

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
ABSTRAK	vi
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

BAB II

TINJAUAN PUSTAKA

2.1 Sirosis Hati

2.1.1 Definisi

Sirosis hati ditandai dengan fibrosis, distorsi arsitektur hati dan vaskular, serta regenerasi nodul hepatosit. Distorsi arsitektur hati akan menimbulkan perubahan sirkulasi mikro dan makro akibat penambahan jaringan ikat dan nodul tersebut.¹

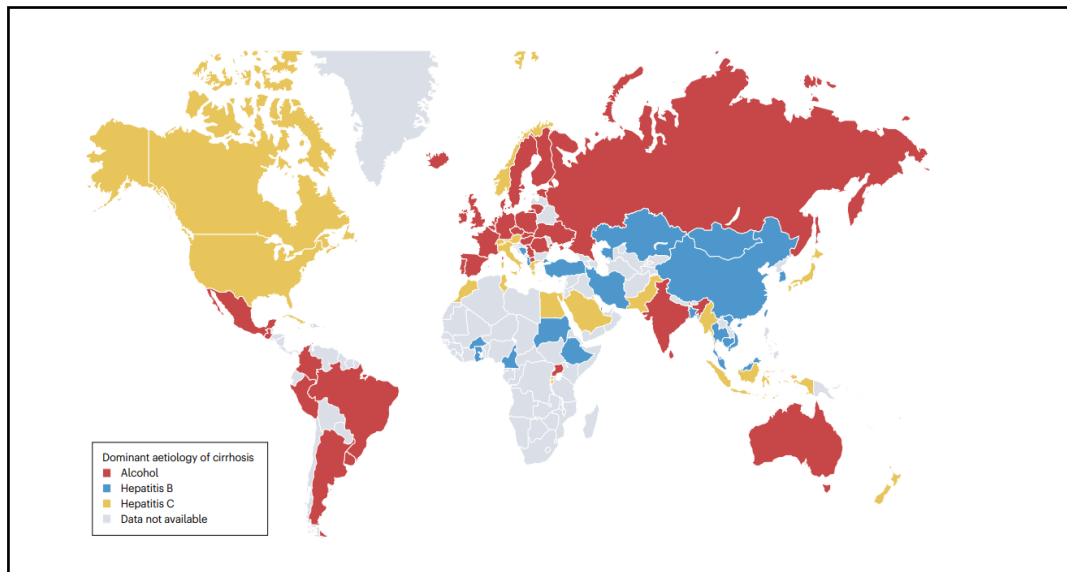
Pada sirosis tahap awal ditandai pembesaran hati, teraba kenyal, tepi tumpul dan nyeri bila ditekan. Sedangkan pada tahap lanjut terjadi pengerasan hati yang menyebabkan penurunan fungsi hati dan terganggunya aliran darah vena porta yang akhirnya menyebabkan hipertensi portal.¹⁸

2.1.2 Epidemiologi

Studi *Global Burden of Disease* (GBD) 2017 melaporkan perkiraan jumlah orang dengan sirosis kompensata adalah 112 juta di seluruh dunia, setara dengan prevalensi global sirosis kompensata berdasarkan usia sebesar 1.395 kasus per 100.000 penduduk.¹⁹

Data studi GBD bergantung pada kualitas pencatatan di masing-masing negara dan jika data tidak tersedia maka dilakukan perhitungan dari trend sebelumnya. Pada wilayah dengan standar layanan kesehatan yang rendah, sirosis hati tidak dilaporkan karena kurangnya kesadaran dan akses layanan kesehatan. Beberapa penelitian berbasis populasi di negara Eropa meneliti prevalensi sirosis hati berdasarkan tes non-invasif. Perkiraan prevalensi dalam penelitian ini berkisar 0,3%- 0,8%. Namun, data mengenai prevalensi global masih terbatas.¹⁹

Belum ada data resmi nasional tentang sirosis hati di Indonesia. Namun beberapa laporan rumah sakit pemerintah berdasarkan klinis saja, dapat dilihat bahwa prevalensi sirosis hati yang dirawat di bangsal penyakit dalam di Jawa dan Sumatera berkisar antara 3,6-8,4%, sedangkan di Sulawesi dan Kalimantan sekitar <1%. Dari seluruh pasien sirosis hati yang dirawat, perbandingan pria dengan wanita rata-rata adalah 2:1 dan usia rata-rata 40 tahun.²



Gambar 2.1 Etiologi sirosis yang dilaporkan tahun 1993-2021.¹⁹

2.1.3 Manifestasi Klinis

Keluhan sirosis hati dapat berupa :¹⁸

- a. Merasa kemampuan jasmani menurun.
- b. Nausea, nafsu makan menurun dan diikuti dengan penurunan berat badan.
- c. Mata berwarna kuning dan buang air kecil berwarna gelap.
- d. Pembesaran perut dan kaki bengkak.
- e. Perdarahan saluran cerna bagian atas.
- f. Pada keadaan lanjut dapat dijumpai penurunan kesadaran.

Gangguan arsitektur hati yang mengakibatkan kegagalan sirkulasi dan kegagalan parenkim hati yang memperlihatkan gejala klinis berupa : ¹⁸

- a. Kegagalan parenkim hati: 1) edema. 2) ikterus. 3) koma. 4) ginekomastia. 5) asites. 6) fetor hepaticum. 7) spider nevi. 8) palmar eritema.
- b. Hipertensi portal: 1) varises esofagus 2) splenomegali 3) asites 4) kelainan sel darah tepi (anemia, leukopeni dan trombosit).

2.1.4 Pemeriksaan Penunjang

Beberapa pemeriksaan diagnostik dapat dilakukan untuk memberikan informasi tentang gangguan hati.¹⁸

- a. Pemeriksaan darah rutin, protein total serum yaitu albumin, globulin.
- b. Waktu protombin.
- c. Pemeriksaan serum transferase atau transaminase.
- e. Ultrasonografi abdomen, untuk memperlihatkan ukuran organ-organ abdomen.
- f. *Transient elastography* (TE). Kekakuan hati dalam kPa. HCV ($F4 \geq 11,5$ kPa). HBV ($F4 \geq 12,5$ kPa). NAFLD ($F4 \geq 10,3$ kPa).
- g. Pengukuran tekanan portal meningkat pada sirosis hepatis.
- h. Esofagogastroskopi untuk menilai varises esofagus.
- i. Biopsi hati menentukan perubahan anatomis pada jaringan hati.

2.2 Hipertensi Portal

2.2.1 Definisi

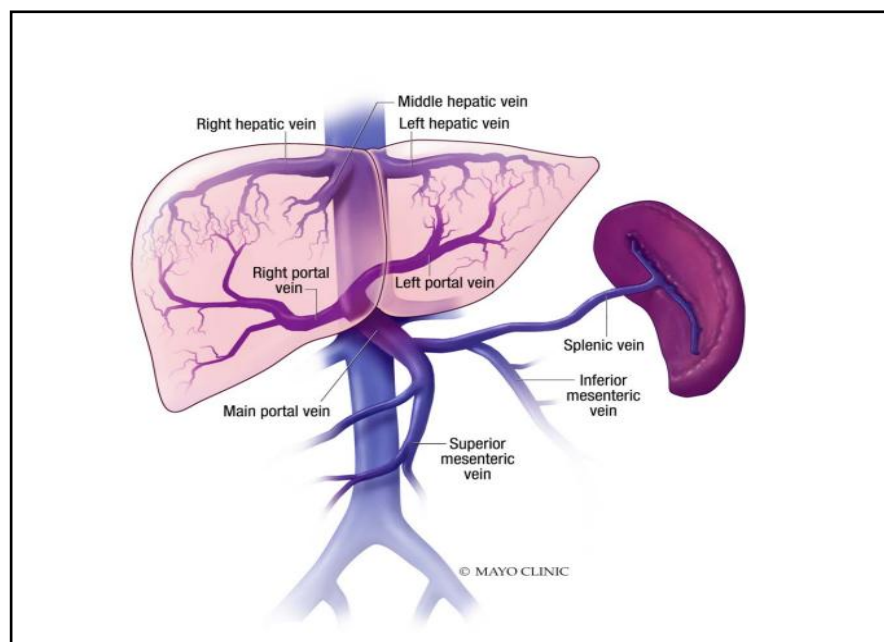
Hipertensi portal merupakan sindrom klinis yang mencakup hipersplenisme, asites, varises gastroesofageal dan esefalopati. Kondisi ini ditandai dengan peningkatan HPVG. Hipertensi portal merupakan proses kunci transisi dari sirosis kompensata menjadi dekompensata.²⁰

2.2.2 Anatomi dan Sirkulasi Intrahepatik

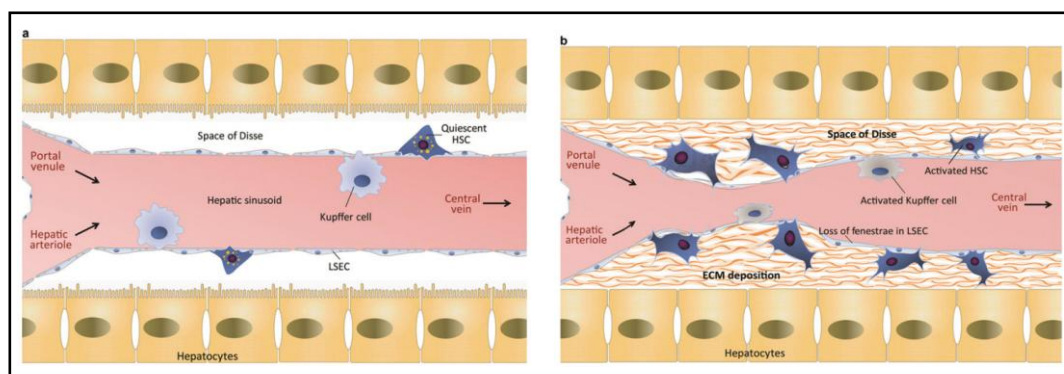
Pada aliran darah hati, sekitar 75% masuk melalui vena porta dan sekitar 25% melalui arteri hepatis. Sistem vena porta membawa darah kapiler dari saluran gastrointestinal, pankreas, kandung empedu dan limpa, yang kemudian masuk ke hati. Vena porta terbentuk melalui pertemuan vena limpa dan vena mesenterika superior. Vena porta memiliki panjang kira-kira 6-8 cm dan diameter 1 cm, terbagi di hilus hati menjadi cabang vena porta kiri dan kanan. Selanjutnya aliran darah porta mengalir ke sinusoid hepatis melalui vena hepatis. Vena hepatis terbagi atas vena hepatis kanan, tengah dan kiri. Vena hepatis kiri dan tengah bergabung di dalam hati dan memasuki vena cava inferior sebagai satu pembuluh darah dan bercabang menjadi pembuluh darah yang lebih kecil dan menjadi vena portal yang membatasi segmen fungsional hati. Vena portal bersama dengan arteriol hepatis, saluran empedu dan pembuluh limfatik berjalan secara paralel dan membentuk komponen vaskular dari triad portal. Struktur ini mengalir sel-sel hati melalui pembuluh darah yang disebut sinusoid. Hepatosit menukar produk akhir

pencernaan, racun dan metabolit dengan darah sinusoidal, yang akhirnya dikumpulkan oleh vena hepatic dan dialirkan ke vena cava inferior.²¹

Sirkulasi hati dan porta pada kondisi normal merupakan sistem yang mampu menampung volume darah dalam jumlah besar tanpa mengubah nilai tekanan porta secara substansial sedangkan pada penyakit hati berhubungan dengan peningkatan resistensi intrahepatik terhadap aliran darah porta. Dapat disimpulkan bahwa peningkatan aliran darah dan peningkatan vasokonstriksi intrahepatik mempengaruhi tekanan portal.^{3,20}



Gambar 2.2. Sistem vena hepatic dan portal.²¹



Gambar 2.3. Sinusoid hepatic pada hati normal dan sirosis.²¹

Struktur sinusoidal dilapisi oleh sel endotel sinusoidal hati (*liver sinusoidal endothelial cell*, LSEC) yang mengalirkan darah dari triad portal ke vena sentral. Fenestrasi LSEC berkontribusi terhadap transportasi zat yang melintasi ruang subendotel. Sel Kupffer ditemukan di sinusoid sedangkan *hepatic stellate cell* (HSC) terletak di ruang subendotel yang disebut ruang Disse. *Hepatic stellate cell* menyimpan retinoid dalam perinuklear lipid. Pada fibrosis terjadi perubahan ruang subendotel dan sinusoid hati. Perubahan ini mencakup morfologi seluler dan komposisi matriks ekstraseluler. *Hepatic stellate cell* teraktivasi akan kehilangan retinoid, yang merupakan sumber utama matriks ekstraseluler serta berperan dalam kontraksi sinusoidal. Selain itu juga terjadi hilangnya mikrovili hepatosit dan fenestra endotel. Penurunan fungsi hati menyebabkan aliran sinusoidal berkurang. Aktivasi sel Kupffer menyertai cedera hati dan berkontribusi terhadap aktivasi HSC (Gambar 2.3).²¹

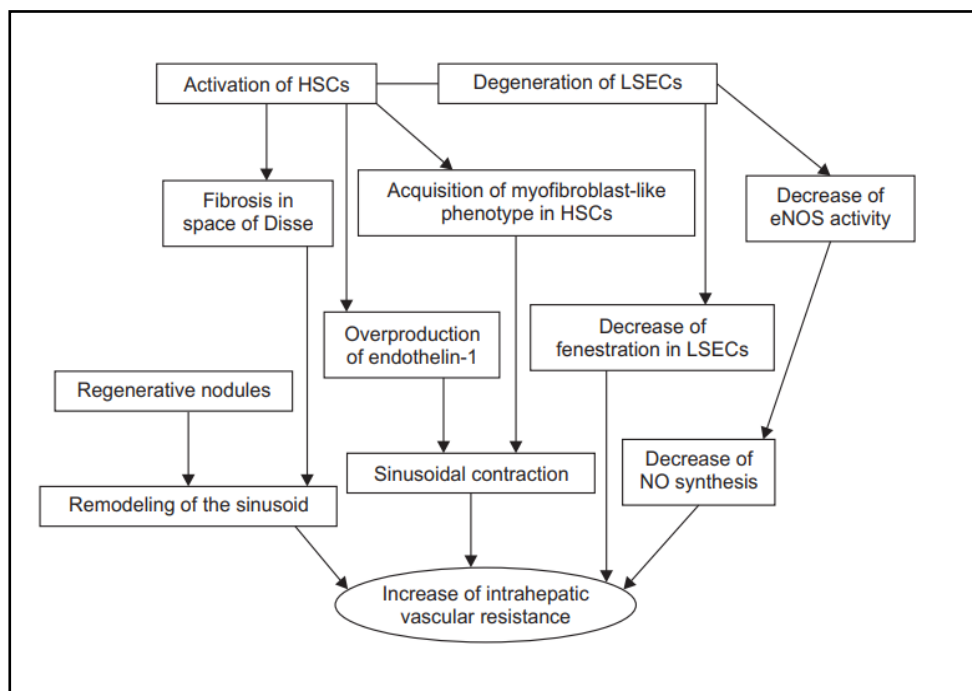
2.2.3 Patogenesis

1. Peningkatan resistensi pembuluh darah intrahepatik.

Sirosis hati ditandai kerusakan parenkim hati akibat fibrosis dan angiogenesis, dengan aktivasi HSC sebagai titik awal. Matriks ekstraseluler dihasilkan oleh HSC yang aktif dan terakumulasi dalam ruang Disse sehingga mengurangi diameter sinusoidal. Selain itu, nodul regeneratif pada parenkim hati menyebabkan retraksi sinusoidal dan remodelling sinusoidal. *Hepatic stellate cell* yang teraktivasi memperoleh fenotip mirip myofibroblast dan menyebabkan kontraksi sinusoidal. Pada hati normal, endotelin-1 diproduksi oleh LSEC, tetapi bila terjadi kerusakan hati maka endotelin-1 diproduksi secara berlebihan oleh HSC dan mengaktifkan reseptor endotelin (seperti ET_A dan ET_B) yang diekspresikan pada sel otot polos pembuluh darah dan sel endotel serta terlibat dalam kontraksi sinusoidal. Selain endotelin, vasokonstriktor seperti tromboksan A₂, sistem renin-angiotensin dan zat vasokonstriktor lainnya juga berkontribusi terhadap peningkatan resistensi pembuluh darah intrahepatik.^{20,22,23}

Sel endotel sinusoidal hati (LSEC) memiliki struktur fenestrasi dan tidak memiliki membran basal. Pada hati normal, LSEC berperan dalam permeasi zat antara ruang Disse dan lumen sinusoidal. Pada fibrosis hati, jumlah fenestrasi LSEC menurun sehingga menyebabkan kapilarisasi, cedera mikrovaskuler hati dan peningkatan

resistensi pembuluh darah intrahepatik. Sel endotel sinusoidal hati juga mengekspresikan sintase nitrit oksida endotel (eNOS) dan menghasilkan nitrit oksida (NO) yang merupakan vasodilator. Jika terjadi kerusakan LSEC maka aktivitas eNOS dan produksi NO menurun sehingga sinusoid menyempit dan terjadi peningkatan resistensi pembuluh darah intrahepatik. Oleh karena itu, selain perubahan struktural sekunder akibat fibrosis hati dan nodul regeneratif, perubahan fungsional yang berhubungan dengan vasokonstriksi meningkatkan resistensi pembuluh darah intrahepatik dan mengakibatkan hipertensi portal (Gambar 2.4).^{22,23}



Gambar 2.4 Patogenesis peningkatan resistensi pembuluh darah intrahepatik²²

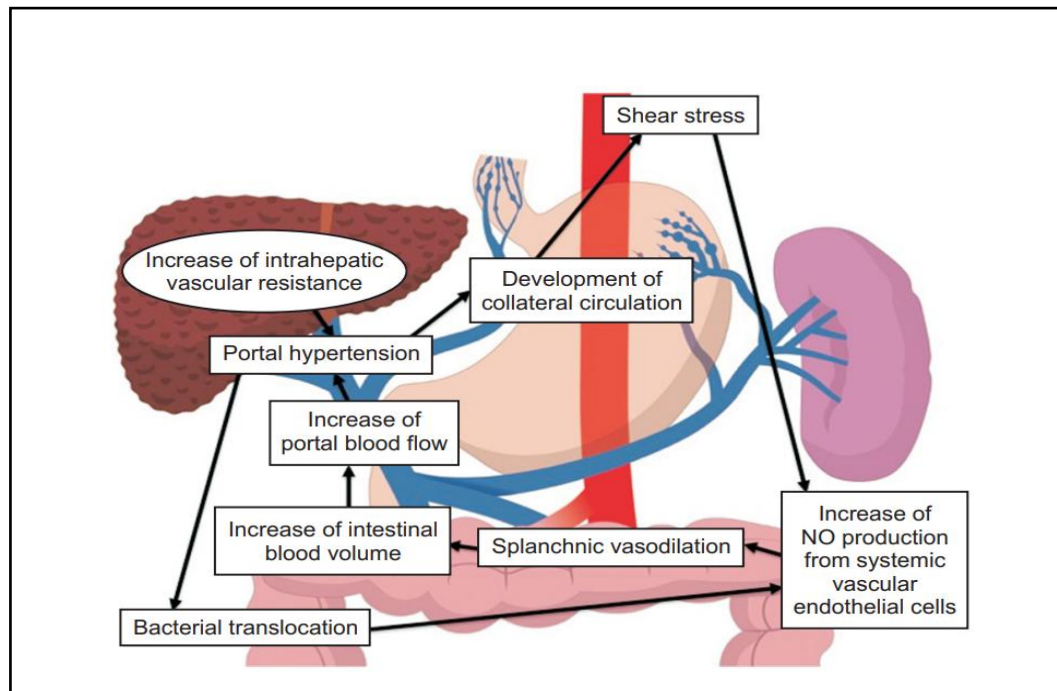
2. Peradangan sistemik, peningkatan sirkulasi splanknikus dan sirkulasi hiperdinamik.

Peningkatan resistensi vaskular intrahepatik menyebabkan sirkulasi kolateral. Adanya sirkulasi kolateral akan mengurangi resistensi pembuluh darah sistem porta dan menurunkan tekanan portal, tetapi hipertensi portal tetap ada. Peradangan sistemik dan peningkatan sirkulasi hiperdinamik diduga menjadi penyebabnya.²²

Pada sirosis hati adanya edema dan penurunan motilitas usus akan menyebabkan pertumbuhan bakteri berlebih di usus dan disbiosis yang mengurangi keragaman mikrobiota usus sehingga menyebabkan peningkatan permeabilitas dan disfungsi penghalang usus. Hal ini mendorong translokasi bakteri dari ketidakseimbangan spesies bakteri. Lipopolisakarida yang merupakan *pathogen-associated molecular pattern* (PAMP) akan translokasi dari usus ke hati melalui vena porta. *Pathogen-associated molecular pattern* dan *damage-associated molecular pattern* (DAMP) dikenali oleh TLR dan menyebabkan aktivasi sel Kupffer dan inflamasi hepatosit. Infiltrasi neutrofil menginduksi pelepasan ROS yang menekan mitokondria dan menyebabkan nekrosis serta apoptosis hepatosit. Saat ini telah ditekankan bahwa peradangan sistemik tersebut merupakan aktor utama dalam dekompensasi akut atau perkembangan gagal hati akut-kronis.^{22,23}

Peradangan sistemik yang diinduksi endotoksin dan *shear stress* yang disebabkan oleh peningkatan aliran darah kolateral ke dalam sirkulasi sistemik akan meningkatkan produksi NO sistemik dan usus, serta menurunkan respon vasokonstriktor. Akibatnya arteri splanknikus dan perifer dilatasi, resistensi pembuluh darah menurun, volume darah sistemik dan usus meningkat. Peningkatan hemodinamik sirkulasi sistemik ini disebut sirkulasi hiperdinamik. Selain itu, ketika volume darah sirkulasi efektif berkurang karena vasodilatasi splanknikus maka sistem renin-angiotensin terstimulasi sehingga mengakibatkan retensi natrium, air dan memperburuk sirkulasi hiperdinamik. Faktor angiogenik lainnya, seperti *vascular endothelial growth factor* (VEGF) dan *platelet-derived growth factor* (PDGF) juga terlibat dalam aktivasi eNOS dan memperburuk hemodinamik sirkulasi sistemik.^{20,22}

Sirkulasi hiperdinamik ditandai dengan peningkatan volume darah sirkulasi, peningkatan curah jantung, penurunan tekanan arteri rata-rata, resistensi pembuluh darah perifer dan penurunan volume darah sirkulasi efektif. Semua ini meningkatkan aliran darah usus ke vena porta. Akibatnya aliran darah porta meningkat sehingga memperburuk hipertensi portal. (Gambar 2.5)²²



Gambar 2.5. Patogenesis peningkatan sirkulasi splanknik dan hiperdinamik.²²

2.2.4 Klasifikasi

1. Hipertensi portal ringan

Secara umum pasien dengan sirosis kompensata tidak menunjukkan gejala.

