

## BAB I

### PENDAHULUAN

#### A. Latar Belakang Penelitian

Sirosis hati adalah suatu penyakit hati menahun difus ditandai adanya pembentukan jaringan ikat dan nodul, dimulai dengan peradangan nekrosis sel hati luas, pembentukan jaringan ikat dan regenerasi nodul. Perubahan sirkulasi mikro dan makro tidak teratur karena penambahan jaringan ikat dan nodul. Penyakit sirosis hepatis merupakan stadium akhir penyakit hati kronis, penurunan fungsi hati diakibatkan pengerasan hati, berubahnya bentuk hati normal dan penekanan pembuluh darah serta terganggunya aliran darah vena porta yang menyebabkan hipertensi portal (Grattagliano *et al.*, 2011; Pinzani *et al.*, 2011).

Sirosis hati secara klinis dibagi menjadi sirosis hati kompensata yang berarti belum adanya gejala klinis nyata dan sirosis hati dekompensata yang ditandai gejala-gejala dan tanda klinis yang jelas. Sirosis hati kompensata merupakan kelanjutan dari proses hepatitis kronik dan pada satu tingkat tidak terlihat perbedaannya secara klinis. Stadium awal sirosis sering tanpa gejala sehingga kadang ditemukan pada waktu pasien melakukan pemeriksaan kesehatan rutin atau karena kelainan penyakit lain. Gejala yang dirasakan badan terasa lemas, perut terasa kembung, mual, penurunan berat badan, terjadi impotensi. Bila sudah lanjut maka terjadi sirosis dekompensata, gejala-gejala lebih menonjol terutama bila timbul komplikasi kegagalan hati

dan hipertensi porta. Gejala klinisnya berupa gangguan pembekuan darah, perdarahan gusi, epistaksis, gangguan siklus haid, ikterus dengan air kemih benwarna seperti teh pekat, muntah darah dan atau melena, serta perubahan mental, meliputi mudah lupa, sukar konsentrasi, bingung, agitasi Hal ini hanya dapat dibedakan melalui pemeriksaan biopsi hati (Nurdjanah, 2009).

Berdasarkan data riset kesehatan dasar (Riskesdas), studi dan uji saring darah donor Palang Merah Indonesia (PMI) diperkirakan diantara 100 orang Indonesia, 10 diantaranya telah terinfeksi Hepatitis B atau C. Diperkirakan 28 juta penduduk Indonesia yang terinfeksi hepatitis B dan C, 14 juta diantaranya berpotensi menjadi kronis, dan dari yang kronis tersebut 1,4 juta berpotensi untuk menderita menderita kanker hati (Riskesdas, 2013). Sirosis hati menyebabkan risiko komplikasi yang mengancam jiwa, sebagian karena komorbiditas. Perawatan medis yang mungkin menghentikan perkembangan sirosis hati kompensata menjadi sirosis hati dekompensata saat ini sedang dikembangkan. Transplantasi hati adalah satu-satunya pilihan dalam kelompok pasien dengan penyakit stadium akhir, karena meningkatnya prevalensi hepatitis virus kronis dan steatohepatitis. Program preventif dan manajemen awal kondisi ini dianggap masalah kesehatan (Grattagliano *et al.*, 2011). Sirosis hati penyebab kematian di urutan ketujuh di seluruh dunia. Sirosis hepatis penyebab kematian ketiga pasien berusia 45-46 tahun setelah penyakit kardiovaskuler dan kanker di negara maju (Flores *et al.*, 2008).

*C-reactive protein* (CRP) adalah protein plasma yang disintesis di hepatosit dan konsentrasinya meningkat selama inflamasi maupun inflamasi

kronik (Bayupurnama *et al.*, 2009). Serum CRP diproduksi oleh sel-sel hepatosit dan dipengaruhi oleh sitokin proinflamasi interleukin (IL)-6 bila terjadi inflamasi. Infeksi bakteri merupakan penyebab morbiditas dan mortalitas pada pasien dengan sirosis. Sekitar 30% pasien sirosis disertai infeksi saat masuk rumah sakit atau saat dalam perawatan (Fernandez *et al.*, 2002). Infeksi bakteri merupakan pemicu berbagai komplikasi sirosis seperti *variceal bleeding*, *hepatic encephalopathy*, gagal ginjal dan gangguan hemostasis (Wong *et al.*, 2005). Kadar CRP meningkat karena inflamasi atau infeksi akut maupun kronik. Pemeriksaan CRP untuk memprediksi infeksi pada pasien sirosis dekompensata kurang baik, namun kadar CRP yang lebih tinggi dan kadar CRP yang menetap tinggi dapat membantu identifikasi pasien dengan angka mortalitas jangka pendek yang tinggi (Pieri *et al.*, 2014)

