

**TESIS**

**PERBANDINGAN KADAR *PLASMINOGEN ACTIVATOR INHIBITOR-1* (PAI-1) PADA PASIEN HEPATITIS B KRONIK DENGAN SIROSIS HEPATIS DAN TANPA SIROSIS HEPATIS**

*COMPARISON OF PLASMINOGEN ACTIVATOR INHIBITOR-1 (PAI-1) LEVELS IN CHRONIC HEPATITIS B PATIENTS WITH HEPATIC CIRRHOSIS AND WITHOUT HEPATIS CIRRHOSIS*

**Disusun dan diajukan oleh:**

**ANDHIKA KUSUMA HAMDANY**

**C1015171015**



**DEPARTEMEN ILMU PENYAKIT DALAM  
FAKULTAS KEDOKTERAN UNIVERSITAS HASANUDDIN  
MAKASSAR**

**2022**

**PERBANDINGAN KADAR *PLASMINOGEN ACTIVATOR INHIBITOR-1*  
(PAI-1) PADA PASIEN HEPATITIS B KRONIK DENGAN SIROSIS  
HEPATIS DAN TANPA SIROSIS HEPATIS**

*COMPARISON OF PLASMINOGEN ACTIVATOR INHIBITOR-1 (PAI-1)  
LEVELS IN CHRONIC HEPATITIS B PATIENTS WITH HEPATIC CIRRHOSIS  
AND WITHOUT HEPATIS CIRRHOSIS*

**TESIS**

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

**Program Studi**

**Ilmu Penyakit Dalam**

Disusun dan diajukan oleh:

**ANDHIKA KUSUMA HAMDANY**

**C1015171015**

Kepada:

**PROGRAM PENDIDIKAN DOKTER SPESIALIS – 1 (Sp-1)**

**PROGRAM STUDI ILMU PENYAKIT DALAM**

**FAKULTAS KEDOKTERAN**

**UNIVERSITAS HASANUDDIN**

**MAKASSAR**

**2022**

## LEMBAR PENGESAHAN TESIS

**PERBANDINGAN KADAR *PLASMINOGEN ACTIVATOR INHIBITOR-1 (PAI-1)*  
PADA PASIEN HEPATITIS B KRONIK DENGAN SIROSIS HEPATIS DAN  
TANPA SIROSIS HEPATIS**

*COMPARISON OF PLASMINOGEN ACTIVATOR INHIBITOR-1 (PAI-1)  
LEVELS IN CHRONIC HEPATITIS B PATIENTS WITH HEPATIC CIRRHOSIS  
AND WITHOUT HEPATIS CIRRHOSIS*

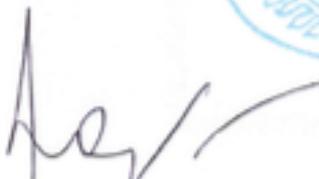
Disusun dan diajukan oleh :

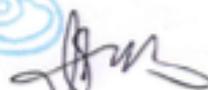
**ANDHIKA KUSUMA HAMDANY**

Nomor Pokok : C101517015

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 30 Juni 2022  
dan dinyatakan telah memenuhi syarat kelulusan

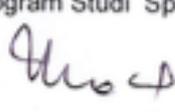
Menyetujui

  
**Dr. dr. A.M. Luthfi Parewangi, Sp.PD, K-GEH**  
NIP. 197001202 200502 1 002

  
**Dr. dr. Sahyuddin, Sp.PD, K-HOM**  
NIP. 19720117 200212 1 001

Ketua Program Studi Spesialis 1

Dekan Fakultas/Sekolah Pascasarjana

  
**Dr. dr. M. Harun Iskandar, Sp.P(K), Sp.PD, KP**  
NIP. 197508132008121001

  
**Prof. Dr. dr. Haerani Rasyid, M. Kes, Sp.PD, KGH, Sp.GK**  
NIP. 196805301996032001

## PERNYATAAN KEASLIAN TESIS

Yang bertanda – tangan dibawah ini :

Nama : dr. Andhika Kusuma Hamdany

NIM : C1015171015

Program Studi : Ilmu Penyakit Dalam

Menyatakan dengan ini bahwa Tesis dengan judul: “Perbandingan Kadar Palsminogen Aktivator Inhibitor 1 (PAI-1) pada pasien hepatitis B kronik dengan sirosis hepatis dan tanpa sirosis hepatis “adalah karya saya sendiri dan tidak melanggar hak cipta lain. Apabila di kemudian hari Tesis karya saya ini terbukti bahwa sebagian atau keseluruhannya adalah hasil karya orang lain yang saya pergunakan dengan cara melanggar hak cipta pihak lain, maka saya bersedia menerima sanksi.

Makassar, Juni 2022

Yang menyatakan,



dr. Andhika Kusuma Hamdany

## KATA PENGANTAR

Puji syukur saya panjatkan kehadiran Tuhan Yang Maha Esa atas segala rahmat dan karunia yang dilimpahkan-Nya sehingga saya dapat menyelesaikan penelitian dan penyusunan karya akhir untuk melengkapi persyaratan menyelesaikan 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, MSc 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. Dan juga selaku Sekretaris Program Studi Departemen Ilmu Penyakit Dalam sekaligus panutan, guru, dan orang tua saya selama menjalani pendidikan sejak masuk hingga saat ini. Terima kasih banyak atas kepercayaannya memilih saya menjadi gubernur residen serta senantiasa membimbing, mengarahkan, mengayomi, dan selalu membantu saya dalam melaksanakan pendidikan selama ini, serta selalu memberikan jalan keluar di saat saya menemukan kesulitan selama menjalani proses pendidikan di Departemen Ilmu Penyakit Dalam.
3. dr. Uleng Bahrin, Sp.PK(K), Ph.D 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 Mantan Ketua Departemen Ilmu Penyakit Dalam Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin dan pembimbing akademik saya, yang selalu membimbing, mengarahkan saya Terima kasih karena telah menjadi sosok orang tua dan guru, yang senantiasa memberikan ilmunya kepada 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. Serta atas kepercayaannya memilih saya menjadi gubernur residen. Terima kasih karena telah menjadi guru dan orang tua untuk saya selama ini.
6. Dr. dr. Hasyim Kasim, Sp.PD, K-GH dan Dr. dr. Harun Iskandar, Sp.PD, K-P, Sp.P(K) selaku Mantan Ketua Program Studi Sp-I dan Ketua Program Studi Sp-1 terpilih 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.
7. 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.
8. Dr. dr. A.M.Luthfi Parewangi, Sp.PD, K-GEH dan Dr. dr. Sahyuddin Saleh, SpPD,KHOM selaku Pembimbing Tesis Akhir saya yang senantiasa memberikan motivasi, membimbing saya mulai dari proses pemilihan judul, pengambilan data dan pengujian sampel hingga penyelesaian tugas akhir saya. Ucapan terimakasih yang sebesar besarnya untuk jasa kedua pembimbing akhir saya.
9. Seluruh Guru Besar, Konsultan dan Staf Pengajar di Departemen Ilmu Penyakit Dalam Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin, tanpa bimbingan mereka mustahil bagi saya mendapat ilmu dan menimba pengalaman di Departemen Ilmu Penyakit Dalam.
10. Dr. dr. Arifin Seweng, MPH selaku konsultan statistik atas kesediaannya membimbing dan mengoreksi dalam proses penyusunan karya akhir ini.
11. Para penguji: Prof.Dr.dr. Syakib Bakri, SpPD, KGH, Dr. dr. Fardah Akil, Sp.PD, K-GEH; Dr. dr. Satriawan Abadi, Sp.PD, KIC
12. Kepada dr. St. Rabiul Zatalia, Sp.PD, K-GH, dr. Nasrum Machmud, Sp.PD, K-GH, dr. Eliana Muis,SpPD, K-P, dr. Akhyar Albaar, Sp.PD, K-GH atas

bimbingan dan nasehat-nasehatnya selama saya menjadi PPDS Ilmu Penyakit Dalam. Terima kasih banyak dok.

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 kasih bantuannya selama ini.
15. Kepada teman-teman angkatan saya, Angkatan Juli 2017. Terima kasih karena telah menjadi saudara dan keluarga yang selalu mendukung saya.
16. Kepada seluruh teman sejawat para peserta PPDS Ilmu Penyakit Dalam FK Unhas atas bantuan, jalinan persaudaraan dan kerjasamanya selama ini.
17. Kepada dr. Abdul Mubdi terima kasih atas bantuan dan kerjasamanya sehingga penelitian ini bisa berjalan dengan lancar.
18. Kepada dr. Moh. Rifal, dr Vandi Dwi Putra, dr Sheila Nurul Najmi, dan dr Iswina Reniarti B terimakasih sudah menjadi sahabat saya sejak awal kuliah kedokteran hingga sama sama mengambil program spesialis ilmu penyakit dalam. Terimakasih sudah menjadi pendengar terbaik atas keluhan-kesah saya hingga saat ini, terima kasih untuk dukungan morilnya.
19. Kepada sahabat saya dr. Akbar Iskandar, Sp.PD , dr. Febrian Juventianto Gunawan, SpPD, dr. Achmad Fausan Adiatma Umar, Sp.PD, dr. Resha Dermawansyah Rusman, Sp.PD, dr. Akiko S. Tahir, Sp.PD, dan dr. Sanrio Tonapa, terima kasih atas dukungan, doa dan motivasi dalam segala hal sehingga saya dapat menyelesaikan Pendidikan spesialis saya.
20. Kepada dr. Irfan Adi Saputra, Sp.PD, , dr.Jumiati Satrul, dr. Restu Olymviana Rantetondok yang senantiasa membantu saya.

Pada saat yang berbahagia ini, tidak lupa saya ingin menyampaikan terimakasih dan syukur saya kepada istri saya dr. Ami Asparini Djamaluddin, atas segala dukungan, kesabaran, pengorbanan, serta air mata yang dikala kesulitan kita lalui bersama sehingga gelar yang paling saya nantikan ini dapat terpenuhi dan juga keikhlasan

dalam merawat anak anak kita (Azkiya Mikhayla Hamdany, Ghizka Medisya Hamdany, Qafisha Tatyana Hamdany) papa sayang kalian.

Kepada orang tua yang sangat saya sayangi serta cintai Hamdany - Dewi Yani dan Mertua saya Djamaluddin-Rosita, terimakasih untuk semua cinta, kasih sayang, doa dan pengorbanan hingga saat ini, juga kepada saudara-saudara saya: Prawira Kusuma Hamdany, Purnamasari Amien, Andi Yogie Muzakkir, Widyanty Hamdany, Swardany Hamdany, Wikarsa Hamdany, Akbar Djamaluddin, Ilham Djamaluddin, Nidha Chusna Abdullah, Muh. Radinal Djamaluddin, dan Muh. Rizal Mahendra, serta keluarga besar atas dukungan moril serta dengan tulus mendukung, mendoakan dan memberi motivasi selama saya menjalani pendidikan ini.

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, Juni 2022

Andhika Kusuma Hamdany

## DAFTAR ISI

HALAMAN JUDUL .....	ii
LEMBAR PENGESAHAN TESIS.....	iii
PERNYATAAN KEASLIAN TESIS.....	iv
KATA PENGANTAR.....	v
DAFTAR ISI.....	ix
DAFTAR TABEL .....	xii
DAFTAR GAMBAR .....	xiii
DAFTAR SINGKATAN.....	xiv
ABSTRAK.....	xv
BAB I.....	1
PENDAHULUAN.....	1
I. 1 Latar Belakang .....	1
I. 2 Rumusan Masalah .....	3
I.3 Tujuan Penelitian .....	4
I. 3. 1 Tujuan Umum.....	4
I. 3. 2 Tujuan Khusus.....	4
I. 4 Manfaat Penelitian .....	4
I.4. 1 Manfaat Klinis .....	4
BAB II .....	5
TINJAUAN PUSTAKA.....	5
II. 1 Hepatitis B .....	5
II. 2 Sirosis Hepatis .....	7
II.2.3 Staging Sirosis Hepatis .....	10
II.2.4 Diagnosis .....	11
II.3 Skor <i>Child Pugh</i> .....	12

II. 4 Sistem Hemostasis Darah .....	13
II.4.1. Hemostasis Primer .....	15
II.4.2. Hemostasis Sekunder .....	15
II.4.3. Hemostasis Tersier (Fibrinolisis).....	15
II.5. Sistem Hemostasis pada Sirosis Hepatis .....	16
II.5.1 Hemostasis Primer .....	16
II.5.2 Hemostasis Sekunder .....	17
II.5.3 Hemostasis Tersier (Fibrinolisis).....	17
II.5.4 <i>Rebalanced</i> Hemostasis .....	18
II.6. Plasminogen Activator Inhibitor -1.....	20
II.6.1 Peranan Plasminogen Activator Inhibitor -1 .....	20
II.6.2 Struktur PAI-1 .....	22
II.6.3 Peran <i>Plasminogen Activator Inhibitor-1 (PAI-1)</i> pada Fibrosis Hepar oleh Hepatitis B Kronik .....	24
II.6.4 Polimorfisme Gen <i>Plasminogen Activator Inhibitor-1 (PAI-1)</i> pada Sirosis Hepatis .....	27
II.6.5 Hal-hal yang mempengaruhi kadar PAI-1 .....	28
<b>BAB III.....</b>	<b>32</b>
<b>KERANGKA TEORI, KERANGKA KONSEP, DAN VARIABEL     PENELITIAN .....</b>	<b>32</b>
<b>III. 1 Kerangka Teori.....</b>	<b>32</b>
<b>III. 2 Kerangka Konsep .....</b>	<b>33</b>
<b>III. 3 Hipotesis .....</b>	<b>34</b>
<b>BAB IV .....</b>	<b>35</b>
<b>METODOLOGI PENELITIAN .....</b>	<b>35</b>
<b>IV.1 Desain Penelitian .....</b>	<b>35</b>

