

TESIS

PERBANDINGAN GAMBARAN ULTRASONOGRAPHY GRAY SCALE DAN DOPPLER PARENKIM HEPAR BERDASARKAN SCORING SYSTEM DENGAN PEMERIKSAAN FIBROSCAN PADA PASIEN HEPATITIS B KRONIK

THE COMPRARISON OF ULTRASONOGRAPHY DESCRIPTION OF GRAY SCALE AND DOPPLER HEPATIC PARENCHYMA BASED ON SCORING SYSTEM WITH FIBROSCAN EXAMINATION IN CHRONIC HEPATITIS B PATIENTS

Di susun dan diajukan oleh

Nur Alam

C112216212



**PROGRAM STUDI ILMU RADIOLOGI
FAKULTAS KEDOKTERAN
UNIVERSITAS HASANUDDIN
MAKASSAR
2021**

**PERBANDINGAN GAMBARAN ULTRASONOGRAPHY GRAY SCALE
DAN DOPPLER PARENKIM HEPAR BERDASARKAN SCORING
SYSTEM DENGAN PEMERIKSAAN FIBROSCAN PADA PASIEN
HEPATITIS B KRONIK**

Karya Akhir
Sebagai Salah Satu Syarat Untuk Mencapai Gelar Dokter Spesialis-1

Program Studi Ilmu Radiologi

Disusun dan Diajukan Oleh

NUR ALAM

Kepada

**PROGRAM PENDIDIKAN DOKTER SPESIALIS-1 (Sp.1)
PROGRAM STUDI ILMU RADIOLOGI
FAKULTAS KEDOKTERAN
UNIVERSITAS HASANUDDIN
MAKASSAR
2021**

LEMBAR PENGESAHAN TUGAS AKHIR

PERBANDINGAN GAMBARAN ULTRASONOGRAPHY GRAY SCALE DAN DOPPLER PARENKIM HEPAR BERDASARKAN SCORING SYSTEM DENGAN PEMERIKSAAN FIBROSCAN PADA PASIEN HEPATITIS B KRONIK

Disusun dan diajukan oleh :

Nur Alam

Nomor Pokok : C112216212

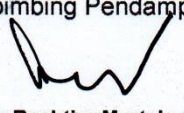
Telah dipertahankan di depan Panitia Ujian yang di bentuk dalam rangka
Penyelesaian Studi Program Pendidikan Dokter Spesialis Program Studi
Pendidikan Radiologi Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin
pada tanggal **22 Februari** 2021
dan dinyatakan telah memenuhi syarat kelulusan

Menyetujui :

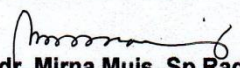
Pembimbing Utama

Pembimbing Pendamping

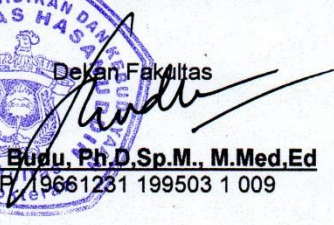

dr. Sri Asriyani, Sp.Rad(K), M.Med.Ed(K)
Nip. 19721223 200212 2 001


Prof. DR. dr. Bachtiar Murtala, Sp.Rad (K)
Nip. 19610703 198903 1 003

Ketua Program Studi


DR. dr. Mirna Muis, Sp.Rad (K)
NIP. 19710908 200212 2 002

Dekan Fakultas


Prof. dr. Budu, Ph.D, Sp.M., M.Med.Ed
NIP. 19661231 199503 1 009

PERNYATAAN KEASLIAN KARYA AKHIR

Yang bertanda tangan di bawah ini,

Nama : **Nur Alam**

Nomor Mahasiswa : C1122216212

Program Studi : Ilmu Radiologi

Menyatakan dengan sebenarnya bahwa karya akhir yang saya tulis ini benar-benar merupakan hasil karya akhir saya sendiri, bukan merupakan pengambilan tulisan atau pemikiran orang lain. Apabila di kemudian hari terbukti atau dapat dibuktikan bahwa sebagian atau keseluruhan karya akhir ini hasil karya orang lain, saya bersedia menerima sanksi atas perbuatan tersebut.

Makassar, 22 Februari 2021

Yang menyatakan,

 
Nur Alam

KATA PENGANTAR

Puji syukur saya panjatkan kehadirat Allah SWT atas berkah, rahmat dan hidayah-Nya sehingga saya dapat menyelesaikan karya akhir ini yang berjudul *perbandingan gambaran ultrasonography gray scale dan doppler parenkim hepar berdasarkan scoring system dengan pemeriksaan fibroscan pada pasien hepatitis B kronik*. 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, saran, dan koreksi dari semua pihak. Banyak kendala yang dihadapi dalam rangka penyusunan karya akhir ini, namun berkat bantuan sebagai pihak, maka karya akhir ini akhirnya dapat selesai pada waktunya.

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

1. Dr.Sri Asriyani, Sp.Rad (K), M.Med, Ed, selaku ketua komisi penasihat
2. Prof.Dr.dr. Bachtiar Murtala, Sp.Rad(K), sekretaris komisi penasihat
3. dr.Nikmatia Latief, Sp.Rad (K), selaku anggota komisi penasihat
4. Dr.dr.Nu'man AS Daud, Sp.PD-KGEH, selaku anggota komisi penasihat
5. Dr.dr.Burhanuddin Bahar, MSC, selaku anggota komisi penasihat

Atas segala arahan, bimbingan, dan bantuan yang telah diberikan mulai dari pengembangan minat terhadap permasalahan, pelaksanaan selama penelitian, hingga penyusunan dan penulisan sampai dengan selesainya karya akhir ini. Serta

ucapan terima kasih atas segala arahan, nasehat, dan bimbingan yang telah diberikan selama saya menjalani pendidikan di Departemen Radiologi FK- Unhas ini.

Pada kesempatan ini pula saya ingin menyampaikan terima kasih dan penghargaan saya kepada :

1. Rektor Universitas Hasanuddin, Dekan Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin, Ketua TKP-PPDS FK UNHAS, Ketua Konsentrasi PPDS Terpadu FK UNHAS dan Direktur Program Pasca sarjana Universitas Hasanuddin yang telah memberikan kesempatan kepada saya untuk mengikuti Program Pendidikan Dokter Spesialis Terpadu di Bagian Radiologi Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin Makasar.
2. dr. Sri Asriyani, Sp.Rad(K) M.Med Ed selaku Kepala Bagian Departemen Radiologi Universitas Hasanuddin, Dr.dr.Mirna Muis, Sp.Rad (K) selaku Ketua Program Studi Ilmu Radiologi Universitas Hasanuddin. dr. Rafika Rauf, Sp.Rad Selaku Sekretaris Program Studi Ilmu Radiologi Universitas Hasanuddin., dr. Rosdiana, Sp.Rad selaku Kepala Instalasi Radiologi RS. Dr. Wahidin Sudirohusodo, Prof. Dr. dr. Muhammad Ilyas, Sp.Rad(K), dr. Nurlaily Idris, Sp.Rad(K), dr. Junus Baan, Sp.Rad(K), dr. Luthfy Attamimi, Sp.Rad, dr. Dario Nelwan, Sp.Rad, dr. Isdiana Kaelan, Sp.Rad, dr. Amir Sp.Rad, dr. Isqandar Mas'oud, Sp.Rad, dr. Sri Mulyati, Sp.Rad, dr. Taufiqqulhidayat, Sp.Rad, serta seluruh pembimbing dan dosen luar biasa dalam lingkup Bagian Radiologi FK-UNHAS atas arahan dan bimbingan selama saya menjalani pendidikan.

3. Direksi beserta seluruh staf RS Dr. Wahidin Sudirohusodo Makasar dan RSUPTN Makasar atas kesempatan yang diberikan kepada kami untuk menjalani pendidikan di rumah sakit ini.
4. Para staf Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin, staf Administrasi Bagian Radiologi FK UNHAS, dan Radiografer Bagian Radiologi RSUP dr. Wahidin Sudirohusodo Makasar atas bantuan dan kerja samanya
5. Teman terbaik angkatan Januari 2017 serta seluruh teman PPDS Radiologi lainnya yang telah banyak memberikan bantuan, motivasi dan dukungan kepada saya selama masa pendidikan dan penyelesaian karya akhir ini.
6. Kedua orang tua saya (Alm) H.Keteng dan Hj.Johar Saing yang dengan tulus ikhlas dan penuh kasih sayang memberikan semangat dan dukungan moril maupun materil.
7. Kepada kakak tercinta saya Dr.H.Faidul Keteng ST,MT,MSi yang dengan tulus ikhlas dan penuh kasih sayang memberikan semangat dan dukungan moril maupun materil.
8. Khususnya kepada Suami tercinta saya dr.H.Yusuf Husain, Anak-anak tercinta saya Balqis Aprilia Salsabila Yusuf, Afareen Eralyta Salsabila Yusuf atas segala cinta, pengorbanan, pengertian, dorongan semangat, serta doa tulus selama ini yang telah mengiringi perjalanan panjang saya dalam menjalani pendidikan.

9. Kepada semua pihak yang tidak dapat saya sebutkan satu persatu, yang telah memberikan bantuan baik moril maupun materil secara langsung maupun tidak langsung, saya ucapkan terima kasih.

Melalui kesempatan ini pula perkenankan 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, 22 Februari 2021



Nur Alam

ABSTRAK

NUR ALAM. *Perbandingan Gambaran Ultrasonography Gray Scale dan Doppler Parenkim Hepar Berdasarkan Scoring System dengan Pemeriksaan Fibroscan pada Pasien Hepatitis B Kronik* (dibimbing oleh Bachtiar Murtala dan Sri Asriyani).

Penelitian ini bertujuan mengetahui kesesuaian gambaran ultrasonografi *gray scale* dan *doppler* parenkim hepar berdasarkan *scoring system* dengan pemeriksaan *fibroscan* pada pasien hepatitis B kronik.

Metode penelitian yang digunakan adalah kajian potong lintang. Penelitian dilaksanakan di Bagian Radiologi RS Dr. Wahidin Sudirohusodo, Makassar pada Juli sampai dengan Desember 2020. Populasi penelitian ini adalah semua pasien mengalami hepatitis B virus kronis dan memenuhi kriteria inklusi dan eksklusi. Pada sampel penelitian ini dilakukan pemeriksaan morfologi dan hemodinamik hepar dan lien dengan ultrasonografi transabdominal, dilanjutkan dengan penentuan derajat fibrosis berdasarkan *Transient Elastography*. Data dianalisis secara statistik melalui uji korelasi Spearman dikatakan sesuai jika nilai $P < 0,05$. Penelitian ini melibatkan sebanyak 32 orang, dengan jenis kelamin laki-laki 22 (68,8%) orang dengan rentang usia 25-64 tahun pada pasien hepatitis B virus kronis. Berdasarkan analisis bivariate.

Hasil penelitian menunjukkan bahwa korelasi kuat berdasarkan morfologi ultrasonografi dupleks adalah ekhoparenkim ($p=0,0001$, $r=0,793$). Permukaan hati ($p=0,010$, $r=0,450$), ukuran lien ($p=0,009$, $r=0,452$). berkorelasi sedang, sedangkan sudut hati ($p=0,041$, $r=0,363$) berkorelasi lemah. Diameter vena hepatika dan mean Portal Vein Velocity (PVV) tidak mempunyai korelasi bermakna dengan *Transient Elastography*. Pada Skoring USG *gray scale* mempunyai korelasi kuat ($p=0,0001$, $r=0,729$) dengan derajat fibrosis berdasarkan *Transient Elastography*.

Kata kunci: Fibrosis Hati, Ultrasonografi Dupleks, *Transient Elastography*



ABSTRACT

NUR ALAM. *The Comparison of Ultrasonography Description of Gray Scale and Doppler Hepatic Parenchyma based on Scoring System with Fibroscan Examination in Chronic Hepatitis B Patients* (supervised by Bachtiar Murtala and Sri Asriyani).

The research aims at investigating the congruity of the ultrasonography description of the gray scale and doppler hepatic parenchyma based on the scoring system with the fibroscan examination in the chronic hepatitis B patients.

The research used the cross sectional study method. The research was conducted in the Radiology Section of Dr. Wahidin Sudirohusodo Makassar from July to December 2020. The research populations were all patients undergoing the chronic hepatitis B virus and fulfilled the inclusive and exclusive criteria. On the research samples, the morphological and hemodynamic examinations of the liver and spleen were conducted using the transabdominal ultrasonography, continued by determining the fibrosis degree based on the transient elastography. Data were analysed statistically through Spearman's correlation test, it was stated congruent if P value was <0.05 .

The research involved 32 people with the gender of 32 males (68.8%) with the range of 25 – 64 years old in the chronic hepatitis B virus patients. Based on the bivariate analysis, the research result indicates that the strong correlation based on the duplex ultrasonography morphology is echoparenchyma ($p = 0.0001$, $r = 0.793$). The liver surface ($p = 0.010$, $r = 0.450$), the spleen size ($p=0.009$, $r=0.452$) have the moderate correlation, whereas the heart angle ($p=0.041$, $r=0.363$) has the weak correlation. The hepatic vein diameter and the Portal Vein Velocity (PVV) mean do not have the significant correlation with the Transient Elastography. The USG gray scale scoring has the strong correlation ($p=0.0001$, $r=0.729$) with the fibrosis degree based on the Transient Elastography.