Hipertensi portal ringan adalah pasien dengan HPV 6-9 mmHg. Pasien sirosis kompensata dapat dibagi menjadi hipertensi portal ringan dan CSPH.²⁴

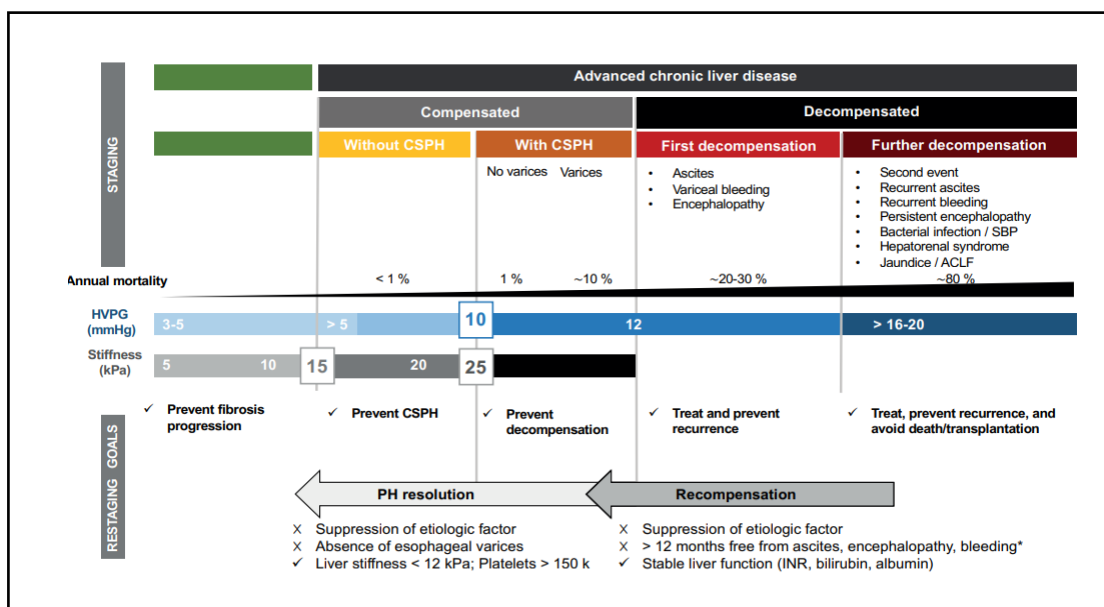
2. Hipertensi portal klinis signifikan (*clinically significant portal hypertension*)

Hipertensi portal klinis signifikan merupakan kondisi dengan HPV ≥ 10 mmHg. Peningkatan tekanan portal melebihi 10 mmHg akan berkontribusi terhadap progresi sirosis hati ke tahap lebih lanjut. Pasien dengan CSPH dapat mengalami komplikasi ataupun tidak komplikasi.²⁴

2.2.5 Diagnosis

Diagnosis dini hipertensi portal sangat penting untuk pengobatan guna mengurangi angka kematian terkait komplikasi hipertensi portal. Pengukuran HPV merupakan perbedaan tekanan antara vena porta dengan vena hepatica. Rentang normal HPV adalah 3-5 mmHg. Hipertensi portal ditegakkan apabila HPV >5 mmHg. Pasien dengan hipertensi portal klinis signifikan (HPV ≥ 10 mmHg) mempunyai risiko

lebih tinggi terkena varises, sedangkan pasien dengan hipertensi portal berat (HVPG ≥ 12 mmHg) berisiko mengalami perdarahan varises dengan angka kematian berkisar antara 20% hingga 35%.²⁴



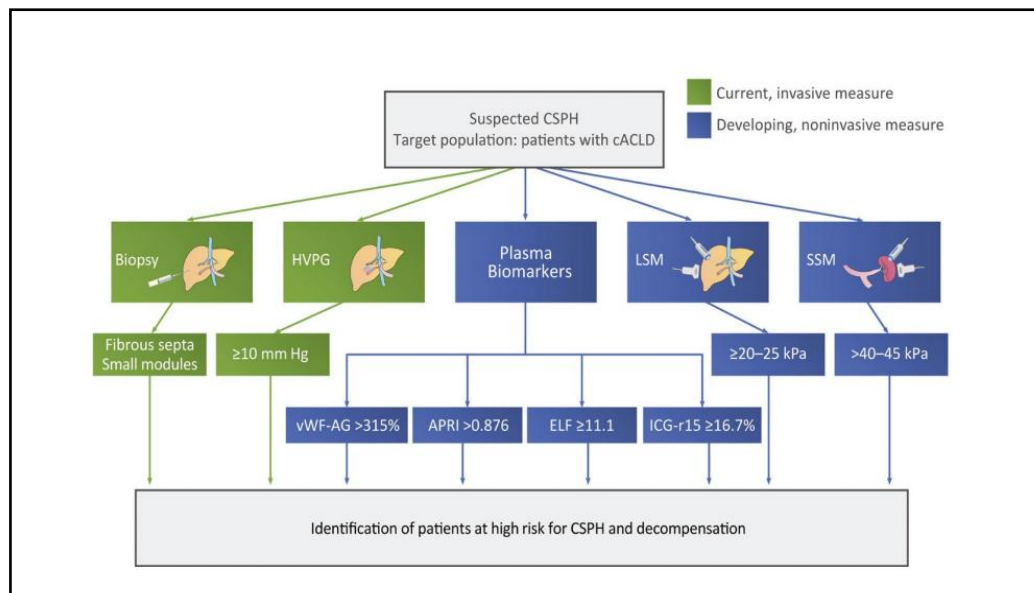
Gambar 2.6 Perjalanan Penyakit hati kronik stadium lanjut.²⁴

Biopsi hati dan pengukuran HVPG adalah prosedur standar emas untuk menentukan tingkat keparahan fibrosis dan mendiagnosis CSPH, namun keduanya bersifat invasif dan terbatas pada pusat spesialis, sehingga membatasi penggunaannya dalam praktik klinis. Oleh karena itu diperlukan metode alternatif lainnya yang akurat, non-invasif dan dapat diandalkan serta tervalidasi untuk mendeteksi CSPH dan menilai lebih lanjut tingkat keparahan hipertensi portal.^{5,25,26}

Pengukuran kekakuan limpa menggunakan TE adalah metode yang cepat dan non-invasif untuk diagnosis hipertensi portal pada pasien dengan sirosis hati. Pengukuran kekakuan limpa juga digunakan untuk skrining endoskopi dan terapi profilaksis seperti terapi β blocker atau ligasi varises. Pengukuran kekakuan limpa lebih unggul daripada kekakuan hati untuk memantau respon terapi dalam uji klinis.⁵ Penelitian Vizzutti dkk tahun 2017 mengkonfirmasi korelasi negatif antara HVPG dan kekakuan hati ketika HVPG > 12 mmHg pada pasien sirosis dengan etiologi infeksi HCV dan pengukuran

kekakuan hati yang diperoleh dengan menggunakan TE telah dianggap berguna namun bukan metode yang cocok untuk mengidentifikasi varises esofagus.²⁷

Berdasarkan rekomendasi terbaru Baveno VII menyatakan pengukuran kekakuan limpa menggunakan TE pada pasien penyakit hati kronik lanjut yang disebabkan virus hepatitis, dimana pengukuran kekakuan limpa <21 kPa bukan CSPH dan pengukuran kekakuan limpa >50 kPa jelas merupakan CSPH. Selain itu pengukuran kekakuan limpa ≤ 40 kPa digunakan untuk mengidentifikasi subjek dengan resiko tinggi varises yang probabilitasnya adalah rendah sehingga tindakan endoskopi dapat dihindari.²⁸



Gambar 2.7. Berbagai teknik skrining untuk mengidentifikasi pasien berisiko tinggi menjadi sirosis dekompensata, dengan berbagai nilai batas CSPH.⁵

2.3 Pengukuran Kekakuan Limpa Untuk Mendeteksi Hipertensi Portal

Pengukuran kekakuan limpa secara langsung menggambarkan hipertensi portal sehingga mewakili penanda tekanan portal. Patogenesis pembesaran limpa pasien sirosis bukan hanya disebabkan oleh kongesti limpa pasif tetapi juga oleh hiperplasia jaringan akibat fibrogenesis, angiogenesis dan pembesaran jaringan limfoid limpa. Prinsip kerja pengukuran kekakuan limpa sama dengan pengukuran kekakuan hati. Namun limpa merupakan organ yang lebih kaku, sehingga diperlukan frekuensi gelombang geser yang lebih tinggi (100 Hz) dan nilai yang tercatat lebih tinggi (6-100 kPa).²⁹

Oleh karena aliran darah limpa mengalir melalui vena limpa kemudian masuk ke dalam sistem vena porta, maka kekakuan limpa tidak hanya mencerminkan resistensi hati akibat gangguan fibrosis hati (yang dinilai melalui pengukuran kekakuan hati) tetapi juga dapat menilai vasokonstriksi pre-sinusoidal, kongesti aliran darah porta dan fibrosis limpa yang diinduksi hipertensi portal.³⁰

Dengan demikian, pengukuran kekakuan limpa adalah metode pengganti menilai hipertensi portal yang signifikan dan kekakuan limpa berkorelasi baik dengan HVPG terlepas dari etiologinya. Namun, seiring dengan bertambahnya bukti, ambang batas yang lebih rendah yaitu $\leq 41-46$ kPa dapat menyingkirkan adanya CSPH dan risiko tinggi varises. Studi meta-analisis Song dkk tahun 2017 melaporkan dari sembilan penelitian bahwa kekakuan limpa yang diukur dengan TE menunjukkan korelasi yang baik dengan HVPG dalam mendeteksi CSPH dengan sensitivitas dan spesifisitas masing-masing 0,88 dan 0,92 dan hipertensi portal berat dengan sensitivitas dan spesifisitas masing-masing 0,92 dan 0,79.³¹ Penelitian Colecchia dkk tahun 2012 terhadap 100 pasien dengan virus hepatitis C juga menunjukkan bahwa kekakuan limpa yang diukur dengan TE berkorelasi kuat dengan seluruh rentang nilai HVPG >5 mmHg. Hal ini menunjukkan bahwa peningkatan kekakuan limpa terkait erat dengan perkembangan hipertensi portal dari awal hingga sirosis tahap akhir.³² Namun untuk memprediksi hipertensi portal berat, penelitian Tseng dkk tahun 2018 mengkonfirmasi bahwa korelasi antara kekakuan limpa dan HVPG akan menurun seiring dengan peningkatan HVPG, terutama ketika HVPG > 16 mmHg.³³ Hal ini terkait karena kekakuan limpa lebih mencerminkan pada remodeling parenkim limpa kronis daripada kongesti pasif. Dengan demikian, pengukuran kekakuan limpa kemungkinan bukan merupakan metode yang baik untuk mengidentifikasi pasien dengan hipertensi portal berat.

Beberapa penelitian juga mengkorelasikan pengukuran HVPG dengan kekakuan limpa. Hasilnya menunjukkan kekakuan limpa berkorelasi lebih kuat dengan tekanan porta, terutama dengan HVPG ≥ 10 mmHg dan ≥ 12 mmHg. Reiberger dkk tahun 2012 melaporkan terdapat korelasi positif ($r=0,78$ $p<0,05$) kekakuan limpa yang diukur dengan TE dengan HPVg. Studi ini mengajukan kekakuan limpa sebagai marker non-invasif untuk memprediksi CSPH dan varises gastroesofagus serta sebagai penilaian prognosis untuk mengevaluasi perkembangan penyakit hati stadium lanjut.³⁴ Penelitian

Stefanescu dkk menunjukkan untuk mendeteksi pasien dengan CSPH cut-off terbaik 34,15 kPa dengan AUC 0,811 (95% CI: 0,672; 0,950) dan mendeteksi pasien dengan HVP ≥ 12 mmHg cut-off terbaik adalah 44,95 kPa dengan AUC 0,782 (95% CI: 0,677; 0,887).³⁵ Sementara itu sebuah studi prospektif oleh Lantinga dkk tahun 2023 dengan 185 sirosis pasien menunjukkan batas optimal kekakuan limpa untuk mendeteksi kemungkinan CSPH adalah $>26,5$ kPa (sensitivitas: 83%; spesifisitas: 82%). Kekakuan limpa tidak mengungguli kekakuan hati dalam mendeteksi kemungkinan CSPH ($p = 1.0$).³⁰ Penelitian Takuma dkk tahun 2016 melaporkan koefisien korelasi antara kekakuan limpa dan HVP ($r=0,876$) secara signifikan lebih baik dibandingkan antara kekakuan hati dan HVP ($r=0,609$, $p < 0.0001$). Kekakuan limpa dapat diandalkan dan memiliki nilai diagnostik yang lebih baik dibandingkan kekakuan hati untuk mengidentifikasi hipertensi portal pada sirosis hati.³⁶

Pengukuran kekakuan limpa juga dapat menilai varises esofagus. Penelitian Colecchia dkk tahun 2018 menilai sensitivitas pengukuran kekakuan limpa untuk skrining varises esofagus 0,98.³⁷ Studi meta-analisis Hu dkk tahun 2021 sebanyak 32 studi menunjukkan bahwa kekakuan limpa yang diukur dengan teknik terkini memiliki akurasi yang cukup baik untuk mendeteksi hipertensi portal dan varises esofagus pada pasien penyakit hati kronik. AUC untuk diagnosis CSPH dan hipertensi portal berat lebih dari 90%. AUC untuk diagnosis varises esofagus dan varises esofagus resiko tinggi masing-masing 87% dan 83%. Pengukuran kekakuan limpa dapat memprediksi keberadaan CSPH dengan sensitivitas dan spesifisitas yang baik (masing-masing 85% dan 86%).³⁸

Fibroscan versi terbaru dapat mengukur kekakuan limpa dan hati menggunakan probe gelombang 50 Hz untuk pengukuran kekakuan hati, serta gelombang 100 Hz khusus untuk pengukuran kekakuan limpa. Alat ini juga dilengkapi dengan ultrasonografi yang memudahkan penentuan lokasi limpa sehingga memberikan pengukuran yang lebih akurat. Walaupun demikian alat ini mempunyai keterbatasan yaitu masih diperlukannya perangkat khusus sehingga operator dapat memilih area yang diinginkan sehingga tingkat kegagalan yang lebih tinggi pada limpa berdiameter kecil dapat diatasi. Tingkat kegagalan lebih tinggi juga terjadi pada pasien obesitas dan pasien dengan asites.^{6,29}

Penelitian Yoo tahun 2024 melaporkan faktor-faktor yang berhubungan dengan kegagalan pengukuran kekakuan limpa pada 15 dari 257 pasien. Penelitian ini melaporkan tingkat keberhasilan pengukuran sebesar 94,16% sedangkan faktor-faktor yang berhubungan dengan kegagalan pengukuran kekakuan limpa dianalisis dalam analisis multivariat, kemungkinan kegagalan meningkat secara signifikan ketika ukuran panjang limpa kecil dan volume limpa kecil. Nilai batas untuk panjang limpa kurang dari 92,90 mm, volume limpa kurang dari 168,59 cm³, atau IMT lebih dari 24,17 kg/m² diidentifikasi sebagai titik batas dengan prediksi probabilitas kegagalan masing-masing sebesar 0,89, 0,94, dan 0,65.³⁹

2.4 Poros Usus-Hati

Poros usus-hati (*gut-liver axis*) didefinisikan sebagai hubungan erat antara usus dan hati karena karakteristik struktural, fungsional yang bersifat dua arah, dimana asam empedu diangkut dari hati ke usus melalui saluran empedu, sementara mikroorganisme di usus menggunakan sisa makanan dan asam empedu sebagai substrat untuk menghasilkan beberapa produk yang akan diangkut kembali ke hati melalui vena porta. Sistem portal memperoleh sekitar 75% darah dari usus dan dapat mengaktifkan fungsi imun hati. Sel Kupffer membersihkan zat berbahaya dan patogen dalam sirkulasi portal. Produk bakteri, zat berbahaya dan antigen dikenali oleh *antigen presenting cell* (APC) kemudian mengaktifkan kekebalan adaptif setelah melewati struktur *tight junction* usus.⁴⁰

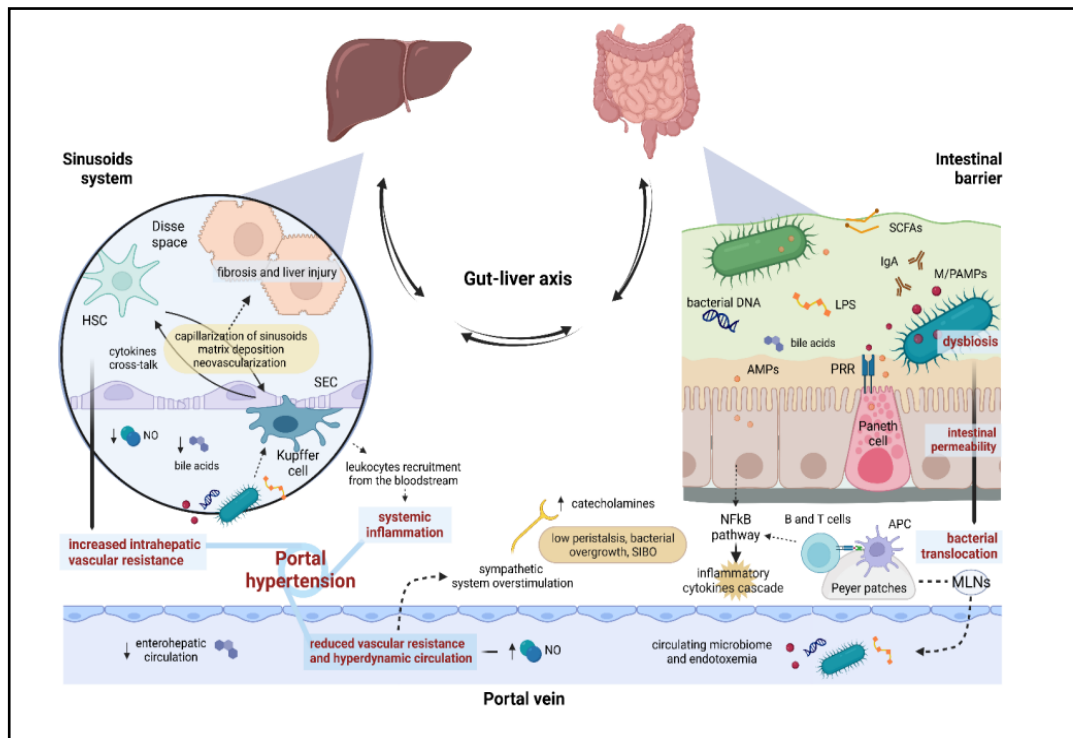
Pada kondisi sehat, mekanisme homeostasis imun hati terutama terkait peran penghalang usus dan kemampuan detoksifikasi hati. Struktur *tight junction* mampu mencegah zat berbahaya dan molekul pro-inflamasi dari lingkungan internal. Sedangkan pertumbuhan bakteri usus yang berlebihan menyebabkan peningkatan pelepasan endotoksin, disfungsi penghalang mukosa usus, peningkatan permeabilitas usus. Hal ini menyebabkan aktivasi dari respon imun tubuh. Masuknya sel-sel inflamasi dan kemokin ke dalam sirkulasi portal menyebabkan kerusakan pada hepatosit.^{40, 41}

Mengingat hal di atas, terdapat hubungan kompleks antara mikrobiota usus termasuk produk-produknya dengan hipertensi portal melalui poros usus-hati. Hubungan ini dapat diatur oleh beberapa mekanisme seperti disbiosis, translokasi bakteri dan

peradangan. Sirosis dikaitkan dengan disfungsi penghalang usus yang signifikan, yang mencerminkan perkembangan penyakit. Pada sirosis kompensata, manifestasi disfungsi penghalang usus hampir tidak dapat dibedakan. Sebaliknya, disfungsi penghalang usus pada sirosis dekompensata berasal dari kerusakan pada semua tingkat sistem pertahanan usus dan berhubungan dengan gangguan fungsi hati, berkurangnya aliran empedu dan gangguan fungsi kekebalan tubuh. Adanya disbiosis dan disfungsi penghalang usus berperan langsung dalam patogenesis sirosis kompensata. Namun pada sirosis dekompensata, kedua faktor tersebut berhubungan erat dengan kejadian dan tingkat keparahan komplikasi, khususnya infeksi bakteri dan ensefalopati.^{40, 41}

Penghalang usus adalah bagian terluar mukosa usus yang terdiri dari lapisan musin yang diproduksi oleh sel goblet, enterosit dihubungkan oleh *tight junction*, sel Paneth, *gut-associated lymphoid tissue* (GALT) dan penghalang pembuluh darah usus. Mikrobiota usus yang berada di lumen usus bersama dengan *antimicrobial peptide* (AMP), IgA dan asam empedu berfungsi sebagai pertahanan inang yang mengatur ekosistem usus. Pada kondisi normal, *microbiota-associated molecular pattern* (MAMP) dan PAMP dalam jumlah terbatas dapat melewati penghalang epitel. Molekul-molekul ini akan mengaktifkan *pattern recognition receptor* (PRR) pada APC, sel B dan T yang terletak di GALT serta *mesenteric lymph nodes* (MLN) yang sangat penting untuk mengatur sistem kekebalan dan menghindari respon imun sistemik.⁷

Sinusoid hepatik bertindak sebagai filter yang dikumpulkan oleh pembuluh splanknikus. Unit fungsional ini terdiri dari LSEC, sel Kupffer dan HSC. *Hepatic stellate cell* terletak di ruang Disse yaitu ruang antara endotel dan hepatosit dan terlibat dalam perbaikan jaringan dan fibrogenesis. Dapat disimpulkan bahwa poros usus-hati adalah sistem yang sangat dinamis, diatur oleh beberapa sitokin inang, mediator vasoaktif dan metabolit mikroba. Gangguan poros usus-hati berperan dalam perkembangan hipertensi portal yang menyebabkan disfungsi poros usus-hati di beberapa titik, tidak hanya menyebabkan kerusakan hati dan peradangan sistemik, namun juga memperburuk hemodinamik hati (Gambar 2.8).⁷



Gambar 2.8. Poros usus-hati dan hipertensi portal.⁷

2.5 Translokasi Bakteri

2.5.1 Definisi

Translokasi bakteri didefinisikan sebagai migrasi bakteri atau produk bakteri dari lumen usus ke MLN dan vena porta yang menunjukkan gangguan keseimbangan flora normal yang menyebabkan infeksi dan pada akhirnya mengarah pada respons inflamasi. Pada translokasi bakteri didapatkan kultur bakteri positif pada MLN melalui pembedahan. Namun pada manusia, oleh karena sulitnya akses pembedahan MLN maka hanya sedikit penelitian yang telah melaporkan mengenai hal ini.^{42,43}

Translokasi bakteri pada sirosis hati tidak hanya merupakan faktor yang menyebabkan infeksi bakteri spontan tetapi juga berperan dalam perubahan imun dan hemodinamik. Translokasi bakteri dapat disebabkan oleh bakteri yang hidup, sehingga menginduksi infeksi bakteri 'spontan', atau oleh fragmen bakteri seperti endotoksin yang menyebabkan pelepasan sitokin pro-inflamasi dan nitrit oksida.^{42,43}

2.5.2 Keterlibatan Mikrobiota dalam Patogenesis Sirosis.

Saluran cerna bagian atas jarang dihuni bakteri. Namun, mulai dari jejunum terjadi peningkatan kepadatan mikroba dan membentuk koloni sekitar 10^5 unit/mL, ileum distal dan sekum sekitar 10^8 unit/mL dan usus besar 10^{12} unit/mL.⁴³ Bakteri yang paling mudah translokasi adalah patogen intraseluler fakultatif (misalnya *Salmonella*, *Listeria*) yang resisten difagosit pada tingkat tertentu. Sebaliknya, spesies enterik normal mudah difagosit bila pertahanan inang terganggu. *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae* dan *Enterobacteriaceae*, *enterococci* dan *streptococci* paling sering menyebabkan infeksi pada pasien sirosis.⁴⁴

Meskipun jumlah bakteri anaerobik usus melebihi bakteri aerob sebesar 100:1 hingga 1.000:1, namun bakteri anaerob sangat jarang translokasi. Translokasi bakteri gram negatif aerob lebih mudah dan bahkan melintasi epitel usus yang utuh secara histologis sedangkan translokasi bakteri anaerob hanya dalam kondisi yang berhubungan dengan cedera mekanis usus (misalnya terkena radiasi yang mematikan atau pada model hewan pengerat dengan luka bakar berat). Selain itu, bakteri anaerob membatasi kolonisasi dan pertumbuhan berlebih yang berpotensi invasif. Faktanya, eliminasi bakteri anaerobik secara selektif ini memfasilitasi pertumbuhan bakteri berlebih di usus dan translokasi bakteri fakultatif.⁴⁴

Perubahan mikrobiota usus secara spesifik digambarkan pada pasien sirosis dengan etiologi infeksi hepatitis B. Filum Firmicutes (57%), Bacteroidetes (28.6%) adalah yang terbanyak sedangkan Proteobacteria, Actinobacteria, Fusobacteria dan Verrucomicrobia dengan jumlah yang lebih sedikit. Semakin rendah rasio Firmicutes/Bakteroidetes kemungkinan secara patogenetik terkait dengan perkembangan sirosis dan peradangan. Rasio Bifidobacteria/Enterobacteriaceae menurun secara signifikan pada pasien dengan sirosis dekompensata yang disebabkan hepatitis B. Penurunan jumlah genus *Megamonas* dan peningkatan genus *Veillonella* adalah faktor risiko sirosis hati terkait hepatitis B. Selain itu *Akkermansia* yang merupakan pelindung penghalang usus berkurang pada sampel tinja pasien sirosis dengan hepatitis B. Perbedaan juga terlihat antara sirosis kompensata dan dekompensata. Bakteri patogen, seperti *Alcaligenaceae*, *Porphyromonadaceae*, *Veillonellaceae* dan *Enterobacteriaceae* meningkat secara signifikan pada tahap dekompensasi. Pasien hepatitis B dengan sirosis dekompensata

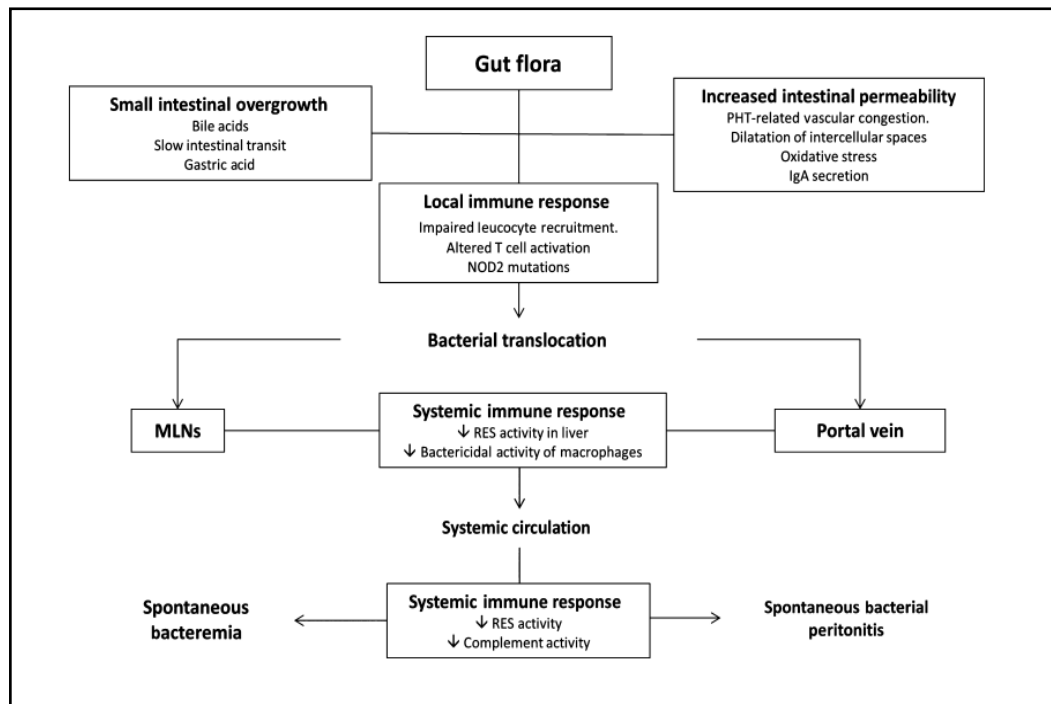
mengalami peningkatan kadar sIgA dalam darah dan tinja dibandingkan dengan kelompok hepatitis B tanpa gejala. Hal ini konsisten dengan peningkatan migrasi bakteri *Enterobacteriaceae* berkorelasi positif dengan sIgA.^{45,46}

Hipertensi portal, inflamasi dan stres oksidatif merusak penghalang usus sehingga terkait dengan komplikasi sirosis. Tingkat kerusakan penghalang usus dan translokasi bakteri sebanding dengan tingkat keparahan sirosis dan munculnya asites. Kerusakan penghalang usus berhubungan dengan berkurangnya sekresi AMP seperti α -defensin oleh sel Paneth. Produksi endotoksin (LPS) berlebihan akan mengaktifkan sel Paneth untuk sekresi molekul angiogenik yang menyebabkan angiogenesis mesenterika dan hipertensi portal. Produksi LPS yang berlebihan juga berpartisipasi dalam perkembangan fibrosis hati melalui interaksi dengan TLR4. Translokasi bakteri meningkatkan fibrosis dan inflamasi hati melalui aktivasi HSC dan sel Kupffer. Lipopolisakarida mengaktifkan PRR sehingga menyebabkan aktivasi HSC menjadi myofibroblast dan fibrosis. Jalur lain dimana mikrobiota terlibat dalam patogenesis sirosis adalah aktivasi inflammasom, kompleks protein yang ditemukan di sebagian besar sel Kupffer, hepatosit dan HSC. Sel-sel tersebut melepaskan sitokin pro-inflamasi seperti IL-1 β dan IL-18 dan meningkatkan peradangan dan fibrosis di hati.^{44,45}

2.5.3 Patogenesis

Pengetahuan tentang patogenesis translokasi bakteri terutama berdasarkan model eksperimental karena sulitnya mengakses MLN pada pasien sirosis. Pada model eksperimental, translokasi bakteri didefinisikan sebagai kultur MLN positif mencapai 56% pada tikus dengan sirosis dan asites yang diinduksi CCl₄ sementara angka ini turun menjadi 0–10% pada tikus tanpa asites.⁴⁶ Pasien sirosis dengan translokasi bakteri memiliki tingkat disfungsi hati yang lebih tinggi (berdasarkan skor Child-Pugh) dibandingkan dengan tanpa translokasi bakteri. Pada penelitian lain, translokasi bakteri diteliti pada dua tahap hipertensi portal yaitu: akut (ketika shunting minimal) dan kronis (ketika shunting ekstensif). Para penulis penelitian ini melaporkan translokasi bakteri adalah kejadian yang sering terjadi pada model hipertensi portal akut, mungkin karena peradangan mesenterika yang lebih besar. Namun penelitian tersebut melaporkan tidak ada perbedaan tingkat translokasi bakteri pada tikus dengan hipertensi portal kronis (15

hari setelah ligasi vena porta). Studi ini menunjukkan bahwa tidak hanya tingkat kegagalan hati dan hipertensi portal yang memainkan peran penting dalam patogenesis translokasi bakteri.⁷



Gambar 2.9. Patogenesis translokasi bakteri.⁸

Mekanisme yang mempengaruhi patogenesis translokasi bakteri ada tiga: pertumbuhan bakteri usus yang berlebihan, perubahan imun pada sirosis dan peningkatan permeabilitas usus.

