

Artikel asli

HUBUNGAN ANTARA INTERLEUKIN- 6 DAN *C-REACTIVE PROTEIN* PADA SIROSIS HATI DENGAN PERDARAHAN SALURAN MAKANAN BAGIAN ATAS

I Ketut Mariadi, I Dewa Nyoman Wibawa

Bagian / SMF Ilmu Penyakit Dalam FK Unud/RS Sanglah Denpasar

e-mail: ketutmariadi@yahoo.com

ABSTRACT

CORRELATION OF IL-6 AND *C-REACTIVE PROTEIN* IN LIVER CIRRHOSIS WITH UPPER GASTROINTESTINAL BLEEDING

Variceal bleeding is a frequent complication of liver cirrhosis. Upper gastrointestinal (GI) bleeding is a risk factor for infection. The severity of liver cirrhosis was correlated with infection and GI bleeding. Bacterial infection and endotoxin promote cytokine proinflammation (IL-6) release from monocyte. IL-6 stimulates the liver to produce CRP. Does liver cirrhosis affect the CRP production? Recently, there are no data about the correlation of IL-6 and CRP in liver cirrhosis with upper gastrointestinal bleeding. A cross-sectional analytic study was performed to describe the correlation between IL-6 and CRP in liver cirrhosis patient with upper gastrointestinal bleeding.

We performed a cross-sectional analytic study in 52 liver cirrhosis patients. The liver cirrhosis patients with upper gastrointestinal bleeding in last 14 days, absence of steroid and statin treatment, without hepatoma, and GFR ≥ 15 ml/mnt/1.73 m², were collected consecutively. The correlation of IL-6 and CRP was analyzed with *Pearson* correlation test, mean difference of CRP between Child Turcotte Pugh (CTP) group was analyzed by Ancova test continued with post hoc Tamhane test, the effect of CTP on CRP production was analyzed with Ancova test.

Seventy-five percent out of 52 samples were male and the rest were female. Two of them (3.8%) with CTP score A, 20 (38.5%) CTP score B and 30 (57.7%) CTP score C. Mean of IL-6 was 28.29 ± 34.60 . Mean of CRP was 17.17 ± 28.80 mg/L. We found strong positive correlation between IL-6 and CRP ($r = 0.610$; $p < 0.001$). CTP score didn't have significant independent effect on correlation of IL-6 and CRP level ($F = 2.33$; $p = 0.108$). Significant mean difference of CRP was found between CTP score group ($F = 4.27$; $p = 0.02$).

In conclusion, Interleukin-6 has a strong correlation with CRP in liver cirrhosis with upper GI bleeding. CRP level is significantly higher in severe liver cirrhosis. And the degree of liver damage doesn't have significant independent effect on correlation of IL-6 and CRP level. These results show us that hepatocyte in liver cirrhosis still adequately produce CRP.

Key words: IL-6, CRP, liver cirrhosis, CTP score

PENDAHULUAN

Komplikasi utama dan potensial pada sirosis hati adalah perdarahan varises dan ensefalopati hepatic. Komplikasi ini dihubungkan dengan hipertensi portal. Perdarahan varises mengakibatkan tingginya morbiditas

dan mortalitas. Pasien sirosis dengan perdarahan saluran cerna memiliki angka mortalitas 57% dalam setahun, hampir setengahnya meninggal selama 6 minggu dari awal episode perdarahan.¹ Lebih jauh, penanganan perdarahan saluran cerna karena hipertensi porta dihubungkan dengan biaya yang tinggi.

Pada pasien sirosis hati, prevalensi varises esofagus adalah 25 – 70%, terutama tergantung pada prevalensi dari penyakit hati stadium akhir. Dari pasien sirosis hati, 10 – 15% akan terbentuk varises tiap tahun. Sepertiga dari pasien sirosis mengalami episode perdarahan varises.² Pada satu penelitian di Denpasar, dari 62 pasien sirosis hati didapatkan 27 (43,5%) dengan komplikasi perdarahan saluran makanan bagian atas (SMBA), terbanyak adalah karena pecahnya varises esophagus (60,8%).³ Saat ini meskipun dengan penanganan yang optimal 25 – 50% pasien akan meninggal setelah terjadi perdarahan pertama.²

