

TESIS

**PERBANDINGAN KADAR *TISSUE TYPE PLASMINOGEN ACTIVATOR* (tPA)
PADA PASIEN HEPATITIS B KRONIK
DENGAN SIROSIS HEPATIS DAN TANPA SIROSIS HEPATIS**

*COMPARISON OF TISSUE TYPE PLASMINOGEN ACTIVATOR LEVEL
IN CHRONIC HEPATITIS B PATIENT WITH HEPATIC CIRRHOSIS
AND WITHOUT HEPATIC CIRRHOSIS*

Disusun dan Diajukan Oleh:

Fadli

C015191006



**PROGRAM PENDIDIKAN DOKTER SPESIALIS-1 (Sp-1)
DEPARTEMEN ILMU PENYAKIT DALAM
FAKULTAS KEDOKTERAN UNIVERSITAS HASANUDDIN
MAKASSAR**

2024

**PERBANDINGAN KADAR *TISSUE TYPE PLASMINOGEN ACTIVATOR* (tPA)
PADA PASIEN HEPATITIS B KRONIK
DENGAN SIROSIS HEPATIS DAN TANPA SIROSIS HEPATIS
*COMPARISON OF TISSUE TYPE PLASMINOGEN ACTIVATOR LEVEL
IN CHRONIC HEPATITIS B PATIENT WITH HEPATIC CIRRHOSIS
AND WITHOUT HEPATIC CIRRHOSIS***

TESIS

Sebagai salah satu syarat untuk mencapai gelar Dokter Spesialis-1 (Sp-1)

Program Studi

Ilmu Penyakit Dalam

Disusun dan Diajukan Oleh:

Fadli

C015191006

Kepada:

**PROGRAM PENDIDIKAN DOKTER SPESIALIS-1 (Sp-1)
DEPARTEMEN ILMU PENYAKIT DALAM
FAKULTAS KEDOKTERAN UNIVERSITAS HASANUDDIN
MAKASSAR**

2024

LEMBAR PENGESAHAN TESIS

PERBANDINGAN KADAR TISSUE TYPE PLASMINOGEN ACTIVATOR (tPA) PADA PASIEN HEPATITIS B KRONIK DENGAN SIROSIS HEPATIS DAN TANPA SIROSIS HEPATIS

COMPARISON OF TISSUE TYPE PLASMINOGEN ACTIVATOR LEVEL IN CHRONIC HEPATITIS B
PATIENT WITH HEPATIC CIRRHOSIS AND WITHOUT HEPATIC CIRRHOSIS

Disusun dan diajukan oleh :

FADLI

Nomor Pokok : C015191006

Telah dipertahankan di depan Panitia Ujian yang dibentuk dalam rangka
Penyelesaian Studi Program Magister Program Studi Ilmu Penyakit Dalam
Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin pada tanggal 29 Februari 2024
dan dinyatakan telah memenuhi syarat kelulusan

Menyetujui

Pembimbing Utama

Dr. dr. Sahyuddin, Sp.PD.K-HOM
NIP. 197006132001121002

Pembimbing pendamping

Dr. dr. A. Muh. Luthfi Parewangi, Sp.PD.K-GEH
NIP. 197012022005021003

Ketua Program Studi Spesialis 1

Dr. dr. M. Harun Iskandar, Sp.P(K), Sp.PD.KP
NIP. 197506132008121001

Dekan Fakultas/Sekolah Pascasarjana



Prof. Dr. dr. Haerani Rasyid, M.Kes, Sp.PD.K-GH, Sp.GK
NIP. 196805301996032001

PERNYATAAN KEASLIAN TESIS

Yang bertanda tangan dibawah ini :

Nama : dr. Fadli
NIM : C15191006
Program Studi : Sp-1 Ilmu Penyakit Dalam

Menyatakan dengan ini bahwa Tesis dengan judul : “perbandingan kadar *tissue type plasminogen activator* (tPA) pada pasien hepatitis kronik dengan sirosis hepatis dan tanpa sirosis hepatis” adalah karya saya sendiri dan tidak melanggar hak cipta pihak lain. Apabila di kemudian hari Tesis karya saya ini terbukti bahwa sebagian atau keseluruhan adalah hasil karya orang lain yang saya pergunakan dengan cara melanggar hak cipta pihak lain, maka saya bersedia menerima sanksi.

Makassar, Februari 2024

Yang Menyatakan,



dr. Fadli

KATA PENGANTAR

Puji syukur saya panjatkan ke hadirat Tuhan Yang Maha Esa atas segala rahmat dan karunia yang dilimpahkan-Nya sehingga saya dapat menyelesaikan penelitian dan penyusunan karya akhir untuk melengkapi persyaratan penyelesaian pendidikan keahlian pada Departemen Ilmu Penyakit Dalam Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin Makassar.

Pada kesempatan ini, saya ingin menghaturkan ucapan terimakasih dan penghargaan setinggi-tingginya kepada:

1. **Prof. Dr. Ir. Jamaluddin Jompa, M.Sc** Rektor Universitas Hasanuddin atas kesempatan yang diberikan kepada saya untuk mengikuti Pendidikan Dokter Spesialis di Universitas Hasanuddin.
2. **Prof. Dr. dr. Haerani Rasyid, M.Kes, Sp.PD, K-GH, Sp.GK** Dekan Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin atas kesempatan yang diberikan untuk mengikuti Program Pendidikan Dokter Spesialis di bidang Ilmu Penyakit Dalam.
3. **Dr. dr. A.M Takdir Musba, Sp.An, KMN-FIPM** Koordinator PPDS-1 Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin bersama staf, yang senantiasa memantau kelancaran Program Pendidikan Dokter Spesialis Bidang Ilmu Penyakit Dalam.
4. **Prof. Dr. dr. Syakib Bakri, Sp.PD, K-GH** selaku Guru Besar kami, mantan Ketua Departemen Ilmu Penyakit Dalam Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin, sekaligus sebagai penguji karya akhir saya. Terima kasih karena telah menjadi sosok orang tua dan guru, yang senantiasa memberikan curahan ilmu pengetahuan dan menjadi panutan bagi saya.

5. **Prof. Dr. dr. A. Makbul Aman, Sp.PD, K-EMD** selaku Ketua Departemen Ilmu Penyakit Dalam Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin, atas kesediaan beliau menerima, mendidik, membimbing dan selalu memberi nasihat-nasihat selama saya menjadi peserta didik di Departemen Ilmu Penyakit Dalam. Terima kasih karena telah menjadi guru, orang tua untuk saya selama ini.
6. **Dr. dr. Sahyuddin Saleh, Sp.PD, K-HOM** selaku pembimbing tesis saya, sekaligus Pembimbing Akademik yang senantiasa memberikan motivasi, membimbing dan mengawasi kelancaran proses pendidikan selama saya mengikuti Program Pendidikan Dokter Spesialis Penyakit Dalam. Terima kasih juga karena telah senantiasa memberikan ilmu dan bersedia meluangkan waktunya kepada saya untuk menyelesaikan tugas akhir ini dengan baik.
7. **Dr. dr. A. Muh. Luthfi Parewangi, Sp.PD, K-GEH** selaku pembimbing tesis saya, yang selalu membimbing dan mengarahkan saya. Terima kasih karena telah senantiasa memberikan ilmu dan bersedia meluangkan waktunya kepada saya untuk menyelesaikan tugas akhir ini dengan baik
8. **Dr. dr. Harun Iskandar, Sp.PD, K-P, Sp.P(K)** selaku Ketua Program Studi Sp-1 Departemen Ilmu Penyakit Dalam FK Unhas yang senantiasa memberikan motivasi, membimbing dan mengawasi kelancaran proses pendidikan selama saya mengikuti Program Pendidikan Dokter Spesialis Penyakit Dalam.
9. **Prof. dr. Rahmawati Minhajat, Ph.D, Sp.PD, K-HOM**, selaku Sekretaris Departemen Ilmu Penyakit Dalam FK UNHAS atas bimbingannya selama saya menempuh pendidikan di Departemen Ilmu Penyakit Dalam.
10. **Dr. dr. Andi Fachruddin Benyamin, Sp.PD, K-HOM**, selaku penguji akhir

saya. Terimakasih atas bimbingan, limpahan ilmu pengetahuan, serta kebaikan yang saya terima selama menempuh proses pendidikan. Terima kasih atas koreksi dan arahan yang sangat bermanfaat untuk penyempurnaan karya akhir ini.

11. **Dr. dr. Arifin Seweng, MPH**, selaku pembimbing statistik saya. Terima kasih atas kesediaannya membimbing dan mengoreksi dalam proses penyusunan karya akhir ini.
12. **Seluruh Guru Besar, Konsultan dan Staf Pengajar** di Departemen Ilmu Penyakit Dalam Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin, tanpa bimbingan mereka sejak awal, mustahil bagi saya mendapat ilmu dan menimba pengalaman di Departemen Ilmu Penyakit Dalam.
13. Para Direktur dan Staf RSUP Dr. Wahidin Sudirohusodo, RS UNHAS, RS Akademis, RS Ibnu Sina, RSI Faisal, RS Stella Maris atas segala bantuan fasilitas dan kerjasamanya selama ini.
14. Para pegawai Departemen Ilmu Penyakit Dalam FK Unhas yang senantiasa turut membantu selama saya menjalani proses pendidikan sejak saya semester satu hingga sekarang. Kepada **Pak Udin, Kak Tri, Kak Maya, Kak Yayuk, Kak Hari, Ibu Fira, serta Pak Razak**, terima terima kasih bantuannya selama ini.
15. Kepada teman seperjuangan saya, **Angkatan Juli 2019**: dr. Dinul, dr. Samsul, dr. Vindy, dr. Mutmainnah, dr. Wahyudi, dr. Marwan, dr. Fransiska, dr. Suriyanti, dr. Dicky, dr. Irham, dan dr. Winnie. Terima kasih karena telah menjadi saudara dan keluarga yang saling membantu, saling merangkul, dan saling mendoakan satu sama lain. ***Kalian luar biasa!***

16. Kepada seluruh teman sejawat para peserta PPDS Ilmu Penyakit Dalam FK Unhas, terima kasih atas bantuan, jalinan persaudaraan dan kerjasamanya.
17. Kepada **dr. Aldian Irma Amaruddin** terima kasih atas bantuannya dalam penelitian ini.

Pada saat yang berbahagia ini, tidak lupa saya ingin menyampaikan kepada orang tua yang sangat saya sayangi untuk semua cinta, kasih sayang, doa yang tidak pernah putus dan pengorbanan hingga saat ini, **H. Idhan dan Almarhumah Hj. Intang**, serta kepada saudara/i saya, **Nurfajri, Syahrullah, Khadijah, Multazam, Guntur, Sofyan**. Terima kasih atas dukungan yang tiada henti, dan pengorbanan yang tanpa pamrih.

Terakhir teruntuk anak saya **Andi Khairan Azril Hafidz**, terima kasih telah menjadi penyemangat dan tujuan hidup saya, hidup terasa begitu mudah dan penuh kebahagiaan.

Akhir kata, semoga karya akhir ini dapat bermanfaat bagi kita semua dan kiranya Allah SWT selalu melimpahkan rahmat dan petunjuk-Nya kepada kita semua. Amin.

Makassar, Februari 2024



dr. Fadli

DAFTAR ISI

DAFTAR ISI	ix
DAFTAR SINGKATAN	xii
DAFTAR GAMBAR	xiii
DAFTAR TABEL	xiv
ABSTRAK	xv
I. PENDAHULUAN	1
I. 1. Latar belakang	1
I. 2. Rumusan Masalah	4
I. 3. Tujuan Penelitian	4
I. 4. Manfaat penelitian	4
II. TINJUAN PUSTAKA	5
II. 1. Hepatitis B	5
II. 2. Sirosis Hepatis	14
II. 2. 1. Sirosis Hepatis Karena Hepatitis B	10
II. 2. 2. Staging Sirosis Hepatis	12
II. 2. 3. Diagnosis Sirosis Hepatis.....	13
II. 3. Skor <i>Child Pugh</i>	15
II. 4. Sistem Hemostasis Darah	16
II. 4. 1. Hemostasis Primer	17
II. 4. 2. Hemostasis Sekunder	19
II. 4. 3. Hemostasis Tersier	20
II. 5. Sistem Hemostasis pada Sirosis Hati	22

II. 5. 1. Hemoostasis Primer	22
II. 5. 2. Hemostasis Sekunder	23
II. 5. 3. Hemostasis Tersier	25
II. 5. 4. <i>Rebalanced</i> Hemostasis	26
II. 6. <i>Tissue type Plasminogen Activator</i>	28
II. 6. 1. Peranan <i>Tissue type Plasminogen Activator</i>	28
II. 6. 2. Struktur tPA	29
II. 6. 3. Peran tPA pada Hepatitis B kronik	32
II. 6. 4. Faktor yang Mempengaruhi Kadar tPA	34
II. 6. 4. 1. Obesitas	34
II. 6. 4. 2. Hipertensi	34
II. 6. 4. 2. Diabetes Mellitus	35
II. 6. 4. 2. <i>Cardiovascular Disease</i>	35
III. KERANGKA TEORI, KERANGKA KONSEP DAN VARIABEL	
PENELITIAN	36
III. 1. Kerangka Teori	36
III. 2. Kerangka Konsep	37
III. 3. Hipotesis Penelitian	38
IV. METODOLOGI PENELITIAN	39
IV. 1. Desain Penelitian	39
IV. 2. Waktu dan Tempat Penelitian	39
IV. 3. Populasi Penelitian	39
IV. 4. Kriteria Inklusi dan Kriteria Eklusi	39

