

**KORELASI ANTARA DERAJAT PENYAKIT SIROSIS HATI BERDASARKAN KLASIFIKASI
CHILD-TURCOTTE-PUGH DENGAN KONSENTRASI TROMBOPOIETIN SERUM**

I Made Juliana, I Dewa Nyoman Wibawa

Divisi Gastroentero-Hepatologi
Bag/SMF Ilmu Penyakit Dalam FK Unud/RSUP Sanglah Denpasar

ABSTRACT

THE CORRELATION BETWEEN DISEASE SEVERITY OF LIVER
CIRRHOSIS BASED ON *CHILD-TURCOTTE-PUGH* CLASSIFICATION
AND SERUM THROMBOPOIETIN CONCENTRATION

Thrombocytopenia is one of the most frequent haematological abnormalities in patients with liver cirrhosis. It is generally considered to be due to pooling and destruction of the platelets in enlarged spleen which was defined as hypersplenism. Portal decompression procedures, either by surgical shunts or transjugular intrahepatic portosystemic shunt (TIPS) have not led to a consistent rise in thrombocytes count. With the discovery of the lineage specific cytokine thrombopoietin (TPO) in 1994, the missing link between hepatocellular function and thrombopoiesis was found. TPO is predominantly produced by the liver and constitutively expressed by the hepatocytes. In liver cirrhosis, the damaged of liver cells reduced TPO production. This leads to reduce thrombopoiesis in the bone marrow and consequently causes thrombocytopenia. However, these two pathogeneses were still remained controversial results in previous study abroad.

The aim of this study was to determine the correlation between disease severity of liver cirrhosis based on Child-Turcotte-Pugh classification and serum thrombopoietin concentration. An analytic cross sectional study had been conducted among liver cirrhotic patients in Sanglah Hospital Denpasar. The subject were adult liver cirrhotic patients that were not on upper or lower gastro-intestinal tract bleeding, septic codition/septic shock, without history of taking antithrombocytic drugs or received platelets transfusion in last two weeks, and no history of thrombocytopenia due to primary haematologic disorders. Statistical analysis was done by Spearman's test and multivariate linier regression model, with significant level $p < 0,05$.

The number of subjects were 39 liver cirrhotic patients consist of 28 (71.8%) men and 11 (28.2%) women. The median of age was 53 (25 – 68) years. We found subyetes with Child-Turcotte-Pugh class A 3 (7.7%), B 18 (46.2%) and C 18 (46.2%) respectively with the median of Child-Turcotte-Pugh score was 9 (6 – 14). The range of serum TPO concentration was 1.10 – 224.60 pg/ml, median of serum TPO was 40.60 pg/ml. The median of thrombocyte was $103 \times 10^3/\mu\text{L}$ with range of $30 - 729 \times 10^3/\mu\text{L}$. Liver cirrhotic patients with thrombocytopenia were 29 (74.4%), 41.0% of them with moderate thromboytopenia. We found negative correlation between Child-Turcotte-Pugh score and serum TPO concentration ($r = - 0.319$; $p =$

0.048) but there was no correlation between Child-Turcotte-Pugh class and TPO concentration. ($r = -0.303$; $p = 0.061$). We found significant positive correlation between thrombocyte count and serum TPO concentration also ($r = 0.354$; $p = 0.027$). Based on multivariate linear regression model, we did not find significant association between TPO concentration and Child-Turcotte-Pugh score ($p = 0.153$) or thrombocyte count ($p = 0.208$), respectively. Conclusion: there was no correlation between disease severity of liver cirrhosis based on Child-Turcotte-Pugh classification and serum thrombopoietin concentration.

Keywords: Child-Turcotte-Pugh score, Child-Turcotte-Pugh class, serum TPO concentration, thrombocyte count

PENDAHULUAN

Trombositopenia merupakan salah satu kelainan darah yang paling sering ditemukan pada sirosis hati (SH). Penelitian-penelitian terdahulu mendapatkan hingga 70 % pasien SH stadium lanjut dengan hipertensi portal memperlihatkan trombositopenia.¹ Mekanisme terjadinya trombositopenia ini secara klasik diduga akibat adanya *pooling* dan percepatan penghancuran trombosit akibat pembesaran dan kongesti limpa yang patologis yang disebut hipersplenisme.^{2,3} Namun dari pengalaman klinis, banyak pasien SH dengan splenomegali memiliki jumlah trombosit normal, sebaliknya banyak di antara mereka mengalami trombositopenia tanpa adanya pembesaran limpa. Sehingga muncul dugaan bahwa ada mekanisme lain dalam patogenesis terjadinya trombositopenia pada SH.^{3,4}

Ditemukannya *clone cDNA* trombopoietin (TPO) tahun 1994 membuka pengetahuan baru tentang patogenesis trombositopenia pada kelainan hati. TPO merupakan suatu sitokin dan regulator utama dalam pembentukan trombosit, dihasilkan terutama pada sel hepatosit (95 % mRNA hati fetus manusia), sedikit pada ginjal, limpa, paru, sumsum tulang dan otak. TPO bekerja dengan cara menstimulasi megakariositopoiesis dan maturasi trombosit. Konsentrasi TPO normal pada orang sehat

mempunyai rentang cukup besar yaitu 20 – 240 pg/ml serum.⁵

Banyak penelitian mengenai konsentrasi TPO serum pada pasien SH telah dilakukan dengan hasil yang kontroversial antara satu dengan lainnya. Alvares OA *et al.*⁶ dalam penelitiannya mendapatkan adanya peningkatan signifikan jumlah trombosit setelah dilakukan *transjugular intrahepatic portosystemic shunt* (TIPS). Mereka menyimpulkan bahwa trombositopenia pada SH disebabkan oleh hipersplenisme, TIPS merupakan tindakan efektif dan non invasif untuk mengatasi hipersplenisme. Sejalan dengan itu, Okubo M *et al.*⁷ yang meneliti 108 sampel dengan 29 orang sebagai kontrol mendapatkan bahwa trombositopenia pada penyakit hati berhubungan dengan hipersplenisme ($p < 0,01$) tetapi tidak ada kaitannya dengan konsentrasi TPO serum. Peneliti lain, Schoffski *et al.*⁸ pada evaluasi terhadap 111 orang pasien pretransplantasi hati mendapatkan jumlah trombosit pasien non sirosis lebih tinggi dibandingkan pasien sirosis ($p < 0,001$) tetapi tidak ada perbedaan konsentrasi TPO antara pasien sirosis dengan non sirosis.