Saat ini teori erosi pada patogenesis terjadinya perdarahan varises sudah mulai ditinggalkan. Teori yang banyak dianut saat ini adalah teori eksplosif. Yang menunjukkan penyebab utama perdarahan adalah adanya peningkatan tekanan hidrostatis yang berlebihan dari dalam varises akibat peningkatan dari tekanan vena porta.⁴ Salah satu hipotesis menjelaskan bahwa infeksi bakteri merupakan pencetus terjadinya perdarahan varises tersebut, dan infeksi bakteri juga dikaitkan dengan kegagalan dalam menghentikan perdarahan dan perdarahan berulang.⁵ Infeksi bakteri akan menghasilkan endotoksin, Endotoksin secara langsung dan melalui sitokin akan memacu pelepasan endotelin-1, suatu vasokonstriktor yang poten pada sel *stellate* hati, sehingga akan menimbulkan peningkatan tekanan porta dan diduga dapat mencetuskan terjadinya perdarahan varises.⁵

Infeksi bakteri ditemukan pada 30 – 60% pasien yang dirawat dengan sirosis hepatis. Komplikasi infeksi yang paling sering adalah peritonitis bakterial spontan, infeksi saluran kencing, infeksi saluran pernafasan, dan bakterimia. Perdarahan saluran cerna dihubungkan dengan adanya infeksi bakteri pada 66% pasien sirosis, mereka menjadi rentan terhadap infeksi bakteri karena adanya kerusakan barrier mukosa.⁶ Sayangnya infeksi bakteri yang terjadi hampir setengahnya asimtomatik.⁵ Oleh karena itu kita akan mengalami kesulitan dalam

mendeteksi adanya infeksi bakteri.

C reactive protein (CRP) saat ini banyak digunakan sebagai petanda adanya infeksi bakteri dan sepsis. Infeksi bakteri akan menimbulkan endotoksinemia. Endotoksinemia akan memacu respon fase akut dengan produksi berbagai sitokin proinflamasi. Pada keadaan inflamasi akan diproduksi beberapa sitokin yaitu IL-6, IL-1, dan TNF α . IL-6 merupakan stimulator hepatosit yang poten untuk produksi CRP, yang merupakan protein fase akut.⁷

Pada pasien sirosis hati, telah terjadi kerusakan struktur pada hati. Perubahan struktur hati tersebut akan menimbulkan perubahan kapasitas fungsi sintesis hati. Menurut Turgeon (2003),⁸ pada gangguan hati (*liver insufficiency*) akan terjadi penurunan sintesis dari protein fase akut. Dan pada gagal hati akan terjadi gagguan produksi CRP.⁹ Sebuah penelitian menunjukkan bahwa kadar rerata CRP pada pasien gangguan fungsi hati secara bermakna lebih rendah dibandingkan dengan pasien tanpa gangguan fungsi hati, pada keadaan adanya infeksi bakteri.¹⁰ Penelitian lain menunjukkan bahwa produksi CRP lebih tinggi pada pasien sirosis dibandingkan dengan kontrol sehat pada keadaan tidak adanya infeksi. Hal ini menunjukkan pada sirosis terjadi keadaan inflamasi kronis. Sedangkan kadar CRP yang lebih rendah pada pasien sirosis dibandingkan pasien yang tidak sirosis yang mengalami infeksi kemungkinan karena pasien sirosis memproduksi lebih sedikit CRP selama periode infeksi.¹¹ Berdasarkan hal tersebut maka CRP harus diinterpretasikan secara hati-hati pada pasien dengan penyakit hati untuk mendiagnosis dan monitor sepsis bakteri.

Namun hasil penelitian besar yang lain pada 864 pasien dengan penyakit kritis mendapatkan bahwa kadar CRP pada pasien sirosis yang terinfeksi sedikit lebih rendah daripada pasien non sirosis yang mengalami infeksi, namun perbedaan ini tidak bermakna. Juga tidak ditemukan adanya perbedaan kadar CRP dalam hubungannya dengan beratnya sirosis hati.¹²

Berdasarkan data diatas maka yang penting adalah melihat bagaimana hubungan antara CRP dengan IL-6, interleukin yang merupakan penginduksi utama dari sintesis CRP di hati pada keadaan inflamasi.¹³ Pada beberapa penelitian didapatkan korelasi yang bervariasi antara IL-6 dengan CRP. Pada penelitian oleh Heath *et al.*¹⁴ didapatkan korelasi sangat kuat pada kasus Pankreatitis akut ($r=0,73$; $p<0,001$) dan pada penelitian lain oleh Sheldon *et al.*¹⁵ didapatkan korelasi yang lemah pada pasien kritis yang dirawat diruangan intensif ($r=0,346$; $p < 0,001$). Namun data tentang hubungan antara IL-6 dengan CRP pada pasien sirosis hati saat ini belum ada yang dipublikasikan. Maka untuk menambah pengertian dari hasil penelitian yang bertentangan ini maka peneliti ingin mengadakan penelitian potong lintang analitik untuk mengetahui hubungan kadar IL-6 dan kadar CRP pada pasien sirosis hati yang mengalami perdarahan saluran makanan bagian atas.

