

HIPERFIBRINOLISIS PADA PASIEN SIROSIS HATI

Fauziyati, A.¹

¹Departemen Ilmu Penyakit Dalam Fakultas Kedokteran UII

ABSTRAK

Hati merupakan organ vital yang penting untuk proses hemostasis normal. Gangguan hati berat dapat menimbulkan diatesis perdarahan. Salah satu mekanisme diatesis perdarahan akibat penyakit hati adalah hiperfibrinolisis. Insidensinya cukup tinggi yaitu 36% pada pasien yang menjalani transplantasi hati dan 30-46% pada pasien yang mengalami penyakit hati tahap akhir dan 55% pasien sirosis hepatitis. Patofisiologi menunjukkan keadaan hiperfibrinolisis dapat mengakibatkan fungsi hemostasis lain terganggu yang berakibat makin parahnya perdarahan.

ABSTRACT

The liver is a vital organ that is essential for normal hemostasis process. Severe hepatic impairment can cause bleeding diathesis. One mechanism bleeding diathesis due to liver disease is hyperfibrinolysis. The incidence is high at 36% in patients undergoing liver transplantation and 30-46% in patients with end stage liver disease and 55% of patients with liver cirrhosis. Pathophysiology shows hyperfibrinolysis circumstances can result in impaired function of other hemostasis resulting in more severe bleeding.

PENDAHULUAN

Hemostasis yang normal sangat penting untuk menjaga sirkulasi darah agar tidak terjadi perdarahan dan juga menjamin aliran darah berjalan lancar.¹ Mekanisme ini melibatkan hati sebagai salah satu organ vital pusat pembentukan faktor-faktor koagulasi sekaligus tempat mendegradasi protein antikoagulasi. Gangguan pada hati dapat mengakibatkan berkurangnya faktor koagulan dan berkurangnya degradasi faktor antikoagulan yang mengakibatkan terjadinya ketidakseimbangan hemostasis dan manifestasi perdarahan. Salah satu penyebab diatesis perdarahan ini adalah hiperfibrinolisis.² Hiperfibrinolisis

adalah meningkatnya proses fibrinolisis dimana secara patologik, terjadi akibat ketidakseimbangan antara zat profibrinolitik dan anti fibrinolitik. Sistem fibrinolisis bertanggung jawab terhadap pembuangan jendalan darah. Hiperfibrinolisis dideskripsikan sebagai situasi di mana terjadi peningkatan aktivitas fibrinolitik dalam jumlah yang besar yang berakibat pada meningkatnya risiko perdarahan. Selain itu fibronolisis juga dapat mempengaruhi fungsi lain yaitu trombosit dan polimerisasi fibrin yang meningkatkan gejala perdarahan.³

Hiperfibrinolisis pada penyakit hati yang berat telah diketahui sejak lebih dari

80 tahun yang lalu pada saat sampel darah dari pasien sirosis hati menunjukkan lisis bekuan yang lebih cepat daripada orang normal.⁴ Insidensi hiperfibrinolisis cukup tinggi yaitu 36% pada pasien yang menjalani transplantasi hati, 30-46% pada pasien yang mengalami penyakit hati tahap akhir⁴ dan 55% pasien sirosis hepatitis.⁵ Keadaan fibrinolisis ditandai tingginya produk degradasi fibrin (FDP). Oleh karena itu, tulisan ini bertujuan untuk membahas lebih dalam fibrinolisis pada penyakit hati yang berat, khususnya sirosis hati.

ETIOLOGI HIPERFIBRINOLISS

Hiperfibrinolisis dapat disebabkan oleh sebab kongenital maupun didapat. Contoh kondisi kongenital yang dapat menyebabkan hiperfibrinolisis antara lain adalah defisiensi α_2 antiplasmin atau plasminogen aktivator inhibitor tipe 1. Individu yang mengalaminya dapat memperlihatkan fenotip seperti hemofilia. Hiperfibrinolisis didapat ditemukan pada penyakit hati, pada pasien dengan trauma yang berat, selama prosedur bedah mayor, dan kondisi lainnya. Situasi khusus yang secara temporer meningkatkan fibrinolisis adalah terapi trombolitik dengan obat-obatan yang mengaktifkan fibrinolisis seperti terapi trombolitik dengan obat-obatan yang mengaktifkan plasminogen seperti yang digunakan pada penyakit jantung iskemik atau pasien dengan stroke.

