

Disertasi

**KORELASI *LIPOPOLYSACCHARIDE BINDING PROTEIN*
SEBAGAI BIOMARKER TRANSLOKASI BAKTERI DENGAN
HIPERTENSI PORTAL BERDASARKAN KEKAKUAN LIMPA
PADA PASIEN SIROSIS HATI**



Ety Febrianti

04013722328002

**PROGRAM STUDI
DOKTER SPESIALIS II (Sp-2) / SUBSPESIALIS ILMU PENYAKIT DALAM
BIDANG ILMU GASTROENTEROHEPATOLOGI
FAKULTAS KEDOKTERAN UNIVERSITAS SRIWIJAYA
PALEMBANG
2025**

HALAMAN PENGESAHAN

KORELASI LIPOPOLYSACCHARIDE BINDING PROTEIN SEBAGAI BIOMARKER TRANSLOKASI BAKTERI DENGAN HIPERTENSI PORTAL BERDASARKAN KEKAKUAN LIMPA PADA PASIEN SIROSIS HATI

ETY FEBRIANTI

Disetujui oleh:

PEMBIMBING I



dr. Suyata, SpPD, K-GEH
NIP. 196303101989111001

PEMBIMBING II



Dr. dr. Legiran, M.Kes
NIP. 197211181999031002

**KETUA BAGIAN
ILMU PENYAKIT DALAM
FK UNSRI**



Dr. dr. Taufik Indrajaya, SpPD, K-KV
NIP. 196402021990041001

**KOORDINATOR PROGRAM STUDI
PENDIDIKAN DOKTER
SUBSPESIALIS PENYAKIT DALAM
FK UNSRI**



Dr. dr. Yulianto Kusnadi, SpPD, K-EMD
NIP. 196907252000061001

SURAT PERNYATAAN

Saya yang bertanda tangan di bawah ini:

Nama : Ety Febrianti

NIM : 04013732328002

Jurusan : Subspesialis (Sp2) Ilmu Penyakit Dalam-Gastroenterohepatologi

Menyatakan bahwa naskah disertasi saya dengan judul:

"KORELASI *LIPOPOLYSACCHARIDE BINDING PROTEIN* SEBAGAI BIOMARKER TRANSLOKASI BAKTERI DENGAN HIPERTENSI PORTAL BERDASARKAN KEKAKUAN LIMPA PADA PASIEN SIROSIS"

Penulis: Ety Febrianti

Belum pernah dipublikasi dalam jurnal/prosiding terbitan ilmiah lainnya dan bebas dari unsur plagiarisme.

Demikian pernyataan ini saya buat dengan sesungguhnya.

Palembang, Juli 2025

Yang membuat pernyataan,



Ety Febrianti

Abstrak

KORELASI *LIPOPOLYSACCHARIDE BINDING PROTEIN* SEBAGAI BIOMARKER TRANSLOKASI BAKTERI DENGAN HIPERTENSI PORTAL BERDASARKAN KEKAKUAN LIMPA PADA PASIEN SIROSIS HATI

Ety Febrianti¹, Suyata¹, Legiran²

¹Divisi Gastroenterohepatologi, Bagian Penyakit Dalam, Fakultas Kedokteran, Universitas Sriwijaya/RSUP Dr. Mohammad Hoesin, Palembang, Sumatera Selatan

²Bagian Anatomi, Fakultas Kedokteran, Universitas Sriwijaya, Palembang, Sumatera Selatan

Latar Belakang : Sirosis hati ditandai dengan distorsi arsitektur hati dan vaskuler sehingga terjadi gangguan aliran darah vena porta yang pada akhirnya menyebabkan hipertensi portal. Limpa berperan dalam hipertensi portal dan kekakuan limpa terkait dengan tingkat keparahan hipertensi portal. Disregulasi poros usus-hati menyebabkan translokasi bakteri dan produknya bersifat patologis sehingga menimbulkan inflamasi sistemik. Translokasi bakteri dinilai dengan pemeriksaan kadar *lipopolysaccharide binding protein* (LBP). Adanya inflamasi sistemik menjadi mediator patogenesis dan tingkat keparahan hipertensi portal. Hasil penelitian sebelumnya masih menunjukkan kontroversi terkait korelasi translokasi bakteri dengan hipertensi portal. Penelitian ini bertujuan menganalisis korelasi LBP sebagai biomarker translokasi bakteri dengan hipertensi portal berdasarkan kekakuan limpa.

Metode : Penelitian observasional korelasi ini dilakukan di Departemen Ilmu Penyakit Dalam RS Mohammad Hoesin Palembang. Penelitian ini menggunakan *consecutive sampling*, mengambil semua pasien yang memenuhi kriteria penyertaan dan penolakan selama kurun waktu September hingga Desember 2024. Kadar serum LBP diukur menggunakan metode Elisa. Pengukuran kekakuan limpa dengan FibroScanTM probe 100 Hz. Data dianalisis menggunakan SPSS versi 26.

Hasil : Sebanyak 50 pasien sirosis hati dengan etiologi hepatitis B kronik yang memenuhi kriteria inklusi. Analisis menunjukkan korelasi negatif tidak bermakna antara kadar LBP serum sebagai penanda translokasi bakteri dengan kekakuan limpa sebagai indikator tidak langsung hipertensi portal pada pasien sirosis hati ($r=-0,263$, $p=0.065$). Kadar LBP lebih merepresentasikan aktivasi inflamasi sistemik akibat translokasi bakteri.

Simpulan : Terdapat korelasi negatif tidak bermakna antara kadar LBP serum sebagai penanda translokasi bakteri dengan kekakuan limpa sebagai indikator tidak langsung hipertensi portal pada pasien sirosis hati.

Kata Kunci: *Lipopolysaccharide binding protein*, kekakuan limpa, sirosis hati.

Abstract

CORRELATION OF LIPOPOLYSACCHARIDE BINDING PROTEIN AS A BIOMARKER OF BACTERIAL TRANSLOCATION WITH PORTAL HYPERTENSION BASED ON SPLEEN STIFFNESS IN LIVER CIRRHOSIS PATIENTS

Ety Febrianti¹, Suyata¹, Legiran²

¹Division of Gastroenterology and Hepatology, Department of Internal Medicine, Faculty of Medicine, Sriwijaya University/Dr. Mohammad Hoesin Central Hospital, Palembang, South Sumatra

²Department of Anatomy, Faculty of Medicine, Sriwijaya University, Palembang, South Sumatra

Background: Liver cirrhosis is characterized by architectural and vascular distortion of the liver, leading to impaired portal venous blood flow and ultimately resulting in portal hypertension. The spleen plays a role in portal hypertension, and spleen stiffness is associated with the severity of portal hypertension. Dysregulation of the gut-liver axis leads to pathological bacterial translocation and its by products, causing systemic inflammation. Bacterial translocation is assessed by measuring lipopolysaccharide binding protein (LBP) levels. The presence of systemic inflammation acts as a mediator in the pathogenesis and severity of portal hypertension. Previous research results still show controversy regarding the correlation between bacterial translocation and portal hypertension. This study aimed to analyze the correlation between LBP as a biomarker of bacterial translocation and portal hypertension based on spleen stiffness.

Methods: This correlational observational study was conducted in the Department of Internal Medicine at Dr. Mohammad Hoesin Hospital, Palembang. The study use a consecutive sampling method, included all patients who met the inclusion and exclusion criteria from September to December 2024. Serum LBP levels were measured using the ELISA method. Spleen stiffness was measured using the FibroScan™ 100 Hz probe. Data were analyzed using SPSS version 26.

