

BAB IV

HASIL DAN PEMBAHASAN

A. Hasil

1. Validitas Uji Analitik

Validitas uji analitik dilakukan terlebih dahulu sebelum melakukan pemeriksaan sampel pada penelitian, tindakan ini dilakukan untuk melihat konsistensi hasil pengukuran atau kedekatan hasil beberapa kali pengukuran dengan bahan yang sama. Uji analitik pada penelitian ini yaitu uji presisi atau ketelitian sehari (*within day*) dan akurasi atau ketepatan.

a. Uji Presisi / Ketelitian

Uji presisi yaitu uji kedekatan beberapa pengukuran pada contoh bahan yang sama. Uji presisi meliputi uji sehari (*within day*) dan uji presisi hari ke hari (*day to day*). Uji presisi yang dilakukan pada penelitian ini adalah uji presisi sehari (*within day*) untuk pemeriksaan NT-proBNP dan uji presisi hari ke hari (*between day*) dengan menggunakan satu bahan uji kontrol untuk pemeriksaan SGPT. Hasil uji presisi sehari parameter pengukuran NT-proBNP dapat dilihat pada Tabel 3. Presisi diukur dengan rerata, SB dan KV. Rumus $SB = \sqrt{\sum d^2 / 2n}$, sedangkan rumus $KV = [(SB / \text{rerata}) \times 100\%]$.

Nilai *d* adalah selisih antara hasil pemeriksaan bahan kontrol dengan rerata, dan nilai *n* adalah jumlah sampel.

Tabel 3. Uji presisi pada NT-proBNP

Parameter pemeriksaan	Rerata	SB	KV (%)	KV Maks (%)
NT-proBNP (pg/ml)	1847	15,92	0,86	10

Keterangan: NT-proBNP=*N-terminal-pro-brain natriuretic peptide*, KV = koefisien variasi, SB=simpangan baku, pg=pikogram, ml=mililiter

Hasil uji presisi hari ke hari SGPT dapat lihat pada Tabel 4.

Tabel 4. Uji presisi SGPT dan SGOT

No	Parameter Pemeriksaan	Rerata	SB	KV (%)	KV (%) Maks
1	SGPT (U/L)	33,65	1,42	4,23	7
2	SGOT (U/L)	42,55	1,88	4,41	7

Keterangan: KV = koefisien variasi; SB = simpangan baku; SGPT=*serum glutamate pyruvate transaminase*; SGOT=*serum glutamic oxaloacetic transaminase*

Hasil uji presisi sehari dilakukan untuk kadar NT-proBNP didapatkan KV sebesar 0,86%. Hasil uji presisi hari ke hari SGPT dan SGOT sebesar 4,23% dan 4,41%. Hasil tersebut berada di bawah KV maksimum parameter yang telah ditentukan dari literatur. Hasil KV yang lebih kecil menunjukkan bahwa metode yang digunakan semakin teliti untuk pemeriksaan suatu parameter laboratorium (DEPKES, 2008).

b. Uji Akurasi / Ketepatan

Akurasi analitik adalah kedekatan hasil pemeriksaan dengan nilai sebenarnya yang telah ditentukan oleh metode standar. Penilaian

akurasi didapatkan dari hasil pengukuran bahan kontrol dan dihitung sebagai nilai bias (d%). Nilai d% dapat positif atau negatif, nilai positif menunjukkan nilai yang lebih tinggi dari seharusnya dan nilai negatif menunjukkan nilai yang lebih rendah dari seharusnya. Nilai aktual yaitu nilai sebenarnya dari bahan kontrol. Rumus $d\% = [(rerata-NA)/NA]$ (DEPKES, 2008).

Tabel 5 menunjukkan hasil uji akurasi parameter pemeriksaan SGPT dan SGOT masuk dalam rentang kontrol, dengan rentang nilai bias antara 0,04% sampai dengan 0,03%.

