

BAB 1

PENDAHULUAN

1.1 Latar Belakang

Sirosis hati disebabkan oleh peradangan hati kronis yang diikuti oleh fibrosis hati difus. Struktur hati digantikan oleh nodul hati regeneratif yang selanjutnya mengakibatkan gagal hati. Sirosis hati dekompensata timbul dari kerusakan hati yang berkepanjangan selama bertahun-tahun dan dikaitkan dengan berbagai komplikasi yang secara signifikan memengaruhi kesehatan global akibat peningkatan beban penyakit, morbiditas, dan mortalitas.¹

Menurut studi *Global Burden Disease* tahun 2019 memperlihatkan peningkatan insiden sirosis hati dari tahun 2010 hingga 2019. Pada tahun 2019, terjadi peningkatan 12,9%, setara dengan 2,05 juta kasus secara global, dan kenaikan angka kematian senilai 9,7%, atau 1,47 juta kematian di antara pasien sirosis hati. Komplikasi sirosis hati mengakibatkan lebih dari satu juta kematian.²

World Health Organization (WHO) menyatakan bahwa lebih dari 39,4 juta orang di Asia Tenggara menderita hepatitis B kronis, sedangkan sekitar 10,3 juta orang terkena hepatitis C kronis. Setiap tahun di seluruh Asia Tenggara, hepatitis virus bertanggung jawab atas sekitar 410.000 kematian dengan 78% dari kematian disebabkan oleh kanker hati dan sirosis hati akibat hepatitis B dan C.³ Pada tahun 2017, Rumah Sakit Umum Pusat (RSUP) Dr. M. Djamil Padang melaporkan sebanyak 65,8% pasien sirosis hati adalah laki-laki dan 34,2% adalah perempuan, terutama di usia 51-60 tahun. Hepatitis B menyumbang 40%-50% dan hepatitis C 30%-40% sebagai penyebab utama sirosis hati.⁴

Beberapa penyebab yang mendasari terjadi sirosis hati diantaranya adalah proses inflamasi, penyakit metabolik, kongesti vena hepatis, hepatotoksitas, ataupun abnormalitas pembuluh darah. Sirosis hati paling banyak disebabkan oleh hepatitis B kronik sekitar 37,3%, alkohol sekitar 24,1%, dan hepatitis C kronik sekitar 22,3% di Asia. Penyebab sirosis hati terbanyak di Eropa adalah penggunaan alkohol jangka panjang. Hepatitis C, *non-alcoholic fatty liver*, dan *alcoholic Fatty liver* merupakan penyebab terbanyak di negara maju.⁵

Terjadi peningkatan angka rawat inap pasien sirosis hati dalam 10 tahun terakhir dari tahun 2008 sebanyak 22.864 sampai tahun 2018 sebanyak 42.985. Komplikasi yang menyebabkan pasien sirosis hati dirawat inap kembali adalah asites 74,1%, transfusi 29,3% dan gangguan ginjal akut 20,2%.⁶ Penelitian Asrani *et al.* menemukan bahwa perubahan tren rawat inap terkait komplikasi sirosis hati yang mana terjadi peningkatan angka kejadian gagal ginjal sebesar tujuh kali lipat pada pasien sirosis hati.^{7 8,9}

Sirosis hati dibagi atas kompensata dan dekompensata, masing-masing dengan diagnostik, terapi dan implikasi prognostik yang berbeda. Sirosis hati kompensata sering secara tidak sengaja terdiagnosis saat pemeriksaan laboratorium, ultrasonografi abdomen, saat operasi rongga abdomen, atau pada autopsi. Tanda sirosis hati dekompensata antara lain berupa asites, perdarahan varises, ikterus, atau ensefalopati hepaticum yang ditemukan bervariasi dari 20%-63%. Modalitas *Computed Tomography Scan* (CT Scan) dan *Magnetic Resonance Imaging* (MRI) bisa memperlihatkan lesi di hati. Sirosis hati memiliki *gold standard* berupa biopsi hati, tetapi biopsi tidak perlu dilakukan jika tanda klinis dan penunjang sudah terlihat jelas.¹⁰

Pendekatan komprehensif merupakan tatalaksana dari sirosis hati untuk mengelola gejala dan memperlambat perkembangan penyakit dan mencegah terjadinya komplikasi. Tatalaksana sirosis hati terkait dengan penyebab dari sirosis hati. Penatalaksanaan suportif berdasarkan gejala digunakan untuk mengelola sirosis hati. Transplantasi hati merupakan terapi definitif pada pasien sirosis hati.¹¹

