

TESIS

HUBUNGAN DERAJAT FIBROSIS HATI DENGAN *MEAN PLATELET VOLUME* (MPV) DAN *PLATELET DISTRIBUTION WIDTH* (PDW) PADA PASIEN HEPATITIS B KRONIK

CORRELATION BETWEEN DEGREE OF LIVER FIBROSIS WITH MEAN PLATELET VOLUME (MPV) AND PLATELET DISTRIBUTION WIDTH (PDW) IN CHRONIC HEPATITIS B PATIENTS

Disusun dan diajukan oleh

IRFAN ADI SAPUTRA

C101216114



PROGRAM PENDIDIKAN DOKTER SPESIALIS-1 (Sp-1)

PROGRAM STUDI ILMU PENYAKIT DALAM

FAKULTAS KEDOKTERAN

UNIVERSITAS HASANUDDIN

MAKASSAR

2021

**HUBUNGAN DERAJAT FIBROSIS HATI DENGAN *MEAN PLATELET VOLUME (MPV)* DAN *PLATELET DISTRIBUTION WIDTH (PDW)*
PADA PASIEN HEPATITIS B KRONIK**

*CORRELATION BETWEEN DEGREE OF LIVER FIBROSIS WITH MEAN
PLATELET VOLUME (MPV) AND PLATELET DISTRIBUTION WIDTH (PDW)
IN CHRONIC HEPATITIS B PATIENTS*

TESIS

Sebagai salah satu syarat untuk mencapai gelar Dokter Spesialis-1 (Sp-1)

Program Studi

Ilmu Penyakit Dalam

Disusun dan diajukan oleh:

IRFAN ADI SAPUTRA

C101216114

Kepada:

PROGRAM PENDIDIKAN DOKTER SPESIALIS-1 (Sp-1)

PROGRAM STUDI ILMU PENYAKIT DALAM

FAKULTAS KEDOKTERAN

UNIVERSITAS HASANUDDIN

MAKASSAR

2021

LEMBAR PENGESAHAN TESIS

HUBUNGAN DERAJAT FIBROSIS HATI DENGAN *MEAN PLATELET VOLUME* (MPV)
DAN *PLATELET DISTRIBUTION WIDTH* (PDW) PADA PASIEN HEPATITIS B KRONIK

CORRELATION BETWEEN DEGREE OF LIVER FIBROSIS WITH
MEAN PALTELET VOLUME (MPV) AND PLATELET DISTRIBUTION WIDTH (PDW)
IN CHRONIC HEPATITIS B PATIENTS

Disusun dan diajukan oleh :

IRFAN ADI SAPUTRA

Nomor Pokok : C101 216 114

Telah dipertahankan di depan Panitia Ujian yang dibentuk dalam rangka
Penyelesaian Studi Program Magister Program Studi Ilmu Penyakit Dalam
Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin
Pada tanggal 24 Mei 2021
dan dinyatakan telah memenuhi syarat kelulusan

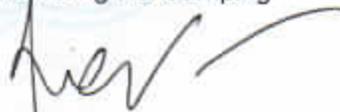
Menyetujui

Pembimbing Utama



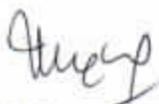
Dr. dr. Numan AS Daud, Sp. PD, K-GEH
NIP. 197112142000031004

Pembimbing Pendamping



Dr. dr. A. Muh. Luthfi Parewangi Sp. PD, K-GEH
NIP. 1970012022005021002

Ketua Program Studi



Dr. dr. M. Harun Iskandar, Sp. P, Sp. PD-KP
NIP. 197506132008121002

Dekan Fakultas/Sekolah Pascasarjana



Prof. dr. Budu, Ph. D, Sp. M(K), M. MedEd
NIP. 196612311995031009

PERNYATAAN KEASLIAN TESIS

Yang bertanda-tangan dibawah ini:

Nama : Irfan Adi Saputra
NIM : C101216114
Program studi : Ilmu Penyakit Dalam

Meyatakan dengan ini bahwa Tesis dengan judul: "Hubungan Derajat Fibrosis Hati dengan *Mean Platelet Volume* (MPV) dan *Platelet Distribution Width* (PDW) pada Pasien Hepatitis B Kronik," adalah karya saya sendiri dan tidak melanggar hak cipta pihak lain. Apabila di kemudian hari Tesis karya saya ini terbukti bahwa sebagian atau keseluruhannya adalah hasil karya orang lain yang saya pergunakan dengan cara melanggar hak cipta pihak lain, maka saya bersedia menerima sanksi.

Makassar, Mei 2021

Yang menyatakan,




Irfan Adi Saputra

KATA PENGANTAR

Puji syukur Saya panjatkan ke hadirat Tuhan Yang Maha Esa atas segala rahmat dan karunia yang dilimpahkan-Nya sehingga saya dapat menyelesaikan penelitian dan penyusunan karya akhir untuk melengkapi persyaratan menyelesaikan pendidikan keahlian pada Departemen Ilmu Penyakit Dalam Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin Makassar.

Pada kesempatan ini, saya ingin menghaturkan terimakasih dan penghargaan setinggi-tingginya kepada:

1. **Prof. Dr. Dwia A. Tina Palubuhu, MA** Rektor Universitas Hasanuddin atas kesempatan yang diberikan kepada saya untuk mengikuti Pendidikan Dokter Spesialis di Universitas Hasanuddin.
2. **Prof. dr. Budu, Ph.D, Sp.M(K), M.MED.ED** Dekan Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin atas kesempatan yang diberikan untuk mengikuti Program Pendidikan Dokter Spesialis di bidang Ilmu Penyakit Dalam.
3. **dr. Uleng Bahrun, Sp.PK(K), Ph.D** Koordinator PPDS Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin bersama staf yang senantiasa memantau kelancaran Program Pendidikan Dokter Spesialis Ilmu Penyakit Dalam.
4. **Dr. dr. A. Makbul Aman, Sp.PD, K-EMD** dan **Prof. Dr. dr. Syakib Bakri, Sp.PD, K-GH** Ketua dan Mantan Ketua Departemen Ilmu Penyakit Dalam Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin, atas kesediaan beliau

untuk menerima, mendidik, membimbing dan selalu memberi nasihat-nasihat selama saya menjadi peserta didik di Departemen Ilmu Penyakit Dalam. Terima kasih karena telah menjadi guru, orang tua dan suri tauladan untuk saya selama ini.

5. **Dr. dr. Hasyim Kasim, Sp.PD, K-GH dan Dr. dr. Harun Iskandar, Sp.PD, K-P, Sp.P** selaku Mantan Ketua Program Studi Sp-I dan Ketua Program Studi Sp-1 terpilih Departemen Ilmu Penyakit Dalam FK Unhas yang senantiasa memberikan motivasi, membimbing dan mengawasi kelancaran proses pendidikan selama saya mengikuti Program Pendidikan Dokter Spesialis Penyakit Dalam.
6. **Prof. Dr. dr. Haerani Rasyid, M.Kes, Sp.PD, K-GH, Sp.GK** selaku Sekretaris Program Studi Departemen Ilmu Penyakit Dalam sekaligus guru dan orang tua saya selama menjalani pendidikan sejak masuk hingga saat ini. Terima kasih karena senantiasa membimbing, mengarahkan, mengayomi, dan selalu membantu saya dalam melaksanakan pendidikan selama ini, serta selalu memberikan jalan keluar di saat saya menemukan kesulitan selama menjalani proses pendidikan di Departemen Ilmu Penyakit Dalam.
7. **dr. Nu'man AS Daud, Sp.PD, K-GEH** selaku Pembimbing 1 Penelitian yang senantiasa memberikan motivasi, masukan dan selalu sabar dalam membimbing saya selama proses pembuatan tesis ini. Terima kasih karena telah menjadi sosok guru yang berharga dan senantiasa mencurahkan ilmunya kepada saya.