IV.2	Waktu dan Tempat Penelitian .....	35
IV.3	Populasi penelitian .....	35
IV.4	Kriteria Inklusi Dan Kriteria Ekslusi .....	35
IV.4.1	Kriteria inklusi : .....	35
IV.5	Jumlah Sampel Penelitian .....	36
IV.6	Metode Pengambilan Sampel.....	37
IV.8	Definisi Operasional dan Kriteria Objektif.....	38
IV.9	Alur Penelitian.....	41
BAB V	.....	42
	HASIL PENELITIAN .....	42
V.1	Karakteristik Subjek .....	42
V.3	Analisis Kadar PAI-1 Menurut Derajat Fibrosis.....	44
V.4	Analisis Kadar PAI-1 Menurut Faktor Perancu.....	46
BAB VI	.....	47
	PEMBAHASAN .....	47
VI.1	Analisis Kadar PAI-1 Menurut Sirosis .....	47
VI.2	Analisis Kadar PAI-1 Menurut Derajat Fibrosis Hepar.....	48
VI.3	Analisis Kadar PAI-1 Menurut Jenis Kelamin, Umur, dan IMT...	49
BAB VII	.....	51
	PENUTUP .....	51
VII.1	RINGKASAN .....	51
VII.2	KESIMPULAN.....	51
VII.3	SARAN .....	52
DAFTAR PUSTAKA	.....	53

## DAFTAR TABEL

<b>Tabel 2.1. Skor Child-Turcott-Pugh.....</b>	<b>13</b>
<b>Tabel 5.1. Karakteristik Subjek.....</b>	<b>42</b>
<b>Tabel 5.2. Analisis Kadar PAI-1 Menurut Sirosis .....</b>	<b>43</b>
<b>Tabel 5.3. Kadar PAI-1 Menurut Derajat Sirosis.....</b>	<b>45</b>
<b>Tabel 5.4. Perbandingan Kadar PAI-1 Menurut Jenis Kelamin, Umur, dan IMT .....</b>	<b>46</b>

## DAFTAR GAMBAR

<b>Gambar 2.1.</b>	<b>Struktur Virus Hepatitis B .....</b>	<b>5</b>
<b>Gambar 2.2.</b>	<b>Skema Sistem Hemostasis Darah.....</b>	<b>14</b>
<b>Gambar 2.3.</b>	<b>Aktivasi dan Inhibisi pada Fibronolisis .....</b>	<b>18</b>
<b>Gambar 2.4.</b>	<b>Keseimbangan normal dan konsep <i>rebalanced hemostasis</i> pada penyakit hati.....</b>	<b>19</b>
<b>Gambar 2.5.</b>	<b><i>Rebalanced hemostasis</i> pada penyakit hati kronik.....</b>	<b>20</b>
<b>Gambar 2.6.</b>	<b>Struktur PAI-1 .....</b>	<b>22</b>
<b>Gambar 2.7.</b>	<b>Skema Aksi PAI-1 .....</b>	<b>23</b>
<b>Gambar 2.8.</b>	<b>Mekansisme kerja PAI-1 pada sistem aktivasi plasminogen</b>	<b>24</b>
<b>Gambar 2.9.</b>	<b>Mekansisme kerja PAI-1 pada metabolisme fibrin .....</b>	<b>25</b>
<b>Gambar 2.10.</b>	<b>Mekansisme kerja PAI-1 terhadap akumulasi matriks ekstraseluler (ECM).....</b>	<b>25</b>
<b>Gambar 5.1.</b>	<b>Gambar Perbandingan PAI-1 Menurut Sirosis .....</b>	<b>44</b>
<b>Gambar 5.2.</b>	<b>Gambar Perbandingan PAI-1 Menurut Derajat Fibrosis.....</b>	<b>45</b>

## DAFTAR SINGKATAN

<b>PAI-1</b>	<b>Plasminogen Activator Inhibitor-1</b>
<b>t-PA</b>	<b>Tissue Plasminogen Activator</b>
<b>u-PA</b>	<b>Urobilinogen Plasminogen Activator</b>
<b>MMP-9</b>	<b>Matriks Metallopeptidase 9</b>
<b>HBV</b>	<b>Hepatitis B Virus</b>
<b>WHO</b>	<b>World Health Association</b>
<b>CDC</b>	<b>Center for Disease Control and Prevention</b>
<b>THRGF</b>	<b>Thrombophilic Genetic Factors</b>
<b>HSC</b>	<b>Hepatic Stellate Cell</b>
<b>HBsAg</b>	<b>Hepatitis B Surface Antigen</b>
<b>HBeAg</b>	<b>Hepatitis B Envelope Antigen</b>
<b>Anti-HBc</b>	<b>Anti Hepatitis B core</b>
<b>Anti-HBe</b>	<b>Anti Hepatitis B envelope</b>
<b>RT</b>	<b>Reverse Transcriptase</b>
<b>ORF</b>	<b>Open Reading Frame</b>
<b>ALT</b>	<b>Alanin Transaminase</b>
<b>NK</b>	<b>Natural Killer</b>
<b>TLR</b>	<b>Toll-like Receptor</b>
<b>IFN</b>	<b>Interferon</b>
<b>LPS</b>	<b>Lipopolisakarida</b>
<b>NFKB</b>	<b>Nuclear Factor KB</b>
<b>USG</b>	<b>Ultrasonografi</b>
<b>CTP</b>	<b>Child-Turcott-Pugh</b>
<b>ECM</b>	<b>Extracellular Matrix</b>
<b>TxA2</b>	<b>Thromboxane A2</b>
<b>ADP</b>	<b>Adenosine</b>
<b>TF</b>	<b>Tissue Factor</b>
<b>TFPI</b>	<b>Tissue Factor Pathway Inhibitor</b>
<b>PT</b>	<b>Prothrombin</b>
<b>TPO</b>	<b>Thrombopoietin</b>
<b>TAFI</b>	<b>Thrombin-activatable Fibrinolysis Inhibitor</b>
<b>ADAMTS13</b>	<b>A disitegrin-like and metalloproteinase with thrombospondin type-1 motifs 13</b>
<b>SERPINS</b>	<b>Serine Protease Inhibitor</b>
<b>LDLR</b>	<b>Low Density Lipoprotein Receptor</b>
<b>LRP</b>	<b>Lipoprotein Receptor Associated Protein</b>
<b>TGFB</b>	<b>Transforming Growth Factor B</b>
<b>LDL</b>	<b>Low Density Lipoprotein</b>

## Abstrak

Andhika Kusuma Hamdany : **PERBANDINGAN KADAR PLASMINOGEN ACTIVATOR INHIBITOR-1 (PAI-1) PADA PASIEN HEPATITIS B KRONIK DENGAN SIROSIS HEPATIS DAN TANPA SIROSIS HEPATIS** (dibimbing oleh Luthfi Parewangi dan Sahyuddin Saleh)

**Latar belakang:** Infeksi hepatitis B kronik merupakan salah satu penyebab tersering dari sirosis hepatis. Salah satu manifestasi klinis dari sirosis hepatis adalah gangguan fungsi pembekuan darah. PAI-1, disintesis oleh hepatosit, merupakan salah satu di antara substansi yang berperan penting dalam menyeimbangkan keadaan protrombotik dan protrombolitik. Dinamika dari kadar PAI-1 merupakan respon natural sesuai dengan perjalanan penyakit sirosis hepatis akibat hepatitis B kronik, namun pada pasien non sirosis kadar PAI-1 biasanya tetap rendah/normal. Kadar PAI-1 juga sangat bergatung pada derajat fibrosis hepar. Beberapa kondisi dapat mempengaruhi kadar PAI-1 pada pasien, misalnya usia, indeks massa tubuh, dan jenis kelamin.

**Tujuan :** Untuk mengetahui perbandingan kadar PAI-1 pada pasien hepatitis B dengan sirosis hepatis dan tanpa sirosis hepatis serta untuk membandingkan kadar PAI-1 terhadap derajat sirosis.

**Metode :** Penelitian ini merupakan penelitian analitik observasional dengan pendekatan *cross sectional* dilaksanakan di RS Dr. Wahidin Sudirohusodo Makassar. Subjek adalah pasien Hepatitis B kronik dengan dan tanpa sirosis hepatis yang memenuhi kriteria inklusi. Sampel darah diperiksa dengan menghitung kadar PAI-1 plasma dengan menggunakan Bender MedSystems human plasminogen activator inhibitor-1 ELISA kit (BMS2033) dan menggunakan teknik ELISA (enzyme-linked immunosorbent assay). Metode analisis terdiri dari metode analisa deskriptif dan uji statistik. Variabel dilakukan uji normalitas menggunakan uji analisis Kolmogorov Smirnov dan digunakan uji Mann Whitney. Hasil uji statistik dianggap signifikan jika nilai p uji <0,05.

**Hasil:** Pada penelitian ini, didapatkan subjek yang memenuhi kriteria sebanyak 60 subjek yang terdiri dari 33 orang laki-laki dan 27 orang perempuan. Hasil penelitian ditemukan kadar PAI-1 pada subjek sirosis lebih rendah dibandingkan dengan subjek non sirosis ( $p < 0.05$ ). Tidak ada hubungan yang signifikan antara kadar PAI-1 terhadap umur, jenis kelamin, dan indeks massa tubuh ( $p > 0.05$ ). Hasil penelitian juga menunjukkan bahwa kadar PAI-1 paling tinggi pada sirosis hati derajat F2 dibandingkan derajat lain.

**Kesimpulan:** Terdapat peningkatan kadar PAI-1 pada pasien hepatitis B kronik tanpa sirosis hepatis dibandingkan dengan pasien hepatitis B dengan sirosis hepatis. Didapatkan nilai kadar PAI-1 tertinggi didapatkan pada fibrosis hati sedang (F2).

**Kata Kunci :** Hepatitis B kronik, Sirosis hati, Plasminogen Aktivator Inhibitor-1

## **ABSTRACT**

Andhika Kusuma Hamdany : **COMPARISON OF PLASMINOGEN ACTIVATOR INHIBITOR-1 (PAI-1) LEVELS IN CHRONIC HEPATITIS B PATIENTS WITH HEPATIC CIRRHOSIS AND WITHOUT HEPATIS CIRRHOSIS** (Supervised by Luthfi Parewangi and Sahyuddin Saleh)

**Background:** Chronic Hepatitis B infection is one of the most common causes of hepatic cirrhosis. Among all the substance that plays a pivotal role in maintaining the balance between thrombosis and thrombolysis is PAI-1, synthesized by hepatocytes. The dynamics of increase and decrease of PAI-1 is a natural response to the ongoing hepatic cirrhosis caused by chronic hepatitis B infection, but may not be seen in non-hepatic cirrhosis. PAI-1 level also depend by the stage of fibrosis. Several conditions may interfere with PAI-1 levels including age, body mass index, and gender

**Objectives:** This study aims to find out the comparison of PAI-1 levels in hepatitis B patients with hepatic cirrhosis and without hepatic cirrhosis and to compare it with every stage of hepatic fibrosis.

**Methods:** This study is an observational analytical study with a cross sectional approach conducted at Wahidin Sudirohusodo hospitals, Makassar. Subjects are chronic hepatitis B patients with and without hepatic cirrhosis which meet inclusion criteria. Serum PAI-1 levels were measured by using Bender MedSystems human plasminogen activator inhibitor-1 ELISA kit (BMS2033) and using ELISA technique. Statistical analysis was performed using Kolmogorov Smirnov normality test as well as Mann-Whitney method. Statistical results are considered significant if  $p$ -value  $< 0.05$ .

**Results:** The research was conducted on 60 subjects which meet inclusion criteria, consisted of 33 men and 27 women. There were 16 patients with hepatic cirrhosis. Levels of PAI-1 in hepatic cirrhosis was significantly different which lower than non-hepatic cirrhosis patient (0.43 ng/mL Vs 1.11 ng/mL,  $p=0.024$ ). By staging of hepatic fibrosis, stage F2 hepatic fibrosis had highest levels of PAI-1, contrast with end stage hepatic fibrosis which had lowest levels.

**Conclusion:** There was an increase in PAI-1 levels in chronic hepatitis B patients without liver cirrhosis compared to hepatitis B patients with liver cirrhosis. The highest PAI-1 level was found in moderate liver fibrosis (F2).

