

HUBUNGAN RASIO PLATELET-LIMFOSIT (RPL), RASIO NEUTROFIL-LIMFOSIT (RNL), DAN KADAR SERUM *DEOXYRIBONUCLEIC ACID* (DNA) VIRUS HEPATITIS B PADA PASIEN HEPATITIS B KRONIK

TUGAS AKHIR

Untuk Memenuhi Persyaratan

Memperoleh Gelar Sarjana Kedokteran



Oleh:

Fauzi Abdillah

NIM 165070101111021

**PROGRAM STUDI KEDOKTERAN
FAKULTAS KEDOKTERAN
UNIVERSITAS BRAWIJAYA**

MALANG

2019

DAFTAR ISI

Halaman

Judul.....	i
Halaman Pengesahan.....	ii
Pernyataan Keaslian Tulisan.....	iii
Kata Pengantar.....	iv
Abstrak.....	v
Abstract.....	vi
Daftar Isi.....	vii
Daftar Tabel.....	xi
Daftar Gambar.....	xii
Daftar Lampiran.....	xiii
Daftar Singkatan.....	xiv

BAB I PENDAHULUAN

1.1 Latar Belakang.....	1
1.2 Masalah Penelitian.....	3
1.3 Tujuan Penelitian.....	3
1.3.1 Tujuan Umum.....	3
1.3.2 Tujuan Khusus.....	3
1.4 Manfaat Penelitian.....	4
1.4.1 Manfaat Akademik.....	4
1.4.2 Manfaat Praktis.....	4



BAB II TINJAUAN PUSTAKA

2.1 Hepatitis B.....	5
2.1.1 Epidemiologi.....	5
2.1.2 Patogenesis.....	6
2.1.3 Transmisi.....	8
2.1.4 Manifestasi Klinis.....	9
2.1.5 Diagnosis.....	11
2.1.6 Pengobatan.....	13
2.2 Rasio Neutrofil-Limfosit (RNL) & Rasio Platelet-Limfosit (RPL).....	14
2.2.1 Definisi.....	14
2.2.2 Peranan.....	15
2.2.3 Patomekanisme.....	15
2.3.4 Faktor-Faktor yang Mempengaruhi.....	18
2.2.5 Nilai Normal.....	21
2.3 DNA VHB.....	22

BAB III KERANGKA KONSEP PENELITIAN

3.1 Kerangka Konsep Penelitian.....	23
3.2 Hipotesis.....	25

BAB IV METODE PENELITIAN

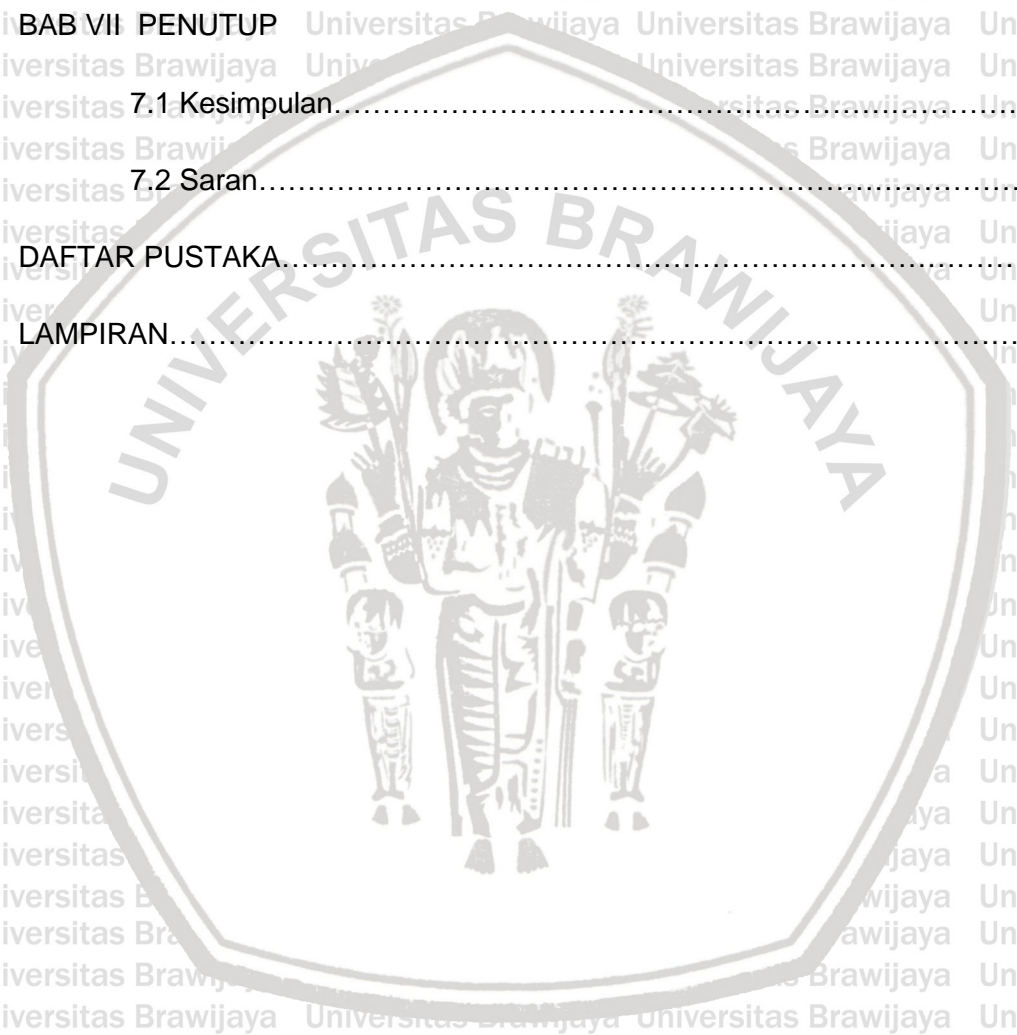
4.1 Rancangan Penelitian.....	26
4.2 Populasi dan Sampel Penelitian.....	26
4.2.1 Populasi.....	26



4.2.2 Kriteria Inklusi.....	26
4.2.3 Kriteria Eksklusi.....	26
4.2.4 Besar Sampel.....	27
4.3 Tempat dan Waktu Penelitian.....	27
4.4 Variabel Penelitian.....	27
4.4.1 Variabel Dependen.....	27
4.4.2 Variabel Independen.....	28
4.5 Definisi Operasional.....	28
4.6 Bahan dan Alat/Instrumen Penelitian.....	29
4.7 Prosedur Penelitian.....	29
4.8 Analisis Data.....	30
BAB V HASIL PENELITIAN DAN ANALISIS DATA	
5.1 Karakteristik Subyek Penelitian.....	31
5.2 Analisis Deskriptif.....	32
5.3 Uji Hubungan RNL dengan Kadar Serum DNA VHB pada Pasien Hepatitis B Kronik.....	33
5.3.1 Uji Normalitas Data.....	33
5.3.2 Analisis Hubungan RNL dengan Kadar Serum DNA VHB....	34
5.4 Uji Hubungan RPL dengan Kadar Serum DNA VHB pada Pasien Hepatitis B Kronik.....	35
5.4.1 Uji Normalitas Data.....	35
5.4.2 Analisis Hubungan RPL dengan Kadar Serum DNA VHB....	36
BAB VI PEMBAHASAN	



6.1 Analisis Karakteristik Subyek Penelitian.....	38
6.2 Hubungan antara RNL dengan Kadar Serum DNA VHB.....	41
6.3 Hubungan antara RPL dengan Kadar Serum DNA VHB.....	43
6.4 Keterbatasan Penelitian.....	44
BAB VII PENUTUP	
7.1 Kesimpulan.....	45
7.2 Saran.....	45
DAFTAR PUSTAKA.....	47
LAMPIRAN.....	51



HALAMAN PENGESAHAN

TUGAS AKHIR

HUBUNGAN RASIO PLATELET-LIMFOSIT (RPL), RASIO NEUTROFIL-LIMFOSIT (RNL), DAN KADAR SERUM DEOXYRIBONUCLEIC ACID (DNA) VIRUS HEPATITIS B PADA PASIEN HEPATITIS B KRONIK

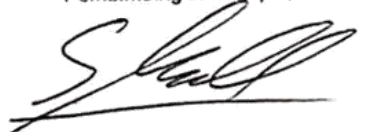
Oleh :
Fauzi Abdillah
NIM. 165070101111021

Telah diuji pada
Hari : Rabu
Tanggal : 6 November 2019
Dan dinyatakan lulus oleh :


Penguji I


dr. Aina Angelina Sp.PA
NIP.2012088509032001

Pembimbing I/Penguji II,



dr. Syifa Mustika, Sp. PD-KGEH
NIP. 197804302012122001

Pembimbing II/Penguji III,


dr. Dessika Rahmawati, Sp.S(K), M.
Biomed
NIP. 20160982121120001

Mengetahui,

Ketua Program Studi Pendidikan Dokter


dr. Triwahju Astuti, M.Kes., Sp.P(K)
NIP. 196310221996042001

ABSTRAK

Abdillah, Fauzi. 2019 **HUBUNGAN RASIO PLATELET-LIMFOSIT (RPL), RASIO NEUTROFIL-LIMFOSIT (RNL), DAN KADAR SERUM DEOXYRIBONUCLEIC ACID (DNA) VIRUS HEPATITIS B PADA PASIEN HEPATITIS B KRONIK.** Tugas Akhir, Program Studi Pendidikan Dokter, Fakultas Kedokteran Universitas Brawijaya. Pembimbing: (1) dr. Syifa Mustika, Sp. PD-KGEH (2) dr. Dessika Rahmawati, Sp.S., M, Biomed

Hepatitis B kronik (HBK) merupakan penyakit infeksi kronik pada hati oleh virus Hepatitis B (VHB) yang dapat mengancam jiwa. Sekitar 257 juta jiwa mengidap virus Hepatitis B dan sebanyak satu juta jiwa diantaranya meninggal dunia dikarenakan berkembangnya penyakit menjadi hepatitis kronik, sirosis hati dan karsinoma sel hati (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 pada pasien Hepatitis B. Pemeriksaan tersebut terbilang mahal dan tersedia sedikit di Indonesia sehingga diperlukan pemeriksaan lain untuk menjangkau 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 diapatkan 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.

ABSTRACT

Abdillah, Fauzi. 2019. **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.** Final assignment, Medical Program, Faculty of Medicine, Brawijaya University. Supervisors: (1)_dr. Muhammad Fahrul Udin, Sp.A., M.Kes (2) dr. Rivo Yudhinata Brian Nugraha, M.Biomed

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 million 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 level 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.

BAB I

PENDAHULUAN

1.1 Latar Belakang

Hepatitis B kronik adalah penyakit infeksi kronik hati yang disebabkan 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 (WHO, 2018). Di Indonesia, prevalensi hepatitis tahun 2013 meningkat dua kali lebih tinggi dari tahun 2007. Jenis hepatitis yang paling banyak menginfeksi penduduk Indonesia adalah Hepatitis B (Riskesdas, 2013).

Penularan virus Hepatitis B (VHB) adalah dengan melalui kontak dengan darah yang terinfeksi dan cairan tubuh. Penyakit ini dapat menyebar dari ibu ke anak saat lahir (transmisi perinatal) terutama pada daerah endemik. Hepatitis B juga menyebar melalui paparan percutan atau mukosa terhadap darah yang terinfeksi dan berbagai cairan tubuh (air liur, menstruasi, vagina, dan cairan seminal). Sehingga penularan melalui penggunaan kembali jarum dan jarum suntik bekas pakai baik dalam pengaturan layanan kesehatan (prosedur medis, bedah dan gigi) atau di antara orang-orang yang menyuntikkan narkoba dengan alat yang terkontaminasi dapat terjadi (WHO, 2018).

Untuk mendiagnosis penyakit Hepatitis B kronik diperlukan anamnesis, pemeriksaan fisik, dan pemeriksaan penunjang. Pemeriksaan penunjang yang dapat dilakukan antara lain: dengan pengukuran fungsi hati melalui pemeriksaan Serum

Glutamic Oxaloasetik Transaminase (SGOT) dan Serum Glutamic Piruvate transaminase (SGPT), memastikan adanya infeksi VHB melalui pemeriksaan serologi *Hepatitis B Surface Antigen (HbsAg)* dan *Hepatitis B surface antibody (anti-HBS)*, dan pengukuran jumlah virus melalui pemeriksaan *Deoxyribonucleic Acid (DNA)* VHB. Pemeriksaan DNA VHB selain digunakan untuk menunjang diagnosis juga digunakan untuk mengetahui prognosis dan mengukur efek terapi pada pasien Hepatitis B (Cahyono, 2010). 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.

