

Sirosis Hepatis

Hasan Darmawan

Universitas Malikussaleh

Agustina Agustina

Bagian Ilmu Penyakit Dalam, RSUD Cut Meutia

Korespondensi penulis: hasan.170610053@mhs.unimal.ac.id

Abstract : *Hepatic cirrhosis (SH) is a disease/group of diseases that infects the liver, characterized by loss of liver lobular architecture due to fibrosis and damage to parenchymal cells and their regeneration which ultimately forms a nodular structure. According to its clinical manifestations, this disease has a long latent period but is followed by sudden abdominal swelling, abdominal pain, hematemesis, edema and jaundice. In the next phase, the most prominent symptoms include jaundice, ascites, portal hypertension, and central nervous system abnormalities that end in coma. SH is infecting the whole world. SH is the eleventh leading cause of mortality and the fifteenth leading cause of morbidity worldwide. There are many things that have been proven to cause SH, including infections, toxins, hereditary conditions, and even autoimmune processes. Some of the complications that arise from SH include gastroesophageal varices (affecting the stomach and esophagus), hypersplenism (affecting the splenic organs), hepatorenal syndrome (affecting the kidneys) and even hepatic encephalopathy (affecting the central nervous system).*

Keyword : *Hepatic Cirrhosis*

Abstrak : Sirosis hepatis (SH) adalah sebuah penyakit/ kelompok penyakit yang menjangkiti organ hati, dengan karakteristik berupa hilangnya arsitektur lobular hati akibat fibrosis dan kerusakan sel-sel parenkimal serta regenerasinya yang akhirnya membentuk struktur nodular. Menurut manifestasi klinisnya, penyakit ini memiliki periode laten yang panjang namun diikuti oleh pembengkakan abdomen, nyeri perut, hematemesis, edema dan jaundice yang sifatnya tiba-tiba. Di fase selanjutnya, gejala yang paling menonjol antara lain jaundice, ascites, hipertensi portal, dan kelainan sistem saraf pusat yang berakhir dengan koma. SH menjangkiti seluruh dunia. SH menjadi penyebab mortalitas urutan kesebelas dan penyebab morbiditas urutan kelimabelas diseluruh dunia. Terdapat banyak hal yang telah terbukti menjadi penyebab dari SH, termasuk diantaranya infeksi, toksin, kondisi herediter, bahkan proses autoimun. Beberapa komplikasi yang ditimbulkan daripada SH antara lain varises gastroesophageal (mengenai lambung dan esofagus), hipersplenisme (mengenai organ lien), Sindrom hepatorenalis (mengenai organ ginjal) dan bahkan ensefalopati hepaticum (mengenai sistem saraf pusat).

Kata kunci : *Sirosis Hepatis*

PENDAHULUAN

Sirosis hepatitis (SH) adalah sebuah penyakit/ kelompok penyakit yang menjangkiti organ hati, dengan karakteristik berupa hilangnya arsitektur lobular hati akibat fibrosis dan kerusakan sel-sel parenkimal serta regenerasinya yang akhirnya membentuk struktur nodular. Menurut manifestasi klinisnya, penyakit ini memiliki periode laten yang panjang namun diikuti oleh pembengkakan abdomen, nyeri perut, hematemesis, edema dan jaundice yang sifatnya tiba-tiba. Di fase selanjutnya, gejala yang paling menonjol antara lain jaundice, ascites, hipertensi portal, dan kelainan sistem saraf pusat yang berakhir dengan koma

SH menjadi penyebab mortalitas urutan kesebelas dan penyebab morbiditas urutan kelimabelas diseluruh dunia. SH menjadi penyebab utama transplantasi hepar di Eropa dan Amerikat Serikat. Sebuah penelitian yang dilakukan di Swedia tahun 2020 menyebutkan bahwa SH menjadi penyebab lebih dari 1 juta kematian diseluruh dunia tiap tahunnya.

Selain tingkat kematian, SH juga dikaitkan dengan berbagai komplikasi yang muncul mengiringi proses perkembangan penyakit. Komplikasi sangat beragam dan dapat mengenai jumlah organ yang banyak. Beberapa komplikasi yang ditimbulkan daripada SH antara lain varises gastroesophageal (mengenai lambung dan esofagus), hipersplenisme (mengenai organ lien), Sindrom hepatorenalis (mengenai organ ginjal) dan bahkan ensefalopati hepaticum (mengenai sistem saraf pusat).

TINJAUAN PUSTAKA

Terminologi

Sirosis hepatitis (SH) adalah sebuah penyakit/ kelompok penyakit yang menjangkiti organ hati, dengan karakteristik berupa hilangnya arsitektur lobular hati akibat fibrosis dan kerusakan sel-sel parenkimal serta regenerasinya yang akhirnya membentuk struktur nodular. Menurut manifestasi klinisnya, penyakit ini memiliki periode laten yang panjang namun diikuti oleh pembengkakan abdomen, nyeri perut, hematemesis, edema dan jaundice yang sifatnya tiba-tiba. Di fase selanjutnya, gejala yang paling menonjol antara lain jaundice, ascites, hipertensi portal, dan kelainan sistem saraf pusat yang berakhir dengan koma (1).