1. Pertumbuhan berlebih bakteri usus kecil (*Small intestinal bacterial overgrowth*, SIBO).

Pertumbuhan bakteri berlebih di usus adalah sindrom yang ditandai dengan peningkatan jumlah dan/atau jenis bakteri abnormal di usus kecil. Banyak penulis menganggap diagnostik SIBO bila ditemukan $\geq 10^5$ koloni per ml aspirasi jejunum proksimal. Oleh karena itu, standar emas untuk mendiagnosis SIBO adalah pemeriksaan mikroba pada aspirasi jejunum.^{8,14}

Pertumbuhan bakteri berlebih di usus kecil berhubungan dengan transit usus yang lambat, sekresi asam lambung menurun, faktor imunologi usus, serta sekresi pankreas

dan empedu menurun sehingga memicu translokasi bakteri. Studi eksperimental menunjukkan bahwa tikus sirosis dengan asites memiliki tingkat SIBO yang lebih tinggi dibandingkan dengan tikus tanpa ascites. Tidak adanya SIBO dikaitkan dengan tingkat translokasi bakteri yang rendah (0-11%). Penelitian lain melaporkan 50% tikus dengan SIBO tidak ditemukan translokasi bakteri. Hal ini menunjukkan bahwa faktor lain selain SIBO terlibat dalam patogenesis translokasi bakteri. Studi klinis menunjukkan SIBO lebih sering terjadi pada pasien sirosis dibandingkan kontrol, terutama pada pasien dengan disfungsi hati lanjut dan pasien dengan riwayat PBS sebelumnya. Namun dalam penelitian ini, SIBO diperiksa melalui tes hidrogen napas yang merupakan metode alternatif untuk mendiagnosis SIBO. Adanya hipo dan aklorhidria telah diteliti pada penderita sirosis dimana pasien sirosis tersebut tidak menggunakan obat penekan asam, yang mengakibatkan pH usus lebih tinggi dan dalam keadaan ini dikaitkan dengan SIBO.^{8,14.}

Sekresi empedu juga berperan dalam pencegahan translokasi bakteri dengan menghambat pertumbuhan bakteri berlebihan, memberikan efek trofik pada mukosa usus dan menetralkan endotoksin. Oleh karena itu, asam empedu mencegah translokasi bakteri dan menghindari keluarnya produk bakteri dari lumen usus.⁸

2. Peningkatan permeabilitas usus.

Penghalang usus dibentuk oleh lapisan musin yang disekresikan sel epitel usus dan sel epitel usus sendiri membentuk *tight junction* yang memungkinkan lewatnya zat secara selektif. Pada sirosis, perubahan struktural dan fungsional mukosa usus akan meningkatkan permeabilitas usus terhadap bakteri dan produk-produknya. Studi eksperimental sirosis mengamati kongesti mukosa, dilatasi ruang antar sel pada epitel usus, edema dan perubahan inflamasi submukosa pada penghalang usus. Namun, tidak jelas apakah perubahan struktural ini menjadi penyebab atau akibat dari translokasi bakteri. Musin yang disekresikan sel goblet epitel dalam jumlah besar membentuk lapisan glikoprotein yang mencegah kontak langsung bakteri dengan mikrovili enterosit. Selanjutnya mukosa usus yang terdapat Ig A akan menetralkan racun dan produk bakteri lainnya dan berikatan dengan bakteri sehingga mencegah adhesi dan kolonisasinya di epitel usus.^{8,14}

Penelitian telah menunjukkan peningkatan permeabilitas usus pada pasien sirosis lanjut, terutama dengan riwayat episode PBS dan ensefalopati hepatik. Kerusakan oksidatif pada mukosa usus dan endotoksemia, peningkatan kadar NO dan sitokin pro-inflamasi seperti IL6, IL10, TNF α ^{11,12} berperan dalam meningkatkan permeabilitas usus pada sirosis. Sebagian besar studi permeabilitas usus dilakukan dengan mengukur permeabilitas paraseluler, sedangkan translokasi bakteri pada bakteri hidup sebagian besar mengikuti rute transeluler. Oleh karena itu, hasil yang diperoleh dari studi permeabilitas usus mungkin tidak berhubungan dengan konsekuensi klinis. Hal ini mungkin menjelaskan mengapa peningkatan permeabilitas usus saja tampaknya tidak menjadi faktor penentu dalam patogenesis translokasi bakteri.^{8,14}

Selain itu peningkatan permeabilitas usus dipengaruhi beberapa faktor yaitu usia, berat badan dan jenis kelamin. Pada usia tua dan kelebihan berat badan maka permeabilitas usus semakin meningkat. Jenis kelamin wanita mempunyai permeabilitas usus yang lebih rendah dibandingkan laki-laki.^{8,13,14}

3. Penurunan sistem kekebalan.

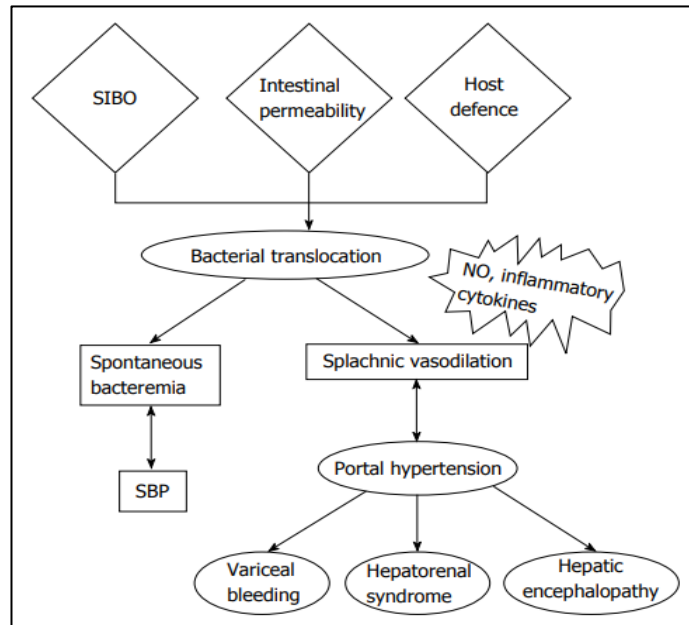
Sistem kekebalan usus terdiri dari GALT yang merupakan organ imunologi terbesar dalam tubuh yang terdiri dari empat kompartemen yaitu patch Peyer, lamina propria limfosit (termasuk sel dendritik), limfosit intraepitel dan MLN yang terlibat dalam respons imun bawaan dan adaptif. Perubahan imunitas lokal dan sistemik relevan secara klinis meningkatkan translokasi bakteri pada sirosis. Translokasi bakteri ke MLN atau darah portal biasanya difagosit dan dinetralkan sebelum bakteri tersebut mulai tumbuh dan menyebabkan bakteremia atau infeksi pada pasien imunokompeten. Pasien dengan sirosis memiliki perubahan kekebalan sistemik yang dapat mendorong perkembangan infeksi dan translokasi bakteri.^{8,13,14}

Sirosis stadium lanjut dikaitkan dengan penurunan komponen respon imun seluler dan humoral yang berkorelasi dengan berkembangnya PBS. Sirosis juga dikaitkan dengan penurunan aktivitas sistem retikuloendotelial (RES) yang merupakan salah satu sistem pertahanan paling relevan terhadap bakteremia dan infeksi lain yang didapat secara hematogen. Adanya pirau porto-sistemik dan penurunan kapasitas fagositik sel Kupffer dikaitkan dengan perkembangan bakteremia dan PBS. Perubahan kapasitas

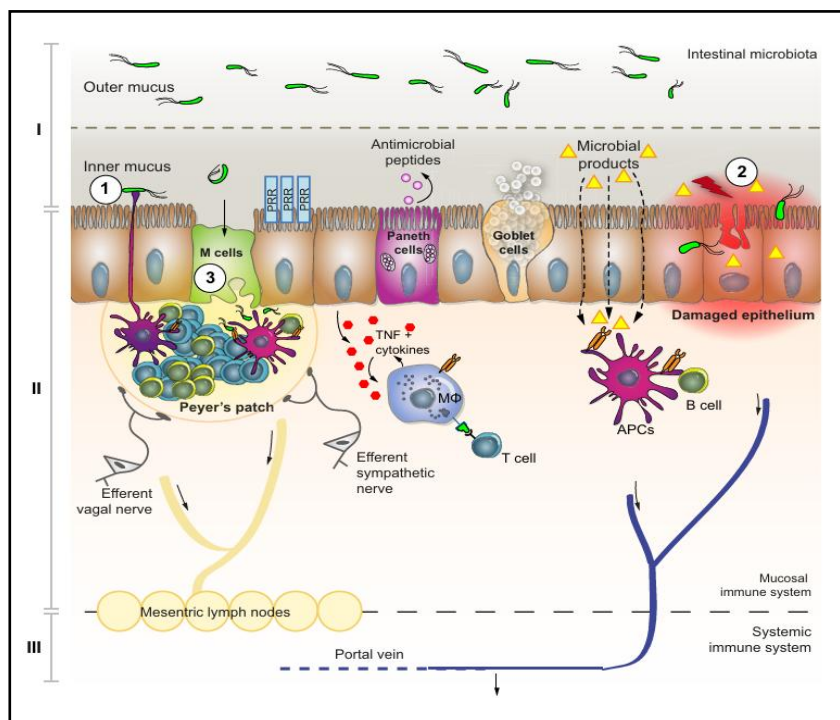
pembersihan RES tidak hanya mempengaruhi bakteri yang hidup tetapi juga produk bakteri seperti endotoksin atau DNA bakteri. Translokasi bakteri meningkatkan respon inflamasi kronik dan semakin memperburuk perubahan hemodinamik pada sirosis. Sampai saat ini, hanya sedikit penelitian yang berfokus pada perubahan imunologi penghalang usus yang mendukung translokasi bakteri pada sirosis.⁸ Inamura dkk menunjukkan hubungan antara penurunan kapasitas proliferasi seluler dan sintesis interferon gamma oleh limfosit intraepitel pada tikus sirosis dan laju translokasi bakteri.⁴⁷

Sitokin terutama TNF- α , interleukin dan NO memperburuk kerusakan oksidatif pada mukosa usus yang pada gilirannya meningkatkan permeabilitas usus yang mendukung translokasi bakteri. Studi eksperimen Frances menunjukkan bahwa pemberian antibodi monoklonal anti-TNF pada tikus sirosis dengan asites dikaitkan dengan penurunan tingkat translokasi bakteri yang signifikan. Oleh karena itu, respons inflamasi yang disebabkan oleh translokasi bakteri juga bekerja pada permeabilitas penghalang usus yang mendukung translokasi bakteri dan produk bakteri lainnya, sehingga menciptakan umpan balik di mana translokasi bakteri sendiri menyebabkan inflamasi.⁸

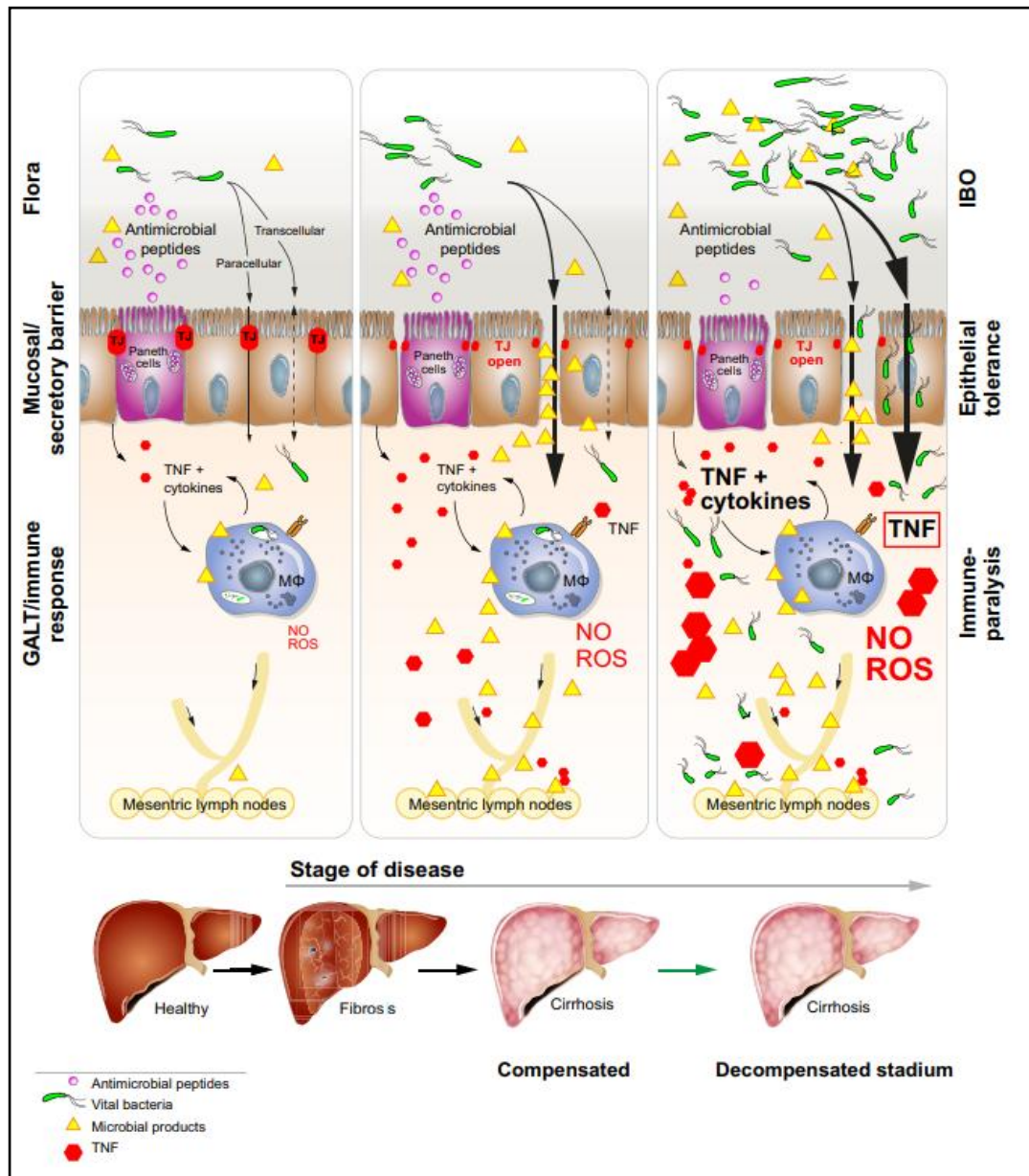
Namun, hiperemia splanknik yang berhubungan dengan hipertensi portal menghambat rekrutmen leukosit sebagai respon terhadap stimulus inflamasi, hal ini menunjukkan bahwa respon imun lokal tidak cukup untuk mencegah lewatnya bakteri dari lumen usus ke sirkulasi sistemik. Selain itu, kemampuan MLN untuk mempertahankan dan menghancurkan bakteri berkurang, mungkin karena kejadian ini berulang. Sebagai konsekuensi logis dari kelainan imunologi lokal dan sistemik ini, bakteri hidup atau produknya (endotoksin) dapat mengakses sirkulasi sistemik. Kelainan imunologi ini secara keseluruhan memainkan peran penting dalam patogenesis translokasi bakteri, bakteremia spontan, PBS dan perkembangan komplikasi yang berhubungan dengan translokasi bakteri.⁸



Gambar 2.10. Mekanisme utama yang terlibat dalam translokasi bakteri.¹³



Gambar 2.11. Kompartemen yang terlibat dalam translokasi bakteri patologis dan respon imun host. Tiga rute translokasi bakteri: (1) pengambilan langsung bakteri intraluminal oleh sel dendritik melalui proses antar sel epitel, (2) sel epitel yang mengalami peradangan dengan penghalang epitel yang tidak berfungsi dan (3) sel M yang menutupi Peyer Patches sebagai sel khusus yang menyediakan akses produk mikroba ke sel penyaji antigen.⁴⁴

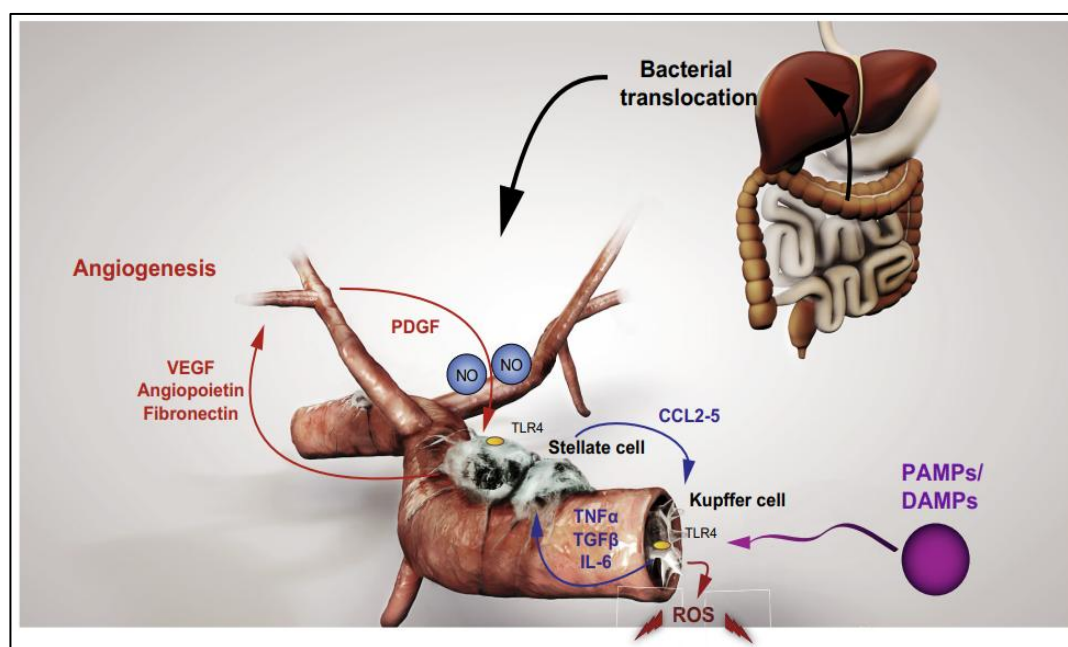


Gambar 2.12. Tahapan penyakit hati dan hipotesis translokasi bakteri patologis. Kiri: kondisi sehat normal dengan tingkat translokasi bakteri yang "normal" dan sangat rendah; Tengah: peningkatan translokasi paraseluler produk bakteri merangsang peningkatan respons sitokin pro-inflamasi dan pelepasan ROS dan NO dalam GALT; mediator ini berdampak pada barrier mekanis dan sekretori serta flora usus. Kanan: pada kondisi sirosis dengan adanya SIBO, peningkatan transcitosis bakteri yang hidup dan pada akhirnya menyebabkan kelumpuhan imun pada GALT (yang dapat menyebabkan 'lingkaran setan' yang memudahkan translokasi bakteri karena berkurangnya pembunuhan bakteri).⁴⁴

2.5.4 Peran Translokasi Bakteri pada Hipertensi Portal

Jalur sinyal translokasi bakteri sangat kompleks, namun jalur langsung dan dominan adalah jalur sinyal imun bawaan yang distimulasi oleh paparan produk mikroba atau PAMP yang mengaktifasi TLR pada parenkim dan sel non-parenkim (Gambar 2.13). Reseptor ini banyak diekspresikan di hati, namun sel Kupffer adalah sel utama yang merespons paparan PAMP dan mengaktifasi pro-inflamasi melalui sinyal yang dimediasi TLR sehingga menghasilkan sitokin seperti $\text{TNF}\alpha$, IL-1, IL-6 dan IL-12. Disregulasi respon sitokin pro-inflamasi terhadap translokasi bakteri terutama dikaitkan dengan hipertensi portal berat pada sirosis.⁴⁸

Hubungan sebab akibat antara inflamasi yang diperantarai translokasi bakteri dan hipertensi portal diteliti pada model hewan pengerat oleh Steib, di mana pemberian LPS bakteri menyebabkan eksaserbasi hipertensi portal.⁴⁹ Penelitian Mookerjee dkk melaporkan pemberian $\text{TNF-}\alpha$ inhibitor pada pasien dengan ACLF karena hepatitis alkoholik, meskipun tidak didapatkan peningkatan tingkat infeksi secara keseluruhan dan terbukti terjadi penurunan tekanan portal.⁵⁰



Gambar 2.13. Peran translokasi bakteri dalam patogenesis hipertensi portal.⁴

Produk bakteri usus (PAMP) menstimulasi sistem imun bawaan melalui sinyal TLR4, terutama pada HSC dan sel Kupffer. Stimulasi HSC menyebabkan aktivasi HSC dan fenotip kontraktil fibrogenik, serta aktivasi sel Kupffer melalui sekresi kemokin (CCL2-CCL5). Selanjutnya sel Kupffer menghasilkan TGF- β untuk menginduksi fibrogenesis dan sitokin pro-inflamasi TNF- α dan IL-6 yang menyebabkan peradangan hati. Sel Kupffer juga menghasilkan ROS yang menyebabkan pembentukan spesies nitrogen reaktif lainnya dan kerusakan jaringan lokal. *Hepatic stellate cell* juga berinteraksi dengan LSEC di sinusoidal. *Liver sinusoidal endothelial cell* menghasilkan NO yang mempertahankan HSC dalam fenotip *quiescent*. Pengurangan produksi NO dari LSEC berkontribusi terhadap aktivasi HSC dan akibatnya fibrosis/kontraktilitas HSC. *Hepatic stellate cell* aktif akan menghasilkan mediator lokal (VEGF, angiopoietin-1), yang merangsang angiogenesis di LSEC yang pada gilirannya menyebabkan hipertensi portal.⁴

Oleh karena itu, inflamasi yang diperantarai translokasi bakteri menjadi mediator penting hipertensi portal terutama pada sirosis lanjut. Penelitian Lemmers dkk menunjukkan beberapa penanda inflamasi sistemik termasuk kadar CRP serum dan IL-6 dapat meningkat pada sirosis stadium lanjut dan berkorelasi dengan hipertensi portal dan kematian.^{51,52} Mekanisme dimana peningkatan respon sitokin pro-inflamasi terhadap translokasi bakteri pada sirosis dapat memperkuat disfungsi vaskular dan resistensi intrahepatik.⁴

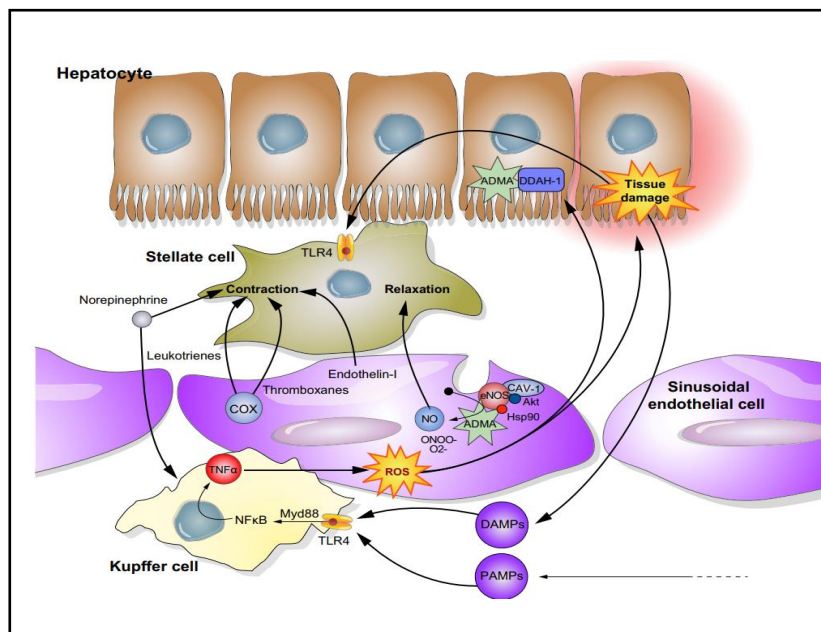
Mekanisme molekuler peningkatan tonus pembuluh darah ini meliputi ketidakseimbangan vasodilator dan vasokonstriktor, disfungsi endotel sinusoidal dan aktivasi elemen kontraktil pada otot polos pembuluh darah, miofibroblas portal, dan HSC. Nitrit oksida menjadi pengatur utama tonus pembuluh darah intrahepatik dan produksi NO dari *endothelial nitric oxide synthase* (eNOS) dalam sel endothelial sinusoidal hati menurun pada sirosis. Namun, kadar protein eNOS tetap tidak berubah, menunjukkan bahwa produksi NO berkurang karena modifikasi enzim eNOS pasca-translasi, seperti penurunan fosforilasi eNOS atau perubahan kadar kofaktor/ inhibitor eNOS endogen. Beberapa di antaranya adanya peningkatan kadar inhibitor eNOS yaitu *asymmetric dimethylarginine* (ADMA) dan caveolin-1 dan penurunan kadar kofaktor eNOS yaitu *tetrahydrobiopterin*. (Gambar 2.14).⁴