Pemeriksaan darah lengkap sering dilakukan pada pasien Hepatitis B dikarenakan pemeriksaannya yang murah, mudah, sederhana dan cepat. Pemeriksaan ini dilakukan selain untuk mengetahui kondisi pasien (melihat kadar Hemoglobin dan Hematokrit) juga dengan tujuan mengetahui diagnosis dan tingkat infektifitas penyakit dari komponen darah subkelompok leukosit (neutrofil dan limfosit) dan platelet. Ketiga komponen darah tersebut memiliki peran masing-masing saat terjadinya peradangan akibat infeksi salah satunya infeksi oleh VHB. Infeksi VHB menyebabkan peradangan yang melibatkan sistem imun *host* baik respon imun seluler maupun adaptif. Selain itu, banyak penelitian sebelumnya mengatakan bahwa Rasio Platelet-Limfosit (RPL) dan Rasio Neutrofil-Limfosit (RNL) yang didapatkan dari hasil perhitungan dari komponen pemeriksaan darah lengkap ini dapat dikaitkan dengan indikator peradangan sistemik dan karsinogenesis (Sahin *et al.*, 2018). Sebuah penelitian terbaru juga menunjukkan bahwa RPL dan RNL terkait erat dengan

keparahan penyakit hati terkait infeksi virus hepatitis C. Namun, signifikansi klinis kedua parameter ini dalam proses HBK masih belum jelas (Zhao *et al.*, 2017).

Sehingga peneliti tertarik untuk mengetahui hubungan RPL, RNL, dan DNA VHB pada pasien hepatitis B kronik dengan harapan dapat dijadikan suatu bahan studi yang dapat mengembangkan pengetahuan tentang RNL dan RPL terhadap penyakit HBK.

1.2 Masalah Penelitian

1. Bagaimana gambaran RNL dan RPL pada pasien hepatitis B kronik?
2. Bagaimana gambaran kadar serum DNA VHB pada pasien hepatitis B kronik?
3. Apakah ada hubungan antara RNL dengan kadar serum DNA VHB pada pasien hepatitis B kronik?
4. Apakah ada hubungan antara RPL dengan kadar serum DNA VHB pada pasien hepatitis B kronik?

1.3 Tujuan Penelitian

1.3.1 Tujuan Umum

Mengetahui peran RNL, RPL, dan kadar serum DNA VHB pada pasien Hepatitis B kronik di Rumah Sakit dr. Saiful Anwar Malang.

1.3.2 Tujuan Khusus

1. Menghitung RNL dan RPL pada pasien hepatitis B kronik.
2. Mencatat nilai kadar serum DNA VHB pada pasien hepatitis B kronik.

3. Menganalisis korelasi nilai RNL dengan kadar serum DNA VHB pada pasien hepatitis B kronik.

4. Menganalisis korelasi nilai RPL dengan kadar serum DNA VHB pada pasien hepatitis B kronik.

1.4 Manfaat Penelitian

1.4.1 Manfaat Akademik

1. Dapat dijadikan acuan pembelajaran dan sumber informasi mengenai peran dari hubungan RNL, RPL dan kadar serum DNA VHB pada pasien HBK.
2. Dapat dijadikan dasar teori untuk penelitian lain mengenai hubungan RNL dan RPL dengan penyakit inflamasi lainnya.

1.4.2 Manfaat Praktis

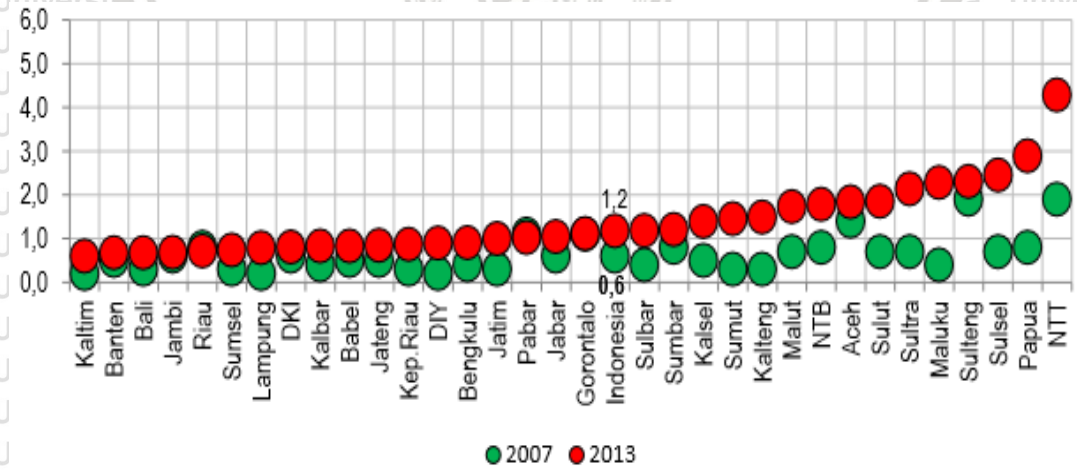
Sebagai informasi kepada praktik klinisi mengenai parameter lain yang dapat digunakan sebagai alternative untuk mengetahui diagnosis, prognosis dan monitoring keberhasilan terapi pada pasien Hepatitis B Kronik, terutama di pelayanan kesehatan yang tidak memiliki fasilitas memadai untuk pemeriksaan DNA VHB.

BAB II
TINJAUAN PUSTAKA

2.1 Hepatitis B

2.1.1 Epidemiologi

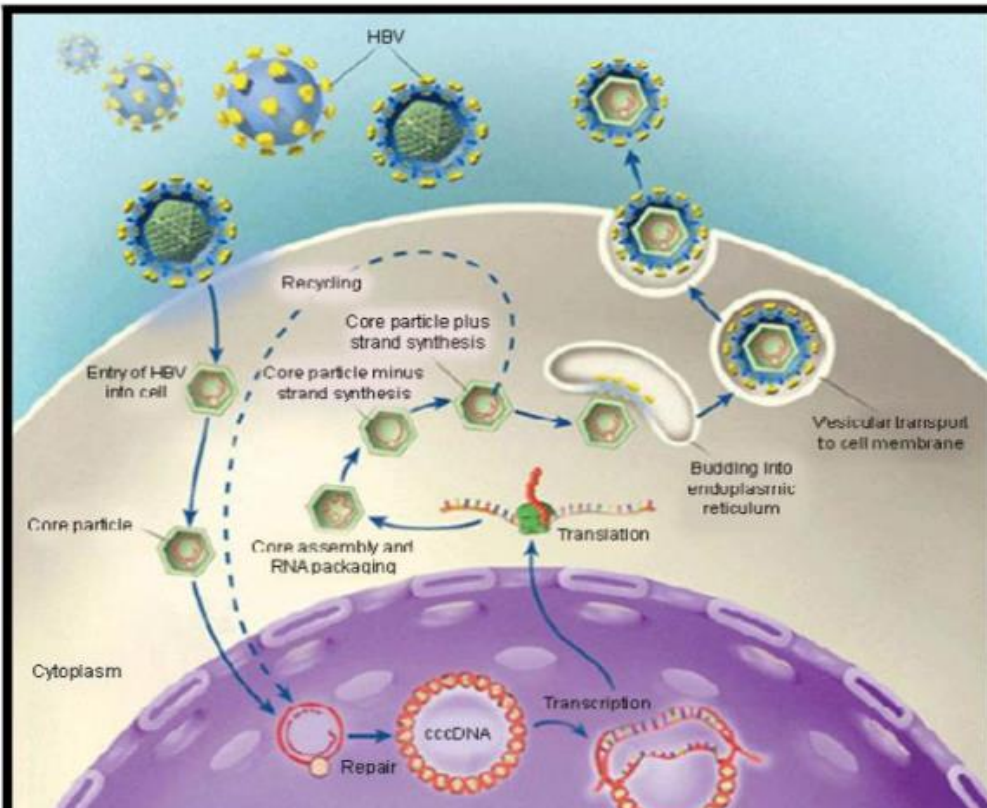
Hepatitis B Kronik merupakan salah satu masalah kesehatan besar terutama di Asia, dimana sejumlah 75% dari seluruhnya 300 juta HBsAg positif menetap di dunia (Setiati *et al.*, 2014). Di Asia Tenggara, prevalensi hepatitis B sejumlah 2,0% dari populasi dunia. Sekitar 257 juta jiwa mengidap virus Hepatitis B dan sebanyak satu jiwa diantaranya meninggal dunia dikarenakan berkembangnya penyakit menjadi hepatitis kronik, sirosis hati dan karsinoma hepatoseluler (WHO, 2018). Di Indonesia, prevalensi hepatitis tahun 2013 meningkat dua kali lebih tinggi dari tahun 2007. Lima provinsi dengan prevalensi tertinggi hepatitis adalah Nusa Tenggara Timur, Papua, Sulawesi Selatan, Sulawesi Tengah, dan Maluku. Dan jenis hepatitis yang paling banyak menginfeksi penduduk Indonesia adalah Hepatitis B (Risikesdas, 2013).



Gambar 1. Prevalensi Hepatitis Menurut Risikesdas Indonesia 2007 dan 2013 (Risikesdas, 2013)

2.1.2 Patogenesis

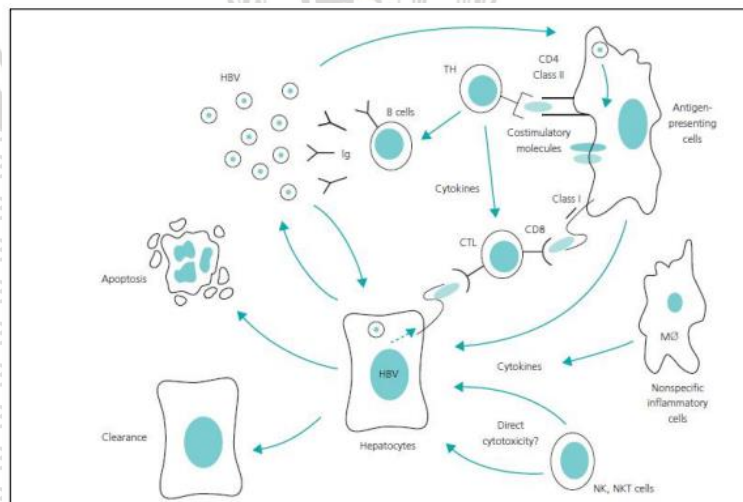
Virus hepatitis B (VHB) masuk ke dalam tubuh secara parenteral. VHB beredar di dalam peredaran darah berupa partikel *Dane* dan masuk ke dalam hati dan terjadi proses replikasi virus. Selanjutnya sel-sel hati yang terinfeksi akan memproduksi dan mensekresi partikel Dane utuh, partikel HBsAg bentuk bulat dan tubuler, dan *Hepatitis B early Antigen (HbeAg)* yang tidak ikut membentuk partikel virus. VHB merangsang respon imun tubuh, yang pertama kali dirangsang adalah imun nonspesifik (*innate immune response*) karena dapat terangsang dalam waktu pendek, dalam beberapa menit sampai beberapa jam. Proses eliminasi nonspesifik ini terjadi tanpa restriksi



Gambar 2. Patogenesis Hepatitis B (AMN Healthcare Education, 2013)

human leukocyte antigen (HLA), yaitu dengan memanfaatkan sel-sel *natural killer* (NK) dan *natural killer T* (NK-T).

Selain merangsang imun nonspesifik untuk proses eradikasi VHB lebih lanjut, tubuh merespon dengan mengaktivasi sel limfosit T dan limfosit B sebagai respon imun spesifik. Aktifasi sel T CD8+ terjadi setelah kontak reseptor sel T tersebut dengan kompleks peptide *Virus Hepatitis B-Major Histocompatibility Complex* (VHB-MHC) kelas I yang ada pada permukaan dinding *Antigen Presenting Cell* (APC) dan dibantu rangsangan sel T CD4+ yang sebelumnya sudah mengalami kontak dengan kompleks peptide VHB-MHC kelas II pada dinding APC. Peptida VHB yang ditampilkan pada permukaan dinding sel hati dan menjadi antigen sasaran respons imun adalah peptide kapsid yaitu *Hepatitis B core antigen* (HBcAg) atau HBeAg. Sel T CD8+ selanjutnya akan mengeliminasi virus yang ada di dalam sel hati yang terinfeksi. Proses eliminasi tersebut bisa terjadi dalam bentuk nekrosis sel hati yang akan menyebabkan meningkatnya *alanine aminotransferase* (ALT) atau mekanisme sitolitik. Di samping itu dapat juga terjadi eliminasi virus intrasel tanpa kerusakan sel



Gambar 3. Mekanisme Inflamasi pada Hepatitis B (AMN Healthcare Education, 2013)

hati yang terinfeksi melalui aktivitas Interferon gamma dan *Tissue Necrotic Factor* (TNF) alfa yang dihasilkan oleh sel T CD8+ (mekanisme nonsitolitik).

Aktivasi sel limfosit B dengan bantuan sel T CD4+ akan menyebabkan produksi antibodi antara lain anti-HBs, anti-HBc, dan anti-HBe. Fungsi anti-HBs adalah netralisasi partikel VHB bebas dan mencegah masuknya virus ke dalam sel.

