

Liver Cirrhosis: Pathophysiology, Diagnosis, and Management

Baiq Nadya Putri Maharani¹, Aulia Dwi Hendriani², Putu Wika Pramesti Iswari²

¹Medical Education Study Program, Faculty of Medicine, Universitas Mataram, Mataram, West Nusa Tenggara, Indonesia;

²Archipelago Medicine, Faculty of Medicine, Universitas Mataram, Mataram, West Nusa Tenggara, Indonesia;

Article History

Received : August 31th, 2023

Revised : October 29th, 2023

Accepted : November 14th, 2023

*Corresponding Author:

Baiq Nadya Putri Maharani,
Medical Education Study
Program, Faculty of Medicine,
Universitas Mataram, Mataram,
West Nusa Tenggara, Indonesia;
Email:

nadymaharani@gmail.com

Abstract: Liver disease is still a concern in world health and liver cirrhosis is the eleventh leading cause of death in the world. Cirrhosis caused 1.32 million deaths in 2017. Liver cirrhosis is a fibrosis or nodule formation in the liver. The study was conducted on databases, such as PubMed, google scholar and gray literature. With inclusion criteria, that are free full text publications published in 2015-2022 and having relevant discussions. Fibrosis in cirrhosis of liver begins with the activation of Stellate and Kupffer cells, damaged hepatocytes and activated platelets are also involved. Inflammatory cells will appear as a result of the damage and cause fibrosis due to the secretion of cytokines. In addition, there are pathological features, namely nodule regeneration and loss of normal lobular architecture within the nodule. The patient's diagnosis start from anamnesis to gather information related to risk factors, physical examination, laboratory tests, imaging, liver biopsy if necessary. Management can be carried out according from etiology of the cause of liver cirrhosis. Complications of liver cirrhosis are portal hypertension, ascites, hepatic encephalopathy, hepatocellular carcinoma, hyponatremia, and acute kidney injury. Liver cirrhosis is a liver fibrosis caused by Stellate, Kupffer cells, damaged hepatocytes, and activated platelets. Inflammatory cells cause fibrosis, leading to regenerating nodules and decreased blood flow. Diagnosis involves anamnesis, physical examination, laboratory tests, imaging, and liver biopsy if needed. Treatment is based on the etiology of liver cirrhosis, with complications including portal hypertension, ascites, and hepatic encephalopathy.

Keywords: Diagnosis, liver cirrhosis, management, pathophysiology.

Pendahuluan

Penyakit pada organ hati masih menjadi perhatian dalam kesehatan dunia. Sekitar 4.5 juta orang dewasa di dunia didiagnosis dengan penyakit hati (CDC, 2022). Salah satu penyakit hati adalah sirosis yang merupakan menjadi peringkat 11 dalam penyebab kematian di dunia dan menjadi peringkat 16 dalam morbiditas dengan 3.5% kematian. Sirosis menyebabkan 1.32 juta kematian pada 2017.2 Kondisi tersebut mampu menjadi beban biaya bagi negara.

Sirosis hati merupakan suatu fibrosis atau pembentukan nodul pada hati. Sirosis juga

diketahui sebagai suatu kondisi sekunder dari suatu penyakit hati kronis. Fibrosis bisa muncul diakibatkan oleh kerusakan pada hati yang disebabkan oleh berbagai faktor seperti infeksi virus, faktor keturunan, kondisi autoimun, atau toxin (Sharma & John, 2012). Adanya kerusakan pada hati mampu menyebabkan terbentuknya jaringan parut atau fibrosis. Awalnya, fibrosis tidak akan menimbulkan kerusakan fungsi pada hati, namun dengan meluasnya kerusakan mampu menyebabkan hati kehilangan fungsi.

Penyakit hati kronis sekitar 10-20% mampu berkembang menjadi sirosis hati dalam 10-20%. Saat ini, penyebab utama dari sirosis

hati adalah penyakit hepatitis C, penyakit hati alkoholik, dan statohepatitis non alkoholik (Andrew *et al.*, 2019). Penyebab sirosis juga diperparah oleh beberapa faktor, seperti umur, lingkungan, serta jenis makanan. Berdasarkan penjabaran di atas, penulis ingin mengetahui lebih lanjut mengenai patofisiologi, diagnosis, serta tatalaksana sirosis hati.