**Keywords:** Chronic hepatitis B, Hepatic cirrhosis, Plasminogen Activator Inhibitor-1.

## BAB I

### PENDAHULUAN

#### I. 1 Latar Belakang

Infeksi virus Hepatitis B (HBV) merupakan penyakit infeksi yang memberikan dampak pada kesehatan global. Infeksi HBV yang kronis menyebabkan terjadinya peningkatan morbiditas dan mortalitas. Penyebab utama kematian pada hepatitis B adalah kerusakan fatal pada hepar.<sup>1</sup>

Secara global, diperkirakan terdapat sekitar 2 miliar orang yang telah terinfeksi HBV dan 248 juta diantaranya merupakan penderita dengan infeksi kronik. Di Indonesia sendiri prevalensi hepatitis B sekitar 7,1%. Sekitar 15% - 25% dengan hepatitis B kronik meninggal dunia akibat kanker hepar dan sirosis hepatis. Berdasarkan data *The Global Burden of Disease Study* sekitar 686.000 orang meninggal dunia pada tahun 2013 akibat hepatitis B dengan laju kematian 5,9 per 100.000 penduduk. Dari total kasus tersebut, 300.000 kematian terjadi akibat kanker hepar dan 317.400 akibat sirosis hepatis.<sup>2</sup>

Sirosis hepatis yang merupakan penyebab utama kematian pada hepatitis B kronik, adalah suatu keadaan patologis yang menggambarkan stadium akhir fibrosis hepatis yang berlangsung progresif yang ditandai dengan distorsi dari arsitektur hepar dan pembentukan nodulus regeneratif.<sup>3</sup> Definisi sirosis berdasarkan Organisasi Kesehatan Dunia (WHO) adalah suatu proses difus yang ditandai dengan fibrosis dan perubahan arsitektur hati normal menjadi struktur nodul abnormal yang tidak memiliki organisasi lobular yang normal.<sup>4</sup>

Dari hasil survei *Centers for Disease Control and Prevention* (CDC) tahun 2014, sirosis sendiri merupakan salah satu dari 15 penyebab kematian tertinggi di dunia. Sirosis hepatis menempati peringkat 12 dengan total kematian 12%. Ini mengalami peningkatan 0.5% dari hasil survey tahun 2013 yang memiliki hasil 11.5%. Penyakit liver sendiri dianggap sebagai penyebab kedua mortalitas diantara semua penyakit digestif di Amerika Serikat.<sup>5</sup> Untuk data di Asia Tenggara belum

ada yang signifikan, tetapi lebih dari 70% penduduknya terinfeksi virus Hepatitis B dan sekitar 20% berkembang menjadi sirosis hati.<sup>6</sup> Di Indonesia data prevalensi sirosis hanya ada laporan-laporan dari beberapa pusat pendidikan saja. Di RS.DR.Sarjito Yogyakarta jumlah pasien sirosis hati berkisar 4,1 % dari pasien yang di rawat di bagian penyakit dalam, dalam kurun waktu 1 tahun. Di Medan dalam kurun waktu 4 tahun di jumpai pasien sirosis hati sebanyak (4 %) dari seluruh pasien di bagian penyakit dalam.<sup>3</sup>

Hemostasis adalah proses fisiologis yang menghentikan perdarahan di tempat cedera sambil mempertahankan aliran darah normal di tempat lain di sirkulasi. Kehilangan darah dihentikan dengan pembentukan sumbatan hemostatik. Terdapat tiga proses dalam terjadinya keseimbangan hemostasis, yaitu hemostasis primer, sekunder, dan tersier. Hemostasis primer berkaitan dalam pembentukan sumbatan platelet (*platelet plug*), hemostasis sekunder yang berkaitan dengan pembentukan benang-benang fibrin melalui kaskade koagulasi, serta hemostasis tersier yang berperan untuk pembentukan plasmin yang memiliki fungsi untuk menguraikan fibrin melalui proses fibrinolisis. Hati berperan penting dalam sistem hemostasis dengan mensintesis faktor pembekuan darah ataupun faktor fibrinolisis. Sehingga terjadinya penyakit hati dapat menyebabkan perubahan kompleks dari ketiga fase hemostasis.<sup>7</sup>

Salah satu protein yang memiliki peran dalam proses hemostasis terutama pada proses hemostasis tersier adalah protein *Plasminogen Activator Inhibitor-1* (PAI-1). PAI-1 merupakan struktur yang unik, dan merupakan inhibitor yang spesifik dan kerja cepat dari *Plasminogen Activator* yang berperan pada proses fibrinolisis yang dapat berupa *Tissue Plasminogen Activator* (t-PA) dan *Urobinogen Plasminogen Activator* (u-PA) dan merupakan regulator primer dari aktivasi plasminogen. PAI-1 dapat menghambat plasmin dan tripsin sebaik trombin membentuk fibrin.<sup>8</sup>

PAI-1 adalah protein fase akut yang diketahui berkorelasi dengan fibrosis hati, dan juga diekspresikan dalam hepatosit. Kadar PAI-1 juga meningkat dalam plasma pasien dengan penyakit hati. Kadar PAI-1 yang rendah juga telah terbukti

melindungi terhadap ketiga tahap penyakit hati (fase awal [steatosis], fase tengah [peradangan / nekrosis], dan fase akhir [fibrosis]). Sebuah studi kemudian dilakukan oleh Wang et al<sup>9</sup> juga menunjukkan bahwa tikus yang mengalami defisiensi PAI-1 telah mengurangi kejadian fibrosis hati, dan meningkatkan aktivitas tPA dan matriks metalloproteinase 9 (MMP9) dibandingkan dengan tikus biasa.<sup>9</sup>

Penelitian yang dilakukan oleh Linda Pasta<sup>10</sup> (2015) menunjukkan bahwa terdapat 3 tipe genotype dari PAI-1 yaitu alel 4G4G, 4G5G, dan 5G5G. Dari ketiga alel itu polimorfisme gen PAI-1 4G/4G memiliki kadar PAI-1 tertinggi dibandingkan dengan polimorfisme gen PAI-1 yang lain. Mengenai PAI-1 4G-4G, ada banyak penelitian yang menunjukkan peran *thrombophilic genetic factors* (THRGF) ini terkait dengan aktivitas PAI-1 serum yang tertinggi dalam proses fibrosis hati. PAI-1 memiliki peran aktif dalam fibrosis hati pada tikus melalui mekanisme patogen yang mengarah pada aktivasi sel stellate hepatic (HSC).<sup>10</sup>

Penelitian mengenai PAI-1 pada hepatitis B belum banyak diteliti. Pada salah satu hasil penelitian yang dikemukakan oleh Divella R et al<sup>11</sup> (2012) bahwa terjadi peningkatan PAI-1 pada pasien dengan karsinoma hepatoselular akibat hepatitis B.<sup>11</sup> Tetapi kami belum menemukan penelitian mengenai hubungan kadar PAI-1 pada stadium hepatitis B kronik.

Berdasarkan latar belakang tersebut, penulis hendak meneliti mengenai perbedaan kadar PAI-1 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 PAI-1 pada pasien hepatitis B dengan sirosis dan tanpa sirosis, serta perbandingan antara kadar PAI-1 terhadap derajat fibrosis hati.

### **I.3 Tujuan Penelitian**

#### **I. 3. 1 Tujuan Umum**

Untuk mengetahui perbandingan kadar PAI-1 pada pasien hepatitis B dengan sirosis hepatis dan tanpa sirosis hepatis serta untuk membandingkan kadar PAI-1 terhadap derajat fibrosis hati.

#### **I. 3. 2 Tujuan Khusus**

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

### **I. 4 Manfaat Penelitian**

Diharapkan dengan mengetahui perbandingan kadar PAI-1 pada pasien hepatitis B kronik dengan dan tanpa sirosis hepatis, agar dapat dijadikan acuan untuk penelitian lebih lanjut.

#### **I.4. 1 Manfaat Klinis**

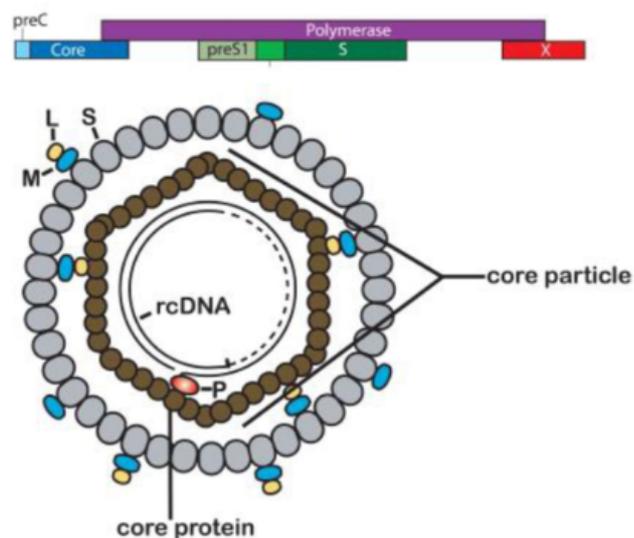
Diharapkan kadar PAI-1 dapat menjadi faktor prediktor risiko kasus sirosis hepatis pada pasien dengan hepatitis B kronik. Di samping itu juga, hasil perbandingan PAI-1 dan derajat fibrosis hati dapat menjadi alat ukur dalam membantu klinisi untuk menentukan waktu yang tepat untuk memulai terapi.

## BAB II

### TINJAUAN PUSTAKA

#### II. 1 Hepatitis B

Virus Hepatitis B (HBV) merupakan virus DNA yang berasal dari famili hepadnaviridae. Virus ini memiliki 10 genotipe, yaitu genotype A hingga J. Genom dari HBV merupakan genom DNA sirkulus untai ganda yang berukuran 3,2 kb. Genom DNA dari HBV mengkode 4 *Open Reading Frame* (ORF). ORF terbesar mengkode polymerase virus yang memiliki aktivitas transkriptase balik (*Reverse transcriptase/RT*). Enzim ini memiliki fungsi untuk membentuk DNA dari RNA intermediate. ORF terbesar kedua mengkode 3 protein selubung virus, yaitu protein L (*Large*), M (*Middle*), dan S (*Small*) dari protein antigen permukaan (HBsAg). Selain itu, terdapat ORF lain yang mengkode antigen HBV E (HBeAg) dan protein inti yang menyusul kapsid virus. ORF terkecil mengkode protein HBV X (HBx), protein regulator kecil yang berperan dalam proses replikasi virus secara *in vitro* dan *in vivo*.<sup>1,12</sup>



**Gambar 2.1** Struktur Virus Hepatitis B dan ORF<sup>1</sup>

Diagnosis hepatitis B ditegakkan dengan anamnesis, pemeriksaan fisis, serta pemeriksaan serologi HBV.<sup>13</sup>

a) Anamnesis

Anamnesis perlu menggali riwayat sosial, termasuk praktik seksual (contoh: seks tidak aman, seks sesama jenis), penggunaan obat-obat terlarang, pekerjaan (petugas kesehatan, pekerja seks), serta tempat tinggal (serumah dengan pasien hepatitis B). Pasien berisiko tinggi seperti petugas kesehatan, penggunaan obat-obatan IV dapat dilakukan pemeriksaan penapisan untuk hepatitis B.<sup>13</sup>

Untuk keluhan dari pasien hepatitis B terutama infeksi akut dapat berupa demam, ruam kulit, nyeri dan radang sendi. Selanjutnya keluhan tersebut dapat diikuti dengan keluhan jaundice. Pasien juga dapat mengalami mual, muntah, nyeri perut, dan anoreksia.<sup>13</sup>

b) Pemeriksaan fisis

Pemeriksaan fisis perlu dicari tanda stigmata untuk hepatitis B kronis, seperti asites, jaundice, hepatomegaly, splenomegaly, eritema palmaris, kontraktur dupuytren, spider nevi, ginekomastia, caput medusa, dan ensefalopati hepaticum yang menandakan hipertensi portal dan sirosis. Sedangkan untuk fase akut adanya demam serta jaundice dapat membantu penegakan diagnosis.<sup>13</sup>

c) Pemeriksaan serologis

Pemeriksaan serologis pada hepatitis B dapat menunjukkan fase infeksi dari hepatitis B. Penanda serologis yang diperiksakan dapat berupa *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), dan *Hepatitis B e antibody* (anti-HBe).<sup>13</sup>

- HBsAg positif, tetapi anti-HBc negative dan anti-HBs negative: Infeksi akut
- HBsAg positif, anti-HBc positif, tetapi anti-HBs negative: infeksi HBV akut (anti-HBc IgM), infeksi HBV kronik (ALT tinggi, anti-HBc IgG), karir inaktif (ALT normal, IgG anti-HBc)

- HBsAg negative, tetapi anti-HBc dan anti-HBs positif: Penyembuhan dari infeksi akut
- Anti-HBs positif: Imunitas dari vaksinasi
- Anti-HBc positif: Periode inkubasi

## II. 2 Sirosis Hepatis

Sirosis hepatis adalah suatu kondisi dimana hepar mengalami penurunan secara perlahan dan tidak dapat berfungsi secara normal akibat perlukaan kronik dalam jangka waktu panjang. Jaringan hepar yang sehat digantikan oleh jaringan ikat dan menghalangi sebagian aliran darah menuju ke hepar.<sup>4</sup> Sirosis hepatis merupakan keadaan patologis yang menggambarkan stadium akhir fibrosis hepatis yang berlangsung progresif dan memberikan tanda yakni pembentukan nodul regeneratif akibat nekrosis hepatoseluler, kolapsnya jaringan penunjang retikulin disertai dengan deposit jaringan ikat, serta gangguan jaringan vaskular. Sirosis hati memberikan tanda berupa terjadinya proses radang, nekrosis sel hati, usaha regenerasi, dan usaha membentuk pertambahan jaringan ikat difus (fibrosis) dengan terbentuknya nodul yang mengganggu susunan lobulus hati serta disebut irreversibel. Pembentukan jaringan ikat, modul, dan abnormalitas aliran darah vaskular yang masuk dan yang keluar melalui arteri-vena porta, arteri-vena hepatica, ataupun pintasan vena porta-vena hepatica menyebabkan hepar mengalami kekurangan perfusi darah dan komplikasi lainnya yang serius.<sup>14</sup>

Berbagai bentuk dari kerusakan sel hepar ditandai dengan adanya fibrosis. Fibrosis merupakan peningkatan deposisi komponen matriks ekstraseluler (kolagen, glikoprotein, proteoglikan) di hepar. Respon terhadap kerusakan sel hepar ini sering bersifat irreversibel. Secara histologis sirosis merupakan proses yang difus pada hepar ditandai adanya fibrotisasi dan konversi dari struktur arsitektur hepar normal menjadi struktur nodul yang abnormal. Progresi dari kerusakan sel hepar menuju sirosis dapat muncul dalam beberapa minggu sampai dengan bertahun-tahun.<sup>14</sup>