Results: A total of 50 patients with liver cirrhosis due to chronic hepatitis B who met the inclusion criteria were included. The analysis showed a non-significant negative correlation between serum LBP levels, as a marker of bacterial translocation, and spleen stiffness, as an indirect indicator of portal hypertension in cirrhotic patients ($r = -0.263$, $p = 0.065$). LBP levels were more reflective of systemic inflammatory activation caused by bacterial translocation.

Conclusion: There is a non-significant negative correlation between serum LBP levels, as a marker of bacterial translocation, and spleen stiffness, as an indirect indicator of portal hypertension in liver cirrhosis patients.

Keywords: Lipopolysaccharide binding protein, spleen stiffness, liver cirrhosis.

KATA PENGANTAR

Bismillahirrohmanirrohim

Alhamdulillah, puji dan syukur ke hadirat Allah Subhanawa Ta'ala atas segala rahmat karunia serta hidayah-Nya sehingga disertasi ini dapat diselesaikan. Disertasi merupakan salah satu syarat untuk menyelesaikan Program Pendidikan Dokter Subspesialis 2 Ilmu Penyakit Dalam Fakultas Kedokteran Universitas Sriwijaya Palembang.

Pada kesempatan ini penulis ingin menyampaikan ucapan terima kasih yang sebesar-besarnya dan penghargaan yang setinggi-tingginya kepada:

Prof. dr. **Ali Ghanie**, SpPD, K-KV, FINASIM, Guru Besar Bagian Ilmu Penyakit Dalam FK UNSRI/RSMH Palembang dan juga Staf Divisi Kardiovaskuler. Beliau sebagai guru yang telah mengayomi kami selayaknya orang tua sendiri, terima kasih atas bimbingan ilmu pengetahuan, pengarahan, semangat, dan motivasi selama penulis menjalani pendidikan.

Prof. dr. **Eddy Mart Salim**, SpPD, K-AI, FINASIM, Guru Besar Bagian Ilmu Penyakit Dalam FK UNSRI/RSMH Palembang dan juga Staf Divisi Alergi- Imunologi. Beliau sebagai guru yang selalu mengayomi kami semua layaknya orang tua, terima kasih atas bimbingan ilmu dan akhlak serta menjadi panutan dan inspirasi penulis untuk menjadi insan yang beriman dan berilmu serta senantiasa beramal di jalan Allah SWT.

Prof. dr. **Hermansyah**, SpPD, K-R, FINASIM, Guru Besar Bagian Ilmu Penyakit Dalam FK UNSRI/RSMH Palembang Staf Divisi Reumatologi yang selalu tampil penuh semangat dan telah memberikan inspirasi serta bimbingan dan motivasi selama penulis menjalani pendidikan.

Prof. Dr. dr. **Radiyah Umi Partan**, SpPD, K-R, M.Kes, FINASIM, Wakil Rektor III Bidang Kemahasiswaan dan Alumni UNSRI, Guru Besar Bagian Ilmu Penyakit Dalam FK UNSRI/RSMH Palembang dan Ketua Divisi Reumatologi, yang selalu memberikan ilmu pengetahuan, bimbingan dan pengarahan serta menjadi panutan selama penulis menjalani pendidikan.

Dr. dr. **Legiran**, M.Kes, pembimbing metodologi penelitian ini. Terima kasih atas inspirasi, motivasi, bimbingan, dan petunjuk serta semua ilmu yang diberikan selama penulis menjalani pendidikan terutama saat melakukan penelitian.

dr.**Suyata**, SpPD, K-GEH, FINASIM, Ketua Divisi Gastroenterohepatologi sekaligus pembimbing I disertasi ini yang banyak mengarahkan kami untuk berpikir kritis, selalu memberi semangat, bimbingan, dan petunjuk serta arahan selama penulis menjalani pendidikan. Terima kasih telah mengayomi kami layaknya orang tua dan memotivasi serta menjadi panutan selama penulis menjalani pendidikan terutama saat melakukan penelitian.

Dr. dr. **Zulkhair Ali**, SpPD, K-GH, FINASIM, Ketua Staf Medik Ilmu Penyakit Dalam dan Ketua Divisi Ginjal Hipertensi, dan sekaligus penguji penelitian ini. Terima kasih telah membimbing dan memotivasi serta menjadi panutan selama penulis menjalani pendidikan.

Dr. dr. **Taufik Indrajaya**, SpPD, K-KV, FINASIM, Ketua Bagian Ilmu Penyakit Dalam FK UNSRI/RSMH periode 2023-2027, mantan Koordinator Program Studi Pendidikan Dokter Subspesialis (Sp2) Ilmu Penyakit Dalam periode 2019-2023, dan Ketua Divisi Kardiovaskular. Terima kasih telah membimbing, mendidik, mengayomi, memberikan ilmu, akhlak, nasehat, dan motivasi, serta menjadi panutan selama penulis menjalani pendidikan.

dr. **A. Fuad Bakry**, SpPD, K-GEH, FINASIM, Staf Divisi Gastroenterohepatologi sekaligus tim penguji penelitian ini yang selalu memberikan semangat pada kami semua, bimbingan dan petunjuk serta arahan selama penulis menjalani pendidikan. Terima kasih telah mengayomi kami semua layaknya orang tua, memberikan kami kesempatan belajar di Gastroenterohepatologi, membimbing dan memberi petunjuk atas semua ilmu yang diberikan, serta memotivasi dan menjadi panutan selama penulis menjalani pendidikan.

dr. **Syadra Bardiman**, SpPD, K-GEH, FINASIM, Staf Divisi Gastroenterohepatologi yang selalu memberikan semangat pada kami semua, bimbingan dan petunjuk serta arahan selama penulis menjalani pendidikan. Terima kasih telah mengayomi kami semua layaknya orang tua, memberikan kami

kesempatan belajar di Gastroenterohepatologi, membimbing dan memberi petunjuk atas semua ilmu yang diberikan, serta memotivasi dan menjadi panutan selama penulis menjalani pendidikan.

dr. **Mediarty Syahrir**, SpPD, K-HOM, FINASIM, mantan Ketua Bagian Ilmu Penyakit Dalam FK UNSRI/RSMH periode 2019-2023, staf Divisi Hematologi dan Onkologi-Medik, guru dan orang tua yang sangat keibuan dan perhatian, selalu memberikan nasihat, dorongan dan motivasi selama penulis menjalani pendidikan.

Dr. dr. **Yulianto Kusradi**, SpPD, K-EMD, FINASIM, Koordinator Program Studi Pendidikan Dokter Subspesialis (Sp2) Ilmu Penyakit Dalam periode 2023- 2027, Ketua Divisi Endokrin Metabolik dan Diabetes. Terima kasih atas inspirasi, motivasi, petunjuk dan bimbingan, serta semua ilmu yang diberikan selama penulis menjalani pendidikan.

dr. **Imam Suprianto**, SpPD, K-GEH, FINASIM, Staf Divisi Gastroenterohepatologi sekaligus tim penguji penelitian ini. Terima kasih telah mengayomi kami semua dengan sabar layaknya orang tua, memberikan kami kesempatan belajar di Gastroenterohepatologi, membimbing, memberi petunjuk dan nasehat atas semua ilmu yang diberikan, memotivasi serta menjadi panutan selama penulis menjalani pendidikan.

