

# HUBUNGAN BEBERAPA PARAMETER ANEMIA DENGAN DERAJAT KEPARAHAN SIROSIS HATI

**IDA NENSI GULTOM**

**Bagian Ilmu Penyakit Dalam Fakultas Kedokteran  
Universitas Sumatera Utara**

## **BAB I PENDAHULUAN**

Sirosis hati adalah penyakit hati menahun yang difus ditandai dengan adanya pembentukan jaringan ikat disertai nodul<sup>1,2</sup>. Penyakit ini merupakan stadium terakhir dari penyakit hati kronis dan terjadinya pengerasan sel hati, dengan memberikan gambaran klinis akibat kegagalan sel hati dan hipertensi portal<sup>1-3</sup>.

Hati merupakan organ yang penting dalam tubuh kita yang turut mempertahankan sistem hemopoiesis. Seperti diketahui fungsi dari hati adalah sebagai berikut<sup>4</sup> :

1. Pusat dari metabolisme tubuh
2. Detoksifikasi zat-zat racun
3. Sebagai tempat penyimpanan zat-zat seperti glikogen, protein, vitamin, besi dan lain-lain.
4. Menghasilkan protein esensial yang diperlukan untuk hemopoiesis.
5. Tempat sintesa faktor-faktor pembekuan

Bila oleh karena sesuatu sebab, hati tidak dapat lagi melaksanakan fungsinya dengan normal, maka sistem hemopoiesis akan terganggu<sup>5</sup>.

Sehubungan dengan adanya kerusakan sel hati dan gangguan fungsi hati tersebut maka pada sirosis hati, anemia dapat terjadi. Anemia sering ditemukan pada sirosis hati, sekitar 60-75%. Beratnya anemia tidak berhubungan dengan beratnya kelainan hati dan sebabnya belum diketahui. Banyak faktor etiologi, masing-masing dapat berdiri sendiri atau bersamaan. Dapat dikemukakan diantaranya defisiensi (asam folat, besi), hemolisis, hipersplenisme, kegagalan sumsum tulang dan faktor penyakit hati sendiri. Pada penyakit sirosis hati yang disertai hipertensi portal, akan terjadi penambahan volume plasma yang mengakibatkan hemodilusi. Bila alkohol sebagai penyebab kerusakan hati, maka alkohol juga ternyata dapat bersifat toksik terhadap sumsum tulang sehingga terjadai penekanan hemopoiesis<sup>6-8</sup>.

Banyak faktor yang dapat menyebabkan terjadinya anemia pada sirosis hati dengan alkoholik, yang terpenting adalah penekanan hemopoiesis pada sumsum tulang. Penggunaan alkohol kronis menyebabkan terjadinya gangguan metabolisme asam folat atau defisiensi asam folat dengan gambaran anemia megaloblastik, terjadinya perdarahan dan umur eritrosit yang memendek (anemia hemolitik). Menurut Sherlock dkk alkohol dapat menimbulkan gambaran eritrosit berupa makrositik tebal, yang disebabkan oleh efek toksik alkohol pada sumsum tulang. Juga makrositik tebal ini karena adanya defisiensi asam folat dan vitamin B<sub>12</sub> yang disebabkan oleh alkohol. Pada berbagai penelitian, perdarahan terjadi sekitar 24 – 70% pasien sirosis hati alkoholik, yang terbanyak berasal dari perdarahan saluran cerna, tetapi dari hidung, hemorroid dan uterus umumnya sering terjadi dan dihubungkan dengan kelainan homeostasis<sup>5,6,8</sup>.

Pada umumnya anemia pada sirosis hati tanpa komplikasi mempunyai tingkat anemia yang ringan sampai sedang. Tetapi kadang-kadang dijumpai anemia berat, bila terjadi komplikasi perdarahan varises esofagus atau perdarahan ditempat lain. Pada penelitian 35 pasien sirosis hati alkoholik, Hb rata-rata ditemukan 12,3 gr/dl. Hb dapat

menurun dibawah 10 gr/dl bila timbul komplikasi sirosis hati. Kira-kira 5% pasien mengalami gangguan hepatoseluler berat, umur eritrosit menjadi pendek, terjadi anemia hemolitik yang ditandai dengan adanya spur sel dan Hb yang dijumpai dapat mencapai < 5 gr/dl serta bila fungsi hati diperbaiki maka remisi dapat terjadi. Anemia hemolitik dapat terjadi pada ketergantungan alkohol pada penyakit hati yang relatif ringan. Umumnya anemia ringan dan sedang, serta mempunyai kecendrungan sembuh sendiri bila alkohol diberhentikan<sup>5,6,8</sup>.

## **BAB II TINJAUAN KEPUSTAKAAN**

### **2.1 SIROSIS HATI**

#### **2.1.1 Definisi**

Sirosis hati adalah penyakit hati menahun yang ditandai dengan proses peradangan, nekrosis sel hati, usaha regenerasi dan penambahan jaringan ikat difus dengan terbentuknya nodul yang mengganggu susunan lobulus hati<sup>9</sup>.

#### **2.1.2 Patogenesis**

Penyebab terbanyak sirosis hati di Asia Tenggara adalah virus hepatitis B dan C. Demikian juga di Indonesia, pada penderita sirosis hati, prevalensi virus hepatitis B berkisar 21,2 - 46,9 % dan virus hepatitis C 38,7 - 73,9%<sup>10-12</sup>.

Infeksi virus hepatitis B dan C menimbulkan peradangan sel hati. Peradangan ini menyebabkan nekrosis yang meliputi daerah yang luas, terjadi kolaps lobulus hati dan ini memacu timbulnya jaringan kolagen. Tingkat awal yang terjadi adalah septa yang pasif yang dibentuk oleh jaringan retikulum penyangga yang mengalami kolaps dan kemudian berubah bentuk jadi jaringan parut. Jaringan parut ini dapat menghubungkan daerah porta yang satu dengan lainnya atau porta dengan sentral (*bridging necrosis*). Pada tahap berikut, kerusakan parenkim dan peradangan yang terjadi pada sel duktulus, sinusoid dan sel-sel retikuloendotelial didalam hati akan memacu terjadinya fibrogenesis yang akan menimbulkan septa aktif. Sel limfosit T dan makrofag juga mungkin berperan dengan sekresi limfokin yang dianggap sebagai mediator dari fibrogenesis.

Septa aktif ini akan menjalar menuju kedalam parenkim hati dan berakhir di daerah portal. Pembentukan septa tingkat kedua ini yang sangat menentukan perjalanan progresif sirosis hati. Pada tingkat yang bersamaan nekrosis jaringan parenkim akan memacu pula proses regenerasi sel-sel hati. Regenerasi yang timbul akan mengganggu pula pembentukan susunan jaringan ikat tadi. Keadaan ini yaitu fibrogenesis dan regenerasi sel yang terjadi terus menerus dalam hubungannya dengan peradangan dan perubahan vaskular intrahepatik serta gangguan kemampuan faal hati, pada akhirnya menghasilkan susunan hati yang dapat dilihat pada sirosis hati. Walaupun etiologinya berbeda, gambaran histologis sirosis hati sama atau hampir sama<sup>1-2,9</sup>.

#### **2.1.3 Gambaran Klinis**

Gambaran klinis dari sirosis hati, secara umum disebabkan oleh kegagalan hati/hepatoselular dan hipertensi portal<sup>1-2,13</sup>

##### **2.1.3.1 Kegagalan hati (kegagalan hepatoselular)<sup>1,2,13</sup>**

Dijumpai gejala subjektif berupa lemah, berat badan menurun, gembung, mual dan lain-lain. Pada pemeriksaan fisik dijumpai : spider nevi, eritema palmaris, asites, pertumbuhan rambut yang berkurang, atrofi testis dan ginekomastia pada pria, ikterus, ensefalopati hepatic, hipoalbuminemia disertai terbaliknya ratio albumin dan globulin serum.

### **2.1.3.2 Hipertensi Portal<sup>13-18</sup>.**

Hipertensi portal adalah sindroma klinik umum yang berhubungan dengan penyakit hati kronik dan mempunyai karakteristik peningkatan tekanan portal yang patologis. Peningkatan tekanan portal karena peningkatan resistensi vaskular dan aliran darah portal yang meningkat. Peningkatan resistensi vaskular karena meningkatnya resistensi intrahepatik dan resistensi kolateral portosistemik. Tekanan portal normal berkisar antara 5-10 mmHg. Hipertensi portal timbul bila terdapat kenaikan tekanan dalam sistem portal yang sifatnya menetap di atas harga normal. Disebut hipertensi portal bila tekanan portal lebih dari 15 mmHg.

#### **2.1.3.2.1 Sirkulasi hiperdinamik pada sirosis hati**

Hipertensi portal pada sirosis hati dihubungkan dengan sirkulasi hiperdinamik yang ditandai dengan penurunan tahanan arterial, vasodilatasi perifer dan regional. Vasodilatasi yang disertai dengan peningkatan kardiak indeks dan aliran darah regional. Aliran darah yang hiperkinetik dijumpai pada daerah splanknik dan sirkulasi sistemik dengan aliran darah ke intestinal, lambung, limpa dan pankreas meningkat lebih 50% diatas nilai kontrol. Sirkulasi hiperdinamik splanknik adalah konstribusi yang utama menyebabkan gejala hipertensi portal. Meskipun sistem kolateral sistemik terbentuk untuk mengurangi sirkulasi portal akan tetapi komplikasi hipertensi portal masih dapat terjadi dan yang paling penting adalah timbulnya varises esofagus perdarahan varises<sup>14-16</sup>.

Sirkulasi hiperdemik tampak pada pasien dengan ekstremitas hangat, nadi yang kuat, denyut jantung yang cepat, cardiac output meningkat dan volume darah meningkat. Bila terjadi progresifitas penyakit, tahanan vaskular semakin menurun : vasodilatasi menjamin perfusi jaringan yang adekuat, tetapi jika menetap, tekanan arteri yang rendah akan menyebabkan gangguan sekunder pada ginjal. Ekspansi volume darah ini diikuti dengan ginjal menahan natrium dan air yang menimbulkan hiperaldosteronisme sekunder, teraktivasinya sistem saraf simpatis, meningkatnya sekresi arginin vasopresin yang akhirnya mengurangi aliran darah ke ginjal<sup>14-16</sup>.

#### **2.1.4 Diagnosa**

Diagnosa sirosis hati ditegakkan berdasarkan pemeriksaan klinis, laboratorium dan pemeriksaan penunjang lainnya seperti ultrasonografi. Pada stadium kompensasi sempurna kadang-kadang sangat sulit menegakkan diagnosa sirosis hati. Pada stadium, dekompensasi kadang tidak sulit menegakkan diagnosis dengan adanya asites, edema pretibial, splenomegali, vena kolateral, eritema palmaris dan albumin serum yang menurun<sup>1,2</sup>.

Ultrasonografi merupakan pemeriksaan non invasif, aman dan mempunyai ketepatan yang tinggi. Needleman dkk mendapatkan bahwa ketepatan ultasonografi sekitar 88 %, dan Taylor mendapatkan ketepatan sekitar 93 %, sedangkan Sujono Hadi dan beberapa peneliti lain mendapatkan ketepatan diagnosa sirosis hati dengan ultrasonografi sekitar 88-100%. Gambaran ultrasonografi pada sirosis hati tergantung pada berat ringannya penyakit. Diagnosa pasti dari sirosis hati ditegakkan melalui pemeriksaan histopatologi (biopsi hati)<sup>1-3</sup>.

#### **2.1.5. Prognosa**

Prognosa dari sirosis hati tergantung dari beberapa hal dan tidak selamanya buruk. Sampai saat ini yang paling populer dipakai sebagai parameter dalam upaya menentukan prognostik sirosis hati adalah kriteria Child yang dikaitkan dengan kemungkinan menghadapi operasi. Kriteria tersebut sederhana dan dapat dimengerti, walaupun bila diteliti akan mungkin terjadi tumpang tindih pada tiap faktor pada kasus yang sama. Angka kematian Child A pada operasi berkisar 10-15 %, Child B 30% dan Child C diatas 60%<sup>2</sup>. Kriteria/klasifikasi Child ini tidak hanya digunakan untuk

persiapan operasi, tetapi dapat dimanfaatkan untuk terapi konservatif lain<sup>1-3,9</sup>. Oleh Pugh dan kawan-kawan, nutrisi pada kriteria Child ini diganti dengan pemanjangan masa protrombin<sup>19</sup>. Parameter yang diukur pada kriteria Child Pugh dapat dilihat pada tabel dibawah.

**Kriteria modifikasi Child Pugh**

Parameter	Grade		
	A(1)	B(2)	C (3)
Bilirubin serum (mg/dl)	< 2,0	2,0 – 3,0	> 3,0
Albumin serum (mg/dl)	> 3,5	2,8 – 3,5	< 2,8
Asites	-	Mudah dikontrol	Sulit dikontrol
Ensefalopati	-	Minimal	Berat/koma
Pemanjangan masa protrombin (detik)	< 4	4 - 6	> 6

Dikutip dari <sup>19</sup>

Grade (Klasifikasi) A bila skor : 5-6

Grade (Klasifikasi) B bila skor : 7-9

Grade (Klasifikasi) C bila skor : 10-15

## 2.2 METABOLISME BESI DALAM TUBUH

Besi merupakan salah satu elemen penting dalam metabolisme tubuh, terutama dalam pembentukan sel darah merah (eritropoesis). Besi merupakan unsur vital untuk pembentukan hemoglobin, juga merupakan komponen penting pada sistim enzym pernafasan seperti sitokrom oksidase, katalase dan peroksidase<sup>20,21</sup>.

### 2.2.1 Bentuk Zat Besi Dalam Tubuh

Jumlah zat besi dalam tubuh berbeda bergantung pada usia dan jenis kelamin. Jumlah zat besi pada pria dewasa rata-rata 4 gram, sedangkan perempuan dewasa rata-rata 2,5 gram. Ada 65 –70 % (1,5 – 3 gram) zat besi tubuh berada dalam hemoglobin yang berfungsi mengangkut oksigen untuk keperluan metabolisme dalam jaringan-jaringan. Sekitar 20 – 30% (0,5 – 1,5 gram) sebagai cadangan besi dalam bentuk feritin dan hemosiderin. Sebagian kecil lainnya zat besi yang ditransport dalam transferin, zat besi parenkim atau zat besi dalam jaringan seperti mioglobin dan beberapa enzym antara lain sitokrom, katalase, dan peroksidase yang berfungsi sebagai katalisator pada proses metabolisme dalam tubuh<sup>20-22</sup>.

### 2.2.2 Penyerapan Zat Besi

Zat besi dalam makanan dapat berbentuk heme dan non heme. Zat besi heme banyak terdapat pada daging dan protein hewani lainnya, sedangkan zat besi non heme terutama diperoleh dari sayur-sayuran. Sumber zat besi, pada umumnya daging dan pada khususnya hati adalah sumber yang lebih baik dari pada sayur-sayuran, telur dan makanan dari susu. Diet orang Barat rata-rata mengandung 10 – 15 mg besi dan normal dari itu hanya 5 – 10% diserap. Proporsi dapat ditingkatkan sampai 20- 30 % pada defisiensi besi<sup>20,21</sup>.

