

***RELATIONSHIP BETWEEN MMP14 +7096 GENETIC VARIATION
WITH CHILD TURCOTTE PUGH (CTP) SCORE IN HEPATIC
CIRRHOSIS***

***HUBUNGAN VARIASI GENETIK MMP14 + 7096 DENGAN SKOR
CHILD TURCOTTE PUGH (CTP) PADA PASIEN SIROSIS HATI***

***Kamal Agung Wijayana¹, Wahyu Siswandari², Ariadne Hapsari³, Paskalis Bhaskara
Unggul Yudha⁴***

¹Departemen Ilmu Bedah, Fakultas Kedokteran Universitas Jenderal Soedirman

²Departemen Patologi Klinis, Fakultas Kedokteran Universitas Jenderal Soedirman

³Departemen Kesehatan Anak, Fakultas Kedokteran Universitas Jenderal Soedirman

⁴Fakultas Kedokteran Universitas Jenderal Soedirman

ABSTRACT

Background: Hepatic cirrhosis is chronic hepatic damage followed by structural change and decreased function of hepar. Child Turcotte Pugh (CTP) score is used to assess the severity of hepatic cirrhosis. Genetic variation of MMP14 has a role in the progressivity of liver diseases. Relationship between MMP14 +7096 genetic variation and Child Turcotte Pugh score in hepatic cirrhosis was not well known. Aim: To determine the relationship between MMP14 +7096 genetic variation with Child Turcotte Pugh score in hepatic cirrhosis patients in Prof. Dr. Margono Soekarjo General Hospital Purwokerto. Methods: Analytical observational study with cross-sectional design was conducted among 30 patients who were diagnosed hepatic cirrhosis in Prof. Dr. Margono Soekarjo General Hospital Purwokerto. Data collection was performed by total sampling of blood laboratory test and PCR-RFLP. Data was analysed using Kruskal-Wallis test and Mann-Whitney post hoc test. Results: Kruskal-Wallis test shows relationship between genetic variation of MMP14 +7096 with Child Turcotte Pugh (CTP) score ($p=0,024$). Mann-Whitney post hoc test shows significant relationship between CC and TT genotype ($p=0,02$). Conclusions: There is a significant relationship between CC and TT genotype MMP14 +7096 genetic variation with Child Turcotte Pugh score in hepatic cirrhosis patients in Prof. Dr. Margono Soekarjo General Hospital Purwokerto.

Keywords: *Child Turcotte Pugh score, hepatic cirrhosis, MMP14 +7096 gene.*

ABSTRAK

Latar Belakang: *Sirosis hati merupakan kerusakan hati kronis yang ditandai dengan perubahan struktur dan penurunan fungsi hati. Skor Child Turcotte Pugh (CTP) digunakan untuk menilai derajat keparahan pasien sirosis hati. Variasi genetik MMP14 memiliki*

peranan dalam perjalanan penyakit hati. Hubungan variasi genetik MMP14 +7096 dengan skor *Child Turcotte Pugh* (CTP) pada sirosis hati belum banyak diketahui. **Tujuan:** Mengetahui hubungan variasi genetik MMP14+7096 dengan skor *Child Turcotte Pugh* (CTP) pada pasien sirosis hati di RSUD Prof. Dr. Margono Soekarjo Purwokerto. **Metode:** Penelitian analitik observasional dengan desain *cross-sectional* dilakukan pada 30 pasien terdiagnosis sirosis hati di RSUD Prof. Dr. Margono Soekarjo Purwokerto. Pengambilan data menggunakan teknik total sampling dengan mengambil data uji laboratorium darah dan PCR-RFLP. Analisa data menggunakan uji *Kruskal-Wallis* dengan *post hoc Mann-Whitney*. **Hasil:** Uji *Kruskal-Wallis* menunjukkan hasil terdapat hubungan antara variasi genetik MMP14 +7096 dengan skor *Child Turcotte Pugh* (CTP) ($p=0,024$). Uji *post hoc Mann-Whitney* menunjukkan terdapat hubungan signifikan antara genotipe CC dengan TT ($p=0,02$). **Kesimpulan:** Terdapat hubungan signifikan antara genotipe CC dengan TT variasi genetik MMP14 +7096 dengan skor *Child Turcotte Pugh* (CTP) pada pasien sirosis hati di RSUD Prof. Dr. Margono Soekarjo Purwokerto.