Nitrit oksida memodulasi tonus pembuluh darah melalui efek vasodilator pada otot polos pembuluh darah. Namun, tonus pembuluh darah intrahepatik juga diatur oleh HSC, yang mengadopsi fenotip myofibroblastik pada saat aktivasi. HSC yang diaktifkan ini memiliki cakupan jaringan sinusoidal yang luas dan dapat memodulasi resistensi intrahepatik melalui kontraktilitas. *Hepatic stellate cell* yang diaktifkan responsif terhadap vasokonstriktor endogen (misalnya endotelin, norepinefrin, angiotensin II, leukotrien, tromboksan A₂) yang menyebabkan peningkatan kontraktilitas dan resistensi intrahepatik. Pembuluh darah intrahepatik menunjukkan peningkatan sensitivitas terhadap vasokonstriktor ini pada sirosis. Selain itu, HSC yang teraktivasi memainkan peran penting dalam angiogenesis yang menyebabkan pira intrahepatik dan pembentukan kolateral vaskular.⁴

Asymmetric dimethylarginine (ADMA) adalah penghambat kompetitif sintesis NO (eNOS) dan dimetabolisme di hepatosit oleh *dimethylarginine dimethylaminohydrolase-1* (DDAH-1). Inflamasi menyebabkan pembentukan ROS oleh sel Kupffer yang menghambat aktivitas DDAH-1 sehingga menyebabkan penghambatan eNOS oleh ADMA dan penurunan produksi NO. Molekul lain seperti Caveolin dan Akt juga berkontribusi terhadap penghambatan aktivitas eNOS. ROS juga berinteraksi dengan NO bebas yang menghasilkan *reactive nitrogen species* (RNS) yang berkontribusi terhadap kerusakan jaringan dan meningkatkan sinyal kekebalan bawaan melalui DAMP. *Liver sinusoidal endothelial cell* yang teraktivasi juga menghasilkan mediator vasoaktif seperti endothelin-1 dan tromboksan/ leukotrien, yang meningkatkan kontraktilitas HSC sehingga meningkatkan resistensi intrahepatik. Stimulasi sel Kupffer dan HSC oleh PAMPs dan DAMP semakin menunjukkan inflamasi dan pembentukan ROS, yang bertindak dalam siklus *feed-forward* yang memperburuk aktivasi HSC dan keparahan hipertensi portal.⁴

Sinyal imun bawaan hati diduga berkontribusi terhadap hipertensi portal melalui efek pada fibrosis dan tonus pembuluh darah intrahepatik. Peran PAMP dalam perkembangan fibrosis, khususnya melalui pensinyalan TLR4 yang diekspresikan pada tipe sel parenkim dan non-parenkim di hati, dan pensinyalannya terlibat dalam kerusakan hati yang disebabkan oleh virus hepatitis, steatohepatitis alkoholik dan non-alkohol, serta penyakit hati kolestatik dan akibat obat-obatan.⁴ Penelitian Arroyo dkk (2021) pada

hewan mendukung pentingnya TLR4 pada fibrosis hati. Tikus knockout yang kekurangan TLR4, atau molekul pemberi sinyal lain dari jalur TLR4 seperti CD14, LBP, MyD88 dan TRIF, memiliki lebih sedikit fibrosis hati. Dekontaminasi flora usus juga menekan peningkatan LPS plasma dan melemahkan fibrosis hati pada model hewan pengerat ini.⁵³



Gambar 2.14. NO mengatur tonus pembuluh darah intrahepatik, melalui HSC *quiescent* dan meningkatkan vasodilatasi.⁴

Meskipun jalur pensinyalan TLR4 terlibat dalam fibrosis, eksperimen yang dilakukan menunjukkan bahwa ini adalah proses sel Kupffer-independent. Sebaliknya, pada sirosis stadium lanjut, sel Kupffer memainkan peran yang lebih penting dalam perkembangan peradangan hati dan stres oksidatif yang menyebabkan peningkatan resistensi intrahepatik. Pada penyakit hati alkoholik, sinyal TLR pada sel Kupffer menyebabkan produksi sitokin pro-inflamasi seperti TNF- α , IL-6 dan IL-8, memulai peradangan hati dan sistemik. Efek hilir lebih lanjut dari aktivasi TLR pada sel Kupffer adalah produksi ROS. Sel Kupffer juga menghasilkan mediator vasoaktif, terutama dari jalur siklooksigenase-tromboksan A2 sebagai respons terhadap PAMP.⁴ Penelitian Waidmann dkk membuktikan aktivasi sel Kupffer pada pasien sirosis berupa serum penanda aktivasi sel Kupffer yaitu sCD163, telah terbukti berkorelasi erat dengan HVP, tingkat keparahan penyakit hati dan risiko perdarahan varises.⁵⁴

Efek selanjutnya dari sinyal imun bawaan dan stres oksidatif ada pada fungsi LSEC. Pembentukan ROS pada sirosis disebabkan oleh peningkatan produksi sel Kupffer, serta penurunan aktivitas superoksida dismutase. Transfer gen superoksida dismutase terbukti menurunkan tekanan portal pada model hewan pengerat dengan sirosis. Stres oksidatif menyebabkan penurunan bioavailabilitas NO melalui sejumlah mekanisme, ROS berinteraksi langsung dengan NO yang mengarah pada pembentukan peroksinitrit dan spesies nitrogen reaktif lainnya. Selain itu ROS menyebabkan disfungsi eNOS melalui 'pelepasan' eNOS dan penurunan fosforilasi eNOS, serta peningkatan pembentukan inhibitor eNOS. Kadar inhibitor NOS yaitu ADMA dalam plasma meningkat pada sirosis, dan meningkat lebih lanjut pada *acute-on chronic liver failure* (ACLF). Selain itu, kadar ADMA di hati berkorelasi dengan HVPG pada pasien dengan ACLF, terkait dengan penurunan ekspresi (DDAH-1), enzim yang memetabolisme ADMA. Enzim DDAH-1 sensitif terhadap stres oksidatif, maka produksi ROS oleh sel Kupffer yang teraktivasi akan menyebabkan penurunan ekspresi dan aktivitas DDAH-1, dengan demikian meningkatkan kadar ADMA yang merupakan inhibitor eNOS, sehingga menurunkan pembentukan NO lokal. Selain itu, ekspresi hepatik dari penghambat eNOS caveolin-1 meningkat pada ACLF dan AH dibandingkan dengan pasien dengan sirosis dekompensasi saja. Protein ini juga menurunkan aktivitas eNOS dan produksi NO dari LSEC.⁴ Penelitian Thabut dkk pada tikus sirosis dengan HDL rekombinan dapat menetralkan LPS yang bersirkulasi, sehingga menyebabkan penurunan inflamasi sistemik yang disebabkan oleh LPS, peningkatan pembentukan NO yang dimediasi eNOS dan menghilangkan hipertensi portal.⁵⁵

Kematian sel hepatosit melalui cedera oksidatif juga meningkatkan sinyal imun bawaan melalui produksi DAMP. Molekul intraseluler ini bertanggung jawab atas inflamasi setelah cedera jaringan dan bertindak melalui jalur hilir yang serupa dengan PAMP yaitu melalui pensinyalan TLR4. Oleh karena itu, cedera hati melalui translokasi bakteri dan imunopatologi bawaan menggerakkan siklus *feed-forward* dari inflamasi yang dimediasi PAMP dan DAMP yang menyebabkan stres oksidatif dan disfungsi vaskular.⁴

Produksi NO oleh LSEC yang terdiferensiasi mendorong HSC *quiescence* dan aktivasi jalur VEGF-NO dalam hepatosit dimana LSEC mempertahankan HSC dalam

keadaan *quiescence*. Gangguan pada sinusoidal ini menyebabkan fibrosis dan disfungsi endotel pada hati yang mengalami sirosis, oleh karena itu meningkatkan NO intrahepatik sepertinya tidak cukup untuk menghentikan proses ini tanpa memperhatikan lebih lanjut jalur sinyal yang terlibat dalam proses seluler ini.⁴

2.5.5 *Lipopolysaccharide Binding Protein* sebagai Penanda Translokasi Bakteri

Respons imun bawaan terhadap stres imunologi dimulai dengan respons non-spesifik yang kemudian diikuti oleh respons spesifik. Homeostasis inang dapat dipengaruhi oleh cedera, infeksi, trauma, pertumbuhan neoplastik atau gangguan imun. Hal ini akan dilawan oleh reaksi sistemik dari organisme yang dikenal sebagai respons fase akut. Aktivasi sistem vaskular dan sel inflamasi serta pelepasan sitokin pro-inflamasi adalah langkah penting dari respons ini. Respons fase akut diperkuat oleh produksi sitokin yang berlebihan dan berbagai mediator inflamasi yang dilepaskan dalam sirkulasi darah. Respons fase akut juga ditandai dengan sekresi beberapa protein hepatik, salah satunya adalah *lipopolysaccharide binding protein* (LBP), yang disebut sebagai protein fase akut. *Lipopolysaccharide binding protein* terutama disintesis oleh sel hepatosit dan sintesis ini dirangsang oleh sitokin terutama IL6, selain itu juga TNF α yang dilepaskan oleh sel makrofag dan monosit di lokasi peradangan.⁵⁶

Lipopolysaccharide binding protein mempunyai berat molekul 60 Kda yang terdiri dari 452 asam amino dan memiliki rangkaian sinyal 25 asam amino khas yang menjadi ciri protein yang disekresikan. Kadar serum LBP normal pada konsentrasi 5-15 $\mu\text{g/ml}$ dan dapat meningkat hingga 200 $\mu\text{g/ml}$ 24 jam setelah induksi respons fase akut. Peningkatan kadar LBP disebabkan aktivasi transkripsi gen LBP yang dimediasi IL1, TNF α dan IL-6.⁵⁷

Lipopolysaccharide binding protein tidak memiliki aktivitas sendiri namun berikatan secara spesifik dengan lipid A dari LPS dengan afinitas tinggi. Setelah berikatan dengan LPS, LBP akan memfasilitasi transfernya ke reseptor CD14 selanjutnya ke kompleks reseptor TLR4/MD-2 yang menyebabkan homodimerisasi TLR4. Selanjutnya perubahan ini menyebabkan dimerisasi domain TIR (*Toll-interleukin-1 receptor*) sitoplasma yang menyediakan pengikatan untuk MyD88 dan mengaktifkan faktor transkripsi NF- κ B serta MAPK (*mitogen-activated protein*

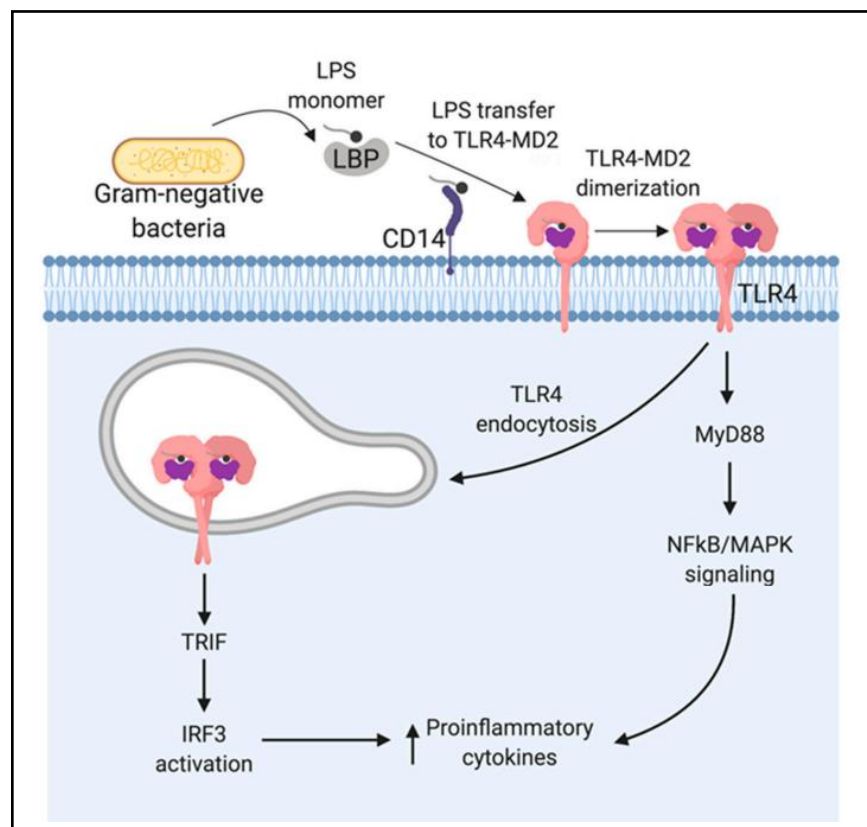
kinase) dan transkripsi berbagai sitokin pro-inflamasi. Selain itu, endositosis kompleks LPS-TLR4/MD-2 mengarah pada sinyal yang bergantung pada jalur sinyal TRIF (*TIR domain-containing adaptor inducing IFN- β*) yang memediasi induksi IRF3 (*interferon-regulatory factor 3*) dan interferon tipe-1.⁵⁷ Dengan demikian, kompleks LPS-LBP berikatan dengan CD14 mendorong kaskade respon inflamasi. Sel Kupffer yang merupakan makrofag hati akan diaktifkan dan menghasilkan sitokin pro-inflamasi seperti TNF- α , IL-1, IL-6 dan IL-12, yang terlibat dalam patogenesis cedera hati. Oleh karena waktu paruhnya yang panjang (2-3 hari), kadar LBP serum bertahan dalam waktu lama setelah episode bakteremia dan merupakan penanda yang dapat diandalkan untuk diagnosis translokasi bakteri. Pada pasien sirosis adanya peningkatan kadar LBP berhubungan dengan keadaan pro-inflamasi, gangguan hemodinamik dan memprediksi perkembangan infeksi bakteri.^{14,15}

Selain itu LBP memiliki peran ganda yang bergantung pada konsentrasinya dimana pada konsentrasi yang rendah akan meningkatkan aktivasi sel mononuklear yang diinduksi LPS, sedangkan peningkatan konsentrasi LBP pada fase akut akan menghambat stimulasi seluler yang diinduksi LPS. Pada sirosis, kadar LBP meningkat dan dikaitkan dengan sirkulasi hiperdinamik. Tingkat LBP yang tinggi juga ditemukan dapat memprediksi infeksi bakteri yang parah pada pasien sirosis dengan asites.^{58, 59}

Lipopolysaccharide binding protein juga dapat mengidentifikasi adanya infeksi sistemik. Studi pada manusia menunjukkan bahwa konsentrasi LBP meningkat dengan adanya infeksi bakteri. Penelitian kohort Agiasotelli dkk melaporkan LBP sangat berkorelasi dengan penanda infeksi atau peradangan seperti CRP, leukosit dan neutrofil. Selain itu juga LBP menampilkan nilai prediksi negatif yang sangat baik untuk menyingkirkan infeksi.⁶⁰

Beberapa penelitian menunjukkan peningkatan LBP dan sCD14, terutama pada sirosis dekompensata. Penelitian Albillos yang menunjukkan adanya hubungan infeksi dengan peningkatan LBP dan sCD14 pada pasien sirosis. Penelitian Albillos dkk melaporkan 102 pasien sirosis dan 30 kontrol didapatkan kadar serum LBP dan CD14 terdeteksi sebelum dan empat minggu setelah pengobatan norfloxacin atau plasebo.¹⁵ Penelitian Papp dkk melaporkan kadar serum LBP secara signifikan lebih tinggi pada pasien sirosis dengan infeksi bakteri ($p < 0.0001$).⁶¹ Penelitian Hailman dkk

melaporkan endotoksin di perifer (rata-rata meningkat 3 kali lipat dibandingkan dengan kontrol), LBP dan kadar plasma sCD14 meningkat pada penyakit hati kronis (ada/tidak ada sirosis) dan tidak tergantung etiologi. Selain itu, kadar endotoksin vena portal hanya sedikit meningkat dibandingkan dengan vena hepatic, dan kadar endotoksin perifer tidak meningkat setelah *transjugular intrahepatic portosystemic shunt* (TIPS). Penurunan fungsi hepatoseluler bertanggung jawab terhadap endotoksemia. Peningkatan kadar LBP dan sCD14 disebabkan oleh endotoksemia.⁶²

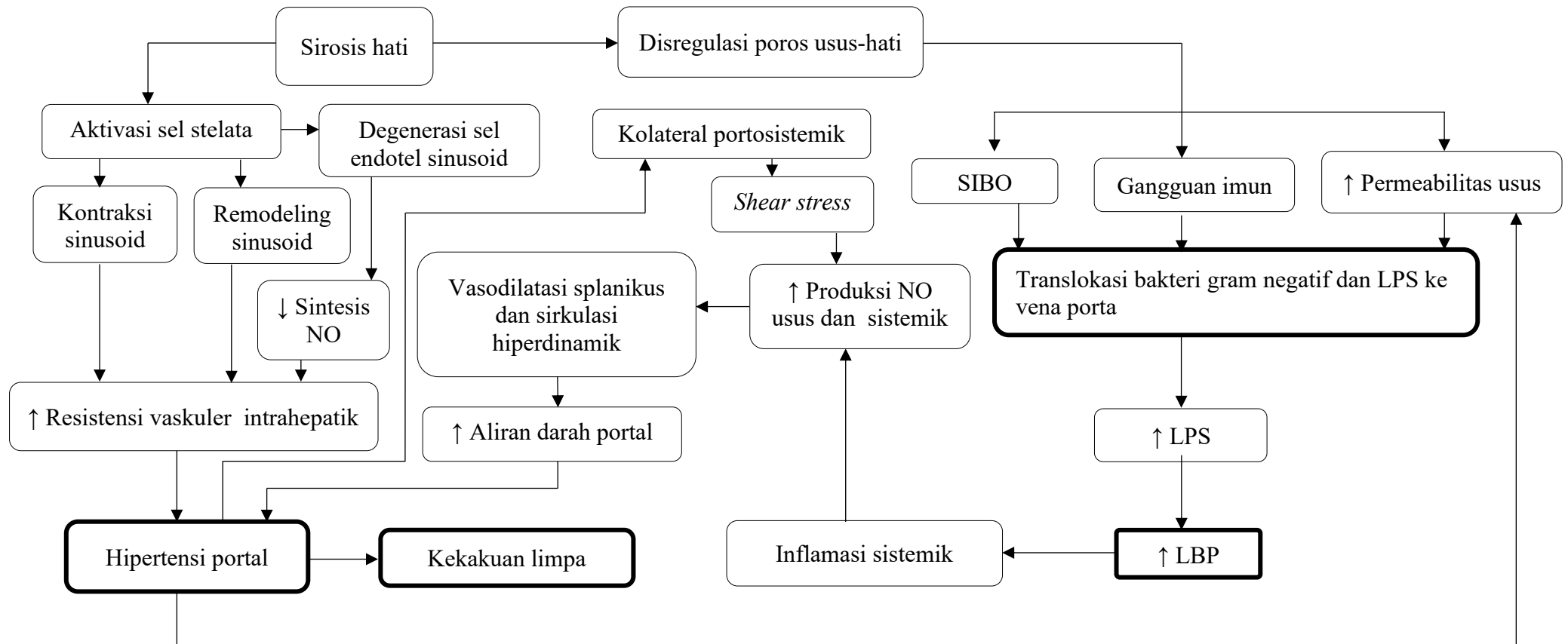


Gambar 2.15. Pengenalan LPS oleh TLR4.⁵⁷

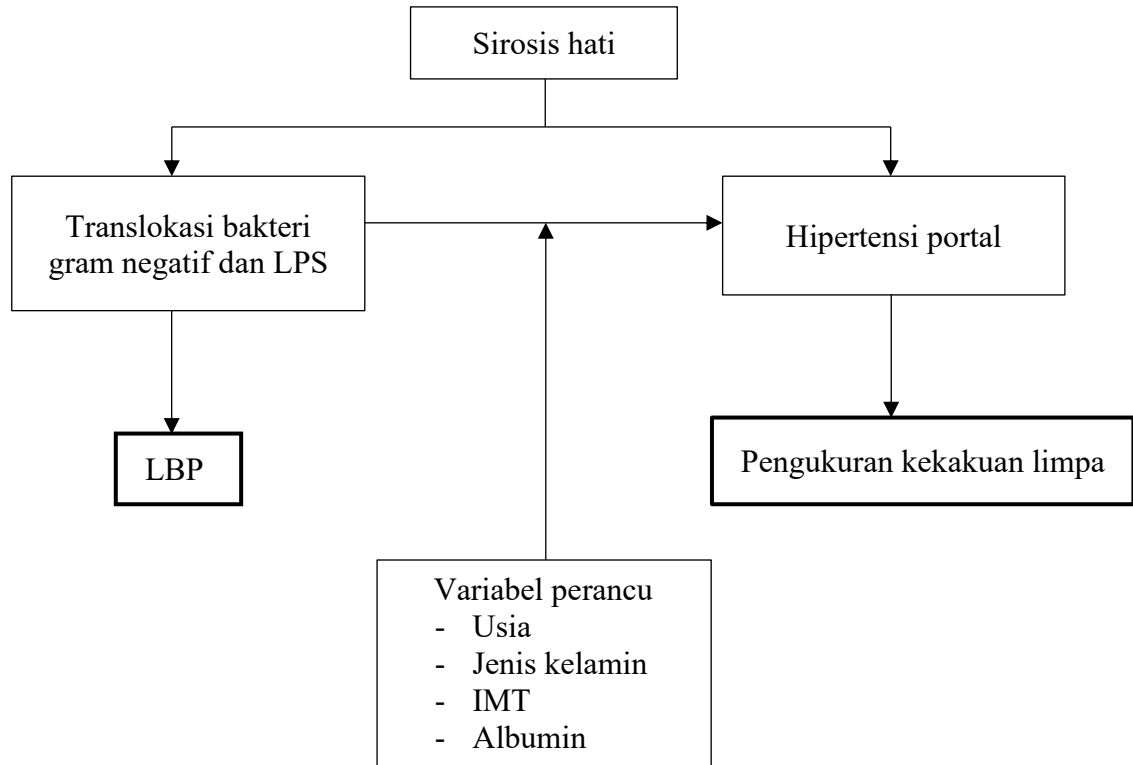
Tabel 2. Pro dan kontra dari biomarker translokasi bakteri.¹⁴

Marker translokasi bakteri	Pro	Kontra
Lipopolisakarida	Penanda translokasi bakteri yang pertama	Waktu paruh pendek
CRP	• Nilai tinggi tanpa adanya infeksi merupakan prediksi ↑ angka kematian dalam 3 bulan • Nilai awal yang tinggi tanpa adanya infeksi merupakan prediktor perkembangan infeksi • Metode yang murah	• Terutama digunakan sebagai protein fase akut yang menunjukkan adanya infeksi. • Kurang spesifik sebagai penanda translokasi bakteri. • Regulasi ↓ pada penyakit hati stadium lanjut.
Prokalsitonin	Murah	• Kurang spesifik sebagai penanda translokasi bakteri. • Terutama untuk membedakan infeksi dan non infeksi
sCD14	• Korelasi dengan penanda peradangan dan aktivitas penyakit hati	Kurang dipelajari dengan baik
LBP serum	• Waktu paruh lama • Nilai tinggi tanpa adanya infeksi merupakan prediktor perkembangan infeksi • Korelasi dengan tingkat keparahan penyakit hati dan hipertensi portal	• Protein fase akut dan ↑ pada episode infeksi • Metode yang mahal
Serum DNA bakteri dan cairan asites	• Korelasi positif dengan sitokin proinflamasi • Persisten dalam waktu lama dalam serum • Berhubungan dengan komplikasi sirosis	• Metode yang tidak terstandarisasi • Relevansi klinis belum tervalidasi
Calprotectin plasma, cairan asites, tinja	Korelasi dengan komplikasi sirosis dan kelangsungan hidup yang buruk	Peran terutama pada penyakit inflamasi usus • Relevansi klinis dengan translokasi bakteri pada sirosis belum diteliti dengan baik
Anti-neutrophil cytoplasmic antibodies	• Korelasi dengan tingkat keparahan penyakit hati • Terkait dengan episode infeksi di masa depan	Peran dalam translokasi bakteri pada sirosis belum diteliti dengan baik
<i>Plasma bactericidal/permeability increasing protein</i>	Korelasi dengan tingkat keparahan penyakit hati dan tingginya respon inflamasi	Peran dalam translokasi bakteri pada sirosis belum diteliti dengan baik

2.6 Kerangka Teori



2.7 Kerangka Konsep



BAB III

METODE PENELITIAN

3.1 Jenis Penelitian

Penelitian ini merupakan penelitian observasional korelasi untuk menganalisis 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.

3.2 Tempat dan Waktu Penelitian

Penelitian ini dilakukan di Departemen Ilmu Penyakit Dalam RS Mohammad Hoesin Palembang. Pengambilan data dilakukan pada bulan September 2024 sampai Desember 2024.

3.3 Populasi dan Sampel Penelitian

3.3.1 Populasi Penelitian

Populasi penelitian ini adalah pasien yang terdiagnosis sirosis hati dengan penyebab infeksi virus hepatitis B.