Pada pasien dengan trauma yang berat hiperfibrinolisis berhubungan dengan *outcome* yang buruk.⁶

PATOFISIOLOGI

Perdarahan pada hiperfibrinolisis disebabkan oleh adanya *fibrin degradation products* (FDP) yang mempengaruhi polimerisasi fibrin dan menghambat agregasi trombosit. Lebih lanjut, plasmin yang terbentuk berlebihan pada kondisi hiperfibrinolisis dapat mengaktifasi atau menginaktivasi berbagai protein selular dan plasma yang terlibat dalam hemostasis. Degradasi fibrinogen sebagai protein esensial pada agregasi trombosit dan stabilisasi jendalan darah bisa menjadi sebab utama perdarahan klinik akibat hiperfibrinolisis.⁴ Semua protein yang terlibat dalam fibrinolisis kecuali *tissue plasminogen activator* (tPA) dan *plasminogen activator inhibitor 1* (PAI-1) dibentuk di hepar.

Penurunan kadar plasminogen, α_2 antiplasmin glikoprotein kaya histidin, dan faktor XIII ditemukan pada sirosis. Pada pasien dengan sirosis hati terdapat peningkatan jumlah tPA yang kemungkinan disebabkan oleh penurunan pembersihan oleh hati. Akan tetapi pengukuran PAI-1 masih menunjukkan hasil yang berbeda-beda. Sirkulasi PAI-1 meningkat pada penyakit hati kronik, tetapi menurun pada sirosis hati. Diduga pada pasien dengan

penyakit hati yang berat hiperfibrinolisis terjadi akibat aktivasi plasminogen oleh tPA yang diakselerasi pada permukaan fibrin dan turunnya kadar PAI-1 dan α_2 antiplasmin yang gagal mengimbangi. Selain itu terjadi fase akut reaktan PAI-1 yang menyebabkan terjadinya hiperfibrinolisis pada gagal hati akut.⁴ Selain itu pada beberapa tahun terakhir ditemukan suatu substansi yang diproduksi hati yaitu TAFI (*thrombin - activatable fibrinolysis inhibitor*) yang berfungsi mendegradasi fibrin. Penurunan produksi TAFI pada sirosis hati menyebabkan terjadinya hiperfibrinolisis pada sirosis hati.⁴

Asal muasal keadaan hiperfibrinolisis pada sirosis hati masih banyak yang belum jelas, tetapi diduga infeksi dapat menjadi pencetusnya, yang diperantarai oleh meningkatnya pelepasan tPA oleh jaringan. Selain itu sistem fibrinolitik ekstravaskular diduga juga berperan pada terjadinya hiperfibrinolisis. Cairan asites mempunyai aktivitas fibrinolisis. Karena adanya pertukaran cairan asites ke cairan plasma melalui sistem sirkulasi duktus toraksikus, diduga sistem fibrinolisis pada cairan asites berpengaruh terhadap timbulnya hiperfibrinolisis pada penderita sirosis hepatitis.⁴ Sebuah penelitian membuktikan bahwa cairan asites pada sirosis hati mempunyai aktivitas fibrinolitik. Kondisi hiperfibrinolisis berkaitan dengan

score *Child-Pugh*, abnormal *prothrombin time*, kadar fibrinogen plasma, jumlah trombosit, dan kecenderungan perdarahan. Karena cairan asites bisa memasuki sirkulasi sistemik kemungkinan besar cairan asites berkontribusi terhadap kondisi hiperfibrinolisis pada pasien sirosis hepatitis.⁵

Adanya perdarahan merupakan komplikasi yang sering terjadi pada pasien sirosis hati dan biasanya perdarahannya masif. Perdarahan yang terjadi paling banyak disebabkan oleh adanya varises esofagus akibat hipertensi portal. Prediktor utama akan terjadinya perdarahan gastrointestinal pada pasien sirosis hepatitis adalah ukuran varises esofagus yang ditemukan pada saat endoskopi atau adanya tanda kongesti kemerahan akibat sirosis yang dekompensasi.⁴