Bahan dan Metode

Literature review ini kami melakukan pencarian pada database PubMed, google scholar serta rey literature dengan menggunakan kata kunci pencarian “Cirrhosis Hepatic” dan “Cirrhosis Liver”. Melalui pencarian pada dengan menggunakan dua kata kunci tersebut, kami mendapatkan 137.374 publikasi pada database PubMed dan 613 publikasi pada database google scholar. Mengacu pada pencarian tersebut, kami menentukan kriteria inklusi dan eksklusi pada sumber kami. Kami mengutamakan publikasi free full text sebagai kriteria inklusi kami. Publikasi yang kami angkat sebagai sumber kami dalam Bahasa Inggris dan Bahasa Indonesia sehingga publikasi selain Bahasa Inggris dan Bahasa Indonesia kami eksklusikan. Kami juga menggunakan publikasi yang diterbitkan pada tahun 2015-2022. Publikasi yang relevan membahas mengenai sirosis hati juga menjadi kriteria inklusi kami. Dari hasil inklusi serta eksklusi, didapatkan 20 publikasi yang digunakan dalam menyusun literature review kami.

Hasil dan Pembahasan

Patofisiologi

Hati memainkan peran penting dalam sintesis protein seperti albumin, faktor pembekuan, faktor komplemen dan detoksifikasi dan penyimpanan vitamin A. Ini berpartisipasi dalam metabolisme lipid dan karbohidrat. Sirosis sering diikuti oleh hepatitis dan steatosis (hati berlemak) terlepas dari penyebabnya. Jika penyebabnya diselesaikan pada tahap ini, perubahannya benar-benar dapat dibalik. Pada sirosis, perkembangan jaringan parut menggantikan parenkim normal dan menghalangi aliran portal darah ke organ dan mempengaruhi fungsi normal. Penelitian menunjukkan peran penting sel stelata dalam

perkembangan sirosis yang umumnya menyimpan kerusakan parenkim hati vitamin A. Hati akibat peradangan, mengaktifkan sel stelata dan meningkatkan fibrosis dan menghambat aliran darah dalam sirkulasi. Pembentukan pita jaringan berserat memisahkan nodul hepatosit yang menggantikan seluruh arsitektur hati (Yong & Vidor, 2022).

Fibrosis dimulai dengan aktivasi sel stelata dan sel Kupffer, hepatosit yang rusak dan trombosit yang diaktifkan juga terlibat. Sel-sel stelata diaktifkan oleh berbagai sitokin dan reseptornya, zat antara oksigen reaktif, sinyal autokrin dan sinyal parakrin. Pada tahap awal aktivasi, sel-sel stelata yang cedera kehilangan retinoid dengan regulasi reseptor untuk sitokin fibrogenik dan proliferasi seperti mengubah transforming growth factor $\beta 1$ (TGF- $\beta 1$) dan Platelet Derived Growth Factor (PDGF). Sel-sel inflamasi menyebabkan fibrosis karena sekresi sitokin. Kolagen (tipe I dan III) dan fibronektin menggantikan matriks normal di ruang Disse. Fibrosis sub endotel menyebabkan hilangnya fungsi endotel dan mengganggu fungsi hati. Kolagen (matrix metalloproteinases) mampu mendegradasi kolagen tetapi dihambat oleh inhibitor jaringan metalloproteinases (TIMPs) yang tingkatnya meningkat pada fibrosis hati (Sun *et al.*, 2015; Young *et al.*, 2019).

Tahap awal, fibrosis hati reversibel ketika peradangan berkurang dengan menekan atau menghilangkan virus. Ciri patologis sirosis termasuk meregenerasi nodul yang dipisahkan oleh septa berserat dan hilangnya arsitektur lobular normal di dalam nodul yang mengarah pada penurunan aliran darah ke seluruh hati. Penyumbatan pada limpa menyebabkan hipersplenisme dan peningkatan penyerapan trombosit. Dua jenis sirosis dijelaskan berdasarkan penyebab yang mendasarinya (a) Sirosis nodular mikro, di mana ukuran nodul regenerasi sekitar kurang dari 3 mm dan keterlibatan seluruh hati dan juga kerusakan yang disebabkan alkohol atau penyakit saluran empedu. (b) Sirosis nodular makro di mana nodul ukuran variabel terbentuk dan acini normal terlihat di dalam nodul yang lebih besar dan sering dikaitkan dengan hepatitis virus kronis (Mamone *et al.*, 2018).

