

BAB I

PENDAHULUAN

I.1. Latar Belakang

Penyakit hati kronik merupakan tantangan utama dunia kesehatan karena menyebabkan berbagai komplikasi serius seperti hipertensi portal, asites, perdarahan varises, dan ensefalopati hepatik. Perjalanan klinis penyakit hati kronik tahap lanjut akan terbagi dalam dua tahap utama, yaitu sirosis hati kompensata dan dekompensata, dengan transisi ditandai oleh munculnya berbagai komplikasi. Istilah *compensated advanced chronic liver disease* (cACLD) mulai diperkenalkan dengan pemeriksaan non-invasif yang dapat memprediksi risiko komplikasi karena penegakan diagnosis sirosis hati secara biopsi bersifat invasif.^{1,2}

Pada pasien dengan cACLD, terdapat dua kategori yaitu *clinically significant portal hypertension* (CSPH) atau portal hipertensi signifikan secara klinis dan *non clinically significant portal hypertension* (non-CSPH) yang menentukan outcome dan kebutuhan tata laksana. Seiring semakin berkembangnya penelitian tentang sirosis, workshop Baveno VII sebagai kelanjutan dari sebelumnya mulai berfokus pada personalisasi penatalaksanaan hipertensi portal, termasuk pentingnya pengukuran gradien tekanan vena hepatik (HVPG) sebagai standar baku emas dan penggunaan alat non-invasif seperti *transient elastography* untuk penegakan diagnosis CSPH.^{1,2} Pendekatan ini mendorong tata laksana yang lebih individual dan berbasis stratifikasi risiko menggunakan alat diagnostik non-invasif.

Salah satu komplikasi utama dari CSPH adalah varises esofagus, yang sebagian besar terjadi akibat hipertensi portal yang berhubungan dengan fibrosis hati lanjut dan sirosis. Prevalensi varises esofagus pada sirosis hati di Eropa sekitar 60,1% dengan angka kesintasan (*survival rate*) 5 tahun adalah 49,7%.³ Di Asia Timur, prevalensi varises esofagus mencapai 74,7%.⁴ Sedangkan di Indonesia, data prevalensi masih belum lengkap, tetapi terakhir dilaporkan di Jakarta mencapai 57,4% yang dibagi menjadi 2 kategori, yaitu derajat ringan (23,6%) dan derajat berat (33,8%).⁵

Risiko perdarahan saluran cerna yang berpotensi fatal karena varises esofagus membutuhkan diagnosis dan stratifikasi derajat varises secara tepat waktu. Surveilans endoskopi saluran cerna tetap menjadi baku emas untuk deteksi varises esofagus; namun, prosedur ini bersifat invasif dan membutuhkan sumber daya yang besar, sehingga diperlukan alternatif non-invasif yang akurat.⁶⁻⁸

Pengembangan penanda non-invasif untuk skrining varises esofagus dalam dua dekade terakhir telah menjadi fokus utama pada manajemen penyakit hati kronik, terutama untuk mengurangi jumlah endoskopi yang tidak perlu pada kasus sirosis kompensata.^{7,9,10} Penanda non-invasif mampu mengidentifikasi pasien risiko rendah tanpa varises besar yang membutuhkan intervensi, sehingga efisiensi skrining menjadi lebih baik dan biaya kesehatan berkurang secara signifikan.^{11,12} Fibrosis hati atau *liver stiffness measurement* (LSM) sebagai penanda non-invasif untuk skrining varises

esofagus masih memiliki beberapa keterbatasan, seperti pada pasien dengan ascites, nodul hati, ataupun peningkatan kadar transaminase.

Naveen dkk hanya mendapatkan nilai akurasi diagnostik 81.7% dari LSM yang berhubungan dengan hipertensi portal dan varises esofagus, sehingga masih diperlukan pemeriksaan atau penanda lain untuk meningkatkan nilai akurasi diagnostik hipertensi portal.¹³ Nilai LSM tidak semata-mata mencerminkan derajat fibrosis, tetapi juga dipengaruhi oleh berbagai gaya mekanis intrahepatal seperti tekanan hidrostatik dan kongesti vaskular, yang dapat menurunkan akurasi diagnostiknya.¹⁴

Meskipun LSM dapat digunakan sebagai metode non-invasif dalam stratifikasi risiko hipertensi portal dan varises esofagus, akurasi diagnostiknya masih terbatas terutama pada grey zone (LSM 15–25 kPa) di mana sekitar 40–60% pasien cACLD tidak dapat diklasifikasikan secara definitif memiliki atau tidak memiliki CSPH. Hal ini menunjukkan bahwa LSM saja belum cukup optimal untuk memprediksi kejadian varises esofagus, sehingga diperlukan modalitas non-invasif tambahan yang dapat melengkapi informasi prognostik dari LSM.^{10,15,16}

Pengukuran kekakuan limpa atau *spleen stiffness measurement* (SSM) sebagai kemajuan terbaru yang memiliki peran potensial dibandingkan dengan elastografi, bersama dengan beberapa parameter non-invasif laboratorium yang sudah digunakan, seperti skor EVendo, jumlah trombosit, klasifikasi Child-Pugh, dan indeks seperti FIB-4. Ma dkk dan Hu dkk telah menunjukkan akurasi diagnostik yang tinggi dari SSM untuk mendeteksi hipertensi portal dan varises esofagus, bahkan seringkali lebih unggul dibandingkan pengukuran kekakuan hati dalam hal sensitivitas dan spesifisitas.^{6,8}

Pemeriksaan SSM muncul sebagai pemeriksaan yang menjanjikan, karena secara patofisiologis mencerminkan kongesti limpa akibat hipertensi portal secara lebih langsung dibandingkan kekakuan hati. Hal ini menunjukkan SSM mungkin memiliki nilai akurasi diagnostik yang lebih tinggi dan bisa memberikan peluang untuk stratifikasi risiko dan dapat mengurangi ketergantungan pada prosedur endoskopi untuk pemantauan dan skrining rutin.⁶

Jachs dkk dalam penelitiannya mendapatkan bahwa pengukuran kekakuan limpa menggunakan *vibration-controlled transient elastography* pada 100 Hz berhubungan dengan CSPH pada pasien dengan cACLD.¹⁷ Kekakuan limpa terbukti berkorelasi dengan hipertensi portal dan memiliki daya prediksi yang serupa dengan pengukuran kekakuan hati. Saat kekakuan limpa dikombinasikan dengan kekakuan hati, jumlah trombosit, dan BMI dapat meningkatkan akurasi diagnostik secara signifikan lebih tinggi daripada berbagai model sebelumnya.