Dr. dr. **Harun Hudari**, SpPD, K-PTI, FINASIM, ketua Divisi Tropik Infeksi, sekaligus tim penguji penelitian ini. Terima kasih telah mengayomi kami semua dengan sabar layaknya orang tua, membimbing, memberi petunjuk dan nasehat atas semua ilmu yang diberikan, memotivasi serta menjadi panutan selama penulis menjalani pendidikan.

Dr. dr. **Nur Riviati**, SpPD, K-Ger, FINASIM, Ketua Divisi Geriatri sekaligus tim penguji penelitian ini. Terima kasih telah mengayomi kami semua dengan sabar layaknya orang tua, memberikan kami kesempatan belajar di Gastroenterohepatologi, membimbing, memberi petunjuk dan nasehat atas semua ilmu yang diberikan, memotivasi serta menjadi panutan selama penulis menjalani pendidikan.

dr. **Vidi Orba Busro**, SpPD, K-GEH, FINASIM, Staf Divisi Gastroenterohepatologi. Terima kasih telah mengayomi kami semua dengan sabar layaknya orang tua, memberikan kami kesempatan belajar di Gastroenterohepatologi, membimbing, memberi petunjuk dan nasehat atas semua ilmu yang diberikan, memotivasi serta menjadi panutan selama penulis menjalani pendidikan.

dr. **Muhammad Ayus Astoni**, SpPD, K-GEH, FINASIM, Staf Divisi Gastroenterohepatologi. Terima kasih telah mengayomi kami semua dengan sabar layaknya orang tua, memberikan kami kesempatan belajar di Gastroenterohepatologi, membimbing, memberi petunjuk dan nasehat atas semua ilmu yang diberikan, memotivasi serta menjadi panutan selama penulis menjalani pendidikan.

dr. **Anjab Akmal Sya'roni**, SpPD, K-GEH, FINASIM, Staf Divisi Gastroenterohepatologi. Terima kasih telah memberikan kami kesempatan belajar di Gastroenterohepatologi, membimbing, memberi petunjuk dan memotivasi selama penulis menjalani pendidikan.

dr. **Nova Kurniati**, SpPD, K-AI, FINASIM, Koordinator Program Studi Pendidikan Dokter Spesialis (Sp1) Ilmu Penyakit Dalam dan Ketua Divisi Alergi Imunologi, serta dosen pembimbing akademik saat penulis menempuh Sp1, serta sekaligus penguji usulan penelitian ini. Terima kasih atas bimbingan, ilmu, dan motivasi selama penulis menjalani pendidikan.

dr. **Zen Ahmad**, SpPD, K-PMK, FINASIM, Ketua PAPDI Sumatera Selatan dan Ketua Divisi Pulmonologi. Terima kasih telah menjadi guru kami selayaknya orang tua yang banyak mendidik penulis, memberikan ilmu, akhlak, nasehat, motivasi, dan arahan untuk berfikir runut dan sistematis serta menjadi panutan selama penulis menjalani pendidikan.

dr. **Ratna Maila Dewi**, SpPD, K-EMD, FINASIM, Sekertaris Bagian Ilmu Penyakit Dalam FK UNSRI/RSMH periode 2023-2027, staf Divisi Endokrin Metabolik dan Diabetes, terima kasih atas semangat, perhatian dan pendidikan akhlak pada kami semua.

Terima kasih dan penghargaan yang setinggi-tingginya kepada para guru saya di Bidang Ilmu Penyakit Dalam yang tidak pernah lelah dan tanpa pamrih membimbing, mendidik dan mengarahkan penulis untuk bisa menjadi seorang internis yang baik:

dr. **Ian Effendi**, SpPD, K-GH, FINASIM; dr. **Ahmad Rasyid**, SpPD, K-P, FINASIM; dr. **Alwi Shahab**, SpPD, K-EMD FINASIM; Dr. dr. **Joni Anwar**, SpP; Dr.dr. **Yenny Dian Andayani**, SpPD, K-HOM, FINASIM; dr. **Norman Djamaluddin**, SpPD, K-HOM, FINASIM, Dr. dr. **Erwin Sukandi**, SpPD, K-KV, FINASIM; dr. **Ferry Usnizar**, SpPD, K-KV, FINASIM; dr. **Syamsu Indra**, SpPD, K-KV, FINASIM, MARS, PhD; dr. **Novadian**, SpPD, K-GH, FINASIM; dr. **Sudarto**, SpPD, K-P FINASIM; dr. **Erwin Azmar**, SpPD, K-KV, FINASIM; dr. **Surya Darma**, SpPD, K-R, FINASIM; dr. **Yuniza**, SpPD, K-AI, FINASIM; dr. **Suprapti**, SpPD, K-GH, FINASIM;; dr. **Rukiah Chodilawati**, SpPD, K- KV FINASIM; dr. **Imran Soleh**, SpPD, K-KV, FINASIM;; dr. **MegaPermata**, SpPD, K-PTI; dr. **RA. Linda Andriani**, SpPD, K-P, FINASIM; dr. **NeldaAprilia Salim**, SpPD, K-PTI, FINASIM; dr. **Muhammad Reagan**, SpPD, K-R, FINASIM; dr. **Rouly Pola Pasaribu**, SpPD, K-P, FINASIM; dr. **Muhammad Ayus Astoni**, SpPD, K-GEH, FINASIM; dr. **Natalie Duyen**, SpP (K); dr. **Dini Rizkie Wijayanti**, SpP; dr. **Yudhie Tanta**, SpPD, K-KV; dr. **Erti Sundarita**, SpPD, K-HOM, FINASIM; dr. **Kgs. Rosydi** SpPD, , K-HOM, FINASIM, dr. **Aisyah Wirdah**, SpPD, K-HOM; dr. **Ridzqie Dibyantari**, SpPD, K-Ger; dr. **Mita Adriani**, SpPD, K-HOM yang telah banyak memberikan bimbingan dan pengarahan serta kebersamaan selama penulis menjalani pendidikan.

Para sesepuh Ilmu Penyakit Dalam FK UNSRI yang telah menyelesaikan pengabdianannya : dr. H. **Ardaya**, SpPD, K-GH ; dr. **Budi Mulyono**, SpPD, K-HOM; dr. H. **Soerasmo**, SpPD, K-EMD (rahimahullah); Prof. dr. **Akmal Sya'roni**, SpPD, K-PTI DTM&H FINASIM (rahimahullah); dr. **F. Hadi Halim**, SpPD, K-P; dan Dr. H. **Edwar Oemar**, SpPD (rahimahullah) atas semangat beliau dalam memberikan ilmu pengetahuan untuk Bagian Ilmu Penyakit Dalam.

Dekan Fakultas Kedokteran Universitas Sriwijaya dan **Direksi RS Mohammad Hoesin Palembang** yang telah memberikan kesempatan kepada penulis untuk menjalani Pendidikan Dokter Subspesialis (Sp2) Ilmu Penyakit Dalam di FK UNSRI/RSMH Palembang. Juga kepada rekan Sp2 angkatan Januari 2023, dr. **Chairil Makky**, SpPD FINASIM, dr. **Edy Nur Rachman**, SpPD FINASIM, dr. **Teguh Setiadi**, SpPD, FINASIM,. Terima kasih juga kepada dr. **Nelila Pasmah Fitriani Siregar**, SpPD, K-GEH FINASIM,

dr. **Rizki Aliana Agustina**, SpPD, K-GEH, FINASIM, dr. **Febry Rahmayani**, SpPD, KGEH, FINASIM; dr. **M. Alif Fathur Rahman**, SpPD, K-PMK, FINASIM; dr. **Merylla FS Filianty**, SpPD, K-EMD, FINASIM, dr. **Dwi Indira Setyorini**, SpPD, K-PMK, FINASIM
Terima kasih atas motivasi dan kebersamaan yang telah terjalin layaknya saudara kandung sejak pendidikan.