Secara makroskopis, pada tahap awal hati membesar dan ketika penyakit berkembang menjadi lebih kecil. Permukaan hati menjadi

tidak teratur dengan konsistensi yang kuat dan warnanya kuning jika berasosiasi dengan steatosis. Ada tiga jenis makroskopik tergantung pada ukuran nodul: nodular mikro, nodular makro dan sirosis campuran. Dalam bentuk nodular mikro (sirosis Laennec atau sirosis portal) regenerasi nodul ukuran kurang dari 3 mm. dalam sirosis nodular makro (sirosis pasca-nekrotik), ukuran nodul lebih besar dari 3 mm. Sirosis campuran terdiri dari nodul dengan ukuran berbeda. Sirosis didefinisikan oleh fitur patologisnya: (a) adanya nodul regenerasi hepatosit dan (b) adanya fibrosis atau pengendapan jaringan ikat antara nodul ini. Pola fibrosis tergantung pada penyebab yang mendasarinya. Fibrosis menyebabkan kerusakan jaringan normal di hati termasuk sinusoid, ruang Disse dan struktur pembuluh darah yang menyebabkan perubahan resistensi terhadap aliran darah di hati dan hipertensi portal (Sun *et al.*, 2015).

Diagnosis

Diagnosis dini dari sirosis hati ini sangatlah penting untuk memulai intervensi yang efektif, yang dimana akan sangat membantu untuk meningkatkan prognosis kedepannya. Penderita sirosis hati kebanyakan asimtomatik sebelum memasuki sirosis dekompensata, dalam kata lain sirosis kompensata memiliki gejala yang non-spesifik dan hanya dapat didiagnosis melalui pemeriksaan fungsi hati (Procopet & Berzigotti, 2017). Karena kasusnya yang biasa asimptomatik sebelum memasuki fase dekompensata, penderita harus mendapatkan tindak lanjut dan penilaian keparahan penyakit secepatnya untuk pengobatan lebih lanjut (Sharma & John, 2022). Sirosis hati memiliki tanda gejala yang berbeda di masing-masing penderita. Temuan umum yang dapat ditemukan pada penderita sirosis hati contohnya jaundice, yang terjadi karena gangguan fungsi eksresi hepatosit yang menyebabkan bilirubin serum >2mg/dl.

Temuan umum lainnya yaitu nodular liver yang diakibatkan oleh regenerasi tidak teratur. Sedangkan ada pula temuan khas yang bisa ditemukan pada kasus sirosis hati seperti spider angiomata, tepi hati yang keras, sarcopenia dan eritema palmaris (Gupta *et al.*, 2021). Alur diagnosis dari sirosis hati ini dimulai dari anamnesis, yang dimana pertanyaan kepada

pasien seputar dengan gejala klinis yang dialami, misalnya menggali informasi mengenai asupan alkohol serta obat-obatan, kelelahan, mual, penurunan berat badan, penurunan nafsu makan serta yang lainnya. Keadaan umum yang dimiliki penderita sirosis hati biasanya tampak lemah saat dilakukan pemeriksaan. Setelah melakukan anamnesis akan dilakukan pemeriksaan fisik yang terdiri dari pemeriksaan (Eryta *et al.*, 2021; Wilson *et al.*, 2022).

Kepala: Akan dilakukan pemeriksaan mulai dari keadaan rambut pasien, merata atau tidaknya rambut, adanya edema atau tidak serta adanya nyeri tekan atau tidak.

Muka: Untuk menilai apakah muka tampak ikterik.

Telinga: Sama seperti di bagian kepala apakah ada edema dan nyeri tekan atau tidak.

Mata: Konjungtiva tampak anemis dan sklera ikterik.

Leher: Adanya pembesaran kelenjar tiroid dan dilakukan juga pemeriksaan nyeri tekan serta pengecekan adanya edema atau tidak.

Mulut dan faring: Bau napas penderita akan tercium khas yang disebabkan karena adanya pintasan porto sistemik yang berat sehingga menyebabkan peningkatan konsentrasi dimetil sulfide.

Hidung: Penderita menggunakan pernapasan cuping hidung.

Payudara dan ketiak: Simetris tidaknya payudara kanan dan kiri serta ada tidaknya edema dan nyeri tekan.

