

Gambaran derajat fibrosis hati berdasarkan APRI Score dan FIB-4 Score pada pasien hepatitis B

¹Reisha Farahmadilah, ^{2*}Mulyati Sri Rahayu, ³Zubir

¹Program Studi Pofesi Dokter, Fakultas Kedokteran Universitas Malikussaleh - Lhokseumawe;

²Bagian Patologi Anatomi Fakultas Kedokteran Universitas Malikussaleh - Lhokseumawe; ³Bagian Patologi Klinik Fakultas Kedokteran Universitas Malikussaleh - Lhokseumawe

Email: mulyati.sriahayu@unimal.ac.id

Abstrak. Fibrosis hati merupakan perjalanan lanjut yang sering muncul pada pasien hepatitis B. Metode noninvasif seperti APRI score dan FIB-4 score memerlukan nilai laboratorium sederhana yang diharapkan dapat memprediksi fibrosis hati pada pasien hepatitis B. Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui gambaran derajat fibrosis hati berdasarkan APRI score dan FIB-4 score pada pasien hepatitis B di Rumah Sakit Umum Cut Meutia Kabupaten Aceh Utara. Penelitian ini menggunakan desain penelitian deskriptif observasional. Sampel penelitian adalah pasien hepatitis B periode Januari 2016 sampai Desember 2020 dengan teknik *purposive sampling* dari data rekam medik. Hasil penelitian menunjukkan bahwa diperoleh 34 sampel yang terdiri dari pasien laki-laki (n=22, 64,7%) dan perempuan (n=12, 35,3%) dengan kelompok usia terbanyak 46-55 tahun (n=15, 44,1%). APRI score tertinggi pada skor >1,50 (n=16, 47,1%) dan FIB-4 score tertinggi pada skor >3,25 (n=18, 52,9%). Kesimpulan penelitian ini adalah sebagian pasien hepatitis B mengalami fibrosis lanjut.

Kata kunci: fibrosis hati, APRI score, FIB-4 score

Abstract. Liver fibrosis is an advanced process that often occurs in hepatitis B patients. Non-invasive methods such as APRI and FIB-4 score require simple laboratory values which are expected to predict liver fibrosis of hepatitis B patients. This study aims to describe the extent of liver fibrosis based upon the APRI and FIB-4 score of hepatitis B patients at Cut Meutia General Hospital, Aceh Utara District. This study employs observational descriptive study design. Sampling method for this study is hepatitis B patients January 2016-December 2020 with purposive sampling from medical record. The results showed that 34 samples were obtained, consisting of male (n=22, 64,7%) and female (n=12, 35,3%) patients at most range 46-55 years old (n=15, 44,1%). The highest APRI score was >1.50 (n=16, 47.1%) and the highest FIB-4 score was >3.25 (n=18, 52.9%). The conclusion of this study was that most hepatitis B patients had advanced fibrosis.

Keywords: liver fibrosis, APRI score, FIB-4 score

Pendahuluan

Fibrosis hati adalah penggantian jaringan dengan bekas luka kolagen akibat kerusakan hati yang berulang. Sirosis adalah tahap akhir dari fibrosis hati yang mengakibatkan *echotexture* nodular hati regeneratif dikelilingi oleh pita fibrotik dan distorsi pembuluh darah hati. Penyebab paling umum fibrosis hati adalah infeksi virus hepatitis B atau C, *alcohol abuse* serta penyakit hati berlemak nonalkohol.¹

Fibrosis hati memiliki kontribusi bermakna terhadap

angka morbiditas dan mortalitas pada populasi dunia. Menurut *American Gastroenterological Association* (AGA) diperkirakan sekitar 1,5 miliar orang menderita penyakit hati di seluruh dunia tahun 2017. *Chronic liver disease* dan sirosis adalah penyakit keenam dari semua penyebab kematian pada orang dewasa.² Populasi wilayah Asia-Pasifik yang merupakan lebih dari setengah populasi global menjadi penyumbang 62,6% kematian global karena penyakit hati pada tahun 2015. 54,3% kematian global akibat sirosis dan lebih dari separuh kematian karena sirosis di wilayah tersebut disebabkan oleh

