

SKRIPSI
2020

**STUDI LITERATUR HUBUNGAN ANTARA SIROSIS HEPATIS DENGAN
KEJADIAN KOLELITIASIS DAN GAMBARAN RADIOLOGI**

LITERATURE REVIEW



Oleh:

Teguh Purnomo Adji

C01117302

PROGRAM PENDIDIKAN KEDOKTERAN

FAKULTAS KEDOKTERAN

UNIVERSITAS HASANUDDIN

MAKASSAR

2020

**STUDI LITERATUR HUBUNGAN ANTARA SIROSIS HEPATIS
DENGAN KEJADIAN KOLELITIASIS DAN GAMBARAN RADIOLOGI**

**Diajukan Kepada Universitas Hasanuddin
Untuk Melengkapi Salah Satu Syarat
Mencapai Gelar Sarjana Kedokteran**

**Teguh Purnomo Adji
C011171302**

**Pembimbing:
dr. Nikmatia Latief, M.Kes, Sp. Rad (K)**

**UNIVERSITAS HASANUDDIN
FAKULTAS KEDOKTERAN MAKASSAR**

2020

HALAMAN PENGESAHAN

Telah disetujui untuk dibacakan pada seminar akhir di Departemen Radiologi
Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin dengan judul :

**“STUDI LITERATUR HUBUNGAN ANTARA SIROSIS HEPATIS
DENGAN KEJADIAN KOLELITIASIS DAN GAMBARAN RADIOLOGI”**

Hari, Tanggal : Selasa, 05 Januari 2021

Waktu : 13.00 WITA

Tempat : Makassar

Makassar, 05 Januari 2021



dr. Nikmatia Latief, M.Kes, Sp. Rad (K)

NIP. 19680908 199903 2 002

HALAMAN PENGESAHAN SKRIPSI
"STUDI LITERATUR HUBUNGAN ANTARA SIROSIS HEPATIS
DENGAN KEJADIAN KOLELITIASIS DAN GAMBARAN RADIOLOGI"

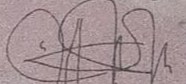
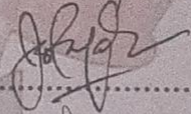
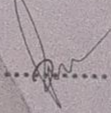
Disusun dan Diajukan Oleh

Teguh Purnomo Adji

0011171302

Menyetujui

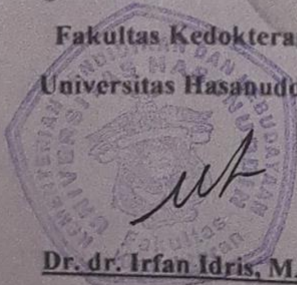
Panitia Penguji

No. Nama Penguji	Jabatan	Tanda Tangan
1. dr. Nikmatia Latief, M.Kes, Sp. Rad (K)	Pembimbing	1. 
2. dr. Isriyah Sp. Rad	Penguji 1	2. 
3. dr. Nur Amelia Bachtiar, Sp. Rad., MPH	Penguji 2	3. 

Mengetahui :

Wakil Dekan
Bidang Akademik, Riset & Inovasi

Fakultas Kedokteran
Universitas Hasanuddin



Dr. dr. Irfan Idris, M.Kes.
NIP. 196711031998021001

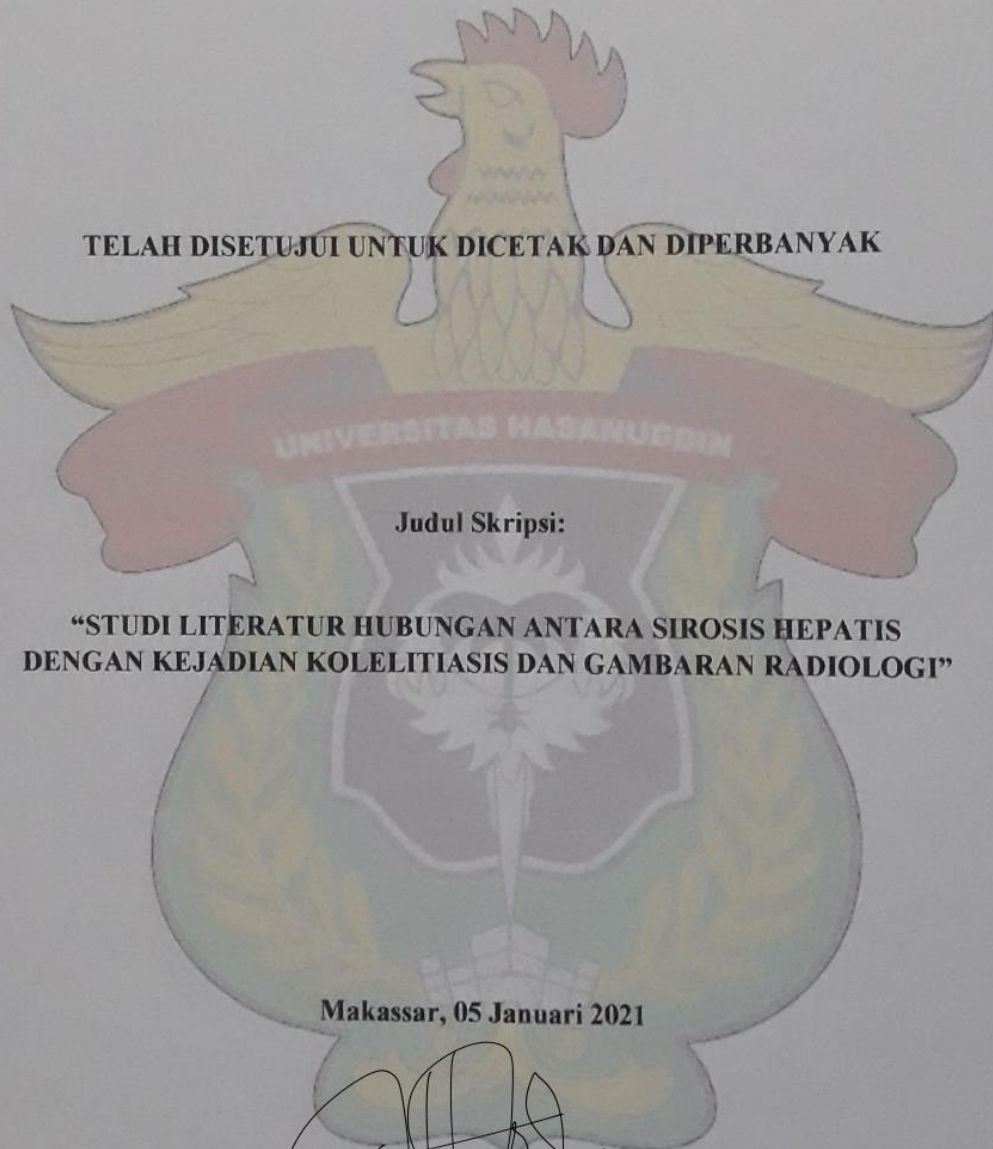
Ketua Program Studi
Sarjana Kedokteran
Fakultas Kedokteran
Universitas Hasanuddin