8. **Dr. dr. Faridin HP, Sp.PD, K-R** selaku Pembimbing Akademik yang senantiasa memberikan motivasi, membimbing dan mengawasi kelancaran proses pendidikan selama saya mengikuti Program Pendidikan Dokter Spesialis Penyakit Dalam.
9. Seluruh Guru Besar, Konsultan dan Staf Pengajar di Departemen Ilmu Penyakit Dalam Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin, tanpa bimbingan mereka mustahil bagi saya mendapat ilmu dan menimba pengalaman di Departemen Ilmu Penyakit Dalam.
10. **Dr. dr. Arifin Seweng, MPH** selaku konsultan statistik atas kesediaannya membimbing dan mengoreksi dalam proses penyusunan karya akhir ini.
11. Para penguji: **Prof. Dr. dr. Syakib Bakri, Sp.PD, K-GH; Dr.dr.A.M. Luthfi Parewangi, Sp.PD, K-GEH, Dr.dr.Hasyim Kasim,Sp.PD,K-GH; Dr.dr. Sahyuddin Saleh, Sp.PD, K-HOM dan dr. Rini Rachmawarni Bachtiar, Sp.PD, K-GEH.**
12. **dr. Akhyar Albaar, SpPD,K-GH dan dr. Eliana Muis, SpPD,K-P** yang selalu saya repotkan selama ini, yang tidak pernah bosan mendengar keluh kesah saya dan memberikan nasehat-nasehat kepada saya selama saya menjadi PPDS Ilmu Penyakit Dalam. Terima kasih banyak dok.
13. Para Direktur dan Staf RSUP Dr. Wahidin Sudirohusodo, RS UNHAS, RS Akademis, RS Ibnu Sina, RSI Faisal, RS Stella Maris, RSUD Bengkayang atas segala bantuan fasilitas dan kerjasamanya selama ini.
14. Para pegawai Departemen Ilmu Penyakit Dalam FK Unhas yang saya cintai dan selalu repotkan selama saya menjalani proses pendidikan sejak saya

semester satu hingga sekarang. Kepada **Pak Udin, Kak Tri, Kak Maya, Kak Yayuk, Kak Hari, Ibu Fira, serta Pak Razak**, terima kasih sudah sabar direpotkan oleh saya dan terima kasih bantuannya selama ini.

15. Kepada teman-teman angkatan saya tercinta dan terbaik, **Angkatan Juli 2016, genk BL716 Andalanchuu**. Berkat kalian semua, saya bisa menjadi saya yang sekarang, menjadi pribadi yang lebih baik. Terima kasih karena telah percaya dan telah menjadi saudara saya selama ini, menjadi keluarga yang selalu mendukung saya. Terima kasih **dr. Ilham Iskandar, dr. Darariany Iskandar, dr. Sitti Rahmah, dr. Farah Pratiwi Rischy, dr. Laily Ridawati, dr. Arman Mikael Singara, SpPD, dr. Iswahyudhi, dr. Rizki Primasari, dr. Roito Mulyani Simanjuntak, dr. Zainal Abidin, dan dr. Andi Irham Fasihi**. Kalian luar biasa, dan kita sudah sampai di titik mengenal satu sama lain hingga berakhir menjadi keluarga.
16. Kepada sahabat-sahabatku Genk Ver8inden, **dr. Wisnu Adryanto, dr. Asrul Abdul Azis, dr. Dervin Ariansyah, dr. Muh. Rais Akbar, dr. Muh. Syahrimal Ishak, dr. L.M Safrizal K. Ramdhoni, dr. Laode Ma'ly Ray**. Terima kasih sudah menjadi sahabat baik saya sejak 2007, dan terima kasih atas semua dukungan selama ini.
17. Kepada sobat-sobat gaul nan cerdas, sobat yang selalu membantu dan saling memberikan motivasi selama ini. Terima kasih **dr. Sitti Jamiatul Husna, SpPD, dr. Dwi Putri Baso, dr. Iswina Reniarti, dr. Akiko Syawalidani Tahir, dr. Resha Dermawansyah, dr. Akbar Iskandar, dan dr. Restu Olymviana Rantetondok**. Kalian luar biasa.

18. Kepada seluruh teman sejawat para peserta PPDS Ilmu Penyakit Dalam FK Unhas atas bantuan, jalinan persaudaraan dan kerjasamanya selama ini.
19. Kepada **dr. Nur Atika Syarif**, kekasih hati. Terima kasih untuk selalu sabar dan memberikan dukungan selama ini.

Pada saat yang berbahagia ini, tidak lupa saya ingin menyampaikan rasa hormat dan penghargaan setinggi-tingginya kepada kedua orang tua saya, Ayah Ibu saya tercinta – **Salman dan Nurlela**, yang tidak henti-hentinya memberikan cinta, doa dan dukungannya selama ini, juga kepada saudara-saudara saya, **dr. Arizal, drg.Mitlak Idrihalini, Eidil Dhanurmawijaya,S.T, Mayong Adi Wardana,S.T, dan Muh. Ryan Fikri Nugraha** atas dukungan moril dan materil serta dengan tulus mendukung, mendoakan dan memberi motivasi selama saya menjalani pendidikan ini.

Akhir kata, semoga karya akhir ini dapat bermanfaat bagi kita semua dan kiranya Allah SWT selalu melimpahkan rahmat dan petunjuk-Nya kepada kita semua. Amin.

Makassar, Mei 2021

Irfan Adi Saputra

DAFTAR ISI

JUDUL	i
HALAMAN JUDUL	ii
LEMBAR PENGESAHAN	iii
PERNYATAAN KEASLIAN TESIS.....	iv
KATA PENGANTAR	v
DAFTAR ISI	x
DAFTAR GAMBAR.....	xiii
DAFTAR TABEL	xiv
DAFTAR SINGKATAN	xv
ABSTRAK.....	xvii
<i>ABSTRACT</i>	xviii
BAB I PENDAHULUAN.....	1
I.1 Latar Belakang Penelitian.....	1
I.2 Rumusan Masalah	3
I.3 Tujuan Penelitian.....	3
I.4 Manfaat Penelitian.....	4
BAB II TINJAUAN PUSTAKA	5
II.1 Hepatitis B.....	5
II.2 Fibrosis Hati.....	8
II.2.1 Patogenesis Fibrosis Hati	9
II.2.2 Etiologi Fibrosis Hati	11