Sebaliknya Karasu *et al.*⁹ yang meneliti efek TIPS pada pasien SH dengan trombositopenia mendapatkan hasil yang berbeda dengan kedua peneliti pertama, bahkan mereka menemukan adanya kecenderungan penurunan jumlah trombosit walaupun tidak signifikan

(120.000 ± 72.000/μL sebelum TIPS menjadi 99.800 ± 51.400/μL setelah TIPS). Mereka menyimpulkan bahwa efek TIPS terhadap jumlah trombosit pada SH tidak dapat diprediksi.

Tsukahara A *et al.*¹⁰ yang meneliti efek transplantasi hati pada SH mendapatkan adanya peningkatan TPO pada hari pertama setelah transplan yang diikuti oleh peningkatan jumlah trombosit perifer secara signifikan ($p < 0,05$) sehingga disimpulkan bahwa produksi TPO yang tidak adekuat pada penyakit hati lanjut merupakan penyebab terjadinya trombositopenia.

Karena hasil-hasil penelitian terdahulu berbeda-beda, serta belum tersedianya data di Indonesia yang menghubungkan antara derajat penyakit SH dengan konsentrasi TPO serum maka penelitian ini dilakukan dengan tujuan untuk mengetahui apakah ada korelasi antara derajat penyakit SH dengan konsentrasi TPO serum. Hasil penelitian diharapkan dapat menambah pengetahuan tentang peranan TPO dalam patofisiologi terjadinya trombositopenia pada SH, disamping dapat dijadikan data dasar untuk penelitian selanjutnya terutama kaitannya dengan kemungkinan penggunaan rekombinan trombopoietin dalam penanganan trombositopenia pada pasien SH.

BAHAN DAN CARA

Penelitian dilakukan secara *cross sectional* pada penderita SH dewasa (umur 12 tahun atau lebih) yang berobat jalan/rawat inap di Rumah Sakit Sanglah Denpasar antara April s/d Juni 2008. Sampel ditentukan secara *consecutive sampling* terhadap penderita SH tanpa memandang etiologinya, dengan kriteria inklusi: berusia 12 tahun ke atas baik pria maupun wanita, bersedia ikut serta dalam penelitian dengan menandatangani *informed consent* dan tidak memenuhi kriteria eksklusi yaitu : penderita SH

yang sedang mengalami komplikasi perdarahan saluran cerna bagian atas (SMBA) maupun bawah (SMBB), sepsis/syok septik, sedang atau riwayat memakai obat-obatan yang mempengaruhi jumlah dan fungsi trombosit dalam dua minggu terakhir, mendapat transfusi trombosit dalam dua minggu terakhir, trombositopenia sebagai bagian dari *bone marrow failure* atau akibat peningkatan destruksi trombosit.

Besar sampel dihitung berdasarkan rumus uji korelasi,¹¹ dengan tingkat kesalahan tipe 1 (α) = 0,05, tingkat kesalahan tipe 2 (β) = 0,10 dan koefisien korelasi (r) = - 0,5.⁴ Besar sampel minimal yang diperlukan adalah 38 orang.

Pengukuran Variabel Penelitian

- Derajat penyakit SH adalah katagori beratnya gangguan fungsi hati. Dinilai dengan modifikasi kriteria Child-Turcotte-Pugh berdasarkan pemeriksaan klinis adanya ensefalopati hepatikum, asites, pemeriksaan kadar albumin dan bilirubin serum serta waktu protrombin atau *International Normalized Ratio (INR)*. Sesuai kriteria tersebut pasien SH diklasifikasikan menjadi tiga, yaitu Child A, B dan C.¹²
- Trombopoietin (TPO) adalah sitokin yang terutama disintesis di hati bekerja sebagai pengatur (regulator) proses trombopoiesis. Trombopoietin diperiksa dengan metode *immuno-assay* menggunakan *Quantikine TPO Immunoassay* yang mengandung antibodi terhadap TPO. Prinsip kerja metode ini adalah berdasarkan teknik *sandwich immunoassay enzym* dimana antibodi spesifik terhadap TPO akan bereaksi dengan TPO dari sampel yang akan menimbulkan perubahan warna dan intensitas warna yang timbul diukur dengan spektrofotometer.¹³
- Jumlah trombosit perifer adalah jumlah trombosit yang beredar di sirkulasi yang

dihitung dengan prinsip *flowcytometri* dengan metode *electrical impedance* menggunakan alat Cell-Dyne® 3700 CS yang dinyatakan dalam # x 10³/μL.¹⁴ Pada penelitian ini tidak dilakukan pemeriksaan sumsum tulang selain merupakan tindakan invasif juga karena pertimbangan biaya.

Analisis Data

Statistik deskriptif digunakan untuk menggambarkan karakteristik penderita dan distribusi frekuensi berbagai variabel. Sebelum menganalisis hubungan antar variabel terlebih dahulu dilakukan uji normalitas secara analitik dengan menggunakan uji Saphiro-Wilk karena jumlah sampel < 50 orang. Untuk menilai hubungan antara konsentrasi TPO serum dengan kelas Child-Turcotte-Pugh, skor Child-Turcotte-Pugh maupun dengan jumlah trombosit digunakan uji korelasi Spearman. Sedangkan untuk menilai besarnya pengaruh variabel-variabel yang berkorelasi bermakna dengan konsentrasi TPO serum dilakukan uji regresi linier multipel.

Semua analisis data pada penelitian ini dilakukan dengan bantuan perangkat lunak komputer dengan menggunakan nilai p<0,05 sebagai batas kemaknaan.

HASIL PENELITIAN

Data Dasar Penelitian

Jumlah sampel penelitian adalah 39 orang pasien sirosis hati terdiri atas 28 orang (71,8%) laki-laki dan 11 orang (28,2%) perempuan dengan rentang usia 25 hingga 68 tahun, median 53 tahun. Berdasarkan tingkat pendidikannya didapatkan penderita dengan tingkat pendidikan SD 14 orang (36%), SLTP 7 orang (18%), SLTA 16 orang (41%), dan Perguruan Tinggi 2 orang (5%) (Tabel 1).