Key words: Liver fibrosis, duplex ultrasonography, Transient Elastography



DAFTAR ISI

	Halaman
SAMPUL DEPAN	i
HALAMAN JUDUL	ii
HALAMAN PENGESAHAN.....	iii
PERNYATAAN KEASLIAN KARYA AKHIR.....	iv
KATA PENGANTAR.....	v
ABSTRAK	ix
ABSTRACT	x
DAFTAR ISI.....	xi
DAFTAR TABEL	xiv
DAFTAR GAMBAR.....	xvi
DAFTAR LAMPIRAN	xviii
DAFTAR SINGKATAN	xix
BAB I. PENDAHULUAN	1
I.1. Latar Belakang Masalah	1
I.2. Rumusan Masalah	5
I.3. Tujuan Penelitian	5
I.3.1. Tujuan Umum	5
I.3.2. Tujuan Khusus	5
I.4. Hipotesis	6
I.5. Manfaat Penelitian	7

BAB II. TINJAUAN PUSTAKA	8
A. Definisi Hepatitis Virus Kronik	8
B. Insiden dan Epidemiologi	8
C. Etiologi	10
D. Anatomi dan Fisiologi Hati	11
D.1 Lobus dan Segmen Hepar	13
E. Anatomi dan Fisiologi Lien	16
F. Patogenesis Fibrosis pada Hepatitis Kronis	18
G. Diagnosis Penentuan Fibrosis Hati	24
G.1 Metode Invasif	24
G.2 Metode Noninvasif	25
G.2.1 Petanda Langsung (Direct Marker)	26
G.2.2 Petanda Tidak Langsung (Indirect Marker)	26
G.2.3 Penilaian Radiologis pada Fibrosis Hati	27
G.2.4 Transabdominal Ultrasonografi Hepar	28
G.2.5 Transabdominal Ultrasonografi Lien	34
G.2.6 Transien Elastografi (Fibroscan)	35
BAB III. KERANGKA PENELITIAN	41
A. Kerangka Teori	41
BAB IV. METODOLOGI PENELITIAN	42
A. Desain Penelitian	42
B. Tempat dan Waktu Penelitian	42
C. Populasi Penelitian	42
D. Sampel dan Cara Pengambilan Sampel	42

E. Perkiraan Besar Sampel	42
F. Kriteria Inklusi dan Eksklusi	43
1. Kriteria Inklusi	43
2. Kriteria Eksklusi	44
G. Identifikasi dan Klasifikasi Variabel	44
G.1. Identifikasi Variabel	44
G.2 Klasifikasi Variabel	45
H. Definisi Operasional dan Kriteria Objektif	45
I. Izin Penelitian dan Ethical Clearance	49
J. Cara Kerja	49
J.1 Alokasi Subyek	50
J.2 Prosedur Penelitian	50
J.3 Jalur Penelitian	53
K. Pengolahan dan Analisis Data	53
BAB V. HASIL DAN PEMBAHASAN PENELITIAN	54
A. Hasil penelitian	54
A.1 Karakteristik Sampel Penelitian	55
B. Pembahasan	66
BAB VI. PENUTUP	77
A. Kesimpulan	77
B. Saran	77
DAFTAR PUSTAKA	78

DAFTAR TABEL

	Halaman
Tabel 2.1. Fibrosis marker berdasarkan struktur molekul	26
Tabel 2.2. Skor dan variabel ultrasonografi	31
Tabel 4.1. Sistem scoring ultrasonography	49
Tabel 4.2. Kriteria objektif derajat fibrosis	49
Tabel 5.1. Distribusi sampel penelitian berdasarkan umur dan jenis kelamin	55
Tabel 5.2. Morfologi hepar berdasarkan USG	55
Tabel 5.3. Morfologi lien berdasarkan USG	56
Tabel 5.4. Diameter Mean porta vein, Diameter right hepatica vein, dan Mean portal vein velocity serta derajat fibrosis berdasarkan Transient elastography (fibroscan) pada hepatitis virus B kronik	56
Tabel 5.5. Nilai minimum, maksimum dan rerata dari sampel penelitian. Berdasarkan umur, USG gray scale dan doppler	57
Tabel 5.6. Kesesuaian antara permukaan hati dengan derajat fibrosis berdasarkan Transient elastography (Fibroscan) pada hepatitis virus B kronik	58
Tabel 5.7. Kesesuaian Tip hati dengan derajat fibrosis berdasarkan Transient elastography (Fibroscan) pada hepatitis virus B kronik	58
Tabel 5.8. Kesesuaian antara ekhoparenkim dengan derajat fibrosis berdasarkan Transient elastography (Fibroscan) pada hepatitis virus B kronik	59
Tabel 5.9. Kesesuaian antara ukuran lien dengan derajat fibrosis berdasarkan Transient elastography (Fibroscan) pada hepatitis virus B kronik	60
Tabel 5.10. Kesesuaian antara diameter right hepatic vein dengan derajat fibrosis berdasarkan Transient elastography (Fibroscan) pada hepatitis virus B kronik.	61

Tabel 5.11. Kesesuaian antara mean Portal Vein Velocity (PVV) dengan derajat fibrosis berdasarkan Transient elastography (Fibroscan) pada hepatitis virus B kronik	61
Tabel 5.12. Skoring <i>USG gray scale</i> pada hepatitis virus B kronik	62
Tabel 5.13. Nilai nominal skoring <i>USG gray scale</i> pada hepatitis virus B kronik pada hepatitis virus B kronik	62
Tabel 5.14. Kesesuaian antara pemeriksaan skoring <i>USG gray scale</i> dan Transient elastography (Fibroscan) pada hepatitis virus B kronik	63
Tabel 5.15. masing-masing variabel morfologi dan hemodinamik hepar dan lien dengan derajat fibrosis hati berdasarkan transient elastography (Fibroscan) pada pasien hepatitis virus B kronik	64

DAFTAR GAMBAR

	Halaman
Gambar 1. Anatomi hepar, dorsal dan ventral	12
Gambar 2. Lobus dan segmen hepar	14
Gambar 3. Ilustrasi segmen hepar dan hubungannya dengan pembuluh darah intrahepatic	15
Gambar 4. Gambar USG vena porta hepatis	15
Gambar 5. Anatomi lien	17
Gambar 6. Gambaran hati normal dan fibrosis	21
Gambar 7. Gangguan respon sel T dan gangguan sitokin oleh inhibisi reseptor sel	23
Gambar 8. Ultrasonografi hati normal. Permukaan licin, sudut tajam dan ekhoparenkim homogen.	29
Gambar 9. Ultrasonografi morfologi hati berdasarkan permukaan dan sudut.	29
Gambar 10. Skor ultrasonografi dengan parameter tip hati	30
Gambar 11. Skor ultrasonografi untuk permukaan hati	30
Gambar 12. Skor ultrasonografi untuk parameter tekstur parenkim	31
Gambar 13. Vena hepatica berdasarkan ultrasonografi	32
Gambar 14. USG Spectral Doppler pada pangkal vena porta terdapat penurunan kecepatan vena portal	34
Gambar 15. Tampilan longitudinal menunjukkan tingkat pengukuran portal vena	34
Gambar 16. Ultrasonografi ukuran lien	35
Gambar 17. Scoring card correlation between liver stiffness (kPa) & fibrosis stage	38
Gambar 18. Kesesuaian antara liver stiffness (kPa) dan derajat fibrosis berdasarkan skor METAVIR	38
Gambar 19. Potongan Elastografi Transien Castera Berkorelasi dengan Fibrosis Metavir	39

Gambar 20. (a) Mode-TM (gambar kiri), Mode-A (gambar tengah) dan elastogram (gambar kanan) menunjukkan kekakuan hati sebesar 6,2 kPa, (b) dalam skor fibrosis F1 METAVIR	40
Gambar 21. Grafik korelasi skoring USG <i>gray scale</i> dengan skoring <i>fibroscan</i>	65

DAFTAR LAMPIRAN

Lampiran 1. Rekomendasi Persetujuan Etik	84
Lampiran 2. Persetujuan Setelah Penjelasan	85
Lampiran 3. Data dan Sampel Penelitian	86
Lampiran 4. Curriculum Vitae	87

DAFTAR SINGKATAN

Singkatan	Keterangan
2D	: 2 dimensi
ALP	: Alkaline Phosphatase
ARFI	: <i>Acoustic Radiation Force Impulse</i>
AUC	: <i>Area Under Curve</i>
cm	: <i>Centimeter</i>
cm/s	: Centimeter/ second
CT	: <i>Computed Tomography</i>
CTLA-4	: <i>cytotoxic T lymphocyte antigen 4</i>
DR	: Doktor
ECM	: <i>ExtraCellular Matrix</i>
g	: Gram
HAV	: Hepatitis virus A
HbsAg	: Hepatitis B antigen
HBV	: Hepatitis virus B
HBx	: Protein X virus hepatitis B
HCC	: Hepatoceluller Carcinoma
HCV	: Hepatitis virus C
HDV	: Hepatitis virus delta
HSCs	: Sel stellate hati
Hz	: Hertz
IFN- γ	: Interferon gamma
IgM	: Immunoglobulin M
IL-2	: Interleukin 2
in	: Inch
IQR	: Interquartile ratio
KCs	: Sel Kupffers
KLB	: Kejadian luar biasa

kPa	: Kilopascals
Lag-3	: <i>lymphocyte activation gene 3</i>
LHDAg	: <i>Large Delta Antigen</i>
MHz	: Megahertz
mis	: Misal
mm	: millimeter
MPPV	: <i>Mean Portal vein velocity</i>
MRI	: <i>Magnetic Resonance Imaging</i>
NK	: <i>Natural Killer</i>
NTCP	: <i>Sodium Taurocholate Cotransporting Polypeptide</i>
oz	: Ons
PAI-1	: <i>Plasminogen Activator Inhibitor-1</i>
PALS	: <i>periarterial lymphatic sheaths</i>
PD-1	: <i>Programmed cell Death 1</i>
PH	: <i>Portal Hipertension</i>
PPV	: <i>Portal vein velocity</i>
Riskesdes	: Riset Kesehatan Dasar
ROC	: <i>Reciever Operating System</i>
ROS	: <i>Reactive oxygen species</i>
RS	: Rumah Sakit
SEAR	: <i>South East Asian Region</i>
SGPT	: Serum Glutamic Pyruvic Transaminase
SWE	: <i>Shear Wave Elastography</i>
TE	: <i>Transient Elastography</i>
TGF	: <i>Transforming Growth Factor</i>
TIGIT	: <i>T cell immunoreceptor with Ig and ITIM domains.</i>
TIM-3	: <i>T cell imunoglobulin domain and mucin domain 3</i>
TNF- α	: <i>Tumour necrosis factor alpha</i>
USG	: <i>Ultrasonography</i>
WHO	: <i>World Health Organization</i>
γ GT	: γ -glutamyl transferase

BAB I

PENDAHULUAN

1.1 LATAR BELAKANG MASALAH

Hati merupakan organ yang terletak di sisi kanan atas perut tepatnya di bawah tulang rusuk yang mempunyai banyak fungsi penting untuk kehidupan manusia. Hati memecah toksin yang ditemukan dalam darah dan mengeluarkannya sebagai produk sampingan yang tidak berbahaya ke dalam empedu atau kembali ke dalam darah. Hati juga memetabolisme obat-obatan, alkohol, dan obat-obatan, membuatnya tidak aktif atau lebih mudah dikeluarkan dari tubuh. Jika seseorang memiliki hati yang mengalami kerusakan, zat ini menumpuk di dalam tubuh. (Franciscus, 2018)

Hepatitis merupakan suatu peradangan hati. Keadaan ini dapat disebabkan oleh virus, penggunaan alkohol atau zat, paparan racun, dan penyakit tertentu. Virus hepatitis mengacu pada peradangan hati yang disebabkan oleh salah satu dari beberapa jenis virus yang menyerang hati. Di Amerika Serikat, penyebabnya terutama virus hepatitis A (HAV), virus hepatitis B (HBV), dan virus hepatitis C (HCV). (Fiellin, 2011)

Infeksi HBV dan HCV merupakan masalah kesehatan masyarakat global utama, dengan model transmisi yang tumpang tindih dan populasi yang terkena dampak. Diperkirakan 248 juta dengan infeksi HBV kronis dan 110 juta orang dengan antibodi HCV-positif. infeksi HBV dan HCV dikaitkan dengan morbiditas dan signifikan kematian karena penyakit hati kronis. Perhitungan untuk risiko

kasus sirosis sekitar 57% dan kasus karsinoma hepatoseluler 78% di seluruh dunia, dan mereka bersama-sama menyebabkan sekitar 1,4 juta kematian setiap tahun. (Easterbrook, 2017)

Ultrasonografi (USG) memiliki peran utama dalam diagnosis dan manajemen penyakit hati dengan menyediakan informasi diagnostik dan prognostik serta mendeteksi komplikasi seperti sebagai karsinoma hepatoseluler dan hipertensi portal. USG konvensional memiliki kemampuan dalam penilaian parenkim hati dan deteksi lesi hati, serta berbagai teknik USG lainnya telah dikembangkan untuk meningkatkan nilai potensinya. USG bersifat noninvasif dan prosedur yang murah untuk diagnosis penyakit hati parenkim fokal dan difus. Meskipun USG tidak dapat mendeteksi perubahan kecil, tetapi dapat menunjukkan sirosis hati pada pasien dengan dekompensasi fungsi hati. (Gerstenmaier, 2014)

Sebuah studi retrospektif terbaru tentang keakuratan USG dalam stadium fibrosis menemukan bahwa USG rutin bukan prediktor yang akurat untuk fibrosis dini atau signifikan pada hepatitis virus kronis. Namun dalam serangkaian 103 pasien dengan penyakit hati kronis telah menunjukkan bahwa tekstur parenkim hati (dinilai sebagai tekstur halus, agak kasar, kasar dan sangat kasar) memiliki korelasi yang signifikan secara statistik ($r_s = 0,8853$) dengan derajat fibrosis. Ketika dikombinasikan dengan dua fitur lainnya (nodularitas permukaan hati dan tepi hati), korelasi dengan tingkat fibrosis meningkat menjadi $r_s = 0,9524$. (Gerstenmaier, 2014)

Diameter vena porta diketahui meningkat setelah makan, dan efeknya bisa mencapai 50%. Dalam penelitian kecil, efek ini telah terbukti ada pada subjek normal dan pasien hepatitis kronis, tetapi dalam sirosis hati, mean flow velocity dan mean flow volume sebagian besar tidak berubah setelah makan. (Gerstenmaier, 2014)

Elastografi transien atau Fibroscan merupakan metode cepat, non-invasif, dan dapat dipercaya untuk mengukur kekakuan hati. Pengukuran kekakuan hati telah terbukti menjadi alat untuk mengukur fibrosis hati pada penyakit hati kronis dengan etiologi yang bervariasi. (Sharma, 2015)

Dalam praktiknya, fibroscan menggunakan transduser ultrasonik 5 MHz dipasang pada sumbu vibrator, ditempatkan di sebelah kanan ruang interkostal dengan pasien berbaring telentang dan lengan kanan dalam abduksi maksimal. Getaran 50-Hz dengan amplitude 2 mm dibuat merambat ke hati sebagai gelombang elastis. Kecepatan rambat gelombang sebanding dengan kekakuan jaringan dan diukur dengan pulsasi echo ultrasonografi. (Gerstenmaier, 2014)

Ada sejumlah batasan dalam fibroscan. Fibroscan mungkin sulit dilakukan pada pasien dengan asites dan pada pasien obesitas atau pasien dengan ruang interkostal sempit. Pengukuran kekakuan hati mungkin dipengaruhi oleh cedera hati akut yang ditunjukkan oleh peningkatan akut enzim aminotransferase, kolestasis ekstrahepatik, tekanan vena sentral, beta-blocker dan asupan makanan. (Gerstenmaier, 2014)

CT scan abdomen merupakan suatu yang biasa dilakukan pada studi pencitraan dan sering digunakan pada pasien dengan penyakit hati kronis.