3.3.2 Subjek Penelitian

Subjek penelitian ini adalah pasien yang terdiagnosis sirosis hati dengan penyebab infeksi virus hepatitis B yang memenuhi kriteria inklusi dan tidak terdapat kriteria eksklusi.

3.3.2.1 Kriteria Inklusi

1. Pasien terdiagnosis sirosis hati dengan penyebab infeksi virus hepatitis B berusia ≥ 18 tahun yang dapat dilakukan pengukuran kekakuan limpa.
2. Bersedia mengikuti penelitian dengan menandatangani *informed consent*.

3.3.2.2 Kriteria Eksklusi

1. Pasien dengan keganasan hati.
2. Pasien sirosis hati dengan infeksi lain yang disebabkan bakteri gram negatif.

3.3.3 Besar Sampel

Besar sampel didapatkan 32 pasien ditentukan berdasarkan rumus sebagai berikut:

$$n \geq \left\{ \frac{Z_{\alpha} + Z_{\beta}}{0,5 \ln[(1+r)/(1-r)]} \right\}^2 + 3$$

Z_{α} = derivat baku α

Z_{β} = derivat baku β

r = koefisien korelasi

Kesalahan tipe I ditetapkan 5% sehingga $Z_{\alpha} = 1,645$ Kesalahan tipe II ditetapkan 10% sehingga $Z_{\beta} = 1,282$ Korelasi minimal yang dianggap bermakna ditetapkan $r = 0,5$ Maka besar sampel minimal adalah:

$$n \geq \left\{ \frac{1,645 + 1,28}{0,5 \ln [(1+0,5)/(1-0,5)]} \right\}^2 + 3$$

$$\geq 31,393 \text{ dibulatkan menjadi } 32 \text{ sampel}$$

Untuk feasibility studi maka, peneliti akan menambah 10% sehingga dibutuhkan minimal 40 pasien.

3.3.4 Teknik Pengambilan Sampel

Teknik pengambilan sampel pada penelitian ini adalah *consecutive sampling* yaitu semua subjek yang datang secara berurutan dan memenuhi kriteria pemilihan dimasukkan dalam penelitian sampai jumlah subjek yang diperlukan terpenuhi.

3.4 Variabel Penelitian

3.4.1 Variabel *Independent* : kadar LBP serum

3.4.2 Variabel *Dependent* : hipertensi portal berdasarkan pengukuran kekakuan limpa

3.4.3 Variabel Perancu : usia, jenis kelamin, IMT, albumin

3.5 Definisi Operasional

Tabel 3. Definisi Operasional

No	Variabel	Definisi	Alat Ukur	Hasil ukur	Skala
1	Sirosis hati	Kondisi ketika organ hati dipenuhi jaringan parut dan tidak bisa berfungsi dengan normal	Diagnosis sirosis melalui anamnesis, pemeriksaan fisik, pemeriksaan laboratorium, USG, pengukuran kekakuan hati	Ya Tidak	Nominal
2	Translokasi bakteri	Migrasi bakteri atau produk bakteri dari lumen usus ke vena porta	LBP serum sebagai biomarker translokasi bakteri	Kadar LBP serum ng/ml	Numerik
3	LBP	Kadar LBP yang diambil dari serum sebagai biomarker translokasi bakteri gram negatif. Nilai normal 5-15 µg/dl	Kit ELISA (Cloud-Clone corp, Wuhan, Hubei, RRC)	Kadar LBP serum ng/ml	Numerik
4	Hipertensi portal	Peningkatan tekanan porta berdasarkan pengukuran kekakuan limpa	Pengukuran kekakuan limpa dengan FibroScan™ (Echosens 630 Paris, Prancis) yaitu fibroscan limpa dengan 100 Hz.	Nilai kekakuan limpa kPa	Numerik
5	Kekakuan limpa	Perubahan biomekanik limpa. Nilai kekakuan limpa > 50 kPa menunjukkan <i>clinically significant portal hypertension</i>	Pengukuran elastografi jaringan dengan Fibroscan TM	kPa	Numerik
6	Usia	Usia pasien sirosis hati lebih dari 18 tahun	KTP	1	Numerik
7	Jenis Kelamin	Identitas biologis yang mendefinisikan manusia sebagai laki-laki atau perempuan.	Rekam Medis	1= Laki-laki 2= Perempuan	Nominal
8	IMT	Perbandingan berat badan (kg) dengan kuadrat tinggi badan (m ²)	Alat ukur tinggi badan dan Timbangan berat badan	$\frac{BB}{TB^2} = \frac{kg}{m^2}$	Numerik
9	Albumin	Kadar albumin yang diambil dari serum	Kit reagen	Kadar albumin g/dL	Numerik

3.6 Cara Kerja

1. Pasien yang memenuhi kriteria inklusi dan eksklusi dinformasikan dan menandatangani *informed consent*.
2. Sirosis hati didiagnosis secara klinis melalui anamnesa, pemeriksaan fisik, pemeriksaan laboratorium, USG abdomen.
3. Dilakukan pengukuran kekakuan limpa untuk menilai hipertensi portal dan pengambilan darah untuk pemeriksaan kadar serum LBP sebanyak 5 cc. Pemeriksaan kadar serum LBP dilakukan di laboratorium RSMH.
4. Hasil pemeriksaan kemudian dicatat dan diakurasikan dengan klasifikasi hipertensi portal.

3.6.1 Prosedur pemeriksaan LBP serum

1. Kit ini adalah immunoassay enzim sandwich (Cloud-Clone corp. Wuhan, Hubei, RRC) untuk pengukuran kuantitatif LBP (ng/ml) secara *in vitro* dalam serum manusia, plasma dan biologi lainnya.
2. Reagen dan material

Reagen	Kuantitas	Reagen	Kuantitas
96-wells strip plate yang sudah dilapisi sebelumnya dan siap digunakan	1	Plate sealer for 96 wells	4
Standar	2	Pengencer standar	1×20mL
Reagen deteksi A	1×120μL	Uji pengencer A	1×12mL
Reagen deteksi B	1×120μL	Uji pengencer B	1×12mL
Substrat TMB	1×9mL	Stop Solution	1×6mL
<i>Wash buffer</i>	1×20mL	Panduan intruksi	1

3. Penyimpanan Kit

Untuk kit yang belum terpakai: Semua reagen harus disimpan sesuai dengan label pada vial. Standar, Reagen deteksi A, Reagen Deteksi B dan *96-wells strip plate* harus disimpan pada suhu -20°C setelah diterima sementara yang lain disimpan pada 4°C . Untuk kit bekas: Apabila kit digunakan, sisa reagen perlu disimpan sesuai dengan kondisi penyimpanan di atas. Selain itu, harap kembalikan plate yang tidak terpakai ke dalam kantong foil yang berisi kemasan pengering, dan tutup ritsleting kantong foil.

4. Pengumpulan sampel dan penyimpanan

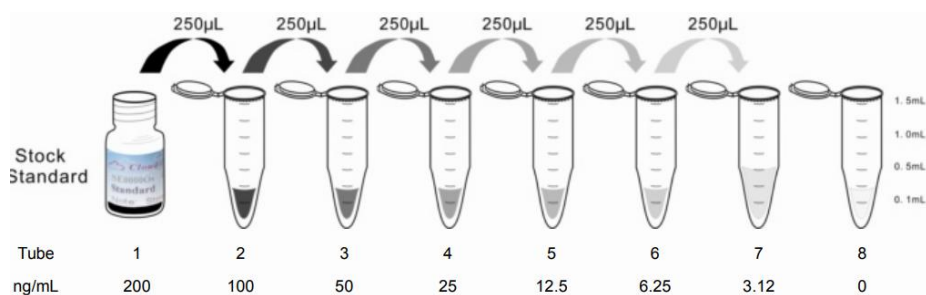
Serum: Gunakan tabung pemisah serum dan biarkan sampel menggumpal selama dua jam pada suhu kamar atau semalaman pada suhu 4°C sebelum disentrifugasi selama 20 menit pada kecepatan $\pm 1.000\times g$. Uji serum yang baru disiapkan segera atau simpan sampel dalam alikuot pada suhu -20°C atau -80°C untuk digunakan nanti. Hindari pembekuan berulang kali.

Plasma: Kumpulkan plasma menggunakan EDTA atau heparin sebagai antikoagulan. Centrifuge sampel selama 15 menit pada $1.000\times g$ pada suhu 2-8°C dalam waktu 30 menit setelah pengumpulan. Segera keluarkan plasma dan uji kadarnya atau simpan sampel pada -20°C atau -80°C untuk digunakan nanti. Hindari pembekuan/pencairan berulang kali.

Cairan biologis lainnya: Centrifuge sampel selama 20 menit pada $1.000\times g$. Kumpulkan supernate dan uji segera atau simpan sampel dalam alikuot pada suhu -20°C atau -80°C untuk digunakan nanti. Hindari siklus pembekuan/pencairan berulang.

5. Persiapan reagen

- Bawa semua komponen kit dan sampel ke suhu kamar (18-25°C) sebelum digunakan. Jika kit tidak akan habis dalam satu waktu, harap hanya mengambil strip dan reagen untuk percobaan ini, dan meninggalkan strip yang tersisa dan reagen dalam kondisi yang diperlukan.
- Standar; Susun kembali Standar dengan 0,5mL Pengencer Standar, simpan selama 10 menit di kamar suhu, kocok perlahan (jangan sampai berbusa). Konsentrasi standar dalam larutan stok adalah 200ng/mL. Siapkan 7 tabung yang berisi 0,25mL Pengencer Standar dan buat rangkaian pengenceran ganda sesuai ke gambar yang ditunjukkan di bawah ini. Campur setiap tabung secara menyeluruh sebelum transfer berikutnya. Siapkan 7 butir larutan encer standar seperti 200ng/mL, 100ng/mL, 50ng/mL, 25ng/mL, 12.5ng/mL, 6.25ng/mL, 3.12ng/mL, dan yang terakhir tabung dengan Pengencer Standar dikosongkan sebagai 0 ng/ml.



- Reagen Deteksi A dan Reagen Deteksi B - Putar sebentar atau sentrifugasi stok Deteksi A dan Deteksi B sebelum digunakan. Encerkan hingga mencapai konsentrasi kerja 100 kali lipat dengan Assay Diluent A dan B.
 - *Wash Solution*: Encerkan 20mL konsentrat *wash solution* (30×) dengan 580 mL air deionisasi atau air suling untuk menyiapkan 600 mL *wash solution* (1x).
 - Substrat TMB - Aspirasi larutan sesuai dosis yang diperlukan dengan ujung yang sudah disterilkan dan jangan membuang sisa solusi ke dalam botol lagi.
6. Persiapan sampel
- Pengguna harus hitung kemungkinan jumlah sampel yang digunakan dalam keseluruhan pengujiannya.
 - Lakukan prediksi konsentrasinya sebelum melakukan pengujian. Jika nilainya tidak berada dalam kisaran standar kurva, pengguna harus menentukan pengenceran sampel yang optimal untuk eksperimen.
 - Sampel serum/plasma memerlukan pengenceran sekitar 500 kali lipat. Misalnya, untuk menyiapkan pengenceran sampel 1:500, transfer 20µL sampel ke 180µL PBS. Ini menghasilkan pengenceran 1:10. Selanjutnya encerkan sampel 1:10 dengan cara dipindahkan 10µL hingga 490µL PBS. Apabila pengenceran sampel sudah 1:500, aduk rata pada setiap tahap. Sampel harus diencerkan dengan 0,01mol/L PBS (pH=7,0-7,2)
 - Jika sampel tidak disebutkan dalam manual, dilakukan percobaan pendahuluan untuk menentukan validitas kit.
 - Sampel ekstraksi jaringan atau sel yang dibuat dengan buffer dapat menyebabkan hasil ELISA yang tidak terduga terhadap dampak dari bahan kimia tertentu.

7. Penilaian prosedur

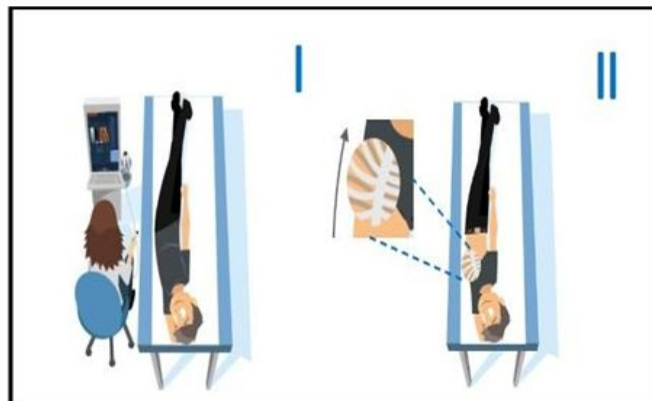
- Tentukan wadah untuk standar, blanko dan sampel. Siapkan 7 lubang untuk standar, 1 lubang untuk blanko. Tambahkan 100 μ L masing-masing pengenceran standar (baca Persiapan Reagen), blanko dan sampel ke dalam yang sesuai sumur. Tutupi dengan penyegel Piring. Inkubasi selama 1 jam pada suhu 37⁰C.
- Keluarkan cairan masing-masing wadah, jangan dicuci.
- Tambahkan 100 μ L Reagen deteksi A ke setiap wadah, tutupi wadah dengan sealer pelat dan inkubasi selama 1 jam pada suhu 37⁰C.
- Aspirasi larutan dan cuci dengan 350 μ L 1 $\times$ wash solution ke masing-masing wadah menggunakan botol semprot, pipet multisaluran, dispenser manifold, atau pencuci otomatis, dan diamkan selama 1-2 menit. Hapus sisanya cairan dari semua wadah sepenuhnya dengan memasang pelat ke kertas penyerap. Cuci seluruhnya 3 kali. Setelah pencucian terakhir, hilangkan sisa wash buffer dengan cara disedot atau dituang. Balikkan piring dan tepuk-tepuk kertas penyerap.
- Tambahkan 100 μ L larutan kerja Reagen Deteksi B ke setiap wadah, tutupi wadah dengan sealer pelat dan inkubasi selama 30 menit pada suhu 37⁰C.
- Ulangi proses pencucian sebanyak 5 kali seperti yang dilakukan pada langkah sebelumnya.
- Tambahkan 90 μ L larutan substrat ke setiap wadah. Tutupi dengan Plate sealer yang baru. Inkubasi selama 10 - 20 menit pada 37⁰C (Jangan melebihi 30 menit). Lindungi dari cahaya. Cairan akan berubah warna menjadi biru dengan penambahan substrat larutan.
- Tambahkan 50 μ L Solution ke setiap wadah. Cairan akan menguning dengan penambahan larutan solution. Campurkan cairan dengan mengetuk sisi piring. Jika perubahan warna tampak tidak seragam, ketuk pelat secara perlahan untuk memastikannya pencampuran menyeluruh.
- Hapus tetesan air dan sidik jari di bagian bawah piring dan pastikan tidak ada gelembung di atasnya permukaan cairan. Kemudian, jalankan pembaca pelat mikro dan segera lakukan pengukuran pada 450 nm.

3.6.2 Prosedur pengukuran kekakuan limpa

Pengukuran kekakuan limpa hanya dilakukan oleh 1 operator.

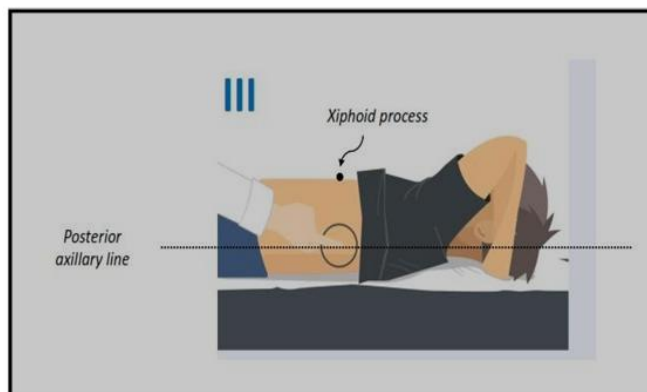
1. Memposisikan pasien dan operator

- Pasien berbaring dalam posisi terlentang namun harus melakukan rotasi 180°.
- Putar pasien sedikit pada sisinya untuk mengakses limpa dengan lebih baik.
- Operator memindahkan alat di tengah tempat tidur pemeriksaan.



2. Melokalisasi limpa

- Tempatkan probe USG di bawah garis tengah aksila, pada posisi posterior.
- Setelah limpa ditemukan, posisikan probe FibroScan pada posisi yang sama.

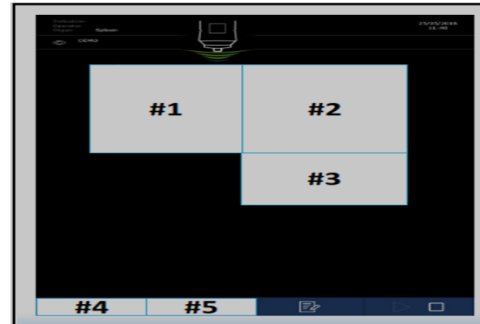


3. Keterangan akuisisi limpa

- #1 Mode USG dengan kedalaman pengukuran limpa (25-55mm)
- #2 Elastogram limpa
- #3 Jendela hasil kekakuan limpa

#4 Tombol Sakelar Mode FibroScan/Mode B

#5 Indikator organ



4. Panduan UltraSound dengan mode B

- Disarankan untuk limpa kecil.
- Beralih ke Mode B, lalu gunakan probe ultrasonografi untuk menemukan lokasi limpa.
- Peringatan: USG mode B hanya dapat digunakan untuk lokalisasi organ, dan tidak untuk tujuan klinis lainnya.
- Sesuaikan posisi probe pada limpa.

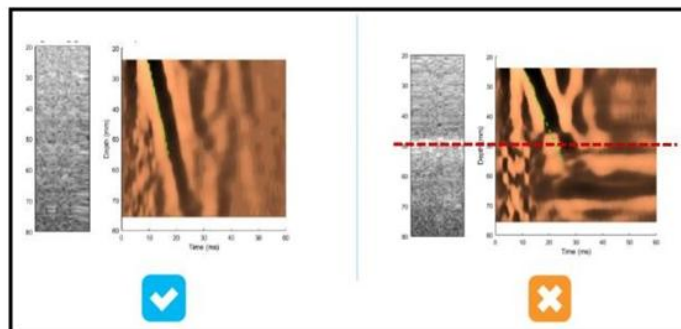
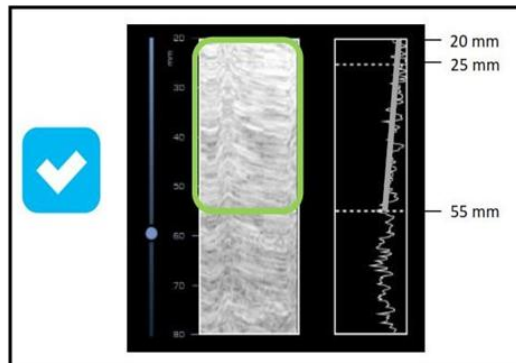


5. Rekomendasi yang sama seperti pengukuran kekakuan hati

- Ultrasonografi harus berlapis secara seragam, tanpa struktur yang heterogen
- Pastikan struktur limpa berlapis homogen dengan kedalaman antara 20-55 mm
- Probe juga harus tetap tegak lurus dengan dada pasien

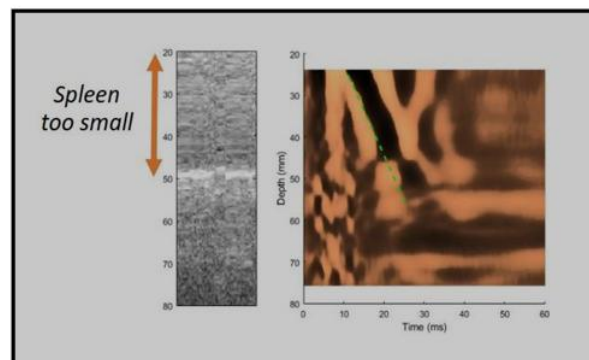
6. Periksa elastogram limpa

- Hindari pantulan gelombang geser akibat limpa yang kecil, yang dapat menyebabkan hasil pengukuran kekakuan limpa kurang baik.



7. Tantangan untuk pemeriksaan kekakuan limpa

- Limpa yang kecil akan sulit diukur.
- Panduan USG akan membantu.
- Dibutuhkan parenkim limpa sepanjang 4 cm.

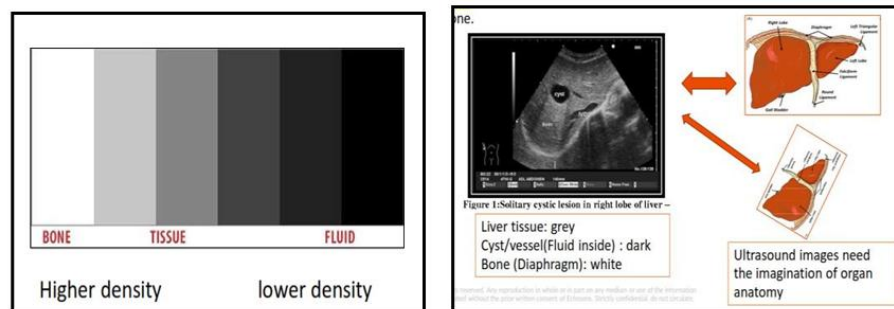


8. Rekomendasi untuk pemeriksaan kekakuan limpa

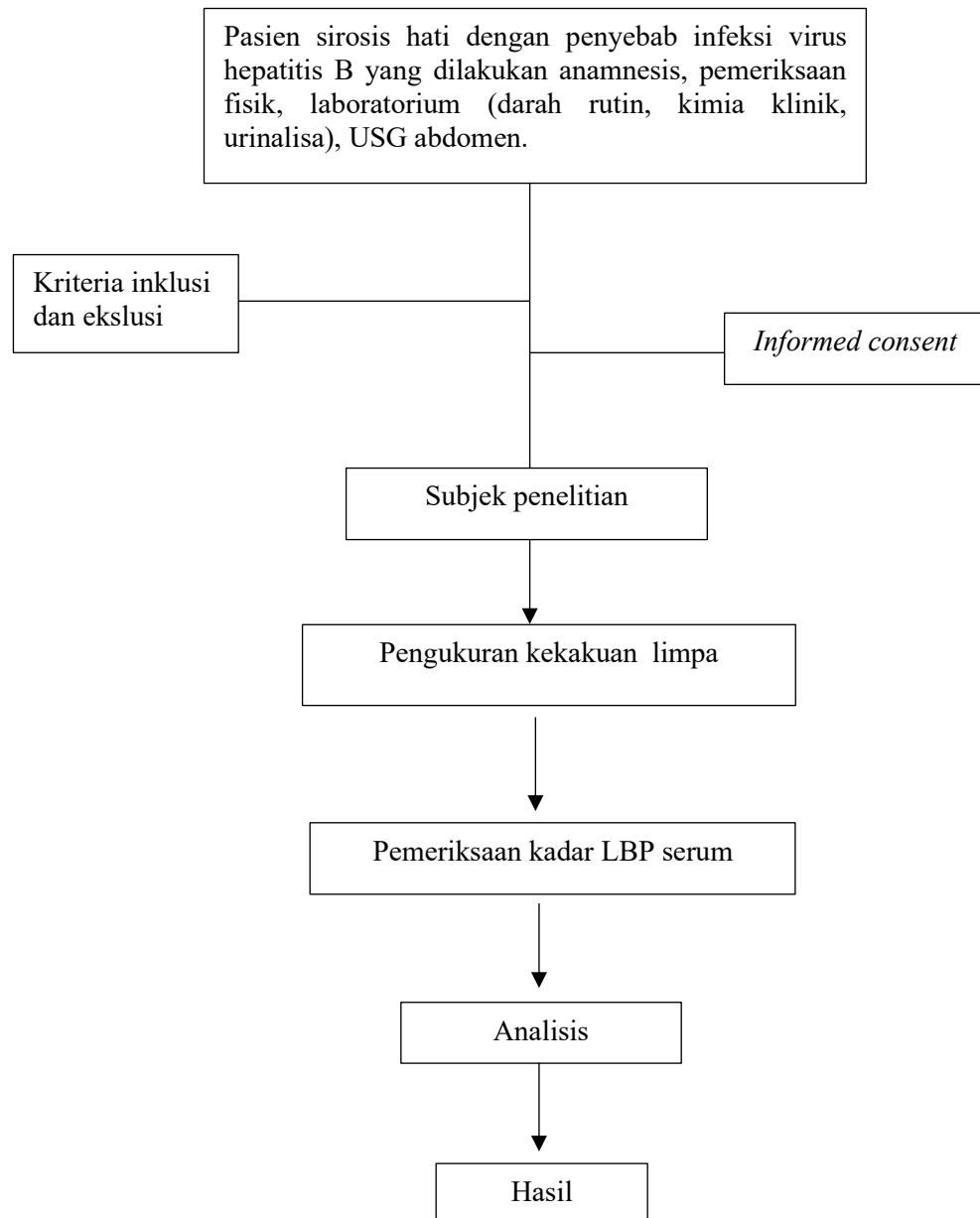
- Setidaknya diperlukan 10 tindakan pengukuran kekakuan limpa yang valid dan dilakukan di tempat yang sama.

3.6.3 Cara membaca hasil pengukuran kekakuan limpa

Jaringan tubuh yang berbeda menghantarkan suara secara berbeda. Beberapa jaringan menyerap gelombang suara sementara yang lain memantulkannya. Kepadatan jaringan menentukan kecepatan kembalinya gema. Cairan selalu berwarna hitam dan jaringan berwarna abu-abu. Semakin padat jaringannya, semakin cerah warna putih yang tampak pada usg. Bagian putih paling terang adalah tulang.



3.7 Alur Penelitian



Gambar 3. Alur Penelitian

3.8 Pengolahan Data dan Analisis Data

3.8.1 Pengolahan Data

Data yang dikumpulkan diolah dan dianalisis dengan menggunakan SPSS versi 23.

3.8.2 Analisis Data

- **Analisis univariat**

Data numerik disajikan dalam bentuk tabel dan narasi. Data kualitatif disajikan dalam bentuk proporsi atau persentase.