Penyerapan zat besi terjadi di duodenum dan sedikit di jejunum. Penyerapan dipermudah oleh faktor seperti asam dan zat pereduksi yang menjaga besi larut khususnya mempertahankannya dalam tingkat  $\text{Fe}^{+2}$  bukan  $\text{Fe}^{+3}$ . Besi organik sebagian dipecah menjadi anorganik, tetapi sebagian besi heme utuh dapat juga memasuki sel mukosa untuk dipecah didalamnya. Pengendalian jumlah besi yang memasuki darah porta terletak sebagian pada vili (brush border) yang mempengaruhi jumlah yang memasuki sel tetapi juga didalam sel, besi yang berlebih bergabung dengan apoferritin untuk membentuk feritin dilepas kedalam lumen usus ketika sel mukosa mencapai vili usus. Pada defisiensi besi lebih banyak besi memasuki sel dan lebih besar proporsi besi intramukosa ini diangkut kedalam darah porta, pada kelebihan (*over load*) besi, lebih sedikit besi memasuki sel dan lebih besar proporsi yang dilepas kembali ke lumen usus. Besi memasuki plasma dalam bentuk ferri ( $\text{Fe}^{+3}$ ) tetapi, kecuali pada kasus kelebihan besi (*iron over load*) yang jarang terjadi, besi bebas tidak ditemukan dalam plasma, karena ia berikatan dengan transferin dalam darah porta<sup>20,21,23</sup>.

### 2.2.3 Pengangkutan Besi

Penyediaan besi ke sumsum tulang terutama untuk keperluan eritropoesis. Besi diangkut dan berikatan dengan  $\beta$  - globulin transferin yang mempunyai BM 80.000. Protein ini disintesis dalam hati. Mempunyai waktu paruh 8-10 hari dan sanggup mengikat 2 atom besi permolekul. Transferin dipakai kembali setelah ia melepas besinya. Normal transferin sepertiga jenuh, tetapi ada variasi diurnal dalam besi serum, nilai tertinggi terjadi pada pagi hari dan terendah pada malam hari, transferin mendapat besi terutama dari makrofag sistim RE dan variasi diurnal pelepasan besi dari makropag. Inilah yang menerangkan variasi diurnal dalam konsentrasi besi serum<sup>20-21,23-24</sup>.

### 2.2.4 Penyebaran Besi Tubuh

Eritroblas yang sedang berkembang dalam sumsum tulang dan retikulosit memperoleh besi dari transferin sebab mereka mempunyai reseptor spesifik untuk protein itu. Transferin memperoleh besi terutama dari sel retikoloendotelial (makrofag). Hanya proporsi kecil besi plasma berasal dari makanan. Pada akhir hidupnya, sel darah merah dihancurkan dalam makrofag sistim RE dan besinya kemudian dibebaskan kedalam plasma. Sebagian besi juga disimpan dalam sel RE sebagai hemosiderin dan feritin, yang jumlahnya bervariasi lebar sesuai dengan status besi tubuh keseluruhan. Feritin adalah kompleks protein besi yang larut dalam air dengan berat molekul 465.000. Feritin ini terbentuk dari sarung protein sebelah luar apoferritin yang terdiri atas 22 sub unit dan inti besi fosfat hidroksida. Feritin berisi sampai 20% beratnya sebagai besi dan tidak terlihat dengan mikroskop cahaya. Masing-masing molekul apoferritin dapat mengikat sampai 4000-5000 atom besi dan sintesisnya dirangsang oleh besi. Hemosiderin adalah kompleks protein besi yang tidak larut, mempunyai komposisi bervariasi dan mengandung besi 37% dari beratnya. Hemosiderin mungkin berasal dari sebagian pencernaan agregat molekul feritin oleh lisosom dan terlihat dengan mikroskop cahaya setelah diberi pewarnaan dengan reaksi Perls (biru Prussian)<sup>20-21,23-24</sup>.

## 2.3 ANEMIA

Anemia adalah berkurangnya volume sel darah merah atau konsentrasi hemoglobin di bawah nilai normal<sup>5</sup>. Anemia sendiri sebenarnya bukan suatu penyakit tetapi merupakan gejala dari suatu kelainan yang sebab-sebabnya harus ditentukan. Secara definisi, Anemia adalah menurunnya konsentrasi Hb darah tepi dibawah normal pada penderita-penderita sesuai dengan umur dan jenis kelamin. WHO (Badan

Kesehatan Dunia) menetapkan batasan kadar hemoglobin untuk anemia pada pria dewasa kurang dari 13 gr/dl, wanita kurang dari 12 gr/dl dan pada kehamilan kurang dari 11 gr/dl<sup>25-27</sup>.

### 2.3.1 Klasifikasi Anemia

Klasifikasi Anemia pada umumnya dapat ditinjau berdasarkan dua bagian besar yakni<sup>28-30</sup>:

1. Berdasarkan etiopatogenesis
2. Berdasarkan morfologi darah tepi

#### 2.3.1.1. Klasifikasi berdasarkan etiologi dan patogenesis

Klasifikasi berdasarkan etiopatogenesis dibagi atas 3 bagian besar yaitu<sup>28,29</sup> :

1. Anemia kehilangan darah (anemia perdarahan)
2. Anemia oleh karena gangguan pembentukan sel darah merah
3. Anemia oleh karena peningkatan destruksi sel darah merah (anemia hemolitik)

#### 2.3.1.2. Klasifikasi berdasarkan morfologi darah tepi<sup>28-30</sup>.

Berdasarkan morfologi darah tepi ada dua gambaran yang penting untuk menentukan jenis anemia yang terjadi yakni :

1. Volume sel darah merah (MCV)
2. Konsentrasi Hb (MCHC)

Dengan menghitung kedua nilai di atas dapat ditentukan 3 jenis morfologi sel darah tepi yakni :

1. Anemia normositik. MCV dalam batas normal (80-100 fl). Kebanyakan disertai normokrom (MCHC 32-36 gr/l), walaupun kadang-kadang dapat dijumpai hipokrom.
2. Anemia mikrositik hipokrom. MCV kurang dari 80 fl dan MCHC kurang dari 32 gr/l.
3. Anemia makrositik. MCV lebih dari 100 fl. Kebanyakan disertai normokrom, kadang-kadang dapat terjadi hipokrom.

### 2.3.2 Anemia Defisiensi Besi

#### 2.3.2.1. Definisi anemia defisiensi besi

Secara definisi, anemia defisiensi besi adalah anemia yang disebabkan oleh kurangnya zat besi dalam tubuh sehingga kebutuhan besi untuk eritropoesis tidak cukup yang ditandai dengan gambaran sel darah merah yang hipokrom mikrositik, kadar besi serum dan saturasi (jenuh) transferin menurun, mampu ikat besi total (TIBC) meningkat dan cadangan besi dalam sumsum tulang dan tempat lain sangat kurang atau tidak ada sama sekali<sup>21,31</sup>.

#### 2.3.2.2. Patogenesis anemia defisiensi besi

Anemia defisiensi besi terjadi sebagai akibat dari gangguan balans zat besi yang negatif, jumlah zat besi (Fe) yang diabsorpsi tidak mencukupi kebutuhan tubuh. Pertama-tama balans Fe yang negatif ini oleh tubuh diusahakan untuk diatasinya dengan cara menggunakan cadangan besi dalam jaringan-jaringan depot. Pada saat cadangan besi tersebut habis, baru anemia defisiensi besi menjadi manifes<sup>21-22,31-32</sup>.

Perjalanan keadaan kekurangan zat besi mulai dari terjadinya anemia sampai dengan timbulnya gejala-gejala yang klasik, melalui beberapa tahap<sup>21-22,31-32</sup> :

Tahap I : Terdapat kekurangan zat besi ditempat-tempat cadangan besi (depot iron), tanpa disertai dengan anemia (anemia latent) ataupun perubahan konsentrasi besi dalam serum (SI). Pada pemeriksaan didapatkan kadar feritin berkurang.

Tahap II : Selanjutnya mampu ikat besi total (TIBC) akan meningkat yang diikuti dengan penurunan besi dalam serum (SI) dan jenuh (saturasi) transferin.

Pada tahap ini mungkin anemia sudah timbul, tetapi masih ringan sekali dan bersifat normokrom normositik. Dalam tahap ini terjadi eritropoesis yang kekurangan zat besi (iron deficient erythropoesis).

Tahap III : Jika balans besi tetap negatif maka akan timbul anemia yang tambah nyata dengan gambaran darah tepi yang bersifat hipokrom mikrositik.

Tahap IV : Hemoglobin rendah sekali.

Sumsum tulang tidak mengandung lagi cadangan besi, kadar besi plasma (SI) berkurang. Jenuh transferin turun dan eritrosit jelas bentuknya hipokrom mikrositik. Pada stadium ini kekurangan besi telah mencapai jaringan-jaringan. Gejala klinisnya sudah nyata sekali.

### **2.3.2.3. Etiologi anemia defisiensi besi<sup>31,33</sup>**

- a) Intake yang kurang.
  1. Diet yang kurang mengandung besi.
  2. Absorpsi yang kurang baik.
- b) Kehilangan darah.
- c) Kebutuhan yang meningkat.

### **2.3.3. Anemia Hemolitik**

Anemia hemolitik adalah anemia yang disebabkan oleh pemecahan eritrosit yang meningkat. Normal masa hidup sel eritrosit dalam sirkulasi darah berkisar diantara 100-120 hari. Setelah kira-kira 120 hari eritrosit tersebut mengalami penghancuran oleh sistim RE, terutama di limpa. Apabila proses penghancuran tersebut berlangsung lebih cepat dari waktu yang tersebut diatas maka umur eritrosit memendek<sup>34,35</sup>.

Timbulnya anemia akibat faktor yang lebih mendasar yaitu ketidakmampuan sumsum tulang meningkatkan produksi eritrosit yang cukup sebagai kompensasi dari umur eritrosit yang memendek. Bila sumsum tulangnya normal, maka dia mampu untuk mengkompensasi berkurangnya umur eritrosit 4-6 kali dan mencegah terjadinya anemia sehingga terjadilah keadaan yang disebut penyakit hemolitik terkompensasi<sup>35,36</sup>.

Banyak hal yang dapat menyebabkan hemolitik, sebaiknya penyebab-penyebab hemolitik tersebut dibagi 2 kategori<sup>35</sup> :

1. Kelainan intra korpuskular. Hampir selalu herediter, dimana eritrosit abnormal sejak pembentukannya dalam sumsum tulang.
2. Kelainan ekstra korpuskular. Hampir selalu didapat sesudah lahir, dimana eritrosit dibentuk normal oleh sumsum tulang tetapi rusak oleh sesuatu didalam sirkulasi.

Anemia hemolitik herediter biasanya disebabkan cacat intrinsik eritrosit. Darah normal yang ditransfusikan bertahan sama lama pada pasien ini seperti pada resipient sehat. Anemia hemolitik didapat biasanya merupakan perubahan ekstra korpuskular atau lingkungan, darah normal yang ditransfusikan akan mempunyai umur yang sama pendek seperti sel eritrosit pasien itu sendiri<sup>35</sup>.

### **2.3.3.1. Klasifikasi<sup>34,36</sup>**

- a) Anemia hemolitik herediter.
  1. Cacat pada membran.
  2. Cacat pada metabolisme.
  3. Cacat pada hemoglobin.
- b) Anemia hemolitik didapat
  1. Gangguan proses immunologis
    - Anemia hemolitik autoimmun
    - Isoimun
  2. Sindrom fragmentasi

3. Hipersplenisme
4. Skunder :
  - Penyakit ginjal
  - Penyakit hati
5. Paroxysimal Nocturnal Hemoglobin (PNH)
6. Lain-lain ; infeksi, zat kimia, toksin, obat-obatan.

Pada beberapa penelitian sering ditemukan masa hidup eritrosit memendek pada penderita sirosis hati. Mengapa terjadi penurunan umur eritrosit ini, alasannya belum diketahui dengan pasti. Pada sirosis hati dijumpai adanya perubahan yang khas pada lipid membran eritrosit, dimana rasio kolesterol dan fosfolipid membran eritrosit berubah dan sebagai akibatnya terbentuk kelainan morfologi eritrosit berupa makrosit tipis, target sel dan makrosit tebal. Bila kegagalan fungsi hati semakin berat, penimbunan kolesterol dalam membran eritrosit tanpa disertai penimbunan lesitin mengakibatkan terbentuknya spur sel (sel taji, akantosis). Dengan terbentuknya spur sel, umur eritrosit menjadi memendek, karena terjadi hemolisis dan menandakan penyakit hati menjadi berat dan mempunyai prognosis jelek. Disamping itu hemolisis juga diakibatkan oleh abnormalitas metabolisme eritrosit, dengan terbentuknya Heinz-bodies dan adanya penurunan ATP pada hipofosfatemia, serta oleh adanya hipersplenisme yang menyebabkan umur eritrosit memendek<sup>5,6,45-47</sup>.

#### **2.3.3.2. Pemeriksaan laboratorium<sup>34-37</sup>**

Hasil laboratorium dibagi menjadi 3 kelompok :

- a) Gambaran peningkatan penghancuran eritrosit :
  1. Bilirubin serum meningkat, terutama indirek.
  2. Urobilinogen urin meningkat.
  3. Sterkobilinogen feses meningkat.
  4. Haptoglobin serum tidak ada karena kompleks hemoglobin-hemoglobin ditarik oleh RE sel.
- b) Gambaran peningkatan produksi eritrosit :
  1. Retikulositosis.
  2. Hiperplasia eritrosit sumsum tulang.
- c) Eritrosit rusak :
  1. Morfologi : mikrosferosit, fragmen, dan sebagainya.
  2. Fragilitas Osmotik, otohemolisis dan sebagainya.
  3. Umur eritrosit memendek. Terbaik diperlihatkan oleh penandaan (labelling) <sup>51</sup>Cr dengan pemeriksaan tempat-tempat destruksi.

#### **2.3.4. Gambaran Klinis Anemia<sup>25</sup>**

Gambaran klinis suatu anemia tergantung kepada :

- a) Tingkat anemia (berat, sedang, dan ringan).
- b) Etiologi anemia.
- c) Kecepatan terjadinya anemia (akut atau kronis).
- d) Umur penderita.
- e) Kemampuan sistem kardiovaskular dan pulmonal untuk melakukan kompensasi akibat anemia.

Apabila terjadi anemia pada seorang penderita maka kemampuan hemoglobin sebagai pengangkut oksigen dari paru-paru sampai keseluruh jaringan tubuh akan mengalami gangguan. Kapasitas pengangkut O<sub>2</sub> akan menurun sampai batas tertentu kesetiap jaringan dan menimbulkan hipoksia jaringan. Akibat hipoksia, setiap jaringan akan menimbulkan reaksi berupa gejala dan tanda yang khas untuk masing-masing organ tubuh terutama organ vital seperti otak, jantung, paru-paru, vaskular, dan muskuloskeletal<sup>25,48-49</sup>.

Pada umumnya, gejala dan tanda anemia adalah mudah lemah, terutama waktu bekerja, pucat pada selaput lendir mulut dan mata, oyong, gangguan kardiovaskular, jantung berdebar-debar, nadi cepat atau sesak nafas. Adanya rasa nyeri pada dada (angina) bila disertai iskemia.

Anemia defisiensi besi memberi gejala dan tanda kelelahan, palpitasi, pucat, tinitus, mata berkunang-kunang oleh karena berkurangnya hemoglobin, pusing kepala, parestesia, dingin-dingin pada ujung jari yang disebabkan kekurangan enzim sitokrom, sitokrom C oksidase dalam jaringan-jaringan. Kelainan jaringan epitel menyebabkan koilonikia pada kuku, atrofi papil lidah, rasa nyeri dan terbakar pada lidah, disfagia, stomatitis angularis, gastritis, atrofi mukosa lambung, ozaena, pica, gangguan mensturasi, gangguan sistim neuromuskular berupa neuralgia, mati rasa dan kesemutan, gangguan sistim skelet serta splenomegali. Gejala dan tanda anemia hemolitik secara umum pasien kelihatan pucat, ikterus serta splenomegali<sup>21,26,31-33</sup>.