Dr. dr. Siti Rafiah, M.Si.
NIP. 196805301997032001



DEPARTEMEN RADIOLOGI
FAKULTAS KEDOKTERAN UNIVERSITAS HASANUDDIN
2020

TELAH DISETUJUI UNTUK DICETAK DAN DIPERBANYAK



Judul Skripsi:

**“STUDI LITERATUR HUBUNGAN ANTARA SIROSIS HEPATIS
DENGAN KEJADIAN KOLELITIASIS DAN GAMBARAN RADIOLOGI”**

Makassar, 05 Januari 2021

A handwritten signature in black ink, appearing to be "Nikmatia Latief", is written over the bottom part of the logo.

dr. Nikmatia Latief, M.Kes, Sp. Rad (K)

NIP. 19680908 199903 2 002

LEMBAR PERNYATAAN ORISINALITAS KARYA

Yang bertanda tangan dibawah ini, saya:

Nama : Teguh Purnomo Adji
NIM : C011171302
Tempat & tanggal lahir : Makassar, 26 Februari 1998
Alamat Tempat Tinggal : Tanjung Bunga
Alamat email : teguhpurnomoadji@gmail.com
Nomor HP : +62 821 889 819 26

Dengan ini menyatakan bahwa Skripsi dengan judul “Studi Literatur Hubungan Antara Sirosis Hepatis dengan Kejadian Kolelitiasis dan Gambaran Radiologi” adalah hasil karya saya. Apabila ada kutipan atau pemakaian dari hasil karya orang lain baik berupa tulisan, data, gambar, atau ilustrasi baik yang telah dipublikasi atau belum dipublikasi, telah direferensi sesuai dengan ketentuan akademis.

Saya menyadari plagiarisme adalah kejahatan akademik, dan melakukannya akan menyebabkan sanksi yang berat berupa pembatalan skripsi dan sanksi akademik lainnya. Pernyataan ini saya buat dengan sebenar-benarnya.

Makassar, 05 Januari 2021

Yang Menyatakan,



Teguh Purnomo Adji

C011171302

KATA PENGANTAR

Puji syukur penulis panjatkan kehadirat Tuhan Yang Maha Kuasa atas kasih dan karunia-Nya sehingga skripsi ini dapat diselesaikan tepat pada waktunya. Penulisan skripsi ini dilaksanakan dalam rangka memenuhi salah satu syarat untuk mendapatkan gelar Sarjana Kedokteran pada Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin. Berkat doa, bimbingan, bantuan dan motivasi berbagai pihak, maka skripsi ini dapat terselesaikan walaupun banyak kesulitan dan hambatan. Untuk itu, penulis ingin mengucapkan terima kasih sebesar-besarnya pada:

1. Tuhan Yang Maha Kuasa karena atas kasih dan penyertaan-Nya sehingga skripsi ini dapat terselesaikan.
2. dr. Nikmatia Latief, M.Kes, Sp. Rad (K) selaku pembimbing penelitian ini yang telah meluangkan waktu, memberikan ilmu, arahan dan bimbingan dalam pembuatan skripsi ini dan membantu penulis menyelesaikan skripsi tepat waktu.
3. dr. Isriyah Sp. Rad dan dr. Nur Amelia Bachtiar, Sp. Rad., MPH yang telah menjadi penguji sidang skripsi ini dan memberikan ilmu, saran, dan perbaikan dalam penyusunan skripsi ini.
4. Kedua orang tua tercinta, saudara, dan seluruh keluarga atas semua kasih sayang, kesabaran, doa, bantuan, dukungan moril maupun materil serta motivasi yang diberikan kepada penulis.
5. Nia Agastia Lestari, Lhorensia Gala, Nurul Hatifa Adiman, Sri Surya Ningsi Indra Patiku, Rahmah Istiqomah Tahir, Millenia Buntu Lipa, Sheva Ayu Kinanti, Sukma Dwiati, dan Nining selaku sahabat penulis yang selalu memberikan doa, dukungan, nasihat, semangat dan motivasi dalam penyelesaian skripsi ini.
6. Nia Agastia Lestari, Lhorensia Gala, Millenia Buntu Lipa teman seperjuangan skripsi penulis yang telah menemani mulai dari awal pembuatan proposal sampai penyelesaian skripsi ini.
7. Teman-teman lain yang telah membantu, memberikan saran dan masukan dalam penulisan skripsi ini.
8. Teman-teman seperjuangan penulis, Angkatan 2017 Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin, V17REOUS.
9. Semua pihak yang telah membantu dalam menyelesaikan skripsi ini.

Penulis menyadari bahwa skripsi ini jauh dari kesempurnaan, untuk itu penulis menerima kritik dan saran dari semua pihak demi kesempurnaan skripsi ini. Penulis berharap semoga skripsi ini dapat memberi manfaat bagi banyak orang.

Makassar, Desember 2020

Teguh Purnomo Adji

Teguh Purnomo Adji (C011171302)

dr. Nikmatia Latief, M.Kes, Sp. Rad (K)

**Studi Literatur Hubungan Antara Sirosis Hepatis dengan Kejadian
Kolelitiasis dan Gambaran Radiologi**

ABSTRAK

Latar Belakang: Menurut Organisasi Kesehatan Dunia (WHO) sirosis merupakan suatu proses difus yang ditandai dengan fibrosis dan perubahan arsitektur hati normal menjadi struktur nodul abnormal yang tidak memiliki organisasi lobular yang normal. Sirosis hepatis termasuk dalam 14 penyebab kematian terbanyak di dunia, mencakup 1,3% dari seluruh penyebab kematian di dunia dan masuk ke dalam 5 besar penyebab kematian di Indonesia.

Metode: Pada literatur ini dilakukan pencarian studi literatur menggunakan kata kunci yang sesuai dengan topik, kemudian dilakukan penyaringan sesuai dengan kriteria inklusi dan eksklusi yang telah ditentukan.

Hasil: Dari 1500 studi yang ditemukan dan dipilih, terdapat 15 studi inklusi yang dipublikasikan dari PubMed, Research Gate, dan Science Direct guna mengidentifikasi dan menganalisis hubungan antara sirosis hepatis dengan kejadian Kolelitiasis serta gambaran radiologi.

Kesimpulan: Penyakit Sirosis Hepatis merupakan salah satu etiologi dalam terjadinya batu empedu atau kolelitiasis. Insidensi serta prevalensi batu empedu cukup besar dan lebih sering terjadi terjadi pada pasien-pasien sirosis daripada pada pasien non-sirosis.