II.2.2.1 Infeksi Virus Hepatitis	11
II.2.2.2 NAFLD/NASH	12
II.2.3 Diagnosis dan Derajat Fibrosis Hati	12
II.2.4 <i>Transient Elastography</i>	14
II.3 Platelet dan Penyakit Hati Kronik.....	16
II.4 <i>Mean Platelet Volume</i> dan <i>Platelet Distribution Width</i>	17
II.4.1 <i>Mean Platelet Volume</i>	17
II.4.2 <i>Platelet Distribution Width</i>	19
BAB III. KERANGKA TEORI, KERANGKA KONSEP, VARIABEL DAN HIPOTESIS PENELITIAN	21
III.1 Kerangka Teori	21
III.2 Kerangka Konsep.....	22
III.3 Hipotesis Penelitian	22
BAB IV METODE PENELITIAN	23
IV.1 Desain Penelitian	23
IV.2 Waktu dan Tempat Penelitian.....	23
IV.3 Populasi Penelitian	23
IV.4 Sampel Penelitian	23
IV.5 Jumlah Sampel Penelitian.....	24
IV.6 Cara Pengambilan Sampel Penelitian.....	24
IV.7 Teknik Pengambilan Sampel	24
IV.8 Definisi Operasional dan Kriteria Objektif	24
IV.9 Pengolahan dan Analisis Data	27

IV.10 Alur Penelitian.....	27
BAB V HASIL PENELITIAN	28
V.1 Gambaran Umum Sampel Penelitian.....	28
V.2 Analisis Hubungan Derajat Fibrosis dengan MPV dan PDW	29
V.3 Perbandingan Mean MPV dan PDW menurut Derajat Fibrosis	30
V.4 Analisis Hubungan Derajat Fibrosis dengan Platelet	31
V.5 Perbandingan Platelet menurut Derajat Fibrosis.....	31
BAB VI PEMBAHASAN	33
VI.1 Gambaran Umum Sampel Penelitian	33
VI.2 Analisis Hubungan Derajat Fibrosis dengan MPV dan PDW.....	34
VI.3 Perbandingan Mean MPV dan PDW menurut Derajat Fibrosis.....	35
VI.4 Analisis Hubungan Derajat Fibrosis dengan Platelet	36
VI.5 Perbandingan Mean Platelet menurut Derajay Fibrosis	37
BAB VII PENUTUP.....	38
VII.1 Ringkasan.....	38
VII.2 Kesimpulan	39
VII.3 Saran.....	39
DAFTAR PUSTAKA.....	40

DAFTAR GAMBAR

Gambar 1. Patogenesis Fibrosis Hati.....	10
--	----

DAFTAR TABEL

Tabel 1. Kriteria Diagnosis Infeksi VHB	7
Tabel 2. Sistem Penilaian Fibrosis Hati pada Biopsi Hati	14
Tabel 3. Rekomendasi Nilai untuk Derajat Fibrosis.....	16
Tabel 4. Sebaran Kategori Variabel Penelitian.....	29
Tabel 5. Hubungan Derajat Fibrosis dengan MPV dan PDW	29
Tabel 6. Perbandingan Mean MPV dan PDW menurut Derajat Fibrosis	30
Tabel 7. Hubungan Derajat Fibrosis dengan Platelet	31
Tabel 8. Perbandingan Mean Platelet menurut Derajat Fibrosis	32

DAFTAR SINGKATAN

AAR	: <i>AST/ALT ratio</i>
ADP	: <i>adenosine diphosphate</i>
ALT	: <i>alanine transaminase</i>
AMI	: <i>acute myocardial infarction</i>
APRI	: <i>AST to platelet ratio index</i>
AST	: <i>aspartate transaminase</i>
DAMPs	: <i>damage-associated molecular pattern</i>
DNA	: <i>deoxyribonucleic acid</i>
EMT	: <i>epithelial-to-mesenchymal transition</i>
EndoMT	: <i>endotel-to-mesenchymal transition</i>
HSC	: <i>hepatic stellate cell</i>
IL	: <i>interleukin</i>
KHS	: karsinoma hepatoselular
kPa	: <i>kilopascal</i>
MFB	: <i>myofibroblast</i>
MMT	: <i>mesothelial-to-mesechymal transition</i>
MPV	: <i>mean platelet volume</i>
NAFLD	: <i>non-alcoholic fatty liver disease</i>
NASH	: non-alcoholic steatohepatitis
PAF	: platelet activating factor
PAMPs	: pathogen-associated molecular pattern
PDW	: platelet distribution width
TE	: transient elastography
TNF- α	: tumor necrosis factor – alpha
TXA2	: thromboxane A2
VHB	: virus hepatitis B

VHC : virus hepatitis C
WHO : world health organization
 α -SMA : alpha-smooth muscle actin

ABSTRAK

Irfan Adi Saputra: Hubungan Derajat Fibrosis Hati dengan Mean Platelet Volume (MPV) dan Platelet Distribution Width (PDW) pada Pasien Hepatitis B Kronik (dibimbing oleh Nu'man AS Daud)

Latar belakang : Infeksi virus hepatitis B merupakan suatu masalah kesehatan serius yang mengenai hampir 400 juta orang di seluruh dunia dimana salah satu komplikasinya termasuk hepatofibrosis. *Mean Platelet Volume* (MPV) dan *Platelet Distribution Width* (PDW) adalah tes rutin yang merupakan bagian dari pemeriksaan hitung darah lengkap dimana telah diobservasi bahwa MPV dan PDW yang tinggi telah ditunjukkan pada kasus infeksi VHB yang memiliki skor fibrosis yang tinggi. Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui hubungan derajat fibrosis hati dengan MPV dan PDW pada pasien hepatitis B kronik

Metode: Penelitian ini menggunakan metode observasional retrospektif dengan pendekatan cross sectional dengan menggunakan data rekam medis di RS Wahidin Sudirohusodo Makassar sejak Januari 2018 hingga Desember 2020 pada pasien naïve hepatitis B kronik yang memenuhi kriteria penelitian. Penilaian derajat fibrosis hati menggunakan *Transient Elastography*. Uji statistik menggunakan *Pearson's correlation* dan *ANOVA*, dimana hasil uji statistik signifikan bila nilai $p < 0,05$.

Hasil : Penelitian ini mencakup 862 subjek dengan distribusi 62,8% laki-laki dengan rerata umur $39,1 \pm 13,1$ tahun. Derajat fibrosis hati menggunakan transient elastography didapatkan pada non fibrosis (63,1%), fibrosis signifikan (20,4%), fibrosis berat (15,5%). Analisis menunjukkan adanya hubungan positif yang signifikan antara derajat fibrosis hati dengan MPV dan PDW, dimana semakin tinggi derajat fibrosis hati maka semakin tinggi nilai MPV dan PDW dengan masing-masing nilai $p < 0,001$. Rerata mean MPV dan PDW tertinggi ditemukan pada derajat fibrosis berat (9,2 fl dan 13,5 fl) dengan nilai $p < 0,01$ dan $p < 0,001$ secara berturut-turut.

Kesimpulan : Terdapat korelasi positif yang signifikan antara derajat fibrosis hati dengan nilai MPV dan PDW, dimana rerata MPV dan PDW ditemukan signifikan paling tinggi pada subjek dengan derajat fibrosis berat.