Sirosis hepatis terjadi akibat transisi penyakit hati kronik dalam waktu yang panjang melibatkan inflamasi, aktivasi sel stellata hepatic dengan fibrogenesis, angiogenesis, dan lesi parenkim oleh oklusi vascular. Proses-proses ini menyebabkan perubahan mikrovaskular hepar, remodeling sinusoidal (deposisi matriks ekstraseluler dari sel stellata yang aktif berproliferasi), formasi pembuluh darah intrahepatik (akibat angiogenesis dan hilangnya sel parenkim), dan disfungsi endotelial hepatic. Disfungsi endotel ini diakibatkan oleh kurangnya pelepasan insufisien dari nitrit oksida oleh karena rendahnya aktivitas endotel nitrit oksida sintetase, kurangnya kofaktor, dan tingginya konsentrasi vasokonstriktor endogen (seperti stimulasi adrenergic, thromboxan A2, aktivasi sistem rennin-angiotensin, hormone antidiuretik, dan endotelin).<sup>15</sup>

Peningkatan resistensi terhadap aliran darah portal menyebabkan peningkatan tekanan darah portal, resisten vaskular total, dan abnormalitas fungsional yang menyebabkan disfungsi endotel lebih lanjut dan peningkatan tonus vaskular hepar. Vasodilatasi aliran darah limpa juga terjadi dan menyebabkan peningkatan aliran darah ke sistem vena portal yang menyebabkan terjadinya respon adaptif sehingga terjadi perubahan haemodinamik intrahepatik yang terjadi pada sirosis. Pada fase lebih lanjut, hal ini menyebabkan asites dan sindroma hepatorenal, sindroma hepatopulmoner, hipertensi hepatopulmoner, pembentukan dan pembesaran varises (yang akan menjadi perdarahan dengan dipengaruhi oleh faktor angiogenesis dan faktor pertumbuhan endotel vaskuler), dilatasi mukosa gaster yang menyebabkan hipertensi portal gastropati. Kemudian, penutupan aliran darah portal ke sirkulasi sistemik akibat perdarahan tersebut akan mengakibatkan gangguan perdarahan kolateral portosistemik sehingga menyebabkan hepatic ensefalopati, dan akhirnya akan menyebabkan gagalnya fungsi hepar.<sup>14,15</sup>

Peningkatan atau gangguan sintesis kolagen dan komponen jaringan ikat atau membran basal lain matriks ekstrasel diperkirakan berperan dalam terjadinya fibrosis hati dan dengan demikian berperan juga dalam patogenesis sirosis. Fibrosis hati tampaknya terjadi pada tiga situasi : (1) sebagai suatu respon imun, (2) sebagai bagian dari proses penyembuhan luka dan (3) sebagai respon terhadap agen yang

memicu fibrogenesis primer. Virus hepatitis B adalah contoh agen yang menyebabkan fibrosis dengan dasar imunologis. Agen seperti karbon tetraklorida atau hepatitis A yang menyerang dan mematikan hepatosit secara langsung adalah contoh agen yang menyebabkan fibrosis sebagai bagian dari penyembuhan luka. Agen tertentu seperti etanol dan besi dapat menyebabkan fibrogenesis primer dengan secara langsung meningkatkan transkripsi gen kolagen sehingga juga meningkatkan jumlah jaringan ikat yang diekskresikan oleh sel.<sup>16</sup>

### II.2.2.1 Sirosis Hepatis karena Hepatitis B

Pada jejas hepar akibat hepatitis B kronik dihubungkan dengan aktivitas sel T spesifik untuk HBV. Terdapat juga peran dari infiltrasi neutrofil termediasi kemokin, sel *Natural Killer* (NK) dan limfosit pada proses jejas hepar pada hepatitis B kronik. Perubahan molekuler dan seluler pada tingkat ekspresi gen yang didukung oleh replikasi virus yang melindungi hepatosit yang terinfeksi HBV agar terhindar dari destruksi terkait imun dan bahkan memfasilitasi tumorigenesis. Stress oksidatif yang diinduksi oleh inflamasi sel Kupffer akan memicu aktivasi sel stellate melalui NF- $\kappa$ B dan AP1. Sel stellate memiliki peran penting dalam terjadinya sirosis hepatis karena memodulasi terjadinya fibrogenesis. Aktivasi persisten dari gen tersebut juga akan memicu terjadinya fibrosis, sirosis, dan kerusakan hepar yang parah dan dapat menyebabkan terjadinya karsinoma hepatoselular.<sup>17</sup>

Terdapat beberapa mekanisme yang penting dalam proses infeksi kronik serta terjadinya fibrosis dan sirosis hepatis pada hepatitis B, yaitu:

#### a) Peran Sel Imun dan Sitokin

Sel imun dan sitokin memiliki peran yang signifikan dalam terjadinya sirosis hepatis pada hepatitis B. Sel limfosit B dan T, sel Kuffer, sel NK, neutrofil, sel stellate, sel NKT, sel dendritic, dan sel mast merupakan sel-sel yang penting untuk mempertahankan inflamasi kronik yang terjadi pada infeksi HBV. Sel limfosit T sitotoksik CD8<sup>+</sup> dan sel limfosit T helper CD4<sup>+</sup> (Th1, Th2, Th17, dan sel T regulator) juga turut serta dalam mempertahankan inflamasi kronik.<sup>16,18</sup>

Efektor imun tidak hanya berperan penting dalam eliminasi sel hepatitis B tetapi juga dapat menghasilkan jejas pada hepar. *Toll-like Receptors* (TLR)-3 dan -7 dapat mengenali virus dan menginduksi produksi dari interferon tipe 1 (IFN)(IFN- $\alpha/\beta$ ), sitokin proinflamasi dan kemokin yang menghambat virus, dan aktivasi dari TLR-4 oleh lipopolisakarida (LPS) pada sel stellate meningkatkan sinyal aktivasi TGF- $\beta$  dan fibrosis hepatic. TGF- $\beta$  dapat memicu fibrosis dengan meningkatkan Th17 dan menurunkan aktivasi dari sel NK.<sup>16</sup>

b) Jalur Sinyal Inflamasi

Terdapat banyak jalur sinyal inflamasi yang berperan untuk mempertahankan inflamasi pada infeksi kronik, diantaranya adalah nuclear factor- $\kappa$ B (NF- $\kappa$ B), Wnt/ $\beta$ -catenin, TGF- $\beta$ /Smad, RAF/MEK/ERK, JAK/STAT, PI3K-AKT/PKB, Ras-MAPK, dan Vitamin A. NF- $\kappa$ B sebagai factor transkripsi dimerik dapat diaktivasi oleh stimulus proinflamasi, seperti TNF $\alpha$  atau IL- 1 $\beta$ . NF- $\kappa$ B yang teraktivasi menginduksi ekspresi dari factor pertumbuhan dan sitokin untuk mengatur respon inflamasi. IL-6 dapat dilepaskan oleh makrofag dan meregulasi proliferasi dan diferensiasi dari fibroblast hepar. Sedangkan jalur PI3K-AKT/PKB dan Ras-MAPK juga memiliki peran penting karena jalur ini akan mengaktivasi sel stellata yang berperan pada proses fibrosis dan memicu sirosis hepatis.<sup>17,18</sup>

### II.2.3 Staging Sirosis Hepatis

Sirosis hepatis kompensata dan dekompensata dari dulu telah dianggap sebagai dua bentuk manifestasi yang berbeda berdasarkan perbedaan dari perjalanan klinis, angka bertahan hidup, indikator prognostik, serta penyebab kematian. Konsep ini memberikan gambaran untuk melakukan studi tentang perjalanan klinik sirosis hepatis sehingga oleh D'Amico G et al<sup>19</sup> pada tahun 2010 memodifikasi dan menetapkan 5-sistem staging sirosis hepatis. 2 Stage awal berada dalam kelompok sirosis hepatis yang masih terkompensasi dan 3 selanjutnya berada pada sirosis hati dekompensata.<sup>15,19</sup>

Stage 1 dan 2 merupakan Stage pada pasien sirosis hepatis kompensata. Sirosis hepatis dalam Stage 1 ini dikarakteristikan dengan tidak adanya gejala varises esophagus. Pasien pada Stage ini memiliki mortalitas hanya 1.5%, dan memiliki resiko 6.2% menjadi sirosis dekompensata dan Stage selanjutnya pada tahun pertama. Pasien Stage 2 sirosis hepatis dikarakteristikan dengan adanya varises esophagus dan memiliki mortalitas 2%, dan memiliki resiko 12.2% menjadi sirosis dekompensata dan Stage selanjutnya pada tahun pertama.<sup>16,17,19</sup>

Stage 3, 4, dan 5 merupakan Stage pada pasien sirosis hepatis dekompensata. Pada Stage 3, gambaran klinis pasien adalah adanya perdarahan saluran cerna atas, tanpa adanya gejala dekompensasi lainnya. Pada Stage 3, angka mortalitas dalam 1 tahun pertama adalah 10%, dan 21% menjadi stadium selanjutnya dengan gambaran adanya asites. Stage 4 memberikan gambaran asites, ikterus, atau ensefalopati tetapi tidak ada perdarahan, dengan angka mortalitas tahun 1 yaitu 21%. Stadium 5 adalah stadium akhir yang memberikan gambaran lebih dari satu kejadian dekompensasi disertai dengan adanya perdarahan yang mengindikasikan adanya disfungsi hepar yang lebih jauh dibandingkan Stage sebelumnya. Angka mortalitas tahun pertama pada Stage ini adalah 27%, dan sekitar 87% pasien meninggal dalam 5 tahun, akibat mengalami banyak gejala lainnya.<sup>19</sup>

#### **II.2.4 Diagnosis**

Diagnosis klinis SH dibuat berdasarkan kriteria Soedjono dan Soebandiri<sup>20</sup> tahun 1973, yaitu bila ditemukan 5 dari 7 keadaan berikut: eritema palmaris, spider nevi, vena kolateral atau varises esofagus, asites dengan atau tanpa edema, splenomegali, hematemesis dan melena, rasio albumin dan globulin terbalik.. Timbulnya komplikasi-komplikasi seperti asites, ensefalopati, varises esofagus menandai terjadinya pergantian dari SH fase kompensasi yang asimtomatik menjadi SH dekompensasi.<sup>20</sup>

Menurut algoritme oleh Joel J H et al<sup>15</sup>, metode diagnosis sirosis hepatis yaitu melalui anamnesis riwayat pasien, pemeriksaan fisis, kemudian pemeriksaan

penunjang seperti pemeriksaan laboratorium dan radiologi, serta biopsi. Melalui riwayat pasien dengan tanda dan gejala sirosis hepatis atau memiliki faktor resiko seperti pengguna alkohol, resiko infeksi kronik hepatitis, obesitas. Diperlukan penemuan konsisten pada pemeriksaan fisik dari gejala dan tanda sirosis hepatis atau penyakit hati kronik lainnya. Setelah itu, perlu dilakukan pemeriksaan penunjang seperti pemeriksaan laboratorium yang akan dibahas pada poin dibawah, untuk melihat adanya abnormalitas dari fungsi hepar itu sendiri.<sup>15,16</sup>

Pemeriksaan radiologi diperlukan untuk melihat modal imaging atau bentuk dari organ yang terkena tersebut. Biasanya digunakan ultrasonografi (USG) abdominal dengan Doppler. USG abdomen dengan Doppler ini metode yang tidak invasive dan merupakan modalitas yang sangat baik untuk menilai penampakan hepar dan aliran darah pada vena hepatica pasien yang diduga mengalami sirosis, dan juga harganya tidak mahal. Kita dapat menemukan pembentukan nodul, iregularitas, peningkatan bayangan, dan adanya atrofi, dan kadang terlihat asites. Modalitas radioimaging yang lebih maju yaitu seperti penggunaan CT Scan dan MRI. CT dan MRI secara umum tidak dapat memperlihatkan morfologi yang terjadi pada Stage awal, tetapi dapat memberikan gambaran nodul dan atrofi lobaris, perubahan hipertrofi, serta asites dan varises pada Stage lebih lanjut. CT dan MRI lebih sering digunakan dalam membedakan nodul dengan hepatoselular karsinoma.<sup>16,17</sup>

Biopsi hepar adalah tahap terakhir yang perlu dipertimbangkan setelah pemeriksaan serologic dan non invasive lainnya telah dilakukan dengan maksimal, tetapi gagal mengkonfirmasi diagnosis. Hal ini diakibatkan oleh adanya resiko yang dapat berakibat fatal misalnya perdarahan dan kematian. Oleh sebab itu, biopsi hati tidak diperlukan apabila secara klinis dan melalui pemeriksaan penunjang lainnya telah dapat dibuktikan diagnosis sirosis hepatis.<sup>15,17</sup>

### **II.3 Skor *Child Pugh***

Skor Child-Pugh atau sering disebut juga skor *Child-Turcotte-Pugh* digunakan untuk menilai prognosis pasien dengan penyakit hepar kronik terutama

sirosis hepatis. Meskipun pada awalnya skor ini hanya digunakan untuk memprediksi mortalitas pasien selama menjalani pembedahan, saat ini skor child-pugh digunakan untuk menilai prognosis yang diperlukan untuk transplantasi hepar serta staging secara klinis pada sirosis hepatis. Skor Child Pugh A menunjukkan sirosis hepatis kompensata, sedangkan B menunjukkan sirosis hepatis dekompensata.<sup>3</sup>

**Tabel 2.1 Skor Child-Turcott-Pugh**

<b>Child-Turcott-Pugh Scoring System</b>			
	1 point	2 point	3 point
Bilirubin (mg/dL)	<2	2-3	>3
Albumin (g/dL)	>3.5	2.8-3.5	<2.8
PT prolong (sec)	<4	4-6	>6
Ascites	None	Easily Controlled	Poorly Controlled
Encephalopathy	None	Grade 1-2	Grade 3-4