Epidemiologi

SH menjangkiti seluruh dunia. (2). SH menjadi penyebab mortalitas urutan kesebelas dan penyebab morbiditas urutan kelimabelas diseluruh dunia (3). SH menjadi penyebab utama transplantasi hepar di Eropa dan Amerikat Serikat (4).Sebuah penelitian yang

dilakukan di Swedia tahun 2020 menyebutkan bahwa SH menjadi penyebab lebih dari 1 juta kematian diseluruh dunia tiap tahunnya (5).

Etiologi

Terdapat banyak hal yang telah terbukti menjadi penyebab dari SH, termasuk diantaranya infeksi, toksin, kondisi herediter, bahkan proses autoimun. Terlepas dari apapun penyebabnya, pada setiap perlukaan yang ditimbulkan, organ hati akan membentuk jaringan luka (proses fibrosis) yang awalnya tidak menghilangkan fungsi normalnya hati. Proses perlukaan yang terjadi terus menerus, hal itulah yang pada akhirnya memperluas fibrosis, menghilangkan fungsi normal hati dan menimbulkan SH (2).

Adapun penyebab dari SH adalah sebagai berikut (6):

1. Alkoholisme
2. Hepatitis viral kronis/ *chronic viral hepatitis* (CVH):
 1. Hepatitis B
 2. Hepatitis C
3. Hepatitis Autoimun
4. Steatohepatitis Non-alkoholik/ *Nonalcoholic Steatohepatitis* (NASH).
5. Sirosis Biliaris:
 1. Sirosis biliaris primer
 2. Sclerosing cholangitis primer
 3. Cholangiopati autoimun
6. Sirosis kardiak
7. Penyakit metabolik herediter
 1. Hemokromatosis
 2. Penyakit Wilson
 3. Defisiensi α -antitripsin
 4. Cystic fibrosis
8. Sirosis kriptogenik (SH tanpa etiologi yang jelas).

Jika dibandingkan, pada negara-negara maju, penyebab terbanyak dari SH adalah Hepatitis C, *Alcoholic liver disease*, dan NASH. Sebaliknya, di negara-negara berkembang, Hepatitis B menjadi penyebab tertinggi (2).

Patogenesis

Sirosis Alkoholik

Sebelum membahas tentang sirosis alkoholik, telah diketahui bahwa konsumsi alkohol berlebihan dalam jangka waktu lama dapat menimbulkan penyakit-penyakit di organ hati, termasuk diantaranya hepatitis alkoholik, Perlemakan hepar alkoholik dan kali ini sirosis alkoholik. Alkohol juga dapat menimbulkan penyakit hati pada pasien dengan penyakit-penyakit hati yang sebelumnya sudah ada, seperti misalnya pasien hepatitis B, hepatitis C, hemochromatosis dan Fatty liver disease (6).

Dalam metabolismenya, etanol diabsorpsi oleh intestinum tenue (sebagian besar) dan oleh gaster (sebagian kecil). Metabolisme ethanol diawali dengan Gastric Alcohol Dehydrogenase (ADH) (6).

Ketika sampai di hepar, terdapat 3 sistem enzim yang memetabolisme alkohol, yaitu ADH sitosolik, Microsomal Ethanol Oxidizing system (MEOS), dan peroxysomal catalase. Mayoritas akan dimetabolisme oleh sistem ADH sitosolik yang mengubah etanol menjadi acetaldehyde. Acetaldehyde akan dimetabolisme menjadi asetat oleh Aldehyde dehydrogenase (ALDH) (6).

Dalam proses tersebut, Acetaldehyde diketahui merupakan molekul yang bersifat sangat reaktif, merupakan salah satu dari Reactive Oxygen Species (ROS). Acetaldehyde menimbulkan kerusakan hepatosit dengan mengganggu integritas sistem microtubular hepatosit dan perubahan dalam fungsi protein hepatosit. Apapun hal yang dilakukan oleh acetaldehyde terhadap hepatosit, kerusakan yang ditimbulkan akan mengaktifkan sel-sel stellata dengan produksi sitokin profibrogenik. Selain itu, baik acetaldehyde maupun (6).

Sirosis akibat Infeksi Kronis Virus Hepatitis

Infeksi virus hepatitis, secara teori, tidak bersifat sitopatik terhadap hepatosit. Manifestasi klinis sepenuhnya ditentukan oleh sistem imun pasien. Dari kebanyakan virus hepatitis, sirosis hepatis kebanyakan merupakan komplikasi dari infeksi hepatitis B dan C (6).

Hepatitis B

Hepatitis B virus (HBV) merupakan virus yang replikasinya tidak bersifat sitopatik. Seluruh proses yang menimbulkan kerusakan organ hepar dalam patogenesis infeksi HBV baik akut maupun kronis sepenuhnya ditentukan oleh intensitas respon imunologis pasien dalam menghadapi virus. Sel yang paling berperan dalam menghadapi HBV adalah *Cluster of Differentiation 8+ Cytotoxic Lymphocyte* (CD8⁺CTL). CD8⁺CTL mengandalkan metode

imunitas diperantarai sel (*Cell mediated immunity*) untuk menghancurkan seluruh Hepatosit yang terinfeksi oleh HBV dan mengekspresikan antigen HBV pada permukaan selnya. Selain itu, CD8⁺CTL juga mengekspresikan sitokin yang menginduksi reaksi inflamasi sel-sel mononuklear, sehingga berpotensi menimbulkan proses patologis yang ditimbulkan oleh imunitasnya sendiri. Hal inilah yang terjadi pada pasien-pasien dengan infeksi HBV kronis, dimana CD8⁺CTL nya dinilai memiliki respon imun yang terlalu lemah, sehingga imunitasnya harus diganti dengan inflamasi sel-sel mononuklear dibanding imunitas diperantarai sel (7).