Paru-paru

a. Inspeksi: Pasien menggunakan otot bantu napas.

b. Palpasi: Vocal fremitus kiri dan kanannya sama.

c. Perkusi: Jika bunyinya redup terdapat efusi pleura.

d. Auskultasi: Vesikuler.

Jantung:

a. Inspeksi: Tidak terlihatnya pergerakan apeks kordis.

b. Palpasi: Tidak terabanya apeks kordis.

c. Perkusi: Pembesaran jantung tidak ditemukan.

d. Auskultasi: Normal.

Abdomen:

a. Inspeksi: Umbilicus menonjol, asites.

b. Palpasi: Sebagian besar penderita saat dipalpasi di abdomen hepar teraba dan terasa

keras, terdapat nyeri tumpul pada kuadran kanan atas.

c. Perkusi: dullness.

d. Auskultasi: bising usus cepat.

Sistem integumen: Kulit tampak ikterik yang disebabkan fungsi hati yang terganggu dan menyebabkan bilirubin tidak terkonjugasi, turgor kulit melambat.

Ekstremitas: Pada telapak tangan biasanya ditemukan hyperemesis sedangkan pada ekstremitas bawah CRT terkadang lebih dari 2 detik.

Endokrin: Ada atau tidaknya pembesaran kelenjar tiroid dan kelenjar getah bening.

Hitung darah lengkap, tes fungsi hati beserta pemeriksaan *Prothrombin Time* (PT) bisa menjadi pilihan untuk menentukan keparahan dari penyakit ini. Dan untuk mengetahui komplikasi yang dialami penderita, bisa menggunakan tes pencitraan, termasuk USG, CT Scan dan MRI (Xu *et al.*, 2020). Walaupun sensitifitasnya kurang dan sangat bergantung pada operator, ultrasonografi (USG) abdomen adalah pemeriksaan radiologis yang paling sering dilakukan untuk mengevaluasi penderita sirosis hepatitis karena kemudahannya untuk dikerjakan serta pemeriksaan yang non-invasif. Pemeriksaan ini bisa mendeteksi ukuran, ekogenitas, nodularitas hati, hingga mendiagnosis (Sharma & Nagalli, 2022).

Biasanya penderita sirosis hati tingkat awal hanya akan tampak hepar yang membesar tetapi jika sudah memasuki tahap lanjut, akan ditemukan penebalan permukaan hepar yang irregular. Untuk CT Scan dan MRI bisa memperlihatkan lesi di hati atau obstruksi saluran bilier (Sharma & Nagalli, 2022). Gold standar dari sirosis hati ini sendiri adalah biopsi hati, tetapi pemeriksaan ini tidak perlu dilakukan jika tanda-tanda klinis dari kegagalan fungsi hati dan hipertensi porta sudah terlihat jelas dengan dilakukannya anamnesis, pemeriksaan fisik, laboratorium dan USG (Gupta *et al.*, 2021). Opsi ini dijadikan pilihan terakhir setelah pemeriksaan non-invasif rutin gagal untuk menentukan etiologi, mengingat juga biayanya yang mahal serta risiko komplikasi yang mungkin terjadi karena termasuk invasif (Xu *et al.*, 2020).

Manajemen

Penelitian terakhir proses fibrogenesis hati pada kasus sirosis hati telah mengungkapkan bahwa prosesnya dapat berlangsung secara dinamis serta reversibel. Pengujian yang dilakukan pada hewan serta didapatkannya bukti klinis, dapat menguatkan teori bahwa setiap derajat sirosis jika ditangani dengan strategi pengobatan yang baik akan berpotensi menjadi reversibel (Schuppan *et al.*, 20218). Dalam melakukan terapi spesifik biasanya tahap awal yang akan dilakukan adalah menargetkan agen yang menjadi etiologi dari sirosis hati tersebut, dalam hal ini terapi yang digunakan termasuk obat antivirus pada hepatitis virus, steroid, dan agen immunosupresan pada hepatitis autoimun, asam ursodeoxycholic dan asam obeticholic pada kolangitis bilier primer, kelasi tembaga pada penyakit Wilson, serta kelasi besi dapat diberikan pada kondisi seperti hemokromatosis (Sharma & John, 2021).