Tabel 5. Uji akurasi SGPT dan SGOT

Parameter pemeriksaan	Kadar parameter pemeriksaan/rujukan [rerata(rentang 2 SB)]	Hasil pengukuran	Simpulan	d%
SGPT (U/L)	[35,1(26,7-43,5)]	32	Masuk dalam rentang	0,04
SGOT (U/L)	[44,1(33,7-48,5)]	35	Masuk dalam rentang	0,03

Keterangan : d=nilai bias; SB=simpangan baku, U/L=unit/liter; SGPT=*serum glutamate pyruvate transaminase*; SGOT=*serum glutamic oxaloacetic transaminase*

2. Karakteristik Subjek Penelitian dan Uji Normalitas Data

Penelitian ini melibatkan 31 pasien penderita hepatitis B kronik tanpa SH dan 31 dengan SH yang didiagnosis oleh klinisi pada bulan Mei 2019 di Poliklinik Penyakit Dalam dan Rawat Inap Penyakit Dalam dalam sub bagian Gastroenterohepatologi. Pasien diukur tekanan darah, kemudian diambil sampel darah untuk pemeriksaan SGPT, SGOT, dan NT-proBNP. Karakteristik dasar subjek penelitian (Tabel 6),

menunjukkan nilai p bermakna ($p < 0,05$) yaitu pada umur, tekanan darah sistolik dan tekanan darah diastolik.

Tabel 6. Karakteristik dasar subjek penelitian

Variabel	Hepatitis B Kronik		p
	dengan SH (n=31)	Tanpa SH (n=31)	
Umur (tahun)	$55.68 \pm 8,28^b$	$44,58 \pm 13,28^b$	$<0,001$
Jenis Kelamin (%)			
Pria	27 (43,5%)	18 (29%)	
Wanita	4 (6,6%)	13 (20,9%)	
Tekanan darah (mm/Hg)			
SBP	$100 (90 - 130)^a$	$110 (100 - 130)^a$	0,001
DBP	$70 (60 - 80)^a$	$70 (70 - 80)^a$	0,012
HBeAg			
Reaktif	1 (3,22%)	6 (19,35%)	
Non Reaktif	30 (96,78%)	25 (80,65%)	
HBV DNA			
Terdeteksi	24 (77,42%)	26 (83,87%)	
(IU/ml)	$1,26 \times 10^6 \pm 5,41 \times 10^{6b}$	$3,95 \times 10^7 \pm 1,86 \times 10^{8b}$	0,059
Tidak Terdeteksi	7 (22,58%)	5 (16,13%)	
SGOT (U/L)	$59,16 \pm 32,47^b$	$38 (14 - 293)^a$	0,248

Keterangan : a.Uji data tidak normal [media(min-maks)], uji beda dengan *Mann Whitney*; b.Uji data normal (mean \pm SD), uji beda dengan *Independent sample T tes*; nilai p bermakna jika $p < 0,05$; SH=sirosis hepatis; SBP=systolic blood pressure; DBP=dyastolic blood pressure; mm=milimeter; Hg=hyrargyrum; HBeAg=HBe antigen; HBV DNA=Hepatitis B virus deoxyribo nucleic acid; SGOT=serum glutamic oxaloacetic transaminase, IU=international unit; ml=mililiter; U=unit

Rerata umur $44,58 \pm 13,28$ tahun untuk pasien hepatitis B kronik tanpa SH dan $55,68 \pm 8,28$ tahun pada pasien dengan SH ($p < 0,001$). Median (min-maks) tekanan darah sistolik untuk pasien hepatitis B kronik tanpa SH $110 (100 - 130)$ mmHg dan $100 (90-130)$ mmHg pada pasien dengan SH ($p = 0,001$), serta tekanan darah diastolik untuk pasien hepatitis B kronik tanpa SH $70 (70 - 80)$ mmHg dan $70 (60-80)$ mmHg pada pasien dengan SH ($p = 0,012$).

