

BAB 1

PENDAHULUAN

1.1 Latar Belakang

Sirosis hati (SH) merupakan perjalanan klinis dari penyakit hati kronis yang ditandai dengan kerusakan pada parenkim hati. Secara klinis perlu dibedakan antara sirosis hati kompensata dengan dekompensata yang didasarkan pada tingkat hipertensi portal dan terjadinya komplikasi klinis yang relevan termasuk perubahan regenerasi dan hilangnya fungsi hati tertentu secara progresif. Dahulu SH dianggap sebagai proses yang pasif dan tidak dapat pulih kembali, namun sekarang dianggap sebagai suatu bentuk respon aktif terhadap penyembuhan cedera hati kronik yang dapat pulih kembali. Terdapat bukti nyata yang menunjukkan reversibilitas dari fibrosis pada keadaan pre-sirosis, namun faktor yang menentukan dari regresi fibrosis belum cukup jelas, dan belum ditetapkan secara morfologi maupun fungsional, dengan kata lain belum diketahui dengan pasti derajat fibrosis yang masih reversibel.¹

Sirosis hati diseluruh dunia menempati urutan ketujuh penyebab kematian. Sirosis hati merupakan penyebab kematian terbesar ketiga pada penderita yang berusia 45 - 46 tahun (setelah penyakit kardiovaskular dan kanker) di Asia tenggara, penyebab utama SH adalah hepatitis B (HBV) dan C (HCV). Insidens SH di Amerika diperkirakan 360 per-100.000 penduduk. Penyebab SH sebageian besar adalah penyakit hati alkoholik dan non alkoholik steatohepatitis serta hepatitis C. Penyebab utama sirosis hati di negara barat adalah alkohol dan Hepatitis C, sedangkan di Indonesia penyebab utama sirosis hati adalah Hepatitis B (40%-50%) dan Hepatitis C (30%-40%). Penderita SH di Indonesia lebih banyak laki-laki, jika

dibandingkan dengan wanita rasionya sekitar 1,6:1. Umur rata-rata penderitanya terbanyak golongan umur 30 - 59 tahun dengan puncaknya sekitar umur 40-49 tahun.¹

Berdasarkan laporan hasil Riset Kesehatan Dasar (RISKESDAS) Provinsi Sumatera Barat tahun 2013 diketahui bahwa prevalensi sirosis hati sebesar 4,2%. Data dari Dinas Kesehatan Provinsi di Kota Padang, kejadian Sirosis hati menempati urutan ke-17 tahun 2015 yaitu 213 kasus. Rumah Sakit Dr. Acmad Mochtar Bukittinggi periode tahun 2018 – 2020 kejadian sirosis hati berdasarkan usia terbanyak adalah ≥ 40 tahun, jenis kelamin terbanyak adalah laki-laki, etiologi terbanyak yaitu hepatitis, berdasarkan klasifikasi CTP terbanyak yaitu *Child Turcotte Pugh C*.² Hasil penelitian di RSUP Dr. M. Djamil Padang pada tahun 2011-2013 pasien sirosis hati terbanyak terdapat pada kelompok usia 51-60 tahun, yaitu sebanyak 107 orang (35,2%) dan jenis kelamin terbanyak pada pasien sirosis hati adalah laki-laki dengan jumlah 200 orang (65,8%) serta perbandingan laki-laki dan perempuan 1,9 : 1. Penyebab terbanyak pada pasien sirosis hati di RSUP Dr. M. Djamil Padang adalah Hepatitis B. Klasifikasi *Child Turcotte Pugh* pasien sirosis hati di RSUP Dr. M. Djamil Padang yang terbanyak adalah *Child Turcotte Pugh C*.³