Berdasarkan latar belakang diatas dapat dirumuskan masalah penelitian sebagai berikut yaitu: Apakah ada korelasi antara konsentrasi IL-6 dengan CRP pada pasien sirosis hati yang mengalami perdarahan SMBA, dan apakah korelasi antara konsentrasi IL-6 dengan CRP pada pasien sirosis hati yang mengalami perdarahan SMBA ditentukan oleh beratnya derajat kerusakan hati.

Berdasarkan uraian latarbelakang dan rumusan masalah di atas dapat dirumuskan tujuan penelitian sebagai berikut: Untuk mengetahui hubungan konsentrasi IL-6 dengan CRP pada pasien sirosis hati yang mengalami perdarahan SMBA dan Untuk mengetahui apakah hubungan konsentrasi IL-6 dengan CRP pada pasien sirosis hati yang mengalami perdarahan SMBA ditentukan oleh beratnya derajat kerusakan hati.

BAHAN DAN CARA

Rancangan penelitian ini adalah penelitian potong lintang analitik, dengan populasi target penelitian ini

adalah pasien sirosis hati di Bali. Populasi terjangkau adalah pasien sirosis hati rawat inap di Rumah Sakit Umum Pusat Sanglah Denpasar, sedang sampel penelitian adalah pasien sirosis hati rawat inap di Rumah Sakit Umum Pusat Sanglah yang memenuhi kriteria inklusi dan tidak terkena kriteria eksklusi. Sampel penelitian dipilih secara konsekutif terhadap pasien yang memenuhi kriteria inklusi dan tidak terkena kriteria eksklusi, sampai jumlah sampel yang diperlukan terpenuhi. Kriteria inklusi: 1) Usia diatas 12 tahun, 2) Pasien sirosis hati yang ditegakkan berdasarkan kriteria diagnosis standar yang dikeluarkan oleh *International Hepatology Informatic Group* (1994), 3) Mengalami perdarahan SMBA dalam 14 hari terakhir, 4) Bersedia ikut serta dalam penelitian ini yang dinyatakan dalam *informed consent*. Dengan kriteria eksklusi: 1) Pasien tidak kooperatif, 2) Hapatoma, 3) Pasien yang mendapat terapi preparat steroid dalam 2 minggu terakhir, 4) Pasien yang sedang mendapat terapi statin, dan 5) Pasien dengan laju filtrasi glomerulus Cockcroft-Gault $< 15 \text{ ml/mnt/1,73 m}^2$.

Sebagai Variabel tergantung pada penelitian ini adalah kadar CRP, Variabel bebas adalah kadar IL-6 pada pasien sirosis hati dan Derajat berat sirosis (*Child Turcotte Pugh score*) dan Variabel rambang: IL-1 dan TNF- α . Pemeriksaan IL-6 diperiksa dari contoh serum yang disimpan pada suhu -20°C . Pemeriksaan menggunakan teknik sandwich enzyme immunoassay, setelah dilakukan sentrifuge selama 15 menit, 1000 g. Deteksi kadar terendah 0,5 pg/mL. Pemeriksaan ini menggunakan Quintikine HS imunoassay kit yang diproduksi oleh R&D system Inc. 614 McKinley N.E. minneapolis, MN 55413 USA. *High sensitive CRP* diperiksa dengan teknik *immunometric assay*. Deteksi kadar terendah $< 0,2 \text{ mg/L}$.

Prosedur penelitian: Sebelum penelitian ini dimulai, peneliti mohon ijin kepada Direktur Utama dan Direktur Sumber Daya Manusia dari Rumah Sakit Umum Pusat Sanglah, dan menjalin kerjasama dengan

kepala ruangan Penyakit Dalam dan kepala instalasi gawat darurat. Sampel penelitian diambil secara konsekutif sampling. Pasien sirosis yang datang ke instalasi gawat darurat dan yang rawat inap diberi penjelasan tentang penelitian ini, bila bersedia kemudian menandatangani *informed consent*. Selanjutnya dilakukan pemeriksaan fisik serta diambil 10 ml darah vena untuk pemeriksaan IL-6 dan CRP.