Sejumlah biomarker berbasis CT scan abdomen telah diselidiki baru-baru ini untuk kemampuan memperkirakan fibrosis hati, termasuk pengukuran volumetri hepatosplenik, nodularitas permukaan hati, dan analisis tekstur hati. Satu keuntungan dari pendekatan CT scan ini adalah kemampuan pengukuran secara retrospektif, dengan potensi untuk mengurangi biaya, mengurangi pemanfaatan sumber daya, dan menghindari perlunya perencanaan prospektif. (Pickhardt, 2018)

MRI telah diterapkan untuk mendeteksi dan kuantifikasi fibrosis hati. Beberapa penelitian telah menunjukkan metode ini menjanjikan untuk mendeteksi fibrosis hati. Dalam konteks penyakit hati kronis, beberapa penelitian telah mengevaluasi kemampuan MRI untuk mengukur luasnya fibrosis hati. Pencitraan MRI mampu mengidentifikasi perubahan morfologi hati, tanda-tanda sirosis dan hipertensi portal pada pasien dengan sirosis lanjut dari berbagai etiologi. Keuntungan dari MRI dalam menilai fibrosis hati yakni tidak adanya radiasi, fibrosis hati memanifestasikan pola peningkatan spesifik dan diferensiasi fibrosis fokal dari lesi vaskular yang berhubungan dengan sirosis. (Jiang, 2018; Chengxi, 2018)

Standar emas saat ini untuk penilaian fibrosis hati tetap pada biopsi hati. Namun, biopsi hati adalah prosedur invasif terkait dengan morbiditas pasien, dan lebih jarang, kematian. Juga dikontraindikasikan untuk melakukan biopsi perkutaneus pada pasien dengan gangguan profil koagulasi seperti pada pasien dengan hepatitis akut berat dan gagal hati kronis akut. (Sharma, 2015)

Berdasarkan uraian di atas, maka Peneliti memandang penting dilakukan penelitian untuk menilai gambaran perbandingan gambaran ultrasonography *gray scale* dan doppler parenkim hepar berdasarkan *scoring system* dengan pemeriksaan fibroscan pada pasien hepatitis B kronik

I.2 Rumusan Masalah

Dengan memperhatikan latar belakang permasalahan di atas, maka dirumuskan masalah penelitian sebagai berikut :

1. Apakah ada kesesuaian gambaran ultrasonografi *gray scale* dan doppler parenkim hepar berdasarkan *scoring system* dengan pemeriksaan fibroscan pada pasien hepatitis B kronik

I.3.1. Tujuan Umum

1. Mengetahui kesesuaian gambaran ultrasonografi *gray scale* dan doppler parenkim hepar berdasarkan *scoring system* dengan pemeriksaan fibroscan pada pasien hepatitis B kronik

I.3.2 Tujuan Khusus

1. Menilai gambaran echo parenkim hati dengan pemeriksaan ultrasonografi *gray scale* hepar pada pasien hepatitis B kronik
2. Menilai gambaran permukaan hati dengan pemeriksaan ultrasonografi *gray scale* hepar pada pasien hepatitis B kronik
3. Menilai gambaran tip hati dengan pemeriksaan ultrasonografi *gray scale* hepar pada pasien hepatitis B kronik

4. Menilai gambaran ukuran hati dengan ultrasonografi *gray scale* hepar pada pasien hepatitis B kronik
5. Menilai diameter lien dengan pemeriksaan ultrasonografi *gray scale* pada pasien hepatitis B kronik
6. Menilai diameter right hepatic vein dengan pemeriksaan ultrasonografi *gray scale* pada pasien hepatitis B kronik
7. Menilai diameter mean portal vein dengan pemeriksaan ultrasonografi *gray scale* hepar pada pasien hepatitis B kronik
8. Menghitung mean portal vein velocity (mean PVV) dengan pemeriksaan ultrasonografi spektral Doppler pada pasien hepatitis B kronik
9. Menentukan scoring derajat fibrosis hati dengan pemeriksaan ultrasonografi *gray scale* pada pasien hepatitis B kronik
10. Menentukan derajat fibrosis hati dengan pemeriksaan fibroscan pada pasien hepatitis B kronik
11. Menganalisa kesesuaian antara scoring derajat fibrosis hati berdasarkan ultrasonografi *gray scale* dengan derajat fibrosis hati berdasarkan pemeriksaan fibroscan pada pasien hepatitis B kronik

I.4. Hipotesis penelitian

1. Ada kesesuaian gambaran ultrasonography *gray scale* dan *doppler* parenkim hepar berdasarkan scoring system dengan pemeriksaan fibroscan pada pasien hepatitis B kronik

I.5. Manfaat Penelitian

Ilmu pengetahuan

1. Memberikan informasi ilmiah tentang gambaran ultrasonography *gray scale* dan doppler parenkim hepar berdasarkan scoring system pada pasien hepatitis B kronik
2. Memberikan informasi derajat fibrosis hati dengan pemeriksaan fibroscan pada pasien hepatitis B kronik

Bagi pelayanan kesehatan

Hasil penelitian ini sebagai acuan untuk deteksi dini gambaran hepar pada pasien hepatitis oleh ultrasonografi parenkim hepar dan doppler sehingga jadi modalitas tambahan selain pemeriksaan fibroscan.

BAB II

TINJAUAN PUSTAKA

A. DEFINISI HEPATITIS VIRUS KRONIK

Penyakit hepatitis virus kronis dikatakan pada infeksi virus hepatitis B kronis (HBV) umumnya didefinisikan sebagai persistensi antigen permukaan hepatitis B selama enam bulan atau lebih dan infeksi virus hepatitis C kronis (HCV) sebagaimana ditentukan oleh persistensi asam nukleat hepatitis C atau antigen inti HCV untuk lebih dari enam atau 12 bulan, yang melibatkan proses destruksi yang progresif dan regenerasi dari parenkim hati sirosis. (Mauss, 2017)

Penyakit ini seringkali terjadi bahwa penderita sama sekali tidak merasakan dan menyadari bahwa dirinya sedang terinfeksi virus karena tidak adanya keluhan dan gejala. Penderita yang mengalami kerusakan hati berat dan jika berlanjut tanpa diobati, akan menuju sirosis bahkan kanker hati. Fluktuasi besar dalam titer virus dan aktivitas penyakit terutama diamati pada pasien yang terinfeksi HBV dari waktu ke waktu. Cedera pada hati dan perkembangan penyakit diperkirakan didorong oleh respon imun inang pada kedua infeksi, dan penelitian sebelumnya sebagian besar berfokus pada peran sel T spesifik virus dalam proses ini. (Rehermann, 2013)

B. INSIDEN DAN EPIDEMIOLOGI

Penyakit Hepatitis merupakan masalah kesehatan masyarakat di negara berkembang di dunia, termasuk di Indonesia. HBV telah menginfeksi sejumlah 2 milyar orang di dunia dan sekitar 240 juta merupakan pengidap virus Hepatitis B

kronis, penderita Hepatitis C di dunia diperkirakan 170 juta orang dan sekitar 1.500.000 penduduk dunia meninggal setiap tahunnya disebabkan oleh infeksi HBV dan HCV. Indonesia merupakan negara dengan pengidap Hepatitis B nomor 2 terbesar sesudah Myanmar diantara negara-negara anggota WHO SEAR (South East Asian Region). Sekitar 23 juta penduduk Indonesia telah terinfeksi Hepatitis B dan 2 juta orang terinfeksi Hepatitis C. Penyakit Hepatitis A sering muncul dalam bentuk KLB seperti yang terjadi di beberapa tempat di Indonesia.(Hadi, 2018)

Menurut hasil Riskesdas tahun 2007, hasil pemeriksaan Biomedis dari 10.391 sampel serum yang diperiksa, prevalensi HBsAg positif 9.4% yang berarti bahwa diantara 10 penduduk di Indonesia terdapat seorang penderita Hepatitis B virus. Pada saat ini di dunia diperkirakan terdapat kira-kira 350 juta orang pengidap (carier) HBsAg dan 220 juta (78 %) diantaranya terdapat di Asia termasuk Indonesia. Berdasarkan pemeriksaan HBsAg pada kelompok donor darah di Indonesia prevalensi Hepatitis B berkisar antara 2,50-36,17 %. Selain itu di Indonesia infeksi virus hepatitis B terjadi pada bayi dan anak, diperkirakan 25-45% pengidap adalah karena infeksi perinatal. (Hadi, 2018)

Sebagian besar penelitian telah dilakukan di berbagai daerah atau kelompok orang dengan faktor risiko tertular infeksi ini, seperti donor darah, anggota militer, dan masyarakat adat di daerah terpencil. Antara tahun 1990 dan 1997, sebelum pelaksanaan vaksinasi universal hepatitis B bayi nasional, tingkat prevalensi antigen permukaan hepatitis B (HBsAg) di antara populasi yang sehat di beberapa pulau adalah 4 hingga 20,3%, mengkategorikan Indonesia sebagai

negara dengan tingkat menengah endemisitas hepatitis B yang tinggi. Prevalensi HBsAg berkisar antara 37 dan 76% pada pasien dengan sirosis hati, dan 37 hingga 68% pada pasien dengan HCV. Satu di antara sedikit data yang dihasilkan dari penelitian tentang donor darah pada tahun 1998 menunjukkan prevalensi anti-HCV 1,5% di Jawa dan 1,0% di luar Jawa. (Muljono, 2017)

Survei Kesehatan Dasar (Riskesdas) mengumpulkan sampel dari 21 dari 33 provinsi yang ada. Prevalensi HBsAg, antibodi inti anti-hepatitis (HBc), dan anti-HBs adalah 9,4% (dari 10.391 sampel), 32,8% (dari 18.867 sampel), dan 30,6% (dari 16.904 sampel). Untuk infeksi HCV, prevalensi anti-HCV adalah 0,82% (dari 11.762 sampel), dengan insidensi puncak pada kelompok usia 50 hingga 54- dan 50 hingga 55 tahun. Baru-baru ini, penelitian nasional dilakukan melalui Riskesdas 2013 yang mencakup 33 provinsi. Hasil sementara menunjukkan prevalensi HBsAg, anti-HBc, dan anti-HBs masing-masing 7,1% (dari 40.791 sampel), 31,9% (dari 38.312 sampel), dan 35,6% (dari 39.750 sampel) masing-masing. Perlu dicatat bahwa ada telah terjadi penurunan dalam prevalensi HBsAg (9,4% pada tahun 2007 menjadi 7,1% pada tahun 2013), menunjukkan bahwa Indonesia telah beralih dari endemisitas infeksi HBV yang tinggi ke sedang. (Muljono, 2017)

C. ETIOLOGI

Infeksi virus hepatitis B kronis (HBV) dan virus hepatitis C (HCV) merupakan penyebab utama penyakit hati kronis di seluruh dunia.. Faktor-faktor risiko yang terkait dengan infeksi virus hepatitis adalah penyalahgunaan jarum

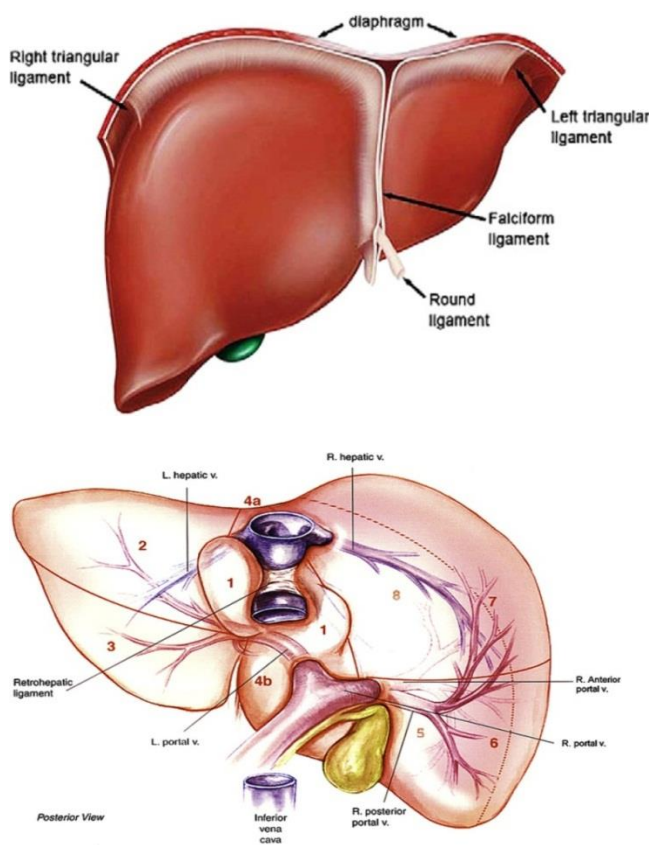
suntik, transfusi darah, tingkat ekonomi rendah, pembuatan tato, perilaku seksual risiko tinggi, tingkat edukasi yang rendah serta transmisi ibu ke anak dapat terjadi. Transmisi nosokomial pernah dilaporkan paska endoskopi, kolonoskopi, hemodialisis dan selama pembedahan. Prevalensi pada pekerja kesehatan juga dilaporkan. (Easterbrook, 2017; Moosavy, 2017)