## **2.4. ANEMIA PADA SIROSIS HATI**

### **2.4.1. Definisi**

Belum ada definisi yang memuaskan untuk menggambarkan tentang anemia pada penyakit hati. Pada sirosis hati anemia dijumpai merupakan kombinasi dari hipervolemia, masa hidup eritrosit yang memendek, perdarahan dan berkurangnya kemampuan sumsum tulang untuk membentuk eritrosit<sup>5-8</sup>.

### **2.4.2. Etiologi/Patogenesis**

Patogenesis anemia pada sirosis hati sepenuhnya belum dimengerti. Walaupun itu sehubungan dengan kelemahan fungsi hati, tidak nampak hubungan paralel antara derajat anemia dengan derajat kerusakan dan lamanya penyakit hati<sup>7-8</sup>. Biasanya berbagai faktor dapat menimbulkan anemia dimana faktor-faktor ini bisa bekerja sendiri-sendiri atau berkombinasi. Faktor-faktor itu adalah<sup>5-8</sup> :

- a) Penyakit kronis hatinya sendiri.
- b) Hipervolemia.
- c) Kehilangan darah.
- d) Defisiensi zat besi.
- e) Defisiensi asam folat.
- f) Hipersplenisme
- g) Hemolitik

#### **2.4.2.1. Peranan dari penyakit kronis hatinya sendiri**

Hati merupakan organ yang penting untuk menghasilkan asam amino esensial yang diperlukan untuk hemopoesis. Pada penyakit hati kronis, kemampuan ini akan berkurang sehingga berakibat proses hemopoesis akan terganggu dan dapat menyebabkan terjadinya anemia. Walaupun demikian hemoglobin mempunyai prioritas yang tinggi untuk menggunakan protein sehingga hanya pada keadaan malnutrisi berat gangguan hemopoesis oleh karena kekurangan/ketiadaan protein bisa terjadi<sup>4,5,51</sup>.

Pada sirosis hati bisa dijumpai anemia defisiensi besi yang biasanya sekunder terhadap adanya perdarahan, misalnya dari varises esofagus yang pecah. Walaupun demikian kadar besi plasma dan derajat saturasi diatur oleh hati yang selain tempat penyimpanan besi, juga merupakan organ yang menghasilkan transferin<sup>5,6</sup>.

Pada sirosis hati, dimana alkohol merupakan penyebab kerusakan hati, maka alkohol juga memiliki efek toksik langsung terhadap sumsum tulang<sup>5,7</sup>.

#### **2.4.2.2. Hipervolemia**

Volume darah sering meningkat pada penderita sirosis hati, terutama dengan asites. Volume darah rata-rata meningkat 15% lebih tinggi dari normal dan ini cenderung memperbesar prevalensi dan derajat anemia. Hipervolemia ini bisa parsial

dan kadang-kadang total dihitung dari rendahnya Hb dan eritrosit pada darah tepi<sup>5-7</sup>. Besarnya hipervolemia dihubungkan dengan hipertensi portal, bukan berdasarkan ada atau tidaknya asites<sup>7</sup>.

**Perubahan volume darah pada penderita sirosis hati**

Parameter	Normal	Pasien dengan sirosis	
		Tanpa asites	Dengan asites
VPRC (L/L)	0,42	0,35	0,34
Red cell mass (ml/kg)	23	20	19
Plasma volume (ml/kg)	42	57	55
Whole blood volume (ml/kg)	65	74	74

Dikutip dari <sup>7</sup>

#### 2.4.2.3. Kehilangan darah

Perdarahan pada sirosis hati sering disebabkan pecahnya varises esofagus. Perdarahan dapat juga disebabkan oleh ulkus peptikum atau hemoroid, sintesis faktor pembekuan yang menurun, trombositopenia akibat hiperplenisme, meningkatnya aktifitas fibrinolisis, DIC dan pembentukan yang abnormal fibrinogen (disfibrinogenemia). Perdarahan dapat bersifat akut dengan gambaran morfologi darah normokrom, normositik. Tidak dapat dikesampingkan adanya faktor-faktor perdarahan yang tersembunyi yang dapat menyebabkan penurunan besi total dalam tubuh, maka cadangan besi yang ada pada hati akan dimanfaatkan secara maksimal sampai suatu saat cadangan besi akan habis, maka secara klinis baru tampak penderita pucat oleh karena defisiensi besi<sup>5-8,52-53</sup>.

#### 2.4.2.4. Defisiensi asam folat

Salah satu fungsi hati adalah tempat penyimpanan asam folat. Asam folat ini akan dimetabolisme menjadi bentuk aktif sebagai tetrahidrofolat. Asam folat yang aktif berfungsi sebagai Co-enzim dalam proses pendewasaan sel eritrosit di sumsum tulang. Pada sirosis yang disebabkan oleh alkohol dapat terjadi gangguan intake asam folat yang berlama-lama dan diikuti oleh keadaan kerusakan jaringan hati. Maka metabolisme asam folat akan terganggu sehingga timbul anemia megaloblastik. Pada sirosis hati, kebutuhan asam folat meningkat, sedangkan kemampuan metabolisme asam folat menurun dan peningkatan pengeluaran asam folat melalui urin meningkat. Disisi lain intake asam folat sendiri tidak mencukupi dari makanan sehari-hari pada penderita sirosis hati. Megabloblastik anemia dijumpai 10-20% penderita sirosis hati terutama yang alkoholik<sup>5-8,54-57</sup>.

#### 2.4.2.5. Hipersplenisme

Pada sirosis hati dengan hipertensi portal, selalu terjadi splenomegali. Jandl dkk menduga limpa yang membesar memegang peranan yang penting dalam penangkapan dan penghancuran eritrosit. Ini terbukti dengan lebih pendeknya masa hidup eritrosit pada penderita dengan splenomegali dari pada yang tidak mengalami splenomegali.

Dengan memakai <sup>51</sup>Cr red cell survival telah dibuktikan adanya penangkapan eritrosit yang berlebihan oleh limpa pada beberapa penderita. Tetapi pada umumnya penangkapan oleh limpa adalah normal walaupun masa hidup eritrosit memendek. Pada beberapa penderita, splenektomi akan diikuti oleh perbaikan proses hemolitik, tetapi pada penderita yang lain, splenektomi hanya memberikan efek yang sedikit. Gambaran darah tepi dari hipersplenisme bisa dijumpai salah satu atau kombinasi anemia, lekopenia dan trombositopenia<sup>5-8,47</sup>.

#### 2.4.2.6. Hemolitik

Masa hidup eritrosit bervariasi antara 100-120 hari. Pada penyakit hati alkoholik, masa hidup eritrosit cenderung menurun. Dengan memakai <sup>51</sup>Cr red cell survival, masa hidup eritrosit adalah sub normal ( $t_{1/2}$  - kurang dari 24 hari) pada 48 dari 68 penderita (70%). Alasan mengapa terjadi penurunan umur eritrosit ini, belum sepenuhnya dimengerti. Penelitian telah membuktikan bahwa dijumpai perbaikan masa hidup eritrosit, jika ditransfusikan ke orang normal, sehingga diduga faktor hemolitik berada di ekstrakorpuskular. Walaupun unsur hemolitik ekstrakorpuskular berperan pada anemia oleh karena penyakit hati, tetapi gambaran klinis yang khas dan gambaran hematologis dari anemia hemolitik tidak selalu dijumpai<sup>6,7</sup>.

Pada sirosis hati dijumpai perubahan yang khas dari membran lipid eritrosit. Dimana rasio kolesterol dan fosfolipid (CP ratio) membran eritrosit berubah dan sebagai akibatnya dijumpai berbagai kelainan morfologi eritrosit, seperti makrosit tipis, target sel dan spur sel. Tidak ada bukti bahwa kelainan itu menyebabkan pemendekan umur eritrosit. Pada kegagalan fungsi hati berat, penimbunan kolesterol dalam membran eritrosit tanpa penimbunan lesitin, mengakibatkan terbentuknya spur sel. Spur sel (akantosit) berhubungan dengan hemolisis, masa hidup eritrosit memendek dan menandakan penyakit hati yang berat serta mempunyai prognosa yang buruk. Pada sirosis hati dengan peningkatan asam empedu, dijumpai aktivitas enzim lesitin kolesterol acyl transferase (LCAT) terganggu. Ini menyebabkan rasio kolesterol dan lesitin membran eritrosit berubah, sehingga kekenyalan membran eritrosit menjadi kaku, mudah terjadi skuesterisasi di limpa dan terjadi hemolisis<sup>5-8,39-44</sup>.

Pada sirosis hati dapat dijumpai abnormalitas metabolisme eritrosit, yang menyebabkan umur eritrosit lebih pendek. Stimulasi aktivitas pentosa fosfat menurun. Ini menyebabkan glutathion tidak stabil dan cenderung membentuk Heinz-bodies. Abnormalitas metabolisme ini, membuat sel sensitif terhadap oksidasi hemolisa. Kelainan metabolisme eritrosit lain yang dijumpai pada sirosis adalah hipofosfatemia dengan penurunan ATP eritrosit dan sebagai akibat terjadi hemolisis<sup>6,45-46</sup>.

#### 2.4.2.7. Gangguan Homeostasis

Pada sirosis hati terjadi penurunan fungsi hati yang dapat menyebabkan penurunan sintesis protein anti koagulan darah, baik yang dipengaruhi oleh vitamin K atau tanpa dipengaruhi oleh vitamin K dan juga terjadi gangguan sintesis protein yang bersifat fibrinolisis (plasminogen, antitrombin III (AT III), alfa 2 antiplasmin serta protein C)<sup>5,52-53</sup>.

Seluruh proses yang kompleks diatas, secara garis besar akan menyebabkan terjadinya gangguan homeostasis pada sirosis hati, dengan mekanisme sebagai berikut<sup>5,8,52-53</sup>:

1. Gangguan sintesis faktor pembekuan dan antikoagulan.
2. Penurunan kemampuan klirens hati.
  - DIC
  - Fibrinolisis primer
3. Trombositopenia akibat hipersplenisme.
4. Pembentukan faktor pembekuan abnormal.

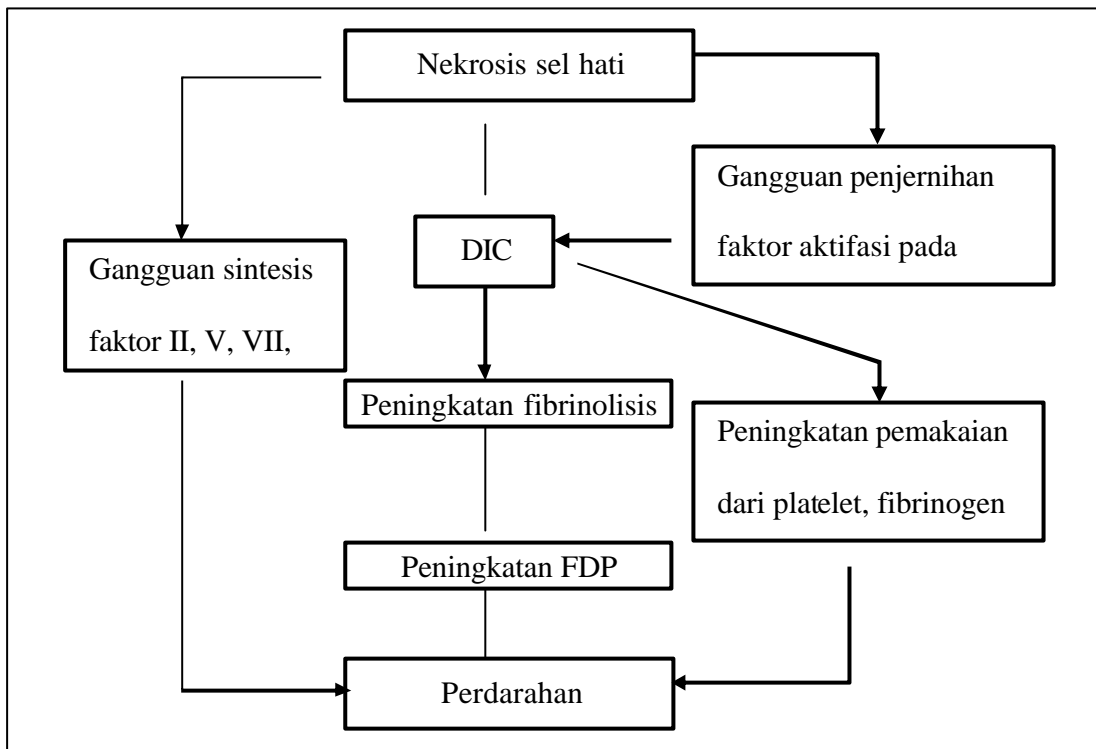


Diagram hubungan nekrosis hati dengan gangguan homeostasis (dikutip dari 53)

#### 2.4.2.7.1. Gangguan sintesis faktor pembekuan.

Faktor pembekuan dapat digolongkan dalam :

- a) Yang memerlukan vitamin K untuk pembentukan F(II, VII, IX, X).
- b) Yang tidak memerlukan vitamin K untuk pembentukan F(I, V, XI, XII, XIII).

Vitamin K berfungsi sebagai Co-enzim pada tahap akhir, pada tahap karboksilase gugus gama glutamil. Bila terjadi defisiensi vitamin K, maka pembentukan faktor pembekuan tersebut tidak sempurna, yang dilihat dengan masa protrombin memanjang<sup>5,52-53</sup>.

#### 2.4.2.7.2. Penurunan kemampuan klirens hati.

Pembersihan aktivator pembekuan dan aktivator plasminogen berlangsung di hati. Bila fungsi hati terganggu, maka kemampuan klirens akan menurun, akan terjadi DIC dan fibrinolisis primer. Sistem fibrinolisis normal penting artinya untuk menjaga supaya pembuluh darah bebas dari endapan fibrin. Di hati sendiri di sintesis plasminogen dan antiplasmin yang berfungsi pada proses fibrinolisis. Pada keadaan sirosis hati timbul gangguan ini, dimana terdapat gangguan klirens aktivator plasminogen serta menurunnya sintesis anti plasmin. Keadaan ini mengakibatkan terjadinya fibrinolisis<sup>5,52-53</sup>.

#### 2.4.2.7.3. DIC (koagulasi intravaskular diseminata).

DIC atau koagulasi intravaskular diseminata disebabkan teraktivasinya faktor-faktor prokoagulasi misalnya sel-sel endotel pembuluh darah, aktivasi faktor-faktor Hageman dan aktivasi komplemen, yang mengakibatkan penumpukan fibrinogen serta trombotis di dalam mikro sirkulasi secara difus. Sebagai akibatnya akan terjadi konsumsi abnormal dari faktor-faktor koagulasi dan trombotis yang menyebabkan

timbulnya perdarahan-perdarahan dan koagulasi abnormal secara bersama-sama serta gangguan faal organ-organ vital sebagai akibat penyumbatan dalam sirkulasi<sup>5,52-53</sup>. Pada sirosis hati, DIC dapat disebabkan<sup>5,52-53</sup>:

- a) Kenaikan zat aktivator pembekuan (tromboplastin) yang berasal dari sel hati yang mengalami lisis dan hemolisis eritrosit.
- b) Penurunan kemampuan klirens oleh hati.
- c) Zat toksis dari usus akan masuk sampai vena porta dan kadarnya akan meningkat, yang dapat mengaktivasi proses pembekuan.
- d) Penurunan kadar antikoagulan seperti AT III, protein C, protein S.
- e) Stasis sistim porta, menyebabkan terbentuknya vena kolateral yang dapat menimbulkan gangguan sirkulasi, sehingga oksigenase jaringan endotel menjadi jelek yang mengakibatkan dilepasnya pembekuan ke dalam aliran darah.

