakhir menjadi sirosis hati (Zhou *et al.*, 2014).

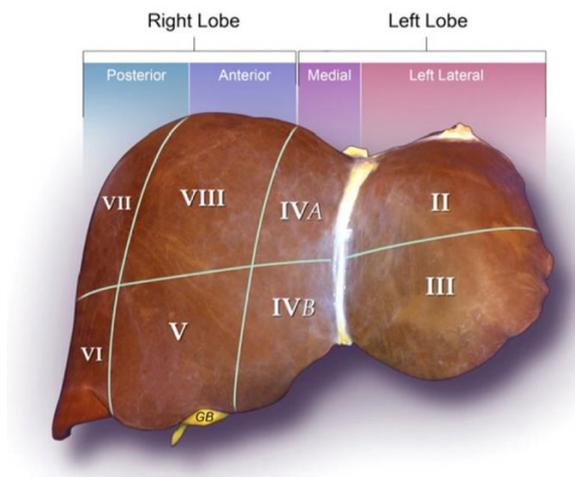
2.1.2 Anatomi

Hati adalah organ terbesar dalam tubuh. Hati, kandung empedu, dan sistem bilier muncul dari proliferasi endoderm ventral yang tumbuh menjadi mesoderm dari bagian kaudal usus depan. Pertumbuhan ini terjadi pada minggu keempat pertumbuhan embrio dan disebut divertikulum hati atau tunas hati.. Warna normal hati adalah coklat dan permukaan luarnya halus. Berat hati adalah sekitar 2% dari berat badan pada orang dewasa.

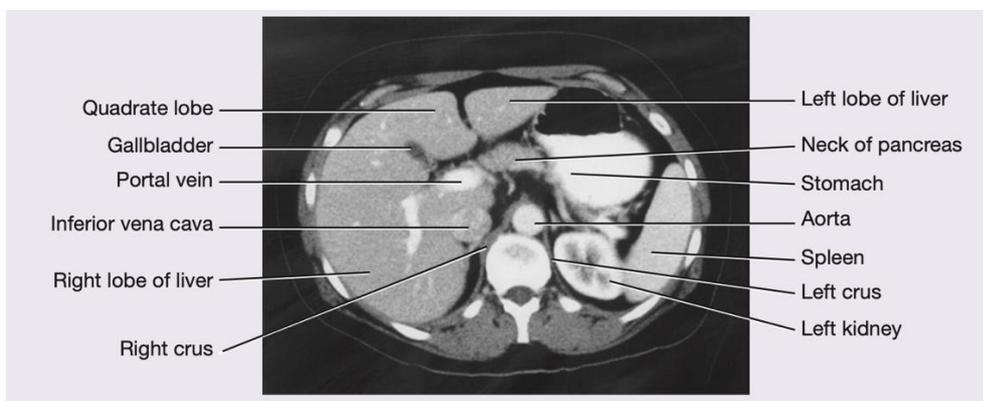
Hati dibagi menjadi lobus kanan dan kiri oleh fossa kandung empedu dan vena cava inferior..(Drake, 2018). Permukaan atas hati yang berkubah berhubungan seluruhnya dengan diafragma sementara permukaan postero-inferior, atau visceralnya, bersandar pada esofagus abdomen, lambung, duodenum bagian atas, fleksura hepatic usus besar, ginjal kanan dan kelenjar suprarenal, serta membawa kandung empedu(Ellis, 2011)



Gambar 1. Letak hati. Garis besar hati diarsir hijau..(Ellis, 2011)

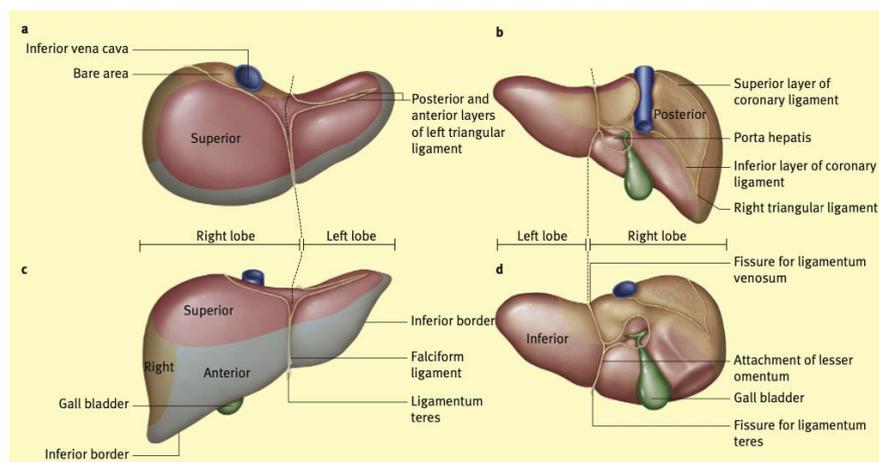


Gambar 2. Lobus Hati.(Sibulesky, 2013)



Gambar 3. Computed tomogram abdomen, dengan kontras, pada bidang aksial, menunjukkan permukaan viseral hati.(Drake et al., 2018)

Hati menerima suplai darah ganda dengan 75% hingga 80% volume darah berasal dari vena portal dan 20% hingga 25% berasal dari arteri hepatica. Hal ini bergabung dengan arteri hepatic yang tepat, cabang dari batang seliaka, dan saluran empedu untuk membentuk triad portal yang tertutup dalam ligamen hepatoduodenal. Di dalam trias portal dan cabang terkait, empedu meninggalkan hati di saluran empedu sementara vena portal dan arteri hepatic mengantarkan darah ke hati, yang menciptakan aliran berlawanan arah yang memungkinkan pertukaran elektrolit, asam empedu, dan senyawa lain yang dioptimalkan.



Gambar 4. Fitur permukaan, ligamen dan perlekatan peritoneal hati.(Ellis, 2011)

2.1.3 Epidemiologi

Prevalensi dari sirosis hati sulit dinilai dan diperkirakan lebih tinggi daripada yang ditemukan, hal ini disebabkan oleh tidak adanya gejala yang spesifik pada pasien sirosis hati kompensata sehingga banyak sirosis hati yang tidak terdiagnosis (Tsochatzis et al., 2014) Prevalensi sirosis hati diperkirakan sebesar 4,5-9% pada pasien dengan penyakit hati kronis dengan insiden 633.000 per tahun (Marcellin & Kutala, 2017).

Sirosis hati berada pada peringkat ke-11 sebagai penyebab kematian di dunia dengan Case Specific Death Rate (CSDR) sebesar 15,8 per 100.000 orang pada tahun 2015. Data WHO menunjukkan

bahwa kematian akibat sirosis hati terus meningkat dari tahun ke tahun dengan total kematian 905.418 pada tahun 2000 dan mencapai 1.161.914 pada tahun 2015. Distribusi jenis kelamin kematian akibat sirosis hati didominasi oleh laki-laki sebesar 762.025 dan perempuan sebesar 399.000 mengindikasikan bahwa sirosis hati lebih banyak ditemukan pada laki-laki dibandingkan perempuan. Hepatitis B, hepatitis C dan konsumsi alkohol merupakan penyebab terbesar terjadinya sirosis hati. Kematian sirosis hati akibat hepatitis B, hepatitis C dan konsumsi alkohol pada tahun 2015 di seluruh dunia sebesar 462.690, 258.814, 291.705 secara berurutan. Kematian sirosis hati dengan penyebab lainnya sebesar 148.704 (WHO, 2016).

2.1.4 Etiologi

Distribusi penyebab utama sirosis hati berbeda-beda berdasarkan letak geografisnya. Penyebab utama sirosis hati di Negara Barat adalah penyakit hati alkoholik, hepatitis C dan penyakit hati berlemak non-alkohol (*nonalcoholic fatty liver disease*, NAFLD). Sementara itu hepatitis B merupakan penyebab utama sirosis hati di wilayah Asia Pasifik (Zhou *et al.*, 2014). Riset kesehatan dasar (Riskesdas) melaporkan terdapat peningkatan prevalensi hepatitis di Indonesia yang termasuk dalam wilayah Asia Pasifik pada tahun 2018 apabila dibandingkan dengan tahun 2013 (Riskesdas, 2018). Riskesdas pada tahun 2013 melaporkan peningkatan prevalensi hepatitis sebesar dua kali dibandingkan tahun 2007 dengan prevalensi hepatitis sebesar 1,2% pada tahun 2013 dan 0,6% pada tahun 2007. Hepatitis B merupakan penyebab hepatitis terbesar di Indonesia dengan prevalensi 21,8% dan hepatitis C sebesar 2,5% (Riskesdas, 2013). Prevalensi *hepatitis B surface antigen* (HBsAg), *hepatitis B core antibody* (anti-HBc), *hepatitis B surface antibody* (anti-HBs) di Indonesia sebesar 7,1%, 31,9%, 35,6% secara berurutan. Sementara untuk hepatitis C, *prevalensi hepatitis C antibody* (anti-HCV) sebesar 1%. Palang Merah Indonesia menyebutkan sebanyak

8.400-12.100 orang terdiagnosis hepatitis C ketika melakukan donor darah (Muljono, 2017)

Berdasarkan penelitian yang dilakukan oleh Purba (2018), pada tahun 2017 di Rumah Sakit Umum Pusat Haji Adam Malik Medan ditemukan pasien sirosis hati yang dirawat inap sebanyak 160 orang. Kelompok umur 45-49 sebagai proporsi terbanyak sirosis hati yaitu sebesar 43,1%. Jenis kelamin laki-laki mendominasi distribusi pasien sirosis hati dengan rasio 7:3. Hepatitis B merupakan riwayat penyakit terdahulu terbesar pada pasien sirosis hati sebesar 44,4%, kemudian diikuti oleh sirosis alkoholik sebesar 20% dan hepatitis C sebesar 8,7%.

