

BAB 1

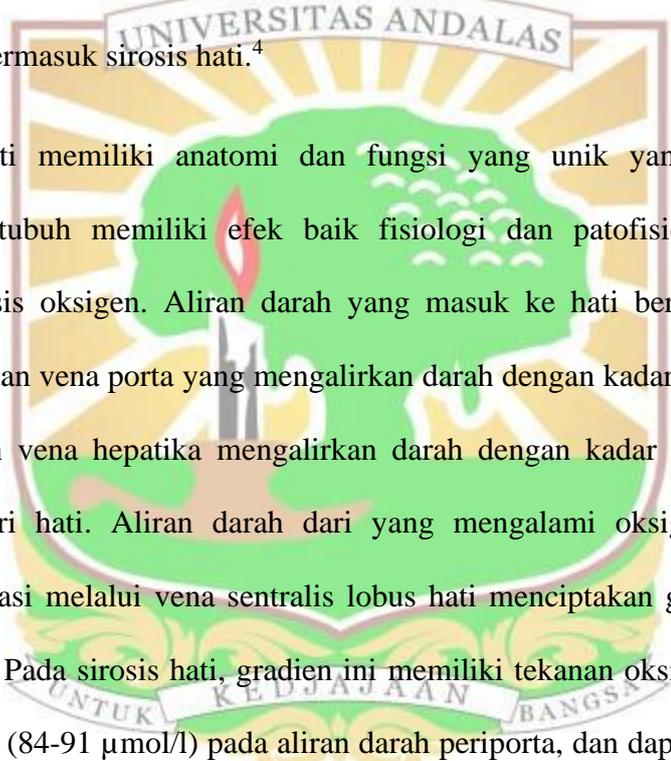
PENDAHULUAN

1.1 Latar Belakang

Sirosis hati merupakan masalah utama penyakit di dunia yang perlu mendapatkan perhatian serius di bidang kedokteran. Sirosis hati dapat menimbulkan sekitar 35.000 kematian per tahun di Amerika Serikat. Sirosis hati merupakan penyebab kematian yang kesembilan di Amerika Serikat, dan bertanggung jawab terhadap 1.2% seluruh kematian di Amerika Serikat. Banyak pasien yang meninggal pada dekade keempat atau kelima kehidupan akibat sirosis hati. Setiap tahun ada tambahan 2.000 kematian yang disebabkan oleh sirosis hati, yang disebabkan oleh hepatitis virus terutama virus hepatitis B dan C. Pasien sirosis hati memiliki mortalitas 50-80%, kecuali bila ditatalaksana dengan transplantasi hati.^{1,2}

Dari beberapa laporan rumah sakit umum pemerintah di Indonesia, berdasarkan diagnosis klinis, dapat dilihat bahwa prevalensi sirosis hati yang dirawat di bangsal penyakit dalam umumnya berkisar antara 3.6-8.4 % di Jawa dan Sumatera, sedangkan di Sulawesi dan Kalimantan dibawah 1 %. Secara keseluruhan, rata-rata prevalensi sirosis hati adalah 3.5 % dari seluruh pasien yang dirawat di bangsal penyakit dalam atau rata-rata 47.4 % dari seluruh pasien penyakit hati yang dirawat. Perbandingan antara pria dan wanita rata-rata adalah 2.1 : 1. Rentang usia 13-88 tahun, dengan kelompok terbanyak antara 40-50 tahun, dan usia rata-rata 44 tahun. Penelitian Da Silva *et al* (2005) mendapatkan pada pasien sirosis hati 65.5 % terdiagnosis pada sirosis hati *Child Pugh C*.^{2,3}