infeksi virus hepatitis B.³

Prevalensi fibrosis hati bervariasi antara 0,7% dan 25,7%. Stratifikasi yang lebih terfokus untuk fibrosis hati berkisar antara 0,9%-2,0% untuk fibrosis awal dan 0,1%-1,7% untuk fibrosis lanjut.⁴ Mendiagnosis dan menilai derajat fibrosis hati penting dalam memprediksi morbiditas dan mortalitas terkait hati dan munculnya komplikasi hipertensi portal. Biopsi hati adalah standar emas untuk diagnosis fibrosis hati namun banyak kemajuan terbaru dalam biomarker dan pencitraan digunakan sebagai metode diagnosis non invasif.⁵

Mengingat invasif dan potensi komplikasi biopsi hati, metode non-invasif untuk menilai stadium fibrosis hati semakin banyak digunakan dalam praktik klinis. Modalitas yang paling umum termasuk teknologi ultrasound serta pengukuran biomarker serum. Biomarker untuk menilai stadium fibrosis dapat didasarkan pada tes yang secara khusus digunakan untuk tujuan ini atau tes yang diperlukan untuk standar perawatan. Penanda mencakup banyak sistem penilaian seperti *Aspartate aminotransferase-to-Alanine aminotransferase Ratio* (ARR), APRI dan Fibrosis-4 (FIB-4).⁶

Salah satu yang paling banyak formula yang umum digunakan adalah APRI yang dihitung dengan menggunakan nilai *Aspartate Aminotransferase* (AST) pasien, dikoreksi untuk batas atas normal dan jumlah trombosit sedangkan FIB 4 dihitung dengan menggunakan usia, *Alanine Aminotransferase* (ALT), AST serta jumlah trombosit. APRI dan FIB-4 paling dapat diandalkan untuk memprediksi fibrosis lanjut dibandingkan dengan serum ferritin, AAR, dan Fibro-Q.⁷

Diagnosis dan penilaian derajat fibrosis penting dalam memprediksi morbiditas dan mortalitas serta kemungkinan munculnya komplikasi. Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui gambaran derajat fibrosis hati berdasarkan APRI score dan FIB-4 score pada pasien hepatitis B di Rumah Sakit Umum Cut Meutia Kabupaten Aceh Utara.

Metode penelitian

Jenis penelitian ini adalah penelitian deskriptif. Desain penelitian yang digunakan adalah studi potong lintang (*cross sectional study*). Sampel pada penelitian ini adalah penderita penyakit hepatitis B periode Januari 2016 sampai Desember 2020. Teknik pengambilan sampel menggunakan metode *purposive sampling*. Data diperoleh pada Instalasi Rekam Medik Rumah Sakit Umum Cut Meutia Kabupaten Aceh Utara sebanyak 74 pasien yang

memenuhi kriteria inklusi dan eksklusi.

Kriteria inklusi:

- a. Pria dan wanita berusia 18-65 tahun
- b. Pasien yang telah terdiagnosis hepatitis B yang telah dibuktikan dari hasil pemeriksaan dan rekam medik.

Kriteria eksklusi:

- a. Pasien dengan hasil laboratorium yang tidak lengkap.
- b. Pasien dengan penyakit hati atau komorbid lainnya seperti jantung danginjal.

Pengumpulan data dengan data penelitian berupa identitas usia, jenis kelamin, nilai fungsi hati (ALT dan AST) serta jumlah trombosit. Penentuan Derajat fibrosis berdasarkan APRI score menggunakan formula berikut :

$$\text{APRI Score} = [(\text{AST} / \text{ULN AST}) \times 100] / \text{Platelets} (10^9/\text{L})]$$

Intepretasi APRI score:

skor <0,50 : negatif fibrosis lanjut

skor 0,50-1,50 : kemungkinan fibrosis lanjut

skor >1,50 : positif fibrosis lanjut

Penentuan Derajat fibrosis berdasarkan FIB-4 score menggunakan formula berikut⁸ :

$$\text{FIB-4 Score} = \text{Usia (tahun)} \times \text{AST} (\text{U/L}) / [\text{Platelet} (10^9/\text{L}) \times \text{ALT}^{1/2} (\text{U/L})]$$

