

# BAB 1

## PENDAHULUAN

### 1.1 Latar Belakang

Hepatitis virus kronik dapat didefinisikan sebagai hepatitis virus yang berlangsung lebih dari 6 bulan. Lima jenis virus hepatitis yang berbeda telah diidentifikasi, yaitu A, B, C, D, dan E. Hepatitis B dan C sangat lazim menyebabkan hepatitis kronik yang merupakan penyebab terpenting sirosis hati dan kanker hati. Beberapa pasien dengan infeksi virus hepatitis kronik tidak mengalami peradangan hati sehingga disebut sebagai pembawa penyakit tanpa gejala. Ketika infeksi kronik ditandai dengan peradangan dan kerusakan sel hati, hal ini disebut sebagai hepatitis aktif kronik.<sup>1,2</sup>

Hepatitis virus kronik serta komplikasinya seperti sirosis hati dan karsinoma hepatoseluler, telah dianggap sebagai penyebab utama kematian selama beberapa dekade, menyebabkan lebih dari 1 juta kematian secara global setiap tahunnya. Penyakit hati akibat virus hepatitis merupakan beban besar di kawasan Asia-Pasifik. Sekitar 1,8 miliar orang (25% populasi dunia) yang berarti sepertiga kematian global terjadi karena virus hepatitis, terutama disebabkan oleh sirosis hati dan karsinoma hepatoseluler. Asia-Pasifik mewakili 40% beban global hepatitis kronik, dimana 115 juta orang di Pasifik Barat terinfeksi virus hepatitis B (VHB) kronik dan 14 juta orang terinfeksi virus hepatitis C (VHC) kronik. Setidaknya 58,6% kematian akibat sirosis dan karsinoma hepatoseluler di kawasan Asia-Pasifik berhubungan dengan VHB atau VHC.<sup>3</sup>

Infeksi VHB dan VHC kronik adalah dua infeksi virus hepatitis kronik yang paling penting di seluruh dunia dengan 1,34 juta kematian pada tahun 2015. *World Health Organization* (2017), diperkirakan sekitar 257 juta orang terinfeksi VHB kronik dan sekitar 71 juta orang terinfeksi VHC kronik secara global. Infeksi VHB sangat lazim di wilayah Asia-Pasifik dan wilayah Afrika sub-Sahara. Sebaliknya, infeksi VHC menyebar di semua wilayah. Infeksi virus hepatitis kronik menyebabkan masalah kesehatan yang serius, termasuk hepatitis kronik, sirosis hati, gagal hati dan bahkan karsinoma hepatoseluler. Sebagian besar kematian terkait infeksi virus disebabkan oleh penyakit hati stadium akhir dan karsinoma hepatoseluler.<sup>4,5,6</sup>

Lozano *et al* (2012) dalam studi *Global Burden of Disease* tahun 2010, infeksi VHB menduduki peringkat prioritas kesehatan utama di dunia, dan merupakan penyebab kematian kesepuluh (786.000 kematian per tahun). Data ini menyebabkan *World Health Organization* (WHO) memasukkan infeksi hepatitis virus ke dalam prioritas utama kesehatan pada masyarakat. Di Indonesia, prevalensi hepatitis B menurut Riset Kesehatan Dasar tahun 2013 adalah 21,8%, dengan prevalensi di Sumatera Barat adalah 15,2%.<sup>7-9</sup>

Infeksi VHC adalah penyebab paling umum dari hepatitis terkait transfusi, dan merupakan salah satu penyebab utama penyakit hati stadium akhir yang memerlukan transplantasi hati di Amerika Serikat. Infeksi VHC ditularkan paling efisien melalui cara parenteral, terutama melalui paparan yang banyak atau berulang terhadap produk darah yang terinfeksi atau transplantasi jaringan atau cangkok organ yang terinfeksi.<sup>10</sup>

Prevalensi VHC secara global diperkirakan sebesar 2,5% (177,5 juta orang dewasa yang terinfeksi VHC), berkisar antara 2,9% di Afrika dan 1,3% di Amerika, dengan tingkat viremia global sebesar 67%. Genotipe VHC 1 adalah yang paling umum di seluruh dunia (49,1%), diikuti oleh genotipe 3 (17,9%), 4 (16,8%) dan 2 (11,0%). Genotipe 5 dan 6 sekitar <5%.<sup>11</sup>

