

BAB 1

PENDAHULUAN

1.1 Latar Belakang Penelitian

Hepatitis kronik merupakan peradangan hati kronik yang sering disebabkan oleh virus hepatitis B dan C yang berlangsung lebih dari enam bulan. Virus hepatitis B telah menginfeksi sekitar dua milyar penduduk dunia, diantaranya sekitar 350 juta merupakan infeksi kronik dan menyebabkan 780.000 kematian setiap tahun (Burns & Thompson, 2014; Hu *et al.*, 2014; Soemohardjo & Gunawan, 2014; Lusida *et al.*, 2016; Jefferies *et al.*, 2018). *World Health Organization (WHO)* mencatat sekitar 71 juta penduduk dunia mengalami infeksi kronik hepatitis C. Infeksi akut virus hepatitis C akan berkembang menjadi kronik sekitar 55%-85% kasus (Stasi *et al.*, 2019).

Nekroinflamasi hati yang berlanjut lebih dari 6 bulan pada hepatitis kronik melibatkan proses destruksi progresif dan regenerasi parenkim hati sampai terjadi fibrosis, sirosis, hingga karsinoma hepatoseluler dan kematian. Penentuan derajat fibrosis hati sangat membantu klinisi untuk mendapatkan gambaran perjalanan penyakit serta pemberian pengobatan secara dini dan akurat (Wahyuni, 2016).

Derajat fibrosis dapat dinilai dengan beberapa metode. Biopsi hati merupakan baku emas, tetapi bersifat invasif dan memiliki beberapa kelemahan seperti nyeri, perdarahan, dan tergantung pada ketepatan lokasi pengambilan jaringan. *Fibroscan* merupakan tindakan noninvasif yang banyak dikembangkan di rumah sakit rujukan untuk menentukan derajat fibrosis hati karena non-invasif, cepat, tanpa nyeri, serta hasil yang cukup akurat, tetapi juga memiliki keterbatasan

pada pasien obesitas dan harga pemeriksaan yang relatif mahal (Wahyuni, 2016; Yu & Lee, 2017).

Biomarker *red distribution width (RDW) to platelet ratio (RPR)*, skor *aspartate aminotransferase (AST) to platelet ratio index (APRI)*, dan indeks fibrosis-4 (Fib-4) pada saat ini dikembangkan untuk menentukan fibrosis hati karena lebih murah dan sederhana. Parameter RPR merupakan penanda baru pada fibrosis hati. Nilai RDW dan platelet merupakan pemeriksaan hematologi rutin yang sering digunakan pada daerah dengan fasilitas kesehatan yang terbatas (Yulianti & Rachmawati, 2016; Chen Y *et al.*, 2019).

Pemeriksaan RDW yang terdapat pada *complete blood count (CBC)* sering tidak diperhatikan pada hasil pemeriksaan hematologi rutin. Nilai RDW menggambarkan keragaman volume eritrosit, mengalami peningkatan pada fibrosis hati karena proses inflamasi, penurunan produksi protein dan defisiensi besi, sehingga dapat digunakan sebagai parameter perjalanan penyakit hati (Yulianti & Rachmawati, 2016; Nafady *et al.*, 2018).

Jumlah platelet yang rendah sering digunakan sebagai penanda kerusakan hati yang berat seperti pada fibrosis hati, akibat produksi trombopoietin yang berkurang. Nilai RDW mempunyai korelasi positif dengan fibrosis hati pada hasil biopsi pasien hepatitis kronik, sedangkan jumlah platelet berkorelasi negatif, sehingga RPR ditentukan untuk lebih menggambarkan derajat fibrosis hati (Chen B *et al.*, 2013; Yulianti & Rachmawati, 2016).

Skor APRI dan indeks Fib-4 telah digunakan secara luas untuk memprediksi tingkat fibrosis hati pada pasien hepatitis kronik. Skor APRI menggunakan 3 parameter (AST, batas atas AST normal, dan platelet) sedangkan

indeks Fib-4 menggunakan 4 parameter (umur, AST, *Alanine aminotransferase* (ALT), dan platelet) (Zhu *et al.*, 2016; Hussain, 2019).

