

TESIS

**HUBUNGAN PENINGKATAN KADAR D-DIMER DENGAN
PERDARAHAN VARISES ESOFAGUS PADA SIROSIS HATI
STADIUM DEKOMPENSATA**

Oleh: **ISLAHUDDIN**



**PROGRAM PENDIDIKAN PROFESI DOKTER SPESIALIS I BAGIAN ILMU
PENYAKIT DALAM FAKULTAS KEDOKTERAN UNIVERSITAS ANDALAS/ RS. Dr.
M. DIAMIL PADANG 7011**

**HUBUNGAN PENINGKATAN KADAR D-DIMER DENGAN
PERDARAHAN VARISES ESOFAGUS PADA SIROSIS HATI STADIUM
DEKOMPENSATA**

Oleh

ISLAMUDDIN

Tesis ini untuk memenuhi salah satu syarat guna memperoleh
gelar **Spesialis Ilmu Penyakit Dalam** pada Program Pendidikan Dokter
Spesialis I

Disetujui oleh



Prof. Dr. dr. H. Nasrul Zubir, SpPD K-GEH, FINASIM
Pembimbing I



Prof. dr. H. Julius, SpPD K-GEH
Pembimbing II

Prof. dr. H. Nuzirwan Acang, DTM&H SpPD K-HOM FINASIM
Pembimbing III

Menyetujui



Prof. Dr. dr. H. Asman Manaf, SpPD K-EMD
KPS PPDS Ilmu Penyakit Dalam FK UNAND

Prof. Dr. dr. H. Nasrul Zubir SpPD K-GEH FINASIM
Ketua Bagian/SMF Ilmu Penyakit Dalam FK
UNAND/ RS. dr. M. Djamil Padang

KATA PENGANTAR

Puji syukur kehadirat Allah SWT penulis ucapkan, karena berkat rahmat dan karunia-Nya penulis telah dapat menyelesaikan penelitian dan penyusunan tugas akhir ini. Tesis ini dibuat untuk memenuhi persyaratan dalam menyelesaikan pendidikan keahlian Ilmu Penyakit Dalam di Fakultas Kedokteran Universitas Andalas/RSUP Dr. M Djamil Padang. Penelitian ini berjudul **“Hubungan Peningkatan Kadar D-dimer dengan Perdarahan Varises Esofagus pada penderita Sirosis Hati Stadium Dekompensata”**

Pada kesempatan ini penulis mengucapkan terima kasih yang tulus dan sebesar besarnya kepada :

1. Prof.Dr.dr.Nasrul Zubir, SpPD-KGEH, FINASIM sebagai pembimbing yang telah banyak meluangkan waktu untuk memberikan bimbingan baik selama persiapan, pelaksanaan hingga penyusunan tugas akhir ini.
2. Prof.dr.Julius, SpPD-KGEH, sebagai pembimbing yang telah memberikan dorongan moril serta bimbingan dalam menyelesaikan Program Pendidikan Dokter Spesialis ini.
3. Prof.dr,Nusirwan Acang,DTM&H SpPD-KHOM FINASIM sebagai pembimbing yang telah banyak meluangkan waktu untuk memberikan bimbingan baik selama persiapan, pelaksanaan hingga penyusunan tugas akhir ini.
4. Prof.Dr.dr.Asman Manaf, SpPD-KEMD, selaku Ketua Program Studi (KPS) / Program Pendidikan Dokter Spesialis (PPDS) 1 Ilmu Penyakit Dalam Fakultas Kedokteran Universitas Andalas / Perjan RS Dr M Djamil Padang yang telah memberikan kesempatan dan dorongan moril dalam menyelesaikan Program

Pendidikan Dokter Spesialis ini.

5. Prof.Dr.dr.H. Nasrul Zubir , SpPD-KGEH, FINASIM selaku ketua Bagian / SMF Ilmu Penyakit Dalam Fakultas Kedokteran Universitas Andalas / Perjan RS Dr M Djamil Padang yang telah memberikan kesempatan dan dorongan moril dalam menyelesaikan Program Pendidikan Dokter Spesialis ini .
6. Dr. Eva Decroli, SpPD-KEMD, FINASIM selaku Sekretaris Program Studi Pendidikan Dokter Spesialis (SPS-PPDS), yang telah memberi bimbingan dan dukungan moril kepada penulis dalam menyelesaikan pendidikan ini.
7. Prof. Dr. dr Rizanda Machmud, M Kes yang telah membantu membimbing penulis dalam masalah statistik yang terkait dengan penelitian ini.
8. Prof.Dr.H. Hanif,SpPD-KHOM sebagai sesepuh Bagian Ilmu Penyakit Dalam FK Unand yang tetap perhatian terhadap pendidikan dan residen PPDS-1 Ilmu Penyakit Dalam FK Unand.
9. Direktur Perjan RS. Dr. M. Djamil Padang yang telah menyediakan fasilitas selama penulis mengikuti PPDS 1 Bagian Ilmu Penyakit Dalam.
10. Dekan Fakultas Kedokteran Universitas Andalas Padang yang telah menyediakan fasilitas selama mengikuti PPDS 1 Bagian Ilmu Penyakit Dalam.
11. Prof.dr.H Syafril Syahbuddin, SpPD-KEMD,FINASIM, Prof.dr.H. Saharman Leman, DTM&H. SpPD-KKV,FINASIM, Prof.dr.H.Zulkarnain Arsyad, SpPD-KP. Prof.dr.H.Nuzirwan Acang, DTM&H, SpPD-KHOM,FINASIM, dr.H.Jusman Djaafar SpPD-KGH (Alm). dr.H.Yerizal Karani, SpPD ,SpJP,FIHA, dr.H. Akmal M Hanif, SpPD MARS,dr.Najirman,SpPD-KR, dr. H.Irza Wahid , SpPD-KHOM, dr.H. Armen Ahmad, SpPD-KPTI, dr Arnelis, SpPD-KGEH, dr.Hj. Rose Dinda Martini, SpPD, dr.Hj. Arina Widya Murni, SpPD-KPsi, dr.H.Yanuar Hamid, SpPD MARS, dr

Saptino Miro, SpPD, dr.H.Raveinal, SpPD,dr. Jazil Karimi, SpPD,FINASIM, dr Drajad Priyono, SpPD, dr. Harnavi Harun, SpPD, dr. Syafrudin Tamar SpPD-KKV, dr. Iskandar SpPD, dr. H. Sadeli Martinus, SpPD, dr. Fauzar SpPD, dr. Eifel Faheri, SpPD ,dr. Rony Yuliwansyah SpPD dan dr.Roza Kurniati,SpPD yang telah banyak membimbing penulis selama mengikuti pendidikan, dan memberi nasehat yang sangat berguna bagi penulis.

12. Kepala Laboratorium Prodia beserta staf yang telah memberikan fasilitas pemeriksaan laboratorium dalam penelitian ini.
13. Teman-teman sejawat residen di bagian / SMF Ilmu Penyakit Dalam Fakultas Kedokteran Universitas Andalas / Perjan RS Dr M Djamil Padang atas bantuan dan kerja sama yang telah kita bina selama ini.
14. Rekan – rekan paramedis bangsal dan poliklinik Penyakit Dalam Perjan RS. Dr. M Djamil Padang atas kerjasama yang telah terbina selama ini.
15. Di samping itu doa kami kepada orang tua kami, Ahmad Chatib Aly(Alm) dan Haniah,Z.(Almh) yang selama ini telah mendidik, membimbing, memberikan bantuan moril, materil dan doa kepada penulis selama hidupnya. Juga kepada Istri tercinta Meutia Prima Dara,Psi, anak-anakku Muhammad Hafidh Atthariq dan Annisa Mazaya atas bantuan, dorongan, pengorbanan serta dengan setia mendampingi penulis dalam menjalani pendidikan.

Semoga semua bantuan Bapak, Ibu, sejawat, dan rekan – rekan dan keluarga mendapat pahala di sisi Allah SWT.

Penulis menyadari penelitian ini masih jauh dari kesempurnaan. Untuk itu penulis mengharapkan saran dan kritiknya untuk kesempurnaan tesis ini. Semoga hasil penelitian

ini dapat memberikan manfaat bagi dunia kedokteran pada umumnya dan khususnya untuk

Bagian Ilmu Penyakit Dalam. Amin

Padang , 15 Pebruari 2011

(Penulis)

DAFTAR ISI

KATA PENGANTAR.....	i
TABEL DAN GAMBAR.....	v
BAB I. PENDAHULUAN	
1.1.Latar Belakang Penelitian.....	1
1.2.Identifikasi Masalah.....	4
1.3.Tujuan penelitian.....	5
1.4.Manfaat Penelitian.....	5
1.5.Kerangka Konseptual.....	6
1.6.Penjelasan Kerangka Konseptual.....	7
BAB II. TINJAUAN KEPUSTAKAAN	
2.1.Sirosis Hati.....	8
2.1.1. Definisi.....	8
2.1.2. Epidemiologi.....	8
2.1.3. Etiologi.....	9
2.1.4. Patofisiologi.....	10
2.1.5. Klasifikasi.....	10
2.1.6. Gambaran Klinis.....	11
2.1.7. Pendekatan Diagnosis.....	13
2.2.Perdarahan Varises Esofagus.....	16
2.3. Asites dan Edema.....	20
2.4. Hipertensi Portal.....	20

2.3. Gangguan Hemostasis Pada Sirosis Hati.....	24
2.3.1.Patofisiologi Fibrinolisis	27
2.3.2.Terapi Fibrinolisis	28
2.4.D-dimer.....	28

BAB. III. METODELOGI PENELITIAN

3.1.Subjek Penelitian.....	30
3.2.Disain Penelitian.....	30
3.3.Tempat dan Waktu Penelitian.....	31
3.4. Kriteria Inklusi.....	31
3.5. Kriteria Eksklusi.....	31
3.6. Dfinisi Operasional.....	32
3.7. Protokol Penelitian.....	33
3.8. Analisa Statistik.....	33
3.9. Kerangka Penelitian.....	35

BAB.IV. HASIL PENELITIAN.

4.1.KarakteristikSubjekPenelitian.....	36
4.2.Perbandingan kadar D-dimer kelompok Perdarahan dengan Non- Perdarahan pada Sirosis Hati	40
4.2.Perbandingan Kadar D-dimer Kelompok Child-Pugh B dengan Child-Pugh C.....	41
4.3.Perbandingan Diameter Vena Porta dengan Kelompok Perdarahan dan Non- Perdarahan.....	42

4.5. Gambaran Kadar PT pada Kelompok Perdarahan dan Non-perdarahan pada Sirosis hati.....	43
4.6. Gambaran Kadar APTT pada Kelompok Perdarahan dan Non-perdarahan pada Sirosis hati.....	44
4.7. Gambaran Kadar Trombosit pada Kelompok Perdarahan dan Non- Perdarahan Sirosis Hati.....	45
BAB.V. PEMBAHASAN.	
5.1. Karakteristik Subjek Penelitian.....	47
5.1.1. Jenis Kelamin.....	47
5.1.2. Umur.....	47
5.2. Perbandingan kadar D-dimer kelompok Perdarahan dengan Non- perdarahan pada Sirosis Hati	48
5.3. Perbandingan Kadar D-dimer Kelompok Child-Pugh B dengan Child-Pugh C	49
5.4. Perbandingan Diameter Vena Porta pada Kelompok Perdarahan Dengan NonPerdarahan.....	50
5.6. Gambaran Kadar PT pada Kelompok Perdarahan dan Non-perdarahan pada Sirosis Hati	51
5.7. Gambaran Kadar APTT pada Kelompok Perdarahan dan Non-perdarahan pada Sirosis Hati.....	52
5.7. Gambaran Kadar Trombosit pada Kelompok Perdarahan dan Non- Perdarahan Sirosis Hati	53

BAB.VI. KESIMPULAN DAN SARAN

6.1. Kesimpulan.....	55
6.2. Saran.....	55

Daftar Pustaka	55
----------------	----

Lampiran

Daftar Tabel dan Gambar

Daftar Tabel

1. Tabel 2.1. Prevalensi Sirosis Hati di Bagian Penyakit Dalam di Beberapa Rumah Sakit Indonesia.....	9
2. Tabel 2.2. Etiologi Sirosis Hati.....	10
3. Tabel 2.3. Gambaran Pemeriksaan Fisik yang ditemukan pada Sirosis Hati.....	14
4. Tabel 2.4. Sistem Skoring Child-Turcotte-Pugh.....	16
5. Tabel 2.5. Sistem Skoring MELD (Model for End-Stage Liver Disease).....	16
6. Tabel 2.6. Faktor Risiko Perdarahan Varises.....	19
7. Tabel.2.7. Tempat sintesis dan fungsi koagulasi, antikoagulan, fibrinolisis dan protein anti- Fibrinolisis.....	25
8. Tabel 3.1. Jadwal Penelitian.....	31
9. Tabel. 4.1. Distribusi Jenis Kelamin dan Umur pada Sirosis Hati Stadium Dekompensata	38
10. Tabel 4.2. Karakteristik Dasar Pasien Sirosis Hati Berdasarkan Kelompok Perdarahan dan Non-perdarahan.....	38
11. Tabel 4.2. Karakteristik Dasar Pasien Sirosis Hati Berdasarkan Child-Pugh B dan Child-Pugh C.....	39

Daftar Gambar.

1. Gambar.2.1.Aktifitas Sel Stellata Ketika Terjadinya Fibrogenesis Hati..... 11

2. Gambar.2.2.Skema Fibrinolisis..... 26

3. Gambar.4.1.Distribusi Jenis Kelamin dari Kedua Kelompok Child-Pugh B dan C..... 37

4. Gambar.4.2.Distribusi umur Berdasarkan Kelompok Child-Pugh B dan C..... 37

5. Gambar.4.3.Kadar D-dimer pada Kelompok Perdarahan dan Non-perdarahan..... 40

6.Gambar. 4.4. Rerata Kadar D-dimer pada Kelompok Child-Pugh B dan Child-Pugh C..... 41

7. Gambar.4.5.Rerata Diameter Vena Porta Pada Kelompok Perdarahan dan Non-perdarahan Sirosis Hati 42

8.Gambar.4.6.Rerata kadar PT pada Kelompok Perdarahan dan Non-perdarahan..... 43

9.Gambar.4.7.Rerata Kadar APTT pada Kelompok Perdarahan dan Non-perdarahan Sirosis Hati 44

10.Gambar.4.8.Rerata Kadar Trombosit pada kelompok Perdarahan dan Non-perdarahan Sirosis Hati..... 45

DAFTAR SINGKATAN

AFP	Alfa FetoProtein
DIC	Disseminated Intravascular Coagulation
TAFI	Trombin Activatable Fibrinogen Inhibitor
FDPs	Fibrin Degradation Product
tPA	Tissue Plasminogen Aktivator
TGF β -1	Transforming Growth Factor β -1
NAFLD	Non-Alcoholic Fatty Liver Disease
HCC	Hepatocellular Carcinoma
CTP	Child-Turqotte-Pugh
MELD	Model For End-Stage Liver Disease
PT	Protrombin Time
INR	International Normalized Ratio
MRI	Magnetic Resonance Imaging
MRA	Magnetic Resonance Angiography
CT-Scan	Computed Tomography Scaning
PTT	Partial Trombin Time
PAI-1	Plasminogen Activator Inhibitor
VEGF	Vasculer Endothelial Growth Factor
USG	Ultrasonografi
FFP	Fresh Frozen Plasma
TAFI	Thrombin Activatable Fibrinolysis Inhibitor

DAFTAR LAMPIRAN

Keterangan Lolos Kaji Etik.....	Lampiran 1
Penjelasan Sebelum Persetujuan.....	Lampiran 2
Persetujuan Tindakan Medis.....	Lampiran 3
Formulir Penelitian.....	Lampiran 4
Tabel Induk.....	Lampiran 5

BAB.I PENDAHULUAN

1.1. Latar Belakang Penelitian

Sirosis hati ialah penyakit kronis yang tidak diketahui sebabnya dengan pasti. Diketahui bahwa penyakit ini merupakan stadium akhir dari penyakit hati kronis dan terjadi dengan terjadinya pengerasan hati.¹

Menurut **Sherlock** secara anatomis sirosis hati ialah terjadinya fibrosis yang sudah meluas dengan terbentuknya nodul-nodul pada semua bagian hati, dan terjadinya fibrosis hati tidak hanya pada satu lobulus saja. Sedangkan menurut **Gall** sirosis hati ialah penyakit hati kronis dimana terjadi kerusakan sel hati yang terus-menerus, dan terjadi regenerasi noduler serta proliferasi jaringan ikat yang difus untuk mencegah terjadinya nekrosis parenkim atau timbulnya inflamasi.¹

Sirosis hati dijumpai diseluruh negara termasuk Indonesia. Kejadian sirosis hati di Yogyakarta menurut **Aryono** selama observasi 6 tahun (1969-1974) ditemukan 5,35% sirosis hati dari seluruh penderita yang di rawat di Bagian Penyakit Dalam Rumah Sakit Pugeran Yogyakarta, sedangkan di Bagian Penyakit Dalam Rumah Sakit Hasan Sadikin Bandung 5,2% dari seluruh penderita yang dirawat. Di RSUP M.Djamil Padang menurut **Yulius** dan **Hanif** selama tahun 1968-1972 ditemukan 39,3% penderita sirosis hati dari seluruh penderita penyakit hati.¹

Morbiditas dan mortalitas tinggi akibat komplikasinya. Kualitas hidup pasien sirosis hati diperbaiki dengan pencegahan dan penanganan komplikasinya. Komplikasi yang sering dijumpai antara lain, edema, perdarahan varises esofagus, sindrom Hepato-renal, sindrom Hepato-pulmoner, hipersplenismus dan kanker hati.¹

Perdarahan varises esofagus mencapai 20-40% dari pasien sirosis hati. Angka kematiannya sangat tinggi, sebanyak dua pertiganya akan meninggal dalam waktu satu tahun. **Fainer** dan **Halsted** pada tahun 1965 melaporkan dari 76 penderita sirosis hati dengan perdarahan ditemukan 62% disebabkan oleh pecahnya varises esofagus. Sedangkan menurut **Sharara** risiko perdarahan varises esophagus 25-35 % pada pasien sirosis hati. **Marigan dkk (1960)** melaporkan dari 158 penderita sirosis hati dengan perdarahan ditemukan 53% disebabkan pecahnya varises esofagus, 22% karena gastritis dan 20% karena ulkus peptikum.¹

Perdarahan varises esofagus merupakan penyebab kematian utama pada sirosis hati, akan tetapi episode derajat perdarahan tiap pasien bervariasi dari yang terbatas (gangguan hemodinamik dan metabolik ringan) sampai kematian. Beratnya episode perdarahan, kegagalan mengontrol perdarahan dan perdarahan berulang yang lebih dini adalah indikasi dari hasil yang jelek, semua faktor ini tergantung dari beratnya disfungsi penyakit dasar hati.²