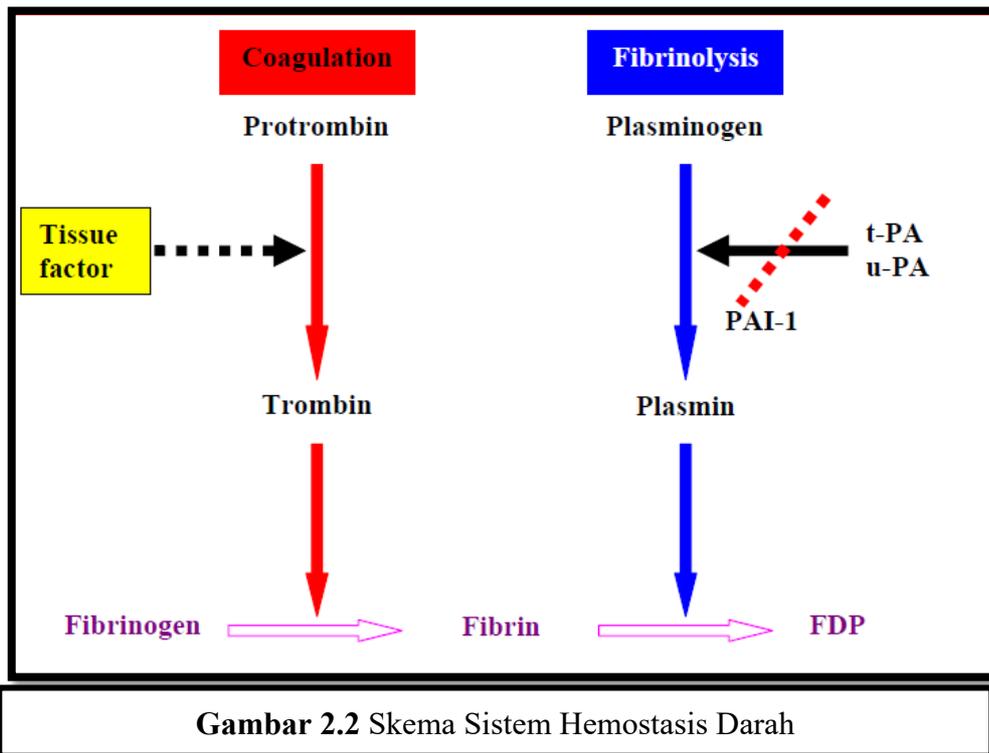
CTP class: A. 5-6 points; B. 7-9 points; C. 10-15 points

Prognosis sirosis sangat bervariasi di pengaruhi sejumlah faktor meliputi etiologi, beratnya kerusakan hati, komplikasi, dan penyakit lain yang menyertai. Klasifikasi child pugh, juga untuk menilai prognosis pasien sirosis yang akan menjali operasi, variabelnya meliputi konsentrasi bilitubin, albumin, ada tidaknya asites, dan ensefalopati, juga status nutrisi. Klasifikasi ini terdiri dari child A, B, dan C. klasifikasi child pugh berkaitan dengan kelangsungan hidup. Angka kelangsungan hidup selama 1 tahun untuk pasien dengan child A, B, dan C berturut-turut 100, 80, dan 45 %.<sup>3</sup>

## II. 4 Sistem Hemostasis Darah

Hemostasis merupakan proses yang kompleks, berlangsung terus menerus dalam mencegah kehilangan darah secara spontan dan menghentikan perdarahan

akibat kerusakan sistem pembuluh darah. Terdapat dua faktor utama dalam sistem hemostasis tubuh yaitu faktor koagulasi dan faktor fibrinolisis (gambar 2.2). Dalam keadaan normal kedua faktor utama ini berada dalam suatu keseimbangan. Setiap kerusakan endotel pembuluh darah merupakan rangsangan yang poten untuk pembentukan bekuan darah. Proses yang terjadi secara lokal berfungsi untuk menutup kebocoran pembuluh darah, membatasi kehilangan darah berlebihan dan memberikan kesempatan perbaikan pada pembuluh darah.<sup>21</sup>



#### **II.4.1. Hemostasis Primer**

Hemostasis primer merupakan tahapan awal hemostasis yang ditandai dengan vasokonstriksi pembuluh darah dan pembentukan sumbatan platelet (*platelet plug*) ketika terjadi suatu perlukaan. Terdapat beberapa tahap yang penting pada proses hemostasis primer, yaitu: Vasokonstriksi, adhesi platelet, aktivasi platelet, agregasi trombosit.<sup>22</sup>

#### **II.4.2. Hemostasis Sekunder**

Terjadinya proses pembentukan benang fibrin akibat teraktivasinya proses kaskade koagulasi. Sekitar lima puluh zat penting mempengaruhi mekanisme pembekuan darah. Kaskade pembekuan darah hemostasis sekunder terutama terdiri dari dua jalur utama: (i) intrinsik (jalur aktivasi kontak) (ii) ekstrinsik (jalur TF/*Tissue Factor*). Proses pembekuan darah dapat diklasifikasikan menjadi tiga langkah mantap yang penting sebagai berikut: (i) keterlibatan kaskade kompleks, memicu reaksi kimia yang dimediasi oleh faktor koagulasi yang merespon membentuk untaian fibrin untuk mengkonsolidasikan sumbat trombosit; (ii) konversi protrombin (PT) menjadi trombin, yang dikatalisis oleh aktivator PT; dan (iii) konversi Fib menjadi fibrin, yang akhirnya menjerat plasma, trombosit, dan sel darah untuk membentuk gumpalan yang lebih kuat.<sup>22,23,24</sup>

#### **II.4.3. Hemostasis Tersier (Fibrinolisis)**

Fibrinolisis merupakan sistem pertahanan terhadap pembentukan trombus yang disebabkan oleh deposit fibrin pada endotel pembuluh darah. Dalam proses fibrinolisis, Plasminogen yang merupakan suatu proenzim merupakan memegang peranan penting. Plasminogen akan diaktifkan menjadi plasmin oleh t-PA dan u-PA, bertanggung jawab dalam proses fibrinolisis. Plasmin adalah suatu enzim yang bertanggung jawab terhadap degradasi fibrin, dibentuk pada saat plasminogen dipecah oleh t-PA atau u-PA pada permukaan fibrin. Plasminogen maupun t-PA

melekat pada fibrin, dimana proses ini akan memfasilitasi aktivasi dari plasminogen maupun degradasi fibrin.<sup>23,25</sup>

### **Inhibitor fibrinolisis**

Terdapat dua inhibitor fibrinolisis utama yang beredar dalam sirkulasi darah, yaitu *plasminogen activator inhibitor-1 (PAI-1)* dan  *$\alpha$ 2-antiplasmin*. PAI-1 merupakan suatu inhibitor utama dari u-PA maupun t-PA yang bekerja cepat. Sedangkan  *$\alpha$ 2-antiplasmin* merupakan inhibitor plasmin spesifik yang bekerja dengan menghambat plasmin untuk berikatan dengan fibrin.<sup>25</sup>

Karena reaksi fibrinolisis hanya terjadi di permukaan bekuan fibrin, maka proses fibrinolisis hanya terjadi lokal dan tidak meluas menjadi sistemik. Plasminogen, t-PA dan fibrin membentuk suatu kompleks yang memicu pembentukan plasmin dan lisis dari fibrin selanjutnya. Bila PAI-1 melekat pada fibrin, maka akan terjadi suatu proses inhibisi terhadap t-PA dan u-PA sehingga proses fibrinolisis akan terhenti.<sup>24,25</sup>

## **II.5. Sistem Hemostasis pada Sirosis Hepatis**

### **II.5.1 Hemostasis Primer**

Jumlah dan fungsi trombosit mengalami gangguan pada sirosis hati terganggu, trombositopenia ringan hingga sedang terjadi sampai 76% , pasien dengan sirosis hati walaupun jarang kurang dari 30.000. Penyebab terjadinya trombositopenia pada penyakit hati dipengaruhi oleh banyak faktor seperti sekuesterasi trombosit akibat terjadinya kongestif splenomegaly karena hipertensi portal yang menyebabkan gangguan distribusi trombosit yang bersirkulasi.<sup>26</sup>

Pada keadaan normal terdapat dua fungsi dari trombosit yakni menyebabkan adhesi pada daerah cedera vaskuler melalui ikatan dengan protein Von Willebrand (vWF) yang menghasilkan trombin melalui aktivasi faktor pembekuan yang terdapat pada permukaan. Aktivitas prokoagulan masih tetap normal pada pasien dengan sirosis. Adhesi trombosit pada pasien dengan sirosis

hati masih sama dengan kondisi orang normal sepanjang jumlah trombosit dan hematokrit dipertahankan dalam batas yang normal.<sup>27</sup>

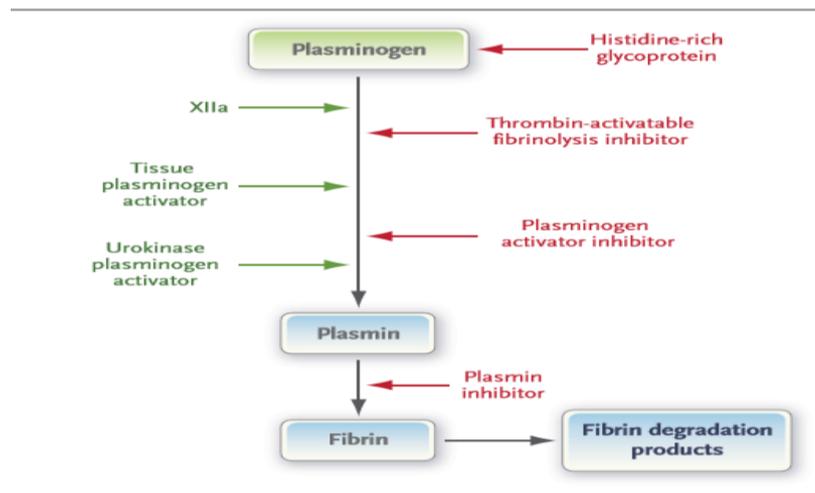
### II.5.2 Hemostasis Sekunder

Sel parenkim hati menghasilkan semua faktor koagulasi yang terlibat dalam pembentukan bekuan fibrin kecuali FVIII, yang disintesis oleh sel endotel hepatik dan sel endotel ekstrahepatik.<sup>27</sup> Penyakit sirosis hati ditandai dengan berkurangnya sintesis protein prokoagulan (FII, FV, FVII, FIX, FX, dan FXI), kadar faktor pembekuan biasanya turun seiring dengan perkembangan penyakit hati, meskipun kadarnya bervariasi. Kadar fibrinogen biasanya normal atau meningkat pada kebanyakan pasien dengan sirosis hati yang stabil, disfibrinogenemia terjadi pada 50-78% pasien dengan penyakit hati kronik. Kadar FVIII biasanya meningkat beberapa kali lipat pada pasien dengan sirosis hati stabil, kadar FVIII yang tinggi dapat dihasilkan dari peningkatan sintesis sebagai respons terhadap pelepasan sitokin dari jaringan nekrotik.<sup>28,29</sup>

Kadar antikoagulan alami akan mengalami penurunan sejalan dengan derajat keparahan penyakit hati. Kadar antitrombin, protein C dan protein S berada dalam rentang 10% hingga 65% dari nilai normal.<sup>28</sup> *Tissue factor pathway inhibitor* (TFPI) yang disintesis oleh sel endotel didapatkan normal atau meningkat pada pasien dengan penyakit sirosis hati. Akan tetapi, jalur antikoagulan TFPI secara fungsional terganggu karena kadar protein S yang rendah yang berfungsi sebagai kofaktor untuk menurunkan atau menaikkan kadar trombin.<sup>28</sup>

### II.5.3 Hemostasis Tersier (Fibrinolisis)

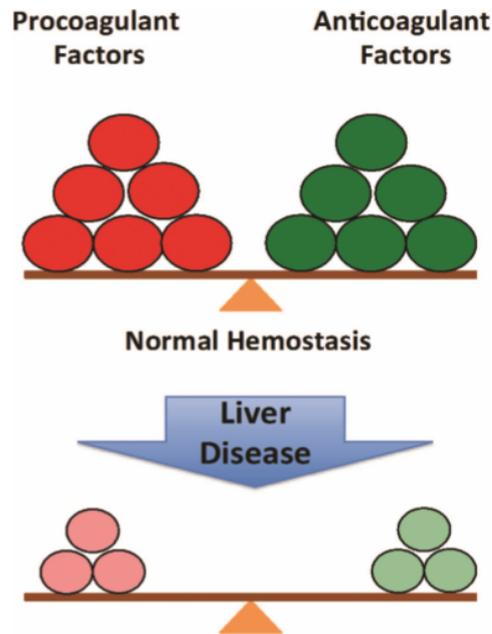
Semua protein profibrinolitik dan antifibrinolitik disintesis oleh hati, *tissue plasminogen activator* (tPA) dan *plasminogen activator inhibitor type 1* (PAI-1) yang disintesis oleh sel endotel. PAI-1. Kadar plasminogen,  $\alpha_2$  antiplasmin, *thrombin-activatable fibrinolysis inhibitor* (TAFI), dan FXIII biasanya berkurang pada sirosis hati.<sup>30</sup> Sebaliknya, kadar tPA plasma biasanya meningkat karena dilepaskan oleh sel endotel yang teraktivasi dan berkurangnya klirens hepatik.<sup>30</sup>