Kata kunci : Hepatitis B, MPV, PDW, Fibrosis Hati, *Transient Elastography*

ABSTRACT

Irfan Adi Saputra: *Correlation between Degree of Liver Fibrosis with Mean Platelet Volume (MPV) and Platelet Distribution Width (PDW) in Chronic Hepatitis B Patients (Supervised by Nu'man AS Daud)*

Background: Hepatitis B virus (HBV) infection is a serious health problem affecting nearly 400 million people worldwide, which can lead to liver fibrosis. Mean Platelet Volume (MPV) and Platelet Distribution Width (PDW) are part of a complete blood count. High MPV and PDW values have been observed in hepatitis B patients with severe liver fibrosis. This study aimed to determine the correlation between degree of liver fibrosis with MPV and PDW in chronic hepatitis B patients. **Methods:** MPV and PDW data were collected from medical records of naive hepatitis B patients who underwent transient elastography (FibroScan) examination at Wahidin Sudirohusodo Hospital Makassar from January 2018 - December 2020. Degree of liver fibrosis determined by FibroScan. The statistical tests used were Pearson's correlation and ANOVA. The results were considered significant if p-value <0.05.

Results: This study included 862 subjects consisting of 62.8% male with a mean age of 39.1 ± 13.1 years. The distribution of FibroScan results were 63.1% non-fibrosis, 20.4% significant fibrosis, and 15.5 severe fibrosis. The degree of liver fibrosis has a significant positive relationship with each MPV and PDW, the higher degree of liver fibrosis is in accordance with higher MPV and PDW (each $p < 0.001$). The highest mean of MPV and PDW were found in severe fibrosis (9.2 fl and 13.5 fl).

Conclusions: The degree of liver fibrosis has a significant positive relationship with each MPV and PDW in chronic hepatitis B patients.

Keywords: Hepatitis B, MPV, PDW, Liver Fibrosis, Transient Elastography

BAB I

PENDAHULUAN

I.1 Latar Belakang Penelitian

Infeksi virus hepatitis B (VHB) kronik merupakan suatu masalah kesehatan serius yang mengenai hampir 400 juta orang di seluruh dunia.¹ Diperkirakan bahwa sepertiga populasi dunia pernah terpajan virus ini, dan 350-400 juta diantaranya merupakan pengidap hepatitis B. Prevalensi yang lebih tinggi didapatkan di negara berkembang, termasuk Indonesia. Di Indonesia, angka pengidap hepatitis B pada populasi sehat diperkirakan mencapai 4,0-20,3% dengan proporsi pengidap di luar Pulau Jawa lebih tinggi daripada di Pulau Jawa.²

Komplikasi dari infeksi VHB termasuk hepatofibrosis, sirosis dan karsinoma hepatoselular. Penilaian berkala untuk tingkat keparahan inflamasi hati dan fibrosis merupakan hal penting dalam tatalaksana infeksi VHB kronik, dimana observasi patologi dari spesimen biopsi hati merupakan standar baku emas dalam diagnosis.³ Biopsi hati memiliki banyak keuntungan untuk mendapatkan informasi langsung tidak hanya mengenai fibrosis, namun juga mengenai banyak parameter seperti inflamasi, nekrosis dan steatosis.⁴ Namun, metode invasif ini memberikan beberapa komplikasi serta prosedurnya yang tidak nyaman, selain itu juga keterbatasan dalam pengulangan prosedur untuk pemantauan.¹

Pada dekade terakhir, peneliti telah menginvestigasi metode-metode non-invasif untuk mendapatkan informasi mengenai aktivitas fibrogenesis hati dan stadium fibrosis pada pasien dengan penyakit hati kronik. Beberapa studi telah mengusulkan model-model untuk memprediksi fibrosis yang terdiri atas marker-

marker serum potensial, termasuk AAR (AST/ALT ratio), PGA (prothrombin time, g-GT, apolipoprotein A1), indeks PGAA (prothrombin time, g-GT, apolipoprotein A1, a2-makroglobulin), FibroTest, indeks fibrosis Forn, APRI, kolagen, asam hialuronat, matriks metalloproteinase, dan inhibitor jaringan dari metalloproteinase. Namun, marker-marker ini mahal dan sulit dilakukan pada praktik klinis.⁴

Mean Platelet Volume (MPV) dan *Platelet Distribution Width (PDW)* adalah tes rutin yang merupakan bagian dari pemeriksaan hitung darah lengkap. Peningkatan MPV telah diobservasi pada infeksi VHB kronik oleh karena peningkatan dari masuknya platelet baru kedalam sirkulasi darah, dimana platelet tersebut memiliki volume yang lebih besar dibandingkan dengan platelet lama. Selain itu, MPV yang tinggi telah ditunjukkan pada kasus infeksi VHB yang memiliki skor fibrosis yang tinggi. Peningkatan platelet kedalam sirkulasi darah akibat fibrosis hati tidak hanya meningkatkan MPV namun juga meningkatkan PDW dengan adanya berbagai ukuran platelet pada darah. Dan sampai saat ini belum banyak studi yang menilai hubungan antara fibrosis hati dengan PDW pada literatur.¹

Studi Ekiz F dkk, pada 59 pasien menunjukkan bahwa MPV dapat menjadi prediktor independen dari fibrosis hati pada pasien hepatitis B kronik dan dikatakan mungkin dapat membantu penilaian dari fibrosis pada hepatitis B kronik.⁴ Studi Ceylan B dkk, pada 111 pasien hepatitis B kronik menunjukkan bahwa MPV dan PDW merupakan variabel independen yang dapat menunjukkan keparahan dari fibrosis hati.¹ Selain itu, bukti bahwa MPV yang tinggi dapat dijadikan prediktor fibrosis lanjutan juga didapatkan pada studi oleh El-deen dkk, namun studi dengan

150 pasien tersebut dilakukan pada penderita hepatitis C kronik.⁵

Berdasarkan latar belakang tersebut, penulis tertarik untuk meneliti hubungan derajat fibrosis hati dengan MPV dan PDW pada pasien dengan infeksi virus hepatitis B.

I.2 Rumusan Masalah

Berdasarkan uraian latar belakang tersebut diatas, maka rumusan masalah yang dikemukakan:

- I.2.1 Bagaimana hubungan derajat fibrosis hati dengan MPV pada pasien dengan infeksi hepatitis B kronik
- I.2.2 Bagaimana hubungan derajat fibrosis hati dengan PDW pada pasien dengan infeksi hepatitis B kronik

I.3 Tujuan Penelitian

I.3.1 Tujuan Umum

Mengetahui hubungan derajat fibrosis hati dengan MPV dan PDW pada pasien dengan infeksi hepatitis B kronik

I.3.2 Tujuan Khusus

1. Mengetahui hubungan derajat fibrosis hati dengan MPV pada pasien dengan infeksi hepatitis B kronik
2. Mengetahui hubungan derajat fibrosis hati dengan PDW pada pasien dengan infeksi hepatitis B kronik

I.4 Manfaat Penelitian

I.4.1 Manfaat bagi Pengetahuan

Hasil penelitian ini diharapkan dapat memberikan informasi mengenai apakah MPV dan PDW dapat menilai fibrosis hati pada pasien dengan infeksi hepatitis B kronik, dan dapat dijadikan acuan untuk bahan penelitian selanjutnya

I.4.2 Manfaat bagi Tenaga Kesehatan

Penelitian ini diharapkan dapat menjadi referensi dalam menilai fibrosis hati pada pasien dengan hepatitis B kronik, sehingga dapat menjadi acuan dalam perencanaan tatalaksana pada pasien-pasien hepatitis B kronik.