Penyebab lainnya dari sirosis hati meliputi hemokromatosis, penyakit wilson, primary biliary cirrhosis, primary sclerosing cholangitis dan hepatitis autoimun (Zhou et al., 2014). Ketika seluruh penyebab telah diinvestigasi dan dieksklusi maka sirosis hati dianggap kriptogenik atau sirosis kriptogenik (Garcia-Tsao, 2016). Diagnosis sirosis hati kriptogenik sendiri jarang ditemukan setelah indentifikasi virus hepatitis C pada tahun 1989 dan steatohati nonalkoholik pada pasien obesitas dan diabetes (Schuppan & Afdhal, 2008).

Tabel 1. Etiologi sirosis hati (Bacon, 2015)

Penyakit hati alkoholik
Hepatitis kronis akibat infeksi virus
Hepatitis B
Hepatitis C
Hepatitis autoimun
Steatohepatitis nonalkoholik atau <i>non alcoholic steatohepatitis</i> (NASH)
<i>Biliary Cirrhosis</i>
<i>Primary biliary cirrhosis</i>
<i>Primary sclerosing cholangitis</i>

Autoimmune cholangiopathy

Sirosis kardiak

Penyakit metabolik hati yang diturunkan

Hemokromatosis

Penyakit Wilson

Defisiensi alfa-1 antitripsin

Fibrosis sistik

Sirosis kriptogenik

2.1.5 Patofisiologi

Terdapat tiga proses sentral pada patogenesis dari sirosis yaitu kematian sel hepatosit, deposisi matriks ekstraselular dan reorganisasi vaskular. Terjadi perubahan pada jaringan ikat dan komposisi matriks ekstraselular pada sirosis hati. Pada hati yang normal, matriks ekstraselular terdiri dari kolagen interstisial (*fibril-forming* kolagen tipe I, III, V dan XI) hanya terdapat pada kapsul hati, traktus portal dan sekitar vena sentral. Sel hepatosit tidak memiliki membran basalis, melainkan sebuah kerangka halus yang terdiri dari kolagen tipe IV dan protein lain yang terletak pada ruang disse (ruang antara sel endotel sinusoid dan sel hepatosit). Sedangkan pada sirosis, ditemukan deposisi kolagen tipe I dan III dan komponen matriks ekstraselular lainnya pada ruang disse (Kumar *et al*, 2013).

Penyebab utama dari kolagen yang berlebihan pada sirosis hati adalah sel stelata perisinusoidal (sebelumnya dikenal sebagai sel ito) yang terletak di ruang disse. Meskipun sel stelata pada normalnya berfungsi sebagai sel penyimpanan vitamin A, selama terjadinya fibrosis sel stelata teraktivasi dan berubah menjadi miofibroblas. Stimulus aktivasi sel stelata dan produksi kolagen dipercaya mencakup *reactive oxygen species* (ROS), faktor-faktor pertumbuhan dan sitokin seperti *tumor necrosis factor* (TNF), interleukin-1 (IL-1) dan limfotoksin, yang mana dapat diproduksi oleh hepatosit yang rusak atau distimuli oleh sel kupffer dan sel endotel sinusoid. Sel

stelata yang teraktivasi memproduksi faktor-faktor pertumbuhan terutama *transforming growth factor-β* (TGF-β), sitokin dan kemokin yang menyebabkan proliferasi dan sintesis kolagen lebih lanjut. Fibroblas portal kemungkinan juga berpartisipasi dalam beberapa bentuk dari sirosis hati. Selama perjalanan penyakit hati kronis (*chronic liver disease*), fibrosis merupakan proses dinamik yang melibatkan sintesis, deposisi dan resorpsi dari komponen matriks ekstraselular, dimodulasi dari perubahan keseimbangan antara metalloprotease dan tissue inhibitors dari metalloprotease. Sehingga, meskipun pada penyakit stadium akhir, jika proses penyakit terhenti atau tereliminasi, remodeliasi yang signifikan dan bahkan restorasi fungsi hati (regresi sirosis) mungkin terjadi (Kumar et al, 2013).

Kerusakan dan perubahan pembuluh darah juga memainkan peran penting dalam perubahan hati menuju fase sirosis. Inflamasi dan thrombosis pada vena portal, arteri hati, dan/atau vena sentral dapat menyebabkan zona hipoperfusi parenkim, yang menghasilkan atrofi parenkim dan hiperperfusi sebagai kompensasi regenerasi yang berlebihan. Perubahan pada vaskular yang berkontribusi pada defek fungsi hati adalah hilangnya fenestrasi sel endotel sinusoid dan *vascular shunts*. Hilangnya fenestrasi menyebabkan terganggunya pertukaran zat terlarut antara plasma dan sel hepatosit seperti albumin, faktor pembekuan darah, lipoprotein. *Vascular shunt* akan menyebabkan abnormalitas pada tekanan vaskular hati dan berkontribusi pada disfungsi hati dan hipertensi portal (Kumar et al, 2013).

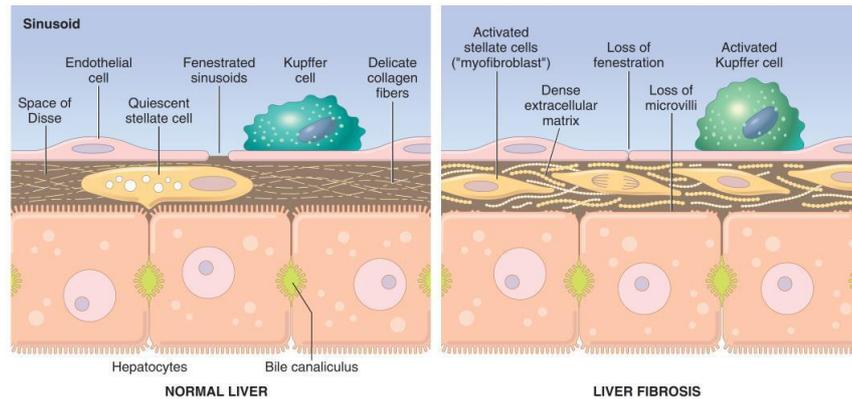
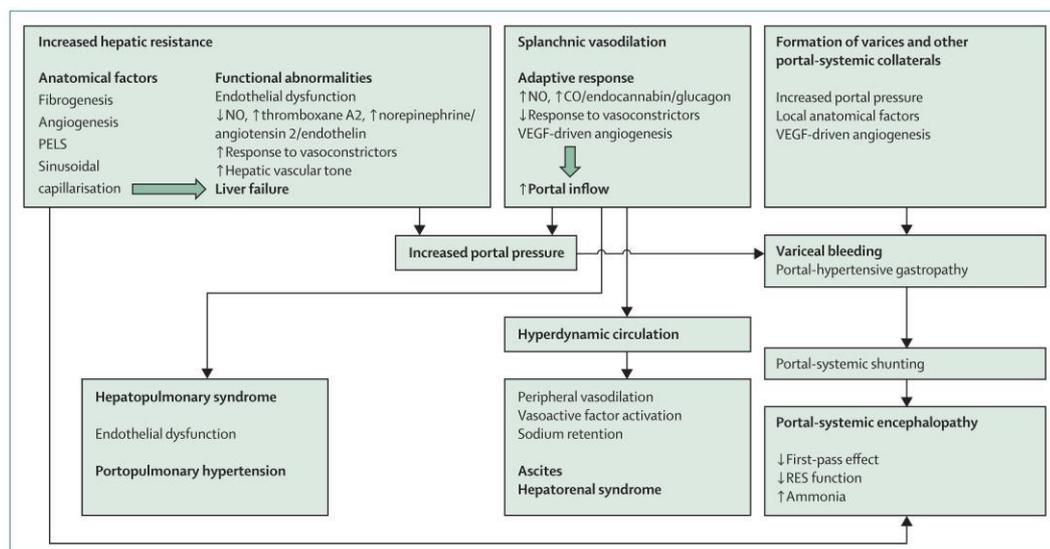


Figure 15-2 Liver fibrosis. In the normal liver, the perisinusoidal space (space of Disse) contains a delicate framework of extracellular matrix components. In liver fibrosis, stellate cells are activated to produce a dense layer of matrix material that is deposited in the perisinusoidal space. Collagen deposition blocks the endothelial fenestrations and prevents the free exchange of materials from the blood. Kupffer cells also are activated and produce cytokines that are involved in fibrosis. Note that this illustration is not to scale; the space of Disse is actually much narrower than shown.

Gambar 5. Patogenesis Sirosis Hati (Kumar *et al.*, 2013)



Gambar 6. Patofisiologi Sirosis Hati (Tsochatzis, 2014)

2.1.5 Diagnosis

Sirosis hati didiagnosis dengan temuan pada pemeriksaan klinis, tes laboratorium dan pemeriksaan imejing (Wiegand & Berg, 2013). Sebagian besar penyakit hati kronis tidak menunjukkan gejala hingga sirosis hati muncul dengan dekomposisi secara klinis. Kejadian dekomposisi tersebut meliputi asites, sepsis, pendarahan variceal, ensefalopati dan ikterus non obstruktif. Imejing dengan USG, CT atau MRI dengan hasil ireguler dan nodul hati bersamaan dengan

gangguan fungsi sintesis hati cukup untuk mendiagnosis sirosis hati (Tsochatzis *et al*, 2014). Pada sirosis hati dekompensata, deteksi dari asites, perdarahan variceal atau ensefalopati dalam keadaan penyakit hati kronik pada dasarnya telah menetapkan diagnosis sirosis hati, sehingga biopsi hati tidak diperlukan untuk menetapkan diagnosis sirosis hati (Garcia-Tsao, 2016). Namun biopsi hati dapat memberikan diagnosis definitif dan mengkonfirmasi sirosis hati yang meragukan (Tsochatzis *et al*, 2014). Biopsi hati dapat dilakukan secara percutaneous, transjugular, atau dengan laparoskopi. Perdarahan berat dilaporkan terjadi 1 dalam 10.000 biopsi yang dilakukan secara perkutan interkostal (Verhelst, 2016).

a) Manifestasi Klinis

Manifestasi klinis dari sirosis hati memiliki spektrum yang luas, tergantung dari fase pada sirosis hati, mulai dari pasien asimtomatik tanpa gejala dari penyakit hati kronis hingga pasien dengan penurunan kesadaran dan ikterus dengan atrofi otot berat dan asites. Sirosis hati dibagi menjadi dua fase yaitu sirosis kompensata dan sirosis dekompensata. Pada sirosis kompensata, fungsi sintesis hati sebagian besar normal dan tekanan portal, meskipun meningkat, masih berada dibawah ambang yang dibutuhkan untuk terjadinya varises dan asites. Seiring perkembangan penyakit maka tekanan portal semakin meningkat dan fungsi hati memburuk, dengan demikian menyebabkan terjadinya asites, hipertensi portal, pendarahan gastrointestinal, ensefalopati dan ikterus. Terjadinya salah satu dari komplikasi yang dapat dideteksi secara klinis tersebut menandai transisi dari sirosis kompensata menjadi dekompensata (Garcia-Tsao, 2016).

