

BAB I

PENDAHULUAN

1.1 Latar Belakang

Hepatitis B kronik merupakan salah satu penyakit hati kronik yang masih menjadi salah satu masalah kesehatan global dengan beban morbiditas dan mortalitas yang signifikan, dengan kontribusi besar terhadap kejadian sirosis hati dan karsinoma hepatoseluler, yang merupakan penyebab utama kematian terkait penyakit hati. Berdasarkan laporan World Health Organization tahun 2024, diperkirakan lebih dari 250 juta individu hidup dengan infeksi hepatitis B kronik di seluruh dunia, dengan sebagian besar kematian berkaitan dengan komplikasi progresif berupa fibrosis hati dan sirosis. Oleh karena itu, evaluasi derajat fibrosis hati memiliki peran krusial dalam stratifikasi risiko klinis, strategi terapi, serta pemantauan progresivitas penyakit pada pasien hepatitis B kronik (Devarbhavi et al., 2023; WHO, 2024).

Progresi hepatitis B kronik ditandai oleh interaksi dinamis antara replikasi virus, respons imun host serta proses inflamasi hepatik yang berlangsung kronik. Aktivasi berulang sistem imun terhadap hepatosit yang terinfeksi memicu cedera jaringan yang persisten, yang pada akhirnya memicu aktivasi sel stellata hati. Sel ini berperan sentral dalam proses fibrogenesis melalui produksi berlebihan matriks ekstraseluler, terutama kolagen tipe I dan III, yang menjadi dasar terbentuknya fibrosis hati (Li et al., 2025; Sun et al., 2025; Wang et al., 2024).

Fibrosis hati merupakan proses patofisiologis utama dalam perjalanan penyakit hepatitis B kronik. Fibrosis didefinisikan sebagai akumulasi berlebihan matriks ekstraseluler, sebagai respons terhadap cedera hepatoseluler kronik. Akumulasi komponen matriks tersebut menyebabkan terbentuknya jaringan fibrotik yang bersifat progresif dan dinamis, yang pada kondisi berlanjut dapat berkembang menjadi sirosis apabila tidak terdeteksi dan ditangani secara adekuat (Somnay et al., 2024; Wang et al., 2024).

Penilaian yang akurat terhadap fibrosis hati yang signifikan merupakan komponen penting dalam tata laksana hepatitis B kronik. Meskipun penilaian fibrosis hati secara konvensional melalui biopsi hati masih dianggap sebagai *gold standard* karena mampu memberikan evaluasi langsung terhadap struktur jaringan dan staging fibrosis. Namun, metode ini memiliki berbagai keterbatasan, antara lain bersifat invasif, berisiko komplikasi, serta memiliki kemungkinan *sampling error* dan variabilitas interobserver (Bera et al., 2024; Gheorghe et al., 2021). Oleh karena itu, metode non-invasif semakin dikembangkan dan direkomendasikan dalam praktik klinis sebagai alternatif yang lebih aman dan praktis.

Beberapa tes non-invasif telah dikembangkan sebagai alternatif potensial untuk biopsi hati. Pengukuran kekakuan hati (LSM) menggunakan elastografi berbasis pencitraan seperti elastografi resonansi magnetik sangat akurat, tetapi juga terbatas karena ketersediaannya yang rendah, sementara teknik berbasis pencitraan lainnya bergantung pada perangkat dan operator serta rentan terhadap banyak faktor pengganggu. Selain itu, FibroScan-aspartate

aminotransferase (FAST) dan Agile 3+ yang berbasis pada fibroScan juga terbatas (Chen, 2025).

Pendekatan non-invasif dalam penilaian fibrosis hati secara umum dibagi menjadi metode berbasis serum dan berbasis imaging. Metode berbasis serum yang banyak digunakan adalah APRI (AST to Platelet Ratio Index) dan FIB-4 (Fibrosis-4 Index), yang dihitung dari parameter laboratorium rutin (Bera et al., 2024; Ozguler et al., 2025). Sementara itu, metode berbasis imaging seperti LSM (*liver stiffness measurement*) mengukur kekakuan hati (*liver stiffness*) sebagai indikator tidak langsung dari fibrosis memiliki akurasi tinggi untuk fibrosis signifikan dan sirosis dengan cut-off yang telah distandarisasi (WHO, 2024). Berbagai studi menunjukkan bahwa APRI, FIB-4, dan LSM relatif mudah diakses, namun akurasi diagnostiknya untuk fibrosis pada pasien HBK kurang dapat diandalkan. Indikator serologis langsung fibrosis hati seperti asam hialuronat, peptida prokolagen III N-terminal (PIIINP), dan propeptida N-terminal kolagen tipe III (PRO-C3) baru-baru ini muncul sebagai penanda yang menjanjikan untuk deteksi fibrosis hati (Bera et al., 2024; Moosavy et al., 2023).