Hiperfibrinolisis pada pasien dengan sirosis hati dapat dijadikan prediktor tingkat keparahan penyakit hati dan prediktor akan terjadinya perdarahan. Hiperfibrinolisis juga berhubungan dengan derajat asites dan ukuran varises esofagus dalam memprediksi kemungkinan perdarahan di masa mendatang pada pasien sirosis hepatitis. Hiperfibrinolisis mempengaruhi aktivasi proses koagulasi darah dan agregasi trombosit dengan jalan penurunan adhesi trombosit dan peningkatan degradasi *von Willebrand Factor* serta reseptor fibrinogen trombosit. Hiperfibrinolisis juga menunda proses koagulasi karena penggunaan

konsumtif faktor koagulasi dan hambatan pembentukan jaringan fibrin. Oleh karenanya apabila terjadi perdarahan varises esofagus kondisi hiperfibrinolisis akan meningkatkan keparahan perdarahan dan meningkatkan kemungkinan perdarahan ulang.⁴ D Dimer yang tinggi sebagai penanda hiperfibrinolisis berhubungan dengan asites dan kejadian hepatoselular karsinoma pada pasien dengan sirosis hepatitis.⁷

GEJALA DAN TANDA

Gejala yang dapat terjadi akibat hiperfibrinolisis pada penderita sirosis hepatitis adalah perdarahan mukokutaneus. Pada saat transplantasi hati dapat terjadi perdarahan yang berat akibat hiperfibrinolisis.⁸ Hiperfibrinolisis dapat menjadi prediktor dan memperburuk terjadinya perdarahan gastrointestinal pada pasien sirosis hepatitis.⁴ Dilaporkan suatu hematom intramuskular spontan pada pasien dengan sirosis hati dan hiperfibrinolisis.⁹

DIAGNOSIS HIPERFIBRINOLISIS

Skrining terhadap kelainan koagulasi dapat dilihat dengan pemeriksaan plasma *prothrombin time* (PPT) dan *Internatinal Normalized Ratio* (INR) yang memanjang. PT dan INR menggambarkan kelainan pada kaskade koagulasi ekstrinsik. Pemanjangan *Activated Partial*

Thromboplastin Time (APTT) menunjukkan gangguan koagulasi jalur intrinsik.² *Bleeding time* (BT) dapat diperiksa dengan cara membuat luka kecil pada kulit dan dilihat batas waktu sampai dengan perdarahan berhenti, normalnya berlangsung 1-6 menit. Pemanjangan BT terutama disebabkan oleh rendahnya angka trombosit. *Clotting time* (CT) dapat diperiksa dengan cara menaruh darah dalam tabung kimia yang bersih dan dimiringkan setiap 30 detik sampai darah menjendal (tidak tumpah), normalnya berlangsung 6-10 menit. Pemanjangan CT dapat terjadi pada kondisi hemofilia dan defisiensi faktor intrinsik.¹

Pada keadaan hiperfibrinolisis biasanya terjadi penurunan kadar fibrinogen darah dan peningkatan FDP (D dimer), peningkatan tPA serta pemendekan *clot lysis time*.¹² Pemendekan *euglobulin lysis time* kurang dari 120 menit merupakan *gold standar* adanya hiperfibrinolisis.³ Pemeriksaan lain yang dapat mendeteksi hiperfibrinolisis adalah ditemukannya thromboelastogram dengan *whole blood clot lysis index* <0,8.⁸

Adanya hiperfibrinolisis pada pasien sirosis hepatitis sering sulit dibedakan dengan DIC. Hal yang membedakan adalah bahwa pada DIC terdapat penurunan faktor VIII, sedangkan

pada hiperfibrinolisis kadar faktor VIII justru tinggi, dan biasanya pada DIC terdapat penurunan jumlah trombosit sedangkan pada hiperfibrinolisis kadar trombosit relatif stabil, serta pada DIC terdapat kerusakan organ target sedangkan pada hiperfibrinolisis tidak. Pada pasien dengan sirosis hepatis ada kecenderungan untuk terjadi kedua hal tersebut, DIC dan hiperfibrinolisis yang disebut dengan AICF atau *accelerated intravascular coagulation and fibrinolysis*. AICF kemungkinan disebabkan oleh ketidakseimbangan antara proses profibrinolitik dan antifibrinolitik. Pencetus terjadinya AICF pada pasien sirosis hepatis antara lain adalah infeksi.¹²