IV. 4. 1. Kriteria Inklusi	39
IV. 4. 2. Kriteria Eksklusi	40
IV. 5. Jumlah Sampel Penelitian	40
IV. 6. Metode Pengambilan Sampel	41
IV. 7. Etik Penelitian	41
IV. 8. Definisi Operasional dan Kriteria Objektif	42
IV. 9. Analisis Data	44
IV. 10. Alur Penelitian	45
V. HASIL PENELITIAN	46
V. 1. Karakteristik Subjek	46
V. 2. Analisis Kadar tPA antara Subjek dengan Sirosis dan Tanpa Sirosis Hepatis	47
V. 3. Analisis Kadar tPA menurut Derajat Fibrosis	48
VI. PEMBAHASAN	50
VI. 1. Analisis Kadar tPA antara Subjek dengan Sirosis dan Tanpa Sirosis	51
VI. 2. Analisis Kadar tPA menurut Derajat Fibrosis	52
VII. PENUTUP	53
VII. 1. Ringkasan	53
VII. 2. Kesimpulan	53
VII. 3. Saran	53
DAFTAR PUSTAKA	54

DAFTAR SINGKATAN

ALT	: Alanine aminotransferase
APC	: <i>Activated Protein C</i>
AST	: Aspartate aminotransferase
CTP	: Child Pugh Turcotte
HBV	: Hepatitis B Virus
HCC	: Hepatocellular Cell Carcinoma
HPVG	: <i>Hepatic Venous Pressure Gradient</i>
HSC	: Hepatic Stellata Cells
KC	: Kupffer Cells
PAI – 1	: Plasminogen Activator Inhibitor 1
SEC	: Sinusoidal Endothelial Cells
SVPs	: <i>Subviral Particles</i>
TAFI	: Thrombin Activatable Fibrinolysis Inhibitor
TF	: <i>Tissue Factor</i>
tPA	: Tissue type Plasminogen Activator
uPA	: Urokinase type Plasminogen Activator
vWF	: von Willebrand
WHO	: <i>World Health Organization</i>

DAFTAR GAMBAR

Gambar 2.1	: Diagram skema partikel virus hepatitis B	5
Gambar 2.2	: Sirosis didefinisikan sebagai fibrosis luas dan pembentukan nodul. Fibrosis hati kongenital terdiri dari fibrosis tanpa nodul. Transformasi nodular parsial terdiri dari nodul tanpa fibrosis	8
Gambar 2.3	: Staging sirosis hepatis	12
Gambar 2.4	: Skema sistem hemostasis darah	17
Gambar 2.5	: Mekanisme trombositopenia pada sirosis	23
Gambar 2.6	: Patofisiologi hiperfibrinolisis pada sirosis hepatis	26
Gambar 2.7	: Keseimbangan hemostasis pada pasien dengan penyakit hepar	27
Gambar 2.8	: Struktur dan fungsi tPA	30

DAFTAR TABEL

Tabel 2.1	: Skor <i>Child Turcotte Pugh</i>	15
Tabel 5.1	: Karakteristik Subjek	46
Tabel 5.2	: Analisis Kadar tPA antara Subjek Sirosis dan Tanpa Sirosis ..	47
Tabel 5.3	: Analisis Kadar tPA menurut Derajat Fibrosis	48
Tabel 5.4	: Perbandingan kadar tPA antar Kelompok Derajat Fibroscan ..	48

ABSTRAK

Fadli: **Peran *tissue type plasminogen activator* pada sirosis hati terkait hepatitis B kronik.** (Dibimbing oleh Sahyuddin Saleh dan A.Muh. Luthfi Parewangi)

Latar Belakang: Hepatitis B merupakan masalah kesehatan penting di seluruh dunia yang sering menyebabkan sirosis dan kanker hati, yang mengakibatkan kematian yang besar. Sirosis cukup sulit untuk sebagian besar kasus, menyebabkan gangguan pembekuan dan potensi pendarahan. Peningkatan kadar tPA yang penting dalam melarutkan bekuan darah, memiliki hubungan dengan kondisi hati yang berat. Penelitian ini berfokus pada peran tPA pada pasien Hepatitis B kronis dengan sirosis hati.

Metode: Periode penelitian observasional prospektif ini adalah April hingga Agustus 2023. Serum tPA dievaluasi pada 70 pasien Hepatitis B kronis, 23 di antaranya menderita sirosis hati dan 47 tidak, dengan menggunakan uji immunosorben terkait-enzim (ELISA).

Hasil: Dibandingkan dengan individu tanpa sirosis hati, pasien dengan Hepatitis B kronis disertai sirosis hati memiliki kadar tPA serum yang jauh lebih tinggi ($p=0,00$) dan berhubungan secara signifikan dengan derajat FibroScan pada tingkat F4. Dalam studi regresi multivariat, Kelas CTP, AST, tPA, dan albumin serum merupakan indikator independen risiko perkembangan sirosis hati pada pasien Hepatitis B kronis (OR= 1.35, 95% CI= 1.09-1.67, $p=0,00$; OR= 1.03, 95% CI= 1,00-1,07, $p=0,02$; OR= 0,04, 95% CI= 0,00-0,87, $p=0,04$; OR= 0,03, 95% CI= 0,00-0,46, $p=0,01$, masing-masing).

Kesimpulan: Menurut temuan kami, kadar tPA darah terbukti lebih tinggi pada pasien HBV kronis dengan sirosis hati dan sesuai derajat fibrosis, dan dapat dianggap sebagai indikator sirosis hati.

Kata kunci : Aktivator plasminogen tipe jaringan; Hepatitis B, Kronis; sirosis hati

ABSTRACT

Fadli: The role of tissue-type plasminogen activator in chronic hepatitis B-related liver cirrhosis. (Supervised by Sahyuddin Saleh dan A. Muh. Luthfi Parewangi)

Background: Hepatitis B is an important worldwide health matter that frequently leads to cirrhosis and liver cancer, resulting in substantial mortality. Cirrhosis complicates a considerable percentage of cases, causing impaired clotting and potential bleeding. Elevated tPA levels, essential in dissolving blood clots, are associated with severe liver conditions. This focused on tPA's role in chronic Hepatitis B patients with liver cirrhosis.

Methods: The period of this prospective observational study was April through August of 2023. Serum tissue-type plasminogen activators were evaluated in 70 chronic Hepatitis B patients, 23 of whom had liver cirrhosis and 47 who did not, using the enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA).

Results: Compared to individuals without liver cirrhosis, patients with chronic Hepatitis B had significantly higher serum tPA levels ($p= 0.00$) and were significantly associated with FibroScan degree at F4 level. In the multivariate regression study, CTP Class, AST, tPA, and serum albumin were independent indicators of risk for liver cirrhosis progression among chronic Hepatitis B patients (OR= 1.35, 95% CI= 1.09-1.67, $p= 0.00$; OR= 1.03, 95% CI= 1.00-1.07, $p= 0.02$; OR= 0.04, 95% CI= 0.00-0.87, $p= 0.04$; OR= 0.03, 95% CI= 0.00-0.46, $p= 0.01$, accordingly).

Conclusions: According to our findings, blood tPA levels were shown to be higher in chronic HBV patients with liver cirrhosis, were linked with FibroScan scores, and could be regarded as possible indicators of liver cirrhosis.

Key words : *Tissue type plasminogen activator; Hepatitis B, Chronic; liver cirrhosis*

BAB I PENDAHULUAN

I. 1. Latar Belakang

Hepatitis B adalah infeksi hati yang berpotensi mengancam jiwa yang disebabkan oleh virus hepatitis B (HBV). Penyakit ini adalah masalah kesehatan global utama karena dapat menyebabkan infeksi kronik dan risiko tinggi kematian akibat sirosis dan kanker hati. Pada tahun 2019, *World Health Organization* (WHO) memperkirakan bahwa 296 juta orang hidup dengan infeksi hepatitis B kronik dengan 1,5 juta infeksi baru setiap tahun dan menyebabkan 820.000 kematian, sebagian besar disebabkan oleh sirosis dan karsinoma hepatoseluler (kanker hati primer).¹ Di Indonesia sendiri, berdasarkan studi nasional oleh Riskesdas 2013 menunjukkan prevalensi hepatitis B sebesar 7,1%.²

Dalam perkembangan penyakit jangka panjang, infeksi virus hepatitis B kronik yang persisten dan nekrosis inflamasi berulang pada hepar menghasilkan regenerasi dan perbaikan, aktivasi sel stellata hepatik, displasia jaringan ikat intrahepatik dan deposisi matriks ekstraseluler difus yang dapat mengakibatkan fibrosis dan sirosis hepatis.³ Sirosis ditandai dengan fibrosis dan pembentukan nodul hepar, sekunder akibat cedera kronik, yang menyebabkan perubahan organisasi lobular hepar yang normal.⁴

Berdasarkan data dari *World Health Organization* (WHO) tahun 2016, sirosis merupakan penyebab utama mortalitas dan morbiditas di seluruh dunia. Sirosis menempati peringkat ke-11 penyebab utama kematian dan peringkat ke-15 penyebab utama morbiditas, terhitung 2,2% kematian dan 1,5% disabilitas di seluruh dunia pada tahun 2016.⁵ Tingkat kejadian kumulatif satu tahun sirosis hepatis pada pasien hepatitis B kronik adalah 2,1% - 6%. Setelah sirosis terjadi, tingkat kejadian kumulatif dari sirosis dekompensasi adalah 10%, dan HCC adalah 2%-7%. Oleh karena risiko sirosis sangat besar, tingkat kelangsungan hidup 5 tahun sirosis terkompensasi adalah 80% - 86%, dan sirosis dekompensasi sangat rendah yaitu 14% - 30%.¹⁰ Menurut laporan rumah sakit umum pemerintah di Indonesia,

rata-rata prevalensi sirosis hepatis adalah 3,5% dari seluruh pasien yang dirawat di bangsal Penyakit Dalam.⁶

Hemostasis adalah mekanisme untuk menghentikan perdarahan dari pembuluh darah yang terluka.^{7,8} Kehilangan darah dihentikan dengan pembentukan "plug" untuk menutup endotel yang rusak dari pembuluh darah yang mengalami jejas pendarahan. Mekanisme hemostasis dapat dibagi menjadi empat tahap, yaitu konstriksi pembuluh darah, pembentukan sumbat sementara "platelet plug", aktivasi kaskade koagulasi dan pembentukan bekuan akhir "fibrin plug".⁷ Hati memainkan peran sentral dalam sistem hemostatik karena mensintesis sebagian besar faktor koagulasi dan protein yang terlibat dalam fibrinolisis. Selanjutnya, hati memproduksi trombopoietin, yang bertanggung jawab untuk produksi trombosit dari megakariosit. Akibatnya, penyakit hati kronik atau akut sering memiliki dampak besar pada hemostasis.⁹

Gangguan hemostasis pada penyakit hati kronik meliputi gangguan pada hemostasis primer, hemostasis sekunder (defek jalur prokoagulan dan antikoagulan) serta jalur fibrinolisis. Pasien dengan penyakit hati memiliki kecenderungan perdarahan dengan hasil tes skrining koagulasi yang berkepanjangan. Gangguan hemostasis berupa perdarahan pada sirosis hepatis ditemukan sekitar 15%-61%.¹⁰

Salah satu protein yang memiliki peran dalam proses hemostasis adalah *Tissue Plasminogen Activator* (tPA). tPA merupakan glikoprotein diklasifikasikan sebagai protease serin (enzim yang memecah ikatan peptida dalam protein). Dengan demikian salah satu komponen penting dari disolusi bekuan darah. Fungsi utamanya termasuk mengkatalisis konversi zymogen, plasminogen menjadi plasmin, enzim utama yang terlibat dalam degradasi fibrin.^{11,12}

Tissue Plasminogen Activator diproduksi terutama oleh sel-sel endotel vaskular, dan ditemukan di berbagai jaringan tubuh. tPA memiliki afinitas yang relatif tinggi terhadap fibrin, dan aktif saat berikatan dengan trombus.¹³ Pada pasien dengan penyakit hati yang parah seperti sirosis hati dan karsinoma hepatoseluler,

peningkatan kadar tPA dalam darah telah dilaporkan.¹⁴ Hal ini sejalan dengan studi oleh Okabe et al tahun 1992 bahwa tPA menunjukkan peningkatan yang signifikan pada pasien dengan hepatitis akut, hepatitis fulminan, hepatitis kronik aktif, sirosis hepatis terkompensasi, sirosis hepatis dekompensasi dan karsinoma hepatoselular dibandingkan dengan kontrol. Selain itu, perubahan tingkat tPA dalam perjalanan klinis berbagai penyakit hati mengungkapkan bahwa peningkatan tPA sensitif dengan perkembangan penyakit hati lanjut. Hasil ini menunjukkan bahwa tPA memiliki potensi penggunaan klinis untuk menilai prognosis penyakit hati dan merupakan penanda sensitif untuk penyakit hati berat dari sudut pandang gangguan koagulasi dan fibrinolisis, terutama dalam kaitannya dengan PAI-1.¹³

Penelitian yang dilakukan oleh Hayashi (1998) menemukan peningkatan pelepasan tPA dari sel endotel vaskular dalam darah pasien dengan sirosis dekompensasi sebagai respons terhadap oklusi vena dibandingkan dengan kontrol normal. Respon yang meningkat terhadap stimulus menunjukkan bahwa peningkatan kadar tPA darah pada pasien dengan penyakit hati yang parah tidak hanya mencerminkan penurunan klirens hati tetapi juga peningkatan pelepasan tPA dari sel endotel vaskular. Pelepasan tPA dari sel endotel vaskular meningkat selama sirosis dekompensasi dan perkembangan sirkulasi kolateral.¹⁵

Menurut Leiper et al (1994) terjadi peningkatan pada konsentrasi plasma tPA, PAI-1 dan tPA-PAI-1 pada pasien dengan sirosis alkoholik, sirosis bilier primer dibandingkan dengan keganasan hati.¹⁶ Tetapi kami belum menemukan penelitian mengenai hubungan kadar tPA pada penderita hepatitis B kronik.

Berdasarkan latar belakang tersebut, penulis hendak meneliti mengenai perbandingan kadar tPA pada pasien hepatitis B kronik yang mengalami sirosis hepatis dan tanpa sirosis hepatis.