Cedera lebih lanjut pada hati harus dihindari untuk menghentikan perkembangan penyakit menuju ke arah kondisi yang lebih parah. Adapun penatalaksanaan umum diluar terapi farmakologis yang diberikan untuk mencegah penyakit hati kronis meliputi penghindaran alkohol, vaksinasi HBV dan HCV, nutrisi yang baik dengan diet seimbang, penurunan berat badan, dan pengobatan dini faktor pencetus seperti dehidrasi, hipotensi, dan infeksi (Sharma & John, 2021).

Komplikasi

Komplikasi dari sirosis hati dapat ditandai dengan adanya perubahan dari tahap terkompensasi dengan prognosis yang baik menjadi dekompensasi sirosis hati. Pada seseorang dengan sirosis yang terkompensasi, pasien biasanya tidak menunjukkan gejala atau asimtomatik, dan penyakit mereka terdeteksi secara berdasarkan hasil laboratorium, pemeriksaan fisik, atau pencitraan. Sedangkan, pasien dengan dekompensasi sirosis biasanya datang dengan berbagai tanda, gejala, bahkan komplikasi yang lebih kompleks seperti hipertensi portal, ascites, *hepatic encephalopathy*, *hepatocellular carcinoma*, *hyponatremia*, dan *acute kidney injury* (Sharma & John, 2021).

Hipertensi Portal

Salah satu komplikasi sirosis hati yang

diakibatkan oleh adanya infeksi virus hepatitis C (HCV) adalah hipertensi portal. Hipertensi portal sendiri dapat menjadikan pasien dengan sirosis hati mengalami varises esofagus. Pasien dengan varises esofagus memiliki satu dari tiga kemungkinan untuk dapat mengalami perdarahan varises dalam dua tahun setelah didiagnosis, dengan tingkat mortalitasnya mencapai 20-40% (Procopet *et al.*, 2017; Smith *et al.*, 2019).

Ascites

Ascites adalah kondisi dimana terjadi penumpukan cairan di perut. Kondisi ini dapat terjadi ketika hati mengalami kerusakan atau bekas luka yang tidak dapat dipulihkan, seperti pada kasus sirosis hati. Ascites merupakan komplikasi yang paling umum dari sirosis, dengan sekitar 20% pasien dengan sirosis hati mengalami ascites, dan 20% dari mereka yang hadir dengan ascites meninggal pada tahun pertama diagnosis. Dikarenakan tingkat mortalitasnya tinggi, komplikasi ascites akibat sirosis hati harus didiagnosis dan diobati sesegera mungkin. Berdasarkan panduan diagnosis dan manajemen ascites pada pasien dengan sirosis hati dilakukan dengan pemberian terapi farmakologis serta edukasi non farmakologis. Pengobatan awal untuk pasien dengan ascites dapat dilakukan dengan pemberian obat-obatan yang umumnya berasal dari golongan diuretik. Pemberian obat-obatan dimulai dengan dosis kecil, yang secara bertahap ditingkatkan sampai ascites terobati.

Diuretik dapat memiliki efek samping seperti dehidrasi kebingungan, abnormalitas natrium dan kalium, serta kerusakan ginjal. Oleh karena itu pasien harus dipantau saat mengkonsumsi obat-obatan ini. Selain pengobatan secara farmakologis, pasien juga dapat diedukasi untuk mengatur asupan garam perhari. Jumlah total garam dalam makanan per hari tidak boleh lebih dari setara dengan satu sendok teh, dan memastikan asupan garam harian mereka dalam batas 5gram perhari (Aithal *et al.*, 2021). Ketika sirosis hati berkembang, ascites mungkin tidak lagi merespon obat. Kondisi ini dikenal sebagai kondisi *refractory ascites*, sehingga mengharuskan pasien untuk datang ke rumah sakit setiap beberapa minggu untuk mendapatkan perawatan berupa pemasangan saluran sementara yang dimasukkan ke dalam

perut untuk menguras cairan ascites. Setelah lebih dari 5 liter cairan dikeluarkan, pasien akan diberikan larutan protein ke dalam vena untuk mencegah timbulnya dehidrasi (Aithal *et al.*, 2021).

