

BAB I

PENDAHULUAN

A. Latar Belakang

Infeksi virus hepatitis merupakan masalah kesehatan global bagi masyarakat negara berkembang di dunia termasuk di Indonesia. Prevalensi dan insiden hepatitis berdasarkan data *World Health Organization* (WHO) di Indonesia termasuk dalam endemik yang tinggi. Saat ini dikenal hepatitis virus A, B, C, D, E dan G, sesuai dengan virus penyebabnya (Arief, 2012).

Hepatitis merupakan peradangan atau inflamasi dan nekrosis jaringan hati yang dapat disebabkan oleh infeksi, obat-obatan, toksin, gangguan metabolik maupun kelainan autoimun. Infeksi virus merupakan penyebab terbanyak dari peradangan hati, berupa infeksi sistemik dengan target organ utama hati sehingga terjadi kerusakan berupa inflamasi dan nekrosis hepatosit serta infiltrasi perisinusoidal oleh sel mononuklear. Hepatitis virus memberi gejala klinis hampir sama, bervariasi mulai dari asimtomatis, bentuk klasik sampai hepatitis fulminan yang dapat menyebabkan kematian. Hepatitis A dan E sering muncul sebagai kejadian luar biasa, ditularkan secara *fecal oral* dan berhubungan dengan perilaku hidup bersih dan sehat, bersifat akut dan dapat sembuh dengan baik. Hepatitis B, C dan D ditularkan secara parenteral, dapat menjadi kronis dan sering menimbulkan komplikasi berupa sirosis dan kanker hati. Hepatitis virus G memberikan gejala ringan (Ganem, 2004; Arief, 2012).

Virus Hepatitis B (VHB) telah menginfeksi hampir 2 milyar orang di dunia, sekitar 240 juta orang mengidap hepatitis B kronik. Setiap tahunnya sebanyak 1,5 juta penduduk dunia meninggal karena penyakit hepatitis. Indonesia menempati peringkat ketiga penderita hepatitis terbanyak di dunia setelah India dan China yang diperkirakan mencapai 30 juta orang dan urutan kedua setelah Myanmar diantara negara-negara anggota WHO SEAR (*South East Asian Region*). Indonesia merupakan negara dengan endemisitas tinggi hepatitis B. Berdasarkan Profil Kesehatan Indonesia 2011, prevalensi infeksi hepatitis B di Jawa Tengah sebesar 2,15%. Hingga saat ini diperkirakan 28 juta penduduk Indonesia terinfeksi VHB dan virus hepatitis C (VHC), 14 juta diantaranya berpotensi untuk menjadi kronis, dan dari yang kronis tersebut 1,4 juta orang berpotensi untuk menderita kanker hati. Data pasien hepatitis infeksi B kronik di Rumah Sakit Umum Daerah Dr Moewardi (RSDM) pada tahun 2018 adalah 3425 orang (RSDM, 2018).

Beberapa penelitian mengenai hubungan infeksi hepatitis C dan penyakit kardiovaskular menyatakan adanya peningkatan risiko penyakit kardiovaskuler pada infeksi virus hepatitis C (Ambrosino, 2016; Petta 2016). Sedangkan pada infeksi VHB dalam hubungannya dengan kejadian kardiovaskuler penelitian jarang dan masih kontroversi. Infeksi VHB dikaitkan dengan beragam kerusakan hati termasuk *asymptomatic carriers*, hepatitis kronik, sirosis hati, dan karsinoma hepatoseluler (WHO, 2012; Kemenkes, 2014). Sebanyak 20% pasien dengan infeksi VHB mengalami gangguan ekstrahepatik seperti *polyarthralgia*, arthritis, kelainan kulit, glomerulonefritis, polimiositis, vaskulitis dan miokarditis. Protein dan asam nukleat VHB ditemukan pada

jaringan nonhepatik, dan pada suatu penelitian replikasi VHB ditemukan di jaringan endotel pada penyakit ekstrahepatik (Rong, 2007). Manifestasi ekstrahepatik dari infeksi VHB dapat disebabkan deposit dari kompleks imun, yang terdeposit pada dinding pembuluh darah dan akan mengaktifkan komplemen serta mencetuskan peradangan. Infeksi VHB dapat berkembang menjadi inflamasi sistemik yang dapat menyebabkan disfungsi endotel vaskuler. Hal ini akan menyebabkan perubahan *vascular tone*, produksi mediator serta protein permukaan, upregulasi fibrinolisis serta koagulasi, dan kelanjutannya bisa menjadi awal terjadinya aterosklerosis yang merupakan risiko *cardiovascular disease* (CVD). Beberapa penelitian kardiomiopati di Jepang ditemukan antibodi hepatitis B sebanyak 8,6% pada pasien *dilated cardiomyopathy* dan 14,6% pada pasien *hypertrophy cardiomyopathy* (Patwary *et al.*, 2012). Penelitian yang dilakukan oleh Demir (2012) menyatakan infeksi VHB berhubungan dengan disfungsi sistolik ventrikel kanan dan hipertensi pulmonal.