Fibrosis hati terjadi akibat cedera kronis pada hati bersamaan dengan akumulasi protein *Extracellular matrix* (ECM), yang merupakan karakteristik sebagian besar jenis penyakit hati kronis. Akumulasi protein ECM mendistorsi arsitektur hati dengan membentuk jaringan parut, dan selanjutnya berkembang menjadi regenerasi nodul hepatosit atau sirosis hati. Sirosis hati menyebabkan disfungsi hepatoseluler dan peningkatan resistensi aliran darah intrahepatik yang

berakibat pada insufisiensi hati dan hipertensi portal. Fibrosis hati merupakan respons penyembuhan terhadap cedera hati yang ditandai dengan deposisi protein ECM berlebihan sebagai akibat dari berbagai penyakit hati kronis termasuk hepatitis virus, steatohepatitis alkoholik dan non-alkoholik. Pada tahap awal, fibrosis hati bermanfaat karena dapat membatasi luas cedera, dan pada tahap ini masih dianggap sebagai proses yang reversibel tetapi pada akhirnya berkembang menjadi fibrosis lanjut atau sirosis.^{4,5,6}

Penilaian tingkat fibrosis hati secara konvensional dilakukan melalui biopsi hati, yang hingga kini masih dianggap sebagai metode referensi utama dalam mendiagnosis dan menilai penyakit hati kronis, meskipun demikian prosedur ini memiliki berbagai keterbatasan, di antaranya adalah sifatnya yang invasif, risiko komplikasi pascatindakan, potensi kesalahan dalam pengambilan sampel, perbedaan interpretasi histopatologi, serta rendahnya terhadap tindakan berulang guna memantau progresivitas penyakit. Komplikasi yang paling sering dilaporkan adalah nyeri dan perdarahan pasca prosedur. Untuk mengatasi kendala tersebut, dikembangkan berbagai metode penilaian fibrosis hati yang bersifat non-invasif, salah satunya adalah *Transient Elastography* (TE) atau Fibroscan. Metode ini telah menjadi fokus berbagai penelitian karena potensinya yang tinggi.⁷

Pentingnya sistem skoring hati dalam memfasilitasi diagnosis dini dan memprediksi mortalitas pada sirosis hati dekompensata. Berbagai sistem skoring, termasuk skor *Child Turcotte Pugh* (CTP) telah berperan penting dalam menilai tingkat keparahan penyakit hati dan prognosis. Dengan memanfaatkan sistem skoring ini, klinisi dapat membuat diagnosis yang lebih akurat, menyusun strategi pengobatan

secara lebih tepat, dan pada akhirnya meningkatkan respon terapi pasien. Meskipun sistem skoring hati memainkan peran penting dalam memprediksi mortalitas pada sirosis hati, penyempurnaan dan perbaikan berkelanjutan tetap diperlukan untuk memaksimalkan efektivitasnya dalam diagnosis dini dan penilaian prognosis.⁸

Skor *Child Turcotte Pugh* adalah sistem penilaian yang digunakan untuk menilai tingkat keparahan penyakit hati dan memprediksi mortalitas pada pasien dengan sirosis. Skor ini terdiri dari lima parameter klinis, yaitu kadar bilirubin serum, albumin serum, waktu protrombin, asites, dan ensefalopati hepatic. Masing-masing parameter dinilai dalam skala satu hingga tiga, di mana angka tiga menunjukkan kondisi yang paling parah. Skor total yang dihasilkan berkisar antara 5 hingga 15, dan digunakan untuk mengelompokkan tingkat keparahan sirosis menjadi tiga klasifikasi yaitu *Child Turcotte Pugh A* (5-6), *Child Turcotte Pugh B* (7-9), *Child Turcotte Pugh C* (10–15 poin). Meskipun skor *Child Turcotte Pugh* memberikan gambaran mengenai tingkat keparahan penyakit hati, sistem ini memiliki beberapa keterbatasan diantaranya adalah adanya penilaian subjektif dalam menentukan derajat asites dan ensefalopati, serta tidak memperhitungkan fungsi ginjal, oleh karena itu, skor *Child Turcotte Pugh* disarankan untuk digunakan sebagai alat bantu tambahan, dan bukan sebagai pengganti penilaian klinis secara menyeluruh.⁸