Tidak lupa pula seluruh peserta Sp2 Ilmu Penyakit Dalam tanpa terkecuali, dr. **Desy Hariyanti**, SpPD, FINASIM, dr. **Anton Purnomo**, SpPD, FINASIM, dr. **Adhitya Wicajana**, SpPD, FINASIM, dr. **Zulfikar Abadi**, SpPD, FINASIM, dr. **Eva Julita**, SpPD, FINASIM, dr. **Eunike**, SpPD, dr. **Rita Sriwulandari**, SpPD, FINASIM, dr. **A. Khaeril**, SpPD FINASIM, dr. **Zakky A**, SpPD, dr. **Kurniawan Ade Saputra**, SpPD, dr. **Lian Lubis**, SpPD, FINASIM, dr. **Zainal Fahmi**, SpPD, FINASIM, dr. **Aprizal**, SpPD, FINASIM, dr. **A Fachri Indra P**, SpPD, FINASIM, dr. **Mohammad Topan**, SpPD FINASIM, dr. **Sartika Sadikin**, SpPD, FINASIM, dr. **Zulaika** SpPD, FINASIM, dr. **Nadia Karimah**, SpPD, FINASIM, dr. **Rostika**, SpPD, FINASIM, dr. **Ida Trikandiani**, SpPD, FINASIM, dr. **Putra Khoirun**, SpPD, dr. **Maya Sari**, SpPD terima kasih atas dukungan selama penulis menjalani pendidikan subspesialis Ilmu Penyakit Dalam di FK UNSRI.

Terima kasih juga yang sebesar-besarnya kepada para peserta dan keluarga penelitian serta para perawat Bagian Gastroenterohepatologi dan Laboratorium RSMH Palembang atas keikhlasan dalam berpartisipasi dan bekerja sama dalam penelitian ini, sehingga penelitian ini dapat diselesaikan dengan baik.

Sembah sujud dan kasih sayang yang tidak terhingga kepada orang tua kami, ayahanda dr. H. **Dachlan Abbas**, SpB (rahmatullah) dan ibunda Hj. Yusnimar yang dengan penuh kasih sayang dan keikhlasannya telah mengasuh, membesarkan, mendidik, memberi nasihat, motivasi dan doa yang tiada henti serta kesempatan yang luas kepada kami untuk meraih pendidikan yang diinginkan. Juga kepada seluruh saudara dan keluarga kami yang tercinta terima kasih atas kasih sayang, doa, juga bantuan moril dan materil selama penulis menjalani pendidikan ini. Semoga Allah membalas dengan kebaikan yang berlipat ganda.

Kepada suami tercinta ***Pateria Putera Satya Ashari***, SSTP, MM, terima kasih yang setulusnya atas segala keridhoan, dukungan, pengertian, kesabaran, dan doa selama menjalani pendidikan. Peluk sayang untuk ananda tercinta ***Sultan Rafi Lukmanul Hakim*** dan ***Ratu Azahra Aprifera Sari*** yang penuh pengertian, memahami keterbatasan bunda sebagai orang tua, memberi semangat serta menghibur selama bunda menjalani proses pendidikan.

Semoga Allah SWT memberikan balasan pahala terbaik kepada semua pihak atas bantuan selama penulis menjalani pendidikan dan disertasi ini bermanfaat bagi kita semua. Aamiin ya rabbal alamin.

Palembang, Juli 2025

Penulis

Ety Febrianti

DAFTAR ISI

HALAMAN JUDUL.....	i
HALAMAN PENGESAHAN	ii
SURAT PERNYATAAN	iii
ABSTRAK	iv
ABSTRACT.....	v
KATA PENGANTAR	vi
DAFTAR ISI.....	xiii
DAFTAR GAMBAR	xvi
DAFTAR TABEL	xvii
DAFTAR SINGKATAN	xviii
BAB I PENDAHULUAN.....	1
1.1 Latar Belakang	1
1.2 Rumusan Masalah	3
1.3 Hipotesis.....	3
1.4 Tujuan Penelitian.....	3
1.4.1 Tujuan Umum	3
1.4.2 Tujuan Khusus	3
1.5 Manfaat Penelitian.....	4
1.5.1 Akademis	4
1.5.2 Klinis	4
BAB II TINJAUAN PUSTAKA.....	5
2.1 Sirosis Hati	5
2.1.1 Definisi.....	5
2.1.2 Epidemiologi.....	5
2.1.3 Manifestasi Klinis	6
2.1.4 Pemeriksaan Penunjang	6
2.2 Hipertensi Portal.....	7
2.2.1 Definisi.....	7
2.2.2 Anatomi dan Hemodinamik Sirkulasi Intrahepatik	7
2.2.3 Patogenesis	9

2.2.4	Klasifikasi.....	12
2.2.5	Diagnosis.....	12
2.3	Pengukuran Kekakuan Limpa dengan <i>Transient Elastography</i>	14
2.4	Poros Usus-Hati.....	17
2.5	Translokasi Bakteri pada Sirosis Hati	19
2.5.1	Definisi.....	19
2.5.2	Keterlibatan Mikrobiota dalam Patogenesis Sirosis	20
2.5.3	Patogenesis.....	21
2.5.4	Peran Translokasi Bakteri pada Hipertensi Portal.....	28
2.5.5	<i>Lipopolysaccharide Binding Protein (LBP)</i> sebagai Penanda Translokasi Bakteri.....	33
2.6	Kerangka Teori.....	37
2.7	Kerangka Konsep	38
BAB III METODE PENELITIAN		39
3.1	Jenis Penelitian	39
3.2	Tempat dan Waktu Penelitian	39
3.3	Populasi dan Sampel Penelitian	39
3.3.1	Populasi Penelitian	39
3.3.2	Subjek Penelitian.....	39
3.3.3	Besar Sampel.....	39
3.3.4	Teknik Pengambilan Sampel.....	40
3.4	Variabel Penelitian	40
3.5	Definisi Operasional.....	41
3.6	Cara Kerja.....	42
3.6.1	Prosedur Pemeriksaan LBP Serum	42
3.6.2	Prosedur Pengukuran Kekakuan Limpa.....	46
3.7	Alur Penelitian.....	50
3.8	Pengolahan/ Analisis Data	51
3.8.1	Pengolahan Data.....	51
3.8.2	Analisis Data	51
3.9	Etika Penelitian	51

BAB IV HASIL PENELITIAN.....	52
4.1 Karakteristik Subyek Penelitian.....	52
4.2 Karakteristik Pemeriksaan Penunjang.....	53
4.3 Korelasi Kadar LBP Serum Sebagai Biomarker Translokasi Bakteri Dengan Hipertensi Portal Berdasarkan Kekakuan Limpa pada Pasien Sirosis Hati.....	55
BAB V PEMBAHASAN.....	57
5.1 Karakteristik Subyek Penelitian.....	57
5.2 Karakteristik Penunjang Subyek Penelitian.....	59
5.3 Korelasi Kadar LBP Serum Sebagai Biomarker Translokasi Bakteri Dengan Hipertensi Portal Berdasarkan Kekakuan Limpa pada Pasien Sirosis Hati.....	61
5.4 Keterbatasan Penelitian.....	65
BAB VI SIMPULAN DAN SARAN.....	66
6.1 Simpulan.....	66
6.2 Saran.....	66
DAFTAR PUSTAKA	67
Lampiran	72