Penelitian RPR pertama kali dilakukan oleh Chen B *et al.*, di China pada tahun 2013 yang meneliti sebanyak 458 pasien hepatitis B kronik. Hasil penelitian ini mendapatkan nilai *cut off* 0,1 untuk memprediksi fibrosis ringan (sensitivitas 63,1% dan spesifisitas 85,5%), dan nilai *cut off* 0,16 dapat memprediksi sirosis dengan sensitivitas 73,7% dan spesifisitas 93,0%. Nilai RPR berkorelasi positif sedang terhadap derajat fibrosis hati pada penelitian ini ($r=0,58, p<0,001$).

Karagoz *et al.*, melakukan penelitian di Turki pada tahun 2014 terhadap 229 kasus hepatitis B kronik. Penelitian tersebut mendapatkan nilai *area under the curve* (AUC) RPR adalah 0,758 untuk memprediksi fibrosis hati yang signifikan. Nilai AUC RPR lebih tinggi dari skor APRI sehingga disimpulkan bahwa RPR dapat digunakan untuk memprediksi terjadinya fibrosis dan sirosis.

Penelitian Yuyun *et al.*, pada tahun 2019 di China meneliti nilai prediktif RPR untuk diagnosis fibrosis hati pada 1.282 pasien yang menjalani biopsi hati dengan indikasi fibrosis hati. Penelitian ini mendapatkan bahwa RPR memiliki akurasi terbaik untuk memprediksi fibrosis hati (AUC (95%): >0,75; $p<0,001$) dibandingkan skor APRI dan indeks Fib-4. Nilai RPR akan meningkat sesuai dengan peningkatan progresivitas fibrosis hati sehingga selain digunakan sebagai indikator fibrosis hati, RPR dapat juga digunakan untuk menilai severitas fibrosis hati.

Penelitian Jones *et al.*, pada tahun 2016 di RSUP H. Adam Malik Medan pada 34 orang pasien hepatitis B kronik mendapatkan kesimpulan model prediktif RPR mempunyai tingkat akurasi yang lebih tinggi dibandingkan rasio *de ritis*

(AST/ALT), skor APRI, dan indeks Fib-4. Penelitian ini menilai akurasi diagnosis fibrosis hati menggunakan RPR yang dibandingkan dengan *fibroscan*. Nilai *cut off* RPR didapatkan 0,0591 dengan sensitivitas 71,4% dan spesifisitas 60%. Tingkat akurasi sedang (72,3%) didapatkan untuk RPR dalam memprediksi fibrosis hati pada pasien hepatitis B kronik (interval kepercayaan 95%: 84,1% s/d 97%).

Tubung *et al.*, pada tahun 2018 meneliti sebanyak 81 pasien hepatitis B kronik di Rumah Sakit Sanglah Bali. Penelitian tersebut mendapatkan bahwa RPR tidak inferior dibandingkan skor APRI dan dapat digunakan sebagai penanda diagnostik untuk memprediksi fibrosis hati yang berat dengan kesesuaian 65,3% menggunakan uji kappa. Penelitian ini mendapatkan nilai AUC RPR (0,816) lebih tinggi dibandingkan skor APRI (0,797). Nilai *cut off* RPR didapatkan 0,066 dengan sensitivitas 76,9%, spesifisitas 78,6%, nilai prediksi positif 79,5% dan nilai prediksi negatif 73,8%.

Mirdania *et al.*, pada tahun 2018 meneliti sebanyak 58 pasien hepatitis B kronik di Rumah Sakit Sanglah Bali. Penelitian ini mendapatkan nilai AUC RPR 73,4% dan dengan menggunakan *cut off* 0,065 didapatkan sensitivitas 76%, spesifisitas 73,9%, nilai prediksi positif 73,1%, dan nilai prediksi negatif 70,8%. Penelitian ini menyimpulkan bahwa RPR dapat digunakan sebagai penanda non-invasif derajat fibrosis hati pada pasien hepatitis B kronik.

Kumbara *et al.*, pada tahun 2020 melakukan penelitian di Rumah Sakit Sanglah Denpasar terhadap 93 pasien hepatitis B kronik. Penelitian ini mendapatkan nilai *cut off* RPR 0,052 untuk menggambarkan fibrosis sedang (F2) dengan sensitivitas 70%, spesifisitas 57%, nilai prediksi positif 61,5% dan nilai

prediksi negatif 66,7%. Nilai *cut off* RPR 0,063 untuk menggambarkan sirosis (F4) dengan sensitivitas 76%, spesifisitas 71%, nilai prediksi positif 84% dan nilai prediksi negatif 60,4%. Nilai *cut off* RPR 0,063 untuk menggambarkan sirosis (F4) dengan sensitivitas 81%, spesifisitas 68%, nilai prediksi positif 90% dan nilai prediksi negatif 51,1%.