Subjek penelitian terdiri dari laki-laki 18 subjek (29%) dan perempuan 13 subjek (20,9%) untuk pasien hepatitis B kronik tanpa SH. Subjek dengan SH, laki-laki 27 (43,5%) dan perempuan 4 (6,6%). Pemeriksaan HBeAg reaktif didapatkan 6 subjek (19,35%) dan HBeAg

non reaktif 25 (80,6%) pada pasien tanpa SH, sedangkan dengan SH pemeriksaan HBeAg reaktif didapatkan 1 subjek (3,22%) dan non reaktif 30 (96,78%). Rerata HBV DNA pada pasien hepatitis B kronik dan sirosis tidak berbeda jauh ($3,95 \times 10^7 \pm 1,86 \times 10^8$ IU/ml; $1,26 \times 10^6 \pm 5,41 \times 10^6$ IU/ml, dengan $p > 0,05$). Rerata kadar SGOT pada pasien hepatitis B kronik tanpa SH 38 (14 - 398) U/L dan dengan SH $59,16 \pm 32,47$ U/L. Nilai p tidak bermakna pada variabel HBV DNA ($p = 0,059$) dan SGOT ($p = 0,248$).

Tabel 7. Rerata variabel penelitian

Variabel	Hepatitis B Kronik		p
	dengan SH (n=31)	tanpa SH (n=31)	
SGPT (U/L)	$40,48 \pm 24,84^b$	$91,65 \pm 137,22^b$	0,784
NT-proBNP (pg/ml)	1937 (1717 – 12672) ^a	1930 (1500 – 10372) ^a	0,205

Keterangan : a. Uji data tidak normal [media(min-maks)], uji beda dengan *Mann Whitney*; b. Uji data normal ($\text{mean} \pm \text{SD}$), uji beda dengan *Independent sample T tes*; Nilai p bermakna jika $p < 0,05$; SH=sirosis hepatis; NT-proBNP=*N-terminal-pro-brain natriuretic peptide*; SGPT=*serum glutamate pyruvate transaminase*

Karakteristik variabel penelitian kadar SGPT dan NT-proBNP (Tabel 7) menunjukkan tidak ada perbedaan bermakna antara hepatitis B kronik tanpa SH dan dengan SH. Rerata SGPT pasien hepatitis B kronik tanpa SH $91,65 \pm 137,22$ U/L dan dengan SH $40,48 \pm 24,84$ U/L ($p = 0,205$). Rerata NT-proBNP pasien hepatitis B kronik tanpa SH 1930 (1500 – 10372) pg/ml dan dengan SH 1937 (1717 – 12672) pg/ml ($p = 0,784$).

3. Analisis Korelatif

Dilakukan korelasi antara kadar NT-proBNP dengan SGPT pada kelompok hepatitis kronik tanpa SH dan dengan SH seperti pada Tabel 8.

Tabel 8. Korelasi NT-proBNP dengan SGPT

Variabel	Hepatitis B Kronik			
	Dengan SH		Tanpa SH	
	r	p	r	p
NT-proBNP dan SGPT	-0,339	0,062	- 0,083	0,658

Keterangan :SH=sirosis hepatis; NT-proBNP=*N-terminal-pro-brain natriuretic peptide*; SGPT=*serum glutamate pyruvate transaminase*; r=koefisien korelasi; Korelasi signifikan jika $p < 0,05$; Uji Korelasi *Spearman*

Tabel 8, menyajikan hasil analisis korelasi NT-proBNP dengan SGPT yaitu tidak didapatkan korelasi yang bermakna antara NT-proBNP dengan SGPT pada pasien hepatitis B kronik tanpa SH ($r = -0,083$, $p = 0,658$) dan pada hepatitis B kronik dengan SH ($r = -0,339$, $p = 0,062$).