Di Indonesia, prevalensi VHC pada masyarakat umum diperkirakan sebesar 1,0%, sedangkan prevalensi pada orang yang menggunakan narkoba suntik diperkirakan mencapai 90%. Indonesia merupakan salah satu negara dengan epidemi VHC terbesar di dunia, dengan perkiraan 2,5 juta orang terinfeksi VHC. Prevalensi hepatitis C menurut Riset Kesehatan Dasar tahun 2013 di Sumatera Barat adalah 7,4%.<sup>9,12</sup>

Hepatitis B dan C mempunyai risiko berkembangnya infeksi kronik yang dapat menyebabkan fibrosis hati dan akhirnya berkembang menjadi sirosis hati dan kanker hati primer. Selama infeksi kronik pada hati, virus hati terus-menerus mengubah dan melemahkan pertahanan antivirus inang serta memodulasi jalur seluler yang berdampak pada homeostatis hati dan perkembangan penyakit. Hepatitis virus merupakan faktor risiko utama fibrosis hati, sirosis hati, dan karsinoma hepatoseluler, yang merupakan penyebab kematian akibat kanker nomor dua dan paling cepat meningkat di seluruh dunia.<sup>13</sup>

Fibrosis hati terjadi akibat produksi berlebihan dan deposisi matriks ekstraseluler (MES) yang menyebar di hati. Pada saat infeksi, suatu organ awalnya akan melakukan mekanisme pro-inflamasi pertama kali ketika cedera terakumulasi sehingga struktur dan fungsi fisiologis jaringan hati yang awalnya normal secara bertahap akan hancur, yang menyebabkan produksi jaringan parut dan

menggantikan parenkim hati. Hal ini selanjutnya berkembang menjadi sirosis hati, gagal hati atau kanker hati, yang akhirnya menyebabkan kematian pasien.<sup>14-16</sup>

Derajat fibrosis ditentukan berdasarkan hasil biopsi hati yang merupakan baku emas terhadap penilaian dan penetapan diagnosis penyakit hati kronik. 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, salah satunya yaitu *Transient Elastography (Fibroscan)*.<sup>17</sup>

*Transient elastography (TE)* adalah alat non-invasif untuk mengukur kekakuan hati, yang berkorelasi dengan derajat histologis fibrosis hati. *Fibroscan* menghasilkan gelombang elastis melalui vibrator yang dipasang pada dinding dada setinggi lobus hati kanan. Vibrator menghasilkan tembakan dan gelombang geser amplitudo rendah yang merambat melalui parenkim hati. Kecepatan propagasi berbanding lurus dengan kekakuan hati dan secara otomatis dihitung oleh instrumen. Kisaran pengukuran dinyatakan dalam kilopascal, bervariasi dari 2,5 hingga 75 KPa.<sup>18</sup>

Keakuratan TE diperkirakan dengan menghitung *areas under the receiver operating characteristics curve (AUROC)* untuk prediksi setiap derajat fibrosis berdasarkan biopsi hati. Chon *et al* (2012), rata-rata AUROC untuk diagnosis

fibrosis signifikan (F2), fibrosis berat (F3), dan sirosis (F4) adalah 0,859, 0,887, dan 0,929. El-Hariri *et al* (2017), mendapatkan korelasi yang signifikan ( $p < 0,001$  dan  $r = 0,87$ ) antara *fibroscan* dengan derajat fibrosis secara histopatologi. Castera L (2008), menyatakan bahwa derajat fibrosis hati berdasarkan nilai *transient elastography* yaitu  $<7$  kPa untuk F0-F1;  $\geq 7,1$  kPa - 9,5 kPa untuk F2;  $\geq 9,5$  kPa - 12,5 kPa untuk F3; dan  $\geq 12,5$  kPa untuk F4.<sup>17,19,20</sup>

Pemahaman yang lebih baik tentang mekanisme molekuler yang mengatur fibrogenesis hati sangat penting dalam penemuan target baru untuk keberhasilan terapi anti-fibrotik. Secara umum, dua proses utama yang diketahui merangsang fibrogenesis hati terdiri dari aktivasi sel stelata hati dan pengendapan komponen MES yang berlebihan. Sel stelata hati yang teraktivasi merangsang proliferasi dan transformasi sel dari sel penyimpan vitamin A yang diam menjadi sel mirip miofibroblas yang teraktivasi, disertai dengan peningkatan sintesis protein MES yang mengarah pada sekresi sitokin dan/atau faktor pertumbuhan yang melibatkan fibrogenesis hati.<sup>21</sup>

