



Akurasi Diagnostik Fibrosis Hati Berdasarkan Rasio *Red Cell Distribution Width* (RDW) dan Jumlah Trombosit dibandingkan *Fibroscan* pada Penderita Hepatitis B Kronik

Frenky Jones, Juwita Sembiring, Lukman Hakim Zain
Divisi Gastroenterologi dan Hepatologi, Departemen Ilmu Penyakit Dalam
Fakultas Kedokteran Universitas Sumatera Utara, Medan, Indonesia

ABSTRAK

Hepatitis B kronik merupakan masalah global dan Indonesia termasuk negara yang memiliki prevalensi hepatitis B yang tinggi. Keterbatasan tindakan biopsi hati untuk mendiagnosis fibrosis hati karena invasif, membangkitkan penelitian metode non-invasif. Dilakukan penelitian uji diagnostik potong lintang untuk mengetahui akurasi rasio RDW terhadap jumlah trombosit untuk memprediksi derajat fibrosis hati penderita hepatitis B kronik. Terhadap subjek penelitian dilakukan pemeriksaan HBsAg, darah rutin, dan *fibroscan* di RSUP H. Adam Malik, Medan, sejak Januari 2015 sampai Maret 2015. Nilai rasio RDW terhadap trombosit dihitung dari hasil pemeriksaan darah rutin. Derajat fibrosis hati dinilai berdasarkan hasil *fibroscan* dari skala F0-F4. Prosedur analisis adalah ROC dan AUC. Dari 34 kasus, 20 orang (58,8%) termasuk kelompok fibrosis hati ringan-sedang ($F \leq 2$) dan 14 orang (41,2%) kelompok fibrosis berat ($F > 2$). Nilai akurasi sebesar 72,3 % (95% CI: 84,1% s/d 97%). Dengan nilai *cut off* 0,0591, didapatkan sensitivitas 71,4%, spesifisitas 60%, NPP 55,6%, NPN 75%, RKP 1,79, dan RKN 0,48. Simpulan: Rasio RDW terhadap jumlah trombosit mampu memprediksi derajat fibrosis hati penderita hepatitis B kronik dengan tingkat akurasi sedang (72,3%).

Kata kunci: *Fibroscan*, fibrosis hati, hepatitis B kronik, RDW, trombosit

ABSTRACT

Chronic hepatitis B is a global problem and Indonesia has a high prevalence of hepatitis B. Limitation of liver biopsy as an invasive method, initiates many studies on non invasive diagnosing method for liver fibrosis. The cross sectional study was conducted to determine the accuracy of RDW to Platelet Ratio (RPR) in predicting liver fibrosis degree in chronic hepatitis B. HBsAg, complete blood count, and *fibroscan* was examined in H. Adam Malik Hospital, Medan, from January - March, 2015. RPR was calculated. The degree of liver fibrosis assessed by *fibroscan* on a scale of F0-F4. The accuracy was evaluated by constructing ROC and the AUC. From 34 cases, 20 subjects (58,8%) in mild-moderate liver fibrosis ($F \leq 2$) and 14 subjects (41,2%) in severe liver fibrosis ($F > 2$). The accuracy is 72,3 % (95% CI : 84,1% - 97 %) with a cut off value 0,0591. Sensitivity 71,4%, specificity 60%, PPV 55,6%, NPV 75%, PPR is 1,79, and NPR is 0,48. Conclusion: RDW to platelet ratio can predict liver fibrosis grade in chronic hepatitis B with a moderate degree of accuracy (72,3%). **Frenky Jones, Juwita Sembiring, Lukman Hakim Zain. Diagnostic Accuracy of Liver Fibrosis based on Red Cell Distribution Width (RDW) to Platelet Ratio with Fibroscan in Chronic B Hepatitis**

Keywords: Chronic hepatitis B, *fibroscan*, liver fibrosis, platelet, RDW

PENDAHULUAN

Infeksi virus Hepatitis B kronik masih merupakan masalah kesehatan global; diperkirakan sekitar 350 juta orang di dunia terinfeksi virus ini. Indonesia termasuk negara dengan prevalensi hepatitis B tinggi; sekitar 9,4% penduduk Indonesia, atau sekitar 23 juta penduduk terinfeksi virus hepatitis B.^{1,2}

Pada hepatitis kronik terjadi proses destruksi progresif dan regenerasi parenkim hati yang

akan berkembang menjadi fibrosis, dapat berkembang menjadi sirosis hati dan berakhir dengan hepatoma. Fibrosis hati merupakan penyebab morbiditas dan mortalitas penyakit hepatitis kronik; diperlukan penentuan derajat fibrosis lebih dini untuk menentukan pengobatan yang tepat.