I.4.3 Manfaat bagi Penderita

Penelitian ini diharapkan dapat memberikan informasi mengenai status fibrosis hati pasien dengan pemeriksaan yang mudah, murah dan dapat dilakukan di fasilitas kesehatan tingkat pertama sehingga dapat menjadi acuan bagi pasien untuk melanjutkan pemeriksaan terkait penyakitnya.

BAB II

TINJAUAN PUSTAKA

II.1 Hepatitis B

Penyakit hepatitis B disebabkan oleh infeksi virus hepatitis B, sebuah virus DNA dari famili *Hepadnaviridae* dengan struktur virus berbentuk sirkular dan terdiri dari dua luaran klinis, yaitu hepatitis akut yang kemudian sembuh secara spontan dan membentuk kekebalan terhadap penyakit ini, atau berkembang menjadi kronik. Pasien yang terinfeksi VHB secara kronik bisa mengalami 4 fase penyakit, yaitu fase *immune tolerant*, fase *immune clearance*, fase pengidap inaktif, dan fase reaktivasi.²

Infeksi VHB bertanggung jawab terhadap kebanyakan penyakit hati kronik di dunia dan transmisinya melalui jalur parenteral, seksual, atau secara vertical. Sekitar 240 juta orang secara kronik terinfeksi VHB, sehingga memiliki resiko berkembang menjadi sirosis hati dan karsinoma hepatoselular (KHS). Berdasarkan prevalensi HBsAg, endemik VHB dibagi menjadi tiga kategori yaitu tinggi, sedang, dan rendah. Daerah endemik tinggi adalah China, Asia Tenggara, Indonesia dan bagian Sahara Afrika oleh karena infeksi VHB yang dilaporkan lebih dari 8% dari populasi. Daerah endemik sedang dengan rata-rata antara 2-7% populasi yaitu Amerika Selatan, Asia Barat Daya, Eropa Utara dan Selatan. Negara berkembang seperti Amerika Utara dan Eropa Barat dikelompokkan dalam wilayah endemik rendah dengan prevalensi infeksi VHB antara 0,5-2%.⁶ Prevalensi infeksi VHB di Indonesia lebih tinggi dibandingkan dengan infeksi virus Hepatitis C (VHC),

dengan rerata tertinggi dilaporkan di Makassar (7,0%) di Pulau Sulawesi, dan terendah di Jakarta (4,0%) di Pulau Jawa, namun studi lain melaporkan bahwa prevalensi infeksi VHB di Jakarta sekitar 5,8% pada populasi umum.⁷ Informasi mengenai prevalensi VHB di Indonesia terbatas oleh karena beberapa faktor yaitu (1) sistem *surveillance* penyakit yang tidak adekuat akibat kurangnya laporan mengenai infeksi akut maupun kronik, (2) kelemahan pengumpulan data pada sekitar 250 juta penduduk yang tersebar di lebih dari 17.000 pulau, dan (3) keterbatasan fasilitas test untuk deteksi infeksi VHB, yang menyebabkan porsi pasien yang tidak terdiagnosis menjadi lebih besar.⁸

Diagnosis Hepatitis B akut secara klinis dapat diidentifikasi dengan HBsAg, gejala klinis, dan serum aminotransferase yang tinggi. Biasanya, IgM anti-HBc dapat dideteksi dan DNA VHB juga muncul. HBeAg juga dapat diidentifikasi pada kebanyakan infeksi fase akut, namun hanya memiliki sedikit dampak klinis. Diagnosis infeksi kronik didasarkan pada adanya HBsAg persisten dalam waktu lebih dari 6 bulan. Pasien dengan infeksi kronik VHB umumnya didiagnosis secara laboratorium, bukan dari presentasi klinis. Infeksi VHB lampau didefinisikan dengan eksistensi dari anti-Hbs dan IgG anti-HBc. Infeksi VHB tersembunyi (*occult*) didefinisikan dengan ditemukannya kadar rendah DNA VHB intrahepatik tanpa terdeteksi HBsAg, dimana pada serologi didefinisikan dengan munculnya anti-HBc tanpa terdeteksi HBsAg dan antibodi anti-HBs.⁶ Berikut tabel kriteria diagnosis Infeksi VHB.²

Tabel 1. Kriteria Diagnosis Infeksi VHB

Kriteria Diagnosis Infeksi VHB
Hepatitis B Kronik
<ol style="list-style-type: none">1. HBsAg seropositive > 6 bulan2. DNA VHB serum >20.000 IU/mL (nilai yang lebih rendah 2.000-20.000 IU/mL ditemukan pada HBeAg negatif)3. Peningkatan ALT yang persisten maupun intermitten4. Biopsi hati yang menunjukkan hepatitis kronik dengan derajat nekroinflamasi sedang sampai berat
Pengidap Inaktif
<ol style="list-style-type: none">1. HBsAg seropositif > 6 bulan2. HBeAg (-), anti HBe (+)3. ALT serum dalam batas normal4. DNA VHB <2.000-20.000 IU/mL5. Biopsi hati yang tidak menunjukkan inflamasi yang dominan
<i>Resolved Hepatitis Infection</i>
<ol style="list-style-type: none">1. Riwayat infeksi hepatitis B, atau adanya anti-HBc dalam darah2. HBsAg (-)3. DNA VHB serum yang tidak terdeteksi4. ALT serum dalam batas normal

Sekitar 350 juta orang di dunia menderita infeksi kronik VHB, dimana infeksi kronik VHB merupakan penyebab signifikan terjadinya sirosis hati yang akhirnya dapat berprogresi menjadi KHS. Secara umum, level fibrosis hati dikaitkan dengan resiko terjadinya KHS pada kasus-kasus infeksi virus, terutama VHC. Tingkat keparahan kerusakan hati dan progresi dari fibrosis tergantung pada seberapa lama dan seberapa berat berlangsungnya serangan secara imunologis di hepatosit pada fase serokonversi HBeAg. Inflamasi kronik yang menginduksi progresi dari fibrosis dapat menghasilkan sirosis hati dimana paling sering KHS

terbentuk. Mekanisme sirosis-KHS ini umumnya disebabkan oleh infeksi VHB maupun VHC dan berperan penting pada hepatokarsinogenesis.⁹

Infeksi VHB sangat kompleks dalam banyak hal, tidak hanya oleh kompleksitas virus dan interaksinya pada hepatosit, namun juga oleh karena respon imun pejamu. Hal ini menyebabkan inflamasi kronik, yang memicu fibrogenesis hati. Pada hati, fibrogenesis yang terus berlangsung akan mengarah pada keadaan sirosis. Sirosis akibat VHB telah mengenai jutaan pasien di seluruh dunia dan menjadi beban penyakit yang tinggi.¹⁰

II.2 Fibrosis Hati

Secara historis, fibrosis didefinisikan oleh kelompok ahli *World Health Organization* (WHO) pada tahun 1987 sebagai “adanya kelebihan kolagen karena pembentukan serat baru.”¹¹ Fibrosis hati adalah pembentukan jaringan parut sebagai respon pada kerusakan parenkim sekunder akibat penyakit hati kronik seperti hepatitis B dan hepatitis C kronik, *non-alcoholic fatty liver disease* (NAFLD), atau alkoholisme yang merusak parenkim hati normal. Penggantian hepatosit secara kontinyu dan progresif oleh matriks ekstraseluler dan jaringan fibrosa menyebabkan terjadinya sirosis hati, dimana sirosis hati menjadi faktor resiko utama terjadinya KHS.¹²