TERAPI HIPERFIBRINOLISIS

Terapi hiperfibrinolisis meliputi agen-agen antifibrinolitik seperti asam traneksamat dan *epsilon aminocaproic acid* (EACA).^{4,11} Penelitian di Amerika telah membuktikan efikasi dan keamanan pemberian EACA pada pasien dengan hiperfibrinolisis dan sirosis.¹⁴ Terapi medikamentosa lainnya yang pernah diujicobakan pada hiperfibrinolisis pada pasien sirosis hepatis adalah Aprotinin yang bekerja menghambat plasmin dan kallikrein, namun ditarik oleh FDA karena efek toksiknya pada ginjal.⁴ Penelitian

yang dilakukan di RS Rancho Los Amigos, AS tentang efikasi dan keamanan penggunaan EACA menunjukkan data penggunaan obat tersebut sebagian besar digunakan pada pasien dengan perdarahan subkutan atau jaringan lunak. Dosis yang disarankan dari sebuah penelitian *in vitro* adalah *loading dose* 4-5 gram EACA diikuti 1 gram setiap 1 jam sampai dengan perdarahan berhenti, khususnya pada kondisi hiperfibrinolisis sementara seperti pada operasi *bypass* jantung. Sedangkan untuk terapi hiperfibrinolisis pada pasien sirosis hepatis tanpa perdarahan mayor aktif disarankan 1 g per 6 jam, selama masa perawatan di rumah sakit.¹⁴

Dosis pemberian asam traneksamat yang efektif untuk menurunkan perdarahan adalah 40mg/kgBB/jam, namun pada penggunaan dengan dosis yang lebih rendah tidak menunjukkan efikasi. Pada dosis yang tinggi, penggunaan asam traneksamat berisiko memicu terjadinya komplikasi tromboemboli.⁴

Aprotinin digunakan sebagai antifibrinolitik selama transplantasi hati. Dosis yang digunakan adalah 2 x 1 juta unit selama 30 menit diikuti infus kontinyu 500 ribu unit/jam. Penggunaan aprotinin berpotensi besar menimbulkan

komplikasi tromboemboli dan nekrosis tubular renal akut.⁴

Terapi suportif pada perdarahan masif yang disebabkan oleh hiperfibrinolisis meliputi pemberian transfusi PRC ditambah dengan FFP 1:1, pemberian konsentrat trombosit sesuai indikasi dan tranfusi faktor koagulasi sesuai dengan defisiensi yang ditemui (misalnya konsentrat faktor XIII). Pemberian fibrinogen konsentrat dapat diberikan bila kadar plasminogen dalam darah kurang dari 100 mg/dL. Apabila pasien diduga mengalami defisiensi vitamin K, maka injeksi vitamin K 10 mg dapat diberikan intravena.¹¹

KOMPLIKASI DAN PROGNOSIS HIPERFIBRINOLISIS

Komplikasi hiperfibrinolisis adalah terjadinya perdarahan yang berat yang dapat mengakibatkan kematian seperti perdarahan gastrointestinal. Dilaporkan adanya episode perdarahan ulang dan kematian akibat perdarahan pada pasien sirosis hepatis dengan hiperfibrinolisis.³

Prognosis hiperfibrinolisis dapat menjadi prediktor dan memperburuk terjadinya perdarahan gastrointestinal pada pasien sirosis hepatis dengan hiperfibrinolisis. Semakin tinggi angka *Child-Pugh*, semakin tinggi kejadian hiperfibrinolisis dan semakin buruk

prognosisnya. Prediktor kematian lainnya pada pasien sirosis hepatis adalah asites, hiperbilirubinemia, hipoalbuminemia, dan pemanjangan APTT. Namun demikian belum ada data *survival rate* pada pasien sirosis hepatis dengan hiperfibrinolisis.³ Namun secara keseluruhan angka harapan hidup 1 tahun pada pasien dengan sirosis hepatis dapat dilihat dari kategori score *Child-Pugh*, yaitu A 100%, B 80% dan C 45%.