Hati merupakan tempat utama sintesis faktor koagulasi dan fibrinolisis. Abnormalitas faktor koagulasi dan fibrinolisis sering terjadi pada pasien sirosis hati. Beratnya abnormalitas faktor pembekuan dan fibrinolisis tersebut berbanding lurus dengan derajat penyakit hatinya.²

Kelainan fungsi hati di evaluasi dengan klasifikasi **Child-Pugh** yang merupakan faktor risiko independen untuk perdarahan. Hiperfibrinolisis sudah sering diidentifikasi pada penelitian sebelumnya sebagai faktor prediksi terbaik pada perdarahan, penemuan ini secara tak langsung mendukung suatu pengamatan dimana puncak insiden perdarahan varises esofagus terjadi pada malam hari, dimana pada saat bersamaan dengan irama sirkadian fibrinolisis. Semua penemuan ini mendukung suatu hipotesis bahwa gangguan fibrinolisis dapat menyebabkan perburukan dan beratnya penyakit dan juga prognosisnya.³

Pada pasien penyakit hati terminal hiperfibrinolisis berperan untuk terjadinya perdarahan yang menyebabkan gangguan homestasis. Kadar plasma fragmen D-dimer merupakan penanda aktifitas fibrinolisis yang akurat. Uji D-dimer juga dipakai untuk membantu melakukan diagnosis DIC (*Disseminated Intravascular Coagulation*), kondisi akut yang kompleks yang dapat timbul dari berbagai situasi seperti beberapa prosedur pembedahan, gigitan ular berbisa dan penyakit hati. Konfigurasi hemostasis pada penyakit hati kronik telah lama dipikirkan berkaitan dengan kejadian perdarahan pada pasien penyakit hati kronik.²

Dengan bukti-bukti yang ada mendukung suatu dugaan bahwa kelainan hemostasis pada penyakit hati kronik berkaitan erat dengan masalah perdarahan yang sebelumnya kurang terpikirkan. Penyebab lainnya seperti peningkatan hemodinamik akibat hipertensi portal, disfungsi endotel, infeksi bakteri serta gagal ginjal.²²

Dari laporan beberapa kepustakaan menunjukkan bahwa pada sirosis hati tidak hanya telah terjadi peningkatan kadar tissue plasminogen activator dan PAI-1 inhibitor, akan tetapi juga penurunan kadar plasminogen, antiplasmin dan faktor XIII. Penurunan kadar *thrombin activatable fibrinolysis inhibitor* (TAFI) telah menjadi perhatian untuk menerangkan keadaan hiperfibrinolisis pada penyakit hati kronik.²²

Menurut Lisman dkk defisiensi TAFI tidak berkaitan dengan peningkatan plasma fibrinolisis dengan asumsi bahwa penurunan faktor pro-fibrinolisis tidak diimbangi secara paralel dengan penurunan faktor anti fibrinolisis. Sebaliknya peneliti-peneliti yang lain melaporkan bahwa defisiensi TAFI berkaitan dengan peningkatan plasma fibrinolisis. Perbedaan

kesimpulan ini mungkin disebabkan oleh karena perbedaan disain penelitian yang digunakan untuk menilai keseimbangan fibrinolisis pada penelitian yang berbeda.^{22,27}

Kenaikan kadar D-dimer plasma, fibrin dan degradasi produk fibrinogen disebabkan oleh peningkatan kadar (tPA) tissue plasminogen activator oleh karena gangguan bersihan hati. Diduga peningkatan fibrinolisis meningkatkan perdarahan dari mukosa membran yang selanjutnya meningkatkan insiden perdarahan yang fatal.²⁷

Violi dkk mendapatkan hubungan antara hiperfibrinolisis (FDPs diatas 10 µg/ml) dan perdarahan fatal. Hubungan ini selanjutnya dikonfirmasi pada penelitian-penelitian *single-center* dan *multicenter* yang mendukung bahwa hiperfibrinolisis merupakan faktor risiko yang kuat terhadap perdarahan gastrointestinal pada sirosis hati.²⁴

Berdasarkan latar belakang diatas maka dilakukan penelitian hubungan antara meningkatnya kadar D-dimer dengan perdarahan varises esofagus pada sirosis hati stadium dekompesata.

1.2. Identifikasi masalah

- 1.3.1. Apakah terdapat hubungan peningkatan kadar D-dimer dengan perdarahan varises esofagus pada pasien sirosis hati stadium dekompensata.?
- 1.3.2. Apakah terdapat hubungan peningkatan kadar D-dimer dengan beratnya derajat penyakit Sirosis Hati stadium dekompensata.?

Hipotesis :

1. Terdapat hubungan meningkatnya kadar plasma fragmen D-dimer dengan risiko perdarahan varises esofagus pada pasien sirosis Hati stadium dekompensata.
2. Terdapat hubungan peningkatan kadar D-dimer dengan beratnya derajat

penyakit Sirosis Hati stadium dekompensata.

1.3. Tujuan Penelitian

Umum : Untuk menentukan hubungan meningkatnya kadar D-dimer dengan risiko terjadinya perdarahan varises esofagus pada sirosis hati .

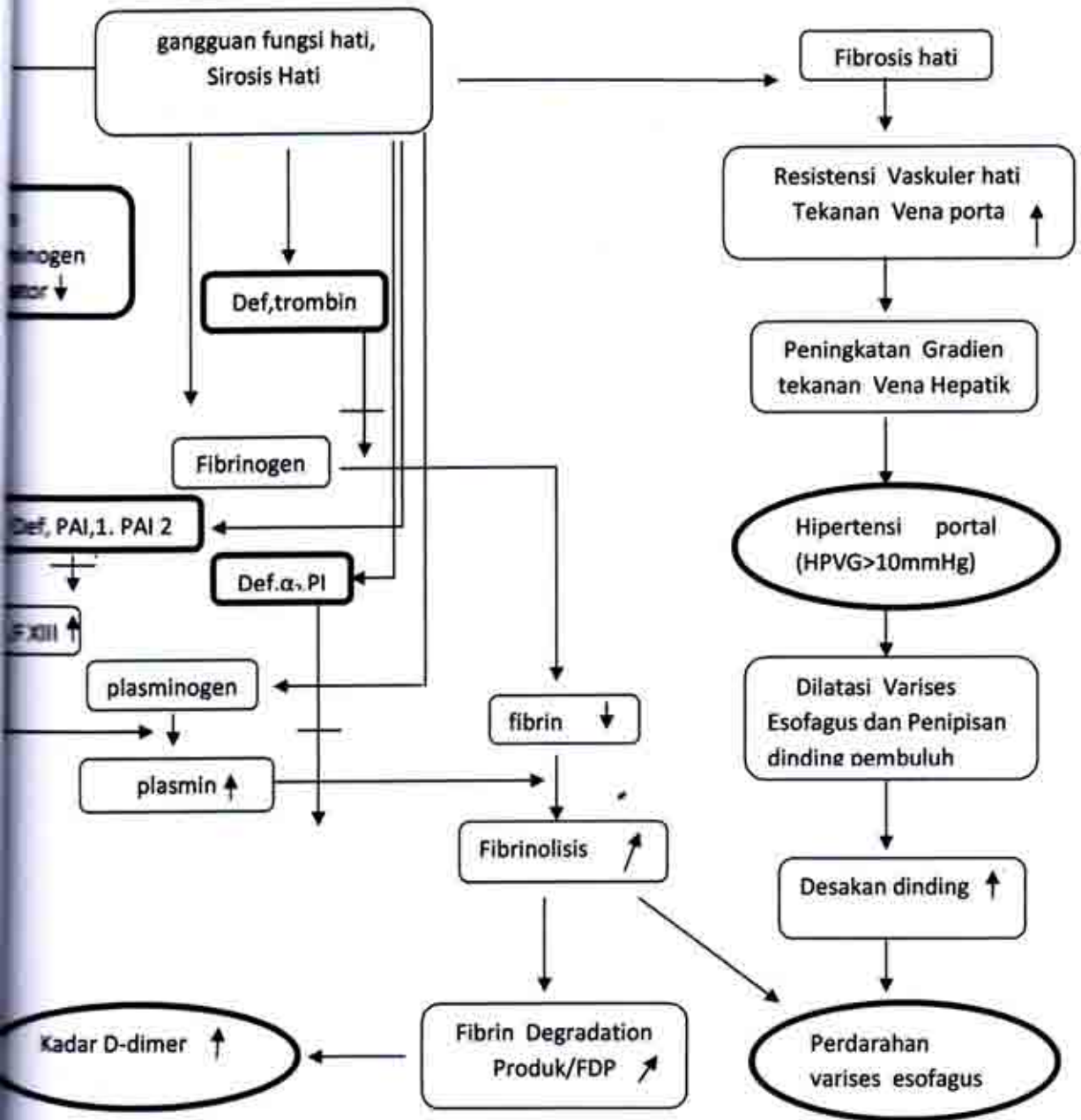
Khusus :

1. Untuk menentukan apakah terdapat peningkatan kadar D-dimer pada perdarahan varises esofagus pasien sirosis hati stadium dekompensata.
2. Untuk menentukan apakah meningkatnya kadar D-dimer berbanding lurus Dengan berat derajat penyakit Sirosis Hati.

1.4. Manfaat Penelitian

1. Dengan menilai kadar plasma D-dimer dapat sebagai prediksi perdarahan ,sehingga dapat dilakukan antisipasi penatalaksanaan yang lebih dini dan tepat pada penderita perdarahan varises esofagus.

1.5. Kerangka Konseptual.



1.6. Penjelasan Kerangka Konseptual

Pada pasien gangguan fungsi hati terjadi kerusakan sel-sel hati, yang selanjutnya menjadi penyebab fibrosis hati. Fibrosis hati akan menyebabkan resistensi vaskuler hati meningkat yang mengakibatkan peningkatan tekana vena porta. Selanjutnya peningkatan gradien tekanan vena hepatic akan menyebabkan hipertensi portal, yang berlanjut kepada dilatasi varises esofagus dan penipisan dinding pembuluh darah. Selanjutnya desakan yang terus meningkat akan berakibat terjadinya perdarahan varises esofagus.

Pada pasien gangguan fungsi hati juga terjadi kelainan hemostasis, pertama penurunan kliren plasminogen aktivator yaitu tPA dan F XIII yang memicu peningkatan konversi plasminogen menjadi plasmin, sehingga terjadi peningkatan plasmin, plasmin akan meningkatkan pemecahan fibrin sehingga terjadi fibrinolisis. Yang kedua ialah Penurunan sintesis faktor II (thrombin) akan mengakibatkan berkurangnya pembentukan fibrinogen menjadi fibrin, dan yang ketiga berkurangnya sintesis Plasminogen activator inhibitor 1,(PAI,1) dan 2(PAI,2) serta alfa dua plasminogen inhibitor (α_2 PI) akan meningkatnya konversi plasminogen menjadi plasmin. Plasmin akan memicu degradasi fibrin menjadi *fibrin degradation product* yang disebut sebagai fibrinolisis.

Fibrinolisis pada sirosis hati akan menyebabkan risiko terjadinya perdarahan varises esofagus. Fibrinolisis yang terjadi dideteksi dengan ditemukan kadar D-dimer dalam plasma. Hal ini mengundang perhatian bagaimana hubungan antara fibrinolisis yang ditandai oleh peningkatan kadar D-dimer dengan perdarahan varises esofagus.

BAB.II

TINJAUAN KEPUSTAKAAN

2.1. Sirosis Hati

Sirosis hati merupakan penyakit gawat dan irreversible yang merupakan perjalanan akhir dari penyakit hati kronik, dimana pada sirosis hati terjadi perubahan jaringan hati dengan jaringan fibrosis yang dapat beregenerasi menjadi nodul dan kehilangan fungsi hati progresif. Sirosis hati menjadi penyebab utama angka kesakitan dan kematian diseluruh dunia.²

2.1.1. Definisi

Sirosis hati merupakan proses fibrosis hati yang bersifat difus dan perubahan struktur hati yang normal kepada bentuk-bentuk nodul yang abnormal. Progresifitas kerusakan hati ini dapat berlangsung dalam beberapa minggu sampai beberapa tahun.^{2,5}

2.1.2. Epidemiologi

Penyakit hati menahun dan sirosis menimbulkan sekitar 35.000 kematian pertahun di Amerika Serikat. Sirosis merupakan penyebab kematian utama yang kesembilan di Amerika Serikat, dan bertanggung jawab 1,2% seluruh kematian di AS. Banyak pasien yang meninggal pada dekade keempat atau kelima kehidupan mereka akibat penyakit ini. Setiap tahun ada tambahan 2000 kematian yang disebabkan karena gagal hati fulminan (*fulminant hepatic failure*).²

Jumlah kematian akibat sirosis hati berbeda-beda pada tiap daerah. Prevalensi sirosis hati yang akurat sukar karena berbagai alasan. Secara umum virus hepatitis masih merupakan penyebab utama sirosis hati di Negara berkembang. Sedangkan alkohol, hepatitis C serta non-alkoholik steatohepatitis yang berkaitan dengan sindrom metabolik merupakan penyebab utama sirosis hati di Negara maju.^{2,5}

Belum ada data resmi nasional tentang sirosis hati di Indonesia. Namun berdasarkan laporan dari beberapa rumah sakit umum pemerintah di Indonesia berdasarkan diagnosis klinis saja didapat bahwa prevalensi sirosis hati yang dirawat di bangsal penyakit dalam umumnya berkisar antara 3,6 % sampai 8,4 % di Jawa dan Sumatera, sedangkan Sulawesi dan Kalimantan dibawah 1 %.²

Tabel.2.1.Prevalensi Sirosis Hati di bagian Penyakit Dalam di beberapa Rumah Sakit Indonesia.^{kutip.2}

Penulis	Tempat	Pasien Sirosis hati	jumlah	prevalensi (%)
Julius,1973	Padang	560	6690	8,4
Winoto,1975	Semarang	154	2871	5,4
Arjono,1976	Yogyakarta	423	7913	5,3
Sujono Hadi,1978	Bandung	795	17575	4,5
Sjaifoellah-Noer,1978	Jakarta	317	4183	7,5
Pangalila,1987	Manado	56	8168	0,7
Julius,1978	Padang	421	7863	5,4
Saeful Muluk	Pontianak	73	9322	0,8
Adenan,1978	Yogyakarta	211	5758	3,6
Akil,1978	Makasar	215	25526	0,8
Tarigan,1981	Medan	819	19914	4,1
Total		4044	115783	3,5

Secara keseluruhan rata-rata prevalensi sirosis hati adalah 3,5 % seluruh pasien yang dirawat di bangsal penyakit dalam, atau rata-rata 47,4% dari seluruh pasien penyakit hati yang di rawat. Perbandingan pria; wanita rata-rata adalah 2,1:1 dan usia rata-rata 44 tahun. Rentang usia 13-88 tahun, dengan kelompok terbanyak antara 40-50 tahun.²

2.1.3. Etiologi

Di Negara barat yang tersering menjadi penyebab sirosis hati adalah alkoholik, sedangkan di Indonesia terutama akibat infeksi virus hepatitis B maupun C. hasil penelitian di Indonesia menyebutkan virus hepatitis B menyebabkan sirosis sebesar 40-50 % dan virus hepatitis C 30-40 %, sedangkan 10-20 % penyebabnya tidak diketahui dan termasuk kelompok virus bukan B dan C (*non B-non C*). alkohol sebagai penyebab sirosis di Indonesia mungkin frekwensinya kecil sekali karena belum ada datanya.⁹

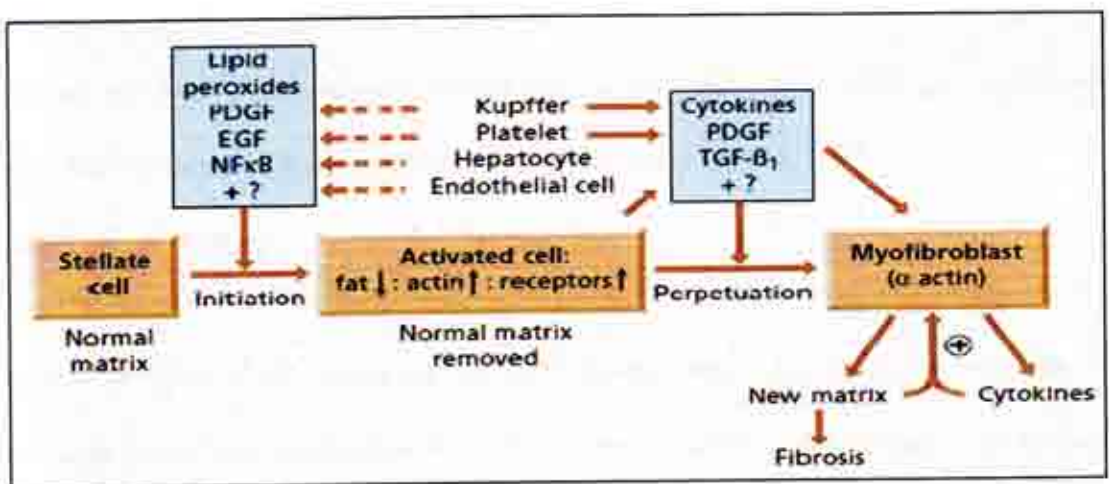
Tabel.2.2. Etiologi sirosis hati.^{kutip,21}

Infection	
Hepatitis B	HBsAg, anti-HBc, anti-HBe
Hepatitis C	Anti-HCV, HCV RNA
Hepatitis D	Anti-HDV
Toxins	
Alcohol	History, AST/ALT ratio, liver biopsy
Cholestasis	
Primary biliary cirrhosis	AMA, IgM, liver biopsy
Secondary biliary cirrhosis	ERCP, MRCP, liver biopsy
Primary sclerosing cholangitis	ERCP, MRCP, liver biopsy
Autoimmune	
Autoimmune hepatitis	ANA, globulins, smooth muscle antibodies, liver-kidney microsome antibodies, liver biopsy
Vascular	
Cardiac cirrhosis	Echocardiogram, liver biopsy
Budd-Chiari syndrome	CT, US, MR/MRA
Veno-occlusive disease	History of offending drug use, liver biopsy
Metabolic	
Hemochromatosis	Iron studies, HFE gene mutation, liver biopsy
Wilson disease	Serum and urinary copper, ceruloplasmin, slit lamp eye examination, liver biopsy
Alpha-1 antitrypsin deficiency	Alpha-1 antitrypsin levels, protease inhibitor type, liver biopsy
Nonalcoholic steatohepatitis (NASH)	Liver biopsy
Cryptogenic	Exclude NASH, drugs