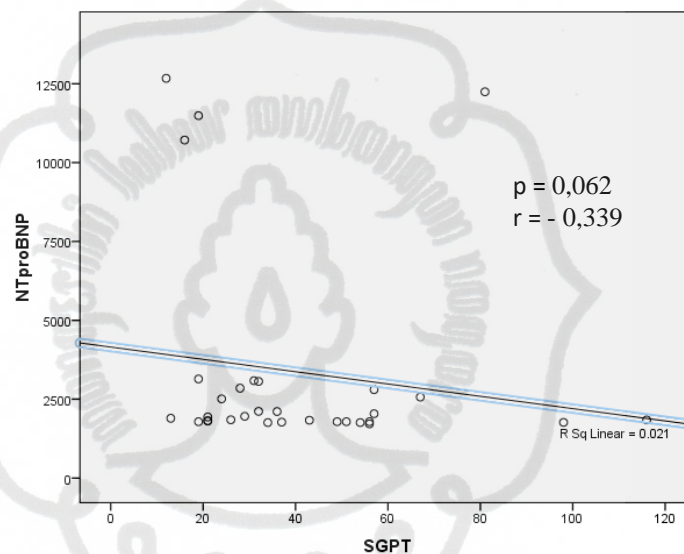
Tabel 9. Korelasi NT-proBNP dengan SGOT dan HBV DNA

Variabel	Hepatitis B Kronik			
	Dengan SH		Tanpa SH	
	r	p	r	p
NT-proBNP dan SGOT	-0,502	0,004	- 0,276	0,133
NT-proBNP dan HBV DNA	-0,421	0,041	-0,055	0,788

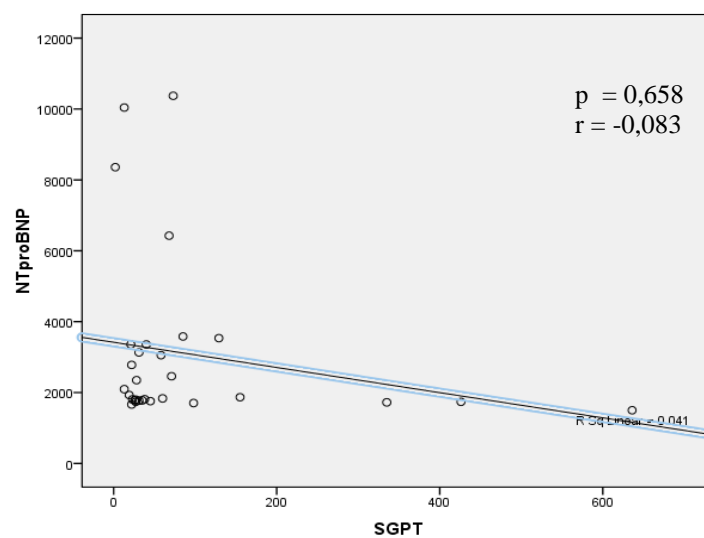
Keterangan :SH=sirosis hepatis; NT-proBNP=*N-terminal-pro-brain natriuretic peptide*; SGOT= *serum glutamic oxaloacetic transaminase*; HBV DNA=*Hepatitis B virus deoxyribo nucleic acid*, r=koefisien korelasi; Korelasi signifikan jika $p < 0,05$; Uji Korelasi *Spearman*

Tabel 9 menunjukkan hasil didapatkan korelasi negatif dengan kekuatan korelasi sedang antara NT-proBNP dengan SGOT pada pasien hepatitis B kronik dengan SH ($r = -0,502$, $p = 0,004$), dan pada hepatitis B tanpa SH tidak didapatkan korelasi yang bermakna ($r = -0,276$, $p = 0,133$).