Dengan demikian peranan anti-HBs adalah netralisasi partikel VHB bebas dan mencegah masuknya virus ke dalam sel. Dengan demikian anti-HBs akan mencegah penyebaran virus dari sel ke sel. Infeksi kronik VHB bukan disebabkan gangguan produksi anti-HBs (Setiati *et al.*, 2014). Studi yang dilakukan oleh Busca dan Kumar juga menemukan keadaan aktivasi sel T sitotoksik yang menurun akan menstimulasi tipe-tipe sel lain secara terus-menerus, hal ini dapat menjelaskan terjadinya inflamasi kronis yang persisten pada infeksi hepatitis B kronis (Busca and Kumar, 2014).

2.1.3 Transmisi

Hepatitis B dapat menyebar dari ibu ke anak saat lahir (transmisi perinatal), terutama pada daerah sangat endemik. Selain itu infeksi hepatitis B dapat menyebar melalui transmisi horizontal (paparan darah yang terinfeksi) yang sering pada ada anak pada usia 5 tahun pertama kehidupan. Dan perkembangan infeksi kronik sangat umum pada bayi yang terinfeksi dari ibu mereka atau sebelum usia 5 tahun.

Hepatitis B juga menyebar melalui paparan perkutan atau mukosa terhadap darah yang terinfeksi dan berbagai cairan tubuh, serta melalui air liur, menstruasi, vagina, dan cairan seminal. Penularan hepatitis B secara seksual dapat terjadi, terutama pada laki-laki yang tidak divaksinasi yang berhubungan seks dengan laki-

laki dan orang heteroseksual dengan banyak pasangan seks atau kontak dengan pekerja seks yang terinfeksi hepatitis B. Infeksi di masa dewasa menyebabkan hepatitis kronik pada kurang dari 5% kasus. Penularan virus juga dapat terjadi melalui penggunaan kembali jarum dan jarum suntik bekas pakai baik dalam pengaturan layanan kesehatan atau di antara orang-orang yang menyuntikkan narkoba. Selain itu, infeksi dapat terjadi selama prosedur medis, bedah dan gigi, melalui tato, atau melalui penggunaan pisau cukur dan benda-benda serupa yang terkontaminasi dengan darah yang terinfeksi (WHO, 2018).

2.1.4 Manifestasi Klinis

Kebanyakan orang tidak mengalami gejala apa pun selama fase infeksi akut. Namun, beberapa orang memiliki penyakit akut dengan gejala yang berlangsung beberapa minggu, termasuk menguningnya kulit dan mata (jaundice), urin gelap, kelelahan ekstrim, mual, muntah dan sakit perut. Sebagian kecil infeksi hepatitis akut dapat berkembang menjadi gagal hati akut, yang dapat menyebabkan kematian (WHO, 2018).

Gambaran klinis pada fase infeksi kronik bervariasi. Banyak tidak didapatkan keluhan dan gejala bahkan pemeriksaan tes faal hati menunjukkan hasil normal. Pada sebagian lagi terdapat tanda-tanda seperti splenomegali dan hepatomegali, atau tanda-tanda infeksi kronik lainnya seperti, eritema palmaris dan spider nevi, serta terkadang didapatkan peningkatan konsentrasi ALT pada pemeriksaan laboratorium. Umumnya penderita memiliki konsentrasi bilirubin dan albumin yang normal, kecuali pada kasus yang parah (Setiati *et al.*, 2014).

Hepatitis B kronis didefinisikan sebagai peradangan hati yang berlanjut lebih dari enam bulan sejak timbul keluhan dan gejala penyakit. Perjalanan hepatitis B kronik dibagi menjadi tiga fase penting yaitu :

1. Fase Imunotoleransi

Sistem imun tubuh toleren terhadap VHB sehingga konsentrasi virus tinggi dalam darah, tetapi tidak terjadi peradangan hati yang berarti. Virus Hepatitis B berada dalam fase replikatif dengan titer HBsAg yang sangat tinggi.

2. Fase Imunoaktif (Clearance)

Sekitar 30% individu persisten dengan VHB akibat terjadinya replikasi virus yang berkepanjangan, terjadi proses nekroinflamasi yang tampak dari kenaikan konsentrasi ALT. Fase clearance menandakan pasien sudah mulai kehilangan toleransi imun terhadap VHB.

3. Fase Residual

Tubuh berusaha menghancurkan virus dan menimbulkan pecahnya sel-sel hati yang terinfeksi VHB. Sekitar 70% dari individu tersebut akhirnya dapat menghilangkan sebagian besar partikel virus tanpa ada kerusakan sel hati yang berarti. Fase residual ditandai dengan titer HBsAg rendah, HBeAg yang menjadi negatif dan anti-HBe yang menjadi positif, serta konsentrasi ALT normal (Sudoyo et al, 2009).

Secara sederhana manifestasi klinis dari hepatitis B kronik dapat dibagi menjadi 2 bagian yaitu,

1) Hepatitis B kronik aktif. HBsAg positif dengan DNA VHB lebih dari 10^5 kopi/ml didapatkan kenaikan ALT yang menetap atau intermiten. Pada pasien sering

didapatkan tanda-tanda penyakit hati kronik. Pada biopsi hati didapatkan gambaran peradangan yang aktif. Menurut status HBeAg pasien dikelompokkan menjadi hepatitis B kronik HBeAg positif dan hepatitis B kronik HBeAg negative.

- 2) Karier VHB Inaktif. Pada kelompok ini HBsAg positif dengan titer DNA VHB yang rendah yaitu kurang dari 10^5 kopi/ml. Pasien menunjukkan konsentrasi ALT normal dan tidak didapatkan keluhan. Pada pemeriksaan histologic terdapat kelainan jaringan yang minimal. Sering sulit membedakan Hepatitis B Kronik HBe negative dengan pasien karier VHB inaktif karena pemeriksaan DNA kuantitatif masih jarang dilakukan secara rutin. Dengan demikian perlu dilakukan pemeriksaan ALT berulang kali untuk waktu yang cukup lama (Setiati *et al.*, 2014).

Pada beberapa orang, virus hepatitis B juga dapat menyebabkan infeksi hati kronik yang nantinya dapat berkembang menjadi sirosis (jaringan parut pada hati) atau karsinoma sel hati. (WHO, 2018)

2.1.5 Diagnosis

Membedakan hepatitis B dari hepatitis yang disebabkan oleh agen virus lain sangat sulit jika hanya mengguakan data klinis saja. Oleh karena itu, penegakan diagnosis laboratorium sangat penting. Sejumlah tes darah tersedia untuk mendiagnosis dan memantau orang dengan hepatitis B. Tes tersebut dapat digunakan untuk membedakan infeksi akut dan kronik.

Diagnosis laboratorium infeksi hepatitis B berfokus pada deteksi antigen permukaan hepatitis B HBsAg. *World Health Organization* (WHO) merekomendasikan agar semua hasil donor darah diuji hepatitis B untuk memastikan keamanan darah

dan menghindari penularan yang tidak disengaja kepada orang yang menerima produk darah.

Infeksi VHB akut ditandai dengan adanya HBsAg dan immunoglobulin M (IgM) antibodi terhadap antigen inti, HBeAg. Selama fase awal infeksi, pasien juga seropositif untuk HBeAg. HBeAg biasanya merupakan penanda tingkat replikasi virus yang tinggi. Kehadiran HBeAg menunjukkan bahwa darah dan cairan tubuh dari individu yang terinfeksi sangat menular. Infeksi kronik ditandai oleh persistensi HBsAg setidaknya selama 6 bulan (dengan atau tanpa HBeAg bersamaan). Persistensi HBsAg adalah penanda utama risiko berkembangnya menjadi penyakit hati kronik dan karsinoma sel hati (KSH) di kemudian hari. (WHO, 2018)

Pada tahun 2017, di Indonesia telah dibuat suatu kriteria diagnosis oleh dokter-dokter Perhimpunan Peneliti Hati Indonesia (PPHI) yang disusun dalam Buku Konsensus Nasional Penatalaksanaan Hepatitis B yang dimana dirangkum dalam tabel 2.1 sebagai berikut (PPHI, 2017).

Tabel 2.1 Kriteria Diagnosis Infeksi VHB

Kriteria Diagnosis Infeksi VHB
<p>Hepatitis B Kronik</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. HBsAg seropositive > 6 bulan 2. DNA VHB >20.000 IU/mL (nilai yang lebih rendah 2.000-20.000 IU/mL ditemukan pada HBeAg negative) 3. Peningkatan ALT yang persisten maupun intermiten 4. Biopsi hati yang menunjukkan hepatitis kronik dengan derajat nekroinflamasi sedang sampai berat
<p>Pengidap Inaktif</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. HBsAg seropositive > 6 bulan 2. HBeAg (-), anti HBe (+) 3. ALT serum dalam Batas normal 4. DNA VHB <2.000-20.000 IU/mL



Resolved Hepatitis Infection

1. Riwayat infeksi Hepatitis B, atau adanya anti-HBc dalam darah
2. HBsAg (-)
3. DNA VHB serum yang terdeteksi
4. ALT serum dalam batas normal

2.1.6 Pengobatan

Tidak ada pengobatan khusus untuk hepatitis B akut. Oleh karena itu, perawatan ditujukan untuk menjaga kenyamanan dan keseimbangan nutrisi yang memadai, termasuk penggantian cairan yang hilang karena muntah dan diare.

Infeksi hepatitis B kronik dapat diobati dengan obat-obatan, termasuk obat antivirus oral. Perawatan dapat memperlambat perkembangan sirosis, mengurangi insiden karsinoma sel hati dan meningkatkan kelangsungan hidup jangka panjang.

WHO merekomendasikan penggunaan pengobatan oral seperti tenofovir atau entecavir, karena obat tersebut paling ampuh untuk menekan virus hepatitis B. Obat tersebut jarang menyebabkan resistansi obat dibandingkan dengan obat lain, mudah didapatkan, dan memiliki beberapa efek samping sehingga hanya memerlukan pemantauan terbatas.

Entecavir adalah *off-patent*, tetapi ketersediaan dan biaya sangat bervariasi. Tenofovir dilindungi oleh paten hingga 2018 di sebagian besar negara-negara berpendapatan menengah dan atas, di mana biayanya berkisar antara US \$ 400 hingga US \$ 1500 untuk satu tahun pengobatan pada Februari 2017. Sementara beberapa negara berpenghasilan menengah (seperti Cina dan Federasi Rusia) masih menghadapi hambatan paten dalam mengakses tenofovir, tenofovir generik terjangkau di sebagian besar negara di mana ia dapat diakses. Mekanisme Pelaporan

Harga Global (MPHG) menunjukkan bahwa biaya untuk satu tahun pengobatan berkisar antara US \$ 48 hingga US \$ 50 pada Februari 2017.

Pengobatan infeksi hepatitis B ini pada kebanyakan orang tidak memiliki efek terapi menyembuhkan, tetapi hanya menekan replikasi virus. Oleh karena itu, kebanyakan orang yang memulai pengobatan hepatitis B harus melanjutkannya seumur hidup.

Di antara komplikasi jangka panjang dari infeksi VHB, sirosis dan karsinoma sel hati menyebabkan beban penyakit yang besar. Karsinoma sel hati berkembang pesat, dan karena pilihan pengobatan terbatas, hasilnya pada umumnya buruk. Dalam pengaturan berpenghasilan rendah, kebanyakan orang dengan karsinoma sel hati meninggal dalam beberapa bulan setelah diagnosis. Di negara-negara berpenghasilan tinggi, operasi dan kemoterapi dapat memperpanjang usia hingga beberapa tahun. Transplantasi hati kadang-kadang digunakan pada orang dengan sirosis di negara berpenghasilan tinggi, dengan keberhasilan yang bervariasi (WHO, 2018).

2.2 Rasio Neutrofil-Limfosit (RNL) & Rasio Platelet-Limfosit (RPL)

2.2.1 Definisi

Neutrofil adalah leukosit yang paling banyak. Neutrofil terutama berfungsi sebagai pertahanan terhadap invasi mikroba melalui fagositosis. Sel ini memegang peranan penting dalam kerusakan jaringan yang berkaitan dengan penyakit noninfeksi seperti artritis reumatoid, asma dan radang perut.

Platelet adalah elemen terkecil dalam pembuluh darah. Platelet diaktivasi setelah kontak dengan permukaan dinding endotel. Trombosit terbentuk dalam sumsum tulang. Masa hidup trombosit sekitar 7,5 hari. Sebesar 2/3 dari seluruh trombosit terdapat disirkulasi dan 1/3 nya terdapat di limfa.

