

BAB 1

PENDAHULUAN

1.1 Latar Belakang

Infeksi virus hepatitis B merupakan masalah kesehatan dunia. Sekitar sepertiga populasi dunia memiliki HBsAg positif yang merupakan penanda serologi untuk infeksi virus hepatitis B. Dua miliar penduduk dunia telah terinfeksi virus hepatitis B (Mauss *et al.*, 2017; Chen *et al.*, 2019). Data World Health Organization (WHO) pada tahun 2019 menyebutkan bahwa terdapat 296 juta orang hidup dengan hepatitis B kronik dengan 1,5 juta infeksi baru setiap tahunnya dan sebanyak 887 ribu orang meninggal akibat komplikasi hepatitis B kronik, termasuk kejadian fibrosis hati, sirosis hepatis dan karsinoma hepatoseluler (KHS) (WHO, 2022).

Prevalensi infeksi hepatitis B memiliki tingkatan atau variasi, yaitu rendah, menengah, dan tinggi. Amerika Serikat dan Eropa Barat dikategorikan sebagai negara dengan prevalensi rendah dengan ditemukannya 0,1%–2% kasus hepatitis B. Jepang merupakan negara dengan prevalensi menengah, ditemukan sekitar 2%–8% kasus. Asia Tenggara dan sub-Sahara Afrika termasuk prevalensi tinggi, yaitu lebih dari 8% kasus (Lavanchy, 2019).

Indonesia merupakan negara dengan endemisitas tinggi infeksi virus hepatitis B. Indonesia menduduki posisi kedua setelah Myanmar sebagai penyumbang kasus hepatitis B terbanyak di negara South East Asian Region (SEAR). Data Perhimpunan Peneliti Hati Indonesia (PPHI) pada tahun 2017 menyebutkan bahwa prevalensi hepatitis B mencapai 4%–20,3% (PPHI, 2017). Riset Kesehatan Dasar (Riskesdas) pada tahun 2018 melaporkan bahwa sekitar 18

juta (7,1%) masyarakat Indonesia telah terinfeksi virus hepatitis B. Berdasarkan Profil Dinas Kesehatan Sumatera Barat tahun 2017, prevalensi Hepatitis B sebanyak 116 kasus, sedangkan menurut Riskesdas tahun 2018, prevalensi Hepatitis B berdasarkan diagnosis dokter di Sumatera Barat, pada tahun 2013 menduduki angka 0,3% dan meningkat menjadi 0,4% pada tahun 2018 dari total 5,6 juta penduduk Provinsi Sumatera Barat (Dinkes Provinsi Sumbar, 2017; Riskesdas, 2018).

Nekroinflamasi hati pada hepatitis B kronik yang berlanjut lebih dari 6 bulan melibatkan proses destruksi progresif dan regenerasi parenkim hati sampai terjadi fibrosis hati, sirosis hepatis, hingga karsinoma hepatoseluler dan kematian. Fibrosis hati merupakan akumulasi jaringan parut protein matriks ekstraseluler (MES) setelah jejas hati akut atau kronik. Penentuan derajat fibrosis hati secara dini sangat membantu klinisi untuk mendapatkan gambaran perjalanan penyakit serta pemberian pengobatan secara dini dan akurat (Wahyuni, 2018).

Metode pemeriksaan invasif atau non-invasif digunakan untuk mendiagnosis fibrosis hati dan biopsi hati merupakan baku emas untuk mendiagnosis fibrosis hati. Biopsi hati dilakukan secara invasif, sehingga dapat meningkatkan biaya dan menyebabkan banyak komplikasi seperti nyeri, perdarahan, infeksi, perforasi, dan bahkan kematian. Kesalahan pengambilan sampel, inkonsistensi dalam evaluasi histologis dan kasus terbatas serta kontraindikasi dalam tindak lanjut fibrosis hati merupakan kerugian utama biopsi hati. (Rockey, 2019).