Berbagai parameter indeks non invasif ini dinilai tidak hanya dalam mendeteksi keberadaan varises esofagus, namun juga berperan memprediksi risiko perdarahan varises yang merupakan salah satu penyebab mortalitas tertinggi pada sirosis. Studi-studi terbaru menunjukkan akurasi yang cukup tinggi dari kombinasi parameter tersebut, serta potensi untuk digunakan dalam stratifikasi risiko secara individual di klinik maupun rumah sakit.^{10,15,16}

Namun demikian, data mengenai hubungan antara derajat kekakuan limpa dengan kejadian varises esofagus pada populasi Asia Tenggara, khususnya Indonesia yang didominasi etiologi hepatitis B masih sangat terbatas. Oleh karena itu, penelitian ini bertujuan untuk menganalisis hubungan derajat kekakuan limpa dengan kejadian varises

esofagus pada pasien penyakit hati kronik tahap lanjut dan sekaligus memperbaiki strategi skrining non-invasif pada kelompok populasi ini.

I.2. Rumusan Masalah

Berdasarkan uraian dalam latar belakang masalah di atas, dapat dirumuskan pertanyaan sebagai berikut:

Apakah terdapat hubungan antara derajat kekakuan limpa yang diukur dengan elastografi dan kejadian varises esofagus yang dinilai melalui endoskopi pada pasien penyakit hati kronik tahap lanjut?

I.3. Tujuan Penelitian

I.3.1. Tujuan Umum

Menganalisis hubungan antara derajat kekakuan limpa yang diukur dengan elastografi dan kejadian varises esofagus yang dinilai pada pasien penyakit hati kronik tahap lanjut.

I.3.2. Tujuan Khusus

- Mengidentifikasi karakteristik klinis, laboratorium, dan status *Child-Pugh* penyakit hati kronik tahap lanjut dengan dan tanpa varises esofagus.
- Menganalisis faktor-faktor yang berhubungan dengan kejadian varises esofagus pada pasien penyakit hati kronik tahap lanjut.
- Menilai hubungan antara derajat kekakuan limpa dengan kejadian varises esofagus pada pasien penyakit hati kronik tahap lanjut.
- Menilai hubungan antara derajat kekakuan limpa dengan derajat varises esofagus (grade 1, 2, dan 3) pada pasien penyakit hati kronik tahap lanjut.

I.4. Manfaat Penelitian

I.4.1. Manfaat Akademik

Memberikan data ilmiah mengenai hubungan antara derajat kekakuan limpa yang diukur dengan elastografi dan kejadian varises esofagus pada pasien penyakit hati kronik tahap lanjut, khususnya pada populasi dengan dominasi etiologi hepatitis B di Indonesia. Hasil penelitian ini dapat menjadi acuan dan dasar pengembangan penelitian selanjutnya di bidang hepatologi dan gastroenterologi, terutama terkait peran *spleen stiffness measurement* (SSM) sebagai modalitas skrining non-invasif varises esofagus.

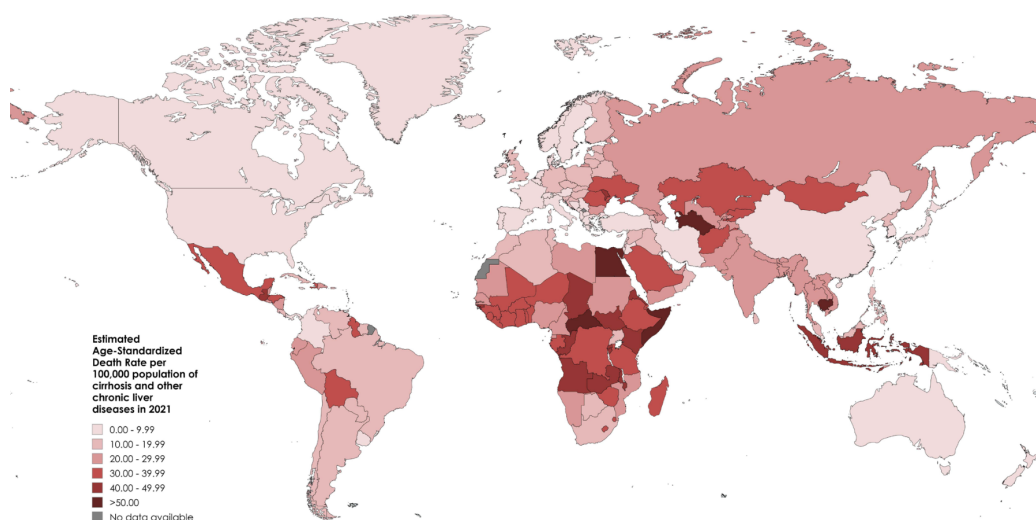
I.4.2. Manfaat Klinis

Hasil penelitian ini diharapkan dapat menjadi referensi dalam pengembangan strategi skrining non-invasif varises esofagus menggunakan pengukuran kekakuan limpa, sehingga dapat membantu pengambilan keputusan klinis terkait kebutuhan endoskopi surveilans pada pasien penyakit hati kronik tahap lanjut. Dengan demikian, diharapkan efisiensi tata laksana meningkat, prosedur endoskopi yang tidak perlu dapat dikurangi, dan kualitas pelayanan bagi pasien penyakit hati kronik di Indonesia dapat lebih optimal.