Tabel 1. Karakteristik sampel

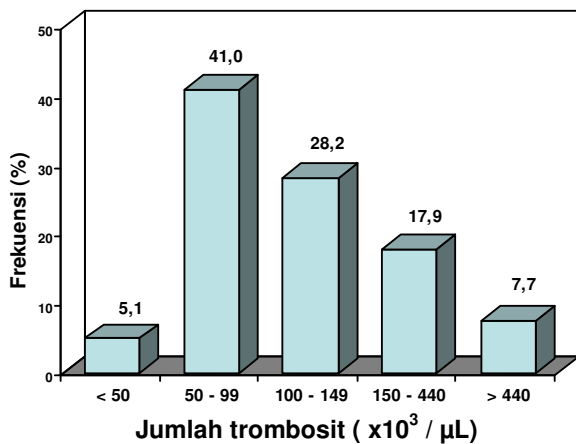
| Karakteristik | Nilai |
|-----------------------------------|--------------|
| Jenis kelamin: N (%) | |
| Laki-laki | 28 (71,8) |
| Perempuan | 11 (28,2) |
| Umur (tahun) : Median (min – max) | 53 (25 – 68) |
| Tingkat pendidikan : N (%) | |
| SD | 14 (36) |
| SLTP | 7 (18) |
| SLTA | 16 (41) |
| Perguruan Tinggi | 2 (5) |

Dari 39 orang penderita sirosis hati yang diteliti, 3 orang (7,7%) penderita tergolong kelas Child-Turcotte-Pugh A, 18 orang (46,2%) kelas Child-Turcotte-Pugh B dan 18 orang (46,2 %) kelas Child-Turcotte-Pugh C (tabel 2).

Tabel 2. Distribusi sampel berdasarkan kelas Child-Turcotte-Pugh

| Kelas Child-Turcotte-Pugh | N (%) |
|---------------------------|-----------|
| A | 3 (7,7) |
| B | 18 (46,2) |
| C | 18 (46,2) |

Pada penelitian ini jumlah trombosit digolongkan menjadi trombositopenia berat, trombositopenia sedang, trombositopenia ringan, normal dan trombositosis dimana jumlah trombosit secara berurutan < 50, 50 – 99, 100 – 149, 150 – 440 dan > 440 x 10³/μL. Dari 39 orang sampel, 29 orang (74,4%) diantaranya dengan trombositopenia, sebagian besar (41,0%) trombositopenia derajat sedang dengan median jumlah trombosit 103 (30 – 729 x 10³/μL). Distribusi sampel berdasarkan jumlah trombosit ditunjukkan pada gambar 1.



Gambar 1. Distribusi sampel berdasarkan jumlah trombosit

Konsentrasi TPO Serum Menurut Derajat Penyakit Sirosis Hati

Konsentrasi TPO serum pada penelitian ini bervariasi sangat lebar dengan rentang 1,10 – 224,60 pg/ml, median 40,60. Pada penderita Child A didapatkan konsentrasi TPO serum dengan median 50,40 (44,10 – 93,70), Child B 43,25 (1,10 – 224,60), sedangkan Child C 37,90 (1,90 – 79,80) pg/ml. Terdapat kecenderungan penurunan konsentrasi TPO serum bila derajat penyakitnya (kelas Child-Turcotte-Pugh) bertambah berat (tabel 3).

Tabel 3. Konsentrasi TPO Serum menurut kelas Child-Turcotte-Pugh

| Kelas Child Turcotte-Pugh | N (%) | Konsentrasi TPO serum (pg / ml) Median (min-max) |
|---------------------------|-----------|---|
| A | 3 (7,7) | 50,40 (44,10 - 93,70) |
| B | 18 (46,2) | 43,25 (1,10 – 224,60) |
| C | 18 (46,2) | 37,90 (1,90 – 79,80) |

Dilihat dari skor Child, rentang skornya adalah 6 – 14, dengan median 9. Konsentrasi TPO serum penderita SH menurut skor Child-Turcotte-Pugh ditunjukkan pada gambar 2. Walaupun tidak terpola dengan baik, secara keseluruhan terkesan ada kecenderungan penurunan konsentrasi TPO serum penderita SH bila skor Child-Turcotte-Pugh semakin besar.

Tabel 4. Konsentrasi TPO serum menurut skor Child-Turcotte-Pugh

| Skor Child-Turcotte-Pugh | N (%) | Konsentrasi TPO serum (pg / ml) Median (min-max) |
|--------------------------|-----------|---|
| 6 | 3 (7,7) | 50,40 (44,10 – 93,70) |
| 7 | 1 (2,6) | 46,40 |
| 8 | 6 (15,4) | 51,85 (3,30 – 179,50) |
| 9 | 11 (28,2) | 40,60 (1,10 – 224,60) |
| 10 | 2 (5,1) | 22,45 (7,80 – 37,10) |
| 11 | 8 (20,5) | 40,00 (36,50 – 53,60) |
| 12 | 4 (10,2) | 37,75 (1,90 – 62,00) |
| 13 | 2 (5,1) | 5,30 (5,00 – 5,60) |
| 14 | 2 (5,1) | 50,95 (22,10 – 79,80) |

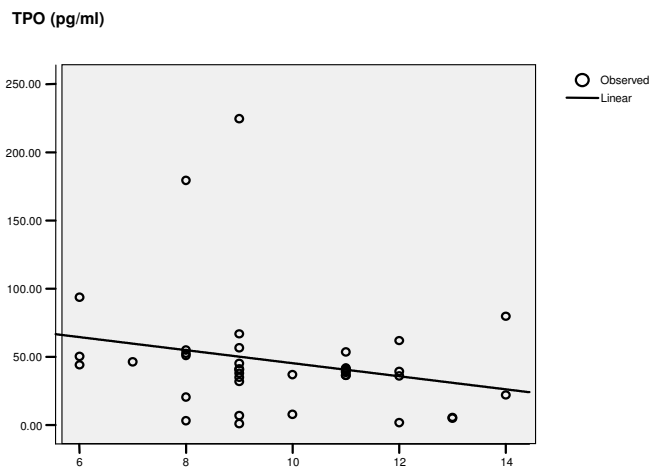
Analisis Bivariat Antara Konsentrasi TPO Serum dengan Beberapa Variabel