Interleukin 10 pertama kali dijelaskan sebagai faktor penghambat sintesis sitokin untuk limfosit T yang diproduksi oleh T *helper* (Th) 2, dapat menghambat sintesis interferon (IFN)  $\gamma$  di klon sel Th1. Gen IL-10 manusia, yang homodimer dengan *massa* molekul 37 kilodalton (KDa) terletak pada kromosom 1 dan mengkodekan 5 ekson. Berbagai populasi sel menghasilkan IL-10 dalam tubuh, termasuk sel T (Th2, T cells/Tc, T *receptor*/TR1), monosit, dan makrofag. Interleukin 10 diproduksi juga oleh berbagai jenis sel di organ lain, termasuk hati. Peradangan pada pusat sistem saraf atau aktivasi langsung dari aksis stres dengan endotoksemia/bakteremia memicu pelepasan katekolamin yang mengatur produksi IL-10 dalam makrofag, terutama di hati. Dalam hati, produksi IL-10 diproduksi oleh hepatosit, sinusoidal sel endotel,

sel *Kupffer* dan sel stelata hati. Peradangan yang terkait sitokin termasuk sitokin proinflamasi seperti *tumor necrosis factor* (TNF)- $\alpha$  dan *transforming growth factor* (TGF)- $\beta$ , dan sitokin anti inflamasi seperti IL-10, yang terlibat dalam *injury* hati (Zhang & Wang, 2006). Interleukin-10 adalah sitokin yang berfungsi sebagai regulator penting dalam sistem imun sebagai *inhibitor* produksi sitokin dan *accessory function* dari makrofag selama aktivasi sel T (McBride *et al.*, 2002).

#### B. Rumusan Masalah

Berdasarkan latar belakang di atas dapat dirumuskan masalah pada penelitian ini adalah:

1. Prevalensi atau angka kejadian sirosis hati dekompensata masih tinggi di Jawa Tengah.
2. *C-reactive protein* merupakan *marker* inflamasi atau infeksi. Morbiditas dan mortalitas pasien sirosis meningkat dengan adanya infeksi.
3. Kadar IL-10 serum yang tinggi menunjukkan prognosis yang buruk pada pasien sirosis hati dekompensata.

#### C. Pertanyaan Penelitian

Berdasarkan rumusan masalah di atas, pertanyaan penelitian adalah adakah korelasi kadar IL-10 serum dengan CRP pada pasien sirosis hati dekompensata?

#### D. Tujuan Penelitian

Mengetahui korelasi kadar IL-10 dengan CRP sebagai *marker* inflamasi pada pasien sirosis hati dekompensata. Sehingga bila terdapat korelasi, CRP dapat digunakan untuk mendeteksi inflamasi pada pasien sirosis hati.

#### E. Manfaat Penelitian

##### 1. Manfaat Teoritis

Bila didapatkan korelasi yang kuat antara *C-reactive protein* dengan IL-10 pada pasien sirosis hepatis dekompensata maka pemeriksaan IL-10 dapat menandakan sedang terjadi inflamasi dan mulai terjadi proses inflamasi yang merupakan penanda awal proses sirosis hepatis.

##### 2. Manfaat Aplikatif

- a. Sebagai acuan dan perbandingan untuk penelitian selanjutnya tentang sirosis hati dekompensata
- b. Sebagai sumbangan ilmu pengetahuan tentang korelasi kadar IL-10 dengan CRP pada pasien sirosis hati dekompensata.
- c. Sebagai informasi terhadap klinisi tentang korelasi IL-10 dengan CRP pada pengelolaan pasien sirosis hati dekompensata.