Pada sirosis hati kompensata sebagian besar tidak menunjukkan gejala dan didiagnosis selama evaluasi penyakit hati kronis atau secara kebetulan selama pemeriksaan fisik rutin, pengujian biokimiawi, pencitraan untuk alasan lain, endoskopi yang menunjukkan varises gastroesofageal, atau operasi abdomen di mana nodul hati terdeteksi. Keluhan dapat berupa kelelahan yang tidak

spesifik, penurunan libido ataupun gangguan tidur. Sekitar 40% pasien dengan sirosis hati kompensata memiliki varises esofagus. Varises gastroesofageal tanpa pendarahan tidak bergejala dan tidak menandai fase dekompensata sirosis hati (Garcia-Tsao, 2016)

Sirosis hati dekompensata ditandai dengan adanya asites, pendarahan variceal, ikterus, ensefalopati hati, ataupun kombinasi dari temuan tersebut. Asites merupakan tanda dengan frekuensi terbanyak yaitu 80% dari pasien sirosis dekompensata (Garcia-Tsao, 2016).

Pada pemeriksaan fisik, dapat ditemukan atrofi otot, terutama melibatkan regio otot bitemporal, tenar dan hipotenar; spider angioma, terutama pada badan, wajah dan ekstremitas superior; dan eritema palmaris meliputi tenar dan hipotenar dan ujung-ujung jari. Pada pria dapat ditemukan rontoknya rambut pada dada dan perut, ginekomastia dan atrofi testis. Petekie dan ekimosis dapat ditemukan sebagai dampak dari trombositopenia atau perpanjangan waktu protrombin. Kontraktur dupuytren yaitu penebalan dari fasi palmaris, terjadi kebanyakan pada sirosis alkoholik. Splenomegali juga dapat terjadi dan mengindikasikan hipertensi portal. Sirkulasi kolateral pada dinding perut (kaput medusa) juga dapat terlihat sebagai konsenkuensi dari hipertensi portal. Tidak ditemukannya gambaran fisik tersebut tidak mengeksklusi sirosis hati (Garcia-Tsao, 2016).

b) Pemeriksaan Laboratorium

Hasil pemeriksaan laboratorium yang sugestif terhadap sirosis hati termasuk abnormalitas pada level serum albumin, bilirubin atau elevasi dari *international normalized ratio* (INR). Rendahnya kadar hitung platelet ($< 150.000 /\mu\text{L}$) merupakan temuan laboratorium yang paling sensitif dan spesifik pada sirosis hati oleh penyakit hati kronik. Penanda serum lainnya yang sering terlihat abnormal yaitu *aspartate aminotransferase* (AST), *γ -glutamyl transpeptidase* (GGT), *hyaluronic acid*, *α 2-macroglobulin*, *haptoglobin*, *tissue metalloproteinase inhibitor*

1, and apolipoprotein A. Kombinasi dari tes tersebut dapat digunakan untuk menduga adanya sirosis hati tetapi tidak seakurat pemeriksaan imejing (Garcia-Tsao, 2016).

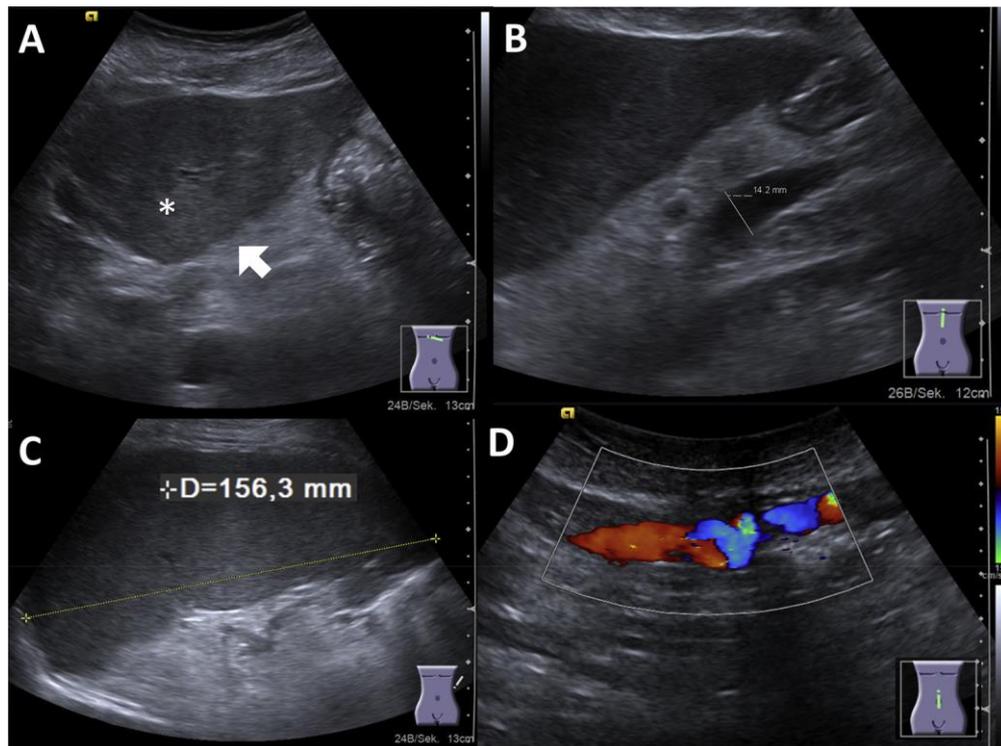
c) Pemeriksaan Radiologi

Peranan klasik pada berbagai modalitas gambar dalam mendiagnosa sirosis hati adalah mendeteksi adanya perubahan morfologi pada hati. Sirosis hati menunjukkan adanya kontur nodul hati, perubahan dalam distribusi volume, termasuk pembesaran lobus kaudatus dan segmen lateral lobus kiri, atrofi segmen medial lobus kanan dan kiri, pelebaran fisura dan porta hati, serta adanya regenerasi nodul. Penemuan sekunder yang berkaitan dengan adanya hipertensi porta dapat ditemukan, termasuk adanya varises, asites, splenomegali, infiltrasi lemak pada omentum dan mesenterika, penebalan dinding saluran cerna dikarenakan adanya kongesti vena, serta *arteriportal* atau *arteriovenous shunts* intrahepatik. Perubahan morfologi tersebut dapat dilihat melalui beberapa pemeriksaan radiologi, seperti ultrasonografi (USG), *Computed Tomography* (CT) scan, dan *Magnetic Resonance Imaging* (MRI). (Yeom SK, 2015)

Ultrasonografi (USG)

USG merupakan pemeriksaan pencitraan yang aman dan relatif murah, sehingga dapat digunakan untuk pemeriksaan rutin setiap tahun pada pasien hepatitis kronis. Penemuan fibrosis hati pada USG mirip dengan hepatosteatosi. Fibrosis pada parenkim hati melemahkan penetrasi sinar, meningkatkan ekogenisitas parenkim, dan gambaran vaskular tidak terlihat jelas. Sirosis hati ditandai dengan perubahan pada distribusi volume hati, permukaan nodul, penekanan fisura, heterogenitas, distorsi arsitektur hati, nodul sirosis termasuk regenerasi dan displasia, serta tanda adanya hipertensi portal.

Penemuan yang paling mengindikasikan adanya sirosis hati adalah permukaan yang disertai dengan nodul, dimana lebih sensitif pada bagian bawah permukaan hati daripada bagian atas (86% >< 53%). Banyak usaha yang diperlukan untuk mengukur ekogenisitas parenkim hati yang kasar. Tekstur kasar pada parenkim hati dapat menurunkan penetrasi sinar. (Yeom SK, 2015)



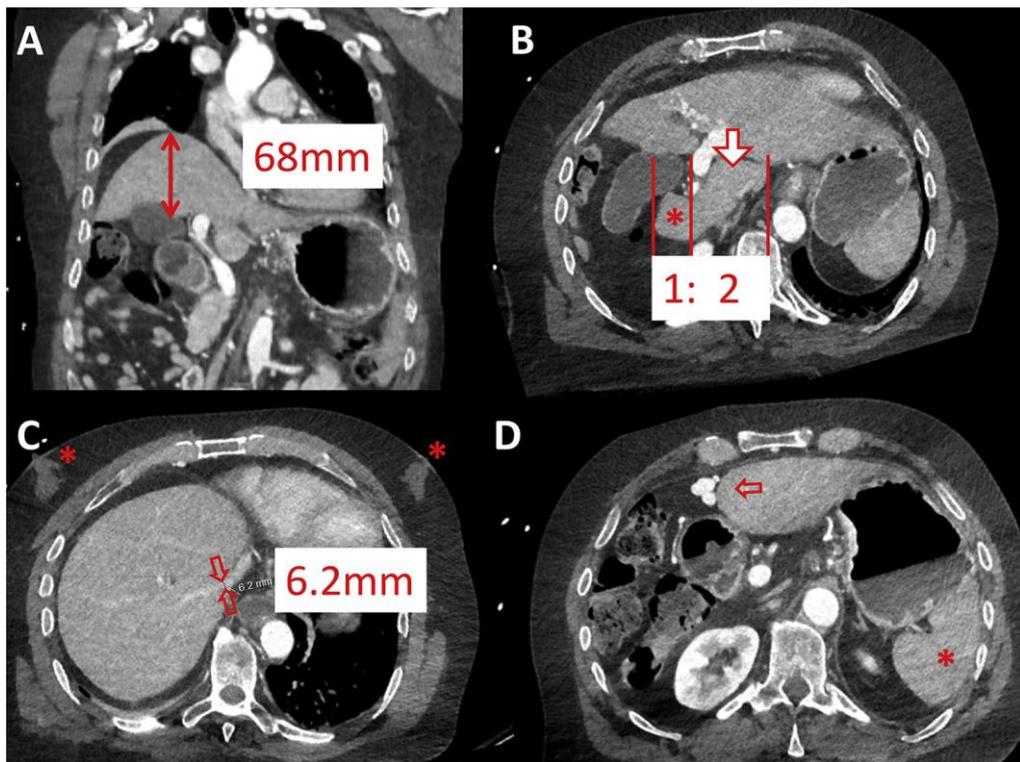
Gambar 7. USG pasien sirosis hati.. A. Parenkim hati yang non homogeny (tanda bintang) dengan nodularitas permukaan (panah). B. Hipertensi vena porta dengan dilatasi vena porta. C. Splenomegali. D. Pembuluh darah kolateral pada dinding perut. (Huber, 2015)