2.1.4. Patofisiologi

Terjadinya fibrosis hati menggambarkan kondisi ketidakseimbangan antara produksi matriks ekstraseluler dan proses degradasinya. Matriks ekstraseluler yang merupakan tempat rangka sementara Untuk hepatosit, terdiri dari jaringan kolagen (terutama tipe I, III and V), glikoprotein dan proteoglikan. Sel-sel stelata berada dalam ruangan perisinusoidal, merupakan sel penting untuk memproduksi matriks ekstrasel. sel stelata diaktifasi menjadi sel pembentuk kolagen oleh berbagai faktor parakrin. Beberapa faktor dilepas atau diproduksi oleh sel-sel hepatosit, sel kupfer dan sel endotel sinusoid pada saat terjadi kerusakan hati. Sebagai contoh , peningkatan kadar TGF β -1 (*transforming growth factor β -1*) dijumpai pada pasien dengan hepatitis C kronik dan sirosis hati. TGF β -1 merangsang sel-sel stelata yang aktif untuk memproduksi kolagen tipe I.^{2,3,9,10}

Peningkatan deposisi kolagen dalam ruang disse (antara hepatosit dan sinusoid) dan pengurangan ukuran fenestra endotel akan menimbulkan kapilarisasi sinusoid. Sel-sel stelata yang aktif juga mempunyai sifat kontriksi. Kapilarisasi dan kontriksi sinusoid oleh sel-sel stelata memacu hipertensi portal.^{2,3,9,10}



Gambar.2.1. Aktifitas sel stelata hati pada fibrogenesis.^{kutip,10}

2.1.5. Klasifikasi

Klasifikasi morfologi jarang dipakai karena sering tumpang tindih satu sama lain. Sirosis mikronoduler yaitu nodul berbentuk *uniform*, diameter kurang dari 3 mm. penyebabnya antara lain ; alkoholisme, hemokromatosis, obstruksi bilier, obstruksi vena hepatica. Sirosis makronoduler, nodul bervariasi dengan diameter lebih dari 3 mm. penyebabnya antara lain hepatitis B kronik, hepatitis C kronik, defisiensi α -1 antitripsin, sirosis bilier primer dan sirosis campuran kombinasi antara mikronoduler dan makronoduler. Sirosis mikronoduler sering berkembang menjadi sirosis makronoduler.^{2,3,10,12}

Klasifikasi etiologi paling banyak dipakai dalam klinik. Dengan menggabungkan data klinis, biokimia, histologi dan epidemiologi penyebab sirosis sebahagian besar dapat ditentukan. Penyakit hati alkohol merupakan penyebab sirosis yang paling menonjol di Amerika Serikat. Di Indonesia banyak penelitian menunjukkan bahwa hepatitis B dan C merupakan penyebab sirosis yang paling menonjol dibanding penyakit hati alkoholik. Banyak kasus sirosis kriptogenik ternyata disebabkan oleh perlemakan hati non-alkoholik (*non-alcoholic fatty liver disease*) atau NAFLD. Bila kasus sirosis kriptogenik diteliti ternyata banyak pasien menunjukkan satu atau lebih faktor risiko klasik NAFLD seperti obesitas, diabetes dan hipertrigliseridemia. Diduga steatosis berkurang pada beberapa hati penderita, sementara fibrosis hatinya justru berkembang dengan progresif.^{1,2,9,10}

2.1.6. Gambaran klinis

Keluhan utama pada sirosis hati ialah perut membesar, kemungkinan disusul dengan kaki membengkak. Pada umumnya penderita dengan sirosis hati timbul asites lebih dahulu dari pada terjadinya edema di kaki. Keluhan badan lemah, napsu makan berkurang dan perut lekas kenyang juga menjadi keluhan pada sirosis hati. Pada RSUP Hasan Sadikin

keluhan utama penderita yang masuk dirawat ialah dengan perut membesar 70,6 %, badan lemah 61,5 %, napsu makan berkurang 55,8 %, edema kaki 45,7 %, perut lekas kenyang 35,5 %, berat badan berkurang 35,1%.¹

Keluhan lain yang merupakan komplikasi akibat sirosis hati, yaitu terjadi perdarahan saluran makan bagian atas berupa hematemesis dan melena sebanyak 13,7 % dan timbulnya koma hepaticum sebanyak 8,34 %. Sebagaimana diketahui hematemesis dan melena adalah merupakan komplikasi yang terbanyak pada penderita dengan hipertensi portal. Penderita yang meninggal akibat perdarahan sebanyak 48,6%.¹

Berdasarkan pengamatan jasmani sebahagian besar penderita disertai dengan asites , ini merupakan jumlah terbanyak 85,75 %, disusul dengan udema kaki dan sakral. Asites merupakan tanda klinik yang terbanyak untuk penderita sirosis dengan hipertensi portal. Gambaran ini sesuai dengan penelitian oleh Noor dkk di Jakarta (1978), Harun dkk di medan (1978) dan Effendi dkk di Banda Aceh (1983). Tanda klinik lain yang tergolong banyak ialah edema di kaki dan sakral, splenomegali, hepatomegali dan venektasi.¹

Berbeda dengan hasil penelitian di Negara Barat, yang menyatakan bahwa hepatomegali merupakan tanda terbanyak yaitu 95,9% disusul dengan ikterus 67,5, asites 66.1 % dan edema 55,5%. Hal ini disebabkan karena di negara barat lebih dijumpai sirosis alkoholik.¹

Ada dua faktor yang mempengaruhi terbentuknya asites pada penderita sirosis hati, pertama tekanan onkotik plasma yang bergantung pada kadar albumin di dalam serum. Pada keadaan normal albumin di bentuk oleh hati, bilamana hati terganggu fungsinya, maka pembentukan albumin juga terganggu, dan kadarnya menurun, sehingga tekanan koloid

osmotik juga berkurang. Terdapatnya kadar albumin kurang dari 3 % sudah merupakan tanda kritis untuk timbulnya asites. Kedua tekanan vena porta, dimana tidak selalu hipertensi portal menimbulkan asites, bila terjadi perdarahan akibat pecahnya varises esofagus maka kadar plasma protein dapat menurun, sehingga tekanan koloid osmotik menurun maka barulah terjadi asites. Sebaliknya bila kadar plasma protein kembali normal, maka asites akan menghilang walaupun hipertensi portalnya tetap ada.¹

Tabel.2.3. Gambaran pemeriksaan fisik yang ditemukan pada Sirosis Hati. ^{kutip,13}

Abdominal wall vascular collaterals (caput medusae)
Ascites
Asterixis
Clubbing and hypertrophic osteoarthropathy
Constitutional symptoms, including anorexia, fatigue, weakness, and weight loss
Cruveilhier-Baumgarten murmur—a venous hum in patients with portal hypertension
Dupuytren's contracture
Fetor hepaticus—a sweet, pungent breath odor
Gynecomastia
Hepatomegaly
Jaundice
Kayser-Fleischer ring—brown-green ring of copper deposit around the cornea, pathognomonic for Wilson's disease
Nail changes:
Muehrcke's nails—paired horizontal white bands separated by normal color
Terry's nails—proximal two thirds of nail plate appears white, whereas the distal one third is red
Palmar erythema
Scleral icterus
Vascular spiders (spider telangiectasias, spider angiomas)
Splenomegaly
Testicular atrophy

Spider nevi juga merupakan tanda klinis yang banyak ditemukan yaitu sekitar 42,8 %, tanda ini banyak dijumpai di daerah yang mendapat vaskularisasi dari vena kava superior, sangat jarang terdapat dibawah garis yang menghubungkan kedua areola mammae. Lokalisasi

yang terbanyak ialah muka, leher, lengan atas, punggung tangan (dorso manus), dada dan punggung.¹

2.1.7. Pendekatan Diagnosis

Pada saat diagnosis sirosis hati ditegakkan, maka perhatian harus ditujukan kepada penilaian derajat beratnya kerusakan hati. Pemeriksaan yang lengkap dari riwayat penyakit, pemeriksaan fisik dan juga gejala-gejala seperti kelemahan, pruritus, perdarahan serta episode bingung atau gangguan suasana perasaan, riwayat penyakit dan pemakaian obat-obat, penilaian asites, splenomegali, edema tungkai bawah serta asterixis. Pemeriksaan laboratorium meliputi darah lengkap, panel metabolik lengkap guna menilai gangguan elektrolit, insufisiensi renal, kadar aminotranferase, bilirubin, protein dan albumin, pemeriksaan koagulasi (*Protrombine time* dan *international normalized ratio*) untuk menilai fungsi sintesis hati. Alfa fetoprotein (AFP) dilakukan guna skrining karsinoma hepatoselluler (HCC). Pemeriksaan ultrasonografi juga harus dilakukan untuk dapat menilai adanya karsinoma hepatoselluler dan juga asites.^{13,14,15}

Dua stadium klinis yang digunakan terhadap pasien sirosis hati adalah sistim Child-Turcotte-Pugh (CTP) dan Model for End-Stage Liver Disease (MELD). MELD digunakan untuk pasien yang akan dilakukan transplantasi hati, karena lebih akurat dibandingkan sistim Child-pugh dalam memprediksi mortalitas. Sistim child-turcotte-pugh menggunakan tiga variabel kuantitatif (bilirubin, albumin, PT atau INR) dan dua variabel kualitatif (encephalopati dan asites) yang memberikan skor antara 5 sampai 15. Pasien dengan skor kurang dari 7 merupakan sirosis kompensata (klas A), sedangkan pasien dengan skor sama atau lebih dari

7 dianggap sirosis dekompensata (klas B/C). skor MELD menggunakan hanya tiga variable kuantitatif (bilirubin, INR dan kreatinin) untuk skor dengan nilai 6 sampai 40.

Tabel.2.4. Sistim skoring Child-Turcotte-Pugh.^{kutip,21}

Parameter	Numerical score		
	1	2	3
Ascites	None	Sight	Moderate/severe
Encephalopathy	None	Sight/moderate	Moderate/severe
Bilirubin (mg/dL)	<2.0	2-3	>3.0
Aloumin (mg/L)	>3.5	2.8-3.5	<2.8
Prothrombin time (seconds increased)	1-3	4-6	>6.0
Total numerical score	Child-Turcotte-Pugh class		
5-6	A		
7-9	B		
10-15	C		

Pasien dengan skor MELD 10 atau lebih merupakan sirosis hati dekompensata. Walaupun child-turcotte-pugh dan skor MELD dapat digunakan sebagai prediktor mortalitas akan tetapi kedua-duanya tidak dapat dikaitkan dengan kualitas hidup pasien sirosis hati.¹⁵

Tabel.2.5.Sistim skoring MELD (Model for End-Stage Liver Disease).^{kutip,15}

$$\text{MELD score} = 3.78[\text{Ln serum bilirubin (mg/dL)}] + 11.2[\text{Ln INR}] + 9.57[\text{Ln serum creatinine (mg/dL)}] + 6.43$$

2.1.8.Pemeriksaan Radiografi.

Sebagian pemeriksaan radiografi dapat digunakan untuk mendukung diagnosis sirosis hati. Fungsi pemeriksaan radiografi adalah untuk mendeteksi adanya asites, hepatosplenomegali, trombosis vena hepatic atau vena porta serta karsinomaa hepatoselluler.¹³

Ultrasonografi abdomen merupakan pemeriksaan non-invasif yang digunakan secara luas pada penderita yang dicurigai sirosis hati. Ultrasonografi merupakan pemeriksaan awal dalam melakukan evaluasi sirosis hati oleh karena tidak terlalu mahal dan tidak mempunyai risiko paparan radiasi atau menggunakan zat kontras yang menyebabkan nefrotoksik seperti CT-scan. Permukaan yang tidak rata, bernodul dan hiperechoik pada ultrasonografi merupakan tanda-tanda dari sirosis hati. Pada penyakit sirosis hati yang telah lanjut sebagian besar hati mengecil dan bernodul dan dijumpai asites serta aliran vena portal secara signifikan menurun. Nodul pada hati yang didapatkan melalui ultrasonografi harus dilakukan evaluasi selanjutnya oleh karena nodul jinak dan nodul ganas mempunyai gambaran yang sama. Penelitian yang dilakukan dengan menggunakan ultrasonografi resolusi tinggi yang dikonfirmasi dengan biopsi dan laparoskopi pada sirosis hati mendapatkan sensitifitas dan spesifitas 91,1% dan 93,5%.¹³

CT-scan dan MRI secara umum kurang baik dalam mendeteksi perubahan morfologi pada sirosis hati dini, namun sangat akurat mendeteksi adanya nodul dan atrofi dan hipertrofi lobus juga asites dan varises pada penyakit yang lanjut. MRI sangat baik digunakan dalam menilai perubahan gambaran dan ukuran lesi. Suatu penelitian melaporkan bahwa MRI secara akurat dapat mendiagnosis sirosis Hati serta derajat beratnya penyakit. Magnetic resonance angiography (MRA) digunakan dalam menilai perubahan hipertensi portal disertai aliran volume dan arahnya.¹³

Biopsi hati merupakan acuan setelah pemeriksaan radiografi dan serologi non-invasif belum dapat mendiagnosis sirosis hati, namun Risiko biopsi hati harus dipertimbangkan.

Sensitifitas dan spesifitas biopsi secara akurat dalam mendiagnosis serta etiologi berkisar antara 80-100 % tergantung pada jumlah sampel histologi dan metoda yang digunakan.¹³

2.2. Perdarahan Varises Esofagus.

Prediktor perdarahan yang paling utama ialah ukuran varises, pasien dengan ukuran varises yang besar mempunyai risiko sangat tinggi terhadap perdarahan (15% pertahun), prediktor perdarahan yang lain ialah sirosis dekompensata serta adanya bintik merah pada varises (*red wale mark*).^{17,58}

Setiap penderita sirosis hati dekompensata terjadi hipertensi portal dan timbul varises esofagus. Varises esofagus suatu waktu mudah pecah, sehingga dapat menimbulkan perdarahan yang masif. Menurut **Schiff** perdarahan timbul kira-kira 8-30% dari penderita sirosis hati, yang menjadi salah satu penyebab kematian utama. Menurut **Abdurachman** yang melihat perdarahan gastrointestinal dari berbagai macam penyebab (1970-1974) selama lima tahun di Rumah Sakit Hasan Sadikin Bandung ternyata bahwa angka kematian pada sirosis hati akibat perdarahan didapati 57,6%. Angka kematian ini cukup tinggi bila dibandingkan dengan hasil penemuan **Schiff**, hal ini mungkin karena penderita kurang cepatnya mendapat pertolongan.¹

Marigan dkk (1960) melaporkan dari 158 penderita sirosis hati dengan perdarahan, ditemukan 53% disebabkan oleh pecahnya varises esofagus, 22% karena gastritis dan 20% karena ulkus peptikum.¹

Varises gastroesofageal umumnya ditemukan pada pasien yang di diagnosis sirosis hati, yang sebagian besar ditemukan pada sirosis hati Child-turcotte-pugh klas B dan klas C. perkembangan varises esofagus rata-rata 7 % pertahun. Pada satu tahun pertama perdarahan

varises mencapai angka 12 % (5 % varises kecil dan 15 % varises besar.). disamping ukuran varises, tanda bintik merah pada varises sirosis hati (Child-pugh klas B dan C) menandakan risiko tinggi terjadinya perdarahan varises. Rata-rata dalam satu tahun perdarahan varises berulang mencapai 60%. Angka mortalitas episode perdarahan berulang dalam enam minggu kurang lebih 15 sampai 20%. Dengan rentang 0 % pada child-Pugh klas A sampai 30 % pada child klas C.^{16,17,18}

Perdarahan varises esofagus merupakan komplikasi penyebab kematian terbanyak dari sirosis hati, terutama pada sirosis hati yang secara klinis sudah terjadi dekompensasi (asites, encephalopati, riwayat perdarahan dan jaundice).^{16,18}

Faktor risiko perdarahan varises esofagus ialah : ukuran varises, dijumpai tanda merah pada varises (mis, bengkak darah yang disebut hematocystic spot) dan tingkat keparahan penyakit hati. Ukuran varises diklasifikasikan ke dalam tiga kriteria; kecil (F1), sedang (F2) dan besar (F3).¹⁷

Varises terjadi apabila gradien tekanan vena^{hepatik} mencapai 10 mmHg dan perdarahan terjadi apabila gradien tekanan vena hepatic mencapai 12 mmHg, namun tidak semua pasien dengan gradien tekanan vena hepatic melebihi 12 mmHg terjadi perdarahan. Faktor lokal lainnya seperti peningkatan tekanan dinding pembuluh juga ikut berperan. Tekanan dinding pembuluh di dfinisikan oleh **Frank's modification of Laplace's Law** dengan ; $T = (P \text{ varises} - P \text{ lumen esofagus}) \times (\text{radius varix}) / \text{ketebalan dinding}$. Rupture varix terjadi apabila toleransi tekanan dinding melampau ketebalan dinding varises, dimana tekanan dan diameter varix meningkat. Pembesaran varises didukung oleh terbatasnya jaringan lunak terutama pada

gastroesophageal junction yang berisiko lebih besar terjadinya pecah dan perdarahan varises pada hipertensi portal.¹⁹

Tabel.2.6. Faktor Risiko Perdarahan Varises.^{kutip,19}

Portal pressure	HVPG > 12 mm Hg			
Varix size and location	Large esophageal varices		Isolated cluster of varices in fundus of stomach	
Variceal appearance on endoscopy ("red signs")	Red wale marks (longitudinal red streaks on varices)	Cherry-red spots (red, discrete, flat spots on varices)	Hematoecytic spots (discrete, red, raised spots)	Diffuse erythema
Degree of liver failure	Child-Pugh class C cirrhosis			
Presence of ascites	Tense ascites			

2.3. Asites dan Edema.

Asites dan edema merupakan komplikasi yang sering dari sirosis hati disamping beberapa komplikasi lainnya. Asites di definisikan sebagai akumulasi cairan patologis diruang peritoneum, hampir 85% pasien yang asites disebabkan oleh sirosis hati.¹⁴

Dengan bertambah beratnya sirosis, terjadi pengiriman sinyal ke ginjal untuk melakukan retensi garam dan air dalam tubuh. Garam dan air yang berlebihan, pada awalnya akan mengumpul di bawah jaringan kulit disekitar tumit dan kaki karena efek gravitasi pada waktu berdiri atau duduk. Penumpukan ini disebut edema atau sembab (*pitting edema*). Pembengkakan ini menjadi lebih berat pada sore hari setelah berdiri atau duduk dan berkurang pada malam hari sebagai hasil menghilangnya efek gravitasi pada waktu tidur.dengan semakin beratnya sirosis dan semakin banyak garam dan air yang diretensi, air akan mengumpul dalam rongga abdomen, penimbunan ini disebut asites. Asites dibagi dalam 4 tingkatan, tingkat 1 hanya dapat dideteksi dengan dengan pemeriksaan seksama; tingkat 2 deteksi lebih mudah

namun biasanya jumlahnya hanya sedikit; tingkat 3 tampak jelas namun asites tidak terasa keras; tingkat 4 bila asites mulai terasa keras.²