- **Analisis bivariat**

Korelasi sederhana kadar LBP serum dengan variabel perancu.

Korelasi sederhana kadar LBP serum dengan hipertensi portal yang dinilai berdasarkan kekakuan limpa dilakukan dengan menggunakan uji Pearson dengan kemaknaan $p < 0,05$

3.9 Etika dan Izin Penelitian

Penelitian ini dilaksanakan setelah mendapatkan surat kelaikan etik penelitian (*Ethical Clearance*) dari Komite Etika Penelitian Fakultas Kedokteran Universitas Sriwijaya dan Rumah Sakit Umum Dr. Moehammad Husin, Palembang. Etik pelaksanaan penelitian ini telah diajukan kepada Komite Etik Penelitian Kesehatan (KEPK) melalui surat permohonan kelayakan etik dan surat izin penelitian peserta didik. Persetujuan keterangan kelayakan etik diperoleh melalui surat No DP.04.03/D.XVIII.06.08/ETIKRSMH/12/2024 pada tanggal 23 Agustus 2024 dan nota dinas izin penelitian No. FR.03/D.XVIII/1.21/131/2024 pada tanggal 2 September 2024.

BAB IV

HASIL PENELITIAN

Penelitian ini dalam kurun waktu September - Desember 2024 mengumpulkan sebanyak 50 subjek yang memenuhi kriteria inklusi dan eksklusi di RS Mohammad Hoesin Palembang. Subjek penelitian terdiri dari pasien dengan sirosis hati yang menjalani pengukuran kekakuan limpa untuk menilai tingkat hipertensi portal. Setiap subjek juga diuji kadar *lypopolysaccharide binding protein* (LBP) serum sebagai biomarker translokasi bakteri. Semua data numerik diuji distribusinya menggunakan uji normalitas Kolmogorov-Smirnov. Data yang terdistribusi normal disajikan dalam bentuk nilai rata-rata $\pm$ standar deviasi, sementara data yang tidak terdistribusi normal disajikan dalam bentuk median (nilai minimum - nilai maksimum).

4.1 Karakteristik Subyek Penelitian

Karakteristik dalam penelitian ini meliputi usia, jenis kelamin, indeks massa tubuh (IMT), manifestasi klinik terkait dengan hipertensi porta dan tingkat keparahan sirosis yang dinilai dengan skor Child-Pugh Turcotte . Analisis deskriptif dalam penelitian ini mencakup pengolahan data awal terhadap variabel kategorik (nominal) dan variabel numerik (rasio/interval). Data disajikan dengan distribusi karakteristik umum subyek penelitian yang digolongkan berdasarkan kondisi klinis pasien sirosis hati, yang disajikan dalam Tabel 1.

Tabel 4.1 menyajikan karakteristik umum subjek penelitian. Rata-rata usia subjek penelitian adalah $55,34 \pm 8,46$ tahun, dengan proporsi pasien laki-laki sebanyak 34 (68%) dan perempuan sebanyak 16 (32%). Indeks Massa Tubuh (IMT) rata-rata subjek adalah $22,83 \pm 3,87$ kg/m², yang menunjukkan bahwa mayoritas pasien berada dalam kategori IMT normal. Manifestasi klinik yang ditemukan pada pasien antara lain ascites 25 (50%), varises esofagus 23 (46%), dan splenomegali 40 (80%), sedangkan tidak ada pasien yang mengalami ensefalopati hepatikum. Skor Child Pugh Turcotte pasien berkisar antara 5 hingga 11, dengan proporsi terbanyak

berada pada kelas A 24 (48%) dan kelas B 23 (46%), sementara hanya 3 (6%) pasien yang termasuk dalam kelas C.

Tabel 4.1. Karakteristik subyek penelitian dan korelasi dengan kadar LBP serum

Karakteristik	Subyek Penelitian (n=50)	r	p
Usia (tahun)	55.34±8.46	-0.19	0.184 ¹
Jenis Kelamin			
Laki-laki (n, %)	34 (68%)	-0.11	0.435 ²
Perempuan (n, %)	16 (32%)		
Indeks Massa Tubuh (kg/m ²)	22.83±3.87	-0.09	0.536 ¹
Manifestasi Klinik			
Ascites (n, %)	25 (50%)	<0.01	0.992 ²
Varises Esofagus (n, %)	23 (46%)	0.11	0.425 ²
Splenomegali (n, %)	40 (80%)	0.069	0.633 ²
Skor Child Pugh Turcotte (CPT)	7 (5-11)	-0.26	0.071 ²
CPT Kelas A (n, %)	24 (48%)		
CPT Kelas B (n, %)	23 (46%)		
CPT Kelas C (n, %)	3 (6%)		

CPT *Child Pugh Turcotte*,

¹Uji Korelasi Pearson, ²Uji Korelasi Spearman

Berdasarkan hasil uji korelasi yang disajikan dalam Tabel 4.1, tidak ditemukan hubungan yang signifikan antara kadar LBP serum dengan usia ($r = -0,19$; $p = 0,184$), jenis kelamin ($r = -0,11$; $p = 0,435$), dan indeks massa tubuh ($r = -0,09$; $p = 0,536$). Manifestasi klinis seperti ascites ($r < 0,01$; $p = 0,992$), varises esofagus ($r = 0,11$; $p = 0,425$), dan splenomegali ($r = 0,069$; $p = 0,633$) juga tidak menunjukkan korelasi yang signifikan terhadap kadar LBP serum. Sementara itu, skor Child Pugh Turcotte menunjukkan kecenderungan korelasi negatif yang mendekati signifikan ($r = -0,26$; $p = 0,071$), namun belum mencapai nilai $p < 0,05$.

4.2 Karakteristik Pemeriksaan Penunjang

Tabel 4.2 menyajikan karakteristik pemeriksaan laboratorium, didapatkan nilai hemoglobin rata-rata adalah $11,32 \pm 2,12$ g/dL. Leukosit memiliki nilai rata-rata $5716,20 \pm 2159,07/\text{mm}^3$, sementara platelet rata-rata sebesar $98.260 \pm 35.183/\text{mm}^3$. Eosinofil absolut rata-rata $150,47 \pm 98,08/\text{mm}^3$, dan neutrofil absolut memiliki median

3059,80 (989,4-8177)/mm³. Limfosit absolut rata-rata $1462,81 \pm 630,50/\text{mm}^3$, sementara monosit absolut memiliki nilai median 459 (211,80-1515,60)/mm³. Nilai bilirubin total menunjukkan median 1,25 (0,50-10,80) mg/dL, dengan bilirubin direk median 0,60 (0,20-7,70) mg/dL dan bilirubin indirek median 0,60 (0,20-3,60) mg/dL. Untuk enzim hati, AST menunjukkan median 41,50 (17-98) IU/L, dan ALT rata-rata sebesar $39,88 \pm 17,98$ IU/L. Albumin rata-rata adalah $3,21 \pm 0,75$ g/dL. Nilai ureum median 25 (8-100) mg/dL, sementara kreatinin median 0,90 (0,50-3,10) mg/dL. Prothrombine Time menunjukkan median 16,75 (14,80-26,20) detik, dan INR median 1,27 (1,07-2,12). Kadar LBP memiliki rata-rata $20,49 \pm 7,34$ ng/mL. Untuk pemeriksaan kekakuan limpa didapatkan rata-rata adalah $71,69 \pm 17,74$ kPa.

Tabel 4.2 menyajikan karakteristik pemeriksaan penunjang subjek penelitian beserta korelasinya dengan kadar LBP serum. Berdasarkan hasil analisis, tidak ditemukan korelasi yang signifikan antara kadar LBP serum dengan hemoglobin ($r = -0,15$; $p = 0,3051$), leukosit ($r = 0,01$; $p = 0,9661$), jumlah trombosit ($r = -0,07$; $p = 0,6131$), eosinofil absolut ($r = 0,08$; $p = 0,5861$), neutrofil absolut ($r = 0,04$; $p = 0,7552$), limfosit absolut ($r = -0,18$; $p = 0,2201$), monosit absolut ($r = -0,09$; $p = 0,5222$), ureum ($r = 0,09$; $p = 0,5222$), kreatinin ($r = 0,02$; $p = 0,8632$), nilai INR ($r = -0,22$; $p = 0,1252$). Nilai albumin menunjukkan korelasi positif lemah yang tidak signifikan terhadap kadar LBP ($r = 0,27$; $p = 0,0611$).

Sementara itu, ditemukan korelasi negatif yang signifikan antara kadar LBP serum dengan beberapa parameter biokimia, yaitu bilirubin total ($r = -0,35$; $p = 0,0122$), bilirubin direk ($r = -0,32$; $p = 0,0242$), bilirubin indirek ($r = -0,39$; $p = 0,0062$), AST ($r = -0,28$; $p = 0,0482$) dan ALT ($r = -0,32$; $p = 0,0241$). Seluruh korelasi signifikan ini memiliki kekuatan korelasi lemah ($r = 0,21-0,4$).

Tabel 4.2. Karakteristik pemeriksaan penunjang dan korelasi dengan kadar LBP serum.

Karakteristik	Subyek Penelitian (n=50)	r	p
Hemoglobin (g/dL)	11.32±2.12	-0.15	0.305 ¹
Leukosit (/mm ³)	5716.20±2159.07	0.01	0.966 ¹
Platelet (/mm ³)	98260±35183	-0.07	0.613 ¹
Eosinofil Absolut (/mm ³)	150.47±98.08	0.08	0.586 ¹
Neutrofil Absolut (/mm ³)	3059.80 (989.4-8177)	0.04	0.755 ²
Limfosit Absolut (/mm ³)	1462.81±630.50	-0.18	0.220 ¹
Monosit Absolut (/mm ³)	459 (211.80-1515.60)	-0.09	0.522 ²
Bilirubin Total (mg/dL)	1.25 (0.50-10.80)	-0.35	0.012²
Bilirubin Direk (mg/dL)	0.60 (0.20-7.70)	-0.32	0.024²
Bilirubin Indirek (mg/dL)	0.60 (0.20-3.60)	-0.39	0.006²
AST (IU/L)	41.50 (17-98)	-0.28	0.048²
ALT (IU/L)	39.88±17.98	-0.32	0.024¹
Albumin (g/dL)	3.21±0.75	0.27	0.061 ¹
Ureum (mg/dL)	25 (8-100)	0.09	0.522 ²
Kreatinin (mg/dL)	0.90 (0.50-3.10)	0.02	0.863 ²
INR	1.27 (1.07-2.12)	-0.22	0.125 ²
LBP (ng/ml)	20.49±7.34		
Kekakuan Limpa (kPa)	71.69±17.74		

AST *Aspartate Aminotransaminase*, ALT *Alanine Aminotransaminase*, INR *International normalized ratio*

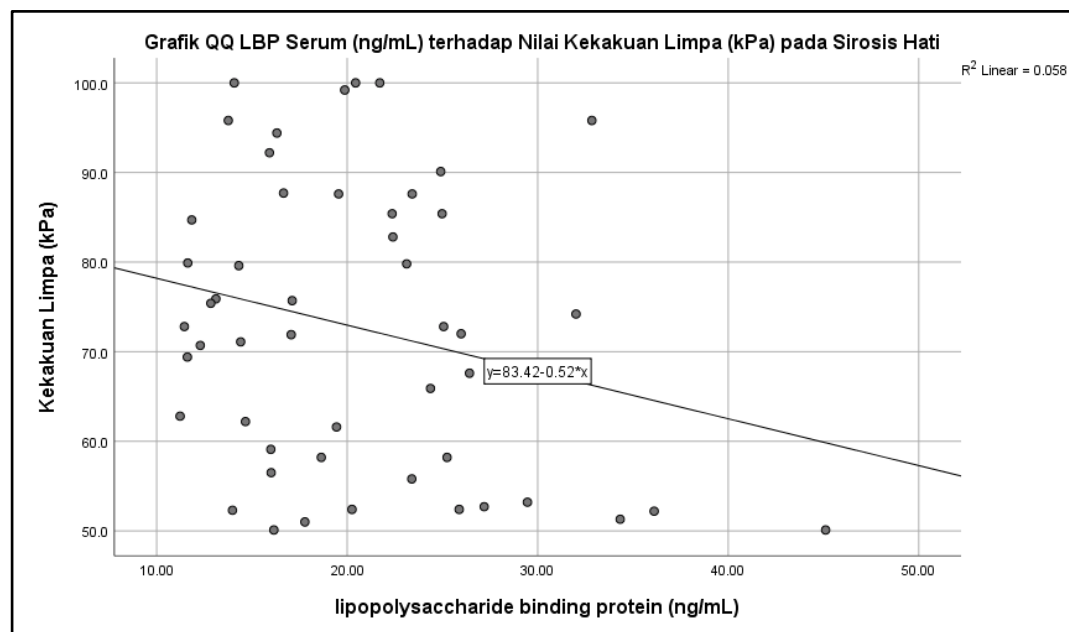
¹Uji Korelasi Pearson, ²Uji Korelasi Spearman

4.3 Korelasi Kadar LBP Serum Sebagai Biomarker Translokasi Bakteri Dengan Hipertensi Portal Berdasarkan Kekakuan Limpa Pada Pasien Sirosis Hati

Tabel 4.3 menunjukkan korelasi antara kadar LBP serum dan kekakuan limpa pada subjek penelitian. Nilai r untuk korelasi ini adalah -0.263 dengan nilai p sebesar 0.065. Meskipun terdapat korelasi negatif antara LBP dan kekakuan limpa, nilai p yang sedikit lebih besar dari 0.05 menunjukkan bahwa korelasi tidak signifikan secara statistik. Hal ini menunjukkan bahwa ada kecenderungan korelasi negatif antara LBP serum dan kekakuan limpa pada pasien sirosis hepatitis.

Tabel 4.3. Korelasi kadar LBP serum dan kekakuan limpa

Variabel	Kekakuan Limpa (kPa)	
	r	p
<i>Lipopolysaccharide binding protein</i> (ng/ml)	-0.263	0.065



Gambar 4.1 Grafik QQ LBP serum (ng/dL) terhadap nilai kekakuan limpa (kPa)

BAB V

PEMBAHASAN

5.1 Karakteristik Subyek Penelitian

Subyek penelitian dalam penelitian ini terdiri dari 50 pasien sirosis hati yang menjalani evaluasi klinis dan laboratorium di RS Mohammad Hoesin Palembang. Rata-rata usia pasien adalah $55,34 \pm 8,46$ tahun, dengan proporsi terbanyak berada pada usia paruh baya hingga lanjut. Temuan ini sejalan dengan penelitian Simbrunner dkk (2023) yang melaporkan rerata usia pasien sirosis berada pada kisaran 53–69 tahun¹¹ dan penelitian Reiberger (2013) yang melaporkan rata-rata usia 50 tahun.¹⁷ Sedangkan data nasional berdasarkan laporan beberapa rumah sakit pemerintah menunjukan seluruh pasien sirosis hati yang dirawat di bangsal penyakit dalam berusia rata-rata 40 tahun.² Usia paruh baya merupakan kelompok rentan terhadap progresivitas penyakit hati kronik menuju sirosis, akibat akumulasi kerusakan hepatoseluler dalam jangka panjang.⁶³ Meskipun tidak ditemukan hubungan yang signifikan antara usia dan kadar LBP serum ($r = -0,19$; $p = 0,1841$), penelitian Gonzalez-Quintela dkk (2013) menunjukkan bahwa kadar LBP cenderung meningkat seiring bertambahnya usia, yang dapat dikaitkan dengan peningkatan paparan mikroba atau peradangan kronik sistemik yang menyertai proses penuaan.⁶⁴

Distribusi jenis kelamin menunjukkan bahwa mayoritas subjek penelitian adalah laki-laki (68%), sedangkan perempuan hanya mencakup 32%. Hasil ini konsisten dengan epidemiologi global sirosis hati, yang umumnya lebih tinggi pada laki-laki, baik akibat prevalensi hepatitis B kronik maupun faktor risiko perilaku.¹⁹ Data resmi nasional beberapa rumah sakit pemerintah melaporkan pasien sirosis yang dirawat di bangsal penyakit dalam didapatkan perbandingan laki-laki dengan wanita adalah 2: 1.² Gonzalez-Quintela dkk (2013) mencatat bahwa laki-laki cenderung memiliki kadar LBP serum yang lebih tinggi dibandingkan perempuan, meskipun dalam penelitian ini tidak ditemukan korelasi signifikan antara jenis kelamin dan kadar LBP ($r = -0,11$; $p = 0,4352$). Perbedaan ini dapat dipengaruhi

oleh variasi genetik, hormonal, serta respons imun terhadap endotoksin bakteri.⁶⁴

Rata-rata Indeks Massa Tubuh (IMT) pasien dalam penelitian ini adalah $22,83 \pm 3,87 \text{ kg/m}^2$, menunjukkan bahwa sebagian besar pasien berada dalam kategori berat badan normal menurut kriteria WHO untuk populasi Asia. Tidak terdapat hubungan signifikan antara IMT dan kadar LBP serum ($r = -0,09$; $p = 0,5361$). Hal ini berbeda dengan laporan Gonzalez-Quintela dkk (2013) yang menemukan bahwa individu dengan obesitas atau sindrom metabolik memiliki kadar LBP yang lebih tinggi.⁶⁴ Perbedaan ini dapat dijelaskan oleh populasi sasaran yang berbeda karena pada penelitian ini pasien sirosis cenderung mengalami malnutrisi atau cachexia akibat gangguan metabolik dan penurunan fungsi hati yang progresif.⁶⁵

Manifestasi klinis yang diamati meliputi ascites (50%), varises esofagus (46%), dan splenomegali (80%). Korelasi antara manifestasi ini dan kadar LBP seluruhnya tidak signifikan, termasuk ascites ($r < 0,01$; $p = 0,9922$), varises esofagus ($r = 0,11$; $p = 0,4252$), dan splenomegali ($r = 0,069$; $p = 0,6332$). Hasil penelitian ini didukung oleh penelitian Simbrunner dkk (2023) yang melaporkan bahwa LBP tidak berkorelasi dengan stadium klinis dimana LBP pada stadium kompensata dengan stadium dekompensata tidak ada perbedaan bermakna.¹¹ Meskipun demikian, Agiasotelli dkk (2017) melaporkan bahwa LBP berhubungan dengan ascites.⁶⁰ Hal ini mengindikasikan bahwa translokasi bakteri berkaitan dengan perkembangan komplikasi sirosis.¹³

Evaluasi derajat keparahan sirosis berdasarkan skor Child Pugh Turcotte (CPT) menunjukkan bahwa sebagian besar pasien berada pada kelas A (48%) dan B (46%), sedangkan hanya 6% pasien tergolong kelas C. Skor CPT berkisar antara 5 hingga 11, dengan nilai median 7. Korelasi antara skor CPT dan kadar LBP menunjukkan tren negatif yang mendekati signifikan ($r = -0,26$; $p = 0,0712$). Penelitian Chen dkk (2014) juga melaporkan tren negatif bahwa LBP korelasi terbalik dengan skor CPT ($r = -0,325$; $p = 0,014$).⁶⁶ Temuan ini menunjukkan bahwa disfungsi hati pada CPT kelas A dan B sudah terjadi translokasi bakteri tetapi kadar LBP cenderung menurun. Selaras dengan penelitian Simbrunner (2023) yang melaporkan translokasi bakteri sudah terjadi pada tahap awal sirosis hati.¹¹

5.2 Karakteristik Pemeriksaan Penunjang Subyek Penelitian

Berdasarkan hasil penelitian ini, karakteristik laboratorium dan kekakuan limpa pasien sirosis menunjukkan berbagai variasi nilai yang menggambarkan kondisi klinis dan patofisiologis yang kompleks. Nilai hemoglobin, leukosit, dan trombosit tidak menunjukkan korelasi bermakna dengan kadar LBP, yang menandakan bahwa translokasi bakteri tidak secara langsung tercermin pada perubahan parameter hematologi dasar. Begitu pula nilai sel darah putih seperti eosinofil, neutrofil, limfosit dan monosit tidak menunjukkan korelasi signifikan dengan LBP. Hal ini sejalan dengan temuan sebelumnya yang menyatakan bahwa aktivasi imun akibat translokasi bakteri lebih banyak dimediasi oleh respons imun bawaan dan molekul *pattern-recognition receptors* daripada perubahan kuantitatif sel imun perifer.⁴⁸ Hasil yang berbeda dilaporkan penelitian kohort Agiasotelli dkk melaporkan LBP sangat berkorelasi CRP, leukosit dan neutrofil. Selain itu juga LBP menampilkan nilai prediksi negatif yang sangat baik untuk menyingkirkan infeksi.⁶⁰

Namun demikian, hubungan yang lebih bermakna tampak pada parameter biokimia hati, khususnya kadar bilirubin. Ditemukan korelasi negatif signifikan antara kadar LBP dengan bilirubin total, direk, dan indirek. Hal ini mungkin mencerminkan dinamika sistemik di mana respons terhadap endotoksin berperan dalam mempercepat metabolisme bilirubin atau bahkan menunjukkan adanya ketidakseimbangan dalam metabolisme hati akibat aktivasi sistem imun. Temuan ini menguatkan hipotesis bahwa translokasi bakteri dapat menjadi pemicu perubahan biokimia hati yang tidak selalu linier terhadap derajat kerusakan hepatoseluler.⁴⁴ Bilirubin juga berperan sebagai antioksidan endogen kemungkinan mengalami perubahan sebagai bagian dari kompensasi terhadap stres inflamasi akibat paparan LPS.⁴⁴

Lebih lanjut, nilai enzim transaminase hati yaitu AST dan ALT juga menunjukkan korelasi negatif yang signifikan terhadap LBP. Korelasi ini menunjukkan bahwa semakin tinggi kadar LBP maka kecenderungan kadar transaminase menjadi lebih rendah. Korelasi ini mengindikasikan bahwa LBP dapat menjadi penanda proses patologis yang sudah berlangsung kronik dan melewati

fase inflamasi akut.⁵⁶ Hasil penelitian Gonzalez-Quintela dkk (2013) melaporkan LBP berkorelasi secara signifikan dengan enzim hati terutama ALT, penanda kerusakan hati dan indikator keterlibatan hati dalam penyakit inflamasi sistemik.⁶⁴

Kadar albumin menunjukkan korelasi positif lemah terhadap LBP, meskipun tidak signifikan secara statistik. Temuan ini dapat diinterpretasikan sebagai indikasi bahwa LBP tidak secara langsung mempengaruhi kadar albumin. Albumin sendiri merupakan penanda multifungsi, tidak hanya mencerminkan fungsi hati, tetapi juga status nutrisi dan kapasitas antiinflamasi tubuh. Percobaan yang dilakukan oleh Fukui yaitu menstabilkan endotoksin dengan penambahan albumin dan menemukan bahwa albumin menghambat aktivitas endotoksin dalam sistem pengujian kromogenik. Didapatkan hipotesis bahwa albumin dapat bertindak sebagai protein pelindung terhadap endotoksemia. Dalam studi pendahuluan Fukui pertama kali mencatat bahwa 250 pg/mL endotoksin kehilangan sebagian besar aktivitasnya dengan adanya albumin pada konsentrasi fisiologis. Hasil menarik lainnya adalah albumin menghambat sekresi IL-1 yang distimulasi LPS dalam sistem kultur makrofag.⁶⁷

Untuk parameter lain seperti ureum, kreatinin, dan INR, tidak ditemukan korelasi bermakna terhadap LBP. Ini mengindikasikan bahwa translokasi bakteri pada pasien sirosis belum tentu berdampak langsung pada fungsi ginjal atau sistem koagulasi. Meskipun demikian, pada penelitian dengan populasi yang lebih berat atau dengan adanya komplikasi seperti peritonitis bakterial spontan, hubungan antara translokasi bakteri dan disfungsi organ lain mungkin lebih terlihat jelas.⁶⁶ Temuan ini memberikan implikasi bahwa pemantauan LBP sebagai penanda translokasi bakteri perlu dikombinasikan dengan indikator klinis lain untuk memperoleh gambaran yang lebih utuh mengenai progresivitas penyakit.

Pada pemeriksaan kekakuan limpa menunjukkan korelasi negatif terhadap kadar LBP, meskipun tidak signifikan secara statistik. Kekakuan limpa merupakan salah satu indikator tidak langsung dari hipertensi portal dan korelasi negatif ini mengarah pada kemungkinan bahwa peningkatan translokasi bakteri justru terjadi pada kondisi aliran portal yang terganggu. Kekakuan limpa tidak hanya mencerminkan resistensi hati statis akibat fibrosis tetapi juga dapat menilai

vasokonstriksi sinusoidal dan gangguan aliran darah portal.⁵ Penelitian Reiberger (2013) menunjukkan bahwa tekanan portal yang meningkat dapat mengubah permeabilitas usus dan memfasilitasi masuknya bakteri atau produknya ke dalam sirkulasi sistemik.¹⁷ Oleh karena itu, meskipun korelasinya tidak signifikan, arah hubungan ini layak ditelusuri lebih lanjut pada penelitian dengan desain longitudinal.

5.3 Korelasi Kadar LBP Serum Sebagai Biomarker Translokasi Bakteri Dengan Hipertensi Portal Berdasarkan Kekakuan Limpa pada Pasien Sirosis Hati

Lipopolysaccharide-binding protein merupakan salah satu protein fase akut yang terutama diproduksi oleh hepatosit sebagai respons terhadap rangsangan inflamasi, termasuk pada kondisi sirosis hati. Dalam keadaan inflamasi sistemik seperti sirosis, peningkatan kadar LBP mencerminkan aktivasi dari respons imun bawaan yang bertujuan untuk mendeteksi dan menetralkan komponen dinding sel bakteri, terutama lipopolisakarida dari bakteri Gram-negatif. *Lipopolysaccharide-binding protein* mempunyai peran ganda bersifat pro dan anti-inflamasi yang bergantung pada konsentrasinya dimana konsentrasi LBP yang rendah akan meningkatkan aktivasi sel mononuklear yang diinduksi LPS, sedangkan peningkatan konsentrasi LBP pada fase akut akan menghambat stimulasi seluler yang diinduksi LPS.⁶⁸ Sintesis LBP diatur oleh sitokin proinflamasi utama seperti IL-6, IL-1 β , dan TNF- α , yang merangsang jalur transduksi sinyal melalui aktivasi NF- κ B dalam hepatosit.⁶⁹ Sebagai mediator imun, LBP berperan penting dalam memfasilitasi pengikatan LPS pada reseptor CD14 dan TLR4 di permukaan sel imun, sehingga memicu aktivasi kaskade inflamasi.⁵⁷ Pada sirosis terjadi peningkatan permeabilitas usus dan translokasi bakteri ke sistem portal sehingga juga terjadi peningkatan endotoksin yang pada gilirannya akan menstimulasi LBP secara sistemik. Peningkatan kadar LBP pada sirosis berhubungan dengan keadaan pro-inflamasi dan gangguan hemodinamik, yang terbukti diperbaiki dengan dekontaminasi usus dengan norfloxacin.¹⁵ Oleh karena itu, kadar LBP dalam serum sering dijadikan indikator aktivitas inflamasi dan tingkat keparahan gangguan imun

pada pasien sirosis hati, serta digunakan sebagai biomarker risiko komplikasi seperti peritonitis bakterialis spontan atau sepsis.