#### F. Keaslian Penelitian

Tabel 1. Keaslian Penelitian

No	Peneliti & Judul Penelitian	Jumlah Kasus	Hasil Penelitian
1	Mariadi & Wibawa  Hubungan CRP dengan pemanjangan <i>prothrombine time</i> (PT) pada pasien sirosis hati. J Penyakit Dalam, 2011; 12(1).	49 pasien sirosis yang mengalami perdarahan saluran cerna bagian atas	Didapatkan korelasi positif bermakna antara CRP dengan pemanjangan PT, dengan $r=0,390$ ; $p<0,001$ . Hasil penelitian sesuai dengan hipotesis sebelumnya yang menyatakan adanya infeksi bakteri/ inflamasi menyebabkan pemanjangan PT

No	Peneliti & Judul Penelitian	Jumlah Kasus	Hasil Penelitian
2	Mariadi & Wibawa  Hubungan antara IL-6 dan CRP pada sirosis hati dengan perdarahan saluran makanan bagian atas di rumah sakit umum daerah (RSUD) Sanglah Denpasar J Penyakit Dalam, 2008; 9(3)	52 pasien sirosis yang mengalami perdarahan saluran makanan bagian atas	IL-6 berkorelasi positif kuat dengan CRP pada sirosis hati dengan perdarahan saluran makanan bagian atas. Hubungan konsentrasi IL-6 dengan CRP pada pasien sirosis hati yang mengalami perdarahan saluran makanan bagian atas tidak ditentukan oleh beratnya derajat kerusakan hati.
3	Bayupurnama <i>et al.</i>  C-reactive protein level in decompensated liver cirrhosis and it's correlation with serum alanine aminotransferase and albumin level.. <i>The Internet Journal of Gastroenterology</i> , 2009 9(2)	108 pasien sirosis hati dekompensasi	Korelasi positif lemah CRP dengan kadar serum alanine amino transferase ( $r = 0.22$ , $p = 0.02$ ) dan korelasi negatif lemah dengan kadar serum albumin ( $r = 0.28$ , $p = 0.003$ ) pada pasien sirosis hati dekompensata.
4	Hassan <i>et al.</i>  Pattern of serum interleukin-10 level patients with liver cirrhosis versus patients with hepatocellular carcinoma.  <i>EC Gastroenterology and Digestive System</i> , 2016; 1.4	80 pasien sirosis hati (44 pasien sirosis hati, 36 pasien menderita HCC)	Pasien HCC mempunyai kadar IL-10 dibandingkan pasien sirosis hati ( $10.86 \pm 4.48$ , $7.005 \pm 6.1$ ) dengan ( $p = 0.002^*$ ). <i>Cut off</i> penelitian ini untuk IL-10 untuk mendeteksi HCC pada pasien HCV > 7.5 dengan sensitifitas 86% dan spesifitas 75% ( $p = 0.0001^*$ ); IL-10 berkorelasi negatif dengan albumin ( $p = 0.003^*$ ), dan berkorelasi positif dengan leukosit ( $p = 0.001^*$ ).
5	Yao <i>et al.</i>  Association between interleukin-10 gene promoter polymorphisms and susceptibility to liver cirrhosis.	318 pasien sirosis hati dan 318 kontrol sehat.	Genotip GA+AA IL-10 rs1800896 memiliki resiko tinggi menderita sirosis hati pada pasien hepatitis B kronik dibandingkan dengan genotif GG.

---

*Int J Clin Exp Pathol*, 2015;  
8(9)

---

6	Elshawarbi <i>et al.</i>  <i>Evaluation of serum interleukin-10 levels in cirrhosis patients with spontaneous bacterial peritonitis.</i>  <i>Scholar Journal of Applied Medical Sciences (SJAMS)</i> , 2016; 4(9E)	65	Mengevaluasi kadar serum IL-10 pada pasien sirosis hepatis dengan peritonitis bakterial spontan dan memprediksi peranannya.
---	--	----	---

---

Sepengetahuan penulis, penelitian yang meneliti tentang peranan IL-10 untuk menentukan terjadinya proses terminal pada penderita hepatitis yang mulai mengalami terjadinya proses inflamasi kronik mengarah terbentuknya jaringan fibrosis dalam hal ini sirosis hepatis belum ada.