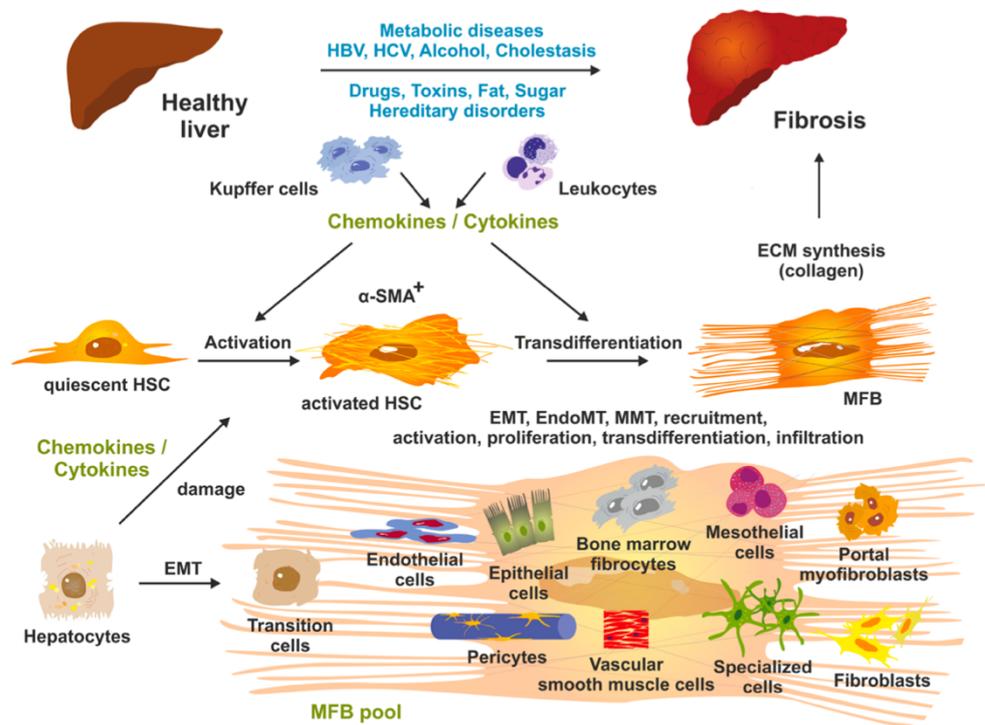
II.2.1 Patogenesis Fibrosis Hati

Urutan patogenik dari fibrogenesis dimulai dengan kerusakan sel parenkimal oleh berbagai macam agen hepatotoksik dan mekanisme. Dalam kebanyakan kasus, kerusakan jaringan pertama-tama menginduksi respons

inflamasi yang melibatkan sistem vaskular lokal dan sistem imun serta mobilisasi sistemik dari mediator-mediator endokrin dan neurologis. Dalam respon terhadap kerusakan jaringan, sel-sel non-parenkim (sel endotelium dan sel stellata) dan sel-sel imun (makrofag, sel dendritik, dan sel mast) yang memiliki reseptor khusus pada permukaannya, mendeteksi *pathogen-associated molecular patterns* (PAMPs) seperti toksin bakteri dan *damage-associated molecular patterns* (DAMPs), yang akhirnya memicu pelepasan berbagai macam mediator inflamasi dan mediator pro-fibrogenik di jaringan hati. Hal ini menyebabkan aktivasi dari sel penghasil matriks termasuk sel stellata hepar (HSC) yang bertransdiferensiasi menjadi myofibroblast (MFB), portal MFB, fibroblast dan banyak jenis sel lain yang berkontribusi pada formasi MFB (*MFB pool*).^{13,14} HSC merupakan jenis sel utama pada hati yang bertanggung jawab pada kelebihan sintesis kolagen selama fibrosis hati.¹⁵

Kerusakan hati yang berkepanjangan menyebabkan perubahan dari arsitektur hati dan fibrosis lanjut. Pada tingkat seluler, HSC yang tenang (*quiescent*) diaktivasi oleh mediator terlarut (kemokin dan sitokin) yang dilepaskan oleh sel Kupffer, infiltrasi leukosit, dan sel lainnya termasuk hepatosit yang rusak. HSC yang teraktivasi serta MFB mengekspresikan penanda miogenik yaitu α -smooth muscle actin (α -SMA). MFB merupakan sumber utama sintesis dan deposisi kolagen.¹³ Selama fibrogenesis, MFB memainkan peranan penting dalam sintesis matriks ekstraselular (ECM). Populasi sel ini dapat berasal dari fibroblast, sel mesothelial, fibroblast

sumsum tulang, sel epitel, sel endotel, pericytes, sel-sel otot polos pembuluh darah, dan jenis sel lainnya yang memiliki aktivitas pro-fibrogenik dan mampu mengekspresikan komponen-komponen ECM. Mekanisme yang berbeda termasuk aktivasi seluler, transformasi, proliferasi, infiltrasi, ekspansi, *epithelial-to-mesenchymal transition* (EMT), *mesothelial-to-mesechymal transition* (MMT), dan *endotel-to-mesenchymal transition* (EndoMT) relevan dalam meningkatkan MFB *pool*.^{13,16}



Gambar 1. Patogenesis fibrosis hati

II.2.2 Etiologi Fibrosis Hati

Fibrosis hati dapat menjadi akibat dari berbagai etiologi yang mendasarinya seperti kelainan genetik, infeksi virus kronik, konsumsi

alkohol berlebihan, penyakit autoimun, kelainan metabolisme, penurunan aliran cairan empedu, obstruksi vena, dan infeksi parasit.¹³ Berikut etiologi tersering penyebab fibrosis hati.

II.2.2.1 Infeksi virus hepatitis

Baik VHB dan VHC merupakan virus non-sitopatik, sehingga kerusakan hati yang terjadi dimediasi oleh sistem kekebalan tubuh yang mencoba untuk membersihkan virus tersebut. Namun, sel T spesifik virus menjadi payah dalam menghadapi virus hepatitis, sehingga tidak dapat menghilangkan virus, menyebabkan infeksi kronik dan inflamasi. Infeksi kronik dan inflamasi yang terjadi menyebabkan kerusakan hati dan pengembangan fibrosis. Karena sel T spesifik virus yang sudah habis dan tidak mampu memediasi kerusakan hati dan nekroinflamasi pada virus hepatitis, sehingga menyebabkan rekrutmen sekunder sel mononuklear. Selain itu, beberapa protein VHC mampu menstimulasi aktivasi sifat profibrogenik dan pro-inflamasi HSC, dengan demikian secara langsung berkontribusi terhadap fibrogenesis. Pada hepatosit, protein VHC menginduksi produksi ROS dan stres oksidatif dimana ROS berkontribusi terhadap fibrogenesis baik melalui efek merusak langsung pada hepatosit dan jenis sel lainnya, ataupun melalui aktivasi sel stellate hati.¹⁷