Hipoksia sangat berperan dalam patogenesis berbagai penyakit hati, termasuk sirosis hati. *Hypoxia Inducible Factor-1 α* (HIF-1 α) adalah regulator transkripsi yang memiliki efek respon homeostasis terhadap tekanan oksigen yang rendah dan telah diidentifikasi sebagai mediator kunci angiogenesis, inflamasi, dan metabolisme. Regulasi HIF-1 α sangat berpengaruh terhadap patofisiologi hati. HIF-1 α sangat berperan pada perkembangan fibrosis hati, aktivasi jalur imun didapat, karsinoma hepatoselular, dan berbagai penyakit hati lain termasuk sirosis hati.⁴



Hati memiliki anatomi dan fungsi yang unik yang berpengaruh terhadap tubuh memiliki efek baik fisiologi dan patofisiologi termasuk homeostasis oksigen. Aliran darah yang masuk ke hati berasal dari arteri hepatica dan vena porta yang mengalirkan darah dengan kadar oksigen tinggi, sedangkan vena hepatica mengalirkan darah dengan kadar oksigen rendah keluar dari hati. Aliran darah dari yang mengalami oksigenasi maupun deoksigenasi melalui vena sentralis lobus hati menciptakan gradien oksigen patologis. Pada sirosis hati, gradien ini memiliki tekanan oksigen sekitar 60-65 mmHg (84-91 $\mu\text{mol/l}$) pada aliran darah periporta, dan dapat turun sampai 30-35 mmHg (42-49 $\mu\text{mol/l}$) pada bagian perivena parenkim hati. Sebagai perbandingan, konsentrasi oksigen arteri fisiologi pada sebagian besar jaringan tubuh sekitar 74-104 mmHg (104-146 $\mu\text{mol/l}$), dan konsentrasi oksigen vena fisiologi pada sebagian besar jaringan tubuh sekitar 34-46 mmHg (48-64 $\mu\text{mol/l}$). Pada beberapa dekade terakhir, pengetahuan manusia mengenai respon homeostasis terhadap hipoksia telah meningkat sampai ke mekanisme genetik molekular. Pada kondisi hematokrit yang rendah, tetapi

fungsi jantung dan paru normal dengan anemia, analisa gas darah dapat terkesan normoksia, padahal sebenarnya mengalami hipoksia. Pada keadaan tersebut, tekanan oksigen normal tetapi konten hemoglobin oksigen menurun. Oksigen juga meregulasi zona metabolik pada hati normal dan kondisi hati patologis, yang merupakan modulator penyakit hati termasuk sirosis hati.^{4,5}

Hypoxia Inducible Factor-1 α adalah faktor transkripsi heterodimer yang berperan sebagai regulator utama pada respon transkripsi homeostasis terhadap hipoksia pada berbagai sel dan jaringan. *Hypoxia Inducible Factor-1 α* (HIF-1 α) sangat berperan pada manusia. Dimana HIF-1 α nantinya akan mengalami dimerisasi dengan *Aryl Hydrocarbon Nuclear Receptor Translocator* (ARNT).^{4,5,6,7}

Degradasi post-translasi oleh proteosom adalah jalur utama regulasi HIF-1 α . Pada keadaan normoksia, dan tidak terdapatnya gangguan metabolik lain, HIF-1 α secara cepat dihidroksilasi oleh enzim *Prolyl Hydroxylase Domain* (PHD) diikat oleh kompleks protein multimerik yang berisi produk gen supresor tumor Von Hippel Lindau (VHL). Hidroksilasi Prolyl dan presentasi HIF-1 α pada ikatan VHL mengalami ubiquitinasi cepat dan degradasi daripada proteosom. Pada kondisi hipoksia dan gangguan status redoks selular, HIF-1 α meninggalkan hidroksilasi dan secara bebas membentuk dimerik dengan ARNT. HIF-1 α mengalami translokasi ke nukleus, yang kemudian berikatan dengan *Hypoxia Responsive Elements* (HREs) pada regio promoter gen target seperti *Vascular Endothelial Growth Factor* (VEGF).^{8,9,10}