Limfosit merupakan sel darah putih yang kedua paling banyak jumlahnya. Sel ini kecil dan bergerak ke daerah inflamasi pada tahap awal dan tahap akhir proses inflamasi. Merupakan sumber imunoglobulin yang penting dalam respon imun seluler tubuh. Kebanyakan limfosit terdapat di limfa, jaringan limfatikus dan nodus limfa. Hanya 5% dari total limfosit yang beredar pada sirkulasi. (Kemenkes RI, 2011)

Rasio neutrofil-limfosit (RNL) adalah salah satu penilaian yang mewakili keseimbangan antara tingkat neutrofil dan limfosit dalam tubuh dan dapat digunakan menjadi indikator inflamasi sistemik (Akpek *et al.*, 2012).

Rasio platelet-limfosit (RPL) pada beberapa penelitian telah diusulkan sebagai indikator dalam mengevaluasi tanda inflamasi sistemik dan dapat memprediksi prognosis pada pasien kanker (Asano *et al.*, 2016).

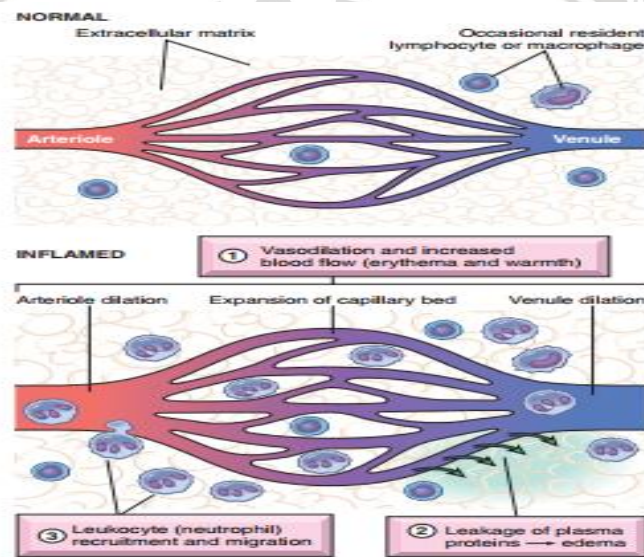
2.2.2 Peranan

Banyak penelitian yang menunjukkan bahwa rasio platelet-limfosit (RPL) dan rasio neutrofil-limfosit (RNL) dapat berfungsi sebagai penanda peradangan, keduanya telah digunakan sebagai faktor prognostik atau indikator perbaikan 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 C (Zhao *et al.*, 2017).

Selain itu, RNL dan RPL dapat menjadi prognosis dari kanker payudara karena mewakili proses peradangan, imunitas, perkembangan, dan pertumbuhan tumor yang terdapat pada pasien kanker (Krenn-Pilko *et al.*, 2014).

2.2.3 Patomekanisme

Perjalanan suatu proses inflamasi yang terjadi didalam tubuh manusia melalui beberapa tahap yaitu sebagai berikut.



Gambar 4. Proses Inflamasi; inflamasi ditandai oleh (1) vasodilatasi dan peningkatan aliran darah, mengakibatkan eritema dan sensasi hangat; (2) peningkatan permeabilitas pembuluh darah sehingga plasma keluar dari pembuluh darah, mengakibatkan edema; dan (3) pergerakan leukosit dari pembuluh darah menuju tempat terjadinya luka (Kumar *et al.*, 2009).

Neutrofil merupakan leukosit pertama yang bermigrasi dari darah ke tempat yang mengalami cedera ataupun infeksi untuk membunuh patogen dan menyingkirkan debris seluler. Neutrofil memiliki dua peranan yaitu dalam mencetuskan dan mengontrol inflamasi. Neutrofil bermigrasi ke lokasi inflamasi dan infeksi, yakni tempatnya mengenali dan memfagositosis mikroorganisme yang menginvasi (Kumar

et al., 2009). Jika sudah tiba di tempat infeksi, neutrofil secara aktif akan memfagositosis mikroorganisme untuk membunuh patogen (Rosales *et al.*, 2016).

Pada infeksi awal, nilai neutrofil cenderung mengalami penurunan, namun seiring berjalannya proses infeksi, nilai neutrofil cenderung mengalami peningkatan, baik dari segi jumlah dan distribusinya (Kumar *et al.*, 2009). Selama proses infeksi, neutrofil akan cenderung ke area yang mengalami infeksi untuk menjalankan fungsinya dalam memfagosit dan membunuh mikroorganisme penyebab infeksi (Nader, 2015).

Kondisi yang dapat mempengaruhi jumlah limfosit yakni imunodefisiensi.

Imunodefisiensi dapat menyebabkan penurunan pada jumlah limfosit B, limfosit T, dan makrofag. Sel B dan sel T merupakan sel utama dari sistem kekebalan adaptif tubuh.

Sel B memediasi produksi antibodi dan termasuk peran utama dalam *antibody-mediated (humoral)* imunitas (Kumar *et al.*, 2009). Kelainan yang terjadi pada diferensiasi dan pematangan sel T mengarah pada gangguan imunodefisiensi sel T dan kelainan yang berkaitan dengan sel B mengarah pada gangguan hasil pematangan sel B (defisiensi antibodi), karena produksi antibodi sel B yang diperantarai sel B membutuhkan fungsi sel T. Maka, gabungan gangguan sel B dan sel T akan menyebabkan gangguan imunodefisiensi sel B dan sel T (McCusker *et al.*, 2011).

VHB merangsang respon imun tubuh, yang pertama kali dirangsang adalah imun nonspesifik (*innate immune response*) karena dapat terangsang dalam waktu pendek, dalam beberapa menit sampai beberapa jam. Salah satu respon imun

nonspesifik yang berperan neutrofil. Neutrofil yang merupakan mediator inflamasi nonspesifik yang aktif membentuk garis pertahanan pertama. Neutrofil adalah salah satu jenis leukosit granulosit yang diproduksi dalam 7-14 hari, bertahan dalam sirkulasi selama 6 jam. Fungsi utama neutrofil adalah fagositosis (membunuh dan mencerna mikroorganisme). Infeksi bakteri akut dan trauma memicu produksi neutrofil. Peningkatan jumlah neutrofil ini bisa disebut sebagai "*shift to the left*" yang mengindikasikan adanya infeksi bakterial akut (Marsden, 2014).

Selain merangsang respon imun nonspesifik untuk proses eradikasi VHB lebih lanjut, tubuh merespon dengan mengaktivasi sel limfosit sebagai respon imun spesifik. Limfosit merupakan komponen peradangan atau pelindung. Limfosit terdiri dari 2 tipe, yaitu sel T (timus) dan sel B (sumsum tulang). Sel T berperan terutama pada reaksi imun tipe seluler, sedangkan sel B berperan pada imunitas humoral (produksi antibodi). Sel T adalah sel pembunuh (*killer cell*), sel *supressor*, dan sel T CD4+ *helper*. Peningkatan hitung limfosit mengindikasikan adanya infeksi bakteri kronis atau infeksi viral akut (Marsden, 2014; Christensen, *et al.*, 2012).

Platelet adalah fragmen sel kecil anukleasi yang berasal dari megakariosit sumsum tulang dan merupakan efektor seluler reaktif dari hemostasis, inflamasi dan imunitas. Platelet merupakan satu dari reservoir terbesar faktor pertumbuhan angiogenik dan onkogenik pada tubuh manusia. Konsep dimana platelet memegang peranan dalam invasi dan metastasis tumor cukup panjang. Penelitian yang menilai trombotosis terjadi pada pasien dengan kanker solid telah dilakukan lebih dari 100 tahun lalu. Hampir 40% pasien dengan keganasan pada gastrointestinal, paru,

payudara dan ovarium, dijumpai jumlah platelet lebih dari 400.000 mm³ (Oh *et al.*, 2014; Zarbock, 2009; Blann & Dunmore, 2011).

2.2.4 Faktor-Faktor yang Mempengaruhi

Berikut ini beberapa faktor yang dapat mempengaruhi jumlah dari RNL dan RPL:

1.) Kemoterapi

Pada studi yang telah dilakukan mengatakan bahwa tindakan yang diberikan baik kemoterapi dan/atau operasi pada penderita karsinoma payudara memengaruhi kondisi hemopoetik yaitu terjadi penurunan nilai hitung neutrofil, hitung trombosit, RNL, RPL, dan kadar *C-reactive protein (CRP)*, serta peningkatan nilai hitung limfosit dan kadar albumin saat dibandingkan sebelum dan setelah diberikan perlakuan (Hartono *et al.*, 2015)

2.) Diabetes Melitus

Diabetes Melitus (DM) adalah penyakit sistemik yang memiliki komplikasi mikrovaskuler dan makrovaskuler yang serius. Komplikasi mikrovaskuler termasuk nefropati diabetik, retinopati diabetik, dan neuropati diabetik, sementara komplikasi makrovaskuler termasuk stroke, penyakit kardiovaskular, dan penyakit pembuluh darah perifer.

Beberapa penelitian yang telah meneliti hubungan antara peradangan sistemik dan penyakit vaskular menunjukkan bahwa peradangan kronis meningkatkan perkembangan dan percepatan komplikasi mikro dan angiopati pada pasien dengan diabetes. Pada suatu studi meneliti bahwa salah satu komplikasi mikrovaskuler dari diabetes mellitus yaitu nefropati diabetik memiliki hubungan yang signifikan dengan

RNL. Nefropati diabetik penyebab tersering pada penyakit ginjal tahap akhir. Secara klinis kondisi ini menyebabkan terjadinya peningkatan ekskresi albuminurea dari mikroalbuminurea hingga makroalbuminurea dan akhirnya menuju tahap akhir dari penyakit ginjal. Pada studinya terjadi kenaikan RNL yang signifikan pada pasien DM tipe 2 dengan disertai kenaikan albuminurea (Chittawar *et al.*, 2017).

3.) Penyakit kronik lainnya

Rasio neutrofil-limfosit (RNL) dalam jumlah darah lengkap dipelajari dalam banyak penyakit jantung dan non jantung sebagai penanda inflamasi dan digunakan untuk memprediksi prognosis penyakit seperti infark miokard akut, stroke, dan gagal jantung (Chittawar *et al.*, 2017).

Selain penyakit jantung, ada kondisi dimana dapat mempengaruhi nilai RNL dan RPL, salah satunya yaitu sepsis. Sepsis berhubungan dengan migrasi leukosit yang diaktivasi dari aliran darah ke jaringan inflamasi dan bersamaan dengan produksi leukosit di sum-sum tulang yang intensif dikeluarkan ke aliran darah sebagai sel leukosit immatur. Ketika leukosit melekat pada endotel, gangguan vaskuler mulai terjadi. Perlekatan ini terjadi karena teraktivasinya endotel, neutrofil, dan limfosit oleh sitokin dan kemokin yang dikeluarkan monosit/makrofag. Sehingga dapat mempengaruhi jumlah limfosit dan hasil hitung RNL dan RPL (Risniati *et al.*, 2011).

4.) Penyakit keganasan lainnya

Banyak studi yang menemukan bahwa RPL dan RNL dapat menjadi prediktor prognosis untuk penyakit keganasan. Salah satu contohnya adalah kanker kolorektal, pada suatu studi telah menyatakan bahwa respon inflamasi sistemik pada suatu keganasan dapat mempengaruhi hasil klinis dari penyakit (Wu *et al.*, 2016)

Data terbaru telah memperluas konsep bahwa respon inflamasi sistemik yang biasanya diukur oleh parameter berbasis darah pengganti, seperti protein C-reaktif, neutrofil, atau jumlah platelet, memiliki peran penting dalam perkembangan beberapa tumor padat. Peradangan sistemik dikaitkan dengan pelepasan beberapa mediator pro-inflamasi seperti *interleukin (IL)* -1, IL-3, dan IL-6 yang dikenal untuk merangsang proliferasi megakariosit yang mengarah ke trombositosis. Agregasi trombosit dan degranulasi bersamaan dengan pelepasan konselor proangiogenik yang berasal dari trombosit telah disarankan sebagai penentu penting pertumbuhan tumor. Data eksperimental dan klinis terbaru menunjukkan bahwa aktivasi platelet sangat penting untuk perkembangan kanker yang mempromosikan angiogenesis, degradasi matriks ekstraseluler, dan pelepasan molekul adhesi dan faktor pertumbuhan. Sehingga jumlah platelet darah yang meningkat mungkin juga mencerminkan indeks inflamasi sistemik yang disebabkan oleh tumor. Dalam suatu studi menunjukkan bahwa RPL yang tinggi mungkin merupakan faktor prognosis independen yang independen pada kanker ovarium. Dan pada penelitian lain telah menemukan korelasi antara peningkatan RPL pada kanker payudara. Selain itu, RNL juga sering digunakan sebagai prediktor mortalitas pada preterapi kanker (Krenn-Pilko *et al.*, 2014).

5.) Merokok

Pajanan terhadap rokok secara konstan diketahui memicu inflamasi kronik akibat adanya kerusakan vaskuler yang menyebabkan disfungsi endotel. Hal ini berlangsung terus menerus dan memicu adanya aktivasi neutrofil pada daerah inflamasi tersebut, dan menyebabkan adanya modulasi nilai RNL. Hal serupa

ditemukan pada hipertensi dan dyslipidemia, dua faktor lain yang dapat memicu disfungsi endotel (Soehnlein, 2012).