#### **2.4.2.7.4. Trombositopenia akibat hipersplenisme**

Pada penderita sirosis hati dapat terjadi gangguan kuantitatif maupun kualitatif dari trombosit. Penghancuran trombosit dilakukan di limpa yang memerlukan waktu 3-4 hari. Pada keadaan normal kira-kira 30% trombosit berada dalam limpa, tetapi pada sirosis hati dengan splenomegali, jumlah trombosit yang menumpuk di limpa  $\pm$  80%, sehingga pada pemeriksaan di perifer didapati keadaan trombositopenia<sup>5,52-53</sup>.

Pada sirosis hati sering terjadi hipersplenisme dengan akibat limpa memfagositosis sel-sel darah secara berlebihan, pada penderita tersebut juga terjadi trombositopenia yaitu suatu keadaan terganggunya faal trombosit<sup>5</sup>.

### **2.4.3. Gambaran Laboratorium**

#### **2.4.3.1. Pemeriksaan darah tepi**

Derajat anemia pada sirosis hati tak berkomplikasi biasanya ringan sampai sedang, dengan kadar Hb rata-rata 9-10 gr/dl, kadang-kadang bisa berat dimana Hb  $\pm$  5-6 gr/dl bila diikuti dengan komplikasi perdarahan, hemolitik atau nutrisi megaloblastik<sup>6-8</sup>.

Gambaran morfologi eritrosit pada sirosis hati tak berkomplikasi biasanya normokrom, normositik. Tapi bisa dijumpai makrositik ringan walaupun MCV jarang lebih dari 115 fl kalau tidak ada perubahan megaloblastik pada sumsum tulang. Jika terjadi perdarahan kronis dan ada defisiensi besi, gambaran darah tepinya berupa hipokrom mikrositik atau normositik. Terjadinya normositik merupakan kombinasi mikrositik pada perdarahan kronis dan sifat makrositik yang dipunyai penyakit hati sendiri<sup>5</sup>.

Bentuk makrositik ada 3 yaitu makrositik tipis, target sel dan makrositik tebal. Yang sering dijumpai adalah makrositik tipis yang berhubungan dengan makro normoblastik sumsum tulang dan dianggap merupakan respon yang tidak spesifik terhadap kerusakan parenkim hati. Makrositik tipis ini adalah sel eritrosit dimana diameter rata-rata lebih besar, tetapi volume rata-rata normal. Karena makrositik tipis sering dijumpai, MCV sering normal, walaupun terlihat makrosit dalam hapusan darah. Jika MCV meninggi, derajat peninggian biasanya sedang, dimana MCV mencapai 110 fl walaupun kadang-kadang MCV bisa sampai 130 fl. Peningkatan MCV bervariasi dari 33%-65%. Target sel yang dijumpai adalah merupakan makrosit tipis yang bentuknya flat, tapi mempunyai luas permukaan yang lebih besar dan mempunyai tahanan yang tinggi terhadap lisis osmotik. Pada penyakit sirosis hati yang berat bisa dijumpai spur sel (burr sel = akantosit = sel taji). Adanya sel ini menandakan terjadinya proses hemolisa dan mempunyai prognose yang jelek<sup>5,8,59-61</sup>.

Bisa dijumpai retikulositosis sampai dengan 5% atau lebih bersama dengan polikromasi sedang dan bintik-bintik basofil. Lekopenia sering didapat pada sirosis hati yang juga diikuti jumlah trombosit yang menurun dengan nilai lekosit sekitar 1500-3000/mm<sup>3</sup> dan trombosit sekitar 60.000-120.000/mm<sup>3</sup> menunjukkan adanya hipersplenisme<sup>5-8</sup>.

#### **2.4.3.1.1. Penentuan indeks eritrosit**

Kadar hemoglobin, hematokrit dan hitung eritrosit untuk menentukan morfologi volumetrik eritrosit seperti rerata volume eritrosit (VER/MCV), normal : 80-100 fl, rerata kadar hemoglobin eritrosit (HER/MCH), normal 27-31 pg, rerata konsentrasi hemoglobin eritrosit (KHER/MCHC), normal : 32-36 gr/dl<sup>28,62-63</sup>.

Indeks eritrosit meliputi MCV, MCH, MCHC. Penentuan indeks eritrosit secara tidak langsung dengan flowcytometri atau menggunakan rumus<sup>28,48,62-63</sup>.

##### **2.4.3.1.1.1. Volume eritrosit rata-rata (MCV = mean corpuscular volume)**

MCV menurun apabila kekurangan zat besi semakin parah, dan pada saat anemia mulai berkembang. Merupakan indikator kekurangan zat besi spesifik setelah thalasemia dan anemia penyakit kronis disingkirkan. Dihitung dengan membagi hematokrit dengan jumlah sel darah merah<sup>28,48,62-64</sup>.

##### **2.4.3.1.1.2. Berat hemoglobin rata-rata dalam 1 eritrosit (MCH= mean corpuscular hemoglobin).**

MCH sering tersedia bersama dengan MCV dan keduanya menunjukkan korelasi yang erat. Dihitung dengan membagi hemoglobin dengan jumlah sel darah merah. Hipokrom bila MCH < 27 pg<sup>28,48,62-64</sup>.

##### **2.4.3.1.1.3. Konsentrasi hemoglobin eritrosit rata-rata (MCHC = mean corpuscular hemoglobin concentration)**

MCHC berguna untuk menunjukkan adanya hipokrom tetapi jarang abnormal, bila MCV dan MCH menunjukkan angka normal. MCHC menurun bila penurunan zat besi lebih lama dan lebih berat dan lebih sering dihubungkan dengan anemia defisiensi besi. Dihitung dengan membagi hemoglobin dan hematokrit<sup>28,48,62-64</sup>.

#### **2.4.3.1.2. Hitung retikulosit**

Untuk memperkirakan aktivitas eritropoiesis dengan menentukan indeks retikulosit dari rasio retikulosit.

Rasio retikulosit = hitung retikulosit / hitung eritrosit x 1000%

Indeks retikulosit

Pria = Ht/46 x rasio retikulosit

Wanita = Ht/41 x rasio retikulosit

Rata-rata normal indeks retikulosit 1. Bila indeks retikulosit meningkat melebihi 3, aktivitas eritropoiesis meningkat dan kemungkinan anemia hemolitik<sup>25,62</sup>.

#### **2.4.3.2. Besi serum (SI = serum iron)**

Besi serum peka terhadap kekurangan zat besi ringan, serta menurun setelah cadangan besi habis sebelum tingkat hemoglobin menurun. Keterbatasan besi serum karena variasi diurnal yang luas dan spesifisitas yang kurang. Besi serum yang rendah ditemukan pada keadaan setelah kehilangan darah, donor, kehamilan, infeksi kronis, syok, pireksia, arthritis rheumatoid dan malignansi. Variasi diurnal ditentukan berbeda 100% selama interval 24 jam pada orang sehat. Besi serum dipakai berkombinasi dengan parameter lain dan bukan ukuran mutlak status besi yang spesifik. Rentang normal : 70-200 µg% pada pria dan 60-170 µg% pada wanita<sup>24,26,28,62</sup>.

#### **2.4.3.3. Serum transferin**

Transferin adalah protein transport besi yang diukur serempak dengan besi serum. Transferin diukur secara tidak langsung dengan mengukur kapasitas total ikatan besi (TIBC). Pada anemia defisiensi besi, nilai TIBC meninggi dan menurun pada peradangan akut, infeksi kronis, penyakit renal dan keganasan. Serum transferin kurang dipengaruhi variasi diurnal. Rentang normal : 250 – 400 µg%<sup>24,26,28,64</sup>.

#### 2.4.3.4. Jenuh transferin (saturation transferin = ST)

Jenuh transferin adalah rasio besi serum dengan mampu ikat besi total (TIBC), merupakan indikator yang paling akurat dari suplai besi ke sumsum tulang.

Penurunan jenuh transferin dibawah 16% adalah indeks yang dapat dipercaya bahwa adanya suplai besi ke sumsum tulang untuk eritropoesis berkurang. Keterbatasan pemakaian jenuh transferin mencerminkan keterbatasan besi serum, disebabkan oleh luasnya variasi diurnal dan spesifisitas yang rendah. Jenuh transferin dapat menurun pada penyakit peradangan. Jenuh transferin umumnya dipakai pada studi populasi yang disertai dengan indikator status besi lainnya. Tingkat jenuh transferin yang menurun dan serum feritin sering dipakai untuk mengartikan kekurangan zat besi. Rentang normal : 20-45%<sup>24,26,28,64</sup>.

#### 2.4.3.5. Serum feritin

Serum feritin adalah suatu parameter yang terpercaya dan sensitif untuk menentukan cadangan besi orang sehat. Serum feritin secara luas dipakai dalam praktek klinik dan pengamatan populasi. Serum feritin < 12 ng/ml sangat spesifik untuk kekurangan zat besi. Rendahnya serum feritin menunjukkan pertanda dini kekurangan besi karena variabilitas yang tinggi. Penafsiran yang benar dari serum feritin terletak pada pemakaian referensi yang tepat dan spesifik untuk usia dan jenis kelamin<sup>24,26,31</sup>.

Konsentrasi serum feritin cenderung lebih rendah pada wanita dari pada pria, yang menunjukkan cadangan besi lebih rendah pada wanita. Serum feritin pria meningkat pada dekade kedua dan tetap stabil atau naik secara lambat sampai usia 65 tahun. Pada wanita tetap saja rendah sampai usia 45 tahun dan mulai meningkat sampai sama seperti pria yang berusia 60-70 tahun, keadaan ini menunjukkan terjadinya penghentian menstruasi dan melahirkan anak<sup>24,28,64</sup>.

Feritin adalah cadangan besi terutama disimpan di hati dan sistem RE. Feritin utamanya terbanyak di dapat dicadangan besi intraseluler, hanya sejumlah kecil dijumpai di plasma darah. 1 ng/ml feritin mengikat 8-10 mg cadangan besi atau kira-kira 120-140 µg/kg berat badan<sup>24,28,64</sup>.

Serum feritin adalah pengukuran secara tak langsung menilai cadangan besi, seakurat metode invasif, tidak mahal, metode pilihan dan dapat diterima pasien. Karena adanya sifat acute phase reactan, serum feritin sering meningkat pada proses inflamasi, penyakit hati, keganasan dan alkohol<sup>24,26,28,64-68</sup>.

Peninggian serum feritin pada penyakit hati sebagian besar berasal dari sel hati yang mengalami cedera. Pada berbagai penelitian serum feritin ini sering dijumpai meninggi. Kadar serum feritin tergantung pada derajat kerusakan sel hati dan penyimpanan cadangan besi hati. Kadar feritin paling tinggi dijumpai pada nekrosis hati masif seperti halnya kadar serum transaminase dan adanya cadangan besi. Nilai serum feritin meninggi umumnya pada sirosis hati, dianggap, dipertimbangkan sebagai halnya sebagai kadar serum transaminase dan bukan dari cadangan besi hati<sup>68</sup>. Guyatt, dkk mendapatkan pada pasien-pasien dengan penyakit tanpa adanya proses inflamasi, pemeriksaan serum feritin adalah merupakan test yang paling diandalkan untuk menunjukkan ada atau tidaknya cadangan besi sumsum tulang<sup>69</sup>. Rentang normal : Pria 20-250 ng/ml, Wanita : 10-200 ng/ml<sup>28</sup>.

#### 2.4.3.6. Pemeriksaan sumsum tulang

Pemeriksaan sumsum tulang sangat penting untuk menentukan aktifitas seluler sumsum tulang dan menaksir cadangan besi dalam tubuh. Seluler sumsum tulang biasanya normal atau meningkat, walaupun kadang-kadang bisa sedikit hiposeluler<sup>28,31,62</sup>. Ada suatu saat dimana prekursor eritrosit dinyatakan sebagai makronormoblas yakni istilah yang menyatakan ukurannya meningkat, tapi struktur kromatin inti normal<sup>5,6</sup>.

Penilaian histologis sumsum tulang dilakukan untuk menilai jumlah hemosiderin dalam sel-sel retikulum. Tanda karakteristik dari kekurangan zat besi adalah besi retikuler tidak ada dan pemeriksaan ini masih dianggap sebagai baku emas untuk penilaian cadangan besi, walaupun mempunyai beberapa keterbatasan. Keterbatasan metode ini seperti sifat subjektifitasnya, sehingga tergantung keahlian pemeriksa, jumlah stroma sumsum yang memadai dan teknik yang dipergunakan. Pengujian sumsum tulang adalah suatu teknik invasif, sehingga sedikit dipakai untuk mengevaluasi cadangan besi dalam populasi umum<sup>24,28,62</sup>.

#### **2.4.4. Diagnosa**

Diagnosa ditegakkan dengan dijumpainya gejala-gejala dan tanda-tanda anemia, disamping gejala dan tanda sirosis hati. Dengan pemeriksaan darah tepi, serum darah dan sumsum tulang, maka dapat ditentukan jenis anemia yang didapat<sup>5-8</sup>.

#### **2.4.5. Pengobatan**

Pada penyakit sirosis hati tanpa komplikasi dengan anemia yang ringan dan sedang, pada dasarnya penatalaksanaannya adalah mempertahankan fungsi hati dengan memperbaiki fungsi hati dan mencegah kerusakan sel-sel hati berlanjut, misalnya dengan memberhentikan alkohol, memberi nutrisi yang baik dan sebagainya. Bila anemia diputuskan untuk dikoreksi, maka jenis anemia perlu diketahui. Bila ditemukan defisiensi besi maka dapat disubsitusi dengan preparat besi, begitu pula bila anemianya karena defisiensi asam folat, maka substitusi dengan asam folat dapat diberikan<sup>5-8</sup>.

Penderita dengan perdarahan sering memerlukan transfusi, biasanya diberikan PRC. Bila diberikan darah segar dapat mencetuskan perdarahan baru oleh karena kelebihan beban pada vena yang membesar yang sebelumnya sudah terjadi seperti keadaan peninggian tekanan vena porta. Penderita sirosis hati dengan defek koagulasi, dapat dianjurkan pemberian vitamin K, bila disertai perdarahan untuk mencukupi kebutuhan faktor pembekuan dapat ditransfusikan darah plasma segar beku<sup>5-6,52-53</sup>.

Bila DIC merupakan penyebab perdarahan, maka tindakan suportif dengan menjaga keseimbangan cairan dan elektrolit. Pada kasus ini, bila memerlukan transfusi darah, maka pilihan adalah fresh whole blood oleh karena adanya faktor-faktor pembekuan yang segar, dalam sediaan darah yang diberikan. Pemberian antikoagulan heparin juga bermanfaat dengan catatan pemeriksaan masa bekuan atau APTT untuk mengontrol pemberian obat<sup>5-6,52-53</sup>.

### **BAB III PENELITIAN SENDIRI**

#### **3.1 LATAR BELAKANG PENELITIAN**

Sirosis hati merupakan kasus yang tidak jarang kita temui di bangsal rawatan ataupun klinik rawat jalan penyakit dalam<sup>9</sup>. Angka kejadian sirosis hati dari hasil autopsi di Barat sekitar 2,4% (0,9%-5,9%)<sup>2</sup>. Di Indonesia secara umum frekwensi sirosis hati berkisar 0,6%-14,5% dengan penderita pria lebih banyak dari wanita (2-4,5:1) dan terbanyak didapat pada dekade ke lima<sup>2,70</sup>. Tarigan di Medan melaporkan dalam kurun waktu 4 tahun dari 19.914 pasien yang dirawat di Bagian Penyakit Dalam, didapatkan 1128 pasien penyakit hati (5%) dan pengamatan secara klinis di jumpai 819 (72,7%) adalah penderita sirosis hati<sup>2</sup>.