Hepatitis C

Terdapat sedikit perbedaan antara HBV dan HCV. Pada HCV, kematian sel tidak hanya disebabkan oleh respon imunitas, tetapi bisa juga akibat eksistensi dan replikasi HCV itu sendiri (7):

1. Mekanisme viral. Sebuah fenomena yang dikenal dengan *Fibrosing Cholestatic Hepatitis* (FCH) yang didefinisikan sebagai infeksi HCV yang berkembang sangat cepat dan diiringi fibrosis dan cholestasis. Mekanisme FCH belum dapat diketahui secara pasti namun, FCH dihipotesiskan terjadi akibat efek sitopatik langsung HCV terhadap hepatosit. Hal ini dikarenakan pada pasien FCH, umumnya *Viral Load* terlalu tinggi (>30 juta copy/ mL) sehingga hepatosit dipenuhi oleh virus dan produk-produk replikasi virus dalam jumlah sangat tinggi, dan juga memiliki sistem imun yang dinilai memberikan respon yang sifatnya inadkuat dan sangat lemah.
2. Mekanisme imunitas. Patogenesis dengan mekanisme imunitas secara umum sama antara HBV dan HCV. Sedikit perbedaan antara keduanya adalah kemampuan HCV untuk merusak fungsi dari sel-sel NK dalam respon imunitas bawaan, dilakukan dengan produksi protein HCVE2 yang dapat menepel di molekul reseptor selular CD8I. Kerusakan fungsi akan menyebabkan proses *priming* dari CD4⁺ dan CD8⁺ menjadi inadkuat.

Sirosis Autoimun

Pada kasus Sirosis Autoimun, perlukaan organ hati terjadi terus-menerus, dengan proses penyakit utama berupa proses autoimun. Lebih tepatnya lagi, proses yang mendasari merupakan autoimunitas, dimana serangan terhadap sel-sel hepatosit bersifat *Cell mediated* (6).

Pada kebanyakan pasien yang mengidap sirosis autoimun, predisposisi untuk autoimunitas merupakan sesuatu yang sifatnya hereditas. Namun selain predisposisi, diperlukan juga sebuah *trigger* yang sifatnya *environmental*. Kebanyakan pasien mulai mengalami sirosis autoimun setelah sebelumnya mengalami infeksi virus hepatitis B atau C.

Mekanisme autoimunitas lebih bersifat *Cell mediated cytotoxicity*. Autoantibodi menargetkan banyak antigen yang spesifik hepatosit, beberapa diantaranya yang sudah berhasil dikenali adalah *Antinuclear-antibodies* (ANA), *Anti-smooth muscle antibodies* (ASMA) yang menargetkan actin, dan banyak lagi. Autoantibodi juga menargetkan banyak lagi antigen dalam tubuh sehingga menimbulkan manifestasi ekstrahepatik sebagaimana yang telah sebelumnya disebutkan (6).

Steatohepatitis Non-alkoholik

Steatohepatitis non-alkoholik/ *nonalcoholic steatohepatitis* (NASH) didefinisikan sebagai penyakit inflamasi yang mengenai organ hepar, dengan gambaran histopatologi yang menyerupai gambaran hepatitis alkoholik, namun dijumpai pada pasien yang bukan pengonsumsi alkohol (1).

Tanpa diketahui penyebabnya, NASH sering dihubungkan dengan obesitas. Hal ini terlihat nyata di negara-negara barat dimana dalam epidemi obesitas, NASH mengalami kenaikan dan perlahan berubah menjadi SH (6).

Sirosis Biliaris

Selain proses perusakan terus menerus yang mengenai organ hepar, proses-proses patologis yang mengenai sistem empedu juga dapat menimbulkan SH sebagai salah satu komplikasinya. Sirosis biliaris (sirosis heparis yang disebabkan oleh penyakit yang mengenai sistem empedu) memiliki pola patologi yang berbeda dibanding SH yang disebabkan oleh penyakit-penyakit organ hepar, namun manifestasi yang ditimbulkan secara umum tetap sama (6).

terdapat 3 penyakit yang dikait-kaitkan dengan timbulnya sirosis biliaris antara lain *Primary Biliary Cirrhosis* (PBC), *Autoimmune Cholangitis* (AIC) dan *Primary Sclerosing Cholangitis* (PSC).

Primary Biliary Cirrhosis

Primary Biliary Cirrhosis (PBC), dikenal juga dengan *Chronic Nonsuppurative destructive cholangitis* atau *progressive nonsuppurative cholangitis*, didefinisikan sebagai sebuah terapi sirosis dengan etiologi, umumnya mengenai populasi wanita usia 50 tahun

keatas, dengan karakteristik rusaknya sistem percabangan ductus intrahepaticus tetapi tidak mengenai ductus hepaticus communis, dextra maupun sinistra. Manifestasi yang ditimbulkan dari *cholestasis* kronis yang terjadi antara lain munculnya pruritus, jaundice, *hypercholesterolemia*, *portal hypertension* dan akhirnya *Liver failure*. Kebanyakan pasien memiliki *Antimitochondrial antibodies* bersirkulasi di peredaran darahnya (6).