Kata kunci: sirosis hepatis, batu empedu, kolelitiasis, radiologi

Teguh Purnomo Adji (C011171302)
dr. Nikmatia Latief, M.Kes, Sp. Rad (K)

**Literature Study of the Association Between Hepatic Cirrhosis and the
Incidence of Cholelithiasis and Radiological Features**

ABSTRACT

Background: According to the World Health Organization (WHO) cirrhosis is a diffuse process characterized by fibrosis and changes in normal liver architecture into abnormal nodules structures that do not have a normal lobular organization. Hepatic cirrhosis is among the top 14 causes of death in the world, covering 1.3% of all causes of death in the world and being included in the top 5 causes of death in Indonesia.

Methods: Literature studies are searched using keywords that fit the topic, then filtered in accordance with the criteria of inclusion and exclusion that has been determined.

Results: 1,500 studies were selected and collected, there are 15 inclusion studies published from PubMed, Research Gate, and Science Direct, being identified and analyzed the association between hepatic cirrhosis and cholelithiasis with radiological imaging.

Conclusion: Cirrhosis of the liver is one of the etiologies in the incidence of gallstones or cholelithiasis. The incidence and prevalence of gallstones is quite large and is more common in patients with co-cirrhosis in non-cirrhotic patients.

Keyword: Hepatic Cirrhosis, Gallstone, Cholelithiasis, Radiology

DAFTAR ISI

HALAMAN JUDUL	i
HALAMAN PENGESAHAN	ii
LEMBAR PERNYATAAN ORISINALITAS KARYA.....	v
KATA PENGANTAR.....	vi
ABSTRAK.....	vii
ABSTRACT	viii
DAFTAR ISI	ix
DAFTAR GAMBAR.....	x
DAFTAR TABEL	x
BAB 1 PENDAHULUAN.....	1
BAB 2 TINJAUAN PUSTAKA.....	4
BAB 3 METODE PENELITIAN	23
3.1 Jenis dan Desain Penelitian.....	23
3.2 Database Penelitian	23
3.3 Kata Kunci	24
3.4 Kriteria Inklusi dan Eksklusi.....	24
3.5 Seleksi Studi dan Penilaian Kualitas.....	28
BAB 4 HASIL DAN PEMBAHASAN.....	31
4.1 Hasil	31
4.2 Pembahasan.....	36
BAB 5 KESIMPULAN DAN SARAN.....	56
5.1 Kesimpulan	56
5.2 Saran.....	56
DAFTAR PUSTAKA.....	57

DAFTAR GAMBAR

Gambar 1 <i>Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-analyses</i> (PRISMA)/Alur pencarian dan penyeleksian literatur	29
Gambar 2 Bagan Patofisiologi Kolelitiasis Melalui Sirosis Hepatis.....	42
Gambar 3 <i>Ultrasonography</i> (USG) Batu Empedu.....	46
Gambar 4 Tampak <i>Magnetic Resonance Imaging</i> (MRI) Batu Empedu.....	52
Gambar 5 Pencitraan <i>Computed Tomography</i> (CT) Batu Empedu	54

DAFTAR TABEL

Tabel 1 Kata Kunci <i>Literature Review</i>	24
Tabel 2 Format PICOS dalam <i>Literature Review</i>	26
Tabel 3 Hasil dari Pencarian Studi.....	31
Tabel 4 Karakteristik Batu Empedu.....	55

BAB 1

PENDAHULUAN

1.1 Latar Belakang

Menurut Organisasi Kesehatan Dunia (WHO) sirosis merupakan suatu proses difus yang ditandai dengan fibrosis dan perubahan arsitektur hati normal menjadi struktur nodul abnormal yang tidak memiliki organisasi lobular yang normal. Kematian yang disebabkan oleh sirosis hepatis pada tahun 2008 di *South East Asia Region B* (Indonesia, Sri Lanka, Thailand) adalah sejumlah 51.715 kasus dengan 38.187 kasus pada pria dan 13.528 kasus pada wanita. Sirosis hepatis termasuk dalam 14 penyebab kematian terbanyak di dunia, mencakup 1,3% dari seluruh penyebab kematian di dunia dan masuk ke dalam 5 besar penyebab kematian di Indonesia.

Batu empedu adalah material atau kristal yang terbentuk di dalam kandung empedu atau di dalam saluran empedu, atau pada kedua-duanya. (Laura, MS, Eldon, AS., 2012) Penyakit batu empedu telah menjadi masalah kesehatan penting di negara-negara barat. Estimasi prevalensi penyakit batu empedu di negara barat 10- 15%. (Lesmana, LA., 2006) Di Inggris, sekitar 5,5 juta orang dengan batu empedu dan dilakukan lebih dari 50 ribu kolesistektomi setiap tahunnya. (Beckingham, IJ., 2001) Kolesistektomi di Amerika Serikat telah dilakukan sebanyak 650.000-700.000 kali dengan frekuensi yang terus meningkat di negara-negara barat sejak tahun 1950. (Shaffer, EA., 2005) Penyakit batu empedu sering ditemukan di negara barat, akan tetapi kejadiannya meningkat di negara-negara Afrika dan Asia selama abad ke 20. Di Asia angka kejadian kolelitiasis berkisar antara 3% sampai 10%, berdasarkan data terakhir

yang di dapatkan di negara Jepang prevalensi kolelitiasis sekitar 3,2%, China 10,7%, Indian Utara 7,1% dan Taiwan 5,0%. (Chang, YR., 2013) Di Indonesia prevalensi penderita batu empedu tidak diketahui secara pasti, dikarenakan belum banyaknya publikasi resmi tentang tingkat kejadian batu empedu di Indonesia, tetapi diduga tingkat kejadiannya tidak jauh berbeda dengan negara lain di Asia, sebagian besar kejadian kolelitiasis di Asia adalah yang tidak mempunyai keluhan maupun gejala (asimptomatik). (Lesmana, LA., 2006)

1.2 Rumusan Masalah:

Apakah ada hubungan antara sirosis hepatis dengan pembentukan batu empedu (kolelitiasis) dan bagaimana gambaran radiologinya?

1.3 Tujuan Penelitian:

1.3.1 Tujuan Umum

Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui adanya hubungan sirosis hepatis dengan pembentukan batu empedu (kolelitiasis) dan mendapatkan gambaran radiologi untuk keperluan diagnosis pasien.

1.3.2 Tujuan Khusus

1. Menganalisis adanya hubungan antara sirosis hepatis dengan pembentukan (patogenesis) batu empedu.
2. Mengidentifikasi tipe dan karakteristik batu empedu (kolelitiasis) yang terbentuk pada pasien sirosis hepatis serta gambaran radiologinya.