Dari data yang terkumpul dilakukan analisis statistik sebagai berikut: uji normalitas *Shapiro-Wilk*, digunakan untuk menguji distribusi data penelitian, menggambarkan karakteristik umum, analisis diskriptif masing-masing variabel bebas dan variabel luar, analisis bivariat pada variabel bebas dan variabel tergantung dengan uji korelasi *Pearson* untuk menguji hipotesis 1, dan dilanjutkan dengan uji regresi linier untuk mendapatkan model regresinya. Analisis multivariat antara variabel tergantung dengan kedua variabel bebas dengan uji *Ancova*, untuk menguji hipotesis 2, Untuk menentukan beda rerata CRP berdasarkan derajat kerusakan hati dilakukan uji *Ancova* dan dilanjutkan dengan uji *post hoc Tamhane*. Tingkat kemaknaan yang ditetapkan pada penelitian ini: $p < 0,05$, dengan interval kepercayaan 95%, sesuai dengan $\alpha < 0,05$. Analisis data menggunakan program komputer

HASIL

Karakteristik sampel

Dalam penelitian ini diikuti 52 pasien sirosis hati sebagai sampel, yang telah memenuhi kriteria inklusi dan tidak terkena kriteria eksklusi. Dari 52 sampel didapatkan 39 orang (75%) laki-laki dan 13 orang (25%) perempuan. Usia termuda adalah 30 tahun dan tertua adalah 78 tahun, dengan distribusi umur hampir merata untuk masing-masing dekade. Sebagian besar sampel yang ikut dalam penelitian ini (57,7%), dengan derajat kerusakan hati yang berat (CTP: C). hanya 2 (3,8%) pasien yang memiliki derajat kerusakan hati yang ringan

(CTP: A) dan sisanya dengan derajat kerusakan hati yang sedang (CTP: B). Dari seluruh sampel didapatkan 7 (13,5%) pasien dengan ensefalopati hepatic dan 36 (69%) dengan ascites. Karakteristik dari sampel yang ikut dalam penelitian ini secara lengkap dapat dilihat pada tabel 1.

Kadar IL-6 dan CRP pada pasien sirosis hati dengan perdarahan SMBA

Dari pemeriksaan kadar IL-6 didapatkan nilai minimum 0,76 pg/mL dan nilai maksimum 160 pg/mL. dengan nilai rerata $28,29 \pm 34,6$ pg/mL. Pemeriksaan kadar CRP didapatkan nilai minimum 0,2 mg/L dan nilai maksimum 127 mg/L, dengan nilai rerata $17,17 \pm 28,80$ mg/L. Kadar rerata IL-6 dan CRP untuk masing-masing skor CTP dapat dilihat pada tabel 2.

Tabel 1. Data karakteristik penderita

Variabel	Kelompok CTP A Rerata \pm SB, median (minimum- maksimum)	Kelompok CTP B Rerata \pm SB, median (minimum- maksimum)	Kelompok CTP C Rerata \pm SB, median (minimum- maksimum)
Jumlah N (%)	2 (3,8)	20 (38,5)	30(57,7)
Umur (tahun)	50 (35-63)	49 (35-78)	52,2 (30-72)
Albumin (mg/dL)	$3,13 \pm 0,09$	$2,51 \pm 0,57$	$1,89 \pm 0,43$
Bilirubin (mg/dL)	$0,65 \pm 0,36$	$1,54 \pm 0,93$	$6,58 \pm 7,70$
Pemanjangan PPT (detik)	0,6 (0,0 – 1,3)	1,95 (0,0 – 10,6)	6,8 (3,0 – 27,1)
Ascites N (%)	0 (0)	9 (45)	27 (90)
Esefalopati Hepatik N (%)	0 (0)	0 (0)	7 (23,3)
SC (mg/dL)	$0,7 \pm 0,1$	$0,9 \pm 0,2$	$1,3 \pm 0,7$
Natrium (mmol/L)	$130,0 \pm 4,9$	$136,9 \pm 3,2$	$130,0 \pm 6,0$

Tabel 2. Kadar rerata IL-6 dan CRP berdasarkan skor CTP

Variabel	Kelompok	Kelompok	Kelompok
	CTPA	CTP B	CTP C
	Rerata ± SB	Rerata ± SB	Rerata ± SB
IL-6 (pg/mL)	4,46 ± 2,71	18,81 ± 27,68	36,21 ± 37,91
CRP (mg/L)	0,41 ± 0,25	4,77 ± 5,71	26,56 ± 34,94

Analisis hasil penelitian

Sebelum dilakukan uji statistik untuk menilai korelasi IL-6 dan CRP, terlebih dahulu dilakukan uji normalitas dengan analisis *Shapiro-Wilk*. Dari uji normalitas untuk kadar IL-6 dan CRP didapatkan nilai $p < 0,001$. Nilai $p < 0,05$ berarti sebaran data tidak normal. Untuk menormalkan sebaran data maka dilakukan transformasi data kadar IL-6 dan CRP dengan fungsi logaritma. Data hasil transformasi kemudian dilakukan uji normalitas kembali dan didapatkan nilai $p = 0,118$ untuk data transformasi log IL-6 dan nilai $p = 0,196$ untuk data transformasi log CRP, yang menunjukkan data hasil transformasi berdistribusi normal.