Proses patogenesis PBC bersifat autoimun. AMA yang telah dijelaskan sebelumnya menargetkan protein membran intermitokondria bernama *pyruvate dehydrogenase complex* (PDC). Patologi dari lesi yang ditimbulkan menunjukkan infiltrasi sel-sel imun yang berupa limfosit (sel plasma, CD4+, CD8+), semuanya berkontak dengan epitel saluran empedu. Kontak inilah yang menimbulkan lesi berupa rusaknya epitel yang melapisi saluran empedu, menimbulkan Cholestasis. Walaupun begitu, penelitian terbaru menunjukkan bahwa AMA tidak sepenuhnya bersifat patognomonik untuk PBC (7).

Autoimmune Cholangitis

Autoimmune Cholangitis (AIC) didefinisikan sebagai kondisi medis autoimun yang mengenai saluran empedu yang sangat mirip dengan BC, tetapi pasien tidak memiliki AMA yang sangat tipikal pada PBC (1).

Primary Sclerosing Cholangitis

Primary Sclerosing Cholangitis (PSC) didefinisikan sebagai keadaan inflamasi kronis disertai fibrosis progresif, yang mengenai seluruh sistem duktus biliaris dengan cabang-cabangnya. PSC umumnya terjadi pada populasi pria usia muda, umumnya menyertai penyakit colitis ulseratif kronis atau menjadi komplikasi dari infeksi HIV (1)

Sebagaimana PBC, pada *primary sclerosing cholangitis* (PSC), etiologinya sama-sama tidak diketahui (6).

Sirosis Kardiak

Sirosis Kardiak/ *cardiac cirrhosis* (CC), merupakan istilah yang dipakai pada spektrum penyakit organ hepar yang terjadi sebagai komplikasi dari disfungsi ventrikel kanan dari jantung pasien (8).

Secara etiologi, apapun hal yang menimbulkan patologi ventriculus dextra cordis memiliki potensi untuk menimbulkan CC. namun dari begitu banyak penyakit, 7 berikut ini yang paling umum (8):

1. Penyakit katup jantung.
2. Hipertensi pulmonalis yang berat.

3. Cor pulmonale.
4. Gagal jantung biventricular.

Jika kegagalan ventrikel terjadi pada kedua ventrikel jantung (kiri dan kanan), tekanan retrograde yang tinggi akan digabung dengan rendahnya tekanan darah sistemik yang ada. Hal ini akan menimbulkan kerusakan hepatosit dari 2 jalan yaitu edema intrahepatik yang menimbulkan perdarahan jaringan ditambah rendahnya oksigenasi dan perfusi nutrisi ke jaringan yang masih sehat, menimbulkan nekrosis yang berujung pada proses sirosis (8).

Penyakit Metabolik

Beberapa penyakit metabolik yang dapat menimbulkan SH antara lain sebagai berikut (1,6,7):

1. *Hemochromatosis*. Didefinisikan sebagai sebuah sindroma kerusakan organ-organ secara sistemik, yang diakibatkan oleh akumulasi Fe (besi) pada sel-sel jaringan. *Hemochromatosis* dapat bersifat herediter atau dapat juga disebabkan oleh sekunder penyakit lain yang menyebabkan overload Fe. Mekanisme bagaimana retensi Fe di hepatosit menimbulkan kematian sel adalah sebagai berikut. Didalam sel, Fe yang berlebih akan menimbulkan peristiwa yang dikenal sebagai *Iron-dependent lipid peroxidation* (IDL). IDLP akan menimbulkan kerusakan dalam kestabilan membran sel yang nantinya akan mengganggu fungsi dari lisosom, mitokondria bahkan nukleus. Terganggunya kestabilan membran sel akan menimbulkan kerusakan dan kematian sel-sel hepatosit.
2. *Wilson's Disease*. Didefinisikan sebagai keadaan medis yang diwariskan secara autosomal resesif, yang dikarakteristikan dengan kelainan pada metabolisme Cu (tembaga). Cu akan diretensi secara intraselular di jaringan seperti cornea, cerebrum dan hepar dan lama kelamaan akan menimbulkan kerusakan diorgan-organ terkait. Didalam hepatosit, awalnya Cu akan berikatan dengan metallothionein sehingga dapat disebar secara merata diseluruh sitosol. Namun lama kelamaan ketika Cu sudah melebihi kapasitas pengikatan Metallothionein, Cu akan mulai didepositkan didalam Lisosom. Selanjutnya seiring bertambahnya jumlah Cu, akan terjadi kerusakan organel-organel sel yang ada, khususnya mitokondria yang nantinya akan menimbulkan kematian sel.

