

BAB 1

PENDAHULUAN

1.1 Latar Belakang

Infeksi virus hepatitis B (VHB) merupakan masalah kesehatan utama di Indonesia. Di dunia, lebih dari 2 miliar orang terinfeksi VHB dan 296 juta orang mengalami hepatitis B kronik, dengan 1,5 juta infeksi baru per tahun. Tiga perempat orang di dunia tinggal di daerah di mana infeksi sering terjadi. Setiap tahun, kanker hati primer atau sirosis terkait VHB menyebabkan 820 ribu kematian. Di Indonesia, jumlah orang yang menderita hepatitis B dalam populasi yang sehat diperkirakan berkisar antara 4-20%, dengan prevalensi yang lebih tinggi di luar pulau Jawa. Menurut riset kesehatan dasar tahun 2018, 0,36% dari 5,6 juta orang di Sumatera Barat menderita hepatitis B.^{1,2,3}

Virus hepatitis B memiliki perjalanan alamiah kompleks pada organ hati, dimulai terjadinya interaksi antara protein virus dan sistem imun yang menyebabkan terjadinya proses inflamasi yang selanjutnya menyebabkan kerusakan sel hepatosit dan perbaikan jaringan. Perbaikan ini melibatkan pengendapan berulang dari matriks ekstraseluler (MES) yang dapat menyebabkan fibrosis hati yang progresif dari waktu ke waktu, serta memiliki efek fibrogenik dan onkogenik tertentu pada hati. Perkembangan menjadi fibrosis lanjut dapat terjadi dengan cepat, lambat, atau sporadis tergantung pada keadaan penyakit, tingkat inflamasi dan cedera hati yang terjadi.^{4,5}

Penelitian yang dilakukan di Asia dan Amerika Serikat menunjukkan bahwa 20-30% dari VHB *carier* dengan tingkat *alanine transaminase* (ALT) yang normal dan tingkat *deoxyribonucleic acid* (DNA) VHB $>10^2$ kopi/mL memiliki stadium inflamasi dan fibrosis ≥ 2 pada biopsi hati. Penilaian fibrosis dengan biopsi hati atau tes non-invasif dapat membantu prognosis pada individu ini.^{4,5,6}

Penyakit hati kronik merupakan masalah kesehatan global yang terjadi saat ini karena sering berlanjut menjadi sirosis dan kanker hati. Fibrosis hati merupakan prekursor terjadinya sirosis pada pasien hepatitis B kronik, sering tidak diketahui karena tidak menunjukkan gejala untuk waktu yang sangat lama dan baru terdeteksi ketika fibrosis telah sampai pada keadaan *irreversible*.⁶

Fibrosis hati adalah proses patologis yang terjadi akibat akumulasi berlebihan MES sebagai respons terhadap cedera hati kronis yang menggambarkan respon penyembuhan luka terhadap jejas hati kronik yang menyebabkan akumulasi protein MES yang berlebihan yang dapat menyebabkan gangguan arsitektur hati dan pembentukan jaringan ikat yang diikuti regenerasi sel hepatosit. Fibrosis hati dapat disebabkan oleh infeksi virus, ketergantungan alkohol, autoimun, penyakit metabolik yang menyebabkan *non alcoholic steato hepatitis* (NASH) dan penyebab lainnya.^{6,7}

Fibrosis merupakan masalah utama yang menyebabkan morbiditas dan mortalitas pada penyakit hati kronik. Wang *et al* (2018) dalam penelitian meta analisis melaporkan prevalensi fibrosis hati signifikan ($\geq F2$) pada pasien hepatitis B kronik sebesar 49,1% secara global, bervariasi di berbagai wilayah Asia 50,1%, Eropa 45,2%, Amerika Utara 44,9%, dan Afrika 56,5%. Studi terbaru oleh Liu *et al* (2023) menggunakan data dari 28 negara menemukan prevalensi fibrosis hati lanjut