Peningkatan permeabilitas usus salah satunya disebabkan karena adanya kongesti vaskuler akibat hipertensi portal dan LBP merupakan biomarker untuk menilai permeabilitas usus.⁸ Seperti yang telah dijelaskan sebelumnya bahwa translokasi bakteri bersifat multifaktor, sedangkan penelitian ini hanya menilai satu faktor saja dari translokasi bakteri yaitu permeabilitas usus, sementara faktor lain seperti pertumbuhan bakteri berlebihan dan gangguan imun host tidak dinilai.

Walaupun menunjukkan hasil tidak bermakna ($r=-0,263$, $p=0.065$), kecenderungan korelasi negatif antara kadar LBP serum dan kekakuan limpa yang ditunjukkan dalam hasil penelitian ini menunjukkan dinamika kompleks antara proses inflamasi sistemik dan perkembangan hipertensi portal. *Lipopolysaccharide-binding protein* berperan dalam merespons keberadaan lipopolisakarida yang dilepaskan oleh bakteri gram-negatif, suatu kondisi yang terjadi pada pasien sirosis akibat translokasi bakteri. Dalam kondisi tersebut, peningkatan kadar LBP dianggap sebagai indikator aktivasi sistem imun terhadap beban endotoksin yang juga meningkat.⁷⁰ Namun kekakuan limpa sebagai metode non-invasif menilai hipertensi portal juga dipengaruhi oleh berbagai faktor lain, termasuk resistensi vaskular intrahepatik dan perubahan hemodinamik sistemik yang belum tentu secara langsung berkaitan dengan kadar LBP.²⁹ Penelitian ini sejalan dengan penelitian Simbrunner dkk (2023) yang memberikan gambaran bahwa meskipun terjadi translokasi bakteri yang ditandai dengan nilai LBP, namun korelasi langsung terhadap tekanan portal (HVPG) tidak secara konsisten ditemukan.²³ Fenomena ini mengindikasikan bahwa keberadaan penanda inflamasi seperti LBP belum tentu mencerminkan tingkat keparahan hipertensi portal pada semua kasus. Hal ini dapat disebabkan oleh variabilitas respons imun individu, tingkat kompensasi hemodinamik, maupun peran faktor-faktor sistemik lain yang tidak terukur dalam penelitian ini.

Penelitian ini menunjukkan korelasi negatif yang tidak signifikan secara statistik, dapat diasumsikan bahwa kemungkinan adanya gangguan sintesis LBP sehingga tidak ditemukan adanya peningkatan kadar LBP serum dalam sirkulasi.

Sintesis LBP terutama distimulasi oleh sitokin IL-6 dari sel makrofag dan monosit di intestinal. Selanjutnya sitokin ini mengaktifkan reseptor spesifiknya pada sel hepatosit yang menyebabkan pensinyalan hilir yang mengarah pada serangkaian respon sistemik.⁷¹ Dengan demikian juga diasumsikan kemungkinan tidak terdapat peningkatan kadar sitokin pro-inflamasi pada subjek penelitian ini, walaupun kami tidak melakukan pemeriksaan kadar sitokin pro-inflamasi. Kadar LBP yang tidak meningkat menunjukkan tingkat inflamasi sistemik yang rendah walaupun sudah terdapat translokasi bakteri. Perbedaan dalam respons individu terhadap translokasi bakteri, termasuk efektivitas sistem imun dan kondisi mikrobiota usus serta disfungsi penghalang usus kemungkinan turut mempengaruhi hubungan antara LBP dan kekakuan limpa.

Selain itu karakteristik subjek penelitian berdasarkan skor CPT didapatkan yang terbanyak adalah CPT kelas A dan B dengan nilai median 7 (5-11), hal ini menunjukkan dominasi sirosis kompensata pada penelitian ini. Sejalan dengan penelitian Simbrunner bahwa translokasi bakteri sudah terjadi pada tahap awal sirosis.¹¹ Pada pasien dengan sirosis kompensata, translokasi bakteri lebih terkontrol dan mekanisme pembersihan antigen dengan memulai respon inflamasi sistemik pada tingkat sedang. Sementara pada sirosis dekompensata, respon inflamasi sistemik terjadi secara berulang dan semakin meningkat karena adanya peningkatan permeabilitas usus yang signifikan. Dengan demikian berkorelasi dengan gangguan imun dan kegagalan aktivitas fungsi hati secara umum.⁵²

Temuan penelitian ini mengindikasikan bahwa translokasi bakteri kemungkinan memiliki kontribusi terhadap proses patofisiologis hipertensi portal, namun tidak secara langsung berkorelasi dengan derajat tekanan portal yang diukur melalui kekakuan limpa. Oleh karena itu kemungkinan *lipopolysaccharide binding protein* bukan penanda optimal yang dapat digunakan secara klinis sebagai penanda pengganti translokasi bakteri. Hasil penelitian ini bertentangan maka penggunaan LBP sebaiknya dikombinasikan dengan parameter klinis dan laboratorium lain seperti CRP, IL6, TNF α dalam penilaian komprehensif pasien sirosis.

Tabel 4.4 Penelitian tentang LBP

No	Studi, tahun	Negara	Karakteristik Subjek	Metode pemeriksaan LBP	Hasil penelitian
1	Simbrunner, 2023	Austria	249 pasien dengan sirosis 40 individu sehat sebagai kontrol untuk menilai antigen bakteri dalam sirkulasi sistemik	Laboratorium bersertifikat ISO mengikuti instruksi pabriknya ($\mu\text{g/ml}$)	usia rata-rata 59 (50–67) tahun, median HVPG 18 (12–21) mmHg. 110 (44%) kompensata, 139 (56%) dekompensasi. LBP korelasi positif bermakna dengan CRP, IL-6 LPS korelasi negatif tidak bermakna dengan HVPG
2	Reiberger, 2013	Austria	50 pasien sirosis dengan varises esofagus	ELISA (ng/ml) (Abnova, Taipei City, Taiwan)	72% laki-laki, 18% asites, 60% etiologi alkohol. Pasien dengan hipertensi portal berat (HVPG ≥ 20 mmHg; $n = 35$) mengalami peningkatan LBP dibandingkan pasien dengan HVPG < 20 mmHg ($p=0.002$). LBP berkorelasi signifikan dengan HVPG ($r=0.514$; $p=0.0004$)
3	Agiasotelli, 2016	Yunani	88 pasien sirosis dekompensata	ELISA (ng/ml) (Cloud-Clone corp. Wuhan, Hubei, RRC)	88 pasien (73,9% laki-laki) Serum LBP lebih tinggi pada 18 pasien dengan infeksi nyata dibandingkan tanpa infeksi ($p<0,001$). LBP tinggi ($\geq 13,49$) (HR 8.1, 95%CI 2.0-31.5, $p=0.003$)
4	Chen, 2013	Taiwan	58 pasien sirosis kritis dengan sepsis berat	ELISA (ng/ml) (Cell Sciences, Inc, Canton, MA)	LBP serum secara signifikan lebih tinggi pada pasien yang selamat 28 hari. LBP berkorelasi terbalik dengan skor Child-Pugh,
5	Albillos, 2003	Spanyol	102 pasien sirosis dengan hipertensi portal dan 30 pasien kontrol sehat	immunometric sandwich assay dengan a chemiluminescent substrate using an automated analyzing system (Immulite LBP; DPC, Los Angeles, CA)	LBP meningkat pada 42% pasien sirosis asites dibanding tanpa ascites (15.7 ± 0.7 versus $6.06 \pm 0.5 \mu\text{g/mL}$, $p<0.01$). Konsentrasi LBP berkorelasi signifikan dengan kadar sCD14 ($r=0,91$, $p<0.001$), dan $\text{TNF}\alpha$ ($r=0,75$, $p<0.01$) pada pasien dengan asites ($r= 0.91$, $p<0.001$).

Penelitian ini menunjukkan hasil yang berbeda dengan penelitian lainnya karena perbedaan populasi, metode pemeriksaan kadar LBP serum yang belum terstandarisasi dan kelompok pasien lebih besar dapat menentukan deteksi LBP sebagai alat prognostik respon imun sistemik.

5.4 Keterbatasan Penelitian

Penelitian ini merupakan salah satu studi awal yang mengevaluasi korelasi antara kadar LBP serum sebagai penanda translokasi bakteri dan kekakuan limpa sebagai indikator hipertensi portal pada pasien sirosis hati di Indonesia, khususnya di RS Mohammad Hoesin Palembang. Sebelumnya, sebagian besar penelitian di Indonesia lebih berfokus pada parameter klinis dan biokimia konvensional tanpa menelaah biomarker imunologi seperti LBP dalam konteks patofisiologi sirosis. Dengan demikian, penelitian ini memberikan kontribusi awal dalam memperluas pemahaman tentang interaksi antara sistem imun dan hemodinamik portal pada pasien sirosis. Keunggulan lain dari studi ini adalah penggunaan metode elastografi sebagai pendekatan non-invasif untuk mengukur kekakuan limpa yang merefleksikan hipertensi portal secara lebih objektif.

Namun, terdapat beberapa keterbatasan yang perlu dicermati. Pertama, desain penelitian yang bersifat potong lintang membatasi kemampuan dalam menyimpulkan hubungan kausal antara kadar LBP serum dan kekakuan limpa, sehingga hasil yang diperoleh hanya bersifat asosiasi. Kedua, variabel lain yang berpotensi memengaruhi kadar LBP seperti status infeksi bakteri subklinis, status mikrobiota usus, maupun penggunaan antibiotik atau β -blocker, tidak turut dievaluasi dalam penelitian ini. Ketiga, meskipun LBP diukur sebagai indikator translokasi bakteri, penelitian ini tidak menyertakan biomarker tambahan seperti sCD14, CRP dan sitokin inflamasi IL6, IL1, TNF α untuk memperkuat interpretasi mekanisme dari proses inflamasi. Keempat, penelitian ini tidak melakukan analisis longitudinal terhadap dinamika kadar LBP dan kekakuan limpa, sehingga informasi tentang perubahan nilai dari waktu ke waktu dan nilai prognostik jangka panjang belum dapat disimpulkan. Terakhir, karena penelitian dilakukan di satu pusat dengan jumlah subjek terbatas, generalisasi hasil pada populasi yang lebih luas dan heterogen masih perlu divalidasi melalui studi multi-center dengan desain prospektif.

BAB VI

SIMPULAN DAN SARAN

6.1 Simpulan

1. Karakter pasien sirosis berada di usia paruh baya hingga lanjut dan didominasi jenis kelamin laki-laki, indeks massa tubuh normal, skor Child Pugh Turcotte kelas A dan B.
2. Kadar *lipopolysaccharide binding protein* serum rata-rata 20.49 ± 7.34 .
3. Kekakuan limpa rata-rata 71.69 ± 17.74 menunjukkan *clinically significant portal hypertension*.
4. Terdapat korelasi negatif antara kadar *lipopolysaccharide binding protein* serum sebagai biomarker translokasi bakteri dengan kekakuan limpa sebagai indikator tidak langsung hipertensi portal pada pasien sirosis hati, meskipun tidak mencapai signifikansi statistik.

6.2 Saran

1. Penelitian longitudinal perlu dilakukan untuk mengevaluasi dinamika kadar LBP serum dan perubahan kekakuan limpa secara berkala guna menilai hubungan kausal antara translokasi bakteri dan hipertensi portal pada pasien sirosis hati.
2. Perlu eksplorasi terhadap biomarker inflamasi lain seperti IL-6, TNF- α dan CRP untuk memahami mekanisme imunologis yang mendasari keterlibatan LBP dalam progresivitas penyakit.
3. Di bidang klinis, LBP yang merupakan protein fase akut berpotensi dikembangkan sebagai indikator risiko komplikasi akibat hipertensi portal, sehingga dapat mendukung pengambilan keputusan dalam stratifikasi risiko dan pengelolaan pasien sirosis secara individual. Implementasi penelitian multi-center dengan melibatkan populasi yang lebih heterogen juga penting dilakukan untuk meningkatkan validitas eksternal dan generalisasi hasil temuan.

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.

KETERANGAN LAYAK ETIK
DESCRIPTION OF ETHICAL APPROVAL
"ETHICAL APPROVAL"

No.DP.04.03/D.XVIII.06.08/ETIKRSMH/12/2024

Protokol penelitian versi 2 yang diusulkan oleh :
The research protocol proposed by

Peneliti utama : Dr. Ety Febrianti, SpPD
Principal In Investigator

Nama Institusi : Universitas Sriwijaya
Name of the Institution

Dengan judul:
Title

"Korelasi Translokasi Bakteri Dengan Hipertensi Portal Pada Pasien Sirosis Hati di RS Mohammad Hoesin Palembang"

"Correlation of Bacterial Translocation with Portal Hypertension in Liver Cirrhosis Patients at Mohammad Hoesin Hospital, Palembang"

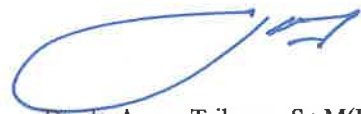
Dinyatakan layak etik sesuai 7 (tujuh) Standar WHO 2011, yaitu 1) Nilai Sosial, 2) Nilai Ilmiah, 3) Pemerataan Beban dan Manfaat, 4) Risiko, 5) Bujukan/Eksploitasi, 6) Kerahasiaan dan Privacy, dan 7) Persetujuan Setelah Penjelasan, yang merujuk pada Pedoman CIOMS 2016. Hal ini seperti yang ditunjukkan oleh terpenuhinya indikator setiap standar.

Declared to be ethically appropriate in accordance to 7 (seven) WHO 2011 Standards, 1) Social Values, 2) Scientific Values, 3) Equitable Assessment and Benefits, 4) Risks, 5) Persuasion/Exploitation, 6) Confidentiality and Privacy, and 7) Informed Consent, referring to the 2016 CIOMS Guidelines. This is as indicated by the fulfillment of the indicators of each standard.

Pernyataan Laik Etik ini berlaku selama kurun waktu tanggal 23 Agustus 2024 sampai dengan tanggal 23 Agustus 2025.

This declaration of ethics applies during the period August 23, 2024 until August 23, 2025.

August 23, 2024
Professor and Chairperson,



Dr. dr. Anang Tribowo, Sp.M(K)

NOTA DINAS

NOMOR : FR.03/D.XVIII.1.21/131/2024

Yth. : Direktur Sumber Daya Manusia, Pendidikan, dan Penelitian Rumah
Dari : Sakit Umum Pusat dr. Mohammad Hoesin Palembang
Hal : Kepala KSM Penyakit Dalam
Hal : Permohonan Izin Penelitian
Tanggal : 2 September 2024

Sehubungan dengan Penelitian PPDS Sp2 Divisi Gatro Entero Hepatologi Ilmu
Penyakit Dalam atas nama :

Nama : dr. Ety Febrianti, SpPD
NIM : 04013722328002
Judul Penelitian : Korelasi Translokasi Bakteri dengan Hipertensi Portal pada
Pasien Sirosis Hati di RS Mohammad Hoesin Palembang
Pembimbing : dr. Suyata, SpPD, K-GEH
Dr. dr. Legiran, M.Kes

Maka bersama ini kami mohon izin penelitian di RSUP Dr. Mohammad Hoesin
Palembang untuk mahasiswa tersebut.

Demikian surat ini disampaikan, atas perhatiannya dan perkenannya kami
mengucapkan terima kasih.

Mengetahui,



dr. Paryanto, Sp. OG, MARS



**Dr. dr. Zulkhair Ali, Sp. PD, KGH,
FINASIM**

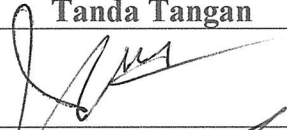
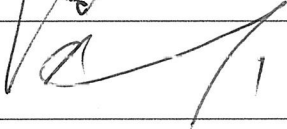


KEMENTERIAN PENDIDIKAN, KEBUDAYAAN,
RISET, DAN TEKNOLOGI
UNIVERSITAS SRIWIJAYA
FAKULTAS KEDOKTERAN
BAGIAN ILMU PENYAKIT DALAM

Jl. Dr. Moh. Ali Komplek RSMH Palembang 30126 Tel (0711) 378011
email kolegiumfkunsri@yahoo.com.sg Laman www.fk.usnri.ac.id

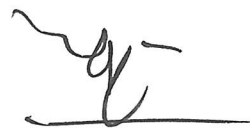
**Lembar Persetujuan
Perbaikan Usulan Penelitian**

Nama : dr. Ety Febrianti, SpPD
NIM : 04013732328002
Judul Usulan Penelitian : Korelasi Translokasi Bakteri Dengan Hipertensi Portal
Pada Pasien Sirosis Hati Di RS Dr. Mohammad Hoesin Palembang

No	Penguji	Tanda Tangan
1	dr. Fuad Bakry, SpPD, K-GEH	
2	Dr. dr. Zulkhair Ali, SpPD, K-GH	
3	dr. Imam Suprianto, SpPD, K-GEH	
4	dr. Harun Hudari, SpPD, K-PTI	
5	Dr. dr. Nur Riviati, SpPD, K-GER	

Palembang, Agustus 2024

Koordinator Program Studi Sp2 IPD



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



KEMENTERIAN PENDIDIKAN, KEBUDAYAAN,
RISET, DAN TEKNOLOGI
UNIVERSITAS SRIWIJAYA
FAKULTAS KEDOKTERAN
BAGIAN ILMU PENYAKIT DALAM

Jl. Dr. Moh. Ali Komplek RSMH Palembang 30126 Tel (0711) 378011
email kolegiumfkunsri@yahoo.com.sg Laman www.fk.usnri.ac.id

Lembar Persetujuan
Usulan Penelitian

KORELASI TRANSLOKASI BAKTERI DENGAN HIPERTENSI PORTAL
PADA PASIEN SIROSIS HATI
DI RS Dr. MOHAMMAD HOESIN PALEMBANG

Oleh
dr. Ety Febrianti, SpPD
04013722328002

Telah diterima dan disetujui sebagai salah satu syarat dalam mengikuti Program Pendidikan Dokter
Spesialis Penyakit Dalam Sp2 Keseminatan Gastroentero Hepatologi Rumah Sakit Umum Dr.
Mohammad Hoesin Fakultas Kedokteran Universitas Sriwijaya Palembang

Pembimbing

1. dr. Suyata, SpPD, K-GEH
2. Dr. dr. Legiran, M.Kes

()

Penguji KEPK

dr. Rismarini, Sp. A (K)

()

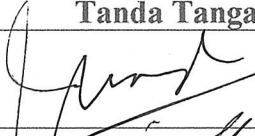
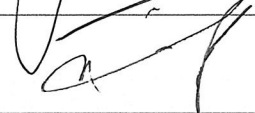
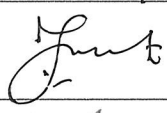


KEMENTERIAN PENDIDIKAN, KEBUDAYAAN,
RISET, DAN TEKNOLOGI
UNIVERSITAS SRIWIJAYA
FAKULTAS KEDOKTERAN
BAGIAN ILMU PENYAKIT DALAM

Jl. Dr. Moh. Ali Komplek RSMH Palembang 30126 Tel (0711) 378011
email kolegiumfkunsri@yahoo.com.sg Laman www.fk.usnri.ac.id

**Lembar Persetujuan
Perbaikan Disertasi Ujian Tertutup**

Nama : dr. Ety Febrianti, SpPD
NIM : 04013732328002
Judul Penelitian : Korelasi *Lipopolysaccharide Binding Protein* Sebagai Biomarker
Translokasi Bakteri Dengan Hipertensi Portal Berdasarkan Kekakuan Limpa Pada Pasien Sirosis Hati

No	Penguji	Tanda Tangan
1	dr. A. Fuad Bakry, SpPD, K-GEH	
2	Dr. dr. Zulkhair Ali, SpPD, K-GH	
3	dr. Imam Suprianto, SpPD, K-GEH	
4	Dr. dr. Harun Hudari, SpPD, K-PTI	
5	Dr. dr. Nur Riviati, SpPD, K-GER	

Palembang, Juli 2025

Koordinator Program Studi Sp2 IPD



Dr. dr. Yulianto Kurnadi, SpPD, K-EMD



KEMENTERIAN PENDIDIKAN, KEBUDAYAAN,
RISET, DAN TEKNOLOGI
UNIVERSITAS SRIWIJAYA
FAKULTAS KEDOKTERAN
BAGIAN ILMU PENYAKIT DALAM

Jl. Dr. Moh. Ali Komplek RSMH Palembang 30126 Tel (0711) 378011
email kolegiumfkunsri@yahoo.com.sg Laman www.fk.usnri.ac.id

**Lembar Persetujuan
Perbaikan Disertasi Ujian Terbuka**

Nama : dr. Ety Febrianti, SpPD
NIM : 04013732328002
Judul Penelitian : Korelasi *Lipopolysaccharide Binding Protein* Sebagai Biomarker
Translokasi Bakteri Dengan Hipertensi Portal Berdasarkan Kekakuan Limpa Pada Pasien Sirosis Hati

No	Penguji	Tanda Tangan
1	Dr. dr. Cosmas Rinaldi Adithya Lesmana, SpPD, K-GEH	
2	dr. A. Fuad Bakry, SpPD, K-GEH	
3	Dr. dr. Zulkhair Ali, SpPD, K-GH	
4	dr. Imam Suprianto, SpPD, K-GEH	
5	Dr. dr. Harun Hudari, SpPD, K-PTI	
6	Dr. dr. Nur Riviati, SpPD, K-GER	

Palembang, Juli 2025

Koordinator Program Studi Sp2 IPD

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

HASIL PENELITIAN dr. Ety Febrianti, SpPD
Korelasi Translokasi Bakteri Dengan Hipertensi Portal Pada Pada Sirosis Hati di RS
Mohammad Hoesin Palembang

NO	NAMA	Medical Record	Kode Sampel	Tanggal Lahir	Hasil LBP (ng/ml)
1	Soma Wahid	1618464	1	04/04/1989	36,1
2	Masunah Binti Hadun	24032106	2	01/07/1959	13,76
3	Muryadi	1633551	3	19/09/1965	25,98
4	Abdul bunti Manurung	723284	4	25/11/1955	18,64
5	Balkian bin Sowi	1208356	5	07/09/1966	15,79
6	Wiwik Purwenti M	1382163	6	03/10/1971	25,88
7	Jumiati bt Misan	1621415	7	01/10/1973	25,06
8	Suryana bt Maddiyon	1385120	8	05/07/1968	27,19
9	Erwan bin Basrun	1475470	9	01/01/1973	16,66
10	Herlita Eliani	1586168	10	01/01/1973	14,34
11	Maryono bin Sujono	1604687	11	27/07/1969	23,12
12	Karyono Bin Maun	1475343	12	01/08/1965	21,71
13	Nur Aida binti M. Ken	1303123	13	05/03/1967	45,11
14	Bahtiar Efendi	1617272	14	21/01/1973	32,84
15	Hermen bin Salman	1352966	15	04/09/1988	22,36
16	Eka Mardhalena	1278747	16	31/05/1965	22,4
17	Sugeng bin Panijem	1455859	17	31/12/1972	23,4
18	Salam Sutrisno	1590673	18	10/11/1949	17,78
19	Lidyawati	1578966	19	14/03/1977	11,45
20	Ponilah binti Ahmad Sujadi	1414102	20	15/10/1958	32,01
21	Suryadi binti Idi	1623182	21	14/01/1982	19,87
22	Ipin Atomo	1631033	22	10/03/1980	12,84
23	Erdimen bin Usman	1599483	23	14/09/1966	14,3
24	Suparni bin M Kusni	1279115	24	10/05/1960	29,46
25	Jumiran Syarif	1620127	25	06/06/1963	24,9
26	Herman bin Basroni	1112705	26	10/05/1975	20,25
27	Sumyati binti M. Yusuf	1548761	27	05/06/1963	11,84
28	Hasrul Indra	1078453	28	04/09/1968	34,33
29	Khairil Anwar	1625375	29	31/01/1959	13,98
30	Dede Sulaiman	1167568	30	05/07/1981	24,37
31	Sugiati Muntajir	1270774	31	13/10/1978	20,44
32	Aswenti Raus	1247755	32	05/11/1972	12,29
33	Marzilin bin Matori	1626733	33	01/01/1961	14,07
34	Sangkut Widodo	1575348	34	07/10/1969	15,99
35	Ananda Pangindumen	1162862	35	14/07/1975	25,24
36	Komarudin bin Musolih	1537891	36	28/08/1971	23,39
37	Surkati bin Cikmat	1626889	37	08/10/1955	17,06
38	Azwar bin Zawawi	1469004	38	30/06/1961	14,66
39	Jumati bin Matsuri	1631060	39	14/08/1973	17,1
40	Elmiwati binti Mutdin	1256164	40	02/04/1975	13,11
41	Sangkudin bin Abu Nahar	1644021	41	01/07/1959	11,23
42	Sumagi bin Juharjen	1374514	42	05/07/1961	16,31
43	Hendra bin Carbon	1396064	43	30/12/1967	24,98
44	Maman Rahmamu	1648914	44	15/12/1974	26,42
45	Titik Supartini	1204782	45	25/10/1901	11,63
46	Suryani binti Ismail	1027309	46	01/07/1958	19,49
47	Midi bin Duf	1643498	47	05/10/1965	11,61