Patofisiologi

Dalam memahami patofisiologi dari SH, perlu dipahami terlebih dahulu sel-sel yang berperan lengkap dengan letak dan fungsinya. Sebagai berikut (2,9):

1. *Hepatocyte* (HC) yaitu sel-sel utama yang menyusun organ hati. Sel-sel HC terletak dan tersusun sedemikian rupa di lobulus-lobulus hepatis, diluar dari sistem sinusoid yang dibentuk oleh saluran-saluran baik saluran empedu, maupun pembuluh darah dan limfe. Fungsi dari HC antara lain :
 1. Sekresi protein plasma, semisal albumin, fibrinogen, apolipoprotein, transferin dan banyak lagi.
 2. Glukoneogenesis, yaitu membentuk glukosa dari asam amino.
 3. detoksifikasi dan konjugasi dari sebagian besar zat yang ditelan, termasuk obat-obatan.
2. *Hepatic Stellate Cell* (HSC). Dikenal juga dengan sel Ito. Sel ini terletak di *perisinusoidal space/ Space of Disse*. Fungsi dari HSC antara lain :
 1. Penyimpanan dari semua vitamin larut lemak, khususnya retinol (Vitamin A).
 2. Produksi matrix ekstraselular (kolagen) dan berubah menjadi myofibroblas dalam proses penyembuhan parenkim hepar yang rusak.
 3. Produksi sitokin yang meregulasi kerja *Kupfer cell*.
3. *Sinusoidal Epithelial Cell* (SEC). SEC terletak dan membentuk dinding dari sistem sinusoid hepar. SEC berbeda dari epitel pembuluh di organ-organ lain karena memiliki lubang-lubang dan tersusun lebih iregular dan diskontinu. Fungsi dari SEC adalah pemisah Sinusoid dari lobulus namun disaat yang sama menyambungkannya sehingga HC bisa menerima nutrisi yang dialirkan didalam sistem sinusoid.
4. *Kupfer Cell* (KC). KC terletak didalam sistem sinusoid, bertindak merangkap sebagai *Phagocyte* yang mengenali dan membasmi patogen yang ditemukan dalam sinusoid, serta sebagai *Antigen precenting cell* (APC) yang fungsinya mempresentasikan antigen kepada sel-sel limfosit naif.

Terlepas dari apapun etiologi yang mendasari, seluruh etiologi tersebut pada dasarnya menyebabkan kematian (baik dalam bentuk apoptosis maupun dalam bentuk nekrosis) dari HC secara terus menerus. HC memiliki kemampuan untuk beregenerasi, dikenal dengan kemampuan untuk hiperplasia kompensasi, dimana dengan aktivasi dari faktor-faktor pertumbuhan tertentu, sel-sel HC akan mulai proses mitosis besar-besaran untuk mengganti seluruh HC yang sebelumnya hilang (10).

Satu cara terakhir yang berujung pada aktivasi HSC adalah jalur KC. KC sebagai *phagocyte* merangkap *antigen presenting cell* akan melepas mediator proinflamasi ketika terpajan dengan patogen-patogen asing atau sel-sel yang sudah mengalami apoptosis ataupun necrosis. Inflamasi yang dihasilkan, selain ditujukan untuk membasmi patogen dan membersihkan debris, ternyata cukup potensial untuk menimbulkan kerusakan di sel-sel lokal yang masih sehat, menimbulkan aktivasi HSC lebih jauh lagi (2).

Patologi

Secara umum terdapat 2 ciri khas dari jaringan organ hepar yang terkena SH jika diperiksa dibawah mikroskop, yaitu sebagai berikut (2,10) :

1. Fibrosis septum interlobularis. Didefinisikan sebagai septum interlobularis terbuat dari penimbunan jaringan fibrosis, terlihat sebagai pita-pita yang halus atau bisa juga perlukaan yang lebar, bersebelahan dengan banyak lobulus hepaticus disekitarnya.
2. Nodulus parenkimal. Nodulus parenkimal muncul akibat kemampuan HC untuk erus bermitosis, namun kali ini pertumbuhannya dihambat secara struktural oleh Septum interlobularis yang kini sudah mengalami fibrosis. Akibatnya, pertumbuhan hanya terjadi secara lokal, membentuk gambaran nodul-nodul yang khas. Berdasarkan ukurannya, nodul bisa digolongkan menjadi micronodul dan macronodul atau bisa juga tipe campuran:
 1. SH Mikronodular. Nodul berukuran <3mm dan rata-rata ukurannya regular. Umumnya didapatkan pada pasien SH akibat Alkoholisme dan Hemochromatosis.
 2. SH Makronodular. Nodul berukuran >3mm dan ukurannya bersifat iregular. Umumnya didapatkan pada pasien Sirosis biliaris, infeksi HBV dan HCV serta pasien Defisiensi AAT.
 3. SH tipe campuran. Didiagnosis jika gambaran mikronodular dan makronodular didapatkan diwaktu yang bersamaan, mengindikasikan bahwa pada awalnya pasien merupakan pasien SH mikronodular namun perlahan berkembang menjadi SH makronodular.

Manifestasi Klinis

Dalam hal manifestasi klinis, terdapat 2 jenis pasien sebagai berikut (1,2):

1. Pasien SH terkompensasi. Pasien ini terlihat normal karena tidak menampakkan tanda dan gejala apapun yang mengarahkan pada diagnosis SH. Pada pasien-pasien ini, satu

satunya hal yang mengarah kepada diagnosis SH hanyalah pemeriksaan fisik (umumnya berupa hepatomegali dengan atau tanpa splenomegali) dan pemeriksaan penunjang (peningkatan kadar aminotransferase dan gamma-glutamyl transferase).