**Gambar 2.3** Aktivasi dan Inhibisi pada Fibrinolisis.<sup>30</sup>

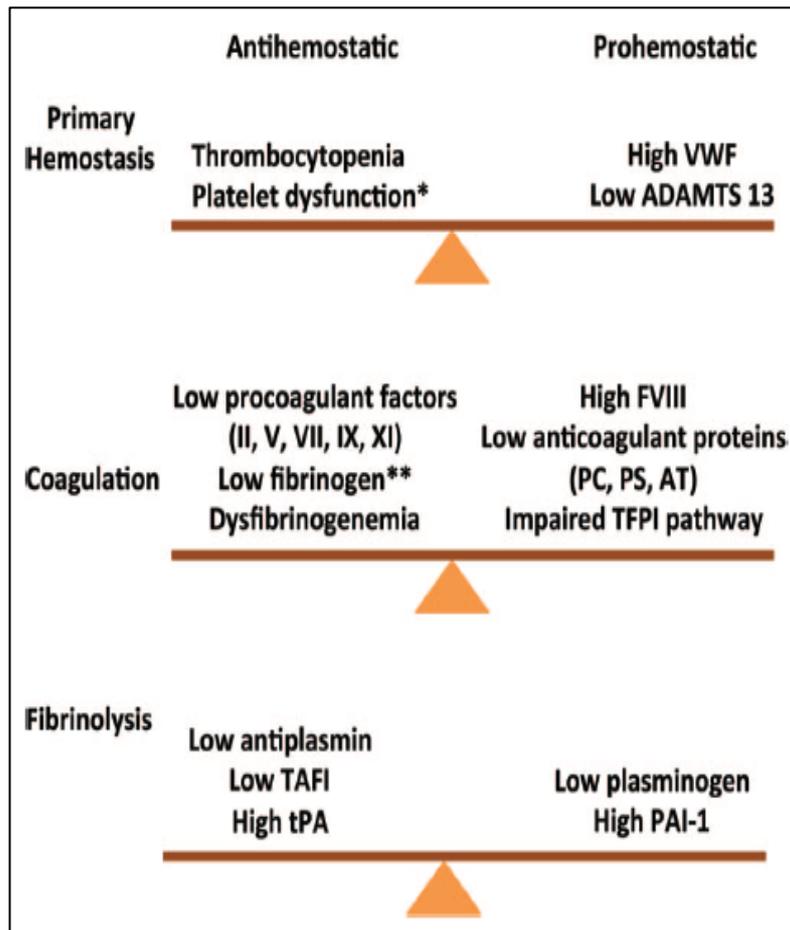
#### II.5.4 *Rebalanced Hemostasis*

Perubahan hemostasis yang terjadi pada penyakit hati menggambarkan kelainan perdarahan yang didapat. Interpretasi klasik dari gangguan hemostatis penyakit hati ini telah berubah setelah konsep “*rebalanced hemostasis*” muncul.<sup>31</sup> Menurut model ini, perubahan hemostasis yang terjadi menghasilkan keseimbangan baru diantara sistem prokoagulan, antikoagulan, dan fibrinolitik. Karena adanya defisiensi relatif dari faktor prokoagulan dan antikoagulan, maka keseimbangan hemostatik dapat mengarah ke perdarahan atau trombosis tergantung pada faktor risiko yang ada.<sup>27</sup>



**Gambar 2.4** Keseimbangan normal dan konsep *rebalanced hemostasis* pada penyakit hati.

Perubahan keseimbangan hemostasis ini ditunjukkan dalam plasma pasien dengan sirosis hati yang menghasilkan trombin seperti individu sehat. Kadar vWF meningkat tajam pada pasien dengan sirosis dan berkorelasi dengan tingkat keparahan penyakit hati, kadar vWF yang tinggi merupakan respon terhadap gangguan hemostasis primer karena trombositopenia dan disfungsi trombosit. Penelitian menunjukkan kadar vWF yang sangat tinggi dapat mengembalikan adhesi trombosit ke subendotel pada lokasi cedera vaskular.<sup>31</sup> *A disitegrin-like and metalloproteinase with thrombospondin type-1 motifs 13* (ADAMTS 13) adalah metalloproteinase plasma yang memecah vWF multimerik menjadi *adhesive multimer* yang lebih kecil. ADAMTS 13 diproduksi di sel hati.<sup>31-33</sup>



Gambar 2.5 Rebalanced hemostasis pada penyakit hati kronik.<sup>31</sup>

## II.6. Plasminogen Activator Inhibitor -1

### II.6.1 Peranan Plasminogen Activator Inhibitor -1

Plasminogen activator Inhibitor-1 termasuk dalam keluarga *Serine Protease Inhibitor (SERPINs)*. Pada awal ditemukan terminologi PAI dibagi menjadi PAI-1, PAI-2 yang merupakan PAI intraselular dan ditemukan di leukosit, plasenta dan plasma wanita hamil serta PAI-3 yang merupakan protein C-inhibitor. Nomenklatur yang baru membagi menjadi PAI-1 sebagai Serpin E-1, PAI-2 yang disebut Serpin B2 dan PAI-3 yang disebut serpin A5. Anggota lain yang masuk kedalam keluarga SERPINs ini adalah *antitrombin III*,  *$\alpha$ 2-antiplasmin*,  *$\alpha$ 1-protease inhibitor* yang

merupakan inhibitor utama dari netrophil elastase dan *protein C inhibitor*, suatu inhibitor utama dari sebagian besar protease pada traktus digestifus.<sup>34</sup>

PAI-1 merupakan glikoprotein linear yang diproduksi oleh sel endotel vaskuler, berfungsi sebagai penghambat utama aktivitas dari t-PA maupun u-PA pada proses fibrinolisis. PAI-1 dapat menghambat tidak hanya pada proses fibrinolisis intravaskuler tetapi juga pada sel yang berhubungan dengan proteolisis. Pada keadaan dimana PAI-1 berikatan dan menginaktivasi plasma activator, PAI-1 juga membentuk ikatan dengan struktur lain yang memperkuat fungsi dari PAI-1. Ikatan tersebut diantaranya termasuk dengan *glukosaminoglikan*, matriks protein seperti *vitronectin* serta reseptor dari keluarga *low-density lipoprotein reseptor* (LDLR), khususnya protein yang berhubungan dengan reseptor lipoprotein (*Lipoprotein receptor-associated protein /LRP*).<sup>34,35</sup>

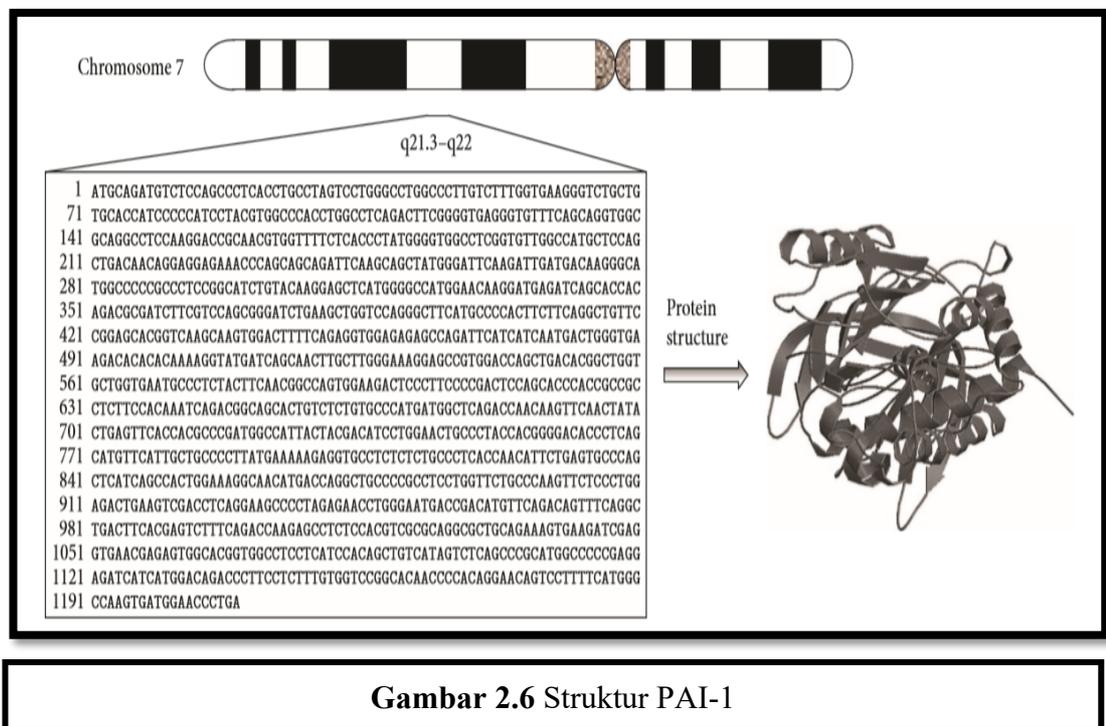
Aktivitas PAI-1 diregulasi oleh sitokin *Transforming growth factor-β* (TGF- β) dimana ekspresi dan pengurangan kadar PAI-1 sangat dipengaruhi oleh TGF- β. Pada keadaan aktivasi dari sistem u-PA, maka TGF- β akan menginduksi ekspresi dari PAI-1. Sebaliknya, TGF- β akan melakukan autoregulasi untuk menurunkan produksi PAI-1 pada keadaan penyembuhan luka.<sup>34,36</sup>

Aktivitas PAI-1 juga dikontrol oleh lingkungan. Pada keadaan bebas, waktu paruh dari PAI-1 yang aktif sangat singkat dan akan berubah menjadi bentuk inaktif dalam waktu beberapa menit saja. PAI-1 pada plasma darah atau pada matriks ekstraseluler distabilisasi oleh *vitronectin*, dimana ikatan dengan *vitronectin* akan meningkatkan waktu paruh dari PAI-1 menjadi > 10 kali.<sup>34</sup>

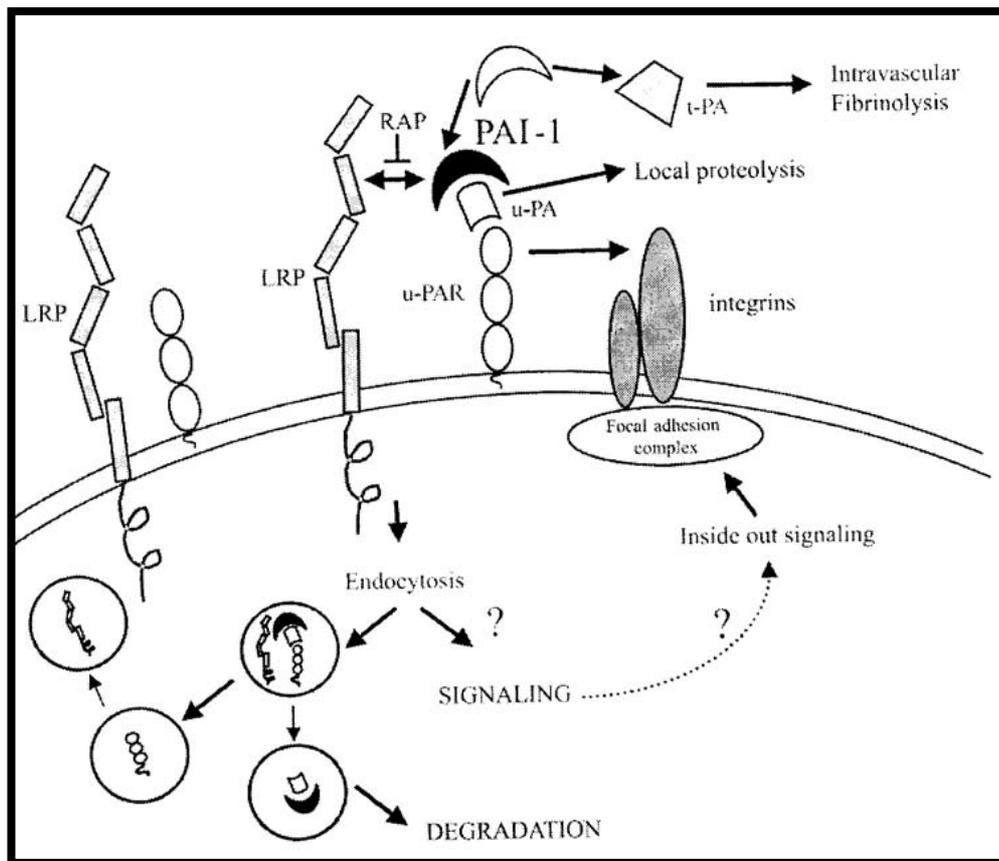
Pada keadaan normal, PAI-1 dilepaskan kedalam sirkulasi dan ruang ekstra seluler oleh hanya sedikit sel, diantaranya sel hepar, sel otot polos, adiposa dan trombosit. Kadar PAI-1 aktif dalam plasma hanya berkisar 5 – 20 ng/ml, cukup untuk mengontrol fibrinolisis dan proteolisis ekstraseluler.<sup>34,35,36</sup>

## II.6.2 Struktur PAI-1

Plasma activator inhibitor-1 adalah suatu glikoprotein rantai tunggal dengan berat molekul 50 kDa , terdiri dari 379 asam amino dan mengandung 13 % karbohidrat. PAI-1 merupakan struktur yang unik, dan merupakan inhibitor yang spesifik dan kerja cepat dari t-PA dan u-PA dan merupakan regulator primer dari plasminogen activation in vivo. PAI-1 dapat menghambat plasmin dan tripsin sebaik trombin membentuk fibrin.<sup>34</sup>



