

Artikel asli

## **FAKTOR RISIKO TERKAIT PERDARAHAN VARISES ESOFAGUS BERULANG PADA PENDERITA SIROSIS HATI**

Amie Vidyani, Denny Vianto, Budi W, Ulfa Kholili, Umami Maimunah, Titong Sugihartono, Herry Purbayu, Poernomo Boedi Setiawan, Iswan A Nusi, Pangestu Adi  
Divisi Gastroentero-Hepatologi, Departemen Ilmu Penyakit Dalam  
Universitas Airlangga/RS Dr Soetomo, Surabaya  
Email: amie\_vidyani@yahoo.co.id

### **ABSTRACT**

Recurrent esophageal varices bleeding in liver cirrhosis increase the morbidity and mortality. 50 – 60% patients with Esophageal Varricess (EV) will experience recurrent bleeding, 30% or one third of them will experience recurrent bleeding one year after diagnosis of EV. Mostly recurrent bleeding will be found at 6 weeks until 6 months after the first bleeding. Prevention of recurrent bleeding is important for survival. The aim of this research to know the risk factors of recurrent EV bleeding in liver cirrhotic patients and the onset of recurrent bleeding after the first endoscopy. This is a cross sectional study. Thirty five decompensated liver cirrhosis patients that fulfill the inclusion and exclusion criteria participated in this study. After the first endoscopy, the risk factors are written, consist of sex, age, ascites, degree of varices, history of LVE/STE the severity of liver disease, and history of consuming gastric irritating drugs. The patients followed for six months to evaluated the occurrence of recurrent bleeding. We used Pearson Chi-Square test for statistic analysis (significant if  $p < 0.05$ ). SPSS 17 were used to statistic calculation. Statistic analytical showed significant correlation ( $p = 0.006$ ; OR = 8.889; CI: 1.803 – 43.820). On the other hand sex, age, degree of EV, history of STE/LVE showed non significant correlation. The main risk factor of recurrent EV in liver cirrhosis is the severity of liver disease.

Keywords: Esophageal varices, recurrent bleeding, the severity of liver disease

### **PENDAHULUAN**

Sirosis Hati (SH) adalah suatu keadaan patologis yang menggambarkan stadium akhir fibrosis hepatic yang berlangsung progresif yang ditandai dengan distorsi dari arsitektur hepar dan pembentukan nodulus regeneratif.<sup>1</sup> Pada perjalanannya, peningkatan tekanan portal dan penurunan fungsi hati, mengakibatkan bertambahnya komplikasi-komplikasi seperti asites, perdarahan saluran cerna, ensefalopati dan ikterus. Timbulnya komplikasi-komplikasi ini menandai terjadinya pergantian dari fase kompensasi menjadi dekompensasi. Secara progresif mungkin terjadi terjadi peningkatan beberapa komplikasi seperti

perdarahan berulang, kerusakan ginjal yang ditandai dengan adanya asites, sindroma hepatorenal dan sepsis (peritonitis bakteri spontan).

Tingkat morbiditas dan mortalitas meningkat pada kasus perdarahan berulang penderita sirosis hati dengan varises esofagus.<sup>2</sup> Sekitar 50 – 60% penderita sirosis hati dengan varises esofagus akan mengalami perdarahan bermakna secara klinis dan 30% atau 1/3 dari penderita tersebut akan mengalami perdarahan dalam waktu 1 tahun setelah terdiagnosis varises esofagus.<sup>3</sup> Tingkat mortalitas dari episode pertama perdarahan varises berkisar antara 17 – 57% dimana 2/3 dari penderita yang selamat akan mengalami perdarahan ulang dalam

enam bulan berikutnya bila tidak mendapat terapi ( $\beta$ -blocker atau endoskopi terapeutik). Dilaporkan juga mortalitas episode perdarahan VE sekitar 30 – 50% dimana 60% terjadi saat perdarahan berulang dan 30% saat awal perdarahan.<sup>4</sup>

Risiko untuk terjadinya perdarahan berulang paling tinggi pada 6 minggu pertama dan tetap tinggi sampai 6 bulan pertama setelah perdarahan awal. Faktor risiko yang mempengaruhi timbulnya perdarahan berulang pada VE adalah jenis kelamin, usia, adanya asites, derajat varises, tingkat keparahan penyakit hati, dan riwayat ligasi atau skleroterapi sebelumnya.<sup>1,6</sup> Ligasi varises endoskopi juga menunjukkan angka keberhasilan yang bermakna sekitar 80 – 90% untuk mengontrol perdarahan VE dengan komplikasi yang sedikit.<sup>2</sup>

Tujuan daripada penelitian ini adalah untuk mengetahui faktor apa saja yang menjadi faktor risiko timbulnya perdarahan varises esofagus berulang pada penderita sirosis hati. Diharapkan dengan mengetahui faktor-faktor risiko yang dapat menyebabkan perdarahan berulang maka dapat dilakukan pencegahan seoptimal mungkin untuk meminimalkan terjadinya perdarahan berulang.