2. Pasien SH tidak terkompensasi. Pasien datang dengan pembengkakan abdomen, nyeri perut (kuadran kanan atas), hematemesis, edema dan jaundice yang sifatnya tiba-tiba. Hasil pemeriksaan fisik dan penunjang umumnya memberikan hasil yang menggambarkan kerusakan dan penurunan fungsi sel-sel hati

Pemeriksaan

Anamnesis

Selain tanda dan gejala yang sudah dialami pasien, diperlukan beberapa data untuk mengarahkan kira-kira apa yang menyebabkan SH pada pasien. Beberapa yang perlu diketahui antara lain (6):

1. Jenis, cara pemakaian, kuantitas, durasi dan frekuensi dari konsumsi alkohol pada pasien yang mengonsumsi alkohol.
2. Riwayat diagnosis HBV dan HCV sebelumnya.
3. Riwayat penyakit autoimun dan riwayat alergi pada diri sendiri dan keluarga.
4. Riwayat penyakit dan kelainan jantung.

Pemeriksaan Fisik

Sebagaimana yang telah dijelaskan pada bagian manifestasi klinis, hasil pemeriksaan fisik dapat ditemukan baik pada pasien SH yang terkompensasi maupun yang tidak terkompensasi (2). Beberapa penemuan klinis lain yang dapat ditemukan pada pasien SH antara lain (1,2,11,12) :

1. Sistem Gastrointestinal. Pasien SH dapat dijumpai dengan atau tanpa ascites, hepatosplenomegali dan prominensia vena periumbilicalis yang menimbulkan gambaran caput medusa.
2. Sistem Hematologi. Pasien bisa saja menampilkan tanda-tanda anemia dikarenakan defisiensi asam folat dan pansitopenia akibat hypersplenism.
3. Sistem urogenital. Sindrom hepatorenal (gagal ginjal fungsional berupa oliguria dan kadar Na urin yang rendah tanpa adanya perubahan patologis pada ginjal) muncul dikarenakan kegagalan sistem RAAS untuk memperbaiki keadaan hipoperfusi renal yang terjadi akibat vasodilatasi sistemik yang terjadi pada SH.

4. Sistem Respirasi. Sindrom hepatopulmonal (hipoxemia darah arteri diseluruh tubuh yang terjadi akibat vasodilatasi sistemik juga melanda sistem sirkulasi pulmonal) akan menampilkan gejala seperti hiperventilasi, penurunan kapasitas difusi paru, dan ketidakcocokan perfusi-ventilasi. Manifestasi lain yang dapat ditemukan adalah Foetor Hepaticus (nafas aroma buah-buahan) yang disebabkan tingginya kadar dimethylsulfida dan keton dalam darah.
5. Sistem Integumen. Perubahan yang bisa dilihat pada kulit pasien antara lain :
 1. Spider naevus/ spider angioma. SH akan menimbulkan ketidakseimbangan hormon seksual. Peningkatan kadar estrogen akan membuat abnormalitas vaskular kulit (dikarenakan fungsi estrogen yang membuat kulit wanita lebih tervascularisasi) digabung dengan efek vasodilatasi abnormal akibat produksi NO besar-besaran. Hal ini akan menimbulkan lesi kulit berupa arteriol central yang terdilatasi dengan kapiler-kapiler disekitarnya yang terlihat seperti badan laba-laba dan kaki-kakinya.
 2. Palmar erythema. Didefinisikan sebagai bercak kemerahan di telapak tangan yang sifatnya persisten untuk waktu yang dianggap abnormal. Juga terjadi akibat hyperestrogenemia dan vasodilatasi perifer.
 3. Jaundice. Warna kekuningan di kulit dan selaput mukosa pasien SH sudah dapat dilihat jika kadar bilirubin serum sudah diatas 3 mg/dL.
6. Sistem Endokrin. Selain Hyperestrogenemia, pasien SH juga mengalami Hypogonadisme. Oleh karenanya, selain pasien wanita akan menampakkan spider naevus yang lebih banyak, mengalami dismenorrhea dan infertilitas, pasien laki-laki akan menampakkan atropi testicular dan juga ginekomastia.

Pemeriksaan Penunjang

Terdapat 3 pemeriksaan utama yang dapat dilakukan untuk investigasi SH lebih jauh (2):

1. Pemeriksaan Laboratorium Patologi Klinis. Kadar Aspartate Aminotransferase (AST) dan Alanine Aminotransferase (ALT) umumnya meningkat, namun kadar normal tidak mengeksklusikan SH. Penurunan Albumin serum terjadi akibat penurunan fungsi HC untuk produksinya, disertai peningkatan Prothrombin Time (PT) akibat kelainan faktor-faktor koagulasi merupakan penanda yang lebih efektif dalam menandai penurunan fungsi sel-sel hepar. Pasien yang mengalami SH akibat alkoholisme dapat menunjukkan anemia makrositik, dan pasien yang sudah memiliki

hypersplenisme dapat menampilkan leukopenia disertai trombositopenia. Untuk pemeriksaan etiologis, PCR dan serologis (untuk HCV dan HBV serta autoimmunitas) dan uji elektrolit (Wilson disease, hemochromatosis) dapat dianjurkan.