KESIMPULAN

Fibrinolisis merupakan bagian dari mekanisme hemostasis normal yang berfungsi merestriksi proses pembekuan darah hanya pada tempat yang mengalami trauma.

Hiperfibrinolisis dapat terjadi kongenital maupun didapat seperti pada pasien dengan penyakit hati yang berat/sirosis hepatis akibat ketidakseimbangan antara faktor profibrinolitik dan antifibrinolitik.

Pada pasien sirosis hepatis terjadi peningkatan tPA dan penurunan PAI-1 dan α 2 anti plasmin yang menyebabkan terjadinya hiperfibrinolisis.

Hiperfibrinolisis pada sirosis hepatis dipengaruhi oleh adanya cairan asites.

Hiperfibrinolisis dapat menyebabkan perdarahan mukokutan,

perdarahan otot dan memperburuk perdarahan gastrointestinal.

Terapi hiperfibrinolisis antara lain adalah asam traneksamat, epsilon aminocaproic acid (EACA), aprotinin dan terapi suportif seperti transfusi PRC, FFP, faktor koagulan XIII, konsentrat trombosit dan lain-lain sesuai indikasi.

Semakin tinggi nilai Child Pugh semakin berat fibrinolisis dan semakin buruk prognosis pasien sirosis hepatitis.

DAFTAR PUSTAKA

1. Guyton & Hall. Textbook of Medical Physiology, 9th ed. WB Saunders, Philadelphia. 1996.
2. Kumar et al. Robbins Basic Pathology, Saunders Elsevier, Philadelphia. 2007.
3. Surawong A et al. Hyperfibrinolysis and the risk of hemorrhage in stable cirrhotic patient. *Asia Biomedicine* 2010;4(2).
4. Ferro D et al. Hyperfibrinolysis in liver disease, *Clinical Liver Disease* 2009;13:21-31.
5. Diab SM et al. Hyperfibrinolysis in advanced liver disease: does ascites have a role. *Arab Journal of Gastroenterology* 2005;6(2):124-130.
6. Carpenter SL, Mathew P. Alpha-2-antiplasmin and its deficiency: fibrinolysis out of balance. *Haemophilia* 2008;14:1250-4.
7. Spadaro A. et al. High circulating D-dimers are associated with ascites and hepatocellular carcinoma in liver cirrhosis. *World Journal of Gastroenterology* 2008;4(10).
8. Viana et al. 2000. Thromboelastographic evidence of hyperfibrinolysis during liver transplantation for familial amyloidotic polyneuropathy ATTR Met 30. Transplantation Proceeding, 2000;32:2645-6.
9. Nair GB et al. A cirrhotic patient with spontaneous intramuscular hematoma due to primary hyperfibrinolysis, *Clinical Advanced in Hematology&Oncology* 2011;9(3).
10. Fauci AS et al. Harrison's Principles of Internal Medicine, 17th ed. international edition, Mc Graw Hill, New York. 2009.
11. Potzsc B. Ivaskevicius BP. Hemostasis management of massive bleeding, *Hamostaeologie* 2011;1.
12. Caldwell SH et al. Coagulation disorders and hemostasis in liver disease: pathophysiology and critical assessment of current management, *Hepatology* 2006;44:1039-46.
13. Baiti NB & Daw HA. Primary hyperfibrinolysis in liver disease: a critical review, *Clinical Advanced in Hematology&Oncology*. 2011;9(3).
14. Gunawan B & Runyon B. The efficacy and safety of epsilon aminocaproic acid treatment in patients with cirrhosis and hyperfibrinolysis. *Alimentary Pharmacology & Therapeutics* 2006;23:115-120.
15. Nurjanah S. Sirosis hepatitis, pada Sudoyo, W. et al (ed), *Buku Ajar Ilmu Penyakit Dalam*, jilid I, Interna Publishing, Jakarta. 2009.