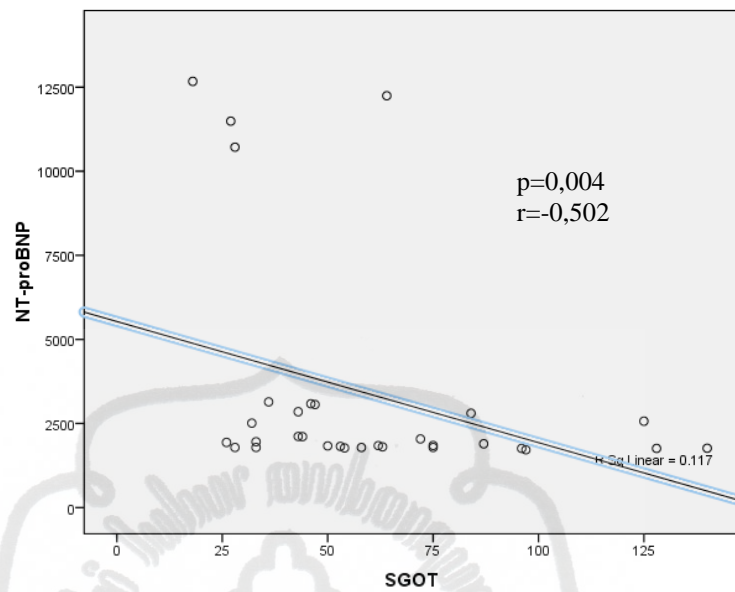
Didapatkan korelasi negatif dengan kekuatan korelasi sedang antara NT-proBNP dengan HBV DNA pada hepatitis B kronik dengan SH ($r=-0,421$, $p=0,041$), sedangkan antara NT-proBNP dengan HBV DNA pada hepatitis B kronik tanpa SH tidak didapatkan korelasi yang bermakna ($r=-0,055$, $p=0,788$).



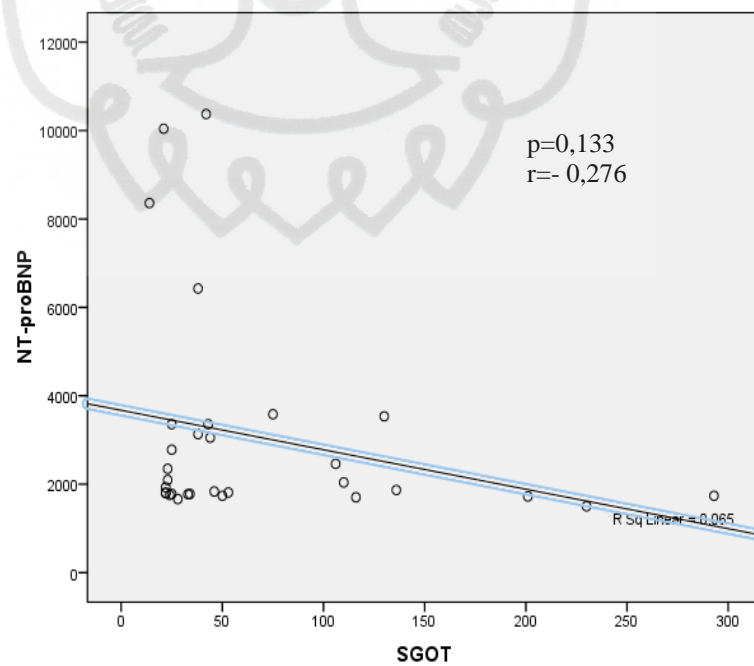
Gambar 11. Grafik korelasi NT-proBNP dengan SGPT pada hepatitis B kronik dengan SH



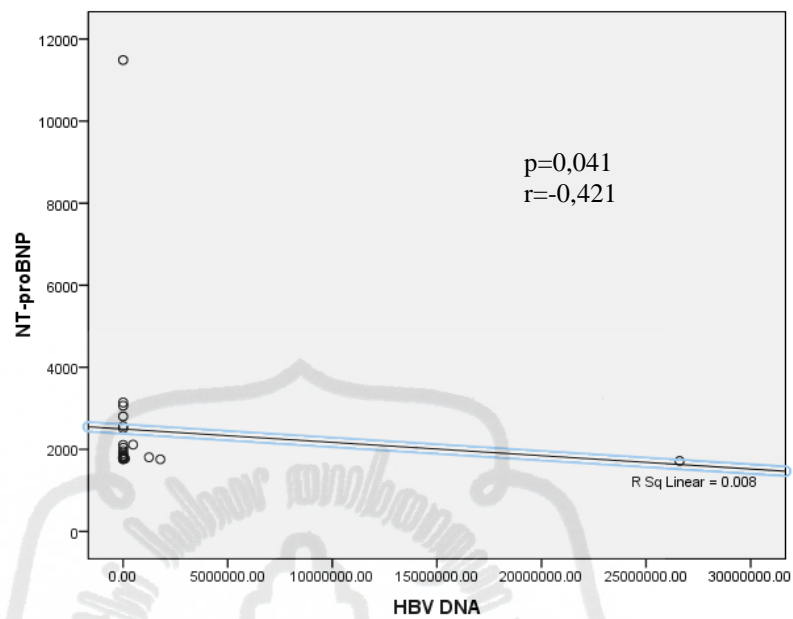
Gambar 12. Grafik korelasi NT-proBNP dengan SGPT pada Hepatitis B kronik tanpa SH