2.4. Hipertensi Portal.

Hipertensi portal adalah peningkatan tekanan aliran darah portal di atas 10-12 mmHg yang menetap, dimana tekanan dalam keadaan normal berkisar 4-8 mmHg. Hipertensi portal juga didefinisikan sebagai sekumpulan gejala yang terjadi karena peningkatan tekanan vena portal yang kronis. Yang merupakan salah satu penyebab peningkatan morbiditas dan mortalitas pada penyakit hati. Hati merupakan organ yang mempunyai kemampuan yang besar. Dalam keadaan normal resistensi intrahepatik akan berkurang bila terjadi peningkatan aliran darah, mekanisme kompensasi ini berguna untuk mempertahankan tekanan portal dalam keadaan normal, dan menjamin pasokan normal portal ke hati. Pada sirosis terjadi peningkatan resistensi intrahepatik sebagai konsekuensi perubahan fungsi dan anatomi. Pertama karena terjadi distorsi arsitektur vaskular hati karena fibrosis, jaringan parut dan pembentukan nodul sirotik. Pada analisa patologi juga terjadi trombosis pada pembuluh kecil dan sedang dari vena portal dan vena Hepatika, keadaan ini juga menyumbang terjadinya resistensi intrahepatik.^{20,21,22}

Hipertensi portal diklasifikasikan menurut tempat utama terjadinya resistensi aliran darah portal yaitu : ekstrahepatik dan intrahepatik. Hipertensi portal tergantung pada dua komponen dasar, yaitu : aliran darah porta dan tahanan vaskuler. Peningkatan tahanan vaskuler adalah faktor yang paling sering sebagai penyebab hipertensi portal. Tahanan terhadap aliran darah porta dipengaruhi oleh vaskuler intrahepatik, pembuluh darah porta dan porto-kolateral. Selain dipengaruhi oleh faktor mekanik, aliran porta juga dipengaruhi oleh beberapa mediator

vasoaktif, diantaranya nitrogen oksida, noredrenalin, angiotensin II serta endotelin. Akibat hipertensi portal terjadi penurunan aliran darah ke vena porta, sehingga mendorong terbentuknya kolateral (*portosystemic collateral*) baik superfisial maupun profundus. Komplikasi hipertensi portal terjadi jika tekanan portal mencapai 12 mmHg atau lebih. Komplikasi terbesar adalah perdarahan gastrointestinal sebesar 80% dari kasus, dan 5% menyebabkan kematian.^{23,24}

Terbentuknya sirkulasi portal-kolateral (termasuk varises gastroesofageal) merupakan konsekuensi penting yang lain. Pembentukan kolateral dipicu oleh peningkatan tekanan portal yang melibatkan pembuluh yang telah ada sebelumnya yang menghubungkan portal dengan sirkulasi sistemik, akibat peran dari faktor VEGF dan kemungkinan oleh beberapa faktor lainnya. Sirkulasi portal sendiri kemungkinan mengatur tekanan portal. Pada sirosis lanjut, hampir 90 % darah berbalik arah menuju kolateral. Pada keadaan ini resistensi kolateral akan berpengaruh secara nyata terhadap aliran darah portal, dengan perkataan lain akan mempengaruhi tekanan portal.^{23,24}

Beberapa komplikasi hipertensi portal yang terjadi menurut kekerapan dan beratnya keadaan adalah perdarahan saluran cerna bagian atas karena varises esofagus pecah dan gastropati hipertensi portal, asites, gangguan fungsi ginjal, ensefalopati, hipoksemia arteri, gangguan metabolisme obat atau zat endogen yang dalam keadaan normal di eliminasi oleh hati, bakteremia dan hipersplenisme^{25,26,56}

Diagnosis hipertensi portal sering baru dibuat setelah terjadi perdarahan saluran cerna bagian atas akibat varises esofagus pecah. Pemeriksaan endoskopi saluran cerna atas

merupakan pemeriksaan yang sangat penting untuk menetapkan ada tidaknya varises esofagus, selain itu oleh karena sebagian besar hipertensi portal disebabkan oleh penyakit hati menahun, maka beberapa cara diagnosis dapat dipakai untuk membantu membuat diagnosis. USG dengan atau tanpa Doppler, CT Scan, MRI dan Angiografi Radionuklear.^{27,28,29,31,32,55}

2.3. Gangguan Hemostasis pada Sirosis Hati.

Sirosis hati ditandai oleh gangguan hemostasis yang meliputi hubungan platelet-pembuluh darah, koagulasi dan fibrinolisis. Hubungan sebab akibat antara abnormalitas hemostasis dan perdarahan telah diketahui secara luas. Abnormalitas hemoragik pada penyakit hati kronis ditandai oleh beberapa komponen: 1) trombositopenia oleh splenomegali dan defisiensi trombopoitin, 2) defisiensi faktor koagulasi akibat kegagalan sintesis, 3) koagulopati akibat berkurangnya sintesis antikoagulan dan penurunan aktifitas faktor pembekuan, 4) peningkatan fibrinolisis oleh karena menurunnya bersihan plasminogen activator jaringan (t-PA) serta rendahnya kadar penghambat thrombin activatable fibrinolisis.^{33,46,49,53}

Salah satu penyulit pada sirosis hati yang terbesar dan menyebabkan kematian yaitu perdarahan masif yang tidak bisa diatasi. Harus diakui kelainan hemostasis pada sirosis hati sangat rumit dan kompleks. Untuk mengetahui kelainan hemostasis memerlukan pemeriksaan hemostasis yang rumit.³⁴

Sebagaimana diketahui faktor-faktor pembekuan darah umumnya diproduksi oleh hati. Pada penyakit ini terjadi defisiensi protrombine, faktor VII, IX dan X, akibat sel-sel hati kurang atau tidak sanggup memproduksinya, karena sintesis faktor pembekuan tersebut juga tergantung dari vitamin K, maka perlu juga diingat setiap keadaan yang menyebabkan defisiensi vitamin K, misalnya diet yang jelek serta malabsorpsi disebabkan oleh kurangnya garam

empedu atau produksi eksokrin pankreas dapat menyebabkan defisiensi faktor pembekuan tersebut. Fibrinogen dan faktor V walaupun keduanya tersebut diproduksi oleh hati, jarang berkurang kecuali pada penyakit hati yang sangat berat.^{34,47,54,57}

Tabel.1.1.abnormalitas Hemostasis pada penyakit Hati kronik.^{kutip,27}

Condition	Platelets	APTT	PT	Factor V	Factor VII	TT	Fibrinogen	FDP	DDimer
Cirrhosis Compensated	N or ↓	↑ or N	↑	↓ or N	↓	↑ or N	↓ or N		↑ or N
Cirrhosis Decompensated	↓	↑ or N	↑↑	↓	↓↓	↑ or N	↓ or N		↑ or N
Vitamin K deficiency	N	↑ or N	↑↑	N	↓↓	N	N		N

Hati juga merupakan salah satu tempat sintesis plasminogen dan anti-plasmin. Dan sebaliknya berfungsi untuk membersihkan aktifator plasminogen dan membuat tidak aktif beberapa faktor pembekuan . maka dapat dimengerti mengapa pada penyakit hati terjadi intermiten fibrinogenolisis dan Disseminated Intravascular Coagulation (DIC). Inilah salah satu faktor penyokong mengapa pada penyakit hati terjadi hipofibrinogenemia, dan juga setiap pemberian faktor pembekuan dapat menginduksi intravascular koagulation atau memperberat yang sudah ada.^{34,48}

Katabolisme fibrinogen meningkat pada penyakit hati dan menjadi normal setelah pemberian heparin. Akibat fibrinogenolisis maka FDP (fibrinogen Degradation Products) di dalam sirkulasi darah akan bertahan dalam waktu lama akibat defisiensi bersihan hati dan ini menyebabkan fungsi trombosit menjadi abnormal. Jadi jelas pada penyakit hati akan terjadi gangguan hemostasis yang sangat rumit dan memerlukan pemeriksaan biologik hemostasis yang ketat.^{34,35,36,48,}

Penderita sirosis hati mempunyai kecenderungan perdarahan oleh karena peningkatan fibrinolisis yang disebabkan oleh pemecahan dini pembekuan darah pada tempat luka.

fibrinolisis dihasilkan oleh ketidakseimbangan aktifasi dan penghambatan fibrinolisis. Kadar tissue plasminogen activator (t-PA) meningkat oleh karena menurunnya bersih hati, sedangkan kadar plasminogen activator inhibitor-1 (PAI-1) tidak berpengaruh terhadap perubahan kadar t-PA. karena itu keseimbangan antara aktifitas t-PA dan PAI-1 terhadap aktifitas t-PA yang berlebihan pada penderita sirosis hati berat, dan juga aktifitas kadar protein anti-fibrinolisis, α_2 -antiplasmin dan thrombin activatable fibrinolysis inhibitor menurun sebagai akibat kerusakan hati yang selanjutnya meningkatkan fibrinolisis.^{37,38,39,40,45,50}

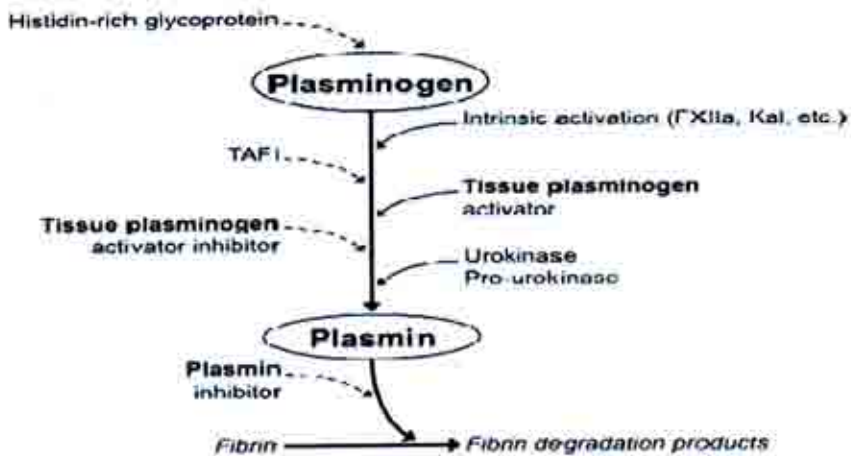
Tabel.2.7. Tempat sintesis dan fungsi koagulasi, antikoagulan, fibrinolisis dan protein anti-Fibrinolisis.^{kutip,39}

Proteins	Site of synthesis	Function
Procoagulants		
Factor I (fibrinogen)	Liver, extrahepatic sites	Precursor of fibrin
Factor II (prothrombin)	Liver	Precursor of thrombin
Factor V	Liver, endothelium, platelets	Cofactor in prothrombinase complex
Factor VII	Liver	Linked to II, activates factors X and IX
Factor VIII	Liver, extrahepatic sites	Cofactor in intrinsic-X-ase complex
Factor IX	Liver	Activates factor X
Factor X	Liver	Converts prothrombin to thrombin
Factor XI	Liver	Activates factor IX
Factor XII	Liver	Activates factor XI
Factor XIII	Liver, extrahepatic sites	Crosslinks fibrin polymers
Prekallikrein	Liver	Activates factor XII
HMWK	Liver	Activation cofactor for factors XII and factor XI; Generates bradykinins
Tissue factor (Factor III)	Endothelium, monocytes	Cofactor in extrinsic X-ase complex
Anticoagulants		
Antithrombin III	Liver, extrahepatic sites	Inactivates thrombin, factors IXa, Xa, XIa, XIIa
Heparin cofactor II	Liver	Inactivates thrombin
Protein C	Liver, endothelium	Inactivates factors Va and VIIIa
Protein S	Liver, endothelium	Enhances protein C activity
Heparin sulfate	Endothelium	Links activating antithrombin III
Thrombomodulin	Endothelium	Thrombin receptor allowing linking to protein C
TSP ^{1, 2}	Endothelium, liver	Inhibits TF factors VIIa and Xa
Fibrinolytic proteins		
Plasminogen	Liver	Precursor of plasmin
tPA	Endothelium	Activates plasminogen
Urokinase	Kidney	Activates plasminogen
Antifibrinolytic proteins		
PAI-1	Endothelium, platelets, liver	Inhibits tPA
PAI-2	White blood cells	Inhibits tPA
α_2 -antiplasmin	Liver	Inactivates plasmin
TAFI	Liver	Inhibits plasminogen activation

Fibrinolisis berkaitan dengan abnormalitas koagulasi lainnya termasuk trombositopenia, penurunan kadar fibrinogen dan abnormalitas pemanjangan nilai PT dan PTT. Peningkatan

kadar t-PA pada platelet menyebabkan penghambatan agregasi platelet dan degradasi reseptor platelet serta mencetuskan pemecahan platelet. Pada Fibrinolisis juga terganggu adhesi dan agregasi platelet melalui degradasi faktor Von Willbrand's dan reseptor platelet fibrinogen (Glicoprotein Ib dan IIb/IIIa). Fibrinolisis juga merangsang lisis bekuan melalui disagregasi dan pemecahan hemastasis plug.^{41,51,58}

Fibrinolisis didapati hampir 30% penderita sirosis hati kompensata dan berkaitan juga dengan beratnya penyakit hati yang dinilai dengan derajat Child-Pugh. Kelainan ini tidak dijumpai pada penderita penyakit non-sirosis hati. Penderita dengan asites mempunyai risiko yang meningkat terhadap fibrinolisis. Bukti peningkatan aktifitas fibrinolisis (peningkatan kadar D-dimer dan fibrinogen degradation product serta kadar fibrinogen dan plasminogen yang rendah) di deteksi dalam cairan asites, kelainan ini di diduga bahwa reabsopsi cairan asites kedalam sirkulasi sistemik berperan terhadap fibrinolisis pada penderita penyakit hati lanjut. Dari suatu penelitian yang dilakukan pada 112 penderita sirosis hati dan varises esophagus, fibrinolisis (didifinisikan dengan tingginya kadar D-dimer dan aktifitas t-PA) telah di kenali sebagai prediktor independen pada perdarahan gastrointestinal. Penelitian ini juga menunjukkan risiko yang tinggi perdarahan gastrointestinal pada penderita dengan asites dan fibrinolisis dibandingkan dengan penderita dengan asites namun tidak dijumpai fibrinolisis.^{39,42}



Gambar.2.2. Skema Fibrinolisis. Garis penuh representasi dari aktivator dan garis putus-putus merupakan inhibitor. ^{kutip 35}

Penelitian-penelitian sebelumnya juga menyatakan bahwa fibrinolisis dapat merupakan prediktor perdarahan gastrointestinal. Laporan-laporan lainnya juga menyatakan fibrinolisis (dinilai dengan nilai D-dimer yang tinggi dan tPA) sebagai prediktor awal episode perdarahan gastrointestinal atas pada pasien sirosis hati yang telah mengalami hipertensi portal. fibrinolisis berkaitan erat dengan derajat kegagalan hati dan asites prediksi risiko perdarahan gastrointestinal disamping ukuran varises. ^{42,58}

fibrinolisis Violi dkk (1989) mendapatkan hubungan antara fibrinolisis dan perdarahan fatal. Penelitian ini mendukung bahwa fibrinolisis merupakan faktor risiko yang erat terhadap perdarahan gastro intestinal pada sirosis hati. ^{34,36,}

Primignani dkk (2008) yang melakukan penelitian terhadap 43 penderita sirosis hati dengan perdarahan varises dan 43 pasien sirosis hati tanpa perdarahan, dimana didapatkan peningkatan fibrinolisis sesuai dengan beratnya derajat child-pugh atau MELD skor diatas 17 pada penderita sirosis hati dengan perdarahan varises, namun tidak pada yang non-pendarahan. ³⁷

Surawong A. dkk (2006) yang meneliti 55 pasien sirosis hati mendapatkan fibrinolisis pada 74,1 % penderita. selama 10 bulan pengamatan didapatkan 22,4% penderita mengalami episode perdarahan.^{33,43}

2.3.1. Patifisiologi Fibrinolisis

Semua protein yang terlibat dalam fibrinolisis tak terkecuali tPA dan PAI-1 disintesis di hati. Pada sirosis hati terjadi penurunan kadar plasminogen, alfa2-antiplasmin, histidin-rich-glikoprotein serta faktor XIII. Kadar tPA meningkat pada sirosis hati disebabkan oleh penurunan bersih hati. Kadar PAI-1 juga meningkat pada penyakit hati kronik namun pada penyakit hati yang berat menurun. Pada penyakit hati yang berat fibrinolisis terjadi saat plasminogen diaktifkan oleh peningkatan tPA pada permukaan fibrin dan penurunan kadar PAI-1 dan α_2 antiplasmin sebagai penyeimbang.^{44,58}

TAFI disintesis di hati dan berperan penting pada fibrinolisis yang teraktifasi oleh trombin atau plasmin, selanjutnya dikonversi menjadi enzim oleh carboxypeptidase B yang menghambat fibrinolisis dengan menghilangkan cabang lysine-C dari degradasi fibrin. Kadar antigen TAFI berkurang pada pasien sirosis. Secara in vitro hiperfibrinolisis disebabkan oleh tidak efektifnya pembentukan antigen TAFI oleh karena kadar TAFI yang rendah.^{51,52,58}

2.3.2. Terapi Fibrinolisis

Terapi fibrinolisis merupakan komponen penting terapi hemostasis pada penyakit hati. ϵ -Asam Aminocaproic (EACA) dan Asam traneksamik menghambat ikatan plasminogen terhadap fibrin, sehingga menurunkan konversi plasminogen menjadi plasmin. Walaupun EACA dan asam traneksamik sudah digunakan secara luas untuk menghindari kehilangan darah, namun *evidence base* mengenai manfaatnya masih terbatas. Beberapa penelitian

tentang kegunaannya melaporkan hasil yang berbeda. Penelitian trial yang menggunakan dosis tinggi (40 mg/kg/jam) ϵ -Asam Aminocaproic(EACA) melaporkan penurunan perdarahan yang bermakna, akan tetapi pada dosis rendah dilaporkan tidak bermanfaat.⁵⁸

Aprotonin merupakan inhibitor serin-protease yang menurunkan aktifitas fibrinolisis dengan menghambat aktifitas plasmin dan kallikrein. Aprotonin saat ini digunakan secara luas sebagai antifibrinolisis pada pembedahan hati, obat ini diberikan 2×10^6 unit selama 30 menit kemudian dilanjutkan dengan $0,5 \times 10^6$ unit/jam secara infus.⁵⁸