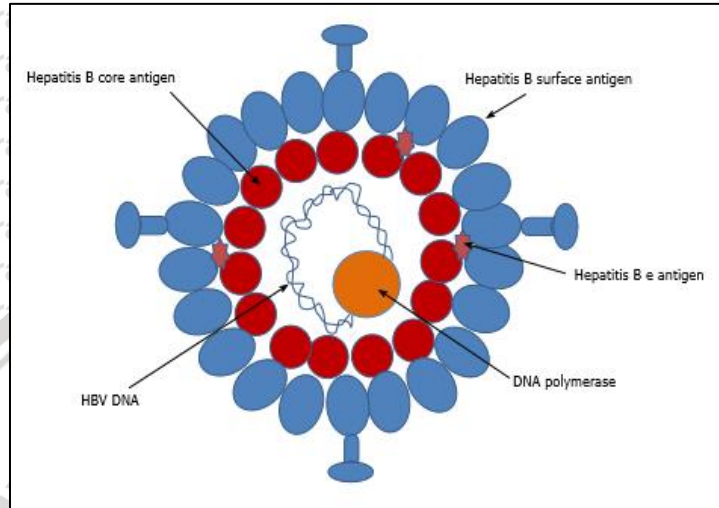
2.2.5 Nilai normal

- Nilai normal Neutrofil: Segment : 36% - 73% ; SI unit : 0,36 – 0,73 ; Bands : 0% - 12% ; SI unit : 0,00 – 0,12
- Nilai normal limfosit: 15% - 45%
- Nilai normal platelet: 170–380. $\times 10^3/\text{mm}^3$; SI : 170 – 380. $10^9/\text{L}$ (Kemenkes RI, 2011)
- Nilai normal RNL : 0,78-3,53 (Forget *et al.*, 2017)
- Nilai normal RPL : 46.794-218.006 (Lee *et al.*, 2018)

2.3 DNA VHB

Virus hepatitis B (VHB) adalah faktor utama penyebab terjadinya penyakit hepatitis B. Peranan DNA VHB ini penting dalam progresifitas penyakit dan sebagai tolak ukur dilakukannya terapi. Indikasi terapi untuk infeksi hepatitis B ditentukan berdasarkan kombinasi dari empat kriteria, antara lain: (1) nilai serum VHB DNA, (2) status HBeAg, (3) nilai serum *alanine aminotransferase* (ALT), (4) gambaran

histologis hati (PPHI, 2017). *Viral load* VHB > 10.000 kopi/mL (2000 IU/mL) adalah prediktor risiko kuat untuk berkembangnya penyakit HBK menjadi sirosis hati dan



Gambar 5. Model Skematis Virus Hepatitis B (Ghaziani *et al.*, 2014)

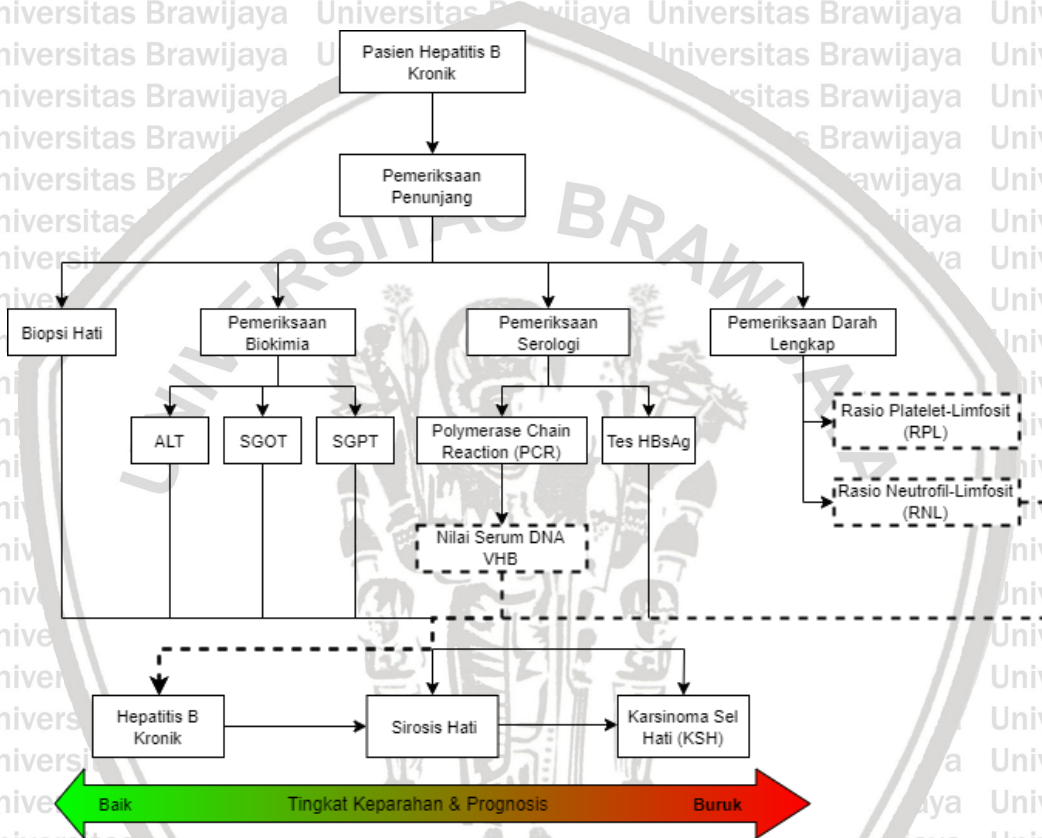
KSH. Sehingga penggunaan kadar DNA VHB sebagai indikator memulai terapi dan sebagai tujuan akhir terapi merupakan hal yang sangat penting (Marugán & Garzón, 2009).



BAB III

KERANGKA KONSEP DAN HIPOTESIS

3.1 Kerangka Konsep



Gambar 6. Kerangka Konsep Penelitian

Keterangan:

----- : Menunjukkan nilai yang diteliti

————— : Menunjukkan nilai yang tidak diteliti



Penjelasan Kerangka Konsep

Diagnosis dan progresifitas penyakit hepatitis B kronik (HBK) didapatkan dari anamnesis, pemeriksaan fisik, pemeriksaan biopsi hati, pemeriksaan biokimia, pemeriksaan serologi dan pemeriksaan darah lengkap. Pemeriksaan serologi terutama pemeriksaan PCR untuk mengetahui nilai serum DNA VHB selain digunakan untuk mendiagnosis juga digunakan untuk mengevaluasi keberhasilan terapi dan progresifitas penyakit HBK.

Pemeriksaan darah lengkap sering dilakukan pada pasien Hepatitis B dikarenakan pemeriksaannya yang murah, mudah, sederhana dan cepat.

Pemeriksaan ini dilakukan selain untuk mengetahui kondisi pasien (melihat kadar Hemoglobin dan Hematokrit) juga dengan tujuan mengetahui diagnosis dan tingkat infektifitas penyakit dari komponen darah subkelompok leukosit (neutrofil dan limfosit) dan platelet. Ketiga komponen darah tersebut memiliki peran masing-masing saat terjadinya peradangan akibat infeksi salah satunya infeksi oleh VHB. Infeksi VHB menyebabkan peradangan yang melibatkan sistem imun *host* baik respon imun seluler maupun adaptif. Setelah dilakukan pemeriksaan darah lengkap maka akan diambil hasil dari neutrofil, limfosit, dan platelet untuk dihitung dalam rumusan untuk mendapatkan nilai RPL dan RNL. Banyak penelitian sebelumnya mengatakan RPL dan RNL dapat dikaitkan dengan indikator peradangan sistemik dan karsinogenesis (Sahin *et al.*, 2018). Sebuah penelitian terbaru juga menunjukkan bahwa RPL dan RNL terkait erat dengan keparahan penyakit hati terkait infeksi virus hepatitis C. Namun, signifikansi klinis kedua parameter ini dalam proses HBK masih belum jelas (Zhao *et al.*, 2017). Peneliti akan melakukan penelitian yang dilakukan untuk mengetahui RPL dan RNL dengan membandingkan nilai kadar serum DNA VHB yang

didapat dari pemeriksaan pasien HBK. Kemudian hasilnya dianalisis untuk mengetahui adakah hubungan atau tidaknya pada penyakit.

3.2 Hipotesis

1. Nilai RNL memiliki hubungan yang signifikan dengan kadar serum DNA VHB pada pasien hepatitis B kronik.
2. Nilai RPL memiliki hubungan yang signifikan dengan kadar serum DNA VHB pada pasien hepatitis B kronik.



BAB IV

METODE PENELITIAN

4.1 Rancangan Penelitian

Penelitian ini menggunakan desain observasional analitik dengan pendekatan *cross sectional* yang bertujuan untuk mengetahui hubungan RPL, RNL, dan kadar serum DNA VHB pada pasien hepatitis B kronik. Penelitian ini menggunakan data dari rekam medis semua pasien hepatitis B kronik yang terdiagnosis di Rumah Sakit dr.

Saiful Anwar Malang mulai periode Januari 2009 – Desember 2018.

4.2 Populasi dan Sampel Penelitian

4.2.1 Populasi

Populasi penelitian ini adalah penderita HBK yang telah dilakukan pemeriksaan darah lengkap dan pemeriksaan *polymerase chain reaction (PCR)* di Rumah Sakit dr. Saiful Anwar Malang periode Januari 2009 – Desember 2018.

4.2.2 Kriteria Inklusi

1. Penderita HBK yang telah menjalani pemeriksaan darah lengkap.
2. Penderita HBK yang telah menjalani pemeriksaan PCR.
3. Memiliki identitas dan data pemeriksaan yang lengkap.
4. Penderita HBK diatas usia ≥ 17 tahun

4.2.3 Kriteria Eksklusi

1. Penderita HBK dengan sirosis hati dan yang telah berkembang menjadi KSH.

2. Penderita disertai dengan penyakit kronik lain seperti diabetes melitus, infark miokard akut, gagal jantung, dislipidemia, dan hipertensi.
3. Penderita disertai dengan penyakit keganasan seperti kanker kolon, payudara, ovarium.
4. Penderita mengalami kondisi imunodefisiensi seperti pasien HIV.
5. Penderita sedang menjalani prosedur kemoterapi.
6. Penderita memiliki penyakit sistemik yang berat seperti lupus, sepsis.

4.2.4 Besar Sampel Penelitian

Besar sampel penelitian yang akan digunakan menggunakan rumus besar sampel untuk uji korelasi. Teknik pengambilan sampel dalam penelitian ini adalah *proporsional random sampling*. Tidak didapatkan nilai r dari referensi sebelumnya sehingga dipakai koefisien korelasi sebesar $(r)=0,5$. Nilai $Z\alpha$ Nilai $Z\beta$ untuk power penelitian sebesar. Besar sampel adalah (Dahlan, 2009):

$$n = \left\{ \frac{Z\alpha + Z\beta}{0,5I[(1+r)/(1-r)]} \right\}^2 + 3$$

$$n = \left\{ \frac{1,96 + 0,842}{0,5I[(1+0,5)/(1-0,5)]} \right\}^2 + 3$$

$$n = 38$$

Besar sampel yang dibutuhkan minimal 38 orang.

4.3 Tempat dan Waktu Penelitian

Penelitian ini akan dilaksanakan di Rumah Sakit dr. Saiful Anwar Malang pada tahun 2018-2019.

4.4 Variabel Penelitian

4.4.1 Variabel Dependen

Variabel dependen dari penelitian ini adalah pasien hepatitis B kronik

4.4.2 Variabel Independen

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

4.5 Definisi Operasional

1. Hepatitis B Kronik (HBK) merupakan tahapan infeksi hepatitis yang lebih dari

6 bulan dan dengan HBsAg positif, kadar serum DNA VHB >20.000 IU/mL

(nilai yang lebih rendah 2.000-20.000 IU/mL ditemukan pada HBeAg

negative), peningkatan ALT yang persisten maupun intermiten, dan/atau

biopsi hati yang menunjukkan hepatitis kronik dengan derajat nekroinflamasi

sedang sampai berat.

2. Rasio Platelet-Limfosit (RPL)

$$RPL = \frac{\text{Total jumlah mutlak Platelet } (/\mu\text{l})}{\text{Total jumlah absolut limfosit } (/\mu\text{l})}$$

Peningkatan RPL menunjukkan tingginya kadar trombosit atau/dan rendahnya

kadar limfosit dalam darah.