Biopsi hati merupakan 'gold standard' untuk mendiagnosis derajat fibrosis hati. Saat ini, banyak penelitian tentang fibrosis

hati yang menggunakan *fibroscan* sebagai alat diagnostik non-invasif yang dianggap memiliki akurasi tinggi, hampir menyamai biopsi hati dalam mendiagnosis fibrosis hati.

Kerusakan hati dapat mempengaruhi pembentukan trombopoietin yang dihasilkan oleh hepatosit. Kerusakan hati lanjut sering disertai hipersplenisme akibat komplikasi hipertensi portal dan terjadi sekuestrasi serta penghancuran trombosit dalam limpa.

HASIL PENELITIAN



Jumlah trombosit sering dipakai sebagai salah satu *biomarker* kerusakan hati. *Red cell Distribution Width* (RDW) dapat menjadi representasi defisiensi nutrisi (seperti: zat besi, vitamin B12, dan asam folat), depresi sumsum tulang, dan inflamasi kronik. Kondisi seperti ini sering didapatkan pada penderita penyakit hati.³⁻⁷ Peningkatan RDW secara signifikan sesuai dengan derajat kerusakan hati.⁸ Rasio RDW dan jumlah *platelet* dapat memprediksi fibrosis dan sirosis hati pada hepatitis B kronik secara signifikan dengan akurasi relatif tinggi, dan lebih superior dibandingkan metode non-invasif lain, seperti rasio *aspartate aminotransferase* (AST) dan *alanine aminotransferase* (ALT), indeks rasio *aspartate aminotransferase* (AST) dan trombosit, dan FIB-4.⁹

Penelitian ini menilai akurasi diagnostik derajat fibrosis hati pada penderita hepatitis B kronik di RSUP H. Adam Malik berdasarkan rasio *Red cell Distribution Width* (RDW) terhadap jumlah trombosit dibandingkan *fibroscan*.

METODE

Penelitian uji diagnostik dilakukan dengan cara potong lintang (*cross-sectional study*) pada penderita hepatitis B kronik berusia ≥ 18 tahun dengan HBsAg (+) ≥ 6 bulan yang dirawat di RSUP H. Adam Malik Medan sejak Januari 2015 sampai Maret 2015. *Ethical clearance* (izin penelitian) diperoleh dari Komite Etik Penelitian bidang Kesehatan Fakultas Kedokteran Universitas Sumatera Utara.

Kriteria eksklusi adalah pasien tidak bersedia diperiksa, ada koinfeksi HIV atau HCV, sirosis hati stadium dekompensata, hepatoma,

gagal jantung, demam berdarah dengue, purpura trombositopenia idiopatik, dan riwayat transfusi darah (≤ 4 bulan untuk yang mengandung eritrosit; ≤ 2 minggu untuk yang mengandung trombosit).

Pada subjek penelitian dilakukan anamnesis data identifikasi dan data penyakit, pemeriksaan tanda vital dan fisik, pemeriksaan laboratorium HbsAg, RDW dan trombosit, serta pemeriksaan *fibroscan*.

Akurasi rasio RDW terhadap jumlah trombosit untuk mendiagnosis fibrosis hati, dianalisis dengan *Area Under the Curve* (AUC) setelah didapat *cut off* nilai rasio RDW terhadap jumlah trombosit menggunakan kurva *Receiver Operating Characteristic* (ROC). Nilai diagnostik lain, yaitu sensitivitas, spesifisitas, *Positive Predictive Value* (PPV) dan *Negative Predictive Value* (NPV) ditentukan dengan prosedur kurva *Receiver Operating Characteristic* (ROC).