D. ANATOMI DAN FISILOGI HATI

Hati merupakan organ internal terbesar. Warnanya coklat kemerahan, beratnya sekitar tiga pound (pada pria dewasa) dan letaknya di belakang tulang rusuk di sisi kanan atas perut. Hati dibagi menjadi empat lobus dan terdiri dari beberapa lobulus yang mengandung hepatosit, atau sel-sel hati yang berfungsi. Hati memiliki suplai darah yang luas yakni sekitar 1 ½ liter aliran darah dilaluinya setiap menit. Hati menerima darah yang kaya oksigen dari arteri hati. Vena portal memberikan darah yang mengandung nutrisi, toksin, dan zat-zat lain yang diserap dari usus ke hati. Hati menyaring darah ini, kemudian mengirimkannya ke jantung melalui vena hepatic. (Franciscus, 2018)

Hati bertanggung jawab atas sekitar 500 fungsi tubuh. Hati memainkan peran dalam pencernaan, metabolisme gula dan lemak, dan pertahanan kekebalan tubuh. Hati memproses hampir semua hal yang dimakan seseorang, bernafas, atau menyerap melalui kulit. Sekitar 90% nutrisi tubuh melewati hati dari usus. Hati mengubah makanan menjadi energi, menyimpan nutrisi, dan menghasilkan protein darah. Hati juga bertindak sebagai filter untuk menghilangkan zat berbahaya dari darah. Pada janin yang sedang berkembang, sel-sel darah diproduksi di hati. (Franciscus, 2018)

Hati memiliki 2 lobus yang biasanya dijelaskan dalam dua cara, dengan anatomi morfologis dan oleh anatomi fungsional. Hati Terletak di kuadran kanan atas rongga perut di bawah hemidiaphragm kanan, serta dilindungi oleh tulang rusuk dan mempertahankan posisinya melalui refleksi peritoneum, disebut sebagai ikatan ligamen. Meskipun bukan ligamen yang sesungguhnya, perlekatan ini bersifat avaskular dan dalam kontinuitas dengan kapsul Glisson atau setara dengan peritoneum visceral hati. (Franciscus, 2018)



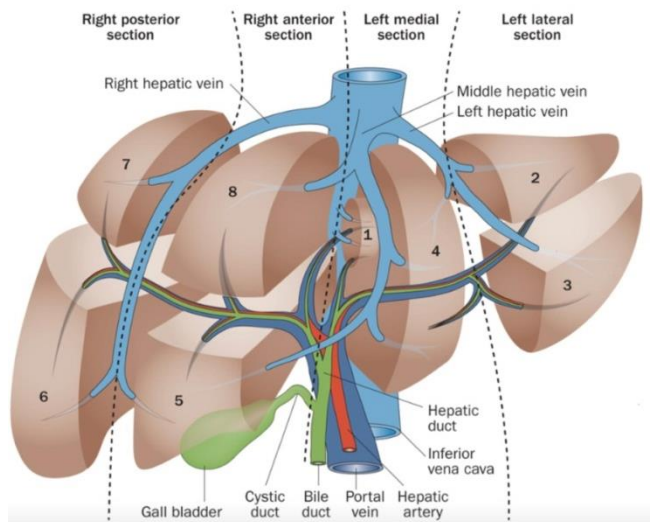
Gambar 1. Anatomi hepar, dorsal dan ventral (Sherif RZ, 2014)

Hepar dilindungi oleh tulang rusuk dan mempertahankan posisinya melalui refleksi peritoneum, disebut sebagai ligamen attachment. Perlekatan ligamentum ini bersifat avaskular dan sejalan dengan kapsul Glisson atau setara dengan peritoneum visceral hati. (Sherif RZ, 2014)

D.1. Lobus dan segmen hepar

Hati dibagi menjadi dua bagian yakni lobus kanan dan kiri, seperti yang terlihat dari permukaan depan (diafragma) tetapi pada bagian bawah (permukaan visceral) menunjukkan dibagi menjadi empat lobus dan termasuk lobus kaudat dan kuadrat. Ligamentum falciform, terlihat di bagian depan hati, membagi hati menjadi kiri dan lobus kanan yang jauh lebih besar. Ligamentum falciform menempel hati ke dinding perut anterior. Basisnya berisi ligamentum teres, yang memiliki sisa vena umbilikal vestigial. Dari bawah, dua lobus tambahan terletak di antara lobus kanan dan kiri. (Sibulesky, 2013)

Berdasarkan klasifikasi Couinaud, hati dibagi menjadi delapan segmen fungsional independen. Setiap segmen memiliki pedicle portal sendiri yang terdiri dari arteri, cabang portal, dan saluran empedu dengan cabang vena hati terpisah yang menyediakan aliran keluar. Pembagian segmen didapatkan delapan buah segmen (subsegmen hepar) yaitu lobus kiri yang terdiri dari S I (lobus kaudatus), S II (segmen posterior lateral sinistra), S III (segmen anterior lateral sinistra), S IV (segmen medial sinistra), sedangkan lobus kanan adalah S V (segmen anterior medial dextra), S VI (segmen anterior lateral dextra), S VII (segmen posterior lateral dextra) dan S VIII (segmen posterior medial dextra). Pemberian nama ini sesuai dengan kebalikan arah jarum mulai dari lobus kaudatus bila dilihat dari kaudal. (Sibulesky, 2013)



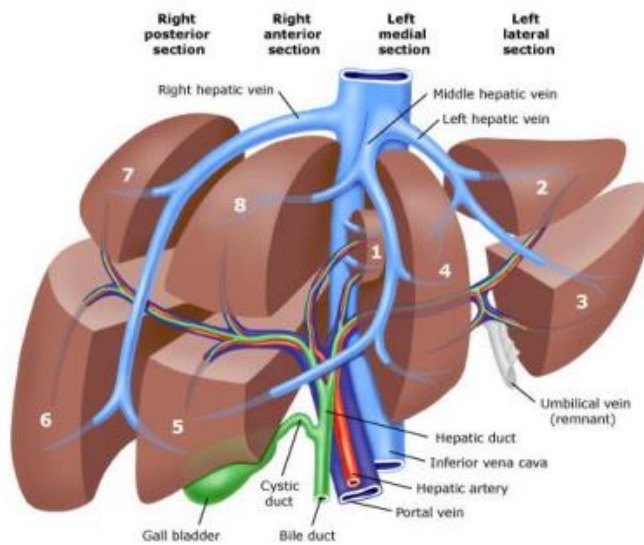
Gambar 2. Lobus dan segmen hepar (Majdsepas dkk, 2018)

D.2. Pembuluh Darah Hepar

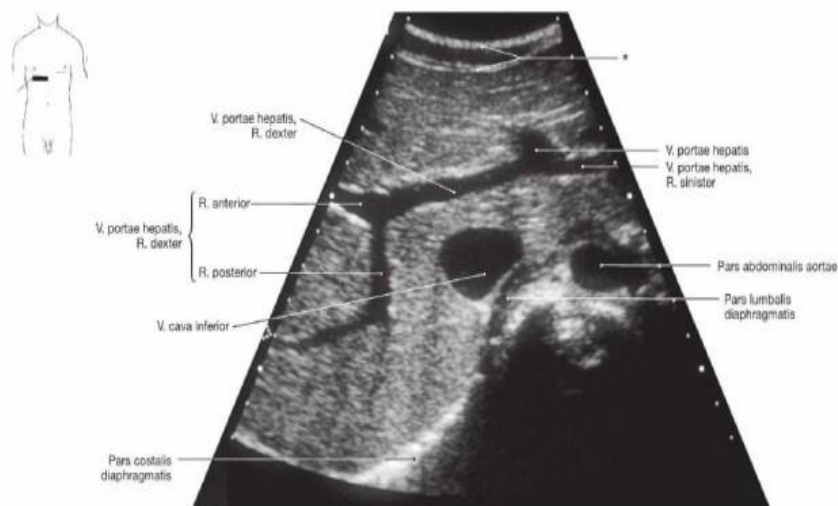
Hati adalah organ yang sangat vaskular dan saat istirahat menerima hingga 25% dari total curah jantung, lebih dari organ lainnya. Suplai darah rangkapnya dibagi secara unik di antara hati arteri, yang menyumbang 25% hingga 30% dari suplai darah, dan vena porta, yaitu bertanggung jawab atas sisa 70% hingga 75%. Darah arteri dan portal akhirnya bercampur dalam sinusoid hepatik sebelum mengalir ke sirkulasi sistemik melalui hati sistem vena.(Sherif, 2014)

Arteri hepatis yang umum berasal dari sumbu axis celiac bersama dengan arteri lambung kiri dan lien. Arteri hepatis yang sama berjalan ke lateral dan bercabang menjadi arteri hati yang sesungguhnya dan arteri gastroduodenal. Arteri gastroduodenal berasal secara kaudal untuk memasok pilorus dan duodenum proksimal dan memiliki beberapa cabang tidak langsung ke pankreas. Arteri hepatis dalam aspek medial ligamentum hepatoduodenal dan porta hepatis menuju hati untuk membelah menjadi pembuluh darah hati kiri dan kanan untuk memberi makan lobus hati masing-masing.(Sherif, 2014)

Vena porta menyediakan sebagian besar suplai darah nutrisi ke hati. vena portal utama secara kranial menuju hati sebagai struktur paling posterior dalam ligamentum hepatoduodenal untuk membagi ke dalam vena portal kiri dan kanan di dekat hilus hati. Cabang kecil di sebelah kanan sisi kaudal umumnya ditemui tepat sebelum atau sesudah percabangan vena portal utama. (Sherif, 2014)



Gambar 3. Ilustrasi segmen hepar dan hubungannya dengan pembuluh darah intrahepatic (Delmoral, 2017)

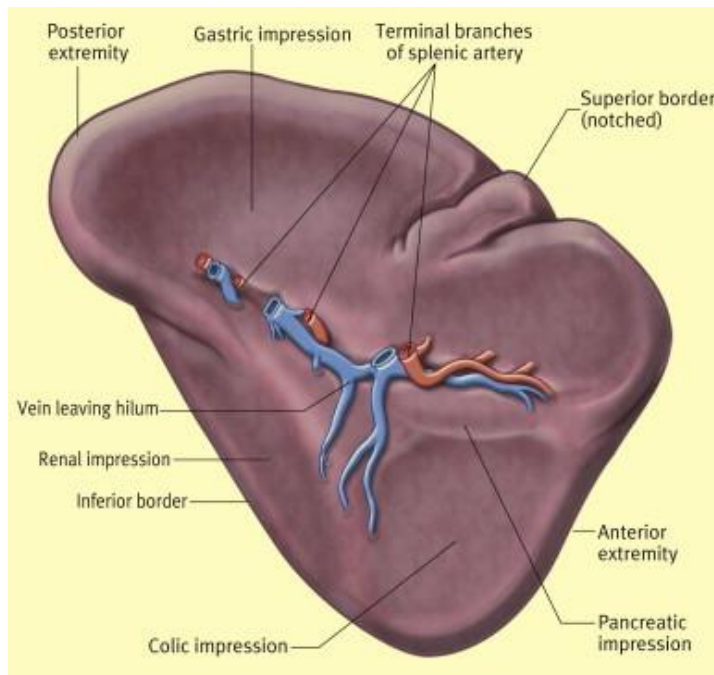


Gambar 4. Gambar USG vena porta hepatis (Paulsen F dkk, 2011)

E. ANATOMI DAN FISILOGI LIEN

Lien adalah organ terbesar dari sistem limfatik yang diposisikan antara fundus lambung dan diafragma di daerah hypochondriac kiri rongga perut, relatif di bawah batas kosta kiri antara tulang rusuk kesembilan dan ke-11. Lien berbentuk seperti spons dan berwarna ungu kemerahan karena dianggap sebagai vaskularisasi padat. Lien yang sehat biasanya tidak teraba pada sebagian besar individu. Lien terbungkus dalam kapsul jaringan ikat luar yang lemah yang memungkinkan untuk perlindungan dan juga perluasan organ dan dibagi menjadi banyak bagian internal yang lebih kecil yang disebut lobulus. Lien memiliki segmen anterior dan posterior dan terletak di kutub atas ginjal kiri dan ekor pankreas. Lien memiliki 3 batas yang berbeda: superior, inferior, dan intermediate. Batas superior lien memiliki lekukan di ujung anterior. (Chaudhry SR, 2019)

Lien memiliki 2 permukaan, visceral dan diafragma. Hilum lien ditemukan pada aspek inferomedial dari lambung. Hilus lien mengandung saraf, pembuluh lien, dan juga untuk ligamentum splenorenal dan gastrosplenic. Ukurannya kira-kira sebesar kepalan tangan seseorang, berukuran sekitar 10 cm hingga 12 cm (sekitar 3,94 hingga 4,72 in) dan beratnya sekitar 150 g hingga 200 g (sekitar 5,29 oz hingga 7,05 oz). (Chaudhry SR, 2019)



Gambar 5. Antomi lien (Ellis H, 2010)