Pada sirosis hati sering ditemukan anemia yaitu sekitar 60-75%<sup>5-8</sup>. Menurut Firkin dkk dua pertiga penderita sirosis dengan anemia, kebanyakan dalam derajat sedang dan beratnya anemia tidak berhubungan dengan berat dan lamanya sirosis

hati<sup>8</sup>. Lee dkk melaporkan 75% penderita penyakit hati kronis mengalami anemia<sup>6</sup>. Ada 70% dari 24 pasien sirosis hati yang diteliti Sheehy dan Berman dkk menderita anemia<sup>71</sup>. Areekul dkk mendapatkan ada 77% dari 31 pasien sirosis hati dengan anemia dan Hb rata-rata yang dijumpai adalah 9,95 gr/dL<sup>72</sup>. Sedang Intragumtornchai dkk menemukan Hb rata-rata pasien yang diteliti adalah 8,3gr/dL<sup>73</sup>. Sementara itu di Indonesia angka kejadian anemia pada penderita sirosis hati belum di ketahui.

Penelitian mengenai anemia pada sirosis hati akhir-akhir ini sedikit dilakukan. Intragumtornchai di Thailand tahun 1996 menemukan dari 72 pasien sirosis hati, anemia yang terbanyak disebabkan oleh defisiensi besi, sekitar 40% yang berhubungan dengan perdarahan kronis dari saluran cerna dan ditemukannya pada pasien sirosis hati berat, kemudian diikuti oleh anemia hemolitik, penyakit kronis dan megaloblastik masing-masing sebesar 28%, 13%, dan 4 %. Kebanyakan pasien yang ditemukan, morfologi eritrosit dengan makrositik dan kadar serum feritin meninggi, 55 % pasien dengan sirosis alkoholik, serta tidak ada ditemukan hubungan antara kadar feritin yang rendah dengan jenuh transferin yang rendah<sup>73</sup>. Sebelumnya Areekul dkk. tahun 1981 malaporkan dari 31 pasien sirosis hati, 58 % dengan riwayat peminum alkohol lebih dari 20 tahun, anemia terbanyak disebabkan oleh defisiensi besi yang berhubungan dengan perdarahan kronis saluran cerna dan 52% pasien dengan makrositosis (MCV > 100 fl)<sup>72</sup>. Peneliti terdahulu Sheehy dan Berman dkk mendapatkan dari 24 pasien yang diteliti, anemia yang ditemukan disebabkan oleh perdarahan kronis. Bila trombositopenia ditemukan perdarahan sering intermitten dan tersembunyi<sup>71</sup>.

Sejak tahun 1884 oleh peneliti Gram, makrositosis sering dihubungkan dengan sirosis hati<sup>57</sup>. Kumar dkk mendapatkan 25 dari 45 pasien sirosis hati (55,5%) morfologi eritrositnya makrositik. Ada dijumpai hubungan yang paralel antara kerusakan hati dan frekuensi makrositik anemia, peningkatan diameter eritrosit paralel dengan kerusakan hati dan frekwensi makrositik anemia paling tinggi dijumpai pada sirosis hati berat. Bingham dkk menemukan 137 dari 222 pasien penyakit hati dengan makrositosis<sup>61</sup>. Banyak peneliti lain menemukan juga peningkatan MCV sekitar 20-66% pada sirosis hati, antara lain adalah Berman dkk, Jarrold dan Vilter, Wintrobe, Sheehy dan Berman dkk<sup>72</sup>. Semua peneliti diatas, kebanyakan pasien yang ditemukan dengan peminum alkohol. Sementara Bianco dan Jollife dkk menemukan tidak ada hubungan makrositosis dengan beratnya penyakit hati<sup>57</sup>.

Beberapa peneliti terdahulu melaporkan pada pasien sirosis hati sering dihubungkan dengan peningkatan penghancuran sel darah merah. Mekanisme penghancuran eritrosit ini belum sepenuhnya diketahui, diduga disebabkan oleh adanya faktor hipersplenisme, abnormalitas pada membran dan metabolisme eritrosit. Sheehy dan Berman dkk melaporkan 62% dari 24 pasien sirosis hati dengan anemia hemolitik. Begitu juga Intragumtornchai dkk mendapatkan 28% dari pasien penelitiannya dengan anemia hemolitik<sup>5,8</sup>.

Mengingat kebanyakan penelitian terdahulu pada pasien sirosis hati yang diteliti adalah dengan peminum alkohol, sedang di Indonesia penyebab sirosis hati terbanyak adalah virus hepatitis B dan C, dari uraian diatas penelitian ini dilakukan untuk melihat hubungan beberapa parameter anemia dengan derajat keparahan sirosis hati. Disamping itu adanya penelitian di Thailand dan lainnya yang menemukan penyebab anemia pada sirosis hati adalah defisiensi besi dan ditemukan pada sirosis hati berat, apakah ada manfaatnya bila pada keadaan tersebut dilakukan pemberian zat besi pada sirosis hati berat mengingat gejala anemia yang menyertai sirosis hati akan memperberat gejala dan tanda sirosis hati.

### **3.2 PERUMUSAN MASALAH**

- 3.2.1 Apakah ada hubungan derajat anemia dengan derajat keparahan sirosis hati?
- 3.2.2 Apakah ada hubungan defisiensi besi dengan derajat keparahan sirosis hati?
- 3.2.3 Apakah ada hubungan anemia hemolitik dengan derajat keparahan sirosis hati?

### 3.3 HIPOTESA

- 3.3.1 Tidak ada hubungan derajat anemia dengan derajat keparahan sirosis hati
- 3.3.2 Ada hubungan anemia defisiensi besi dengan derajat keparahan sirosis hati.
- 3.3.3 Tidak ada hubungan anemia hemolitik dengan derajat keparahan sirosis hati.

### 3.4 TUJUAN PENELITIAN

- 3.4.1 Mengetahui tidak ada hubungan derajat anemia dengan derajat keparahan sirosis hati
- 3.4.2 Mengetahui ada hubungan anemia defisiensi besi dengan derajat keparahan sirosis hati.
- 3.4.3 Mengetahui tidak ada hubungan anemia hemolitik dengan derajat keparahan sirosis hati.

### 3.5 MANFAAT PENELITIAN

Dengan diketahuinya hubungan beberapa parameter anemia dengan derajat keparahan sirosis hati, maka dapat diketahui beberapa hal bagaimana gambaran anemia pada sirosis hati. Ditemukan adanya defisiensi besi terjadi pada sirosis hati berat, ada manfaatnya kita berpikiran untuk memberikan zat besi pada keadaan sirosis hati berat.

### 3.6 BAHAN DAN CARA PENELITIAN

- 3.6.1 Disain Penelitian  
Penelitian dilakukan dengan metode cross sectional (potong lintang) analitik.
- 3.6.2 Waktu Dan Tempat Penelitian  
Penelitian dilakukan mulai bulan Juni 2001 sampai April 2002 di RS. Haji Adam Malik Medan dan RS. Dr. Pirngadi Medan.
- 3.6.3 Subjek Penelitian  
Penderita sirosis hati yang berobat jalan dan rawat inap yang tidak mendapat suplemen hematinik (zat besi, asam folat) dan transfusi darah dalam 3 bulan terakhir.
- 3.6.4 Kriteria Yang Dimasukkan
  - 3.6.4.1 Penderita sirosis hati yang tidak mendapat suplemen hematinik dan transfusi darah dalam 3 bulan terakhir.
  - 3.6.4.2 Jenis kelamin wanita dan pria
  - 3.6.4.3 Bersedia mengikuti penelitian
  - 3.6.4.4 Umur 16-70 tahun
- 3.6.5 Kriteria Yang Dikeluarkan
  - 3.6.5.1 Perdarahan masif dibawah tiga (3) bulan
  - 3.6.5.2 Penderita dalam fesesnya ditemukan telur/cacing ankilostoma duodenale/necator americanus.
  - 3.6.5.3 Wanita hamil, menyusui
  - 3.6.5.4 Hipermenorrhoe, menorrhagia
  - 3.6.5.5 Gagal ginjal, dialisa
  - 3.6.5.6 Penyakit radang kronis
  - 3.6.5.7 Penyakit keganasan
  - 3.6.5.8 Tidak bersedia mengikuti penelitian
- 3.6.6 Jumlah Sampel  
Prevalensi anemia pada sirosis hati berkisar 75 %, dan jika diambil tingkat kemaknaan alfa ( $\alpha$ ) 0,05, maka besar sampel dihitung dengan mempergunakan rumus :
$$n = \frac{z\alpha^2 P.Q}{d^2}$$

$z \alpha = 1,96$ ;  $P =$  proporsi (75% atau 0,75);  $Q = 1 - P = 0,25$  dan

d = presisi (perbedaan hasil klinis, besarnya penyimpangan yang masih dapat ditolerir, ditentukan 15%.

n = 32

Penelitian ini jumlah sampel minimum = 32 orang

### 3.6.7 Cara Penelitian

Setelah sirosis hati ditegakkan dengan anamnese, pemeriksaan fisik, laboratorium dan USG, serta kriteria yang dikeluarkan disingkirkan, terhadap semua kelompok yang memenuhi kriteria penelitian, dilakukan anamnese mengenai gejala dan tanda anemia serta komplikasi sirosis hati yang dialami oleh penderita. Kemudian dilakukan pemeriksaan darah untuk mengetahui hemoglobin, leukosit, trombosit, eritrosit, hematokrit, MCV, MCH, MCHC, retikulosit, serum feritin, besi serum (SI), dan mampu ikat besi total (TIBC). Dari hasil pemeriksaan besi serum (SI) dan mampu ikat besi

total (TIBC) dapat dicari jenuh transferin dengan rumus =  $\frac{SI}{TIBC} \times 100\%$

Metode, alat dan nilai rujukan pemeriksaan darah dapat kita lihat di bawah ini:

Pemeriksaan	Metode	Nilai Rujukan	Alat
Hb, leukosit, trombosit, hematokrit, eritrosit, MCV, MCH, MCHC.	Flowcytometri		Technicon
Retikulosit	Mikroskopis	0,5 - 1,5 %	Mikroskop
SI	Ferrozin	Laki-laki = 53-167 µg/dl. Wanita = (49-151 µg/dl.	Clinicon
TIBC	Ferrozin	259-388 µg/dl	Clinicon
Feritin	Immunochemiluminescence	Laki-laki = 28-365 ng/ml Wanita = 5 -148 ng/ml	Immulite

### 3.6.8. Parameter yang dipakai:

- Anemia<sup>26</sup> (menurut WHO) : Hb < 13 gr/dl (pria)  
Hb < 12 gr/dl (wanita)
- Derajat anemia<sup>74</sup>
  - Ringan : Hb > 10-12 gr/dl
  - Sedang : Hb = 8-10 gr/dl
  - Berat : Hb < 8 gr/dl
- Derajat keparahan sirosis hati<sup>19</sup> :
  - Sirosis hati ringan : Child Pugh A
  - sedang : Child Pugh B
  - berat : Child Pugh C
- Morfologi eritrosit<sup>28</sup> :
  - Mikrositik : MCV < 80 fl
  - Normositik : MCV 80-100 fl
  - Makrositik : > 100 fl
  - Hipokrom : MCH < 27 pg atau MCHC < 32 gr/dl
  - Normokrom : MCH > 27 pg atau MCHC > 32 gr/dl
- Anemia defisiensi besi<sup>28</sup> :
  - Serum feritin : < 12 ng/ml
  - Besi Serum (SI) : < 50 µg/dl
  - Mampu ikat besi (TIBC) : > 400 µg/dl
  - Jenuh transferin : < 16%
  - MCV : < 80 fl
  - MCH : < 27 pg
  - MCHC : < 32 gr/dl
- Anemia hemolitik<sup>28</sup> :

Retikulosit : > 1,5%

Indeks retikulosit : > 3

### 3.6.9. Analisis Data

Uji statistik digunakan Kai Kuadrat (Chi-Kuadrat =  $X^2$ ) dan uji korelasi dengan koefisien korelasi Pearson (r).

## 3.7 HASIL PENELITIAN

### a. Karakteristik Pasien

Dari 37 penderita sirosis hati yang masuk penelitian, terdiri dari 30 orang laki-laki dan 7 orang perempuan dengan umur rata-rata  $55,68 \pm 7,93$  tahun, dimana umur termuda 31 tahun dan tertua 68 tahun.

#### 1. Distribusi umur dan jenis kelamin

Tabel 1: Distribusi umur dan jenis kelamin pada 37 pasien sirosis hati.

Kelamin	Umur ( Tahun )		
	N	Range	Mean $\pm$ SD
Laki-laki	30	42 – 68	56,1 $\pm$ 6,17
Perempuan	7	31 – 67	53,83 $\pm$ 13,75
Total	37	31 - 68	55,68 $\pm$ 7,93

Laki-laki termuda berumur 42 tahun, sedang laki-laki tertua berumur 68 tahun dengan rata-rata umur 56,1 tahun. Perempuan termuda berumur 31 tahun, sedang yang tertua dengan umur 67 tahun, umur rata-rata 53,83 tahun.

#### 2. Klasifikasi Child-Pugh

Tabel 2 : Klasifikasi Child – Pugh pada 37 penderita sirosis hati.

Klasifikasi Child-Pugh	Jumlah pasien	%
A	7	18,92
B	13	35,13
C	17	45,95
Total	37	100

Dari 37 penderita sirosis hati, dimana 7 orang (18,92 %) termasuk dalam klasifikasi Child-Pugh A, 13 orang (35,13 %) Child-Pugh B dan 17 orang (45,95 %) dengan Child-Pugh C.

#### 3. Gejala dan tanda

Tabel 3 : Gejala dan tanda 37 pasien sirosis hati :

Gejala dan tanda	Jumlah pasien	%
Hematemesis, melena	25	67,57
Ensepalopati hepatic	7	18,92
Ikterus	21	56,76
Asites	27	72,97
Edema	18	48,65
Splenomegali	37	100
Eritema palmaris	30	81,08
Spider naevi	23	62,16
Hepatomegali	2	5,41
Ukuran hati mengecil	20	54,05
Varises esofagus	27	72,97

Dari tabel 3 di atas, tampak 25 (67,57 %) penderita sirosis hati dengan hematemesis, melena. 27 orang (72,97 %) dengan varises esofagus, 27 orang (72,97 %) dengan asites dan 7 orang (18,92 %) mengalami ensepalopati

hepatik. Angka –angka dari jumlah pasien di atas adalah saling tumpang tindih atau overlapping.

#### 4. Hasil pemeriksaan fungsi hati

Tabel 4 : Hasil pemeriksaan fungsi hati 37 pasien sirosis hati

Hasil pemeriksaan	Mean $\pm$ SD	Range	Angka normal
Bilirubin total (mg/dl)	3,7 $\pm$ 6,61	0,54 – 38,7	< 1
Bilirubin direk (mg/dl)	1,75 $\pm$ 3,76	0,21 – 23,61	< 0,25
Bilirubin Indirek (mg/dl)	2,0 $\pm$ 3,49	0,14 – 16,08	< 0,75
SGOT (U/l)	105 $\pm$ 166,52	14 – 1065	2 – 18
SGPT (U/l)	71,87 $\pm$ 53,42	26 – 298	< 22
Alkalin fosfatase (U/l)	162,29 $\pm$ 85,66	11 – 370	60 –170
Masa protrombin (detik)	18,27 $\pm$ 3,2	12,2 – 28,8	12 – 18
Serum albumin (g/l)	2,8 $\pm$ 0,61	1,1 – 3,8	3,2 – 5,2
Serum globulin (g/l)	17,84 $\pm$ 82,15	3 – 504	2,6- 3,6

Dari tabel 4 di atas, terlihat bilirubin rata-rata 3,7 mg/dl, albumin serum rata-rata 2,8 g/l dan masa protrombin rata-rata 18,27 detik.