DAFTAR GAMBAR

Gambar 2.1	Epidemiologi Sirosis	6
Gambar 2.2	Sistem vena hepatic dan portal.	8
Gambar 2.3	Sinusoid hepatic pada hati normal dan sirosis.	8
Gambar 2.4	Patogenesis peningkatan resistensi pembuluh darah intrahepatik..	10
Gambar 2.5	Patogenesis peningkatan sirkulasi splaknik dan hiperdinamik.	12
Gambar 2.6	Perjalanan penyakit hati kronik stadium lanjut	13
Gambar 2.7	Teknik untuk mengidentifikasi CSPH.....	14
Gambar 2.8	Poros usus-hati pada penyakit hati	19
Gambar 2.9	Patogenesis translokasi bakteri	22
Gambar 2.10	Mekanisme utama yang terlibat dalam translokasi bakteri.....	26
Gambar 2.11	Kompartemen yang terlibat dalam translokasi bakteri patologis dan respon imun host.....	26
Gambar 2.12	Tahapan penyakit hati dan hipotesis translokasi bakteri	27
Gambar 2.13	Peran translokasi bakteri dalam patobiologi hipertensi portal.	28
Gambar 2.14	Nitrit oksida mengatur tonus pembuluh darah	31
Gambar 2.15	Pengenalan LPS oleh TLR4	35
Gambar 3	Alur Penelitian.....	53
Gambar 4.1	Grafik QQ LBP serum (ng/dL) terhadap nilai kekakuan limpa (kPa).....	56

DAFTAR TABEL

Tabel 2	Pro dan kontra dari biomarker translokasi bakteri.	36
Tabel 3.	Definisi Operasional.....	44
Tabel 4.1.	Karakteristik subyek penelitian dan korelasi dengan kadar LBP serum...	53
Tabel 4.2.	Karakteristik pemeriksaan penunjang dan korelasi dengan kadar LBP serum.....	55
Tabel 4.3.	Korelasi kadar LBP serum sebagai biomarker translokasi bakteri dengan hipertensi portal berdasarkan kekakuan limpa.....	56
Tabel 4.4	Penelitian LBP	64

DAFTAR SINGKATAN

ACLD	: <i>Advanced chronic liver disease</i>
APC	: <i>Antigen presenting cell</i>
AMP	: <i>Antimikrobial peptide</i>
ADMA	: <i>Asymmetric dimethylarginine</i>
CCL14	: <i>C-C motif chemokine ligand 14</i>
CSPH	: <i>Clinically significant portal hypertension</i>
COX2	: <i>Siklooksigenase 2</i>
DC	: <i>Dendritik cell</i>
DAMP	: <i>Damage-associated molekuler patterns</i>
DDAH-1	: <i>Dimethylarginine dimethylaminohydrolase-1</i>
eNOS	: <i>Endhotelial nitric oxide sinthase</i>
ECM	: <i>Ekstracelluler matrix</i>
GBD	: <i>Global Burden of Disease</i>
GALT	: <i>Gut-associated lymphoid tissue</i>
HPVG	: <i>Hepatic venous pressure gradient</i>
HSC	: <i>Hepatic stellate cell</i>
IRF3	: <i>Interferon-regulatory factor 3</i>
KC	: <i>Kuppfer cell</i>
LBP	: <i>Lipopolysaccharide binding protein</i>
LPS	: <i>Lipopolysaccharide</i>
LSEC	: <i>Liver sinusoidal endothelial cell</i>
LSM	: <i>liver stiffness measurement</i>
MLN	: <i>Mesenteric lymph node</i>
MAMP	: <i>Microbiota-associated molecular pattern</i>
NO	: <i>Nitrit oksida</i>
NF-κB	: <i>Nuclear factor κB</i>
PAMP	: <i>Pathogen-associated molecular pattern</i>
PDGF	: <i>Platelet-derived growth factor</i>
pSWE	: <i>Point shear-wave elastography</i>
PRRs	: <i>Pattern recognition receptors</i>
PBS	: <i>peritonitis bakterial spontan</i>
ROS	: <i>Reactive oxygen species</i>
SS	: <i>Spleen stifness</i>
SSM	: <i>Spleen stiffness measurement</i>
SIBO	: <i>Small intestinal bacterial overgrowth</i>
TLR4	: <i>Toll-like receptor 4</i>
TE	: <i>Transient elastography</i>
TRIF	: <i>TIR domain-containing adaptor inducing IFN-β</i>
TIR	: <i>Toll-interleukin-1 receptor</i>
TIPS	: <i>Transjugular intrahepatic portosystemic shunt</i>
VEGF	: <i>Vascular endothelial growth factor platelet-derived growth</i>

BAB I

PENDAHULUAN

1.1 Latar Belakang

Sirosis hati merupakan penyakit hati kronik yang ditandai dengan fibrosis dan perubahan arsitektur hati menjadi nodul.¹ Insiden dan prevalensi sirosis hati di Asia dan dunia meningkat dari tahun ke tahun. Di Indonesia, data dari sepuluh pusat pelayanan kesehatan mencatat lebih dari 1500 pasien sirosis hati dalam 1 tahun selama tahun 2020. Dari angka tersebut, sekitar 30% pasien mengalami hipertensi portal. Pada tahap awal sirosis, pasien asimtomatik atau bergejala minimal dimana dalam periode asimtomatik tersebut hipertensi portal perlahan muncul seiring dengan penurunan fungsi hepatoseluler.²

Hipertensi portal terjadi peningkatan resistensi vaskular intrahepatik, vasodilatasi splanknik dan sistemik yang berkontribusi terhadap peningkatan aliran darah splanknik ke sistem portal, selanjutnya dapat meningkatkan tekanan portal meskipun terdapat pembentukan kolateral portosistemik.³ Beberapa penelitian selama dekade terakhir telah menghasilkan hipotesis bahwa inflamasi dapat merupakan mediator utama patogenesis dan tingkat keparahan hipertensi portal.⁴

Pengukuran *hepatic venous pressure gradient* (HVPG) adalah prosedur standar emas untuk mendiagnosis portal hipertensi, namun bersifat invasif sehingga penggunaannya dalam praktik klinis masih terbatas. Pengukuran kekakuan limpa merupakan metode pengganti non-invasif untuk mendeteksi *clinically significant portal hypertension* (CSPH). Oleh karena kekakuan limpa merupakan metode pengganti menilai tekanan portal maka kekakuan limpa mempunyai potensi untuk memantau tingkat keparahan hipertensi portal dan menilai perbaikan hipertensi portal.^{5,6}

Poros usus-hati merupakan hubungan anatomis dan fungsional antara saluran pencernaan dan hati. Pada kondisi fisiologis, sejumlah kecil bakteri dan produknya mencapai hati melalui sirkulasi portal di mana bakteri tersebut mudah difagositosis. Pada sirosis hati, poros usus-hati mengalami perubahan yang ditandai dengan rusaknya penghalang usus, pertumbuhan bakteri berlebihan dan translokasi bakteri. Hal ini

menyebabkan disfungsi respon imun yang menimbulkan peradangan sistemik dan memperburuk kerusakan hati.⁷