Gambar 2.6 Struktur PAI-1

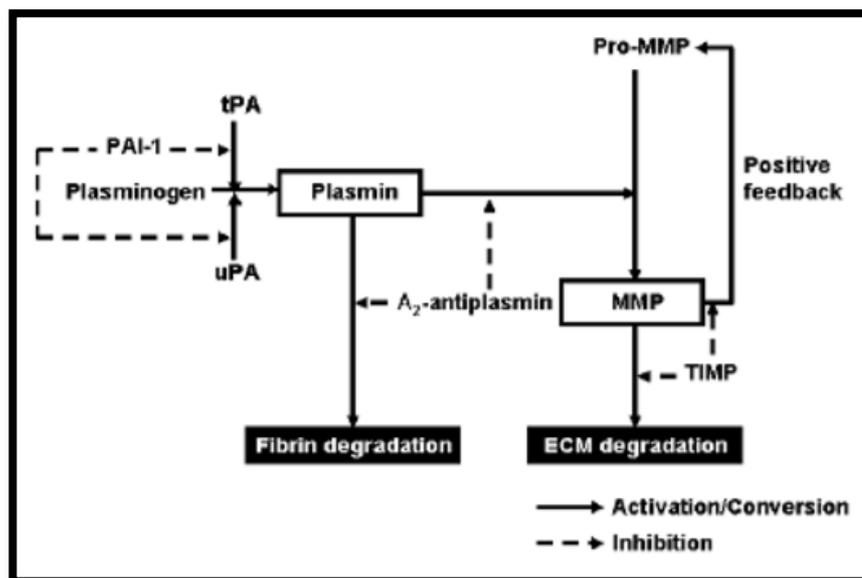


**Gambar 2.7** Skema Aksi PAI-1

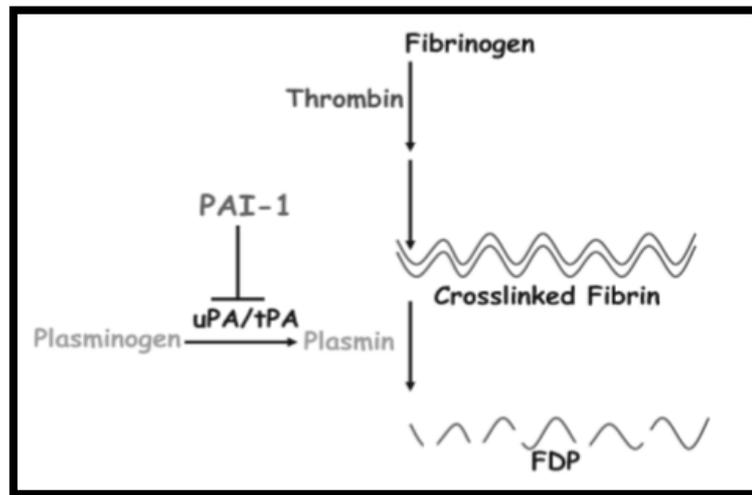
Ikatan PAI-1 dalam plasma dan matriks ekstraseluler distabilkan oleh *vitronectin*. Ikatan PAI-1 dan *vitronectin* di dalam cairan lebih stabil dua kali lipat dibandingkan dengan PAI-1 tanpa ikatan dengan *vitronectin*. Sedangkan di matriks ekstraseluler ikatan ini memiliki waktu paruh > 24 jam. Hanya sedikit PAI-1 yang dapat ditemukan di dalam plasma segar yang normal dibandingkan dengan dalam darah segar yang mengandung trombosit oleh karena trombosit mengandung *vitronectin*. Hal ini dapat memperkuat dugaan bahwa PAI-1 menjadi faktor utama yang menyebabkan pada trombus yang kaya akan trombosit akan lebih resisten terhadap proses trombolisis.<sup>34,35</sup>

### II.6.3 Peran *Plasminogen Activator Inhibitor-1 (PAI-1)* pada Fibrosis Hepar oleh Hepatitis B Kronik

PAI-1 adalah inhibitor dari sistem aktivasi plasminogen (PAS). Plasminogen dapat dikonversi ke enzim aktif, plasmin. Selanjutnya plasmin akan mendegradasi fibrin menjadi fibrin larut. Terdapat dua aktivator plasminogen fisiologis yaitu plasminogen aktivator tipe jaringan (*Tissue Plasminogen Activator/tPA*) dan plasminogen aktivator tipe urokinase (*Urokinase Plasminogen Activator/uPA*). Protein tPA- mengaktivasi plasminogen memiliki peran utama dalam melarutkan fibrin dalam sirkulasi. Disisi lain, uPA mengikat reseptor selular tertentu (uPAR) dan mengakibatkan aktivasi ikatan sel terhadap plasminogen. Fungsi utama dari uPA adalah menginduksi proteolisis periselular melalui degradasi komponen matriks atau melalui aktivasi proteinase laten.<sup>36</sup>

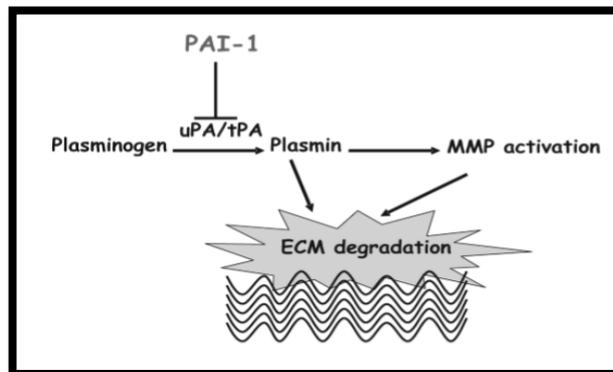


**Gambar 2.8** Mekanisme kerja PAI-1 pada sistem aktivasi plasminogen<sup>36</sup>



**Gambar 2.10** Mekanisme kerja PAI-1 pada metabolisme fibrin<sup>36</sup>

Deposisi ikatan silang (*cross-linked*) fibrin dimulai dengan aktivasi kaskade koagulasi melalui trombin. PAI-1 menghambat aktivitas aktivator plasminogen (aktivator plasminogen tipe urokinase [uPA] dan aktivator plasminogen tipe jaringan [tPA]), menghalangi aktivasi plasminogen menjadi plasmin dan dengan demikian menekan degradasi matriks fibrin (Fibrinolisis). Keseimbangan antara pembentukan dan degradasi fibrin menentukan apakah fibrin terakumulasi.<sup>35</sup>



**Gambar. 2.10** Mekanisme kerja PAI-1 terhadap akumulasi matriks ekstraseluler (ECM)

Mekanisme yang menggambarkan plasminogen activator inhibitor-1 (PAI-1) menyebabkan fibrosis hati. PAI-1 adalah penghambat potensial terhadap tissue-type plasminogen activator (tPA) dan urokinase-type plasminogen activator (uPA), yang mengubah plasminogen menjadi plasmin. Plasmin dapat secara langsung menurunkan komponen matriks ekstraseluler (ECM) (mis. Fibrin, fibronectin,

laminin, proteoglikan, dan kolagen tipe IV). Plasmin juga dapat secara tidak langsung menurunkan ECM melalui aktivasi matrix metalloprotease (MMP) (mis. MMP-3).<sup>34</sup>

Seperti disebutkan di atas, langkah terakhir dalam perkembangan alami penyakit hati kronis adalah akumulasi matriks ekstraseluler (ECM), yang mengarah ke fibrosis dan kemungkinan berkembang menjadi sirosis. Dengan tidak adanya transplantasi hati, gejala sisa penyakit hati tahap akhir akan paling sering menyebabkan kematian pada pasien. Baru-baru ini ditunjukkan pada manusia dengan fibrosis / sirosis hati dapat dicegah jika penyebab yang mendasarinya diobati secara efektif. (misalnya infeksi virus hepatitis B dan C). Namun, sebagian karena pemahaman yang tidak lengkap tentang mekanisme yang mendasari fibrosis hati, tidak ada terapi berbasis mekanisme untuk menghentikan perkembangan atau meningkatkan tingkat penyelesaian penyakit ini yang telah disetujui oleh FDA.<sup>8</sup>

Selain mengatur akumulasi fibrinogen / fibrin dalam ruang ekstraseluler, PAI-1 dapat memodulasi metabolisme protein ECM lainnya dengan menghambat sistem pengaktivasi plasminogen. Sebagai contoh, selain fibrin, plasmin juga secara langsung menurunkan komponen ECM lainnya seperti laminin, proteoglikan, dan kolagen tipe IV. Selain itu, plasmin juga dapat secara tidak langsung menurunkan ECM melalui aktivasi matrix metalloprotease (MMP) yang kemudian merusak sistem aktivasi plasminogen, PAI-1 secara signifikan mengubah fibrogenesis pada organ. Memang, efek perlindungan dari farmakologis / pencegahan genetik induksi PAI-1 telah diamati dalam model ginjal, paru dan vaskular 'remodeling' (fibrosis).<sup>34</sup>

Terkait fibrosis hepar akibat infeksi virus hepatitis, pasien dengan infeksi kronik hepatitis B ataupun hepatitis C akan mengaktifkan sel stellata pada hepar. Sel ini berperan penting dalam terjadinya fibrosis pada hepar karena sel ini memproduksi jaringan ikat dalam jumlah yang banyak. PAI-1 dalam konsentrasi yang tinggi yang disekresikan oleh sel stellata juga akan memperlambat terjadinya degradasi matriks ekstraseluler sehingga meningkatkan progresivitas fibrosis dan memicu terjadinya sirosis hepatis.<sup>37</sup>

## II.6.4 Polimorfisme Gen *Plasminogen Activator Inhibitor-1 (PAI-1)* pada

### Sirosis Hepatis

Gen *PAI-1* terletak pada kromosom manusia 7q21.3-22, dengan panjang 12,3 kb dan mengandung 9 ekson dan 8 intron. Ekspresi genetik dan polimorfisme dari PAI-1 saat ini belum sepenuhnya diketahui. Polimorfisme utama dari PAI-1 terdiri dari satu insersi atau delesi dari basa Guanin (G) pada posisi 675 pada bagian promotor dari *PAI-1* dan dapat menyebabkan perubahan dari laju transkripsi gen. Polimorfisme ini menghasilkan dua alel, yaitu yang mengandung empat atau lima basa guanine berturut-turut (4G dan 5G) yang membedakan ekspresi yang berbeda dari konsentrasi PAI-1.<sup>38</sup>

Seseorang dengan alel 4G homozigot (4G/4G) memiliki laju transkripsi yang tinggi dan konsentrasi PAI-1 yang lebih tinggi dibanding seseorang dengan homozigot alel 5G/5G. Sedangkan untuk seseorang heterozigot 4G/5G memiliki konsentrasi sedang dari protein PAI-1.<sup>38</sup>

Penelitian yang dilakukan oleh Linda Pasta<sup>10</sup> (2015) menunjukkan bahwa alel 4G dari polimorfisme PAI-1 4G/4G dikaitkan dengan sirosis hepatis. Interaksi gen dengan lingkungan dapat berbeda antara populasi. Mengenai PAI-1 4G-4G, ada banyak penelitian yang menunjukkan peran *thrombophilic genetic factors* (THRGF) ini terkait dengan aktivitas PAI-1 serum yang tinggi dalam proses fibrosis hati. PAI-1 memiliki peran aktif dalam fibrosis hati pada tikus melalui mekanisme patogen yang mengarah pada aktivasi sel stellate hepatis (HSC). Hubungan antara etanol, hati dan PAI-1 pada penyakit hati alkoholik baru-baru ini ditinjau oleh Liu<sup>12</sup>; alkohol mengatur PAI-1 dan levelnya dapat digunakan sebagai indeks untuk tingkat keparahan penyakit. Pasien dengan steatohepatitis nonalkohol menunjukkan nilai PAI-1 yang lebih tinggi secara signifikan dibandingkan dengan hati normal. Pengamatan ini tampaknya cukup untuk menjelaskan mengapa pasien dengan PAI-1 4G-4G memiliki peningkatan risiko pengembangan fibrosis untuk pengembangan LC pada pasien tanpa HCV atau HBV.<sup>39</sup>

Ada banyak obat aktif untuk fibrolisis, dengan tujuan menurunkan sintesis PAI-1. Beberapa model aksi obat ini pada aktivitas PAI 1 dilaporkan di bawah ini; tujuan akhir dari obat ini adalah pengurangan aktivasi HSC yang disebabkan oleh PAI-1. Sauchinone memblokir transformasi growth factor (TGF)  $\beta$ 1 yang diinduksi dari Smad 2/3, tingkat transkrip inhibitor aktivator plasminogen-1 dan matrix metalloproteinase-2, serta autophagy di HSC. Spironolakton sebagian membalikkan efek aldosteron yang mempromosikan aktivasi HSC dan ekspresi TGF- $\beta$ 1, PAI-1 dan kolagen dalam perkembangan fibrosis hati sebagian dimediasi oleh TGF- $\beta$ 1, sebagaimana dipelajari oleh Wang et al.<sup>40</sup> Statin mengarah pada perbaikan mendalam pada fenotip HSC yang diaktivasi oleh jalur oksidan dan inflamasi serta menangkalkan efek stimulasi tumor necrosis factor- $\alpha$  pada sekresi dan ekspresi PAI-1.<sup>41</sup>

## **II.6.5 Hal-hal yang mempengaruhi kadar PAI-1**

### **II.6.5.1 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* (t-PA) 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 t-PA dikontrol oleh kadar insulin.<sup>42</sup>

Selain insulin, aktivitas t-PA 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 t-PA yang menyebabkan penurunan kapasitas fibrinolisis pada penderita diabetes melitus.<sup>41,42</sup>