- Tanda adanya hipertensi porta
 - Perubahan aliran Doppler
 - Sistem vena porta
 - Pembesaran vena porta: >13 mm (42% sensitif, 95-100% spesifik)
 - Aliran vena porta lambat <15 cm/sec
 - Aliran balik vena porta
 - Trombosis vena porta +/- transformasi kavernosa
 - Pembesaran vena mesenterika superior dan vena splenikus: >10mm
 - Vena hepatica
 - Pembentukan gelombang portalisasi vena hepatica
 - Arteri hepatica
 - "Corkscrew" appearance

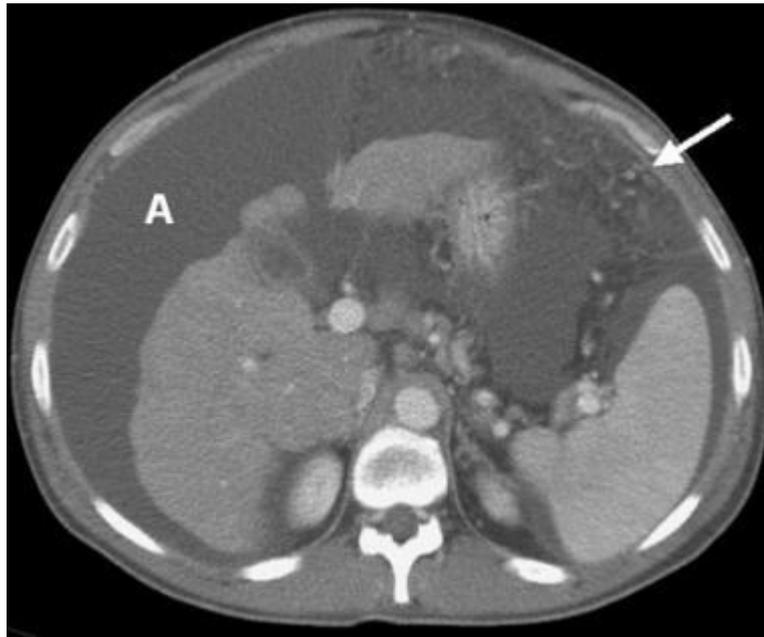
- Peningkatan kecepatan (kompensasi adanya penurunan aliran vena porta) ⁽⁸⁾

CT Scan

CT scan merupakan alat diagnostik paling sensitif dalam mendeteksi perubahan morfologi hati. CT scan berguna untuk menunjukkan bukti morfologi sirosis hati dan dalam menunjukkan kelainan mesenterika dan gastrointestinal, serta perkembangan pembuluh darah kolateral pada hipertensi porta. (Yeom SK, 2015)



Gambar 8. (A,B) Gambar CT scan pasien sirosis hati dengan atrofi lobus kanan dan hypertrophy kompleks pada lobus kiri dengan rasio caudate right lobe (tanda bintang) >1. © Diameter vena kanan <7 mm karena kompresi parenkim sirosis hati ; perhatikan ginekomasti (tanda bintang). (D) Tanda-tanda hipertensi porta dengan rekanilasi umbilikalisk dank arena itu ada splenomegaly (tanda bintang). (Huber, 2015)



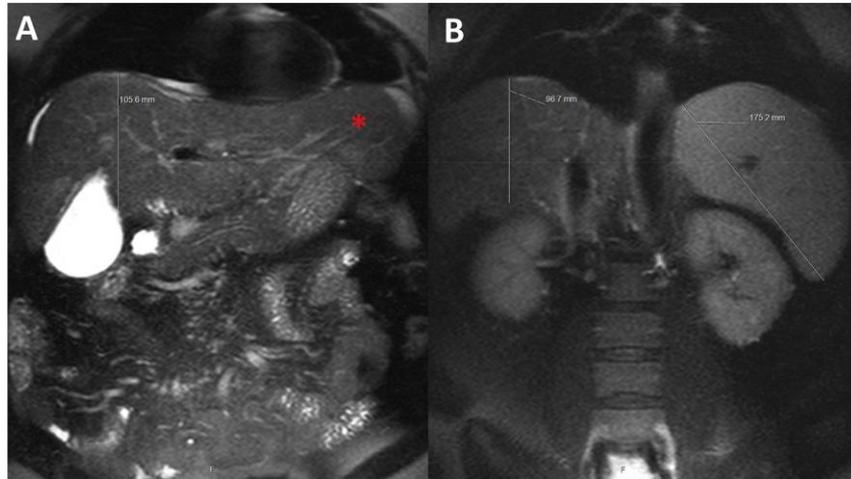
Gambar 9. CT Scan fase vena porta menunjukkan penebalan dinding kandung empedu, splenomegali, kolateral dalam omentum (panah), dan ditandai ascites (A). Hati telah atrofi dan tidak teratur. (Huber, 2015)

CT scan dapat memberikan gambaran berupa permukaan dan nodularitas parenkim, perubahan lemak, heterogenitas parenkim, hypertrophy/atrophy lobus dapat ditunjukkan dengan jelas, tanda-tanda hipertensi portal dan ada tidaknya limfadenopathy. CT scan sangat penting dalam menggambarkan lesi yang ditunjukkan oleh ultrasonografi atau dalam mengevaluasi pasien dekomposisi. Selain itu, CT scan semakin banyak dimasukkan ke dalam manajemen pasien stabil yang menjalani skrining untuk mengidentifikasi lesi neoplastik.

Magnetic Resonance Imaging (MRI)

MRI menawarkan metode alternatif pencitraan hati non-invasif berdasarkan karakteristik spesifik jaringan. MRI juga memiliki kelebihan dalam pencitraan jaringan namun tidak dapat mendeteksi sirosis dini. Selain menunjukkan perubahan morfologi pada sirosis, MRI cocok untuk evaluasi struktur vaskular untuk patensi atau invasi tumor. gambar T1-*weighted* penting dalam memberikan detail anatomi, dan gambar T2-*weighted* lebih sensitif dalam mendeteksi lesi massa, karakteristik kista, dan hemangioma. Teknologi MRI

terus berkembang pesat, dengan perkembangan teknik, seperti penggunaan gradien-echo *spin-echo* (SE) cepat, dan urutan difusi-*weighted*, yang memungkinkan akuisisi cepat dari gambar yang diperlukan dalam hubungannya dengan penggunaan kontras paramagnetik. Pola tumor pasca pemberian agen kontras gadolinium dimasukkan ke dalam kriteria LI-RADS. (Yeom SK, 2015)



Gambar 10. Magnetic Resonance Imaging (MRI) pasien sirosis pada wanita 48 tahun. Pada sekuens T2WI memberikan gambaran intensitas lemak pada gallbladder (A). Lobus kanan hati atrophy dengan jarak cranio caudal 10 cm dan lobus kiri hati menonjol (tanda bintang) disertai splenomegaly (17,5 cm). (Huber, 2015)

2.1.6 Diagnosis Penentuan Stadium Fibrosis Hati

Dalam praktik klinik, ada tiga metode untuk mengevaluasi fibrosis hati, yaitu:

1. Metode invasive

Biopsi hati telah dianggap sebagai standar kriteria untuk mengskorkan fibrosis karena memungkinkan dokter untuk memperoleh informasi diagnostik tidak hanya tentang fibrosis, tetapi juga proses merusak lainnya seperti nekrosis, peradangan

Saat ini sistem penilaian Knodell, Ishak, dan Metavir adalah yang paling banyak digunakan untuk mengevaluasi biopsi hati. Metode Knodell terdiri dari 4 nomor yang ditetapkan secara individual yang kemudian membentuk skor tunggal. Komponen pertama (pada nekrosis periportal) dievaluasi pada skala 0-10. Dua komponen berikutnya (degenerasi intralobular dan inflamasi portal) diberi skor pada skala 0-4. Kombinasi dari 3 penanda ini menunjukkan jumlah

peradangan di hati. Komponen keempat menunjukkan jumlah jaringan parut di hati dan diberi skor sebagai: F0 (tidak ada jaringan parut), F1 (fibrosis portal tanpa septa), F3 (banyak septa tanpa sirosis), dan F4 (sirosis atau jaringan parut lanjut di hati).(García de León Méndez, 2014)

Sistem penilaian Metavir telah dirancang khusus untuk mengevaluasi status hati pada orang yang terinfeksi virus hepatitis C (HCV). Indeks tersebut mencakup jumlah skor yang ditetapkan untuk tingkat aktivitas inflamasi yang diamati dalam sampel (0-4, di mana 0 tidak ada aktivitas dan 3 atau 4 adalah aktivitas parah), di samping skor stadium yang mewakili jumlah fibrosis: 0 (tidak ada jaringan parut), 1 (jaringan parut minimal), 2 (terjadi jaringan parut dan meluas di luar area yang mengandung pembuluh darah), 3 (jembatan fibrosis yang meluas dengan area fibrotik lainnya), dan 4 (sirosis).(García de León Méndez, 2014)

2. Metode non invasive

Skor biomarker penanda fibrosis non invasive untuk fibrosis hati dikelompokkan menjadi dua kategori utama yaitu penanda fibrosis kelas 1, atau biomarker langsung, dan penanda fibrosis kelas 2, atau biomarker tidak langsung. Penanda langsung berkorelasi langsung dengan atau merupakan bagian dari matriks hati yang diproduksi oleh sel-sel stelata hati selama pergantian matriks ekstraselular (ECM) dalam proses fibrosis. Sebaliknya, penanda tidak langsung mencerminkan perubahan fungsi hati dan merupakan molekul yang dilepaskan ke dalam darah akibat peradangan hati ECM.(Fallatah, 2014)

-Biomarker direct

1) Procollagen tipe 1 dan 3

Procollagen adalah prekursor kolagen, yang dibagi menjadi dua enzim yang berbeda pada terminal karboksinya (tipe 1 (PC1CP)) dan terminal amino (tipe III (PCIIIINP)), yang mengarah pada produksi kolagen. Kolagen matang terintegrasi ke dalam ECM.