Intepretasi FIB-4 score:

skor <0,50 : negatif fibrosis lanjut

skor 0,50-1,50 : kemungkinan fibrosis lanjut

skor >1,50 : positif fibrosis lanjut

Penelitian ini dilakukan setelah mendapatkan persetujuan pelaksanaan penelitian dari Komite Etik Penelitian Kesehatan (KEPK) Fakultas Kedokteran Universitas Syiah Kuala yang tertuang dalam surat No. 058/EA/FK-RSUDZA/2021.

Hasil Penelitian

Data jumlah pasien hepatitis B di Rumah Sakit Umum Cut Meutia Kabupaten Aceh Utara periode Januari 2016 sampai Desember 2020 sebanyak 74 pasien, namun hanya terdapat 34 pasien yang memenuhi kriteria inklusi penelitian.

Tabel 1. Derajat fibrosis hati berdasarkan APRI score menurut usia pasien hepatitis B

		Nilai APRI			Total
		<0.50	0.50-1.50	>1.50	
Usia	18-25	0	1	0	1
	26-35	0	1	2	3
	36-45	3	2	3	8
	46-55	0	5	10	15
	56-65	3	3	1	7
Total		6	12	16	34

Derajat fibrosis hati berdasarkan APRI score pada pasien hepatitis B menunjukkan bahwa pasien yang memiliki APRI score terbanyak yaitu pada skor >1.50 sebesar 16 pasien yang menandakan pasien mengalami fibrosis lanjut dengan pasien terbanyak pada rentang usia 46-55 tahun yaitu 10 pasien.

Tabel 2. Derajat fibrosis hati berdasarkan APRI score menurut jenis kelamin pasien hepatitis B

		Nilai APRI			Total
		<0.50	0.50-1.50	>1.50	
Jenis kelamin	Laki-laki	4	7	11	22
	Perempuan	2	5	5	12
Total		6	12	16	34

Derajat fibrosis hati berdasarkan APRI score pada pasien hepatitis B yang memiliki APRI score >1.50 dijumpai paling banyak pada laki-laki sebanyak 11 pasien dari 16 pasien mengalami fibrosis lanjut.

Tabel 3. Derajat fibrosis hati berdasarkan FIB-4 score menurut usia pasien hepatitis B

		Nilai FIB-4			Total
		<1.45	1.45-3.25	>3.25	
Usia	18-25	1	0	0	1
	26-35	0	2	1	3
	36-45	3	2	3	8
	46-55	1	3	11	15
	56-65	1	3	3	7
Total		6	10	18	34

Derajat fibrosis hati berdasarkan FIB-4 score pada pasien hepatitis B menunjukkan bahwa pasien yang memiliki FIB-4 score terbanyak yaitu pada skor >3.25 sebesar 18 pasien yang menandakan pasien

mengalami fibrosis lanjut dengan pasien terbanyak pada rentang usia 46-55 tahun yaitu 11 pasien.

Tabel 4. Derajat fibrosis hati berdasarkan FIB-4 score menurut jenis kelamin pasien hepatitis B

		Nilai FIB-4			Total
		<1.45	1.45-3.25	>3.25	
Jenis kelamin	Laki-laki	5	4	13	22
	Perempuan	1	6	5	12
Total		6	10	18	34

Derajat fibrosis hati berdasarkan FIB-4 score pada pasien hepatitis B yang memiliki FIB-4 score > 3.25 dijumpai paling banyak pada laki-laki sebanyak 13 pasien dari 18 pasien mengalami fibrosis lanjut.