1.4 Manfaat Penelitian:

1. Sebagai sarana untuk mengeluarkan aspirasi, memberikan solusi dan menerapkannya dalam kehidupan nyata untuk mencapai tujuan yang diinginkan.
2. Sebagai pengaplikasian ilmu yang didapat di bangku kuliah oleh peneliti.
3. Sebagai wadah perkembangan ilmu pengetahuan.
4. Memberikan informasi kepada kalangan medis, akademisi, serta masyarakat tentang hasil penelitian.

BAB II

TINJAUAN PUSTAKA

2.1 Sirosis Hepatis

2.1.1 Defenisi

"Sirosis" (dalam bahasa Yunani "κίρρος" - kuning kecoklatan) adalah awalnya digunakan untuk menggambarkan hati yang nodular dan tampak tegas pada pasien dengan hati "yang terbakar" kronis penyakit, dengan penekanan pada sifat tahap akhir proses ini dan kelangsungan hidup yang buruk. Sheila Sherlock mendefinisikan sirosis hati didasarkan pada morfologi: proses fibrosis dan pembentukan nodul yang menyebar. Fibrosis ekstensif dan gangguan arsitektur lobular dan vaskular yang normal menyebabkan progresif hipertensi portal dan disfungsi hati. (Ivanova, 2016)

Sirosis hati adalah hasil patologis akhir dari berbagai penyakit, penyakit hati kronis, dan fibrosis adalah pendahulu dari sirosis. Banyak jenis sel, sitokin dan miRNA terlibat dalam inisiasi dan perkembangan hati fibrosis dan sirosis. Aktivasi sel bintang hati (HSCs) adalah peristiwa penting dalam fibrosis. *Defenestration* dan kapilerisasi sel endotel sinusoidal hati adalah faktor utama yang berkontribusi terhadap disfungsi hati sirosis hati. Sel Kupffer yang diaktifkan menghancurkan hepatosit dan merangsang aktivasi HSC. Ulang siklus apoptosis dan regenerasi hepatosit berkontribusi pada patogenesis sirosis. (Zhou, Zhang and Qiao, 2014)

2.1.2 Epidemiologi

Sirosis merupakan penyebab meningkatnya morbiditas dan kematian di negara yang lebih maju. Ini adalah yang terbanyak ke-14 penyebab umum kematian pada orang dewasa di seluruh dunia tetapi keempat di Eropa Tengah; itu mengakibatkan 1,03 juta kematian per tahun di seluruh dunia (Lozano R et al, 2012) 170.000 per tahun di Eropa, dan 33.539 per tahun di AS. (Hovort DL., et al, 2012) Sirosis adalah yang utama indikasi 5500 transplantasi hati setiap tahun di Eropa. Penyebab utama di negara yang lebih maju adalah infeksi virus hepatitis C, penyalahgunaan alkohol, dan, semakin meningkat, penyakit hati non-alkohol; infeksi virus hepatitis B adalah penyebab tersering di sub Sahara Afrika dan sebagian besar Asia. Prevalensi sirosis sulit untuk dinilai dan mungkin lebih tinggi dari yang dilaporkan, karena stadium awal tidak bergejala sehingga gangguan tersebut tidak terdiagnosis. Prevalensi diperkirakan 0 · 3% dalam program skrining Prancis, dan tahunan insidennya adalah 15 · 3–132 · 6 per 100.000 orang dalam penelitian di Inggris dan Swedia. (Blachier M., et al, 2013)

2.1.3 Klasifikasi

- Sirosis terkait alkohol

Dalam satu studi, 100 pasien dengan sirosis alkoholik diikuti selama 7 pasien tahun setelah penilaian histologis dasar mereka. Pantang pada 1 bulan pasca biopsi dikaitkan dengan peningkatan signifikan dalam kelangsungan hidup jangka panjang. Artikel ini menunjukkan bahwa ada manfaat pantang setelah masa tindak lanjut yang lebih lama, dengan perbedaan yang signifikan secara statistik dalam tingkat kelangsungan hidup 5 tahun antara mereka yang abstain dan peminum

alkohol yang persisten (75% dan 50%, masing-masing; $p < 0,002$) (Verrill C., et al, 2009). Mungkin perubahan yang paling mengejutkan dalam epidemiologi sirosis adalah peningkatan tajam dalam prevalensi penyakit hepar terkait alkohol. Mellinger dkk. melaporkan bahwa di antara orang Amerika dengan asuransi swasta melalui perusahaan pada tahun 2015, prevalensi sirosis terkait alkohol (AC) adalah 0,10% dan meningkat, peningkatan yang menakjubkan sebesar 43% dari 2009. (Mellinger JL., et al, 2018) AC secara tradisional telah diamati pada pasien yang lebih tua. Untuk alasan yang tidak jelas, berpotensi terkait dengan pola minum (lebih banyak konsumsi pesta), (Yang JC., et al, 2018) cedera terkait alkohol semakin umum terjadi di kalangan anak muda. Banyak orang dewasa muda adalah Sirosis Baki dan Penyadap yang sekarang datang ke klinik dengan sirosis dekompensasi karena ALD. Kami melaporkan bahwa, pada tahun 2016, tingkat kematian akibat sirosis untuk orang berusia 25-34 tahun telah meningkat lebih dari 200% sejak 2009, hampir seluruhnya karena ALD. (Tapper EB., et al, 2018) Seperti di atas, tren serupa kemudian diamati oleh Flemming di Ontario di mana orang muda yang lahir hingga akhir 1990 memiliki rasio tingkat insiden tertinggi untuk perkembangan sirosis. (Flemming JA., et al, 2018) Dibandingkan dengan bentuk lain dari CLD, pasien dengan ALD cenderung menunjukkan tahap selanjutnya dengan prevalensi dekompensasi sirosis yang lebih tinggi. (Jepses P., et al, 2018)

- Sirosis tidak terkait alcohol

Saat ini tidak ada pengobatan yang disetujui untuk penyakit hati berlemak non-alkoholik (NAFLD) dan terapinya berdasarkan faktor risiko penargetan. Meski ada beberapa penelitian yang mendefinisikan berbagai manfaat agen

farmakologis untuk NAFLD, studi ini memilih dibatasi oleh populasi penelitian kecil dan periode tindak lanjut jangka pendek (Musso G., et al, 2010) Penurunan berat badan melalui modifikasi gaya hidup adalah strategi pengobatan pertama pasien NAFLD. Penurunan berat badan sering dikaitkan dengan efek menguntungkan pada beberapa komponen sindrom metabolik. Perbaikan histologis juga terjadi telah diamati, terutama yang berkaitan dengan steatosis, tetapi bukti regresi fibrosis masih kontroversial. RCT menilai efek penurunan berat badan melalui gaya hidup modifikasi pada 31 pasien NASH selama periode 48 minggu menunjukkan peningkatan yang signifikan di NASH skor aktivitas histologis mengikuti berat rata-rata kehilangan 9,3%, tetapi gagal menunjukkan perubahan yang signifikan fibrosis. (Promrat K., et al, 2010)