3. Rasio Neutrofil-Limfosit (RNL)

$$RNL = \frac{\text{Total jumlah absolut Neutrofil } (/\mu\text{l})}{\text{Total jumlah absolut Limfosit } (/μ\text{l})}$$

Peningkatan RNL menunjukkan tingginya kadar neutrofil atau/dan rendahnya

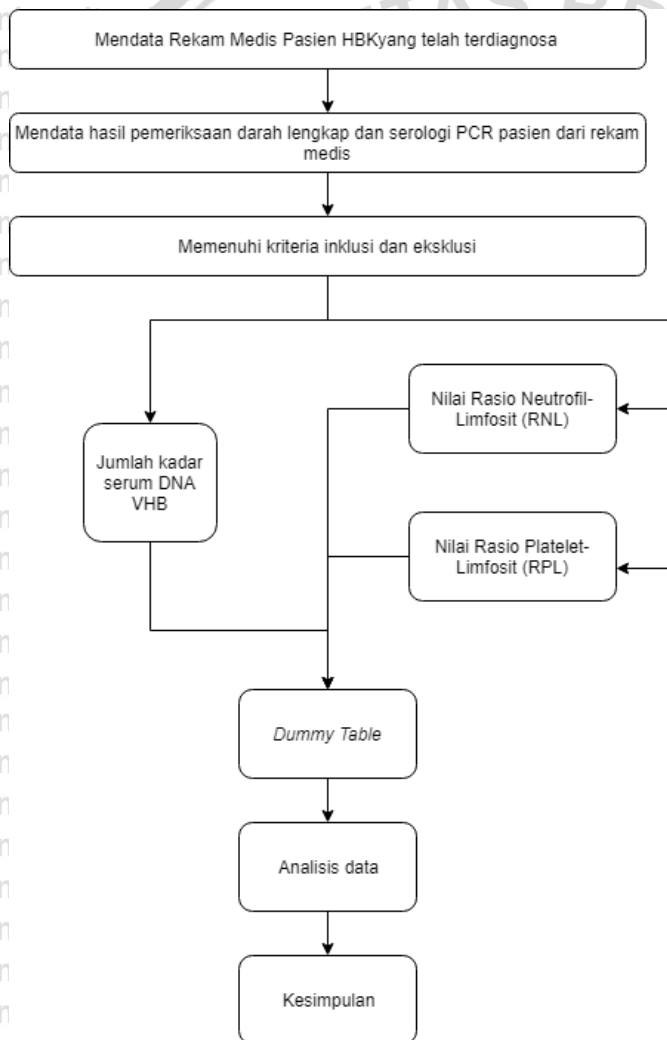
kadar limfosit dalam darah.

4. **Kadar serum DNA VHB** adalah nilai serum yang didapatkan dari pemeriksaan PCR pada pasien hepatitis B kronik yang kadarnya >20.000 IU/mL (nilai yang lebih rendah 2.000-20.000 IU/mL ditemukan pada HBeAg negative).

4.6 Bahan dan Alat/Instrumen Penelitian

Alat dan bahan yang diperlukan diantaranya adalah rekam medis pasien hepatitis B kronik di RSSA Malang periode Januari 2009 – Desember 2018.

4.7 Prosedur Penelitian



Gambar 7. Prosedur penelitian

4.8 Analisis Data

Pengumpulan data dilakukan dengan cara menggunakan data sekunder. Data diperoleh dari rekam medik pada pasien yang terinfeksi virus Hepatitis B di Rumah

Sakit dr. Saiful Anwar Malang. Data sekunder dikumpulkan, dilakukan proses *edit, coding* dan *entry* ke dalam *file* komputer yang disajikan dalam bentuk *Dummy table*

dan grafik. Data penelitian ini akan dianalisis dengan menggunakan program

Statistical Product of Service Solution (SPSS) 22.0 dengan melakukan uji korelasi

menggunakan uji *Pearson* untuk distribusi normal atau dengan menggunakan uji

Spearman untuk distribusi tidak normal dengan tujuan untuk melihat korelasi antara

dua variabel. Pengujian kenormalan data dilakukan menggunakan *Kolmogrov*

Smirnov, dengan kriteria apabila nilai probabilitas $>$ *level of significance* ($\alpha = 5\%$)

maka data tersebut dinyatakan normal. Nilai p bermakna apabila nilai $p < \alpha$ (0,05).

BAB V
HASIL PENELITIAN

5.1 Karakteristik Subyek Penelitian

Berdasarkan kriteria inklusi dan eksklusi didapatkan sampel yang telah memenuhi kriteria inklusi sejumlah 120 sampel. Karakteristik sampel atau subyek yang telah memenuhi kriteria inklusi tersebut telah dikelompokkan sesuai dengan tabel 5.1 berikut.

Tabel 5.1 Karakteristik subyek penelitian

Variabel	Jumlah (n)	Presentase (%)
1.) Jenis Kelamin		
Laki-laki	77	64
Perempuan	43	36
2.) 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

Berdasarkan tabel diatas, hasil perhitungan sampel berdasarkan jenis kelamin dapat diketahui bahwa sebagian besar penderita HBK di RSSA Malang berjenis kelamin laki-laki, yaitu sebesar 64%, sedangkan penderita berjenis kelamin perempuan sebesar 36%.



Hasil perhitungan sampel berdasarkan usia dapat diketahui bahwa sebagian besar penderita HBK di RSSA Malang berusia 50–59 tahun, yaitu sebesar 17%.

Kemudian paling banyak kedua berusia 25–29 tahun dan 35–39 tahun sebesar 14% dan yang paling rendah penderita berusia 15–19 tahun sebesar 3%.

5.2 Analisis Deskriptif

Deskriptif berdasarkan data nilai RNL, RPL dan kadar serum DNA VHB pada pasien Hepatitis B Kronik dilakukan 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 dapat dilihat pada tabel 5.2 berikut.

Tabel 5.2 Hasil Analisis Deskriptif Nilai RNL, RPL, dan Kadar Serum DNA Sampel

Variabel	Minimum	Maximum	Mean	Std. Deviation
RNL	$1,5 \times 10^{-2}$	13.43	2.34	1.62
RPL	0.90	307.36	111.56	50.47
DNA	2.47	$3,58 \times 10^8$	$3,95 \times 10^7$	$6,96 \times 10^7$

Hasil analisis deskriptif tersebut menginformasikan bahwa nilai RNL pada pasien Hepatitis B Kronik paling rendah besar $1,5 \times 10^{-2}$ dan paling tinggi sebesar 13.43. Rata-rata nilai RNL pada pasien Hepatitis B Kronik sebesar 2.34 dengan simpangan baku sebesar 1.62. Hal ini berarti nilai RNL pada pasien Hepatitis B Kronik memusat diangka 2.34 ± 1.62 .

Selanjutnya RPL pada pasien Hepatitis B Kronik paling rendah besar 0.90 dan paling tinggi sebesar 307.36. Rata-rata RPL pada pasien Hepatitis B Kronik sebesar 111.56 dengan simpangan baku sebesar 50.47. Hal ini berarti RPL pada pasien Hepatitis B Kronik memusat diangka 111.56 ± 50.47 .

Berikutnya kadar serum DNA VHB pada pasien Hepatitis B Kronik paling rendah besar 2.47 IU/mL dan paling tinggi sebesar $3,58 \times 10^8$ IU/mL. Rata-rata kadar serum DNA VHB pada pasien Hepatitis B Kronik sebesar $3,95 \times 10^7$ IU/mL dengan simpangan baku sebesar $6,96 \times 10^7$ IU/mL. Hal ini berarti kadar serum DNA VHB pada pasien Hepatitis B Kronik memusat diangka $3,95 \times 10^7 \pm 6,96 \times 10^7$ IU/mL.

5.3 Uji Hubungan RNL dengan Kadar Serum DNA VHB pada Pasien Hepatitis B

Kronik

5.3.1 Uji Normalitas Data

Pengujian kenormalan data RNL dan kadar serum DNA VHB pada pasien Hepatitis B Kronik dimaksudkan untuk mengetahui normal tidaknya data RNL dan kadar serum DNA VHB pada pasien Hepatitis B Kronik. Pengujian kenormalan data dilakukan menggunakan *Kolmogorov Smirnov*, dengan kriteria apabila nilai probabilitas $>$ *level of significance* (alpha = 5%) maka data tersebut dinyatakan normal. Hasil pengujian normalitas data RNL dan kadar serum DNA VHB pada pasien Hepatitis B Kronik dapat dilihat melalui tabel berikut :

Tabel 5.3 Uji Normalitas Data RNL dan Kadar Serum DNA VHB

	RNL	Kadar serum DNA VHB
<i>Kolmogorov- Smirnov</i>	0.16	0.30
Probabilitas	0.00	0.00

Berdasarkan tabel di atas dapat diketahui bahwa pengujian normalitas data RNL dan kadar serum DNA VHB pada pasien Hepatitis B Kronik menghasilkan statistik *Kolmogorov Smirnov* masing-masing sebesar 0.16 dan 0.30 dengan probabilitas

sebesar 0.00 dan 0.00. Hal ini dapat diketahui bahwa pengujian normalitas data RNL menghasilkan probabilitas $< \alpha$ (5%), sehingga data RNL dinyatakan tidak normal.

Sementara pengujian normalitas data kadar serum DNA VHB pada pasien Hepatitis

B Kronik menghasilkan probabilitas $< \alpha$ (5%), sehingga data kadar serum DNA

VHB pada pasien Hepatitis B Kronik dinyatakan tidak normal. Selanjutnya untuk

menguji hubungan RNL dengan kadar serum DNA VHB pada pasien Hepatitis B

Kronik dilakukan menggunakan korelasi Rank Spearman karena kedua data tidak normal.

5.3.2 Analisis Hubungan RNL dengan Kadar Serum DNA VHB

Analisis hubungan RNL dengan kadar serum DNA VHB pada pasien Hepatitis

B Kronik dilakukan menggunakan korelasi Rank Spearman dengan hipotesis berikut

ini :

H0 : Tidak ada hubungan yang signifikan RNL dengan kadar serum DNA VHB pada pasien Hepatitis B Kronik

H1 : Ada hubungan yang signifikan RNL dengan kadar serum DNA VHB pada pasien Hepatitis B Kronik

Kriteria pengujian menyebutkan apabila probabilitas \leq *level of significance* ($\alpha = 5\%$) maka H0 ditolak, sehingga dapat dinyatakan bahwa ada hubungan yang signifikan RNL dengan kadar serum DNA VHB pada pasien Hepatitis B Kronik.

Hasil analisis hubungan RNL dengan kadar serum DNA VHB pada pasien

Hepatitis B Kronik dapat dilihat melalui tabel berikut :

Tabel 5.4 Analisis Hubungan RNL dan Kadar Serum DNA VHB

Koefisien Korelasi	Probabilitas
0.06	0.51

Tabel di atas menginformasikan bahwa pengujian hubungan RNL dengan kadar serum DNA VHB pada pasien Hepatitis B Kronik menghasilkan probabilitas sebesar

0.51. Hal ini dapat diketahui bahwa probabilitas $> \alpha$ (5%), sehingga H_0 diterima.

Oleh karena itu, dapat dinyatakan bahwa tidak ada hubungan yang signifikan RNL dengan kadar serum DNA VHB pada pasien Hepatitis B Kronik.

Koefisien korelasi sebesar 0.06 menunjukkan bahwa ada hubungan yang positif (searah) dan sangat lemah. Hal ini berarti semakin tinggi RNL maka kadar serum DNA VHB pada pasien Hepatitis B Kronik juga semakin tinggi, begitu juga sebaliknya semakin rendah RNL maka kadar serum DNA VHB pada pasien Hepatitis B Kronik akan semakin rendah.

5.4 Uji Hubungan RPL dengan Kadar Serum DNA VHB pada Pasien Hepatitis B Kronik

5.4.1 Uji Normalitas Data

Pengujian kenormalan data RPL dan kadar serum DNA VHB pada pasien Hepatitis B Kronik dimaksudkan untuk mengetahui normal tidaknya data RPL dan kadar serum DNA VHB pada pasien Hepatitis B Kronik. Pengujian kenormalan data dilakukan menggunakan *Kolmogrov Smirnov*, dengan kriteria apabila nilai probabilitas $> \text{level of significance}$ ($\alpha = 5\%$) maka data tersebut dinyatakan normal. Hasil



pengujian normalitas data RPL dan kadar serum DNA VHB pada pasien Hepatitis B

Kronik dapat dilihat melalui tabel berikut :

Tabel 5.5 Uji Normalitas Data RPL dan Kadar Serum DNA VHB

	RPL	Kadar serum DNA VHB
<i>Kolmogorov- Smirnov</i>	0.10	0.30
Probabilitas	0.01	0.00

Berdasarkan tabel di atas dapat diketahui bahwa pengujian normalitas data RPL dan kadar serum DNA VHB pada pasien Hepatitis B Kronik menghasilkan statistik

Kolmogrov Smirnov masing-masing sebesar 0.10 dan 0.30 dengan probabilitas sebesar 0.010 dan 0.00. Hal ini dapat diketahui bahwa pengujian normalitas data RPL menghasilkan probabilitas < alpha (5%), sehingga data RPL dinyatakan tidak normal.