Pensinyalan *transforming growth factor- $\beta$*  (TGF- $\beta$ ) dianggap sebagai salah satu jalur stimulasi utama yang bertanggung jawab atas akumulasi protein MES yang bersifat pro-fibrotik. Oleh karena itu, penguraian mekanisme faktor ekstraseluler dan intraseluler yang mengendalikan jaringan transkripsional TGF- $\beta$  di sel stelata hati sangat penting untuk pengembangan strategi anti-fibrotik yang efektif.<sup>21</sup>

Beberapa penelitian menunjukkan bahwa kadar vitamin D yang rendah dalam sirkulasi dikaitkan dengan perkembangan fibrosis hati pada pasien dengan berbagai penyakit hati kronik. Dzudzor *et al* (2023), pada pasien dengan penyakit

hati kronik terdapat penurunan kadar vitamin D yang signifikan dan berkorelasi dengan peningkatan derajat fibrosis hati. Waldenstrom *et al* (2020) juga menemukan bahwa terdapat korelasi yang signifikan meskipun lemah antara konsentrasi *25-Hydroxyvitamin D* atau 25(OH)D dengan derajat fibrosis hati berdasarkan skor Ishak pada pasien hepatitis C kronik. Hal ini mungkin yang mendasari vitamin D mempunyai peran regulasi dalam fibrosis hati yang menjadi perhatian besar bagi banyak peneliti untuk mengembangkan vitamin D sebagai target terapi yang menarik untuk fibrosis hati.<sup>21-24</sup>

Status vitamin D dapat dinilai dengan pengukuran kadar *25-Hydroxyvitamin D* atau 25(OH)D. Pemeriksaan kadar 25(OH)D dinilai representatif untuk menunjukkan status vitamin D dalam tubuh. 25(OH)D adalah formasi utama vitamin D yang bersirkulasi dalam darah dan memiliki waktu paruh 2-3 minggu. Kadar 25(OH)D serum merupakan total dari vitamin D yang didapatkan dari asupan makanan dan vitamin D yang diproduksi akibat paparan sinar matahari. Sedangkan bentuk metabolit aktif vitamin D, yaitu  $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ , tidak ideal untuk menentukan status vitamin D. Hal ini disebabkan karena masa paruh  $1,25(\text{OH})_2\text{D}$  hanya 4-6 jam. Kadar  $1,25(\text{OH})_2\text{D}$  yang bersirkulasi lebih sedikit seribu kali lipat dibandingkan 25(OH)D.<sup>25</sup>

Prevalensi global defisiensi vitamin D pada populasi umum memengaruhi semua kelompok umur dan berkisar antara 20% hingga 100% jika mengacu pada konsentrasi serum 25(OH)D <20 ng/ml. Sedangkan prevalensi kadar 25(OH)D <30 nmol/L bervariasi dari 5,5% di Wilayah Amerika hingga 35,2% di Wilayah Mediterania Timur.<sup>26</sup>

Prevalensi defisiensi vitamin D di 5 negara Asia Tenggara (Thailand, Indonesia, Vietnam, Malaysia, dan Kamboja) dilaporkan berkisar antara 0,9% hingga 96,4%, dengan prevalensi di Indonesia adalah sebesar 33% dan lebih tinggi prevalensinya pada wanita (60%) dibandingkan pada pria (40%).<sup>27</sup>

Pada penyakit hati kronik, prevalensi kadar vitamin D <20 ng/ml dilaporkan berkisar antara 64% hingga 92% dan umumnya berbanding terbalik terhadap perkembangan penyakit hati kronik. Menurut Arteh *et al* (2010), defisiensi vitamin D bersifat universal (92%) pada pasien dengan penyakit hati kronik, dan setidaknya sepertiga dari mereka menderita kekurangan vitamin D yang parah. Wanita Afrika-Amerika mempunyai risiko tertinggi terhadap kekurangan vitamin D.<sup>22,28</sup>

Ada beberapa kemungkinan penyebab hubungan terbalik yang diamati antara tingkat keparahan penyakit hati dan penurunan status vitamin D. Mekanisme yang mendasarinya bersifat multifaktorial dan cenderung bervariasi antar patologi hati yang berbeda. Mekanisme potensial yang penting untuk dipertimbangkan adalah berkurangnya paparan eksogen pasien terhadap sumber vitamin D (misalnya makanan, sinar matahari), malabsorpsi vitamin D di usus, penurunan produksi *vitamin D binding protein* (DBP) dan albumin endogen di hati yang terganggu karena adanya sirosis, gangguan hidroksilasi vitamin D menjadi 25(OH)D di hati, dan peningkatan pembuangan katabolik 25(OH)D.<sup>28</sup>