2) Collagen tipe 4

Collagen tipe IV adalah komponen ECM yang diselidiki sebagai penanda pengganti fibrosis hati. Ia memiliki tiga wilayah yang berbeda (domain terminal amino, domain heliks pusat, dan domain terminal karboksi). Collagen tipe IV meningkat pada pasien dengan penyakit hati dan tingkat berkorelasi secara signifikan dengan tingkat fibrosis hati.

3) Asam hialuronat (HA)

Merupakan glikosaminoglikan, dan merupakan komponen ECM yang diproduksi oleh sel stelata hepatic. Batas atas kisaran normal adalah $98\mu\text{g/L}$. HA sangat bermanfaat dalam mendeteksi fibrosis lanjut. HA menunjukkan nilai prediksi negatif 98-100% untuk sirosis dan nilai yang besar dalam mengecualikan sirosis.

4) Laminin

Merupakan komponen glikoprotein nonkolagen dari ECM yang diproduksi oleh sel stelata hati. Itu disimpan di membran basal hati. Tingkat serum laminin meningkat di atas batas atas kisaran normal ($0,59-1,4\text{ U/mL}$) atau ($9,74-2,46$).

5) YXL-40 chondrex

Merupakan anggota dari keluarga kitinase, dan terlibat dalam remodeling dan degradasi ECM. Peningkatan kadar serum chondrex YXL-40 menjadi (330 g/L), telah terbukti berkorelasi dengan tingkat fibrosis pada semua bentuk penyakit hati dan pengamatan serupa dilakukan untuk sirosis ($425\mu\text{g/L}$) dibandingkan dengan kontrol (102 g/L).

6) MMP-1 (kolagenase), MMP-2 (gelatinase-A), MMP-9 (gelatinase-B)

MMP-1 berkorelasi terbalik dengan keparahan histologis, termasuk nekrosis dan fibrosis. Namun, sebaliknya, tingkat kompleks MMP-1/TIMP-1 (penghambat jaringan matriks metaloproteinase) berkorelasi dengan derajat peradangan portal tetapi tidak dengan tingkat fibrosis hati.

Produk sel Kupffer hati, MMP-9 sebelumnya dianggap bernilai dalam diagnosis karsinoma hepatoseluler. MMP-9 berkorelasi negatif dengan

TIMP-1 dan keparahan histologis pada hepatitis kronis, dengan tingkat terendah terdeteksi pada pasien dengan sirosis.

7) Tissue inhibitors of matrix metalloproteinases (TIMP)

Protein ini mengganggu fungsi MMP dan menyebabkan penghambatan degenerasi ECM. TIMP-1 berinteraksi dengan sebagian besar MMP, dan TIMP-2 berinteraksi secara khusus dengan MMP-2. Kadar serum TIMP-1 meningkat 2,4 kali pada pasien dengan sirosis dibandingkan dengan kontrol. Tingkat serum TIMP meningkat dengan perkembangan penyakit hati dan berkorelasi langsung dengan tahap fibrotic.(Fallatah, 2014)

- Biomarker indirect

1) Aspartat aminotransferase (AST) dan alanine aminotransferase (ALT)

Enzim AST dan ALT dilepaskan ke dalam serum saat terjadi kerusakan hepatoseluler, dan terdapat pada jaringan lain. Rasio AST/ALT, telah dikaitkan dengan fibrosis lanjut. Pada hepatitis virus kronis, kadar ALT biasanya meningkat secara tidak proporsional terhadap AST, yang menyebabkan rasio AST/ALT <1, dan seiring dengan perkembangan fibrosis, peningkatan AST menjadi lebih jelas dan rasio AST/ALT menjadi >1,0 dan berbanding lurus dengan fibrosis hati lanjut dan sirosis. . Dalam kebanyakan penelitian, ini dilakukan lebih baik dalam mengesampingkan sirosis daripada untuk diagnosis positif. Kinerja pada tingkat fibrosis yang lebih rendah belum ditetapkan

2) *AST to Platelet Ratio Index (APRI)*

Jumlah trombosit total berkorelasi terbalik dengan fibrosis hati yang meningkat. Beberapa mekanisme patologis menyebabkan jumlah trombosit yang lebih rendah pada pasien dengan fibrosis hati progresif, termasuk penghancuran trombosit perifer yang dimediasi imun, penghambatan produksi sumsum dari penurunan sintesis faktor pertumbuhan hati, dan peningkatan aktivitas sekuestrasi limpa. Jumlah trombosit memiliki spesifisitas >90% fibrosis yang signifikan dan >85% untuk sirosis. Dengan demikian APRI diusulkan sebagai skor

biomarker yang dapat diakses untuk memprediksi fibrosis hati yang terdiri dari komponen yang diperoleh secara rutin.

3) Fib4

Skor lain yang menggunakan komponen serupa telah diusulkan, seperti Fib4 (menggunakan ALT dan usia serta AST dan trombosit, dan pada awalnya telah divalidasi juga dengan cutoff ganda dalam populasi koinfeksi HIV/ hepatitis C virus [HCV]) dan indeks Forn (yang mencakup kolesterol total sebagai salah satu komponennya, bersama dengan gamma-glutamyltransferase, usia, trombosit, dan waktu protrombin dan menunjukkan 0,81 AUROC untuk fibrosis signifikan).

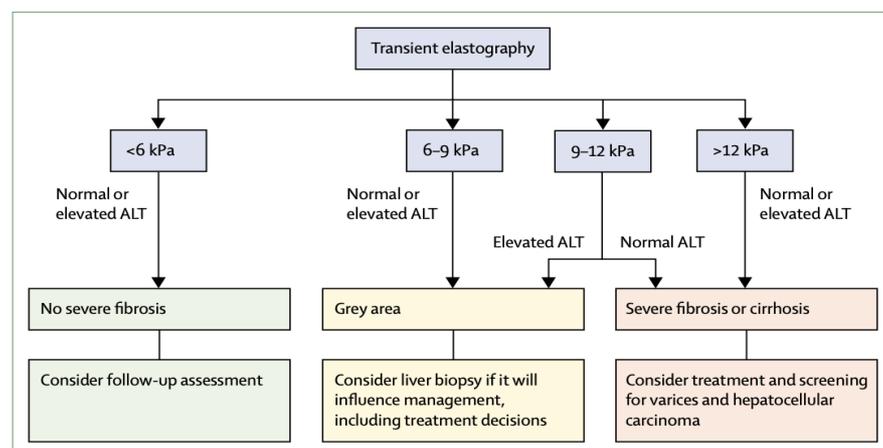
4) Lainnya

Biomarker tidak langsung lainnya untuk fibrosis hati telah dievaluasi dalam regresi logistik. Di antaranya adalah alfa-2- makroglobulin, haptoglobin, asam hialuronat, apolipoprotein (dan, juga, kolesterol total), gamma glutamyl transferase, dan bilirubin total paling kuat terkait dengan berbagai tahap fibrosis dan, oleh karena itu, dikompilasi dalam skor eksklusif seperti Fibrotest®, Fibrometer®, dan Hepascore®. Alpha-2-macroglobulin adalah prediktor terisolasi terbaik dari fibrosis hati, dan asam hialuronat dapat dianggap, dengan sendirinya, sebagai penanda langsung fibrosis, menjadi bagian integral dari komposisi dan akumulasi matriks ekstraseluler. Secara umum, tes individu juga secara konsisten menunjukkan hasil terbaik pada fibrosis/sirosis lanjut daripada pada fibrosis yang signifikan. Namun, akurasi diagnostik dalam diskriminasi fibrosis yang signifikan lebih besar daripada yang diamati untuk APRI atau Fib-4. Perbandingan head-to-head antara indeks kepemilikan yang lebih kompleks ini telah mengeluarkan hasil yang beragam yang tidak memungkinkan adanya rekomendasi universal untuk penggunaan preferensial di antara mereka. (Mendes et al., 2018)