Komplikasi lanjut infeksi VHB kronik yaitu sirosis dengan munculnya kardiomiopati (Mocarzel *et al.*, 2017). Kardiomiopati sirosis merupakan komplikasi kardiovaskular sirosis hati (SH) yang jarang terdiagnosis karena biasanya sifatnya asimtomatik. Kriteria diagnosis kardiomiopati sirosis adalah disfungsi sistolik dan/atau disfungsi diastolik, yang disertai gambaran abnormal elektrofisiologi jantung dan peningkatan biomarker jantung. Penelitian Belay *et al* (2013) dan penelitian Shaikh *et al* (2011) menemukan masing-masing 51,1% dan 44,6% pasien sirosis mengalami kardiomiopati. Pada sirosis hepatitis, dapat terjadi hipertensi portal akibat kelainan intrahepatik, yang akan menyebabkan

hiperdinamik sirkulasi berupa peningkatan curah jantung serta penurunan tahanan vaskular sistemik dan tekanan darah arterial. Hal ini akan merangsang baroreseptor dan reseptor volume, sehingga mengaktifkan sistim Renin Angiotensin Aldosteron (RAA) dan sistim saraf simpatis, yang akan menyebabkan kegagalan kontraksi dan abnormalitas elektrofisiologis jantung, sehingga menimbulkan kardiomiopati sirosis (Mao,2013; Wiese, 2014).

Serum glutamate pyruvate transaminase (SGPT)/*alanine aminotransferase* (ALT) adalah enzim yang dapat digunakan sebagai marker kerusakan hepar, yang terdiri dari 496 asam amino, dan diatur oleh gen SGPT pada kromosom 8, terletak pada sitosol dari hepatosit (Liu, 2014). Penelitian oleh Asaduzzaman (2018) menemukan peningkatan SGPT sebanyak 39.4% pasien laki-laki dan 25% pasien wanita hepatitis B kronik. Hepatitis kronik persisten bisa didapatkan peningkatan SGPT 2-3 kali normal. Peningkatan SGPT dapat meningkat 5-10 kali di atas angka normal pada hepatitis B aktif. Hepatitis B kronik kadar SGPT dapat ditemukan meningkat pada fase imunoaktif dan fase reaktivasi (Schalm, 2009; Terreult, 2015).

Biomarker seperti *N-terminal-pro-B-type natriuretic peptide* (NT-proBNP) dan *brain natriuretic peptide* (BNP) serum diketahui memiliki peran penting dalam diagnosis dan tatalaksana sekaligus prognostik gagal jantung. Kedua *biomarker* ini merupakan kelompok peptida natriuretik yang disintesis dan disekresi miokardium ventrikel jantung. Stres dinding jantung berupa regangan dinding ventrikel (*cardiac wall stretching*) dan peningkatan tekanan pengisian (*filling pressure*) merupakan stimulus sekresi NT-proBNP dan BNP serum (Doust

et al., 2006; Kim dan Januzzi, 2011). Setelah disekresikan, proBNP terbagi menjadi 2 (dua) fraksi yaitu BNP yang merupakan bentuk aktif dan NT-proBNP tanpa aktivitas biologi. Pada individu sehat, kadar BNP dan NT-proBNP adalah sama, namun NT-proBNP memiliki waktu paruh lebih lama dibandingkan BNP yaitu 2 (dua) jam (Janda *et al.*, 2010).

Beberapa studi didapatkan peningkatan kadar NT-proBNP pada subjek penelitian dengan tanpa kelainan jantung, mengalami peningkatan risiko mortalitas dan morbiditas penyakit kardiovaskuler (Kistorp *et al.*, 2005). Beberapa penelitian telah dilakukan untuk melihat hubungan NT-proBNP pada hepatitis kronik, khususnya dalam mendeteksi dini kardiomiopati sirosis (Mao, 2013; Cavasi, 2014). Demir (2012) menyatakan terdapat gangguan sistolik ventrikel kanan ($p < 0,001$) dan hipertensi pulmonal ($p < 0,001$) pada pasien hepatitis B. Penelitian yang dilakukan Wang *et al.* (2011) menyatakan adanya peningkatan kadar NT-proBNP pada pasien yang terinfeksi VHB dan VHC dibanding kontrol ($p < 0,05$). Barciela *et al.* (2016) menemukan adanya peningkatan risiko penyakit kardiovaskuler melalui pemeriksaan *intima-media thickness* pada pasien hepatitis B kronis yang dibandingkan dengan grup kontrol ($p < 0,001$). Penelitian Cozma (2008) mengenai NT-proBNP dengan beberapa parameter fungsi hati pada hepatitis kronik untuk penilaian awal disfungsi diastolik menemukan kadar SGPT dan NT-proBNP lebih tinggi secara signifikan dibanding kontrol, namun tidak ditemukan korelasi pada SGPT.