2. Pemeriksaan Laboratorium Patologi Anatomi. Biopsi jaringan merupakan *gold standart* untuk diagnosis SH. Hal ini dikarenakan lewat biopsi, Derajat (inflamasi) dan Stadium (fibrosis) dari SH yang dialami pasien dapat ditegakkan.
3. Pemeriksaan Imaging. Pilihan untuk pemeriksaan imaging adalah sebagai berikut :
 1. Ultrasonography (USG). Dianggap paling murah, paling non-invasif dan paling tersedia. Dapat dipakai untuk deteksi nodularitas dan peningkatan ekogenik hepar. Namun masih belum spesifik dalam membedakan SH dan *Fatty Liver Disease*.
 2. Computerized Tomography Scan (CT-Scan). Dapat mendeteksi massa dan lesi vascular.
 3. Magnetic Resonance Imaging (MRI). Sama dengan CT Scan namun lebih superior karena MRI dengan Kontras mendeteksi kelainan sistem biliaris (Sirosis Biliaris) dan mendeteksi kadar Fe (Hemochromatosis) dan deposit lemak (Alkoholisme dan NASH).

Diagnosis

Berdasarkan manifestasi klinisnya, terdapat 2 kategori diagnosis SH dan dibedakan lagi menjadi 4 tingkatan stadium (7):

1. SH terkompensasi, dibagi atas :
 1. Stadium 1. Ditandai dengan pasien tidak memiliki Ascites dan Varices.
 2. Stadium 2. Pasien memiliki varices, tetapi tidak ada manifestasi perdarahan saluran makan bagian atas dan tidak ada manifestasi ascites.
2. SH tidak terkompensasi, dibagi atas :
 1. Stadium 3. Pasien memiliki manifestasi Ascites, dengan atau tanpa varices esophagus.
 2. Stadium 4. Pasien memiliki manifestasi perdarahan varices, dengan atau tanpa manifestasi ascites.

Tatalaksana

Penatalaksanaan didasari oleh diagnosis. Dimana terdapat perbedaan pada tatalaksana SH yang terkompensasi dan SH yang tidak terkompensasi.

Tatalaksana Sirosis Hepatis Terkompensasi

Berikut adalah beberapa *Primary goals* dalam penatalaksanaan SH terkompensasi (13):

1. Lakukan tatalaksana dari penyakit yang mendasari, misalnya :
 1. Pemberian terapi farmakologis untuk infeksi HBV dan HCV.
 2. Berhenti konsumsi alkohol.
2. Lakukan *screening* varices untuk mencegah *variceal hemorrhage* yang pertama.
3. Lakukan *screening* untuk *Hepatocellular Carcinoma* (HCC). *Screening* HCC harus terus dilakukan setelah diagnosis SH ditegakkan walaupun etiologi yang mendasari berhasil dihilangkan.

Tatalaksana Sirosis Hepatis Tidak Terkompensasi

Primary goal dalam tatalaksana SH tidak terkompensasi sama dengan SH terkompensasi, tetapi dengan tambahan sebagai berikut :

1. Berikan tatalaksana untuk Ascites dengan :
 1. Diuretik.
 2. Paracentesis (jika volume dinilai terlalu besar).
 3. Transjugular Intrahepatic Portosystemic Shunt (TIPS) (jika ascites menjadi refrakter).
2. Tatalaksana encephalopathy dengan lactulosa. Berikan rifaximin jika bersifat *reccurent*.
3. Lakukan pencegahan lebih banyak *variceal hemorrhage* dengan kombinasi Beta-Blocker + Ligasi. Lakukan TIPS jika bersifat *reccurent*.
4. Hitung Skor MELD-Na tiap 3-6 bulan

Komplikasi

Beberapa komplikasi dari SH yang telah diidentifikasi sebagai berikut (6):

1. Hipertensi portal.
2. Varices gastroesophageal.
3. Splenomegali dan hipersplenisme
4. Ascites.

5. Peritonitis bakterial spontan.
6. Sindrom hepatorenalis.
7. Ensefalopati hepaticum.

Prognosis

Prognosis pasien SH dibuat berdasarkan skor Child-Turcotte-Pugh (CTP). Perhitungan dan interpretasi skor CTP secara singkat dihitung menggunakan 5 hal pemeriksaan, 3 diantaranya hasil pemeriksaan laboratorium (bilirubin, albumin dan *Prothrombin Time* (PT)) dan 2 sisanya adalah pemeriksaan fisik (ensefalopati dan ascites). Skor CTP kemudian menggolongkan pasien kepada salah satu dari 3 kategori pasien dengan prognosis berupa persentasi mortalitas dan morbiditasnya masing-masing (14).

Perhitungan skor CTP adalah sebagai berikut (14):

1. Skor Ensefalopati :
 1. Tidak ada (1 poin).
 2. Derajat 1 dan 2 (2 poin).
 3. Derajat 2 dan 4 (3 poin).
2. Skor Ascites :
 1. Tidak ada (1 poin).
 2. Sedikit (2 poin).
 3. Jelas (3 poin).
3. Skor bilirubin :
 1. < 2 mg/mL (1 poin).
 2. 2-3 mg/mL (2 poin).
 3. > 3 mg/mL (3 poin).
4. Skor Albumin :
 1. >3,5 mg/mL (1 poin).
 2. 2,8-3,5 mg/mL (2 poin).
 3. <2,8 mg/mL (3 poin)
5. Skor PT:
 1. <4 detik (1 poin).
 2. 4-6 detik (2 poin).
 3. 6 detik (3 detik).

