

Hubungan Rasio Platelet-Limfosit (RPL), Rasio Neutrofil-Limfosit (RNL), dan Kadar Serum Deoxyribonucleic Acid (DNA) Virus Hepatitis B pada Pasien Hepatitis B Kronik

Fauzi Abdillah¹, Syifa Mustika², dan Dessika Rahmawati³

Abstrak

Hepatitis B kronik (HBK) merupakan penyakit infeksi kronik pada hati oleh virus Hepatitis B (VHB) yang dapat mengancam jiwa. Penyakit ini dapat memiliki risiko kematian yang tinggi apabila berkembang menjadi sirosis hati dan karsinoma sel hati (KSH). Sekitar 257 juta jiwa mengidap virus Hepatitis B dan sebanyak satu jiwa diantaranya meninggal dunia dikarenakan berkembangnya penyakit menjadi hepatitis kronik, sirosis hati dan KSH. Untuk mendiagnosis penyakit HBK diperlukan pemeriksaan dari anamnesis hingga pemeriksaan penunjang. Salah satu pemeriksaan penunjang yang biasa dilakukan yaitu dengan menghitung kadar serum *Deoxyribonucleic Acid (DNA)* VHB untuk mengukur jumlah virus. Pemeriksaan DNA VHB selain digunakan untuk menunjang diagnosis juga digunakan untuk mengetahui prognosis dan mengukur efek terapi pada pasien Hepatitis B. Pemeriksaan tersebut terbilang mahal dan tidak banyak pelayanan kesehatan yang menyediakan di Indonesia sehingga diperlukan pemeriksaan lain untuk dapat menjangkau semua pasien dan meringankan beban pasien terhadap biaya pemeriksaan. Penelitian ini bertujuan mengetahui hubungan RPL, RNL dan kadar serum DNA VHB pada pasien Hepatitis B Kronik. Penelitian *cross sectional* ini melihat rekam medis pasien hepatitis B kronik usia 17 tahun keatas di RSSA Malang dari Januari 2009 – Desember 2018. *proporsional random sampling* dilakukan sesuai dengan kriteria inklusi dan eksklusi sehingga mendapatkan 120 sampel. Nilai RPL dan RNL dihitung berdasar hasil pemeriksaan darah rutin. Kadar serum DNA VHB didapatkan dari pemeriksaan *polymerase chain reaction (PCR)*. Didapatkan nilai rerata RPL pada hepatitis B kronik sebesar 111,56303, RNL sebesar 2,34454, dan kadar serum DNA VHB sebesar 39525036,02. Data diuji dengan uji korelasi metode *rank spearman* dengan nilai $p=0,043$ pada korelasi RPL dengan DNA VHB dan nilai $p=0,506$ pada korelasi RNL dengan DNA VHB. Sehingga dapat disimpulkan penelitian menunjukkan adanya hubungan antara RPL dengan kadar serum DNA VHB pada pasien hepatitis B kronik dan tidak adanya hubungan antara RNL dengan kadar serum DNA VHB pada pasien hepatitis B kronik.

Kata Kunci: HBK, RPL, RNL, kadar serum DNA VHB.

Correlation of Platelet-Lymphocyte Ratio (PLR), Neutrophil-Lymphocyte Ratio (NLR), and Serum Levels of Hepatitis B Virus Deoxyribonucleic Acid (DNA) in Chronic Hepatitis B Patients