(\geq F3) pada pasien hepatitis B kronik sebesar 32,7%. Sementara data prevalensi fibrosis hati di Indonesia masih terbatas, penelitian Lesmana *et al* (2020) melaporkan prevalensi fibrosis signifikan (\geq F2) pada pasien hepatitis B kronik di Jakarta sebesar 41,3%. Gani *et al* (2022) menemukan prevalensi fibrosis lanjut (\geq F3) pada pasien hepatitis B kronik di Makassar sebesar 28,6%. Data Riskesdas 2018 menunjukkan prevalensi fibrosis hati pada orang dewasa usia 15-59 tahun di Indonesia sebesar 2,5%. Prevalensi ini lebih tinggi di daerah perkotaan (3,0%) dibandingkan daerah pedesaan (2,1%). Kelompok usia yang paling berisiko adalah 45-59 tahun (3,6%). Jenis kelamin laki-laki memiliki prevalensi yang lebih tinggi (2,8%) dibandingkan perempuan (2,2%). Penilaian fibrosis hati pada pasien hepatitis B kronik sangat penting untuk prognosis penyakit, menentukan urgensi pengobatan, respon terhadap terapi, menunda terjadinya sirosis, kanker hati, memperpanjang usia dan meningkatkan kualitas hidup pasien.^{3,7,8,9,10,11}

Derajat fibrosis ditentukan berdasarkan hasil biopsi hati yang merupakan baku emas terhadap penilaian dan penetapan diagnosis penyakit hati kronis. Pemeriksaan biopsi memiliki beberapa keterbatasan, seperti pemeriksaan yang bersifat invasif, komplikasi pasca tindakan, kesalahan dalam pengambilan sampel, keragaman dalam penafsiran kondisi patologis dan kecenderungan penolakan pasien terhadap tindakan biopsi berkali-kali untuk mengetahui perkembangan penyakit. Komplikasi yang paling sering terjadi akibat biopsi hati adalah rasa nyeri dan perdarahan. Berbagai strategi dibuat karena keterbatasan yang dialami dengan metode invasif pada biopsi hati. Saat ini terus dikembangkan banyak penelitian untuk menentukan derajat fibrosis dengan metode non invasif.¹²

Biomarker serum dan elastografi telah direkomendasikan sebagai tes non-invasif pada pasien hepatitis B kronik oleh WHO namun, tingkat ketersediaan alat tersebut pada wilayah dengan sumber daya terbatas merupakan salah satu kelemahannya. *Transien Elastography* (TE) atau fibroscan menunjukkan keunggulannya dalam menentukan derajat fibrosis hati dengan tingkat akurasi yang tinggi. Alat ini lebih sensitif dalam menentukan stadium fibrosis hati dengan mengukur kekakuan hati yang dihubungkan dengan derajat fibrosis dalam satuan *kilo pascals* (kPa). Akurasi diagnostik fibroscan lebih tinggi dibandingkan dengan marker biokimia untuk menilai derajat fibrosis hati.¹³

Keuntungan fibroscan adalah cepat, tidak ada rasa sakit dan kesalahan interpretasi yang lebih sedikit dibandingkan dengan biopsi hati. Beberapa kelemahan diantaranya sulit dilakukan pemeriksaan pada pasien gemuk, mahalnya peralatan dan kurangnya operator berpengalaman yang membatasi penggunaan klinis TE di wilayah dengan sumber daya terbatas. Fibroscan dapat mengukur fibrosis hati secara signifikan yang dapat disetarakan dengan derajat biopsi hati. Penelitian yang dilakukan El hariri *et al* (2017) mendapatkan korelasi yang signifikan ($p < 0,05$ dan $r = 0,87$) antara fibroscan dengan derajat fibrosis secara histopatologi. Huang R, *et al* (2016), terdapat korelasi yang signifikan antara fibroscan dengan biopsi hati ($p < 0,001$).^{13,14}