48	Kesi Rendi	1622183	48	06/09/1988	9,95
49	Syafri Lombeh	1482154	49	04/06/1966	16,15
50	Runtiari Ehmawati	1573950	50	21/04/1983	16,01
51	Muhammad Ronis	1172447	51	05/10/1968	19,55

Pemeriksaan : LBP
 Satuan : ng / mL
 Jumlah Sampel : 51
 Dokter Peneliti : dr. Ety Febrianti, SpPD
 ATLM : Sri Hartati Lubis
 Dewisih Nugraheni

Palembang, 21 Oktober 2024

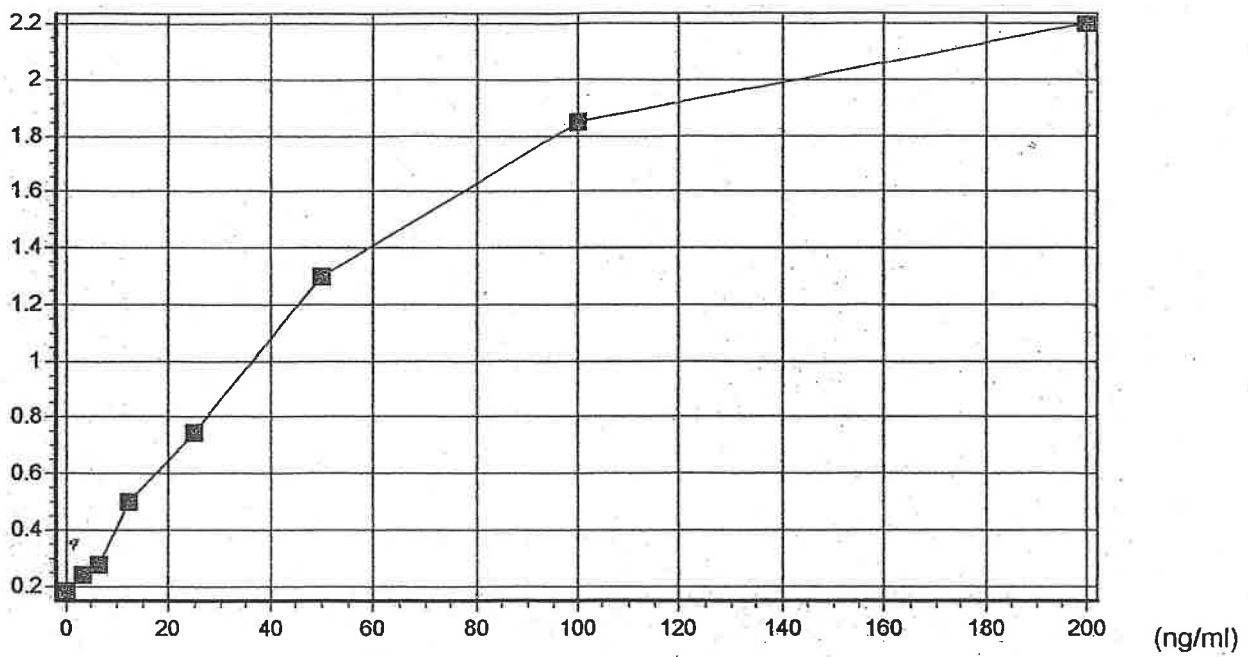
Mengetahui,

Ka. Instalasi Laboratorium Sentra



Standard curve

(A)



Item name: LBP

Test mode: End point

Calculation method: Curve

Complete name: LBP

Test unit: ng/ml

ABS: 0.1841 0.2434 0.2809 0.5011 0.7451 1.3030 1.8476 2.2011

Standard concentration: 0.0000 3.1200 6.2500 12.5000 25.0000 50.0000 100.0000 200.0000

No	Nama	eMR	JK	U	BB	TB	IMT	Asites	Varises	EH	plenomeg	CPT	Skor	Hb	Wbc	Plt	Neutrofil	Limposit	Monosit	Bil total	Bil direk	Bil indirek	Ast	Alt	Alb	Ur	Cr	PT	INR	SSM	LBP
1	M.Dede S	1167568	L	42	82	165	30,1	Tdk ada	Ada	Tdk ada	Ada	A	5	11,5	4130	151000	48	40	7	0,5	0,2	0,3	68	42	4,4	22	1,1	17	1,25	65,9	24,37
2	Eka M	1278747	P	48	46	158	18,4	Tdk ada	Ada	Tdk ada	Ada	A	5	9,1	3200	150000	56	32	12	0,6	0,3	0,3	36	24	3,5	17	0,5	17	1,24	82,8	22,4
3	Runtiani	1157395	P	41	42	153	17,9	Tdk ada	Ada	Tdk ada	Ada	B	7	9,2	3530	20000	72	21	6	1,2	0,4	0,8	33	27	4,3	8	0,9	16	1,15	56,5	16,01
4	Sangkut	1575348	L	55	45	160	17,6	Ringan	Ada	Tdk ada	Tdk ada	B	9	12,1	4420	69000	60	32	12	2,6	1,5	1,1	42	40	2,5	24	1,1	21	1,56	59,1	15,99
5	Herma S	1352966	L	44	73	162	27,8	Ringan	Ada	Tdk ada	Ada	B	7	12,2	8050	105000	61	23	12	0,9	0,5	0,4	40	38	3,5	14	0,8	16	1,11	85,4	22,36
6	Salam S	1590673	L	75	65	166	23,6	Tdk ada	Ada	Tdk ada	Ada	A	5	15,6	5080	113000	51	40	6	0,7	0,3	0,4	81	78	4,2	21	1,1	15	1,11	51	17,78
7	Syafri C	1482154	L	58	78	177	24,9	Tdk ada	Tdk ada	Tdk ada	Tdk ada	A	5	12,6	7020	107000	45	42	8	1	0,5	0,5	44	45	3,8	22	0,9	18	1,43	50,1	16,15
8	Herlita	1586168	P	51	50	150	22,2	Tdk ada	Tdk ada	Tdk ada	Ada	B	7	12,1	2910	88000	34	53	10	1,1	0,6	0,5	78	50	3	25	0,7	23	1,74	71,1	14,41
9	Aswenti	1247755	P	52	56	160	21,9	Tdk ada	Tdk ada	Tdk ada	Ada	A	6	10,1	3880	61000	34	32	8	1,9	1	0,9	51	37	3,1	17	0,6	19	1,42	70,7	12,29
10	Sugiarti	1270774	P	46	67	162	25,5	Tdk ada	Ada	Tdk ada	Ada	A	6	8,4	3190	71000	66	23	9	1,2	0,6	0,6	55	30	3,1	19	0,9	19	1,42	100	20,44
11	Elmiwati	1256164	P	49	56	153	23,9	Tdk ada	Ada	Tdk ada	Ada	A	5	10,8	2600	49000	69	21	9	0,9	0,5	0,4	48	33	3,9	19	0,8	21	1,59	75,9	13,11
12	Ponila	1414102	P	65	49	156	20,1	Ringan	Ada	Tdk ada	Ada	A	6	8,1	5110	102000	64	20	11	0,5	0,2	0,3	17	9	3,6	30	3,1	16	1,14	74,2	32,01
13	Erdiman	1599483	L	58	50	164	18,6	Ringan	Tdk ada	Tdk ada	Ada	C	10	9,5	9620	135000	85	19	6	10,8	7,7	3,1	71	48	2,2	25	1,1	16	1,14	79,6	14,31
14	Suparni	1279115	L	60	58	166	21,0	Tdk ada	Tdk ada	Tdk ada	Ada	A	6	14,2	4070	62000	60	26	8	2,5	0,9	0,6	33	18	3,9	24	1,1	15	1,12	53,2	29,46
15	Ananda	1160862	L	50	67	167	24,0	Tdk ada	Tdk ada	Tdk ada	Ada	A	5	17,1	5320	143000	58	19	7	0,5	0,3	0,2	47	71	4,6	16	0,9	17	1,52	58,2	25,24
16	Sugeng	1455859	L	52	70	165	25,7	Tdk ada	Ada	Tdk ada	Ada	A	5	8,2	3040	87000	44	20	10	0,8	0,5	0,3	18	14	4,1	55	0,7	23	1,67	87,6	23,41
17	Abdul G	1723284	L	68	66	169	23,1	Ringan	Ada	Tdk ada	Ada	B	7	11,1	2200	83000	53	39	14	1,4	1,4	1,3	64	41	2,8	34	0,9	16	1,13	58,2	18,64
18	Bachtiar E	1617272	L	51	50	165	18,4	Ringan	Tdk ada	Tdk ada	Ada	B	8	11,7	4490	57000	65	16	7	0,7	0,2	0,5	30	26	2,7	30	0,7	17	1,41	95,8	32,84
19	Nuraida	1303123	P	57	43	150	19,1	Ringan	Ada	Tdk ada	Ada	B	7	8,9	4500	62000	53	20	9	0,7	0,5	0,2	28	14	3,1	59	0,5	18	1,25	50,1	45,11
20	Maryono	1604687	L	55	60	162	22,9	Tdk ada	Tdk ada	Tdk ada	Ada	A	5	11,1	4980	80000	60	31	13	1,3	0,8	0,5	91	73	4,4	29	1,3	18	1,51	79,8	23,12
21	Balkian M	1208356	L	58	59	160	23,0	Tdk ada	Tdk ada	Tdk ada	Ada	A	5	14,7	6880	119000	56	24	10	1,7	0,6	1,1	60	55	3,4	19	1,1	17	1,51	92,2	15,79
22	Azwar Z	1469004	L	61	80	161	30,9	Tdk ada	Tdk ada	Tdk ada	Ada	A	5	13,8	8170	110000	50	35	10	0,6	0,3	0,3	22	37	3,4	30	0,5	21	1,58	62,2	14,66
23	Soma W	1618464	L	35	58	170	20,1	Ringan	Ada	Tdk ada	Tdk ada	B	7	7,8	8370	138000	80	10	9	1,3	0,6	0,7	29	24	2,7	23	0,7	20	1,51	52,2	36,11
24	Jumiati M	1621415	P	50	48	147	22,2	Ringan	Tdk ada	Tdk ada	Ada	B	7	10,3	4810	161000	60	26	9	1,3	0,6	0,7	35	21	2,4	77	1,5	17	1,31	72,8	25,06
25	Erwan	1475470	L	52	60	165	22,0	Ringan	Ada	Tdk ada	Ada	B	8	11,8	4670	122000	50	37	10	1,3	0,6	0,7	98	90	2,6	31	1,3	17	1,24	87,7	16,66
26	Jumiran S	1620127	L	56	71	168	25,2	Ringan	Tdk ada	Tdk ada	Ada	C	10	10,5	9870	80000	68	19	11	4,8	2	2,8	60	55	2,2	27	0,8	21	1,58	90,1	24,91
27	Sumyati	1548761	P	61	55	155	22,9	Ringan	Ada	Tdk ada	Ada	C	11	12,6	3270	81000	60	32	7	3,5	2,5	1	37	11	2,4	24	0,7	26	2,1	84,7	11,84
28	Komarudin	1537891	L	52	48	150	21,3	Ringan	Tdk ada	Tdk ada	Tdk ada	B	7	10,5	7030	92000	50	39	6	1,1	0,6	0,5	72	46	2,5	38	0,9	15	1,12	55,8	23,39
29	Masunah	2403210	P	65	50	153	21,4	Ringan	Ada	Tdk ada	Ada	B	7	8,9	4100	73000	74	13	11	1,1	0,6	0,5	33	13	2,9	21	0,8	17	1,52	95,8	13,76
30	Herman	1112705	L	54	50	153	21,4	Ringan	Tdk ada	Tdk ada	Ada	B	7	8,5	6270	74000	74	13	11	0,9	0,5	0,4	95	75	3,1	28	1,1	15	1,12	52,4	20,25
31	Hasrul I	1078453	L	58	72	164	26,8	Tdk ada	Tdk ada	Tdk ada	Tdk ada	A	5	15,4	8000	100000	60	30	8	1,2	0,7	0,5	17	18	4,6	26	1,1	15	1,07	51,3	34,33
32	M.Ronis	1172447	L	57	65	152	28,1	Ringan	Tdk ada	Tdk ada	Ada	B	8	10,6	7270	140000	47	30	13	1,4	0,6	0,7	33	34	2,4	19	0,8	15	1,12	75,7	19,55

33	Marzilin	1626733	L	64	55	168	19,5	Ringan	Tdk ada	Tdk ada	Tdk ada	B	8	9,6	8340	136000	55	24	18	1,4	0,7	0,7	62	44	2,1	35	1,8	15	1,17	100	14,07
34	Khairil A	1625375	L	58	53	160	20,7	Tdk ada	Tdk ada	Tdk ada	Tdk ada	B	8	11,2	8420	92000	55	16	18	5,6	3	3,6	67	45	2,2	21	0,7	16	1,21	52,3	13,98
35	Suryadi	1623182	L	41	60	165	22,0	Ringan	Tdk ada	Tdk ada	Ada	B	9	10,9	8900	90000	86	16	8	4,7	3,2	1,5	60	40	2,8	20	0,5	15	1,12	99,2	19,87
36	Lidyawati	1578966	P	46	56	145	26,6	Ringan	Tdk ada	Tdk ada	Tdk ada	B	9	10,5	5910	95000	60	37	8	4,7	3,4	1,3	35	35	2,2	45	0,5	15	1,37	72,8	11,45
37	Sukarti C	1626889	L	74	42	160	16,4	Ringan	Tdk ada	Tdk ada	Ada	B	8	9,1	5910	117000	48	37	13	1,7	0,9	0,8	34	36	2,2	45	1,1	16	1,11	71,9	17,06
38	Ipin U	1631033	L	44	64	160	25,0	Ringan	Tdk ada	Tdk ada	Ada	B	8	12,1	7000	76000	55	24	17	1,7	0,9	0,8	42	50	2,5	25	0,8	16	1,25	75,4	12,84
39	Karyono	1475353	L	65	56	165	20,6	Ringan	Ada	Tdk ada	Ada	B	7	11,1	3080	51000	66	16	9	1,4	0,8	0,6	52	45	2,6	23	0,9	16	2,12	100	21,71
40	Muryadi	1633551	L	58	69	170	23,9	Tdk ada	Tdk ada	Tdk ada	Ada	A	6	13,1	9780	112000	72	19	6	1,4	0,7	0,7	57	42	3,7	26	0,7	15	1,58	72	25,98
41	Jumati M	1631060	L	48	65	152	28,1	Ringan	Tdk ada	Tdk ada	Ada	B	8	11,6	7360	148000	47	30	13	1,4	0,7	0,7	33	34	2,4	18	0,8	15	1,12	75,7	17,11
42	Suryana	1385120	P	56	58	152	25,1	Ringan	Tdk ada	Tdk ada	Tdk ada	B	7	11,3	3870	84000	46	40	9	1,9	1,1	0,8	30	44	2,7	18	0,8	16	1,37	52,7	27,19
43	Wiwik P	1382163	P	53	42	132	24,1	Tdk ada	Ada	Tdk ada	Ada	A	6	12,8	5320	120000	69	23	4	1,9	0,5	1,4	77	54	4	11	0,6	15	1,12	52,4	25,88
44	Midi D	1643498	L	63	54	164	20,1	Tdk ada	Tdk ada	Tdk ada	Tdk ada	B	8	12,7	4040	74000	62	22	11	1,9	0,5	1,4	41	47	2,5	27	0,7	20	1,57	69,4	11,61
45	Sangkudin	1644021	L	65	48	165	17,6	Ringan	Ada	Tdk ada	Ada	A	6	15,1	9320	108000	74	15	9	1,6	0,7	0,9	34	37	3,7	25	1,3	16	1,37	62,8	11,23
46	Suryani	1027309	P	66	44	139	22,8	Tdk ada	Tdk ada	Tdk ada	Ada	A	6	12,4	6320	117000	55	35	7	1,1	0,6	0,5	41	51	3,5	25	1,3	16	1,25	61,6	19,49
47	Titik S	1204782	P	62	81	148	37,0	Tdk ada	Tdk ada	Tdk ada	Ada	A	6	11,5	5570	218000	54	34	7	1,1	0,6	0,5	49	61	3,5	38	1,5	15	1,51	79,9	11,63
48	Maman R	1648914	L	50	86	178	27,1	Tdk ada	Ada	Tdk ada	Ada	A	6	8,4	5310	77000	61	24	10	0,7	0,3	0,4	22	19	3,6	46	2,3	17	1,26	67,6	26,42
49	Hendra C	1396064	L	56	51	165	18,7	Tdk ada	Ada	Tdk ada	Ada	A	5	10,7	7740	51000	64	24	11	0,7	0,3	0,4	30	29	4,6	24	0,8	17	1,28	85,4	24,98
50	Sumagi J	1374514	L	63	50	160	19,5	Tdk ada	Ada	Tdk ada	Ada	A	6	12,5	7750	112000	55	24	18	0,7	0,3	0,4	35	44	3,2	49	1,5	17	1,26	94,4	16,31



RSMH Palembang

Jl. Jenderal Sudirman Kilometer 3,5, Palembang 30126

Telp: (0711) 354088 Fax: (0711) 351318 Web : www.rsmh.co.id Email : humas.rsmh@gmail.com

RM 017B.8 (Revisi IV)

NRM :
Nama :
Jenis Kelamin :
Tanggal lahir :

(Mohon diisi atau tempelkan stiker jika ada)

Persetujuan Setelah Penjelasan (*Informed Consent*):

Saya dr. Ety Febrianti, SpPD adalah peneliti dari Program Pendidikan Dokter Spesialis 2 Ilmu Penyakit Dalam Keseminatan Gastroenterohepatologi FK Unsri/RSMH Palembang, dengan ini meminta anda untuk berpartisipasi dengan sukarela dalam penelitian yang berjudul **"KORELASI LIPOPOLYSACCHARODE BINDING PROTEIN SEBAGAI BIOMARKER TRANSLOKASI BAKTERI DENGAN HIPERTENSI PORTAL BERDASARKAN KEKAKUAN LIMPA PADA PASIEN SIROSIS HATI"** dengan beberapa penjelasan sebagai berikut:

1. Tujuan dari penelitian ini untuk mengetahui korelasi translokasi bakteri dengan hipertensi portal pada pasien sirosis hati di RS Mohammad Hoesin Palembang.
2. Anda dilibatkan dalam penelitian karena merupakan pasien sirosis hati dan memenuhi kriteria inklusi. Keterlibatan anda dalam penelitian ini bersifat sukarela.
3. Seandainya anda tidak menyetujui cara ini maka anda dapat memilih cara lain yaitu mengundurkan diri atau anda boleh tidak mengikuti penelitian ini sama sekali. Untuk itu anda tidak akan dikenai sanksi apapun
4. Penelitian ini akan berlangsung dari bulan September sampai Desember dengan sampel penelitian 40 orang.
5. Anda tidak akan diberikan imbalan pengganti/kompensasi atas kehilangan waktu/ketidaknyamanan selama penelitian karena penelitian ini bersifat sukarela.
6. Setelah selesai penelitian, anda akan diberikan informasi tentang hasil penelitian secara umum melalui bentuk edukasi dan penyampaian hasil secara langsung.
7. Anda akan mendapatkan informasi tentang keadaan kesehatan anda selama pengambilan data/sampel diawal dan diakhir penelitian.
8. Anda akan mendapatkan informasi bila ditemukan hasil pemeriksaan yang tidak diharapkan selama penelitian ini.
9. Anda juga akan diinformasikan data lain yang berhubungan dengan keadaan anda yang kemungkinan ditemukan saat pengambilan sampel/data berlangsung, kecuali data temuan belum valid.



RSMH Palembang

Jl. Jenderal Sudirman Kilometer 3,5, Palembang 30126

Telp: (0711) 354088 Fax: (0711) 351318 Web : www.rsmh.co.id Email : humas.rsmh@gmail.com

RM 017B.8 (Revisi IV)

NRM :
Nama :
Jenis Kelamin :
Tanggal lahir :

(Mohon diisi atau tempelkan stiker jika ada)

10. Prosedur pengambilan sampel adalah dengan melakukan wawancara, pemeriksaan fisik dan pengambilan sampel darah sebanyak 1 kali sebanyak 5 cc, cara ini mungkin menyebabkan rasa sakit dan rasa tidak nyaman pada saat pengambilan darah yang akan menghilang dalam beberapa menit setelah prosedur pengambilan darah.
11. Keuntungan yang anda peroleh dengan keikutsertaan anda adalah mengetahui korelasi translokasi bakteri dengan hipertensi portal pada pasien sirosis hati di RSMH Palembang.
12. Penelitian dilakukan dengan harapan dapat memberikan manfaat secara akademis dan manfaat secara klinis.
Manfaat akademis:
Dalam ranah pengembangan ilmu pengetahuan, penelitian ini dapat menjadi sumbangan data perihal korelasi translokasi bakteri dengan hipertensi portal pada pasien sirosis hati di RS Moehammad Hoesin Palembang.
Manfaat klinis:
Hasil penelitian ini dapat digunakan pertimbangan pemberian antibiotik profilaksis yang tepat untuk mengurangi perburukan hipertensi portal dan komplikasinya pada pasien sirosis hati.
13. Setelah penelitian ini selesai, anda tidak memerlukan perawatan setelah penelitian karena tidak terdapat intervensi dalam penelitian ini
14. Anda tidak mendapatkan intervensi dengan risiko tertentu yang memerlukan pengobatan atau tindakan kesehatan setelah penelitian ini karena penelitian ini hanya mengambil sampel darah perifer sebanyak 5 cc.
15. Anda tidak memerlukan pengobatan atau tindakan tertentu karena penelitian ini hanya menggunakan kuesioner.
16. Anda akan diberikan informasi bila didapatkan informasi baru dari penelitian ini ataupun dari sumber lain.
17. Semua data dalam penelitian ini akan disampaikan oleh peneliti dan tim peneliti dalam bentuk file dan laporan hasil penelitian. Data akan dijaga kerahasiaan dengan menggunakan sistem kode angka dan inisial nama subjek. Data pasien akan disimpan dan dirahasiakan peneliti.
18. Semua informasi yang anda berikan dalam penelitian ini tidak akan disebar luaskan sehingga kerahasiaannya akan terjamin.
19. Penelitian ini merupakan penelitian pribadi dan tidak ada sponsor yang mendanai penelitian ini.

20. Peneliti menjadi peneliti sepenuhnya dalam penelitian ini.
21. Peneliti tidak memberikan jaminan kesehatan atau perawatan kepada subjek karena penelitian ini tidak mengandung unsur intervensi dan hanya menggunakan sampel darah, pemeriksaan fisik, dan wawancara.
22. Tidak ada pengobatan atau rehabilitasi dan perawatan kesehatan pada individu / subyek karena penelitian ini tidak mengandung unsur intervensi terhadap subyek.
23. Peneliti tidak menjamin apabila terjadi resiko pada subyek karena penelitian ini non intervensi dan tidak ada organisasi yang bertanggung jawab karena ini merupakan penelitian pribadi.
24. Penelitian ini tidak melibatkan unsur-unsur yang membahayakan kepada individu/subyek sehingga tidak ada jaminan hukum untuk hal tersebut
25. Penelitian ini telah mendapat persetujuan laik etik dari KEPK yang memberikan surat laik etik.
26. Anda akan diberikan informasi apabila terjadi pelanggaran pelaksanaan protokol penelitian ini; dan jika terjadi pelanggaran, maka ketua peneliti akan memberikan peringatan.
27. Anda akan diberi tahu bagaimana prosedur penelitian ini berlangsung dari awal sampai selesai penelitian termasuk cara pengisian kuisioner.
28. Semua informasi penting akan diungkapkan selama penelitian berlangsung dan anda berhak untuk menarik data/informasi selama penelitian berlangsung
29. Penelitian ini hanya observasional menggunakan sampel darah, pemeriksaan USG abdomen, pengukuran kekakuan hati, pengukuran kekakuan limpa, data rekam medis dan wawancara serta tidak menggunakan hasil tes genetik dan informasi genetik keluarga.
30. Penelitian akan menggunakan catatan rekam medis dan hasil laboratorium anda hanya bila anda memberikan ijin.
31. Penelitian ini menggunakan sampel darah milik anda. Peneliti hanya akan menggunakan sampel tersebut sesuai tujuan penelitian ini dan bila ada sisa sampel akan dilakukan pemusnahan agar tidak disalahgunakan.
32. Penelitian ini hanya observasional menggunakan sampel darah, rekam medis dan wawancara, semua responden mendapat perlakuan yang sama dan apabila ada yang membutuhkan tentang informasi tentang kesehatan akan dijelaskan oleh peneliti, termasuk bila ada wanita usia subur
33. Penelitian ini hanya observasional menggunakan sampel darah, rekam medis dan wawancara, semua responden mendapat perlakuan yang sama dan apabila ada yang membutuhkan tentang informasi tentang kesehatan akan dijelaskan oleh peneliti, termasuk bila ada wanita hamil/menyusui.
34. Penelitian ini hanya observasional menggunakan sampel darah, rekam medis dan wawancara, semua responden mendapat perlakuan yang sama dan apabila ada yang membutuhkan tentang informasi tentang kesehatan akan dijelaskan oleh peneliti, termasuk disitu bila ada individu yang pernah mengalami atau menjadi korban bencana.
35. Penelitian ini tidak dilakukan secara online dan tidak menggunakan alat online atau digital.

Saya berharap Saudara bersedia untuk menjadi responden dalam penelitian ini dimana saudara akan melakukan pengisian kuesioner yang terkait dengan penelitian. Setelah Saudara membaca maksud dan tujuan penelitian diatas maka saya mohon untuk mengisi nama dan tanda tangan dibawah ini. Apabila Bapak/Ibumembutuhkan informasi lebih lanjut dapat menghubungi saya dr. Ety Febrianti, SpPD di nomor HP 081274429636

Saya setuju untuk ikut serta dalam penelitian ini.

Nama : _____

Tanda tangan : _____

Terimakasih atas kesediaan anda untuk ikut serta di dalam penelitian ini.

Saksi

Dengan hormat
Peneliti

.....

Ety Febrianti