Pembahasan

Hasil penelitian menunjukkan bahwa distribusi pasien hepatitis B dijumpai terbanyak pada pasien berusia 46-55 tahun dengan puncak tertinggi kasus pada usia 46 tahun sebanyak 4 orang. Menurut hasil penelitian Jing Meng et.al., pada tahun 2019 yang dipublikasikan di *BMC Infectious Disease* menyatakan bahwa hepatitis B sering terjadi pada kelompok usia 41-50 tahun. Penelitian tersebut menyatakan bahwa kemungkinan besar pasien terinfeksi tepat sebelum tahun 1992 sebelum diimplementasikannya program vaksinasi hepatitis B secara universal di negara tersebut dan terus membawa infeksi virus hepatitis B.⁹

Indonesia baru mengadopsi program vaksinasi hepatitis B secara universal pada tahun 1997.¹⁰ Penelitian yang dilakukan Muljono menunjukkan bahwa distribusi pasien hepatitis paling banyak terjadi pada orang dewasa dengan kelompok usia 45-59. Berdasarkan dari studi tersebut juga terdapat kemungkinan besar pasien terinfeksi tepat sebelum tahun 1997 sebelum diimplementasikannya program vaksinasi hepatitis B secara universal di Indonesia.¹¹ Faktor lainnya yaitu mereka mungkin cenderung lebih banyak melakukan perilaku berisiko seperti injeksi tidak aman dan transfusi darah yang membuat mereka lebih rentan terhadap infeksi virus hepatitis B.⁹

Hasil penelitian menunjukkan bahwa distribusi pasien hepatitis B paling banyak terjadi pada laki-laki sebanyak 22 orang. Penelitian yang dilakukan oleh Kolou et al., pada tahun 2017 yang dipublikasikan di *The Open Virology Journal* juga menyatakan bahwa distribusi pasien hepatitis B lebih

tinggi pada laki-laki (25,00%) dibandingkan perempuan (14,80%).¹²

Hormon seks memainkan peran penting dalam pengaturan sistem imunitas dan respons terhadap patogen eksogen. Androgen dan estrogen terbukti mempengaruhi respons imunologis sistemik melalui reseptor hormon klasik yang diekspresikan dalam sel imunitas.¹³ Imunitas bawaan (innate immunity) adalah garis pertama untuk melawan infeksi virus hepatitis B, yang disensing oleh TLR (*Toll-Like Receptor*) untuk mengenali virus hepatitis B yang mengarah ke peristiwa aktivasi jalur pertahanan dan produksi interferon dan sitokin pro- inflamasi yang dapat menentukan diferensiasi serta proliferasi sel imunitas.¹⁴ Androgen berinteraksi dengan genom virus hepatitis B yang terintegrasi ke dalam nukleus dan mengaktifkan transkripsi onkoprotein virus hepatitis B sedangkan estradiol melindungi sel hati dari kerusakan inflamasi, apoptosis dan stress oksidatif yang berkontribusi pada fibrosis dan transformasi maligna.¹⁵

Hasil penelitian menunjukkan bahwa derajat fibrosis hati pasien hepatitis B berdasarkan APRI score paling banyak terjadi dengan nilai APRI score lebih dari 1,50 sebanyak 16 pasien dan FIB-4 score lebih dari 3,25 sebanyak 18 pasien. APRI score terbanyak pada kelompok usia 46-55 tahun dengan skor lebih dari 1,50 sebanyak 10 orang dan berjenis kelamin laki laki sebesar 11 orang. FIB-4 score terbanyak pada kelompok usia 46-55 tahun dengan skor lebih dari 3,25 sebanyak 11 orang dan berjenis kelamin laki-laki sebesar 13 orang. Tingginya nilai APRI dan FIB-4 score pada penelitian ini menunjukkan bahwa kemungkinan sebagian pasien hepatitis B mengalami fibrosis lanjut. Hal ini didukung dengan adanya data hasil laboratorium dan hasil USG pada pasien hepatitis B. Data hasil laboratorium menunjukkan bahwa sebagian besar pasien mengalami peningkatan kadar ALT dan AST serta jumlah trombosit normal (sebagian mengalami penurunan jumlah trombosit) dengan nilai rata-rata ALT, AST dan trombosit pada APRI score dan FIB-4 score sebesar 153 U/L, 202 U/L, 172 (10⁹/L) dan 135U/L,175U/L, 159(10⁹/L).