## BAHAN DAN CARA

Sampel pada penelitian ini adalah total penderita SH yang menjalani rawat inap di Ruang Rawat Inap Medik Penyakit Dalam RSUD Dr Soetomo Surabaya selama 6 bulan, yang memenuhi kriteria inklusi dan eksklusi.

Kriteria inklusi pada penelitian ini adalah: (1). Memenuhi kriteria diagnosis klinis SH dekompensata yang ditegakkan berdasarkan gejala klinis, laboratorium dan dengan atau pemeriksaan USG dengan keluhan hematemesis dan atau melena, (2). Usia lebih dari 18 tahun, (3). Bersedia dilakukan pemeriksaan serta menandatangani *informed consent*.

Diagnosis SH dibuat berdasarkan kriteria Soedjono dan Soebandiri tahun 1973, yaitu bila ditemukan 5 dari 7 keadaan berikut: eritema palmaris, spider nevi, vena kolateral atau varises esofagus, asites dengan atau tanpa edema, splenomegali, hematemesis dan melena, rasio albumin dan globulin terbalik dan ditunjang konformasi pemeriksaan USG abdomen. SH Dekompensata adalah pasien SH yang memenuhi kriteria Child B dan C. Sistem skoring untuk menilai prognosis hati kronis yang terdiri dari lima komponen variabel yang dipilih secara empirik, yaitu asites, ensefalopati, serum albumin, serum bilirubin dan PPT. Skor CTP biasa kita sebut sebagai Child.

Pembagian besarnya varises esofagus menurut konsensus nasional perkumpulan Gastroenterologi Indonesia tahun 2007 dan berdasarkan *guidelines* tahun 2006 untuk menentukan derajat besarnya varises metode yang paling sederhana adalah dengan membaginya kedalam 3 tingkatan (*grade*), yaitu:<sup>5</sup> (1). Tingkat 1: varises yang kolaps jika esofagus dikembangkan dengan udara. (2). Tingkat 2: varises antara tingkat 1 dan 3. (3). Tingkat 3: varises yang cukup besar untuk menutup lumen.

Kriteria eksklusi pada penelitian ini adalah: (1). Penderita tidak kooperatif, (2). Tidak bisa membaca atau menulis (karena harus mengisi kuesioner), (3). Penderita SH kompensata, (4). Tidak bersedia mengisi atau menandatangani *informed consent*, (5). Mengalami komplikasi sindroma hepatorenal, mengalami komplikasi Peritonitis Bakterial Spontan (PBS), keganasan hepatoseluler, hipertensi portal non sirosis hepatis, (6). Minum obat-obat bersifat mengiritasi lambung (misalkan: *non-steroid antiinflammatory drugs/NSAID*).

Perdarahan berulang adalah apabila penderita sudah pernah mengalami beberapa kali (> 1 kali) perdarahan (hematemesis dan/ melena) sebelum masuk rumah sakit. Perdarahan varises esofagus

berulang adalah terjadinya hematemesis atau melena baru setelah periode 48 jam atau lebih dari waktu nol, atau dihitung sejak 24 jam pada saat vital stabil dan hematokrit/hemoglobin setelah episode perdarahan akut.<sup>4</sup>

Penderita SH dekompensata yang mengalami hematemesis-melena yang memenuhi kriteria inklusi dan eksklusi setelah menandatangani *informed consent* kemudian dilakukan pemeriksaan fisik dan pemeriksaan penunjang, dan dilakukan endoskopi yang pertama. Faktor-faktor risiko untuk terjadinya perdarahan berulang dicatat, yaitu jenis kelamin, usia, adanya asites, derajat varises, tingkat keparahan penyakit hati, dan riwayat ligasi atau skleroterapi sebelumnya. Kemudian pasien dievaluasi selama 6 bulan untuk melihat apakah terjadi perdarahan ulang, jika terjadi perdarahan ulang dilakukan endoskopi kedua.

Analisis statistik dengan uji Pearson Chi-Square, dinyatakan bermakna bila  $p < 0,05$ . Penghitungan statistik menggunakan perangkat lunak SPSS 17.