Hubungan antara IL-6 dan CRP

Karena data hasil transformasi memiliki sebaran yang normal, maka untuk melihat korelasi antara IL-6 dan CRP kemudian dilakukan uji korelasi Pearson. Dengan uji korelasi Pearson didapatkan korelasi positif yang kuat antara IL-6 dan CRP dengan $r = 0,610$; $p < 0,001$. Grafik *scatter* dari korelasi antara IL-6 dan CRP dapat dilihat pada gambar 1.

Untuk mengetahui model hubungan kadar IL-6 dalam memprediksi kadar CRP maka dilakukan uji regresi linier. Dari uji regresi linier didapatkan formula sebagai berikut: kadar CRP = $(0,427 \times \text{kadar IL-6}) + 5,085$

Pengaruh skor CTP terhadap kadar CRP

Untuk melihat pengaruh variabel skor CTP terhadap kadar CRP dilakukan uji Ancova. Setelah dilakukan analisis didapatkan perbedaan yang bermakna kadar CRP berdasarkan skor CTP, dengan $F=4,27$; $p=0,02$. Kemudian dilakukan analisis *Post Hoc Tamhane* untuk melihat kelompok mana saja yang memiliki perbedaan yang bermakna dari ketiga kelompok skor CTP. Hasil analisis *Post Hoc* dapat dilihat pada tabel 3. Dari hasil analisis *Post Hoc* ini tampak bahwa beda rerata pada semua kelompok berbeda secara bermakna. Hal ini menunjukkan bahwa skor CTP berhubungan dengan kadar CRP, dimana semakin berat derajat kerusakan hati maka semakin tinggi kadar CRP.

Tabel 3. Analisis *Post Hoc* variable skor CTP terhadap rerata kadar CRP

Kelompok		Beda rerata		
CTP (I)	CTP (II)	CRP	P	95% CI
A	B	-4,36	0,009	(-7,72) – (-0,99)
A	C	-26,15	0,001	(-42,32) – (-9,97)
B	C	-21,78	0,006	(-38,20) – (-5,37)

Pengaruh skor CTP terhadap korelasi IL-6 dengan CRP

Untuk melihat pengaruh skor CTP terhadap korelasi IL-6 dengan CRP dilakukan analisis multivariat Ancova. Dari hasil analisis multivariat Ancova tidak didapatkan efek independen yang bermakna dari variabel skor CTP terhadap kadar CRP ($F=2,33$; $p=0,108$).

Tabel 4. Hubungan variabel IL-6 dan skor CTP dengan kadar CRP

Variabel	F	P
IL-6	12,87	0,001*
Skor CTP	2,33	0,108

*Bermakna pada $p < 0,05$

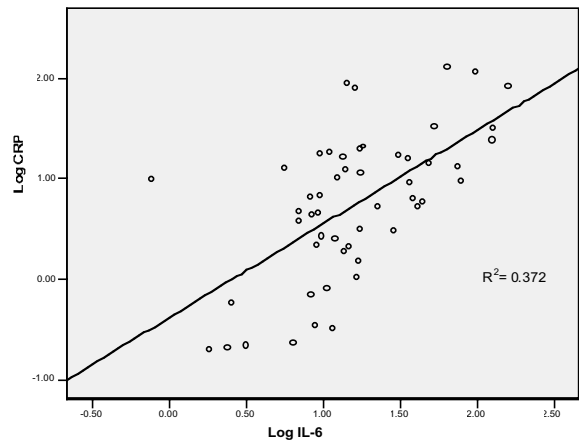
Pengaruh variabel lain terhadap kadar CRP

Untuk melihat apakah ada variabel-variabel lain yang berpengaruh terhadap kadar CRP selain IL-6, maka dilakukan analisis multivariat dengan uji Ancova. Sebelum dilakukan uji Ancova, terlebih dahulu dilakukan analisis bivariat dengan uji spearman untuk mengetahui variabel yang berkorelasi bermakna dengan CRP. Variabel yang memiliki korelasi yang bermakna dengan CRP kemudian dikakukan uji multivariat Ancova. Dari hasil uji multivariat Ancova hanya variabel IL-6 berpengaruh secara independen terhadap kadar CRP. Sedangkan variabel lain tidak ada yang memiliki pengaruh yang bermakna.

