HISTOLOGI HATI
DAN PENYAKIT PENYERTANYA

Yandri Naldi

Penerbit :

CV. Elsi Pro

HISTOLOGI HATI
DAN PENYAKIT PENYERTANYA

Yandri Naldi

Diterbitkan oleh : CV. ELSI PRO
Anggota IKAPI No. 464/JBA/2023

Jl Perjuangan By Pass Cirebon No Hp 087727871951
Email : chiplukan@yahoo.com

Editor : Yulianah Hasan
Desain cover & layout : Khayatun Nufus, S.Hum.I
Percetakan : CV. ELSI PRO
Cetakan Pertama : Januari 2024
169 Halaman
ISBN : dalam peroses pengajuan

Hak Cipta dilindungi Undang- undang
Dilarang memperbanyak karya tulis ini dalam bentuk dan dengan cara apapun tanpa ijin tertulis dari penerbit

KATA PENGANTAR

Assalamu alaikum Wr. Wb.

Segala puji bagi Allah SWT yang telah memberikan kesehatan kepada penulis sehingga dapat menyelesaikan tulisan ini. Shalawat serta salam disampaikan untuk Nabi Muhammad SAW dan keluarganya.

Alhamdulillah, tulisan kecil mengenai histologi hati dapat diselesaikan, semoga dapat berguna untuk pengembangan ilmu kedokteran khususnya bidang ilmu histologi.

Tulisan ini mengenai histologi organ hati dan penyakit-penyakit yang sering menyertainya, diantaranya fibrosis hati, sirosis hati, hepatitis, atresi abillier hingga carsinoma hati. Tulisan ini lebih mengedepankan gambaran histologi organ hati dan gambaran patologis penyakit-penyakit yang sering terjadi pada organ hati.

Besar harapan kami masukan dan kritikan dari pembaca untuk menambah dan memperbaiki tulisan ini agar lebih baik lagi.

Waalaikumsalam wr. Wb.

Cirebon

Penulis

DAFTAR ISI

	Halaman
Kata Pengantar	i
Daftar Isi	ii
HATI	1
A. Anatomi Hati	1
B. Histologi Hati	4
a. Lobulus hati	5
b. Lobulus billiaris	6
c. Sel Kupffer	6
d. Granula glikogen	7
e. Serat retikuler	7
f. Stroma hati	8
C. Fisiologi hati	10
a. Fungsi eksokrin hati	10
b. Fungsi endokrin hati	11
D. Gangguan medis organ hati	12
E. Faktor penyebab gangguan organ hati	13
F. Uji fungsi hati	16
FIBROSIS HATI	21
1. Pendahuluan	21
2. Patogenesis	21

3. Fase-fase terjadinya fibrosis hati 25

SIROSIS HEPATIS 29

1. pendahuluan 29
2. Sel-Sel yang berperan dalam patogenesis sirosis hati 30
3. Peran sitokin pada sirrhosis hati 33
4. Klasifikasi Morfologi sirosis hati 39
5. Gambaran mikroskopis Sirrosis hati 39

ATRESIA BILLIER 41

1. Pendahuluan 41
2. Patogenesis atresia billier 42
3. Evaluasi diagnosis 46
4. Tata laksana atresia billier 47
5. Prognosis 47

HEPATITIS 50

1. pendahuluan 50
2. Hepatitis virus akut 50
   a. Hepatitis virus A 51
   b. Hepatitis virus B 52
   c. Hepatitis virus C 54
   d. Hepatitis virus E 56
   e. Hepatitis virus G 56

PERLEMAKAN HATI NON ALKOHOLIK 59

1. Pendahuluan 59
2. Epidemiologi 60
3. Faktor resiko 60
4. Patogenesis 61
5. Peranan Sitokin 62
6. Toksisitas lipid 63
7. Gambaran klinis 63

KARSINOMA HATI 65

A. Tumor Jinak hati 65
    1. Adenoma hepatik 65
    2. Hiperflasia fokal nodular 66
B. Tumor Ganas Hati 67
    1. Karsinoma hepatoselular 68

Daftar pustaka 75

Tentang Penulis 78

HATI

Hati, organ terbesar tubuh, berada di tempat yang sangat strategis. Kecuali produk lemak kompleks yang diangkut oleh pembuluh limfe, semua nutrien dan cairan yang diserap usus sampai ke hati melalui vena porta hepatis. Makanan yang diserap akan mengalir melalui sinusoid hati, atau vas sinusoideum. Sebelum sampai ke hati, darah vena porta yang kaya nutrien akan masuk ke sirkulasi tubuh. Hati mendapatkan darah dari dua sumber: arteri hepatika dari aorta yang mendarahi sel hati mengandung oksigen yang tinggi, dan darah vena dari organ pencernaan di vena porta hepatis miskin oksigen.

Lobulus hepaticus (hati) adalah unit heksagonal hati. Setiap lobulus memiliki vena sentralis di bagian tengahnya. Vena ini dikelilingi secara radial oleh lempeng sel hati (lamina hepatocytica), yang terdiri dari hepatosit dan sinusoid ke arah perifer. Di sini, jaringan ikat membentuk kanalis porta, juga disebut daerah porta, di mana arteri hepatika, vena porta hepatika, duktus biliaris, dan pembuluh limfe terletak. Setiap lobulus manusia memiliki tiga hingga enam daerah porta. Saat darah arteri dan vena dari daerah porta perifer mengalir ke vena sentralis, mereka bercampur dengan darah arteri di sinusoid hati. Setelah itu, darah keluar dari hati melalui vena hepatika dan masuk ke vena kava inferior untuk masuk ke sirkulasi umum. Saluran darah sinusoid hati melebar dan berliku-liku dengan lapisan sel endotel berfenestra yang tidak utuh (endotheliocytus fenestratum), yang juga memiliki lamina basalis yang berpori dan tidak utuh. Spatium perisinusoideum subendotelial, juga dikenal sebagai disse, memisahkan sinusoid hati dari hepatosit di bawahnya. Akibatnya, dinding endotel yang tidak utuh dengan hepatosit

dapat langsung mengakses zat makanan yang mengalir di dalam sinusoid. Hati dapat bertukar zat dengan baik dengan darah karena struktur dan jalur sinusoidnya yang berliku. Sinusoid hati mengandung makrofag yang disebut sel Kupffer—juga dikenal sebagai macrophagocytus stellatus—di sisi luminal sel endotel.

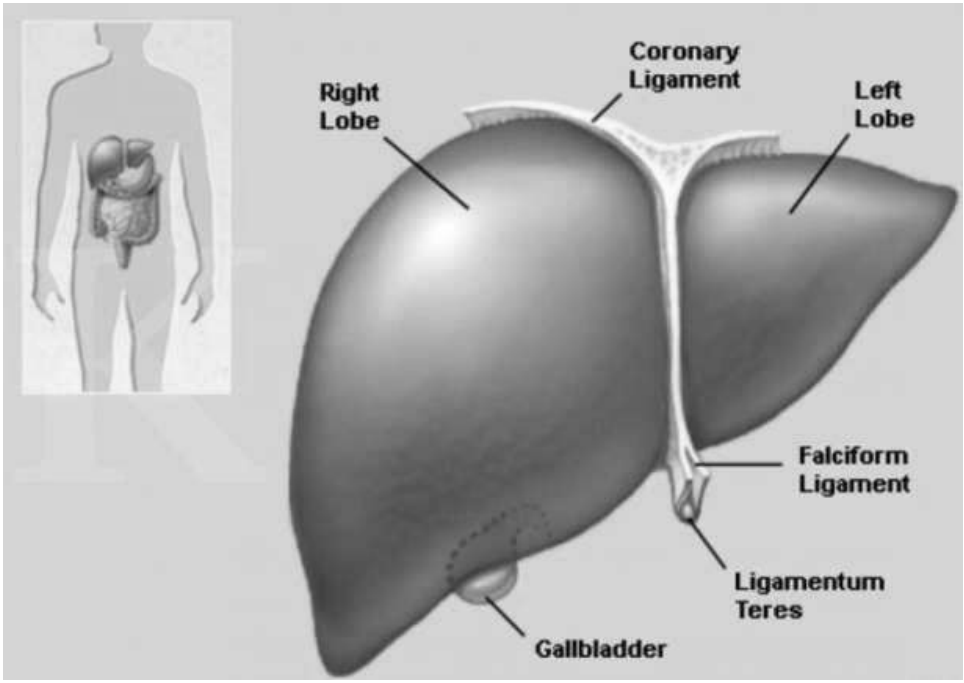
Hepatosit mengeluarkan empedu ke dalam kanalikulus biliaris, juga disebut kanalikulus bilifer, yang terletak di antara hepatosit. Kanalikulus membentuk duktus biliaris di daerah porta lobulus hati. Selanjutnya, duktus biliaris mengalir ke dalam duktus hepatikus yang lebih besar, yang mengeluarkan empedu dari hati. Di lobulus hati, empedu mengalir ke duktus biliaris di daerah porta melalui kanalikulus biliaris. Darah dari sinusoid mengalir ke vena sentralis, sehingga empedu dan darah tidak bercampur.

A. Anatomi Hati

Pada epigastrium kanan, hepar berada di intraperitoneal. Lobus hepatis sinister terletak di anterior gaster pada epigastrium kiri (sampai linea medioclavicularis sinistra). Karena area nudanya menempel pada diafragma, posisi hepar berubah sesuai dengan respirasi (lebih rendah saat inspirasi dan lebih tinggi saat ekspirasi). Oleh karena itu, karena diafragma berbentuk kubah, sisi anterior dan posterior hepar sebagian ditutupi oleh cavitas pleuralis, posisinya bergantung pada posisi paru-paru. Bagian tepi anterior hepar pada linea medioclavicularis biasanya terletak sama dengan arcus costalis kanan, sehingga hepar tidak dapat diraba. Hepar dapat dirasakan tanpa pembesaran paru-paru, seperti yang terjadi pada perokok dengan emfisema paru.

Hepar, yang berukuran antara 1200 dan 1800 gram, merupakan kelenjar

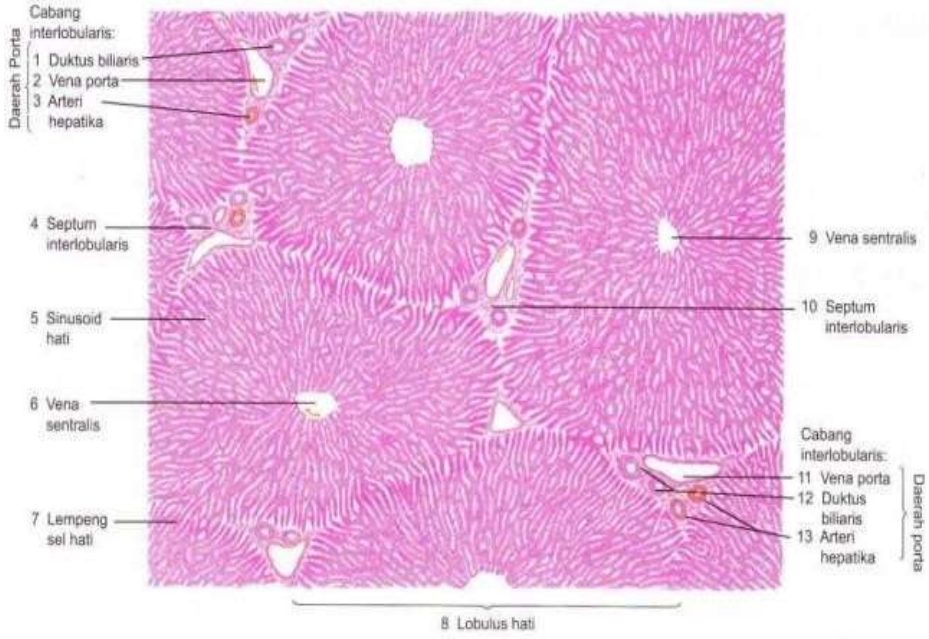
paling besar dan organ metabolik utama tubuh. Facies diaphragmatica berdekatan dengan diafragma dan facies visceralis dengan tepi bawah anterior, juga dikenal sebagai margo anterior, menuju organ abdomen. Facies diaphragmatica tidak memiliki lapisan peritoneal di sebagian area diafragma. Di sebelah ventral, hepar dibagi menjadi lobus kanan yang lebih besar dan kiri yang lebih kecil oleh ligamentum falciforme. Ligamentum falciforme berkembang menjadi ligamentum coranarium, yang kemudian menjadi ligamentum triangular dextrum dan sinistrum yang menghubungkan diafragma. Peritoneum tidak menutupi hepar di empat area yang lebih besar: area nuda, porta hepatis, bantalan vesica biliaris, dan sulcus venae cava inferior.



Gambar 1. Anatomi Hepar

B. Histologi Hati

Jaringan ikat hilus pada hati babi membatasi lobulus hati dan meluas di antara lobus sebagai septum interlobularis. Sediaan hati babi dipulas dengan Mallo ryazan, yang mewarnai septum jaringan ikat untuk menunjukkan batas jaringan ikat yang membentuk masing-masing lobulus hati. Secara kolektif, septum interlobularis disebut daerah porta atau kanalis porta karena mengandung cabang vena porta interlobularis, arteri hepatika, dan duktus biliaris. Di dalam septum interlobularis, ada beberapa daerah porta di tepi setiap lobulus. Sarfa dan pembuluh limfe kecil yang jarang terlihat juga ditemukan di dalam septum interlobularis. Setiap lobulus hati memiliki vena sentralis di bagian tengahnya. Lempeng sel hati (lamina hepatocytica) mengalir ke tepi lobulus dari setiap vena sentralis. Sinusoid hati adalah saluran darah yang terletak di antara lempeng sel hati. Di dalam sinusoid hati, arteri dan vena bercampur dan mengalir ke vena sentralis di setiap lobulus hati.



Gambar 2. Histologi hati (Eroschenko, 2010)

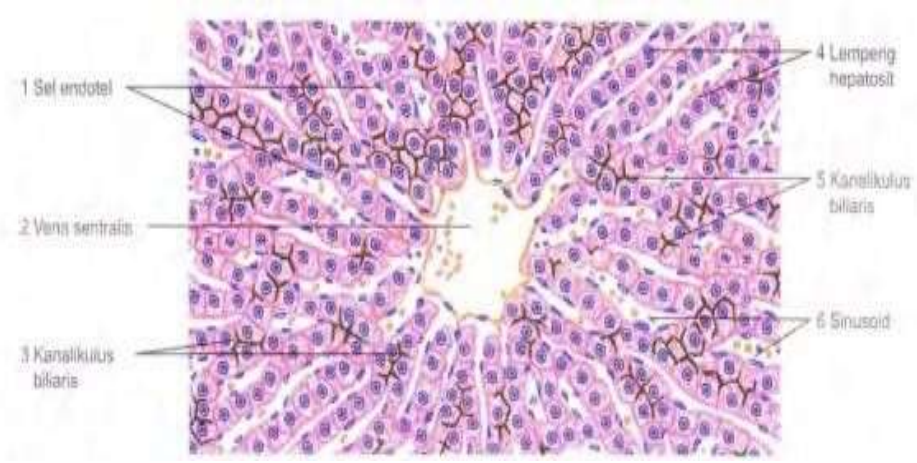
Sel hati menghasilkan empedu. Pendedu masuk ke dalam duktus

biliaris interlobularis melalui kanalikulus biliaris yang sangat kecil yang terletak di antara hepatosit. Di dalam hati, pembuluh darah interlobularis dan duktus biliaris bercabang-cabang. Beberapa potongan struktur ini dapat dilihat di dalam daerah porta pada potongan melintang lobulus hati.

Pada hati manusia dan primata, septum jaringan ikat di antara lobulus tidak begitu jelas seperti pada hati babi. Pada hati babi, sinusoid terhubung di antara lobulus. Daerah porta tetap memperlihatkan arteri hepatika, duktus biliaris, dan cabang vena porta interlobularis di sekitar tepi lobulus dalam septum interlobularis, meskipun ada perbedaan. Setiap lobulus hati memiliki vena sentralis di bagian tengahnya. Sinusoid hati terletak di antara lempeng sel hati yang mengalir dari vena sentralis ke tepi lobulus. Daerah porta lobulus hati menampilkan pembuluh darah interlobularis dan duktus biliaris.

a. Lobulus hati

potongan lobulus hati di antara jaringan ikat perifer septum interlobularis daerah porta dan vena sentralis. Vena porta, arteri hepatika, duktus biliaris, dan pembuluh limfe dipotong melintang di septum interlobularis. Adanya percabangan di septum atau saluran masuk dan keluar septum menyebabkan banyak potongan melintang arteri hepatika dan duktus biliaris. Sinusoid terbentuk ketika cabang vena porta dan arteri hepatika menembus septum interlobularis. Percabangan dan anastomosis sel hati diikuti oleh sinusoid yang terletak di antara lempeng sel hati. Sel endotel yang tidak utuh melapisi sinusoid dan vena sentralis. Vena sentralis di masing-masing lobulus mengangkut sel darah (eritrosit dan leukosit) dari sinusoid. Sebuah makrofag yang disebut sel Kupffer juga ditemukan di sinusoid.



Gambar 3. Lobulus hati (Eroschenko, 2010)

b. Lobulus billiaris

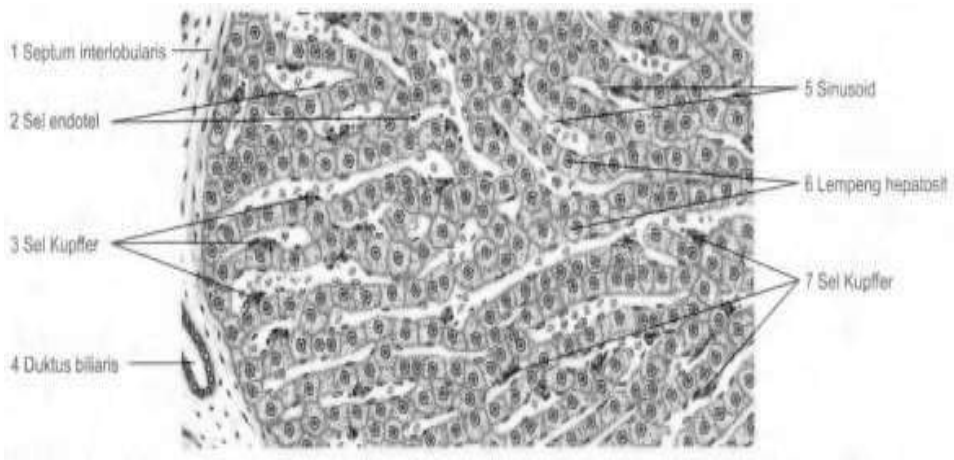
Saluran kecil di antara sel-sel hati di lempeng hepatosit disebut kanalikulus biliaris. Kanalikulus bercabang bebas di dalam lempeng hepatosit dan mengikuti jalur yang tidak teratur di antara lempeng hepatosit. Sel endotel yang tidak utuh melapisi sinusoid. Vena sentralis adalah tempat semua sinusoid mengalir.

c. Sel kupffer

Sel endotel membentuk mayoritas lapisan sinusoid hati. Sel-sel kecil ini memiliki inti yang kecil dan sitoplasma yang tipis. Hewan percobaan diberi tinta India intravena untuk menunjukkan sel fagositik di sinusoid. Partikel karbon dari tinta ditelan oleh sel Kupffer fagositik, mengisi sitoplasma dengan endapan hitam. Oleh karena itu, sel Kupffer dapat dilihat dengan jelas di antara lempeng hepatosit di dalam sinusoid.

Bentuk tidak teratur atau stelata sel Kupffer menonjol ke dalam sinusoid dan memiliki banyak prosesus. Partikel karbon yang ditelan menutupi inti sel Kupffer. Jaringan ikat septum interlobularis dan bagian

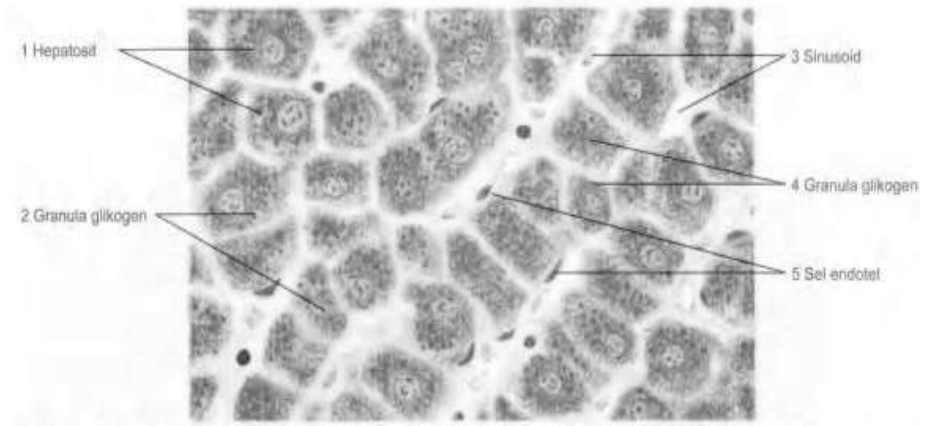
duktus biliaris yang dilapisi sel kuboid terletak di tepi lobulus.