Sementara pengujian normalitas data kadar serum DNA VHB pada pasien Hepatitis B Kronik menghasilkan probabilitas < alpha (5%), sehingga data kadar serum DNA VHB pada pasien Hepatitis B Kronik dinyatakan tidak normal. Selanjutnya untuk menguji hubungan RPL dengan kadar serum DNA VHB pada pasien Hepatitis B Kronik dilakukan menggunakan korelasi Rank Spearman karena kedua data tidak normal.

5.4.2 Analisis Hubungan RPL dengan Kadar Serum DNA VHB

Analisis hubungan RPL dengan kadar serum DNA VHB pada pasien Hepatitis

B Kronik dilakukan menggunakan korelasi Rank Spearman dengan hipotesis berikut ini :

H0 : Tidak ada hubungan yang signifikan RPL dengan kadar serum DNA VHB pada pasien Hepatitis B Kronik



H1 : Ada hubungan yang signifikan RPL dengan kadar serum DNA VHB pada pasien Hepatitis B Kronik

Kriteria pengujian menyebutkan apabila probabilitas \leq *level of significance* (alpha = 5%) maka H0 ditolak, sehingga dapat dinyatakan bahwa ada hubungan yang signifikan RPL dengan kadar serum DNA VHB pada pasien Hepatitis B Kronik.

Hasil analisis hubungan RPL dengan kadar serum DNA VHB pada pasien Hepatitis B Kronik dapat dilihat melalui tabel berikut :

Tabel 5.6 Analisis Hubungan RPL dan Kadar Serum DNA VHB

Koefisien Korelasi	Probabilitas
0.19	0.04

Tabel di atas menginformasikan bahwa pengujian hubungan RPL dengan kadar serum DNA VHB pada pasien Hepatitis B Kronik menghasilkan probabilitas sebesar 0.04. Hal ini dapat diketahui bahwa probabilitas $<$ alpha (5%), sehingga H0 ditolak.

Oleh karena itu, dapat dinyatakan bahwa ada hubungan yang signifikan RPL dengan kadar serum DNA VHB pada pasien Hepatitis B Kronik.

Koefisien korelasi sebesar 0.19 menunjukkan bahwa ada hubungan yang positif (searah) dan sangat lemah. Hal ini berarti semakin tinggi RPL maka kadar serum DNA VHB pada pasien Hepatitis B Kronik juga semakin tinggi, begitu juga sebaliknya semakin rendah RPL maka kadar serum DNA VHB pada pasien Hepatitis B Kronik akan semakin rendah.



BAB VI

PEMBAHASAN

Penelitian ini bertujuan untuk mencari tahu apakah ada hubungan antara RNL, RPL, dan kadar serum DNA VHB pada pasien hepatitis B kronik yang dirawat di Rumah Sakit Saiful Anwar, Kota Malang sebagai subyek pilihan untuk dapat dimanfaatkan sebagai salah satu pertimbangan pemeriksaan diagnosis atau bahkan untuk monitoring hasil terapi pada penderita hepatitis B kronik.

Penelitian ini menggunakan data penderita hepatitis B kronik di RSSA, Malang yang berkaitan dengan RNL, RPL, dan kadar serum DNA VHB. Data-data yang lengkap diambil dan disajikan dalam bentuk *Dummy Table* dan seterusnya dikaji hubungannya antara RNL, RPL, dan kadar serum DNA VHB. Data-data dasar seperti usia dan kelamin ditabulasi.

1.1 Analisi Karakteristik Subyek Penelitian

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 dapat disebabkan karena laki-laki cenderung memiliki lebih banyak faktor risiko untuk terinfeksi virus hepatitis B dibandingkan perempuan. Hal ini 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 agama (Khan *et al.*, 2011).

Perempuan cenderung lebih tidak mudah terinfeksi dibandingkan laki-laki. Hal ini dikarenakan imunitas pada perempuan cenderung lebih kebal dibandingkan laki-laki, dimana banyak faktor dalam tubuh perempuan yang dapat menunjang imunitas tubuh. Hal ini sesuai dengan penelitian di Austria. Laki-laki lebih rentan terpapar dan terinfeksi yang disebabkan oleh virus, bakteri, parasit, dan jamur. Hal ini sangat mungkin disebabkan oleh perilaku sosial ekonomi mereka yang lebih tinggi akan paparan patogen seperti selama kegiatan pertanian atau pekerjaan. Mereka secara signifikan lebih cenderung tertular penyakit yang ditularkan melalui lingkungan dan vektor seperti rabies. Meskipun pada tingkat paparan yang sebanding, laki-laki menunjukkan tingkat kejadian infeksi hepatitis A yang lebih tinggi (1,4 kali lipat). Selain itu, testosteron memberikan efek penekan kekebalan sehingga cenderung dapat rentan terserang infeksi atau bahkan dapat memperparah suatu infeksi (Giefing-Kröll *et al.*, 2015). Hal ini juga didukung oleh penelitian di Itali, dimana penderita KSH yang berhubungan dengan infeksi VHB cenderung lebih tinggi pada laki-laki dibandingkan perempuan. Hal ini dikarenakan peranan hormon seks laki-laki yaitu androgen dan perempuan yaitu estrogen memiliki peran yang berbeda dalam perkembangan penyakit. Estrogen lebih memiliki peranan untuk menekan perkembangan penyakit HBK menjadi KSH. Sedangkan hormone androgen dan testosteron pada laki-laki

cenderung mendukung perkembangan penyakit HBK menjadi KSH dengan cara mempertahankan kadar serum HBsAg dalam tubuh (Montella *et al.*, 2015). Dan dalam beberapa penelitian menunjukkan bahwa estrogen dan progesteron, meningkatkan perekrutan neutrofil dari sumsum tulang, serta menunda apoptosis sehingga meningkatkan kekebalan tubuh pada perempuan (Lee *et al.*, 2018). Sehingga dapat dikatakan laki-laki cenderung lebih rentan terhadap penyakit infeksi dibandingkan perempuan.

Berdasarkan karakteristik data dasar sampel, didapatkan bahwa sebagian besar penderita hepatitis B kronik di RSSA Malang pada kelompok usia 50-59 tahun, yaitu sebesar 17%. Hal ini sesuai berdasarkan riskesdas 2013, dimana proporsi HBsAg positif penduduk Indonesia terbanyak pada kelompok usia 40-44 tahun dan 50-59 tahun sebesar 8,3% dan 8,1% (PPHI, 2017). 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 HBK yang berkembang menjadi KSH 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 KSH (Montella *et al.*, 2015). Hal ini juga didukung oleh Giefing-Kröll, dimana pria maupun wanita pada usia lanjut menunjukkan penurunan kemampuan untuk memasang respons antibodi yang tepat terutama terhadap antigen baru. Hal ini disebabkan terjadinya perubahan hormonal pada usia lanjut baik pria maupun wanita, terutama hormon gonad. Saat wanita

menopause, produksi estradiol di ovarium berhenti. Setelah itu, hanya kadar basal progesteron yang disintesis oleh kelenjar adrenal. Pada wanita usia lanjut, kadar dehydroepiandrosterone (DHEA) dan testosteron menurun, namun kadar hormon perangsang folikel (FSH) dan hormon luteinizing (LH) meningkat dari dekade ke-4 dan seterusnya. Pada pria, ada penurunan lebih lambat namun stabil dalam kadar testosteron dari dekade ke-2 hingga ke-8 dari kehidupan mereka yang tidak menunjukkan titik balik yang jelas. Dan Giefing-Kröll juga menjelaskan bahwa hormon-hormon gonad tersebut dapat mempengaruhi sistem imunitas manusia yaitu pada sel-sel imun adaptif dan sel imun bawaan (Giefing-Kröll *et al.*, 2015).

Dalam studi lain menunjukkan bahwa hematopoiesis berubah pada tingkat estrogen yang berbeda selama menopause. Sehingga terdapat penurunan jumlah neutrofil yang signifikan pada wanita yang lebih tua dari 40 tahun. Penurunan jumlah neutrofil dapat mengakibatkan penurunan kekebalan tubuh yang berujung mudahnya terserang infeksi (Lee *et al.*, 2018). Sehingga pada usia lansia cenderung lebih mudah terserang infeksi.

1.2 Hubungan antara RNL dengan Kadar Serum DNA VHB

Hasil pengujian *Rank Spearman* untuk mengkaji hubungan RNL dengan kadar serum DNA VHB didapatkan bahwa tidak ada hubungan yang signifikan antara RNL dengan kadar serum DNA VHB. Koefisien korelasi antara RNL dengan kadar serum DNA VHB bernilai positif 0.06, menunjukkan bahwa terdapat pengaruh positif dan sangat lemah antara RNL dengan kadar serum DNA VHB, dimana semakin besar RNL maka semakin besar pula kadar serum DNA VHB, meskipun tidak signifikan.

Berdasarkan 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 ($r = -0,12$, $P = 0,13$) atau serum HBeAg ($r = -0,14$, $P = 0,07$). Hal ini bisa dikarenakan homeostasis 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. Selain itu, pengukuran RNL kuantitatif titik tunggal terbukti kurang akurat untuk membedakan antara pasien dengan sirosis hepatitis terkompensasi VHB dan karier aktif VHB dengan sensitivitas (20,6%) dan spesifisitas (88%) (Zhao *et al.*, 2017). Namun, neutrofil dapat secara aktif direkrut selama fase akut dan bertindak sebagai penanda keparahan penyakit dan peradangan jaringan sehingga pada HBK dengan kondisi eksaserbasi akut dapat meningkatkan jumlah neutrofil yang direkrut sehingga dapat mempengaruhi nilai RNL. Hal ini sesuai dengan penelitian yang dilakukan oleh Puri, dimana eksaserbasi akut pada HBK terjadi perburukan kondisi akibat peningkatan respon inflamasi secara tiba-tiba dan aktifnya replikasi dari virus. Peningkatan respon inflamasi ini melibatkan respon imun bawaan (salah satunya neutrofil) dan respon imun adaptif (sel limfosit) dengan tujuan untuk melawan dan menekan replikasi virus. Akibatnya jumlah neutrofil dan limfosit dapat meningkat dalam kondisi ini sehingga mempengaruhi nilai RNL (Puri, 2013). Sehingga RNL lebih cocok untuk melihat progresifitas fase akut penyakit hepatitis B atau keparahan dari hepatitis B kronik (sirosis hepatitis) 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 ($r: +0,04$, $p: 0,56$). Dan pada hasil penelitiannya didapatkan RNL dapat digunakan untuk memprediksi fibrosis pada pasien HBK. Terutama pada pasien sirosis hati dengan *viral load* rendah karena fibrosis berat dan berkurangnya jumlah hepatosit (Yesil *et al.*, 2013). Sehingga RNL juga cocok untuk mengukur progresifitas dari fibrosis hati pada pasien HBK dengan sirosis hati.

1.3 Hubungan antara RPL dengan Kadar Serum DNA VHB

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. Koefisien korelasi antara RPL dengan kadar serum DNA VHB bernilai positif 0.19, menunjukkan bahwa terdapat pengaruh positif dan sangat lemah antara RPL dengan kadar serum DNA VHB, dimana semakin besar RPL maka semakin besar pula kadar serum DNA VHB.

Zhao dan peneliti asal China lainnya mengatakan bahwa didapatkan bahwa adanya korelasi signifikan yang diamati antara RPL dan kadar serum DNA VHB ($r = 0,26$, $P < 0,001$) dan serum HBeAg ($r = 0,24$, $P = 0,002$) 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 hepatitis 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%) (Zhao *et*

et al., 2017). 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 KSH akibat infeksi VHB. Shen juga menjelaskan bahwa peningkatan indek inflamasi berbasis platelet menunjukkan prognosis yang buruk pada penyakit KSH pada pasien infeksi VHB (Shen *et al.*, 2014). 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 B (Marugán & Garzóno, 2009). Sehingga secara tidak langsung RPL memiliki hubungan dengan penyakit HBK.

Penelitian sebelumnya telah menemukan peranan platelet pada kerusakan hati akibat infeksi hepatitis B. Dimana platelet memiliki peranan untuk mengakumulasi sel limfosit T spesifik VHB ke lokasi peradangan. Hal ini menyebabkan semakin tinggi platelet yang teraktivasi akibat respon inflamasi maka semakin tinggi juga sel limfosit T yang terakumulasi menuju pusat peradangan begitu juga sebaliknya. Sel limfosit T ini teraktivasi sebagai respon imun adaptif untuk melawan VHB dan mengeliminasi sel hati yang terinfeksi VHB. Sehingga platelet mempengaruhi nekroinflamasi hati pada penyakit HBK karena semakin tinggi jumlah platelet yang teraktivasi semakin banyak sel hati yang mati (Aiolfi & Sitia, 2015).