Hepatic encephalopathy

Hepatic encephalopathy salah satu komplikasi dari adanya sirosis hati. Sebanyak 30% hingga 50% kasus pasien sirosis yang menjalani rawat inap terkait dengan adanya *hepatic encephalopathy*. *Hepatic encephalopathy* adalah sindrom spektrum kelainan neuropsikiatri yang disebabkan oleh *portosystemic venous shunting*. *Hepatic encephalopathy* mengacu pada pasien dengan sirosis atau pirau portosistemik yang menyebabkan kelainan pada fungsi kognitif yang tidak dapat terdeteksi oleh pemeriksaan klinis standar dan hanya bermanifestasi saat melakukan kegiatan yang kompleks. *Hepatic encephalopathy* mengacu pada gangguan neurologis yang terlihat pada pasien dengan sirosis. Untuk mekanisme pastinya tidak diketahui, tetapi diduga karena racun yang mengalami kelebihan sirkulasi ketika melintasi penghalang antara darah dengan otak, termasuk amonia dan glutamin. Untuk penatalaksanaannya sendiri dapat dilakukan dengan mengurangi kadar racun menggunakan laktulosa secara oral atau melalui selang nasogastric yang dititrasi ke dalam usus (Sureka *et al.*, 2015).

Hyponatremia

Hyponatremia merupakan salah satu komplikasi yang sering terjadi pada pasien dekompensasi sirosis dan dapat diakibatkan oleh berbagai faktor (diuretik, alkohol, hipertensi portal, dekstroza intravena, dll). Untuk pengobatannya tergantung pada status cairan pasien tersebut. Untuk pasien dengan hiponatremia persisten meskipun penghentian diuretik, albumin intravena dapat meningkatkan kadar natrium. Beberapa penelitian telah menyarankan peran midodrine dan octreotide dalam pengobatan pasien sirosis dengan hiponatremia dan ascites. Namun, metode apapun yang digunakan, penting untuk memperbaiki asupan natrium secara perlahan dengan kadar <10 mmol/24 jam untuk menghindari risiko percepatan *central pontine myelinolysis* (Mansour & McPherson, 2018).

Accute Kidney Injury

Accute Kidney Injury sering terjadi pada pasien yang mengalami sirosis hati yang terdekompensasi, dengan rasio sekitar 20% pasien yang mengalami kondisi ini. Pada pasien dengan sirosis hati *Accute Kidney Injury* (AKI) didefinisikan sebagai peningkatan kreatinin >26 mol/L dalam waktu 48 jam. Penatalaksanaan awal AKI pada pasien dengan sirosis hati adalah melakukan perbaikan kondisi hipovolemia dengan menggunakan cairan intravena. Albumin pada pasien AKI dapat diberikan sebanyak 1 gram/kgBB selama 2 hari, serta albumin yang diberikan adalah albumin 5% jika pasien mengalami hipovolemik atau 20% jika mengalami kondisi euvolemik.

Adapun cairan saline 0,9% atau dekstrosa 5% harus dihindari penggunaannya karena dapat meningkatkan akumulasi ascites (saline) atau hyponatremia (dekstrosa). Setelah pemberian albumin, jika tidak ditemukan adanya perbaikan yang signifikan dalam fungsi ginjal setelah 48 jam, kemungkinan yang dapat terjadi adalah *hepatorenal syndrome*. Sehingga perlu pertimbangan untuk menambahkan terlipressin 0,5-1 mg empat kali sehari (titrasi hingga 12 mg/hari), dalam kombinasi dengan 20-40 g albumin per hari (Mansour & McPherson, 2018).

Kesimpulan

Sirosis hati merupakan suatu fibrosis atau pembentukan nodul pada hati. Diagnosis pada pasien dimulai dari anamnesis untuk menggali informasi terkait faktor risiko, pemeriksaan fisik, pemeriksaan laboratorium, pencitraan, dan pemeriksaan gold standart berupa biopsi hati jika diperlukan. Tata laksana yang dilakukan ialah dengan melakukan penanganan sesuai dengan etiologi dari sirosis hati yang dialami. Komplikasi yang dapat terjadi ialah hipertensi portal, ascites, hepatic encephalopathy, hepatocellular carci.

Ucapan Terima Kasih

Terima kasih peneliti sampaikan kepada pihak yang terlibat dalam penelitian ini baik dalam bantuan materi, moral, dan pengumpulan data.