Gambar 4. Sel kupffer (Eroschenko, 2010).

d. Granula Glikogen

Bentuk sitoplasma sel hati bervariasi tergantung pada tingkat nutrisi. Hepatosit menyimpan glikogen dalam sitoplasmanya setelah makan. Granula glikogen dari sitoplasma hepatosit berwarna merah terang dan tersebar acak di dalam sitoplasma dengan pulasan periodic-acid Schiff. Sinusoid hati dan sel endotel gepeng menutupi lumennya.

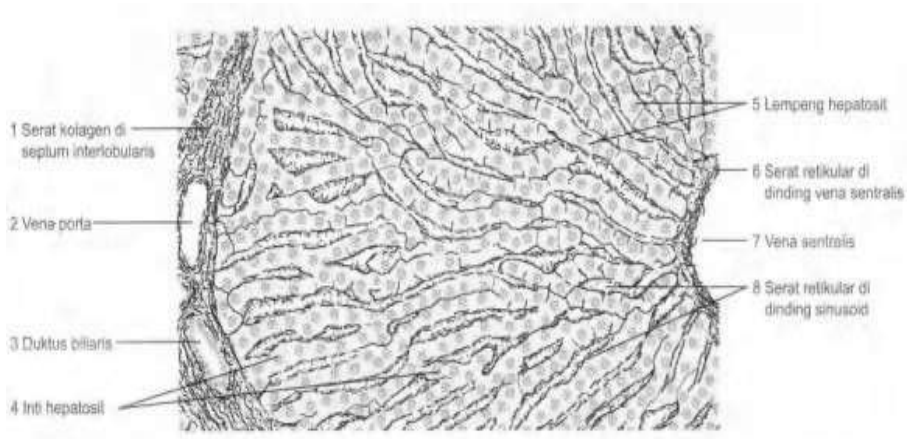


Gambar 5. Granula glikogen (Eroschenko, 2010)

e. Serat retikular

Sebagian besar jaringan ikat penunjang hati terdiri dari serat retikular halus; sel hati berwarna merah muda atau ungu pucat, dan serat retikular berwarna hitam. Di dinding vena sentralis, serat retikular membentuk anyaman padat yang melapisi sinusoid dan menyokong sel endotel. Di septum interlobularis, tempat serat kolagen mengelilingi vena porta dan duktus biliaris, serat retikular juga menyatu dengan serat kolagen. Inti hepatosit merah muda dan lempeng hepatosit memancar dari vena sentralis ke septum interlobularis di anyaman retikular iuga.

Gambar 6. Serat retikuler hati



f. Stroma hati

Dengan dibungkus oleh simpai tipis jaringan ikat yang menebal di hilus, di sinilah vena porta dan a. hepatica memasuki organ, serta dukfus hepatika kiri dan kanan dan pembuluh limfe keluar dari hati. Duktus dan pembuluh ini dikelilingi oleh jaringan ikat hingga mencapai ujungnya, atau bagian awal, di dalam celah portal di antara lobulus hati. Di lokasi ini, sel hati dan se1 endotel sinusoid di lobulus hati dilindungi dan didukung oleh jalinan serat retikular halus. Selubung serat retikular halus mendukung sinusoid. Sinusoid terdiri dari dua sel penting selain sel endotel. Di dalam sinusoid, terutama di sekitar area portalnya, banyak

makrofag stelata, atau sel Kupffer, ditemukan antara sel endotel sinusoid dan permukaan luminal. Salah satu tugas utamanya adalah menghancurkan eritrosit yang sudah tua, menggunakan ulang heme, menghancurkan bakteri atau debris yang dapat masuk ke darah portal usus, dan berfungsi sebagai sel penyaji antigen untuk sistem kekebalan. Sel penimbun lemak stelata (juga dikenal sebagai sel Ito) memiliki droplet lipid kecil yang mengandung vitamin A di celah perisinusoid yang tidak berada di lumennya. Sel-sel ini, yang sulit ditemukan pada sediaan rutin tetapi membentuk sekitar 8% se1 hati, menyimpan banyak vitamin A tubuh, membuat bagian matriks ekstrasef, dan membantu mengatur sistem kekebalan lokal.

Suplai Darah: Unfuk mendapatkan sebagian besar darah dari sistem pencernaan hati melalui vena porta, yang membawa darah yang kurang oksigen tetapi kaya nutrien dari organ visera abdominal. Arteri hati menghasilkan jumlah darah yang lebih rendah yang teroksigenasi. Pankreas, limpa, dan usus memberikan darah ke sistem porta. Hati mengumpulkan dan mengubah nutrien, dan zat toksik dihilangkan di sana. Vena porta di hati berkembang menjadi venula porta kecil menuju celah portal. Setiap lobulus memiliki venula pendistribusi kecil yang bercabang dari venula portal dan masuk ke sinusoid. Vena sentralis atau vena sentrolobular terbentuk ketika sinusoid berjalan radial berkonvergensi di pusat lobulus. Pembuluh ini, seperti sinusoid, memiliki dinding yang tipis dan terdiri hanya dari se1-sel endotel yang dibantu oleh sedikit serat kolagen. Setiap lobulus memiliki vena sentralis yang menyatu menjadi vena yang akhirnya membentuk dua atau lebih vena hepatica besar yang masuk ke vena cava inferior. Di area portal, arteri hepatica bercabang berulang kali dan membentuk arteriol, beberapa di antaranya berakhir langsung ke sinusoid pada jarak tertentu dari celah portal. Akibatnya,

darah arteri yang kaya oksigen ditambahkan ke vena porta di sinusoid. Darah selalu mengalir dari lobulus hati ke ujungnya. Akibatnya, oksigen dan metabolit, bersama dengan zat lain yang berbahaya dan tidak berbahaya, masuk ke sel-sel bagian tepi usus sebelum sampai ke sel-sel bagian pusat lobulus.

C. Fisiologi Hati

Hati melakukan banyak hal, dan hepatosit melakukan lebih banyak daripada sel lain di tubuh. Hati juga melakukan fungsi endokrin dan eksokrin. Di bawah kerangka iga, hepar adalah organ viseral terbesar dalam rongga abdomen. Karena persediaan darah yang cukup dan jumlah nutrien yang cukup dari vena portal dan vena hepatika, hepar berwarna merah ketika masih hidup.

1. Fungsi eksokrin hati

Menyintesis dan mengeluarkan 500–1.200 mL empedu ke dalam kanalikulus biliaris adalah salah satu fungsi eksokrin utama hepatosit. Kemudian mengalir ke kandung empedu melalui duktulus dan duktus. Di sana, empedu disimpan dan dipekatkan dengan air yang dikeluarkannya. Hormon sebagian besar mengatur pengeluaran empedu dari hati dan kandung empedu. Jika sel enteroendokrin mukosa mengeluarkan hormon yang disebut kolesistokinin dan lemak makanan dalam kimus masuk ke duodenum, aliran empedu meningkat. Hormon ini memicu kontraksi otot polos dinding kandung empedu dan relaksasi sfingter. Ini memungkinkan empedu masuk ke duodenum. Lemak di duodenum dikemulsi oleh garam empedu di dalam empedu. Proses ini memudahkan enzim pencerna lemak, lipase pankreas, yang dibuat oleh pankreas. Sel di usus halus menyerap

lemak dan masuk ke dalam saluran limfe lakteal buntu di setiap vili. Lemak diangkut dari lakteal ke duktus limfe lebih besar, yang kemudian masuk ke vena besar.

Setelah eritrosit tua diuraikan oleh makrofag hati, yaitu sel Kupffer (macrophagocytus stellatus), hepatosit juga mengeluarkan bilirubin, suatu bahan kimia yang berbahaya bagi tubuh. Hepatosit mengekstrak bilirubin dari darah dan kemudian diekskresikan ke dalam empedu. Hepatosit juga berfungsi dalam sistem kekebalan. Antibodi yang dibuat oleh sel plasma di lamina propria usus diserap oleh hepatosit dari darah dan kemudian masuk ke kanalikulus biliaris dan empedu. Antibodi kemudian masuk ke dalam lumen usus, di mana zat ini bertanggung jawab atas flora bakteri usus.

2. Fungsi Endokrin hati

Hepatosit adalah sel endokrin juga. Sel ini dapat menyerap, memetabolisasi, menimbun, dan menyimpan berbagai produk darah karena susunan hepatosit di lobulus hati. Saat darah mengalir melalui sinusoid dan berinteraksi langsung dengan hepatosit, hepatosit kemudian membebaskan banyak produk metabolisme atau disekresi kembali ke dalam aliran darah. Sintesis berbagai protein plasma, seperti albumin, dan faktor pembekuan darah protrombin dan fibrinogen, adalah bagian dari fungsi endokrin hepatosit. Selain itu, glikogen adalah cara hati menyimpan lemak, berbagai vitamin, dan karbohidrat. Hati menyimpan glikogen untuk diubah kembali menjadi glukosa dan dilepaskan ke dalam aliran darah saat sel-sel tubuh membutuhkannya. Saat zat tersebut mengalir melalui sinusoid, sel hati juga mendetoksifikasi berbagai obat dan zat berbahaya.

Sel Kupffer, yang berasal dari monosit darah, ditemukan di sinusoid.

Partikel renik, debris sel, dan eritrosit yang tua atau rusak yang mengalir melalui sinusoid disaring dan memfagositosis oleh sel besar yang bercabang ini. Hati juga penting pada awal kehidupan. Hemopoiesis, atau pembentukan sel darah, terjadi di hati janin. Fisiologi Hepar: Hepar berfungsi untuk menyimpan darah, melakukan fungsi metabolik (memetabolisme karbohidrat, lemak, dan protein), menyimpan vitamin, menyimpan ferritin, menghasilkan zat yang dibutuhkan untuk koagulasi darah, dan mengeluarkan obat dan hormon.

Metabolisme adalah proses pengambilan karbohidrat, lemak, protein, vitamin, dan produksi energi. Seluruh monosakarida akan menghasilkan glukosa. Hepar mengontrol glukosa dalam darah. Hepar mengandung asam lemak, lipid, dan fosfolipid. Hepar juga menghasilkan protein dan albumin dan globulin.

Fungsi pertahanan tubuh meliputi pembersihan racun yang siap untuk dibuang, fagositosis terhadap benda asing, dan pembentukan antibodi. Ada berbagai cara untuk mendetoksikasi racun. Misalnya, amoniak atau zat beracun dapat dibuat menjadi urea, dioksidasi (dibuang), direduksi (dipindahkan), atau dihidrolisis (dipecahkan) dengan zat lain untuk mengurangi sifat toksik racun.

Pengaturan peredaran darah termasuk mengalirkan darah ke jantung, menghasilkan darah dan heparin di hepar. Sel-sel Retikulo Endotelium Sistem (RES) dalam hepar menyebabkan kerusakan sel darah merah. Limfa dan sumsum tulang juga mengalami kerusakan ini. Hepar menghasilkan asam empedu, terutama kolesterol, dan pigmen empedu, terutama sebagai hasil perusakan hemoglobin.

D. Gangguan medis organ hati

Konjugasi bilirubin hidrofob (tak larut air) toksik dengan glukuroniltransferase untuk membentuk glukuronida bilirubin larut-air yang nontoksik adalah salah satu proses utama yang terjadi di datam RE halus. Hepatosit mengeluarkan konjugat ini ke dalam empedu. Jika bilirubin atau glukuronida bilirubin tidak diekskresikan, dapat terjadi berbagai penyakit yang ditandai dengan ikterus. Tidak berkembangnya RE halus di hepatosit, atau hiperbilirubinemia neonatus, adalah salah satu penyebab paling umum ikterus neonatorum. Pengobatan terbaru untuk kondisi ini adalah pemaparan sinar biru dari tabung fluoresensi biasa. Ini mengubah bilirubin tak terkonjugasi menjadi fotoisomer larut air yang dapat diekskresikan oleh ginjal. Pembentukan batu empedu, yang juga dikenal sebagai kolelitiasis, dapat terjadi sebagai akibat dari paparan asam empedu yang tidak normal. Batu empedu dapat menyebabkan ikterus karena menghambat aliran empedu.

Akibat lepasnya, pigmen empedu melekat di sekitar kanalikuli biliaris. Adanya bilirubin dalam darah menyebabkan warna kuning sementara di kulit dan sklera mata, yang merupakan tanda ikterus.

E. Faktor penyebab gangguan hati

a) Konsumsi minuman beralkohol, atau alkoholisme. Kadar alkohol darah (KAD) meningkat dengan cepat ketika seseorang mengonsumsi alkohol terus menerus karena enzim pencernaan mereka mengoksidasi alkohol menjadi jenuh. Konsumsi alkohol dapat menyebabkan berbagai jenis penyakit, salah satunya adalah gangguan fungsi hati seperti penyakit hati alkoholik. Konsumsi alkohol dalam jumlah tertentu dalam jangka waktu yang lama menyebabkan gangguan fungsi

hati yang dikenal sebagai penyakit hati alkoholik (PHA). Perlemakan hati (liver fat), hepatitis alkoholik (alcoholic hepatitis), dan sirosis adalah jenis penyakit hati alkoholik.

b) Merokok: Merokok adalah masalah global kesehatan. Merokok sangat membahayakan sistem tubuh Anda. Asap rokok dapat menyebabkan penyakit jantung, gangguan pernapasan, dan kanker. Selain itu, merokok dapat menyebabkan peroksidasi lipid, yang menyebabkan kerusakan membran sel hepar yang normal. Perokok meningkatkan SGPT dan SGOT ketika sel hepar rusak.

c) Kelainan genetik, juga dikenal sebagai faktor keturunan Adanya pengendapan besi yang berlebihan dalam jaringan dikenal sebagai hemochromatosis, gangguan metabolisme besi. Penyakit ini dapat dibawa dari orang tua ke anak. Pemeriksaan transferin dan ferritin adalah pemeriksaan laboratorium yang digunakan untuk mengidentifikasi hemochromatosis.

d) Hepatitis virus menyebabkan peradangan hati dan dapat menular. Lima jenis hepatitis virus adalah hepatitis A, hepatitis B, hepatitis C, hepatitis D, dan hepatitis E. Banyak orang di seluruh dunia telah terinfeksi hepatitis, yang menyebabkan penyakit akut dan kronis serta membunuh 1,4 juta orang setiap tahun. Penularan hepatitis A dan E dapat terjadi melalui fese oral, sedangkan hepatitis B/D dan C dapat terjadi melalui makanan, kontak seksual, persalinan, dan transfusi darah.

e) Cedera otot dan kelelahan otot menyebabkan enzim keluar dari otot dan memasuki sistem peredaran darah, yang dapat menyebabkan peningkatan kadar SGPT pada serum.

f) Jaundice dan kolestasis Kolestasis adalah keadaan di mana produksi dan/atau pengeluaran empedu gagal. Karena kolestasis yang berlangsung lama, usus dapat gagal menyerap lemak dan vitamin A, D, E, dan K, dan hati dapat menampung asam empedu, bilirubin, dan kolesterol. Jaundice adalah penumpukan pigmen empedu pada kulit, membran mukosa, dan bola mata (pada lapisan sklera) dan peningkatan bilirubin dalam sirkulasi darah. Kulit penderita menjadi kuning, urin menjadi lebih gelap, dan feses menjadi lebih terang. Kadar bilirubin total dalam darah melebihi 3 mg/dl biasanya menyebabkan gejala tersebut. Untuk mengidentifikasi kolestasis dan jaundice, alkali fosfatase, Gamma GT, bilirubin total, dan bilirubin direk semuanya diperiksa.

g) Obat: Obat dapat menyebabkan kerusakan hati. Obat yang dapat menyebabkan kerusakan hati disebut hepatotoksik. Meskipun mekanisme yang menyebabkan luka pada hati yang disebabkan oleh obat belum diketahui secara pasti, ada dua mekanisme yang mungkin terlibat: hepatotoksisitas langsung dan reaksi imunitas yang merugikan. Hepatotoksik langsung berarti merusak hati dan reaksi lainnya karena bahan kimia yang berbahaya bagi hati diubah oleh hati. Peningkatan kadar aminotransferase serum, yang biasanya disertai dengan peningkatan kadar bilirubin total dan alkalin fosfatase, adalah tanda cedera hepatoselular atau sitolitik. Cedera yang disebabkan oleh isoniazid atau troglitazone adalah contoh dari jenis cedera ini. Pemeriksaan yang dilakukan untuk mengidentifikasi gangguan pada hati: Pemeriksaan fungsi hati diindikasikan untuk penapisan atau deteksi adanya kelainan atau penyakit hati, membantu menengakkan diagnosis, memperkirakan beratnya penyakit, membantu mencari etiologi penyakit, menilai hasil pengobatan, membantu mengarahkan

upaya diagnostik selanjutnya, serta menilai prognosis penyakit dan disfungsi hati. Untuk menginterpretasikan tes fungsi hati, yang dapat dipengaruhi oleh berbagai faktor individu dan lingkungan, seperti usia, jenis kelamin, indeks massa tubuh (BMI), konsumsi alkohol, merokok, malnutrisi, adanya penyakit ekstrahepatik seperti penyakit jantung, muskuloskeletal, atau endokrin, dan kondisi kesehatan hati secara keseluruhan, interpretasi seharusnya menyeluruh dan menyeluruh.

F. Uji fungsi hati

Tiga kategori utama uji fungsi hati adalah penilaian fungsi hati, pengukuran aktivitas enzim, dan penemuan penyebab penyakit. Proses evaluasi fungsi hati mengevaluasi sintesis, eksresi, dan detoksifikasi hati. Enzim Transaminase: Aktivitas serum aminotransferase, termasuk SGOT dan SGPT, disebut sebagai enzim hati karena sangat banyak ditemukan di hepatosit. Ini mengkatalisis transfer kelompok amino, yang menghasilkan produk dalam metabolisme glukoneogenesis dan asam amino. Enzim ini dilepaskan dari hepatosit yang rusak ke dalam darah, jadi aktivitas mereka diukur dalam serum telah digunakan secara luas sebagai parameter untuk mendeteksi penyakit hati.

Untuk diagnosis dan evaluasi penyakit hati, pengukuran aktivitas enzim pada hati (seperti serum aminotransferase, yang mencakup SGPT/ALT [alanine aminotransferase] dan SGOT/AST [asparate amniotransferase]) sangat penting.

glutamic pyruvic transaminase serum (SGPT). SGPT adalah enzim utama yang banyak ditemukan pada sel hati dan berguna untuk mendeteksi kerusakan hepatoselular. Enzim ini juga hanya ada di ginjal, otot rangka,

dan jantung. Dalam kasus hepatitis akut dan kerusakan hati yang disebabkan oleh penggunaan obat dan zat kimia, kadar SGPT serum dapat lebih tinggi dari kadar sekelompok transferase lainnya (transaminase), aminotransferase aspartat (AST/SGOT). Dengan menggunakan SGPT, penyebab ikterik hemolitik dan kerusakan hati dapat dibedakan. Melihat ikterik, kadar SGPT serum dari hati lebih tinggi dari 300 unit, sedangkan yang berasal dari bukan hati kurang dari 300 unit. Sebelum ikterik muncul, kadar SGPT serum biasanya meningkat. Kadar SGPT normal untuk orang dewasa adalah 10-35 U/l. SGPT banyak ditemukan di sitosol hepatosit. Sekitar tiga ribu kali lebih banyak aktivitas SGPT di serum di hati. Oleh karena itu, dalam kasus kematian atau cedera hepatoselular, pelepasan SGPT dari sel hati yang rusak meningkatkan aktivitas SGPT yang diukur dalam serum.

Kadar SGPT serum meningkat pada penyakit yang menyebabkan kerusakan hepatoseluler. Ini menunjukkan bahwa kadar SGPT serum dapat secara efektif mendeteksi penyakit hati yang sedang berlangsung. Jika SGPT yang meningkat dikaitkan dengan gejala seperti kelelahan, anoreksia, atau pruritus, kemungkinan terkena penyakit hati sangat tinggi (Kim et al., 2008). Hepatitis akut, hepatitis neonatal, hepatitis kronik, hepatitis autoimun, hepatitis yang diinduksi obat, hepatitis alkoholik, dan obstruksi traktus biliaris akut dapat menyebabkan peningkatan kadar enzim hepar sedang (3-20 kali). Kecuali untuk penyakit hepar yang kronis, SGPT biasanya lebih tinggi daripada SGOT. Kadar awal hepatitis virus akut mencapai puncaknya dalam 5 minggu dan pada 75% kasus mencapai tingkat normal pada 8 minggu (Thapa dan Walia, 2006). Untuk diagnosis, kadar SGPT biasanya dibandingkan dengan SGOT. Pada nekrosis miokardium (infark miokardium akut), sirosis, kanker hati, hepatitis kronis, dan kongesti hati, SGPT lebih tinggi daripada SGOT. Jika ada

nekrosis miokardium, kadar SGOT mungkin normal atau sedikit meningkat. Pada pasien hati, kadar SGPT lebih lambat kembali ke rentang normal daripada SGOT.