Pada sirosis hati, karena terjadi proses fibrosis hati, terjadi penurunan massa dan fungsi hepatosit. Keadaan tersebut mengakibatkan kondisi hipoksia pada vaskular periporta yang berakibat terjadinya penurunan fungsi mitokondria pada sitoplasma sel hati. Akibat gangguan pada mitokondria yang berperan dalam fungsi respirasi sel, terjadi peningkatan *Reactive Oxygen Species* (ROS). Peningkatan ROS diiringi dengan peningkatan Hidrogen Peroksidase (H_2O_2). Peningkatan ROS menyebabkan peningkatan suatu faktor regulator transkripsi yang berperan dalam metabolisme yang teraktivasi dalam kondisi hipoksia yaitu HIF-1 α .^{11,12,13}

Pada kondisi hipoksia, HIF-1 α terhindar dari degradasi dan secara bebas mengalami dimerisasi dengan pasangannya yaitu ARNT. Heterodimer HIF-1 α - ARNT adalah bentuk aktif faktor transkripsi HIF-1 α yang mengalami translokasi sampai ke nukleus dan memiliki efek transkripsi terhadap gen target, secara khusus melalui ikatan terhadap HREs pada region promotor gen target. *cAMP Response Element Binding protein* (CREB-binding protein) CBP / p300 dan kofaktor lain memiliki implikasi terhadap transkripsi HIF-1 α . Peningkatan HIF-1 α dalam sitoplasma sel hati berpengaruh terhadap nukleus sel hati yang ditandai dengan peningkatan *Alkaline Phosphatase* (ALP), peningkatan *Runt-related Transcription Factor 2* (RUNX2), dan peningkatan *Vascular Endothelial Growth Factor* (VEGF). ALP adalah salah satu enzim hidrolase yang memindahkan gugus fosfat yang ditemukan dalam jumlah besar di hati sebagai penanda gangguan fungsi sel hati.^{11,12,13,14}

Penelitian oleh Rankin *et al* (2009) yang meneliti pengaruh HIF-1 α terhadap fungsi hati pada tikus percobaan menunjukkan korelasi yang signifikan terhadap peningkatan kadar ALP.¹⁵

Alkaline Phosphatase adalah enzim yang berasal dari jaringan hati, tulang. Enzim ini disebut alkalin karena enzim ini bekerja baik pada pH 9. Pasca pubertas, ALP terutama berasal dari hati. ALP diperiksa untuk membedakan apakah penyakit berasal dari hati atau tulang. Pada penyakit tulang, enzim ini meningkat sesuai dengan pembentukan sel tulang baru. Pada obstruksi saluran empedu terjadi peningkatan ALP dalam darah karena gangguan ekskresi, sehingga pemeriksaan ALP tunggal dapat memberikan kesalahan interpretasi. Peningkatan ALP > 4 kali kemungkinan disebabkan oleh kolestasis, dan penyakit Paget. Untuk meningkatkan ketajaman diagnosis penyebab peningkatan ALP perlu diketahui penyakit dasar yang diderita oleh pasien.^{16,17}

Klasifikasi *Child-Turcotte-Pugh* (CTP) dapat menilai berat penyakit pasien sirosis hati. Klasifikasi CTP berkaitan dengan kelangsungan hidup. Angka kelangsungan hidup selama satu tahun untuk pasien dengan CTP A, B, dan C berturut-turut 100%, 80%, dan 45%.¹

Klasifikasi CTP A dan B lebih banyak terjadi pada pasien sirosis hati yang mengalami perbaikan keadaan dibanding pasien sirosis hati yang meninggal, sedangkan klasifikasi CTP C lebih banyak terjadi pada pasien sirosis hati yang meninggal (63.2%) dibanding pasien sirosis hati yang mengalami perbaikan keadaan (36.8%). Hasil uji *Chi-Square* (X^2) antara

kelompok kasus dan kontrol menunjukkan bahwa klasifikasi CTP B tidak berpengaruh terhadap kematian pasien sirosis hati ($p=0.407$), jika dibandingkan dengan pasien CTP A. Namun dari nilai $OR=3.370$, menyatakan bahwa seorang pasien sirosis hati dengan CTP B, berisiko mengalami kematian 3.370 kali dibanding pasien sirosis dengan CTP A. Sedangkan jika kelompok pasien CTP C dibandingkan dengan pasien CTP A, nilai p yang didapat adalah 0.008. Ini berarti bahwa pasien CTP C berpengaruh terhadap kematian pasien sirosis hati dan 12 kali berisiko mengalami kematian ($OR=12.000$) dibanding kelompok pasien CTP A.^{1,18,19,20}