I.5. Tinjauan Pustaka

I.5.1. Penyakit Hati Kronik

Penyakit hati kronik / *Chronic liver disease* (CLD) mencakup spektrum luas gangguan hepatik yang ditandai oleh peradangan berkelanjutan, fibrogenesis, dan penurunan fungsi hati secara progresif. Di Asia Tenggara, khususnya Indonesia, memiliki jumlah kasus insiden tertinggi sekitar 14 juta kasus, kematian 460 ribu kasus yang terkait dengan sirosis hati dan penyakit hati kronik lainnya.^{18,19}



Gambar 1. Epidemiologi global penyakit hati kronik.¹⁹

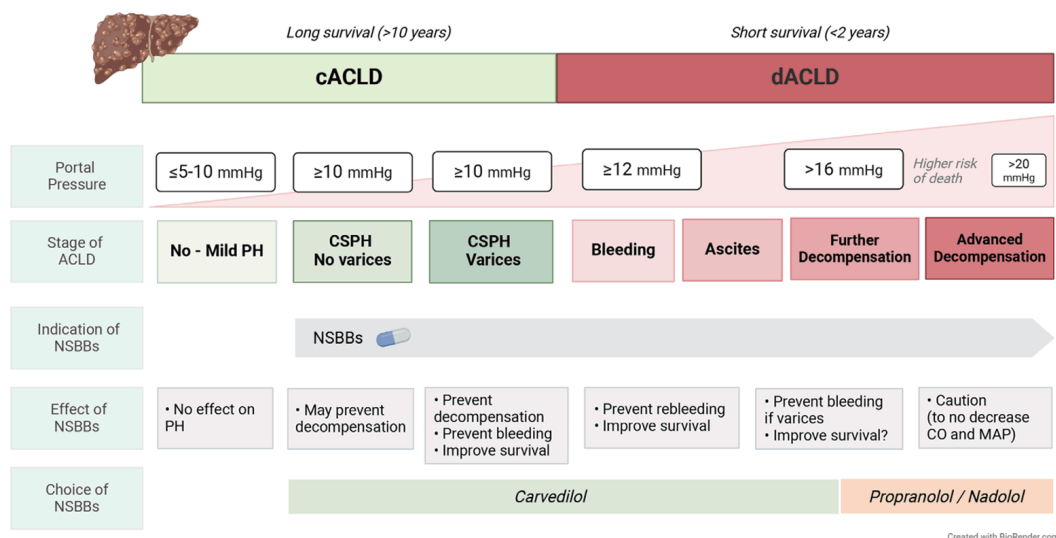
Dalam beberapa dekade terakhir, epidemiologi global menempatkan hepatitis virus B (HBV) dan hepatitis virus C (HCV), penyalahgunaan alkohol, dan penyakit perlemakan hati non-alkoholik (NAFLD) sebagai penyebab paling menonjol dari CLD di seluruh dunia. Etiologi-etologi ini telah berkontribusi terhadap peningkatan morbiditas dan mortalitas sambil menimbulkan beban klinis dan ekonomi yang signifikan bagi sistem kesehatan.¹⁸

Pada CLD, cedera hati berulang memicu mekanisme perbaikan fibrotik, yang berujung pada sirosis sebagai tahap akhir yang tidak dapat dibalik ditandai dengan

distorsi arsitektur dan regenerasi nodular jaringan hepatik. Seiring perkembangan sirosis, aliran darah portal menjadi terhambat, menyebabkan hipertensi portal dan berbagai dampak sistemik. Patogenesis sirosis dan komplikasi terkait telah menjadi area fokus penelitian utama, terutama dengan pengembangan alat diagnostik non-invasif dan skrining untuk progresivitas penyakit.^{20–22}

Hipertensi portal tetap menjadi komplikasi penting dalam CLD, karena peningkatan tekanan vena portal menghasilkan *portosistemik shunt* dan sirkulasi kolateral, terutama di esofagus. Perubahan vaskular ini menjadi dasar bagi varises esofagus, salah satu komplikasi paling berbahaya dan mengancam jiwa dari penyakit hati jangka panjang.

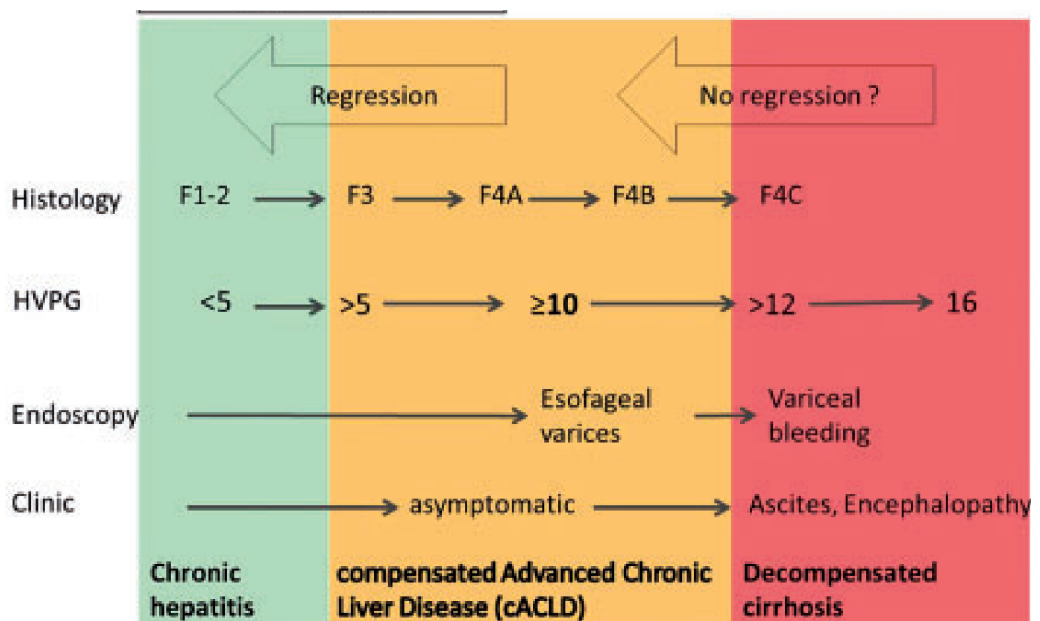
Berbagai studi klinis telah dilakukan untuk mencari nilai prediktif pengukuran kekakuan hati, biomarker serum, dan pencitraan lanjutan dalam mengidentifikasi pasien berisiko tinggi untuk pembentukan varises dan perdarahan.^{11,22,23}