Dari penelitian random terhadap 796 pasien yang diberikan aprotonin atau plasebo terhadap pasien yang menjalani operasi bedah pintas arteri koroner, aprotonin secara bermakna menurunkan kehilangan darah dibandingkan dengan plasebo dengan rerata 664 ± 1009 ml banding dengan 1168 ± 1022 ml pada kelompok plasebo.⁶⁰

FFP mengandung semua protein koagulasi (kecuali vWF) dan inhibitor yang terdapat disirkulasi darah. FFP dipakai untuk mengoreksi kelainan koagulasi sebelum tindakan invasif serta mengontrol perdarahan aktif. Belum ada penelitian yang melaporkan manfaat FFP sebagai terapi profilaksis perdarahan pada penyakit hati terminal. Saat ini belum ada konsensus prosedur pemberian infus FFP sebagai profilaksis pada koagulopati berat. Kebutuhan jumlah FFP sebagai pencegahan atau terapi perdarahan juga belum diketahui.⁵⁸

2.4. D-dimer.

D-dimer adalah suatu degradasi fibrin yang dihasilkan setelah berlangsung fibrinolisis. Dinamakan demikian karena mengandung dua fragmen silang D protein fibrin. Kadar D-dimer digunakan untuk membantu memdiagnosis trombotik. Sejak diperkenalkan pada tahun 1990, D-dimer telah menjadi tes penting yang dilakukan pada penderita yang diduga terdapat gangguan

thrombosis. Bila vena atau arteri yang terluka dan darah mulai bocor, maka faktor-faktor pembekuan mulai diaktifkan dalam urutan langkah-langkah pembekuan (kaskade koagulasi) untuk membatasi perdarahan dan menciptakan gumpalan yang menyumbat luka, benang tersebut adalah protein yang disebut fibrin.³⁸

Setelah memiliki waktu untuk menyembuhkan daerah cedera tersebut, tubuh menggunakan protein yang disebut plasmin untuk memecahkan gumpalan trombus menjadi bagian-bagian kecil sehingga dapat dibersihkan, proses tersebut dinamakan fibrinolisis yang menghasilkan fragmen-fragmen yang disebut produk degradasi fibrin (Fibrin Degradasi Product/FDP). Salah satu degradasi tersebut adalah D-dimer. Pengukuran D-dimer menandakan bahwa telah terjadi proses yang abnormal pada mekanisme pembekuan darah.³⁸

Pengukuran D-dimer dapat dilakukan dengan cara aglutinasi atau dengan imunometrik menggunakan antibodi monoklonal spesifik terhadap D-dimer. Pada cara aglutinasi, plasma penderita yang mengandung D-dimer direaksikan dengan partikel latek yang dilapisi antibodi monoklonal spesifik terhadap D-dimer dan membentuk gumpalan. Penentuan titer D-dimer dilakukan dengan pengenceran plasma dengan buffer lalu mencampurnya dengan partikel latek. Titer D-dimer adalah pengenceran plasma tertinggi yang masih menunjukkan gumpalan.

Pengukuran secara imunometrik, plasma penderita yang mengandung D-dimer ditetaskan pada suatu membran yang dilapisi monoklonal antibodi D-dimer dan ditambah konyugat yang mengandung partikel berwarna. Penentuan kadar D-dimer dilakukan dengan mengukur intensitas warna yang dihasilkan.³⁸

METODOLOGI PENELITIAN

3.1. Subjek Penelitian.

Subjek penelitian adalah populasi yang menderita sirosis hepatis yang dirawat di Bagian Penyakit Dalam atau yang kontrol ke poliklinik khusus Gastroenterologi Bagian Penyakit Dalam.

Besar sampel penelitian ditentukan dengan rumus :

$$n = 2 \left[\frac{(Z\alpha + Z\beta)s}{(x_1 - x_2)} \right]^2$$

n = besar sampel

Z α = tingkat kemaknaan

Z β = power (ditetapkan oleh peneliti)

S = simpang baku (kepastakaan)

x₁-x₂ = selisih minimal yang dianggap bermakna

$$n = 2 \left[\frac{(0.05 + 0.84) 2.438}{(0.5)} \right]^2$$

$$N = 2 [18.8] = 37.6$$

Dengan menggunakan rumus diatas didapatkan jumlah sampel 37.6 orang. Pada penelitian ini diambil sampel sebanyak 40 orang. Subjek yang memenuhi kriteria inklusi dan yang tidak terdapat kriteria eksklusi diambil diambil sebagai sampel.

3.2. Disain Penelitian

Penelitian ini merupakan disain uji potong –lintang (*Cross-Sectional Study*).

3.3. Tempat dan Waktu Penelitian

Tempat Penelitian : Bangsal Penyakit Dalam dan Poliklinik Gastroenterologi
Penyakit Dalam.

Waktu Penelitian : 6 Bulan

Jadwal Penelitian : Tabel

Tabel. 3.1. Jadwal Penelitian

Kegiatan	Bulan	Bulan	Bulan	Bulan	Bulan	Bulan
	I	II	III	IV	V	VI
Persiapan	+					
Pengumpulan Data	+	+	+	+	+	
Analisis data						+
Penulisan hasil						+

Penelitian dilakukan dari bulan September 2010 sampai sampel terpenuhi.

3.4. Kriteria Inklusi

Pasien yang secara klinis menderita sirosis hati dengan perdarahan varises esophagus maupun yang tidak mengalami perdarahan esophagus dan diperkuat oleh USG abdomen.

3.5. Kriteria Eksklusi

1. Pasien sirosis hepatis yang sebelumnya mempunyai riwayat kelainan koagulasi dan Riwayat pemakaian obat yang menyebabkan kelainan koagulasi seperti aspirin, obat Kontrasepsi, heparin atau warfarin.

2. Pasien kelainan hati yang tidak disebabkan oleh sirosis hati.

3. Hepatoseluler karsinoma. Infeksi.

3.6. Definisi Operasional

1. Sirosis hati ditetapkan berdasarkan gambaran klinik, laboratorium dan ditunjang oleh pemeriksaan ultrasonografi abdomen (USG abdomen). Kriteria klinis Sirosis Hati ditetapkan berdasarkan Soeharjono dan Soebandiri yaitu jika ditemukan 5 dari 7 klinis

dibawah ini :

1. Eritema Palmaris.
2. Spider naevi.
3. Hepato-Splenomegali.
4. Hematemesis dan melena.
5. Kolateral dan Varises esophagus
6. Ratio albumin-globulin terbalik.
7. Edema tungkai/Asites.

Kemudian diagnosis dilengkapi dengan pemeriksaan ultrasonografi.

2. Skor Child-Pugh menggunakan lima kriteria klinis dan laboratorium, yaitu asites, ensefalopati, albumin, PT atau INR dan bilirubin.

KRITERIA	1	2	3
Ensefalopati	(-)	I-II	III-IV
		Membaik dengan terapi	Refrakter
Asites	(-)	Membaik dengan terapi	Refrakter
Bilirubin (mg/l)	<2	2-3	>3
Serum albumin (g/dl)	>3.5	2.8-3.5	<2.8
INR	<1.70	1.71-2.2	>2.2
atau PPT	1-3	4-6	>6

Kelas A = 5-6

Kelas B = 7-9

Kelas C = 10-15

3. Kadar D-dimer diperiksa dengan menggunakan plasma segar dengan cara aglutinasi atau imunometrik menggunakan antibodi monoklonal spesifik terhadap D-dimer. kadar D-dimer dinyatakan dalam ng/ml, dengan nilai normal < 500 ng/ml.
4. Perdarahan Varises Esofagus ditandai dengan gejala klinis muntah darah atau hematemesis, Yang berwarna merah bercampur bekuan darah atau seperti kopi dan buang air besar berwarna hitam lembek atau melena.

3.7. Protokol Penelitian

Sampel diambil secara konsekutif pada pasien sirosis hati dan yang dimasukkan pada penelitian adalah pasien sirosis hepatis dengan perdarahan varises esophagus maupun tidak mengalami perdarahan varises esophagus sesuai dengan kriteria inklusi. Sampel diambil sebanyak 40 orang. Kemudian dilakukan pemeriksaan untuk diagnosis sirosis hati yaitu pemeriksaan laboratorium yang mencakup pemeriksaan albumin, globulin, bilirubin I, bilirubin II, SGOT, SGPT, Alkali fosfatase, PT, APTT, D-Dimer dan ultrasonografi . Kemudian penderita dibagi dalam kelompok Child-Pugh B. masing-masing Child-Pugh dipilah yang perdarahan dan non-perdarahan, kemudian dilakukan analisa statistik.

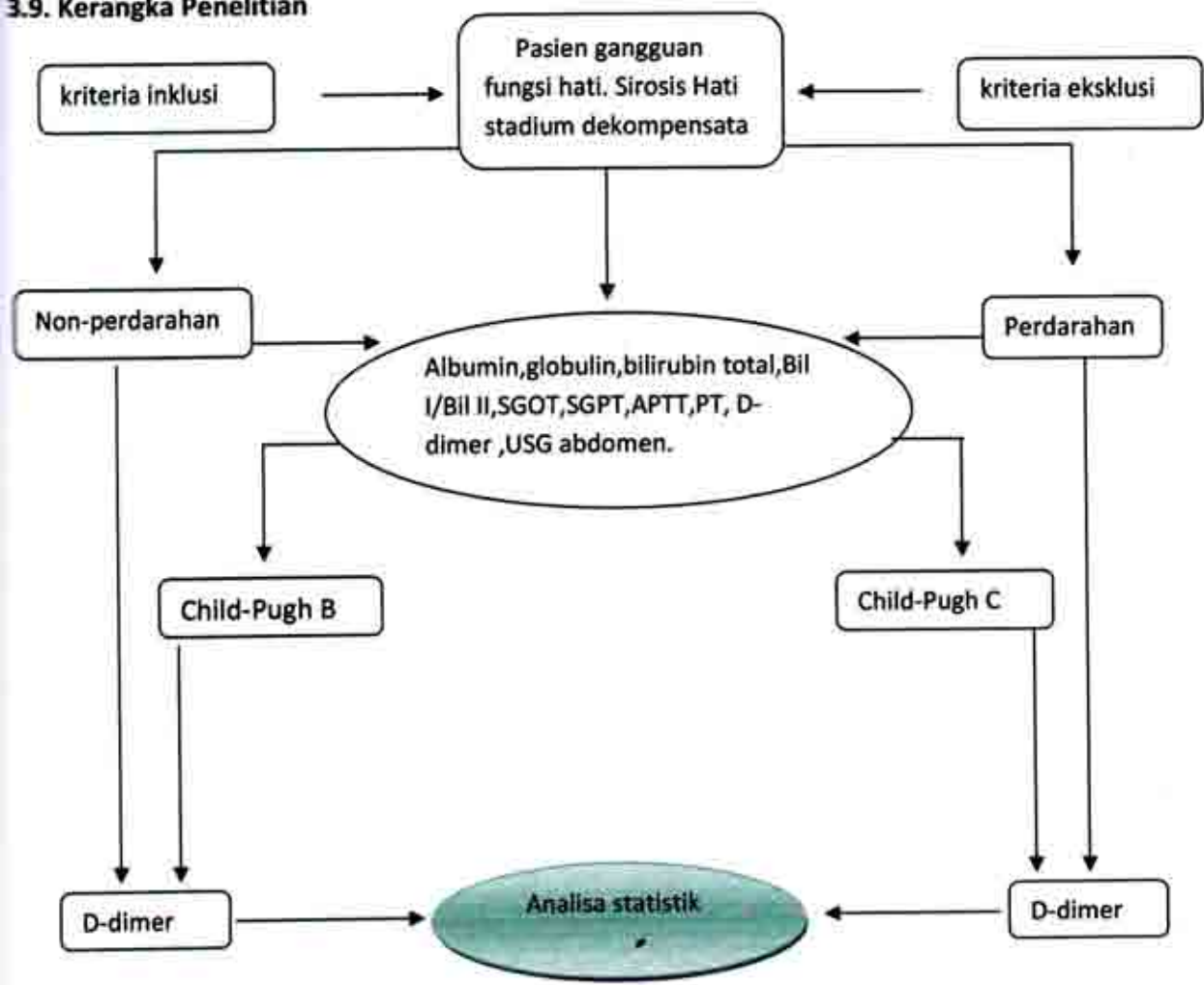
3.8. Analisa Statistik

Analisa statistik dilakukan dengan komputerisasi dengan program SPSS 16 menggunakan uji t-tidak berpasangan dan Mann-Whitney dengan menggunakan confident interval 95 % dan nilai $p < 0,05$ dianggap bermakna.

Langkah yang dilakukan ialah data numerik pada penelitian lakukan analisa deskripsi data untuk melihat distribusi data normal atau tidak, jika distribusi tidak normal dilakukan transformasi data untuk menormalkan, selanjutnya melihat variabel dua atau lebih dan

berpasangan atau tidak berpasangan. Pada penelitian ini ada dua variabel dan tidak berpasangan serta sebagian besar sebaran data tidak berdistribusi normal.

3.9. Kerangka Penelitian



BAB.IV

HASIL PENELITIAN

Telah dilakukan penelitian terhadap 40 orang pasien Sirosis Hati Stadium Dekompensata menurut kriteria Suharyono Subandiri dan juga serta pemeriksaan faal hati dan USG abdomen yang berobat di Poliklinik Penyakit Dalam dan yang dirawat di RS dr.M.Djamil Padang dari Bulan September 2010 sampai dengan bulan Pebruari 2011. Subjek penelitian dipilih secara *consecutive random sampling* Yang memenuhi kriteria inklusi dan eksklusi serta setuju mengikuti penelitian. Terdapat 40 pasien Sirosis Hati stadium dekompensata, 20 orang pasien kelompok Child-pugh B dan 20 orang pasien Child- Pugh C berdasarkan dari anamnesis, pemeriksaan fisik, Laboratorium serta USG abdomen. Parameter yang digunakan ialah pemeriksaan D-dimer untuk melihat perbedaan kadar D-dimer pada kelompok Child-pugh B dan Child-pugh C Sirosis Hati Dekompensata. Subjek penelitian dibagi atas 2 (dua) kelompok, kelompok Child-Pugh B dan kelompok Child-Pugh C, yang masing-masing dibagi lagi atas 10 orang pasien perdarahan dan 10 orang pasien non-perdarahan.

4.1. Karakteristik Subjek Penelitian

Dari penelititan terlihat karakteristik dasar kedua kelompok Sirosis Hati Child-Pugh B dan kelompok Child-Pugh C. dari kedua kelompok terlihat pria lebih banyak dijumpai dibandingkan wanita, 24 orang pasien pria (60%) dan 16 orang pasien wanita (40%). Sedangkan umur yang paling banyak didapati ialah umur diatas 60 tahun sebanyak 14 orang pasien (35%) kemudian umur 40-49- tahun sebanyak 13 pasien (32,5%) kemudian umur 50-59 tahun 11 orang pasien (27,5%) serta 20-29 tahun sebanyak 2 pasien (5%) . Umur paling rendah didapati pada umur 26 tahun sedangkan yang paling tinggi 74 tahun.seperti terlihat pada tabel 4.1.

Tabel 4.1. Distribusi Jenis Kelamin dan Umur pada Sirosis Hati Stadium Dekompensata

Variabel	n (40)	% (100)
Jenis Kelamin		
-Laki-laki (orang)	24	60
-Perempuan (orang)	16	40
Umur		
20-29 (tahun)	2	5
30-39 (tahun)	0	0
40-49 (tahun)	13	32,5
50-59 (tahun)	11	27,5
>60	14	35

Semua parameter yang diukur pada dua kelompok, kelompok perdarahan dan non-perdarahan serta kelompok Child-Pugh B dan Child-Pugh C, kedua kelompok ini dapat dilihat pada tabel 4.3.dan 4.4.

Tabel.4.3.Karakteristik Dasar Pasien Sirosis Hati berdasarkan Kelompok Perdarahan dan Non- Perdarahan

Variabel	Perdarahan (n=20) (Mean±SD)	Non-Perdarahan (n=20) (n=20)(Mean±SD)	p
Albumin (g/dl)	2,4 ± 0,5	2,3± 0,6	> 0,05
Bilirubin total (mg/dl)	2,8 ± 3,5	3,1± 3,3	> 0,05
PT (detik)	16,8 ± 1,9	16,9 ± 3,6	> 0,05
APTT (detik)	45,7 ± 7,2	48,0 ± 9,0	> 0,05
Trombosit (mm ³)	101000±87740	130000±115000	> 0,05
φ Vena Porta (mm)	13,1± 0,8	13,0 ± 1,4	> 0,05
D-dimer (ng/ml)	3104 ± 3094	1984± 1201	> 0,05

Pada tabel 4.3. terlihat dari 40 pasien sirosis hati yang terdiri dari kelompok perdarahan dan non-perdarahan, didapati rerata kadar D-dimer pada kelompok perdarahan $3104,4 \pm 3094,7$ ng/ml dan kelompok non-perdarahan $1984,3 \pm 1201,8$ ng/ml. Dari penelitian ini juga terlihat peningkatan PT, APTT, diameter Vena Porta dari nilai normal serta penurunan kadar trombosit. didapati nilai rerata nilai PT pada yang perdarahan $16,8 \pm 1,9$ detik dan $16,9 \pm 3,6$ detik pada non-perdarahan, begitu juga dengan rerata APTT pada kelompok perdarahan $45,7 \pm 7,2$ detik dan $48,0 \pm 9,0$ detik pada yang non-perdarahan. Kadar bilirubin pada kelompok perdarahan lebih rendah dibanding dengan non-perdarahan yaitu $2,8 \pm 3,5$ mg/dl berbanding $3,1 \pm 3,3$ mg/dl, sedangkan rerata diameter Vena Porta pada perdarahan $13,1 \pm 0,8$ mm dan non-perdarahan $13,0 \pm 1,4$ mm. Pada penelitian ini juga dapat dilihat rerata kadar trombosit pada kelompok perdarahan 101000 ± 87740 mm³ dan non-perdarahan 130000 ± 115000 mm³.

Tabel.4.4. Karakteristik dasar Kelompok Child-Pugh B dan Child-Pugh C.