I. 2. Rumusan Masalah

Berdasarkan uraian di atas, maka diajukan rumusan masalah yaitu bagaimana perbandingan kadar tPA pada pasien hepatitis B dengan sirosis dan tanpa sirosis.

I. 3. Tujuan Penelitian

I. 3. 1. Tujuan Umum

Untuk mengetahui perbandingan kadar tPA pada pasien hepatitis B dengan sirosis hepatis dan tanpa sirosis hepatis serta untuk membandingkan kadar tPA terhadap derajat fibrosis hati.

I. 3. 2. Tujuan Khusus

1. Menganalisis perbandingan kadar tPA pada pasien hepatitis B dengan sirosis dan tanpa sirosis hepatis.
2. Menganalisis hubungan kadar tPA terhadap derajat fibrosis hati.

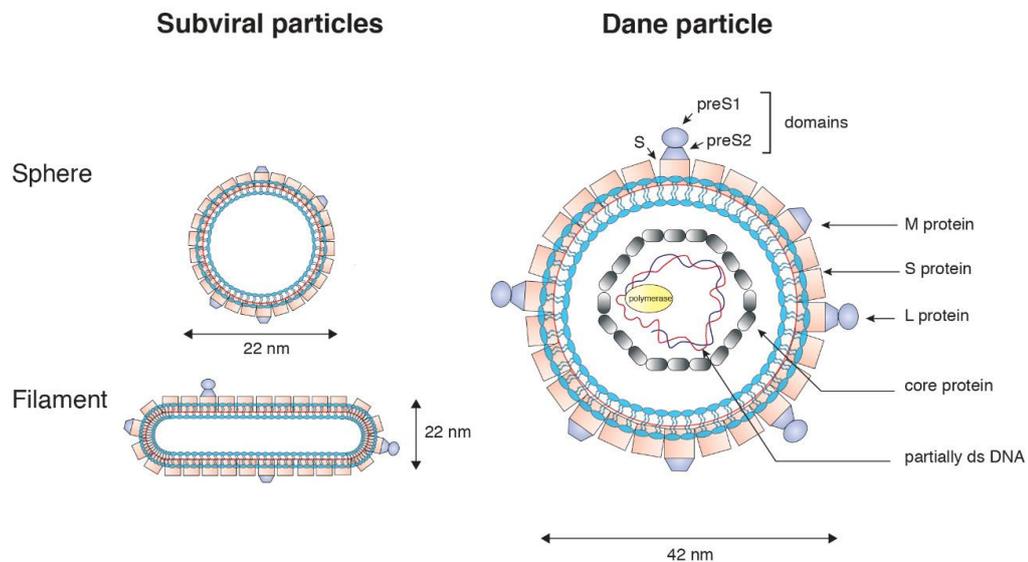
I. 4. Manfaat Penelitian

Diharapkan dengan mengetahui perbandingan kadar tPA pada pasien hepatitis B kronik dengan dan tanpa sirosis hepatis, kadar tPA pada pasien sirosis hepatis dapat menjadi parameter peningkatan kejadian perdarahan akibat proses hiperfibrinolisis dan dapat dijadikan acuan untuk penelitian lebih lanjut.

BAB II TINJAUAN PUSTAKA

I. 1. Hepatitis B

Virus Hepatitis B (HBV) merupakan virus DNA yang termasuk dalam famili Hepadnaviridae. Virus ini menginfeksi hepatosit manusia dan beberapa primata non-manusia. HBV ditemukan dalam berbagai bentuk yang berbeda dalam darah. Bentuk infeksiya, partikel Dane, memiliki diameter 42 nm dan mengandung sebagian genom DNA sirkular untai ganda yang terkait dengan polimerase yang dikelilingi oleh nukleokapsid dan tiga protein envelope yang disebut protein permukaan *large* (L), *middle* (M), dan *small* (S) (Gambar 2.1). Domain C terminal S umum untuk ketiga protein envelope. Protein M juga mengandung domain preS2 N terminal tambahan, dan protein L mengandung domain preS1 selain domain preS2 dan S. Protein envelope mengandung domain penting untuk perlekatan pada hepatosit. Polimerase virus secara kovalen melekat pada sebagian genom DNA untai ganda. Protein inti membentuk kapsid partikel virus. Dua bentuk lain, disekresikan dalam jumlah besar dan digambarkan sebagai partikel subviral (SVPs), yang hanya mengandung protein envelope yang tidak menular.^{17,18}



Gambar 2.1 Diagram Skema Partikel Virus Hepatitis B (HBV)¹⁷

Diagnosis hepatitis B ditegakkan dengan anamnesis, pemeriksaan fisis, serta pemeriksaan serologi HBV:¹⁹

a) Anamnesis

Pasien yang terinfeksi HBV dapat asimtomatik pada awalnya dan, tergantung pada genotipe tertentu, mungkin tidak menunjukkan gejala di seluruh fase infeksi. Dalam kasus ini, anamnesis yang cermat penting untuk menegakkan diagnosis. Namun, pada infeksi HBV akut simptomatik, pasien dapat datang dengan *serum sickness-like syndrome* yang bermanifestasi sebagai demam, ruam kulit, artralgia, dan artritis. Sindrom ini biasanya mereda dengan timbulnya penyakit jaundice. Pasien mungkin juga mengalami kelelahan, sakit perut, mual, dan anoreksia.

Gejala awal tidak spesifik dan dapat mencakup anoreksia, mual, muntah, nyeri abdominal, urin berwarna gelap, tinja berwarna seperti tanah liat, dan jaundice. Dalam kasus kerusakan hati yang parah, temuan khusus kerusakan hati dapat mencakup ensefalopati hepatik, kebingungan, koma, asites, perdarahan gastrointestinal, koagulopati, atau infeksi. Dalam kasus hepatitis B kronik, pasien dapat mengalami infeksi kronik yang tidak aktif, atau dapat mengembangkan temuan hepatitis akut yang dikenal sebagai hepatitis aktif kronik.

Anamnesis harus menekankan pada riwayat sosial, termasuk praktik seksual (misalnya, sex tanpa pengaman, sesama jenis, dll), penggunaan narkoba, profesi (misalnya, petugas kesehatan, pekerja seks), dan lingkungan hidup (yaitu, serumah dengan pasien dengan infeksi HBV). Kelompok berisiko tinggi (yaitu, petugas kesehatan, pasien penyalahgunaan zat IV, dll.) atau dari daerah endemik mungkin memerlukan pemeriksaan. Mereka dengan penyakit mental seperti gangguan bipolar, skizofrenia, atau gangguan manik berisiko tertular infeksi HBV selama keadaan manik karena seseorang dapat berpartisipasi dalam perilaku seksual berisiko.

b) Pemeriksaan fisik

Pemeriksaan fisik juga harus menilai stigmata penyakit hati kronik, seperti ikterus, asites, hepatomegali, splenomegali, eritema palmaris, kontraktur

Dupuytren, spider nevi, ginekomastia, caput medusa, dan ensefalopati hepatic yang menunjukkan hipertensi portal dan sirosis. Manifestasi ekstrahepatik termasuk poliarteritis nodosa dan penyakit glomerulus (nefropati membranosa dan, lebih jarang, glomerulonefritis membranoproliferatif). Anemia aplastik juga telah dijelaskan.

c) Pemeriksaan serologis

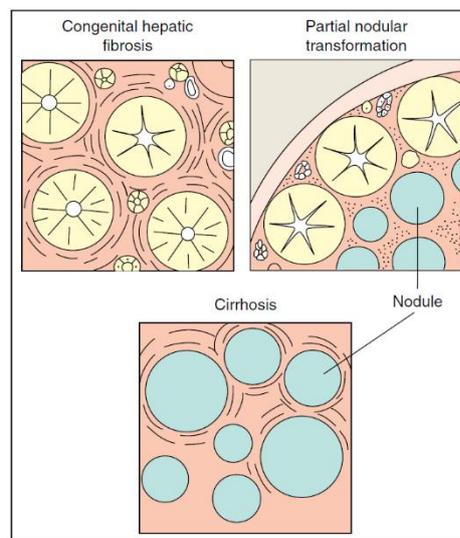
Serologi virus hepatitis B biasanya terdeteksi 1-12 minggu setelah infeksi awal dengan penanda virus primer adalah antigen permukaan hepatitis B (HBsAg). Penanda serologi yang sering diuji: *Hepatitis B surface antigen* (HBsAg), *antibody to Hepatitis B surface antigen* (anti-HBs), *Hepatitis B core Ab* (Anti-HBc) IgM, *Hepatitis B core Ab* (Anti HBc) IgG, *Hepatitis B e antigen* (HBeAg), and *Hepatitis B e antibody* (anti-HBe).

- HBsAg: Infeksi akut (< 6 bulan) atau infeksi kronik (> 6 bulan).
- Anti-HBs: Pemulihan dari infeksi akut atau imunitas dari vaksinasi.
- HBeAg: Sebagian besar terkait dengan viral load yang tinggi.
- Anti-HBe: Fase replikasi rendah.
- IgM Anti-HBc: Infeksi akut, satu-satunya penanda pada *window period*, dapat muncul selama eksaserbasi infeksi kronik.
- Anti-HBc IgG: Paparan infeksi, infeksi kronik (jika bersamaan dengan HBsAg), pemulihan dari infeksi akut (jika bersamaan dengan anti-HBs), jika kehadiran terisolasi, mewakili infeksi tersembunyi.
- Penanda lainnya adalah: DNA virus Hepatitis B untuk mendeteksi viral load. Genotipe hepatitis B memberikan masukan tentang perkembangan penyakit dan respons terhadap interferon.

II.2 Sirosis Hepatis

Sirosis didefinisikan secara anatomis sebagai proses difus dengan fibrosis dan pembentukan nodul. Ini adalah hasil akhir dari fibrogenesis yang terjadi pada cedera hati kronik. Meskipun penyebabnya banyak, hasil akhir dari fibrogenesis adalah sama. Fibrosis bukanlah sinonim dari sirosis. Fibrosis mungkin berada di zona asinar 3 pada gagal jantung, atau di zona 1 pada obstruksi saluran empedu dan

fibrosis hati kongenital (Gambar 2.2), atau interlobular pada penyakit hati granulomatosa, tetapi tanpa sirosis sejati. Pada schistosomiasis, sel telur merangsang reaksi jaringan fibrosa di zona portal tetapi biasanya tidak berkembang menjadi sirosis. Pembentukan nodul tanpa fibrosis, seperti pada transformasi nodular parsial (Gambar 2.2) atau hiperplasia regeneratif nodular, bukanlah sirosis.^{20,21}



Gambar 2.2 Sirosis Didefinisikan sebagai Fibrosis Luas dan Pembentukan Nodul. Fibrosis hati kongenital terdiri dari fibrosis tanpa nodul. Transformasi nodular parsial (hiperplasia regeneratif nodular) terdiri dari nodul tanpa fibrosis²⁰

Mekanisme patologis dalam perkembangan sirosis adalah inflamasi dan nekrosis yang menetap, deposisi dan akumulasi matriks ekstraseluler yang menyimpang (fibrosis), "kapilarisasi" sinusoid, reorganisasi vaskular, dengan trombosis, obliterasi, rekanalisasi vena dan shunt arteriovenosa, neo-angiogenesis dengan pembentukan pembuluh darah baru dan kolateral, dan regenerasi. Fibrosis bukan sepenuhnya "jaringan parut" melainkan keseimbangan dinamis antara fibrogenesis dan fibrinolisis dan restorasi. Secara umum, sirosis hepatis menunjukkan unsur-unsur baik progresi maupun regresi, keseimbangan ditentukan oleh tingkat keparahan dan persistensi penyakit yang mendasarinya. Pada tingkat seluler, mekanisme patogenik yang umum ditemukan: sel stellata dan fibroblas

adalah efektor fibrogenesis, sedangkan regenerasi parenkim bergantung pada hepatosit dan sel stem/progenitor hepatic.^{12,21}

Sel yang berperan dalam sirosis hepatis termasuk hepatosit dan sel-sel lapisan sinusoidal seperti *hepatic stellate cells* (HSC), *sinusoidal endothelial cells* (SEC), dan *Kupffer cells* (KC). HSC membentuk bagian dari dinding sinusoid hepar, dan berfungsi untuk menyimpan vitamin A. Ketika sel-sel ini terkena sitokin inflamasi, mereka menjadi aktif, berubah menjadi miofibroblas, dan mulai menyimpan kolagen, yang menghasilkan fibrosis. SEC membentuk lapisan endotel dan dicirikan oleh fenestrasi yang mereka buat di dinding yang memungkinkan pertukaran cairan dan nutrisi antara sinusoid dan hepatosit. Defenestrasi dinding sinusoidal dapat terjadi akibat penggunaan alkohol kronik dan memicu fibrosis perisinusoidal. KC adalah makrofag satelit yang juga melapisi dinding sinusoid. Hepatosit juga terlibat dalam patogenesis sirosis, karena hepatosit yang rusak melepaskan spesies oksigen reaktif dan mediator inflamasi yang dapat mendorong pengaktifan HSC dan fibrosis hati.¹²

Distorsi arsitektur lobular dan vaskular menghasilkan peningkatan resistensi intrahepatik, yang dapat menyebabkan hipertensi portal. Hipertensi portal didefinisikan sebagai tekanan portal lebih besar dari 5 mmHg, dinilai dengan *hepatic venous pressure gradient* (HVPG). Komplikasi sirosis berkembang setelah tekanan portal mencapai tingkat ambang batas 10 mmHg. Tingkat ambang (10 mmHg) ini telah ditemukan sebagai nilai prognostik dan telah disebut "*clinically significant portal hypertension*" (CSPH).²¹

Kelainan struktural intrahepatik memainkan peran utama dalam patogenesis hipertensi portal. Ada faktor lain, seperti konstiksi aktif pembuluh darah intrahepatik (komponen dinamis) dan peningkatan aliran masuk vena portal, sekunder akibat vasodilatasi splanknik dan sirkulasi splanknik hiperdinamik (faktor dominan dalam mempertahankan hipertensi portal pada sirosis berat).²¹