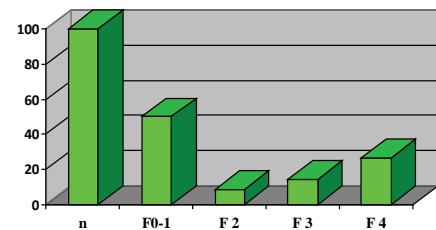
HASIL

Dari 51 orang penderita hepatitis B kronik, 34 orang memenuhi kriteria inklusi dan kriteria eksklusi. Responden laki-laki 23 orang (67,6%) dengan rerata umur subjek adalah 37,94 tahun. Hasil pemeriksaan rerata RDW 14,43%, rerata trombosit 208,68 ribu/mm³. Rasio RDW terhadap trombosit rerata 0,09. Pemeriksaan *fibroscan* rerata 12,72 kPa. Derajat fibrosis ringan – sedang (F ≤ 2) pada 20 orang (58,8%) dan fibrosis berat (F > 2) pada 14 orang (41,2%).

Dari 34 sampel, kelompok ringan-sedang terdiri dari 17 orang (50,0%) F 0-1 dan 3 orang (8,8 %) F2. Di kelompok berat, 5 orang (14,7 %) F3 dan 9 orang (26,5 %) F 4.

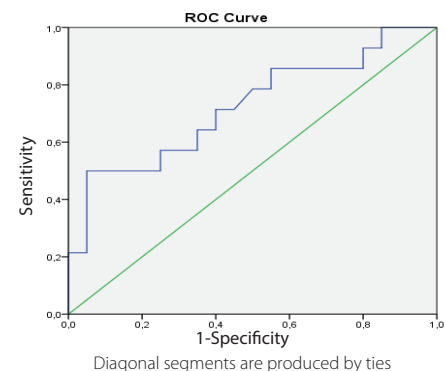
Tabel 1. Karakteristik subjek penelitian

Karakteristik Subjek		n = 34	
Jenis Kelamin, n (%)			
Laki-laki		23 (67,6)	
Perempuan		11 (32,4)	
Umur, rerata (SB), tahun		37,94 (12,44)	
RDW, rerata (SB), %		14,43 (2,68)	
Trombosit, rerata (SB), ribu/mm ³		208,68 (76,66)	
RDW/Trombosit, rerata (SB)		0,09(0,1)	
<i>Fibroscan</i> , rerata (SB), kPa		12,72 (13,38)	
Derajat Fibrosis Hati, n (%)			
F 0-1	Ringan-Sedang	17 (50,0)	20 (58,8)
F 2		3 (8,8)	
F 3	Berat	5 (14,7)	14 (41,2)
F 4		9 (26,5)	



Gambar 1. Diagram persentase derajat fibrosis hati

Analisis kurva ROC menghasilkan area di bawah kurva (AUC) ROC adalah 72,3% (95% CI: 84,1% s/d 97%). Rasio RDW/trombosit dalam studi ini memiliki kemampuan sedang untuk memprediksi derajat fibrosis (p=0,029 dengan AUC>70%).



Gambar 2. Kurva ROC dari rasio RDW/trombosit untuk memprediksi derajat fibrosis hati

Berdasarkan kurva sensitivitas dan spesifisitas (Gambar 3) diperoleh nilai *cut off* untuk rasio RDW/trombosit adalah 0,0591.

Dengan *cut off point* 0,0591, didapatkan nilai sensitivitas rasio RDW/trombosit adalah 71,4% dan spesifisitas 60%. Nilai prediksi positif (NPP) rasio RDW/trombosit sebesar 55,6% dan nilai prediksi negatif (NPN) adalah 75%. Sedangkan rasio kemungkinan positif adalah 1,79 dan rasio kemungkinan negatif adalah 0,48.

PEMBAHASAN

Beberapa model diagnostik fibrosis hati *non-invasive* pada penyakit hati kronik yang telah dipublikasikan, seperti *Fibro Index* dan FIB-4, lebih banyak diterapkan pada hepatitis C kronik dibandingkan hepatitis B kronik.^{10,11} Model diagnostik seperti AST/ALT rasio (AAR), *APRI score*, *Fibro test*, dan FIB-4 tersebut sudah diterapkan untuk memprediksi fibrosis hati, namun masih sulit dipraktikkan oleh para klinisi,¹² karena pemeriksaan beberapa *marker*



HASIL PENELITIAN

biokimia tidak sederhana atau perlu program komputer khusus untuk perhitungan model diagnostik.