Variabel	Child-Pugh B (n=20) (Mean±SD)	Child-Pugh C (n=20) (Mean±SD)	p
Albumin (g/dl)	2,4± 0,7	2,3 ± 0,4	> 0,05
Bilirubin total (mg/dl)	1,7± 1,6	4,3± 4,1	> 0,05
PT (detik)	15,8 ±2,2	17,9± 3,1	> 0,05
APTT (detik)	44,9 ± 7,1	48,7 ± 8,9	> 0,05
Trombosit (mm ³)	113000±106100	118000±100500	> 0,05
φ Vena Porta (mm)	12,6±1,0	13,5 ± 1,1	> 0,05
D-dimer (ng/ml)	2028 ± 1416	3059 ±3019	> 0,05

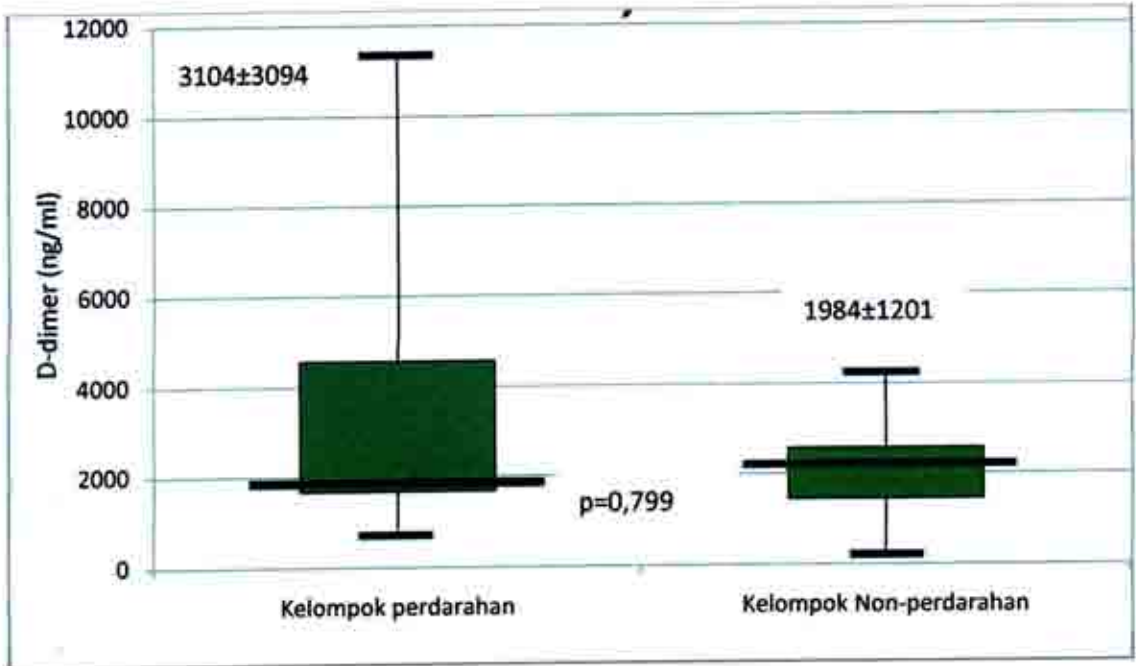
PT : *protrombin time*

APTT : *activated partial thromboplastin time*

Pada tabel 4.4. tampak rerata kadar D-dimer pada kelompok Child-Pugh C 3059 ± 3019 ng/ml dan pada kelompok Child-Pugh B 2028 ± 1416 ng/ml. Sedangkan rerata kadar PT pada kelompok Child-Pugh C $17,9 \pm 3,1$ detik dan kelompok Child-Pugh B $15,8 \pm 2,2$ detik. Demikian juga rerata APTT pada Child-Pugh C $48,7 \pm 8,9$ detik dan kelompok Child-Pugh B $44,9 \pm 7,1$ detik . rerata diameter Vena Porta pada Child-Pugh C didapati $13,5 \pm 1,1$ mm sedangkan diameter vena porta pada kelompok Child-Pugh B $12,5 \pm 1,0$ mm. Pada penelitian ini juga didapati rerata kadar trombosit pada Child-Pugh C 113000 ± 106100 /mm³ sedangkan pada Child-Pugh B didapat reratanya 118000 ± 100500 /mm³.

4.2.Perbandingan Kadar D-dimer Kelompok Perdarahan dengan Non-perdarahan pada Sirosis Hati Stadium Dekompensata.

Kadar D-dimer pada pasien dengan perdarahan dan non-perdarahan terlihat pada Gambar.4.3.

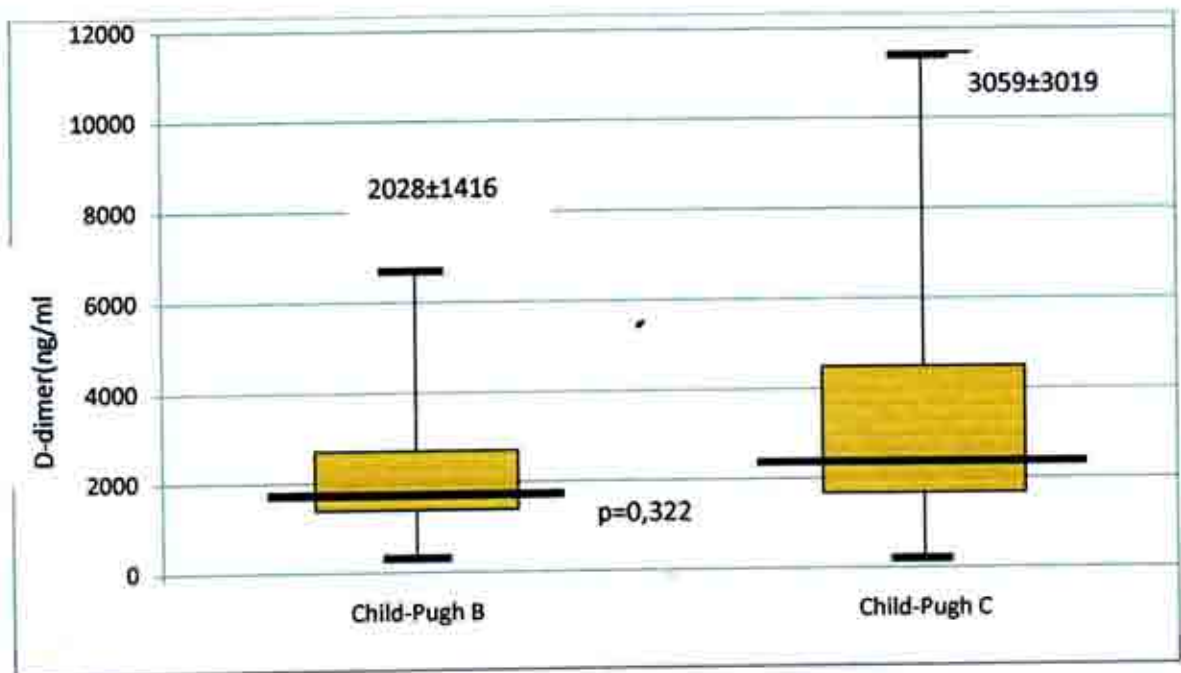


Gambar.4.3. kadar D-dimer pada Kelompok Perdarahan dan Non-perdarahan..

Dari 20 pasien sirosis dengan perdarahan dan 20 pasien non-perdarahan, didapat rerata kadar D-dimer pada pasien perdarahan 3104 ± 3094 ng/ml lebih tinggi dibandingkan dengan non-perdarahan yaitu $1984 \pm 1201,8$ ng/ml. Namun perbedaan antara kedua kelompok tidak bermakna, dimana didapatkan nilai $p = 0,799$. Pada kelompok perdarahan juga didapatkan kadar ekstrim D-dimer sebanyak 4 kasus dengan nilai lebih dari 6000ng/ml.

4.3. Perbandingan Kadar D-dimer Kelompok Child-Pugh B dengan Child-Pugh C.

Gambaran kadar D-dimer pada kelompok Child-Pugh B dan Child-Pugh C dapat dilihat pada gambar 4.4.



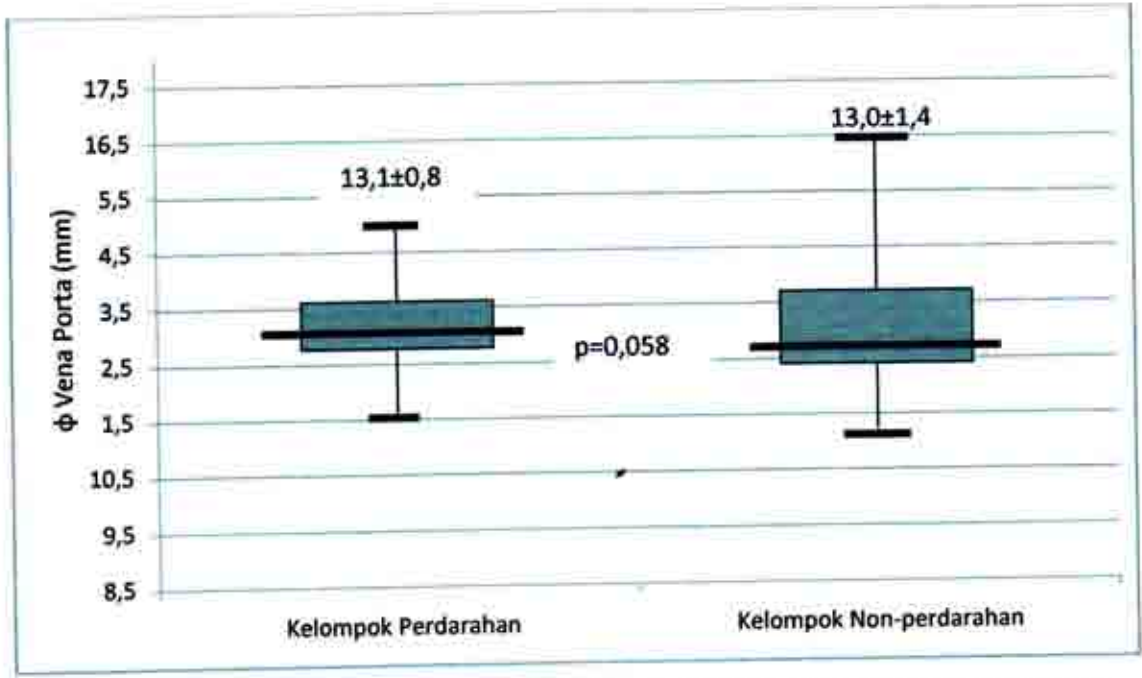
Gambar 4.4. Rerata Kadar D-dimer pada Kelompok Child-Pugh B dan Child-Pugh C.

Dari 20 orang pasien sirosis Child-Pugh B dan 20 orang Child-Pugh C didapat rerata kadar D-dimer pada Child-Pugh C lebih tinggi dibandingkan dengan Child-Pugh B, yaitu 3059 ± 3019 ng/ml dibanding 2028 ± 1416 ng/ml. Pada kedua kelompok juga didapat kadar ekstrim D-dimer, pada

Child-Pugh B didapat sebanyak 2 kasus dengan nilai 4000 ng/ml lebih, sedangkan pada Child-Pugh C didapat 3 kasus dengan nilai 7000 ng/ml lebih. kemudian dilakukan uji komparasi dengan Mann-Whitney didapat nilai $p > 0,05$ antara Child-Pugh B dan Child-Pugh C, dengan demikian perbedaan rerata kadar D-dimer antara kedua kelompok tidak bermakna.

4.4. Perbandingan Diameter Vena Porta dengan Kelompok Perdarahan dan Non-perdarahan .

Gambaran Diameter Vena Porta pada Kelompok Perdarahan dan Non-perdarahan dapat dilihat pada Gambar 4.5. dibawah.



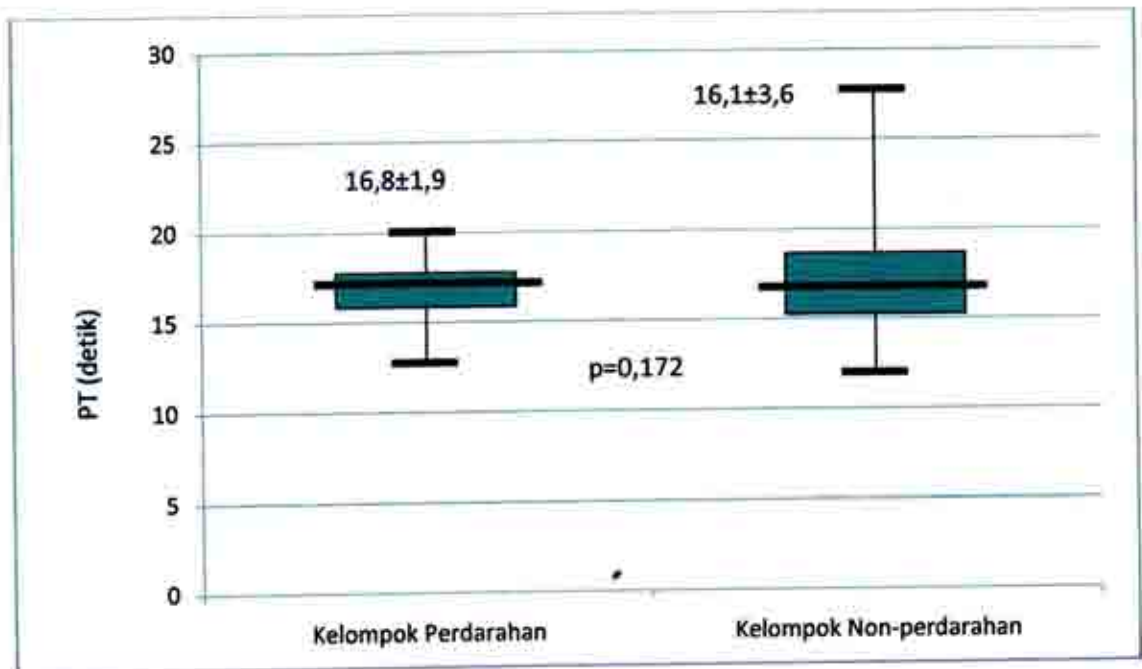
Gambar 4.5. Rerata Diameter Vena Porta Pada Kelompok Perdarahan dan Non-perdarahan Sirosis Hati.

Dari hasil penelitian 40 pasien sirosis hati didapat rerata diameter vena porta kedua kelompok perdarahan dan non-perdarahan, dimana rerata diameter vena porta pada kelompok perdarahan sedikit lebih tinggi dibandingkan dengan non-perdarahan, yaitu $13,1 \pm 0,8$ mm banding $13,0 \pm 1,4$ mm. kemudian dengan menggunakan uji t-tidak berpasangan didapat nilai $p >$

0,05, sehingga data antara kedua kelompok tidak berbeda, jadi perbedaan rerata diameter vena porta antara dua kelompok tidak bermakna.

4.5. Gambaran Kadar PT pada Kelompok Perdarahan dan Non-perdarahan pada Sirosis hati.

Dari 40 pasien sirosis hati yang dilakukan pemeriksaan kadar PT didapat hasil seperti gambar 4.6. dibawah.



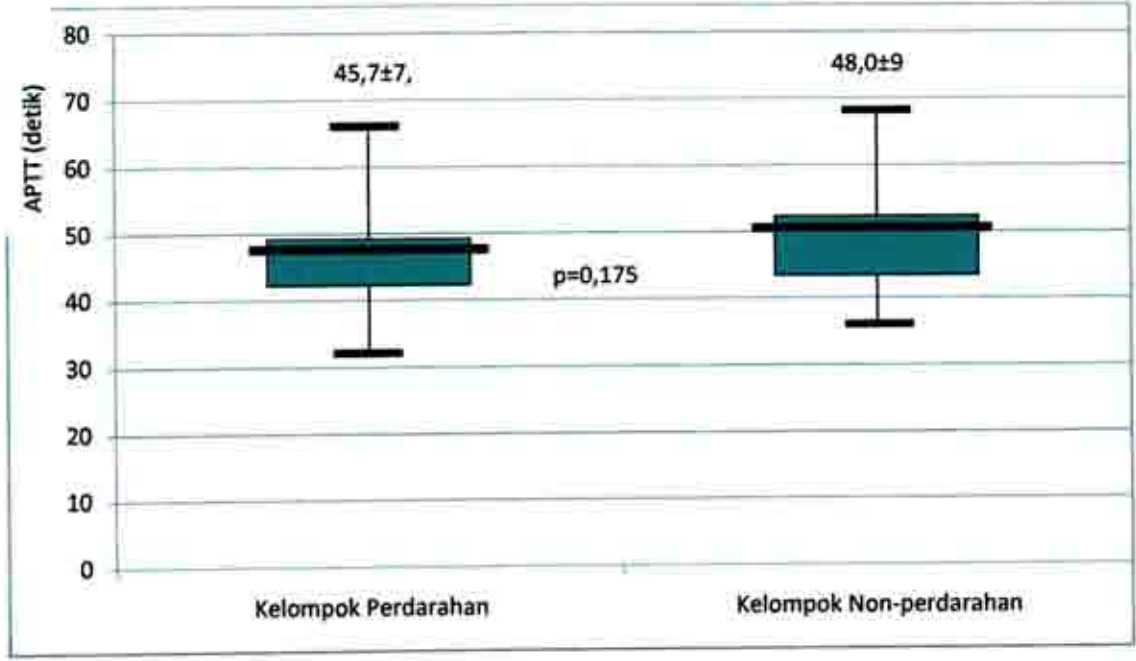
Gambar 4.6. Rerata kadar PT pada kelompok perdarahan dan non-perdarahan.

Jika dilihat dari 40 pasien sirosis hati terlihat bahwa rerata kadar PT tidak berbeda antara kelompok perdarahan dan non-perdarahan yaitu 16,8 ± 1,9 detik dan 16,9 ± 3,6 detik. Dari kelompok non-perdarahan didapat 1 kasus kadar PT dengan nilai ekstrim dengan nilai 27 detik, dari analisis dengan menggunakan uji t tidak berpasangan didapat nilai $p > 0,05$. Dengan demikian data kedua kelompok tidak berbeda, sehingga perbedaan rerata kedua kelompok antara perdarahan dan non-perdarahan tidak bermakna.

4.6. Gambaran Kadar APTT pada Kelompok Perdarahan dan Non-perdarahan pada Sirosis hati.

Dari 40 pasien sirosis hati didapat hasil kadar APTT seperti terlihat pada gambar 4.7.

dibawah.