#### 5. Hasil pemeriksaan hematologi

Tabel 5 : Hasil pemeriksaan hematologi 37 pasien sirosis hati

Hasil pemeriksaan hematologi	Mean $\pm$ SD	Range	Angka Normal	
			Laki-Laki	Perempuan
Hemoglobin (g/dl)	10,77 $\pm$ 2,43	3 – 14,4	14-18	12-16
Eritrosit ( $10^6/\mu$ )	3,54 $\pm$ 0,85	2,18 - 5,21	4,7-6,1	4,2 –5,4
Lekosit ( $10^3/\mu$ )	5,17 $\pm$ 3,82	1,07 - 22	4,8-10,8	
Trombosit ( $10^3/\mu$ )	159,68 $\pm$ 146,2 2	28 - 851	150-450	
Hematokrit (%)	33,9 $\pm$ 7,97	12,6 - 51,9	42-52	37-47
Retikulosit (%)	0,56 $\pm$ 0,38	0,2 – 2,1	0,5-1,5	
MCV (fl)	92,24 $\pm$ 13,79	61 - 124,3	80-94	81-99
MCH (pg)	30,7 $\pm$ 6,1	13,8 - 43,5	27-31	
MCHC (g/dl)	33,16 $\pm$ 4,1	22,3 - 44	33-37	
Besi serum (SI) ( $\mu$ g/dl)	83,6 $\pm$ 44,33	21 - 195,6	53-167	49-151
Mampu ikat besi total (TIBC) ( $\mu$ g/dl)	336,38 $\pm$ 100,2 3	140 - 577	259-388	
Jenuh (saturasi) transferin (%)	29,35 $\pm$ 19,53	6,26 - 86,3	20-45	
Serum feritin (ng/ml)	500,98 $\pm$ 785,71	6 - 3560	28-365	5-148

Dari tabel 5 di atas, diperoleh hemoglobin rata-rata 10,77 g/dl dengan Hb terendah 3 g/dl dan tertinggi 14,4 g/dl. Hematokrit rata-rata rendah 33,9 %, MCV rata-rata 92,24 fl, MCH rata-rata 30,7 pg, MCHC rata-rata 33,16 g/dl, besi serum rata-rata 83,6  $\mu$ g/dl, jenuh transferin rata-rata 29,35 % dan serum feritin rata-rata meninggi 500,98  $\mu$ g/ml.

Tabel 6 : Persentase hasil pemeriksaan hematologi 37 pasien sirosis hati.

Hasil pemeriksaan		Jumlah pasien	%	Angka normal
Hemoglobin pria < 13	( gr/dl )	25	67,57	14-18
Hemoglobin wanita < 12	( gr/dl )	3	8,1	12-16
Lekosit >10	(10 <sup>3</sup> /μl)	3	8,1	
Lekosit < 4	(10 <sup>3</sup> /μl)	17	45,9	4,8-10,8
Hematokrit < 35	( % )	20	54	Lk : 42-52 Pr : 37-47
Trombosit < 150	(10 <sup>3</sup> /μl)	15	40,5	150-450
Trombosit < 40	(10 <sup>3</sup> /μl)	3	8,1	
Retikulosit > 1,5	( % )	2	5,4	0,5-1,5
Indeks retikulosit > 3		0	0	< 1
Besi serum < 50	(μg/dl )	13	35,1	Lk : 53-167
Besi serum > 170	(μg/dl )	1	2,7	Pr : 49-151
Serum feritin < 12	(ng/ml)	3	8	Lk : 28-365
Serum feritin > 200	(ng/ml)	17	45,9	Pr : 5-148
Hipokrom mikrositik				
- MCV < 80 fl dan MCH < 27 pg		6	16,2	
- MCV < 80 fl dan MCHC < 32 g/dl		1	2,7	

Dari tabel 6 di atas, diperoleh 17 (45,97 %) pasien sirosis hati dengan lekopeni (lekosit < 4.000/μl), besi serum < 50 μg/dl ada 35,1 %, serum feritin < 12 ng/ml sebanyak 3 orang, serum feritin > 200 ng/ml ada 17 orang (45,9 %), retikulosit > 1,5 % hanya 2 orang (5,9 %), tidak ada yang mempunyai indeks retikulosit > 3, dan hanya 1 orang dengan hipokrom mikrositik yang dilihat dari MCV < 80 fl dan MCHC < 32 g/dl.

**b. Hubungan Antara Derajat Anemia Dengan Derajat Keparahan Sirosis Hati**

Tabel 7 : Hubungan antara derajat anemia dengan derajat keparahan sirosis hati.

Hemoglobin (g/dl)	Child – Pugh			Total
	A	B	C	
> 10	7	11	7	25
8 – 10	0	1	7	8
< 8	0	1	3	4
Total	7	13	17	37

$$\text{Kai-Kuadrat } (X^2) = 8,275 \quad \text{df} = 4 \quad \text{P} = 0,082$$

Dari tabel 7 di atas, ada 25 orang ( 67,57 % ) dengan Hb > 10 g/dl, 8 orang (21,62 % ) dengan anemia sedang (Hb 8-10 g/dl) dan 4 orang (10,81 % ) dengan anemia berat (Hb < 8 g/dl). Pada Child-Pugh A dijumpai 7 orang (18,9 % ) dengan Hb > 10 g/dl, tidak ada pasien dengan anemia sedang dan berat. Pada Child – Pugh B ada 11 orang (29,73 % ) dengan Hb > 10 g/dl), 1 orang (2,7 % ) dengan anemia sedang, 1 orang (2,7 % ) anemia berat. Pada Child-Pugh C terdapat 7 orang ( 18,9 % ) dengan Hb > 10 g/dl, 7 orang (18,9 % ) anemia sedang dan 3 orang ( 8,1 % ) dengan anemia berat. Dengan uji statistik didapat P= 0,082. Tidak ada hubungan antara derajat anemia dengan derajat keparahan sirosis hati.

**c. Hubungan Beratnya Sirosis Hati Dengan Anemia Defisiensi Besi.**

**1. Dilihat dari jenuh transferin**

Tabel 8 : Hubungan beratnya sirosis hati dengan anemia defisiensi besi.

Jenuh transferin (%)	Child – Pugh			Total
	A	B	C	
< 16	0	0	10	10
> 16	7	14	6	27
Total	7	14	16	37

Kai-Kuadrat ( $X^2$ ) = 16,122      df = 2      P = 0,0001

Dari tabel 8 di atas, ada 10 orang (27 %) dengan jenuh transferin < 16 % dan semuanya terdapat pada Child-Pugh C. Dengan uji statistik didapat P =0,0001. Ada hubungan beratnya sirosis hati dengan anemia defisiensi besi.

**2. Dilihat dari serum feritin**

Tabel 9 : Hubungan beratnya sirosis hati dengan rendahnya kadar serum feritin

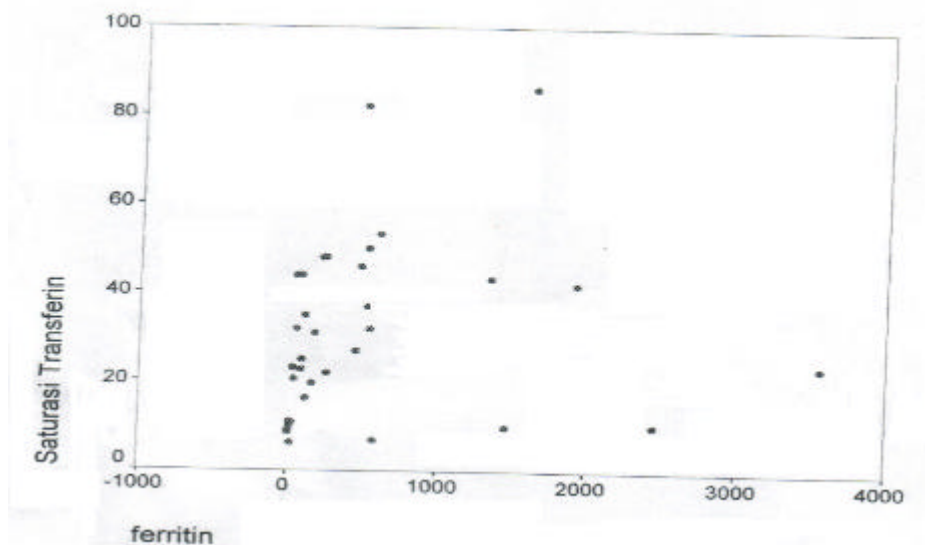
Serum feritin (ng/ml)	Child – Pugh			Total
	A	B	C	
< 12	0	0	3	3
> 12	7	13	14	34
Total	7	13	17	37

Kai-Kuadrat ( $X^2$ ) = 3,841      df = 2      P = 0,147

Dari tabel 9 di atas, diperoleh 3 orang ( 8,1 % ) dengan cadangan besi feritin < 12 ng/ml, semuanya pada Child – Pugh C. Dari uji statistik didapat P = 0,147. Tidak ada hubungan beratnya sirosis hati dengan rendahnya kadar serum feritin.

**Hubungan Antara Kadar Serum Feritin Dengan Jenuh Transferin**

Tidak ada hubungan antara kadar serum feritin dengan jenuh transferin ( r = 0,166, P = 0,326 ).



**Gambar 1 : Hubungan antara kadar serum feritin dengan jenuh transferin**

**3. Dilihat dari indeks eritrosit**

- **MCV**

Tabel 10 : Hubungan antara beratnya sirosis hati dengan nilai MCV

MCV(fl)	Child – Pugh			Total
	A	B	C	
> 100	0	3	4	7
80 – 100	7	9	8	24
< 80	0	1	5	6
Total	7	13	17	37

Kai Kuadrat (  $X^2$  ) = 8,284                      df = 4                      P = 0,082

Dari tabel 10 di atas, diperoleh 7 orang (18,9 %) dengan MCV>100 fl (makrositik), 24 orang (64,86 %) dengan MCV 80-100 fl (normositik) dan 6 orang (16,22 %) dengan MCV < 80 fl (mikrositik). Pada Child-Pugh A tidak ada pasien dengan makrositik dan mikrositik, ada 7 orang (18,9 %) dengan normositik. Pada Child-Pugh B terlihat ada 3 orang (8,1 %) dengan makrositik, 9 orang (24,3 %) normositik dan 1 orang (2,7 %) dengan mikrositik. Child-Pugh C menunjukkan 4 orang (10,8 %) makrositik, 8 orang (21,62 %) normositik dan 5 orang (13,5 %) mikrositik. Dengan uji statistik didapat P = 0,082. Tidak ada hubungan antara beratnya sirosis hati dengan nilai MCV.

Tabel 11 : Hubungan beratnya sirosis hati dengan nilai MCV rendah

MCV (fl)	Child – Pugh			Total
	A	B	C	
< 80	0	1	5	6
> 80	7	12	12	31
Total	7	13	17	37

Kai Kuadrat (  $X^2$  ) = 8,284                      df = 4                      P = 0,088

Dari tabel 11 di atas, diperoleh 6 orang (16,2 %) pasien dengan MCV < 80 fl (mikrositik), 1 orang (2,7 %) pada Child-Pugh B dan 5 orang (13,5 %) pada Child-Pugh C. Dengan uji statistik P = 0,088. Tidak ada hubungan beratnya sirosis hati dengan mikrositik anemia.

- **MCH**

Tabel 12 : Hubungan beratnya sirosis hati dengan rendahnya nilai MCH

MCH (pg)	Child – Pugh			Total
	A	B	C	
< 27	2	1	7	10
> 27	5	12	10	27
Total	7	13	17	37

Kai Kuadrat (  $X^2$  ) = 5,084                      df = 2                      P = 0,079

Dari tabel 12 di atas, didapat 10 orang (27 %) dengan MCH < 27 pg (hipokrom) dimana 2 orang (5,4 %) pada Child-Pugh A, 1 orang (2,7 %) pada Child-Pugh B dan 7 orang (18,9 %) pada Child-Pugh C. Dengan uji statistik didapat P = 0,079. Tidak ada hubungan beratnya sirosis hati dengan anemia hipokrom yang dilihat dari nilai MCH.

- **MCHC**

Tabel 13 : Hubungan beratnya sirosis hati dengan rendahnya nilai MCHC

MCHC (g/dl)	Child – Pugh			
	A	B	C	Total
< 32	1	4	5	10
> 32	6	9	12	27
Total	7	13	17	37

Kai Kuadrat ( $X^2$ ) = 0,88                      df = 2                      P = 0,712

Dari tabel 13, diperoleh 10 orang (27 %) dengan MCHC < 32 g/dl (hipokrom) dimana 1 orang (2,7% ) pada Child-Pugh A, 4 orang (10,8 %) pada Child-Pugh B dan 5 orang (13,5 %) pada Child-Pugh C. Dengan uji statistik P = 0,712. Tidak ada hubungan beratnya sirosis hati dengan anemia hipokrom yang dilihat dari nilai MCHC.

- **Anemia mikrositik hipokrom**

1. **MCV < 80 fl dan MCH < 27 pg**

Tabel 14 : Hubungan beratnya sirosis hati dengan anemia mikrositik hipokrom

	Child – Pugh			
	A	B	C	Total
Mikrositik hipokrom	0	1	5	6
Tidak mikrositik hipokrom	7	12	12	31
Total	7	13	17	37

Kai Kuadrat ( $X^2$ ) = 4,865                      df = 2                      P = 0,088

Dari tabel 14 di atas hanya ada 6 orang (16,2 %) dengan mikrositik hipokrom, dimana 1 orang (2,7 %) pada Child-Pugh B dan 5 orang (13,5 %) pada Child – Pugh C. Dengan uji statistik P = 0,088. Tidak ada hubungan beratnya sirosis hati dengan anemia mikrositik hipokrom yang dilihat dari MCV < 80 fl dan MCH < 27 pg.

2. **MCV < 80 fl dan MCHC < 32 g/dl**

Hanya 1 orang (2,7 %) pasien dengan anemia mikrositik hipokrom.

**d. Hubungan Antara Derajat Keparahan Sirosis Hati Dengan Anemia Hemolitik**

Tabel 15 : Hubungan antara derajat keparahan sirosis hati dengan anemia hemolitik

Retikulosit (%)	Child – Pugh			
	A	B	C	Total
> 1,5	0	0	2	2
< 1,5	7	14	14	35
Total	7	14	16	37

Kai Kuadrat ( $X^2$ ) = 2,775                      df = 2                      P = 0,25

Dari tabel 15, hanya ada 2 orang ( 5,4 % ) pasien dengan retikulosit > 1,5 % dan terdapat pada Child – Pugh C. Dengan uji statistik P = 0,25. Tidak ada hubungan antara derajat keparahan sirosis hati dengan anemia hemolitik.

## BAB IV PEMBAHASAN

Pada sirosis hati sering ditemukan anemia ada sekitar 60 – 75 %, dan umumnya dengan anemia ringan dan sedang<sup>5-8</sup>. Walau anemia ada hubungannya dengan kelemahan fungsi hati, beratnya anemia tidak berhubungan dengan beratnya kelainan hati dan sebabnya belum diketahui<sup>5-8</sup>. Firkin dkk mengatakan dua pertiga pasien sirosis hati dengan anemia, beratnya sirosis hati tidak berhubungan dengan beratnya anemia dan penyebab anemia dianggapnya merupakan kombinasi dari penekanan eritropoesis, kecepatan destruksi eritrosit dan hipervolemia<sup>8</sup>. Sheehy dan Berman dkk menemukan 70 % dari 24 pasien sirosis hati mengalami anemia, 15 orang diantaranya dengan volume darah yang meningkat<sup>71</sup>. Sedang Areekul dkk menemukan ada 77 % pasien sirosis hati dengan anemia dan Hb rata-rata yang dijumpainya adalah 9,95 g/dl<sup>72</sup>. Sementara itu Intragumtornchai dkk mendapatkan dari 72 penderita sirosis hati yang diteliti, Hb rata-rata pasien adalah 8,3 gr/dl<sup>73</sup>.