Translokasi bakteri yang patologis berperan penting dalam patogenesis komplikasi sirosis, tidak hanya infeksi namun juga menimbulkan inflamasi yang memperburuk gangguan hemodinamik. Pertumbuhan bakteri usus berlebihan, peningkatan permeabilitas usus dan perubahan imunitas merupakan faktor utama patogenesis translokasi bakteri. Hal ini dapat mendorong perburukan hipertensi portal.⁸ Bakteri gram negatif seperti *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae* *Enterobacteriaceae* dan bakteri gram positif seperti *enterococci* merupakan bakteri yang paling banyak translokasi ke kelenjar getah bening mesenterika dan vena porta. *Escherichia coli* sangat mudah translokasi karena kemampuannya yang lebih besar untuk melekat pada permukaan mukosa usus.⁹

Penelitian Cirera dkk tahun 2001 melaporkan translokasi bakteri terbukti terjadi pada sekitar 30-40% pasien sirosis stadium lanjut. Selain itu kultur bakteri positif pada kelenjar getah bening mesenterika ditemukan pada pasien sirosis Child Pugh C sebesar 30,8%, sementara pada pasien non-sirosis sebesar 8,6%.¹⁰ Penelitian Simbrunner dkk tahun 2023 melaporkan translokasi bakteri sudah terjadi pada tahap awal sirosis dan memicu respons inflamasi sistemik melalui TNF- α dan IL-10.¹¹ Penelitian Triantos tahun 2021 melaporkan translokasi bakteri dan gangguan penghalang usus berhubungan langsung terhadap risiko perdarahan varises esofagus pada pasien sirosis.¹² Dengan demikian, semakin jelas bahwa translokasi bakteri sering terjadi pada sirosis dan menyebabkan komplikasi sirosis.

Translokasi bakteri ke kelenjar getah bening mesenterika sulit diidentifikasi karena memerlukan pembedahan kelenjar getah bening sehingga diperlukan pemeriksaan pengganti, salah satunya adalah pemeriksaan kadar *lipopolysaccharide binding protein* (LBP) serum. *Lipopolysaccharide binding protein* adalah protein fase akut yang mempunyai waktu paruh panjang, terutama diproduksi oleh hepatosit dan memfasilitasi pengikatan lipopolisakarida (LPS) ke CD14 melalui *Toll-like receptor 4* (TLR4), selanjutnya mengaktifkan produksi sitokin dan respon inflamasi. *Lipopolysaccharide binding protein* juga distimulasi oleh LPS, sehingga kadar LBP mencerminkan paparan kronik LPS.^{13,14}

Penelitian Albillos dkk tahun 2003 melaporkan kadar LBP serum meningkat signifikan sebesar 42% pada pasien sirosis dengan asites dibandingkan tanpa asites.¹⁵ Penelitian Albillos dkk tahun 2004 melaporkan kadar LBP serum meningkat pada pasien hipertensi portal berat (sebelum terapi β -blocker non-selektif) dibandingkan setelah terapi.¹⁶ Penelitian Reiberger dkk tahun 2013 melaporkan korelasi positif signifikan kadar LBP serum dengan tekanan portal yang diukur dengan HVPG pada pasien sirosis dengan varises esofagus.¹⁷ Hasil berbeda dilaporkan Simbrunner dkk tahun 2023, penanda translokasi bakteri tidak menunjukkan korelasi dengan hipertensi portal dan disfungsi sirkulasi pada pasien sirosis stabil.¹¹

Berdasarkan paparan diatas, masih terdapat kontroversi hasil penelitian maka peneliti melakukan penelitian korelasi translokasi bakteri khususnya gram negatif dengan hipertensi portal pasien sirosis hati. Penelitian ini menggunakan LBP serum sebagai biomarker translokasi bakteri gram negatif, sedangkan untuk menilai hipertensi portal dengan menggunakan metode pengganti HVPG yaitu pengukuran kekakuan limpa. Penelitian ini diharapkan dapat mempertimbangkan tatalaksana yang tepat untuk mengurangi perburukan hipertensi portal dan komplikasi pada pasien sirosis hati di RS Mohamad Hoesin Palembang.

1.2 Rumusan Masalah

Apakah terdapat korelasi *lipopolysaccharide binding protein* sebagai biomarker translokasi bakteri dengan hipertensi portal berdasarkan kekakuan limpa pada pasien sirosis hati di RS Mohammad Hoesin Palembang?

1.3 Hipotesis

Terdapat korelasi bermakna *lipopolysaccharide binding protein* sebagai biomarker translokasi bakteri dengan hipertensi portal berdasarkan kekakuan limpa pada pasien sirosis hati di RS Mohammad Hoesin Palembang.

1.4 Tujuan Penelitian

1.4.1 Tujuan Umum

Menilai korelasi *lipopolysaccharide binding protein* sebagai biomarker

translokasi bakteri dengan hipertensi portal berdasarkan kekakuan limpa pada pasien sirosis hati di RS Mohammad Hoesin Palembang.

1.4.2 Tujuan Khusus

1. Mengetahui karakteristik pasien sirosis hati yang menjalani pengukuran kekakuan limpa di RS Mohammad Hoesin Palembang.
2. Mengetahui kadar LBP serum sebagai biomarker translokasi bakteri gram negatif pada pasien sirosis hati di RS Mohammad Hoesin Palembang.
3. Mengetahui distribusi hipertensi portal berdasarkan pengukuran kekakuan limpa pada pasien sirosis hati di RS Mohammad Hoesin Palembang.
4. Menentukan korelasi *lipopolysaccharide binding protein* sebagai biomarker translokasi bakteri gram negatif dengan hipertensi portal berdasarkan kekakuan limpa pada pasien sirosis hati di RS Mohammad Hoesin Palembang.

1.5 Manfaat Penelitian

1.5.1 Akademis

Memberikan informasi dan bukti ilmiah tentang korelasi *lipopolysaccharide binding protein* sebagai biomarker translokasi bakteri dengan hipertensi portal berdasarkan kekakuan limpa pada pasien sirosis hati di RS Mohammad Hoesin Palembang.

1.5.3 Klinis

Hasil penelitian dapat digunakan sebagai pertimbangan tatalaksana antibiotik profilaksis dan probiotik yang tepat untuk mengurangi perburukan hipertensi portal dan komplikasi pada sirosis hati di RS Mohammad Hoesin