Kata kunci: Gen MMP14 +7096, sirosis hati, skor *Child Turcotte Pugh*.

Penulis korespondensi:

Kamal Agung Wijayana
Departemen Bedah, Fakultas Kedokteran Universitas Jenderal Soedirman
Alamat: Jalan Dr. Gumbeng No.1, Purwokerto Timur, Jateng
Email: kamal.wijayana@unsoed.ac.id

PENDAHULUAN

Sirosis hati merupakan kerusakan hepatoseluler yang bersifat kronis dan ireversibel. Kerusakan ini ditandai dengan fibrosis, perubahan struktur, dan penurunan fungsi hati²⁹. Sirosis hati menjadi penyebab kematian ke-14 di dunia¹⁴. Angka kematian akibat sirosis hati masih cukup tinggi di Indonesia. Penelitian di RSUP Kariadi Semarang tahun 2007 menunjukkan 637 pasien sirosis hati dengan angka kematian sebesar 9,7%²⁰.

Matrix metalloproteinases (MMPs) merupakan enzim proteolitik yang memecah matriks ekstraseluler. MMPs juga berperan dalam berbagai macam proses patologi²³. *Matrix metalloproteinases-14* (MMP14) merupakan MMPs yang mampu mendegradasi molekul adhesi matriks ekstraseluler dan mengaktifkan MMP2 dan MMP13⁴. Variasi genetik MMPs menyebabkan disregulasi aktivitas MMPs dan mengganggu proses degradasi dan *remodeling* matriks ekstraseluler. Variasi genetik MMP14 +7096 memiliki kontribusi dalam perkembangan karsinoma hepatoseluler^{3,32}. *Child Turcotte Pugh* (CTP) merupakan metode skoring yang objektif, akurat, dan murah dalam memprediksi derajat keparahan sirosis hati. Skor CTP ditentukan melalui 5 variabel, yaitu bilirubin total, albumin serum, INR/PT, asites, dan ensefalopati hepatic¹⁰.

Variasi genetik MMP14 +7096 menghasilkan *synonymous change* dan memiliki hubungan bermakna dengan perkembangan karsinoma hepatoseluler. *Synonymous change*

memengaruhi *folding* protein dan stabilitas mRNA yang mampu memengaruhi fungsi protein³. Angka kematian akibat sirosis hati di Indonesia masih cukup tinggi serta belum banyak penelitian yang menghubungkan variasi genetik MMP14 +7096 pada sirosis hati sehingga peneliti tertarik untuk mengetahui hubungan antara variasi genetik MMP14 +7096 dengan skor CTP pada pasien sirosis hati di RSUD Prof. Dr. Margono Soekarjo Purwokerto.

METODE

Penelitian ini menggunakan metode observasional analitik dengan pendekatan *cross sectional*. Populasi dalam penelitian ini adalah pasien sirosis hati yang baru terdiagnosis di RSUD Prof. Dr. Margono Soekarjo Purwokerto pada bulan Mei - Oktober 2019. Sampel dipilih menggunakan teknik *total sampling* dari penelitian pendahuluan sebanyak 30 sampel⁵. Data skor CTP didapatkan dari data sekunder rekam medis skor CTP penelitian pendahuluan yang sudah mendapatkan perizinan dan persetujuan etik. Komponen skor CTP meliputi kadar bilirubin total, serum albumin, INR, asites, dan ensefalopati hepatic sesuai kriteria CTP kemudian dikategorikan berdasarkan kategori CTP A, B, dan C.