II.2.1 Sirosis Hepatis Karena Hepatitis B

Ciri khas dalam patogenesis infeksi HBV adalah variabilitasnya. Di antara orang dewasa yang terinfeksi akut, 65% berkembang menjadi infeksi subklinis yang ditandai dengan munculnya satu atau lebih antibodi virus dalam darah dan 25% menjadi infeksi akut yang sembuh. Sisanya, 10% dari pasien menjadi infeksi kronik (persistensi virus dan antigen virus dalam darah selama lebih dari 6 bulan).²²

Cedera hati pada infeksi kronik dikaitkan dengan aktivitas sel T spesifik HBV. Namun, beberapa laporan menunjukkan bahwa infiltrasi neutrofil yang dimediasi kemokin tertentu, sel *natural killer* (NK) dan limfosit juga berperan dalam kerusakan hati terkait HBV. Eliminasi virus juga dapat terhambat karena ketidakseimbangan dalam produksi sitokin. Selain itu, perubahan molekuler dan seluler dari ekspresi gen host didukung oleh replikasi virus yang melindungi hepatosit yang terinfeksi virus dari penghancuran yang dimediasi imun dan memfasilitasi tumorigenesis. Stres oksidatif yang disebabkan oleh inflamasi menimbulkan sel Kupffer mengaktivasi sel stellata melalui NFkB dan AP1. Aktivasi terus-menerus dari gen ini menyebabkan sirosis, fibrosis dan kerusakan hepar yang parah yang mengarah pada perkembangan karsinoma hepatoselular.²³

Berikut beberapa mekanisme dalam proses infeksi kronik serta terjadinya fibrosis dan sirosis hepatis pada hepatitis B, yaitu:²³

a. Peran sel imun dan sitokin

Sistem imun adalah jaringan dinamis yang rumit yang dibentuk oleh berbagai sel imun dan sitokin. Limfosit T dan B, makrofag (makrofag yang berada di hati disebut sel Kuffer), sel NK, neutrofil, HSC, sel NKT, sel dendritik, dan sel mast semuanya penting dalam mempretahankan inflamasi kronik. Limfosit T sitotoksik CD8+ dan subpopulasi limfosit T helper CD4+ [Th1, Th2, Th17, dan sel T regulator (Treg)] juga berperan penting dalam mempertahankan inflamasi kronik. Efektor imun tidak hanya memainkan peran penting dalam pembersihan HBV, tetapi juga berpartisipasi dalam kerusakan hepar. *Toll-like receptor* (TLR)-3 dan -7 dapat mengenali virus dan menginduksi produksi interferon tipe I (IFN) (IFN- α/β), sitokin dan kemokin proinflamasi untuk menghambat virus, sedangkan aktivasi TLR-4

oleh lipopolisakarida (LPS) di HSC meningkatkan pensinyalan TGF- β dan fibrosis hepatic.

b. Peran jalur sinyal inflamasi

Ada beberapa jalur sinyal inflamasi dan molekul yang terlibat dalam inflamasi berkelanjutan yang disebabkan oleh infeksi kronik, termasuk *nuclear factor- κ B* (NF- κ B), Wnt/ β -catenin, TGF- β /Smad, RAF/MEK/ERK, JAK/STAT, PI3K-AKT/PKB, Ras-MAPK, dan Vitamin A. NF- κ B sebagai faktor transkripsi dimer dapat diaktivasi oleh rangsangan proinflamasi, seperti TNF α atau interleukin-1 β (IL-1 β). Jalur pensinyalan NF- κ B yang aktif kemudian menginduksi ekspresi serangkaian faktor pertumbuhan dan sitokin untuk mengatur respons inflamasi. IL-6 dilepaskan oleh makrofag dan mengatur proliferasi dan diferensiasi fibroblas hepar.

Jalur PI3K-AKT/PKB dan Ras-MAPK juga penting karena terlibat dalam aktivasi sel stellata. *Platelet-derived growth factor* (PDGF) dapat menyebabkan aktivasi Ras-MAPK dengan mengikat reseptornya, dan aktivasi protein kinase C (PKC) melalui PI3K-AKT/PKB akhirnya menginduksi proliferasi sel dan aktivasi sel stellata. Jalur dan molekul pensinyalan ini memainkan peran aktif dalam patogenesis sirosis terkait HBV, sehingga berfungsi sebagai target terapeutik dan penanda prognostik.

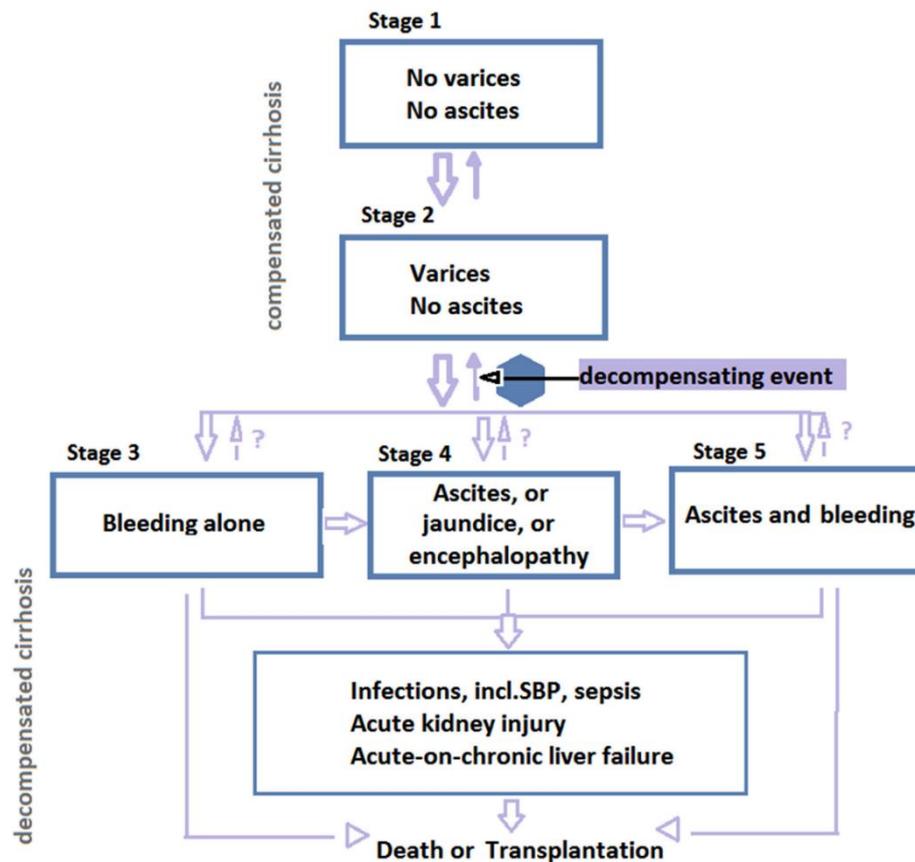
c. Mutasi HBV

Mutasi HBV terkait sirosis secara biologis mempengaruhi perkembangan dari hepatitis kronik menjadi sirosis. Sekitar 30,9% mutasi gen S terjadi di regio hidrofilik utama antigen HBs, yang dapat mengubah epitop dari struktur tiga dimensi, dan menyebabkan *immune escape* HBV. C1766T/T1768A, faktor risiko independen sirosis pada pasien HbeAg negatif, dapat meningkatkan enkapsidasi mRNA pra-genom dan kemudian mempromosikan perakitan virus. Selain itu, mutasi gen X seperti G1386M, C1485T, dan C1653T, dapat mengatur jalur pensinyalan NF- κ B yang

memainkan peran penting dalam perkembangan sirosis atau karsinoma hepatoseluler.²⁴

II.2.2 Staging Sirosis Hepatis

Sejarah sirosis telah berubah secara signifikan dalam beberapa tahun terakhir, karena kemajuan terapi di bidang penyakit hati kronik memungkinkan pasien dengan sirosis untuk bertahan hidup dalam jangka panjang, seringkali dengan perbaikan klinis dan histologis setelah pengobatan etiologi yang berhasil. Sirosis adalah kondisi yang sangat heterogen, mulai dari stadium asimtomatik awal hingga penyakit lanjut dengan berbagai komplikasi, bukan stadium terminal dari cedera hati kronik. Untuk membedakan fase heterogen sirosis sistem lima stage diusulkan (Gambar 2.3). Meskipun tidak divalidasi oleh studi prospektif besar, staging ini penting secara klinis:²¹



Gambar 2.3 Staging Sirosis Hepatis²¹

- a. Stage 1: sirosis kompensasi penuh, tidak ada varises; tingkat kematian 1 tahun ~1,5%; transisi 1 tahun ke tahap 2 ~6,2% atau ke tahap 3 atau 4 ~4,2%;
- b. Stage 2: sirosis kompensasi, adanya varises esofagus; tingkat kematian 1 tahun adalah 2%; transisi ke dekompensasi (stadium 3 atau 4) terjadi pada 12,2% pasien per tahun;
- c. Stage 3: perdarahan saluran cerna, berhubungan dengan hipertensi portal (varises esofagus), tanpa kejadian dekompensasi lainnya; tingkat kematian 1 tahun adalah 10%; 21% pasien mengalami kejadian dekompensasi lainnya (kebanyakan asites) per tahun;
- d. Stage 4: asites, ikterus atau ensefalopati; tingkat kematian 1 tahun meningkat menjadi 21%; tingkat transisi ke tahap 5 adalah 10% per tahun;
- e. Stage 5: lebih dari satu komplikasi, biasanya asites refrakter, ensefalopati intermiten, cedera ginjal akut, disfungsi hati lanjut; kematian 1 tahun pada tahap ini setidaknya 27%, meningkat dengan tingkat keparahan dekompensasi menjadi 57%.

II.2.3 Diagnosis Sirosis Hepatis

Diagnosis sirosis hepatis ditegakkan dengan anamnesis, pemeriksaan fisis, serta pemeriksaan penunjang:^{12,25}

a. Anamnesis

Pasien dengan sirosis kompensasi mungkin asimtomatik atau gejala yang nonspesifik, seperti anoreksia, penurunan berat badan, kelemahan, dan kelelahan. Pasien dengan sirosis dekompensasi mungkin datang dengan ikterus, pruritus, tanda-tanda perdarahan saluran cerna bagian atas (hematemesis, melena, hematokezia), distensi abdomen akibat asites, atau kebingungan karena ensefalopati hepatic. Pasien dengan sirosis mungkin mengalami kram otot berat yang penyebabnya tidak sepenuhnya dipahami, meskipun dikaitkan dengan penurunan volume plasma sirkulasi efektif.²⁵

b. Pemeriksaan Fisik

Pemeriksaan fisik pada pasien sirosis dapat ditemukan tanda penyakit hati kronik (*spider telangiectasis*, eritema palmaris, kontraktur Dupuytren, ginekomastia, atrofi testis), tanda-tanda hipertensi portal (asites, splenomegali, caput medusa, *Cruveilhier-Baumgarten murmur- epigastric venous hum*), tanda-tanda ensefalopati hepatic (kebingungan, asteriksis, dan fetor hepaticus), dan gambaran lain seperti ikterus dan pembesaran parotis bilateral.¹²

c. Pemeriksaan Penunjang

Pemeriksaan laboratorium dapat ditemukan peningkatan *aspartate aminotransferase* (AST) dan *alanine aminotransferase* (ALT); namun, kadar normal tidak menyingkirkan sirosis. Ketika hepatitis kronik berkembang menjadi sirosis, ada pembalikan rasio AST/ALT. *Prothrombin time* (PT) meningkat karena defek faktor koagulasi dan bilirubin, sedangkan albumin rendah karena disintesis oleh hati dan kapasitas fungsional hati menurun. Jadi serum albumin dan PT adalah indikator fungsi sintetis hepar.¹²

Modalitas pencitraan seperti USG, CT, MRI, dan fibroscan digunakan untuk membantu diagnosis sirosis. Ultrasonografi dapat mendeteksi nodularitas dan peningkatan ekogenisitas hati, namun, temuan ini tidak spesifik karena dapat dilihat pada perlemakan hati. Selain itu, USG adalah alat skrining yang berguna untuk HCC pada pasien sirosis. Ultrasonografi Duplex Doppler membantu menilai patensi vena hepatic, portal, dan mesenterika. CT dan MRI dengan kontras dapat mendeteksi HCC dan lesi vaskular, dengan MRI lebih unggul daripada CT. Fibroscan adalah metode non-invasif yang menggunakan gelombang ultrasound berkecepatan tinggi untuk mengukur kekakuan hepar, yang berhubungan dengan fibrosis.¹²

Biopsi hati adalah standar emas untuk mendiagnosis sirosis serta menilai tingkat inflamasi (grade) dan fibrosis (stadium) penyakit. Namun demikian, kadang-kadang dapat melewatkan diagnosis karena kesalahan pengambilan sampel. Diagnosis sirosis dengan biopsi membutuhkan adanya fibrosis dan nodul. Pola nodular dapat berupa mikronodular, makronodular, atau campuran dengan pola

mikronodular yang mewakili faktor risiko independen untuk peningkatan *hepatic venous pressure gradient* (HVPG) dan penyakit yang lebih parah.¹²

II.3 Skor Child Pugh

Skor Child-Pugh (juga dikenal sebagai skor Child-Pugh Turcotte) dirancang untuk memprediksi mortalitas pada pasien sirosis. Awalnya dicetuskan oleh Child dan Turcotte pada tahun 1964 untuk memandu pemilihan pasien yang dapat mendapatkan manfaat dari operasi elektif untuk dekompresi portal, dan membagi pasien menjadi tiga kategori: A - fungsi hati yang baik, B - fungsi hati yang terganggu sedang, dan C - fungsi hati yang lanjut. Skoring asli menggunakan 5 kriteria klinis dan laboratorium untuk mengkategorikan pasien: serum bilirubin, serum albumin, asites, gangguan neurologis, dan status nutrisi klinis. Sistem skoring kemudian dimodifikasi oleh Pugh et al., menggantikan status gizi klinis dengan waktu protrombin.^{20,26}