DAFTAR PUSTAKA

1. Pinzani, M., Rosselli, M. & Zuckermann, M. Liver cirrhosis. *Best Pract. Res. Clin. Gastroenterol.* 2011; 25, 281–290.
2. Kurniawan J, Gani RA, Hasan I, Sanityoso A, Lesmana RA, Bayupurnama P, Bestari MG, Akil F. Konsensus Nasional Hipertensi Portal. Jakarta: Perhimpunan Peneliti Hati Indonesia. 2021.
3. Iwakiri, Y. & Groszmann, R. J. Pathophysiology of portal hypertension. *Variceal Hemorrhage* 1–14 (2014) doi:10.1007/978-1-4939-0002-2_1.
4. Mehta, G. *et al.* Inflammation and portal hypertension - The undiscovered country. *J. Hepatol.* 2014; 61, 155–163.
5. Reiberger, T. The Value of Liver and Spleen Stiffness for Evaluation of Portal Hypertension in Compensated Cirrhosis. *Hepatol. Commun.* 2022; 6, 950–964.
6. Mladenovic, A., Vuppalachchi, R. & Desai, A. P. A Primer to the Diagnostic and Clinical Utility of Spleen Stiffness Measurement in Patients With Chronic Liver Disease. *Clin. Liver Dis.* 2022; 19, 124–130.
7. Santopaolo, F., Coppola, G., Giuli, L., Gasbarrini, A. & Ponziani, F. R. Influence of Gut–Liver Axis on Portal Hypertension in Advanced Chronic Liver Disease: The Gut Microbiome as a New Protagonist in Therapeutic Management. *Microbiol. Res. (Pavia)*. 2022; 13, 539–555.
8. Bellot, P. Francés, R. & Such, J. Pathological bacterial translocation in cirrhosis: Pathophysiology, diagnosis and clinical implications. *Liver Int.* 2013; 33, 31–39.
9. Maslenniko, R. Poluektova, E. Zolnikova, O. Sedova, A. Kurbatova, A. Gut Microbiota and Bacterial Translocation in the Pathogenesis of Liver Fibrosis. *Int. J. Mol. Sci.* 2023; 24, 16502.
10. Cirera, I. Bauer, TM. Navasa, M. Vila, J. Grande, L. Taura, P *et al.* Bacterial translocation of enteric organisms in patients with cirrhosis. *Journal of Hepatology.* 2001; 34, 32–37.
11. Simbrunner, B. *et al.* Bacterial translocation occurs early in cirrhosis and triggers a selective inflammatory response. *Hepatol. Int.* 2023; 17, 1045–1056.
12. Triantos, C. *et al.* Endotoxin Translocation and Gut Barrier Dysfunction Are Related to Variceal Bleeding in Patients With Liver Cirrhosis. *Front. Med.* 2022; 9, 1–13.
13. Koutsounas, I., Kaltsa, G., Siakavellas, S. I. & Bamias, G. Markers of bacterial translocation in end-stage liver disease. *World J. Hepatol.* 2015; 7, 2264–2273.
14. Alexopoulou, A., Agiasotelli, D., Vasilieva, L. E. & Dourakis, S. P. Bacterial translocation markers in liver cirrhosis. *Ann. Gastroenterol.* 2017; 30, 486–497.
15. Albillos, A. *et al.* Increased lipopolysaccharide binding protein in cirrhotic patients with marked immune and hemodynamic derangement. *Hepatology* 2003; 37, 208–217.
16. Albillos, A., De-La-Hera, A. & Alvarez-Mon, M. Serum lipopolysaccharide-binding protein prediction of severe bacterial infection in cirrhotic patients with ascites. *Lancet.* 2004; 363, 1608–1610.

17. Reiberger, T. *et al.* Non-selective betablocker therapy decreases intestinal permeability and serum levels of LBP and IL-6 in patients with cirrhosis. *J. Hepatol.* 2013; 58, 911–921.
18. Smit andrew, Baumgartner katrina, B. C. Cirrosis diagnóstico y tratamiento. *Cirrhosis Diagnosis Manag. Am Fam Physician.* 2019; 759–770.
19. Huang, D. Q. *et al.* Global epidemiology of cirrhosis — aetiology, trends and predictions. *Nat. Rev. Gastroenterol. Hepatol.* 2023; 20, 388–398.
20. Iwakiri, Y. & Trebicka, J. Portal hypertension in cirrhosis: Pathophysiological mechanisms and therapy. *JHEP Reports.* 2021; 3, 100316.
21. Xu, S., Yang, L. & Qi, X. An excerpt of ACG clinical guideline: Disorders of the hepatic and mesenteric circulation. *J. Clin. Hepatol.* 2020; 36, 529–531.
22. Kotani, K. & Kawada, N. Recent Advances in the Pathogenesis and Clinical Evaluation of Portal Hypertension in Chronic Liver Disease. *Gut Liver.* 2024; 18, 27–39.
23. Vairappan, B. Endothelial dysfunction in cirrhosis: Role of inflammation and oxidative stress. *World J. Hepatol.* 2015; 7, 443–459.
24. Téllez, L. Guerrero, A. Albillos, A. Update on the diagnosis and management of portal hypertension in cirrhosis according to the Baveno VII Consensus Conference recommendations. *Rev Esp Enferm Dig.* 2022;114(9):534-542.
25. Kaplan, D. E. *et al.* *AASLD Practice Guidance on risk stratification and management of portal hypertension and varices in cirrhosis.* *Hepatology* 2024; 79.
26. Baveno VII Renewing Consensus Update 2021 Personalized care. (2021).
27. Vizzutti , F. *et al.* Liver Stiffness Measurement Predicts Severe Portal Hypertension in Patients with HCV-Related Cirrhosis. *Hepatology.* 2007; 45:1290-1297.
28. Baveno VII Renewing Consensus Update 2021. Recommendations related to FibroScan.
29. Lessard, EV. *et al* . Noninvasive Detection of Clinically Significant Portal Hypertension in Compensated Advanced Chronic Liver Disease. *Clin Liv Dis.* 2021; 25; 253–289.
30. Lantinga, MA. *et al.* Spleen Stiffness Measurement Across the Spectrum of Liver Disease Patients in Real-World Practice. *Journal of Clinical and Experimental Hepatology.* Vol. 13 2023; No. 3; 414–423. May–June.
31. Song J, Huang J, Huang H, Liu S, Luo Y. Performance of spleen stiffness measurement in prediction of clinical significant portal hypertension: a meta-analysis. *Clin Res Hepatol Gastroenterol.* 2018; 42:216-226.
32. Colecchia A, Montrone L, Scaioli E, Bacchi– Reggiani ML, Colli A, Casazza G, et al. Measurement of spleen stiffness to evaluate portal hypertension and the presence of esophageal varices in patients with HCV- related cirrhosis. *Gastroenterology.* 2012; 143:646-654.
33. Tseng Y, Li F, Wang J, et al. Spleen and liver stiffness for noninvasive assessment of portal hypertension in cirrhotic patients with large esophageal varices. *J Clin Ultrasound* 2018; 46:442–9.
34. Reiberger T, Ferlitsch A, Payer BA, Pinter M, Schwabl P, Stift J, et al.