Metode non-invasif yang tersedia saat ini sebagian besar merupakan marker tidak langsung, yang dipengaruhi oleh berbagai faktor lain seperti inflamasi, trombositopenia, maupun kondisi sistemik lainnya. Hal ini menyebabkan keterbatasan dalam menggambarkan proses biologis fibrogenesis yang sebenarnya. Oleh karena itu, diperlukan biomarker yang mampu merefleksikan aktivitas pembentukan jaringan fibrotik secara langsung (Moosavy et al., 2023; Rinaldi et al., 2023).

Dalam konteks tersebut, Propeptida N-terminal Kolagen Tipe III (PRO-C3) merupakan biomarker yang berkembang pesat dalam beberapa tahun terakhir. PRO-C3 adalah fragmen yang dilepaskan selama sintesis kolagen tipe III, sehingga mencerminkan proses fibrogenesis aktif (*active collagen formation*). Berbeda dengan marker konvensional, PRO-C3 secara biologis lebih spesifik dalam menggambarkan aktivitas pembentukan matriks ekstraseluler dibandingkan sekadar kerusakan hepatoseluler sehingga berpotensi menjadi biomarker yang lebih sensitif dalam mendeteksi progresi fibrosis sejak tahap awal fibrogenesis. Studi sebelumnya telah menunjukkan hubungan erat antara PRO-C3 dan fibrosis hati, khususnya pada pasien dengan penyakit hati steatosis disfungsi metabolik (MASLD), serta pada pasien hepatitis C kronik dan penyakit hati terkait alkoholik (Chen et al., 2022; Mette J Nielsen et al., 2023).

Sejumlah penelitian menunjukkan bahwa PRO-C3 memiliki performa diagnostik yang baik dalam mendeteksi fibrosis signifikan dan fibrosis lanjut pada berbagai penyakit hati kronik, terutama pada non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD/NASH). Selain itu, PRO-C3 juga terbukti memiliki nilai prognostik dalam memprediksi outcome klinis pada penyakit hati lanjut, termasuk progresi penyakit dan kejadian komplikasi (Mette J Nielsen et al., 2023). Pada metabolic dysfunction-associated steatotic liver disease (MASLD/NAFLD), Nielsen MJ et al. melaporkan bahwa kadar Pro-C3 meningkat secara signifikan pada pasien dengan fibrosis lanjut dan berkorelasi dengan *liver stiffness* (r sekitar 0,5–0,6), dengan kemampuan diagnostik yang baik untuk mendeteksi fibrosis signifikan (AUC ~0,80) (Mette J. Nielsen et al., 2023). Penelitian oleh Armandi et al. (2023) juga menunjukkan bahwa Pro-C3 memiliki performa lebih baik dibandingkan

APRI dan FIB-4 dalam mendeteksi fibrosis lanjut, terutama dalam algoritma ADAPT (Armandi et al., 2023).

Pada penyakit hati akibat alkohol, Madsen et al. (2021) melaporkan bahwa Pro-C3 memiliki akurasi tinggi dalam mendeteksi fibrosis lanjut (AUC $\pm 0,85$), lebih tinggi dibandingkan APRI dan FIB-4, serta menunjukkan korelasi yang bermakna dengan nilai *liver stiffness* pada LSM. Temuan ini memperkuat bahwa Pro-C3 mampu mencerminkan aktivitas fibrogenesis lintas etiologi penyakit hati (S. Madsen et al., 2021).