II.2.2.2 NAFLD/NASH

Non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD) diketahui sebagai bentuk penyakit hati yang paling umum di Amerika Serikat, dengan sekitar 5-10% populasi umum dengan penyakit ini. Insidensi NAFLD jauh lebih tinggi, hingga 70%, pada pasien obesitas dan atau pasien dengan diabetes tipe II, dan lebih sering mengenai wanita paruh baya.¹⁵ NAFLD dan bentuk yang lebih beratnya yaitu NASH terjadi pada pasien dengan sindrom metabolik dan dikarakteristikan sebagai steatosis hati yang dapat berkembang menjadi fibrosis maupun sirosis seiring waktu. Pembentukan ROS dan stres oksidatif yang diinduksi mitokondria yang berasal dari asam lemak bebas diketahui sebagai faktor penting dalam perkembangan fibrosis pada NAFLD/NASH melalui berbagai jalur.¹⁷

II.2.3 Diagnosis dan Derajat Fibrosis Hati

Mendiagnosis dan menilai derajat fibrosis hati merupakan hal penting dalam memprediksi mortalitas dan morbiditas terkait hati dan munculnya komplikasi hipertensi portal. Sistem penilaian histologis telah dikembangkan untuk menilai *grading* (tingkat inflamasi yang mencerminkan cedera penyakit hati yang sedang berlangsung) dan stadium yaitu sejauh mana penyakit hati telah berkembang (jumlah fibrosis yang terjadi).¹⁸ Berbagai macam metode untuk mendiagnosis fibrosis hati yang dapat diklasifikasikan kedalam pendekatan invasif dan non invasif.¹²

Biopsi hati merupakan standar baku emas untuk menilai fibrosis hati. Namun, biopsi hati merupakan prosedur invasif dan tidak hanya dapat memberikan komplikasi minor seperti nyeri (20%), tetapi juga komplikasi mayor seperti hemobilia, perdarahan intraperitoneal (0,5%), dan bahkan kematian (0,009% - 0,12%). Kelemahan utama lainnya dari biopsi hati termasuk kesalahan pengambilan sampel: spesimen biopsi hati yang adekuat hanya dapat menilai fragmen kecil (1/50000) dari hati; dan variabilitas dalam pelaporan membatasi penggunaannya dalam praktik klinis.¹⁹

Terlepas dari stadium fibrosis hati, biopsi hati dapat memberikan informasi penting kepada klinisi dalam hal tatalaksana. Biopsi hati juga membantu dalam mendiagnosis reaksi efek samping obat dan klasifikasi tumor hati. Namun, alasan paling utama untuk melakukan biopsi hati pada pasien adalah untuk menilai fibrosis hati pada pasien dengan hepatitis virus kronik dan NAFLD.¹²

Saat ini, beberapa sistem penilaian semi kuantitatif dapat digunakan untuk fibrosis hati (Skor METAVIR, Knodell, dan Skor Ishak). Sistem penilaian dengan Knodell, Ishak, dan METAVIR merupakan penilaian histologi yang paling rutin digunakan dalam menilai aktivitas penyakit dan respon pengobatan.^{20,21} Secara khusus, fibrosis hati dinilai berdasarkan stadium dan tingkat nekroinflamasi. Stadium fibrosis hati secara histologi dinilai berdasarkan jumlah fibrosis dan tingkat dari kerusakan arsitektur hati. Hingga saat ini, sistem penilaian semi kuantitatif telah banyak

digunakan pada banyak percobaan klinis dan pada evaluasi penyakit hati kronik.²¹

Tabel 2. Sistem penilaian fibrosis hati pada biopsi hati.²¹

SISTEM PENILAIAN FIBROSIS HATI PADA BIOPSI HATI							
Skor	0	1	1	2	3	4	4
METAVIR	Tidak ada fibrosis	Fibrosis portal tanpa septa	Fibrosis portal tanpa septa	Fibrosis septal (portal-portal)	Fibrosis septal (portal-sentral)	Sirosis	Sirosis
Skor Ishak		1	2	3	4	5	6
	Tidak ada fibrosis	Fibrosis pada beberapa traktus portal ± fibrosis septa pendek	Fibrosis pada banyak traktus portal ± fibrosis septa pendek	Fibrosis traktus portal dengan <i>occasional portal</i> hingga <i>portal bridging</i>	Fibrosis traktus portal yang ditandai dengan <i>marked portal</i> to portal dan <i>portal to central bridging</i>	<i>Marked portal</i> to portal dan/atau <i>portal to central</i> dengan <i>occasional nodules</i>	Sirosis

II.2.4 Transient Elastography (TE, FibroScan®)

Transient elastography menilai pengukuran kekakuan hati dengan mentransmisikan gelombang geser diikuti oleh gelombang ultrasonik melalui probe yang diletakkan pada kulit yang menutupi parenkim hati. Kecepatan gelombang geser yang melewati parenkim hati dihitung dengan teknik Doppler. Semakin tinggi kecepatan, semakin keras parenkim hati. Pengukuran kekakuan hati mencerminkan derajat fibrosis hati serta dapat mengidentifikasi pasien yang tidak atau memiliki fibrosis minimal dan membedakannya dari pasien yang memiliki fibrosis atau sirosis berat. Pengukuran kekakuan hati telah terbukti bermanfaat di berbagai entitas

penyakit hati (misalnya Hepatitis B dan C kronik, hepatitis autoimun). Namun, pengukuran kekakuan hati menggunakan TE ditemukan kurang baik pada pasien obesitas dan dapat kurang akurat dalam kondisi tertentu, misalnya eksaserbasi akut hepatitis, fibrosis pasca pengobatan pada pasien hepatitis B atau hepatitis C kronik.¹²

Transient elastography merupakan prosedur yang tidak nyeri, cepat (kurang dari 5 menit) dan mudah untuk dilakukan di klinik rawat jalan. Pemeriksaan dilakukan pada pasien yang tidak puasa dengan posisi berbaring terlentang, dengan lengan kanan terselip di belakang kepala untuk memudahkan akses ke kuadran kanan atas. Ujung transduser probe ditempatkan pada kulit antara tulang rusuk di tingkat lobus kanan hati. Setelah area pengukuran ditemukan, operator menekan tombol probe (pemotretan) untuk memulai akuisisi. Perangkat lunak menentukan apakah setiap pengukuran berhasil atau tidak. Saat bidikan tidak berhasil, mesin tidak memberikan bacaan apapun. Hasil dinyatakan dalam kiloPascals (kPa). Nilai kekakuan hati berkisar antara 2,5 hingga 75 kPa.²²

Beberapa studi memeriksa nilai kekakuan hati pada subjek sehat dengan nilai rerata kekakuan hati yang dilaporkan berkisar antara 4,8 hingga 6,9 kilopascal (kPa). Selain itu, nilai kekakuan hati tidak dipengaruhi oleh usia, tetapi nilai yang lebih tinggi dilaporkan pada pria dibandingkan dengan wanita dan pada subjek dengan steatosis ataupun sindrom metabolik.²³

Studi oleh Cardoso dkk yang menilai pengukuran kekakuan hati pada pasien hepatitis B menunjukkan bahwa TE merupakan teknik yang efisien untuk menilai fibrosis pada pasien dengan hepatitis B kronik. Pengukuran kekakuan hati berkorelasi baik dengan skor histologi METAVIR dan skor Ishak.²⁴ Studi dari Alan Bonder dan Nezam Afdhal merekomendasikan nilai dasar TE pada beberapa kondisi berdasarkan lebih dari 3.000 tindakan TE yang dilakukan. Berikut tabel rekomendasi nilai untuk stadium fibrosis dengan menggunakan TE.²⁵