## HASIL

Dalam kurun waktu tahun 2008 – 2009 (selama 6 bulan), tercatat 35 total penderita sirosis hati yang mengalami hematemesis dan atau melena yang menjalani rawat inap medik Penyakit Dalam RSUD Dr Soetomo yang memenuhi kriteria inklusi untuk penelitian ini.

Dari 35 subyek penelitian dengan berbagai kelompok jenis kelamin, umur, derajat VE, riwayat tindakan STE/LVE dan tingkat keparahan penyakit hati (CTP), masing-masing dibuat sebagai skala nominal dikotomi. Masing-masing variabel dianalisis hubungannya dengan timbulnya perdarahan VE berulang. Hubungan ini dianalisis dengan menggunakan uji Pearson Chi-Square dengan hasil tampak pada Tabel 2 berikut.

Tabel 1. Karakteristik penderita SH peserta penelitian

Variabel	Frekuensi	Persentase
Umur (tahun)		
30 – 39	2	5,7 %
40 – 49	13	37,1 %
50 – 59	10	28,6 %
60 – 69	7	20 %
≥ 70	3	8,6 %
Jenis kelamin		
Laki-laki	30	85,7 %
Perempuan	5	14,3 %
Hepatitis virus		
Negatif	17	48,6 %
HbsAg (positif)	11	31,4 %
Anti HCV	7	20 %
Kadar Albumin		
> 3,5 g/dl	2	5,7 %
3,0 – 3,5 g/dl	12	34,3 %
< 3,0 g/dl	21	60 %
Kadar bilirubin		
< 2,0 mg/dl	28	80 %
2,0 – 3,0 mg/dl	5	14,3 %
> 3,0 mg/dl	2	5,7 %
Derajat fungsi hati (CTP/Child)		
CTP B	19	54,3 %
CTP C	16	45,7 %

Variabel tingkat keparahan hati (CTP/Child) memberikan hasil yang bermakna atau terdapat hubungan antara tingkat keparahan hati (Child C) dengan perdarahan VE berulang pada penderita SH ( $p = 0,006$ ; OR 8,889; CI: 1,803 – 43,820) artinya secara klinis tingkat keparahan penyakit berat (Child C) mempunyai risiko perdarahan VE berulang 8,889

Tabel 2. Pola karakteristik sampel dan analisis univariat tiap variabel

Variabel	Perdarahan VE berulang		P	OR (CI 95 %)
	Ada	Tidak		
Jenis kelamin:				
Laki- laki	10	20	0,337	0,333 (0,0048 – 2,328)
Perempuan	3	2		
Umur				
< 50 Tahun	7	8	0,481	2,042 (0,506 – 8,231)
≥ 50 Tahun	6	14		
Derajat VE				
Grade 1	1	8	0,109	0,146 (0,016 – 1,339)
Grade 2 – 3	12	14		
Tindakan STE/LVE				
Tidak	8	8	0,179	2,800 (0,680 – 11,530)
Ada	5	14		
Tingkat keparahan hati				
CTP B	3	16	0,006*	8,889 (1,803 – 43,820)
CTP C	10	6		

Keterangan : OR= Odds Ratio, \*p bermakna bila < 0,05, CI = Confidence Interval

kali lebih besar dibandingkan dengan penderita dengan tingkat keparahan hati yang lebih ringan (Child B), sedangkan untuk variabel jenis kelamin, umur, derajat VE dan riwayat tindakan STE/LVE tidak memberikan hasil yang bermakna.

Pada penelitian ini didapatkan waktu munculnya perdarahan VE berulang setelah 35 – 180 hari dengan rerata 121 hari. Berdasarkan derajat VE, perdarahan berulang pada derajat VE grade 1 muncul pada rerata hari ke-180, sedangkan untuk grade 2 – 3 lebih cepat terjadi perdarahan VE berulang yaitu rerata pada hari ke-116. Perdarahan VE berulang pada penderita SH yang tanpa tindakan STE/LVE muncul pada rerata hari ke-119, sedangkan dengan tindakan STE/LVE didapatkan waktu munculnya perdarahan VE berulang lebih lambat yaitu rerata ke-124.