Fauzi Abdillah¹, Syifa Mustika², dan Dessika Rahmawati³

Abstract

Chronic hepatitis B (CHB) is a chronic infectious disease in the liver by the hepatitis B virus (HBV) which can be life threatening. This disease can have a high risk of death if it develops into liver cirrhosis and hepatocell carcinoma (HCC). Around 257 million people have hepatitis B virus and as many as one person has died due to disease progression to chronic hepatitis, liver cirrhosis and HCC. To diagnose CHB requires anamnesis, physical examination, and supporting examination. Investigations that can be done one of them by checking HBV Deoxyribonucleic Acid (DNA) to measure the amount of virus. In addition to being used to support diagnosis, HBV DNA testing is also used to determine the prognosis and measure the therapeutic effect of hepatitis B patients. The examination is fairly expensive and not many health services provide in Indonesia, so other examinations are needed to be able to reach all patients and ease the burden of patients on costs examination. This research aims to know the correlation between PLR, NLR and HBV DNA's serum levels in Chronic Hepatitis B patients. This cross-sectional study looked at the records of chronic hepatitis B patients aged 17 years and over at RSSA Malang from January 2009 - December 2018. Proporsional random sampling was conducted according to inclusion and exclusion criteria so that 120 samples were obtained. RPL and RNL values are calculated from routine blood tests's results. HBV DNA's serum levels were obtained from polymerase chain reaction (PCR) tests. PLR mean in chronic hepatitis B were 111.56303, NLR were 2.334454, and serum levels of HBV DNA were 39525036.02. This type of analysis use spearman's rank correlation test with $p = 0.043$ on PLR correlation with HBV DNA and $p = 0.506$ on RNL correlation with HBV DNA. So it can be concluded that the research shows an association between RPL with HBV DNA's serum levels in chronic hepatitis B patients and no relationship between RNL and HBV DNA's serum levels in chronic hepatitis B patients.

Keywords: CHB, PLR, NLR, HBV DNA's serum levels.

¹Program Studi Sarjana Kedokteran, Fakultas Kedokteran Universitas Brawijaya

²Departemen Ilmu Penyakit Dalam, Fakultas Kedokteran Universitas Brawijaya

Pendahuluan

Hepatitis B kronik (HBK) merupakan penyakit infeksi kronik pada hati oleh virus Hepatitis B (VHB) yang dapat mengancam jiwa. Penyakit ini dapat memiliki risiko kematian yang tinggi apabila berkembang menjadi sirosis hati dan karsinoma sel hati (KSH). Sekitar 257 juta jiwa mengidap virus Hepatitis B dan sebanyak satu jiwa diantaranya meninggal dunia dikarenakan berkembangnya penyakit menjadi hepatitis kronik, sirosis hati dan KSH¹. Di Indonesia, prevalensi hepatitis tahun 2013 meningkat dua kali lebih tinggi dari tahun 2007. Jenis hepatitis yang paling banyak menginfeksi penduduk Indonesia adalah Hepatitis B². Dengan tingginya tingkat prevalensi dan mortalitas, maka dibutuhkan perhatian khusus terhadap penanganan hepatitis B kronik.

Untuk mendiagnosis penyakit HBK diperlukan pemeriksaan dari anamnesis hingga pemeriksaan penunjang. Salah satu pemeriksaan penunjang yang biasa dilakukan yaitu dengan menghitung kadar serum Deoxyribonucleic Acid (DNA) VHB untuk mengukur jumlah virus. Peranan DNA VHB ini penting dalam progresitas penyakit dan sebagai tolak ukur dilakukannya terapi³. Pemeriksaan tersebut terbilang mahal dan tidak banyak pelayanan kesehatan yang menyediakan di Indonesia sehingga diperlukan pemeriksaan lain untuk dapat menjangkau semua pasien dan meringankan beban pasien terhadap biaya pemeriksaan.

Berbagai penelitian mencoba mencari parameter yang mendiagnosis penyakit HBK, salah satunya dengan rasio platelet-limfosit (RPL) dan rasio neutrofil-limfosit (RNL)⁴. RPL merupakan perbandingan jumlah platelet dan limfosit dalam darah. Sedangkan, RNL merupakan perbandingan jumlah neutrofil dan limfosit dalam darah. Saat ini, banyak penelitian yang menunjukkan bahwa RPL dan RNL dapat berfungsi sebagai penanda peradangan, keduanya telah digunakan sebagai faktor prognostik atau indikator kemajuan untuk berbagai penyakit. RPL dan

RNL telah terbukti menjadi faktor prediktif untuk hasil pengobatan dan prognosis pemberi terapi. Sebuah penelitian terbaru menunjukkan bahwa RPL dan RNL terkait erat dengan keparahan penyakit hati terkait virus hepatitis C⁴. Dan dalam beberapa tahun terakhir ini, tes yang sederhana, murah, dan banyak tersedia, pemeriksaan darah lengkap, telah menarik perhatian beberapa peneliti. Indeks yang berasal dari subkelompok leukosit dan trombosit telah dikaitkan dengan indikator peradangan sistemik dan karsinogenesis (Sahin et al., 2018).