Mengingat peran penting hati dalam sintesis *vitamin D binding protein* (DBP) dan metabolisme vitamin D, efek mekanistik dan biosintesis vitamin D di hati juga dapat menjadi penyebab rendahnya kadar vitamin D. Konsentrasi serum DBP yang lebih rendah akibat berkurangnya produksi di hati dapat memengaruhi kadar serum 25(OH)D. Namun penurunan DBP sebesar 50% tampaknya tidak

mengakibatkan penurunan kadar vitamin D. Hal ini dikarenakan hanya 5% vitamin D yang berikatan dengan DBP, selebihnya vitamin D berikatan dengan protein lain seperti albumin. Hal ini mungkin menjelaskan mengapa penurunan konsentrasi serum 25(OH)D lebih sering diamati pada penyakit hati lanjut.<sup>28</sup>

Udomsinprasert (2019), vitamin D memiliki peranan antifibrotik pada fibrosis hati. Vitamin D memiliki sifat anti-proliferatif dan anti-fibrotik pada sel stelata hati melalui penghambatan aktivitas TGF- $\beta$  pro-fibrotik/penekanan translokasi jalur pensinyalan *Suppressor of Mothers Against Decapentaplegic* (SMAD). Pop (2022), peran vitamin D dalam fibrosis hati dapat dijelaskan melalui tindakannya sebagai faktor regulasi, yaitu mengurangi proliferasi dan migrasi sel stelata hati dengan mengikat *vitamin D receptor* (VDR) melalui peningkatan regulasi CYP2R1 sehingga dapat mengatur aktivitas jalur pensinyalan TGF- $\beta$ /SMAD di sel stelata hati; menghambat ekspresi gen profibrotik seperti *alpha Smooth Muscle Actin* ( $\alpha$ -SMA), *tissue inhibitors of metalloproteinase-1* (TIMP-1), dan deposisi kolagen tipe I dan III; serta mendorong ekspresi gen antifibrosis seperti *matrix metalloproteinases-2* (MMP-2) atau *matrix metalloproteinases-9* (MMP9).<sup>21,29</sup>

Gerova *et al* (2014) melaporkan bahwa kadar 25(OH)D jauh lebih rendah pada pasien dengan fibrosis lanjut dibandingkan dengan yang berada pada stadium F0/F1/F2 pada hepatitis C kronik ( $P < 0,05$ ). Naguib *et al* (2022), terdapat korelasi antara kadar 25(OH)D serum dan derajat fibrosis hati yang dinilai dengan *transient elastography* pada pasien hepatitis B kronik. Kadar 25(OH)D serum menurun seiring dengan berkembangnya fibrosis hati ( $34,0 \pm 0,0$  ng/ml pada F0-F1 berbanding  $12,67 \pm 8,0$  ng/ml pada F4;  $p < 0,001$ ).<sup>30,31</sup>

Penelitian oleh Petta *et al* (2010) di Sisilia terhadap 197 pasien hepatitis C kronik genotipe 1 (G1) dan 49 subjek sehat menemukan bahwa rendahnya vitamin D dikaitkan dengan fibrosis yang parah dan *sustained virological response* (SVR) rendah pada pasien yang memakai terapi interferon dan ribavirin. Kadar serum 25(OH)D secara signifikan lebih rendah pada hepatitis C kronik dibandingkan kontrol ( $P < 0,001$ ). Pada penelitian juga didapatkan perbedaan bermakna secara statistik rerata kadar *25-hydroxyvitamin D* serum pada pasien hepatitis C kronik berdasarkan derajat fibrosis hati dengan nilai  $P < 0,001$ , dengan rerata kadar *25-hydroxyvitamin D* serum pada derajat fibrosis hati F0-F1, F2, F3 dan F4 masing-masingnya yaitu adalah 29,53 ( $\pm 10,91$ ) ng/ml, 24,78 ( $\pm 9,34$ ) ng/ml, 23,05 ( $\pm 9,48$ ) ng/ml dan 19,59 ( $\pm 7,08$ ) ng/ml.<sup>32</sup>