Pada penelitian 37 pasien sirosis hati ini, dijumpai 28 orang (75,68 %) dengan anemia dan Hb rata-rata adalah 10,77 gr/dl. Beratnya sirosis hati tidak berhubungan dengan beratnya anemia ( $P = 0,082$ ). Hal ini dapat kita lihat pada tabel 9 dimana Hb > 10 gr/dl sebanyak 25 orang (67,57 %), anemia sedang dan berat masing-masing 8 orang (21,62 %) dan 4 orang (10,81%). Pada Child - Pugh A, pasien dengan Hb > 10 gr/dl sebanyak 7 orang (18,9%) dan tidak ada dijumpai anemia sedang dan berat. Anemia sedang dan berat masing-masing 1 orang (2,7 %) pada Child-Pugh B, sedang pada Child-Pugh C masing-masing ada 7 orang (18,9 %) dan 4 orang (10,81 %).

Anemia defisiensi besi terjadi sebagai akibat dari gangguan balans zat besi yang negatif, jumlah zat besi tidak mencukupi kebutuhan tubuh. Tahap pertama yang terjadi, terdapat kekurangan zat besi ditempat cadangan besi (hemosiderin, feritin). Selanjutnya mampu ikat besi total meningkat, besi serum dan jenuh transferin menurun. Bila balans besi tetap negatif, maka anemia muncul dengan gambaran darah tepi hipokrom mikrositik dan selanjutnya Hb rendah serta gejala klinis muncul<sup>21-22,31-32</sup>.

Pada penelitian ini, berdasarkan jenuh transferin < 16 %, ditemukan ada 10 (27%) pasien sirosis hati dengan anemia defisiensi besi. Semuanya berada pada Child-Pugh C ( $P = 0,0001$ ). Besi serum rendah < 50  $\mu\text{g/dl}$  dijumpai sebanyak 13 orang (35,1 %), kadar serum feritin < 12 ng/ml hanya ada 3 orang (8,1 %). Dengan perhitungan statistik, tidak ada dijumpai hubungan defisiensi besi dengan kadar serum feritin ( $P = 0,147$ ). Bahkan, kadar serum feritin pasien rata-rata meninggi sekitar 500,98 ng/ml. Ditemukan juga tidak ada hubungan kadar serum feritin dengan jenuh transferin ( $r = 0,166$ ;  $P = 0,326$ ), sebab yang mempunyai jenuh transferin < 16 % dan serum feritin < 12 ng/ml hanya ada 3 orang (8,1 %). Intragumtornchai dkk mendapatkan dengan pengukuran baku emas hemosiderin sumsum tulang, 40 % dari 72 pasien sirosis hati dengan anemia defisiensi besi disebabkan oleh perdarahan kronis dari saluran cerna. Kebanyakan pasien dengan sirosis hati berat, 55 % dengan sirosis alkoholik. Peneliti ini menemukan tidak ada hubungan kadar serum feritin dengan jenuh transferin ( $r = 0,39$ ). Diantara lima pasien (7 %) mempunyai serum feritin rendah dan 4 orang terdapat jenuh transferin rendah. Lima pasien dengan jenuh transferin rendah dan 4 orang mempunyai serum feritin rendah<sup>73</sup>. Areekul dkk juga mendapatkan dari 31 pasien yang diteliti, anemia yang paling sering adalah defisiensi besi yang disebabkan oleh perdarahan kronis dari saluran cerna. Pengukuran dilakukan berdasarkan dari besi serum dan mampu ikat besi total serta mendapatkan kadar besi serum rendah sebanyak 22 %. Ada 58 % pasien yang diteliti dengan riwayat minum alkohol lebih dari 20 tahun<sup>72</sup>. Sheehy dan Berman dkk mendapatkan dari 24 orang pasien yang diteliti, semua penderita mempunyai paling sedikit satu kali

dengan riwayat perdarahan saluran cerna dan sebanyak 12 orang pernah opname karena perdarahan saluran cerna. Kebanyakan anemia disebabkan oleh perdarahan kronis dari saluran cerna. Bila trombositopenia ditemukan perdarahan sering intermitten dan tersembunyi<sup>71</sup>. Bila kita lihat dari tabel 3 dan 8 penelitian ini, kebanyakan pasien dengan sirosis dekompensata, 67,57 % mengalami hematemesis melena, dengan memakai endoskopi ada 72,97 % penderita dengan varises esofagus, 17 orang (40,5 %) dengan lekopenia dan 15 orang ( 40,5 %) mengalami trombositopenia. Apakah dari data-data tersebut ada hubungannya dengan perdarahan kronis yang menyebabkan defisiensi besi pada pasien sirosis hati ini.

Serum feritin adalah suatu parameter yang terpercaya dan sensitif untuk menentukan cadangan besi orang sehat. Serum feritin merupakan pengukuran secara tak langsung menilai cadangan besi, seakurat metode invasif, tidak mahal, merupakan metode pilihan dan dapat diterima pasien<sup>24,26,31</sup>.

Feritin terutama disimpan di hati dan sistem RE. Karena sifat acute phase reactan, serum feritin ini sering meninggi pada proses inflamasi, penyakit hati, keganasan dan alkohol. Peninggian serum feritin pada penyakit hati sebagian besar berasal dari sel hati yang mengalami cedera. Kadar serum feritin tergantung pada derajat kerusakan sel hati dan penyimpanan cadangan besi hati. Kadar feritin paling tinggi dijumpai pada nekrosis sel hati masif seperti halnya kadar serum transaminase dan cadangan besi hati. Kadar serum feritin tinggi, umumnya pada sirosis hati, dipertimbangkan sebagai kadar serum transaminase dan tidak pada cadangan besi hati<sup>66-69</sup>.

Guyatt dkk mengatakan pada pasien-pasien tanpa proses inflamasi, serum feritin merupakan test yang paling diandalkan untuk menilai cadangan besi<sup>69</sup>. Prieto dkk menemukan pada penderita sirosis hati, kadar serum feritin yang dijumpainya umumnya meninggi. Lipschitz dkk menemukan 27 orang dari 37 orang pasien yang ditelitinya umumnya dengan penyakit hati alkoholik mempunyai kadar serum feritin meninggi. Addison dkk mengatakan peninggian serum feritin dijumpainya pada penyakit hati baik akut maupun kronis<sup>68</sup>. Sedang Intragumtornchai dkk menemukan pada penderita sirosis hati dengan anemia defisiensi besi tidak ada hubungan antara kadar serum feritin dengan jenuh transferin<sup>73</sup>. dari penelitian ini juga didapatkan tidak ada hubungan rendahnya jenuh transferin dengan rendahnya kadar feritin. Kadar serum feritin rata-rata meninggi dan hanya 3 orang (8,1 %) dengan kadar serum feritin < 12 ng/ml.

Gambaran morfologi eritrosit pada sirosis hati tak berkomplikasi, biasanya normokrom normositik. Dapat dijumpai makrositik ringan walaupun MCV jarang lebih dari 115 fl dan tidak ada megaloblastik pada sumsum tulang. Bila terjadi perdarahan kronis, defisiensi besi dapat terjadi dengan gambaran mikrositik hipokrom. Terjadinya normositik dapat merupakan kombinasi mikrositik pada perdarahan kronis dan sifat makrositik yang dipunyai penyakit hati itu sendiri. Insiden peningkatan MCV ini bervariasi yaitu dari 33 % - 65 %<sup>5</sup>. Biasanya makrositik ini disebabkan oleh :1) defisiensi asam folat, 2) adanya retikulositosis sebagai respon dari hemolisis dan perdarahan saluran cerna, 3) peningkatan deposisi kolesterol terhadap fosfolipid di membran eritrosit, 4) alkohol<sup>6,6,72</sup>.

Pada penelitian ini MCV rata-rata dijumpai sekitar 92,24 fl, makrositik (MCV > 100 fl) sebanyak 7 orang dimana 3 orang pada Child-Pugh B dan 4 orang (10,8 %) pada Child-Pugh C. Umumnya pasien dengan normositik. Hanya 6 orang (16,22 %) dengan mikrositik (MCV < 80 fl), dimana 1 orang pada Child-Pugh B dan 5 orang (13,5 %) di Child-Pugh C. Areekul dkk mengatakan 52 % pasien yang ditelitinya dengan makrositosis<sup>72</sup>. Sementara Intragumtornchai dkk mendapatkan ada 58 % pasien dengan makrositosis yang dilihat melalui morfologi darah tepi dan 41,7 % dari pasien tersebut menunjukkan MCV > 100 fl<sup>73</sup>.

Peneliti-peneliti terdahulu yang mendapatkan pada pasien sirosis hati dengan makrositosis dan MCV meningkat sebanyak 20 – 60 % adalah Berman dkk, Jarrold

dan Vilter, Wintrobe, Sheehy dan Berman<sup>72</sup>. Kumar dkk dengan memakai pengukuran diameter dan ketebalan membran eritrosit mendapatkan 25 orang dari 45 pasien sirosis hati yang diteliti menunjukkan morfologi eritrosit dengan makrositosis. Ditemukannya ada hubungan yang paralel antara kerusakan hati dengan frekwensi makrositik anemia, peningkatan diameter eritrosit paralel dengan kerusakan hati dan frekwensi makrositik anemia paling tinggi pada sirosis hati berat<sup>61</sup>. Bingham dkk juga dengan memakai pengukuran diameter dan ketebalan membran eritrosit mendapatkan dari 222 orang pasien penyakit hati yang diteliti ada 137 penderita dengan makrositosis dimana 81 pasien mempunyai makrositosis tipis, 39 orang dengan target makrositosis dan 17 pasien dengan makrositosis tebal. Makrositosis tebal dihubungkan dengan kekurangan protein berat<sup>59-60</sup>. Herbert dkk, Minot dan Murphy, Wintrobe dan Schumacker, Koszewski, Jandl dan Lear, Krasnow, Walshe, Zimmerman, Baker, Retief, Kimber, dan Klepstein Herbert, Bachi, Coscia dan Rossi, Carter, Hetler, Schaffner dan Korn, Merritt, Rucknagel, Silverman dan Gardiner, Leevy, George, Ziffer dan Baker, mendapatkan makrositosis dihubungkan mereka dengan megaloblastik anemia dan berhubungan dengan adanya asam folat<sup>54-57,72</sup>. Semua peneliti-peneliti tersebut di atas menunjukkan kebanyakan pasien yang diteliti mereka adalah peminum alkohol. Sementara Bianco dan Jolliffe dkk menemukan tidak ada hubungan makrositosis dan beratnya penyakit hati<sup>57</sup>.

Pada penelitian ini hanya ada 7 orang (18,9 %) dengan makrositosis, 6 orang dengan mikrositosis dan kebanyakan pasien dengan normositik dan tidak ada hubungan beratnya sirosis hati dengan nilai MCV (  $P = 0,082$  ). Kenapa sedikit frekwensi makrositik dan mikrositik ini, kemungkinan disebabkan oleh pengukuran tidak memakai pemeriksaan morfologi darah tepi, atau diameter dan ketebalan membran eritrosit. Normokrom pada sirosis hati timbul dari adanya mikrositik anemia pada perdarahan kronis ditutupi oleh adanya makrositik anemia yang merupakan sifat dari penyakit hati itu sendiri. Pada penelitian terdahulu kebanyakan pasien dengan peminum alkohol dan pada penderita sirosis hati di Indonesia terbanyak disebabkan oleh virus Hepatitis B dan C.

Juga penelitian ini mendapatkan tidak ada hubungan beratnya sirosis hati dengan kadar hemoglobin dalam eritrosit (  $P > 0,05$  ). Hanya 10 orang ( 27 %) dengan kadar MCH < 27 pg, dimana 2 orang pada Child-Pugh A, 1 orang pada Child-Pugh B dan 7 orang (18,9 %) pada Child-Pugh C. Ada 10 orang (27 %) dengan kadar MCHC < 32 g/dl, dimana 1 orang pada Child-Pugh A, 4 orang pada Child-Pugh B dan 5 orang pada Child Pugh C. Bila dihubungkan dengan kadar MCV < 80 fl, ada 6 orang (16,2 %) dengan MCV < 80 fl dan MCH < 27 pg, serta hanya 1 orang ( 1,7 %) dengan MCV < 80 fl dan MCHC < 32 g/dl. Tidak ada ditemukan hubungan beratnya sirosis hati dengan anemia hipokrom mikrositik (  $P = 0,088$  ).

Pasien sirosis hati dengan anemia, hipokrom adalah disebabkan oleh kadar hemoglobin yang rendah didalam eritrosit, yang dapat dilihat dari kadar MCH dan MCHC yang rendah. Juga hipokrom pada sirosis hati ini disebabkan oleh diameter eritrosit yang meningkat, tanpa disertai oleh volume yang meningkat (MCV normal)<sup>5-8</sup>. Areekul dkk menemukan hanya 19 % pasien sirosis hati dengan hipokrom. Dia menyebutkan makrositik pada pasien penelitiannya menutupi mikrositik oleh perdarahan kronis pada pemeriksaan darah tepi<sup>72</sup>. Intragumtornchai dkk, mendapatkan 19,4 % pasien dengan MCH < 26 pg, dan 40,3 % pasien dengan MCHC < 32 g/dl<sup>73</sup>.

Beberapa penelitian terdahulu, menjumpai masa hidup eritrosit pada pasien sirosis hati sering memendek. Mengapa terjadi penurunan umur eritrosit ini, alasannya belum sepenuhnya diketahui. Pada sirosis hati, dijumpai adanya perubahan yang khas pada lipid membran eritrosit, rasio kolesterol dan fosfolipid membran eritrosit berubah dan sebagai akibatnya dijumpai berbagai kelainan morfologi eritrosit seperti makrositik tipis dan target makrositik. Bila kegagalan fungsi hati semakin berat, penimbunan kolesterol dalam membran eritrosit tanpa disertai penimbunan lesitin mengakibatkan

terbentuknya spur sel (sel taji, akantosis). Dengan terbentuknya spur sel, umur eritrosit menjadi pendek, karena terjadi hemolisis dan menandakan penyakit hati menjadi berat dan mempunyai prognosa jelek. Hemolisis pada sirosis hati juga disebabkan oleh hipersplenisme, abnormalitas metabolisme eritrosit yang membentuk Heinz-bodies dan dijumpai adanya hipofosfatemia dengan penurunan ATP eritrosit, sehingga keadaan ini membuat umur eritrosit menjadi pendek<sup>5-8</sup>.

Pada penelitian ini didapatkan bahwa, anemia hemolitik hanya 2 (5,4 %) pasien yang dihubungkan dengan retikulosit > 1,5 %. Kebanyakan pasien dengan retikulosit rendah atau normal. Dengan uji statistik ( P = 0,25 ) tidak ada hubungan beratnya sirosis hati dengan anemia hemolitik.

Intragumtornchai dkk dengan memakai pengukuran indeks retikulosit > 3, dijumpai 28 % pasien sirosis hati dengan anemia hemolitik. Sheehy dan Berman dkk dari 24 orang pasien sirosis hati, ada 62 % dengan anemia hemolitik yang dilihat dengan memakai cara Cr<sup>51</sup> tagged red cell Survival yang digunakan untuk mengetahui umur eritrosit<sup>71</sup>. Peneliti-peneliti lain menemukan bahwa ada hubungan antara sirosis hati dengan anemia hemolitik, tidak dengan derajat keparahan sirosis hati dan mereka menemukan adanya anemia hemolitik dihubungkan dengan abnormalitas eritrosit<sup>38-47</sup>.