Fibroscan sudah dianggap sebagai alat diagnostik yang mampu mengimbangi biopsi hati secara holistik dengan mempertimbangkan kelemahan yang biasa terjadi dalam pelaksanaan pemeriksaan fibrosis hati. Abdelmaksoud, dkk. mendapatkan kesamaan hasil pemeriksaan *fibroscan* dan biopsi hati pada hepatitis C kronik, terutama pada derajat fibrosis hati F 3.¹⁷

Pada fibrosis hati sering didapatkan kondisi trombositopenia. Berbagai kemungkinan penyebabnya, di antaranya sekustrasi dan penghancuran trombosit dalam limpa dan berkurangnya pembentukan trombopoietin akibat kerusakan hati.² Terdapat hubungan

derajat fibrosis hati pada hepatitis kronik dengan penurunan kadar trombopoietin dan jumlah trombosit.¹³ Juga didapatkan hubungan keparahan penyakit hati dengan menurunnya jumlah trombosit, terutama pada sirosis hati.¹⁴

Selain kondisi trombositopenia, juga sering didapatkan peningkatan *Red cell Distribution Width* (RDW). Lou, dkk. mendapatkan hasil peningkatan *Red cell Distribution Width* (RDW) yang signifikan pada penderita hepatitis B sesuai derajat keparahan penyakit hati.⁸ Xu, dkk. mendapat hasil bahwa *Red cell Distribution Width* (RDW) dapat digunakan untuk memprediksi fibrosis hati dan nekro-inflamasi pada pasien hepatitis B bila dikombinasi dengan *marker* biokimia lain.¹⁵ Huang, dkk. menyatakan bahwa *Red cell Distribution Width* (RDW) meningkat pada hepatitis B kronik

dan berpotensi sebagai salah satu indeks keparahan penyakit hepatitis B kronik.¹⁶ Untuk membuat model prediksi baru dengan komponen jumlah trombosit dan *Red cell Distribution Width* (RDW), Chen (2013) meneliti dengan komponen pemeriksaan laboratorium darah sederhana dan menggunakan rumus yang sederhana pula, disebut *RDW to Platelet Ratio* (RPR formula).⁹

$$\text{RDW to Platelet Ratio (RPR formula)} = \frac{\text{Red cell Distribution Width (RDW) (\%)}}{\text{Jumlah trombosit (10}^3\text{/mm}^3\text{)}}$$

RDW to Platelet Ratio (RPR formula) dibandingkan dengan pemeriksaan biopsi hati pada penyakit hepatitis B kronik, hasilnya signifikan memprediksi fibrosis hati pada pasien hepatitis B kronik;⁹ tingkat akurasi untuk fibrosis hati sebesar 82,5% dan untuk sirosis hati sebesar 88,4%; dengan Se 63,1%, Sp 85,5%, PPV 77,4%, dan NPV 74,7% untuk fibrosis hati dan Se 73,7%, Sp 93,0%, PPV 60,8%, dan NPV 96,0% untuk sirosis hati. Model prediktif ini mempunyai tingkat akurasi yang lebih besar dibandingkan AST/ALT rasio (AAR), *APRI score*, dan FIB-4.

Penelitian ini menggunakan formula yang sama,⁹ dilakukan analisis statistik untuk menentukan tingkat akurasinya dibandingkan dengan *fibroscan*.

Penelitian ini melibatkan 51 orang penderita hepatitis B kronik, 34 orang memenuhi kriteria inklusi dan eksklusi. Jumlah sampel terbatas karena alat diagnostik *fibroscan* di RSUP H. Adam Malik Medan rusak setelah penelitian berjalan beberapa bulan. Dilakukan pemeriksaan laboratorium darah sederhana *Red cell Distribution Width* (RDW) dan trombosit untuk menghitung RPR dengan formula:

$$\text{RPR} = \frac{\text{Red cell Distribution Width (RDW) (\%)}}{\text{Jumlah trombosit (10}^3\text{/mm}^3\text{)}}$$

Hasil perhitungan ini akan dibandingkan dengan hasil *fibroscan*.