- Sirosis terkait autoimun

Kira-kira 40% pasien dengan hepatitis autoimun mengembangkan sirosis di bawah terapi saat ini (Roberts SK., et al, 1996). Meskipun kursus bervariasi tergantung pada periode pengamatan, kejadian tahunan sirosis diperkirakan 3% per tahun (Czaja AJ., et al, 2010). Beberapa penelitian belum hanya menunjukkan efek antifibrotik dari terapi immunosupresif tetapi memiliki hepatitis autoimun juga memperkuat hubungan antar indeks peradangan hati dan perkembangan hati fibrosis (Mohamadnejad M., et al, 2005)

- Sirosis terkait virus

Hepatitis B kronis (CHB) merupakan penyakit yang signifikan di seluruh dunia masalah karena pasien CHB mengembangkan sirosis dan karsinoma

hepatoseluler. Perawatan standar termasuk pegilasi IFN- α dan nukleos(t)ide analog (KASL, 2016). Beberapa penelitian telah menunjukkan bahwa virus hepatitis B (HBV) Penekanan DNA dikaitkan dengan biokimia dan tanggapan histologis. Saat ini ada bukti bahwa penanda pengganti ini berkorelasi dengan peningkatan hasil klinis jangka Panjang (Liaw YF., et al, 2013). Pasien dengan sirosis kompensasi dan hepatitis C kronis (CHC) mendapat manfaat dari pengobatan antiviral berbasis IFN. Pemberantasan virus dapat dicapai hingga 40% pasien dengan genotipe 1, dan pada 70% pasien dengan genotipe 2 atau 3, mengurangi risiko pengembangan sirosis, dekompensasi hati, dan karsinoma hepatoseluler. (Everson GT., 2005)

- Sirosis Bilier Primer

Sirosis bilier primer (PBC) adalah penyakit inflamasi atau peradangan hati kronis dengan karakteristik progresif lambat dan merupakan penyakit hati kolestatik yang tidak diketahui dan umumnya terjadi pada wanita paruh baya. (Lindor KD., et al, 2009)

- Hematokromatosis

Beberapa penelitian telah mengidentifikasi regresi fibrosis dan pembalikan sirosis menggunakan biopsi hati setelah proses mengeluarkan darah pada pasien dengan hemochromatosis herediter (Bacon BR., et al, 2011). Studi terbaru yang membahas reversibilitas fibrosis hati atau sirosis menilai hasil histologis mengikuti venesection di 36 kasus homozigot C282Y dengan fibrosis F3 atau F4 yang didokumentasikan pada biopsi indeks. 36 pasien terdaftar dari homozigot C282Y dengan fibrosis atau sirosis parah (fibrosis F3 atau F4, dipentaskan sesuai dengan

sistem penilaian METAVIR). Saat mendefinisikan regresi fibrosis sebagai penurunan pada setidaknya 2 unit METAVIR, fibrosis menurun di sembilan dari 13 unit pasien (69%) dengan stadium F3 dan delapan dari 23 pasien (35%) dengan fibrosis stadium F4 (Falize J., et al, 2006)

2.1.4 Patofisiologi

Hati memainkan peran penting dalam sintesis protein seperti albumin, faktor pembekuan, faktor pelengkap dan detoksifikasi dan penyimpanan vitamin A. Ini berpartisipasi dalam metabolisme lipid dan karbohidrat. Sirosis adalah sering diikuti oleh hepatitis dan steatosis (perlemakan hati) independen dari penyebabnya. Jika penyebabnya teratasi saat ini tahap, perubahan sepenuhnya dapat dibalik. Pada sirosis, perkembangan jaringan parut menggantikan parenkim normal dan memblokir aliran portal darah ke organ dan mempengaruhi fungsi normal. Penelitian menunjukkan pentingnya peran sel bintang dalam perkembangan sirosis yang umumnya menyimpan vitamin A. Kerusakan parenkim hati karena peradangan, mengaktifkan sel bintang dan meningkatkan fibrosis dan menghalangi aliran darah di sirkulasi. Itu pembentukan pita jaringan fibrosa memisahkan hepatosit nodul yang menggantikan seluruh arsitektur hati. Fibrosis dimulai dengan aktivasi sel stellata dan Sel Kupffer, kerusakan hepatosit dan trombosit teraktivasi juga terlibat. Sel bintang diaktifkan oleh berbagai sitokin dan reseptornya, perantara oksigen reaktif, sinyal autokrin, dan sinyal parakrin. Di Pada tahap awal aktivasi, sel bintang yang membengkak hilang retinoid dengan regulasi reseptor untuk fibrogenik dan sitokin proliferasi seperti mengubah faktor pertumbuhan $\beta 1$ (TGF- $\beta 1$) (mediator fibrogenik kuat) dan turunan platelet faktor pertumbuhan (PDGF).

Sel inflamasi menyebabkan fibrosis karena sekresi sitokin. Kolagen (tipe I dan III) dan fibronektin menggantikan matriks normal dalam ruang Disse. Fibrosis sub endotel menyebabkan hilangnya fungsi endotel dan merusak fungsi hati. (Suva, 2018)

2.1.5 Etiologi

Sirosis dapat timbul sebagai akibat dari penyakit eksogen toksik, infeksius, toksik / alergi, imunopatologi / autoimun, atau proses vaskular atau kesalahan bawaan metabolisme. Penyebab sirosis tersering di Jerman adalah penyakit hati berlemak alkoholik dan non-alkohol serta hepatitis virus (B atau C). Di antara penyebab ini, yang paling umum dari semuanya adalah penyakit hati berlemak alkoholik, yang menyebabkan 8619 kematian di Jerman (8,9 kematian per 100.000 penduduk) pada tahun 2009 dan karenanya menempati peringkat di antara 20 penyebab kematian teratas negara. Sirosis semakin penting sebagai masalah kesehatan masyarakat: jumlah kematian akibat sirosis per 100.000 penduduk dua kali lipat dari 5 di tahun 1980 menjadi 9,9 di tahun 2005 (Statistisches Bundesamt, 2011). Studi otopsi telah mengungkapkan penyakit hati berlemak pada 70% orang yang kelebihan berat badan dan pada 35% orang dengan berat badan normal. Mereka juga mengungkapkan sirosis 18,5% penderita diabetes kelebihan berat badan (Neuschwander-tetri BA, 2003) 0,5% dari populasi Jerman secara kronis terinfeksi virus hepatitis B, dan 0,5% dengan virus hepatitis C (Robert-Koch-Institut, 2011)

2.1.6 Kriteria Diagnostik

- Tes Serologis

Aspartate aminotransferase (AST), Alanine transaminase (ALT), Alkaline phosphatase (ALP), bilirubin, prothrombin waktu, Gamma-glutamyl transpeptidase, albumin, imunoglobulin terutama IgG, tingkat kreatinin, tingkat natrium, Natrium yang rendah menandakan penyakit hati yang parah akibat berlebihan terapi diuretik atau pembersihan air bebas yang rusak . Albumin menurun di bawah 28 g / l, kreatinin serum meningkat konsentrasi meningkat di atas 130 $\mu\text{mol} / \text{l}$ dan waktu protrombin diperpanjang.