- Transient Elastography (TE) atau Fibroscan

Transient Elastography (FibroScan (FS), Echosens, Prancis) adalah metode yang dapat direproduksi, non-invasif dan cepat untuk mengukur kekakuan hati. Alat ini didasarkan pada pengukuran sonografi dari kecepatan rambat gelombang elastis yang diinduksi oleh

perangkat itu sendiri: semakin cepat gelombang, semakin kaku mediumnya.(Maklad, 2014) Elastografi transien memiliki waktu prosedur yang singkat dan dapat dilakukan dengan mudah dalam pengaturan rawat jalan. Namun, kurang akurat dalam membedakan tahap menengah fibrosis. Karena peradangan dapat mempengaruhi hasil elastografi sementara, algoritma berbasis ALT telah ditetapkan untuk mendiagnosis atau menyingkirkan fibrosis hati yang parah. Indeks fibrosis serum (misalnya, uji Fibrosis Hati yang Ditingkatkan atau protein pengikat Mac2, glikan isomer64) tersedia dengan data tervalidasi khusus untuk HBV. Indeks rasio aspartat amino transferase terhadap trombosit, yang bergantung pada tes darah yang sederhana dan tersedia, dapat dipertimbangkan, terutama di rangkaian sumber daya yang rendah. Dengan munculnya alternatif non-invasif, peran biopsi hati, terutama pada pasien yang stabil dan tanpa gejala, semakin berkurang. Ultrasonografi hati sangat penting untuk mendeteksi karsinoma sel hati pada stadium awal. Penilaian ultrasonografi dua kali setahun telah terbukti mengurangi kematian karsinoma hepatoseluler terkait HBV sebesar 37%, dan kemanjuran berkurang secara signifikan jika pengawasan hanya tahunan. Jadi, pasien dengan faktor risiko pengembangan karsinoma hepatoseluler, termasuk pria berusia 40 tahun ke atas, wanita berusia 50 tahun dan lebih tua, individu dengan riwayat keluarga karsinoma hepatoseluler, atau pasien dengan sirosis, harus menjalani surveilans ultrasonografi dua kali setahun.(Seto et al., 2018)



Gambar 11. Algoritma penyesuaian fibroscan (Seto et al., 2018)

Prinsip Transient Elastography

Kondisi yang diperlukan untuk penilaian yang benar adalah pemeriksaan setelah puasa semalam atau setidaknya 2 jam setelah makan, karena pemeriksaan postprandial akan meningkatkan nilai kekakuan karena peningkatan aliran darah hati dan akan menyebabkan interpretasi yang salah. kekakuan hati.

Prinsip dari TE ini yaitu dimana perangkat Transduser ditempatkan di ruang interkostal, di atas lobus kanan, di titik tumpul hepatic maksimal (biasanya ruang intercostal 9-11, pada garis midaxillaris). Vibrator mekanik dipasang pada sumbu transduser; vibrator menghasilkan getaran tanpa rasa sakit, mendorong gelombang elastis, yang merambat melalui kulit dan jaringan subkutan ke hati. Sejalan dengan getaran, transduser melakukan akuisisi ultrasound, pada frekuensi 4 kHz. Dengan membandingkan sinyal ultrasonografi yang diperoleh, catatan deformasi jaringan, yang disebabkan oleh rambatan gelombang elastis, dapat ditarik.

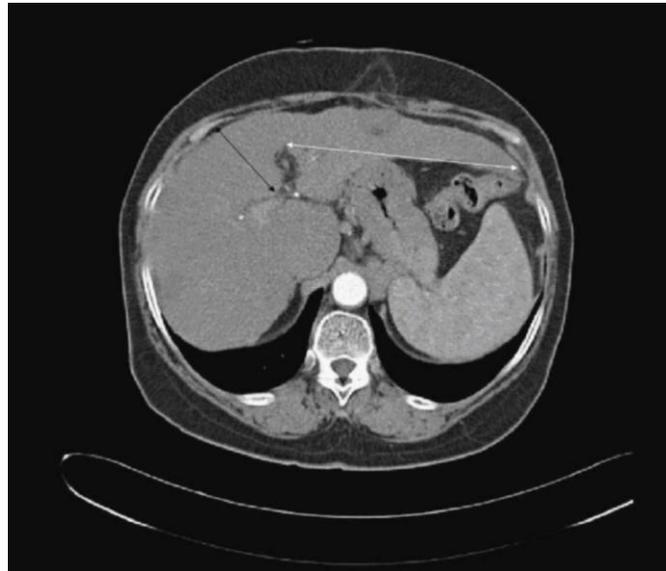
3. Metode Radiologi

a. VOLUME HATI

Penentuan ukuran hati yang tepat diminta dalam rutinitas klinis, karena perubahan volume hati dapat memberikan informasi tentang perubahan parenkim hati dan oleh karena itu dapat memainkan peran penting dalam keputusan terapeutik. Ada banyak penyakit yang dapat tercermin dalam perubahan ukuran hati seperti fatty liver, hepatitis dan sirosis hati. Selain nilai diagnostic, volume hati juga memberikan factor prognostic pada sirosis hati. Demikian juga penentuan ukuran hati sangat penting dalam perencanaan pra operasi sebelum reseksi hati dan transplantasi hati serta anteseden untuk terapi intervensi seperti radioembolisasi. (Rollof, 2016)

Total volume hati merupakan total volume dari segmen posterior lobus kanan, segmen medial lobus kiri dan segmen lateral lobus kiri. Cara mengukur masing – masing volume tiap segmen, digunakan jarak antero-posterior, medial-lateral terbesar pada proyeksi aksial *CT scan*, sedangkan jarak superior-inferior terbesar diukur pada proyeksi coronal *CT scan*

sehingga didapatkan volume dari masing – masing segmen. (Saygılı OB, 2005, Rollof, 2016). Berdasarkan derajat keparahan yang terjadi, total volume hati (cm³) dibagi menjadi: derajat 0 = > 1300 cm³ (normal), derajat 1 = 1300–1001 cm³, derajat 2=1000 – 651 cm³, derajat 3=< 650 cm³. (Saygılı OB, 2005, Iko, 1999)



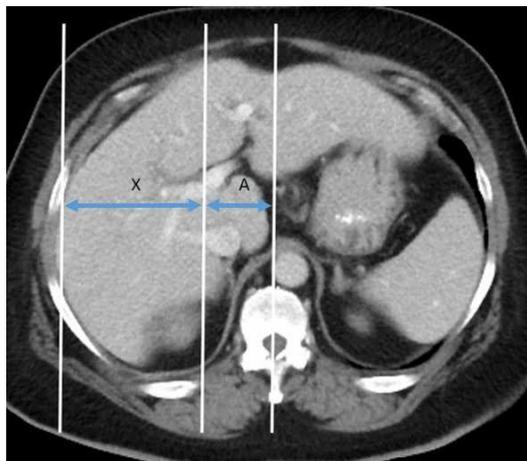
Gambar 12. Pengukuran volume hati segmen posterior lobus kanan, segmen medial lobus kiri dan segmen lateral lobus kiri menggunakan orientasi standar ; anteroposterior, medio lateral pada axial dan craniocaudal pada coronal. (Saygılı OB, 2005)

b. RASIO C/RL HATI

Salah satu tanda pencitraan untuk mendiagnosis sirosis adalah rasio lobus berekor-kanan (C/RL) yang diusulkan Harbin et al. Salah satu penyebab hipertrofi lobus kaudatus dan atrofi kanan diduga adalah perubahan suplai darah mereka. Meskipun sebagian besar cabang portal yang berdistribusi ke lobus kaudatus muncul dari cabang portal kiri atau dari percabangan vena portal, ada cabang dari vena portal utama kanan dan bahkan cabang segmental posterior. (Awaya, 2002)

Perubahan morfologi regional yang terjadi di hati sebagai sirosis berkembang sudah diketahui. Secara khusus, kehilangan volume pada segmen Couinaud IV – VIII biasanya dikompensasi sebagian oleh hipertrofi relatif segmen I – III. Gambaran morfologi sirosis pada CT scan meliputi atrofi lobus kanan dan lobus kiri medial (segmen IV-VIII) dengan hipertrofi

bagian lateral kiri dan caudatus (segmen I-III), nodularitas permukaan hati (LSN), ekspansi fisura hati termasuk perluasan fossa gallbladder dan dilatasi vena porta, penyempitan vena hepatica, dan indentasi yang tajam pada margin lobus kanan posterior (Tan KC, 2008, Ito K, 2003). Banyak dari karakteristik ini dapat diidentifikasi secara subjektif pada pencitraan, dan beberapa dapat diukur. Salah satu pengukuran yang digunakan untuk menangkap perubahan hati regional pada penyakit hati adalah rasio caudate to right lobe (C/RL). Rasio lainnya termasuk rasio lobus kiri-ke-kanan dan indeks portahati. Rasio lobus caudatus terhadap lobus kanan (C/RL) kurang dari 0,6, sedangkan 0,6 hingga 0,65 dianggap batas. Ini adalah nilai referensi yang diterima secara global dan nilai apa pun yang lebih besar dari 0,65 dianggap sebagai kasus sirosis hati. Menggunakan rasio C / RL, ilmuwan pencitraan mungkin yang pertama mendiagnosis sirosis, terutama pada tahap laten (bila tidak ada indikasi klinis atau laboratorium penyakit hati) (El-sharkawy MS, 2012). Beberapa aliran pemikiran berpendapat bahwa ketika seorang pasien datang dengan tes fungsi hati yang abnormal, rasio ini mungkin berguna dalam menentukan sifat penyakit hati [De Ledegen, 2000].