Data variasi genetik MMP14 +7096 didapatkan dari hasil identifikasi variasi genetik MMP14 +7096 menggunakan sampel darah. Sampel darah dilakukan ekstraksi DNA menggunakan *Promega Wizard Genomic DNA Purification Kit*. Proses PCR menggunakan *Promega GoTaq® qPCR Master Mix* dengan primer *forward*: 5'-GTA GTC TAC ACC CAC GCC TG-3' dan *reverse*: 5'-GAC AAA CAT CTC CCC TCG GA-3'. Tahap PCR yang dilakukan sebagai berikut: *initialization* pada 94°C selama 5 menit, kemudian 35 siklus yang terdiri atas *denaturation* pada suhu 94°C selama 1 menit, *annealing* pada suhu 64°C selama 1 menit, dan *extension* pada suhu 72°C selama 2 menit, kemudian *final extension* pada suhu 72°C selama 20 menit. Proses RFLP menggunakan *Thermoscientific HphI restriction enzyme*. Hasil PCR-RFLP dilakukan elektroforesis dengan gel agarose 2% pada volatase 100V selama 60 menit. Hasil elektroforesis dibaca pada UV *transluminator*. Hasil pembacaan teridentifikasi alele T pada 302 bp atau 140 bp dan alele C pada 442 bp³.

Data yang didapat diolah menggunakan aplikasi statistik. Analisis univariat menggunakan statistik deskriptif dengan menampilkan frekuensi dan persentase parameter penelitian. Analisis bivariat menggunakan uji *Kruskal-Wallis* dengan uji *post hoc Mann-Whitney*.

HASIL DAN PEMBAHASAN

Penelitian ini dilakukan pada pasien yang baru terdiagnosis sirosis hati menggunakan metode *total sampling* dari penelitian terdahulu sebanyak 30 pasien.

Tabel 1. Karakteristik sampel penelitian

Karakteristik Sampel Penelitian (n=30)	Jumlah	Persentase (%)
Usia		
36-45	2	6,7
46-55	13	43,3
56-65	8	26,7
>65	7	23,3
Jenis Kelamin		
Laki-laki	21	70,0

Perempuan	9	30,0
Riwayat Penyebab		
Hepatitis B	13	43,3
Hepatitis C	1	3,3
Alkohol	3	10,0
Penyebab lain	13	43,3

Insidensi sirosis hati terbanyak terjadi pada pasien berusia 46 – 55 tahun. Hal ini sejalan dengan penelitian Ndraha *et al.* bahwa insidensi sirosis hati terbanyak terjadi pada usia 40 – 60 tahun¹⁸. Bertambahnya usia menyebabkan akumulasi lipofusin sehingga meningkatkan *reactive oxygen species (ROS)* yang meningkatkan kerentanan kerusakan hati. Selain itu, terjadi penurunan jumlah retikulum endoplasma halus dan fungsi mitokondria yang mengganggu proses metabolisme sel hati¹¹.

Pasien sirosis hati laki-laki lebih banyak daripada perempuan. Hal ini sejalan dengan penelitian Hardigaloe *et al.* yang menyatakan 70,5% pasien sirosis hati adalah laki-laki. Laki-laki lebih berisiko terpajan virus hepatitis dan penyalahgunaan alkohol yang menjadi penyebab utama penyakit hati kronis³¹. Selain itu, perempuan sebelum menopause memiliki risiko rendah terkena sirosis hati akibat peran *Estrogen Receptor- β* (ERB) yang mampu menghambat aktivasi dan proliferasi sel stelata hati yang berperan dalam proses sirosis hati⁷.

Penelitian ini menunjukkan bahwa riwayat penyebab sirosis hati terbanyak adalah hepatitis B dan penyebab lain masing-masing sebesar 43,3%. Hal ini sejalan dengan penelitian Loven *et al.* yang menyatakan 51% sirosis hati disebabkan oleh hepatitis B¹⁴. Indonesia merupakan negara dengan tingkat endemisitas hepatitis B tertinggi kedua di Asia Tenggara¹⁷. Perjalanan penyakit hepatitis B menjadi sirosis hati berlangsung sekitar 20 – 30 tahun, sedangkan hepatitis C berlangsung sekitar 40 tahun¹.