Sebelum menganalisis hubungan antar variabel terlebih dahulu dilakukan uji normalitas data dengan uji Saphiro-Wilk karena besar sampel < 50 orang. Hasil uji normalitas menunjukkan bahwa hanya variabel skor Child-Turcotte-Pugh yang datanya berdistribusi normal, sedangkan variabel kelas Child-Turcotte-Pugh, konsentrasi TPO serum dan jumlah trombosit berdistribusi tidak normal. Kemudian dilakukan transformasi data terhadap variabel-variabel yang datanya berdistribusi tidak normal. Setelah dilakukan uji normalitas terhadap data hasil transformasi

didapatkan variabel jumlah trombosit berdistribusi normal sedangkan variabel lainnya tetap berdistribusi tidak normal.

Hubungan antara konsentrasi TPO serum dengan kelas Child-Turcotte-Pugh dianalisis dengan uji korelasi Spearman karena konsentrasi TPO serum merupakan variabel numerik sedangkan kelas Child-Turcotte-Pugh merupakan variabel ordinal. Dari analisis ini didapatkan korelasi negatif lemah antara kelas Child-Turcotte-Pugh dengan konsentrasi TPO serum tetapi tidak bermakna secara statistik ($r = -0,303$; $p = 0,061$).

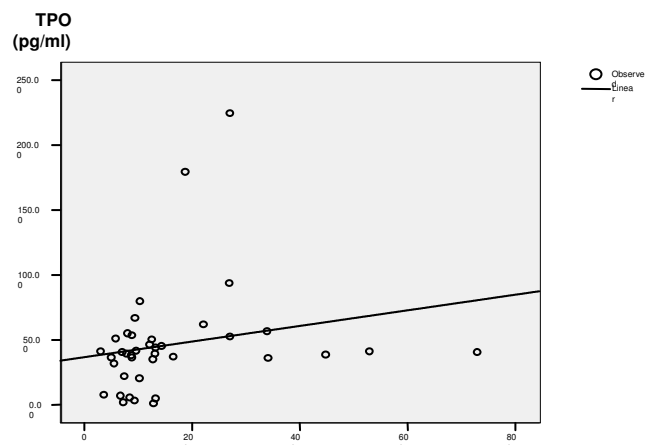
Hubungan antara konsentrasi TPO serum dengan skor Child-Turcotte-Pugh dianalisis dengan uji korelasi Spearman karena konsentrasi TPO serum sebagai variabel tergantung berdistribusi tidak normal walaupun keduanya sama-sama merupakan variabel numerik. Dari analisis ini didapatkan adanya korelasi negatif lemah yang bermakna secara statistik ($r = -0,319$; $p = 0,048$) antara skor Child-Turcotte-Pugh dengan konsentrasi TPO serum. Korelasi antara kedua variabel ini lebih jelas dilihat pada gambar 2.



Gambar 2. Diagram baur korelasi antara skor Child-Turcotte-Pugh dengan konsentrasi TPO serum ($r = -0,319$; $p = 0,048$)

Pada gambar 2 di atas dapat dilihat bahwa antara skor Child-Turcotte-Pugh dengan konsentrasi TPO serum terdapat hubungan linier yang berlawanan arah (korelasi negatif) yang bermakna secara statistik. Artinya, terdapat kecenderungan penurunan konsentrasi TPO serum bila skor Child-Turcotte-Pugh meningkat, sebaliknya terjadi peningkatan konsentrasi TPO serum bila skor Child-Turcotte-Pugh menurun.

Hubungan antara konsentrasi TPO serum yang merupakan variabel numerik dengan jumlah trombosit yang juga merupakan variabel numerik dianalisis dengan uji korelasi Spearman karena konsentrasi TPO sebagai variabel tergantung berdistribusi tidak normal. Hasil analisisnya adalah terdapat korelasi positif lemah yang bermakna secara statistik ($r = 0,354$; $p = 0,027$) antara jumlah trombosit dengan konsentrasi TPO serum (gambar 3).



Gambar 3. Diagram baur korelasi antara jumlah trombosit dengan konsentrasi TPO serum ($r = 0,354$; $p = 0,027$)

Pada gambar 3 di atas dapat dilihat bahwa antara jumlah trombosit dengan konsentrasi TPO serum terdapat hubungan linier yang searah

(korelasi positif) yang bermakna secara statistik. Artinya, ada kecenderungan peningkatan konsentrasi TPO serum bila jumlah trombosit meningkat, dan penurunan konsentrasi TPO serum bila jumlah trombosit menurun.

Analisis Multivariat Variabel-Variabel yang Berkorelasi dengan Konsentrasi TPO Serum

Pada penelitian ini, skor Child-Turcotte-Pugh dan jumlah trombosit sama-sama berkorelasi dengan konsentrasi TPO serum. Untuk menilai besarnya pengaruh kedua variabel tersebut terhadap konsentrasi TPO serum maka dilakukan analisis regresi linier multipel karena ketiga variabel berskala numerik. Dari analisis regresi linier multipel terbentuk model persamaan regresi:

$$y = 83,135 - 4,727 x_1 + 0,059 x_2$$

Keterangan :

y = Konsentrasi TPO serum

x_1 = Skor Child-Turcotte-Pugh

x_2 = Jumlah trombosit

Pada analisis ini diperoleh $r^2 = 0,096$. Artinya, hanya 9,6 % konsentrasi TPO serum ditentukan oleh skor Child-Turcotte-Pugh dan jumlah trombosit dengan persamaan $y = 83,135 - 4,727 x_1 + 0,059 x_2$ seperti tersebut di atas, sedangkan 90,4 % ditentukan oleh faktor-faktor lain yang tidak diperhitungkan pada penelitian ini. Bila dilihat nilai kemaknaannya, ternyata tidak terdapat hubungan yang bermakna antara konsentrasi TPO serum dengan skor Child-Turcotte-Pugh maupun dengan jumlah trombosit ($p = 0,153$ dan $0,208$) secara berurutan (Tabel 5). Ini berarti bahwa pada penelitian ini baik skor Child-Turcotte-Pugh maupun jumlah trombosit

bukan merupakan *true independent variabel*. Jadi, masih ada faktor-faktor lain yang lebih menentukan konsentrasi TPO serum.