Lien memiliki beberapa fungsi, termasuk menyaring darah, menghilangkan mikroba dan sel darah merah yang tidak memadai, memproduksi sel darah putih, dan sintesis antibodi. Lien terdiri dari 2 jenis jaringan yang berbeda, disebut pulpa putih dan pulpa merah, dengan masing-masing jenis jaringan memiliki fungsi unik. Pulpa putih tersusun atas selubung limfoid periarteriolar (PALS) dan nodul limfatik. Jaringan pulpa putih terlibat dengan produksi dan kematangan sel darah merah, khususnya limfosit (tipe B dan T) dan dengan demikian produksi antibodi. Pulpa merah terdiri dari sinusoid lien (pembuluh darah lebar) dan tali / benang jaringan ikat. Jaringan pulpa merah lebih terlibat dengan aspek penyaringan darah. Pulpa merah menghilangkan sel darah merah yang tua, rusak, dan / atau tidak berguna. Terkandung dalam pulpa merah juga sel darah merah, khususnya fagosit (khususnya makrofag) yang menghancurkan mikroorganisme seperti virus, bakteri, dan jamur. Pulpa merah

juga bertindak sebagai area penyimpanan untuk sel darah merah dan trombosit, yang biasanya dilepaskan ke lokasi cedera untuk membantu dalam penyembuhan dan pengaturan peradangan atau untuk membantu kompensasi kehilangan darah. Daerah pulpa putih dan merah dipisahkan oleh perbatasan yang dikenal sebagai zona marginal yang berfungsi sebagai filter, menyaring patogen dari darah dan ke dalam pulpa putih. (Chaudhry SR, 2019)

Arteri lien terutama memasok dengan memasuki hilus lien dekat bagian tengah permukaan visceral. Arteri lien bercabang dari batang celiac dan berjalan di dalam ligamentum splenorenal, lateral dan melintasi pankreas superior. Saat mendekati lien, arteri lien membelah menjadi 5 cabang yang memasok darah ke berbagai daerah organ. Hasil dari ini adalah segmentasi lien karena 5 cabang tidak anastomosa. Vena lien membentang dari hilus dan berjalan ke posterior ke pankreas dan kemudian bergabung dengan vena mesenterika superior untuk membentuk vena porta. Lien adalah organ utama sistem limfatik, dan pembuluh limfatik lien semata-mata merupakan pembuluh limfatik eferen, dengan lien yang bekerja secara analog dengan kelenjar getah bening besar yang memasok bahan getah bening ke kelenjar di sekitarnya seperti kelenjar getah bening pankreatikosplenic. (Chaudhry SR, 2019)

F. PATOGENESIS FIBROSIS PADA HEPATITIS KRONIK

Fibrosis hati merupakan respon penyembuhan luka yang reversibel ditandai dengan akumulasi matriks ekstraselular (ECM) setelah inflamasi hati. Jika kerusakan itu akut atau terbatas, perubahan bersifat sementara, dan jaringan

hati dikembalikan ke komposisi normalnya. Namun jika cedera berlanjut, peradangan kronis dan akumulasi ECM bertahan, yang mengarah ke substitusi progresif parenkim hati oleh jaringan parut. Proses ini menghasilkan sirosis, yang mengakhiri konsekuensi dari fibrosis progresif, yang dapat memiliki hasil yang buruk dan angka kematian yang tinggi. (Hernandez-Gea, 2010)

Parenkim hepatic tersusun sel epitel (hepatosit), endotel, dan sel nonparenkim, termasuk sel stellate hati (HSCs) dan Sel Kupffer (KCs). Sinusoid merupakan unit mikrovaskuler hati. Sinusoid memiliki lapisan endotel dibedakan dengan fenestrasi pori-pori dan dipisahkan dari hepatosit oleh ruang subendothelial Disse, di mana HSC berada. Ruang ini berisi matriks basal kepadatan rendah seperti membran yang sangat penting untuk mempertahankan fungsi dibedakan dari sel parenkim belum cukup berpori untuk memungkinkan pertukaran metabolisme antara aliran darah dan hepatosit. (Hernandez-Gea, 2010)

Fibrosis hati dapat disebabkan oleh berbagai kondisi, di mana kerusakan hati menunjukkan pola karakteristik cedera. Sepanjang garis ini, fibrosis hati menunjukkan pola morfologi yang berbeda sesuai ke etiologi yang mendasarinya. (Böttcher, 2017)

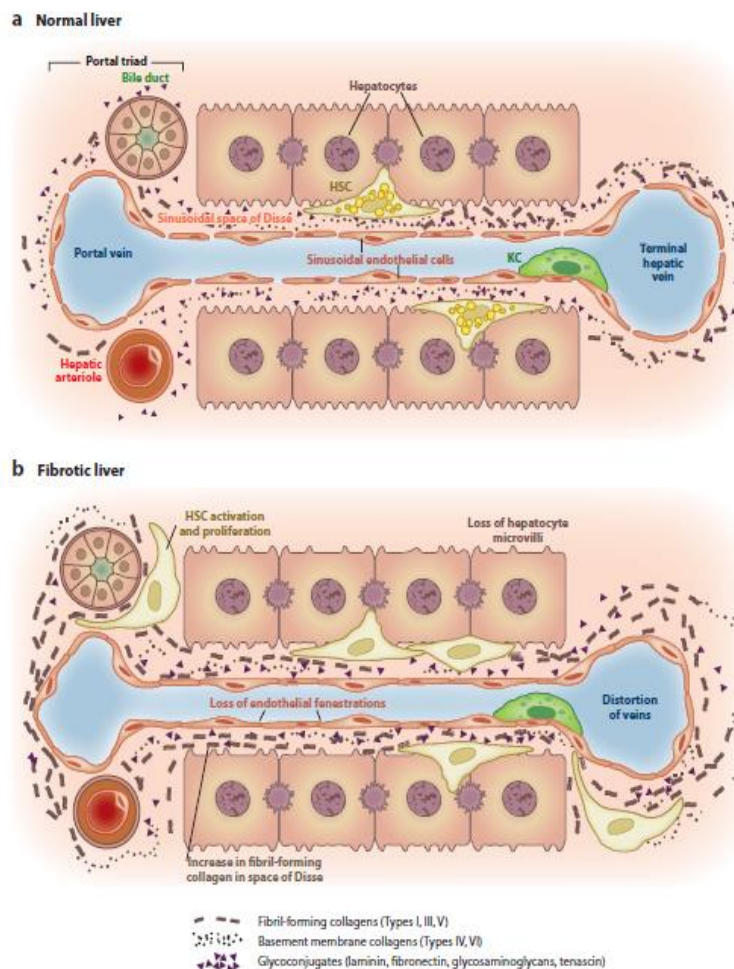
Perkembangan fibrosis hati dan sirosis didorong oleh cedera hati yang sedang berlangsung melalui berbagai mekanisme, dan dapat sebagai respon penyembuhan luka berlebih yang dipicu oleh patogen nekrosis hepatosit, peradangan dan deposisi ECM berlebihan. Perkembangan dari jaringan hati yang sehat menjadi sirosis terjadi setelah kerusakan hepatoseluler kronis sekitar 15-20 tahun, ketika hati sirosis mengandung ECM hingga enam kali lebih banyak dari hati yang normal. Paparan kronis jangka panjang terhadap agen toksik seperti virus hepatitis, alkohol atau asam empedu dapat menyebabkan kerusakan

hepatosit dan apoptosis. Sebagai tanggapan, reaksi perbaikan dipicu, yang ditandai oleh deposisi ECM dan peradangan sehingga menghasilkan fibrosis hati, ketika tidak hanya terpapar agen beracun, tetapi juga perbaikan dari reaksi kronis. Jenis sel penghasil ECM utama di hati adalah sel stellate hati (HSCs) yang berkembang menjadi hiper proliferasi, ECM mengsekresi miofibroblast saat aktivasi. Meskipun HSC adalah sumber utama miofibroblast di hati, jenis sel lainnya berkontribusi pada kumpulan miofibroblas fibrogenik pada penyakit hati. Pintu gerbang miofibroblast terletak di sekitar saluran empedu dan berperan untuk pengembangan fibrosis bilier. Terlebih lagi, tulang sumsum tulang miofibroblast dianggap berkontribusi pada perkembangan fibrosis hati. (Böttcher, 2017)

Aktivasi HSC dirangsang oleh hepatosit yang rusak dan apoptosis melalui dua rute utama: pelepasan reaktif terkait kerusakan spesies oksigen (ROS) dan mediator fibrogenik lainnya dan rekrutmen sel imun, yang pada gilirannya memediasi aktivasi HSC dan merangsang sekresi kolagen melalui pelepasan sitokin dan kemokin. Setelah aktivasi awal HSC, sitokin disekresikan oleh HSC secara autokrin, serta sel imun yang diturunkan sitokin, memberikan sinyal yang menjaga aktivasi dan kelangsungan hidup HSC dan deposisi ECM terkait. Akibatnya, muncul stimulasi timbal balik antara peradangan dan sel pro-fibrogenik mendorong fibrogenesis hati. (Pinzani, 2015)

Selain mempengaruhi kuantitas ECM, fibrosis hati juga menghasilkan perubahan kualitas dan distribusi topografi berbagai komponen ECM. Dalam hati yang sehat, ECM dalam ruang Disse, ruang antara sel endotel dan hepatosit,

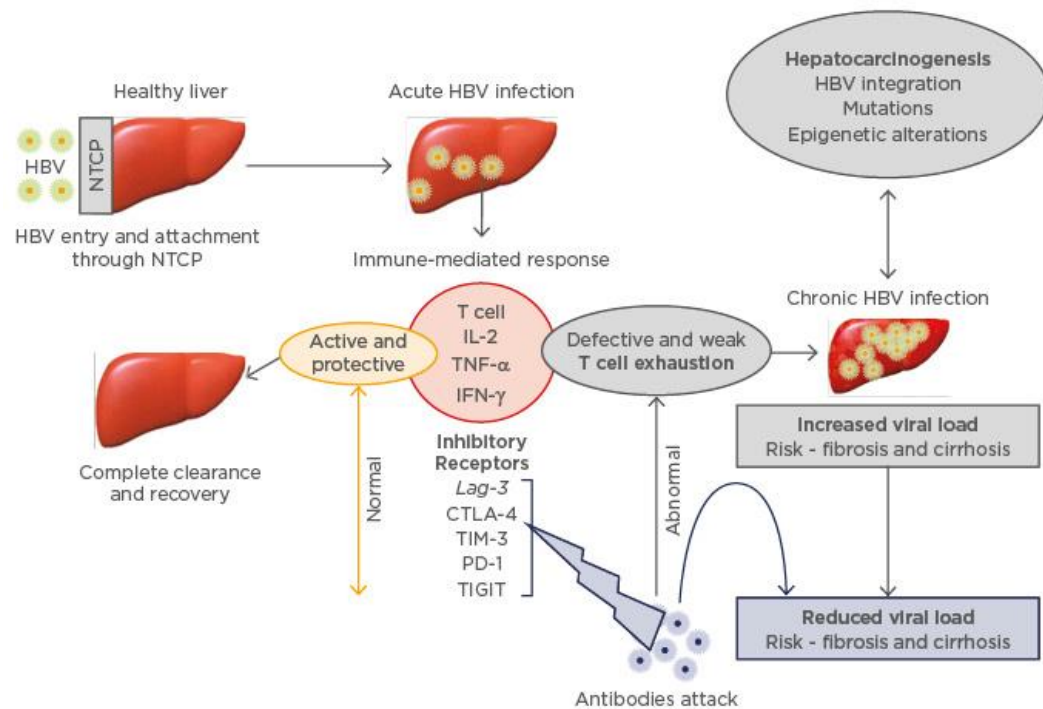
terutama terdiri dari kolagen IV dan VI. Selama perkembangan fibrosis, ECM digantikan oleh kolagen fibrillari, seperti kolagen I dan III, serta fibronectin, yang mengarah ke kapilerisasi sinusoid. Ketika fibrosis penyakit hati kronis dan telah berkembang dari fibrosis menjadi sirosis, perubahan struktural besar termasuk kapilarisasi luas sinusoid hati dan pembentukan pirau vaskular intrahepatik, seperti serta kelainan fungsional, seperti disfungsi endotel terjadi. Disfungsi endotel disebabkan oleh penurunan sintesis endotel vasodilator, seperti oksida nitrat, serta peningkatan sekresi vasokonstriktor, seperti tromboksan A2 dan endotelin. (Böttcher, 2017)



Gambar 6. gambaran hati normal dan fibrosis. (Hernandez-Gea, 2010)

Baik HBV dan HCV merupakan virus non-sitopatik, yang menyebabkan kerusakan hati diperantarai oleh sistem kekebalan tubuh inang yang berusaha membersihkan virus. Namun, sel T spesifik virus biasanya kehabisan virus hepatitis dan karena itu tidak dapat menghilangkan virus, memicu infeksi kronis dan peradangan yang mengakibatkan kerusakan hati dan pengembangan fibrosis. Dengan demikian sel T spesifik virus yang habis tidak dapat memediasi kerusakan hati, nekroinflamasi pada virus hepatitis didorong oleh rekrutmen sekunder sel mononuklear. Bahkan, beberapa protein HCV mampu merangsang aktivasi pro-fibrogenik dan sifat pro-inflamasi HSC, dengan demikian berkontribusi langsung untuk fibrogenesis. Pada hepatosit, protein HCV menginduksi produksi ROS dan stres oksidatif berikutnya. ROS seperti itu dianggap berkontribusi untuk fibrogenesis baik melalui efek merusak langsung pada hepatosit dan jenis sel lainnya, serta dengan aktivasi sel stellate hati.(Böttcher, 2017)

Jenis sel imun, terutama sel NK, terlibat dalam percepatan fibrosis terkait virus hepatitis B (HBV). Penelitian menunjukkan bahwa ekspresi protein X virus hepatitis B (HBx) dalam hepatosit mengarah pada aktivasi parakrin dan proliferasi HSCs. Selain itu, pada pasien dengan HBV kronis, superinfeksi virus hepatitis delta (HDV) mempercepat perkembangan fibrosis. Isoform besar antigen hepatitis delta (LHDAg) dapat menginduksi fibrosis hati melalui regulasi transduksi sinyal yang dimediasi TGF- β . LHDAg secara sinergis mengaktifkan pensinyalan TGF- β yang dimediasi protein HBx dan AP-1, meningkatkan level PAI-1 yang diinduksi TGF- β . (Elpek, 2014)



Gambar 7. Gangguan respon sel T dan gangguan sitokin oleh inhibisi reseptor sel.