Penelitian ini mendapatkan hanya 5,4 % pasien dengan retikulosit > 1,5 % dan dengan memakai indeks retikulosit > 3, tidak ada pasien dengan anemia hemolitik. Rendahnya angka ini, kemungkinan karena parameter yang dipakai berbeda dan pada penelitian terdahulu kebanyakan pasien sirosis hati adalah peminum alkohol.

## **BAB V KESIMPULAN DAN SARAN**

### **5.1 KESIMPULAN**

- 5.1.1 Prevalensi anemia pada sirosis hati sekitar 76% dan umumnya dengan anemia ringan dan sedang.
- 5.1.2 Tidak ada hubungan antara derajat anemia dengan derajat keparahan sirosis hati.
- 5.1.3 Anemia defisiensi besi dijumpai pada sirosis hati Child Pugh C.
- 5.1.4 Morfologi eritrosit kebanyakan dengan normositik normokrom, hanya sebagian kecil penderita sirosis hati dengan makrositik dan hipokrom.
- 5.1.5 Kadar serum feritin meninggi pada pasien sirosis hati dan tidak ada hubungan rendahnya kadar serum feritin dengan rendahnya jenuh transferin.
- 5.1.6 Sedikit sekali atau hampir tidak ada penderita sirosis hati dengan anemia hemolitik dan tidak ada hubungan antara anemia hemolitik dengan derajat keparahan sirosis hati.

### **5.2 SARAN**

Untuk mendapatkan hasil penelitian yang lebih baik, perlu pemeriksaan baku emas hemosiderin sumsum tulang dalam menilai cadangan besi, dibutuhkan pengukuran diameter dan ketebalan membran eritrosit untuk menilai morfologi eritrosit serta perlu pemakaian Cr<sup>51</sup> tagged red cell survival dalam menilai umur eritrosit (anemia hemolitik).

## KEPUSTAKAAN

1. Sherlock S, Dooley J. Hepatic Cirrhosis. In : Diseases of the liver and biliary system. 10<sup>th</sup> ed. Blackwell Science Publication. 1997; 371-84.
2. Tarigan P. Sirosis hati. Dalam : Noer HMS dkk eds. Buku ajar Ilmu Penyakit Dalam. edisi ketiga. Jakarta. Balai Penerbit FKUI. 1996; 271-79.
3. Hadi S. Sirosis hati. Dalam : Gastroenterology. Penerbit Alumni Bandung. 1995; 605-39.
4. Ganong F. Function of liver. Review of medical physiology. 2<sup>nd</sup> ed. Los Altos. Appleton & Lange. 1991; 302-40.
5. Sherlock S, Dooley J. The haematology of liver disease. In : Disease of the liver and biliary system. 10<sup>th</sup> ed. 1997; 43-47.
6. Lee GR. The anemias associated with renal disease, liver disease, endocrine disease, and pregnancy. In : Lee GR et al eds. Wintrobe's clinical hematology. 10<sup>th</sup> ed. Philadelphia. Lippincott Williams & Wilkins. 1999; 1503-6.
7. Supandiman I. Anemia pada penyakit hati. Buku ajar Ilmu Penyakit Dalam. edisi ketiga. 2001; 517-18.
8. Firkin F, Penington D, Chesterman C, Rush B. Liver diseases. Anaemia in systemic disorders; diagnosis in normochromic normocytic anaemias. In : de Gruchy's clinical haematology in medical practice. 5<sup>th</sup> ed. Delhi, Oxford University Press. 1990; 110-12.
9. Noer HMS. Sirosis hati. Dalam : Sulaiman HA, Daldiyono, Akbar HN, Rani AA eds. Gastroenterologi hepatologi Jakarta. Sagung Seto. 1998; 314-23.
10. Merican I. Complication of cirrhosis. In : Guan R, Kang JY, Ng HS eds. Management of common gastroenterological problems a Malaysia and Singapore perspective. 2<sup>nd</sup> ed. Singapore Medimedia Asia. 1995; 166-82.
11. Hadi S. Prevalensi hepatitis B dan C pada penderita penyakit hati kronis. Acta Medica Indonesiana. 1994; XXVI : 111-19.
12. Sulaiman HA. Hepatitis B virus infection in liver cirrhosis and hepatocellular carcinoma in Jakarta, Indonesia. Dalam : Sulaiman HA eds. Virus hepatitis B, sirosis hati dan karsinoma hepatoselular. Jakarta. Infomedika. 1990; 139 – 54.
13. Spiro HM. Cirrhosis. In : Clinical gastroenterology. 4<sup>th</sup> ed. New York. Mc.Graw Hill. 1993; 115-77.
14. Groszmann RJ. Hyperdynamic circulation of liver disease 40 years later. Pathophysiology and clinical consequences. Hepatology. 1994; 20 : 1359-63.
15. Groszmann RJ, de Francis. Portal hypertension. In ; Schiffer, Sorell MF, Madrey WC eds. Schiff disease of the liver. Philadelphia. Lippincott Raven Publisher. 1999; 1 : 387-93.
16. Sherlock S, Dooley J. The Portal venous system and hypertension. In : Disease of the liver and biliary system. 9<sup>th</sup> ed. Blackwell Scientific Publication, USA. 1993; 132-78.
17. Gupta TK, Chen L, Groszmann RZ. Pathophysiology of portal hypertension. In : Bosc J (eds). Bailliers clinical gastroenterology. London. Bailliers Tindall. 1997; 2 : 203-19.
18. Fleckenstein JF, Diehl AM. Complications of chronic liver disease. In : Greedell JH., Mc Quaid KR, Friedman SI eds. Current diagnosis and treatment in gastroenterology. London. Prentice Hall International 1996; 588-65.
19. Pugh NH, Lyon IMM, Dawson JL, Pietroni MC, William R. Transection of the oesophagus for bleeding oesophageal varises. Brit.J.Surg. 1973; 60: 646-49.
20. Fairbanks VF, Beutler E. Iron metabolism. In Beutler E et al eds. 6<sup>th</sup> ed. Williams hematology. New York. Mc.Graw-Hill. 2001; 295-302.
21. Nasution B. Evaluasi hasil pengobatan anemia defisiensi besi pada penderita ankilostomiasis. Skripsi pada Bagian Ilmu Penyakit Dalam FKUSU. 1985.

22. Rice FA. Iron deficiency anemia.1996.<http://WWW.cariboo.bc.ca/schs/medtech/rice/irondeficiency.html>.
23. Lee GR.Iron metabolism. Anemia : a diagnostic strategy. In : Lee GR. et al eds. Wintrobe's clinical hematology.10<sup>th</sup> ed. Philadelphia. Lippincott Williams & Wilkins.1999; 1109-28.
24. Lee GR. Microcytic anemia. In : Lee GR.et al eds. Wintrobe's clinical hematology.10<sup>th</sup> ed. Philadelphia. Lippincott Williams and Wilkins. 1999; 1109-28.
25. Lee GR.Anemias : general aspects. In : Lee GR et al eds. Wintrobe's Clinical hematology.10<sup>th</sup> ed. Philadelphia.Lippincott Williams and Wilkins. 1999; 897 – 905.
26. World Health Organization. Iron deficiency anemia assessment, prevention and control. A guide for programme managers.2001.
27. Kar AS. Diagnosis dan manajemen anemia. Pertemuan Ilmiah Tahunan IV Medan.2003; 51-60.
28. Lee GR.Anemia : A diagnostic strategy. In : Lee GR et al eds. Wintrobe's clinical hematology.10<sup>th</sup> ed. Philadelphia.Lippincott Williams & Wilkins 1999; 1908-34.
29. Ibid. The red cell anemias. In : David P. Bryan P. Peter C eds. Clinical hematology in medical practice, 4<sup>th</sup> ed. Delhi. CDS Publisher & Distributor.1984; 31-58.
30. The Merck manual of geriatrics. Anemia. <http://www.merck.com/pubs/mm/geriatrics/71x.htm>.
31. Lee GR. Iron deficiency and iron deficiency anemia. In : Lee GR et al eds. Wintrobe's clinical hematology.10<sup>th</sup> ed. Philadelphia. Lippincott Williams & Wilkins.1999; 974-99.
32. Fairbanks VF, Beutler E.Iron deficiency.In : Beutler E et al eds. 6<sup>th</sup> ed. Williams Hematology, New York. Mc.Graw Hill.2001; 355-65.
33. Hilman RS. Iron deficiency.In : Isselbacher KJ, Braunwald E, Wilson JD et al eds. Harrison's Principles of Internal Medicine.14<sup>th</sup>.New York. Mc.Graw – Hill. 2001; 638-45.
34. Lee GR. Hemolytic disorders : general considerations. In : Lee GR et al eds. Wintrobe's clinical hematology.10<sup>th</sup> ed. Philadelphia. Lippincott Williams & Wilkins.1999; 1109-1128.
35. Firkin F, Penington D, Chesterman C, Rush B.The haemolytic anaemias. In : Firkin F et al eds. de Gruchy's clinical haematology in medical practice. Delhi. Oxford University Press.1990; 172-211.
36. Hoffbrand AV, Pettit JE. Anemia hemolitik. Dalam : Kapita selekta hematologi.1987; 63-89.
37. Beutler E. Production and destruction of erythrocytes. In : Beutler E. et al eds. Williams hematology.6<sup>th</sup> ed. New York Mc.Graw-Hill. 2001; 355-65.
38. Neerhout RC. Abnormalities of erythrocyte stromal lipids in hepatic disease. J. lab & Clin. Med.1968; 71 : 438-46.
39. Cooper RA. Hemolytic syndrom and red cell membrane abnormalities in liver disease. Seminar in Hematology.1980; 17 : 103-11.
40. Cooper RA, Arner EC. Wiley JS. Modification of red cell membrane structure by cholesterol-rich lipid dispersions. The Journal of Clinical Investigation. 1975; 25 : 115-26.
41. Cooper RA, Kimbal DB. Role of the spleen in membrane conditioning and hemolysis of spur cells in liver disease. The New England Journal of Medicine. 1974; 1279-83.
42. Grahn EP. Dietz AA, Stefano, Stefani S, Donnely WJ. Bur cell hemolytic anemia and cirrhosis. American Journal of Medicine. 1968; 45 : 78-86.
43. Douglass CC, Mc.Call MS, Frenkel EP. The Acanthocyte in Cirrhosis with hemolytic anemia. Animals of Internal Medicine. 1968; 68: 390-96.
44. Cooper RA. Diloy M. Puray, Landu P. An analysis of lipoproteins, bile acids, and red cell membranes associated with target cells and spur cells in patients with liver disease. The Journal of Clinical Investigation. 1972; 51 ; 3182-91.

45. Smith JR, Ray NE, Gottlieb AJ, Oski FA. Abnormal erithrocyte metabolism in hepatic disease. *Blood*.1975; 46 : 955-63.
46. Hume R, Williamson JM, Whitelaw JW. Red cell survival in billiary cirrhosis. *J.Clin. Path.*1970; 23: 397- 401.
47. Subhiyah BW, Al-Hindawi AY. Red cell survival and splenic accumulation of radiochromium in liver cirrhosis with splenomegaly. *Brit.J.Haemat.*1967; 13 : 773-77.
48. Kosasih EN. Eritrosit. Pemeriksaan laboratorium klinik. Penerbit Alumni Bandung. 1984; 153-59.
49. Hsia CCW. Respiratory function of hemoglobin. *The New England Journal of Medicine*.1998; 338 : 239-46.
50. Schlichtmann J. Anemia. *University of Iowa Family Practice Handbook*.3<sup>rd</sup> ed.2000.
51. Adam EB. Anemia associated with protein deficiency. *Seminar in Hematology*.1970; 7: 55-64.
52. Tambunan KL, Reksodiputro AH. Gangguan homeostasis pada penyakit hati. Dalam : Sulaiman HA, Daldiyono, Akbar HN, Rani AA eds. *Gastroenteologi hepatologi*. Jakarta Sagung Seto.1997; 84-8.
53. Reksodiputro AH. Gangguan homeostasis pada penyakit hati. Dalam : Buku ajar Ilmu Penyakit Dalam. Jakarta. Balai Penerbit FKUI. 2001; 571-75.
54. Retief F. Serum dan urinary folat in liver disease. *British Medical Journal*. 1969; 2:150-53.
55. Kimber CL, Deller DJ, Lander H. Megaloblastic and transitional megaloblastic anemia associated with chronic liver disease. *American Journal of Medicine*, 1965; 38 : 767-75.
56. Klipstein FA, Lindenbawn J. Folate deficiency in chronic liver disease. *Blood*.1965;25: 443-54.
57. Herbert V, Zalusky R, Davidson CS. Correlation of folate deficiency with alkoholism and associated macrocytosis, anemia, and liver disease. *Annual of Internal Medicine*.1965;58-977-87.
58. Sherlock S. The haematology of liver disease. In : disease and billiary system.7<sup>th</sup> ed. London. Blackwell Scientific Publication.1985; 38-53.
59. Bingham J. The macrocytosis of hepatic disease. I Thin macrocytosis. *Blood*.1959; 14 ;694.
60. Bingham J. The macrolytosis of hepatic disease. II Thick macrocytosis. *Blood*.1959; 244-53.
61. Kumar S, Dube B, Mehrotra. The macrocytosis in cirrhosis of the liver. *Acta Haemat*. 1966; 35 : 30-45.
62. Effendy S, Abdulmuthalib. Pendekatan diagnosis dan pengobatan anemia. *Pertemuan Ilmiah Tahunan Ilmu Penyakit Dalam*. Jakarta.2001; 63-72.
63. Budiwarsono, Retno E. Pendekatan diagnosis anemia. *Lab.Prodia*. 1998; 1-7.
64. Laboratory Standards in the diagnosis of iron deficiency. <http://www.ironpanel.org.av./AIS/AISdoes/Labcom>. htm.
65. Benkhan L. Interpretation of elevated serum ferritin. *Continuing Medical Education*.2002; 29: 45-48.
66. Smith, Cipriono. Serum ferritin. *Pathol*.1987; 24 : 354-56.
67. Herbert V, et al. Serum ferritin iron, a new test, measures human body iron stores unconfounded by inflamation. *Stem Cell*. 1997; 15 : 291-96.
68. Prieto J, Barry M, Sherlock S. Serum ferritin in patients with iron overload and with acute and chronic liver disease. *Gastroenterology*.1975; 68 : 525-33.
69. Guyatt GH et al. Laboratory diagnosis for iron deficiency anemia: an overview. *Journal of General Internal Medicine*. 1992 ; 7 : 145 -53.
70. Atmojo BTP, Soeliadi HW, Adenan H. Keluhan utama penderita sirosis hati di RSUP. Dr.Sardjito Yogyakarta. KOPAPDI VIII. Yogyakarta. 1990; 131-38.

71. Sheehy TW, Berman A. The anemia of cirrhosis. *J. Lab & Clin. Med.* 1960; 56 : 72-81.
72. Areekul S et al. Nutritional anemia in cirrhosis of the liver southeast Asian *J. Trop. Med. Pub. Hlth.* 1981; 12 : 561-66.
73. Intragumtornchai T, et al. Anemias in Thai patients with cirrhosis 1997; 65 : 365-73.
74. Abdulmuthalib, Atmakusuma D. Penatalaksanaan anemia pada pasien dengan kemoterapi. *Current Diagnosis and Treatment in Internal Medicine.* 2001; 127-32