Pada hepatitis C kronik, Hansen JF et al. melaporkan bahwa kadar Pro-C3 meningkat secara progresif sesuai dengan derajat fibrosis berdasarkan histopatologi, serta memiliki kemampuan diskriminatif yang baik dalam membedakan fibrosis signifikan dan sirosis (AUC $> 0,80$). Meta-analisis terbaru oleh Liu X et al. juga menunjukkan bahwa Pro-C3 memiliki sensitivitas sekitar 70–85% dan spesifisitas 75–85% dalam mendeteksi fibrosis signifikan, serta menunjukkan korelasi yang baik dengan metode elastografi (Hansen JF, et al., 2021, Liu X, et al., 2023).

Namun demikian, pada hepatitis B kronik, bukti terkait penggunaan Pro-C3 masih relatif terbatas dan menunjukkan hasil yang bervariasi. Penelitian oleh Tsuji Y et al. (2020) menunjukkan bahwa meskipun biomarker non-invasif seperti APRI dan FIB-4 berkorelasi dengan derajat fibrosis, Pro-C3 tidak selalu menunjukkan hubungan yang konsisten pada seluruh spektrum pasien hepatitis B kronik (Tsuji et al., 2020). Sebaliknya, penelitian oleh Chen Q et al. melaporkan bahwa Pro-C3 memiliki kemampuan yang baik dalam mendeteksi fibrosis signifikan pada hepatitis B kronik, dengan nilai AUC mencapai 0,80–0,84, terutama bila dikombinasikan dengan biomarker lain (Chen, 2025).

Pemanfaatan Pro-C3 pada hepatitis B kronik masih terbatas dan menunjukkan hasil yang belum konsisten, kemungkinan akibat perbedaan patogenesis HBV, termasuk integrasi DNA virus, respons imun, dan dinamika inflamasi kronik yang mempengaruhi remodeling matriks ekstraseluler (Salpini et al., 2022). Selain itu, penelitian yang mengkaji hubungan Pro-C3 dengan derajat fibrosis menggunakan metode non-invasif seperti APRI, FIB-4, dan LSM masih terbatas, padahal integrasi biomarker fibrogenesis dengan parameter konvensional berpotensi meningkatkan akurasi diagnostik dan memberikan gambaran fibrosis yang lebih komprehensif (Chen et al., 2022; Zhang et al., 2026).

Selain itu, hingga saat ini, data mengenai penggunaan PRO-C3 pada populasi Indonesia masih sangat terbatas, padahal Indonesia termasuk negara dengan beban hepatitis B yang tinggi. Di sisi lain, keterbatasan akses terhadap teknologi elastografi di berbagai fasilitas pelayanan kesehatan semakin menegaskan pentingnya pengembangan biomarker serum yang bersifat minimal invasif, mudah diakses, serta dapat diaplikasikan secara luas dalam praktik klinis (Devarbhavi et al., 2023; Zhang et al., 2026).

Berdasarkan latar belakang tersebut, penulis tertarik untuk meneliti korelasi kadar Propeptida N-terminal Kolagen Tipe III (Pro-C3) dengan derajat fibrosis hati pasien hepatitis B kronik dengan harapan dapat memberikan kontribusi terhadap pengembangan strategi non-invasif yang lebih efektif serta

mendukung pengembangan pendekatan diagnostik yang lebih presisi dalam penilaian fibrosis hati pada HBK.

1.2 Rumusan Masalah

1.2.1 Rumusan masalah umum

Apakah terdapat korelasi kadar Propeptida N-terminal Kolagen Tipe III (Pro-C3) dengan derajat fibrosis hati pada pasien hepatitis B kronik?

1.2.2 Rumusan masalah khusus

1. Apakah terdapat korelasi antara kadar PRO-C3 dengan skor APRI pada pasien hepatitis B kronik?
2. Apakah terdapat korelasi antara kadar PRO-C3 dengan skor FIB-4 pada pasien hepatitis B kronik?
3. Apakah terdapat korelasi antara kadar PRO-C3 dengan nilai LSM (*liver stiffness measurement*) pada pasien hepatitis B kronik?
4. Apakah kadar PRO-C3 berbeda bermakna antar derajat fibrosis (non fibrosis, fibrosis signifikan, fibrosis berat)?

1.3 Tujuan penelitian

1.3.1 Tujuan Umum

Mengetahui korelasi kadar Propeptida N-terminal Kolagen Tipe III (Pro-C3) dengan derajat fibrosis hati berdasarkan APRI, FIB-4, dan LSM (*liver stiffness measurement*) pasien hepatitis B kronik.