Mempertimbangkan pentingnya penanganan HBK yang lebih baik berdasarkan kadar serum DNA dan berbagai keuntungan menggunakan RPL dan RNL sebagai parameter untuk mendiagnosis HBK, serta masih minimnya penelitian mengenai hubungan RPL, RNL dan kadar serum DNA VHB, khususnya di Indonesia, maka diperlukan penelitian mengenai hubungan RPL, RNL dan kadar serum DNA VHB pada pasien HBK.

Bahan dan Metode

Penelitian *cross sectional* ini menggunakan desain observasional analitik. Data sampel diambil dari rekam medis pasien penderita HBK yang telah menerima pemeriksaan maupun terapi di SMF Ilmu Penyakit Dalam Rumah Sakit Dr. Saiful Anwar (RSSA) Malang.

Populasi penelitian ini adalah penderita HBK yang telah dilakukan pemeriksaan darah lengkap dan pemeriksaan *polymerase chain reaction* (PCR) di RSSA Malang periode Januari 2009 – Desember 2018. Sampel diambil menggunakan metode *proporsional random sampling* dan telah melalui kriteria inklusi dan eksklusi. Untuk pengujian hipotesis penelitian *cross sectional* ini diperlukan minimal 38 sampel.

Kriteria inklusi meliputi pasien HBK usia ≥ 17 tahun yang telah menjalani pemeriksaan darah lengkap dan PCR serta memiliki identitas dan data pemeriksaan yang lengkap.

Kriteria eksklusi meliputi pasien HBK dengan sirosis hati dan yang telah berkembang menjadi KSH, pasien HBK dengan komorbid yang mempengaruhi nilai rasio neutrofil-limfosit seperti penyakit diabetes melitus, infark miokard, kanker kolon, lupus, dan pasien immunodefisiensi.

Variabel independen dari penelitian ini adalah nilai hasil perhitungan rasio neutrophil-limfosit (RNL), rasio platelet-limfosit (RPL), dan kadar serum DNA VHB pasien hepatitis B kronik. Sedangkan variabel dependen dalam penelitian ini adalah pasien hepatitis B kronik.

Data dianalisis dengan *Statistical Product of Service Solution* (SPSS) 22.0. Uji normalitas dilakukan menggunakan uji *Kolmogorov Smirnov*. Jika hasil uji normalitas data menunjukkan distribusi tidak normal maka uji korelasi menggunakan uji *Spearman*. Jika hasil uji normalitas data menunjukkan distribusi normal maka uji korelasi menggunakan uji *Pearson* untuk melihat korelasi antara dua variabel. Dikatakan memiliki korelasi apabila probabilitas \leq level of significance ($\alpha = 5\%$).

Hasil

Penelitian ini dilaksanakan mulai bulan April 2019 hingga bulan Mei 2019 di SMF Ilmu Penyakit Dalam RSSA Malang dengan melihat catatan medis pasien HBK yang telah menerima pemeriksaan maupun terapi selama periode bulan Januari 2009 hingga bulan Desember 2018. Data yang diambil meliputi identitas, usia, jenis kelamin, jumlah neutrofil absolut, limfosit absolut, kadar serum DNA VHB dan adanya penyakit bawaan.

Didapatkan sampel yang memenuhi kriteria inklusi sejumlah 120 sampel. Karakteristik sampel atau subyek yang memenuhi kriteria inklusi tersebut dikelompokkan sesuai dengan tabel 1 berikut.

Tabel 1. Karakteristik Subjek

Variabel	F	%
Jenis Kelamin		
Laki-laki	77	64

Perempuan	43	36
Usia (tahun)		
17-19	4	3
20-24	11	9
25-29	17	14
30-34	14	12
35-39	17	14
40-44	10	8
45-49	13	11
50-59	20	17
≥ 60	14	12

Semua data nilai RNL, RPL dan kadar serum DNA VHB pada pasien Hepatitis B Kronik dianalisa secara deskriptif untuk mengetahui nilai minimal, maksimal, rata-rata dan standar deviasinya. Deskriptif berdasarkan data nilai RNL, RPL dan kadar serum DNA VHB pada pasien Hepatitis B Kronik tercantum pada tabel 2 berikut.