Gambar 2. Progresivitas dari penyakit hati kronik dari cACLD hingga dACLD.²⁴

Perjalanan *advanced chronic liver disease* (ACLD) berlangsung secara progresif dari tahap kompensata atau *compensated ACLD* (cACLD), di mana fungsi hati masih terjaga, menuju tahap dekompensata atau *decompensated ACLD* (dACLD) yang ditandai dengan munculnya komplikasi klinis seperti asites, ensefalopati hepatik, atau perdarahan varises.²⁴

Konsep diagnosis sirosis hati kini berubah dari sekadar fibrosis histologis derajat F4 menjadi identifikasi pasien yang benar-benar berisiko mengalami komplikasi. Peningkatan tekanan portal yang bermakna secara klinis (didefinisikan sebagai HVPG ≥10 mmHg) menandai progresi ke tahap yang berisiko terhadap komplikasi klinis.²⁵ Dari rekomendasi konsensus Baveno VII yang terbaru, kekakuan hati (diukur dengan elastografi transien) lebih dari 21 kPa cukup akurat untuk mengidentifikasi pasien dengan hipertensi portal bermakna secara klinis, sehingga memungkinkan stratifikasi risiko yang sederhana dan mudah dilakukan ketika metode yang lebih canggih dan presisi tidak tersedia.^{1,2}

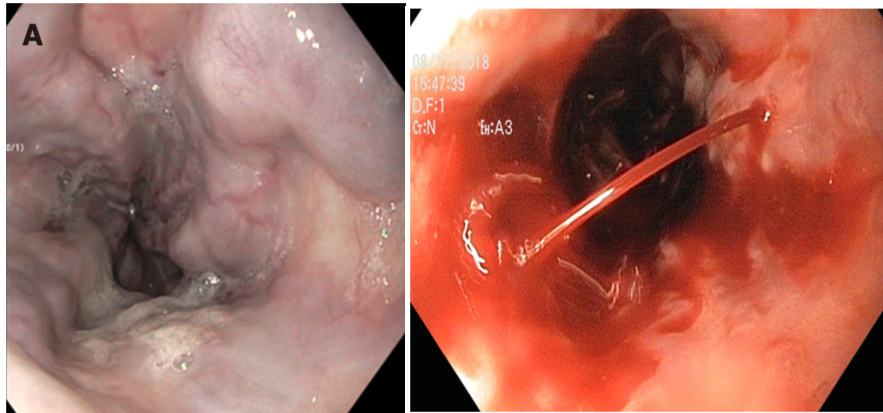


Gambar 3. Perjalanan histologi dari *Advanced Chronic Liver Disease* (ACLD).²⁵

Pedoman praktik internasional saat ini menekankan skrining rutin untuk varises esofagus pada pasien dengan sirosis hati. Terapi endoskopik, terutama ligasi varises, bersamaan dengan terapi farmakologis seperti terlipressin ataupun *beta-blocker* merupakan profilaksis primer dan sekunder untuk perdarahan varises. Berbagai meta-analisis dan studi komparatif selama dekade terakhir menggarisbawahi perbaikan hasil dengan intervensi multidisiplin yang cepat.^{11,23}

1.5.2. Varises Esofagus

Varises esofagus merupakan komplikasi berat dari penyakit hati kronik, terutama sirosis, yang muncul sebagai konsekuensi langsung dari hipertensi portal. Ketika tekanan vena portal meningkat, darah dialihkan melalui pembuluh kolateral di esofagus distal, menyebabkan pelebaran pembuluh darah submukosa yang dikenal sebagai varises. Lebih dari setengah pasien dengan sirosis akan mengalami varises esofagus dalam sepuluh tahun setelah diagnosis, dan risiko seumur hidupnya mendekati 80–90%. Varises dapat tetap tanpa gejala sampai mereka pecah, tetapi perdarahan varises merupakan kejadian yang mengancam jiwa dan berhubungan dengan angka morbiditas dan mortalitas yang tinggi.^{26–29}



Gambar 4. Varises esofagus per endoskopi. A. Varises esofagus. B. Perdarahan varises esofagus.²⁶

Identifikasi dini dan stratifikasi risiko penting untuk mencegah perdarahan varises. Beta-blocker non-selektif dan ligasi varises endoskopik adalah pilar utama profilaksis primer pada varises berukuran sedang atau besar, sedangkan pasien dengan varises kecil diuntungkan dari skrining dan pemantauan rutin.^{30,31}

Endoscopic variceal ligation (EVL) atau ligasi varises endoskopik pertama kali diajukan untuk pengobatan varises esofagus pada tahun 1988 oleh Van Stiegmann dan rekan-rekannya. Saat ini, EVL dianggap sebagai terapi endoskopi lini pertama untuk penatalaksanaan perdarahan varises esofagus. EVL memiliki kemampuan hemostasis yang lebih baik, tingkat efek samping yang lebih rendah (seperti ulkus dan striktur), angka perdarahan ulang dini yang lebih rendah, serta angka mortalitas dini yang lebih kecil dibandingkan skleroterapi. Angka perdarahan ulang yang lebih tinggi pada skleroterapi diduga disebabkan oleh peningkatan tekanan portal vena hepatis (HVPG) yang menetap, sedangkan pada EVL nilai HVPG kembali ke tingkat awal.^{26,32}

