

Artikel asli

## **HUBUNGAN C-REACTIVE PROTEIN DENGAN PEMANJANGAN PROTHROMBIN TIME PADA PASIEN SIROSIS HATI YANG MENGALAMI PERDARAHAN SALURAN MAKANAN BAGIAN ATAS**

IK Mariadi, IDN Wibawa, N Purwadi, IGA Suryadarma  
Divisi Gastroenterohapatologi, Bagian/SMF Ilmu Penyakit Dalam,  
Fakultas Kedokteran, Universitas Udayana  
Email: ketutmariadi@yahoo.com

### ABSTRACT

Bacterial infections are common complications in cirrhosis, and cause the systemic inflammation process. The nature of the relationship between gastrointestinal bleeding and infection in cirrhosis has not been clarified. Infection is associated with failure to control variceal bleeding and early variceal rebleeding in these patients. Bacterial infections, and particularly endotoxemia, have been shown to activate the coagulation system and generally to interfere with hemostasis. We performed cross-sectional analytic study in cirrhosis patients with upper gastrointestinal bleeding to assess whether there are any association between inflammation process (CRP) with defect in haemostatic system (prolongation in prothrombin time). Forty-nine patients were evaluated, 37 (75.5%) out of these were male and the rest were female. Nineteen out of this with inflammation process and 30 without inflammation process. Fourteen out of 19 patients (73.7%) in inflammation group have prolongation on prothrombin time and 12 out of 30 patients (40%) in non inflammation group have prolongation on prothrombin time. The difference of this proportion statistically significant (Chi-square test  $X^2$ : 5.29;  $p = 0.021$ ). The CRP also have positive correlation with prolongation in prothrombin time (Spearman correlation  $R = 0.390$ ;  $p = 0.006$ ). In conclusion there is significant association between CRP and prothrombin time in cirrhosis patients with upper gastrointestinal bleeding.

Keywords: inflammation, CRP, prothrombin time

### PENDAHULUAN

Infeksi bakteri merupakan komplikasi yang sering terjadi pada pasien sirosis dekompensata,<sup>1</sup> dan Infeksi bakteri ditemukan pada 30 – 60% pasien yang dirawat dengan sirosis hepatitis. 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,<sup>2</sup> dan telah diketahui bahwa hal ini dikaitkan dengan kegagalan dalam mengendalikan perdarahan yang terjadi. Sayangnya infeksi bakteri yang terjadi hampir

setengahnya asimtomatik.<sup>3</sup> Oleh karena itu kita akan mengalami kesulitan dalam mendeteksi adanya infeksi bakteri.

Creactiveprotein(CRP)saatini banyakdigunakan sebagai petanda adanya infeksi bakteri dan sepsis. Infeksi bakteri akan menimbulkan endotoksinemia. Endotoksinemia akan memacu respon fase akut dengan memproduksi berbagai sitokin proinflamasi. Pada keadaan inflamasi akan diproduksi beberapa sitokin yaitu IL-6, IL-1, dan TNF- $\alpha$ . Interleukin-6 merupakan stimulator hepatosit yang poten untuk produksi CRP, yang merupakan protein fase akut.<sup>4</sup>

C reactive protein merupakan reaktan fase akut yang diproduksi oleh hati dibawah kendali IL-6, yang merupakan pengatur utama respon fase akut pada hepatosit manusia.<sup>4,5</sup> CRP merupakan parameter dari aktivitas inflamasi. CRP paling menonjol diantara protein fase akut, karena perubahannya menunjukkan sensitivitas yang tinggi. Perubahan pada CRP paralel dengan proses inflamasi. CRP merupakan ukuran langsung dan kuantitatif dari reaksi fase akut. Akibat dari kinetiknya yang cepat maka ia dapat memberikan informasi yang adekuat dari situasi klinis yang aktual.<sup>6</sup>