- Noninvasive screening for liver fibrosis and portal hypertension by transient elastography— a large single center experience. *Wien Klin Wochenschr.* 2012; 124:395- 402.
35. Stefanescu H, Grigorescu M, Lupsor M, Procopet B, Maniu A, Badea R. Spleen stiffness measurement using Fibroscan for the noninvasive assessment of esophageal varices in liver cirrhosis patients. *J Gastroenterol Hepatol.* 2011; 26:164–170.
 36. Takuma Y. *et al.* Portal hypertension in Patients with liver cirrhosis: Diagnostic Accuracy of Spleen Stiffness. *Radiology.* 2016; 279, 609–619.
 37. Colecchia, A. *et al.* A combined model based on spleen stiffness measurement and Baveno VI criteria to rule out high-risk varices in advanced chronic liver disease. *J. Hepatol.* 2018; 69, 308–317.
 38. Hu, X. *et al.* Diagnostic accuracy of spleen stiffness to evaluate portal hypertension and esophageal varices in chronic liver disease: a systematic review and meta-analysis. *Eur. Radiol.* 2021; 31, 2392–2404.
 39. Yo JJ. *et al.* Enhancing liver cirrhosis varices and CSPH risk prediction with spleen stiffness measurement using 100-Hz probe. *Scientific Reports* 2024; 14, 13674.
 40. Lombardi, M. *et al.* Gut-Liver Axis Dysregulation in Portal Hypertension: Emerging Frontiers. *Nutrients.* 2024; 16, 1–22.
 41. Simbrunner, B., Mandorfer, M., Trauner, M. & Reiberger, T. Gut-liver axis signaling in portal hypertension. *World J. Gastroenterol.* 2019; 25, 5897–5917.
 42. Wiest, R. & Garcia-Tsao, G. Bacterial translocation (BT) in cirrhosis. *Hepatology* . 2005; 41, 422–433.
 43. Ponziani, F. R., Zocco, M. A., Cerrito, L., Gasbarrini, A. & Pompili, M. Bacterial translocation in patients with liver cirrhosis: physiology, clinical consequences, and practical implications. *Expert Rev. Gastroenterol. Hepatol.* 2018; 12, 641–656.
 44. Wiest, R., Lawson, M. & Geuking, M. Pathological bacterial translocation in liver cirrhosis. *J. Hepatol.* 2014; 60, 197–209.
 45. Van der Merwe, S., Chokshi, S., Bernsmeier, C. & Albillos, A. The multifactorial mechanisms of bacterial infection in decompensated cirrhosis. *J. Hepatol.* 2021; 75, S82–S100.
 46. Moghadamrad, S.; McCoy, K.D.; Geuking, M.B.; Sägeser, H.; Kirundi, J.; Macpherson, A.J.; de Gottardi, A. Attenuated Portal Hypertension in Germ-Free Mice: Function of Bacterial Flora on the Development of Mesenteric Lymphatic and Blood Vessels. *Hepatology* 2015, 61, 1685–1695.
 47. Inamura T. *et al.* Alteration of intestinal intraepithelial lymphocytes and increased bacterial translocation in a murine model of cirrhosis. *Immunology Letters.* 2003; 90, 3–11.
 48. Liu J, *et al.* Lipopolysaccharide delivery systems in innate immunity. *Immunology*, April 2024, Vol. 45, No. 4.
 49. Steib CJ, Hartmann AC, v Hesler C, Benesic A, Hennenberg M, Bilzer M, et al. Intraperitoneal LPS amplifies portal hypertension in rat liver fibrosis. *Lab Invest.* 2010; 90:1024–1032.
 50. Mookerjee RP, Sen S, Davies NA, Hodges SJ, Williams R, Jalan R. Tumour

- necrosis factor alpha is an important mediator of portal and systemic haemodynamic derangements in alcoholic hepatitis. *Gut*. 2003; 52: 1182–1187.
51. Lemmers A, Gustot T, Durnez A, Evrard S, Moreno C, Quertinmont E, et al. An inhibitor of interleukin-6 trans-signalling, sgp130, contributes to impaired acute phase response in human chronic liver disease. *Clin Exp Immunol*. 2009; 156:518–527.
 52. Albillos A, et al. Cirrhosis-associated immune dysfunction. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2022;19(2):112–134
 53. Arroyo, V. *et al.* The systemic inflammation hypothesis: Towards a new paradigm of acute decompensation and multiorgan failure in cirrhosis. *J. Hepatol*. 2021; 74, 670–685.
 54. Waidmann O, Brunner F, Herrmann E, Zeuzem S, Piiper A, Kronenberger B. Macrophage activation is a prognostic parameter for variceal bleeding and overall survival in patients with liver cirrhosis. *J Hepatol*; 2013;58:956–961.
 55. Thabut D, Tazi KA, Bonnefont-Rousselot D, Aller M, Farges O, Guimont MC, et al. High-density lipoprotein administration attenuates liver proinflammatory response, restores liver endothelial nitric oxide synthase activity, and lowers portal pressure in cirrhotic rats. *Hepatology*; 2007;46: 1893–1906.
 56. W. Ansar, S. Ghosh. Acute-Phase Proteins and Responses and Their Application in Clinical Chemistry. *Biology of C Reactive Protein in Health and Disease*, 2016; -322-2680-2.
 57. Mazgaeen, L. & Gurung, P. Recent advances in lipopolysaccharide recognition systems. *Int. J. Mol. Sci*. 2020; 21.
 58. Gutschmann T, *et al.* Dual Role of Lipopolysaccharide (LPS)-Binding Protein in Neutralization of LPS and Enhancement of LPS-Induced Activation of Mononuclear Cells. *Infection and Immunity*, 2001; Vol. 69, No. 11.
 59. Citronberg JS, *et al.* Reliability of plasma lipopolysaccharide-binding protein (LBP) from repeated measures in healthy adults. *Cancer Causes Control*, 2016; 27:1163–1166.
 60. Agiasotelli, D. *et al.* High serum lipopolysaccharide binding protein is associated with increased mortality in patients with decompensated cirrhosis. *Liver Int*. 2017; 37, 576–582.
 61. Papp, M. *et al.* Acute phase proteins in the diagnosis and prediction of cirrhosis associated bacterial infections. *Liver Int*. 2012; 32, 603–611.
 62. Hailman, E. *et al.* Lipopolysaccharide (LPS)-binding protein accelerates the binding of LPS to CD14. *J. Exp. Med*. 1994; 179, 269–277.
 63. Radonjić T, Dukić M, Jovanović I, Zdravković M, Mandić O, Popadić V, et al. Aging of Liver in Its Different Diseases. *International Journal of Molecular Sciences*. 2022 Jan;23(21):13085.
 64. Gonzalez-Quintela A, Alonso M, Campos J, Vizcaino L, Loidi L, Gude F. Determinants of Serum Concentrations of Lipopolysaccharide-Binding Protein (LBP) in the Adult Population: The Role of Obesity. *PLOS ONE*. 2013 Jan 22;8(1):e54600.
 65. Lai JC, Tandon P, Bernal W, Tapper EB, Ekong U, Dasarathy S, et al. Malnutrition, Frailty, and Sarcopenia in Patients With Cirrhosis: 2021 Practice Guidance by the American Association for the Study of Liver Diseases.

- Hepatology. 2021;74(3):1611–44.
66. Chen YY. *et al.* Lipopolysaccharide binding protein in cirrhotic patients with severe sepsis. *Journal of the Chinese Medical Association*. 2014;77: 68e74.
 67. Fukui H. Gut-liver axis in liver cirrhosis: How to manage leaky gut and endotoxemia. *World J Hepatol* 2015 March 27; 7(3): 425-442.
 68. Zweigner J, *et al.* The role of lipopolysaccharide-binding protein in modulating the innate immune response. *Microbes and Infection* 8. 2006; 946e952.
 69. Ehlting C, Wolf SD, Bode JG. Acute-phase protein synthesis: a key feature of innate immune functions of the liver. *Biological Chemistry*. 2021 Aug 1;402(9):1129–45.
 70. Chen L, Deng H, Cui H, Fang J, Zuo Z, Deng J, et al. Inflammatory responses and inflammation-associated diseases in organs. *Oncotarget*. 2017 Dec 14;9(6):7204–18.
 71. W. Ansar, S. Ghosh. Acute-Phase Proteins and Responses and Their Application in Clinical Chemistry. *Biology of C Reactive Protein in Health and Disease*. 2016.DOI 10.1007/978-81-322-2680-2_3.