Serum glutamic oxaloacetic transaminase (SGOT) adalah enzim yang sebagian besar ditemukan di otot jantung dan hati, tetapi juga di ginjal, pankreas, dan otot rangka. Kecuali untuk cedera sel, konsentrasinya rendah dalam darah dan kemudian dilepaskan ke sirkulasi dalam jumlah besar. Infark miokardium (MI) akut dan kerusakan hati dapat menyebabkan kadar SGOT serum tinggi. SGOT keluar dari otot jantung enam hingga sepuluh jam setelah MI akut. SGOT mencapai puncaknya dua puluh empat hingga empat puluh delapan jam setelah infark. Selama empat hingga enam hari kemudian, jika tidak ada infark tambahan, kadar SGOT serum akan kembali normal. Banyak kali, kadar SGOT serum dibandingkan dengan kadar enzim jantung lain, seperti kreatin kinase (CK) dan laktat dehidrogenase (LDH).

Kadar serum pada penyakit hati akan meningkat sepuluh kali atau lebih dan tetap naik dalam jangka waktu yang lama. Kadar SGOT yang normal untuk orang dewasa adalah 8–38 U/l. SGPT lebih sering meningkat daripada SGOT pada cedera hepatoselular jangka panjang. Namun, seiring dengan perkembangan fibrosis, aktivitas SGPT biasanya menurun, dan rasio SGOT terhadap SGPT secara bertahap meningkat. Pada minggu berikutnya, SGOT sering lebih tinggi daripada SGPT. Pada penyakit hati alkoholik, aktivitas SGOT biasanya lebih tinggi dari tingkat SGPT; ini merupakan salah satu pengecualian terhadap dominasi aktivitas SGPT serum pada penyakit hati kronis.

Tabel 1
Jenis Uji Fungsi Hati

Uji Fungsi Hati	Keterangan
Penilaian fungsi hati:	
1. Fungsi sintesis:	
a. Albumin	Untuk mengatur tekanan onkotik (tekanan osmotik), mengangkut nutrisi, hormon, asam lemak, dan zat sampah dari tubuh.
b. Globulin	Sebagai pengangkut beberapa hormon, lipid, logam, dan antibodi.
c. Elektroforesis protein	Untuk membedakan antara fraksi protein dan menentukan penyakit yang memang ada pada fraksi protein.
d. Masa protrombin (PT)	Untuk melihat fungsi sintesis hati lebih sensitif.
e. Cholinesterase (Che)	Untuk membantu menilai fungsi sintesis hati. Penurunan cholinesterase lebih spesifik dibandingkan albumin untuk menilai fungsi sintesis hati.
2. Fungsi eksresi:	
a. Bilirubin	Untuk menilai fungsi eksresi hati, terdiri dari pemeriksaan bilirubin serum total, bilirubin serum direk, dan bilirubin serum indirek.
b. Asam empedu	Untuk membantu sistem pencernaan, absorbsi lemak, dan absorbsi vitamin yang larut dalam lemak.
3. Fungsi detoksifikasi:	
a. Amonia	Untuk mendeteksi gangguan hepar akibat ketidakmampuan hepar mengubah amonia menjadi urea.

Pengukuran aktivitas enzim:	
1. Enzim transaminase	
a. SGOT	Ditemukan setelah terjadi infark miokardium (MI) akut dan kerusakan hati.
b. SGPT	Untuk membedakan antara penyebab karena kerusakan hati dan ikterik hemolitik.
2. *Alkaline phosfatase* (ALP)	Untuk menentukan apakah terdapat penyakit hati dan tulang.
3. *Gamma glutamyl transferase* (GGT)	Untuk mendeteksi beragam jenis penyakit parenkim hepar (hati).

FIBROSIS HATI

1. Pendahuluan

Akumulasi jaringan parut matriks ekstraselular (MES) atau jaringan interstisial setelah gangguan hati yang kronis atau akut dikenal sebagai fibrosis hati. Seiring berjalannya waktu, fibrosis hati dapat menyebabkan kerusakan struktur hati, masalah dengan fungsi hati, dan pembentukan nodul yang akhirnya menyebabkan sirosis hati. Data tentang prevalensi sirosis hati biasanya diambil dari prevalensi fibrosis hati. Di Amerika Serikat, ada 360.000 kasus sirosis hati setiap tahun. Angka kejadian sirosis hati di Indonesia sebesar 72,7% dari seluruh kasus penyakit hati yang dirawat di rumah sakit, menurut penelitian oleh Tarigan et al. Sebagian besar kasus terjadi pada usia dekade kelima, dengan perbandingan 2,2:1 antara pria dan wanita.

Dalam proses yang sangat kompleks, patogenesis fibrosis hati melibatkan sel stellate hati (HSC) sebagai sel utama, sel Kupffer, berbagai mediator, sitokin, faktor pertumbuhan dan inhibitornya, serta berbagai jenis kolagen. Biopsi hati adalah alat utama untuk mendiagnosis fibrosis hati. Untuk mengatasi kelemahan pemeriksaan tersebut, berbagai jenis pemeriksaan baru diciptakan. Menurut bukti penelitian biomolekular selama dua puluh tahun terakhir, sirosis hati dapat disembuhkan. Hal ini menimbulkan harapan untuk pengobatan fibrosis hati yang lebih baik. Bab ini membahas fisiologi dan histologi hati, patogenesis, dan pengobatan fibrosis hati.

2. Patogenesis

Respons penyembuhan setelah penyakit hati akut atau penyakit hati kronik menyebabkan patogenesis fibrosis hati, yang merupakan proses

yang sangat kompleks. Adanya akumulasi matriks ekstraselular dan respons inflamasi terhadap sel stellate hati berkontribusi pada proses fibrosis hati.

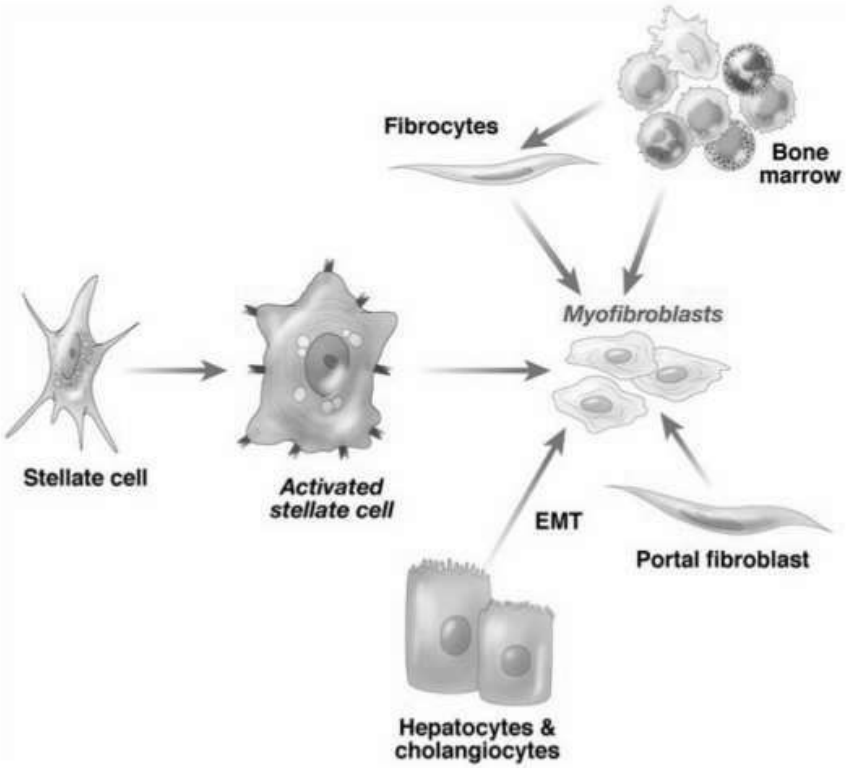
a. Respon inflamasi terhadap sel stellate hepatik (HSC)

Efek stres oksidatif dan ekspresi sitokin abnormal menyebabkan inflamasi intrahepatik dan fibrosis hati. Aktivasi sel stellate hati oleh sitokin seperti TGF-βl, yang mengaktifasi enzim transglutaminase dan sintesis kolagen, sangat memengaruhi awal dan perkembangan fibrosis hati. Ekspresi gen matriks ekstraselular dan aktin otor polos akan meningkat sebagai hasil dari aktivasi sel stellate hati ini. Proliferasi di daerah perisinusoid, yang sebelumnya merupakan area nekrotik, akan meningkat, mengakibatkan pembentukan kolen kolagen pada hari Lemudian. Beberapa pengujian in vivo vitro menunjukkan bahwa reaktif jenis oksigen (ROS) mendorong sel stellate hati, yang dapat menyebabkan kerusakan struktur DNA. Pada dasarnya, hati menggunakan enzim superoksida dismutase, katalase, dan antioksidan lainnya untuk mengeluarkan ROS. Namun, sistem pemecah ROS ini terutama terletak pada hepatosit atau organel dan mitokondria tertentu, sehingga fibrosis hati disebabkan oleh inflamasi pada sel stelat hati.

Kontribusi sel stellata yang diaktifkan dan jenis sel fibrogenik lainnya terhadap fibrosis hati. Aktivasi sel stellata diam diprakarsai oleh berbagai mediator terlarut. Sel itu yang diaktifkan dirangsang lebih lanjut oleh sitokin kunci menjadi miofibroblas (yang mengandung filamen kontraktil). Namun, seiring waktu, sumber lain juga berkontribusi pada populasi fibrogenik di hati, termasuk sumsum tulang (yang kemungkinan menimbulkan ke fibrosit yang bersirkulasi), fibroblas portal, dan transisi mesenkim epitel (EMT) dari hepatosit dan kolangiosit. Kontribusi relatif

dan tahap di mana jenis sel ini menambah populasi myofibroblast cenderung berbeda di antara berbagai etiologi cedera hati.

.



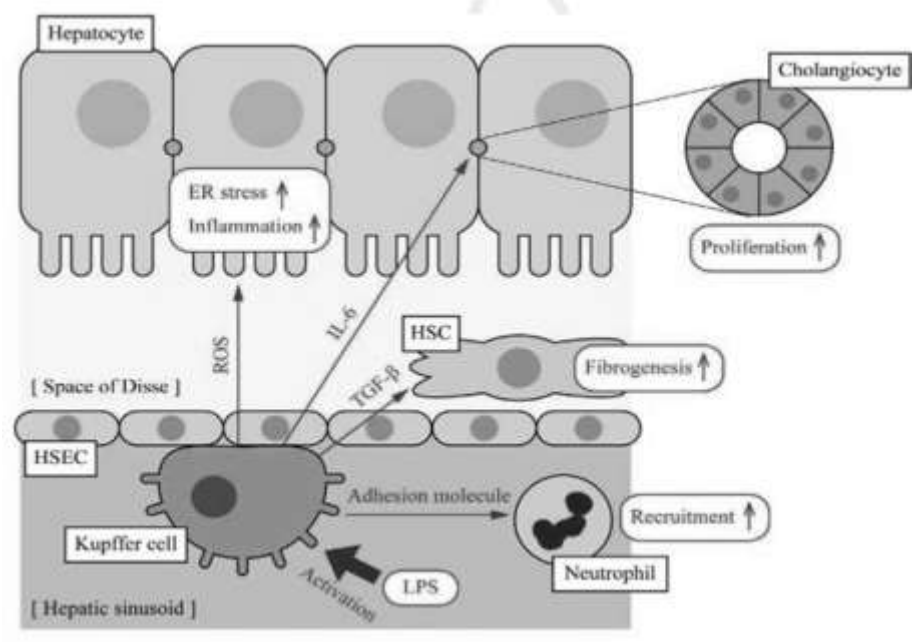
Gambar 7. Aktivasi sel stellata hati pada fibrsosi hati (Friedman, 2008)

b. Peranan matriks ekstraselluler

Secara umum, sel stellate hepatoid menghasilkan sejumlah kecil matriks ekstraselular seperti laminin dan kolagen tipe IV untuk membentuk membran dasar.Pada kondisi yang menyebabkan aktivasi sel Kupffer, sel stelat hati akan kehilangan lemak dan berbentuk seperti sel myofibroblast. Aktivasi sel stelat hati ditandai dengan produksi matriks ekstraselular yang lebih banyak. Penguraian dan ketidakseimbangan sintesis matriks ekstraselular menyebabkan pembentukan jaringan fibrotik.

c. Peranan sel kupffer

Melalui regulasi produksi metaloproteinase dan inhibitornya, dan sitokin dan faktor pertumbuhan yang menyebabkan transformasi miofibroblastik sel oval, sel Kupffer berperan dalam proses fibrosis hati. TGF-β yang diekstraksi dari sel Kupffer telah diusulkan untuk mempercepat transformasi sel oval dan mendorong produksi kolagen dan proteoglikan oleh sel-sel ini. Selain itu, penelitian in vitro menunjukkan bahwa sel Kupffer memiliki kemampuan untuk memicu ekspresi reseptor faktor pertumbuhan yang diturunkan dari trombosit (PDGF) pada sel oval. Akibatnya, proliferasi sel oval meningkat sebagai tanggapan terhadap PDGF. Sel Kupffer yang diaktifkan menghasilkan TNF-α, IL-1 dan MCP-1, yang masing-masing bertindak sebagai kemo atraktan dan mitogen untuk sel oval. Selain itu, ekspresi mRNA dari metalloproteinase (MMPs) diinduksi oleh TGF-β1 dan IL-6, serta inhibitor spesifik TIMPs (terutama TIMP-1 di hepatosit, sel Kupffer, dan sel oval hati tikus).



Gambar 8. Peranan sel kupffer (Sato, 2019)

3. Fase-fase terjadinya fibrosis hati

Terjadinya fibrosis hati dimulai dari aktivasi hepatic stellate cells yang dibagi dalam beberapa fase aktivasi, yaitu:

a. Initiation phase

Merupakan fase aktivasi hepatic stellate cells menjadi miofibroblas yang bersifat proliferatif, fibrogenik, dan kontraktil. Terjadi induksi cepat terhadap gen hepatic stellate cells akibat rangsang parakrin yang berasal dari sel- sel inflamasi, hepatosit yang rusak, sel-sel duktus biliaris, serta dari perubahan awal komposisi matriks ekstraselular. Perubahan-perubahan itu menyebabkan hepatic stellate cells responsif terhadap berbagai sitokin dan stimulus lokal lainnya.

b. Perpetuation phase

Terjadi respons selular akibat proses initiation. Perpetuation phase meliputi tahap proliferasi, fibrogenesis, peningkatan kontraktilitas, pelepasan sitokin proinflamasi, retinoids loss, kemotaksis, dan degradasi matrikss

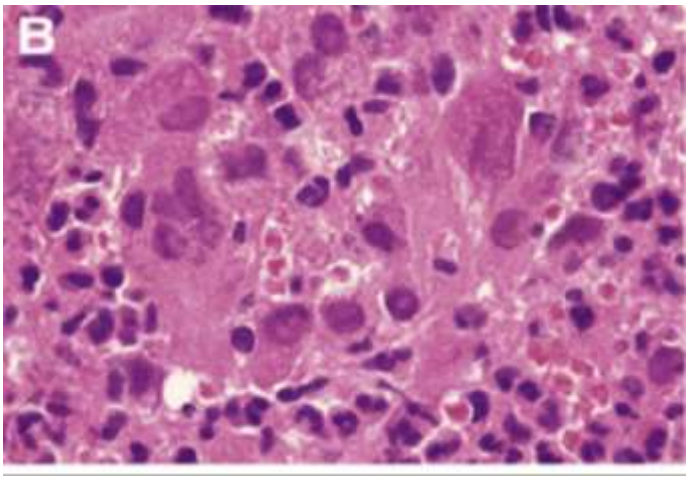
1. Tahap proliferasi. Terjadi peningkatan jumlah hepatic stellate cells oleh berbagai rangsang mitogenik dan aktivasi reseptor tirosin kinase hepatic stellate cells. Berbagai rangsang mitogenik antara lain oleh platelet derived growth factor (PDGF) yang merupakan rangsang utama, oleh endotelin-1(ET-1), trombin, fibroblast grouth factor (FGF), VEGF, dan insulin-like growth factors (IGF). Ketiga substansi yang disebutkan terakhir adalah ligan reseptor tirosin kinase hepatic stellate cells. Rangsangan pada reseptor tirosin kinase hepatic stellate cells oleh berbagai growth factors yang disebutkan di atas juga
2. Menyebabkan peningkatan jumlah hepatic stellate cells Tahap fibrogenesis. Terjadi peningkatan produksi matriks ekstraselular

yang disebabkan oleh pengaruh TGF-b1 yang dihasilkan oleh hepatic stellate cells, sel Kupffer, dan trombosit. Sitokin lain yang merangsang produksi matriks ekstraselular ialah connective tissue facton (CTGF). Aktivasi TGF-bl dipengaruhi oleh berbagai substansi, di antaranya matrix metalloproteinase (MMT) dan tissue plasminogen activator (TPA):

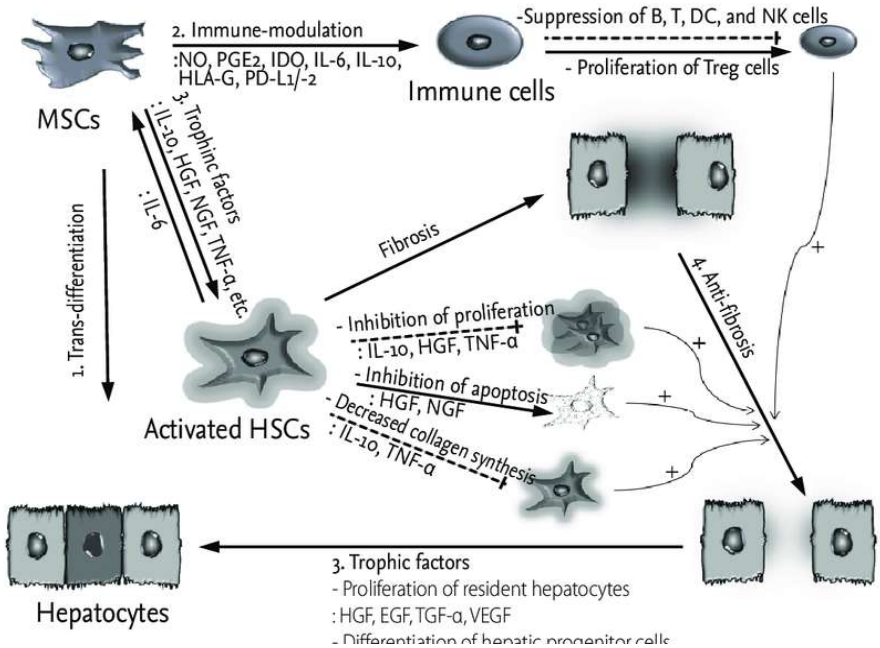
3. Tahap kenaikan kontraktilitas hepatic stellate cells. Peningkatan kontraktilitas disebabkan oleh adanya kontraksi sinusoid dan jaringan hati sirotik;
4. Tahap pelepasan sitokin proinflamasi dari hepatic stellate cells. Merupakan tahap pelepasan TGF-bl, FGF. PDGF, hepatocyte growth factor (HGF), dan platelet activating factor (PAF). Selanjutnya, terjadi pelepasan kemoatraktan monosit dan limfosit;
5. Tahap pembuangan retinoids hepatic stellate cells (retinoids loss) ditandai dengan pengeluaran substansi tersebut ke ruang ekstraselular;
6. Tahap akumulasi. Ditandai dengan terjadinya pengerahan hepatic stellate cells pada lokasi radang. baik dengan migrasi langsung maupun melalui proses kemotaksis, setelah terjadinya proliferasi lokal hepatic stellate cells,
7. Tahap degradasi matriks. Merupakan tahap akhir dari perpetuation phase, tahap ini diatur oleh keseimbangan antara MMP dan antagonisnya, yaitu tissue inhibitor metalloproteinase (TIMP). Terdapat 2 jenis degradasi matriks, yaitu degradasi patologi yang disebabkan oleh MMP-2 dan MMP-9, di mana kedua enzim ini merusak kolagen tipe IV dan degradasi restoratif yang disebabkan penurunan jumlah MMP-1 dan peningkatan TIMP-1 dan TIMP-

c. Resolution phase

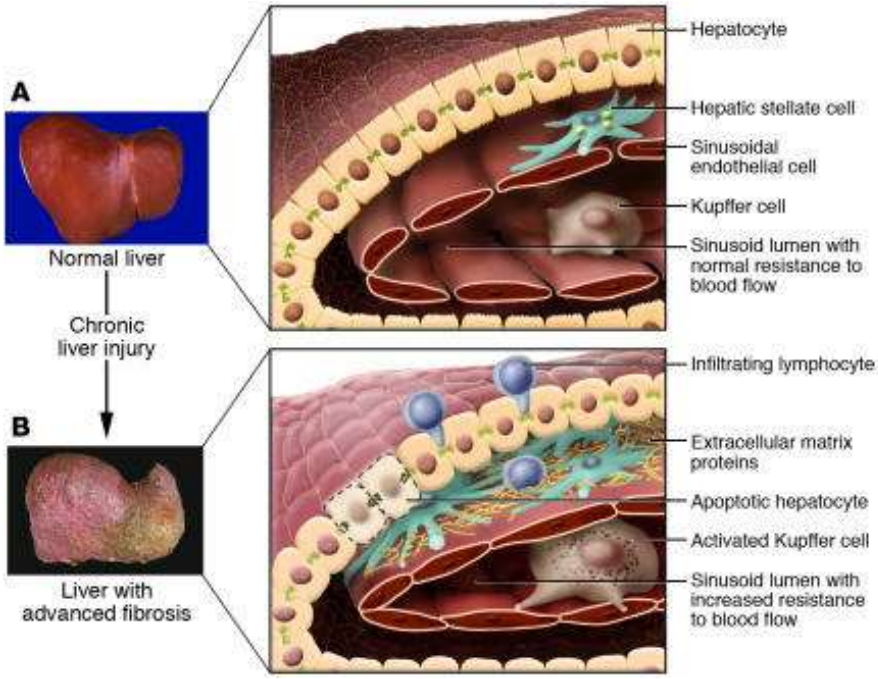
Pada fase ini jumlah hepatic stellate cells yang aktif berkurang dan integritas jaringan kembali normal. Terjadi dua hal pada resolution phase, yaitu reversi di mana terjadi perubahan hepatic stellate cells aktif menjadi inaktif dan apoptosis.