Meskipun terapi telah berkembang, perdarahan varises akut masih memiliki risiko signifikan, sehingga intervensi multidisiplin dan berdasarkan pedoman menjadi penting. Penatalaksanaan modern mencakup stabilisasi hemodinamik cepat, terapi endoskopik segera atau skleroterapi, serta terapi farmakologis seperti terlipressin atau analog somatostatin. Antibiotik juga dapat diberikan selama episode perdarahan sebagai langkah pencegahan infeksi.²⁷⁻²⁹

Peningkatan hasil klinis didapatkan dari protokol standar dan pedoman konsensus internasional, seperti rekomendasi *American Association for the Study of Liver Diseases* (AASLD) dan Konsensus Baveno VI. Skrining endoskopi direkomendasikan pada diagnosis sirosis, dengan interval tindak lanjut yang ditentukan berdasarkan derajat varises dan fungsi hati dasar. Pada kasus perdarahan yang refrakter atau berulang, intervensi endoskopik lanjut dan *transjugular intrahepatic portosystemic shunt* (TIPS) dapat dipertimbangkan.^{29,33,34}

Tabel 1. Perbandingan kriteria indikasi endoskopi dan tatalaksana elektif untuk varises esofagus menurut berbagai konsensus.

	Jepang	AASLD	Baveno VII
Indikasi endoskopi	Tidak ada pernyataan yang jelas dalam konsensus Jepang.	Endoskopi terutama untuk pasien yang memiliki kontraindikasi atau tidak menggunakan NSBB.	Endoskopi terutama ditujukan untuk pasien dengan ACLD dan LSM ≥ 20 kPa atau jumlah trombosit $\leq 150 \times 10^9/L$
Tatalaksana elektif	EIS, EVL ✓ Jika tidak ada kriteria berikut yang terpenuhi, maka dilakukan EIS. ✓ Jika salah satu kriteria berikut terpenuhi, maka dilakukan EVL: 1. CTP-C 2. Total-Bilirubin ≥ 4 mg/dL 3. Komplikasi kanker hati stadium lanjut	EVL, NSBB 1. Jika varises risiko tinggi berukuran kecil, NSBB dipilih. 2. Jika varises risiko tinggi berukuran besar, NSBB dan EVL dapat digunakan. 3. Carvedilol menjadi rekomendasi utama sebagai NSBB untuk pengobatan hipertensi portal pada pasien dengan sirosis	EVL, NSBB ✓ Carvedilol direkomendasikan sebagai NSBB pilihan utama.

Singkatan: ACLD, *advanced chronic liver disease*; CSPH, *clinically significant portal hypertension*; CTP-C, *Child-Turcotte-Pugh grade C*; EIS, *endoscopic injection sclerotherapy*; EVL, *endoscopic variceal ligation*; LSM, *liver stiffness measurement*; NSBB, *non-selective β -blockers*.

I.5.3. Pemeriksaan Non-Invasif Pada Penyakit Hati Kronik

Kemajuan terbaru dalam penilaian non-invasif pada penyakit hati kronik, khususnya pada sirosis dan komplikasinya seperti varises esofagus, telah mengubah praktik klinis selama beberapa tahun terakhir. Secara tradisional, endoskopi saluran cerna bagian atas adalah standar emas untuk mendiagnosis varises esofagus dan menilai hipertensi portal, tetapi pendekatan ini bersifat invasif, mahal, dan sering kali tidak nyaman bagi pasien.^{22,32,35–39}

Alat non-invasif seperti elastografi transient (TE), elastografi gelombang geser (SWE), dan pencitraan pulsa gaya radiasi akustik telah menunjukkan manfaat signifikan dalam memprediksi keberadaan, derajat, dan risiko perdarahan varises esofagus. Pengukuran kekakuan hati (LSM), terutama melalui TE (misal: FibroScan), berkorelasi baik dengan tingkat keparahan fibrosis dan risiko hipertensi portal serta varises risiko tinggi yang bermakna secara klinis. Pedoman internasional terkini, seperti Konsensus Baveno VI, menyarankan bahwa pasien dengan penyakit hati kronik lanjut atau *compensated advanced chronic liver disease* (cACLD) yang memiliki nilai kekakuan hati <20 kPa dan jumlah trombosit $>150.000/\mu L$ dapat menunda skrining endoskopi karena kemungkinan rendah ditemukan varises yang memerlukan intervensi.^{32,36,37,40}

Selain itu, untuk skoring terbaru seperti nilai prognostik pengukuran kekakuan limpa, rasio jumlah trombosit/diameter limpa, dan skor risiko non-invasif komposit dinilai berguna untuk stratifikasi risiko pada populasi dengan sirosis minimal atau terkompensasi, membantu mengalokasikan endoskopi hanya untuk mereka yang risikonya paling tinggi.³⁵

Teknik berbasis ultrasonografi, serta pencitraan lanjut (CT, MRI), terus berkembang dalam akurasi diagnostik, dan model yang didukung kecerdasan buatan menjanjikan prediksi risiko yang lebih akurat. Meskipun modalitas non-invasif belum sepenuhnya menggantikan endoskopi dalam semua konteks, pendekatan ini telah menurunkan prosedur yang tidak perlu dan meningkatkan kualitas pelayanan yang berpusat pada pasien untuk deteksi dan pemantauan varises esofagus serta komplikasi sirosis.^{37,40,41}