Setelah mengetahui perhitungan, skor CTP akan menghasilkan 5-15 poin. Dari jumlah poin, akan didapatkan kriteria sebagai berikut (14):

1. Poin 5-6 (Child Pugh A).
2. Poin 7-9 (Child Pugh B).
3. Poin 10-15 (Child Pugh C).

Sistem klasifikasi tersebut kemudian diinterpretasikan sebagai berikut (14):

1. Child Pugh A. Pasien memiliki organ hepar yang masih berfungsi dengan baik, dengan mortalitas dalam 1 tahun setinggi 0% dan resiko mortalitas pos-operasi setinggi 10%.
2. Child Pugh B. Organ hepar pasien mengalami penurunan fungsi menjadi nilai pertengahan antara sangat baik dan sangat buruk. Pasien ini memiliki tingkat mortalitas 1 tahun kedepan setinggi 20% dan resiko mortalitas pos-operasi sebesar 30%.
3. Child Pugh C. Pasien mengalami disfungsi organ hepar tingkat lanjut. Mortalitas dalam 1 tahun kedepan setinggi 55% dan resiko mortalitas pos-operasi setinggi 70-80%.

KESIMPULAN

Sirosis hepatis (SH) adalah sebuah penyakit/ kelompok penyakit yang menjangkiti organ hati, dengan karakteristik berupa hilangnya arsitektur lobular hati akibat fibrosis dan kerusakan sel-sel parenkimal serta regenerasinya yang akhirnya membentuk struktur nodular.

SH menjangkiti seluruh dunia. SH menjadi penyebab mortalitas urutan kesebelas dan penyebab morbiditas urutan kelimabelas diseluruh dunia. SH menjadi penyebab utama transplantasi hepar di Eropa dan Amerikat Serikat.

Terdapat banyak hal yang telah terbukti menjadi penyebab dari SH, termasuk diantaranya infeksi, toksin, kondisi herediter, bahkan proses autoimun. Terlepas dari apapun penyebabnya, pada setiap perlukaan yang ditimbulkan, organ hati akan membentuk jaringan luka (proses fibrosis) yang awalnya tidak menghilangkan fungsi normalnya hati. Proses perlukaan yang terjadi terus menerus, hal itulah yang pada akhirnya memperluas fibrosis, menghilangkan fungsi normal hati dan menimbulkan SH.

Dibawah pemeriksaan mikroskopis secara umum terdapat 2 ciri khas dari jaringan organ hepar yang terkena SH jika diperiksa dibawah mikroskop, yaitu Fibrosis septum dan nodulus parenkimal yang secara ukuran dapat dikelompokkan lagi menjadi mikronodular dan makronodular.

Dalam pemeriksaan, pasien bisa berupa pasien dengan SH terkompensasi ataupun pasien dengan SH tidak terkompensasi. Pemeriksaan melibatkan anamnesis, pemeriksaan fisik dan pemeriksaan penunjang. Diagnosis nantinya dapat ditegakkan dan juga ditentukan stadium keberatan penyakitnya. Setiap stadium akan memiliki perbedaan dalam tatalaksana yang diberikan.

DAFTAR PUSTAKA

1. Dorland. *Dorland's Illustrated Medical Dictionary*. 32nd ed. Elsevier Saunders; 2012. 1-2176 p.
2. Sarma B, John S. *Hepatic Cirrhosis* [Internet]. 2021 [cited 2022 Aug 16]. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK482419/>
3. Cheemerla S, Balakrishnan M. *Global Epidemiology of Chronic Liver Disease* [Internet]. AASLD. 2021 [cited 2022 Aug 16]. Available from: <https://aasldpubs.onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/cld.1061>
4. Stasi C, Silvestri C, Voller F, Cipriani F. *Epidemiology of Liver Cirrhosis*. NLH National Library of Medicine. 2015.
5. Vaz J, Eriksson B, Stormberg U, Buchebner D, Midlov P. *Incidence, Aetiology and Related Comorbidities of Cirrhosis: A Swedish Population-based Cohort Study* [Internet]. *BMC Gastroenterology*. 2020 [cited 2022 Aug 17]. Available from: <https://bmcgastroenterol.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12876-020-01239-6>
6. Longo DL, Fauci AS. *Harrison's Gastroenterology and Hepatology*. 2nd ed. New York: McGraw-Hill Education; 2013.
7. Feldman M, Friedman LS, Brandt LJ, Chung RT, Rubin DT, Wilcox CM. *Sleisenger and Fordtran's Gastrointestinal and Liver Disease Pathophysiology Diagnosis and Management*. 11th ed. Philadelphia: Elsevier; 2021.
8. Ziccardi MR, Pendela VS, Singhal M. *Cardiac Cirrhosis* [Internet]. National Library of Medicine. 2021 [cited 2022 Aug 20]. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK431053/>
9. Mescher AL. *Junqueira's Basic Histology Text and Atlas*. 14th ed. New York: McGraw-Hill Education; 2016.
10. Kumar V, Abbas AK, Aster JC. *Robbins Basic Pathology*. 9th ed. Philadelphia: Elsevier Saunders; 2013.
11. Hall JE. *Guyton and Hall Textbook of Medical Physiology*. 12th ed. Philadelphia: Saunders Elsevier; 2011.
12. Samant H, Kothadia JP. *Spider Angioma* [Internet]. National Library of Medicine. 2022 [cited 2022 Aug 22]. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK507818/>
13. *Stages of Cirrhosis*. US Dep Veteran Aff. 2019;1–5.
14. Tsoris A, Marlar CA. *Use of The Child Pugh Score in Liver Disease* [Internet]. National Library of Medicine. 2022 [cited 2022 Aug 24]. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK542308/>