Gambar 11. Gambaran Mikroskopis fibrosis hati



Gambar 9. Proses terjadinya fibrosis hati (Eom YW, 2015)



Gambar 10. Gambaran mikroskopis fibrosis hati (battaler, 2005)

SIROSIS HEPATIS

1. Pendahuluan

Jalur patologis terakhir dari kerusakan hati yang disebabkan oleh berbagai jenis penyakit hati kronis dikenal sebagai sirosis hati. Etiologi sirosis berbeda secara geografis; di negara-negara barat, alkoholisme, infeksi virus hepatitis C kronis, dan penyakit kehidupan berlemak nonalkohol (NAFLD) adalah penyebab paling umum, sedangkan di wilayah Asia-Pasifik, hepatitis B kronis adalah penyebab utama sirosis hati. Banyak penyebab lain dari sirosis hati, termasuk penyakit keturunan seperti hemokromatosis dan penyakit Wilson, sirosis bilier primer, kolangitis sklerosis primer, dan hepatitis autoimun. beberapa kasus yang cryptogenik atau idiopatik. NAFLD, dengan prevalensi setinggi 30% pada populasi umum, telah menjadi penyebab utama penyakit hati kronis dalam beberapa dekade terakhir di negara-negara Barat seperti Amerika Serikat. Oleh karena itu, NAFLD telah dianggap sebagai penyebab utama penyakit hati kronis.

Degenerasi dan nekrosis hepatosit, penggantian parenkim hati oleh jaringan fibrotik dan nodul regeneratif, dan hilangnya fungsi hati adalah beberapa karakteristik patologis yang umum pada semua kasus sirosis hati, meskipun penyebabnya bersifat multifaktorial. Proses patologis penting dalam perkembangan penyakit hati kronis menjadi sirosis adalah fibrosis sebagai prekursor sirosis. Karena kurangnya pemahaman tentang mekanisme molekuler yang menyebabkan sirosis, saat ini tidak ada pilihan pengobatan sirosis hati yang efektif. Oleh karena itu, mendapatkan pemahaman yang lebih baik tentang patogenesis sirosis akan membantu mengembangkan pilihan pengobatan yang lebih baik.

2. Sel-Sel yang berperan dalam patogenesis sirosis hati

Sel parenkim (seperti hepatosit) dan sel nonparenkim lainnya bertanggung jawab atas patogenesis sirosis hati. Tiga sel nonparenkim yang berbeda melapisi dinding sinusoid hati: sel endotel sinusoid hati (LSECs), sel Kupffer (KCs), dan sel stellate hati (HSCs). Sel parenkim dan nonparenkim bertanggung jawab atas perkembangan dan perkembangan sirosis dan fibrosis hati.

a. Sel hati Stellata (HSC)

HSC, yang sebelumnya dikenal sebagai sel penyimpan lemak, sel Ito, liposit, sel perisinusoidal, atau sel kaya vitamin A, berada di ruang Disse hati normal. Tugas utamanya adalah menyimpan vitamin A dan retinoid lainnya. Paparan sitokin inflamasi seperti faktor pertumbuhan turunan trombosit (PDGF), mengubah faktor pertumbuhan (TGF) -β, faktor nekrosis tumor (TNF) -α, dan interleukin (IL) -1 menyebabkan HSC berubah dari keadaan diam ke keadaan aktif. Aktivasi HSC ditunjukkan dengan proliferasi dan migrasi sel, kontraksi setelah berubah menjadi myofibroblast, pembentukan sejumlah besar kolagen dan matriks ekstraseluler lainnya (ECM), dan merupakan peristiwa penting dalam pembentukan dan perkembangan fibrosis hati.

b. Sel sinusoid pembuluh darah (LSEC)

LSEC memiliki fenestra pada permukaan endotelium. Dinding sinusoid, juga disebut endotelium, adalah karakteristik LSEC. Kapasitas endositosis LSEC sangat tinggi karena fenestra endotelnya berdiameter 150-175 nm dan berfungsi sebagai filter dinamis yang membantu pertukaran cairan, zat terlarut, dan partikel antara darah sinusoidal dan sel parenkim. Penyalahgunaan alkohol jangka panjang dapat menyebabkan

defenestrasi, yang berarti bahwa jumlah fenestrae berkurang. Adanya membran basalis subendotel dan defenestrasi endotelium sinusoidal adalah gejala umum sirosis hati. Dikenal bahwa kekurangan retinol dapat mengaktifkan dan mengubah HSC menjadi myofibroblast sambil meningkatkan produksi ekstraseluler matriks (ECM), yang menyebabkan fibrosis perisinusoidal dan akhirnya sirosis. Sebagian besar orang percaya bahwa defenestrasi dan kapilarisasi endotel hepatik berperan dalam memulai fibrosis perisinusoidal dengan mengubah metabolisme retinol. Studi telah menunjukkan bahwa LSEC dapat mengeluarkan sitokin IL-33, yang mengaktifkan HSC dan meningkatkan fibrosis pada hewan dan manusia.

Dalam kasus sirosis hati, defenestrasi dan kapilarisasi LSEC menyebabkan gangguan pertukaran substrat dan dianggap sebagai faktor utama penyebab disfungsi hati. Sebaliknya, LSEC yang berdiferensiasi memiliki kemampuan untuk menenangkan pengembalian HSC yang teraktivasi, yang mempercepat regresi dan mencegah perkembangan fibrosis melalui produksi NO yang distimulasi oleh faktor pertumbuhan endotel vaskular (VEGF).

d. Sel Kupffer (KC)

Sel Kupffer, yang juga disebut sebagai makrofag bintang dan sel Browicz-Kupffer, adalah makrofag unik yang terletak di dinding lapisan sinusoid hati dan merupakan bagian dari sistem retikuloendotelial (RES). Studi pada model hewan menunjukkan bahwa KC terlibat dalam patogenesis berbagai penyakit hati. KC yang teraktivasi dapat diaktifkan oleh berbagai faktor berbahaya, seperti infeksi virus, alkohol, diet tinggi lemak, dan pengendapan zat besi. KC yang teraktivasi menghancurkan hepatosit dengan memproduksi mediator terlarut yang berbahaya, dan

selama infeksi virus, mereka berfungsi sebagai sel penyaji antigen. Karena KC berperan dalam aktivasi HSC dan pembentukan fibrosis, peradangan hati yang dimediasi KC dianggap memperburuk cedera hati dan fibrosis. Penelitian in vitro telah menunjukkan bahwa media yang dikondisikan KC dapat meningkatkan aktivasi HSC pada tikus yang dikultur dengan mengaktifkan ekspresi reseptor PDGF di HSC dan meningkatkan sintesis matriks dan proliferasi sel. Tikus yang diberi diet tinggi lemak dan etanol juga melihat pembentukan kolagen HSC dan proliferasi.

Alkohol dapat menyebabkan lipopolisakarida bakteri gram negatif (LPS), yang merupakan aktivator KC yang kuat, meningkat dalam sirkulasi. Dalam hemokromatosis genetik, kelebihan zat besi pada KC dapat menyebabkan ekspresi molekul adhesi antar sel (ICAM) -1 pada hepatosit, yang membantu aktivasi HSC dan deposisi kolagen pada jaringan hati. Gelatinase yang disekresikan oleh KC yang teraktivasi menurunkan tipe kolagenIV, menyebabkan perubahan fenotipik pada HSC. KC merangsang peradangan dan fibrogenesis dengan menelan tubuh apoptosis dan menghasilkan ligan kematian seperti ligan Fas dan TNF-α. Selain itu, KC yang diaktifkan oleh glukan meningkatkan tekanan portal melalui pelepasan tromboksan A2 pada hati fibrotik dan normal.

3. Peran sitokin pada sirrhosis hati

Sirosis hati diatur oleh jaringan kompleks jalur pensinyalan yang dimediasisitokin yang mengatur aktivasi HSC dan fibrogenesis.

a. PDGF

Dari semua faktor pertumbuhan polipeptida, PDGF adalah yang paling efektif dalam memicu mitosis HSC. Empat anggota keluarga PDGF adalah PDGF-A, -B, -C, dan -D. PDGF dan reseptornya diekspresikan

secara berlebihan pada jaringan fibrosa, dan aktivitasnya meningkat seiring dengan derajat fibrosis hati. PDGF dapat disintesis dan dilepaskan oleh KC karena berbagai faktor, termasuk virus, bahan kimia, atau kerusakan mekanis hepatosit. Setelah mengikat reseptor tertentu pada membran HSC, PDGF mengaktifkan molekul sinyal dan faktor transkripsi yang sesuai, yang mengaktifkan gen target hilirnya dan aktivasi HSC. Selain itu, PDGF telah terbukti meningkatkan ekspresi MMP-2, MMP-9, dan TIMP-1, dan menghambat aktivitas kolagenase, sehingga mengurangi degradasi ekstraseluler matriks PDGF-D memiliki kemampuan untuk mengaktifkan HSC dan memiliki efek fibrogenik dan mitogenik, sehingga memainkan peran penting dalam remodeling matriks dalam kasus fibrosis hati.

b. TGF-β

TGF-β adalah penginduksi fibrogenesis yang paling kuat yang diketahui untuk fibrosis hati. TGF-β terutama disintesis oleh hepatosit, KCs, LSECs, myofibroblast HSC, dan hepatosit. Keluarga TGF-β1 terdiri dari enam anggota, dan TGF-β1 adalah anggota utama yang bertanggung jawab untuk memulai dan mempertahankan fibrosis hati. Ekspresi TGF-β1 meningkat pada fibrotik hati dan sirosis mencapai puncaknya. Efek pro-fibrogenesis TGF-1 mencakup banyak aspek yang berbeda, tetapi fungsi utamanya adalah untuk merangsang aktivasi HSC. Selain itu, loop autokrin TGF-β1 dalam HSC yang diaktifkan memberikan umpan balik positif yang penting untuk perkembangan fibrosis hati. TGF-β1 mengaktifkan ekspresi gen penghasil matriks dan mencegah degradasi matriks ekstraseluler melalui penurunan regulasi ekspresi MMP dan peningkatan TIMzP. Kedua faktor ini menyebabkan deposisi serat kolagen yang berlebihan dan mendorong perkembangan fibrosis hati. TGF-β1 juga menghambat sintesis DNA dan membunuh hepatosit. Kehilangan jaringan dan

penurunan ukuran hati yang terlihat pada sirosis diduga disebabkan oleh apoptosis yang diinduksi TGF-β1. Blokade khusus pensinyalan TGF-1&Smad3 telah menunjukkan beberapa manfaat pengobatan untuk fibrosis hati, mengingat peran penting TGF-1&Smad3 dalam patogenesis sirosis hati.

c. TNF-α

TNF-α terutama dibuat oleh makrofag, HSC, KC, dan monosit, dan memiliki aktivitas proinflamasi dan efek sitotoksik pada sel-sel ini. TNF-A memainkan peran penting dalam aktivasi HSC dan sintesis matriks ekstraseluler, serta dalam meningkatkan faktor antiapoptosis NF-B, Bcl-XL, dan p21WAF1, serta mengurangi regulasi faktor proapoptosis p53. Namun, efek TNF-A pada HSC dan fibrosis rumit dan bahkan paradoks, seperti yang ditunjukkan oleh penelitian yang menunjukkan bahwa TNF-A dapat menginduksi apoptosis pada HSC. Antibodi TNF-α menurunkan peradangan, nekrosis, dan fibrosis hati dalam model tikus steatohepatitis nonalkohol (NASH). Pada model hewan NASH, sinyalnya TNF-α melalui aktivasi KC memainkan peran penting dalam patogenesis fibrosis hati.

d. Interferon

Keluarga molekul pensinyalan ekstraseluler yang larut, IFN. Sebagai tanggapan terhadap infeksi virus, leukosit menghasilkan IFN-α dan IFNβ, dan sel T mensekresikan IFN-γ melalui stimulasi dengan berbagai antigen dan mitogen. IFN melakukan aktivitas antivirus dan dikenal memiliki efek antivirus. Bahkan ketika pemberantasan virus tidak tercapai, pasien yang diobati dengan IFN menunjukkan regresi fibrosis hati. Ini menunjukkan bahwa IFN memiliki aktivitas antifibrotik dengan memicu apoptosis HSC. Dengan menghentikan jalur TGF-β dan PDGF,

IFN-β dapat menonaktifkan HSC dan mengurangi produksi kolagen dan actin otot halus (SMA). Selain itu, IFN-β telah ditunjukkan untuk mengurangi deposisi ekstraseluler (ECM) dengan menghentikan aktivasi HSC melalui jalur pensinyalan TGF-β1/Smad3. Pengobatan fibrosis tikus dengan IFN-γ mengurangi produksi dan pengendapan hati kolagen, laminin, fibronektin, dan pro-kolagen tipe I. Namun, efek IFN pada fibrosis tidak konsisten; penelitian baru menunjukkan bahwa IFN-α dan IFN-γ dapat memberikan efek berlawanan pada apoptosis pada HSC. IFN-α menimbulkan efek antiapoptosis pada HSC yang teraktivasi, sedangkan IFN-γ menurunkan regulasi heatshock protein 70.

e. Interleukin/IL

ILS adalah kelompok sitokin yang pertama kali diekspresikan oleh leukosit tetapi kemudian ditemukan dibuat oleh banyak sel, seperti limfosit T CD4, monosit, makrofag, dan sel endotel. Peran ILS dalam respons imun, peradangan, dan fibrogenesis hati sangat kompleks. ILS pro-fibrogenik: KC dan SEC dapat menghasilkan ILS dengan cepat sebagai tanggapan terhadap kerusakan jaringan hati. IL-1 memiliki kemampuan untuk mengaktifkan HSC secara langsung dan merangsangnya untuk menghasilkan MMP-9, MMP-13, dan TIMP-1, yang menyebabkan fibrogenesis hati.

Sebaliknya, tikus yang tidak memiliki reseptor IL-1 cenderung mengalami kerusakan hati dan menunjukkan kerentanan yang lebih rendah terhadap fibrosis. Pada model hewan steatohepatitis, kekurangan IL-1α atau IL-1β juga mengurangi kemungkinan tikus mengalami fibrosis hati. Dengan cara yang sama, antagonis reseptor IL-1 melindungi tikus dari pembentukan fibrosis hati sebagai tanggapan terhadap dimethylnitrosamine. Selain itu, memblokir pensinyalan IL-1 dapat secara

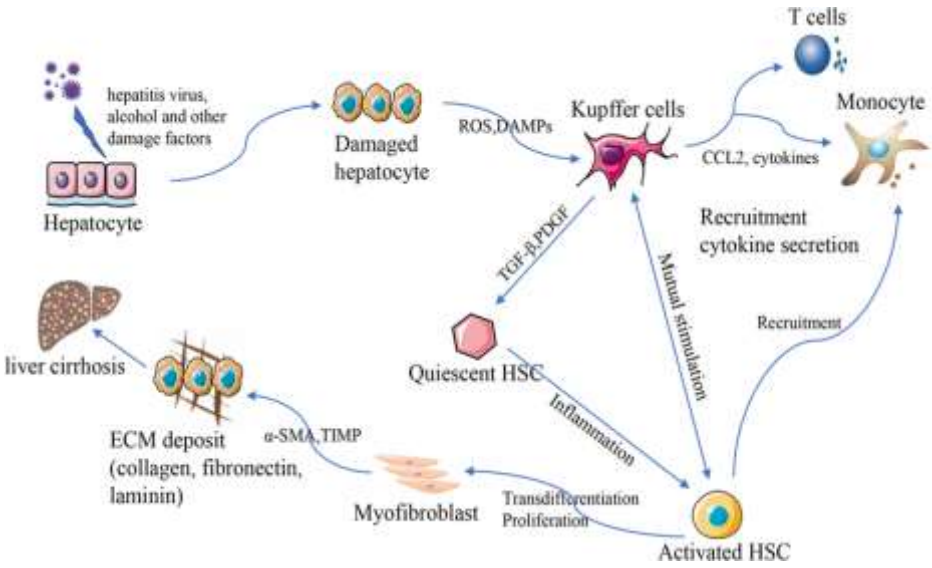
signifikan mengurangi peradangan dan steatosis hati yang diinduksi alkohol. Dilaporkan bahwa IL-1β meningkatkan inflamasi dan prosteatotik kemokin monosit chemoattractant protein-1 dalam hepatosit serta meningkatkan regulasi pensinyalan inflamasi dalam makrofag melalui peningkatan Toll like receptor (TLR4).

Tingkat ekspresi sitokin profibrotik IL-17 meningkat dengan derajat fibrosis hati, menunjukkan bahwa IL-17 mungkin berkontribusi pada perkembangan penyakit dan kronisitas. Studi pada tikus telah menunjukkan bahwa IL-17 menyebabkan fibrosis hati melalui berbagai mekanisme. Salah satunya adalah pengaturan TNF-a, TGF-a1, dan kolagen 1a; mekanisme ini bergantung pada jalur signal transducer and activator of transcription (STAT)3, dan juga mendorong perubahan HSC seperti myofibroblast.

IL antifibrogenik: IL-10 adalah sitokin yang mengurangi respon proinflamasi dan mempengaruhi fibrogenesis hati. IL-10 mungkin bermanfaat sebagai terapi untuk pasien dengan fibrosis hati terkait HCV yang tidak menanggapi terapi berbasis IFN. Efek antifibrotik IL-10 dicapai melalui penghambatan aktivitas HSC. Efek ini ditunjukkan pada model tikus di mana IL-10 eksogen membalikkan fibrosis hati yang diinduksi oleh CCl4 dengan menghambat e

IL-22 memperlambat penuaan HSC, membatasi fibrosis hati, dan mempercepat resolusi fibrosis hati selama pemulihan pada model tikus. Ini adalah bukti penting dari fungsinya dalam meningkatkan kekebalan antimikroba, peradangan, dan perbaikan jaringan pada permukaan penghalang. IL-6 adalah sitokin pleiotropik yang berperan dalam regulasi imun, hematopoiesis, jalur inflamasi, dan regenerasi hepatosit melalui pensinyalan NF-B dan jalur Ras-MAPK. IL-6 juga dapat menipiskan apoptosis dan mendorong regenerasi hepatosit melalui pensinyalan NF-B.

Selain itu, IL-6 mengurangi fibrosis dan cedera hati yang akut dan kronis. Pengobatan hati fibrotik dengan IL-6 memperbaiki lingkungan mikro hati dan mempersiapkan hati untuk transplantasi sel induk mesenchymal, yang meningkatkan cedera hati setelah fibrosis. Namun, telah ditemukan bahwa pasien NAFLD memiliki kadar IL-6 yang lebih tinggi dalam darah. Selain itu, IL-6 dapat menyebabkan resistensi insulin dan pembengkakan hati, yang menunjukkan bahwa IL-6 mungkin berkontribusi pada perkembangan NAFLD.