Efek pada inhibitor reseptor dikaitkan dengan peningkatan replikasi virus dan penyakit hati yang agresif. Blokade inhibisi reseptor oleh antibodi spesifik mengembalikan diferensiasi sel T dan produksi sitokin yang mengarah pada perbaikan infeksi HBV dengan kerusakan hati minimal. HBV: hepatitis B virus; NTCP: sodium taurocholate cotransporting polypeptide; IL-2: interleukin 2; TNF- α : tumour necrosis factor alpha; IFN- γ : interferon gamma; Lag-3: lymphocyte activation gene 3; CTLA-4: cytotoxic T lymphocyte antigen 4; TIM-3: T cell immunoglobulin domain and mucin domain 3; PD-1: programmed cell death 1; TIGIT: T cell immunoreceptor with Ig and ITIM domains. (Kgatle, 2016)

Perubahan struktural dan fungsional seperti itu menghasilkan perkembangan hipertensi portal (PH), komplikasi utama sirosis hati, yang pada gilirannya menimbulkan komplikasi sirosis klinis lain yang relevan, termasuk

asites, perdarahan varises, ensefalopati hati dan gagal ginjal. Selain itu, sirosis hati merupakan faktor risiko utama perkembangan karsinoma hepatoseluler (HCC), karena lebih dari 80% dari HCC berkembang pada latar belakang fibrotik atau sirosis. (Böttcher, 2017)

Selama fibrosis hati, sel stellate hepatik (HSCs) dan sel Kupffer (KC) bertindak sebagai efektor awal deposisi kolagen dan modulasi inflamasi dengan bantuan sitokin pro-fibrogenik transforming growth factor beta 1 (TGF- β 1). Penelitian sebelumnya melaporkan produksi TGF- β 1 dalam konteks sirosis hepatitis dan hipersplensme dan menekankan pada perannya pada perkembangan fibrogenesis hati. Makrofag lien diduga sebagai salah satu sumber TGF- β 1 yaitu pada pulpa merah. Dengan dilakukan splenektomi diduga dapat menurunkan serum TGF- β 1 yang secara signifikan meningkatkan parameter regenerasi dan fibrosis hati. Secara keseluruhan, beberapa penelitian sebelumnya berimplikasi bahwa keterlibatan lien selama fibrogenesis hati dimediasi oleh sekresi TGF- β 1. (Li L, 2017)

G. DIAGNOSIS PENENTUAN FIBROSIS HATI

Dalam praktik klinik, ada dua metode untuk mengevaluasi fibrosis hati, yakni metode invasif dan noninvasif

G.1. Metode Invasif

Untuk pendekatan invasif mengacu pada pemeriksaan biopsi hati, yang menilai secara histopatologis jaringan hati. Pemeriksaan hati biopsi dapat dilakukan secara perkutan, transvenous (baik transjugularli atau transfemoral), atau pembedahan (operasi terbuka atau laparoskopi).

Indikasi untuk biopsi hati adalah untuk diagnostik dan / atau tujuan prognostik, serta untuk perencanaan perawatan. Biopsi hati masih dianggap sebagai standar emas untuk penilaian fibrosis hati di berbagai penyakit hati kronis. Terlepas dari pemeriksaan histologis umum, biopsi hati juga dapat memberikan informasi mengenai morfometri, yang dapat memberikan informasi tambahan pada distribusi dan jumlah hati yang fibrosis. Semua bukti ini menggambarkan bahwa biopsi hati memainkan peran penting dalam diagnosis fibrosis hati. (Cheng, 2017)

Metode ini mempunyai cukup banyak keterbatasan. Kesalahan pengambilan sampel merupakan batasan utama untuk hati biopsi karena hanya 1/50 dari seluruh parenkim hati diperoleh. Kesalahan pengambilan sampel dapat diminimalkan dengan baik mendapatkan spesimen dengan ukuran yang cukup (setidaknya 2 cm panjangnya) atau dari lobus yang berbeda, yang mungkin tidak layak setiap saat. Komplikasi yang dilaporkan dengan baik dari pemeriksaan biopsi hati termasuk rasa sakit, pendarahan seperti pendarahan luka, intraperitoneal, hemobilia atau hemotoraks, hipotensi akut atau sinkop vasovagal. Komplikasi berat seperti pendarahan yang tidak terkontrol, bakteremia dan sepsis jarang tetapi masih mungkin terjadi. Pada pasien dengan HCC, biopsi hati juga membawa risiko penyebaran sel kanker. (Cheng, 2017)

G.2. Metode noninvasif

Petanda serum meliputi : petanda langsung (direct marker) dan petanda tidak langsung (indirect marker). Petanda langsung mencerminkan (turnover) MES, sedangkan petanda tidak langsung mencerminkan perubahan fungsi hati. (Nallagangula, 2017)

G.2.1 Petanda langsung (Direct marker)

Petanda langsung terlibat langsung dalam deposisi dan eliminasi ECM yang diproduksi oleh HSC dan sel hati lainnya. Tingkat serum dari petanda-petanda ini meningkat dengan berkembangnya fibrosis. Petanda langsung fibrosis hati diklasifikasikan menurut struktur molekulnya. (Nallagangula, 2017)

Tabel 2.1. Fibrosis marker berdasarkan struktur molekul (Nallagangula, 2017)

Collagens	Collagenases and their inhibitors
- PICP	- MMPs
- PIIINP	- TIMPs
- Type IV collagen	
Glycoproteins and polysaccharides	Cytokines and proteomic markers
- Hyaluronic acid	- TGF- β 1
- Laminin	- PDGF
- YKL-40	- Microfibril associated protein-4

MMP: Matrix metalloproteinase; PICP: Procollagen I carboxy peptide; PIIINP: Procollagen III amino peptide; TIMP: Tissue inhibitors of metalloproteinase.
Data taken from [16].

G.2.2 Petanda tidak langsung (Indirect marker)

Petanda tidak langsung mencerminkan perubahan fungsi hati. Petanda ini berguna dalam mendiagnosis, mengevaluasi beratnya, memantau terapi dan juga menilai prognosis penyakit hati. Petanda ini termasuk pengukuran aktivitas enzim yaitu,, aminotransferases, alkaline phosphatase (ALP) dan γ -glutamyl transferase (γ GT), dan perkiraan bilirubin dan albumin dalam darah. Petanda tersebut merupakan petanda untuk kerusakan hati, bukan untuk fungsi hati dan seharusnya disebut tes kimia hati.

G.2.3 Penilaian radiologis pada fibrosis hati.

Penilaian radiologis untuk menilai fibrosis berdasarkan ultrasonografi atau magnetic resonance imaging. Ultrasonografi (US) memiliki peran utama dalam diagnosis dan manajemen penyakit hati kronis dengan menyediakan diagnostik dan informasi prognostik serta mendeteksi komplikasi seperti sebagai HCC dan hipertensi portal. USG konvensional berharga dalam penilaian parenkim hati dan deteksi lesi hati, berbagai teknik US lainnya telah dikembangkan yang meningkatkan nilai potensinya.

Studi-studi sebelumnya telah mengevaluasi petanda noninvasif untuk memprediksi keberadaan fibrosis hati atau sirosis pada penderita hepatitis kronis dengan menggunakan beberapa variabel vaskuler, yaitu; vena portal, arteri hepatis dan arteri lienalis. Diketahui bahwa HCV dapat menyebabkan berbagai tingkat peradangan dan fibrosis, dengan modifikasi yang biasa pada arsitektur hati, berhubungan dengan distorsi sinusoidal. Perubahan ini dapat menyebabkan perubahan vaskuler impedance intra dan extra hati, yang secara teoritis bisa terjadi terdeteksi oleh pemeriksaan Doppler dari pembuluh darah portal, vena hepatis dan arteri hepatis. (Gerstenmaier, 2014)

Pada jaringan hepatis pasien dengan hepatitis B kronik, akumulasi protein matriks ekstraseluler mendistorsi arsitektur hati dengan membentuk skar fibrosis. Perkembangan selanjutnya dari nodul regenerasi hepatosit akhirnya menyebabkan sirosis hati. Oleh karena itu, sangat penting untuk mencapai diagnosis fibrosis hati yang akurat dan tepat waktu untuk mencegah perkembangannya menjadi sirosis. (Rajbhandari, 2016)

G.2.4 Transabdominal ultrasonografi hepar

Ultrasonografi dianggap sebagai suatu metoda noninvasif dan tidak mahal untuk mendiagnosis penyakit parenkim hati fokal dan yang menyebar. Ultrasonografi dapat mendeteksi sirosis hati pada pasien dengan dekomposisi fungsi hati, tetapi bukan metode yang cocok untuk mendeteksi perubahan akut. Temuan ini mengarah pada penelitian beberapa laboratorium dan metode pencitraan noninvasif untuk penentuan jumlah fibrosis hati secara akurat tahun terakhir.(Davoudi, 2015)

Evaluasi ultrasonografi terhadap derajat fibrosis dilakukan dengan menilai beberapa macam parameter ultrasonografi baik morfologi maupun hemodinamik seperti tip hepar, heterogenitas parenkim hepar, irregularitas maupun nodularitas permukaan hepar, ukuran hepar, dan kecepatan aliran vaskuler. Zheng dkk, menggunakan USG pada pasien hepatitis kronis untuk evaluasi hati tingkat inflamasi dan fibrosis, dan membandingkannya dengan temuan histopatologis. Mereka menemukan akurasi diagnostik USG secara signifikan lebih tinggi dari serologi.(Davoudi, 2015; Moon 2013)

Permukaan hati yang normal harus mulus tanpa benjolan yang menonjol atau lekukan. Parenkim hati normal adalah ekhogenitas homogen, biasanya sedikit lebih gelap dari lien dan sedikit lebih terang dari korteks ginjal. Permukaan hati dan batas pembuluh darah halus. (Dietrich, 2012)



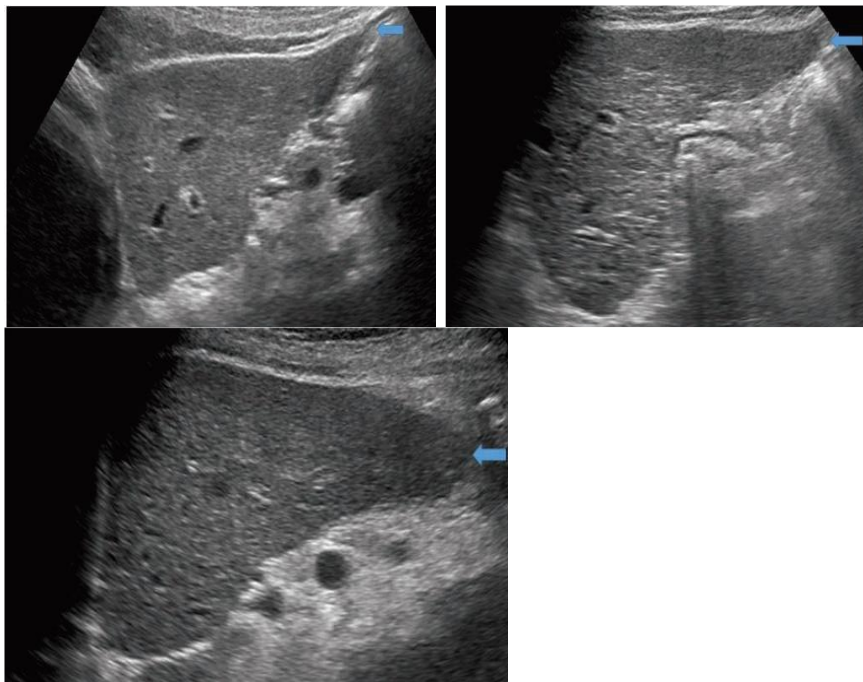
Gambar 8. Ultrasonografi hati normal. Permukaan licin, sudut tajam dan ekhoparenkim homogen. (Das SD, 2016)



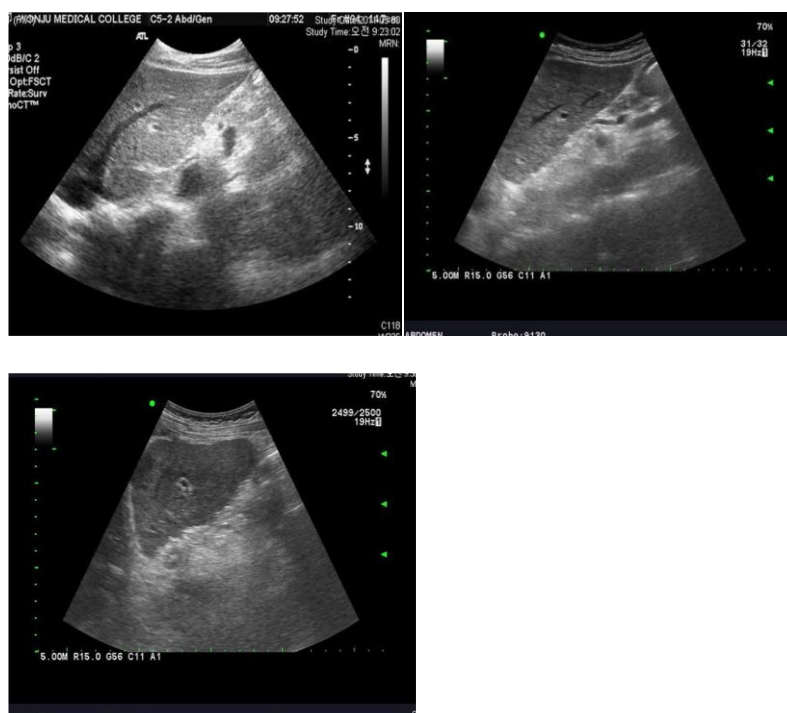
Gambar 9. Ultrasonografi morfologi hati berdasarkan permukaan dan sudut. (A). Tampak permukaan reguler dengan sudut tajam, (B). Permukaan irreguler dengan sudut tumpul, (C). permukaan noduler dengan sudut bulat. (Moon dkk, 2013)