Tabel 2.1 Skor Child-Pugh (CTP class: A. 5-6 points; B. 7-9 points; C. 10-15 points)²⁰

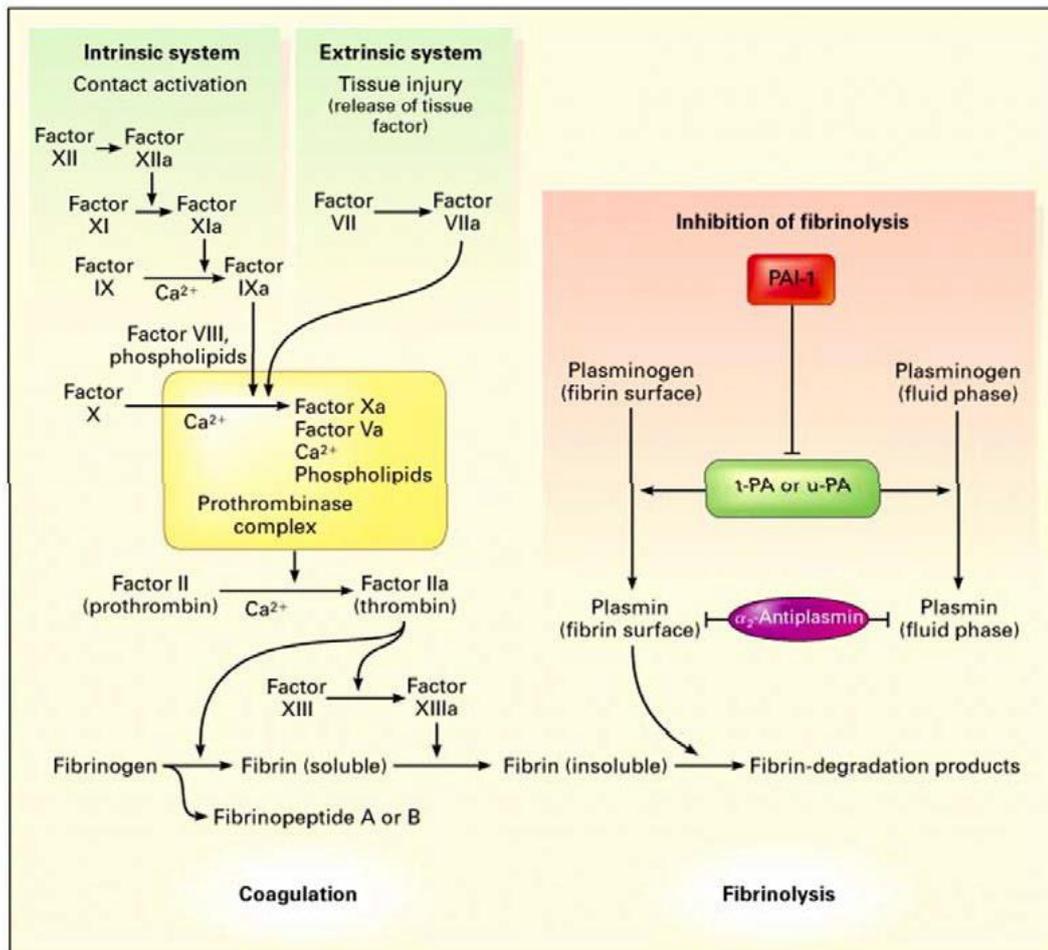
Parameter	1 point	2 points	3 points
Total bilirubin ($\mu\text{mol/L}$) mg/dL	<34 <2	34–50 2–3	>50 >3
Serum albumin (g/L)	>35	28–35	<28
INR	<1.7	1.71–2.30	>2.30
Ascites	None	Mild (or controlled by diuretics)	Moderate to severe (or refractory to diuretics)
Hepatic encephalopathy	None	Grade I–II (or absent with medication)	Grade III–IV (or recurrent)

Skor Child-Pugh telah divalidasi sebagai prediktor mortalitas pasca operasi setelah operasi portocaval shunt dan memprediksi risiko mortalitas yang terkait dengan operasi besar lainnya. Setelah operasi abdominal, pasien kelas A memiliki tingkat mortalitas 10%; kelas B memiliki angka mortalitas 30%, dan kelas C memiliki angka mortalitas 70-80%. Pasien kelas A umumnya dianggap sebagai kandidat yang aman untuk operasi elektif. Pasien kelas B dapat melanjutkan operasi setelah optimasi medis tetapi masih memiliki peningkatan risiko. Operasi elektif dikontraindikasikan pada pasien kelas C. Skor Child-Pugh dapat membantu memprediksi semua penyebab risiko kematian dan perkembangan komplikasi lain dari disfungsi hati, seperti perdarahan varises. Dalam satu penelitian, mortalitas keseluruhan untuk pasien dalam 1 tahun adalah 0% untuk kelas A, 20% untuk kelas B, dan 55% untuk kelas C.²⁶

II.4 Sistem Hemostasis Darah

Hemostasis adalah mekanisme untuk menghentikan perdarahan dari pembuluh darah. Ini adalah proses yang melibatkan beberapa langkah yang saling terkait. Kaskade ini terakumulasi membentuk "*plug*" yang menutup endotel pembuluh darah yang rusak untuk mengendalikan pendarahan. Selain itu, mekanisme hemostatik juga berfungsi untuk mempertahankan darah dalam keadaan cair sementara tetap bersirkulasi dalam sistem vaskular dan memastikan disolusi *plug* ketika penyembuhan selesai.^{1,27}

Proses hemostasis dimulai ketika terjadi trauma pada pembuluh darah. Mekanisme hemostasis dapat dibagi menjadi beberapa tahap yaitu konstriksi pembuluh darah, pembentukan "*platelet plug*" sementara, aktivasi kaskade koagulasi dan pembentukan "*fibrin plug*" atau bekuan akhir (gambar 2.4). Terjadinya abnormalitas dari sistem hemostasis kebanyakan sebagai akibat dari defek salah satu atau lebih tahapan tersebut.¹



Gambar 2.4 Skema Sistem Hemostasis Darah¹

II.4.1 Hemostasis Primer

Hemostasis primer merupakan tahapan awal hemostasis yang ditandai dengan spasme vaskular dan aksi trombosit, faktor kolagen dan von Willebrand (vWF), protein multimerik yang bertanggung jawab untuk perekrutan dan aktivasi trombosit di lokasi cedera vaskular. Terdapat beberapa tahap yang penting pada proses hemostasis primer, yaitu:^{28,29}

a. Spasme Vaskular

Pembuluh darah yang terporong atau robek akan segera berkonstriksi. Mekanisme yang mendasari hal ini belum jelas tetapi diperkirakan merupakan suatu respon instrinsik yang dipicu oleh suatu zat parakrin yang dilepaskan secara lokal dari lapisan dalam (endotel) pembuluh yang cedera. Konstriksi ini, atau

spasme vaskular, memperlambat darah mengalir melalui defek dan memperkecil kehilangan darah. Permukaan-permukaan endotel yang saling berhadapan juga saling menekan oleh spasme vaskular awal ini sehingga permukaan tersebut menjadi lekat satu sama lain dan semakin menutup pembuluh yang rusak. Tindakan tindakan fisik ini tidak cukup untuk mencegah secara sempurna pengeluaran darah lebih lanjut tetapi dapat meminimalkan aliran darah melalui pembuluh yang rusak sampai tindakan hemostatik lain dapat benar-benar menyumbat kebocoran tersebut.²⁹

b. Aktivasi Trombosit

Permukaan bagian dalam pembuluh darah dilapisi oleh lapisan tipis sel endotel yang pada hemostasis normal, bertindak untuk menghambat aktivasi trombosit dengan memproduksi oksida nitrat, endotel-ADPase, dan PGI₂. Endotel-ADPase membersihkan aktivator trombosit. ADP Sel endotel menghasilkan protein yang disebut *van Willebrand factor* (VWF), ligan adhesi sel, yang membantu sel endotel melekat pada kolagen di membran basal. VWF disekresikan secara konstitutif ke dalam plasma oleh sel endotel dan disimpan dalam granula di dalam sel endotel dan dalam trombosit. Ketika lapisan endotel terluka, kolagen, VWF dan faktor jaringan dari subendotel terpapar ke aliran darah. Ketika kolagen kontak dengan trombosit atau VWF, mereka diaktifkan, sehingga menggumpal bersama-sama.²⁷

c. Adesi dan Agregasi Trombosit

Trombosit berkumpul atau menggumpal, menggunakan fibrinogen dan *von Willebrand factor* (VWF) sebagai zat penghubung. Reseptor agregasi trombosit yang paling melimpah adalah glikoprotein IIb/IIIa (reseptor fibrinogen yang bergantung pada kalsium), fibronektin, vitronektin, trombospontin dan VWF. Lainnya termasuk kompleks GPIIb-V-IX. Trombosit yang teraktivasi akan menempel (adesi) melalui glikoprotein (GP) 1a ke kolagen yang terpapar oleh kerusakan endotel. Agregasi dan adhesi bekerja bersama untuk membentuk *platelet plug* (sumbat trombosit). Filamen miosin dan aktin dalam trombosit distimulasi untuk berkontraksi selama agregasi, selanjutnya memperkuat sumbat. Agregasi trombosit distimulasi oleh ADP, tromboksan, dan aktivasi reseptor 2, tetapi

dihambat oleh produk inflamasi lainnya, seperti PGI₂ dan PGD₂. Agregasi trombosit ditingkatkan dengan pemberian steroid anabolik eksogen.²⁷

II.4.2 Hemostasis Sekunder

Hemostasis sekunder, juga dikenal sebagai jalur faktor koagulasi, berkembang bersamaan dengan aktivasi trombosit, dan keduanya berkontribusi pada hemostasis secara sinkron. Tahap akhir pembekuan darah, konversi fibrinogen menjadi fibrin, dikatalisis oleh protease yang disebut trombin (faktor IIa), yang dihasilkan dari aktivasi prekursor protrombin (faktor II), oleh proteolisis, yang dikatalisis oleh faktor Xa. Dua jalur yang berbeda bertemu untuk produksi faktor Xa, jalur intrinsik dan ekstrinsik. Semua faktor jalur intrinsik bersirkulasi dalam darah. Sebaliknya, jalur ekstrinsik memanfaatkan faktor jaringan, yang berasal dari jaringan yang rusak. Seluruh proses dapat dibagi menjadi 3 tahap: yang pertama mengarah pada aktivasi faktor Xa, yang kedua terdiri dari aktivasi trombin, dan yang ketiga, produksi fibrin.^{2,28}

a. Jalur Intrinsik

Jalur intrinsik dipicu ketika darah kontak dengan permukaan asing. Hal ini menyebabkan terjadinya adsorpsi prekallikrein, kininogen, XI, dan XII. Prekallikrein diaktifkan menjadi kalikrein; ini, bersama dengan kininogen, mengubah faktor XII dalam protease aktif XIIa. XIIa menghidrolisis faktor XI menjadi faktor XIa, yang dengan adanya Ca²⁺ mengubah zymogen IX menjadi IXa. Kompleks IX–X–VIII dan Ca²⁺ terbentuk dan ini mengaktifkan faktor X menjadi Xa.²

b. Jalur Ekstrinsik

Jalur ekstrinsik diaktivasi ketika darah kontak dengan jaringan yang rusak. Ini menghasilkan faktor Xa, dalam proses yang dikatalisis oleh kompleks faktor VII, Ca²⁺ dan tromboplastin (III). Kedua jalur intrinsik dan ekstrinsik bertemu dalam pembentukan faktor Xa.²

Mekanisme ekstrinsik dan intrinsik biasanya bekerja bersamaan. Jika cedera jaringan menyebabkan ruptur pembuluh darah maka mekanisme intrinsik menghentikan darah di pembuluh yang cedera, sedangkan mekanisme ekstrinsik

membekukan darah yang keluar dari jaringan sebelum pembuluh tertambal. Biasanya bekuan darah terbentuk sempurna dalam tiga sampai enam menit. Tahapan berikutnya, termasuk pembentukan trombin dan fibrin, umum terjadi pada kedua jalur tersebut.²⁹

Pembentukan trombin dimediasi oleh faktor Xa, yang mengubah protrombin menjadi α -trombin. Reaksi ini dipercepat oleh faktor Va. Fosfolipid dan Ca^{2+} dibutuhkan dalam prosesnya. Pembentukan fibrin dikatalisis oleh α -trombin, yang menghidrolisis empat fibrinopeptida kecil dari fibrinogen untuk membentuk fibrin. Monomer fibrin berpolimerisasi dalam bundel serat untuk menghasilkan sumbatan. Jaringan fibrin distabilkan oleh faktor XIII, diaktifkan oleh trombin, yang bertindak sebagai transamidase, membentuk jembatan antara residu glutamin dan lisin dari untaian fibrin yang berdekatan.²

II.4.3 Hemostasis Tersier

Proses hemostatik primer dan sekunder bekerja sama untuk membentuk trombus atau bekuan darah, campuran trombosit dan ikatan silang fibrin. Namun, dengan tidak adanya faktor lain, proses ini akan berlanjut tanpa batas. Dengan demikian tubuh juga memiliki beberapa mekanisme untuk memperlambat dan menghentikan kaskade koagulasi, sehingga tidak berlanjut di luar kendali (antikoagulasi), serta melarutkan bekuan setelah tidak melalui proses fibrinolisis. Keduanya merupakan bagian dari hemostasis tersier.²⁸

a. Anti Koagulasi

Tubuh memiliki beberapa mekanisme antikoagulasi yang berbeda, yang berfungsi pada berbagai titik dalam kaskade koagulasi. Banyak dari ini juga berfungsi secara konstitutif, menciptakan penghalang yang harus diatasi agar trombus terbentuk, mencegah terjadinya koagulasi yang tidak perlu. *Tissue factor pathway inhibitor* (TFPI) adalah inhibitor protease yang menghambat aktivitas TF dengan menghambat kompleks tenase FVIIa/TF dan dengan demikian menghambat pembentukan FXa. TFPI diproduksi secara konstitutif oleh sel-sel endotel dalam pembuluh darah dan bertindak sebagai kontrol konstan pada trombosis.²⁸