Peningkatan resistensi intrahepatik adalah peristiwa awal dari peningkatan tekanan portal dan perkembangan hipertensi portal pada sirosis. Studi menunjukkan bahwa selain resistensi yang meningkat akibat perubahan morfologis pada penyakit hati kronis, terdapat komponen dinamis dari resistensi yang meningkat. Komponen ini adalah kontraksi aktif elemen kontraktil di hati yang menyempit secara reversibel

dan bertahap sebagai respons terhadap beberapa agonis, sehingga semakin meningkatkan resistensi intrahepatik. Beberapa vasokonstriktor seperti angiotensin II, *endothelin* (ET) dan urotensin II (U-II) diketahui terlibat dalam peningkatan tonus vaskular pada sirosis hati. Penambahan terbaru dalam kelompok zat vasomodulator ini adalah urotensin II (U-II), sebuah *undecapeptida* siklik mirip somatostatin, yang telah diidentifikasi sebagai vasokonstriktor mamalia paling kuat yang diketahui. Selain efeknya pada tonus vaskular, U-II memiliki potensi mitogenik dan fibrogenik. Studi *in vivo* dan *in vitro* menunjukkan bahwa U-II berperan dalam remodeling miokardial dan vaskular yang terkait dengan penyakit kardiovaskular. Urotensin II (U-II) pada manusia berhasil diidentifikasi tahun 1999 sebagai ligan dari reseptor baru yang saat itu disebut GPR14 (kemudian diganti namanya menjadi reseptor urotensin II/UT). Setelah penemuan ini, para peneliti dengan cepat mulai mempelajari peran sistem U-II/UT dalam berbagai penyakit manusia, namun meskipun level plasma U-II meningkat pada sirosis hati, relevansi fisiologisnya dan ekspresi sistem U-II/UT dalam hati pasien dengan hipertensi portal masih belum jelas.⁹

Urotensin II (U-II) adalah peptida siklik yang pertama kali diisolasi dari sistem neurosekretori kaudal ikan goby pada tahun 1969. Penelitian lanjutan menggunakan urutan U-II dari ikan karper berhasil menemukan kesamaan dengan urutan yang diekspresikan pada manusia dengan identitas sebesar 25%. Ames *et al* (1999), kemudian mengisolasi urutan DNA komplementer sepanjang 688 pasangan basa yang mengkode peptida U-II manusia. Urotensin II (U-II) adalah zat vasoaktif yang kuat, yang dapat memicu respons vasoaktif melalui interaksinya dengan reseptor spesifik yang terhubung dengan protein G, yaitu GPR-14. Selain perannya dalam

aktivitas vaskular, U-II juga dapat mendorong mitosis (proses pembelahan sel) dan fibrosis (pembentukan jaringan parut). Peran vaskular dari U-II bersifat spesifik terhadap spesies dan jenis penyakit tertentu. Liang DY *et al* (2013), telah menemukan bahwa kadar U-II dalam plasma meningkat pada pasien dengan sirosis hati, namun hubungan antara kadar U-II dalam plasma dengan perkembangan penyakit hati kronis dan hipertensi portal belum sepenuhnya dipahami.^{10,11,12}

Penelitian Liu D *et al* (2010), ini menemukan bahwa kadar UII plasma meningkat secara signifikan pada pasien sirosis dibandingkan dengan kontrol sehat. Kadar UII plasma berkorelasi kuat dengan *free portal venous pressure* (FPVP) *intraoperative* dan ekspresi mRNA UII di hati. Ekspresi protein reseptor UII juga meningkat, terutama pada sel kupffer dan sel endotel sinusoidal, menunjukkan peran penting sistem UII/UT dalam patofisiologi sirosis dan hipertensi portal.⁹

Penelitian Kemp W *et al* (2007), Studi ini menunjukkan bahwa kadar UII serum lebih tinggi pada pasien dengan penyakit hati kronis dibandingkan dengan kontrol sehat. Kadar UII berkorelasi positif dengan *hepatic venous pressure gradient* (HVPG) dan tingkat keparahan penyakit hati kronis. Kadar UII yang lebih tinggi juga ditemukan pada pasien yang mengalami asites refrakter, menunjukkan potensi UII sebagai biomarker untuk memprediksi komplikasi dan mortalitas pada penyakit hati kronis.¹³