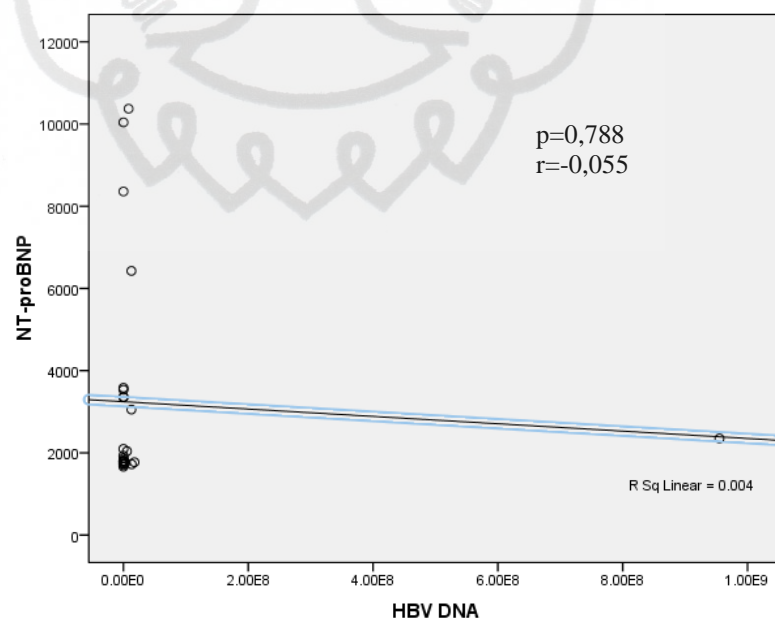
Gambar 13. Grafik korelasi NT-proBNP dengan SGOT pada hepatitis B kronik dengan SH



Gambar 14. Grafik korelasi NT-proBNP dengan SGOT pada hepatitis B kronik tanpa SH



Gambar 15. Grafik korelasi NT-proBNP dengan HBV DNA pada hepatitis B kronik dengan SH



Gambar 16. Grafik korelasi NT-proBNP dengan HBV DNA pada hepatitis B kronik tanpa SH

B. Pembahasan

Subjek penelitian ini sebanyak 31 orang secara klinis telah didiagnosis hepatitis B kronik tanpa SH dan 31 orang dengan SH oleh klinisi. Rerata umur pada penelitian ini $44,58 \pm 13,28$ tahun untuk pasien hepatitis B kronik tanpa SH dan $55,68 \pm 8,28$ tahun dengan SH. Penelitian Cozma *et al.* (2018) menyatakan terdapat perbedaan usia yang signifikan antara kelompok penderita hepatitis B kronik tanpa SH dan dengan SH dibandingkan kontrol ($39,89 \pm 7,32$ tahun, $43,6 \pm 5,16$ tahun dan $54,91 \pm 8,58$ tahun; $p < 0,05$). Hasil SBP dan DBP pada penderita hepatitis kronik memiliki rerata yang berbeda secara signifikan dengan kelompok penderita sirosis hepatis. Penelitian Cozma *et al.* (2018) mendapatkan perbedaan yang signifikan untuk SBP dan DBP pada kelompok pasien hepatitis B kronik tanpa SH dan dengan SH dibanding kontrol (SBP $133,35 \pm 17,01$ mmHg; $121,20 \pm 21,79$ mmHg dan $123,69 \pm 10,35$ mmHg dengan $p < 0,05$; DBP $78,84 \pm 12,5$ mmHg; $72,23 \pm 11,04$ mmHg, dan $72,48 \pm 7,18$ mmHg dengan $p < 0,05$). Tekanan darah pada pasien dengan SH lebih rendah dibandingkan dengan tekanan darah pada penderita hepatitis B kronik tanpa SH. Berkurangnya respon otot polos pembuluh darah terhadap vasokonstriktor endogen pada pasien sirosis dilaporkan pada penelitian Hartleb (1997). Kecenderungan hipotensi didapatkan pada penderita sirosis hepatis khususnya pada posisi orthostatik (Hartleb, 1997; Cozma *et al.*, 2018). Pada sirosis terjadi vasodilatasi arteriol splangnik menyebabkan menurunnya resistensi vaskular sistemik, volume arteri yang