Saeed dkk tahun 2014 melakukan analisis kasus penyakit hati kronis menunjukkan bahwa variabel morfologi hati, evaluasi permukaan hati menggambarkan spesifisitas 86,3% untuk tahap fibrosis dan 91,1% untuk tingkat inflamasi. (Saeed, 2014)

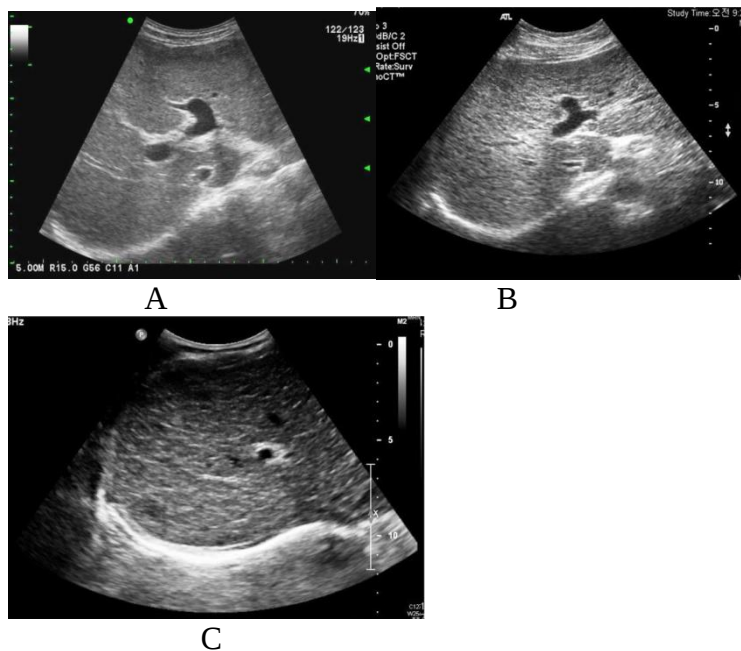
Choong dkk tahun 2012 melakukan penelitian pada 156 pasien dengan hepatitis virus kronis mengevaluasi akurasi derajat fibrosis berdasarkan pemeriksaan ultrasonografi dibandingkan dengan hasil biopsi dengan Sensitivitas untuk mendeteksi fibrosis yang signifikan dengan nodularitas permukaan, tepi hati, dan echotexture parenkim adalah 57%, 15%, dan 41%. (Nishiura dkk, 2005)



Gambar 10. Skor ultrasonografi dengan parameter tip hati. (a) Tajam, (b) tumpul ringan, dan (c) sangat tumpul. (Endo dkk, 2017)



Gambar 11. Skor ultrasonografi untuk permukaan hati, (A) permukaan dan tepi yang halus dan tajam, (B) permukaan agak tidak beraturan dan tepi agak tumpul (C) permukaan dan tepi yang tidak beraturan dan tumpul. (Moon dkk, 2013)



Gambar 12. Skor ultrasonografi untuk parameter tekstur parenkim a) parenkim halus, (B) parenkim kasar ringan, (F) parenkim kasar. (Moon dkk, 2013)

Sistem skor ultrasonografi oleh Afzal dkk tahun 2013 menunjukkan hasil yang secara klinis relevan dengan derajat fibrosis. Sistem skor ultrasonografi mempunyai sensitivitas yang tinggi dengan permukaan hati mempunyai nilai yang tertinggi. (Afzal dkk, 2013)

Tabel 2.2. Skor dan variabel ultrasonografi. (Afzal dkk, 2013)

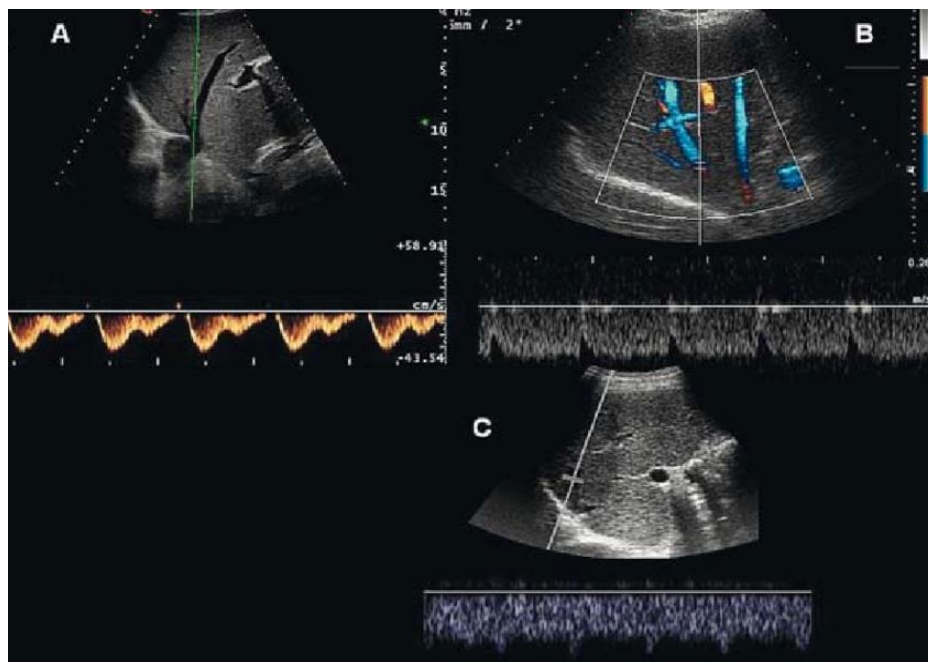
Variables	Score 0	Score 1	Score 2
Liver parenchymal echotexture	Homogenous/fine	Coarse	Highly nonhomogenous/coarse
Liver surface	Smooth	Irregular	Nodular
Liver edge (inferior margin right lobe)	Sharp (acute)	Blunted	Rounded
Liver size	Normal	Enlarged (>15 cm mid clavicular line)	Shrunken (<10 cm in mid clavicular line)
Portal vein diameter	Normal	Dilated (>13 mm)	
Spleen size	Normal	Enlarged (>13 cm)	

Penelitian oleh Moon dkk 2013 melakukan penelitian tentang sistem Ultrasonographic scoring system (USSS) mengkombinasikan 6 parameter ultrasonografi dibandingkan dengan transient elastography terhadap hasil histopatologi dalam memprediksi sirosis pada pasien penyakit hati kronik.

Akurasi ultrasonografi dan transien elastografi 0.83 : 0.73 mengindikasikan bahwa ultrasonografi sama efektif bila dibandingkan dengan transient elastography. (Moon dkk, 2012).

Pada penyakit hati kronik dan sirosis, hemodinamik vaskularisasi hati berubah baik itu arteri hepatis, vena hepatis maupun porta sesuai dengan progresivitas fibrosis. (Gerstenmaier, 2014)

Pemeriksaan ultrasonografi vena hepatis dapat dinilai dari diameter dan bentuk gelombang. Vena hepatis tampak sebagai pembuluh anechoik berdinding tipis dengan diameter lumen bagian dalam dari vena hepatis tidak lebih dari 5,6-6,2 mm dan melebar sesuai dengan peningkatan tekanan vena. Bentuk gelombang vena hepatis untuk memprediksi sirosis dengan kecenderungan untuk bentuk gelombang menjadi bifasik atau monofasik pada sirosis dibandingkan dengan trifasik pada keadaan hati yang normal. (Gerstenmaier, 2014; Wells, 2016)



Gambar 13. Vena hepatis berdasarkan ultrasonografi. (A). Normal trifasik, (B) dan (C) abnormal bifasik dan monofasik pada pasien infeksi hati kronik. (Procopet A, 2012)

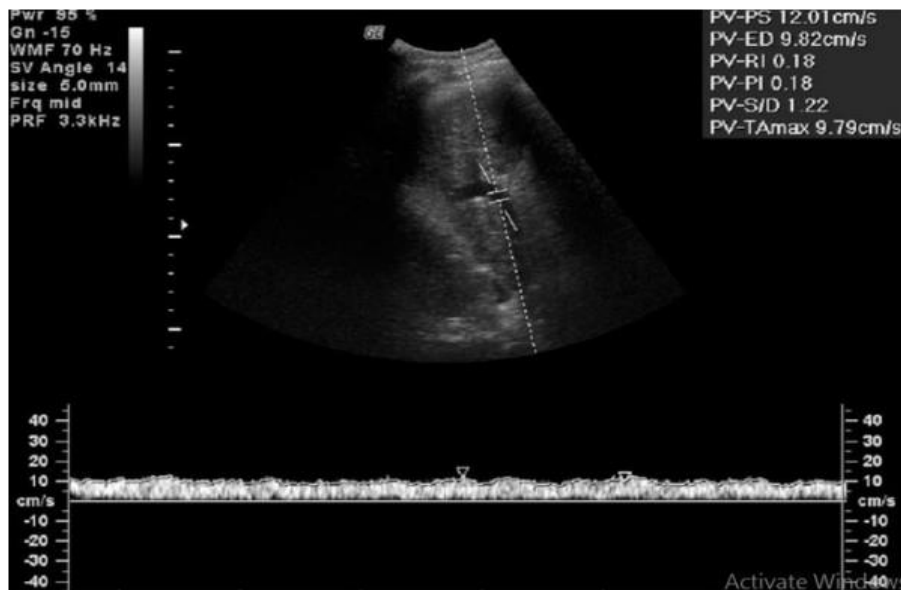
Sejumlah penelitian telah memanfaatkan pemeriksaan ultrasonografi dan penentuan stadium penyakit hati kronis menggunakan berbagai teknik seperti skala abu-abu konvensional dan Doppler ke teknik transien elastografi. Kombinasi multiparameter ultrasonografi menunjukkan sensitivitas dan spesifisitas yang tinggi dibandingkan hanya satu parameter pada evaluasi progresivitas liver fibrosis. (Saeed, 2014)

Vena porta adalah pembuluh darah yang mudah diakses pada sistem portal. Seluruh panjang pembuluh darah vena portal dapat diperiksa dari pendekatan keseluruhan subkostal, menggunakan paramedian yang tepat, dengan potongan sedikit obliq. (Bhargava SK, 2010)

Sekitar 25% suplai aliran darah ke hati adalah dari arteri hepatis, sisanya berasal dari vena porta. Aliran vena portal normal adalah hepatopetal dan biasanya monofasik dengan beberapa fluktuasi karena respirasi dan aktivitas jantung. Dengan demikian ketika aliran color Doppler digunakan menilai vena porta, aliran ke hati secara konvensional akan muncul. (Bhargava SK, 2010)

Diameter mean portal vein lebih besar dari 13 mm diasumsikan sebagai titik cutoff untuk hipertensi portal. (Scariot, 2012)

Saat USG Doppler dilakukan pada vena porta, didapatkan gelombang monofasik, dengan variasi kecepatan yang disebabkan oleh pernafasan. Arah normal aliran yaitu hepatopetal, dengan sedikit undulasi dan laminar, dan variasi tergantung dari dinamika pernafasan. Nilai 15 cm/sec dipertimbangkan sebagai cut-off terbaik dalam memprediksi hipertensi portal awal dengan sensitivitas 88% dan spesifisitas 96%. (Scariot, 2012)



meluasnya pulpa putih dan daerah zona marginal dan tampak berbeda dengan splenomegali kongestif, yang ditandai oleh pulpa merah yang lebih menonjol dan pulpa putih kurang jelas.(Li L, 2017)

Pengukuran dan evaluasi gambaran lien dilakukan sesuai dengan metode yang dijelaskan dalam literatur, yang diberi skor sesuai dengan kriteria berikut. Daerah Lien ukuran dihitung dari panjang maksimal craniocaudal dan dianggap normal (= 0) ketika kurang dari 10 cm, splenomegali ringan (= 1) antara 10 dan 14 cm, dan splenomegali (= 2) saat lebih besar dari 14 cm. (Moon, 2013)



Gambar 16. Ultrasonografi ukuran lien. (Moon, 2013)

F.2.6 Transien elastografi (Fibroscan)

Terdapat empat metode noninvasif untuk menilai kekakuan jaringan hati : TE, pSWE, 2D SWE dan MR elastography. Baik pSWE maupun 2D SWE melibatkan penggunaan teknologi ARFI. Meskipun pengukuran yang diperoleh dari masing-masing berkorelasi satu sama lain dan dengan tahap-tahap patologis

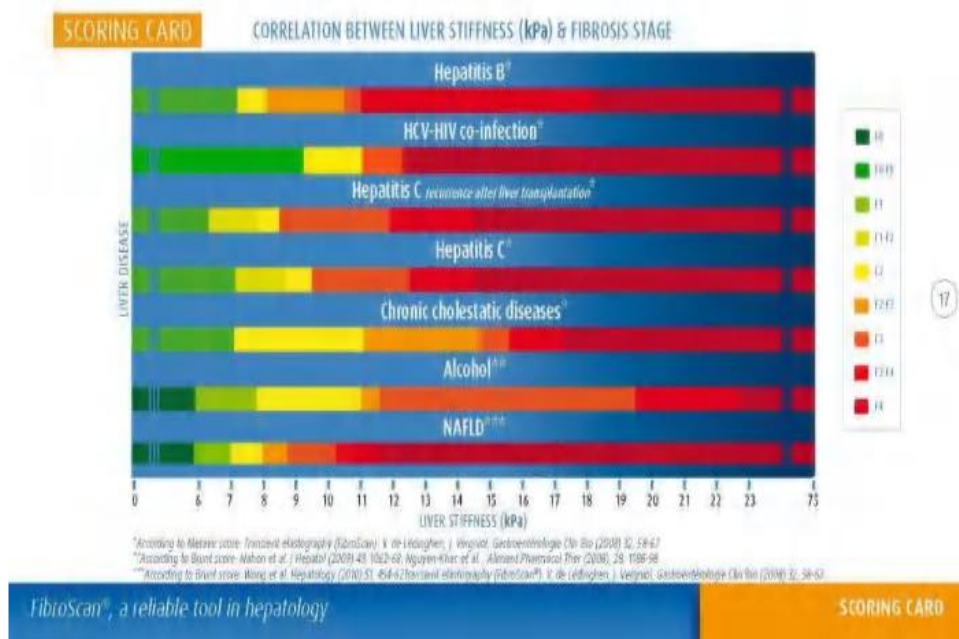
fibrosis, masing-masing mempunyai kelebihan dan kekurangan yang berbeda-beda. Strain elastografi dalam menilai fibrosis hati juga pernah dilaporkan namun literturnya terbatas. (Barr RG, 2015)