Ko *et al* (2016), kadar vitamin D dan kekakuan hati menunjukkan korelasi terbalik pada pasien dengan penyakit hati kronik, dimana nilai kekakuan hati pada kelompok defisiensi vitamin D jauh lebih tinggi dibandingkan kedua kelompok lainnya, namun tidak terdapat perbedaan kekakuan hati antara kelompok insufisiensi dan sufisiensi vitamin D.<sup>33</sup>

Berdasarkan latar belakang diatas, dapat disimpulkan bahwa kadar vitamin D menurun seiring dengan meningkatnya derajat fibrosis hati pada pasien dengan hepatitis virus kronik. Telah dijelaskan bahwa vitamin D mempunyai peranan dalam regulasi fibrosis hati pada pasien dengan penyakit hati kronik. Untuk itu, peneliti tertarik untuk mengetahui perbedaan kadar *25-Hydroxyvitamin D* serum berdasarkan derajat fibrosis hati pada pasien hepatitis virus kronik khususnya di RSUP Dr. M. Djamil Padang.

## 1.2 Rumusan masalah

Apakah terdapat perbedaan kadar *25-hydroxyvitamin D* serum berdasarkan derajat fibrosis hati pada pasien hepatitis virus kronik?

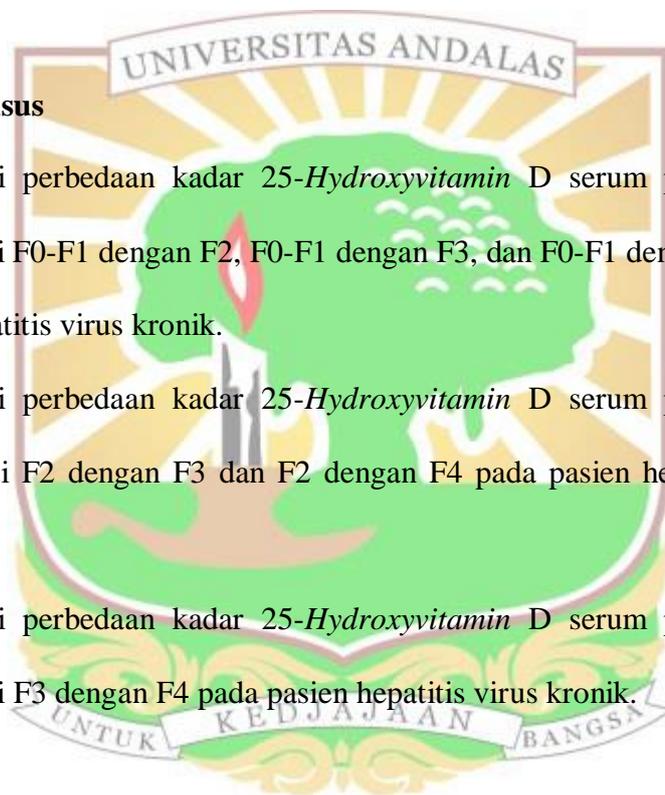
## 1.3 Tujuan Penelitian

### 1.3.1 Tujuan umum

Mengetahui perbedaan kadar *25-Hydroxyvitamin D* serum berdasarkan derajat fibrosis hati pada pasien hepatitis virus kronik.

### 1.3.2 Tujuan khusus

1. Mengetahui perbedaan kadar *25-Hydroxyvitamin D* serum pada derajat fibrosis hati F0-F1 dengan F2, F0-F1 dengan F3, dan F0-F1 dengan F4 pada pasien hepatitis virus kronik.
2. Mengetahui perbedaan kadar *25-Hydroxyvitamin D* serum pada derajat fibrosis hati F2 dengan F3 dan F2 dengan F4 pada pasien hepatitis virus kronik.
3. Mengetahui perbedaan kadar *25-Hydroxyvitamin D* serum pada derajat fibrosis hati F3 dengan F4 pada pasien hepatitis virus kronik.



## 1.4 Manfaat Penelitian

1. Penelitian ini diharapkan dapat memberikan pengetahuan tentang peranan *25-Hydroxyvitamin D* serum terhadap derajat fibrosis hati pada pasien hepatitis virus kronik.
2. Penelitian ini diharapkan dapat menjadikan *25-Hydroxyvitamin D* serum

sebagai biomarker evaluasi prognostik dan menilai

progresifitas fibrosis hati pada pasien hepatitis virus kronik.

Hasil penelitian ini dapat digunakan sebagai dasar penelitian pemberian vitamin D pada pasien hepatitis virus kronik.