Tabel 5. Analisis regresi linier multipel antara skor Child-Turcotte-Pugh dan jumlah trombosit terhadap konsentrasi TPO serum.

| Variabel | B | Beta | t | Sig. | 95 % Confidence Interval | |
|----------------|---------|---------|--------|-------|--------------------------|-------------|
| | | | | | Lower Bound | Upper Bound |
| Konstanta | 83,135 | | 2,495 | 0,017 | 15,559 | 150,711 |
| Skor Child | - 4,727 | - 0,232 | -1,462 | 0,153 | -11,286 | 1,832 |
| Juml trombosit | 0,059 | 0,203 | 1,283 | 0,208 | -0,034 | 0,153 |

PEMBAHASAN

Karakteristik Sampel

Dari 39 orang pasien sirosis hati yang menjadi sampel pada penelitian ini, didapatkan 28 orang (71,8 %) laki-laki dan 11 orang (28,2 %) perempuan dengan rentang usia 25 hingga 68 tahun, median 53 tahun. Hal ini tidak jauh berbeda dengan penelitian Somia A. I K *et al.* yang dilakukan selama satu tahun pada tahun 2004 di Rumah Sakit Sanglah Denpasar, diperoleh 95 kasus sirosis hati dengan usia rata-rata 54,32 tahun, rasio antara laki-laki dan perempuan 2,06 : 1.¹⁵ Demikian juga penelitian-penelitian di luar negeri umumnya mendapatkan prevalensi penyakit SH lebih banyak pada laki-laki. Vyzantiadis *et al.*¹⁶ mendapatkan rasio penderita SH laki-laki dan perempuan 2,08 : 1 dengan rerata usia 53,3 tahun, sedangkan Goulis *et al.*¹⁷ menemukan rasio antara laki-laki dan perempuan 2,12 : 1 dengan rerata usia 49,5 tahun.

Dilihat dari derajat penyakitnya, 18 orang (46,2%) penderita dengan klasifikasi Child-Turcotte-Pugh C, 18 orang (46,2%) penderita dengan klasifikasi Child-Turcotte-Pugh B, hanya 3 orang (7,7%) dengan klasifikasi Child-Turcotte-Pugh A. Ini berarti, penderita sirosis hati yang datang berobat sebagian besar dengan derajat penyakit sedang dan berat dimana tanda-tanda dekomposisi umumnya terjadi. Sebagaimana dijelaskan dalam kepustakaan bahwa sirosis hati sering merupakan *silent disease* dimana sebagian besar penderita tetap asimtomatis hingga munculnya tanda-tanda dekomposisi. Tanda-tanda dekomposisi ini lebih banyak muncul pada penderita SH dengan derajat penyakit sedang dan berat.¹⁸

Jumlah Trombosit dan Konsentrasi Trombopoietin Serum pada Penderita Sirosis Hati

Pada penelitian ini, ditemukan 29 orang (74,4%) penderita SH yang mengalami trombositopenia, sebagian besar (41,0%) berderajat sedang (jumlah trombosit $50 - 99 \times 10^3/\mu\text{L}$). Hal ini sesuai dengan penelitian-penelitian sebelumnya dimana prevalensi trombositopenia pada pasien SH didapatkan hingga 70 %. Sering ditemukan trombositopenia derajat sedang (*moderate*) dengan jumlah trombosit berkisar antara $60 - 90 \times 10^3/\mu\text{L}$.¹

Konsentrasi TPO serum pada penelitian ini relatif rendah yaitu dengan median 40,60 pg/ml. Hasil ini lebih rendah dibandingkan dengan temuan Rebekka Napitupulu *et al.*¹⁹ di Medan yang mendapatkan rerata TPO pada penderita SH sebesar $84,23 \pm 44,86$ pg/ml. Penelitian-penelitian di luar negeri juga mendapatkan hasil yang bervariasi seperti misalnya Akyuz *et al.*³ mendapatkan konsentrasi TPO pada SH $99,89 \pm 38,5$ pg/ml³, Vyzantiadis *et al.*¹⁶ mendapatkan angka $71,8 \pm 10,0$ pg/ml. Walaupun terdapat variasi, tetapi angka-angka tersebut masih

termasuk dalam rentang normal. Konsentrasi TPO serum pada manusia sehat adalah 20-240 pg/ml.⁵

Hubungan Antara Derajat Penyakit Sirosis Hati Berdasarkan Klasifikasi Child Turcotte-Pugh dengan Konsentrasi TPO Serum

Pada penelitian ini terdapat kecenderungan penurunan konsentrasi TPO serum bila derajat penyakitnya (kelas Child-Turcotte-Pugh) bertambah berat tetapi tidak bermakna secara statistik ($r = - 0,303$; $p = 0,061$). Bila derajat penyakit SH dilihat dari skor Child-Turcotte-Pugh maka didapatkan korelasi linier yang berlawanan arah dan bermakna secara statistik antara skor Child-Turcotte-Pugh dengan konsentrasi TPO serum ($r = - 0,319$; $p = 0,048$) walaupun korelasi ini tergolong lemah. Tidak ada korelasi yang bermakna antara kelas Child-Turcotte-Pugh dengan konsentrasi TPO serum mungkin diakibatkan oleh kurangnya sampel dengan kelas Child-Turcotte-Pugh A. Pengelompokan sampel menurut kelas Child-Turcotte-Pugh pada penelitian ini mendapatkan 18 orang (46,2%) tergolong Child C, 18 orang (46,2%) Child B, dan sisanya 3 orang (7,7%) Child A. Pengelompokan ini mempengaruhi besar kecilnya nilai pemusatan dan penyebaran data konsentrasi TPO serum (dalam hal ini median dan min-max) masing-masing kelas sehingga mengakibatkan hasil uji korelasi antara kelas Child-Turcotte-Pugh dengan konsentrasi TPO serum menjadi tidak bermakna.