Pada penderita diabetes melitus kadar PAI-1 dipengaruhi oleh kadar insulin dan *Body Mass Index* (BMI) pasien. Terdapat hubungan yang kuat antara peningkatan BMI dan insulin (hiperinsulinemia atau resistensi insulin) dengan

peningkatan kadar PAI-1, tetapi tidak berhubungan dengan kadar t-PA. Hal ini berhubungan dengan sekresi sitokin IL-6 dan TNF- $\alpha$  oleh sel-sel lemak dimana sitokin IL-6 dan TNF- $\alpha$  merupakan salah satu faktor yang berperan dalam mekanisme disfungsi endotel vaskuler, dimana disfungsi endotel akan meningkatkan ekspresi PAI-1. Selain itu, obesitas juga berhubungan dengan resistensi insulin yang juga akan memacu terjadinya disfungsi endotel. Terdapat bukti kombinasi dari hiperinsulinemia, hiperglikemia dan hipertrigliseridemia akan meningkatkan kadar PAI-1 pada manusia yang sehat. PAI-1 mRNA dapat ditemukan pada sel adiposa pada penderita obese. Penurunan berat badan secara signifikan akan menurunkan kadar PAI-1 pada penderita yang obese.<sup>43</sup>

### **II.6.5.2 Penyakit vaskuler**

Pada penderita dengan penyakit vaskuler, peningkatan kadar PAI-1 berhubungan dengan peningkatan risiko sklerosis pembuluh darah, infark miokard dan deep vein trombosis. PAI-1 merupakan molekul kunci pada penyakit vaskuler trombotik, dimana peningkatan kadar PAI-1 berhubungan dengan pembentukan plak aterosklerosis dan trombus.<sup>44</sup>

Aktivitas fibrinolisis intravaskuler merupakan hasil dari keseimbangan antara faktor fibrinolisis (t-PA dan u-PA) dengan faktor penghambat fibrinolisis (PAI-1 dan  $\alpha$ 2- antiplasmin). Kadar PAI-1 lokal yang tinggi memainkan peranan penting dalam penyakit vaskuler dan juga memberikan efek pada migrasi maupun proliferasi otot polos vaskuler setelah jejas vaskuler.<sup>42-44</sup>

Pada plak aterosklerosis, migrasi dari otot polos vaskuler bergantung pada produksi dan akumulasi dari matriks molekul seperti kolagen dan glikoprotein, dimana pengumpulan matriks dipengaruhi oleh keseimbangan antara protease dan anti protease. Peningkatan ekspresi PAI-1 pada arteri yang mengalami aterosklerosis dapat mengurangi plasmin lokal yang ada dan aktivasi dari matriks metalopeptidase yang berguna untuk melindungi dinding pembuluh darah setelah kerusakan.<sup>43,44</sup> Setelah plak aterosklerosis ruptur, terjadi peningkatan ekspresi PAI-1 yang difasilitasi oleh trombosit. Dalam hal ini PAI-1 akan memastikan stabilisasi

dari plak sehingga tidak terlepas/ruptur dan menjadi trombus yang dapat menyumbat pembuluh darah pada end arteri sehingga menimbulkan penyakit vaskuler seperti infark miokard, deep vein trombosis hingga stroke.<sup>45</sup>

Fraksi lemak juga memberikan pengaruh terhadap ekspresi PAI-1 dalam plasma. Hipertrigliseridemia merupakan salah satu faktor risiko pada penyakit yang berhubungan dengan vaskuler termasuk penyakit jantung iskemik dan stroke melalui peningkatan ekspresi PAI-1. Pada percobaan invitro beberapa penelitian telah membuktikan bahwa reseptor *low density lipoprotein* (LDL) dan *very low density lipoprotein* (VLDL) akan menginduksi ekspresi dari PAI-1.<sup>44,45</sup>

### **II.6.5.3. Inflamasi**

Pada inflamasi terjadi pelepasan sitokin pro inflamasi seperti TNF- $\alpha$ , IL-1 $\beta$ , IL-4, IL-6, dimana mediator inflamasi ini akan ditemukan dengan kadar yang tinggi pada prosesproses inflamasi. Sitokin pro inflamasi tersebut akan menyebabkan peningkatan ekspresi PAI-1 melalui aktivasi sel endotel vaskuler. Telah dapat dibuktikan in vivo maupun in vitro bahwa bahwa mediator inflamasi akan meningkatkan ekspresi PAI-1 dan t-PA melalui aktivasi endotel vaskuler secara sistemik.<sup>46</sup>

Bakteriemia dan endotoksemia ternyata juga memberikan efek pada kadar PAI-1. Lipopolisakarida endotoksin pada suatu keadaan infeksi akan meningkatkan kadar PAI-1 plasma. Penelitian pada manusia sehat yang disuntikkan lipopolisakarida endotoksin didapatkan peningkatan kadar PAI-1 dengan cepat. Ekspresi PAI-1 meningkat oleh pengaruh dari sitokin proinflamasi, hal ini dapat dipakai sebagai petanda dari suatu proses inflamasi.<sup>45</sup>

Pada keadaan patologis beberapa jaringan akan mengsekresikan PAI-1 dalam jumlah yang besar. Beberapa jaringan tersebut diantaranya sel tumor, sel endotel vaskuler dengan pengaruh dari sitokin pro inflamasi seperti TNF- $\alpha$ , Lipopolisakarida bakteri (LPS), IL-1 $\alpha$ , IL-4 dan trombin serta sel-sel inflamasi lain seperti monosit dan makrofag. PAI-1 dengan kadar yang tinggi dalam plasma

secara konsisten ditemukan pada penderita dengan sepsis atau pada keadaan inflamasi akut atau kronis, sebagai contoh pada suatu sirosis hepatis.<sup>45,46</sup>

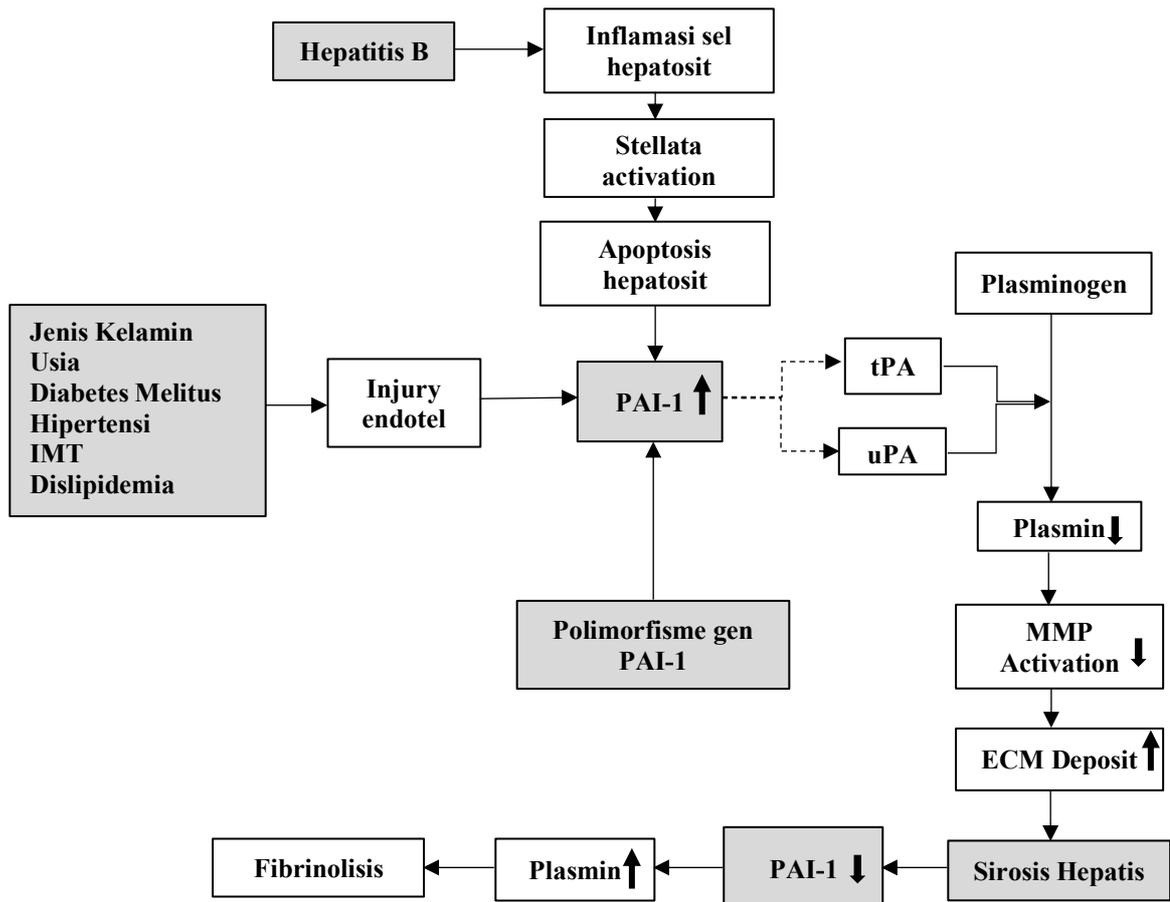
#### **II.6.5.4. Jenis Kelamin**

Jenis kelamin juga berpengaruh pada ekspresi PAI-1. Kadar PAI-1 dalam jumlah yang lebih tinggi ditemukan pada penderita pria dibandingkan dengan wanita. Pada pria, kadar testosteron berhubungan dengan penurunan kadar PAI-1 dalam plasma. Keadaan hipogonadism akan meningkatkan ekspresi PAI-1, sedangkan penggunaan obat-obat androgen akan menurunkan kadar PAI-1. Pada wanita, kadar estrogen berhubungan dengan rendahnya kadar PAI-1 pada wanita<sup>47</sup>

### BAB III

## KERANGKA TEORI, KERANGKA KONSEP, DAN VARIABEL PENELITIAN

### III. 1 Kerangka Teori



Keterangan :

ECM : *Extracelular Matrix*

IMT : Indeks Massa Tubuh

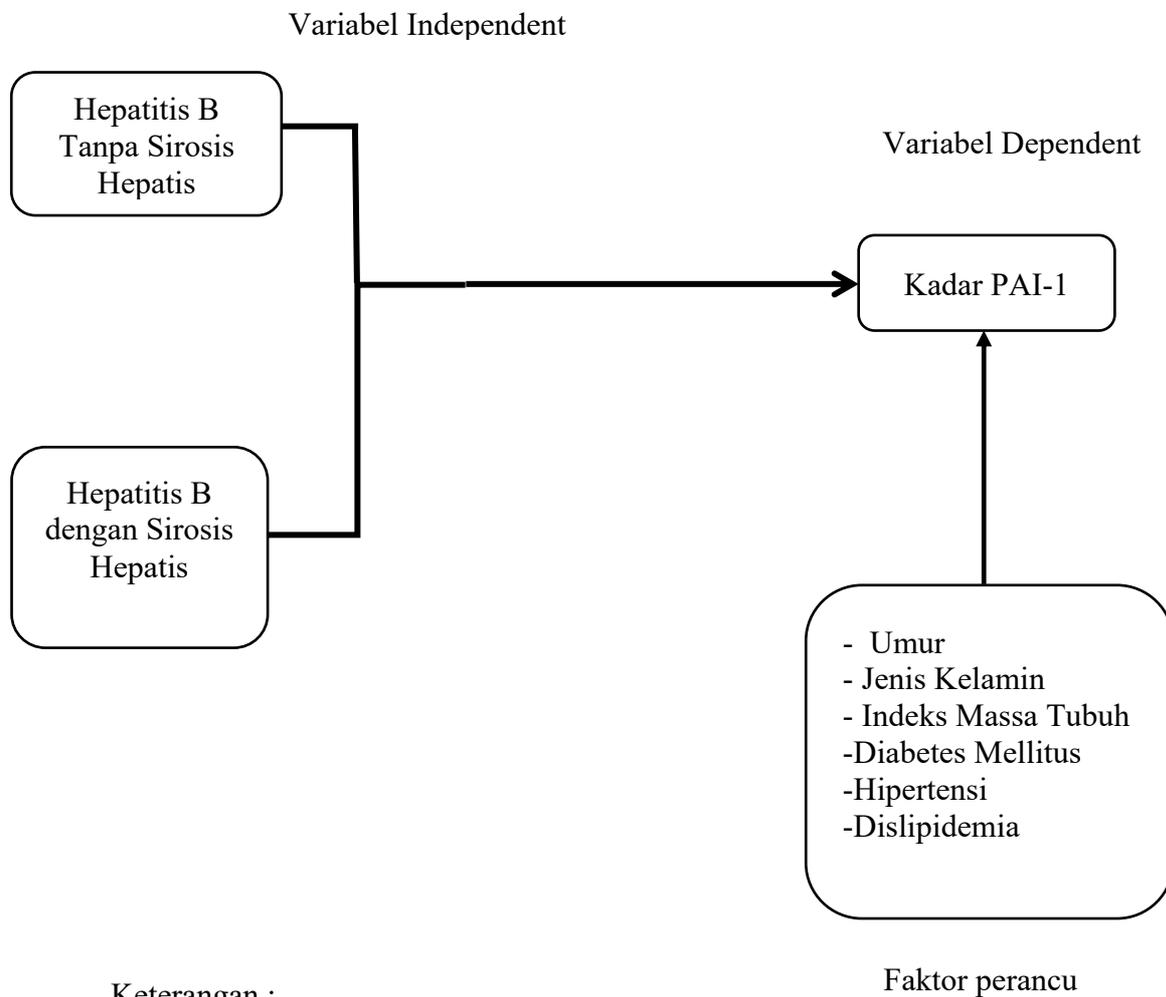
MMP : *Matrix MetalloProteinase*

PAI-1 : *Plasminogen Activator Inhibitor-1*

tPA : *Tissue Plasminogen Activator*

uPA : *Urokinase Plasminogen Activator*

### III. 2 Kerangka Konsep



Keterangan :

PAI-1 : *Plasminogen Activator Inhibitor-1*

### **III. 3 Hipotesis**

- Kadar PAI-1 pada pasien hepatitis B dengan sirosis hepatis lebih rendah dibandingkan dengan pasien hepatitis B tanpa sirosis.
- Terdapat hubungan antara derajat Fibrosis dengan kadar PAI-1 pada penderita Hepatitis B kronik.