Referensi

- Aithal, G. P., Palaniyappan, N., China, L., Härmälä, S., Macken, L., Ryan, J. M., Wilkes, E. A., Moore, K., Leithead, J. A., Hayes, P. C., O'Brien, A. J., & Verma, S. (2021). Guidelines on the management of ascites in cirrhosis. *Gut*, 70(1), 9–29. DOI: <https://doi.org/10.1136/gutjnl-2020-321790>.
- Asrani, S. K., Devarbhavi, H., Eaton, J., & Kamath, P. S. (2019). Burden of liver diseases in the world. *Journal of hepatology*, 70(1), 151–171. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2018.09.014>
- CDC. Chronic Liver Disease and Cirrhosis. Center for Disease Control and Prevention, <https://www.cdc.gov/nchs/fastats/liver-disease.htm> (2018, accessed 25 August 2022).
- Eryta E, Saputra D, Siswoyo DV. (2021). Cirrhosis of Hepatis & Pulmonary Tuberculosis: A Case Report. *Collaborative Medical Journal (CMJ)* 4:21–25. DOI: <https://doi.org/10.36341/cmj.v4i1.2163>
- Geong, G. Y., Kang, S. H., & Lee, C. M. (2019). An updated review on the epidemiology, pathophysiology, etiology and diagnosis of liver cirrhosis. DOI: 10.20944/preprints201903.0128.v1.
- Gupta S, & Walker S. (2021). Testing for cirrhosis. *Aust Prescr*, 44:197–199. DOI: <https://doi.org/10.18773/austprescr.2021.053>
- Mamone, G., Cortis, K., Sarah, A., Caruso, S., & Miraglia, R. (2018). Hepatic morphology abnormalities: beyond cirrhosis. *Abdominal radiology (New York)*, 43(7), 1612–1626. DOI: <https://doi.org/10.1007/s00261-017-1351-9>.
- Mansour, D., & McPherson, S. (2018). Management of decompensated cirrhosis. *Clinical medicine (London, England)*, 18(Suppl 2), s60–s65. <https://doi.org/10.7861/clinmedicine.18-2-s60>.
- Procopet B, & Berzigotti A. (2017). Diagnosis of cirrhosis & portal hypertension: Imaging,

- non-invasive markers of fibrosis & liver biopsy. *Gastroenterol Rep (Oxf)*, 5: 79–89.
- Procopet, B., & Berzigotti, A. (2017). Diagnosis of cirrhosis and portal hypertension: imaging, non-invasive markers of fibrosis and liver biopsy. *Gastroenterology report*, 5(2), 79-89. DOI: 10.1093/gastro/gox012
- Schuppan, D., Ashfaq-Khan, M., Yang, A. T., & Kim, Y. O. (2018). Liver fibrosis: Direct antifibrotic agents and targeted therapies. *Matrix biology: journal of the International Society for Matrix Biology*, 68-69, 435–451. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.matbio.2018.04.006>.
- Sharma A & Nagalli S. (2022). Chronic Liver Disease. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing, URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK554597/> (2022, accessed 25 August 2022).
- Sharma B & John S. (2021). Hepatic Cirrhosis. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing, URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK482419/>
- Smith, A., Baumgartner, K., & Bositis, C. (2019). Cirrhosis: diagnosis and management. *American family physician*, 100(12), 759-770. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31845776/>
- Smith, A., Baumgartner, K., & Bositis, C. (2019). Cirrhosis: diagnosis and management. *American family physician*, 100(12), 759-770. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31845776/>
- Sun, M., & Kisseleva, T. (2015). Reversibility of liver fibrosis. *Clinics and research in hepatology and gastroenterology*, 39 Suppl 1(0 1), S60–S63. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.clinre.2015.06.015>.
- Sureka, B., Bansal, K., Patidar, Y., Rajesh, S., Mukund, A., & Arora, A. (2015). Neurologic Manifestations of Chronic Liver Disease and Liver Cirrhosis. *Current problems in diagnostic radiology*, 44(5), 449–461. DOI: <https://doi.org/10.1067/j.cpradiol.2015.03.004>.
- Wilson, R., & Williams, D. M. (2022). Cirrhosis. *The Medical clinics of North America*, 106(3), 437–446. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.mcna.2021.12.001>.
- Xu JH, Yu YY, Xu XY. (2020). Management of chronic liver diseases and cirrhosis: current status and future directions. *Chin Med J (English)*, 133:2647–2649 DOI: 10.1097/CM9.0000000000001084
- Yong, B. J. C., & Vidor, M. (2022). Sirosis Hepatis-Reversibel atau Irreversibel?. *Cermin Dunia Kedokteran*, 49(1), 43-46. DOI: <https://doi.org/10.55175/cdk.v49i1.188>.