- Uji Histologis

Biopsi hati dianggap sebagai standar emas untuk diagnosis dan tingkatan histologis berurutan dari fibrosis dan ke mengkonfirmasi jenis dan tingkat keparahan penyakit hati. Noda adalah diperlukan untuk pengukuran tembaga dan besi untuk mengkonfirmasi diagnosis penyakit Wilson atau kelebihan zat besi dan noda imunositokimia mendeteksi virus, saluran empedu dan struktur angiogenik.

- Teknik Radiologi

1. Pemeriksaan USG

Untuk mendeteksi perubahan ukuran, bentuk hati dan untuk mendeteksi karsinoma hepatoseluler. Perubahan lemak dan fibrosis menghasilkan tingkat *echogenicity* yang tinggi. Pada sirosis, mungkin ada menjadi distorsi arsitektur vaskular arteri dan nodularitas marginal permukaan hati. Patensi dari vena portal dan hepatic dievaluasi. Elastografi adalah digunakan untuk diagnosis dan

pemantauan tindak lanjut untuk menghindari biopsi hati.

2. Pemindaian Tomografi Terkomputerisasi (CT Scan)

Pemindaian kontras fase arteri yang ditingkatkan penting dalam deteksi karsinoma hepatoseluler.

3. Endoskopi

Untuk deteksi dan pengobatan hipertensi portal gastropati dan varises.

4. Scan Pencitraan Resonansi Magnetik (MRI)

Untuk diagnosis tumor jinak (hemangioma). Angiografi resonansi magnetik menunjukkan anatomi vaskular dan resonansi magnetic kolangiografi menunjukkan pohon bilier. (Kumar P., et al, 2009; Cameron GR., et al, 1936; Grant A., et al, 1999; Udell JA., et al, 2012)

2.1.7 Gejala dan Komplikasi

Pada tahap awal sirosis biasanya tidak ada gejala. Kondisi progresif itu menyebabkan gejala seperti kehilangan nafsu makan, Kelelahan, Mual, Berat badan turun, sakit perut, Pembuluh darah seperti laba-laba, gatal parah dan bermacam-macam komplikasi adalah sebagai berikut:

1. Gangguan fungsi metabolisme dan endokrin: Penyakit kuning
2. Splenomegali akibat hipertensi portal.
3. Gangguan hematologis seperti trombositopenia.
4. Varises gastrointestinal.
5. Asites komplikasi parah akibat portal hipertensi.
6. Peritonitis bakterial spontan.
7. Karsinoma hepatoselular.

8. Ensefalopati hati.
9. Hiperonatremia.
10. Sindrom hepatorenal.
11. Spider angiomas karena penurunan estradiol degradasi di hati. (Cameron GR, et al., 1936)

2.2 Kolelitiasis

2.2.1 Defenisi

Batu empedu dapat terbentuk sebagai akibat dari banyak jenis gangguan. Dua kategori utama batu empedu dapat diidentifikasi menurut komposisi kimia utamanya: kolesterol dan batu pigmen. Supersaturasi bilier tidak fisiologis dari hipersekreksi kolesterol, hipomotilitas kandung empedu dan akumulasi gel musin berkontribusi pada pembentukan kolesterol batu empedu, sedangkan batu pigmen hitam berasal pengendapan kalsium hidrogen bilirubinate dimana pigmen kejenuhan dan pengendapan garam anorganik, fosfat dan kalsium bikarbonat mempercepat nukleasi. Supersaturasi pigmen sering terjadi pada gangguan hemolitik, siklus enterohepatik dari bilirubin dan ileum tak terkonjugasi gangguan dan / atau pembedahan (Carey MC., 1993). Ada juga tipe batu empedu utama yang ketiga, sangat umum di Asia Timur: batu pigmen coklat, yang terbentuk di empedu saluran karena stasis empedu, parasit, polimerisasi yang tidak lengkap kalsium hidrogen bilirubinate, asam lemak jenuh dan infeksi bakteri dengan hidrolisis enzimatis dari bilier lemak. Pada populasi umum, salah satu faktor risiko utama untuk mengembangkan batu empedu adalah jenis kelamin: batu empedu lebih umum di wanita dibandingkan pria. Faktor lainnya adalah usia, gen, ras beban

penyakit batu empedu mewabah di Indian Amerika (60-70%), penurunan pada orang Hispanik yang berasal dari India campuran dan selanjutnya berkurang pada orang kulit hitam Amerika (Shaffer EA., 2006). Tambahan faktor obesitas, penurunan berat badan yang cepat, intoleransi glukosa, resistensi insulin, beban glikemik makanan tinggi, penggunaan alkohol, diabetes mellitus, hipertrigliseridemia, obat-obatan, kehamilan.

2.2.2 Epidemiologi

Batu empedu sangat sering terjadi dengan kejadian 10-15% kasus populasi orang dewasa. Mayoritas orang yang menderita batu empedu asimtomatik. Dalam studi post-mortem, sekitar 90% orang dengan batu empedu tidak mengalami gejala selama mereka seumur hidup (Beckingham, 2020).

2.2.3 Klasifikasi

Batu empedu dapat diklasifikasikan sebagai (Chandrashekhar *et al.*, 2020):

- 1) Batu kolesterol (kolesterol soliter — menjalar membentuk kristal) 6% umum, seringkali soliter.
- 2) Batu campuran adalah 90% umum. Ini mengandung kolesterol, garam kalsium dari fosfat karbonat, palmitat, protein, dan memiliki banyak segi.
- 3) Batu pigmen berukuran kecil, hitam atau hitam kehijauan, banyak. Seringkali mereka bisa seperti lumpur.