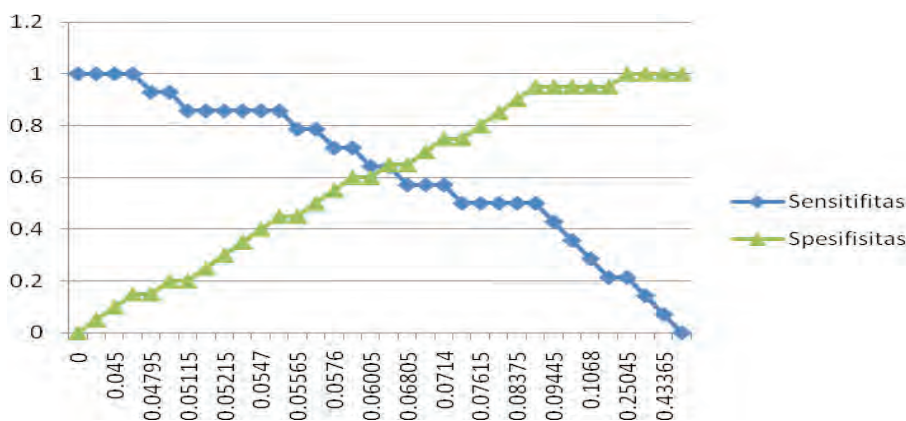
Perhitungan dengan prosedur ROC mendapatkan tingkat akurasi 72,3% (95% CI: 84,1% s/d 97%). Rasio RDW/Trombosit dalam penelitian ini memiliki kemampuan sedang untuk memprediksi derajat fibrosis ($p=0,029$ dengan $\text{AUC}>70\%$).¹⁶

Tabel 2. Tabel *Area Under Curve* rasio RDW/trombosit untuk memprediksi derajat fibrosis hati

Area Under the Curve				
Test Result Variable(s): RDW/Trombosit				
Area	Std. Error ^a	Asymptotic Sig. ^b	Asymptotic 95% Confidence Interval	
			Lower Bound	Upper Bound
,723	,092	,029	,543	,903

The test result variable(s): RDW/Trombosit has at least one tie between the positive actual state group and the negative actual state group. Statistics may be biased.

- a. Under the nonparametric assumption
- b. Null hypothesis: true area = 0.5



Gambar 3. Kurva sensitivitas dan spesifisitas Rasio RDW/trombosit terhadap derajat fibrosis hati

Tabel 3. Sensitivitas, spesifisitas, *positive* dan *negative predictive value* rasio RDW/trombosit terhadap derajat fibrosis

Guci Index	Group Derajat Fibrosis		Sn	Sp	NPP	NPN	RKP	RKN
	Berat	Ringan-Sedang						
≥ 0,0591	10	8	71,4%	60%	55,6%	75%	1,79	0,48
< 0,0591	4	12						

* GUCI : The Goteborg University Cirrhosis Index

HASIL PENELITIAN



Hasil penelitian ini memiliki tingkat akurasi sedang (AUC > 70 s/d 80%), lebih rendah dibandingkan penelitian sebelumnya yang tingkat akurasinya baik (AUC > 80 s/d 90%).⁹ Jumlah sampel merupakan kelemahan penelitian ini, sehingga diperlukan penelitian lebih lanjut dengan skala yang lebih besar.

Dengan *cut-off point* 0,0591 didapatkan nilai sensitivitas rasio RDW/trombosit 71,4% dan spesifisitas 60%. Nilai prediksi positif (NPP) rasio RDW/trombosit sebesar 55,6% dan nilai prediksi negatif (NPN) adalah 75%. Sedangkan rasio kemungkinan positif adalah 1,79 dan rasio kemungkinan negatif adalah 0,48.

Rasio RDW/Trombosit dengan tingkat akurasi sedang sebesar 72,3% belum dapat menggantikan *fibroskan* dan biopsi hati sebagai alat diagnostik baku untuk menentukan derajat fibrosis hati. Rasio RDW terhadap jumlah trombosit dapat bermanfaat dan dapat dipakai di daerah yang belum mempunyai fasilitas *fibroskan*, sebagai *screening* untuk prediksi penderita yang sudah mengalami fibrosis hati. Selain itu, bagi pasien yang sudah pernah menjalani pemeriksaan *fibroskan*, pemeriksaan rasio RDW terhadap jumlah trombosit dapat digunakan untuk pemantauan, sebelum pemeriksaan ulang *fibroskan* dapat dilakukan.