1.5.4. Kesesuaian Derajat Kekakuan Limpa dengan Kejadian Varises Esofagus

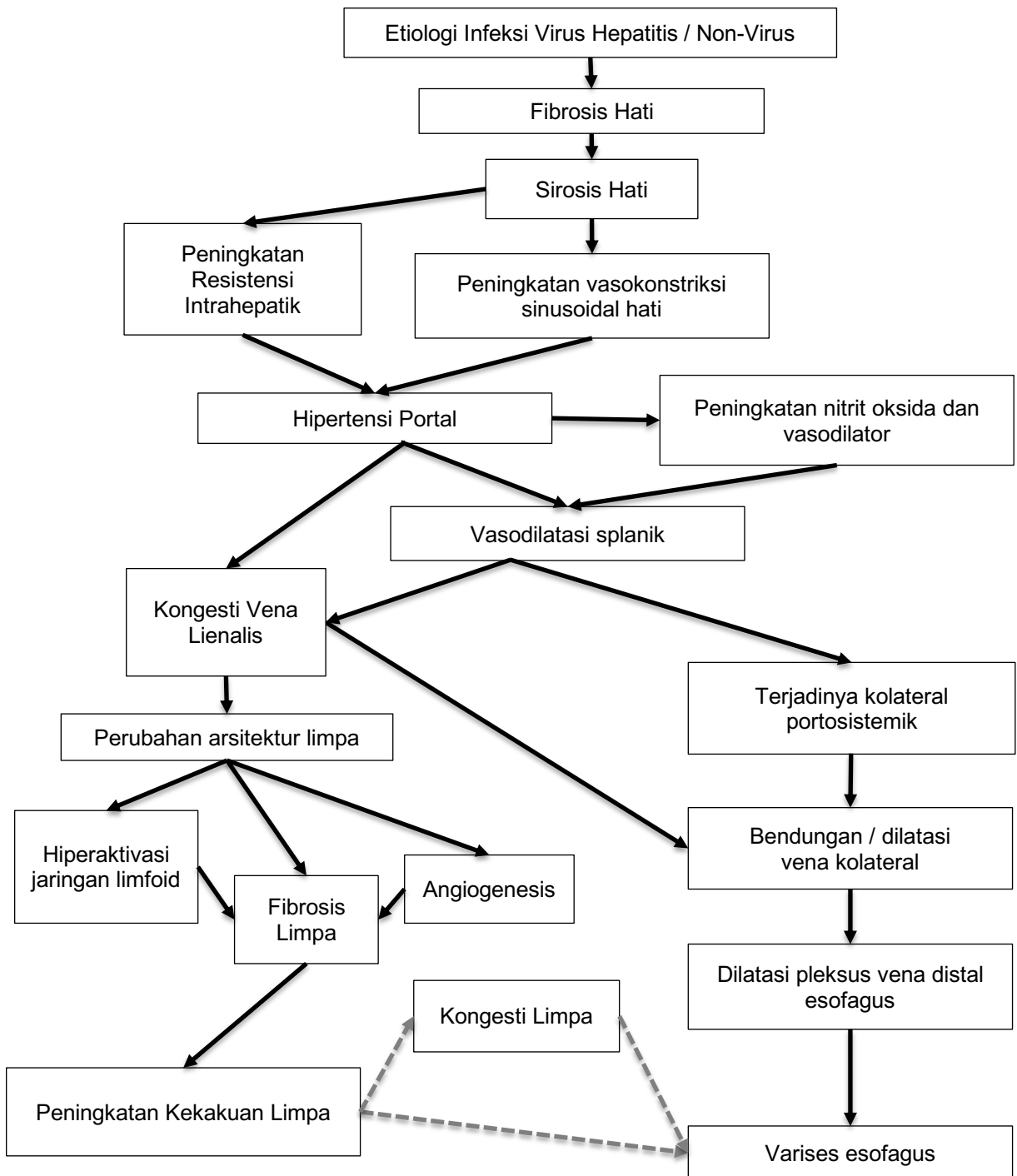
Pengukuran kekakuan limpa / *spleen stiffness measurement* (SSM) dengan modalitas non-invasif canggih, khususnya elastografi dua dimensi / *two-dimensional shear wave* (2D-SWE) dan elastografi transient, telah memperoleh relevansi klinis yang signifikan sebagai prediktor tingkat keparahan varises esofagus pada pasien sirosis. Berbagai studi telah menunjukkan bahwa nilai kekakuan limpa yang lebih tinggi berhubungan dengan peningkatan risiko serta kejadian varises esofagus yang lebih berat, menjadikan SSM sebagai penanda surrogate independen untuk hipertensi portal bermakna secara klinis dan komplikasi varises.^{42–45}

Model non-invasif gabungan, yang mengintegrasikan SSM, pengukuran kekakuan hati / *liver stiffness measurement* (LSM), jumlah trombosit, diameter limpa, dan indeks risiko, semakin meningkatkan akurasi diagnostik dan stratifikasi risiko, hingga mencapai sensitivitas dan spesifisitas di atas 80–90% untuk varises esofagus berisiko tinggi, memungkinkan untuk mengenali pasien yang tidak perlu melakukan skrining endoskopi rutin.^{43–45} Shanka dkk dalam meta analisisnya mendapatkan bahwa nilai SSM >40 kPa dengan sensitivitas 89% dan spesifisitas 75% dapat menyingkirkan varises berisiko tinggi serta menentukan pasien yang memerlukan intervensi lebih lanjut.⁴¹