Tabel 5. Hubungan variabel-variabel prediktor terhadap kadar CRP

Variabel	F	P
IL-6	9,243	0,004*
Bilirubin total	0,058	0,812
WBC	0,609	0,114
Albumin	0,014	0,905
Serum kreatinin	3,154	0,083
Natrium serum	1,584	0,215
Protombin Time	0,390	0,536
INR	0,506	0,481

*Bermakna pada $p < 0,05$



Gambar 1. Hubungan antara IL-6 dan CRP pada sirosis hati dengan perdarahan SMBA

Grafik di atas menunjukkan hubungan antara IL-6 dan CRP, dimana pada grafik tersebut tampak hubungan yang kuat antara IL-6 dan CRP, dan hampir 37% nilai dari CRP ditentukan oleh IL-6.

PEMBAHASAN

Karakteristik sampel

Komplikasi utama dari sirosis hati yang memiliki morbiditas dan mortalitas yang tinggi adalah perdarahan varises. Dari seluruh sampel yang mengalami perdarahan pada penelitian ini paling banyak ditemukan dengan skor CTP C (57,7%) kemudian disusul CTP B (38,5%) dan hanya 2 (3,8%) pasien dengan CTP A. Hal ini sesuai dengan kepustakaan, dimana terjadinya komplikasi perdarahan akibat pecahnya varises pada sirosis hati meningkat seiring dengan beratnya derajat kerusakan hati serta akan diperberat oleh adanya proses infeksi/ inflamasi.⁵

Pada penelitian ini didapatkan konsentrasi CRP dan IL-6 yang semakin tinggi seiring dengan semakin beratnya derajat kerusakan hati. Hasil ini menunjukkan adanya infeksi/ proses inflamasi yang lebih berat pada pasien sirosis hati dengan skor CTP C. Hal ini sesuai

dengan kepustakaan yang menyebutkan adanya peningkatan risiko untuk mengalami infeksi bakteri, berkaitan dengan beratnya derajat gangguan fungsi hati, semakin berat derajat sirosis semakin tinggi risiko untuk mendapatkan infeksi. Risiko ini muncul karena adanya kelainan pada mekanisme pertahanan tubuh, yang meningkatkan risiko untuk infeksi, seperti kekurangan aktivitas bakterisidal dan opsonisasi, gangguan fungsi monosit, penekanan aktivitas fagosit dari sistem RES, kekurangan kemotaksis, dan rendahnya komplemen di serum.⁵

Peningkatan konsentrasi IL-6 pada CTP C diikuti oleh peningkatan konsentrasi CRP, hasil ini menunjukkan bahwa tidak terjadi gangguan produksi CRP di hati seiring dengan beratnya derajat kerusakan hati. Yang berarti bahwa hepatosit pada pasien sirosis masih berespon terhadap rangsangan IL-6 untuk memproduksi CRP. Hasil penelitian ini sesuai dengan hasil penelitian dari Bota *et al.*¹² yang meneliti kadar serum CRP dan Procalcitonin pada pasien sirosis dengan penyakit kritis. Pada penelitian tersebut tidak ditemukan adanya perbedaan bermakna produksi CRP pada pasien sirosis dan non sirosis.

Hubungan IL-6 dan CRP

C reactive protein merupakan reaktan fase akut yang diproduksi oleh hati,¹⁶ dibawah kendali IL-6, yang merupakan pengatur utama respon fase akut pada hepatosit manusia.⁷ Pada penelitian ini didapatkan korelasi positif yang kuat antara IL-6 dan CRP. Hasil ini sesuai dengan penelitian yang dilakukan oleh Sheldon *et al.*¹⁵ yang menemukan adanya korelasi IL-6 dengan CRP pada pasien yang dirawat di ruang intensif dengan $r = 0,346$; $p = 0,001$. Penelitian lain oleh Lin *et al.*¹⁷ juga mendapatkan hubungan yang bermakna antara IL-6 dan CRP pada pasien asma akut dengan $r = 0,36$; $p < 0,01$. Heinisch *et al.* juga mendapatkan korelasi yang bermakna antara IL-6 dan CRP pada pasien penyakit jantung koroner dengan $r = 0,4$; $p < 0,01$. Pada penelitian

oleh Heath *et al.*¹⁴ didapatkan korelasi sangat kuat pada kasus Pankreatitis akut ($r = 0,73$; $p < 0,001$). Meskipun penelitian ini dilakukan pada pasien dengan penyakit dasar yang berbeda dengan penelitian sebelumnya, hal tersebut tidak masalah. Karena yang ingin dilihat adalah respon hati dalam memproduksi CRP terhadap adanya rangsangan IL-6. Jadi apapun penyakit yang mendasari terjadinya proses inflamasi akan menghasilkan IL-6 yang selanjutnya akan mamacu produksi CRP di hati.