Tabel 2. Hasil Analisis Deskriptif Nilai RNL, RPL, dan Kadar Serum DNA Sampel

Variabel	Minim um	Maximu m	Mean	Std. Deviatio n
RNL	0.01515	13.42857	2.34454	1.62075
RPL	0.90700	307.36481	111.56303	50.46990
DNA	2.47	358000.000	39525036.02	69558067.59

Uji normalitas dilakukan menggunakan uji *Kolmogorov Smirnov*. Uji normalitas data RPL dan kadar serum DNA VHB menunjukkan $p < 0,05$, sehingga analisis selanjutnya menggunakan Uji korelasi *Rank Spearman*. Sedangkan, uji normalitas data RNL dan kadar serum DNA VHB menunjukkan $p < 0,05$, sehingga analisis selanjutnya menggunakan Uji korelasi *Rank Spearman* juga.

Uji korelasi *Rank Spearman* RPL dan kadar serum DNA VHB, didapatkan nilai koefisien korelasi sebesar 0.185 yang berarti ada hubungan yang positif (searah) dan sangat lemah dan nilai probabilitas sebesar $p = 0.043$ ($p < 0,05$) yang berarti ada hubungan



yang signifikan RNL dengan kadar serum DNA VHB pada pasien Hepatitis B Kronik.

Uji korelasi *Rank Spearman* RNL dan kadar serum DNA VHB, didapatkan nilai koefisien korelasi sebesar 0,061 yang berarti ada hubungan yang positif (searah) dan sangat lemah dan nilai probabilitas sebesar $p=0,506$ ($p>0,05$) yang berarti tidak ada hubungan yang signifikan RNL dengan kadar serum DNA VHB pada pasien Hepatitis B Kronik.

Pembahasan

Pada subyek penelitian, didapatkan data penderita hepatitis B kronik di RSSA Malang lebih dominan laki-laki yaitu sebesar 64% sedangkan yang perempuan hanya sebesar 36%. Hal ini bias dikarenakan laki-laki memiliki lebih banyak faktor risiko untuk terinfeksi virus hepatitis B dibandingkan perempuan. Sesuai dengan penelitian yang dilakukan di provinsi Punjab, Pakistan, dari sebanyak 3143 pasien positif terinfeksi hepatitis B dengan pemeriksaan *Enzyme-Linked Immunosorbent Assay* (ELISA), didapatkan bahwa laki-laki diamati lebih sering terinfeksi dibandingkan perempuan, dengan jumlah 68,15% dan 31,85% perempuan atau dengan rasio perbandingan 2,14: 1. Hal ini dikarenakan laki-laki lebih sering terkena faktor risiko dibandingkan dengan perempuan. Laki-laki sering beraktivitas di luar rumah seperti bekerja, pergi ke tukang cukur rambut dan juga keterlibatan mereka dalam praktik transfusi darah. Sementara perempuan sebagian besar terlibat dalam kegiatan rumah tangga berdasarkan preferensi dan pengaruh sosial, budaya dan agama⁵.

Berdasarkan karakteristik data dasar sampel, didapatkan bahwa sebagian besar penderita hepatitis B kronik di RSSA Malang pada usia 50-59 tahun, yaitu sebesar 17%. Hal ini sesuai berdasarkan risekdas 2013, dimana proporsi HBsAg positif penduduk Indonesia terbanyak pada usia 40-44 tahun dan 50-59 tahun sebesar 8,3% dan 8,1%⁶. Hal ini dapat disebabkan dimana pada golongan

usia diatas 50 tahun (lansia) cenderung terjadi perubahan imunitas di dalam tubuh karena seiring tuanya usia. Hal ini juga didukung oleh pernyataan Montella, dimana penyakit KHS yang dikarenakan VHB cenderung lebih tinggi pada perempuan pasca menopause dibandingkan perempuan premenopause. Hal ini dikarenakan hormone estrogen yang berkurang pada saat pasca menopause. Seperti yang sudah dijelaskan sebelumnya hormone estrogen memiliki pengaruh untuk menekan perkembangan penyakit HBK menjadi KHS⁷.