Tabel 1. 1. Distribusi parameter pemeriksaan

Distribusi Parameter Pemeriksaan (N=30)	Jumlah	Persentase (%)
Kadar Bilirubin Total (mg/dL)		
Normal (0,2 – 1,2)	12	40,0
Meningkat (>1,2)	18	60,0
Kadar Albumin Serum (g/dL)		
Menurun (<3,5)	28	93,3
Normal (3,5 – 4,5)	2	6,7
Meningkat (>4,5)	0	0
INR		
Normal (0,9 – 1,7)	26	86,7
Meningkat (>1,7)	4	13,3
Asites		
Tidak Ada	16	53,3
Ringan - sedang	12	40,0
Berat	2	6,7
Ensefalopati Hepatik		
Tidak Ada	22	73,3
Derajat I - II	7	23,3
Derajat III - IV	1	3,3

Variasi Genetik MMP14 +7096		
TT	6	20,0
TC	17	56,7
CC	7	23,3
Skor CTP		
A	5	16,7
B	19	63,3
C	6	20,0

Hasil penelitian ini menunjukkan sebesar 60% sampel penelitian mengalami peningkatan kadar bilirubin total. Hal ini sejalan dengan penelitian Poluan *et al.* yang menyatakan rata-rata kadar bilirubin total pasien sirosis hati mengalami peningkatan²¹. Peningkatan bilirubin pada kelainan fungsi hati terjadi akibat gangguan konjugasi bilirubin dan kolestasis yang menyebabkan akumulasi bilirubin direk dan indirek¹³. Penurunan kadar albumin serum terjadi pada 93,3% sampel penelitian. Sirosis hati menyebabkan penurunan sintesis dan kelainan *post-transcriptional* albumin^{2,19}. Hal ini sejalan dengan penelitian Maharani *et al.* yang menyatakan 92,34% pasien sirosis hati mengalami penurunan kadar albumin serum¹⁵. Sebagian besar sampel penelitian memiliki nilai INR normal. Hal ini sejalan dengan penelitian Tischendorf *et al.* yang menyatakan rata-rata INR pasien sirosis hati masih dalam batas normal²⁷. Sirosis hati menyebabkan gangguan keseimbangan faktor koagulasi dan antikoagulasi. Penurunan antithrombin dan protein C terjadi pada sirosis hati dengan INR normal²⁷. Sampel penelitian yang tidak mengalami asites sebanyak 53,3%. Hal ini bertentangan dengan penelitian Ndraha *et al.* yang menyatakan 97,3% pasien sirosis hati mengalami komplikasi berupa asites¹⁸. Rata-rata kejadian asites pada sirosis hati terjadi setelah 6,7 tahun perjalanan penyakit¹⁶. Ensefalopati hepatik tidak terjadi pada 73,3% sampel penelitian. Hal ini sejalan dengan penelitian Hardigaloeh *et al.* yang menyatakan sebesar 82,1% pasien sirosis tidak mengalami ensefalopati hepatik⁶. Kegagalan metabolisme amonia pada sirosis menyebabkan peningkatan kadar amonia yang dapat mengganggu fungsi otak. Pengobatan untuk menurunkan amonia paling sering digunakan dalam tatalaksana ensefalopati hepatik²².

Penelitian ini mendapatkan hasil variasi genetik MMP14 +7096 terbanyak adalah genotipe TC sebesar 56,7%. Hal ini sejalan dengan penelitian Chen *et al.* yang menyatakan variasi genetik MMP14 +7096 terbanyak adalah genotipe TC pada pasien KHS dengan sirosis hati³. *Minor Allele Frequency* (MAF) alel C pada populasi di Asia Timur sebesar 36%, Asia Selatan 25%, dan di dunia 27%²⁸. Skor CTP terbanyak pada sampel penelitian adalah CTP B sebesar 63,3%. Hal ini sejalan dengan penelitian Regina *et al.* yang menyatakan pasien sirosis hati di RSUP dr M Djamil Padang paling banyak memiliki skor CTP B²⁴. Sirosis hati dapat disebut sebagai *silent disease* karena sebagian besar pasien tidak menampilkan gejala. Hal ini menyebabkan pasien yang datang berobat sudah mengalami derajat keparahan sedang hingga berat. Skor CTP B dapat menandakan awal dari tahap dekompensasi sirosis hati^{9,25}.