IL-6 merupakan penginduksi utama dari sintesis protein fase akut di hati, sedangkan IL-1 dan TNF- α hanya memegang peranan yang kecil.¹⁸ Berdasarkan hasil penelitian Castell *et al.*⁷ pada hepatosit manusia didapatkan bahwa IL-6 menstimulasi seluruh spektrum dari protein fase akut yang ditemukan pada keadaan inflamasi pada manusia, IL-1 dan TNF- α hanya memiliki efek yang moderat pada protein fase akut. Dan ini dengan kuat menunjukkan bahwa IL-6 memegang peranan kunci pada sintesis protein fase akut.

Adanya korelasi yang kuat antara IL-6 dan CRP pada penelitian ini sesuai dengan hasil dari penelitian-penelitian sebelumnya yang menyatakan bahwa IL-6 merupakan pengatur utama dari sintesis CRP di hati akibat adanya rangsangan endotoksin/ proses inflamasi. Dan pada penelitian ini juga tidak ditemukan adanya prediktor lain yang berpengaruh terhadap CRP selain IL-6.

Pengaruh skor CTP terhadap kadar CRP

Pada penelitian ini didapatkan adanya perbedaan yang bermakna dari kadar CRP pada CTP A, B dan CTP C, dimana kadar CRP cenderung meningkat seiring beratnya derajat kerusakan hati. Kadar IL-6 juga menunjukkan kecenderungan yang sama. Hasil penelitian ini sama dengan penelitian yang dilakukan oleh Gonzales *et al.*¹⁹ yang menemukan kadar IL-6 yang lebih tinggi pada sirosis stadium lanjut (CTP C). Kemungkinan karena pada sirosis stadium lanjut akan semakin mudah mengalami infeksi, dan infeksi yang

terjadi juga lebih berat sehingga respon inflamasi yang terjadi juga lebih berat.

Pengaruh dari skor CTP terhadap konsentrasi CRP tampaknya tidak berkaitan dengan kapasitas sintesis hati pada sirosis. Akan tetapi tampaknya lebih berhubungan dengan adanya risiko infeksi yang lebih tinggi pada skor CTP C. Adanya infeksi akan menghasilkan endotoksin yang akan merangsang IL-6 untuk memacu hepatosit untuk memproduksi CRP.

Pengaruh skor CTP terhadap korelasi IL-6 dan CRP

Dari hasil uji analisis tampak bahwa skor CTP tidak berpengaruh terhadap korelasi IL-6 dengan CRP. Hal ini berarti produksi CRP dibawah kendali IL-6 tidak dipengaruhi oleh beratnya derajat kerusakan hati. Dengan kata lain tidak ada penurunan produksi CRP seiring dengan meningkatnya derajat beratnya sirosis. Hasil ini bertentangan dengan hipotesis pada penelitian ini dan beberapa teori yang ada pada kepustakaan yang mengatakan pada gangguan fungsi hati akan terjadi penurunan kadar CRP.⁸⁻¹⁰ Melihat hasil penelitian ini, kemungkinan produksi CRP tidak tergantung dari jumlah hepatosit yang masih tersisa pada sirosis hati. Sebagaimana telah dijelaskan sebelumnya dari penelitian oleh Bota *et al.*¹² yang tidak menemukan adanya perbedaan bermakna produksi CRP pada pasien sirosis dan non sirosis. Juga penelitian oleh Park *et al.*²⁰ yang mendapatkan bahwa meskipun terjadi penurunan sintesis CRP pada pasien sirosis yang mengalami infeksi akut, tetapi produksi CRP masih tetap dipertahankan meskipun pada derajat kerusakan hati stadium lanjut. Hal ini menunjukkan bahwa pada sirosis, hepatosit yang tersisa masih cukup untuk memproduksi CRP bila ada rangsangan dari IL-6.

KESIMPULAN DAN SARAN

Kesimpulan

Dari hasil penelitian ini dapat diambil kesimpulan sebagai berikut:

1. Kadar rerata IL-6 dan CRP pada sirosis hati dengan perdarahan SMBA adalah tinggi (rerata IL-6: $28,29 \pm 34,6$ pg/L; rerata CRP: $17,17 \pm 28,80$ mg/L).
2. IL-6 berkorelasi positif kuat dengan CRP pada sirosis hati dengan perdarahan SMBA.
3. Hubungan konsentrasi IL-6 dengan CRP pada pasien sirosis hati yang mengalami perdarahan SMBA tidak ditentukan oleh beratnya derajat kerusakan hati.
4. Pada sirosis hati dengan perdarahan SMBA, semakin berat derajat kerusakan hati maka kadar CRP semakin tinggi.