tidak maksimal disertai hipovolemia relatif sehingga tekanan arteri rendah (Zardi, 2010; Mocarzel, 2017).

Di penelitian ini juga, didapatkan penderita hepatitis B kronik tanpa SH dengan HBeAg reaktif sebanyak 6 (19,35%) orang, dan penderita hepatitis B kronik dengan HBeAg non reaktif sebanyak 25 (80,65%) orang, sedangkan pada penderita dengan sirosis hati dengan HbeAg reaktif sebanyak 1 (3,22%) orang dan dengan HBeAg non reaktif sebanyak 30 (96,78%) orang. Kadar HBV DNA pada penderita hepatitis B kronik tanpa SH tidak berbeda secara signifikan dengan HBV DNA pada pasien dengan SH.

Penelitian ini didapatkan kadar SGOT dan SGPT tidak berbeda antara kelompok penderita hepatitis B kronik tanpa SH dan dengan SH. Kadar NT-proBNP pada penelitian ini tidak berbeda secara signifikan antara antara kelompok penderita hepatitis B kronik tanpa SH dan dengan SH.

Sirosis pada keadaan awal sifatnya asimptomatik menyebabkan lambatnya penderita ke layanan pengobatan. Komplikasi sirosis terjadi seiring beratnya gangguan hati, termasuk salah satunya adalah terjadinya kardiomiopati. Berdasarkan *Gastroenterology World Congress* di Montreal tahun 2005, salah satu kriteria penegakan diagnosis kardiomiopati sirosis adalah peningkatan *marker* jantung (Waaled, 2006). Wang (2011) pada penelitiannya yang membandingkan kadar NT-proBNP antara penderita hepatitis kronik, sirosis hepatis dengan kontrol sehat mendapatkan kadar NT-proBNP pada sirosis lebih tinggi secara signifikan ($517,19 \pm 2626,65$ pg/ml; $82,17 \pm 489,49$ pg/ml dan $21,77 \pm 15,56$ pg/ml; dengan $p < 0,05$). Penelitian

Cozma *et al.* (2018) juga mendapatkan kadar NT-proBNP pada penderita sirosis lebih tinggi secara signifikan jika dibandingkan dengan kelompok hepatitis B kronik dan kontrol sehat ($432,04 \pm 287,37$ pg/ml; $142,44 \pm 135,08$ pg/ml dan $25,33 \pm 7,79$ pg/ml; dengan $p < 0,05$). Dilaporkan juga bahwa pasien hepatitis B kronik ditemukan disfungsi diastolik dan hipertrofi ventrikel kiri tanpa adanya tanda hipertensi pulmonal. Penelitian Licate *et al.* (2013) mendapatkan peningkatan NT-proBNP berhubungan dengan parameter *echocardiography* seperti *atrial volume*, *ejection fraction*, dan *left ventricular mass* yang menjadi penanda terjadinya sirkulasi hemodinamik. Manifestasinya berupa peningkatan *heart rate* dan *cardiac output* serta penurunan resistensi pembuluh darah sistemik dengan tekanan darah arteri yang rendah atau normal (Zardi, 2010; Licate, 2013).