Tabel 3. Rekomendasi nilai untuk derajat fibrosis

Rekomendasi Nilai untuk Derajat Fibrosis				
Penyakit	F0-F1 (kPa)	F2 (kPa)	F3 (kPa)	F4 (kPa)
Hepatitis B	≤6.0	≥6.0	≥9.0	≥12.0
Hepatitis C	≤7.0	≥7.0	≥9.5	≥12.0
Koinfeksi VHC-HIV	≤7.0	≤10.0	≥11.0	≥14.0
Penyakit hati cholestatik	≤7.0	≥7.5	≥10.0	≥17.0
NAFLD/NASH	≤7.0	≥7.5	≤10.0	≥14.0

II.3. Platelet dan Penyakit Hati Kronik

Secara teoritis, penurunan jumlah trombosit dapat disebabkan oleh penurunan produksi trombosit, peningkatan sekuestrasi splenik atau konsumsi trombosit. Sumsum tulang memiliki kemampuan mengatur peningkatan produksi jumlah platelet dan juga menurunkan jumlah platelet. Pada studi kinetik dengan

platelet pada penyakit hati kronik menunjukkan adanya penurunan kelangsungan hidup platelet.²⁶

Kemungkinan besar trombositopenia pada hepatitis virus merupakan proses multifaktorial dengan perubahan produksi trombopoetin serta peningkatan fibrosis hepatic dan splenomegali. Seperti pada penyakit hati kronik lainnya, pada hepatitis virus, telah diketahui adanya peningkatan trombopoetin (dibandingkan dengan penyebab lain dari penyakit hati kronik). Namun tidak ada hubungan (terbalik) antara tingkat trombopoetin dengan jumlah trombosit.²⁶

Saat ini trombosit dipercaya berperan pada inflamasi dengan mensekresikan faktor-faktor kemotaktik dan memediasi interaksi antar sel. Pada model tikus dengan hepatitis virus akut, menunjukkan bahwa deplesi platelet mengurangi akumulasi limfosit T sitotoksik spesifik virus dan mengurangi kerusakan organ. Transfusi trombosit pada model tikus ini memulihkan akumulasi limfosit T sitotoksik dan menurunkan keparahan penyakit.²⁶

II.4 *Mean Platelet Volume dan Platelet Distribution Width*

II.4.1 *Mean Platelet Volume*

Mean platelet volume adalah pengukuran dimensi platelet yang akurat, yang dihitung oleh analyzer hematologi berdasarkan distribusi volume selama tes morfologi darah rutin. Kisaran nilai MPV antara 7,5 dan 12,0 fl, sedangkan persentase platelet besar harus berjumlah 0,2-5,0% dari seluruh populasi platelet. Dalam kondisi fisiologis, MPV berbanding terbalik dengan jumlah platelet, yang terkait dengan pemeliharaan

hemostasis dan pelestarian massa platelet yang konstan. Ini berarti bahwa peningkatan produksi platelet disertai dengan penurunan volume rata-rata platelet. Dalam berbagai patologi, proporsi fisiologis ini terganggu. Trombositopoiesis yang meningkat atau abnormal, peningkatan keausan, atau efek faktor pengaktif pada platelet darah dapat menyebabkan perubahan proporsi antara MPV dan platelet. Oleh karena itu, kemungkinan penerapan parameter ini untuk diagnosis penyakit tertentu telah disarankan.²⁷

Mean Platelet Volume juga berkorelasi dengan aktivitas platelet dan dengan demikian dianggap sebagai penanda aktivitas platelet. Platelet darah merupakan populasi yang heterogen. Platelet yang mengalami peningkatan MPV (> 15fl) seringkali lebih muda dan ditandai oleh reaktivitas yang lebih tinggi daripada platelet dengan MPV normal. Platelet dengan MPV besar dikaitkan dengan aktivasi megakariosit oleh sitokin, yang meningkatkan ploidi sel dan meningkatkan pelepasan platelet yang lebih besar. Juga dikatakan bahwa platelet besar menunjukkan kandungan granul sel yang lebih besar, ekspresi molekul adhesi yang lebih tinggi, dan menjalani aktivasi lebih cepat sehingga terjadi hiperaktif platelet dan meningkatkan risiko pembentukan bekuan darah. Peningkatan MPV berkorelasi dengan peningkatan agregasi platelet, perbaikan sintesis, dan pelepasan tromboksan TXA2 dan β -tromboglobulin.²⁷

Pada meta-analisis tahun 2010, peningkatan MPV dikaitkan dengan infark miokard akut (AMI), mortalitas setelah AMI, serta restenosis setelah

angioplasti koroner. Tes ini mungkin bersifat sebagai biomarker prognostik pada individu dengan penyakit kardiovaskular. MPV juga dikaitkan pada pasien dengan diabetes melitus tipe 2 dan mungkin berhubungan dengan risiko kejadian kardiovaskular pada populasi ini. Pada meta-analisis terbaru, MPV secara signifikan lebih tinggi pada tumor ganas daripada pada subyek sehat dan menurun dengan terapi. Pemanfaatan klinis MPV pada penyakit lain masih dalam tahap diskusi.²⁸

II.4.2 *Platelet Distribution Width*

Platelet Distribution Width adalah pengukuran anisitosit platelet yang dihitung dari distribusi volume platelet individu.²⁹ Pada studi oleh Farias MG dkk, 231 sampel digunakan untuk menilai ukuran PDW dengan hasil median PDW adalah 13,3fl dengan interval referensi dari 10,0fl hingga 17,9fl. Ketika dikelompokkan berdasarkan gender, tidak ada perbedaan signifikan dalam PDW ($p = 0,086$).³⁰

Studi saat ini telah menunjukkan hubungan antara perubahan nilai PDW dan beberapa penyakit, seperti trombositopenia hipo-produktif (anemia aplastik) dan trombositopenia hiper-destruktif (trombositopenia imun), dan diferensiasi antara trombositosis reaktif dan trombositosis esensial. Namun, tidak ada data mengenai rentang referensi untuk PDW, dan sebagian besar studi hanya menghubungkan nilai-nilai indeks ini pada pasien dengan penyakit yang ada.³⁰

Pada penelitian oleh Amin MA dkk, menemukan bahwa PDW meningkat pada krisis vaskular di penyakit *sickle cell*. Mereka menyimpulkan bahwa megakariot hyperplasia bertanggung jawab untuk peningkatan PDW. Namun, koagulasi diaktifkan dalam krisis vaskular, mungkin menyebabkan peningkatan PDW ini.³¹ Pada studi oleh Vagdatli dkk, menyimpulkan PDW meningkat selama aktivasi platelet, seperti yang digambarkan oleh analisis histologi otomatis. PDW mungkin dapat menjadi indikator yang lebih spesifik untuk aktivasi platelet daripada MPV, karena PDW tidak meningkat selama distensi platelet tunggal yang disebabkan oleh pembengkakan platelet. Penggunaan gabungan MPV dan PDW dapat memprediksi aktivasi koagulasi secara lebih efisien.³²