1.3.2 Tujuan Khusus

1. Menganalisis perbedaan kadar Propeptida N-terminal Kolagen Tipe III (Pro-C3) berdasarkan derajat fibrosis hati
2. Menganalisis korelasi kadar Propeptida N-terminal Kolagen Tipe III (Pro-C3) dengan skor APRI
3. Menganalisis korelasi kadar Propeptida N-terminal Kolagen Tipe III (Pro-C3) dengan skor FIB-4
4. Menganalisis korelasi kadar Propeptida N-terminal Kolagen Tipe III (Pro-C3) dengan nilai LSM (*liver stiffness measurement*)

1.4 Hipotesis Penelitian

1.4.1 Hipotesis Mayor

Terdapat korelasi positif yang signifikan antara peningkatan kadar Propeptida N-terminal kolagen tipe III (PRO-C3) serum dengan derajat fibrosis hati yang lebih tinggi pada pasien hepatitis B kronik.

1.4.2 Hipotesis Minor

1. Terdapat korelasi positif antara kadar PRO-C3 dengan skor APRI
2. Terdapat korelasi positif antara kadar PRO-C3 dengan skor FIB-4
3. Terdapat korelasi positif antara kadar PRO-C3 dengan nilai LSM (*liver stiffness measurement*)
4. Kadar PRO-C3 meningkat seiring dengan peningkatan derajat fibrosis hati

1.5 Manfaat Penelitian

1. Memberikan informasi ilmiah mengenai kadar Pro-C3 dalam menilai derajat fibrosis serta hubungan keduanya pada hepatitis B kronik
2. Memberikan informasi kepada klinisi tentang peranan kadar Pro-C3 dalam pengembangan metode diagnostik non invasif dalam menilai derajat fibrosis sebagai indikator tingkat keparahan fibrosis hati.
3. Dapat menjadi acuan dan pembanding untuk studi lanjutan mengenai pengembangan metode diagnostik non invasif dengan biomarker dalam evaluasi kondisi hati.

1.6 Landasan Teori

1.6.1 Hepatitis B Kronik

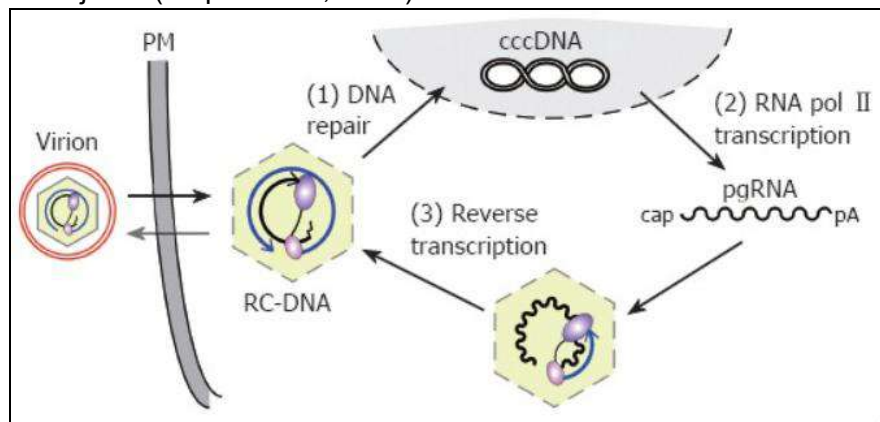
Hepatitis B kronik merupakan infeksi persisten oleh virus hepatitis B (HBV) yang ditandai dengan keberadaan HBsAg ≥ 6 bulan serta berpotensi berkembang menjadi fibrosis, sirosis, dan karsinoma hepatoseluler. Secara global, penyakit ini masih menjadi beban kesehatan utama dengan angka morbiditas dan mortalitas yang tinggi (Li et al., 2024). Menurut perkiraan *World Health Organization* (WHO) tahun 2019, 296 juta orang di seluruh dunia terinfeksi virus hepatitis B, yang mengakibatkan sekitar 820.000 kematian setiap tahunnya akibat sirosis dan karsinoma hepatoseluler (Bera et al., 2024). Di Indonesia diperkirakan kematian akibat hepatitis B yaitu sebanyak 51.100 tiap tahun. Berdasarkan hasil pemeriksaan serologi Riskesdas 2013, proporsi HBsAg reaktif pada populasi umum sebanyak 7,1% atau setara 18 juta penduduk di Indonesia dan sebanyak 4,2% infeksi pada balita (Kemenkes RI, 2023). Hepatitis B kronik merupakan penyebab paling umum dari karsinoma hepatoseluler, dan tingkat kematian akibat karsinoma hepatoseluler diperkirakan akan meningkat lebih dari dua kali lipat antara tahun 2016 dan 2040 (Lim et al., 2023).