Prognosis dari sirosis hati dipengaruhi oleh berbagai faktor, seperti etiologi, beratnya kerusakan hati, komplikasi, dan penyakit lain yang menyertai. Klasifikasi Child Turcotte Pugh (CTP) merupakan salah satu parameter untuk mengevaluasi tingkat keparahan sirosis hati dan dirancang untuk memprediksi angka kematian pada pasien sirosis hati. Sistem penilaian menggunakan lima kriteria klinis dan laboratorium untuk membagi klasifikasi sirosis hati. Parameter dibagi berdasarkan serum kadar bilirubin, kadar albumin, fungsi hemostasis, ada tidaknya asites, dan ensefalopati hepatikum. Klasifikasi ini meliputi CTP kelas A dengan skor 5-6, CTP kelas B dengan skor 7-9, dan CTP kelas C dengan skor 10-15.^{12,13}

Pada penelitian Mulya dkk, mortalitas keseluruhan pasien sirosis hati dalam satu tahun, didapatkan mortalitas 0% untuk kelas A, kelas B sebesar 20%, dan kelas C sebesar 55%. Penelitian Alsakarneh *et al.* membandingkan antara penilaian asli CTP dengan penilaian CTP yang dimodifikasi kreatinin, didapatkan hasil nilai prediksi yang lebih baik terkait komplikasi sirosis hati untuk ensefalopati hepatikum, hematemesis dan asites.^{13,14}

Pasien dengan sirosis hati dalam perjalanan penyakitnya, sering mengalami gangguan ginjal dan pada stadium awal gangguan fungsi ginjal ini bersifat reversibel, yaitu dapat membaik dengan intervensi medis. Sirosis hati tahap lanjut sejalan dengan peningkatan tekanan porta. Penurunan resistensi vaskular sistemik

diimbangi dengan peningkatan curah jantung terjadi untuk mempertahankan perfusi ginjal. Sirkulasi pembuluh darah ginjal sangat sensitif terhadap efek vasokonstriktor sehingga menyebabkan vasokonstriksi pada pembuluh darah ginjal yang berlanjut pada penurunan fungsi ginjal.¹⁵

Disfungsi ginjal fungsional yang hanya ditemukan pada sirosis hati dekompensata stadium akhir akibat penurunan dari aliran darah ginjal yang secara struktural ginjal masih normal disebut sindrom hepatorenal (SHR). Sekitar 20% pasien sirosis hati dengan asites disertai fungsi ginjal yang normal, akan mengalami sindrom hepatorenal setelah 1 tahun dan 39% setelah 5 tahun perjalanan penyakit.^{15,16}

Ginjal merupakan organ dengan kebutuhan oksigen yang sangat besar, sehingga sel glomerulus dan sel tubulus proksimal sangat sensitif terhadap hipoksia, khususnya sel tubulus proksimal ginjal yang sangat bergantung pada metabolisme aerobik.^{16,17} Sel epitelial tubulus sangat mudah dipengaruhi oleh adanya kelainan metabolik, inflamasi dan juga perubahan hemodinamik. Abnormalitas fungsi tubulus lebih dahulu muncul daripada kerusakan glomerulus, yang ditandai dengan hipertrofi sel epitelial tubulus. Penanda tradisional fungsi ginjal, seperti kreatinin serum, memiliki keterbatasan, terutama pada pasien dengan sirosis hati lanjut, di mana massa otot yang menurun (sarkopenia) menyebabkan kadar kreatinin serum yang rendah meskipun terjadi disfungsi ginjal.^{18,19}

Cystatin C telah diusulkan sebagai biomarker penilaian fungsi ginjal alternatif atau tambahan dari kreatinin serum. *Cystatin C* adalah protein dengan berat molekul rendah yang diproduksi secara konstan oleh semua sel tubuh. Kadar *Cystatin C* tidak dipengaruhi oleh massa otot, terutama pada populasi dengan

malnutrisi seperti pada pasien sirosis hati. Nilai *Cystatin C* secara signifikan lebih tinggi pada pasien dengan sirosis hati. Perkembangan fibrosis pada penyakit hati kronis disebabkan oleh ketidakseimbangan antara sintesis dan degradasi matriks ekstraseluler yang mengarah pada peningkatan pertama kadar *Cystatin C* serum. Fibrogenesis tergantung pada aktivitas sel stelata hati yang terstimulasi dan degradasinya dilakukan oleh serangkaian protease serine, protease sistein dan metalloproteinase.²⁰

Cystatin C adalah penghambat protease sistein lisosom dan dapat bertindak sebagai agen profibrogenik yang kuat. *Transformation Growth Factor β* (TGF β) adalah sitokin penting yang menginduksi fibrogenesis hati yang menginduksi sekresi *Cystatin C* dalam sel otot polos pembuluh darah. Regulasi ekspresi *Cystatin C* di bawah stimulus TGF β . *Cystatin C* dihasilkan dengan kecepatan konstan oleh semua sel berinti, kemudian disaring seluruhnya melalui ultrafiltrasi ginjal. *Cystatin C* diserap kembali dan dikatabolisme oleh tubulus proksimal dan tidak disekresikan oleh tubulus ginjal.^{21,22} Penelitian Arnelis dkk. dan Ahn *et al.* menemukan bahwa *Cystatin C* dapat mendeteksi gangguan ginjal bahkan ketika kreatinin serum normal.^{23,24}