Hasil pengujian *Rank Spearman* untuk mengkaji hubungan RPL dengan kadar serum DNA VHB didapatkan bahwa adanya hubungan yang signifikan antara RPL dengan kadar serum DNA VHB ($r = 0,185$, $P = 0,043$). Hal ini sesuai dengan pernyataan Zhao dan peneliti asal china lainnya mengatakan bahwa didapatkan bahwa adanya korelasi signifikan yang diamati antara RPL dan kadar serum DNA VHB ($r = 0,264$, $P < 0,001$) dan serum HBeAg ($r = 0,240$, $P = 0,002$) dan serum HBV-DNA dan serum HBeAg sebelumnya telah ditentukan memiliki signifikansi prognostik. Sehingga RPL juga dapat digunakan untuk memprediksi hasil infeksi HBV kronis. Selain itu, pengukuran RPL kuantitatif titik tunggal terbukti akurat dan dapat diandalkan untuk membedakan antara pasien dengan sirosis hepatis terkompensasi VHB dan karier aktif VHB dengan sensitivitas (79,4%) dan spesifisitas (82,0%) yang lebih tinggi daripada pengukuran RNL titik tunggal (sensitivitas, 20,6%; spesifik, 88%)⁴. Sehingga RPL memiliki hubungan yang signifikan dengan kadar serum DNA VHB. Hal ini juga didukung oleh Shen, dimana didalam penelitiannya menjelaskan bahwa parameter PLR dan (AST)-platelet ratio index (APRI) memiliki hubungan dengan penyakit hepatitis B dan digunakan untuk prognosis penyakit KHS akibat infeksi VHB. Shen juga menjelaskan bahwa peningkatan indek inflamasi berbasis platelet menunjukkan prognosis yang buruk pada penyakit KHS pada pasien infeksi VHB⁸.

Dan sesuai dengan pernyataan Marugán dan Garzóno, dimana DNA VHB digunakan sebagai indikator pengobatan dan prognosis penyakit hepatitis B dimana semakin tinggi kadar DNA VHB semakin buruk kondisi penyakit hepatitis B⁹. Sehingga secara tidak langsung RPL memiliki hubungan dengan penyakit HBK. Namun untuk mengetahui alasan pasti mengapa terjadi kenaikan RPL terhadap DNA VHB pada penelitian ini sehingga perlu adanya penelitian lanjutan mengenai hal tersebut.

Hasil pengujian Rank Spearman untuk mengkaji hubungan RNL dengan kadar serum DNA VHB didapatkan bahwa tidak adanya hubungan yang signifikan antara RNL dengan kadar serum DNA VHB ($r = 0,061$, $P = 0,506$). Hal ini sesuai dengan penelitian di China, sejumlah 170 pasien dari seluruh kelompok pasien hepatitis B kronik, didapatkan bahwa tidak adanya korelasi signifikan yang diidentifikasi antara RNL dengan DNA VHB serum ($r = -0,116$, $P = 0,130$) atau serum HBeAg ($r = -0,141$, $P = 0,066$). Hal ini bisa dikarenakan homeostatis yang berubah akibat infeksi dapat menyebabkan penurunan neutrofil dan ditambah dengan umur dari sel neutrofil (jangka hidup) yang cenderung lebih pendek dibandingkan limfosit dimana limfosit dapat bertahan beberapa minggu hingga bulan sehingga dapat mempengaruhi perubahan dari RNL. Namun, neutrofil dapat secara aktif direkrut selama fase akut dan bertindak sebagai penanda keparahan penyakit dan peradangan jaringan. Selain itu, pengukuran RNL kuantitatif titik tunggal terbukti kurang akurat untuk membedakan antara pasien dengan sirosis hepatis terkompensasi VHB dan karier aktif VHB dengan sensitivitas (20,6%) dan spesifisitas (88%)⁴. Sehingga lebih cocok untuk melihat progresifitas fase akut penyakit hepatitis B atau keparahan dari hepatitis B kronik (sirosis hepatis) yang tidak terkompensasi.