Hepatitis B terbagi atas hepatitis B akut jika perjalanan penyakit kurang dari enam bulan sedangkan hepatitis B kronik bila penyakit menetap, tidak menyembuh secara klinis atau laboratorium atau pada gambaran patologi anatomi selama enam bulan. Pasien yang terinfeksi VHB kronik bisa mengalami 4 fase penyakit, yaitu fase *immune tolerant*, fase *immune clearance*, fase pengidap inaktif, dan fase reaktivasi (Kemenkes RI, 2023). Fase *immune tolerant* ditandai dengan kadar HBV DNA yang tinggi dengan kadar *Alanine*

aminotransferase (ALT) yang normal. Sedangkan, fase *immune clearance* terjadi ketika sistem imun berusaha melawan virus. Hal ini ditandai oleh fluktuasi level ALT serta HBV DNA. Pasien kemudian dapat berkembang menjadi fase pengidap inaktif, ditandai dengan HBV DNA yang rendah (<2.000 IU/ml), ALT normal, dan kerusakan hati minimal. Seringkali pasien pada fase pengidap inaktif dapat mengalami fase reaktivasi dimana HBV DNA kembali mencapai >2.000 IU/ml dan inflamasi hati kembali terjadi (Kemenkes RI, 2023; Zhao, 2024).

Pasien dengan hepatitis B kronik akan menjadi sirosis (30%) dan bisa langsung menjadi karsinoma sel hati (5-10%) tanpa melalui sirosis hati. Orang dengan sirosis hati dalam waktu sekitar lima tahun akan menjadi karsinoma sel hati (10-15%) dan akan menjadi sirosis hati dekompensata/gagal hati (23%). Pasien dengan kondisi karsinoma sel hati dan sirosis hati dekompensata/gagal hati harus melakukan transplantasi hati atau mengakibatkan kematian (Kemenkes RI, 2023; Li et al., 2024).

Virus hepatitis B memiliki siklus hidup yang kompleks. Virus memasuki sel hati inang dan dibawa ke dalam nukleus sel hati. Begitu berada di dalam nukleus, DNA virus diubah menjadi *covalently closed circular DNA* (cccDNA), yang berfungsi sebagai cetakan untuk replikasi virus (pembentukan virus hepatitis B baru). Partikel virus yang baru terbentuk akan dirakit dan keluar dari sel hati, sementara cccDNA tetap di dalam inti sel. Materi genetik virus ini juga dapat menyatu dengan DNA sel hati inang dan terus menghasilkan virus baru secara berkelanjutan (Salpini et al., 2022).



Gambar 1. Siklus replikasi genom *hepadnavirus* (Salpini et al., 2022).

Diagnosis klinis hepatitis B akut umumnya ditegakkan berdasarkan keberadaan HBsAg, disertai gejala khas dan peningkatan kadar enzim *alanine aminotransferase* (ALT) dalam serum. Pada fase akut ini, IgM anti-HBc biasanya dapat terdeteksi dan DNA virus hepatitis B (VHB) sering kali juga dapat ditemukan dalam sirkulasi darah. Selain itu, HBeAg juga sering muncul, meskipun signifikansi klinisnya terbatas. Sementara itu, hepatitis B kronik didiagnosis apabila HBsAg tetap terdeteksi selama lebih dari enam bulan. Sebagian besar kasus hepatitis B kronik teridentifikasi melalui pemeriksaan laboratorium karena gejala klinisnya sering tidak spesifik. Riwayat infeksi hepatitis B masa lalu ditandai dengan keberadaan anti-HBs dan IgG anti-HBc dalam serum. Infeksi HBV tersembunyi (*occult*) didefinisikan dengan

ditemukannya kadar rendah DNA VHB intrahepatic tanpa terdeteksi HBsAg, dimana pada serologi didefinisikan dengan munculnya anti-HBc tanpa terdeteksi HBsAg dan antibodi anti-HBs (Li et al., 2024). Berikut tabel kriteria diagnosis Infeksi VHB.