Pada penelitian Zheng *et al* (2013) kadar Urotensin II (UII) juga meningkat tajam pada kelompok sirosis yang mengalami fungsi hati terganggu ditunjukkan dengan ALT, AST, keratinin, cystatin C dan bilirubin total meningkat serta Albumin

lebih rendah. Cystatin C dan urotensin II meningkat progresif seiring memburuknya status ginjal pada pasien sirosis dekompensata.¹⁴

Menurut Metwallya K *et al* (2015), kadar serum Urotensin II (U-II) ditemukan meningkat secara signifikan pada pasien sirosis yang mengalami hipertensi portal dan perdarahan varises, dibandingkan dengan kelompok lainnya, serta menunjukkan hubungan positif dengan skor *Child Turcotte Pugh* yang menggambarkan tingkat keparahan penyakit hati. Pada penelitian Aydin F *et al* (2019), kadar urotensin II serum pada pasien dengan sirosis terkompensasi secara signifikan lebih rendah dibandingkan dengan kelompok dekompensasi.^{15,16}

Berdasarkan latar belakang diatas UII memiliki potensi sebagai biomarker sirosis hati untuk menentukan derajat keparahan dan berpotensi memprediksi *outcome* klinis. Urotensin II sebagai biomarker sirosis hati dibandingkan penyakit lain, penelitian mengenai UII pada sirosis hati tidak hanya dilakukan secara *cross-sectional*, tetapi juga sudah ada studi dengan desain *kohort* prospektif. Desain *kohort* prospektif memiliki kekuatan metodologi yang lebih tinggi, karena memungkinkan peneliti menilai hubungan kausal serta potensi UII sebagai prediktor *outcome* klinis jangka panjang, bukan sekedar sebagai penanda keadaan sesaat. Hal ini menunjukkan bahwa bukti ilmiah mengenai UII relatif lebih kuat dan komprehensif pada sirosis hati dibanding biomarker UII pada penyakit lain yang sejauh ini baru diteliti secara *cross-sectional*,¹³ maka itu peneliti tertarik untuk meneliti perbedaan kadar Urotensin II serum berdasarkan derajat *Child Turcotte Pugh* pada pasien sirosis hati khususnya di RSUP Dr. M. Djamil Padang.

1.2 Rumusan Masalah

Apakah terdapat perbedaan kadar Urotensin II serum pada pasien sirosis hati berdasarkan derajat *Child Turcotte Pugh* ?

1.3 Tujuan Penelitian

1.3.1 Tujuan Umum

Mengetahui perbedaan kadar Urotensin II serum berdasarkan derajat *Child Turcotte Pugh* pada pasien sirosis hati.

1.3.2 Tujuan Khusus

1. Mengetahui kadar Urotensin II serum pada derajat *Child Turcotte Pugh* A pasien sirosis hati.
2. Mengetahui kadar Urotensin II serum pada derajat *Child Turcotte Pugh* B pasien sirosis hati.
3. Mengetahui kadar Urotensin II serum pada derajat *Child Turcotte Pugh* C pasien sirosis hati.
4. Mengetahui perbedaan kadar Urotensin II serum pada derajat *Child Turcotte Pugh* A, B dan C pasien sirosis hati.

1.4 Manfaat Penelitian

1.4.1 Untuk Akademik

Penelitian ini diharapkan dapat memberikan pengetahuan tentang peranan Urotensin II serum terhadap derajat *Child Turcotte Pugh* pada pasien sirosis hati.

1.4.2 Untuk Klinisi

Penelitian ini diharapkan dapat menjadikan Urotensin II serum sebagai biomarker tambahan untuk memantau keparahan dan evaluasi prognosis pada pasien sirosis hati disaat derajat *Child Turcotte Pugh* tidak memberikan gambaran keparahan sirosis hati yang lengkap.

1.4.3 Untuk Masyarakat

Penelitian ini diharapkan bermanfaat bagi masyarakat dalam upaya deteksi dini perburukan sirosis hati dan penilaian prognosis sirosis hati melalui biomarker Urotensin II.