Tabel 2. Hasil uji *Kruskal-Wallis*

	Variasi Genetik MMP14 +7096	N	Mean Rank	Nilai p
Skor CTP	TT	6	21,25	0,024
	TC	17	15,79	
	CC	7	9,86	
Total		30		

Tabel 3. Hasil uji *post hoc Mann-Whitney*

Kelompok	Nilai p
CC - TC	0,239
CC - TT	0,020
TC - TT	0,383

Penelitian ini mendapatkan hasil bahwa terdapat hubungan signifikan antara variasi genetik MMP14 +7096 dengan skor CTP. Hubungan signifikan terdapat antara genotipe CC dengan TT. Penelitian ini berbeda dengan penelitian Chen *et al.* yang menyatakan tidak ada hubungan signifikan antara variasi genetik MMP14 dengan skor CTP pasien karsinoma hepatoseluler dengan sirosis hati³. Belum ada penelitian lain yang menyelidiki hubungan antara variasi genetik MMP14 +7096 dengan skor CTP pada pasien sirosis hati. Penelitian mengenai variasi genetik MMP14 lebih banyak dihubungkan dengan neoplasia serviks, arterosklerosis, dan kanker mulut^{26,30,12}. Variasi genetik MMP14 +7096 akan menyebabkan synonymous change. Walaupun asam amino yang tertranslasikan tetap sama, perubahan ini akan memengaruhi kecepatan translasi, stabilitas mRNA, dan konformasi protein. Hal ini akan memengaruhi fungsi dari protein yang dapat berperan dalam mekanisme suatu penyakit^{3,8}. Keparahan sirosis hati dapat dinilai menggunakan skor CTP. Meskipun demikian, penggunaan skor CTP memiliki keterbatasan, yaitu penilaian asites dan ensefalopati hepatik yang subjektif, *cut of points* pengukuran laboratorium yang belum tervalidasi, dan pembagian skor CTP yang tidak dapat mencerminkan stratifikasi pasien yang adekuat¹⁰.

KESIMPULAN

Penelitian ini menunjukkan terdapat hubungan signifikan antara genotipe CC dengan TT variasi genetik MMP14 +7096 dengan skor CTP pada pasien sirosis hati di RSUD Prof. Dr. Margono Soekarjo Purwokerto tahun 2019.

UCAPAN TERIMA KASIH

Peneliti mengucapkan terima kasih kepada dr. Kamal Agung Wijayana, Sp.B-KBD dan Dr. dr. Wahyu Siswandari, M.Si.Med., Sp.PK selaku pembimbing yang telah memberikan bimbingan dalam penyusunan artikel ilmiah.

DAFTAR PUSTAKA

- ¹Beckingham, I. J., P. C. Bornman, J. E. J. Krige, J. P. A. Lodge, K. R. Prasad, & S. D. Ryder. 2001. *ABC of Liver, Pancreas, and Gallbladder*. BMJ Books, London.
- ²Bernardi, M., C. S. Ricci, & G. Zaccherini. 2014. Role of Human Albumin in the Management of Complications of Liver Cirrhosis. *Journal of Clinical and*

relationship between mmp14 +7096 genetic variation with child turcotte pugh (ctp) score in hepatic cirrhosis (kamal agung wijayana)