Gambar 15. Patofisiologi sirrosis hepatis (Yao, 2022)

4. Klasifikasi Morfologi sirosis hati

Secara morfologi, sirosis bersifat (1) mikronodular, (2) makronodular, atau (3) campuran.

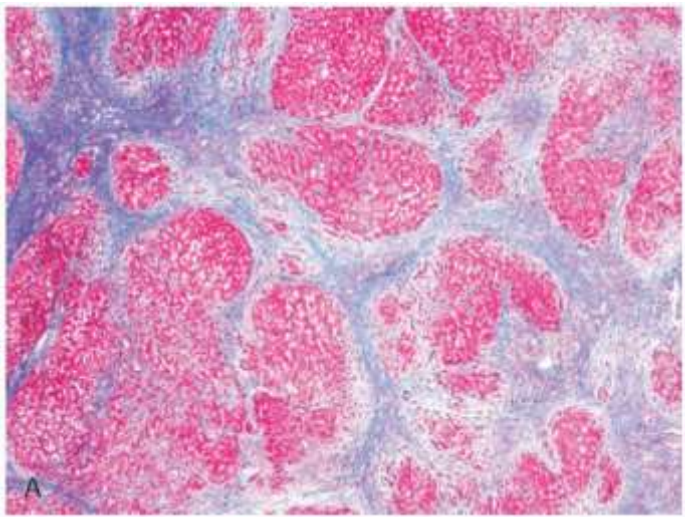
1. Sirosis mikronodular (nodul seragam dengan diameter kurang dari 3 mm): Sirosis akibat alkohol, hemokromatosis, obstruksi aliran keluar vena hepatik, obstruksi saluran empedu kronis, bypass jejunoileal, dan sirosis masa kanak-kanak di India.

2. Sirosis makronodular (nodul tidak beraturan dengan variasi diameter lebih dari 3 mm): Sirosis akibat hepatitis B dan C, defisiensi antitripsin alfa-1, dan kolangitis bilier primer.

3. Sirosis campuran (bila terdapat ciri-ciri sirosis mikronodular dan makronodular): Biasanya, sirosis mikronodular berkembang menjadi sirosis makronodular seiring berjalannya waktu.

5. Gambaran mikroskopis Sirrosis hati

Tiga karakteristik utama dari sirosis adalah (1) bersifat difus mengenai hampir seluruh jaringan hati (2) fibrosis septa yang membentuk jembatan (3) nodulus parenkim hati yang terdiri atas campuran sel hati yang masih tersisa dengan sel hati baru yang berasal dari replikasi hepatosit (banyak di antaranya berasal dari sel punca/ sel progenitor)



Gambar 11. Gambaran mikroskopik sirrosis hati

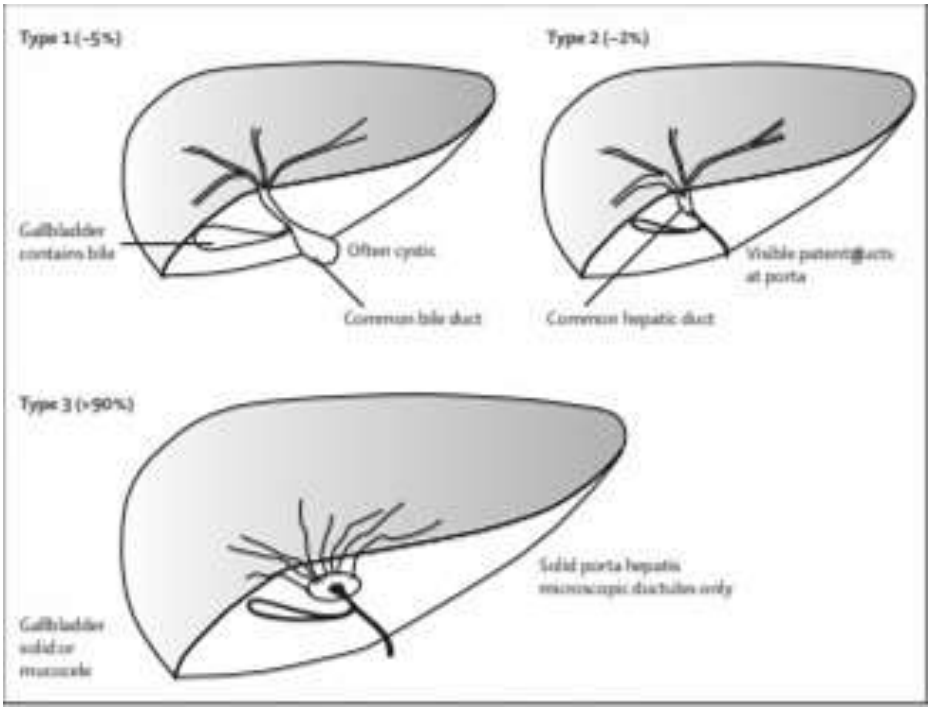
ATRESIA BILLIER

1. Pendahuluan

Kolangiopati obstruktif fibroobliteratif bawaan adalah karakteristik

dari atresia bilier. Hiperbilirubinemia langsung patologis yang paling umum adalah atresia bilier. Karena perkembangan sirosis cepat, diagnosis tepat waktu sangat penting untuk intervensi. Sayangnya, satu-satunya intervensi yang efektif, drainase bedah, hanya berhasil setengah dari waktu. Oleh karena itu, atresia bilier adalah penyebab paling umum dari penyakit hati stadium akhir dan indikasi utama untuk transplantasi hati pada anak-anak. Pada akhirnya, sekitar 80 persen anak yang didiagnosis dengan atresia bilier akan membutuhkan satu atau lebih transplantasi hati, yang mengakibatkan morbiditas dan mortalitas yang terkait dengan imunosupresi yang terjadi selama transplantasi.

Obstruksi duktus bilier progresif, yang berasal dari proses destruksi dan inflamasi yang bermula dari dukrus bilier ekstrahepatik, dikenal sebagai atresia bilier. Ini juga dikenal sebagai kolangiopati obliteratif progresif atau progresif cholangiopathy, dan penyebabnya tidak diketahui. Fibrosis dan sirosis hati akan muncul sebagai hasil dari proses ini. Dilaporkan bahwa angka kejadian berkisar antara 1:10.000 dan 15.000 kelahiran hidup. Beberapa penelitian yang menyelidiki hubungan antara atresia bilier dan infeksi cytomegalovirus, Epstein Barr, respiratory syncitial virus, dan reovirus tipe 3 memiliki temuan yang kontroversial. Angka kejadian HLA B12 dan haplotype A9-B5 dan A28-B35 lebih tinggi pada atresia bilier dibandingkan dengan grup kontrol. Ini menunjukkan bahwa komponen genetik berperan dalam patogenesis atresia bilier ini. Ada dua jenis: tipe fetal atau sindromik yang mencakup 10-35% kasus dan tipe peri atau postnatal yang mencakup 65-90% kasus.



Gambar 12. Tipe atresia billier

2. Patogenesis atresia billier

Salah satu teori paling populer tentang patogenesis adalah bahwa cedera saluran empedu pada awalnya disebabkan oleh infeksi virus, seperti yang disarankan Landing, sebelum gangguan autoimun mengabadikannya. Menggunakan model eksperimental atresia bilier yang telah mapan yang disebabkan oleh inokulasi Rhesus rotavirus (RRV) pada anak tikus BALB/c saat kelahiran, Mohantyet et al. menunjukkan bahwa replikasi rotavirus di kolangiosit bergantung pada penghancuran empedu. Hertelet et al. menemukan bahwa replikasi virus dikurangi oleh antibodi serum yang diperoleh secara pasif terhadap RRV. Para penulis juga menunjukkan bahwa pembersihan virus dini dan antibodi melindungi terhadap atresia bilier yang diinduksi RRV kemungkinan besar merupakan faktor penting dalam penyebab penyakit ini.

Nakashima et al. menemukan bahwa patologi hepatobilier yang

diinduksi RRV dan atresia bilier manusia dapat dimodelkan dengan memasukkan anak tikus DBA/1J dengan Reovirus-2. Pada masa lalu, penelitian telah menunjukkan bahwa sel-T, sel-B, dan sel pembunuh alami (NK) bertanggung jawab atas penghancuran imunologi dari saluran empedu ekstrahepatik, yang sebagian dimediasi oleh interferon-G, interleukin-2, tumor necrosis factor-A, dan interleukin-12. Brindley et al. menunjukkan memori sel T hati yang kuat dengan peningkatan yang signifikan dalam interferon-G sebagai respons terhadap paparan sitomegalovirus, menunjukkan bahwa paparan sitomegalovirus Feldmanet al. menunjukkan bahwa tikus dengan kekurangan sel B dilindungi dari obstruksi bilier pada atresia bilier yang diinduksi oleh RRV. Ini memvalidasi peran sel B dalam patogenesis atresia bilier, yang mungkin disebabkan oleh ketidakhadiran antigen sel B, yang mengakibatkan peradangan Th1 dan aktivasi sel T yang terhambat. Okamura et al. menemukan peningkatan sel NK CD56-CD16th dan CD68 pada saluran empedu atresia bilier yang rusak. Penulis juga menunjukkan bahwa CD16 inithSel NK mengekspresikan CX3CR1, yang kemudian menampungnya ke CX3CL1 yang diekspresikan oleh epitel bilier.

Dengan menggunakan analog RNA beruntai ganda, aktivasi reseptor seperti Toll dapat menyebabkan ekspresi CX3CL1 dalam sel epitel bilier. Qiuet al. menunjukkan bahwa pembersihan infeksi RRV dari kolangiosit dan ketidakmatangan respons sel NK dapat menyebabkan kerentanan terhadap atresia bilier yang diinduksi RRV eksperimental. Okamura et al. menunjukkan bahwa dalam kultur sel epitel bilier, virus sintetik double-stranded RNA mengaktifkan ekspresi sitokin interleukin-32 proinflamasi, yang ditemukan dalam saluran empedu yang rusak pada pasien dengan atresia bilier. Ekspresi ini diinduksi oleh virus sintetik double-stranded RNA melalui aktivasi reseptor seperti tol, interferon -G,

dan faktor nekrosis tumor. Sebelumnya, Suskind et al. menunjukkan bahwa microchimerism ibu di hati bayi dengan atres Selanjutnya, Murajiet et al. menemukan ibu chimeric CD8 thSel T di hati bayi dengan atresia bilier.

Nijagalet et al. menemukan bahwa penerima dengan atresia bilier yang menerima hati donor ibu mengalami tingkat kegagalan cangkok dan retransplantasi yang lebih rendah dibandingkan dengan penerima dari pihak ayah. Ini menunjukkan kemungkinan toleransi kekebalan sekunder terhadap paparan antigen ibu yang tidak diwariskan. Muraji menguraikan penelitian selama sepuluh tahun terakhir tentang teori bahwa microchimerism ibu adalah penyebab atresia bilier, di mana serangan bilier awal disebabkan oleh interaksi limfosit T efektor ibu yang tertanam versus host.

Untuk memvalidasi mekanisme penyakit ini, analisis yang sedang berlangsung sangat penting. Lebih banyak penelitian telah dilakukan tentang polimorfisme genetik yang dapat memengaruhi pasien atresia bilier. Leyva-Vegaet al. menemukan polimorfisme nukleotida tunggal di wilayah 2q37.3 yang terkait dengan atresia bilier. Ini menunjukkan bahwa gen yang terletak di wilayah ini dapat menyebabkan kerentanan terhadap atresia bilier. Dengan menggunakan studi asosiasi luas genom dari varian nomor salinan untuk mengidentifikasi lokus kerentanan pada 61 pasien dengan atresia bilier, Cuiet et al. menemukan sekelompok penghapusan pada 2q37.3, yang menyebabkan penghapusan satu salinan GPC1, yang mengkodekan glypican-1, proteoglikan heparan sulfat yang mengontrol pensinyalan dan peradangan Hedgehog. Analisis fungsional tambahan, termasuk penghapusan morpholino dari salinan GPC1 pada ikan zebra, menunjuk Studi asosiasi luas genom awal menemukan hubungan antara mutasi di lokus 10q24.2 dan atresia bilier pada orang Cina Han. Studi baru

menunjukkan bahwa varian genetik yang umum di gen ADDUSIN-3 meningkatkan kemungkinan terkena atresia bilier.

Hasil bayi dengan atresia bilier dipengaruhi oleh fibrosis bilier yang berkembang pesat terkait atresia bilier. Ini terutama berkaitan dengan kelangsungan hidup hati asli pasien. Sel stelata hati dan fibroblas portal adalah sumber seluler utama myofibroblast penghasil kolagen. Untuk menunjukkan peran mereka dalam model tikus fibrosis bilier yang diinduksi oleh ligasi saluran empedu, Dranoff dan Wells mengkarakterisasi fibroblas portal terisolasi. Melalui penelitian pelacakan garis keturunan sel, Iwaisako et al. menemukan bahwa fibroblas portal adalah prekursor utama miofibroblas dalam empedu yang disebabkan oleh ligasi saluran empedu fibros.

Adanya reaksi duktular proliferasi atau hiperplasia bilier adalah hasil patologis utama atresia bilier intrahepatik, yang membedakannya dari penyebab fibrosis hati nonbilier lainnya. Reaksi duktular ini biasanya terjadi di daerah yang menjembatani fibrosis. Ini menunjukkan bahwa sel-sel ini dapat memainkan peran yang mungkin dalam fibrogenesis atresia bilier. Karakteristik sel reaktif duktular ini mirip dengan progenitor epitel dan sel punca. Analisis imunohistokimia menunjukkan bahwa sel-sel reaktif duktular ini juga mengekspresikan penanda mesenkimal dan epitel. Ini mendorong beberapa peneliti untuk mempertimbangkan kemungkinan bahwa sel-sel epitel duktular ini mungkin berubah menjadi sel mesenkimal yang menghasilkan kolagen.

Daerah pengembangan atresia bilier, yang terkait dengan fibrosis bilier pada atresia bilier yang diinduksi oleh radiasi retrovaskular (RRV) dan atresia bilier manusia, memiliki populasi sel yang lebih besar di dalam dan di dekat reaksi duktular. Di sana, terdapat banyak penanda mesenchymal dan epitel. Kedua sel epitel-mesenkim yang mengekspresikan PROM1

juga mengekspresikan Kolagen-1Adan, dan keduanya dapat berkontribusi pada kumpulan fibroblas portal.

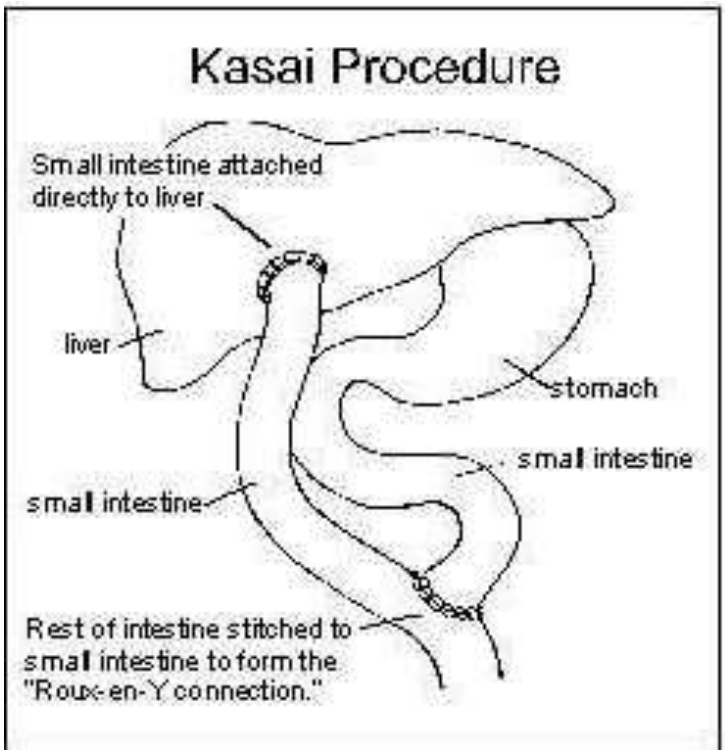
3. Evaluasi diagnosis

Atresia bilier lebih banyak ditemukan pada wanita dan biasanya tidak ada riwayat keluarga yang sama dengan penyakit ini. Namun, penyakit ini mungkin disertai dengan berbagai kelainan kongenital, seperti polisplenia, levokardia, dan atresia intestinal pada tipe sindromik atau tipe fetal. Berat lahir normal dan timbulnya tinja alkoholik yang menetap lebih awal dari kolestasis intrahepatik, bahkan mungkin sejak lahir pada tipe fetal. Pemeriksaan fisik biasanya menunjukkan kondisi yang baik; hepatomegali biasanya besar dan padat. Mengumpulkan tiga porsi tinja setiap hari (porsi pertama dari pukul 06.00 hingga 14.00, porsi kedua dari pukul 14.00 hingga 22.00, dan porsi ketiga dari pukul 22.00 hingga 06.00) dan menyimpannya dalam wadah transparan dan disimpan dalam kantong plastik berwarna gelap dapat digunakan sebagai penyaring tahap pertama. Karena atresia bilier hampir selalu menyebabkan tinja yang mengandung alkohol pada semua porsi tinja, ini dapat digunakan sebagai penyaring tahap pertama. Ketika tinja dikumpulkan, kolestiramin tidak boleh diberikan karena dapat mengikat empedu dan mengganggu hasil pemeriksaan. Dalam pemeriksaan laboratorium, selain nilai bilirubin direk yang meningkat, juga ditemukan peningkatan GGT.

4. Tatalaksana atresia billier

Operasi portoenterostomi Kasai adalah langkah pertama dalam pengobatan atresia bilier. Jika aliran empedu tidak berhasil dan masalah hati terus terjadi, transplantasi hati adalah langkah selanjutnya. Sebagian

besar transplantasi yang dilakukan pada anak adalah hasil dari atresia bilier (50-75 persen). Jika ada kelainan hati yang sudah lanjut, transplantasi hati biasanya dilakukan pada tahun kedua atau mungkin lebih muda. Selain itu, sekuele yang disebabkan oleh kolestasis yang sudah terjadi harus mendapatkan terapi suportif (lihat bab tatalaksana kolestasis).