## PEMBAHASAN

Pada penelitian ini dari 35 penderita SH didapatkan hasil perbandingan laki-laki 30 (85,7%) dan perempuan 5 (14,3%) adalah 6 : 1, dengan rerata umur penderita yang mengalami perdarahan VE berulang adalah 50 tahun dengan rentang umur 36 – 64 tahun. Hasil ini tidak berbeda jauh dari penelitian yang dilakukan Purwati tahun 2007 pada 86 penderita SH di RSUD Dr Soetomo didapatkan hasil perbandingan laki-laki dan perempuan 3,1 : 1 dan umur terbanyak pada kelompok umur 50 – 59 tahun.<sup>6</sup>

Didapatkan distribusi perdarahan VE berulang pada penderita SH sebanyak 7 orang dari 15 orang pada kelompok umur < 50 tahun (46,7%) dan didapatkan 6 dari 20 penderita pada kelompok umur ≥ 50 tahun (30%) yang terjadi perdarahan

VE berulang. Dengan  $p = 0,481$  dapat disimpulkan bahwa tidak ada hubungan antara umur  $\geq 50$  tahun dengan perdarahan VE berulang pada penderita SH. Jika dibedakan menurut jenis kelamin didapatkan laki-laki sebanyak 10 dari 30 penderita (33,3%) dan didapatkan 3 dari 5 penderita jenis kelamin perempuan (60%).

Berdasarkan derajat varises, pada penelitian ini didapatkan Perdarahan VE berulang pada penderita SH dengan derajat VE *grade* 1 sebanyak 1 dari 9 penderita (11,1%) dan didapatkan 12 dari 26 penderita pada derajat VE *grade* 2 – 3 (46,2%). Perdarahan VE berulang pada penderita SH dengan riwayat tindakan STE/LVE sebanyak 5 dari 19 penderita (26,3%) dan didapatkan 8 dari 16 penderita pada riwayat tanpa tindakan STE/LVE (50%). Perdarahan VE berulang pada penderita SH dengan tingkat keparahan hati CTP C sebanyak 10 dari 16 penderita (62,5%) dan didapatkan 3 dari 19 penderita pada CTP B (15,8%).

Faktor risiko terjadinya perdarahan berulang dianalisis secara statistik ternyata didapatkan variabel tingkat keparahan penyakit hati (CTP/Child) memberikan hasil yang bermakna atau terdapat hubungan antara tingkat keparahan penyakit hati (Child C) dengan perdarahan VE berulang pada penderita SH, dengan  $p = 0,006$  dan OR 8,889 (95% CI : 1,803 – 43,820) dapat disimpulkan bahwa terdapat hubungan antara tingkat keparahan hati (Child C) dengan perdarahan VE berulang pada penderita SH. Artinya secara klinis tingkat keparahan penyakit hati berat (Child C) mempunyai risiko perdarahan VE berulang 8,889 kali lebih besar dibandingkan dengan penderita dengan tingkat keparahan penyakit hati lebih ringan (Child B). Sedangkan faktor risiko yang lain tidak menunjukkan hubungan yang bermakna (Tabel 2).

Penelitian yang dilakukan Zaman, dkk. pada studi di Institutional Review Board of Oregon Health Science University, Portland selama 6 bulan tahun 1999 didapatkan tingkat keparahan penyakit

hati yang berat (Child C) berhubungan dengan perdarahan VE berulang pada penderita SH didapatkan  $p = 0,03$  dengan OR 2,75 95% CI : 1,32 – 5,75 dan terdapat peningkatan risiko perdarahan 2,75 kali lebih besar. Benedeto, dkk.<sup>3</sup> juga melaporkan pada suatu studi *prospective* di Clinic for Gastroenterology and Hepatology, Clinical Center Nis, Singapore. Faktor-faktor yang berhubungan secara bermakna dengan tingkat keparahan penyakit hati adalah serum bilirubin, serum albumin, asites, enselepati hepatic, *Partial Thromboplastin Time* (PPT).

Banyak studi telah memperlihatkan bahwa risiko perdarahan varises meningkat sesuai ukuran varises.<sup>5</sup> Dalam penelitian retrospektif di Jepang (The Japanese Research Society Portal Hipertension), Beppu, dkk.<sup>7</sup> dan kawan-kawan menunjukkan bahwa 80% penderita yang mempunyai varises kebiruan (*blue varices*) atau bintik kemerahan (*cherry red spots*) ternyata mengalami perdarahan varises. Hal ini menimbulkan dugaan bahwa keduanya merupakan prediktor penting untuk terjadinya perdarahan VE pada sirosis. Namun dalam penelitian ini antara ukuran varises dan risiko perdarahan berulang didapatkan hubungan yang tidak bermakna ( $p = 0,109$  dan OR 0,146 (95% CI: 0,016 – 1,339)). Apabila penelitian ini dilaksanakan dengan jumlah sampel yang lebih besar kemungkinan akan mendapatkan hasil yang lebih bermakna.