Transient elastography (TE) oleh Fibroscan (EchoSens, Paris, Prancis) adalah salah satu metode non-invasif yang paling banyak digunakan dan divalidasi untuk pemeriksaan fibrosis hati. Metode ini tidak menimbulkan rasa sakit, tidak terkait dengan potensi komplikasi, dan diterima dengan baik oleh pasien, terutama untuk pemeriksaan berulang. TE akurat untuk stadium fibrosis hati dan dapat digunakan untuk prediksi mortalitas dan luaran pada pasien dengan penyakit hati kronis. Namun, beberapa poin harus dipertimbangkan ketika menggunakan TE untuk pemeriksaan fibrosis hati untuk menghindari kesalahan klasifikasi pasien. Kekakuan hati dapat dipengaruhi oleh status tidak puasa, peningkatan transaminase, kongesti jantung, dan kolestasis ekstrahepatik. Selain itu, jenis dan posisi pemeriksaan dan pengalaman operator juga dapat berdampak pada hasil TE. (Perazzo H, 2015)

Probe Fibroscan mentransmisikan getaran dengan amplitudo ringan dan frekuensi rendah (50 Hz) yang menginduksi gelombang geser elastis yang merambat melalui jaringan hati. Propagasi gelombang geser diikuti dengan menggunakan akuisisi ultrasound yang mengukur kecepatannya yang langsung berkorelasi dengan kekakuan hati: semakin kaku jaringan, semakin cepat gelombang merambat. Pemeriksaannya cepat (kurang dari 10 menit) dan dapat dengan mudah dilakukan di samping tempat tidur pasien. Secara singkat, probe ditempatkan dalam ruang interkostal di persimpangan antara xyphoid dan garis

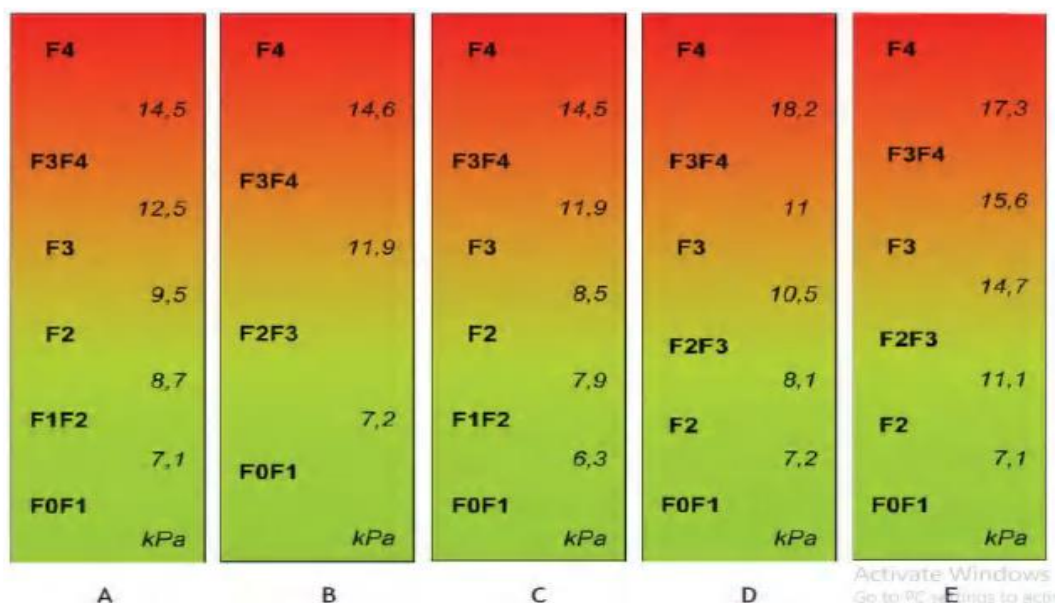
aksila median (mis., Pada lobus kanan hati, biasanya di mana biopsi hati akan dilakukan). Pengujian transient elastography memiliki beberapa keuntungan dibandingkan teknik lain untuk mendiagnosis fibrosis hati, karena dapat diulang setiap saat, Fibroscan tidak membutuhkan obat bius seperti pada biopsi hati, kecepatan akuisisi yang sangat tinggi dan tidak terpengaruh oleh jantung atau pergerakan pernafasan. (Perazzo H, 2015)

Nilai kekakuan hati antara 2.5 sampai 75 kPa. Hasilnya langsung tersedia dan operator-independent. Ini artinya bahwa pemeriksaan ini dapat dilakukan oleh perawat setelah kursus singkat (sekitar 100 kali pemeriksaan). Validitas dari hasil kekakuan hati juga tergantung dari dua parameter penting : interquartile ratio (IQR), yang menggambarkan variabilitas dan dari pengukuran yang valid, tidak boleh lebih dari 20-30% dari nilai median; dan success rate (jumlah dari pengukuran yang berhasil dibagi jumlah total akuisisi) tidak lebih dari 60%. Baru-baru ini, dikatakan bahwa ratio IQR dan kekakuan hati < 0.21 berasosiasi dengan hasil Fibroscan yang baik dalam mendiagnosis fibrosis, khususnya F3 fibrosis pada pasien HCV. Bagaimanapun juga, walaupun rata-rata keberhasilan rekomendasi 60%, tidak ada penelitian lain yang ditemukan rata-rata keberhasilan ini dalam hubungannya dengan penggunaan Fibroscan dalam mendiagnosis fibrosis. (Perazzo H, 2015)



Gambar 17. Scoring card correlation between liver stiffness (kPa) & fibrosis stage. (Ledinghen VD, 2008)

Hasil pada Fibroscan menunjukkan korelasi yang kuat dengan derajat fibrosis berdasarkan METAVIR.



Gambar 18 Kesesuaian antara liver stiffness (kPa) dan derajat fibrosis berdasarkan skor METAVIR : (A) Hepatitis C; (B) HCV-HIV koinfeksi; (C) Hepatitis C rekuren setelah transplantasi; (D) Hepatitis B; (E) Penyakit kolestatik kronik. (Ledinghen, 2008)

Dengan alat ini diukur kekakuan hati yang berkorelasi dengan derajat fibrosis. Kekakuan hati ini dihitung menggunakan kilopascal (kPa). Bila digunakan analisis ROC untuk semua pasien maka dengan menggunakan Fibroscan, fibrosis diidentifikasi bila kekakuan hati ≥ 8.3 kPa, dengan sensitivitas 88.5% dan spesifisitas 74% (akurasi diagnostik 88.2%), sedangkan sirosis bila nilai kekakuan ≥ 14 kPa dengan sensitivitas 78.3% dan spesifisitas 98.2% (akurasi diagnostik 88.2%). Berbagai sistem scoring telah dipakai untuk menilai derajat fibrosis, tetapi saat ini yang direkomendasikan adalah sistem menurut METAVIR yang diajukan oleh Poynard dkk, yaitu :

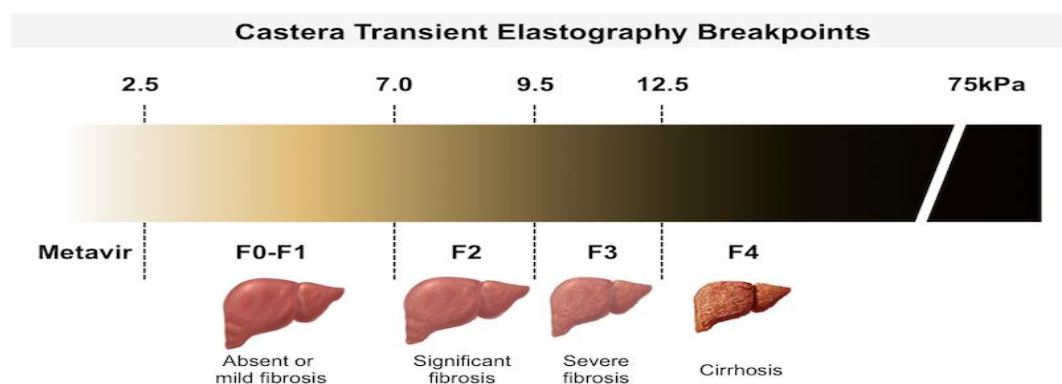
F0 (tanpa fibrosis)

F1 (Fibrosis ringan), ekspansi fibrosis sekitar zona portal sentral

F2 (Fibrosis moderate), septa yang meluas sampai ke lobules hati

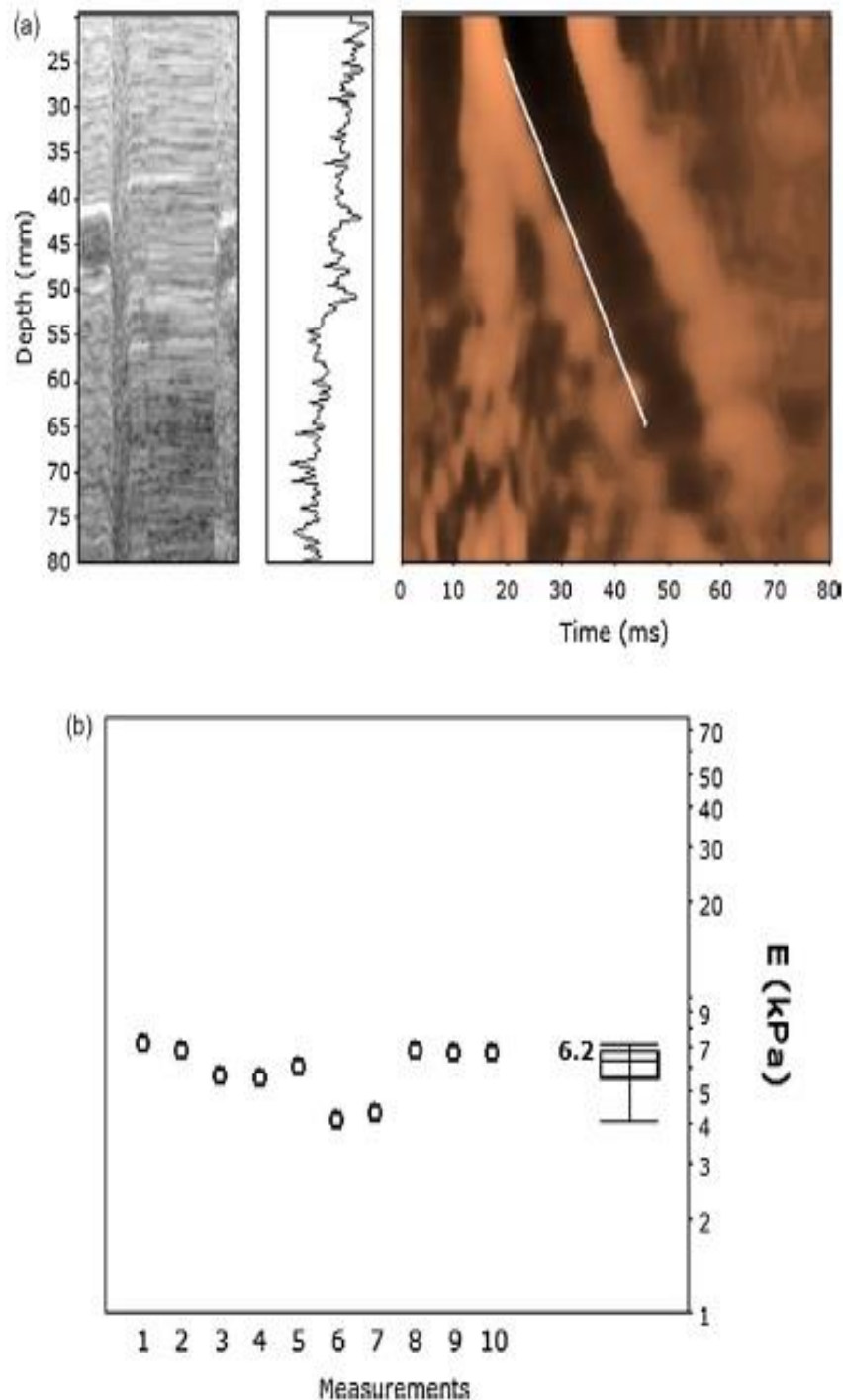
F3 (Fibrosis moderate) disertai bridging fibrosis (portal-portal, sentralsentral, portal-sentral)

F4 (Sirosis) nodulasi parenkimal dikelilingi septa fibrotik dan kerusakan arsitektur hati. (Xiao L, 2014)



Gambar 19 Potongan Elastografi Transien Castera Berkorelasi dengan Fibrosis Metavir. (Castera, 2005)

Selanjutnya dikelompokkan menjadi nonsignifikan fibrosis (F0-F1), signifikan fibrosis ($\geq F2$) dan cirrhosis (F4). (El-Hariri M, 2017)



Gambar 20. (a) Mode-TM (gambar kiri), Mode-A (gambar tengah) dan elastogram (gambar kanan) menunjukkan kekakuan hati sebesar 6,2 kPa, (b) dalam skor fibrosis F1 METAVIR (El-Hariri M, 2017)

BAB III

KERANGKA PENELITIAN

A. KERANGKA TEORI