Penelitian ini didapatkan peningkatan kadar NT-proBNP pada penderita hepatitis B kronik, walaupun jika dibandingkan dengan kelompok sirosis tidak berbeda secara signifikan. Beberapa penelitian sebelumnya telah meneliti adanya faktor-faktor risiko terjadinya gangguan kardiovaskuler pada hepatitis B (Demir, 2012; Ishizaka *et al.*, 2012; Barciela *et al.*, 2016; Wijarnpreecha, 2016). Demir *et al.* (2012) pada penelitiannya menilai fungsi sistolik ventrikel kiri dan ventrikel kanan pada pasien hepatitis B dengan membandingkan dengan kontrol sehat. Didapatkan adanya peningkatan signifikan parameter dari *echocardiography* dan tekanan sistolik arteri pulmonal pada pasien hepatitis B dibanding grup kontrol, hal ini kemungkinan menggambarkan terjadinya disfungsi sistolik ventrikel kanan

dan hipertensi portal yang disebabkan gagal jantung yang tersembunyi. Ishizaka *et al.* (2012) meneliti hubungan antara HBsAg dan *carotid atherosclerosis*, sebagai faktor risiko gangguan kardiovaskular, didapatkan hubungan antara HBsAg dengan *carotid plaque* dengan OR 1,57 (95% CI; 1,10 – 2,24; $p < 0,05$). Barciela *et al.* (2016) juga meneliti hubungan hepatitis B kronik dengan atherosclerosis melalui *intima-media thickness* serta adanya adanya *atheroma plaque*, didapatkan peningkatan yang signifikan pada *intima-media thickness* jika dibandingkan dengan kontrol sehat. Hasil yang berbeda didapatkan pada penelitian Wijarnpreecha (2016) yang tidak mendapatkan risiko gangguan kardiovaskular pada pasien hepatitis B kronik. Peningkatan NT-proBNP pada penderita hepatitis B kronik tanpa SH dan dengan SH pada penelitian ini kemungkinan bisa disebabkan adanya gangguan kardiovaskular yang tersembunyi.

Tidak didapatkan korelasi antara NT-proBNP dengan SGPT dan SGOT pada kelompok penderita hepatitis B kronik tanpa SH dan dengan SH pada penelitian ini. Hasil ini berbeda dengan penelitian yang dilakukan Cozma *et al* (2018) di mana didapatkan korelasi NT-proBNP dengan SGPT dan SGOT ($p = 0,013$ $r = 0,376$; $p = 0,042$ $r = 0,140$) pada pasien sirosis hepatis, namun tidak didapatkan korelasi pada pasien hepatitis B kronik. Hal ini kemungkinan disebabkan enzim SGPT yang fluktuatif pada hepatitis B kronik sesuai fase perjalanan hepatitis B kronik, dan pada penelitian ini juga tidak dilakukan eksklusi terhadap pasien yang sementara mendapatkan terapi anti viral (Servos *et al*, 2005). Enzim transaminase pada fibrosis dan sirosis

hepatitis dapat ditemukan normal atau sedikit meningkat (Engelman, 2017). Didapatkan korelasi negatif antara NT-proBNP dengan HBV DNA pada pasien dengan SH, sedangkan pada pasien tanpa SH tidak didapatkan korelasi. Penelitian Hou *et al* (2017) pada pasien hepatitis B kronik dengan sirosis HBV DNA berhubungan dengan keparahan penyakit ($p < 0,001$; $r = 0,427$). Hal ini bisa disebabkan pada penelitian ini kadar HBV DNA bisa dipengaruhi terapi yang telah diterima oleh pasien.

Penelitian ini masih terdapat beberapa kelemahan, diantaranya peneliti tidak melakukan pemeriksaan EKG ataupun *echocardiography* untuk memastikan adanya disfungsi sistolik maupun diastolik, tidak mengeksklusi pasien yang sudah mendapat terapi anti viral, tidak menyertakan hasil histologi hepar, dan tidak mengambil sampling untuk kontrol sehat. Penelitian ini merupakan penelitian lokal di daerah Surakarta dan sekitarnya, sehingga diperlukan penelitian *multicenter* dengan jumlah sampel yang lebih banyak. Kelemahan-kelemahan ini dapat dijadikan pertimbangan bagi penelitian selanjutnya apabila ingin melakukan penelitian dengan topik yang sama.