TPO adalah suatu sitokin yang berperan sebagai regulator utama dalam proses trombopoiesis, bekerja memstimulasi sumsum tulang sehingga terjadi proliferasi, diferensiasi dan pematangan sel-sel progenitor megakariosit sampai terbentuk trombosit. Sel hati merupakan penghasil utama TPO. Hati fetus manusia mengandung 95% mRNA TPO, sedikit ditemui pada ginjal, limpa, paru, sumsum tulang dan otak.^{1,5}

Pada SH terjadi defek sintesis TPO yang disebabkan oleh sel-sel hepatosit telah berubah menjadi jaringan fibrotik.²⁰ Pada penelitian ini, skor Child yang lebih besar mencerminkan derajat penyakit SH lebih berat, sehingga defek sintesis TPO semakin berat yang mengakibatkan konsentrasi TPO serum lebih rendah. Hal ini sejalan dengan temuan Adinolfi LE *et al.*⁴ yang meneliti penderita penyakit hati kronis akibat hepatitis virus C. Mereka mendapatkan korelasi yang bermakna antara derajat fibrosis hati dengan konsentrasi TPO serum dimana pada penderita dengan derajat fibrosis hati yang lebih berat didapatkan konsentrasi TPO serum yang lebih rendah ($r = - 0,5$; $p = 0,0001$). Kondisi ini juga didukung oleh beberapa penelitian pada penderita SH yang menjalani transplantasi hati dimana hati transplan dapat memproduksi TPO sehingga konsentrasi TPO yang sebelumnya rendah akhirnya menjadi normal.^{10,20,21}

Hubungan Antara Jumlah Trombosit dengan Konsentrasi TPO Serum pada Sirosis Hati

Pada penelitian ini didapatkan adanya korelasi positif secara bermakna antara jumlah trombosit dengan konsentrasi TPO serum ($r = 0,354$; $p = 0,027$). Ada korelasi linier yang searah antara jumlah trombosit yang beredar di sistem sirkulasi dengan konsentrasi TPO serum.

Selain karena produksinya, pengaturan konsentrasi TPO diduga berdasarkan ikatan TPO pada reseptornya di trombosit. Massa trombosit dalam sirkulasi secara langsung menentukan konsentrasi TPO dalam darah.^{22,23} Pada kondisi normal, bila jumlah trombosit $\geq 150.000 / \text{ml}$ maka sebagian besar TPO akan berikatan dengan trombosit sehingga konsentrasi TPO bebas dalam plasma menjadi rendah. Sebaliknya, bila jumlah trombosit $<150.000/\text{ml}$ (trombositopenia) maka akan sedikit reseptor yang berikatan dengan TPO sehingga konsentrasi TPO bebas dalam plasma

meningkat. Jadi, terdapat hubungan terbalik antara konsentrasi TPO serum dengan jumlah trombosit.²⁰

Pada penelitian ini, adanya korelasi positif antara konsentrasi TPO serum dengan jumlah trombosit sesuai dengan yang terdapat pada beberapa kepustakaan yang menyatakan bahwa pada sirosis hati terjadi keadaan yang berbeda dengan orang normal dimana pada SH kejadian trombositopenia disertai konsentrasi TPO serum yang rendah. Pada SH, kerusakan hati menyebabkan penurunan sintesis TPO sehingga stimulasi terhadap proses trombopoiesis di sumsum tulang berkurang yang mengakibatkan terjadinya trombositopenia. Keadaan trombositopenia mengakibatkan kurangnya ikatan antara TPO dengan trombosit, tetapi karena produksinya juga terganggu maka konsentrasi TPO bebas di darah tetap rendah.^{22,24}

Analisis Multivariat Variabel-Variabel yang Mempengaruhi Konsentrasi TPO Serum

Pada penelitian ini terdapat dua variabel yang berkorelasi dengan konsentrasi TPO serum yaitu skor Child-Turcotte-Pugh dan jumlah trombosit. Dengan analisis regresi linier multipel diketahui bahwa hanya 9,6% konsentrasi TPO serum ditentukan oleh skor Child-Turcotte-Pugh dan jumlah trombosit dengan persamaan ***Konsentrasi TPO serum = 83,135 – 4,727 skor Child + 0,059 jumlah trombosit***, sedangkan 90,4% ditentukan oleh faktor-faktor lain. Dari nilai kemaknaannya, ternyata hubungan konsentrasi TPO serum dengan skor Child-Turcotte-Pugh maupun dengan jumlah trombosit pada penelitian ini tidak bermakna secara statistik ($p = 0,153$ dan $0,208$) secara berurutan. Ini berarti bahwa baik skor Child-Turcotte-Pugh maupun jumlah trombosit pada penelitian ini bukan merupakan penentu utama (*true independent variable*) konsentrasi TPO serum. Atau dengan

kata lain, ada faktor-faktor lain yang tidak diperhitungkan pada penelitian ini yang lebih berpengaruh terhadap konsentrasi TPO serum.

Mengapa hasil penelitian ini tidak bermakna, peneliti mencoba melakukan ulasan berdasarkan kajian statistik dan kajian teoritik. Dari kajian statistik perlu dilihat tingkat kesalahan tipe I (α) dan tingkat kesalahan tipe II (β) yang berdampak pada hasil penghitungan besar sampel. Pada penelitian ini dipilih nilai α 0,05 untuk hipotesis dua arah menghasilkan z_{α} 1,960 sedangkan nilai β dipilih 0,10 menghasilkan z_{β} 1,282 dengan *power* penelitian ($1 - \beta$) adalah 90%. Dengan kesalahan tipe I (α) 0,05 maka kemungkinan penelitian ini mendapatkan hasil positif semu (korelasi semu) adalah 5 % padahal korelasi itu sesungguhnya tidak ada pada populasi. Sedangkan dengan kesalahan tipe II (β) 0,10 maka kemungkinan penelitian ini tidak menemukan adanya korelasi (padahal sesungguhnya korelasi itu ada pada populasi) adalah 10%. Dengan *power* 90% berarti penelitian ini mempunyai kekuatan sebesar 90% untuk menemukan adanya korelasi pada populasi bila kenyataannya korelasi itu memang ada. Dari kepustakaan disebutkan bahwa dalam kebanyakan penelitian pemilihan nilai α 0,05 dan β 0,10 dapat diterima atau dengan perkataan lain masih dianggap memadai.²⁵