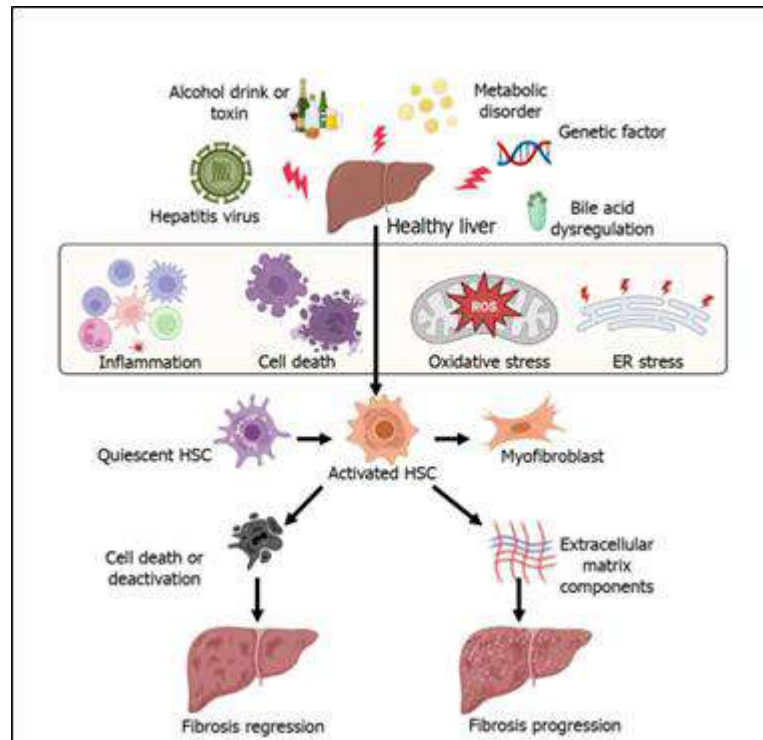
Tabel 1. Kriteria Diagnosis Infeksi Virus Hepatitis B	
Kriteria Diagnosis Infeksi Virus Hepatitis B	
Hepatitis B Kronik	
1. HBsAg seropositive > 6 bulan	
2. DNA VHB serum > 20.000 IU/mL (nilai yang lebih rendah 2.000-20.000 IU/mL ditemukan pada HBeAg negative)	
3. Peningkatan ALT yang persisten maupun intermitten	
4. Biopsi hati yang menunjukkan hepatitis kronik dengan derajat nekroinflamasi sedang sampai berat	
Pengidap inaktif	
1. HBsAg seropositive > 6 bulan	
2. HBeAg (-), Anti HBe (+)	
3. ALT serum dalam batas normal	
4. DNA VHB < 2.000-20.000 IU/mL	
5. Biopsi hati yang tidak menunjukkan inflamasi yang dominan	
Resolved Hepatitis Infection	
1. Riwayat infeksi hepatitis B, atau adanya anti-HBc dalam darah	
2. HBsAg (-)	
3. DNA VHB serum yang tidak terdeteksi	
4. ALT serum dalam batas normal	

1.6.2 Fibrosis Hati

Fibrosis hati adalah proses penumpukan jaringan parut (jaringan kolagen) di hati sebagai respons terhadap kerusakan hati kronis. Fibrosis hati dapat menjadi akibat dari berbagai etiologi yang mendasarinya seperti hepatitis virus kronis (Virus Hepatitis B, Virus Hepatitis C), *Non-Alcoholic Fatty Liver Disease* (NAFLD), *Alcoholic Liver Disease* (ALD), penyakit hati kolestatik dan autoimun. Di hati, perubahan genetik, gangguan metabolisme, kolestasis, infeksi virus, parasit, obat-obatan, toksin, alkohol yang menyebabkan *Alcoholic Liver Disease* (ALD), dan berbagai macam senyawa berbahaya lainnya serta faktor lingkungan dapat memicu perkembangan fibrosis (Somnay et al., 2024; Wang and Friedman, 2023).