Saran

1. CRP masih bisa digunakan sebagai petanda adanya infeksi pada pasien sirosis hati, karena produksi CRP masih adekuat pada sirosis hati.
2. Perlu dilakukan penelitian lebih lanjut dengan rancangan prospektif, sehingga bisa melihat hubungan IL-6 dan CRP yang *realtime*.

DAFTAR RUJUKAN

1. D'amico G, Garcia-Tsao G, Pagliaro L. Natural history and prognostic indicators of survival in cirrhosis: A systematic review of 118 studies. *Journal of Hepatology* 2006;44: 217-31.
2. Roberts LR, Kamath PS. Pathophysiology and treatment of variceal hemorrhage. *Mayo Clin Proc* 1996;71:973-983
3. Gayatri AAY, Suryadharma IGA, Purwadi N, Wibawa IDN. Peritonitis bakterial spontan pada sirosis hati dan beberapa faktor risiko yang berhubungan. Makalah Bebas Oral KOPAPDI XIII 5 – 9 Juli 2006, Palembang.

4. Bosch J, D'amico G, Garcia-Pagan JC. Portal hypertension and nonsurgical management. In: Schiff ER, Sorrell MF, Maddrey WC, editors. Schiff's diseases of the liver. 10th ed. Philadelphia: Lippincott Williams and Wilkins; 2007.p.419-83.
5. Thalheimer U, Triantos TK, Samonakis DN, Patch D, Burroughs AK. Infection, coagulation, and variceal bleeding in cirrhosis. *Gut* 2005;54:556-63.
6. Yang YY, Lin HC. Bacterial infections in patients with cirrhosis. *J Chin Med* 2005;68(10):447-51.
7. Heinrich PC, Castell JV, Andust T. Interleukin-6 and the acute phase response. *Biochem J* 1990;265:621-36.
8. Turgeon ML. Immunology and serology in laboratory medicine. 3rd ed. Missouri: Mosby; 2003.
9. Pepys MB, Hirschfield GM. C-Reactive protein: a critical update. *J Clin Invest* 2003;111: 1805-12.
10. Mackenzie I, Woodhouse J. C-reactive protein concentrations during bacteraemia: a comparison between patients with and without liver dysfunction. *Intensive Care Med* 2006;32:1344-51.
11. Droogh JM, Noppers IM, Tulleken JE, et al. Comment on meckenzie and woodhouse: CRP concentration during bacterimia: comparison between patients with and without liver disfungtion. *Intensive Care Med* 2007;33:561.
12. Bota DP, Nuffelen MV, Zakariah AN, Vincent JL. Serum levels of C-reactive protein and procalcitonin in critically ill patients with cirrhosis of the liver. *J Lab Clin Med* 205;146:347-51.
13. Whicher JT, Evans SW. Cytokines in disease. *Clin Chem* 1990;36(7):1269-81.
14. Heath DI, Cruickshank A, Gudgeon M, Jehanli A, Shenkin A, Imrie CW. Role of interleukin-6 in mediating the acute phase protein response and potential as an early means of severity assessment in acute pancreatitis. *Gut* 1993;34:41-5.
15. Sheldon J, Riches P, Gooding R, Soni N, Hobbs JR. C-reactive protein and its cytokine mediators in intensive-care patients. *Clin Chem* 1993;39:147-50.
16. Hurlimann J, Thorbecke GJ, Hochwald GM. The liver as the site of CRP formation [online]. Available from: www.jem.Org Accessed on September 27th 2007.
17. Lin RY, Trivino MR, Curry A, et al. Interleukin 6 and C-reactive protein levels in patients with acute allergic reactions: an emergency department-based study. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2001;87(5): 412-6.
18. Whicher JT, Evans SW. Cytokines in disease. *Clin Chem* 1990;36 (7):1269-81.
19. Gonzalez, JAG, Sierra CM, Ramos CR, et al. Implication of inflammation-related cytokines in the natural history of liver Cirrhosis. *Liver International* 2004;24:437-45.
20. Park WB, Lee K, Lee CS, et al. Production of C-reactive protein in Escherichia coli-infected patients with liver dysfunction due to liver cirrhosis. *Diagnostic Microbiology and Infectious Disease* 2005;(51):227-30.