- Experimental Hepatology*. 4(4):302–311.
- ³Chen, T. Y., Y. C. Li, Y. F. Liu, C. M. Tsai, Y. H. Hsieh, C. W. Lin, S. F. Yang, & C. J. Weng. 2011. Role of MMP14 Gene Polymorphisms in Susceptibility and Pathological Development to Hepatocellular Carcinoma. *Annals of Surgical Oncology*. 18(8):2348–2356.
- ⁴Geervliet, E., & R. Bansal. 2020. Matrix Metalloproteinases as Potential Biomarkers and Therapeutic Targets in Liver Diseases. *Cells*. 9(5):1–20.
- ⁵Gumilas, N. S. A., I. M. Harini, T. Wardana, K. A. Wijayana, D. Novrial, & V. W. Siswandari. 2019. Kajian Marka ApoAI Untuk Deteksi Dini Perkembangan Sirosis Hepatis Menuju Karsinoma Hepatoseluler. *Laporan Akhir Riset Peningkatan Kompetensi*. Fakultas Kedokteran. Universitas Jenderal Soedirman. 22 hal. (Tidak dipublikasikan).
- ⁶Hardigaloeh, A. T., R. A. Gani, I. Hasan, & A. S. Sulaiman. 2018. Kekuatan Genggam Tangan, Skor Child Pugh, Dan Massa Otot Pada Pasien Dengan Sirosis Hati. *Jurnal Gizi Klinik Indonesia*. 14(3):122.
- ⁷Hidayat, R., R. Ayu, A. Safitri, T. P. Umar, A. Maretzka, & U. Student. 2018. The Relationships between Neutrophil/Lymphocyte Ratio and Child-Turcotte-Pugh Classification in Assessing Severity of Liver Cirrhosis. *Bioscientia Medicina*. 3(1):14–26.
- ⁸Hunt, R. C., V. L. Simhadri, M. Iandoli, & Z. E. Sauna. 2014. Exposing Synonymous Mutations. *Trends in Genetics*. Elsevier Ltd 30(7):308–321.
- ⁹Juliana, I. M., & I. D. N. Wibawa. 2008. Korelasi Antara Derajat Penyakit Sirosis Hati Berdasarkan Klasifikasi Child-Turcotte-Pugh Dengan Konsentrasi Trombopoietin Serum. *Jurnal Penyakit Dalam*. 9(1):23–35.
- ¹⁰Kaplan, D. E., F. Dai, A. Aytaman, M. Baytarian, R. Fox, K. Hunt, A. Knott, M. Pedrosa, C. Pocha, R. Mehta, M. Duggal, M. Skanderson, A. Valderrama, & T. H. Taddei. 2015. Development and Performance of an Algorithm to Estimate the Child-Turcotte-Pugh Score From a National Electronic Healthcare Database. *Clinical Gastroenterology and Hepatology*. 13(13):2333–2341.
- ¹¹Kim, H., T. Kisseleva, & D. A. Brenner. 2015. Aging and Liver Disease. *Current Opinion in Gastroenterology*. 31(3):184–191.
- ¹²Li, C., X. P. Jin, M. Zhu, Q. L. Chen, F. Wang, X. F. Hu, W. F. Wang, W. L. Li, F. Zhu, & Z. Zheng. 2013. Positive Association of MMP 14 Gene Polymorphism with Vulnerable Carotid Plaque Formation in a Han Chinese Population. *Scandinavian Journal of Clinical and Laboratory Investigation*. 74(3):248–253.
- ¹³López-Velázquez, J. A., N. C. Chávez-Tapia, G. Ponciano-Rodríguez, V. Sánchez-Valle, S. H. Caldwell, M. Uribe, & N. Méndez-Sánchez. 2014. Bilirubin Alone as a Biomarker for Short-Term Mortality in Acute-on-Chronic Liver Failure: An Important Prognostic Indicator. *Annals of Hepatology*. 13(1):98–104.
- ¹⁴Lovena, A., S. Miro, & Efrida. 2017. Karakteristik Pasien Sirosis Hepatis Di RSUP Dr. M. Djamil Padang. *Jurnal Kesehatan Andalas*. 6(1):5–12.
- ¹⁵Maharani, S., D. Efendi, & L. A. Tampubolon. 2018. Gambaran Pemeriksaan Fungsi Hati Pada Pasien Sirosis Hepatis Yang Dirawat Di Rumah Sakit Umum Daerah Arifin Achmad Provinsi Riau Periode 2013 - 2015. *Jurnal Ilmiah Kedokteran*. 12(1):46–51.
- ¹⁶Maruyama, H., T. Kondo, T. Sekimoto, & O. Yokosuka. 2015. Differential Clinical Impact