Protein C (PC) dan protein S (PS) bekerja dengan menghambat kompleks protrombinase dan tenase. PC adalah protein fungsional, sedangkan PS berfungsi sebagai kofaktornya. PC terikat PS dikenal sebagai *activated protein C (APC)*. APC adalah protease yang memecah FVa, dan kemudian APC dapat mengkomplekskan FVa ini untuk memecah FVIIIa. Ini menonaktifkan protein faktor dan protrombinase yang terkait. Baik PC dan PS dibentuk oleh hati dan bergantung pada vitamin K untuk fungsi yang tepat.²⁸

Antikoagulan endogen lain yang sangat penting adalah antitrombin (AT), juga dikenal sebagai AT III. Inhibitor protease serin, AT bekerja bersama dengan glikosaminoglikan anionik, yang paling dikenal adalah heparin. Secara *in vivo*, fungsi AT kemungkinan diperkuat oleh heparin sulfat, yang merupakan komponen utama dari banyak permukaan sel termasuk sel endotel. AT dibentuk di hati tetapi bukan merupakan protein yang bergantung pada vitamin K.²⁸

b. Fibrinolisis

Fibrinolisis didominasi oleh protein tunggal plasmin. Plasmin adalah protease serin yang merupakan pendorong utama dalam disolusi bekuan mature. Plasmin bekerja melalui degradasi baik fibrin dan fibrinogen, yang mengarah ke *fibrinogen degradation product (FDPs)*. Plasminogen disintesis di hati, bersirkulasi dalam darah dalam konsentrasi mikromolar dan aktivasinya menjadi plasmin dimulai selama hemostasis sekunder, sehingga degradasi bekuan terjadi bersamaan dengan pembentukan. Plasmin dibentuk melalui beberapa mekanisme aktivasi, terutama FXIa, FXIIa, dan kallikrein. Kallikrein adalah protease serin dan dipecah menjadi bentuk aktifnya oleh FXIIa.²⁸

Sistem fibrinolitik terdiri dari sejumlah aktivator dan inhibitor protease serin. Dua aktivator plasminogen endogen, *tissue-type plasminogen activator (tPA)* dan *urokinase-type plasminogen activator (uPA)*, diproduksi terutama oleh endotel dan beredar dalam jumlah sub-pikomolar. tPA dan uPA mengubah plasminogen menjadi enzim fibrinolitik aktif yaitu plasmin. Plasmin akhirnya memecah fibrin menjadi produk degradasi fibrin yang lebih kecil.³⁰

Regulasi jalur fibrinolitik juga dipengaruhi oleh beberapa inhibitor. *Plasminogen activator inhibitor-1 (PAI-1)* menghambat aktivitas enzimatik

aktivator tPA dan uPA. PAI-1 secara kovalen terikat ke situs aktif dari aktivator plasminogen ini, sehingga mencegah pembentukan plasmin. Trombosit teraktivasi merupakan sumber PAI-1 yang penting. Kedua, plasmin dapat langsung dihambat oleh serin protease inhibitor α 2-antiplasmin.³⁰

II.5 Sistem Hemostasis pada Sirosis Hepatis

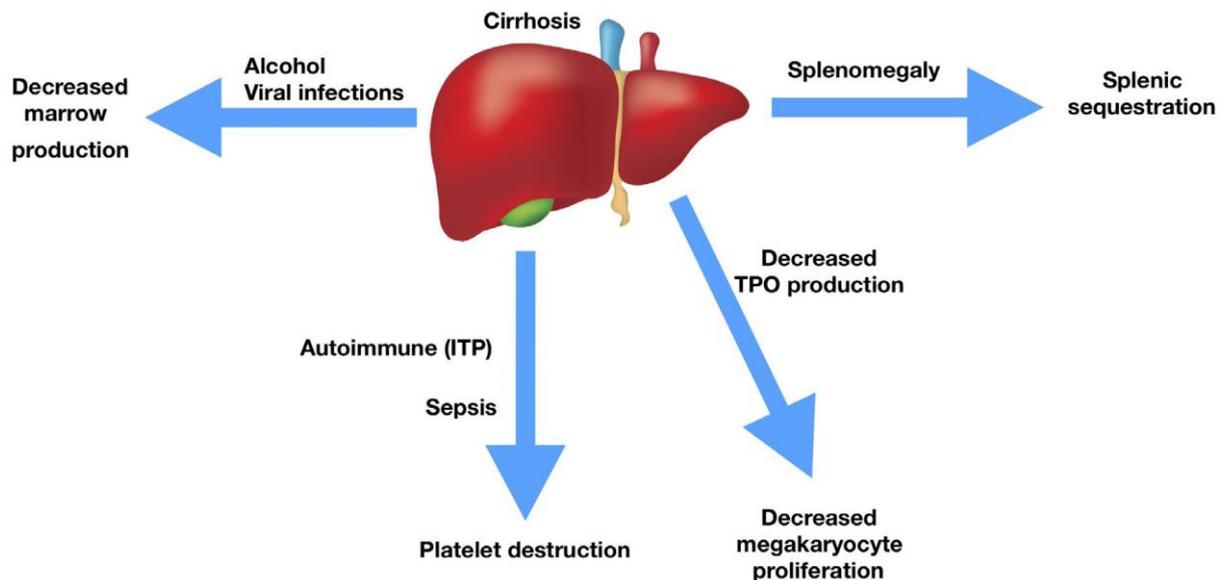
II.5.1 Hemostasis Primer

Trombositopenia adalah salah satu kelainan hematologi yang paling sering terlihat pada pasien sirosis mempengaruhi sekitar 70% pasien dengan sirosis. Trombositopenia dapat digunakan sebagai penanda penyakit hati lanjut, dan beberapa penelitian telah menunjukkan trombositopenia sedang sampai berat menjadi prediktor independen yang kuat dari mortalitas. Trombositopenia ringan sampai sedang jarang memiliki signifikansi klinis karena perdarahan spontan tidak mungkin terjadi pada tingkat ini.³⁰

Beberapa mekanisme diusulkan mengenai terjadinya trombositopenia pada sirosis (gambar 2.5). Produksi trombosit sebagian besar terkait dengan trombopoietin (TPO). TPO sebagian besar disintesis di hati dalam sel endotel parenkim dan sinusoidal dan di ginjal. Sejumlah kecil juga disintesis di sel stroma sumsum tulang. TPO berikatan dengan reseptor c-mpl pada megakariosit, yang selanjutnya mengatur diferensiasi menjadi trombosit. Tampaknya ada korelasi langsung dengan stadium sirosis, kadar TPO yang bersirkulasi, dan derajat trombositopenia. Peningkatan stadium fibrosis telah terbukti menyebabkan penurunan kadar TPO sehingga memperburuk derajat trombositopenia.³¹

Mekanisme destruksi trombosit juga berkontribusi terhadap trombositopenia pada pasien dengan sirosis. Destruksi yang dimediasi imun memainkan peran penting dalam penghancuran trombosit. Sepsis adalah kontributor penting lain untuk destruksi trombosit. Pasien dengan sirosis berisiko sepsis dibandingkan dengan populasi umum, dan pelepasan faktor- tumor nekrosis selama keadaan inflamasi telah terbukti berkontribusi terhadap destruksi trombosit. Penyebab lain dari trombositopenia yaitu sekuestrasi trombosit akibat terjadinya kongestif splenomegaly karena hipertensi portal yang menyebabkan gangguan

distribusi trombosit yang bersirkulasi. Hipertensi pulmonal dan emboli paru juga berhubungan dengan konsumsi trombosit dan sering terlihat pada pasien dengan sirosis.³¹



Gambar 2.5 Mekanisme Trombositopenia pada Sirosis³⁰

Pada sirosis juga terjadi gangguan agregasi trombosit dengan agonis yang berbeda termasuk adenosin difosfat (ADP), trombin, epinefrin dan ristocetin. Agregasi trombosit yang abnormal diduga disebabkan oleh inhibitor trombosit yang bersirkulasi (produk degradasi fibrin dan D-dimer), degradasi plasmin reseptor trombosit, disfibrinogenemia dan sintesis oksida nitrat berlebih. Sebaliknya, hiperresponsivitas diamati pada sirosis daripada interaksi trombosit/vwF yang terganggu, yang dapat mengkompensasi masalah hemostatik lainnya; ini tampaknya dimediasi oleh peningkatan kadar vwF. Defek fungsi trombosit dapat menyebabkan perpanjangan waktu perdarahan pada 40% pasien dengan sirosis dan berkorelasi dengan tingkat keparahan penyakit.²⁷

II.5.2 Hemostasis Sekunder

Hepatosit menghasilkan semua faktor koagulasi dan antikoagulan alami, kecuali F VIII, yang dibentuk oleh sel endotel sinusoidal. Sebagian besar faktor koagulasi dan inhibitor sistem koagulasi sangat berkurang pada sirosis hepatis karena gangguan sintesis protein, kecuali faktor VIII dan kadar fibrinogen, yang

mungkin normal atau meningkat. Terjadinya peningkatan kadar faktor VIII kemungkinan disebabkan oleh peningkatan biosintesis hati vWF dan penurunan ekspresi *low-density lipoprotein receptor-related protein*, yang keduanya memodulasi kadar faktor VIII dalam plasma, daripada peningkatan sintesis faktor VIII. Karena fibrinogen merupakan reaktan fase akut, sintesisnya cenderung dipertahankan pada pasien dengan sirosis yang stabil.^{27,32}

Vitamin K bertindak sebagai koenzim dalam fase karboksilasi asam gamma glutamat dari FII, FVII, FIX, dan FX. Pada pasien dengan sirosis hepatis, hati tidak dapat mensintesis faktor koagulasi karena disfungsi jaringan hati dan hipertensi portal. Selain itu, penderita sirosis hepatis sering mendapat antibiotik dalam jangka waktu lama (lebih dari 14 hari) yang dapat mempengaruhi terganggunya sintesis vitamin K oleh usus. Berkurangnya sintesis vitamin K menghasilkan pembentukan faktor koagulasi yang tidak sempurna dan dapat bekerja seperti antikoagulan.^{27,32}

Faktor V, FVIII, dan FXIII diklasifikasikan sebagai fibrinogen karena massanya >300.000 dalton, dan mereka tidak memerlukan vitamin K untuk sintesisnya. Karena fibrinogenolisis yang berlebihan, penurunan sintesis fibrinogen, atau pembentukan abnormal. Berbeda dengan faktor koagulasi lainnya, penurunan kadar fibrinogen hanya terjadi pada pasien dengan sirosis hepatis lanjut. Perubahan jumlah dan struktur fibrinogen pada pasien sirosis menyebabkan pembentukan bekuan darah dan fibrinolisis, yang menempatkan pasien dalam keadaan protrombotik.³²

Pada pasien dengan sirosis hepatis, koagulopati terutama disebabkan oleh penurunan protein C dan S dan peningkatan FVIII. Hal ini terjadi karena sirkulasi portal memiliki kadar FVIII yang lebih signifikan dan kadar protein C dan S yang lebih rendah daripada sirkulasi perifer. Ini menghasilkan kondisi padat protrombotik dalam sirkulasi portal, serta peningkatan kadar D-dimer dan fragmen protrombin 1 dan 2. Antitrombin dan antikoagulan lainnya menurun pada pasien dengan sirosis hepatis dikarenakan supresi dari jalur sistem kompleks TF/VIIIa inhibitor faktor jaringan (TF), yang sangat bergantung pada protein S dan FXa. Karena protein S dan FXa berkurang pada pasien sirosis, hal itu berdampak pada sintesis antitrombin.³²

II.5.3 Hemostasis Tersier

Fibrinolisis merupakan proses kompleks yang terganggu pada pasien sirosis hepatis (gambar 2.6). Pasien dengan sirosis hepatis rentan terhadap hiperfibrinolisis, yang mengakibatkan perdarahan. Hiperfibrinolisis adalah ketidakseimbangan antara pembentukan dan pemecahan bekuan. Hiperfibrinolisis derajat rendah dapat diidentifikasi pada 30-46% pasien dengan penyakit hati stadium akhir. Perdarahan yang tampak secara klinis karena hiperfibrinolisis kemungkinan jauh lebih jarang tetapi juga sulit untuk diurai dari penyebab perdarahan lain pada pasien dengan sirosis.^{32,33,34}

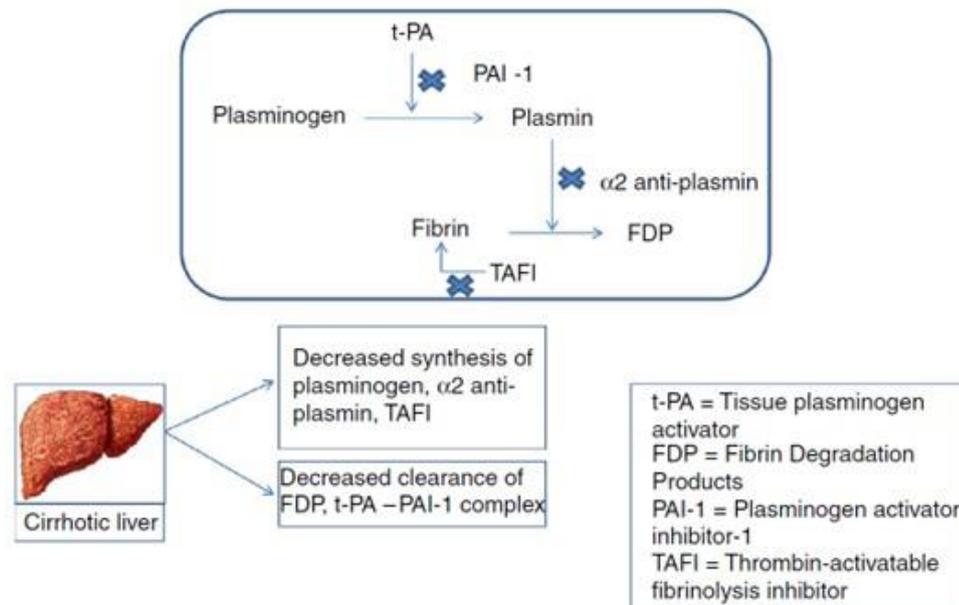
Hiperfibrinolisis disebabkan oleh adanya *fibrin degradation products* (FDP) yang mempengaruhi polimerisasi fibrin dan menghambat agregasi trombosit. Lebih lanjut, plasmin yang terbentuk berlebihan dapat mengaktivasi atau menginaktivasi berbagai protein selular dan plasma yang terlibat dalam hemostasis. Semua protein yang terlibat dalam fibrinolisis disintesis oleh hati, dan *tissue plasminogen activator* (tPA) dan *plasminogen activator inhibitor 1* (PAI-1) disintesis oleh sel endotel.³⁵