Penelitian di atas berbeda dengan penelitian Wu *et al*, pada tahun 2018 yang meneliti sebanyak 323 pasien hepatitis B kronik. Wu *et al*, mendapatkan tidak ada perbedaan yang signifikan dalam diagnosis fibrosis antara skor APRI, indeks Fib-4, dan RPR. Nilai AUC skor APRI didapatkan 0,732; indeks Fib-4 = 0,660; dan RPR = 0,643 dalam diagnosis fibrosis yang signifikan. Penelitian tersebut menyimpulkan bahwa skor APRI lebih efektif dibandingkan indeks Fib-4 dan RPR pada diagnosis fibrosis hati.

Penelitian Wang *et al*, di China pada tahun 2020 juga mendapatkan bahwa skor APRI dan indeks Fib-4 lebih efektif dibandingkan RPR untuk diagnosis fibrosis hati. Penelitian tersebut mendapatkan nilai AUC skor APRI yang lebih tinggi (0,705) dibandingkan indeks Fib-4 (0,629) dan RPR (0,652) dalam mendiagnosis fibrosis hati pada 370 pasien hepatitis B kronik.

Uji meta analisis telah dilakukan dan belum ditemukan penelitian yang menguji korelasi antara RPR, skor APRI, dan indeks Fib-4 dengan hasil *fibroskan* pada pasien hepatitis kronik. Berdasarkan latar belakang di atas, maka peneliti tertarik untuk mengetahui bagaimana korelasi *RDW/platelet ratio*, skor APRI, dan indeks Fibrosis-4 dengan hasil *fibroskan* pada pasien hepatitis kronik di RSUP Dr. M. Djamil Padang.

1.2 Rumusan Masalah

Berdasarkan latar belakang di atas, dapat dirumuskan masalah penelitian sebagai berikut:

1. Berapakah nilai RPR pada pasien hepatitis kronik?
2. Berapakah skor APRI pada pasien hepatitis kronik?
3. Berapakah indeks Fib-4 pada pasien hepatitis kronik?
4. Berapakah hasil *fibroscan* pada pasien hepatitis kronik?
5. Apakah terdapat korelasi RPR dengan hasil *fibroscan* pada pasien hepatitis kronik?
6. Apakah terdapat korelasi skor APRI dengan hasil *fibroscan* pada pasien hepatitis kronik?
7. Apakah terdapat korelasi indeks Fib-4 dengan hasil *fibroscan* pada pasien hepatitis kronik?
8. Parameter manakah (RPR, skor APRI, dan indeks Fib-4) yang paling berperan dengan hasil *fibroscan* pada pasien hepatitis kronik?

1.3 Tujuan Penelitian

1.3.1 Tujuan Umum

Mengetahui korelasi RPR, skor APRI, dan indeks Fib-4 dengan hasil *fibroscan* pada pasien hepatitis kronik.

1.3.2 Tujuan Khusus

- 1 Mengetahui nilai RPR pada pasien hepatitis kronik.
- 2 Mengetahui skor APRI pada pasien hepatitis kronik.
- 3 Mengetahui indeks Fib-4 pada pasien hepatitis kronik.
- 4 Mengetahui hasil *fibroscan* pada pasien hepatitis kronik.

- 5 Mengetahui korelasi RPR dengan hasil *fibroskan* pada pasien hepatitis kronik.
- 6 Mengetahui korelasi skor APRI dengan hasil *fibroskan* pada pasien hepatitis kronik.
- 7 Mengetahui korelasi indeks Fib-4 dengan hasil *fibroskan* pada pasien hepatitis kronik.
- 8 Mengetahui parameter (RPR, skor APRI, dan indeks Fib-4) yang paling berperan dengan hasil *fibroskan* pada pasien hepatitis kronik.

1.4. Manfaat Penelitian

1. Memberikan data dasar untuk penelitian lanjutan mengenai korelasi RPR, skor APRI, dan indeks Fib-4 dengan hasil *fibroskan* pada pasien hepatitis kronik.
2. Untuk klinisi diharapkan hasil penelitian ini dapat membantu klinisi dalam diagnosis dan penatalaksanaan pasien hepatitis kronik yang mengalami fibrosis hati.
3. Data penelitian dapat digunakan sebagai data dasar untuk penelitian selanjutnya mengenai hubungan RPR dengan derajat fibrosis hati.