Disamping karena faktor α dan β besar sampel pada penelitian ini juga ditentukan oleh besarnya koefisien korelasi (r) yang dijadikan acuan. Dari rumus besar sampel penelitian dengan uji korelasi dapat dilihat bahwa semakin besar nilai r maka sampel yang dibutuhkan semakin kecil, sebaliknya semakin kecil nilai r maka sampel yang dibutuhkan semakin besar.¹¹ Penelitian ini mengacu pada nilai $r = - 0,5$ dari penelitian Adinolfi LE *et al.* 2001 yang menemukan hubungan yang bermakna antara konsentrasi TPO serum dengan derajat fibrosis

hati pada penderita penyakit hati kronis akibat hepatitis virus C ($r = - 0,5$; $p = 0,0001$). Nilai $r = -0,5$ berarti ada korelasi negatif antara derajat fibrosis hati dengan konsentrasi TPO serum dengan kekuatan korelasi sedang.

Lalu, mengapa hasil penelitian ini berbeda dengan apa yang didapatkan Adinolfi LE *et al.* Penjelasannya adalah, mungkin disebabkan oleh perbedaan karakteristik sampel yang digunakan. Sebagaimana telah disampaikan bahwa penelitian Adinolfi menggunakan penderita penyakit hati kronis akibat hepatitis virus C, sedangkan penelitian ini dilakukan pada penderita sirosis hati dengan bermacam-macam penyebab. Jadi, Adinolfi menggunakan sampel yang lebih homogen. Alasan lain, Adinolfi melakukan pemeriksaan histologi untuk melihat derajat fibrosis hati yang dihubungkan dengan konsentrasi TPO serum, sedangkan penelitian ini menghubungkan derajat gangguan fungsi hati dengan konsentrasi TPO serum. Apakah beratnya gangguan fungsi hati pada penelitian ini dapat menggambarkan derajat fibrosis pada sirosis hati, tidak dapat dibuktikan. Peneliti hanya berasumsi bahwa pada SH terjadi penurunan kapasitas fungsi hati sejalan dengan derajat fibrosis hati. Atas dasar pemikiran tersebut maka penelitian ini menggunakan nilai r yang didapatkan Adinolfi LE *et al.*⁴

Dari segi variasi sampel, kurangnya jumlah sampel dengan kelas Child-Turcotte-Pugh A (skor Child-Turcotte-Pugh 5-6) mungkin turut mempengaruhi hasil analisis data sehingga penelitian ini menjadi tidak bermakna.

Dari kajian teoritik perlu dilihat faktor-faktor yang mempengaruhi konsentrasi TPO serum pada penderita SH. Dari segi produksinya, kemungkinan mekanisme kompensasi organ-organ lain penghasil TPO seperti ginjal, limpa, paru, sumsum tulang dan otak ditambah dengan kapasitas fungsi hati yang masih tersisa maka

penderita SH masih mampu memproduksi TPO dalam batas normal walaupun relatif rendah. Sedangkan dari faktor klirensnya, hal ini kemungkinan berhubungan dengan perubahan afinitas reseptor TPO pada penderita SH sehingga mempengaruhi tingkat kejenuhan reseptor TPO (c-mpl) di trombosit dan megakariosit mengikat TPO. Seperti dipaparkan oleh Kaushansky K, 1995, afinitas ikatan reseptor TPO dapat dilihat dengan ditemukannya 30 – 60 tempat ikatan reseptor per trombosit. Interaksi ini menentukan konsentrasi TPO di dalam darah. TPO yang terikat dengan trombosit ini kemudian mengalami proteolisis dan degradasi untuk selanjutnya dibersihkan dari sirkulasi.^{23,26} Sayangnya tingkat kejenuhan reseptor tidak dapat dievaluasi pada penelitian ini karena kendala teknik dan kendala biaya. Sedangkan faktor lain seperti umur, jenis kelamin dan besar limpa tidak berkorelasi dengan konsentrasi TPO serum (hasil analisis tidak ditampilkan).

Berdasarkan uraian di atas kiranya perlu dilakukan penelitian ulang dengan melibatkan lebih banyak lagi penderita SH kelas Child-Turcotte-Pugh A. Jumlah sampel perlu diperbesar dengan cara menggunakan nilai koefisien korelasi (r) yang lebih kecil dan meningkatkan *power* penelitian. Di samping itu hendaknya dapat dinilai sebanyak mungkin faktor-faktor yang mempengaruhi konsentrasi TPO serum baik dari segi produksi maupun klirensnya.

Perlu juga peneliti sampaikan bahwa pada penelitian ini didapatkan penderita SH dengan trombositopenia 74,4%, dan dari hasil uji korelasi ditemukan korelasi negatif yang bermakna secara statistik antara jumlah trombosit dengan besar limpa ($r = - 0,457$; $p = 0,003$) (hasil analisis tidak ditampilkan). Jadi, hal ini masih sesuai dengan teori lama bahwa trombositopenia pada sirosis hati disebabkan oleh hipersplenisme.

KESIMPULAN DAN SARAN

Kesimpulan

Pada penelitian ini tidak terdapat korelasi yang bermakna antara derajat penyakit SH berdasarkan klasifikasi Child-Turcotte-Pugh dengan konsentrasi TPO serum.

Saran

Perlu dilakukan penelitian ulang dengan sampel yang lebih besar, melibatkan lebih banyak lagi penderita sirosis hati kelas Child-Turcotte-Pugh A serta menilai sebanyak mungkin faktor-faktor yang mempengaruhi konsentrasi TPO serum baik dari segi produksi maupun klirensnya.