Gambar 13. Prosedural operasi Kasai

5. Prognosis

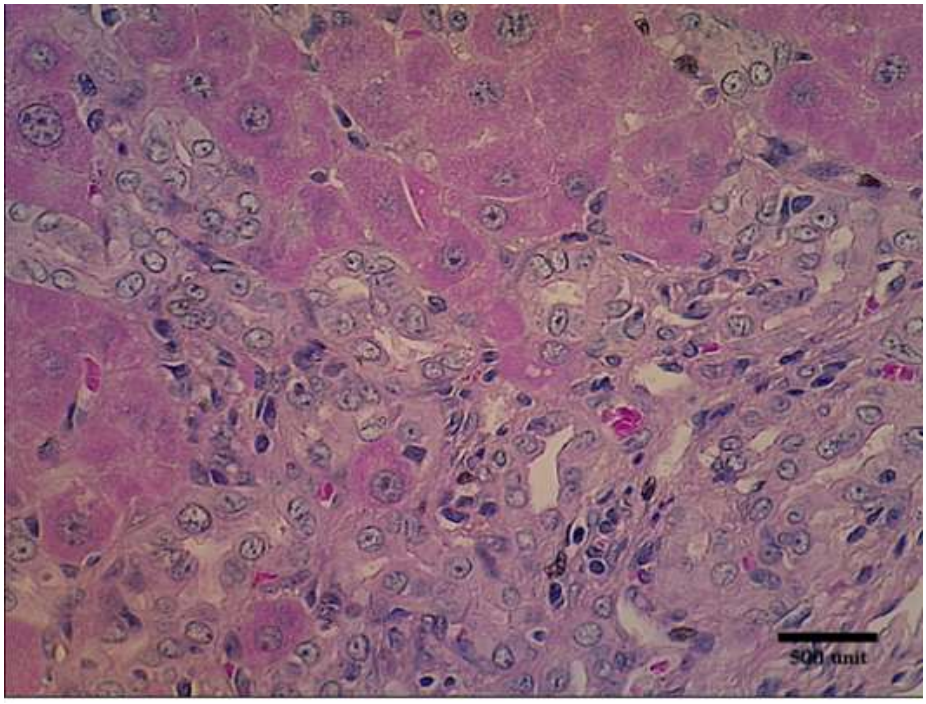
Usia saat operasi menentukan prognosis. Keberhasilan aliran empedu setelah operasi Kasai mencapai 91% jika dilakukan sebelum berusia 60 hari, tetapi turun menjadi 56% jika dilakukan antara 61 dan 70 hari, 31% jika dilakukan antara 71 dan 90 hari, dan hanya 17% jika dilakukan setelah 91 hari. Tahun survival setelah operasi Kasai berhasil mencapai 47–60% dan 10 tahun sebanyak 25-35%, dan ada yang survive tanpa transplantasi

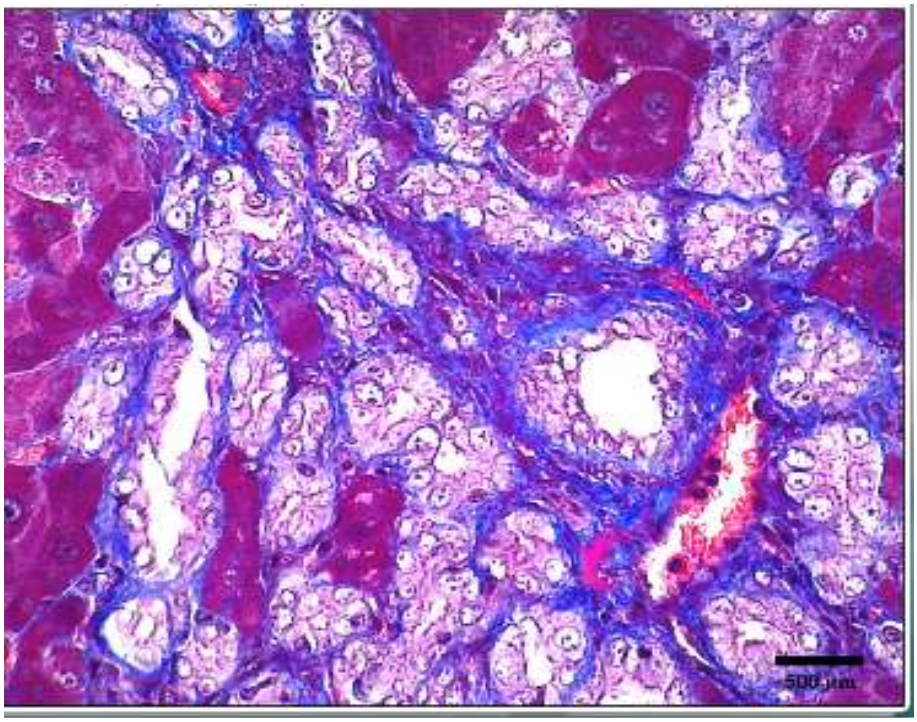
sampai berumur 20-30 tahun tetapi dengan menggunakan obat-obatan yang sesuai. Kolangitis (30–60 persen), hipertensi portal (lebih dari 60 persen), sindrom hepatopulmonal, atau keganasan adalah komplikasi yang mungkin terjadi.168.21 Jika operasi Kasai tidak berhasil mengalirkan empedu, pasien akan mengalami sirosis bilier yang memerlukan transplantasi hati. Ini biasanya dilakukan pada usia sekitar dua tahun, tetapi mungkin juga dilakukan pada usia lebih muda bahkan lebih dari enam bulan."

Usia saat operasi, gambaran makroskopis sistem hepatobilier saat operasi, dan ukuran sisa duktus biliaris sebelum operasi adalah beberapa faktor yang dapat digunakan untuk memprediksi prognosis jangka panjang sesudah operasi portoenterostomi Kasai. Giant cells sinsitial, nekrosis fokal, bridging necrosis, dan kolangitis berhubungan dengan prognosis yang buruk. Adanya empedu di zona 1 dihubungkan dengan prognosis yang baik. Prognosis lebih baik bila tidak ada sirosis, hipertensi portal dan kelainan ekstrahepatik lain, tim ahli bedah yang berpengalaman dan menghilangnya ikterik sesudah operasi. Pada yang tidak dilakukan operasi, biasanya penderita meninggal akibat pendarahan, gagal hati kronik, sepsis atau bronkopneumonia pada sekitar umur dua tahun. Beberapa bayi meninggal pada umur delapan bulan. Gambaran mikroskopis atresia billier Kadar aflatoksin B1 yang sangat tinggi dan pada tingkat lebih rendah aflatoksin B2 ditemukan di jaringan hati dan darah semua neonatus yang menderita atresia bilier. Aflatoksin dapat menyebabkan kerusakan parah pada hepatosit yang menyebabkan hepatitis dan kerusakan pada saluran empedu yang menyebabkan peradangan, perlengketan, dan penyumbatan akhir saluran empedu. Neonatus yang terkena dampak memiliki cacat detoksifikasi genetik yang tidak memungkinkan mereka mendetoksifikasi aflatoksin ini secara tepat waktu

atau efektif. Bayi tersebut memiliki defisiensi glutathione S transferase (GST) M1 yang homozigot.

Sel hati dan sel saluran empedu yang rusak akibat aflatoksin dihilangkan oleh neutrofil elastase dan dengan keterlibatan mediator sistem kekebalan seperti CCL-2 atau MCP-1 , tumor necrosis factor (TNF) , interleukin-6 (IL- 6) , TGF-beta , endotelin (ET) , dan oksida nitrat (NO) . Diantaranya, TGF-beta adalah sitokin pro-fibrogenik terpenting yang dapat dilihat pada sirosis progresif. Aliran keterlibatan kekebalan untuk menghilangkan hepatosit dan kolangiosit yang rusak mengantarkan regenerasi. Namun pada bayi dengan atresia bilier, regenerasinya tidak sempurna, dan mengakibatkan sirosis , karena bayi tersebut mengalami gangguan p53 dan gangguan GSTPi. p53 dan GSTPi bertanggung jawab atas kesetiaan DNA saat regenerasi. Oleh karena itu, bayi-bayi ini mengalami sirosis yang dipercepat dan menuju ke hipertensi portal.





Gambar 14. Gambaran mikroscopis atresia billier dengan pewarnaan hematoksilin Eosin dan masson trichrome (dok. Pribadi)

HEPATITIS

1. Pendahuluan

Gejala khas hepatitis adalah peradangan difus pada jaringan hati. Gejalanya termasuk badan lemah, kencing berwarna seperti air teh pekat, mate, dan seluruh tubuh menjadi kuning. Penyakit ini telah dikenal oleh Hippocrates lebih dari 2000 tahun yang lalu. Pada akhir abad ke-18 dan 19—jauh sebelum Perang Dunia Kesatu—dianggap sebagai suatu kesatuan klinik tersendiri, seperti pada Perang Franco-Prussia dan Perang Saudara antara Amerika Utara dan Selatan. Pada saat itu, hanya dua jenis hepatitis yang dapat menyebabkan epidemi dikenal: Hepatitis Infeksiosa (HI) dan Hepatitis Serum (HS). HI disebut karena virus masuk ke tubuh melalui tinja ke mulut (jalur oral faecal) dengan masa inkubasi antara tiga

hingga enam minggu, sedangkan HS ditularkan melalui darah (parenteral), dengan masa inkubasi antara dua dan enam bulan.

Namun, dengan perkembangan zaman dan kemajuan pemeriksaan internasional, pembagian di atas tidak relevan lagi. Sekarang penyebab hepatitis dapat dibagi menjadi dua jenis: 1. Hepatitis akibat virus Hepatitis yang disebabkan oleh bakteri 2. Hepatitis yang disebabkan oleh obat-obatan Hepatitis juga dapat dibagi berdasarkan perjalanan penyakitnya, yaitu (1) hepatitis akut dan (2) hepatitis kronis.

2. Hepatitis Virus Akut

Hepatitis virus menyebar di seluruh dunia, dan setiap suku bangsa terkena dampak. Kejadiannya diperkirakan 24,2 per 100.000 penduduk per tahun di Amerika Serikat, 36 per 100.000 penduduk per tahun di Inggris, dan 88 per 10.000 penduduk per tahun di Israel Tengah. Sampai saat ini, tidak ada kasus hepatitis virus per 100.000 orang di Indonesia.

a. Hepatitis Virus A (HVA)

Penyebab HVA adalah virus RNA dalam picorna berukuran 27-28 mm yang ditemukan oleh Peinstone pada tahun 1973 dalam tinja pasien. Bentuk virus hepatitis A telah diketahui seperti yang ditunjukkan pada gambar. Hepatitis A Virus—Picornavirus kapsid virus ini terdiri dari 32 kapsomer yang tersusun rapi, dan bentuk virusnya sederhana, tanpa sampul dengan nucleo capsid. Struktur kapsid antigen terdiri dari 4 polipectide, viral protein den, yang diberi tanda VP1 hingga VP4. RNA molekul tunggal di dalam capsid memiliki panjang 8.100 nukleotid dan berat molekul 2,5 kali 108 delton. RNA adalah polyadenylated pada ujung 3', dan pada ujung 5' terdapat protein kecil yang disebut Viral, genomic protein (VP). yang membantu virus memecahkan bus ribosom sitoplasma.

Saat ini, HVA ditanam dalam kultur jaringan. Virus ini tidak sitopatik dan berkembang biak di dalam sitoplasma. Jenis virus picorma, termasuk virus Coxsackie dan polio, memiliki kesamaan ini.

Virus A menyebar melalui tinja mulut (faecar oral routel), yang tercemar oleh makanan dan minuman. Selama masa tunas dari dua hingga enam minggu, virus mereplikasi dalam sel hati dan diekskresi ke dalam usus melalui empedu. Ini dikeluarkan dari tinja mulai sekitar dua minggu sebelum fase ikterik dan satu minggu saat fase ikterik. Dengan demikian, virus A dapat ditemukan di dalam tinja dari akhir masa tunas hingga awal fase ikterik.

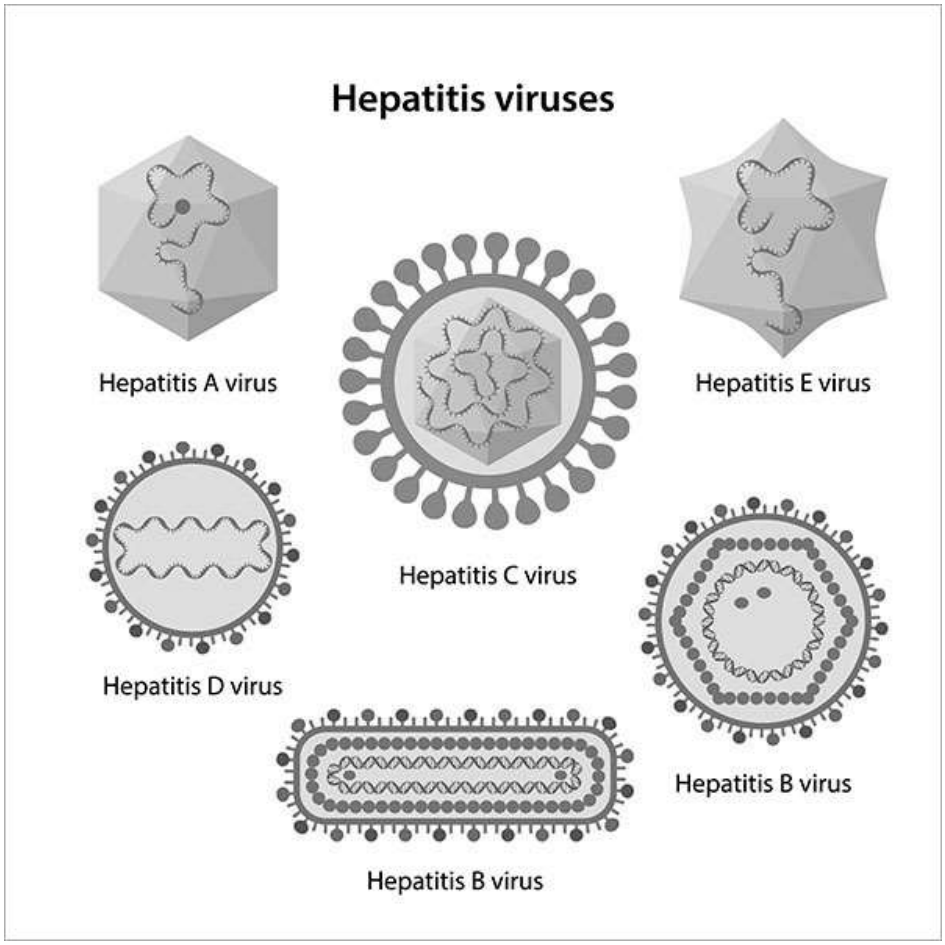
b. Hepatitis Virus B (HVB)

Hepatitis B adalah jenis hepatitis yang paling penting karena dapat menunjukkan berbagai gejala klinis, seperti hepatitis akut, infeksi virus, dan hepatitis kronis, yang dapat menyebabkan sirosis hati atau karsinoma hati primer. Penelitian tentang hepatitis virus B (HVB) meningkat sejak ditemukan Australian Antigen oleh Blumberg et al. tahun 1965, yang kemudian dikenal sebagai hepatitis virus B.

Di seluruh dunia, diperkirakan ada 316 juta pembawa virus, dan sekitar 170 juta dari mereka tinggal di wilayah Asia-Pasifik. Laporan epidemiologi menunjukkan bahwa prevalensi penderita HBSAG positif tinggi di Afrika, Asia Tenggara, dan Indonesia, berkisar antara 6-16%. Tidak ada laporan tentang penderita HBSAG positif di seluruh populasi Indonesia, tetapi penelitian dari setiap sentra pendidikan telah banyak dilaporkan. Sebagai contoh, penelitian terhadap 260 orang dewasa di desa Talang, yang terletak 40 km dari Padang, menemukan 19,5% HBsAG positif dengan RPHA. Pada tahun 200, penelitian terhadap 479 orang di Pulau Air Lombok menemukan 10,6% HBSAG positif dengan RPHA. Namun, situasi di kelurahan Koja Utara-Jakarta Utara menunjukkan

insiden HBSAG dengan RPHA sebanyak 4,8%, meskipun insiden di masing-masing daerah berbeda.

Virus DNA yang dikenal sebagai keles Hepadna adalah penyebab hepatitis B, yang berlangsung dari satu bulan hingga enam bulan. Dengan menggunakan mikroskop elektron, tiga partikel berbeda ditemukan dalam darah pende yang terkena infeksi HVB.ita, yaitu partikel berbentuk bulat dengan diameter 20-22 nm, partikel berbentuk batang dengan diameter kurang lebih 20 nm, dan partikel pan jang 50-250 nm, masing-masing tidak mengandung asam nukleat. Partikel yang mengandung asam nukleat dianggap sebagai irion kengkap HVB dan dikenal sebagai partikel Da.



Gambar 15. Jenis-jenis virus hepatitis

Komponen lapisan luar Hepatitis B disebut HBsAg. Genome HVB, yang merupakan sebagian dari molekul DNA tertentu yang sirkuler, berada di dalam inti. Inti juga mengandung enzim DNA polimerase. Juga ditemukan Hepatitis Be Antigen (HBeAG), yang hanya ditemukan pada orang yang memiliki HBsAg positif. Namun, posisi HBeAg di dalam struktur HVB masih belum jelas. Jika HBeAg positif ditemukan pada penderita, ini merupakan indikasi serologis yang sensitif dan menunjukkan tingkat infektifitas yang tinggi. Oleh karena itu, pemeriksaan HBeAg secara menyeluruh diperlukan untuk menentukan prediksi pasien.

c. Hepatitis Virus C

karena kemajuan teknologi dan pengetahuan Sampai saat ini, ada lima jenis virus hepatitis yang dikenal: virus A, B, C, D, dan E. Hepatitis B adalah yang paling bermasalah baik di tingkat nasional maupun internasional karena dapat menimbulkan berbagai manifestasi klinis. Namun, sejak ditemukan hepatitis pasca-transfusi (HPT) sekitar tahun 1970, yang kemudian dikenal sebagai hepatitis Non-A Non-B dan akhirnya diputuskan untuk diberi nama hepatitis C setelah diketahui jenis virusnya, muncul masalah baru karena dapat menimbulkan berbagai manifestasi klinis. Namun, ketika ditemukan bahwa hepatitis C memiliki gejala yang sama dengan hepatitis B tetapi lebih kronis, perlu dibahas secara umum tentang hepatitis C.

Riwayat Penyakit: Hepatitis pasca-transfusi (HPT) pertama kali ditemukan sekitar tahun 1970, dan dianggap identik dengan hepatitis virus B (HVB). Karena pada saat itu, hanya HVB yang dianggap penyebabnya. Setelah WHO menganjurkan uji saring darah donor terhadap HBsAg pada tahun 1974, kasus HPT memang berkurang, tetapi tidak dapat hilang sama sekali. Meskipun uji saring terhadap HBsAg dengan metode yang paling

peka, ditemukan bahwa sampai 90% kasus HPT disebabkan oleh virus hepatitis A atau virus B, meskipun gejala kliniknya menyerupai kedua penyakit tersebut. Pada saat itu, jenis virus penyebabnya belum diketahui. Oleh karena itu, diputuskan bahwa virus Hepatitis Non-A Non-B kecil lebih kecil daripada virus RNA lainnya. Untuk bertahan hidup dan berkembang biak, mereka memerlukan bantuan dari luar seperti HVB. HD Ag, protein dengan berat molekul 68.000 Dalton, dapat ditemukan pada sediaan biopsi hati atau pada serum dalam episode hepatitis delta akut. Immunofluoresensi dan lokalisasi antigen delta intrahepatik pada inti dan sitoplasma hepatosit, terutama pada inti hepatosit, adalah cara yang dapat digunakan untuk mengidentifikasi antigen ini.

Dengan mikroskop elektron, antigen delta tampak seperti agregat yang tidak spesifik pada inti. Strukturnya bulat dan padat, dengan diameter berkisar antara 20-30 nanometer, dan memiliki tepi yang halus dan batas yang tidak tegas. Gambar ini terkait dengan hepatitis Non-A Non-B (H-NANB). Selain itu, seperti dalam eksperimen simpanse dengan infeksi HVD, terdapat struktur tubuler pada sitoplasma sel hati yang mirip dengan infeksi H-NANB. Kesamaan ini sangat menarik dan memerlukan penelitian lebih lanjut. HVD adalah pseudovirion yang berbeda; itu adalah partikel dengan diameter 35-37 nm yang memiliki antigen delta dan RNA yang sangat kecil. Partikel tersebut dilapisi dengan gambar HBSAG)

d. Hepatitis virus E

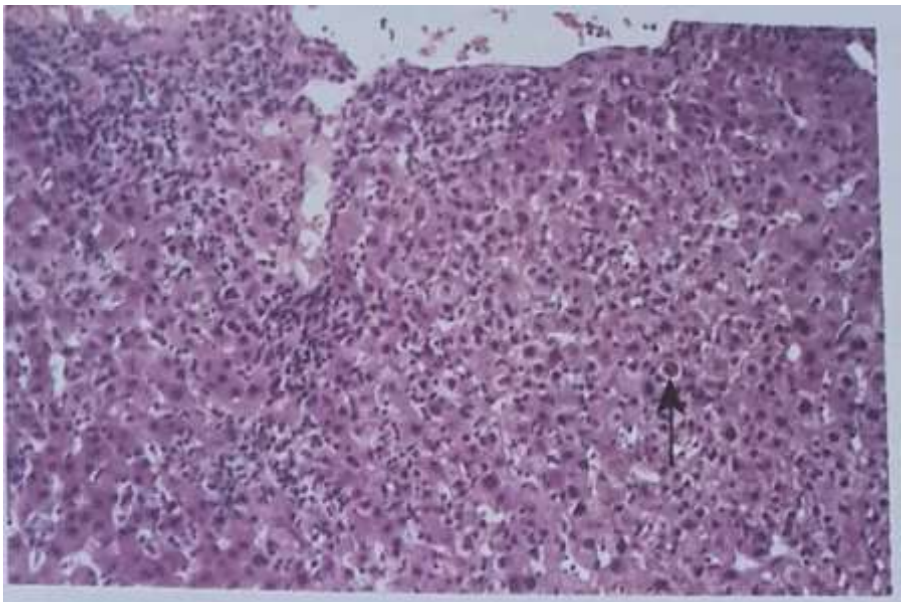
Hepatitis virus E atau hepatitis virus Non-A dan Non-B, ditemukan pada tahun 1974 dan awalnya dianggap penularannya hanya melalui transfusi. Namun, kemudian diketahui bahwa gagasan ini tidak benar, karena hepatitis virus ini juga dapat menular melalui stau oral enteral. Di negara berkembang, transmisi peroral ini lebih sering terjadi karena

sanitasi yang buruk atau kurang, yang sering dikaitkan dengan air yang tidak bersih. Sebagai contoh, epidemi Hepatitis virus Non-A Non-B pernah dilaporkan di Mandalay, Burma pada tahun 1976, di Kasmir pada tahun 1978, dan di Delhi pada tahun 1979, masing-masing. Kejadian-kejadian di atas juga pernah terjadi di Indonesia, yaitu di Kecamatan Cicalengka Kabupaten Bandung pada tahun 1983, dan di Kecamatan Sandai Kabupaten Ketapang Kalimantan Barat pada tahun 1988. Faktor penyebabnya adalah kualitas air yang buruk atau kontaminasi lingkungan. Kedua lokasi tersebut adalah peristiwa yang luar biasa dan berkembang menjadi epidemi. Hasil pemeriksaan petanda serologis dari pasien yang diperiksa di dalam negeri menunjukkan bahwa virus hepatitis Non-A atau Non-B menyebar melalui mulut. Selain itu, sebagian besar serum dikirim ke Atlanta; temuan ini mendukung diagnosia serologi Indonesia.