Penurunan kadar plasminogen, $\alpha 2$ antiplasmin glikoprotein kaya histidin, dan faktor XIII ditemukan pada sirosis. Terdapat peningkatan jumlah tPA yang kemungkinan disebabkan oleh penurunan pembersihan oleh hati. Akan tetapi pengukuran PAI-1 masih menunjukkan hasil yang berbeda-beda. Sirkulasi PAI-1 meningkat pada penyakit hati kronik, tetapi menurun pada sirosis hepatis.³⁵

Hiperfibrinolisis terjadi akibat aktivasi plasminogen oleh tPA yang diakselerasi pada permukaan fibrin dan turunnya kadar PAI-1 dan $\alpha 2$ antiplasmin yang gagal mengimbangi. Selain itu pada beberapa tahun terakhir ditemukan suatu substansi yang diproduksi hati yaitu *thrombin – activatable fibrinolysis inhibitor* (TAFI) yang berfungsi mendegradasi fibrin. Penurunan produksi TAFI pada sirosis hepatis menyebabkan terjadinya hiperfibrinolisis pada sirosis hepatis.³⁵

Penyebab keadaan hiperfibrinolisis pada sirosis hati masih banyak yang belum jelas, tetapi diduga infeksi dapat menjadi pencetusnya, yang diperantarai oleh meningkatnya pelepasan tPA oleh jaringan. Selain itu sistem fibrinolitik ekstravaskular diduga juga berperan pada terjadinya hiperfibrinolisis. Cairan asites mempunyai aktivitas fibrinolisis. Karena adanya pertukaran cairan asites ke cairan

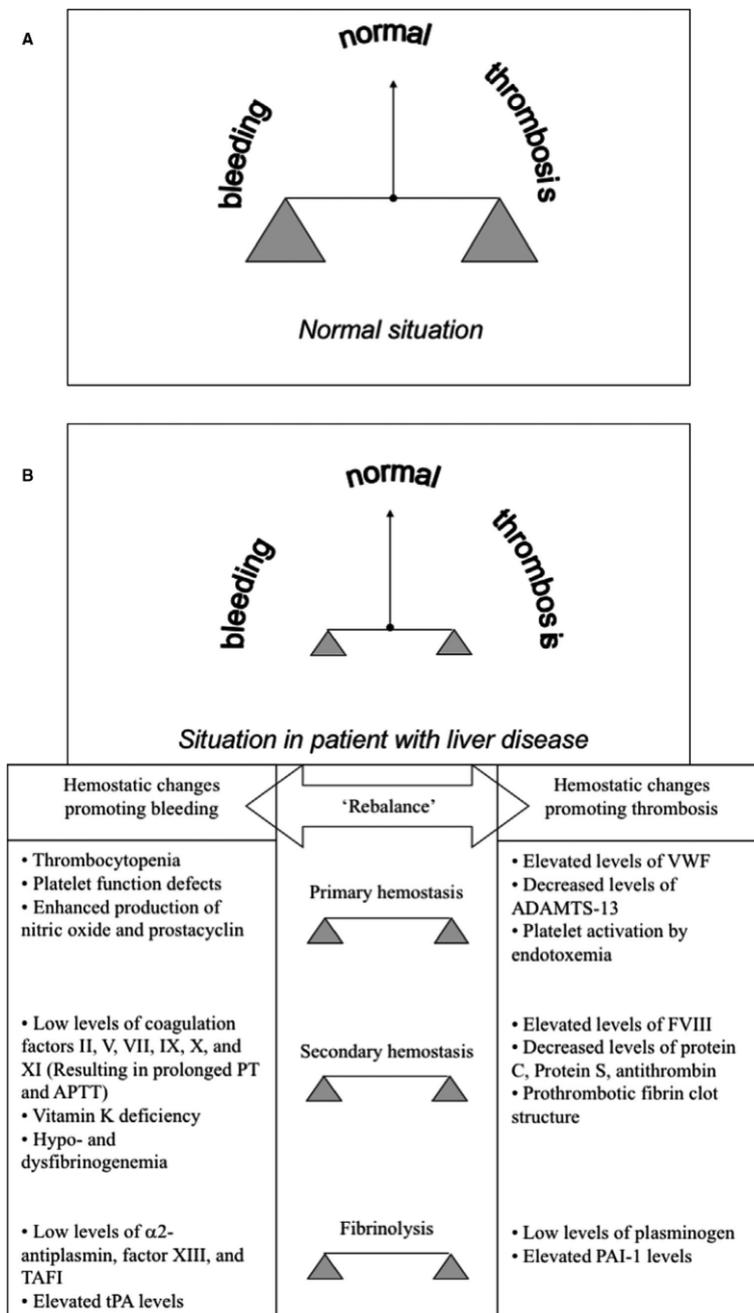
plasma melalui sistem sirkulasi duktus toraksikus, diduga sistem fibrinolisis pada cairan asites berpengaruh terhadap timbulnya hiperfibrinolisis pada penderita sirosis hepatis.³⁵



Gambar 2.6 Patofisiologi Hiperfibrinolisis pada Sirosis Hepatis³⁵

II.5.4 *Rebalanced Hemostasis*

Secara historis, perubahan hemostasis yang terjadi pada penyakit hati diasumsikan mencerminkan gangguan perdarahan yang didapat. Interpretasi klasik ini telah digantikan oleh konsep “*rebalanced hemostasis*”. Menurut model ini, perubahan hemostatik yang terjadi menghasilkan keseimbangan baru antara sistem prokoagulan, antikoagulan, dan fibrinolitik (Gambar 2.7). Karena defisiensi relatif faktor prokoagulan dan antikoagulan, keseimbangan hemostatik menjadi lebih berbahaya dan menyebabkan perdarahan atau trombosis tergantung pada faktor risiko yang memprovokasi.^{36,37}



Gambar 2.7 Keseimbangan Hemostatik pada Pasien dengan Penyakit Hepar³⁶
 Perubahan bersamaan pada jalur pro-dan anti-hemostatik menghasilkan keadaan hemostatik yang 'rebalanced' pada pasien dengan penyakit hati. Panel A menunjukkan keseimbangan hemostatik pada individu sehat, panel B menunjukkan keseimbangan hemostatik pada pasien dengan penyakit hati bersama dengan perubahan individu dalam sistem hemostatik. Keseimbangan hemostatik baru pada

pasien dengan penyakit hati jauh lebih tidak stabil dibandingkan dengan keseimbangan pada individu yang sehat, karena bobot pada setiap ujung skala hemostatik jauh lebih sedikit. Perubahan simultan yang menyebabkan perdarahan dan trombosis terjadi pada hemostasis primer dan sekunder, dan fibrinolisis.

ADAMTS-13, *A Disintegrin And Metalloprotease with ThromboSpondin-1 domain*; APTT, *activated partial thromboplastin time*; FVIII, *factor VIII*; PT, *prothrombin time*; VWF, *von Willebrand factor*.

Rebalance hemostasis ini ditunjukkan dalam studi laboratorium telah menunjukkan bahwa semua gangguan sistem pro-hemostatik (setidaknya sebagian) dikompensasi oleh perubahan simultan dalam sistem antihemostatik. Contohnya meliputi:³⁷

- a. Trombositopenia pada penyakit hepar diimbangi dengan peningkatan VWF dan penurunan kadar ADAMTS-13.
- b. Penurunan kadar protein prokoagulan diimbangi dengan penurunan kadar protein antikoagulan protein C dan antitrombin dan peningkatan kadar faktor VIII.
- c. Penurunan kadar fibrinogen dan polimerisasi fibrin yang tertunda diseimbangkan oleh struktur protrombotik bekuan fibrin
- d. Pada pasien dengan penyakit hati kronik, penurunan kadar regulator fibrinolitik plasma seperti inhibitor fibrinolisis yang dapat diaktifkan trombin dan antiplasmin dan peningkatan tPA yang bersirkulasi diimbangi dengan penurunan kadar plasminogen.

II.6 Tissue Plasminogen Activator

II.6.1 Peranan Tissue Plasminogen Activator

Tissue plasminogen activator (tPA) diklasifikasikan sebagai protease serin (enzim yang memecah ikatan peptida dalam protein). Dengan demikian salah satu komponen penting dari disolusi bekuan darah. Fungsi utamanya termasuk mengkatalisis konversi plasminogen menjadi plasmin, enzim utama yang terlibat dalam melarutkan bekuan darah.⁴

tPA adalah trombolitik (memecah bekuan darah) yang dibentuk oleh agregasi trombosit teraktivasi menjadi jaring fibrin dengan mengaktifkan plasminogen. Lebih khusus, bekerja dengan memecah plasminogen zymogen dengan hidrolisis ikatan peptida Arg 561 k Val 562 tunggal untuk membentuk dua rantai serin proteinase plasmin, sebuah protease serin.^{4,38}

Plasmin, suatu enzim fibrinolitik endogen, memutus ikatan silang antara molekul-molekul fibrin, yang merupakan penopang struktural bekuan darah, dan aktivitasnya sangat singkat. Durasi pendek ini karena α 2-antiplasmin, inhibitor plasmin yang melimpah, dengan cepat menonaktifkannya dan membatasi aksi plasmin di sekitar bekuan darah.⁴

Urutan berikut merangkum aksi tPA:

- a. tPA menempel pada fibrin pada permukaan bekuan.
- b. Mengaktifkan plasminogen yang terikat fibrin.
- c. Plasmin selanjutnya dipecah dari plasminogen yang berafiliasi dengan fibrin.
- d. Plasmin memecah molekul-molekul fibrin, dan bekuan darah larut.

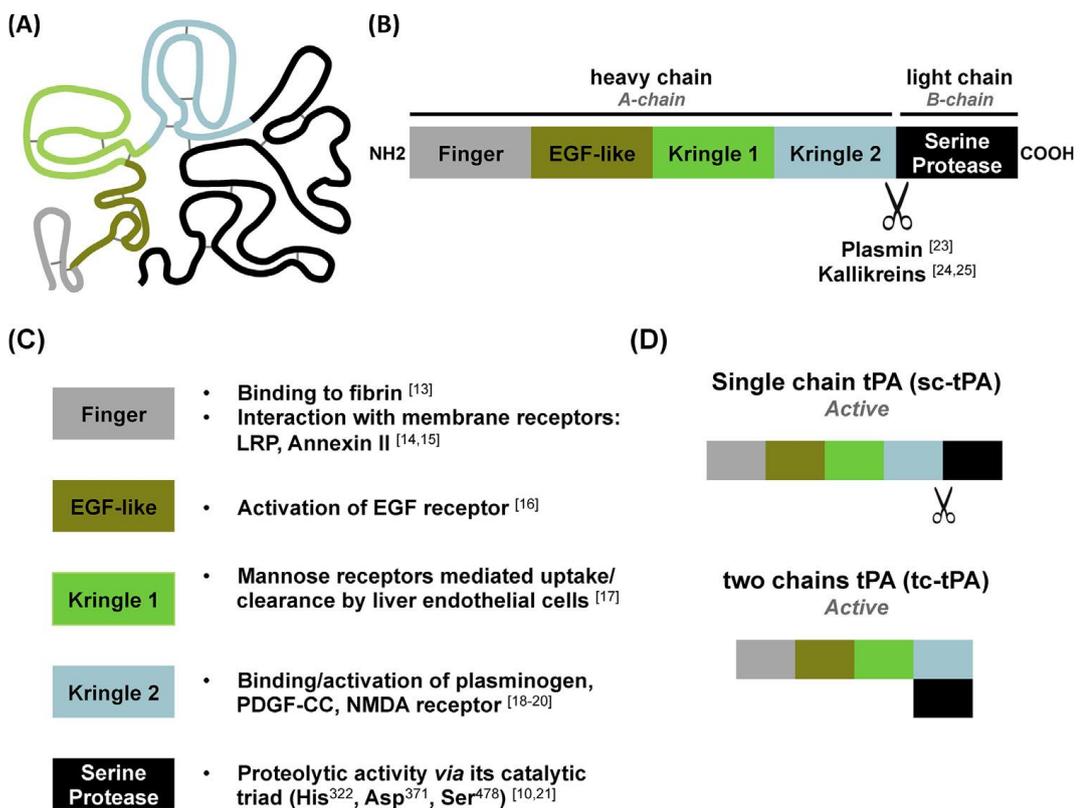
Plasminogen activator inhibitor 1 (PAI 1) akhirnya menghentikan aktivitas katalitik tPA dengan mengikatnya, dan kompleks tidak aktif ini (PAI 1-bound tPA) dikeluarkan dari sirkulasi oleh hati melalui reseptor scavenger, *LDL 1 receptor-related protein* (LRRP1).⁴