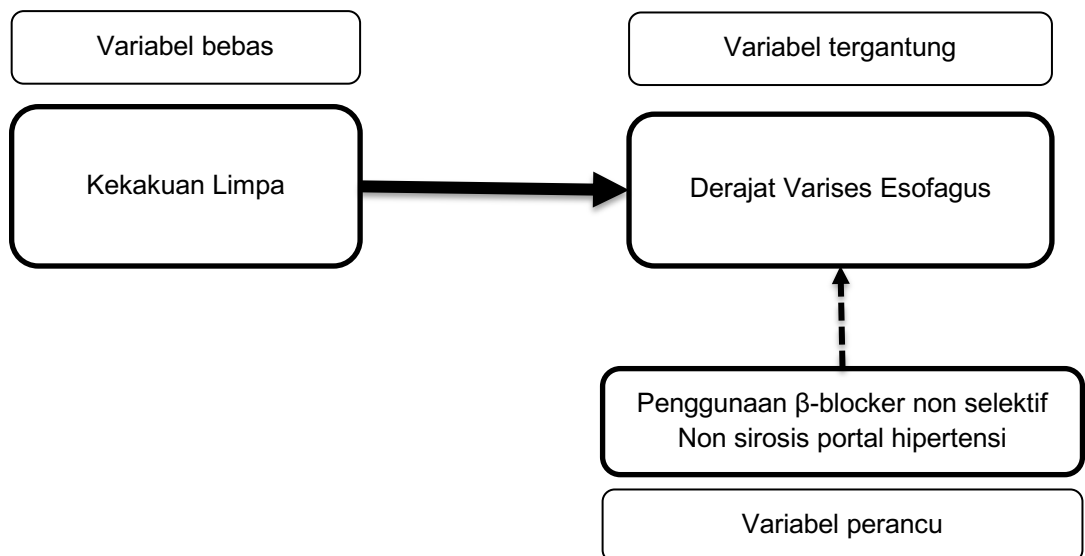
Kombinasi LSM dan SSM menunjukkan nilai diagnostik tinggi dan secara konsisten memberikan sensitivitas dan spesifisitas yang superior, terutama untuk menyingkirkan varises berisiko tinggi pada penyakit hati kronik. Elastografi 2D-SWE juga memberikan hasil yang lebih baik dibandingkan teknik elastografi konvensional karena kurang dipengaruhi faktor-faktor perancu seperti obesitas dan asites, dan memberikan pengukuran elastisitas jaringan limpa yang lebih solid.^{41–43}

Agha dkk menunjukkan bahwa pemantauan dinamis SSM, bersama dengan penanda laboratorium dan pencitraan non-invasif, selaras dengan rekomendasi internasional seperti kriteria Baveno VI yang diperluas, mendukung pergeseran menuju surveilans non-invasif yang berpusat pada pasien untuk varises esofagus pada sirosis. Inovasi-inovasi ini telah mengurangi prosedur invasif yang tidak perlu, mengoptimalkan sumber daya klinis, dan membantu memprioritaskan individu berisiko tinggi untuk intervensi tepat waktu.^{41,42,46}

I.6. Kerangka Teori



I.7. Kerangka Konsep



I.8. Variabel Penelitian

Variabel Bebas	: Derajat Kekakuan Limpa
Variabel Tergantung	: Kejadian Varises Esofagus
Variabel Perancu	: Penggunaan β-blocker non selektif, Non sirosis portal hipertensi

I.9. Hipotesis Penelitian

H0 : Tidak terdapat pengaruh kekakuan limpa terhadap kejadian varises esofagus pada pasien penyakit hati kronik tahap lanjut

H1 : Terdapat pengaruh kekakuan limpa terhadap kejadian varises esofagus pada pasien penyakit hati kronik tahap lanjut

BAB II

METODOLOGI PENELITIAN

II.1. Desain Penelitian

Penelitian ini merupakan penelitian observasional dengan pendekatan *cross sectional*.

II.2. Waktu dan Tempat Penelitian

Penelitian ini dilaksanakan di RSUP Dr. Wahidin Sudirohusodo Makassar. Waktu penelitian dilakukan mulai sejak November 2025 sampai dengan jumlah sampel terpenuhi.

II.3. Populasi penelitian

Populasi penelitian ini adalah pasien rawat jalan dan rawat inap dengan penyakit hati kronik tahap lanjut. Sampel penelitian diambil dari populasi yang memenuhi kriteria penelitian.

Kriteria inklusi :

1. Pasien terdiagnosis dengan penyakit hati kronik tahap lanjut
2. Pasien berusia ≥ 18 tahun
3. Pasien tidak ada riwayat perdarahan varises esofagus sebelumnya
4. Pasien tidak menderita massa tumor limpa dan tumor hati
5. Pasien tidak sedang menggunakan β -blocker non selektif

II.4. Jumlah Sampel Penelitian

Estimasi jumlah sampel pada penelitian dihitung berdasarkan rumus :

$$n = 2(Z_{\alpha} + Z_{\beta})^2 \frac{P(1-P)}{(p_1 - p_2)^2}$$

Keterangan :

- n = Perkiraan populasi penelitian
- p₁ = Perkiraan proporsi variabel 1
- p₂ = Perkiraan proporsi variabel 2
- P = Proporsi rata-rata (p₁ + p₂/2)
- Z_α = Nilai standar deviasi Alpha (1.96)
- Z_β = Nilai standar deviasi Beta (0.84)

Dari perhitungan didapatkan besar sampel minimal 200 pasien

II.5. Metode Pengambilan Sampel

Pengambilan sampel dilakukan dengan cara *consecutive sampling* yaitu subjek yang memenuhi kriteria inklusi dan eksklusi diikuti dalam penelitian hingga jumlah sampel tercapai.

II.6. Definisi Operasional dan Kriteria Objektif

1. **Penyakit Hati Kronik Tahap Lanjut** adalah terminologi yang diperkenalkan pada konsensus Baveno VI untuk menggambarkan spektrum penyakit hati kronik yang mencakup fibrosis lanjut hingga sirosis pada pasien yang berisiko mengalami *clinically significant portal hypertension* (CSPH).⁴⁷

Kriteria objektif:

Subjek dinyatakan ACLD bila diagnosis fibrosis lanjut atau sirosis tegak melalui ≥ 1 kriteria berikut:

- Histopatologi METAVIR F3–F4 (bila biopsi tersedia);
- *Liver stiffness measurement* dengan elastografi >15 kPa;
- Morfologi sirosis pada pencitraan radiologi: permukaan hati noduler/ireguler, pembesaran lobus kaudatus, pelebaran fisura; dan/atau
- Sirosis dekompensata yang sudah tegak secara klinis (asites, ensefalopati, ikterus).