Ada tiga jenis batu empedu yaitu batu kolesterol, batu pigmen hitam dan batu pigmen coklat. Itu komposisi batu empedu biasanya bervariasi dan

mengandung komponen kalsium karbonat, fosfat, bilirubin dan palmitat, fosfolipid, glikoprotein dan mukopolisakarida. Untuk batu kolesterol, komponen utamanya adalah kolesterol. Untuk pigmen hitam Pada batu, komponen utamanya adalah pigmen bilirubin dan untuk batu pigmen coklat komponen utamanya adalah kalsium bilirubin (Teoh, Hospital and Kong, 2020)

Tiga faktor diyakini bertanggung jawab atas pembentukan batu kolesterol. Ini termasuk komposisi empedu yang berubah, nukleasi kristal kolesterol dan gangguan fungsi kandung empedu. Kolesterol tidak larut dalam air dan tergantung pada kelarutan dalam empedu apakah ada cukup garam empedu dan fosfolipid. Bila ada kelebihan kolesterol atau berkurangnya garam empedu atau fosfolipid, maka nukleasi kristal kolesterol dapat terjadi yang mengarah ke pembentukan lumpur dan batu. Di hadapan fungsi kandung empedu normal, itu kantong empedu masih mampu mengosongkan mikrokristal, lumpur, dan kotoran ini. Namun, jika terjadi gangguan fungsi kandung empedu, kemudian zat tersebut akan berfungsi sebagai nidus untuk pembentukan batu empedu. Oleh karena itu, risiko pembentukan batu empedu meningkat pada penderita Stasis kandung empedu seperti pada nutrisi parenteral jangka panjang dan wanita hamil (Van Bodegraven et al., 1998).

Batu pigmen hitam mencapai sekitar 10% dari semuanya batu empedu. Mereka terbentuk ketika ada kelebihan empedu tak terkonjugasi sebagai akibat dari peningkatan sirkulasi enterohepatik bilirubin, karena kerusakan sel darah merah yang berlebihan. Itu Peningkatan konsentrasi bilirubin dalam hasil empedu dalam pengendapan kalsium bilirubinate membentuk batu berpigmen hitam. Batu ini paling sering terlihat pada penderita kronis anemia hemolitik (misalnya sferositosis herediter, penyakit sel sabit, b-

thalassemia), eritropoiesis yang tidak efektif (misalnya anemia pernisiiosa) dan sirosis hati. Pasien dengan penyakit ileal (misalnya penyakit Crohn), kolektomi total atau reseksi ileum yang diperpanjang mengalami gangguan usus penyerapan garam empedu dan peningkatan insiden batu empedu. Ini mungkin batu kolesterol karena hilangnya garam empedu tertentu transporter di ileum terminal, mengakibatkan garam empedu yang berlebihan ekskresi dalam feses dan kolam garam empedu yang berkurang. Namun, dalam beberapa pasien perubahan ini dapat menyebabkan pembentukan pigmen batu empedu karena peningkatan pengiriman garam empedu ke usus besar meningkatkan kelarutan bilirubin tak terkonjugasi, sehingga meningkatkan konsentrasi bilirubin dalam empedu. Penderita kistik fibrosis juga memiliki malabsorpsi asam empedu dan sekitar 20-30% pasien akan mengembangkan batu empedu.

Batu pigmen coklat berbeda dengan jenis batu empedu lainnya bahwa mereka mendominasi di daerah lain dari saluran empedu, terutama saluran intrahepatik, serta di dalam kantong empedu. Mereka kebanyakan terlihat di Asia Tenggara dan biasanya terkait dengan infestasi parasit (*Clonorchis sinensis*, *Ascaris* spp.) dan stasis saluran empedu, dan *Escherichia coli* sekunder infeksi (Beckingham, 2020).

2.2.4 Patofisiologi

Empedu adalah larutan kompleks bilirubin (produk sampingan dari warna merah tua sel darah), kolesterol, asam lemak dan berbagai mineral. Kapan satu atau lebih komponen utama hadir lebih dari itu larutan menjadi jenuh dan kristal kolesterol bisa bentuk di dalam empedu yang akhirnya bergabung membentuk

kolesterol atau batu empedu 'campuran' (kolesterol / bilirubin). Kolesterol supersaturasi dapat terjadi akibat sekresi hati yang berlebihan kolesterol atau penurunan sekresi garam empedu di hati. Selesai 90% pasien, kejenuhan akibat perubahan hati metabolisme kolesterol. Mucin yang disekresikan oleh dinding kandung empedu berfungsi sebagai nidus dan bertindak sebagai pro-nukleasi (mempromosikan kristalisasi) protein. Hilangnya motilitas kandung empedu dan sfingterik berlebihan kontraksi juga terlibat dalam pembentukan batu empedu. Hipomotilitas ini menyebabkan stasis empedu yang berkepanjangan (pengosongan kandung empedu yang tertunda), bersama dengan penurunan fungsi reservoir. Jika situasinya bertahan cukup lama, kristal-kristal itu menyatu pembentukan lumpur empedu dan selanjutnya batu empedu. (Beckingham, 2020)

2.2.5 Faktor Resiko

Seperti kebanyakan penyakit, perkembangan batu empedu adalah campuran faktor genetik dan lingkungan. Pasien dengan kolelithiasis sering memiliki sejarah keluarga yang kuat dengan batu empedu yang terjadi tiga kali lebih sering pada kerabat tingkat pertama daripada pada pasangan atau kontrol yang tidak terkait. Batu empedu paling umum pada populasi Eropa dan Amerika putih dan paling tidak umum pada orang Kulit Hitam Afrika. Tingkat menengah ditemukan pada populasi Asia. Prevalensi tertinggi terlihat pada populasi asli Amerika, dengan prevalensi sekitar 60% dalam populasi India Pima di Arizona Selatan. Jenis kelamin perempuan (10:1 perempuan: laki-laki), kehamilan sebelumnya dan riwayat keluarga penyakit batu empedu sangat berkorelasi dengan kolelithiasis. Berkurangnya motilitas kantong empedu umumnya terlihat selama kehamilan

dengan insiden kolelithiasis 10e15 kali lebih tinggi terlihat pada wanita yang telah memiliki anak. Lumpur biliary ditemukan pada 5-30% wanita hamil dan definitif batu empedu dalam 5%. Sejumlah proses penyakit dapat mengakibatkan supersaturasi kolesterol dalam empedu, termasuk penurunan berat badan yang cepat pada pasien obesitas morbidly, nutrisi parenteral total dan obat-obatan yang mempromosikan sekresi kolesterol ke empedu, misalnya fibrates. Faktor risiko lainnya termasuk asupan lemak dan karbohidrat diet tinggi, gaya hidup menetap, diabetes melitus tipe 2 dan dislipidaemia (peningkatan trigliserida dan HDL rendah). Diet tinggi lemak dan karbohidrat membuat pasien cenderung obesitas, yang meningkatkan sintesis kolesterol, sekresi empedu kolesterol dan suprasaturasi kolesterol. Wanita dengan indeks massa tubuh di atas 45 memiliki insiden batu empedu tujuh kali lipat lebih tinggi dibandingkan dengan wanita non-obesitas. Namun, korelasi langsung antara asupan lemak diet tinggi dan risiko kolelithiasis belum secara langsung ditetapkan. (Beckingham, 2020)