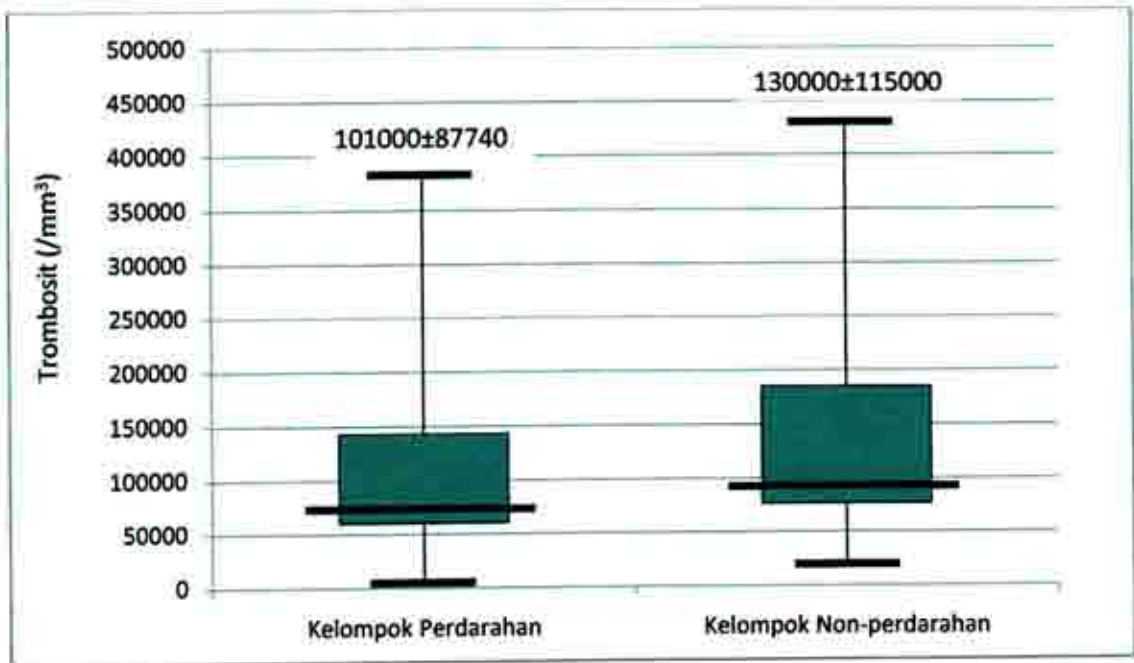


Gambar 4.7. Rerata Kadar APTT pada Kelompok perdarahan dan non-perdarahan Sirosis Hati.

Dari 40 pasien yang diteliti kadar APTT pada pasien sirosis hati didapat rerata kadar APTT pada kelompok non-perdarahan lebih tinggi dibanding dengan yang perdarahan yaitu 48,0±9,0 detik berbanding 45,7±7,2 detik. Pada kelompok perdarahan didapat 1 kasus nilai ekstrim dengan nilai 68. Dari analisis yang dilakukan dengan menggunakan uji t-tidak berpasangan, didapatkan nilai p=0,175. Dengan demikian data antara kedua kelompok tidak berbeda, sehingga tidak ada perbedaan yang bermakna rerata kadar APTT kedua kelompok.

4.7. Gambaran Kadar Trombosit pada Kelompok Perdarahan dan Non-perdarahan Sirosis Hati.

Dari 40 pasien sirosis yang diukur kadar trombositnya, didapat hasil rerata pada kedua kelompok perdarahan dan non-perdarahan. Seperti pada gambar 4.8.



Gambar.4.8.Rerata Kadar Trombosit pada Kelompok Perdarahan dan Non-perdarahan Sirosis Hati.

Pada penelitian ini didapat hasil rerata kadar trombosit kelompok perdarahan lebih rendah dibandingkan dengan non-perdarahan, dimana pada kelompok perdarahan didapat rerata kadar trombosit $101000 \pm 87740/\text{mm}^3$ banding $130000 \pm 115000/\text{mm}^3$. pada kelompok perdarahan didapati nilai ekstrim sebanyak 3 kasus dengan nilai dibawah $45000/\text{mm}^3$. Dari analisis dengan menggunakan uji Mann-Whitney didapat nilai $p > 0,005$, maka dapat disimpulkan tidak ada perbedaan yang bermakna kadar trombosit antara kelompok perdarahan dan non-perdarahan.

BAB.V PEMBAHASAN

Telah dilakukan penelitian terhadap 40 orang pasien sirosis hati stadium dekompensata menurut kriteria subandiri yang dirawat di bangsal Penyakit Dalam dan Poliklinik Penyakit Dalam dari bulan September 2010 sampai dengan Pebruari 2011, dari 40 orang terdiri dari 20 pasien Child-Pugh B dan 20 orang Child-Pugh C, dan masing-masing kelompok dibagi 10 pasien yang disertai dengan perdarahan dan non-perdarahan. Subjek penelitian dipilih secara *consecutive random sampling* yang memenuhi kriteria inklusi dan eklusi serta setuju mengikuti penelitian. Parameter yang diperiksa adalah kadar D-dimer untuk melihat kecendrungan risiko perdarahan pada pasien sirosis hati stadium dekompensata yang masing-masing kelompok terdiri atas perdarahan dan non-perdarahan.

D-dimer merupakan suatu *fibrin degradation product* yang dipakai sebagai marker adanya fibrinolisis yang digunakan pada perdarahan. Violi dkk mendapatkan hubungan antara hiperfibrinolisis dan perdarahan fatal. Hubungan ini telah dikonfirmasi pada penelitian *single center* dan *multi center* yang menyatakan bahwa hiperfibrinolisis merupakan faktor risiko yang kuat terhadap perdarahan gastrointestinal pada sirosis hati yang berat. ⁽³³⁾

Penelitian-penelitian mengindikasikan peran hiperfibrinolisis sebagai prediktor terhadap perdarahan gastrointestinal, sesuai dengan penelitian ini beberapa laporan menyatakan serum *fibrinogen degradation product* meningkatkan risiko perdarahan pada sirosis hati, dan juga telah diamati bahwa tingginya kadar D-dimer dan aktifitas t-PA sebagai prediktor awal perdarahan gastrointestinal atas pada sirosis hati yang telah mengalami hipertensi portal. Dengan demikian skrining hiperfibrinolisis bermanfaat untuk mengidentifikasi risiko perdarahan

pada pasien sirosis, terutama pasien dengan kadar D-dimer lebih dari 216 ng/ml tampaknya berisiko tinggi mengalami perdarahan gastrointestinal dibandingkan dengan kadar D-dimer dibawah 216 ng/ml.

5.1. Karakteristik Subjek Penelitian

5.1.1. Jenis Kelamin dan Umur

Pada penelitian ini jenis kelamin laki-laki lebih banyak yaitu 24 orang (60 %) sedangkan perempuan 16 orang (40 %). Hasil penelitian sesuai dengan kepustakaan yang mendapatkan bahwa prevalensi sirosis hati lebih banyak pada laki-laki dibandingkan dengan perempuan dengan perbandingan 1,5 : 1. Pada penelitian lainnya Tanjung dkk (1966) di Padang mendapatkan 1,6 : 1, sedangkan Utama dkk (2002) mendapatkan 4 : 1 dan Tarigan (2001) di Medan mendapatkan 2,2 : 1.^{44,45} namun hasil ini berbeda dengan Hameed dkk (2006) yang mendapatkan lebih banyak wanita (74%) dibanding Pria (36%) pada penelitian yang dilakukan terhadap 50 pasien sirosis hati.⁴⁸ akan tetapi Arif S dkk (2005) juga mendapatkan 63% laki dan 37 % wanita dari 102 pasien sirosis hati yang teliti.⁶¹

Rata-rata umur terbanyak pasien sirosis hati pada penelitian ini ialah umur diatas 60 tahun dengan 14 pasien (35%) pasien, kemudian antara umur 40-49 tahun 13 (32,5%) pasien.

Hasil penelitian ini berbeda dengan kepustakaan yang menyatakan bahwa prevalensi sirosis hati yang terbanyak ialah pada umur 50-59 tahun. Sedangkan menurut laporan Julius dan Hanif (1973) di RSUP padang mendapatkan puncaknya antara umur 30-49 tahun, Aryono (1969-1974) di Yogyakarta melaporkan berkisar antara 30-60 tahun.⁵³

5.2. Perbandingan Kadar D-dimer Kelompok Perdarahan dengan Non-perdarahan pada Sirosis Hati .

Pada penelitian ini dari 40 orang pasien Sirosis Hati yang terdiri dari Child-Pugh B dan Child-Pugh C. Terlihat bahwa kadar D-dimer semakin meningkat pada pasien dengan perdarahan, dimana terlihat rerata kadar D-dimer pada yang perdarahan lebih tinggi jika dibandingkan dengan kelompok yang non-perdarahan yaitu 3104 ± 3094 ng/ml banding $1984 \pm 1201,8$ ng/ml. Penelitian ini sesuai dengan pernyataan dari penelitian-penelitian sebelumnya yang menyatakan bahwa fibrinolisis merupakan prediktor yang baik terhadap perdarahan gastrointestinal. Senada dengan laporan sebelumnya yang menyatakan dimana peningkatan serum FDP meningkatkan risiko perdarahan pada sirosis hati.⁵⁸

Hasil ini mungkin berkaitan dengan penelitian yang dapat oleh Violi dkk (1996) menemukan hubungan antara hiperfibrinolisis (FDP >10 ug/mL) dengan perdarahan fatal. Penelitian ini memperkirakan bahwa hiperfibrinolisis adalah faktor risiko yang kuat terhadap perdarahan gastrointestinal pada sirosis hati lanjut.

Basili S dkk (2010) melaporkan pada pasien Sirosis Hati, peningkatan serum *Fibrin Degradation Product* berisiko untuk terjadinya perdarahan, dan juga mengamati bahwa tingginya kadar D-dimer dan aktifitas tPA merupakan prediktor terjadinya episode perdarahan gastrointestinal atas pada pasien sirosis hati yang telah mengalami hipertensi portal.⁴³

Hasil penelitian ini juga sama dengan penelitian yang dilakukan oleh Lee SD dkk (2010) melakukan penelitian terhadap 100 pasien sirosis hati yang dibagi atas dua kelompok, 50 pasien dengan perdarahan dan 50 pasien non-perdarahan. Melakukan pemeriksaan kadar D-dimer secara serial pada hari pertama, hari 3, hari 8 serta hari 15 setelah onset perdarahan pada kelompok perdarahan, sedangkan pada non-perdarahan hanya dilakukan sekali pemeriksaan, dimana didapatkan rerata kadar D-dimer pada kelompok perdarahan lebih tinggi dibandingkan

dengan non-perdarahan. penelitian ini juga mendapati kadar D-dimer yang tetap tinggi pada pasien yang akhirnya meninggal.⁶¹

Violi F (1989-1992) yang melakukan penelitian pada 102 pasien sirosis hati yang dibagi tiga kelompok, Child-Pugh A, B dan C. mendapatkan peningkatan D-dimer pada 55% pasien yang mengalami perdarahan.⁶²

Terjadinya perdarahan pada sirosis hati disebabkan oleh disfungsi hati dalam melakukan sintesis faktor koagulan, defisiensi trombopoitin dan disamping itu juga karena menurunnya bersihan Plasminogen aktivator jaringan (t-PA) serta rendahnya kadar TAFI sehingga meningkatkan aktifitas fibrinolisis pada pasien sirosis hati. Fibrinolisis berperan terhadap kecenderungan perdarahan akibat penghancuran hemostasis plug yang prematur (Piscaglia dkk.2001).

Dengan demikian dapat disimpulkan bahwa meningkatnya kadar D-dimer dapat merupakan prediktor untuk terjadinya perdarahan pada pasien sirosis hati dengan hipertensi portal.

5.3 Perbandingan Kadar D-dimer Kelompok Child-Pugh B dengan Child-Pugh C.

Dari 20 orang pasien sirosis Child-Pugh B dan 20 orang Child-Pugh C didapat rerata kadar D-dimer pada Child-Pugh C lebih tinggi dibandingkan dengan Child-Pugh B, yaitu 3059 ± 3019 ng/ml banding 2028 ± 1416 ng/ml. Hal ini sesuai dengan kepustakaan yang menyatakan bahwa fibrinolisis berkorelasi dengan derajat beratnya disfungsi hati yang dinilai berdasarkan skor Child-Pugh. Sebagaimana diketahui bahwa hati merupakan tempat sintesis beberapa faktor koagulasi seperti trombin, α_2 PI, PAI-1, PAI-2 serta fibrinogen, sehingga semakin buruknya fungsi sintesis semakin tinggi terjadinya fibrinolisis.

Primignani M dkk (1997-2001) meneliti 43 pasien sirosis yang mengalami perdarahan akut varises esofagus dan dengan kelompok kontrol pasien sirosis yang non perdarahan. Dari penelitian tersebut didapatkan peningkatan rerata kadar D-dimer pada Child-Pugh C lebih tinggi dibandingkan dengan rerata kadar D-dimer Child-Pugh A dan B yaitu $432,3 \pm 2,9$ ng/ml, $127,38 \pm 2,13$ ng/ml dan $155,89 \pm 3,29$ ng/ml dan didapat hubungan yang bermakna antara tingginya kadar D-dimer dengan beratnya derajat Child-Pugh. Akan tetapi tidak ada perbedaan yang bermakna antara pasien perdarahan dan non-perdarahan.³⁷

Demikian juga hal yang sama didapat oleh Colluci dkk (2003) yang melakukan penelitian terhadap 53 pasien sirosis alkoholik dengan 43 orang pasien kontrol yang sehat. 53 orang pasien sirosis masing-masing dibagi pada tiga kelompok Child-Pugh A, B dan C .dimana didapatkan hasil rerata kadar D-dimer yang tinggi pada Child-Pugh C dibandingkan dengan Child-Pugh A dan B, yaitu $1,595 \pm 1,205$, berbanding dengan 437 ± 339 dan $929 \pm 1,360$ dengan p value < 0,001.⁴⁸

Hameed A dkk (2006) yang melakukan penelitian terhadap 50 pasien sirosis hati mendapati 49 pasien yang kadar D-dimernya diatas normal. 10 pasien kadar D-dimernya antara 500-1000ng/ml, 15 orang pasien 1000-2000 ng/ml dan 18 orang pasien >2000 ng/ml.⁴⁷

Hu KQ dkk (2001) menyatakan bahwa hiperfibrinolisis berkorelasi dengan derajat beratnya disfungsi hati yang dinilai berdasarkan skore Child-Pugh.⁴⁶

Ho CH dkk (2009) yang melakukan penelitian terhadap 51 pasien sirosis hati dan 33 pasien kontrol, didapatkan peningkatan kadar D-dimer yang progresif sesuai dengan derajat Child-Pugh, yang dimulai dari Child-Pugh A,B dan C.⁴⁶

Violi F (1989-1992) yang melakukan penelitian pada 102 pasien sirosis hati yang dibagi tiga kelompok, Child-Pugh A, B dan C. mendapatkan peningkatan D-dimer pada 55% pasien yang mengalami perdarahan.

demikian dapat disimpulkan bahwa peningkatan kadar D-dimer berkaitan erat dengan disfungsi hati, dimana dikepastakaan dikatakan bahwa semakin berat disfungsi hati tidak hanya mengganggu proses metabolik, sintesis albumin tetapi juga fibrinogen, protrombin dan faktor koagulasi sehingga meningkatkan aktifitas fibrinolisis pada penyakit hati, dimana D-dimer merupakan tanda adanya aktifitas fibrinolisis.

5.4. Perbandingan Diameter Vena Porta pada Kelompok Perdarahan Dengan Non-Perdarahan.

Pada penelitian ini dari hasil yang didapatkan terlihat bahwa rerata diameter vena porta meningkat pada kelompok perdarahan dibandingkan dengan kelompok non-perdarahan. dimana didapatkan rerata diameter vena porta pada perdarahan yaitu $13,1 \pm 0,8$ mm sedangkan non-perdarahan $13,0 \pm 1,4$ mm. Hal ini dapat disimpulkan bahwa diameter vena porta semakin meningkat pada perdarahan varises esofagus. Perbedaan ukuran ini mungkin sesuai dengan kepustakaan yang menyatakan semakin besar ukuran vena porta semakin berisiko untuk terjadinya perdarahan varises esofagus.¹⁹

Hasil penelitian ini hampir mirip dengan penelitian yang dilakukan oleh Prihartini dkk (2005) yang melakukan penelitian terhadap 47 orang pasien sirosis yang mengalami varises esofagus dan yang tidak mengalami varises esofagus, yang mendapatkan rerata diameter vena porta pada kelompok sirosis hati dengan varises esofagus $12,6 \pm 2,7$ mm berbanding $10,6 \pm 2,2$ mm pada non-varises.⁵⁵

Pridady dkk (1999) yang melakukan penelitian pada pasien sirosis hati dan non-sirosis hati, mendapatkan hasil rerata diameter vena porta 12 ± 2 mm pada pasien sirosis hati dibandingkan dengan 7 ± 1 mm pada pasien non-sirosis hati.⁵⁵

Hong F dkk (1999) yang melakukan penelitian pada pasien sirosis hati dengan varises esofagus dan non-varises mendapatkan hasil rerata diameter vena porta pada pasien dengan varises esofagus $11,5 \pm 2,4$ mm berbanding $10,5 \pm 2,6$ mm pada pasien non-varises esofagus.⁵⁶

Hasil penelitian ini sesuai dengan kepustakaan yang menyatakan ada beberapa faktor risiko perdarahan varises esofagus disamping ukuran varises, tekanan portal diatas 12 mmHg, derajat disfungsi hati dan adanya *red sign* pada varises. maka besar diameter vena porta menunjukkan tekanan pada vena porta yang berpengaruh terhadap ukuran varises.

5.5. Gambaran Kadar PT pada Kelompok Perdarahan dan Non-perdarahan pada Sirosis hati.

Dari hasil penelitian pada 40 pasien sirosis hati terlihat bahwa rerata kadar PT terlihat berbeda antara kelompok perdarahan dan non-perdarahan yaitu $16,8 \pm 1,9$ detik dan $16,9 \pm 3,6$ detik, dimana terlihat pada non-perdarahan lebih tinggi Dari kelompok perdarahan. Hal ini memperkuat bahwa PT bukan merupakan tes untuk mendeteksi adanya defisiensi prokoagulan dan anti-koagulan. Sehingga PT merupakan prediktor yang buruk terhadap perdarahan pada sirosis hati.⁵²

Surawong dkk (2010) yang melakukan penelitian terhadap 55 pasien sirosis hati, yang terbagi atas 40 pasien Child-Pugh A, 15 pasien Child-Pugh B dan 3 pasien Child-Pugh C. Dimana didapatkan peningkatan kadar FDPs, trombositopenia, hipofibrinogenemia dan pemanjangan kadar PT dan APTT. Dimana pemanjangan kadar PT ini berkorelasi dengan semakin buruknya fungsi hati.³⁴

Hasil penelitian oleh Radosavljevic (2007) yang melakukan penelitian terhadap pasien sirosis hati juga mendapatkan pemanjangan kadar PT, APTT dan penurunan faktor koagulasi.⁵¹

Hasil yang sama juga didapat oleh Hameed A dkk (2006) yang juga mendapati pemanjangan kadar PT dan APTT pada 49 pasien sirosis hati.

Arif S dkk (2005) yang melakukan penelitian pada 40 pasien sirosis hati, mendapatkan pemanjangan PT pada 29 pasien dengan stadium terminal $27,05 \pm 4,24$ detik.