1.4 Keterbatasan Penelitian

Dalam pelaksanaan penelitian ini, masih terdapat beberapa keterbatasan yang dapat mempengaruhi hasil penelitian. Keterbatasan tersebut antara lain:

1. Keterbatasan data mengenai riwayat merokok pasien sehingga memungkinkan dapat mempengaruhi nilai RNL dan RPL terhadap DNA VHB khususnya pada penyakit HBK.

2. Keterbatasan jumlah sampel dikarenakan penelitian ini hanya mengambil sampel dari pasien HBK saja tanpa disertai dengan pasien HBK dengan sirosis hati sehingga tidak bisa mengambil data dalam periode waktu yang singkat (1 tahun).

3. Keterbatasan pengambilan data di waktu yang sama karena beberapa sampel yang diambil ada jeda waktu antara pemeriksaan DNA VHB dan pemeriksaan darah lengkap dimana pada jeda waktu tersebut pasien mendapatkan terapi setidaknya dalam waktu 1 bulan sehingga memungkinkan dapat mempengaruhi nilai RNL dan RPL pada penyakit HBK.

BAB VII

KESIMPULAN

7.1 Kesimpulan

Dari hasil penelitian yang dilakukan dapat disimpulkan bahwa:

- 7.1.1. Nilai RNL tidak memiliki hubungan yang signifikan dengan kadar serum DNA VHB pada pasien hepatitis B kronik.
- 7.1.2. Nilai RPL memiliki hubungan yang signifikan dengan kadar serum DNA VHB pada pasien hepatitis B kronik.

7.2 Saran

Saran yang dapat diberikan berdasarkan hasil penelitian ini, antara lain:

1. Bagi peneliti selanjutnya, agar dapat melakukan pengumpulan sampel lebih banyak, mencatat semua faktor risiko pasien, dan mencatat pemeriksaan darah lengkap dan DNA VHB pada waktu yang sama agar pada saat dilakukan uji statistika diharapkan didapatkan hasil yang signifikan.
2. Perlu diadakan penelitian lanjutan mengenai faktor-faktor yang menyebabkan terjadinya peningkatan dan penurunan nilai RNL dan RPL pada penyakit infeksi terutama infeksi Hepatitis B
3. Dapat diadakan penelitian lanjutan mengenai RNL dan RPL pada penyakit HBK sebelum dan setelah terapi atau dapat dikaitkan dengan derajat fibrosis hepar.
4. Dapat diadakan penelitian lanjutan mengenai RNL dan RPL pada penyakit HBK dengan komplikasi Sirosis Hepatis.

DAFTAR PUSTAKA

- Aiolfi, R. and Sitia, G. (2015). *Chronic hepatitis B: role of anti-platelet therapy in inflammation control*. *Cellular & Molecular Immunology*, 12(3), pp.264-268.
- Akpek, M., Kaya, M., Lam, Y., Sahin, O., Elcik, D., Celik, T., Ergin, A. and Gibson, C. (2012). *Relation of Neutrophil/Lymphocyte Ratio to Coronary Flow to In-Hospital Major Adverse Cardiac Events in Patients With ST-Elevated Myocardial Infarction Undergoing Primary Coronary Intervention*. *The American Journal of Cardiology*, 110(5), pp.621-627.
- AMN Healthcare Education. (2013). *Hepatitis B: Pathophysiology, Protection, and Patient*.
- Asano, Y., Kashiwagi, S., Onoda, N., Noda, S., Kawajiri, H., Takashima, T., Ohsawa, M., Kitagawa, S. and Hirakawa, K. (2016). *Platelet-Lymphocyte Ratio as a Useful Predictor of the Therapeutic Effect of Neoadjuvant Chemotherapy in Breast Cancer*. *PLOS ONE*, 11(7), p.e0153459.
- Blann, A. and Dunmore, S. (2011). *Arterial and Venous Thrombosis in Cancer Patients*. *Cardiology Research and Practice*, 2011, pp.1-11.
- Busca, A., & Kumar, A. (2014). *Innate immune responses in hepatitis B virus (HBV) infection*. *Virology Journal*, 11(1), 22. doi:10.1186/1743-422x-11-22
- Cahyono, S. B. (2010). *Hepatitis B*. Yogyakarta: KANISIUS.
- Chittawar, S., Khandare, S., Nahar, N., Dubey, T. and Qureshi, Z. (2017). *Study of neutrophil-lymphocyte ratio as novel marker for diabetic nephropathy in type 2 diabetes*. *Indian Journal of Endocrinology and Metabolism*, 21(3), p.387.
- Christensen, R., Baer, V., Gordon, P., Henry, E., Whitaker, C., Andres, R. and Bennett, S. (2012). *Reference Ranges for Lymphocyte Counts of Neonates: Associations Between Abnormal Counts and Outcomes*. *PEDIATRICS*, 129(5), pp.e1165-e1172.
- Dahlan, MS. (2009). *Besar Sampel dan Cara Pengambilan Sampel dalam Penelitian Kedokteran dan Kesehatan Edisi 3*. Jakarta: Salemba Medika.
- Forget, P., Khalifa, C., Defour, J., Latinne, D., Van Pel, M. and De Kock, M. (2017). *What is the normal value of the neutrophil-to-lymphocyte ratio?*. *BMC Research Notes*, 10(1).
- Friedman, S. (2008). *Mechanisms of Hepatic Fibrogenesis*. *Gastroenterology*, 134(6), pp.1655-1669.

Ghaziani, T. (2014). *Hepatitis B and liver transplantation: Molecular and clinical features that influence recurrence and outcome*. *World Journal of Gastroenterology*, 20(39), p.14142.

Giefing-Kröll, C., Berger, P., Lepperdinger, G., & Grubeck-Loebenstien, B. (2015). *How sex and age affect immune responses, susceptibility to infections, and response to vaccination*. *Aging Cell*, 14(3), 309–321. doi:10.1111/ace.12326

Hartono, B., Pontoh, V. S., & Merung, M. A. (2015). *Penilaian Jumlah Neutrofil, Limfosit dan Trombosit, Kadar Protein Reaktif C, Kadar Albumin, Rasio Neutrofil Limfosit, Kadar Trombosit Limfosit Sebelum dan Setelah Terapi Pada Karsinoma Payudara*. *Jurnal Biomedik*, Volume 7(3), pp.163-170.

Kementerian Kesehatan Republik Indonesia. (2011). *Pedoman Interpretasi Data Klinik*. Direktorat Bina Pelayanan Kefarmasian. Jakarta.

Kementerian Kesehatan Republik Indonesia. (2013). *Hasil riset kesehatan dasar (Riskesdas) 2013*. Badan Penelitian dan Pengembangan Kesehatan. Jakarta.

Khan, F., Shams, S., Qureshi, I., Israr, M., Khan, H., Sarwar, M. and Ilyas, M. (2011). *Hepatitis B virus infection among different sex and age groups in Pakistani Punjab*. *Virology Journal*, 8(1).

Krenn-Pilko, S., Langsenlehner, U., Thurner, E., Stojakovic, T., Pichler, M., Gerger, A., Kapp, K. and Langsenlehner, T. (2014). *The elevated preoperative platelet-to-lymphocyte ratio predicts poor prognosis in breast cancer patients*. *British Journal of Cancer*, 110(10), pp.2524-2530.

Kumar V, Fausto N, Aster J C. (2009). *Robbins and Cotran pathological basis of disease*, ed 8, Philadelphia, 2009, Saunders.

Lee, J., Kim, N., Na, S., Youn, Y. and Shin, C. (2018). *Reference values of neutrophil-lymphocyte ratio, lymphocyte-monocyte ratio, platelet-lymphocyte ratio, and mean platelet volume in healthy adults in South Korea*. *Medicine*, 97(26), p.e11138.

Marsden, J. (2014). *Mosby's Manual of Diagnostic and Laboratory Tests Pagana Kathleen and Pagana Timothy Mosby's Manual of Diagnostic and Laboratory Tests*. *Emergency Nurse*, 22(4), pp.13-13.

Marugán, R. and Garzón, S. (2009). *DNA-guided hepatitis B treatment, viral load is essential, but not sufficient*. *World Journal of Gastroenterology*, 15(4), p.423.

McCusker, C., Richard W. (2011). *Primary Immunodeficiency*. *Allergy, Asthma & clinical immunology*, 7(Suppl 1): S11. doi:10.1186/1710-1492-7-S1-S11

Montella, M., D'Arena, G., Crispo, A., Capunzo, M., Nocerino, F., Grimaldi, M., ... Giudice, A. (2015). *Role of Sex Hormones in the Development and*

Progression of Hepatitis B Virus-Associated Hepatocellular Carcinoma. International Journal of Endocrinology, 2015, 1–9. doi:10.1155/2015/854530

Nader, N.D., Farid, S.D., Besa, E.C. (2015). *Neutrophilia*. Updated Dec 29, 2015. Available at:<http://emedicine.medscape.com/article/208576-overview#a2>. Diakses pada 29 September 2018.

Oh, J., Choi, M., Park, H., Lee, C., Lee, J., Chong, S. and Oh, D. (2014). *Preoperative Thrombocytosis Is an Independent Poor Prognostic Factor in Patients with Epithelial Ovarian Cancer*. *Clinical & Experimental Thrombosis and Hemostasis*, 1(1), pp.17-21.

Persatuan Peneliti Hati Indonesia. (2017). *Konsensus Nasional Penatalaksanaan Hepatitis B di Indonesia*. Jakarta: PPHI.

Puri, P. (2013). *Acute Exacerbation of Chronic Hepatitis B: The Dilemma of Differentiation from Acute Viral Hepatitis B*. *Journal of Clinical and Experimental Hepatology*, 3(4), 301–312. doi:10.1016/j.jceh.2013.08.014

Risniati Y, Tarigan LH, Tjitra E. (2011). *Leukopenia sebagai prediktor terjadinya sindrom syok dengue pada anak dengan demam berdarah dengue*. *Media Litbang Kesehatan*; 21: 97-101.

Rosales C, Demaux N, Lowell A C, Querol U E. (2016). *Neutrophils: Their Role in Innate and Adaptive Immunity*. Hindawi Publishing Corporation *Journal of Immunology Research* Volume 2016, Article ID 1469780, 2 pages <http://dx.doi.org/10.1155/2016/1469780>. Diakses pada 29 September 2018.

Sahin, A., Artas, H., Tunc, N., Yalniz, M. and Bahcecioglu, I. (2018). *Hematological Indices in Portal Hypertension: Cirrhosis versus Noncirrhotic Portal Hypertension*. *Journal of Clinical Medicine*, 7(8), p.196.

Setiati S, Alwi I, Sudoyo AW, Setiyohadi B, Syam AF. (2014). *Buku Ajar Ilmu Penyakit Dalam Jilid I*. VI. Jakarta: InternaPublishing.

Shen, S.-L., Fu, S.-J., Chen, B., Kuang, M., Li, S.-Q., Hua, Y.-P., ... Peng, B.-G. (2014). *Preoperative Aspartate Aminotransferase to Platelet Ratio is an Independent Prognostic Factor for Hepatitis B-Induced Hepatocellular Carcinoma After Hepatic Resection*. *Annals of Surgical Oncology*, 21(12), 3802–3809. doi:10.1245/s10434-014-3771-x

Soehnlein, O. (2012). *Multiple Roles for Neutrophils in Atherosclerosis*. *Circulation Research*, 110(6), pp.875-888.

Sudoyo AW, Setiyohadi B, Alwi I, Simadibrata M, Setiati S. (2009). *Buku Ajar Ilmu Penyakit Dalam Jilid II edisi V*. Jakarta: Interna Publishing.

World Health Organization. (2018). *Hepatitis B Fact*. <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/hepatitis-b>. Diakses pada 29 September 2018.

Wu, Y., Li, C., Zhao, J., Yang, L., Liu, F., Zheng, H., Wang, Z. and Xu, Y. (2016). *Neutrophil-to-lymphocyte and platelet-to-lymphocyte ratios predict chemotherapy outcomes and prognosis in patients with colorectal cancer and synchronous liver metastasis*. *World Journal of Surgical Oncology*, 14(1).

Yesil, A., Cosgun, S., Erdem, E., Kochan, K., Gunduz, F. and Gonen, C. (2013). *The relationship between fibrosis level and blood neutrophil to lymphocyte ratio in chronic HBV patients*. *Fibrosis and neutrophil to lymphocyte ratio*, pp.66-68.

Zarbock, A. (2009). *The role of platelets in acute lung injury (ALI)*. *Frontiers in Bioscience*, Volume(14), p.150.

Zhao, Z., Liu, J., Wang, J., Xie, T., Zhang, Q., Feng, S., Deng, H. and Zhong, B. (2017). *Platelet-to-lymphocyte ratio (PLR) and neutrophil-to-lymphocyte ratio (NLR) are associated with chronic hepatitis B virus (HBV) infection*. *International Immunopharmacology*, 51, pp.1-8.