Hubungan antara perdarahan saluran makanan dengan infeksi pada sirosis belum jelas. Diyakini bahwa infeksi terjadi setelah perdarahan saluran makanan.<sup>1</sup> Mereka menjadi rentan terhadap infeksi bakteri karena adanya kerusakan barier mukosa.<sup>2</sup> Hipotesis lain mengatakan bahwa perdarahan saluran makanan dapat dicetuskan oleh infeksi bakteri. Infeksi bakteri akan menghasilkan endotoksin yang akan mengaktifkan sistem koagulasi dan akan mempengaruhi sistem hemostasis. Pada pasien sirosis dekompensata, sering terjadi gangguan koagulasi yang terjadi sangat kompleks.<sup>7</sup>

Gangguan hemostasis sering ditemukan pada sirosis dekompensata dan terutama ditunjukkan dengan adanya pemanjangan dari waktu protombin (PT) dan trombositopenia. Untuk dapat melakukan evaluasi lengkap dari proses inisiasi clot, stabilisasi, dan lisis begitu juga dengan karakteristik struktural dari clot yang terbentuk dapat dievaluasi dengan thomboelastografi (TEG).<sup>1</sup> Namun pemeriksaan ini belum ada di Indonesia saat ini. Sehingga untuk evaluasi gangguan hemostasis yang terjadi kita gunakan pemanjangan dari PT. Dari penelitian didapatkan korelasi yang kuat antara parameter TEG dengan tes koagulasi rutin seperti PT.<sup>1</sup> Namun hubungan dari inflamasi dengan sistem hemostasis belum banyak diteliti pada sirosis. Oleh karena itu, maka kami akan melakukan penelitian potong lintang analitik untuk mengetahui hubungan antara CRP dengan pemanjangan PT pada pasien sirosis yang mengalami perdarahan saluran makanan

bagian atas. Dengan diketahui hubungan antara respon inflamasi dengan gangguan sistem hemostasis maka dapat dilakukan pendekatan terapi untuk mengurangi reaksi inflamasi sehingga dapat memperbaiki gangguan sistem hemostasis pada pasien sirosis hati yang mengalami perdarahan saluran makanan bagian atas.

## BAHAN DAN CARA

Sampel pada penelitian ini adalah pasien sirosis hati yang mengalami perdarahan saluran makanan bagian atas yang datang ke Rumah Sakit Umum Sanglah dari bulan Januari – Juni 2008, dengan teknik konsekutif. Setelah mengisi *informed consent* mereka dilakukan anamnesis, pemeriksaan fisik dan pemeriksaan penunjang.

Diagnosis sirosis hati berdasarkan kriteria diagnosis standar yang dikeluarkan oleh International Hepatology Informatics Group (1994), yaitu secara klinis didapatkan tanda-tanda sirosis, seperti adanya varises esophagus, splenomegali, (dan atau perubahan darah tepi yang sesuai dengan hipersplenisme), asites, hepatosplenomegali, *muscle wasting*, perubahan dermovaskuler pada sirosis seperti *spider angioma*, pada pemeriksaan ultrasonografi didapatkan tanda yang menyokong sirosis seperti adanya nodulasi pada parenkim hati, asites, splenomegali, atau perubahan vaskuler akibat sirosis.<sup>8</sup>

Perdarahan saluran makan bagian atas yaitu hilangnya darah ke dalam lumen saluran cerna dari berbagai lokasi antara esofagus atas sampai duodenum pada ligamentum Treitz. Dibedakan menjadi perdarahan varises dan non varises. Dengan manifestasi klinis hematemesis, melena, dan hematochezia.<sup>9</sup>

Pemeriksaan proses inflamasi dilakukan dengan melakukan pemeriksaan hsCRP pada semua sampel. Kadar CRP serum pada populasi manusia normal dengan median 0,8 mg/l (rentang interkuartil 0,3 – 1,7 mg/l) dan kadar dibawah 10 mg/l pada 99% sampel normal. Kadar diatas nilai ini adalah tidak normal dan menunjukkan adanya proses penyakit.<sup>10</sup> Mereka

yang memiliki kadar CRP < 10 mg/l dimasukkan ke dalam kelompok normal (tanpa proses inflamasi), sedangkan kelompok yang mengalami proses inflamasi jika kadar CRP lebih besar atau sama dengan 10 mg/l. Pemeriksaan proses hemostasis dilakukan dengan memeriksa pemanjangan dari *prothrombin time*, INR dan trombosit.