SIMPULAN

Rasio *Red cell Distribution Width* (RDW) terhadap jumlah trombosit (RPR = RDW to *Platelet Ratio*) merupakan model perhitungan prediksi derajat fibrosis hati pada penderita hepatitis B kronik dengan tingkat akurasi sedang (72,3%). Pada pasien yang belum dapat menjalani pemeriksaan *fibroskan*, rasio RDW terhadap jumlah trombosit dapat dipakai sebagai *screening* prediksi fibrosis hati pada penderita hepatitis B kronik, juga untuk memantau perkembangan penyakit penderita yang belum menjalani pemeriksaan *fibroskan*.

DAFTAR PUSTAKA :

1. Badan Penelitian dan Pengembangan Kesehatan. Jakarta: Riset kesehatan dasar 2007, Departemen Kesehatan, Republik Indonesia; 2008. p. 107-10.
2. Pradella P, Bonetto S, Turchetto S, Uxa L, Comar C, Zorat F, et al. Platelet production and destruction in liver cirrhosis. *J Hepatol.* 2011; 54: 894-900.
3. Grigorescu M. Noninvasive biochemical markers of liver fibrosis. *J Gastrointestin Liver Dis.* 2006; 15(2) :149-59.
4. Lee KG, Seo YS, An H, Um SH, Jung ES, Keum B, et al. Usefulness of non-invasive markers for predicting liver cirrhosis in patients with chronic hepatitis B. *J Gastroenterol Hepatol.* 2010; 25(1): 94-100.
5. Poynard T, Morra R, Ingiliz P, Imbert-Bismut F, Thabut D, Messous D, et al. Assessment of liver fibrosis: Noninvasive means. 2008; 14: 163-73.
6. Kim SU, Han KH, Ahn SA. Transient elastography in chronic hepatitis B: An Asian perspective. *World J Gastroenterol.* 2010;16(41): 5173-80.
7. de Ledinghen VD, Vergniol J. Transient elastography (FibroScan). *Gastroenterol Clin Biol.* 2008; 32(6 suppl 1): 58-66.
8. Lou YF, Wang MY, Mao WL. Clinical usefulness of measuring red blood cell distribution width in patients with hepatitis B. *PLoS ONE.* 2012; 7(5): 1-6.
9. Chen B, Ye B, Zhang J, Ying L, Chen Yet. RDW to platelet ratio: A novel noninvasive index for predicting hepatic fibrosis and cirrhosis in chronic hepatitis B. *PLoS ONE.* 2013; 8(7): 68780.
10. Koda M, Matunaga Y, Kawakami M, Kishimoto Y, Suou T, Murawati Y, et al. Fibro Index, a practical index for predicting significant fibrosis in patients with chronic hepatitis C. *Hepatology* 2007; 45: 297-306.
11. Vallet-Pichard A, Mallet V, Pol S. FIB-4: A simple, inexpensive, and accurate marker of fibrosis in HCV-infected patients. *Hepatology.* 2006; 44: 769-70.
12. Castera L. Non invasive methods to assess liver diseases in patients with hepatitis B or C. *Gastroenterology.* 2012; 142(6): 1293-302.
13. Sembiring J. Correlation between thrombopoietin serum level and liver fibrosis in chronic hepatitis patients. *The Indon J Gastroenterol, Hepatol, and Digestive Endoscopy.* 2010; 11:3.
14. Nwokediuko SC, Ibegbulam O. Quantitative platelet abnormalities in patients with Hepatitis B virus-related liver diseases. *Gastroenterol Res.* 2009; 2(6):344-9.
15. Xu WS, Qiu XM, Ou QS, Liu C, Lin JP, Chen HJ, et al. Red blood cell distribution width levels correlate with liver fibrosis and inflammation: A non invasive serum marker panel to predict the severity of fibrosis and inflammation in patients with hepatitis B. *China Med J.* 2015;94(10):612.
16. Huang R, Yang C, Wu K, Cao S, Liu Y, Su R, et al. Red cell distribution width as a potential index to assess the severity of hepatitis B virus related liver diseases. *Hepatology Res.* 2014; 44(14):464-70.
17. Abdelmaksoud AHK, Taha MES, Kassas ME, Mahdy RE, Mohamed GDE, Samy HA. Prospective comparison of transient elastography and liver biopsy for the assessment of fibrosis in chronic hepatitis C infection. *The Egyptian J Radiol Nuclear Med.* 2015; 46:293-7.