AST dan ALT adalah enzim yang mengkatalisis transfer gugus α -amino dari aspartat dan alanin menjadi asam α -keto ketoglutarat, kelompok untuk menghasilkan asam oksalat dan piruvat, yang berkontributor penting untuk siklus asam sitrat. Kedua enzim tersebut membutuhkan piridoksal-5'-fosfat (vitamin B6) untuk melakukan reaksi ini meskipun efek defisiensi piridoksal-5'-fosfat lebih

tinggi pada aktivitas ALT daripada pada AST. Kedua enzim tersebut sangat terkonsentrasi di hati. AST juga berdifusi di jantung, tulang otot, ginjal, otak, dan sel darah merah. ALT memiliki konsentrasi rendah pada tulang, ginjal dan otot. Peningkatan level ALT lebih banyak khusus untuk kerusakan hati. ALT terlokalisasi hanya di sitoplasma seluler pada hati sedangkan AST ada di sitosol dan mitokondria. Zona hati ketiga asini memiliki konsentrasi AST yang lebih tinggi, dan kerusakan zona ini bisa menyebabkan lebih signifikan perubahan tingkat AST.¹⁶

Penyebab perubahan jumlah trombosit pada pasien dengan fibrosis hati adalah kompleks tetapi mungkin termasuk hipertensi portal yang menyebabkan hipersplenisme pada pasien dengan sirosis mengakibatkan produksi antibodi trombosit dan immunoglobulin, adanya kumpulan penyimpanan trombosit pada pasien dengan sirosis yang menurunkan jumlah trombosit yang bersirkulasi serta virus hepatitis B yang dapat mempengaruhi megakariosit sumsum tulang dan menyebabkan trombositopenia.¹⁷ Data pendukung lainnya adalah berupa hasil USG pada pasien hepatitis B menunjukkan kesan CLD (*Chronic Liver Disease*) dengan asites yang mengarah kepada sirosis hepatis.

Hasil penelitian dari Yu Zhijian et al., pada tahun 2015 yang dipublikasikan di *Hindawi Gastroenterology Research and Practice* didapatkan 43 pasien yang memiliki fibrosis hati yang signifikan (48,9%) dari total 88 pasien dengan dengan nilai APRI yang tinggi (>1,5). Hal ini menunjukkan spesifisitas tinggi dari fibrosis hati dan inflamasi yang signifikan.¹⁸ Penelitian lain yang dilakukan oleh Ignatius et al., yang dipublikasikan di *Indonesian Journal of Internal Medicine* pada tahun 2017 menunjukkan bahwa terdapat 26 pasien (78,8%) mengalami fibrosis hati yang signifikan dengan nilai batas 0,5 pada APRI score.¹⁹

Kesimpulan

Berdasarkan hasil yang diperoleh peneliti, dapat disimpulkan bahwa derajat fibrosis hati pada pasien hepatitis B berdasarkan APRI score dan FIB-4 score menunjukkan nilai yang tinggi pada sebagian pasien hepatitis B yang berarti bahwa pasien telah mengalami fibrosis lanjut.

Daftar Pustaka

1. Shipley LC, Axley PD, Singal AK. 2019. Liver Fibrosis : A Clinical Update. *Eur Med J Hepatol*,7(1):105–17.
2. National Center for Health Statistics. 2016.