Semua data dianalisis dengan menggunakan program komputer. Untuk membandingkan data dasar dilakukan uji Chi square untuk data nominal dan uji student t-test untuk data numerik. Untuk melihat adanya hubungan antara proses inflamasi (CRP) dengan pemanjangan PT dilakukan Uji Chi square. Untuk melihat besar dan arah hubungan CRP dengan pemanjangan PT dilakukan uji korelasi Spearman.<sup>11</sup>

## HASIL

Sampel pada penelitian ini adalah pasien sirosis hati yang mengalami perdarahan saluran makanan bagian atas yang datang ke Rumah Sakit Umum Sanglah dari Bulan Januari – Juni 2008. Dalam kurun waktu tersebut didapatkan 49 pasien sirosis yang mengalami perdarahan saluran makanan bagian atas. Dari 49 pasien, 12 (24,5%) perempuan dan 37 (75,5%) laki-laki. Sebagian besar dengan pekerjaan sebagai petani. Karakteristik data dasar disajikan pada Tabel 1.

Pada tabel 2 tampak 14 orang (73,7%) dari kelompok pasien inflamasi mengalami pemanjangan PT, sedangkan hanya 12 orang (40%) dari kelompok pasien yang tidak inflamasi mengalami pemanjangan PT, dan dari hasil uji statistik dengan Uji Chi Square didapatkan  $X^2: 5,29; p = 0,02$ .

Untuk melihat besarnya hubungan antara inflamasi dengan pemanjangan PT maka dilakukan uji korelasi Spearman. Dari uji korelasi Spearman didapatkan korelasi positif yang bermakna antara CRP dengan pemanjangan PT, dengan  $R = 0,390; p < 0,01$ .

Tabel 1. Karakteristik data dasar pasien sirosis hati yang mengalami perdarahan SMBA

Variabel	Kelompok inflamasi (n = 19)	Kelompok non inflamasi (n = 30)
Umur (rerata ± SD)	50,74 ± 12,4	52 ± 13,2
Jenis kelamin (L/P)	(16/3)	(21/9)
WBC (rerata ± SD)*	10,83 ± 6,0	7,29 ± 3,0
HB (rerata ± SD)	8,30 ± 3,49	7,75 ± 2,2
PLT (rerata ± SD)	178,5 ± 212,3	116,9 ± 76,9
AST (rerata ± SD)	109,60 ± 135,5	78,46 ± 141,6
ALT (rerata ± SD)	52,73 ± 53,2	42,24 ± 42,56
ALP (rerata ± SD)	106,15 ± 115,5	98,00 ± 102,6
Albumin (rerata ± SD)*	1,98 ± 0,6	2,35 ± 0,55
EH n (%)	2 (10%)	2 (6%)
Asites n (%)*	16 (84%)	17 (57%)
CTP (B/C)*	(4/15)	(19/11)
INR (rerata ± SD)*	1,81 ± 0,57	1,41 ± 0,34
SC (rerata ± SD)*	1,41 ± 0,80	0,94 ± 0,24

\*berbeda bermakna secara statistik

Tabel 2. Tabel silang antara keadaan inflamasi dengan pemanjangan PT

		Pemanjangan PT		Jumlah
		(-)	(+)	
Inflamasi	(-)	18	12	30
	(+)	5	14	19

$X^2: 5,29; p = 0,02$

## DISKUSI

Pada penelitian ini didapatkan hubungan yang bermakna antara CRP dan pemanjangan PT pada pasien sirosis hati yang mengalami perdarahan saluran makanan bagian atas. Hasil penelitian ini sesuai dengan hipotesis sebelumnya yang menyatakan bahwa adanya infeksi bakteri/inflamasi akan mengganggu sistem hemostasis, yang dalam hal ini akan menyebabkan pemanjangan dari PT.