Waktu munculnya perdarahan VE berulang pada penelitian ini adalah setelah 35 – 180 hari dengan rerata 121 hari. Berdasarkan derajat VE, perdarahan berulang pada derajat VE *grade* 1 muncul pada rerata hari ke-180, sedangkan untuk *grade* 2-3 lebih cepat terjadi perdarahan VE berulang yaitu rerata pada hari ke-116. Perdarahan VE berulang pada penderita SH yang tanpa tindakan STE/LVE muncul pada rerata hari ke-119, sedangkan dengan tindakan STE/LVE didapatkan waktu munculnya perdarahan VE berulang lebih lambat yaitu rerata ke-124.

Penelitian yang dilakukan oleh Ismail, dkk.<sup>8</sup> didapatkan 25 – 35% penderita SH dengan VE yang luas akan terjadi perdarahan berulang, umumnya terjadi pada tahun pertama setelah terjadi varises dan menurun setelah melewati tahun pertama. Dilaporkan juga mortalitas episode perdarahan VE sekitar 30 – 50 % dimana 60% terjadi saat perdarahan.<sup>4</sup> Risiko untuk terjadinya perdarahan varises berulang paling tinggi pada 6 minggu pertama sampai 6 bulan setelah perdarahan awal.<sup>1,8</sup>

### KESIMPULAN

Dari analisis statistik didapatkan hasil yang bermakna atau terdapat hubungan antara tingkat keparahan penyakit hati (Child C > Child B) dengan perdarahan VE berulang pada penderita SH dengan  $p = 0,006$ ; OR: 8,889; CI: 1,803 – 43,820. Sehingga tingkat keparahan penyakit hati (CTP/Child) merupakan faktor risiko utama perdarahan VE berulang dengan mempunyai risiko perdarahan 8,889 kali lebih besar Child C dibandingkan dengan Child B. Sedangkan jenis kelamin, umur, derajat VE dan riwayat tindakan STE/LVE tidak menunjukkan hubungan yang bermakna.

### DAFTAR RUJUKAN

1. Sherlock S, Dooley J. The portal venous system and portal hypertension. In: Sherlock S, editor. *Disease of the liver and biliary system*. 11<sup>th</sup> ed. Paris: Blackwell Publishing; 2002.p.147-86.
2. Krige J, Urda K, Kotze. Variceal recurrence, rebleeding, and survival after endoscopic injection sclerotherapy in 287 alcoholic cirrhotic patients with bleeding esophageal varices. *J Ann Surg* 2006;244(5):764-70.
3. Benedeto D, Nagorni A, Bjelakov G. Predictive factors of bleeding from esophageal varices in patient with liver cirrhosis and

portal hypertension. *Facta Universitatis. J Medicine and Biology* 2006;13(1):164-7.

4. De Franchis R. Evolving concensus in portal hypertension report of the Baveno IV Consensus Workshop on Methodology of Diagnosis and Therapy in Portal Hypertension Special Report. *J of Hepatology* 2005;43: 167-76.
5. Kusumobroto H, Adi P, Setiawan PB, Maimunah U. Panduan penatalaksanaan perdarahan varises pada sirosis hati. Dalam: *Konsensus nasional Perkumpulan Gastroenterologi Indonesia*. Surabaya;2007. p.1-29.
6. Purwati. Perbandingan antara Skor CTP dan skor MELD dalam menilai prognosis pasien sirosis dekompensata. Penelitian Karya Akhir di RSUD Dr Soetomo; 2007, Surabaya, Indonesia.(Tesis)
7. Kusumobroto H. Penatalaksanaan perdarahan varises esofagus. Dalam: Sundoyo AW, Setyohadi B, Alwi J, Simadibrata M, Setiati S, editors: *Buku Ajar Ilmu Penyakit Dalam*. Jakarta: Balai Penerbit FKUI; 2006.p.222-7.
8. Ismail FW, Muntaz K, Shab A. Factors predicting in hospital mortality in patients with gastro-esophageal variceal hemorrhage. *Indian J of Gastroenterology* 2006;25:240-3.
9. Catherine PC, Eric MG, Sanjiv C. Cirrhosis and portal hypertension: an Overview. In: Lawrence SF, Emmel BK, editors. *Handbook of liver disease*. 2<sup>nd</sup> ed. Philadelphia: Churchill Livingstone; 2004.p.125-37.
10. Nurdjanah S. Sirosis hati. Dalam: Sundoyo AW, Setyohadi B, Alwi J, Simadibrata M, Setiati S, editors. *Buku Ajar Ilmu Penyakit Dalam*. Jakarta: Balai Penerbit FKUI; 2006. p.445-8.