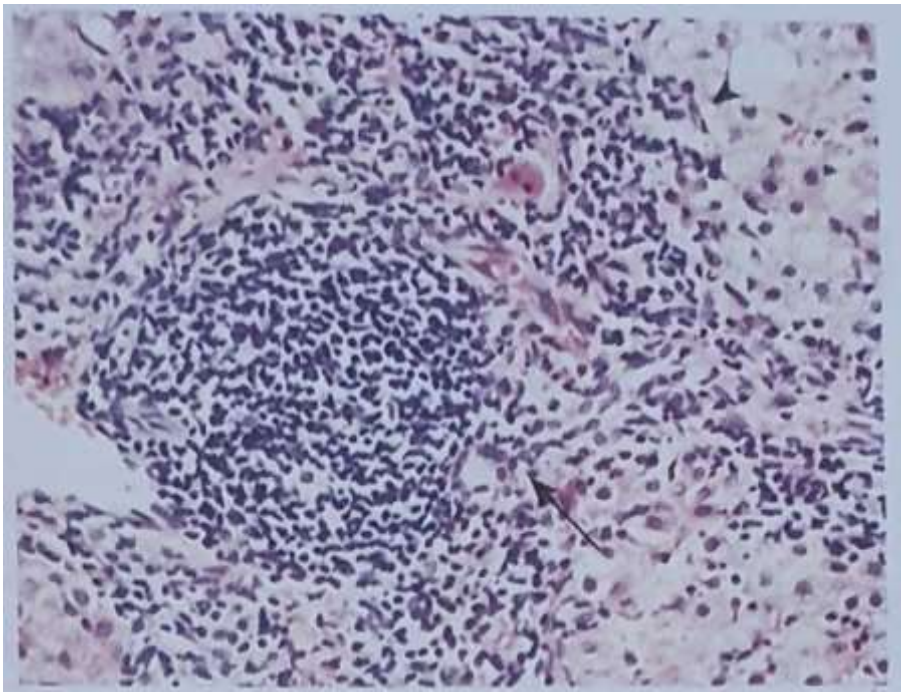
e. Hepatitis Virus G

Penelitian tentang hepatitis virus berkembang pesat sejak Blumberg menemukan antigen yarıg Australia, yang kemudian dikenal sebagai HBAg, pada tahun 1965. Sejauh ini, lima jenis virus yang menyebabkan hepatitis telah ditemukan, dengan hepatitis hati sebagai sasaran utama. Ini adalah hepatitis A, hepatitis B, hepatitis C, hepatitis D, dan hepatitis E. Namun, penelitian terus dilakukan tentang jenis virus yang menyebabkan hepatitis. Bahkan, sebagai hasil dari kemajuan dalam ilmu pengetahuan dan teknologi, virus baru yang menyebabkan hepatitis ditemukan pada tahun 1992, yang disebut hepatitis F virus. Pada pertengahan tahun 1994, golongan flavirus baru yang disebut hepatitis G virus ditemukan, yang hanya dapat dideteksi melalui pemeriksaan Reverse Transcription Polymerase Chain Reaction (RT-PCR). Karena lebih sering menjadi masalah, hepatitis G virus adalah yang paling sering dibicarakan

di simposium atau kongres. Oleh karena itu, sejak perkembangan ilmu pengetahuan dan teknologi, telah diidentifikasi tujuh jenis virus hepatitis.



Gambar 16. Gambaran mikroskopik hepatitis akut (Robbins, 2015)



Gambar 17. Gambaran mikroskopik hepatitis kronik (Robbins, 2015)

PERLEMAKAN HATI NON ALKOHOLIK

1. Pendahuluan

Tahun 1980, Ludwig dan rekan pertama kali menggunakan istilah perlemakan hati nonalkoholik (non-alcoholic steatohepatitis/NASH) untuk pasien dengan gambaran histopatologi hati yang mirip dengan hepatitis alkoholik, meskipun mereka bukan peminum alkohol. Setelah banyak perdebatan, NASH akhirnya diterima sebagai kesatuan klinik. Namun, baru sepuluh tahun kemudian, NASH dan jenis penyakit perlernakan hati metabolik lainnya dikenal dan didiagnosis secara umum di klinik. Sekarang ini, istilah yang disetujui untuk semua spektrum kelainan perlemakan hati metabolik adalah penyakit perlemakan hati nonalkoholik (NAFLD atau non-alkoholic fatry liver disease). Ini karena lebih lengkap daripada NASH, terutama tanpa data histologi. Batasan

nonalkoholik vang yang disetujui untuk menggambarkan NAFLD adalah kurang dari 70 gram etanol per minggu untuk wanita dan kurang dari 140 gram untuk pria. Spektrum NAFLD bervariasi dari penemuan histopatologi perlemakan hati (steatosis), perlemakan dengan peradangan (steatohepatitis), hingga sirosis hati dan penyakit hati stadium akhir. NASH adalah bentuk NAFLD yang paling parah. Saat ini, NAFLD menjadi penting dalam implikasi kliniknya karena: a) merupakan penyebab terbesar peningkatan transaminase di Amerika, b) peningkatan prevalensi kelainan perlemakan hati, dan c) kemungkinan berkembang menjadi karsinoma hepatoselular dan sirosis hati. NASH/NAFLD harus dibedakan dari steatohepatitis yang disebabkan oleh faktor-faktor yang jelas, seperti obat-obatan dan alkohol, yang sering dianggap sebagai NASH sekunder. Saat ini, biopsi hati adalah prosedur diagnosis standar, dan merupakan satu-satunya metode untuk membedakan NASH dari steatosis yang mengalami inflamasi atau tidak.

2. Epidemiologi

Di negara industri, NAFLD dan NASH, jenisnya yang paling parah, telah muncul sebagai salah satu penyakit hati yang signifikan secara klinis. Menurut penelitian yang dilakukan pada populasi dengan menggunakan Uirrasound (US) dan tes faal hati, terlihat bahwa meningkat masing-masing sebesar 17–33% untuk NAFLD dan 5,7–16,5% untuk NASH. NASH telah berkembang menjadi masalah global dan telah dilaporkan di banyak negara seperti Australia, Eropa, Amerika, Jepang, Timur Tengah, dan Asia Tenggara. Penelitian di Depok yang menggunakan ultrasound dan peningkatan transaminase menemukan prevalensi NAFLD sebesar 30,4%, meskipun data tentang prevalensi di Asia Pasifik belum banyak. Namun, kecenderungan adanya peningkatan

populasi, peningkatan prevalensi obesitas.

3. Faktor resiko

a. Sindrom metabolik atau resistensi insulin (RI) Sindrom metabolik atau resistensi insulin (RI) terdiri dari lima tanda klinis: hipertensi, obesitas sentral, kenaikan gula darah saat puasa, hipertrigliseridemia, dan rendahnya densitas lipoprotein (HDL). Resistensi insalin sekarang diketahui memainkan peran penting dalam patofisiologi NAFLD. Bahkan pada pasien NAFLD yang memiliki berat badan normal dan toleransi gula darah normal, Bl juga ditemukan. Banyak studi menunjukkan bahwa perlemakan hati adalah bagian hati dari sindrom metabolik, meskipun lokasi asal dan penyebab resistensi insulin belum jelas. NASH lebih sering ditemukan pada pasien NAFLD dengan sindrom metabolik.

b. Obesitas: Sebagian besar pasien NAFLD memiliki obesitas atau berat badan berlebih, tetapi dapar juga ditemukan pada pasien dengan berat badan normal. Seperti yang ditunjukkan oleh sejumlah penelitian, prevalensi obesitas pada NAFLD berkisar antara 57 dan 93%. Ada kemungkinan bahwa ada hubungan antara kondisi ini dan perlemakan hati. Sebagai hasil dari penelitian yang kami lakukan di Depok, Jawa Barat, kami menemukan bahwa obesitas memiliki odds ratio (OR) 4,8, yang merupakan nilai tertinggi untuk takror risiko NAFLD. Sejumlah zat roksik seperti tumor necrosis factor (TNE a, resistin, leptin, dan asam lemak bebas) berhubungan dengan resistensi insulin dan mungkin terkait dengan diabetes melitus tipe 2. Mereka sekarang dikenal sebagai zat roksik dalam sel adiposa. Adiponektin sekarang dikenal sebagai peptida yang dibuat oleh sel adiposit dan kadarnya menurun pada orang yang obesitas. Adiponektin mengurangi perlemakan hati dan meningkatkan sensitivitas insulin pada percobaan di hewan. Diakui bahwa distribusi lebih penting

daripada lemak total.

Lemak viseral, bukan lemak total, merupakan indikator penting untuk perlemakan hati serta hiperinsulinemia, penurunan ekstraksi insulin hati, dan resistensi insulin perifer. Adipositas sentral dapat terjadi pada pasien NAFLD yang kurus. Ini menunjukkan bahwa faktor genetik mungkin terlibat dalam beberapa pasien NAFLD yang tidak obesitas.

4. Patogenesis

Dewasa ini memiliki banyak bukti NAFLD (steatosis dan NASH), yang sangat erat berhubungan dengan resistensi insulin (RI). Pada studi yang melibatkan pasien dengan NASH, kelompok sebar dengan usia dan jenis kelamin yang sama menunjukkan sekresi insulin yang lebih tinggi dan sensitivitas insulin yang menurun. Pada studi lain, RI yang diukur dengan model homeostatik (HOMA-IR) ditemukan pada 65 (98%) dari 66 pasien NASH, dan sindrom metabolik ditemukan pada 55 (87%) dari 63 pasien. RI juga ditemukan pada orang kurus (tetapi dengan obesitas sentral) dan obes. Sindrom metabolik meningkatkan risiko fibrosis lanjut.

RI disertai dengan gangguan supresi lipolisis perifer oleh insulin, yang menyebabkan lebih banyak asam lemak bebas (FFA) yang diangkut ke hati. Selanjutnya, hati akan beradaptasi dengan bexudasi asam lemak mitochondrial, reesterifikasi asam lemak bebas menjadi trigliserida, dan diekspor sebagai VLDL (lipoprotein dengan tingkat densitas yang sangat rendah). Steatosis hari terjadi ketika jumlah FFA yang dikirim atau dihasilkan melebihi kemampuan hati untuk mengoksidasinya atau mengeksporoya sebagai VLDL. RI ada pada perlemakan hari dan NASH. Sebagian besar orang setuju bahwa ada kelainan patofisiologi tambahan yang diperlukan untuk perkembangan NASH (hipoteza dua hit). Dalam penelitian yang dilakukan pada hewan, jaringan endokrin diperoleh; stres

oksidatif, yang menyebabkan peroksidasi lipid dalam organel intraselular, merupakan salah satu komponen yang bertanggung jawab atas cedera hati. Sebagai perbandingan dengan pasien dengan perlemakan hati saja, sebuah studi menunjukkan bahwa pasien NASH memiliki kadar penanda stres oksidatif yang lebih tinggi, yaitu serum noredoloin. Setelah perlemakan hati berubah menjadi NASH melalui berbagai mekanisme, seperti roksasitas besi, aktivitas sitokrom P450 yang meningkat, dan cedera melalui tarnens factor, peroksidasi lipid hepatosit meningkat.

5. Fungsi sitokin

Kadar TNF-a meningkat pada pasien NASH. Kadar TNFer di jaringan lemak dan hati terkait dengan berat penyakit han dan resistensi insulin pada individu obesitas. Kedua keadaan tersebut akan diperbaiki melalui penelitian hewan yang menggunakan zat yang menghambat aktivitas TNF-a pada tikus gemuk.

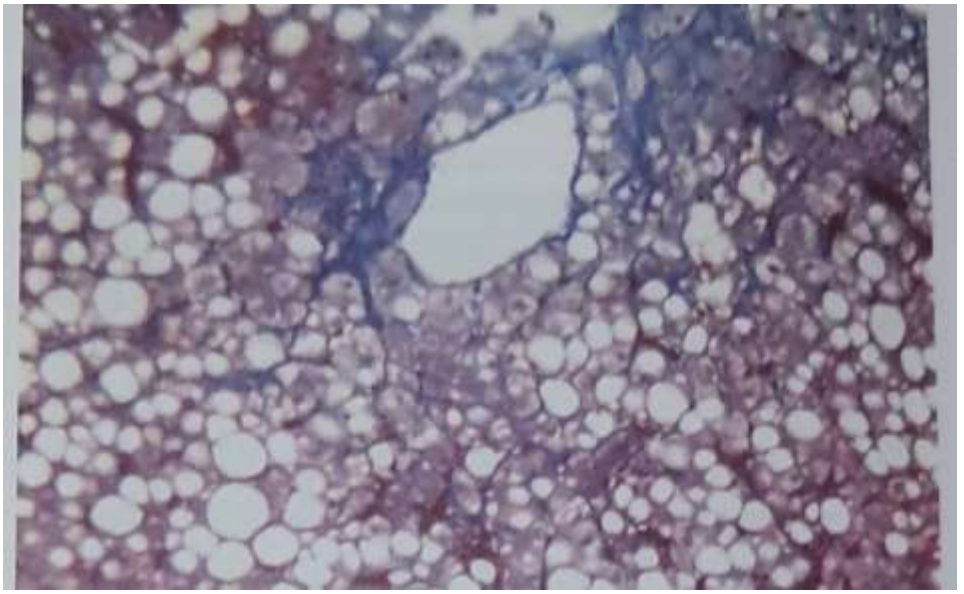
6. Toksisitas lipid

Peningkatan asupan FFA dapat menyebabkan efek sitotoksik langsung terhadap sel hati yang memiliki kelebihan asam lemak. Ide tentang toksositas selular yang disebabkan asam lemak masih ambigu dan melibatkan berbagai mekanisme. Peroksidasi lipid asam lemak tak jenuh adalah mekanisme tidak langsung yang penting.

7. Gambaran klinis

Di Amerika Serikat, NAFLD terutama didiagnosis pada orang dewasa berusia empat puluh hingga lima puluh tahun dengan kenaikan transaminase yang ditemukan secara kebetulan. Akibatnya, pemeriksaan lebih lanjut diperlukan sampai diagnosis dibuat. Hipertensi, bersama

dengan obesitas, diabetes melitus, dan hiperlipidemia, jelas terkait dengan penyakit rheumatoid arthritis (RI). Pasien dengan hipertensi biasanya tanpa gejala dan dirujuk karena peningkatan transaminase. Diduga karena distensi kapsul hati, sebagian pasien mengeluh kelelahan dan rasa tidak nyaman di abdomen kanan atas. Pada pemeriksaan fisik, tidak ditemukan adanya tanda-tanda penyakit hati menahun, tetapi pada pemeriksaan awal, setengah dari subjek menunjukkan hepatomegali. 15–68% pasien kamus mengalami hipertensi, obesitas abdominal, dan berat badan berlebih.



Gambar 18. Gambaran mikroskopik perlemakan hati (Robbins, 2015)

KARSINOMA HATI

A. Tumor Jinak Hati

Selain kista hati, tumor hati jinak yang paling umum adalah angioma, juga dikenal sebagai angioma kavernosa. Tumor ini dapat ditemukan pada semua usia, tetapi lebih sering ditemukan pada wanita. Itu dapat berupa lesi satu atau lebih, dan biasanya tidak menunjukkan gejala apa pun. Mereka paling sering ditemukan di segmen posterior lobus kanan (6 atau 7) dengan ukuran lebih dari 3 cm. Tumor yang disebut giant hemangioma, yang berdiameter lebih dari 6 cm, sangat jarang ditemukan. Tidak ada risiko perdarahan spontan, dan reseksi hanya dilakukan jika tumor menyebabkan keluhan yang signifikan.

1. Adenoma pada hati

Dibandingkan dengan hemangioma, tumor jinak dengan diameter 10 cm saat didiagnosis lebih jarang ditemukan. Penggunaan kontrasepsi oral sebagian besar bertanggung jawab atas tumor ini. Risiko juga meningkat dengan penggunaan kontrasepsi oral yang lebih lama dan pada umur lebih dari 30 tahun.

Sangat jarang terjadi pada pria, dan penggunaan steroid anabolik dikaitkan dengan tumor. 30% kasus adenoma memiliki ruptur spontan, terutama selama menstruasi atau kehamilan. Degenerasi ganas juga dapat terjadi. Patofisiologi dari semua fenomena di atas belum diketahui dengan jelas. Pada 25% kasus, nyeri perut muncul, biasanya akibat perdarahan internal. Regresi adenoma dapat terjadi ketika kontrasepsi oral dihentikan, tetapi reseksi adalah terapi terbaik untuk adenoma hepatik.

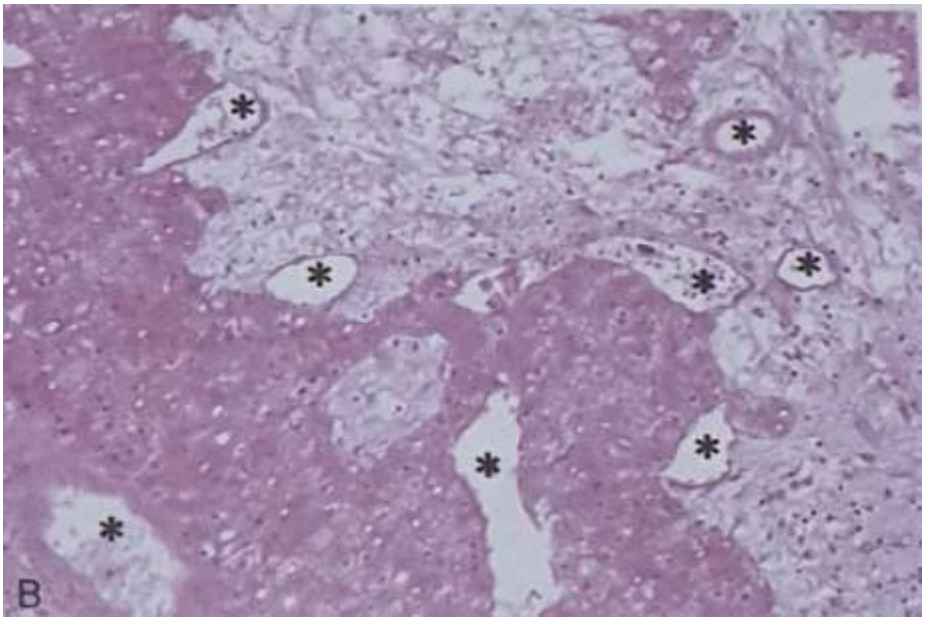


Foto 19 Gambar mikroskopik adeno hepatik (Robbins, 2015)

2.Hipoplasia fokal nodular (FNH)

Tumor jinak ini bulat, tidak berkapsul, dan biasanya memiliki parut pada pembuluh darah sentral. Sekat fibrotik (septae) menyebar dari parut dengan pola jeruji. Di antara septae terdapat nodul hepatosit atau pintalan. Saluran empedu, atau dukut, sel Kupffer, dan sel inflamasi kronik dapat ditemukan di dalam jaringan tumor. FNH dianggap sebagai hasil dari respons jaringan yang hiperplastik terhadap malformasi arteri kongenital. Dibandingkan dengan hemangioma, tumor ini lebih sering daripada adenoma. Lebih dari sembilan puluh persen kasus terjadi pada wanita.

Mereka biasanya didiagnosis pada usia dua puluh hingga enam puluh tahun. Kontrasepsi oral dapat mempercepat pertumbuhan tumor. Pada FNH, tidak ada reseksi yang diperlukan.

B. Tumor Ganas hati

Kasus metastasis hati lebih sering ditemukan di negara maju dengan tingkat endemisitas infeksi HBV dan HCV rendah. Karsinoma kolon, gaster, pankreas, payudara, dan paru adalah yang paling banyak menyebabkan metastasis, disusul oleh karsinoma esofagus, ginjal, dan tumor urogenital lainnya. Hanya 2% cedera adalah multipel. Kedua lobus lebih sering terkena penyakit metastasis.

Karsinoma hepatoseluler (hepatocellular carcinoma HCC), yang merupakan tumor ganas primer hati yang paling umum (lebih dari 85%), sedangkan kolangiokarsinoma (cholangiocarcinoma CC) sekitar 10%, dan tumor ganas lainnya sekitar 5%. Karsinoma fibrolamelar pada hepatoblastoma, atau HCC, adalah tumor ganas yang berasal dari hepatosit. Karsinoma fibrolamelar, varian HCC yang berkembang secara bertahap, ditemukan pada pria dan wanita dewasa muda tanpa sirosis hati atau riwayat penyakit hati sebelumnya.