Penelitian lain oleh Papatheodoridis, dkk. mendapatkan bahwa infeksi bakteri sering mengganggu hemostasis pada pasien sirosis dekompensata. Sehingga infeksi akan mempunyai peranan penting dalam gangguan perdarahan pada sirosis.<sup>1</sup> Namun pada penelitian kami, tidak ditentukan apakah ada infeksi atau tidak. Dalam penelitian ini hanya melihat hubungan antara inflamasi dan gangguan hemostasis, tanpa memandang penyebab dari keadaan inflamasi tersebut. Berdasarkan hasil penelitian kami ini, apapun penyebab proses inflamasi akan berhubungan dengan pemanjangan dari PT.

Gangguan hemostasis yang berhubungan dengan inflamasi pada penelitian ini dapat menjelaskan setidaknya bagian kecil dari hubungan antara kegagalan dalam mengendalikan perdarahan atau perdarahan ulang dini dengan infeksi bakteri. Dari penelitian lain didapatkan bahwa endotoksin yang dilepaskan pada infeksi bakteri dapat menyebabkan peningkatan tekanan portal dengan pelepasan endotelin-1 dan nitric oxide.<sup>3</sup>

#### KESIMPULAN

Terdapat hubungan yang bermakna antara CRP dan pemanjangan PT pada pasien sirosis hati yang mengalami perdarahan saluran makanan bagian atas.

#### DAFTAR RUJUKAN

1. Papatheodoridis GP, Patch D, Webster GJM, Brooker J, Barnes E, Burroughs AK. Infection and hemostasis in decompensated cirrhosis: a prospective study using thrombelastography. *Hepatology* 1999;29:1085-90.
2. Yang YY, Lin HC. Bacterial infections in patients with cirrhosis. *J Chin Med* 2005;68(10):447-51.
3. Goulis J. Bacterial infection in the pathogenesis of variceal bleeding. Is there any role for antibiotic prophylaxis in the cirrhotic patient. *Annals of Gastroenterology* 2001;14(3):205-11.
4. Heinrich PC, Castell JV, Andust T. Interleukin-6 and the acute phase response. *Biochem J* 1990;265:621-36.
5. Hurlimann J, Thorbecke GJ, Hochwald GM. The liver as the site of CRP formation. Available from: [www.jem.org](http://www.jem.org). Accessed on: 27<sup>th</sup> September 2007.
6. Turgeon ML. Immunology and serology in laboratory medicine. 3<sup>rd</sup> ed. Missouri: Mosby; 2003.p.51-65.
7. Thalheimer U, Triantos TK, Samonakis DN, Patch D, Burroughs AK. Infection, coagulation, and variceal bleeding in cirrhosis. *Gut* 2005;54: 556-63.
8. Carroll ML, Sherlock S, Tygstrup N, Zetterman RV. Disease of the liver and biliary track. Standardization of nomenclature, diagnostic criteria, and prognosis. New York: Raven Press Ltd; 1994.p.61-8.
9. Jutabha R, Jensen DM. Acute upper gastrointestinal bleeding. In: Friedmen SL, McQuaid KR, Grendell JH, editors. *Current diagnosis and treatment in Gastroenterology*. 2<sup>nd</sup> ed. Boston: McGraw Hill; 2003.p.53-69.
10. Pepys MB, Hirschfield GM. C-reactive protein: a critical update. *J Clin Invest* 2003;111: 1805-12.
11. Dahlan MS. Seri evident base medicine 2. Besar sampel dalam penelitian kedokteran dan kesehatan. Jakarta: Arkans; 2005.p.19-70.