2. **Kekakuan Limpa** adalah ukuran kuantitatif dari tingkat kekakuan jaringan limpa, dievaluasi secara non-invasif menggunakan elastografi transient pada frekuensi khusus 100 Hz, dan dilaporkan dalam satuan kilopascal (kPa).¹⁷

Kriteria objektif:

- *Clinically significant portal hypertension* (CSPH) : ≥ 40 kPa
- *Nonclinical significant portal hypertension* (Non CSPH) : <40 kPa

3. **Varises Esofagus** adalah dilatasi dari vena pleksus esofagus yang terbagi menurut klasifikasi *North Italian Endoscopic Club* (NIEC) untuk penilaian endoskopi derajat varises esofagus, dengan mempertimbangkan ukuran dan faktor risiko perdarahan.⁴⁸

Kriteria objektif:

- Grade 0 : tidak ada varises
- Grade 1 : Varises yang lurus dan berkaliber kecil, biasanya menempati kurang dari sepertiga lumen esofagus dan umumnya terlihat saat endoskopi rutin.
- Grade 2 (Sedang): Varises yang membesar secara moderat, berbentuk manik atau berpilin, menempati hingga sepertiga sampai setengah lumen.
- Grade 3 (Besar): Varises yang besar, berbentuk spiral atau konfluensi, menempati lebih dari setengah lumen esofagus, tersusun rapat dengan risiko perdarahan berat yang tinggi.

4. **Umur** adalah usia pasien yang dihitung berdasarkan tanggal lahir hingga tanggal pemeriksaan dilakukan, yang dicatat dalam rekam medis dan dinyatakan dalam satuan tahun.

5. **Jenis Kelamin** adalah karakteristik biologis pasien yang tercatat dalam rekam medis.

Kriteria objektif:

- Laki-laki
- Perempuan

6. **Indeks Massa Tubuh (IMT)** Indeks Massa Tubuh adalah ukuran yang digunakan untuk menilai status gizi seseorang berdasarkan perbandingan berat badan (kilogram) dengan kuadrat tinggi badan (meter²), dihitung dengan rumus: $IMT = \text{Berat Badan (kg)} / \text{Tinggi Badan (m}^2\text{)}$.

Kriteria objektif (berdasarkan klasifikasi WHO untuk populasi Asia) :

1. Underweight : $<18,5 \text{ kg/m}^2$
2. Normal : $18,5\text{--}22,9 \text{ kg/m}^2$
3. Overweight : $23,0\text{--}24,9 \text{ kg/m}^2$
4. Obesitas : $\geq 25,0 \text{ kg/m}^2$

7. **Status Child-Pugh** adalah sistem skoring yang digunakan untuk menilai derajat keparahan disfungsi hati pada pasien sirosis. Skor Child-Pugh dihitung berdasarkan lima parameter klinis dan laboratorium, yang masing-masing diberi nilai 1 hingga 3 sesuai dengan derajat keparahan.

Kriteria objektif:

Penjumlahan dari 5 kriteria, yaitu

- (1) bilirubin total ($<2 \text{ mg/dL} = 1 \text{ poin}$; $2\text{--}3 \text{ mg/dL} = 2 \text{ poin}$; $>3 \text{ mg/dL} = 3 \text{ poin}$),
- (2) albumin serum ($>3,5 \text{ g/dL} = 1 \text{ poin}$; $2,8\text{--}3,5 \text{ g/dL} = 2 \text{ poin}$; $<2,8 \text{ g/dL} = 3 \text{ poin}$),
- (3) INR ($<1,7 = 1 \text{ poin}$; $1,7\text{--}2,3 = 2 \text{ poin}$; $>2,3 = 3 \text{ poin}$),
- (4) asites (tidak ada = 1 poin; ringan/terkontrol diuretik = 2 poin; sedang-berat/refrakter = 3 poin), dan
- (5) ensefalopati hepatic (tidak ada = 1 poin; grade I–II = 2 poin; grade III–IV = 3 poin).

Interpretasi

- Child-Pugh A (skor 5–6)
- Child-Pugh B (skor 7–9)
- Child-Pugh C (skor 10–15)

II.8. Analisis Data

Analisis data dilakukan dengan menggunakan SPSS versi 27. Metode analisis terdiri dari metode deskriptif dan uji statistik. Metode deskriptif bertujuan untuk memperoleh informasi umum tentang sampel penelitian. Metode statistik yang digunakan adalah perhitungan statistik deskriptif dan sebaran frekuensi. Uji statistik yang digunakan adalah *Chi Square Test* dan analisis multivariat menggunakan regresi logistik berganda. Hipotesis penelitian (H1) diterima jika nilai P Uji Statistik <0.05 . Hasil yang diperoleh akan ditampilkan dalam bentuk narasi yang dilengkapi dengan tabel dan gambar.

II.9. Etik Penelitian

Sebelum pelaksanaan penelitian diajukan persetujuan kelayakan etik (*ethical clearance*) dari Komisi Etik Penelitian Biomedis pada Manusia Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin Makassar. Penelitian ini telah mendapat persetujuan kelayakan etik (*ethical clearance*) dari Komisi Etik Penelitian Biomedis pada Manusia Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin Makassar dengan nomor 1063/UN4.6.4.5.31/PP36/2025 dan dari Clinical Research Unit (CRU) RSUP Dr. Wahidin Sudirohusodo Makassar dengan nomor izin PK.02.01/D.XIX/2065/2026.

II.10. Alur Penelitian