B. Rumusan Masalah

Berdasarkan latar belakang tersebut, maka rumusan masalah dalam penelitian ini adalah :

1. Tingginya angka kejadian infeksi VHB kronik, dan setiap tahunnya sebanyak 1,5 juta penduduk dunia meninggal karena penyakit hepatitis.
2. *Serum glutamate pyruvate transaminase* dapat meningkat pada kerusakan hepatosit yang salah satunya disebabkan infeksi hepatitis B.
3. Salah satu manifestasi komplikasi ekstrahepatik dari infeksi VHB adalah penyakit kardiovaskuler.
4. Salah satu manifestasi dari sirosis hepatis yaitu terjadinya kardiomiopati sirosis.
5. NT-proBNP adalah *marker* kardiovaskuler yang akan disekresi oleh miokardium ventrikel, yang dipicu oleh stres dinding jantung berupa regangan dinding ventrikel (*cardiac wall stretching*) dan peningkatan tekanan pengisian (*filling pressure*)

Berdasarkan perumusan masalah di atas, maka pertanyaan penelitian apakah terdapat korelasi NT-proBNP dengan SGPT pada pasien hepatitis B kronik dengan sirosis hepatis?

C. Tujuan Penelitian

Untuk mengetahui korelasi NT-proBNP dengan SGPT pada pasien hepatitis B kronik dengan sirosis hepatis

D. Manfaat Penelitian

1. Manfaat teoritis

Dengan dilakukannya penelitian ini, diharapkan peneliti dapat memberikan informasi ilmiah kepada klinisi dan instansi mengenai korelasi NT ProBNP dengan SGPT pada pasien hepatitis B kronik dengan sirosis hepatis

2. Manfaat aplikatif

- a. Dalam bidang akademik dapat memberikan sumbangan ilmu pengetahuan mengenai kadar NT-proBNP dengan SGPT pada pasien hepatitis B kronik dengan sirosis hepatis
- b. Sebagai sumber informasi bagi klinisi dalam merencanakan tatalaksana dan terapi pada pasien hepatitis B kronik dengan sirosis hepatis
- c. Diharapkan digunakan untuk strategi pencegahan sekunder pada pasien hepatitis B kronik dengan sirosis hepatis

E. Keaslian Penelitian

Tabel 1. Keaslian Penelitian

No	Peneliti dan Judul Penelitian	Jumlah Subjek	Tujuan dan Hasil Penelitian
1	Kucukazman M. <i>et al.</i> 2012. <i>Elevation of B-Type Natriuretic Peptide Level in Asymptomatic Hepatitis B Virus-Positive is not Associated with Abnormalities of Cardiac Function (Med Princ Pract; 21 : 150-155)</i>	97	<ul style="list-style-type: none"> • Membandingkan kadar B-type natriuretic peptide (BNP) dan echocardiographic pada pasien hepatitis B dengan kontrol sehat. • Kadar BNP pasien hepatitis B lebih tinggi secara signifikan dibandingkan kadar kontrol yaitu 6,5 (<i>range</i> 0,5-85,2) ng/l dan 4,3 (<i>range</i> 0,5-18,3) ng/l dengan $p=0,039$.
2	Wang L. <i>et al.</i> 2011. <i>The Biomarker N-Terminal Pro-Brain Natriuretic Peptide and Liver Diseases (Clin Invest Med ;34(1) : E30-E37)</i>	867	<ul style="list-style-type: none"> • Membandingkan kadar NT-proBNP pasien hepatitis B dan hepatitis C dengan individu sehat • Kadar NT-proBNP pada pasien hepatitis B (mean 129,16 pg/ml) dan hepatitis C (mean 346,80 pg/ml) lebih tinggi secara signifikan dibandingkan grup kontrol, $p<0,05$
3	Cozma. <i>et al.</i> 2018. <i>NT-proBNP and Cardiovascular Dysfunction in Chronic Liver Disease (Journal of Hepatology; 64:S368)</i>	1 47	<ul style="list-style-type: none"> • Membandingkan kadar SGPT dan NT-proBNP pada pasien sirosis dan hepatitis kronis dengan individu sehat • Kadar SGPT (U/L) pada pasien hepatitis kronik (<i>mean</i> $114,51\pm 113,55$) dan sirosis hati (<i>mean</i> $104,31\pm 121,72$) lebih tinggi secara signifikan dibandingkan grup kontrol ($p<0,05$) • Kadar NT-proBNP (pg/mL) pada pasien hepatitis kronik (<i>mean</i> $142,44\pm 135,08$) dan sirosis hati (<i>mean</i> $423,04\pm 287,37$) lebih tinggi secara signifikan dibandingkan grup kontrol ($p<0,05$) • Tidak didapatkan korelasi antara SGPT dengan NT-proBNP ($p=0,361$) • Didapatkan korelasi NT-proBNP dengan protrombin ($p=0,013$, $r=0,546$)

Berdasarkan penelitian tersebut di atas sepengetahuan penulis, penelitian ini merupakan penelitian pertama yang dilakukan di Indonesia.