II.6.2 Struktur tPA

tPA adalah glikoprotein yang tergolong ke dalam superfamili protease serin dan anggota dari keluarga chymotrypsin. Pada tahun 1983, Pennica telah mengkloning dan menghasilkan tPA rekombinan fungsional, yang terdiri dari 527 asam amino, dengan massa molekul 70 kDa. Akses ke urutan nukleotida tPA telah memungkinkan identifikasi situs glikosilasi potensial dan jembatan disulfida, dan oleh karena itu penentuan struktur tiga dimensinya.⁵

tPA terdiri dari lima domain, dipertahankan dalam konformasinya berkat 17 jembatan disulfida (gambar 2.8A). Ujung N-terminal tPA dimulai dengan domain *finger* (juga disebut domain fibronectin, gambar 2.8A-C). Domain ini terlibat dalam

pengikatan tPA ke fibrin, menghasilkan pembentukan kompleks terner dengan plasminogen. Melalui domain *finger* ini tPA juga dapat berinteraksi dengan beberapa reseptor membran termasuk *Low Density Lipoprotein Receptor-related Protein* (LRP) dan Annexin II. Domain kedua, disebut *epidermal growth factor-like domain*, karena homologinya dengan *epidermal growth factor* (EGF, gambar 2.8A-C), memungkinkan tPA untuk mengaktifkan reseptor EGF.⁵



Gambar 2.8 Struktur dan Fungsi *Tissue-Type Plasminogen Activator* (tPA)⁵

(A) Struktur tPA. Urutan 527 asam amino protein dapat dibagi dalam 5 domain yang digambarkan sebagai berikut: 'Domain *Finger*' berwarna abu-abu muda, 'EGF-like domain' berwarna hijau tua, domain 'Kringle 1' berwarna hijau muda, domain 'Kringle 2' berwarna biru, dan akhirnya domain 'serine protease' digambarkan dalam warna hitam. 17 jembatan disulfur digambarkan dengan garis abu-abu. (B) tPA terdiri dari dua rantai: rantai berat (rantai-A), dimulai dari ujung terminal amino protein dan mengandung domain '*finger*', 'EGF-like domain', 'Kringle 1' dan 'Kringle 2', dan rantai ringan (rantai-B), berakhir di ujung terminal karboksil protein dan hanya berisi domain 'serin protease'. Plasmin dan kallikrein

dapat memecah tPA di persimpangan antara dua rantai ini. (C) Peran utama dari lima domain. (D) Pemecahan tPA oleh plasmin dan kallikrein memungkinkan konversi bentuk '*single chain* tPA' (sc-tPA) menjadi bentuk '*two chain* tPA' (tc-tPA). Berbeda dengan protease serin lainnya, kedua bentuk tPA aktif secara proteolitik.⁵

Urutan dilanjutkan oleh domain Kringle 1 dan Kringle 2 (masing-masing: K1 dan K2). Domain-domain ini dikarakteristikan oleh situs aktif yang memiliki afinitas tinggi untuk lisin (*lysine binding site*; LBS), yang terdiri dari dua asam amino aromatik hidrofobik yang membentuk kantong dalam struktur tersier protein. Peran presisi dari domain K1 tidak diketahui. Meskipun domain LBS-nya tidak berfungsi, glikosilasi pada Asp penting untuk pengambilan-pembersihan tPA oleh sel-sel endotel hati melalui reseptor mannose. Domain K2 berisi LBS fungsional. Domain K2 dilaporkan terlibat dalam kapasitas tPA untuk mengikat dan mengaktifkan substrat dan/atau reseptor seperti plasminogen, *Platelet Derived Growth Factor-CC* (PDGF-CC) dan *N-methyl-D-Aspartate Receptor* (NMDAR).⁵

Semua domain ini (*Finger*, EGF, K1 dan K2) membentuk rantai berat tPA (rantai A). Rantai kedua, rantai ringan (rantai B), terdiri dari satu domain besar yang mengandung aktivitas katalitik protease. Triad katalitik terdiri dari asam amino His, Asp dan Ser, yang memungkinkan aktivasi plasminogen menjadi plasmin. Seperti semua protease serin, tPA ada dalam dua bentuk: *single chain* tPA (sc-tPA) dan *two chain* (tc-tPA). Berbeda dengan protease serin lain yang diketahui, yang tidak aktif di bawah bentuk rantai tunggalnya, kedua bentuk tPA adalah proteolitik aktif (gambar 2.8D). Pemrosesan sc-tPA menjadi tc-tPA dimediasi oleh protease lain seperti plasmin atau kallikrein. Tidak adanya regulator alosterik seperti fibrin, tc-tPA secara katalitik lebih aktif daripada sc-tPA. Namun, dengan adanya fibrin, baik sc-tPA dan tc-tPA menampilkan aktivitas katalitik atau fibrinolitik yang sama.⁵

Kadar tPA (bentuk aktif dan tidak aktif) dalam plasma manusia saat istirahat (diukur dengan ELISA) berkisar antara 3 dan 7 μg liter. Kadar ini meningkat sekitar 3 kali lipat setelah latihan fisik yang berat, oklusi vena atau infus 1-deamino-8-D-arginine vasopressin (DDAVP). Menggunakan ELISA berdasarkan antibodi

monoklonal spesifik, terdeteksi ($>0,2 \mu\text{g liter}^{-1}$) tPA rantai tunggal bebas ditemukan dalam plasma hanya 6 dari 21 subyek sehat.³⁸

II.6.3 Peran Tissue Plasminogen Activator (tPA) pada Hepatitis B Kronik

tPA adalah komponen penting dari kaskade proteolitik dalam koagulasi dan fibrinolisis. Ini juga memainkan peran penting dalam memelihara keseimbangan antara produksi matriks ekstraseluler dan degradasi *in vivo*. tPA mengaktifkan plasminogen menjadi plasmin yang aktif secara biologis. Plasmin tidak hanya secara langsung mendegradasi komponen matriks, tetapi juga memperkuat potensi proteolitik dengan mengubah matriks metaloproteinase (MMPs) dari zimogennya menjadi bentuk aktif.³⁹

Mengingat pentingnya tPA untuk homeostasis matriks dalam organisme multiseluler, tPA dapat berkontribusi pada patogenesis berbagai penyakit mulai dari metastasis tumor hingga fibrogenesis jaringan. Pada fibrosis interstisial ginjal, ablasi gen tPA melindungi membran basal tubulus dari kerusakan, dan menurunkan transisi epitel tubulus ke miofibroblas dengan mengurangi ekspresi gen MMP-9 dan sekresi protein. Sementara pentingnya sistem proteolitik matriks tPA didokumentasikan dengan baik, perannya dalam patogenesis fibrosis hati, yang ditandai dengan akumulasi dan deposisi matriks yang berlebihan, belum pernah dipelajari sebelumnya.³⁹

Hsiao et al meneliti apakah tPA memainkan peran penting dalam fibrosis hati yang diinduksi CCl₄ pada tikus dengan menggunakan tikus tPA^{-/-} dan tPA^{+/+}. Dari model fibrosis hati pada tikus tPA^{-/-} dan tPA^{+/+} oleh injeksi CCl₄. Setelah 4 minggu, aktivitas tPA meningkat secara dramatis di hati tikus tPA^{+/+} yang diinduksi CCl₄ dibandingkan dengan kontrol tiruan, menunjukkan bahwa tPA mungkin memainkan peran penting dalam proses fibrosis hati.³⁹

Poin kunci dari fibrosis hati adalah transformasi HSC menjadi myofibroblasts. Hsiao et al meneliti apakah tPA memiliki pengaruh pada transformasi ini dengan menganalisis ekspresi protein α -SMA, penanda miofibroblas hampir tidak terdeteksi di hati normal, dan ekspresi protein ini diregulasi di hati tikus tPA^{-/-} yang diinduksi CCl₄ dibandingkan dengan tikus

tPA^{+/+}, sementara tidak ada perbedaan mencolok antara kontrol dengan tiruan. Hasil ini menunjukkan bahwa delesi tPA merangsang transformasi HSC menjadi myofibroblast (MFs), sehingga mempercepat akumulasi matriks ekstraseluler.³⁹

Degradasi ECM biasanya dimediasi oleh MMPs, keluarga enzim *zinc-dependent* yang dikelompokkan menjadi kolagenase, gelatinase, stromelisin, dan MMP tipe membran berdasarkan substratnya. Kolagenase interstisial (MMP-1 dan MMP-13 pada manusia, MMP-13 pada tikus) mendegradasi kolagen tipe I, sedangkan gelatinase (MMP-2 dan MMP-9) mengatur akumulasi kolagen tipe I; MMP-2 juga menunjukkan beberapa aktivitas kolagenase interstisial. Kolagen tipe I adalah protein ECM yang paling umum disimpan.³⁹

Selama fibrogenesis hati, sejumlah MMP, seperti MMP-1/MMP-13, MMP-2, dan MMP-9, diekspresikan secara sementara atau permanen di hati, terutama oleh HSC dan/atau MF. Aktivitas MMP-2 dan MMP-9 di hati tikus tPA^{-/-} yang diinduksi CCl₄ menurun dibandingkan dengan tikus tPA^{+/+}. Ekspresi MMP-13 *down-regulate* pada tikus tPA^{-/-} yang diinduksi CCl₄ dibandingkan dengan tikus tPA^{+/+}. Aktivitas MMPs dihambat selama perkembangan fibrosis, karena produksi TIMP-1 besar-besaran oleh MFs itu sendiri. TIMP-1 *up-regulated* pada hati tikus yang diobati dengan CCl₄. TIMP-1 juga terlibat dalam mempromosikan kelangsungan hidup HSC, sumber utama ECM. Dilaporkan bahwa pemberian antibodi TIMP-1 melemahkan fibrosis hati yang diinduksi CCl₄ dan menurunkan aktivasi HSC dan aktivitas MMP-2.³⁹

Singkatnya, berdasarkan penelitian oleh Hsiao et al bahwa defisiensi tPA memperburuk fibrosis hati yang diinduksi CCl₄. Proses ini kemungkinan dimediasi oleh peningkatan akumulasi ECM dan penurunan degradasi ECM karena aktivitas MMP-2 dan MMP-9 yang dilemahkan, penurunan ekspresi MMP-13 dan peningkatan ekspresi TIMP-1.³⁹

II.6.4 Faktor yang Mempengaruhi Kadar Tissue Plasminogen Activator (tPA)

II.6.4.1 Obesitas

Konsentrasi protein tPA plasma meningkat pada tikus gemuk dibandingkan tikus kurus, tetapi plasma tPA aktivitas berkurang, waktu lisis bekuan plasma tertunda, dan waktu untuk trombosis arteri karotis oklusif yang disebabkan oleh cedera fotokimia lebih singkat pada tikus gemuk. Temuan ini konsisten dengan data pada manusia obesitas. Berdasarkan laporan sebelumnya, penurunan aktivitas tPA plasma meskipun peningkatan protein tPA dapat dijelaskan oleh peningkatan PAI-1 plasma. Konsisten dengan formulasi ini, PAI-1 plasma meningkat secara nyata dalam plasma tikus gemuk.⁴⁰

Pada individu yang mengalami obesitas, protein PAI-1 dan tPA plasma meningkat, tetapi PAI-1 mendominasi, menyebabkan penurunan fibrinolisis dan trombosis. Tikus gemuk, seperti manusia, telah mengurangi fibrinolisis dan meningkatkan PAI-1 dan tPA plasma, sebagian besar karena peningkatan ekspresi hepatosit. Penurunan korepresor gen PAI-1 (SERPINE1) *Rev-Erb α* meningkatkan PAI-1, yang kemudian meningkatkan gen tPA PLAT melalui jalur PAI-1/LRP1/PKA/p CREB1. Jalur ini sebagian diimbangi oleh peningkatan DACH1, regulator negatif PLAT. Mencegah PAI-1, CREB1, atau tPA hepatosit pada tikus gemuk menurunkan tPA plasma dan selanjutnya mengganggu fibrinolisis. Jalur PAI 1/PLAT terdapat pada hepatosit manusia primer, dan hubungan antara PAI-1, tPA, dan PLAT pada hati dari manusia gemuk dan kurus konsisten dengan temuan ini.⁴⁰

II.6.4.2 Hipertensi

Pasien hipertensi menunjukkan kadar tPA yang secara signifikan lebih rendah, yang mungkin menandakan gangguan dalam aktivasi plasminogen. Hipertensi dikaitkan dengan percepatan aterosklerosis dan cedera endotel, yang dapat menyebabkan penurunan sintesis dan pelepasan tPA, sehingga menjadi predisposisi peningkatan insiden episode trombotik.⁴¹

II.6.4.3 Diabetes Melitus

Pada diabetes melitus terjadi abnormalitas dalam metabolisme lipid dan hemostasis yang menyebabkan kerusakan vaskuler dan angiopati. Walaupun dalam beberapa kasus pelepasan *plasminogen activator* (tPA) dari endotel vaskuler akibat kerusakan vaskuler, ternyata aktivitas fibrinolisis spontan pada penderita diabetes melitus cenderung normal atau rendah. Disini insulin memegang peranan penting, dimana pelepasan tPA dikontrol oleh kadar insulin.⁴²

Selain insulin, aktivitas tPA pada penderita dengan diabetes melitus juga dipengaruhi oleh PAI-1, yang juga diproduksi oleh endotel vaskuler yang mengalami kerusakan. Peningkatan kadar PAI-1 menyebabkan penghambatan aktivitas dari tPA yang menyebabkan penurunan kapasitas fibrinolisis pada penderita diabetes melitus.⁴²

II.6.4.4 Cardiovascular Disease

tPA dan PAI-1 dalam beberapa penelitian independen telah diidentifikasi sebagai penanda risiko penyakit kardiovaskular. Peningkatan kadar tPA telah dikaitkan dalam beberapa penelitian yang melibatkan kejadian kardiovaskular pada subjek dengan angina pectoris dan stenosis arteri koroner, infark miokard (IM), dan stroke. Aktivitas tPA yang menurun telah dilaporkan sebagai prediktif untuk IM, untuk IM pada subjek dengan angina pectoris, dan penyakit iskemik pada pria yang lebih muda.^{41,43}