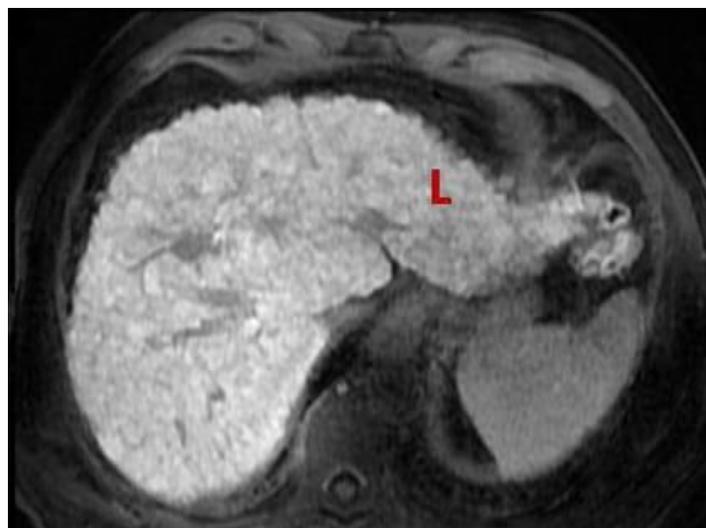
Gambar 13. Gambar CT scan pada pasien sirosis menunjukkan perhitungan rasio C/RL. Sebuah garis ditarik sepanjang tepi paling lateral kanan vena porta utama, tepi medial lobus caudatus dan tepi lateral lobus hepatic kanan. Lebar caudatus (jarak A) diukur, dan lebar lobus kanan (jarak X) diukur. Rasio A/X kemudian dihitung untuk mewakili rasio C/RL (Meghan G, 2018)

c. KONTUR HATI

Perubahan kontur hati menjadi iregular maupun lobular pada pasien dengan sirosis hati merupakan akibat proses fibrosis. Berdasarkan derajat keparahan yang terjadi perubahan kontur hati dibagi menjadi: derajat 0=regular (normal), derajat 1= *mild irregularity*, derajat 2 = *moderate irregularity*, derajat 3 = *marked lobulation and irregularity*. (Sangster GP, 2013, Saygili OB, 2005., Iko, 1999)



Gambar 14. Gambar *CT scan* pada pasien wanita usia 57 tahun dengan sirosis hati akibat sirosis hati alkoholik. Gambar *CT scan* dengan menunjukkan permukaan hati yang ireguler (Huber, 2015)



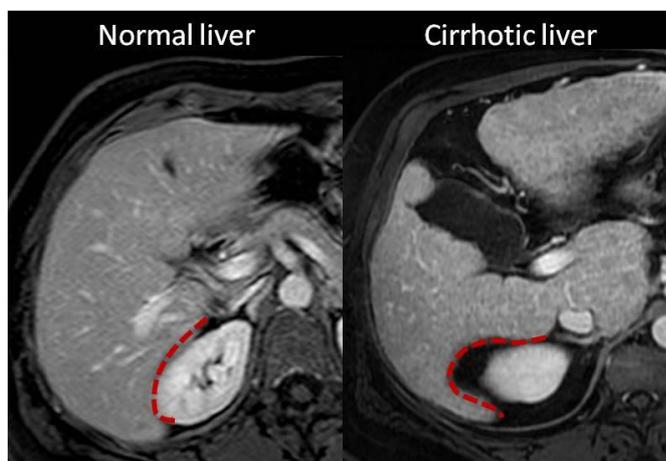
Gambar 15. Gambar *CT scan* menunjukkan margin nodular pada pasien sirosis hati (Agnello F, 2016)



Gambar 16. Gambar *CT scan* pada pasien sirosis hati dengan ukuran hati mengecil disertai margin makronoduler (Sangster, 2013)

d. RIGHT POSTERIOR HEPATIC NOTCH SIGN

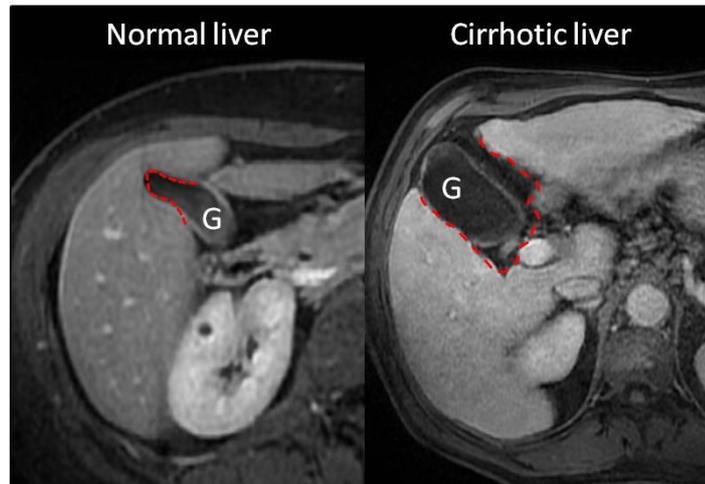
Hypertrophy lobus caudatus juga bertanggung jawab atas *terbentuknya hepatic notch sign* lobus kanan posterior hati. Pada hati normal, permukaan hati posteroinferior kanan *concave* (cekung). Pada pasien sirosis hati lekukan akan menjadi tajam (*notch*) pada medial posterior lobus kanan permukaan hati. Notch sesuai dengan batas antara segmen posterior lobus kanan yang mengalami atrophy dan lobus caudatus yang mengalami hypertrophy. (Agnello, 2016)



Gambar 17. Gambar *right posterior hepatic notch sign* (Agnello 2016)

e. PEMBESARAN FOSSA GALLBLADDER

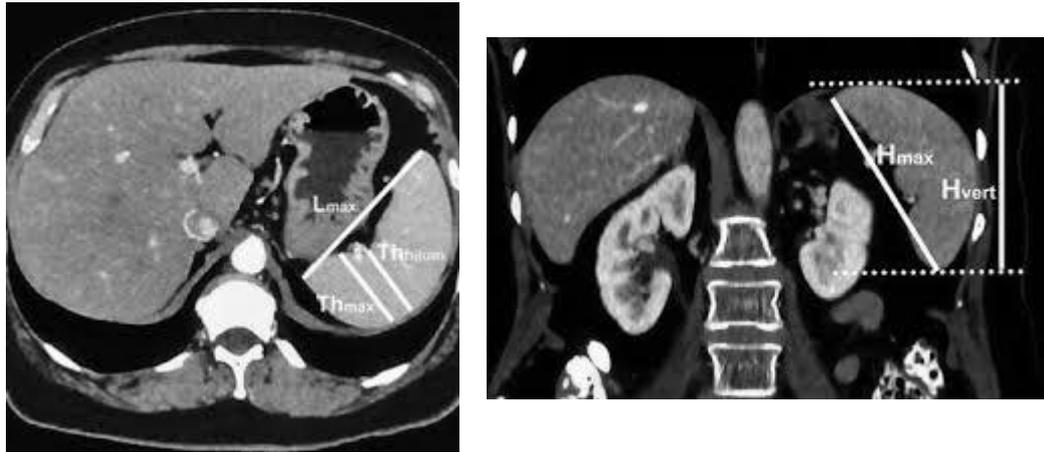
Pada hati yang normal, fossa gallbladder di batasi secara lateral oleh lobus kanan dan medial oleh segmen IV yang mengandung lemak. Pada sirosis hati, fossa gallbladder dapat membesar. Fossa gallbladder yang membesar dianggap ada hanya jika dibatasi secara lateral oleh lobus kanan dan secara medial oleh segmen II dan III. (Agnello, 2016)



Gambar 18. Gambar pembesaran fossa gallbladder (Agnello 2016)

f. SPLENOMEGALY

Pada sirosis hati selain terdapat perubahan morfologi hati terdapat juga tanda-tanda sirosis hati ekstrahepatik salah satunya yaitu splenomegaly. Volume lien dengan mengalikan jarak antero-posterior, medial-lateral terbesar pada proyeksi aksial *CT scan*, sedangkan jarak superior-inferior terbesar diukur pada proyeksi coronal *CT scan* Grade 0 : $<400 \text{ cm}^3$, grade 1 : $401 - 800 \text{ cm}^3$, grade 2 : $801 - 1400 \text{ cm}^3$, grade 3 : $>1400 \text{ cm}^3$ (Saygili, 2015)



Gambar 19. Volume lien dengan mengalikan jarak antero-posterior, medial-lateral terbesar pada proyeksi aksial *CT scan*, sedangkan jarak superior-inferior terbesar diukur pada proyeksi coronal *CT scan* (Kucybala, 2018)

Adapun volume dari lien di kalkulasi mengikuti formula :
(Prassopoulos P, 1997)

$$\text{Volume Lien (cm}^3\text{)} = 30 + 0.58 \times L \times D \times T$$

Keterangan :

L : Jarak cranio caudal terbesar yang diukur pada proyeksi coronal CT scan

D : Jarak anteroposterior terbesar yang diukur pada proyeksi axial CT scan

T : Jarak mediolateral terbesar yang diukur pada proyeksi axial CT scan

2.1.7 Komplikasi

Komplikasi utama sirosis hati yaitu hipertensi portal, perdarahan varises esophagus, splenomegaly, asites, ensefalopati hati, peritonitis bakterial spontan, sindroma hepatorenal dan karsinoma hepatoseluler. Beberapa komplikasi dari sirosis hati (Bacon, 2015).

Tabel 2. Komplikasi Sirosis Hati (Bacon, 2015)

Hipertensi portal
Varises esofagus
Gastropati hipertensi portal
Splenomegali dan hipersplenisme
Asites
Peritonitis bakterial spontan
Sindroma hepatorenal
Tipe 1
Tipe 2
Ensefalopati hati
Sindroma hepatopulmonal
Hipertensi portopulmonal
Malnutrisi
Koagulopati
Defisiensi faktor koagulasi
Fibrinolisis
Trombositopenia
Penyakit tulang
Osteopenia
Osteoporosis
Osteomalacia
Kelainan hematologis
Anemia
Hemolisis
Trombositopenia
Neutropenia

2.1.8 Tatalaksana

Penatalaksanaan pasien sirosis hati tergantung dengan etiologi maupun komplikasi yang terjadi. Tatalaksana spesifik berdasarkan etiologi seperti menghindari konsumsi alkohol pada pasien sirosis alkoholik, antiviral pada hepatitis kronik C dan B, penurunan berat badan dan penanganan faktor resiko seperti diabetes mellitus dan hiperlipidemia pada penyakit perlemakan hati nonalkoholik, flebotomi untuk hemokromatosis, trientine untuk penyakit wilson, *ursodeoxycholic acid* dan/atau *obeticholic acid* untuk *primary biliary cholangitis*. Transplantasi hati merupakan terapi definitif untuk sirosis hati dekompensata, namun sebelum dilakukan resipien harus memenuhi beberapa kriteria terlebih dahulu. Seluruh pasien sirosis hati harus menghindari alkohol dan hepatotoksin lainnya (Bethea & Chopra, 2018).