Eksresi HIF-1 α muncul pada fase akut sebagai respon terhadap pO₂ yang rendah. Dimana HIF-1 α yang tinggi di awal akan menurun setelah terjadi kerusakan intranukleus hepatosit.²¹

Penelitian oleh Hutchinson *et al* (2004) yang meneliti ekspresi HIF-1 α dengan konsentrasi oksigen tumor pada pasien dengan kanker serviks menunjukkan adanya korelasi negatif. Dimana pada penelitian terhadap 72 orang pasien penderita kanker serviks ini didapatkan ekspresi HIF-1 α yang tinggi berkorelasi dengan pO₂ yang rendah.²²

Penelitian oleh Liang *et al* (2008) yang meneliti korelasi HIF-1 α dengan ekspresi VEGF menunjukkan peran HIF-1 α terhadap limfangiogenesis yang diperantarai regulasi ekspresi limfatik oleh VEGF. Dimana HIF-1 α berperan terhadap densitas pembuluh limfatik, densitas pembuluh darah melalui ekspresi VEGF.²³

Alkaline Phosphatase adalah biomarker yang sudah diketahui secara umum pada penyakit hati termasuk sirosis hati. Pada penelitian yang dilakukan oleh Das *et al* (2018) yang membandingkan konsentrasi ALP pada pasien penyakit hati dan penyakit diluar hati, didapatkan kadar ALP jauh lebih tinggi pada penyakit hati dibandingkan dengan penyakit diluar hati ($p < 0.001$). Peningkatan ALP ini juga diikuti peningkatan Serum Glutamat Piruvat Transaminase (SGPT) ($p < 0.001$). Rerata ALP menurun seiring dengan peningkatan rasio albumin/globulin ($p < 0.001$).²⁴

Rasio albumin/globulin merupakan perhitungan terhadap distribusi fraksi dua protein yang penting, yaitu albumin dan globulin. Nilai rujukan rasio albumin globulin adalah > 1.0 Nilai rasio yang lebih tinggi dari 2.5 ditemukan pada hipogamaglobulinemia, sedangkan rasio yang rendah ditemukan pada penyakit hati termasuk sirosis hati dan juga pada penyakit ginjal.²⁵

Penelitian oleh Acharya *et al* (2019) yang meneliti perbedaan kadar fungsi hati termasuk ALP terhadap pasien sirosis hati yang bertahan hidup dan meninggal selama pemantauan tiga bulan di India Utara. Dimana pada penelitian tersebut didapatkan kadar ALP lebih tinggi pada kelompok pasien sirosis hati yang meninggal dibanding kelompok pasien sirosis hati yang bertahan hidup selama pemantauan tiga bulan. Pada penelitian tersebut didapatkan kadar skor CTP yang lebih tinggi pada kelompok pasien sirosis hati yang meninggal dibanding kelompok pasien sirosis hati yang bertahan hidup selama pemantauan tiga bulan dengan $p < 0.001$.²⁶