Fibroscan merupakan tindakan non-invasif yang banyak dikembangkan di rumah sakit rujukan untuk menentukan derajat fibrosis hati. Keuntungan *fibroscan* adalah mudah digunakan, tidak membutuhkan anestesi dan rawatan, pemeriksaannya cepat, tanpa rasa nyeri, serta hasil yang cukup akurat, tetapi memiliki kelemahan tidak dapat diperiksa pada pasien obesitas, penderita asites, ruang interkostal yang sempit, harga pemeriksaan yang relatif mahal dan tidak semua rumah sakit memiliki fasilitas *fibroscan* (Yu and Lee, 2017).

Penanda serum merupakan metode umum lain di antara metode non-invasif, yang cukup sederhana, berguna, mudah didapat dan murah. Penanda serum yang telah digunakan terutama dalam beberapa tahun terakhir awalnya terbatas pada kasus hepatitis C dan kemudian mulai digunakan secara luas untuk mendiagnosis fibrosis hati pada penyakit hati lainnya seperti hepatitis B dan *non alcoholic fatty liver disease* (NAFLD). Peningkatan jumlah skor fibrosis non-invasif dalam beberapa tahun terakhir telah digunakan dan skor baru telah dikembangkan untuk mendiagnosis fibrosis hati dan respons pengobatan pada pasien dengan hepatitis B kronik (Kim *et al.*, 2016; Agbim and Asrani, 2019).

Umur merupakan faktor risiko utama untuk perkembangan fibrosis hati yang dapat berkembang menjadi hipertensi portal dan sirosis hepatis. Disfungsi terkait umur pada makrofag hati dan sel stelata terlibat dalam perkembangan fibrosis hati dan berkaitan dengan terjadinya stres oksidatif dan polarisasi makrofag, tetapi mekanisme ini belum dapat dipahami dengan baik (Kim *et al.*, 2018; Sheedfar *et al.*, 2020).

Trombositopenia merupakan suatu gangguan hematologi yang paling sering terjadi pada pasien dengan penyakit hepatitis kronik. Kerusakan sel hepatosit pada fibrosis hati akan memengaruhi pembentukan hormon trombopoetin, yang merupakan hormon glikoprotein yang dihasilkan di hati, sehingga jumlah trombosit berkurang sebagai akibat penurunan produksi trombopoetin. Pada keadaan fibrosis hati yang berlanjut hingga hipertensi portal, trombosit akan mengalami sekuestrasi dan destruksi di lien (Desai and Subramanian, 2021).

Skor *aspartate amino transferase-gamma glutamyl transpeptidase-age-platelet* (AGAP) menggunakan 4 parameter {*aspartate amino transferase* (AST), *gamma glutamyl transpeptidase* (GGT), umur dan jumlah trombosit} pertama diperkenalkan oleh Okdemir dan Cakmak di negara Turki pada tahun 2022 untuk mendiagnosis fibrosis hati pada pasien hepatitis B kronik. Nilai *cut off* 4,038 pada fibrosis hati didapatkan akurasi 74%, sensitivitas 75,7% dan spesifisitas 73,7%, *negative predictive value* (NPV) 31,1% dan *positive predictive value* (PPV) 95,1% (Okdemir and Cakmak, 2022).

World Health Organization (WHO) tahun 2015 merekomendasikan penanda fibrosis hati non-invasif seperti indeks fibrosis-4 (Fib-4) dalam mendiagnosis fibrosis hati pada pasien dengan hepatitis B kronik. Indeks fibrosis-4 menggunakan 4 parameter {umur, AST, *alanine aminotransferase* (ALT), dan jumlah trombosit} pertama kali diperkenalkan oleh Sterling *et al* pada tahun 2006 untuk mendiagnosis fibrosis hati pada pasien *human immunodeficiency virus* (HIV) dengan infeksi sekunder hepatitis C. Nilai *cut off* indeks Fib-4 3,25 pada fibrosis hati didapatkan sensitivitas 82% dan spesifisitas 93%. *Negative predictive*

value indeks Fib-4 pada diagnosis fibrosis hati adalah 28,6% dan PPV adalah sebesar 93,5% (Zhu *et al.*, 2016; Kang and Lee, 2017; Li *et al.*, 2018).