Nyeri perut yang disebabkan oleh pertumbuhan tumor adalah keluhan paling umum. Kadar AFP serum normal, tumor inu soliter di lobus kiri. Ada lapisan pada jaringan ikat yang merekat pada hepatosit neuplastik, seperti yang ditunjukkan oleh mikroskop tumor ini.

Pengenalan tumor ini sangat penting karena sekitar 50% dari kasus yang masih dapat diperiksa saat didiagnosis Kolangiokarsinoma (CC) adalah tumor ganas yang berasal dari epitel saluran empedu (adenokarsinoma), yang memiliki tanda klinis tersering ikterus dan sulit untuk diobati. Sarkoma hati, dalam bentuk apa pun, bersifat resisten terhadap pengobatan (tidak dapat disembuhkan). Faktor risiko lainnya termasuk primary sersing cholangitis (PSC), investasi cacing hati, kolitis ulseratif kronik, penyakit kistik kongenital, dan kista duktus koledokus. Selain itu, tumor CC berada di hilus atau bifurkasi duktus hepatikus.

Sebagian besar CC tidak dapat direseksi lagi saat didiagtionis, sehingga hanya terapi paliatif dengan drainase obstruksi (baik secara endoskopik, perkutan, atau bedah).

1. Karsinoma hati

HCC meliputi 5.6% dari seluruh kanker kausus pada manusia. Ini juga menempati peringkat ke-5 untuk laki-laki dan ke-9 untuk perempuan sebagai kanker tersering di dunia, setelah kanker kolorektal dan kanker lambung, dan peringkat ke-3 untuk kanker sotem saluran cerna. Tingkat kematian Iraio (antara mortalitas dan inaiden) HCC jugs ampat tingo berada di urutan kedua setelah kanker pankreas. Di Durua, terdapat tiga kelompok geografis berdasarkan tingkat kekerapan HCC: rendah (kurang dari 10 kanal dan 3 kamas), menengah (hingga 10 kanal), dan tinggi (hingga 10 kasus per 100.000 penduduk). Di Eropa Utara, Amerika Tengah, Australa, dan Selandia Baru, kekerapan teringi tertinggi, sedangkan di Asia Timur, Tenggara, dan Afrika Tengah tertinggi.

Sekitar 80% kasus HCC di dunia terjadi di negara sedang berkembang seperti Asta Timur dan Ash Tengara serta Afrika Tengh (Sub-Sahara), yang dikenal memiliki tingkat hepatitis virus yang tinggi. Infeksi HCV terkait dengan frekuensi di negara maju dengan tingkat kekerapan HCC rendah atau menengah. Data yang dikumpulkan dari registrasi kanker tertentu di seluruh dunia menunjukkan bahwa prevalensi HCC meningkat di banyak negara maju, sedangkan di negara berkembang justru menurun. Ini mungkin karena meningkatnya seroprevalensi infeksi HCV di negara maju dan hasil upaya untuk menghilangkan faktor infeksi HBV di negara berkembang.

HCC jarang ditemukan pada usia muda, kecuali di daerah di mana infeksi HBV sering terjadi dan transmisi HBV perinatal sering terjadi.

Pasien HCC umumnya 10-20 tahun lebih muda di wilayah dengan kekerapan HCC tinggi daripada di wilayah dengan kekerapan HCC rendah. Ini dapat dijelaskan antara lain oleh fakta bahwa infeksi HBV—salah satu penyebab utama HCC—banyak ditularkan pada masa perinatal atau masa kanak-kanak, dan HCC kemudian muncul setelah 2-3 tahun.
Kasus HCC laki-laki jauh lebih banyak (24 kali lipat) daripada perempuan di seluruh populasi. Rasio antara laki-laki dan perempuan untuk kasus HCC dapat mencapai 8 banding 1. Tidak jelas apakah ini karena laki-laki lebih rentan terhadap tumor atau karena mereka lebih rentan terhadap faktor risiko HCC seperti virus hepatitis dan alkohol.

virus hepatitis B, Banyak bukti epidemiologis, klinis, dan eksperimental menunjukkan korelasi kuat antara infeksi HBV yang berkelanjutan dengan timbulnya HCC. Mayoritas wilayah yang hiperendemik HBV menunjukkan kekerapan HCC yang tinggi. Pengidap infeksi HBV kronis di Taiwan memiliki risiko HCC 102 kali lebih tinggi daripada orang tanpa infeksi. Selain itu, setelah vaksinasi HBV universal diberikan kepada anak-anak, ditemukan bahwa tingkat HCC yang terkait dengan HBV jelas menurun. Karena infeksi HBV pada usia dini dapat menyebabkan persistensi atau kronisitas, usia saat terjadi infeksi merupakan faktor risiko penting.

Inflamasi kronis, peningkatan proliferasi hepatosit, integrasi HBV DNA ke dalam DNA sel pejamu, dan aktivitas protein tertentu HBV yang berinteraksi dengan gen pejamu adalah beberapa faktor yang dapat menyebabkan karsinogenesitas HBV terhadap hati. Pada dasarnya, tingkat karsinogenesis hati ditentukan oleh pergeseran hepatosit dari kondisi inaktif (quiescent) menjadi sel bereplikasi yang aktif. Siklus sel dapat diaktifkan secara tidak langsung melalui kompensasi proliferatif yang menanggapi nekro-inflamasi sel hati, atau akibat overekspresi beberapa

gen vang yang diubah oleh HBV. Infeksi HBV dengan pajanan agen onkogenik lain seperti aflatoksin dapat menyebabkan HCC tanpa menyebabkan sirosis hati. Beberapa promoter selular atau viral tertentu yang teraktivasi oleh gen-x HBV (HBx) dapat menyebabkan HCC. Ini mungkin karena akumulasi protein vang disandi HBx dapat mempercepat proliferasi hepatosit. Dalam kasus ini, mekanisme perlindungan dari apoptosis sel gagal menghentikan proliferasi hepatosit yang berlebihan oleh HBx. Diperkirakan genotipe HBV memiliki kapasitas yang berbeda untuk mengubah bagaimana penyakit berkembang. Genotipe B memiliki relevansi klinis yang lebih jelas. Dibandingkan dengan genotipe C, genotipe B dikaitkan dengan serokonversi HBeAg yang lebih awal, progresi ke sirosis yang lebih lambat, dan lebih jarang berkembang menjadi HCC.

virus hepatitis C, Faktor risiko utama untuk HCC adalah HCV; prevalensi anto HCV sekitar 30% pada kasus HCC di Cina dan Afrika Selatan, sedangkan di Eropa Selatan dan Jepang 70-80%. Menurut meta-analisis dari 32 penelitian kasuskelola, pengidap infeksi HCV memiliki risiko HCC 17 kali lipat dibandingkan dengan bukan pengidap. Selain itu, koeksistensi infeksi HCV yang berkelanjutan, infeksi HBV atau konsumsi alkohol menyumbang 20% kasus HCC. Di negara-negara yang hiperendemik HBV seperti Taiwan, anti-HCV lebih banyak ditemukan pada kasus HCC dengan HBsAg-negatif daripada yang positif. Selain itu, ditemukan bahwa pada kasus HCC dengan HBsAg-negatif, HCV RNA lebih banyak ditemukan dalam serum dan jaringan hati daripada pada kasus dengan HBsAg positif. Ini menunjukkan bahwa infelosi HCV adalah faktor penting dalam pembentukan HCC pada pasien yang bukan pengidap HBV. Dalam kasus di mana transfusi darah dengan anti-HCV positif menyebabkan penyakit hati, waktu antara transfusi darah dan terjadinya

HCC dapat mencapai 29 tahun. Aktivitas nekroinflamasi kronik dan sirosis hati diduga menyebabkan hepatokarsinogenesis akibat infeksi HCV.

Risiko sirosis hati, Lebih dari 80% kasus HCC disebabkan oleh sirosis hati (SH), faktor risiko utama HCC di dunia. HCC menyebabkan 3–5 persen pasien SH meninggal setiap tahun. Setelah pemeriksaan, ditemukan bahwa 20–80% pasien SH menderita HCC. Adanya HCC dapat ditemukan pada 3–10% dari SH mikronodular dan 60-80% dari SH makronodular. Jenis kelamin laki-laki, peningkatan kadar AFP serum, tingkat penyakit, dan aktivitas proliferasi sel hati yang tinggi adalah prediktor utama HCC pada SH.

Apitoksin, Jamur Aspegilis menghasilkan mikotoksin yang disebut Aflatoksin B1 (AFB1). AFB I telah terbukti bersifat karsinogen melalui penelitian pada hewan. Metabolit AFB 1, AFB 1-2-3-epokosid, adalah karsinogen utama dan kelompok aflatoksin yang memiliki kemampuan untuk mengikat dengan DNA dan RNA. Kemampuan AFB 1 untuk mengubah kodon 249 gen supresor rumor p53 adalah salah satu mekanisme hepatokarsinogenesisnya. Ada korelasi kuat antara morbiditas dan mortalitas HCC dan pajanan aflatoksin dalam dier dengda. Ini ditunjukkan oleh beberapa penelitian yang menggunakan biomarker di Mozambik, Afrika Selatan, Swaziland, Cina, dan Taiwan. Risiko relatif untuk HCC hanya dengan aflatoksin adalah 3.4. Risiko relatif untuk infeksi HBV jangka panjang adalah 7 dan meningkat menjadi 59 ketika konsumsi aflatoksin ditambahkan.

BMI, Dalam penelitian kobort prospektif yang dilakukan selama 16 tahun pada lebih dari 900,000 orang di Amerika Serikat, ditemukan bahwa pada kelompok dengan berat badan tertinggi (IMT 15-409) dibandingkan dengan kelompok dengan berat badan normal (IMT). Seperti yang diketahui, obesitas adalah penyebab utama nonalcoholic fatty liver

disease (NAFLD), khususnya nonalcoholic steatohepatitis (NASH), yang dapat menyebabkan sirosis hati dan kemudian mengarah ke HCl.

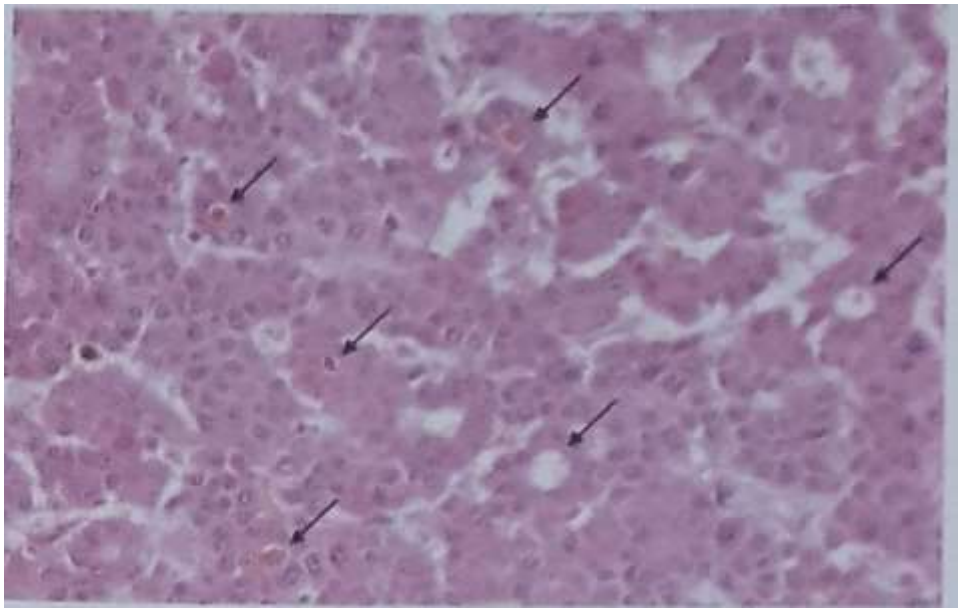
Diabetes melitus, Melalui penyebab perlemakan hati dan steatohepatitis non-alkoholik (NASH), diabetes mellitus telah lama dianggap sebagai faktor risiko baik untuk penyakit hati kronik maupun hipertensi kongenital (HCC). Selain itu, diabetes mellitus dikaitkan dengan peningkatan kadar insulin dan faktor insulin mirip grouth (IGF), yang merupakan faktor risiko kanker. Banyak penelitian, termasuk penelitian kasuskelola oleh Hassan et al., menemukan bahwa dari 115 kasus HCC dan 230 pasien non-HCC, perbandingan aneh DM adalah 4.3, meskipun fakta bahwa sebagian besar kasus DM sebelumnya telah dikaitkan dengan sirosis hati. Dalam penelitian köhört besar yang dilakukan oleh El Serag et al., yang melibatkan 173,643 pasien DM dan 650,620 pasien bukan-DM, ditemukan bahwa insiden HCC pada kelompok DM lebih dari dua kali lipat dibandingkan dengan kelompok bukan-DM. Selain itu, insiden meningkat seiring dengan lamanya pengamatan, yang berkisar antara kurang dari lima tahun hingga lebih dari sepuluh tahun. Dengan angka risiko 2,16 (CI 95%-1.86-2.52, $p<0.0001$), DM merupakan faktor risiko HCC tanpa memandang umur, jenis kelamin, atau ras.

Alkoholisme, Meskipun alkohol tidak bersifat mutagenik, penunum berat alkohol (lebih dari 50 hingga 70 g per hari dan berlangsung lama) berisiko menderita HCC karena sirosis hati bik Afrika Selatan yang alkoholik. Etek karsinogenik tidak terbukti.

Integrasi DNA HBV di dalam kromosom sangat berbeda. Oleh karena itu, HBV memiliki kemampuan untuk bertindak sebagai racun insersional non selektif. Translokasi, duplikasi rerbalik, penghapusan (delesi), dan rekombinasi adalah beberapa proses yang sering terjadi setelah integrasi.

Perubahan ini dapat disebabkan oleh hilangnya gen-gen supresi tumor dan gen-gen selular penting lainnya. Sebagai hasil dari analisis Southern blot, sekuen HBV yang telah terintegrasi ditemukan di dalam jaringan tumor atau HCC. Mereka tidak ditemukan di luar jaringan tumor. Produk gen X HBV, yang biasanya disebut HBx, memiliki kemampuan untuk mengaktivasi transkripsi sejumlah gen selular yang berkaitan dengan kontrol pertumbuhan. Ini menunjukkan bahwa HBx mungkin terlibat dalam hepatokarsinogenesis yang disebabkan oleh HBV.

Hubungan antara pajanan AFBI dalam diet dan mutasi pada kodon 249 dari p53 ditemukan di wilayah endemik HBV yang bersifat dose-dependent. Murasi ini hanya terjadi pada HCC dan tidak memerlukan integrasi HBV ke dalam DNA tumor. Sekitar 30% kasus HCC di seluruh dunia mengalami mutasi gen p53. Frekuensi dan jenis mutasi berbeda menurut lokasi geografis dan etiologi tumor. Infeksi HCV kronik dapat menyebabkan HCC ser, yang biasanya muncul sebelum sirosis dan berlangsung selama bertahun-tahun. Ini menunjukkan bahwa cedera hati kronik, diikuti oleh regenerasi dan sirosis, memainkan peran penting dalam proses hepatokarsinogenesis oleh HCV. Selain itu, ada hubungan antara mekanisme karsinogenesis HCC dan peran telomerase, insulinlike growth factors (IGF), dan insulin receptor substrate 1 (IRS1). Sementara itu, untuk proliferasi HCC, faktor yang diduga berperan penting adalah vascular endothelial growth factor (VEGF) dan basic fibroblast growth factor (bFGF), keduanya berperan



Gambar 22. Gambaran mikroskopik karsinoma hepatis (Robbins, 2015)

DAFTAR PUSTAKA

1. Victor P. Eroschenko Terbitan: (2003); Atlas histologi di Fiore dengan korelasi fungsional. EGC. Jakarta.
2. Anthony L. Mescher. 2017. Histologi Dasar Junqueira Teks dan Atlas. Terbitan: EGCjakarta.
3. Pratiwi Soesilowati, 2020. Histologi kedokteran dasar. Penerbit airlangga university press. Surabaya.
4. Frank Netter Atlas Anatomi Manusia ; 2020. Edisi, 7th edition; ISBN, 978-981-4666- 930 ; Penerbit, Elsevier. Jakarta.
5. Jessica A. Zagory, Marie V. Nguyen, and Kasper S. Wang. 2015. Recent advances in the pathogenesis and management of biliary atresia. Wolters Kluwer Health.
6. Krupa R. Mysore, Benjamin L. Shneider, and Sanjiv Harpavat. 2019/ Biliary Atresia asa Disease Starting In Utero: Implications for Treatment, Diagnosis, and Pathogenesis. JPGN, Volume 69, Number 4,
7. Wehrman A, Waisbourd-Zinman O, Wells RG. Recent advances in understanding biliary atresia. F1000Res 2019;8:pii: F1000.
8. Bezerra JA, Wells RG, Mack CL, et al. Biliary atresia: clinical and research challengesfor the twenty-first century. Hepatology 2018;68: 1163–73.
9. Shneider BL, Brown MB, Haber B, et al. A multicenter study of the outcome of biliaryatresia in the United States, 1997 to 2000. J Pediatri, 2006;148:467–74
10. Wen‑Jun Shen, Gong Chen, Min Wang, Shan Zheng.2018. Liver fbrosis in biliary atresia. world Journal of Pediatrics.
11. Powell JE, Keffl er S, Kelly DA, Green A. Population screening for neonatal liver disease: potential for a community-based programme. J Med Screen 2003; 10: 112–16.

12. Aydin, M.M.; Akcali, K.C. Liver fibrosis. Turk J. Gastroenterol. 2018, 29, 14–21.
13. Seki, E.; Schwabe, R.F. Hepatic inflammation and fibrosis: Functional links and keypathways. Hepatology 2015, 61, 1066–1079.
14. Knolle, P.; Wohlleber, D. Immunological functions of liver sinusoidal endothelial cells.Cell. Mol. Immunol. 2016, 13, 347–353.
15. Wen-Ce Zhou, Quan-Bao Zhang, Liang Qiao. 2014. Pathogenesis of liver cirrhosis.World J Gastroenterol 2014 June 21; 20(23): 7312-7324
16. aveau S, Perlemuter G, Balian A. [Epidemiology and natu□ral history of cirrhosis].Rev Prat 2005; 55: 1527-1532
17. Asrani SK, Larson JJ, Yawn B, Therneau TM, Kim WR. 2013. Underestimation of liver-related mortality in the United States. Gastroenterology 2013; 145: 375-82.e1-2
18. Ferrell L. 2000. Liver pathology: cirrhosis, hepatitis, and primary liver tumors. Updateand diagnostic problems. Mod Pathol 2000; 13: 679-704
19. oupon R, Chazouilleres O, Corpechot C, Chrétien Y. De□velopment of autoimmune hepatitis in patients with typical primary biliary cirrhosis. Hepatology 2006; 44: 85-90.
20. Kotb, Magd A (September 2014). "Nuetrophil Elastase Mediated Damage in Infants with Extrahepatic Biliary Atresia: A Prospective Cohort Study" (PDF). The Medical Journal of Cairo University. 82 (2): 233–237.
21. Kotb, Magd A. (March 2015). "Evidence of Disruption of p53 and Glutathione S Transferase Pi in Extrahepatic Biliary Atresia in Association with Neutrophil Elastase" (PDF). The Medical Journal of Cairo University. 83 (1): 201–205.
22. Bataller R, Brenner DA. Liver fibrosis. J Clin Invest. 2005 Feb;115(2):209-18. doi: 10.1172/JCI24282. Erratum in: J Clin Invest. 2005 Apr;115(4):1100. PMID: 15690074; PMCID: PMC546435.

TENTANG PENULIS

Penulis adalah salah seorang dosen tetap di Fakultas Kedokteran Universitas Swadaya Gunung Jati. Menjadi dosen mulai tahun 2008. Bidang ajar yang diampu penulis adalah etika & hukum kedokteran dan histologi kedokteran.

Penulis merupakan Alumni Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia pada tahun 1996, dan mengambil Magister Hukum Kesehatan di Universitas Swadaya Gunung jati tahun 2012 dan magister Kesehatan reproduksi di Universitas Muhammadiyah Jakarta tahun 2017. Sekarang masih proses perkuliahan di Program studi doktoral Ilmu Biomedis Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia.

Saat ini penulis aktif membuat buku untuk perkuliahan diantaranya adalah Regulasi Rumah sakit Pendidikan(2013), Etika kedokteran sebuah pengantar(2014), Permasalahan Etika Kedokteran, kasus dan permasalahannya(2015), Tinjauan etika kedokteran terhadap epidemiologi HIV/AIDS(2016), Kepatuhan berobat pada ODHA (2018) dan histologi sistem reproduksi manusia(2020).