Hal ini juga didukung oleh peneliti asal Turki, didapatkan hasil penelitian berupa hubungan yang tidak signifikan antara RNL

dengan DNA VHB mengenai derajat fibrosis pada penyakit HBK ($r: +0,035$, $p: 0,556$). Dan pada hasil penelitiannya didapatkan RNL dapat digunakan untuk memprediksi fibrosis pada pasien HBK. Terutama pada pasien sirosis dengan viral load rendah karena fibrosis berat dan berkurangnya jumlah hepatosit¹⁰. Sehingga RNL juga cocok untuk mengukur progresifitas dari fibrosis hati pada pasien HBK.

Keterbatasan penelitian adalah sulit untuk menentukan apa penyebab terjadinya kenaikan dari parameter ini yaitu RPL dan RNL terhadap DNA VHB khusus untuk penyakit HBK. Hal ini disebabkan kurangnya data mengenai faktor risiko pasien yang dapat mempengaruhi nilai parameter ini. Dan kurangnya sumber penelitian mengenai hubungan RPL dan RNL terhadap virus VHB khususnya untuk penyakit HBK.

Kesimpulan

Dari penelitian ini dapat disimpulkan bahwa adanya korelasi signifikan antara RPL dengan DNA VHB ($r = 0,185$, $P = 0,043$) dan tidak adanya korelasi yang signifikan antara RNL dengan DNA VHB ($r = 0,061$, $P = 0,506$).

Saran

Untuk penelitian serupa, perlu diadakan penelitian lanjutan mengenai faktor-faktor yang menyebabkan terjadinya peningkatan dan penurunan nilai RNL dan RPL pada penyakit infeksi terutama infeksi Hepatitis B

Daftar Pustaka

1. WHO. Hepatitis B Fact Sheet. Retrieved from <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/hepatitis-b>. 2018.
2. Kementerian Kesehatan Republik Indonesia. Hasil riset kesehatan dasar (Riskesdas) 2013. 2013.
3. Cahyono, S. B. Hepatitis B. 2010.
4. Zhao, Z., Liu, J., Wang, J., Xie, T., Zhang, Q., Feng, S., Deng, H. and Zhong, B. (2017). Platelet-to-lymphocyte ratio

(RPL) and neutrophil-to-lymphocyte ratio (RNL) are associated with chronic hepatitis B virus (HBV) infection. 2017.

5. Khan F, Shams S, Qureshi I, Israr M, Khan H, Sarwar M et al. Hepatitis B virus infection among different sex and age groups in Pakistani Punjab. *Virology Journal*. 2011;8(1).
6. Persatuan Peneliti Hati Indonesia. Konsensus Nasional Penatalaksanaan Hepatitis B di Indonesia. Jakarta: PPHI. 2017.
7. Montella M, D'Arena G, Crispo A, Capunzo M, Nocerino F, Grimaldi M et al. Role of Sex Hormones in the Development and Progression of Hepatitis B Virus-Associated Hepatocellular Carcinoma. *International Journal of Endocrinology*. 2015;2015:1-9. <https://doi.org/10.15851/jap.v1n3.198>
8. Shen S, Fu S, Chen B, Kuang M, Li S, Hua Y et al. Preoperative Aspartate Aminotransferase to Platelet Ratio is an Independent Prognostic Factor for Hepatitis B-Induced Hepatocellular Carcinoma After Hepatic Resection. *Annals of Surgical Oncology*. 2014;21(12):3802-3809.
9. Marugán R, Garzón S. DNA-guided hepatitis B treatment, viral load is essential, but not sufficient. *World Journal of Gastroenterology*. 2009;15(4):423.
10. YEŞİL A, COŞGUN S, ERDEM E, KOÇHAN K, GÜNDÜZ F, GÖNEN C. The relationship between fibrosis level and blood neutrophil to lymphocyte ratio in chronic HBV patients. *Fibrosis and neutrophil to lymphocyte ratio*. 2013;:66-68.