Pada fase awal sirosis hati, kadar PT dalam batas normal atau sedikit memanjang terutama karena disebabkan oleh rendahnya kadar faktor VII. Pada tahap lanjut sirosis hati, pemanjangan kadar PT berhubungan dengan kegagalan fungsi hati dan dipakai sebagai parameter yang berkaitan dengan Child-Pugh.⁵⁴

Dapat disimpulkan bahwa pemanjangan PT bukan merupakan prediktor perdarahan pada sirosis hati.

5.6. Gambaran Kadar APTT pada Kelompok Perdarahan dan Non-perdarahan pada Sirosis hati.

Hasil penelitian 40 pasien yang diteliti kadar APTT pada pasien sirosis hati didapat rerata kadar APTT pada kelompok non-perdarahan lebih tinggi dibanding dengan yang perdarahan yaitu $48,0 \pm 9,0$ detik berbanding $45,7 \pm 7,2$ detik. Hasil ini menegaskan bahwa Kadar APTT tidak berhubungan dengan perdarahan pada pasien sirosis hati. Hal ini sesuai dengan kepustakaan yang menyatakan dimana pemanjangan kadar APTT berkorelasi dengan semakin buruknya fungsi hati.⁵²

Laporan yang lainnya menunjukkan bahwa kadar APTT tidak adekuat untuk menilai risiko perdarahan pada sirosis hati.⁵⁴

Hameed A dkk (2006) yang melakukan penelitian terhadap 50 orang pasien sirosis hati juga mendapati pemanjangan APTT dengan rerata $52,7 \pm 21,6$ detik dibandingkan dengan kontrol yaitu $32,9 \pm 1,3$ detik.⁴⁸

Arif S dkk (2005) yang melakukan penelitian terhadap 40 pasien sirosis hati, mendapatkan pemanjangan APTT pada 31 pasien dengan Rerata $53,16 \pm 5,13$.⁶¹

Pemanjangan APTT pada sirosis hati disebabkan oleh defisiensi atau abnormalitas dari faktor VII, IX, XI, XII, X, V, II (protrombin) dan I (fibrinogen). Semakin berat disfungsi hati akan semakin berat defisiensi ataupun abnormalitas yang terjadi.⁶²

Dengan demikian bahwa kadar APTT akan semakin memanjang sesuai dengan berat derajat disfungsi hati, dengan demikian APTT tidak sebagai prediktor perdarahan pada pasien sirosis hati.

5.7. Gambaran Kadar Trombosit pada Kelompok Perdarahan dan Non-perdarahan Sirosis Hati.

Dari hasil penelitian ini dapat rerata kadar trombosit pada kelompok yang perdarahan lebih rendah dari yang non-perdarahan. dimana pada kelompok perdarahan didapat rerata kadar trombosit 48266 ± 46140 /mm³ banding 49757 ± 34904 /mm³. Namun perbedaan kedua kelompok tidak bermakna dimana $p > 0,05$. ini menunjukkan tidak adanya pengaruh rendahnya trombosit terhadap perdarahan.

Violi dkk (1992) yang meneliti pada 102 pasien sirosis hati, dimana didapatkan trombositopenia 55% pada pasien sirosis dengan perdarahan sedang yang non-perdarahan 34%.⁵⁹

Hasil penelitian ini sesuai dengan penelitian-penelitian terdahulu yang mendapatkan hingga 70 % pasien sirosis hati stadium lanjut yang memperlihatkan trombositopeni.

Mekanisme terjadinya trombositopeni ini secara klasik diduga akibat adanya pooling dan percepatan penghancuran trombosit akibat pembesaran dan kongesti limpa yang patologis yang disebut hipersplenismus.⁵⁷

Okubo M dkk (2000) yang meneliti 108 sampel pasien sirosis hati mendapatkan bahwa trombositopenia berhubungan dengan hipersplenismus.⁵⁷

Chalasan dkk (1999) yang melakukan penelitian terhadap 346 pasien sirosis mendapatkan jumlah trombosit yang lebih kecil dari $88000/\text{mm}^3$ merupakan faktor risiko yang independen terhadap besarnya varises. Hasil yang sama juga didapatkan oleh Zaman dkk (1999)⁵⁷

Siddiqui dkk (2004-2005) yang melakukan penelitian pada 171 pasien penyakit hati kronik, mendapatkan dari 63 kasus yang mengalami penurunan trombosit, 52 pasien (83%) mengalami perdarahan gastrointestinal.

5.. Keterbatasan Penelitian

Keterbatasan penelitian ini adalah tidak dilakukan observasi jangka panjang untuk melihat insiden perdarahan yang terjadi pada pasien sehingga dapat melihat episode perdarahan yang terjadi berkaitan dengan kadar d-dimer. Selain itu juga keterbatasan penelitian ini karena jumlah sampel yang tidak terlalu besar.

BAB. VI

KESIMPULAN DAN SARAN

6.1. Kesimpulan

- 6.1.1. Kadar D-dimer pada sebahagian besar pasien sirosis hati meningkat dari nilai normal.
- 6.1.2. Didapat peningkatan kadar D-dimer pada pasien sirosis hati Child-Pugh C lebih tinggi dibandingkan kadar D-dimer pada pasien sirosis hati Child-Pugh B.
- 6.1.3. Didapat hubungan antara tingginya kadar D-dimer dengan terjadinya perdarahan pada pasien sirosis hati baik Child-Pugh B maupun Child-Pugh C.

6.2. Saran

- 6.2.1. Perlunya dilakukan pemeriksaan rutin kadar D-dimer pada pasien Sirosis Hati untuk mendeteksi secara dini adanya fibrinolisis primer guna mencegah kemungkinan risiko perdarahan .
- 6.2.2. Perlu dilakukan penelitian Cohort untuk menilai peran peningkatan kadar D-dimer terhadap aktifitas fibrinolisis pada perdarahan varises esofagus pasien sirosis hati stadium dekompensata.

DAFTAR PUSTAKA

1. Hadi S: Sirosis Hati. Gastroenterologi. Ed 7.PT Alumni Bandung.2002.hal 613-647.
2. Kusumobroto HO: Sirosis Hati. Buku Ajar Ilmu Penyakit Hati.Ed 1. Jayabadi 2007. Hal 335-345.
3. Schiano TD and Bodenheimer HC: Complications of Chronic liver Disease. In Current Diagnosis and Treatment in Gastroenterology.⁴Ed. McGraw-Hill Pub.2003.p 639-663.
4. Chung RT, Podolsky DK : Cirrhosis and Its Complications, Harrison's Principles of Internal Medicine. ¹⁶th Ed. McGraw-Hill Med Pub Div.2005.p 1858-1869.
5. Guha IN, Iredale JP : Clinical and Diagnostic aspects of Cirrhosis. Textbook of Hepatology *Form Basic Science to Clinical Practice.* ³th Ed. Blackwell Pub.2007.p 604-617.
6. Bosch J, Abraldes JG, Berzigotti A and Garcia-Pagan JC : Portal Hypertension and Gastrointestinal Bleeding. Seminar in Liver Disease Complication of Cirrhosis. Vol 28.2008.p 3-20.
7. Abraldes JG and Bosch :Clinical Features and Natural History of Variceal Hemorrhage: in Portal Hypertension *Pathobiology, Evaluation, and Treatment.* Hum Pre Tot.2005.p 167-178.
8. Goulis J and Burroughs AK: Portal Hypertensive Bleeding. In Evidence- Based Gastroenterology and Child Health.²nd Ed.2004.p 453-474.
9. Nurdjanah S : Sirosis Hati. Buku Ajar Ilmu Penyakit dalam. Edisi IV. Pusat Penerbitan IPD Fak Ked UI.2007. hal 443-446.
10. Sherlock S : Liver Cirrhotic. In Disease of The Liver and Biliary System.1990. p 419-434.
11. Ghent C : Managing Cirrhosis. The Can J of CME, 2002. p-41-53.
12. Riley III TS and Bhatti AM : Preventive Strategies in Chronic Liver Disease , Am Fam Phy J,Vol 64,2001,p 1735-1740.
13. Heidelbaugh JJ and Sherbondy M : Cirrhosis and Chronic Liver Failure : Part I. Complication

- and Treatment. Am Fam Phy J. Vol 74.2006.p 756-766.
14. Heidelbaugh JJ and Sherbondy M : Cirrhosis and Chronic Liver Failure : Part II. Complication and Treatment. Am Fam Phy J. Vol 74.2006.p 767-776.
 15. Dong MH and Saab S : Propective Management of Cirrhosis. in Gastroenterology & Hepatology. Vol 5. 2009. p 191-197.
 16. Garcia-Tsao G, Bosch J : Management of Varises and Variceal Hemorrhage in Cirrhosis. The N Eng J of Med.2010.362.p 823-832.
 17. Stojanov DB, Nagorni A, Bjelakovic G et al : Predikitive Factors of Bleeding from Esophageal Varices in Patients with Liver Cirrhosis and Portal Hypertension. Med and Bio J.2006.Vol 13.p 164-167.
 18. Csepregi A, Malfertheiner P : Management of Portal Hypertension Digestive Disease. In Management of Portal Hypertension. Kar Med and Sci Pub 2005.p 6-10.
 19. Toubia N, Sanyal AJ : Portal Hypertension and Variceal Hemorrhage. Med Clin N Am.2008.p 551-574. Vol 21. 1238-1247.
 20. Wanless I.R, Wong F, Blend LM. Hepatic and Portal Vein Trombosis in Cirrhosis : Possible Role in Development on Parenchymal Extinction and Portal Hypertension. Hepatology 1995.
 21. WanLess I.R. Thrombosis and Phlebitis in The Pathogenesis of Portal Hypertension and Sirosis: the 2-hit Hypothesis for the Pathogenesis of Chronic Liver Disease. In: eds. Therapy in Liver Disease 1995. P 47-50.
 22. Garcia-Tsao G, Bosch J and Groszmann RJ: Portal Hypertension and Portal Bleeding- Unresolved Issues. Summary of an American association for The Study of The liverDiseaseand European Association For The Study of The Liver Single-Topic Conference. Hepatology, Vol 47.No 5.2005.
 21. Arrayo V, Gines P dan Gerbes AL ; Definition and Diagnostik Criteria of Refractory Acites and Hepatorenal Syndrome in Cirrhosis. Int Aci Club Hep .1996.p 164-176.
 22. Lee D ; Cirrhosis of the Liver.MedicineNet.com.2005.<http://www.medicinenet.com>.

- Runyon BA; Management of Adult Patients with Ascites due Cirrhosis. *J of Hep.* 2004. p 841-856.
23. Groszmann R.J. The Pathophysiological Basis of Therapy in Portal Hypertension and Ascites : An overview. In : eds. *Therapy in Liver Disease* 1997.
 24. Jalan R, Hayes PC ;UK Guidelines on The Management of Variceal Hemorrhage in Cirrhosis Patients. *Bri So of Gas J.* 2000. p11-15.
 25. Sherlock S. *Disease of The Liver and Biliary System.* Blacwell sci 9th ed. Publ, Oxford-london 1993
 26. Garcia-Pagan JC, Morillas R, Barares R, et al ; Propanolol plus Placebo versus Propanolol Isosorbid 5—mononitrat in the prevention of a first variceal bleed a double-blind RCT. *Hepatology.* 2000. p 1260-1266.
 27. Hernomo K : Hipertensi Portal. Dalam : *Ilmu Penyakit Dalam.* Balai Penerbit FKUI Jakarta 1996: Jilid I : 280-287.
 28. Jutabha R, Jersen DM, Savides T et al ; Randomised Study Comparing Banding and Propanolol to Prevent initial Variceal Hemorrhage in Cirrhosis with High Risk Oesophageal Varices . *J Gastro.* 2005. p 870881.
 29. Dib N, Oberti F, Cales P : Current Management of The Complications of Portal Hypertension; Variceal Bleeding and Ascites. *C M A J.* Vol 174. 2006. p 1433-1443.
 30. Sallerno F, Merli M, Riggio O , et al ; Randomized Control Study of TIPS versus Paracentesis plus Albumin in Cirrhosis Severe Ascites. *J of Hep.* 2004. p 629-635.
 31. Moller S, Henriksen JH ; Pathogenesis and Pathophysiology of Hepatorenal Syndrome-is There Scope for Prevention. *Ali Phar Ther J.* 2004. p31-41.
 32. Cheney CP, Goldberg EM, Chopra S : Cirrhosis and Portal Hypertension : an Overview. In *Handbook of Liver Disease.* 2nd Ed. Elsevier Inc Pub. 2004. p 125-137.
 33. Tripodi A, Mannucci PM : Abnormalities of in Chronic Liver Disease : Reappraisal of Their Clinical Significance and Need for Clinical and Laboratory Research. *J of Hep.* 2007. Vol 27. p 727-733.

34. Surawong A, Rojnuckarin P, Juntiang J et al : Hyperfibrinolysis and The Risk of Hemorrhage in Stable Cirrhotic Patient. *As Biomed J.*2010. Vol 4. P 199-206.
35. Tambunan KL : Kelainan Pembekuan Darah pada Sirosis Hepatis. *Cermin Dunia Kedokteran.*1980.no 18.hal 23-24.
36. Tripodi A, Primignani M, Mannucci PM : Abnormalities of Hemostasis and Bleeding in Chronic Liver Disease: The Paradigma is Challanged. *Int Eme Med J.*2010.5:7-12.
37. Soultati A, Dourakis SP : Coagulation Disorder in liver Diseases. *Hell Soc of Hae J.* 2006.p 31-44.
38. Primignani M, Era AD, Bucciarelli P, et al. ; High D-dimer Plasma Level Predict poor Outcome in Esophageal Variceal Bleeding. *Dig and Liv Dis.* (2008).p 874-881.
39. Lippi G, Gaudi GC; Effect of Specimen Collection on Routine Coagulation Assays and D- dimer Measurement.*Clin Chem* .2004.p 2150-2152.
40. Peck-Radosavljevic M ; Review Article: Coagulation Disorder in Chronic liver Disease. *Alin Phar Ther.*2007.p 21-28.
41. Colluci M, Binetti BM, Branca MG *et al* : Deficiency of Thrombin Activatable Fibrinolysis Inhibitor in Cirrhosis is Associated with Increased Plasma Fibrinolysis. *J Hep.*2003.p 230-237.
42. Localzo J, Vaughan DE : Tissue Plasminogen Activator Promotes Platelets Disaggregation in Plasma. *J Clin Invest.*1987.p 1749-1455.
43. Agarwal S, Joyner KA Jr, Swaim MW: Acites Fluid as a Possible Origin for Hyperfibrinolysis in Advanced liver Disease. *Am J Gast.*2000.p 3218-3224.
44. Basili S, Raparelli V, Violi F : The Coagulopathi of Chronic Liver Disease ; is there a causal relationship with bleeding ? Yes. *Eue J of Int Med.*2010.Vol 21. P 62-64.
45. Tanjung W. Koagulasi Intravaskular Diseminata pada Sirosis Hati. *Act Med Ind*,1996 :28(2):437-438.

46. Tarigan P. Sirosis Hati, dalam : Buku Ajar IPD jilid II edisi III Balai Penerbit FKUI Jakarta 2001: 271-309.
47. Senzolo M, Burra P, Cholangitas E, Burroughs AK : New Insights into the Coagulopathy of the Liver Disease and Liver Transplantation. *World J Gastroenterol*. 2006. Vol 28:p 7725-7736.
48. Ahmadhameed, Naeem S, Shaikh AS, Khursheed I, Hamid A and Naveed IA : An Assessment of Coagulation Parameters in Liver Cirrhosis. *Biomed J*. 2006.Vol.22.
49. Colluci M, Binetti BM, Branca MG, Clerici C, Morelli A, Semeraro N et al : Deficiency of Tissue Inhibitor of Metalloproteinase in Cirrhosis is Associated with increased Plasma Fibrinolysis. *J Hepatol*. 2003.Vol :38.p 230-237.
50. Diab SM, Fathy EM, Soliman HH, Zaghloul SG, Fouad S; Hyperfibrinolysis in Advanced Liver Disease ; Does Have a Role ? . *Arab J Gastroenterol*. 2005. Vol 6.p 124-130.
51. Radosavljevic MP ; Review Article : Coagulation Disorder in Chronic Liver Disease. *The Australian Journal of Physiotherapy*. 2007. p 21-28.
52. Pluta A, Gutkowski K, Harrtleb M : Coagulopathy in Liver Disease. *Adv in Med Sci*. 2010.Vol 55.p 16-21.
53. Hadi S: Sirosis Hati : dalam Gastroenterologi. Penerbit PT Alumni. 2002. hal 613-651.
54. Reverter JC ; Abnormal Hemostasis Tests and Bleeding in Chronic Liver Disease : are They Related ? yes. *J of Throm and Hae*. 2006.Vol 4.p 717-720.
55. Prihartini J, Lesmana LA, Manan C, Gani RA : Detection of Esophageal Varices in Liver Cirrhosis Using Non-invasive Parameters. *J Inter Med*. 2005.Vol 37.p 126-131.
56. Ng FH, Wang SY, Loo CK, Lam KM, Lai CW, Ceng CS : Prediction of Esophagogastric Varices in Patients With Liver Cirrhosis. *J Gastroenterol Hepatol*. 1999.Vol 14.p 785-790.
57. Juliana IM, Wibawa IDN : Korelasi antara Derajat Penyakit Sirosis Hati Berdasarkan Klasifikasi Child-Turcotte-Pugh dengan Konsentrasi Trombopoitin Serum. *J Penyakit Dalam*. 2008.Vol 9.hal 23-35.
58. Ferro D, Celestini A, Violi F : Hyperfibrinolysis in Liver Disease. 2009. *Clin Liver Dis*. Vol 13.p 21-31.
59. Violi F, Leo R, Basili S, Ferro D, Cordova C, Balsano F et al: Association Between Prolonged Bleeding Time and Gastrointestinal Hemorrhage in 102 Patients with liver Cirrhosis : result of Retrospective Study. *Haema J*. 1994.Vol 79.p 61-65.

60. Mannucci PM, Levi M : Prevention and Treatment of Major Blood Loss. The N Eng J of Med. 2007. Vol 356. p 2301-2311.
61. Establishment and Clinical Application of the Esophageal Variceal Bleeding Prediction Model in Chronic Liver Failure. 2010. Diakses dari <http://www.china-papers.com>.
62. Violi F, Leo R, Basili S, Ferro D, Cordova C, Balsano F et al: Association Between Prolonged Bleeding Time and Gastrointestinal Hemorrhage in 102 Patients With Liver Cirrhosis: Result of A Retrospective Study. Haematologi J .1994. Vol 79. p 61-65.
63. Siddiqui SA, Ahmed M, Ghani MH, Memon MA, Mustafa G, Ghori MA : Coagulation Abnormalities in Patients With Chronic Liver Disease in Pakistan. J Pak Med Ass. 2011. Vol 61. p 363-367.