2.1.9 Prognosis

Prognosis sirosis hati kompensata jauh lebih baik dibandingkan sirosis dekompensata. Transisi sirosis hati kompensata menjadi dekompensata terjadi pada tingkat 5-7% per tahun (Verhelst, 2016). Angka ketahanan hidup 10 tahun (*10 year survival rate*) pada pasien sirosis yang tetap pada fase kompensata diperkirakan 90%, sedangkan kemungkinan terjadi transisi dekompensata sebesar 50% dalam 10 tahun. Sebuah penelitian cohort dengan pasien sirosis kompensata, termasuk pasien yang mengalami transisi dekompensata menunjukkan median angka ketahanan hidup (*survival rate*) adalah 10 tahun, sedangkan median angka ketahanan hidup setelah dekompensasi adalah 2 tahun. Angka ketahanan hidup bahkan lebih rendah pada pasien dengan asites refraktorik, hiponatremia atau perdarahan variceal berulang dan paling rendah pada pasien rawat inap dengan kejadian dekompensata akut, dengan *28 day mortality* sebesar 30% dan berkorelasi dengan jumlah kegagalan organ (Garcia-Tsao, 2016). Infeksi dan gagal ginjal sering dihubungkan dengan angka mortalitas pasien sirosis hati. Pasien dengan infeksi memiliki peningkatan mortalitas 4 kali

lipat dibandingkan pasien sirosis hati tanpa infeksi. Pasien dengan gagal ginjal memiliki resiko kematian 7-8 kali lipat dibandingkan pasien tanpa gagal ginjal (Kamath & Shah, 2016)

Prognosis sirosis sangat bervariasi dan dipengaruhi oleh sejumlah faktor, diantaranya etiologi, beratnya kerusakan hati, komplikasi, dan penyakit yang menyertai. Beberapa tahun terakhir, metode prognostik yang paling umum dipakai pada pasien dengan sirosis adalah sistem skor *Child Pugh*. Child dan Turcotte pertama kali memperkenalkan sistem skoring ini pada tahun 1964 sebagai cara memprediksi angka kematian selama operasi *portocaval shunt*. Pugh kemudian merevisi sistem ini pada 1973 dengan memasukkan albumin sebagai pengganti variabel lain yang kurang spesifik dalam menilai status nutrisi. Beberapa revisi juga dilakukan dengan menggunakan INR selain waktu protrombin dalam menilai kemampuan pembekuan darah. Sistem skor Child-Turcotte-Pugh dapat dilihat pada tabel 3. Sistem skor *Child-Turcotte-Pugh* dapat memprediksi angka kelangsungan hidup pasien dengan sirosis tahap lanjut. Dimana angka kelangsungan hidup selama setahun untuk pasien dengan kriteria *Child-Pugh A* adalah 100%, *Child-Pugh B* adalah 80%, dan *Child-Pugh C* adalah 45%. (Pinter *et al.*, 2016).

Skor *Child Turcotte Pugh* merupakan sebuah perangkat atau model untuk menilai prognosis pada sirosis hati berdasarkan tingkat keparahannya. Skor child pugh terdiri dari lima parameter yaitu derajat ensefalopati hati, derajat asites, nilai serum bilirubin, serum albumin dan waktu prothrombin. Waktu prothrombin dapat digantikan dengan *international normalized ratio* (INR). Kelas A (skor 5-6) *mild (well compensated disease)*, Kelas B (skor 7-9) dengan *moderate (significant functional compromise)*, dan Kelas C (skor 10-15) dengan *severe (decompensated disease)* (Elmahalawy, 2017)

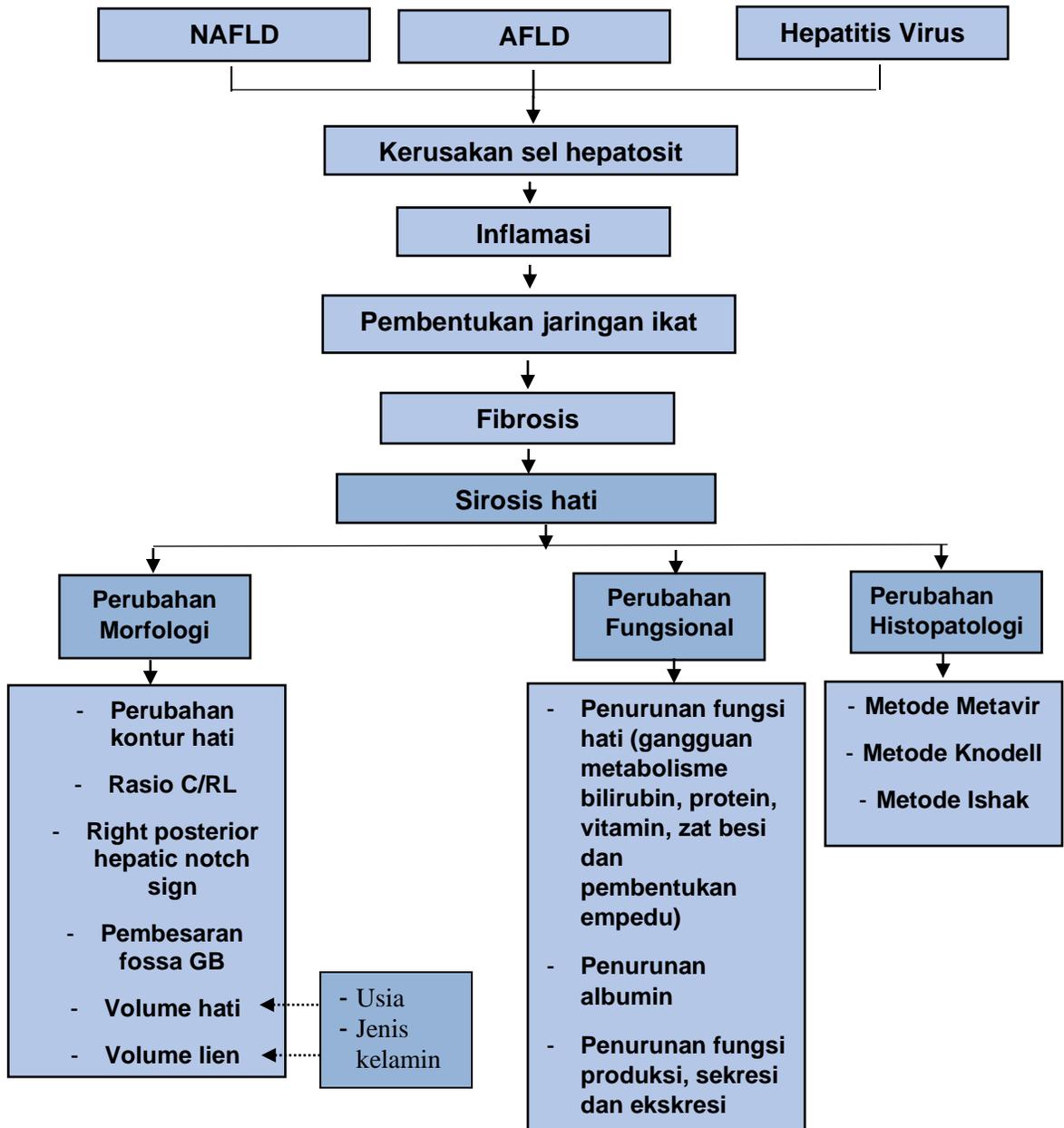
Parameter	Nilai		
	1	2	3
Asites	Tidak ada	Ringan sampai sedang	Berat (atau refratorik)
Ensefalopati hati	Tidak ada	Derajat 1 dan 2	Derajat 3 dan 4
Bilirubin (mg/dL)	<2	2-3	>3
Albumin (g/dL)	>3,5	2,8-3,5	<2,8
Waktu protrombin atau INR	<4 <1,7	4-6 1,7-2,3	>6 >2,3
Skor Child Pugh : kelas A(5-6), kelas B(7-9), kelas C(10-15)			

Tabel 3. Skor *Child Pugh*

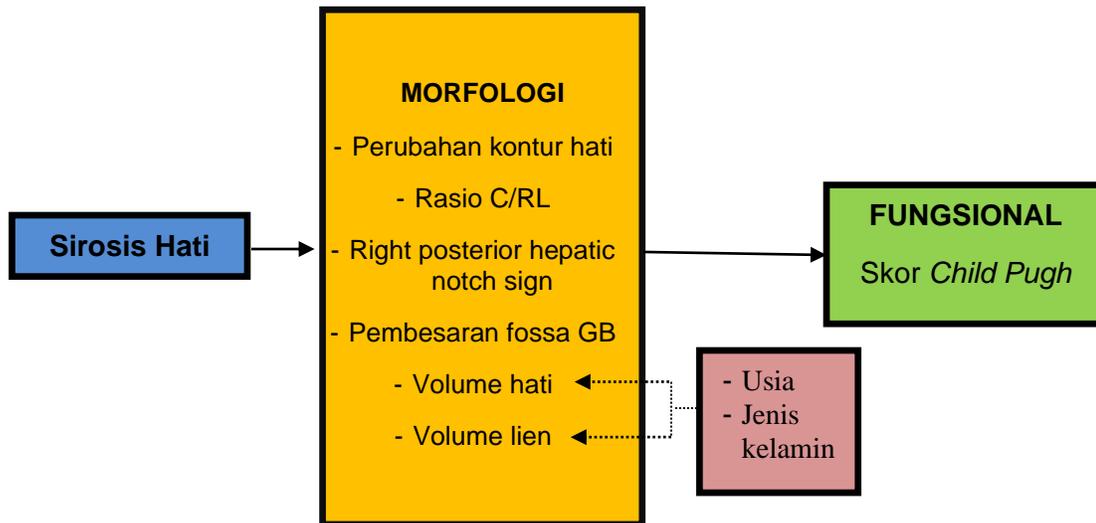
BAB III

KERANGKA PENELITIAN

3.1 KERANGKA TEORI



3.2 KERANGKA KONSEP



KETERANGAN :

-  = Populasi
-  = Variabel independent
-  = Variabel dependent
-  = Variabel perancu (tidak diteliti)