2.2.6 Kriteria Diagnostik

Pada pasien dengan gejala batu empedu, hasil laboratorium biasanya normal dan dapat menyingkirkan komplikasi penyakit batu empedu. Diagnosis banding lain dari penyakit batu empedu yang rumit termasuk penyakit tukak lambung, pielonefritis, sisi kanan divertikulitis dan obstruksi usus. (Teoh, Hospital and Kong, 2020):

a. Penilaian Laboratorium

Tes darah bila diindikasikan mungkin termasuk hitung darah lengkap, tes fungsi hati, amilase, lipase, kultur dan sensitivitas.

b. Pencitraan

- Foto polos abdomen

Batu empedu berwarna radio-lusen tergantung pada komposisinya. Untuk batu kolesterol, sekitar 15% adalah radio-opak. Sedangkan untuk batu pigmen hitam, 60% adalah radio-opaque dan batu pigmen coklat tidak pernah radio-opaque. Sinar-X juga bisa dianggap sebagai aturan keluar diagnosis banding.

- Ultrasonografi (USG)

USG tetap menjadi prosedur pilihan untuk diagnosis batu empedu. Ini memiliki sensitivitas dan spesifisitas yang tinggi untuk diagnosis batu empedu lebih dari 2 mm. Ini juga murah, tidak invasif dan dapat dilakukan sebagai prosedur samping tempat tidur (Bortoff et al., 2000). Temuan karakteristik adalah gema yang sangat reflektif dari permukaan batu empedu dengan bayangan posterior yang ditandai. USG juga memungkinkan untuk penilaian duktus empedu komunis proksimal tetapi duktus empedu distal mungkin terhalang oleh gas usus.

- *Computed Tomography (CT)* dan *Magnetic Resonance Cholangiopancreatography (MRCP)*

CT dan MRCP adalah metode yang dapat diandalkan untuk mengevaluasi sistem bilier. CT memungkinkan visualisasi batu empedu tetapi lebih sedikit sensitif dibandingkan USG dalam mendeteksi batu empedu. CT berguna untuk membedakan striktur jinak dan ganas, dan untuk menggambarkan adanya invasi saluran arteri dan vena mayor, limfadenopati regional dan metastasis hati di bilier kompleks keganasan. Di sisi lain, MRCP lebih unggul dalam menilai saluran empedu dan kandung empedu. Ini memberikan > 90% akurasi dalam diagnosis batu saluran empedu yang umum (Adamek et al., 1998). Sensitivitasnya lebih rendah

untuk batu yang ukurannya lebih kecil. MRCP juga memungkinkan penilaian mengelilingi organ dan jaringan lunak. Oleh karena itu, ini adalah modalitas yang sangat baik untuk evaluasi striktur dan persediaan tak tentu informasi tentang adanya massa pankreas, kelenjar getah bening atau massa hati.

- Kolesistografi oral

Jenis investigasi ini jarang dilakukan saat ini karena fungsinya telah digantikan dengan munculnya USG, CT dan MRCP. Namun, ini tetap sebagai metode yang sangat baik untuk mendeteksi batu empedu, menilai patensi saluran kistik dan kontraktilitas kandung empedu. Namun, kolesistografi oral tidak dapat menilai organ yang berdekatan dan kandung empedu mungkin tidak selalu terlihat (Bortoff et al., 2000).

- Skintigrafi hepatobilier

Skintigrafi hepatobilier adalah jenis pencitraan diagnostik yang menggunakan asam iminodiacetic radioaktif (HIDA) sebagai substrat, untuk mengevaluasi sistem bilier dan hati (Tulchinsky, 2010). Setelah injeksi intravena, HIDA diekskresikan dari hati ke dalam intrahepatic saluran, saluran empedu komunis, kantong empedu dan duodenum. Oleh karena itu, indikasi paling umum di kantong empedu adalah konfirmasi diagnosis kolesistitis akut dan evaluasi penyakit kandung empedu fungsional. Ini juga diindikasikan untuk evaluasi kebocoran empedu dan obstruksi bilier. Pada kolesistitis akut, saluran kistik sering tersumbat dan tidak ada aktivitas pelacak di kantong empedu.

- Ultrasonografi endoskopi (EUS)

EUS jarang dilakukan hanya untuk penilaian batu empedu, tetapi lebih sering digunakan untuk penilaian batu saluran empedu atau penyebab lain dari

ikterus obstruktif. Sensitivitas EUS untuk batu empedu sedikit lebih baik daripada untuk MRCP (97% vs 87%, $P = 0,006$) tetapi spesifisitasnya serupa (masing-masing 90% vs 92%, $P = 0,42$) (Garrow et al., 2007). ERCP dengan batu pengangkatan juga dapat dilakukan dalam sesi yang sama dengan EUS jika batu saluran empedu terdeteksi. Selanjutnya jika ada kecurigaan keganasan pankreas, sitologi aspirasi jarum halus dapat dilakukan untuk mengkonfirmasi kecurigaan tersebut (Madhoun et al., 2013).

- Kolangiopankreatografi retrograde endoskopik (ERCP)

Demikian pula, ERCP jarang dilakukan untuk menilai keberadaan batu empedu. Sebaliknya, ini sering digunakan sebagai modalitas terapeutik kondisi pankreas-bilier jinak dan ganas (Adler et al., 2005). Namun, selama kolangiogram, patensi duktus kistik dapat dinilai dan keberadaan batu empedu dapat digambarkan. Namun demikian, ERCP sebagai modalitas diagnostik adalah yang terbaik dihindari karena dikaitkan dengan risiko pankreatitis yang kecil namun terlihat.

2.2.7 Komplikasi

Namun, kondisi tersebut dapat berkembang dan dapat mengakibatkan berbagai komplikasi (Beckingham, 2020):

- Obstruksi saluran kistik oleh batu di kantong Hartmann bisa menyebabkan kandung empedu yang tegang dan empuk terisi lendir (mucocoele).
- Jika kantong empedu yang tersumbat terinfeksi, kandung empedu mungkin terisi dengan nanah (empiema) yang muncul secara klasik dengan lebih tinggi, demam berayun, WCC meningkat dan meningkat secara signifikan CRP (> 50).

- Kantong empedu yang meradang mungkin melekat pada lengkung usus yang berdekatan (duodenum, jejunum atau usus besar) dan akhirnya pecah ke dalamnya, mengeluarkan isinya. Jarang, batu besar melewati dinding kantong empedu ke dalam saluran pencernaan dapat menyebabkan obstruksi usus halus disebut sebagai ileus batu empedu, atau Bouveret's sindrom jika duodenum terlibat menyebabkan lambung obstruksi outlet.