- of Ascites in Cirrhosis and Idiopathic Portal Hypertension. *Medicine*. 94(26):1–7.
- ¹⁷Marvellini, R. Y., N. Baskoro, H. D. Purnomo, & M. S. Kosim. 2018. Kesesuaian Hasil Pemeriksaan CT Scan Dan Klasifikasi Child-Pugh Pada Sirosis Hepatis. *Majalah Kedokteran UKI*. 34(3):115–121.
- ¹⁸Ndraha, S., I. Imelda, M. Tendean, & M. Santoso. 2019. Komplikasi Penderita Sirosis Hati Di RSUD KOJA Pada Bulan Juli - November 2017. *Jurnal Kedokteran Meditek*. 24(67):17–20.
- ¹⁹Paraditha, V., S. Miro, & E. Yerizel. 2016. Gambaran Kadar Trombosit, Besar Limpa Dan Kadar Albumin Serum Pada Pasien Sirosis Hati Dengan Varises Esofagus. *Jurnal Kesehatan Andalas*. 5(3):680–686.
- ²⁰Patasik, Y. Z., B. J. Waleleng, & F. Wantania. 2015. Profil Pasien Sirosis Hati Yang Dirawat Inap Di Rsup Prof. Dr. R. D. Kandou Manado Periode Agustus 2012 – Agustus 2014. *E-Clinic*. 3(1):342–347.
- ²¹Poluan, P. M., V. Kawengian, & C. Sugeng. 2015. Hubungan Derajat Keparahan Sirosis Hati Dan Nilai Laju Glomerulus Pada Sirosis Hati. *Jurnal E-Clinic*. 3(1):497–502.
- ²²Prio, P., & A. Wibowo. 2017. Ensefalopati Hepatik Pada Pasien Sirosis Hepatik. *Medula*. 7(2):90–94.
- ²³Raafat, N., H. Mosaad, W. Emam, S. Galal, K. El-Gerby, & Y. Elnaggar. 2015. Possible Relationship between Matrix Metalloproteinases Genotyping and Risk of Hepatocellular Carcinoma in HCV Infected Patients. *International Journal of Biochemistry Research & Review*. 8(3):1–11.
- ²⁴Regina, V., A. Arnelis, & Z. Edward. 2013. Hubungan Kadar Limfosit Total Dengan Prognosis Penyakit Pada Penderita Sirosis Hati Di Bagian Penyakit Dalam RSUP Dr. M. Djamil Padang Tahun 2011. *Jurnal Kesehatan Andalas*. 2(2):98–100.
- ²⁵Smith, A., K. Baumgartner, & C. Bositis. 2019. Cirrhosis : Diagnosis and Management. *American Family Physician*. 100(12):759–770.
- ²⁶Tee, Y. T., Y. F. Liu, J. T. Chang, S. F. Yang, S. C. Chen, C. P. Han, P. H. Wang, & C. L. Liao. 2012. Single-Nucleotide Polymorphisms and Haplotypes of Membrane Type 1-Matrix Metalloproteinase in Susceptibility and Clinical Significance of Squamous Cell Neoplasia of Uterine Cervix in Taiwan Women. *Reproductive Sciences*. 19(9):932–938.
- ²⁷Tischendorf, M., W. Miesbach, U. Chattah, Z. Chattah, S. Maier, C. Welsch, S. Zeuzem, & C. M. Lange. 2016. Differential Kinetics of Coagulation Factors and Natural Anticoagulants in Patients with Liver Cirrhosis: Potential Clinical Implications. *PLoS ONE*. 11(5):1–9.
- ²⁸Vos, M. C., A. van Tilborg, W. J. Brands, D. Boll, D. van Hamont, H. van der Putten, B. Pijlman, A. A. M. van der Wurff, T. H. van Kuppevelt, & L. F. A. G. Massuger. 2019. Polymorphisms in MMP-14 and MMP-2 Genes and Ovarian Cancer Survival. *Cancer Biomarkers*. 25(3):233–241.
- ²⁹Wahyudo, R. 2014. A 78 Years Old Women with Hepatic Cirrhosis. *Medula*. 3(1):174–183.
- ³⁰Weng, C.-J., M.-K. Chen, C.-W. Lin, T.-T. Chung, & S.-F. Yang. 2012. Single Nucleotide Polymorphisms and Haplotypes of MMP-14 Are Associated with the Risk and Pathological Development of Oral Cancer. *Annals of Surgical Oncology*. 19(3):319–327.
- ³¹Yasin, Y., U. Bahrin, & I. A. Samad. 2015. Analisis Feritin Dan AST to Platelet Ratio

Index Sebagai Petanda Derajat Fibrosis Penyakit Hati Kronis. *Indonesian Journal of Clinical Pathology and Medical Laboratory*. 22(1):72–76.

- ³²Zhang, X., M. Feng, X. Liu, L. Bai, M. Kong, Y. Chen, S. Zheng, S. Liu, Y. J. Y. Wan, Z. Duan, & Y. P. Han. 2016. Persistence of Cirrhosis Is Maintained by Intrahepatic Regulatory T Cells That Inhibit Fibrosis Resolution by Regulating the Balance of Tissue Inhibitors of Metalloproteinases and Matrix Metalloproteinases. *Translational Research*. 169(2):67–79.