Marker serum fibrosis tunggal tidak dapat menilai fibrosis dengan baik, pendekatan alternatif yang dikombinasikan dengan sejumlah parameter yang dapat mengevaluasi fibrosis terus dikembangkan. Sejauh ini telah di kembangkan berbagai model prediktif marker fibrosis non-invasif yang mengandung marker

serum untuk menilai fibrosis pada pasien hepatitis B kronik yaitu skor KING dan skor *gamma glutamyl transpeptidase to platelet ratio* (GPR).¹⁵

Skor KING merupakan metode non-invasif yang diusulkan oleh *Institute of Liver Studies KING's College Hospital* menggunakan parameter yang berkorelasi terhadap kejadian fibrosis hati yang signifikan pada pasien hepatitis C kronik, dengan rumus persamaan skor KING (Usia x *Aspartate Transaminase* (AST) x *International Normalize Ratio* (INR)/trombosit). Penelitian Cross *et al* (2009), skor KING memiliki tingkat ketelitian yang tinggi dalam memprediksi kejadian fibrosis dan sirosis pasien hepatitis C kronik.¹⁵

Penelitian Marpaung (2013) di RS Adam Malik Medan mendapatkan bahwa skor KING memiliki akurasi yang baik dalam menilai fibrosis lanjut pada pasien hepatitis B kronik. Penelitian oleh Wang *et al* (2018) menentukan nilai *area under the receiver operating characteristic* (AUROC) dari skor KING pada pasien hepatitis B kronik dengan ALT \leq 40 untuk menilai fibrosis signifikan, fibrosis lanjut dan sirosis secara berurutan adalah 0,75, 0,773 dan 0,831.^{16,17}

Karacaer *et al* (2017) menemukan skor KING dengan *area under curve* (AUC) 0,807 lebih selektif dalam menilai derajat fibrosis signifikan pada pasien hepatitis B kronik di bandingkan APRI, FIB-4 (AUC; 0,787. 0,768) yang merupakan skor non-invasif yang sudah di akui WHO dan perhimpunan gastroenterologi Eropa. Nilai diagnostik yang tinggi pada skor KING dibandingkan dengan skor non-invasif lain menjadikan skor KING sebagai marker non-invasif terbaik dalam memprediksi fibrosis hati.¹⁸

Gamma glutamyl transpeptidase to platelet ratio (GPR) adalah model yang baru dilaporkan untuk mengevaluasi tingkat fibrosis hati dengan rumus persamaan ($\text{Skor GPR} = \frac{\text{Gamma Glutamyl Transferase (GGT)}}{\text{nilai batas atas normal GGT}} / \text{trombosi } 10^9/\text{L} \times 100$). Lemoine *et al* (2015) yang pertama kali melaporkan biomarker non-invasif baru tersebut, penelitian dilakukan di Gambia dan Senegal Afrika Barat. Studi pada 135 pasien hepatitis B kronik di Gambia menilai akurasi diagnostiknya pada dua kelompok (80 pasien dari Senegal dan 63 pasien dari Prancis), menunjukkan bahwa skor GPR lebih akurat dibandingkan APRI dan Fib-4 di Afrika Barat, namun tidak lebih unggul dari APRI dan Fib-4 di Prancis, Di Gambia, AUROC GPR secara signifikan lebih tinggi dari pada APRI dan Fib-4 untuk memprediksi $\geq F2$, $\geq F3$ dan F4. Penelitian di Senegal mendapatkan AUROC GPR secara signifikan lebih baik dari Fib-4 dan APRI $\geq F2$ (0,73, 95% CI 0,59-0,86) dan lebih baik dari Fib-4 untuk $\geq F3$ (0,93, 95% CI 0,87-0,99). Sensitivitas dan spesifisitas GPR dalam memprediksi fibrosis signifikan lebih tinggi daripada APRI dan FIB-4, masing-masing adalah 89% dan 80%. GPR dapat digunakan secara luas sebagai prediktor independen dalam menilai fibrosis hati pada pasien hepatitis B kronik di Afrika Barat.¹⁹