Beberapa tahun terakhir telah dikembangkan HIF-1 α modifier termasuk inhibitor HIF-1 α yang masih berada dalam uji klinis tahap dua secara in vivo fase kedua dan fase ketiga. Uji klinis fase kedua bertujuan menilai sistem atau dosis pengobatan yang paling efektif, dilaksanakan dengan beberapa puluh sampai 200 peserta penelitian. Uji klinis fase kedua ini tidak mempunyai desain standar, namun disesuaikan dengan jenis obat dan penyakit yang diobati. Uji klinis fase kedua ini dilakukan tanpa randomisasi. Pada uji klinis fase ketiga merupakan uji klinis yang membandingkan dengan plasebo. Uji klinis fase ketiga ini bertujuan mengevaluasi obat atau cara pengobatan baru dibandingkan dengan plasebo atau pengobatan yang ada (terapi standar). Uji klinis yang banyak dilaporkan dalam jurnal termasuk dalam fase ini. Baku emas uji klinis fase ketiga ini adalah uji klinis acak terkontrol (*randomized controlled trial*). Inhibitor HIF-1 α inilah yang diharapkan dapat digunakan dalam kepentingan klinis sebagai terapi tambahan terhadap pasien sirosis hati. Ekspresi HIF-1 α muncul pada fase akut sebagai respon terhadap pO₂ yang rendah. Dimana HIF-1 α yang tinggi di awal akan menurun setelah terjadi kerusakan intranukleus hepatosit. HIF-1 α diprediksi akan meningkat pada CTP A, pada kerusakan awal daripada hepatosit. Berdasarkan latar belakang di atas maka kami tertarik untuk melakukan penelitian untuk mengetahui perbedaan kadar HIF-1 α serum dan ALP serum berdasarkan klasifikasi CTP A, B, dan C yang akan dibandingkan antara ketiga kelompok tersebut pada pasien sirosis hati.^{21,27}

1.2 Rumusan Masalah

Apakah terdapat perbedaan peningkatan kadar *Hypoxia Inducible Factor-1 alpha* (HIF-1 α) serum dan *Alkaline Phosphatase* serum berdasarkan klasifikasi *Child-Turcotte-Pugh* pada pasien sirosis hati?

1.3 Tujuan Penelitian

1.3.1 Tujuan Umum

Mengetahui perbedaan peningkatan kadar *Hypoxia Inducible Factor-1 alpha* (HIF-1 α) serum dan *Alkaline Phosphatase* serum berdasarkan klasifikasi *Child-Turcotte-Pugh* pada pasien sirosis hati.

1.3.2 Tujuan Khusus

1. Mengetahui rerata kadar *Hypoxia Inducible Factor-1 alpha* (HIF-1 α) serum pada pasien sirosis hati.
2. Mengetahui rerata kadar *Hypoxia Inducible Factor-1 alpha* (HIF-1 α) serum pada pasien sirosis hati *Child-Turcotte-Pugh* A, B, dan C.
3. Mengetahui perbedaan peningkatan kadar *Hypoxia Inducible Factor-1 alpha* (HIF-1 α) serum pada pasien sirosis hati *Child-Turcotte-Pugh* A, B, dan C.
4. Mengetahui rerata kadar *Alkaline Phosphatase* serum pada pasien sirosis hati.
5. Mengetahui rerata kadar *Alkaline Phosphatase* serum pada pasien sirosis hati *Child-Turcotte-Pugh* A, B, dan C.
6. Mengetahui perbedaan peningkatan kadar *Alkaline Phosphatase* serum pada pasien sirosis hati *Child-Turcotte-Pugh* A, B, dan C.

1.4 Manfaat Penelitian

1. Dengan hasil penelitian ini nantinya dapat memberikan sumbangan dalam pengembangan ilmu pengetahuan tentang kadar *Hypoxia Inducible Factor-1 alpha* (HIF-1 α) serum dan *Alkaline Phosphatase* serum berdasarkan klasifikasi *Child-Turcotte-Pugh* pada pasien sirosis hati.
2. Hasil dari penelitian ini diharapkan dapat menjadi bahan peneliti lain yang ingin mengkaji materi terkait pemeriksaan *Hypoxia Inducible Factor-1 alpha* (HIF-1 α) serum dan *Alkaline Phosphatase* serum sebagai penanda perbedaan gangguan fungsi hati berdasarkan klasifikasi *Child-Turcotte-Pugh* pada pasien sirosis hati.