Penelitian Asal *et al.* menemukan bahwa terdapat perbedaan signifikan antara kelompok sindrom hepatorenal, sirosis hati dan sehat yang mana nilai *Cystatin C* lebih tinggi signifikan pada kelompok sindrom hepatorenal daripada kelompok sirosis hati dan sehat. Nilai batas *Cystatin C* sebesar 1,9 mg/dL dapat digunakan untuk diagnosis sindrom hepatorenal dengan sensitivitas diagnostik 90%, spesifitas 97,5% sehingga dapat menjadi prediktor baik untuk sindrom hepatorenal.²⁵ Penelitian Mulya dkk. menunjukkan bahwa *Cystatin C* lebih tepat

daripada kreatinin dalam menilai penurunan laju filtrasi glomerulus (LFG) pada pasien sirosis hati.^{14,20}

Peningkatan nilai *Cystatin C* diamati pada 23 (40%) pasien pada penelitian Dorde C *et al.* Perbandingan menunjukkan perbedaan signifikan secara statistik antara CTP A dan B, A dan C, sedangkan tidak ada perbedaan antara tahap B dan C. Temuan ini menunjukkan serum *Cystatin C* bisa diusulkan sebagai penanda stadium penyakit hati dan banyak lagi indikator fungsi ginjal pada pasien dengan sirosis, khususnya pada pasien dengan CTP kelas C. Woitas *et al.* menemukan bahwa *Cystatin C* secara signifikan lebih tinggi pada CTP B dan C jika dibandingkan dengan pasien CTP A. Penanda fungsi ginjal yang baik sangat penting untuk kelangsungan hidup pasien dengan sirosis hati. Penelitian Omar M *et al.* menemukan bahwa serum *Cystatin C* dan Formula berbasis *Cystatin C* dapat mencerminkan kinerja ginjal pada pasien sirosis.^{26,27} Berdasarkan latar belakang diatas, peneliti ingin meneliti mengenai perbedaan kadar *Cystatin C* serum dengan berbagai derajat berdasarkan Child Turcotte Pugh pada sirosis hati.

1.2 Rumusan Masalah

Apakah terdapat perbedaan kadar *Cystatin C* dan kreatinin serum berdasarkan derajat Child Turcotte Pugh pada sirosis hati?

1.3 Tujuan Penelitian

1.3.1 Tujuan Umum

Mengetahui perbedaan kadar *Cystatin C* dan kreatinin serum berdasarkan derajat Child Turcotte *Pugh* pada sirosis hati.

1.3.2 Tujuan Khusus

1. Mengetahui perbedaan kadar *Cystatin C* berdasarkan derajat Child Turcotte Pugh A, B, dan C pada sirosis hati
2. Mengetahui perbedaan kadar Kreatinin serum berdasarkan derajat Child Turcotte Pugh A, B, dan C pada sirosis hati
3. Mengetahui perbedaan kadar *Cystatin C* berdasarkan derajat Child Turcotte Pugh A dibandingkan B pada sirosis hati
4. Mengetahui perbedaan kadar Kreatinin serum berdasarkan derajat Child Turcotte Pugh A dibandingkan B pada sirosis hati
5. Mengetahui perbedaan kadar *Cystatin C* berdasarkan derajat Child Turcotte Pugh A dibandingkan C pada sirosis hati
6. Mengetahui perbedaan kadar Kreatinin serum berdasarkan derajat Child Turcotte Pugh A dibandingkan C pada sirosis hati
7. Mengetahui perbedaan kadar *Cystatin C* berdasarkan derajat Child Turcotte Pugh B dibandingkan C pada sirosis hati
8. Mengetahui perbedaan kadar Kreatinin serum berdasarkan derajat Child Turcotte Pugh B dibandingkan C pada sirosis hati

1.4 Manfaat Penelitian

1. Penelitian ini diharapkan dapat memberikan sumbangan dalam pengembangan ilmu pengetahuan tentang perbedaan kadar *Cystatin C* dan kreatinin serum berdasarkan derajat Child Turcotte Pugh pada sirosis hati.
2. Penelitian ini diharapkan dapat memperkaya kepustakaan dan menjadi data dasar terkait biomarker *Cystatin C* serum dan kreatinin serum pada pasien sirosis hati di Indonesia khususnya Sumatera Barat

3. Penelitian ini diharapkan dapat menjadi dasar penelitian lebih lanjut terkait penggunaan *Cystatin C* serum sebagai penanda awal disfungsi ginjal pada sirosis hati.
4. Menjadi pengetahuan bagi klinisi tentang perbedaan kadar *Cystatin C* dan kreatinin serum pada sirosis hati sehingga dapat membantu dalam pertimbangan pemeriksaan biomarker serta mengurangi mortalitas akibat gangguan ginjal pada sirosis hati.