DAFTAR RUJUKAN

1. Ghalib R, Levine C, Hassan M. Recombinant human interleukin-11 improves thrombocytopenia in patients with cirrhosis. *Hepatology* 2003;37:1166-71.
2. Kajihara M, Kato S, Okazaki Y, Kawakami Y, Ishii H, Ikeda Y, and Kuwana M. A role of Autoantibody-mediated platelet destruction in thrombocytopenia in patients with cirrhosis. *Hepatology* 2003;37:1267-76.
3. Akyuz F, Yekeler E, Kaymakoglu S, Horasanli S, Ibrisim D, Demir K, Aksoy N, Poturoglu S, Badur S, and Okten A. The role of thrombopoietin and spleen volume in thrombocytopenia of patients with noncirrhotic and cirrhotic portal hypertension. *Turk J Gastroenterol* 2007;18(2):95-9.
4. Adinolfi LE, Giordano MG, Andreana A, Tripodi F, Utili R, Cesaro G, Ragone E, Mangoni ED, and Ruggiero G. Hepatic fibrosis plays a central role in the pathogenesis

- of thrombocytopenia in patients with chronic viral hepatitis. *Br J Haematol* 2001;113:590-5.
5. Wolber EM, Jelkman W. Thrombopoietin: the novel hepatic hormone. *News Physiol Sci* 2002;17:6-10.
 6. Alvarez OA, Lopera GA, Patel V, Encarnacion CE, Palmaz JC, and Lee M. Improvement of thrombocytopenia due to hypersplenism after transjugular intrahepatic portosystemic shunt in cirrhosis patients. *Am J Gastroenterol* 1996;91:134-7.
 7. Okubo M, Shiota G, and Kawasaki H. Thrombopoietin levels in serum and liver tissue in patients with chronic viral hepatitis and hepatocellular carcinoma. *Clin Sci (Lond)* 2000;99(3):207-14
 8. Schoffski P, Tacke F, Trautwein C, Martrin MU, Caselitz M, Hecker H, Manns MP, and Ganser A. Thrombopoietin levels are elevated in patients with hepatitis B/C infection compared to other causes of chronic liver disease. *Liver* 2002;22(2):114-20.
 9. Karasu Z, Gurakar A, Kerwin B, Hulagu S, Jazzar A, McFadden R, Nour B, Sebastian A, Cassidy F, Stokes K, Van Thiei DH, and Wright A. Effect of transjugular intrahepatic portosystemic shunt on thrombocytopenia associated with cirrhosis. *Dig Dis Sci* 2000;45(10):1971-6
 10. Tsukahara A, Sato Y, Yamamoto S, Suzuki S, Nakatsuka H, Watanabe T, Kameyama H and Hatakeyama K. Thrombopoietin levels and peripheral platelet counts following living related donor liver transplantation. *Hepatogastroenterology* 2003;50:227-30.
 11. Madiyono B, Moeslichan S, Sastroasmoro S, Budiman I, Purwanto SH. Perkiraan besar sample. Dalam: Sudigdo S, Ismael S, editors. *Dasar-dasar metodologi penelitian klinis*. Edisi ke-2. Jakarta: Sagung Seto; 2002.p.259-87.
 12. Caroll ML, Sherlock S, Tygstrup N, Zetterman RV. *Disease of the liver and billiary track*. Standardization of nomenclatur, diagnostic criteria, and prognosis. New York: Raven Press Ltd; 1994.p.61-8.
 13. Quantikine human TPO immunoassay. Catalog number DTPOO. R&D system. Inc
 14. Abbot. CELL-DYN® 3700 CS System Operation's Manual. 2000.
 15. Somia AIK, Suryadarma IGA, Purwadi N, Wibawa IDN. *Gastropati hipertensi portal: penelitian retrospektif pada pasien sirosis hati di RS Sanglah Denpasar*. *Majalah Penyakit Dalam Udayana Denpasar* 2004;5:18-22.
 16. Vyzantiadis T, Theodoridou S, GioulemeO, Vakalopoulou S, Evgenidis N, Garipidou V. Serum thrombopoietin levels in thrombocytopenic patients with liver cirrhosis. Available at: <http://www.springerlink.com/content/34d0daFx>. 2002.
 17. Goulis J, Chau TN, Jordan S, Mehta AB, Watkinson A, Rolles K, and Burroughs AK. Thrombopoietin concentrations are low in patients with cirrhosis and thrombocytopenia and are restored after orthopic liver transplantation. *GUT* 1999;44:754-8.
 18. Heidelbaugh JJ, Sherbondy M. Cirrhosis and chronic liver failure. Part II: Complications and treatment. *Am Fam Physician* 2006;74:765-74.
 19. Rebekka Napitupulu, Azmi S Kar. Korelasi trombositopenia dengan kadar trombopoietin dan ukuran besar limpa pada pasien sirosis hati. *Majalah Penyakit Dalam Udayana Denpasar* 2005;6:14-9.

20. Martin TG, Somberg KA, Meng YG, Meng YG, Cohen RL, Heid CA, Sauvage FJ, and Shuman MA. Thrombopoietin levels in patients with cirrhosis before and after orthotopic liver transplantation. *Ann Intern Med* 1997;127:285-8.
21. Peck-Radosavljevic M, Wichlas M, Zacherl J, Stiegler G, Stohlawetz P, Fuchsjager M, Kreil A, Schimmerl SM, Panzer S, Steininger R, Muhlbacher F, Ferenci P, Piddich J and Gangl A. Thrombopoietin induces rapid resolution of thrombocytopenic after orthopic liver transplantation through increased platelet production. *Blood* 2000;3:795-801.
22. Kuter DJ. Thrombopoietin: Biology and clinical applications. *The Oncologist* 1996;1:98-106.
23. Kato T, Matsumoto A, Ogami K, Tahara T, Morita H, and Miyazaki H. Native thrombopoietin: structure and function. *Stem Cells* 1998;16:322-8.
24. Lisman T, Leebeek FEG, Groot PG. Haemostatic abnormalities in patient with liver disease. *J Hepatol* 2002;37:280-7.
25. Tumbelaka AR, Riono P, Sastroasmoro S, Wirjodiardjo, Pudjiastuti P, Firman K. Pemilihan Uji Hipotesis. Dalam: Sudigdo S, Ismael S, editors. *Dasar-dasar metodologi penelitian klinis*. Edisi ke-2. Jakarta: Sagung Seto; 2002.p.240-58.
26. Kaushansky K. Thrombopoietin: The primary regulator of platelet production. *Blood* 1995;86:419-31.