Perbedaan yang mendasarai skor AGAP dan indeks fibrosis-4 adalah pada skor AGAP memakai parameter Gamma GT dan indeks fibrosis-4 memakai parameter ALT, sedangkan parameter AST, jumlah trombosit dan umur terdapat pada skor AGAP dan indeks fibrosis-4. Gamma GT terdapat di sitoplasma (mikrosom) sel hati dan Gamma GT merupakan indikator sensitif pada penyakit hepatobilier. Gamma GT berperan dalam mensintesis *glutathione*. *Glutathione* adalah antioksidan endogen utama sel yang berperan penting dalam perlindungan sel dari oksidan. Stres oksidatif yang berperan sebagai oksidan menyebabkan inflamasi di sel hati akan meningkatkan sintesis *glutathione* oleh Gamma GT, sehingga kadar Gamma GT akan meningkat. Kadar Gamma GT mulai meningkat 12-24 jam setelah kerusakan parenkim hati dan waktu paruh sekitar 72 jam serta akan tetap meningkat selama 2-3 minggu, sedangkan enzim *alanine aminotransferase* (ALT) terdapat di sitoplasma sel hati dan mempunyai waktu paruh 36 jam. Peningkatan ALT lebih berkorelasi terhadap proses inflamasi hati akut, sedangkan pada kondisi fibrosis hati sudah terjadi kerusakan sel hati yang bersifat kronik (Huang *et al.*, 2018; Marzinke and Dufour, 2020; Petersen, 2020; Xiang *et al.*, 2022; Panteghini, 2023).

Moosavy *et al* tahun 2023 di Iran meneliti sebanyak 267 pasien hepatitis B kronik, didapatkan sebanyak 156 pasien mengalami fibrosis hati. Terdapat korelasi positif kuat antara indeks Fib-4 dengan *fibroscan* ($r= 0,62, p <0,001$) dengan *cut off* 2,15. Penelitian tersebut mendapatkan nilai *area under the curve*

(AUC) indeks Fib-4 adalah 0,864, sensitivitas 72,41% dan spesifisitas 84,69% dalam mendiagnosis fibrosis hati pada pasien hepatitis B kronik.

Dramane *et al* tahun 2022 di Pantai Gading meneliti sebanyak 269 pasien hepatitis virus kronik, didapatkan sebanyak 256 pasien (95,16%) mengalami hepatitis B kronik. Terdapat korelasi positif sedang antara indeks fibrosis-4 dengan *fibroscan* ($r= 0,43, p <0,005$) dengan *cut off* 3,25. Penelitian tersebut mendapatkan nilai *area under the curve* (AUC) indeks fibrosis-4 adalah 0,70, sensitivitas 70% dan spesifisitas 94,5% dalam mendiagnosis fibrosis hati pada pasien hepatitis B kronik.

Penelitian Ameh *et al* tahun 2018 di Nigeria meneliti sebanyak 180 pasien hepatitis B kronik, didapatkan 59 pasien mengalami fibrosis hati. Terdapat korelasi positif sedang antara indeks Fib-4 dengan *fibroscan* ($r= 0,46, p <0,001$) pada pasien hepatitis B kronik yang mengalami fibrosis hati. Sedangkan penelitian Erlina *et al* tahun 2021 di RSUD Dr. Sutomo Surabaya meneliti sebanyak 50 pasien hepatitis B kronik, didapatkan 42 pasien mengalami fibrosis hati. Terdapat korelasi positif kuat antara indeks Fib-4 dengan *fibroscan* ($r= 0,61, p <0,001$) pada pasien hepatitis B kronik yang mengalami fibrosis hati.