Penelitian Wang RQ *et al* (2016) dalam studi prospektif observasional mengevaluasi kemampuan diagnostik GPR dengan hasil GPR merupakan marker laboratorium yang lebih baik dari APRI dan FIB-4 untuk memprediksi stadium fibrosis hati pada pasien hepatitis B kronik di China. Akurasi diagnostik GPR untuk fibrosis signifikan dan sirosis (67,95%, 77,56%) lebih baik dibandingkan dengan APRI dan FIB-4 (66,67%, 69,23% dan 55,77%, 74,04%). GPR memiliki korelasi positif yang signifikan dengan stadium fibrosis hati dan koefisien korelasinya lebih

tinggi daripada APRI dan FIB-4 ($R=0,516$, $P< 0,001$) ($R=0,407$, $P<0,001$) dan ($R=0,508$, $P<0,001$). AUROC dari GPR, APRI dan Fib-4 untuk fibrosis sedang, fibrosis signifikan dan sirosis masing-masing adalah (GPR; 0,728. 0,836. 0,842. APRI; 0,686. 0,742. 0,758. Fib-4; 0,803. 0,710. 0,776).²⁰

Penelitian Tianyi Ren *et al* (2017) menemukan bahwa GPR dapat menjadi marker laboratorium rutin untuk stadium fibrosis hati pada pasien hepatitis B kronik di Cina. Hu Chau Yan *et al* (2017), GPR sebagai indeks diagnostik serum fibrosis hati yang lebih akurat, sensitif dan mudah digunakan serta dapat secara signifikan meningkatkan sensitivitas dan spesifisitas diagnosis fibrosis hati pada hepatitis B kronik bila dikombinasikan dengan FIB-4 atau APRI.^{21,22}

Penilaian fibrosis hati pada pasien hepatitis B kronik secara lebih dini serta dapat dilakukan pada fasilitas penunjang diagnostik terbatas, menjadikan penelitian tentang skoring fibrosis non-invasif semakin berkembang. Skor KING dan skor GPR keduanya mempunyai nilai diagnostik yang lebih baik di bandingkan marker non-invasif yang sudah di akui saat ini. di Indoensia penelitian yang menggabungkan 2 skoring tersebut dalam menilai fibrosis hati pada pasien hepatitis B kronis belum pernah di lakukan. Berdasarkan latar belakang tersebut penulis tertarik melakukan penelitian dengan judul nilai diagnostik skor KING dan skor GPR untuk menilai fibrosis hati pada hepatitis B kronik.

1.2 Rumusan Masalah

Bagaimana nilai diagnostik skor KING dan skor GPR untuk menilai fibrosis hati pada hepatitis B kronik.?

1.3 Tujuan Penelitian

1.3.1 Tujuan umum

Mengetahui nilai diagnostik skor KING dan skor GPR untuk menilai fibrosis hati pada hepatitis B kronik.

1.3.2 Tujuan khusus

1. Mengetahui sensitivitas dan spesifisitas skor KING dan skor GPR untuk menilai fibrosis hati pada hepatitis B kronik.
2. Mengetahui nilai duga positif dan nilai duga negatif skor KING dan skor GPR untuk menilai fibrosis hati pada hepatitis B kronik.
3. Mengetahui akurasi diagnostik skor KING dan skor GPR untuk menilai fibrosis hati pada hepatitis B kronik.
4. Mengetahui nilai diagnostik yang lebih baik antara skor KING dan skor GPR untuk menilai fibrosis hati pada hepatitis B kronik.

1.4 Manfaat penelitian

1. Penelitian ini diharapkan dapat membantu klinisi dalam menilai fibrosis hati secara non-invasif pada pasien hepatitis B kronik pada layanan yang tidak memiliki fasilitas *transient elastography*.
2. Penelitian ini diharapkan dapat memberikan sumbangan dalam pengembangan ilmu pengetahuan dalam menilai fibrosis hati secara non- invasif pada pasien hepatitis B kronik.
3. Penelitian ini diharapkan dapat memberikan pelayanan yang lebih baik dalam menilai fibrosis hati secara non-invasif pada hepatitis B kronik dalam rangka mengurangi frekuensi rujukan ke pusat gastroenterohepatologi.