- Selected Diseases and Conditions among Adults Aged 18 and Over, by Selected Characteristics: United States.8:1–9.
3. Sarin SK, Kumar M, Eslam M, George J, Al Mahtab M, Akbar SMF, et al.2020. Liver Diseases in the Asia-Pacific Region: a Lancet Gastroenterology & Hepatology Commission. *Lancet Gastroenterol Hepatol* [Internet].5(2):167–228. Available from: [http://dx.doi.org/10.1016/S2468-1253\(19\)30342-5](http://dx.doi.org/10.1016/S2468-1253(19)30342-5)
4. Harris R, Harman DJ, Card TR, Aithal GP, Guha IN. 2017. Prevalence of Clinically Significant Liver disease within the General Population, as Defined by Non-Invasive Markers of Liver Fibrosis: A Systematic Review. *Lancet Gastroenterol Hepatol* [Internet]. Available from: [http://dx.doi.org/10.1016/S2468-1253\(16\)30205-9](http://dx.doi.org/10.1016/S2468-1253(16)30205-9)
5. Patel K, Bedossa P, Castera L. 2015. Diagnosis of Liver fibrosis: Present and future. *Semin Liver Dis.* 35(2):166–83.
6. Afify SM, Tabll A, Nawara HM, El Kassas M, Elfert A, Seno M. 2018. Five Fibrosis Biomarkers Together with Serum Ferritin Level to Diagnose Liver Fibrosis and Cirrhosis. *Clin Lab.* 64(10):1685–93.
7. Teshale E, Lu M, Rupp LB, Holmberg SD, Moorman AC, Spradling P. 2014. APRI and FIB-4 are good predictors of the stage of liver fibrosis in chronic hepatitis B: The Chronic Hepatitis Cohort Study (CHeCS). *J Viral Hepat.* 21(12):917–20.
8. World Health Organisation. 2015 Training Workshop on Screening, Diagnosis and Treatment of Hepatitis B and C. WHO. 1–32.
9. Meng J, Xu H, Sui D, Jiang J, Li J, Gao Y. 2019. A Retrospective Serological Survey of Hepatitis B Virus Infection in Northeast China. *BMC Infect Dis.* 19(1):1–8.
10. Purwono PB, Juniastuti, Amin M, Bramanthi R, Nursidah, Resi EM. 2016. Hepatitis B Virus Infection in Indonesia 15 Years after Adoption of a Universal Infant Vaccination Program: Possible Impacts of Low Birth Dose Coverage and a Vaccine-Escape Mutant. *Am J Trop Med Hyg.* 95(3):674–9.
11. Muljono DH. Epidemiology of Hepatitis B and C in Republic of Indonesia. *Euroasian J Hepato-Gastroenterology.* 2017;7(1):55–9.
12. Kolou M, Katawa G, Salou M, Gozo-Akakpo KS, Dossim S, Kwarteng A.2017. High Prevalence of Hepatitis B Virus Infection in the Age Range of 20-39 Years Old Individuals in Lome. *Open Virol J.* 11(1):1–7.
13. Wang SH, Chen PJ, Yeh SH. 2015. Gender Disparity in Chronic Hepatitis B: Mechanisms of Sex Hormones. *J Gastroenterol Hepatol.*30(8):1237– 45.
14. Ma Z, Zhang E, Yang D, Lu M. 2015. Contribution of Toll-Like Receptors to the Control of Hepatitis B Virus Infection by Initiating Antiviral Innate Responses and Promoting Specific Adaptive Immune Responses. *Cell Mol Immunol.* 12(3):273–82.
15. Ruggieri A, Gagliardi MC, Anticoli S. 2018. Sex-Dependent Outcome of Hepatitis B and C Viruses Infections: Synergy of Sex Hormones and Immune Responses? *Front Immunol.* 9(OCT):1–7.
16. Maulidia VNR, Wardhani P, Setyoboedi B. 2020. AST, ALT and Albumin Level in Chronic Hepatitis B Patients with and without Complications of Cirrhosis and Hepatocellular Carcinoma. *Indones J Clin Pathol Med Lab.* 26(3):344–9.
17. Shendy Sherly Soeliauwan DM. 2018. Platelet Indices for Predicting Liver Fibrosis in Patients with Chronic Hepatitis B Infection. *Indones J Clin Pathol Med Lab.* 35–7.
18. Zhijian Y, Hui L, Weiming Y, Zhanzhou L, Zhong C, Jinxin Z. 2015. Role of the Aspartate Transaminase and Platelet Ratio Index in Assessing Hepatic Fibrosis and Liver Inflammation in Adolescent Patients with HBeAg-Positive Chronic Hepatitis B. *Gastroenterol Res Pract.* (July 2013).
19. Tenggara IR, Lesmana CR, Gani RA. 2017. Treatment Response Monitoring of Chronic Hepatitis B Patients using Transient Elastography and Aspartate Aminotransferase-to-Platelet Ratio Index (APRI). *Indones J Intern Med.* 49(3):220–6.