Penelitian terkait korelasi antara skor AGAP dengan *fibroscan* pada pasien hepatitis B kronik yang mengalami fibrosis hati sampai saat ini belum ada, tetapi terdapat beberapa penelitian mengenai korelasi indeks fibrosis-4 dengan *fibroscan* pada pasien hepatitis B kronik yang mengalami fibrosis hati, sehingga peneliti tertarik melakukan penelitian mengenai korelasi skor AGAP dan indeks fibrosis-4 dengan *fibroscan* pada pasien hepatitis B kronik yang mengalami fibrosis hati, untuk mendapatkan informasi bagi klinisi, dan sebagai pedoman untuk tatalaksana

lebih dini serta menilai agar pasien terhindar dari kondisi berat dan komplikasi lebih lanjut.

1.2 Rumusan Masalah

Berdasarkan pemaparan pada latar belakang, dirumuskan masalah penelitian sebagai berikut:

1. Berapakah skor AGAP pada pasien hepatitis B kronik yang mengalami fibrosis hati di RSUP Dr. M. Djamil Padang?
2. Berapakah indeks fibrosis-4 pada pasien hepatitis B kronik yang mengalami fibrosis hati di RSUP Dr. M. Djamil Padang?
3. Berapakah nilai *fibroscan* pada pasien hepatitis B kronik yang mengalami fibrosis hati di RSUP Dr. M. Djamil Padang?
4. Apakah terdapat korelasi skor AGAP dengan *fibroscan* pada pasien hepatitis B kronik yang mengalami fibrosis hati di RSUP Dr. M. Djamil Padang?
5. Apakah terdapat korelasi indeks fibrosis-4 dengan *fibroscan* pada pasien hepatitis B kronik yang mengalami fibrosis hati di RSUP Dr. M. Djamil Padang?
6. Manakah korelasi yang paling kuat antara skor AGAP dan indeks fibrosis-4 dengan *fibroscan* pada pasien hepatitis B kronik yang mengalami fibrosis hati di RSUP Dr. M. Djamil Padang?

1.3 Tujuan Penelitian

1.3.1 Tujuan Umum

Mengetahui korelasi skor AGAP dan indeks fibrosis-4 dengan *fibroscan* pada pasien hepatitis B kronik yang mengalami fibrosis hati di RSUP Dr. M. Djamil Padang.

1.3.2 Tujuan Khusus

1. Mengetahui skor AGAP pada pasien hepatitis B kronik yang mengalami fibrosis hati di RSUP Dr. M. Djamil Padang.
2. Mengetahui indeks fibrosis-4 pada pasien hepatitis B kronik yang mengalami fibrosis hati di RSUP Dr. M. Djamil Padang.
3. Mengetahui nilai *fibroscan* pada pasien hepatitis B kronik yang mengalami fibrosis hati di RSUP Dr. M. Djamil Padang.
4. Menganalisis korelasi skor AGAP dengan *fibroscan* pada pasien hepatitis B kronik yang mengalami fibrosis hati di RSUP Dr. M. Djamil Padang.
5. Menganalisis korelasi indeks fibrosis-4 dengan *fibroscan* pada pasien hepatitis B kronik yang mengalami fibrosis hati di RSUP Dr. M. Djamil Padang.
6. Menganalisis korelasi yang paling kuat antara skor AGAP dan indeks fibrosis-4 dengan *fibroscan* pada pasien hepatitis B kronik yang mengalami fibrosis hati di RSUP Dr. M. Djamil Padang.

1.4 Manfaat Penelitian

1.4.1 Bagi Ilmu Pengetahuan

Memberikan data dasar untuk penelitian selanjutnya tentang skor AGAP dan indeks fibrosis-4 dengan *fibroscan* pada pasien hepatitis B kronik yang mengalami fibrosis hati di RSUP Dr. M. Djamil Padang

1.4.2 Bagi Klinisi

Sumber informasi bagi klinisi mengenai pentingnya skor AGAP dan indeks fibrosis-4 dalam mendiagnosis dan penatalaksanaan lebih dini pada pasien hepatitis B kronik yang mengalami fibrosis hati.