Kematian sel hati dan peradangan merupakan kejadian awal pada penyakit hati kronis, terlepas dari etiologinya. Banyak faktor yang dapat menyebabkan cedera hati dan kematian sel hati serta peradangan, termasuk infeksi virus hepatitis, konsumsi alkohol, penyakit hati metabolik, produk asam empedu abnormal, dan faktor genetik. Faktor patogenik ini menyebabkan

peradangan sel imun, kematian hepatosit, disfungsi mitokondria, dan stres retikulum endoplasma, yang mengakibatkan aktivasi dan diferensiasi *hepatic stellate cell* (HSC) menjadi miofibroblas yang menyebabkan fibrosis hati (Zhang et al., 2023).



Gambar 2. Faktor penyebab aktivasi sel stellata hati dan fibrosis hati (Zhang et al., 2023)

Fibrosis hati merupakan respons patologis progresif terhadap cedera hati kronis, yang ditandai dengan akumulasi *extracellular matrix* (ECM), terutama kolagen (Roehlen et al., 2020). Kondisi ini dapat dipicu oleh berbagai penyebab seperti infeksi virus hepatitis kronis berupa Virus Hepatitis B (VHB), Virus hepatitis C (VHC), konsumsi alkohol, diet tinggi lemak (*western diet*), paparan toksin lingkungan, serta penyakit autoimun. Awalnya, deposisi ECM merupakan bagian dari mekanisme regeneratif hati. Namun, bila terjadi cedera berulang dan berkepanjangan, respons ini menjadi maladaptif dan mengarah pada fibrosis progresif, yang menghambat regenerasi normal hati dan meningkatkan risiko gagal hati serta perkembangan kanker hati. Yang berperan dalam proses ini adalah *hepatic stellate cell* (HSCs). Dalam keadaan normal, HSCs berada dalam keadaan kuiesen (*dormant*) dan berfungsi menyimpan vitamin A dalam bentuk retinil ester di dalam droplet lemak sitoplasmik. Namun, saat terjadi cedera hepatosit, *Damage-Associated Molecular Patterns* (DAMPs) dan *Pathogen-Associated Molecular Patterns* (PAMPs) akan dilepaskan dan memicu aktivasi sel stellata menjadi fenotipe menyerupai miofibroblas. Sel stellata yang teraktivasi memiliki sifat fibrogenik, proliferasif, kontraktil, dan proinflamasi. Aktivasi ini terjadi melalui beberapa jalur, termasuk *Transforming Growth Factor Beta 1* (TGF- β 1), *Platelet-Derived Growth Factor Receptor Beta* (PDGFR β), dan Endotelin-1 (ET-1). Selain itu, aktivasi ekspresi gen fibrogenik pada HSC juga

dimediasi oleh faktor epigenetik seperti *bromodomain containing protein 4* (BRD4) dan regulator transkripsi seperti *Activator Protein-1* (AP-1) dan *Yes-associated protein* (YAP) / *Transcriptional co-activator with PDZ-binding motif* (TAZ), yang berperan penting dalam proliferasi dan migrasi sel (Wang and Friedman, 2023). Fibrosis hati bukanlah proses yang *ireversibel*. Bila sumber cedera dihentikan, fibrosis dapat mengalami resolusi. Proses ini terjadi melalui apoptosis atau deaktivasi sel stellata yang telah teraktivasi (Devarbhavi et al., 2023).

Metode Penilaian Fibrosis Hati

A. Biopsi Hati

Biopsi hati masih diakui sebagai *gold standard* dalam evaluasi derajat fibrosis hati, namun bersifat invasif, mahal, dan berisiko, sehingga berbagai pendekatan non-invasif telah dikembangkan untuk menilai derajat fibrosis seperti tes serologis dan teknik pencitraan serta berbagai skor kombinasi yang mengintegrasikan beberapa parameter untuk meningkatkan akurasi penilaian (Chen et al., 2022; Gheorghe et al., 2021).

B. Metode Non Invasif

Pemeriksaan yang dikembangkan, antara lain pemeriksaan dengan ultrasound (elastografi transient/FibroScan). FibroScan mengukur kekakuan hati (liver stiffness measurement/LSM) sebagai indikator fibrosis. Metode ini memiliki akurasi tinggi untuk fibrosis signifikan ($\geq F2$) dan sirosis. LSM ini telah menunjukkan keunggulan dalam menentukan derajat fibrosis hati namun biaya pemeriksaan dengan alat ini masih relatif mahal dan sulit dijangkau sebagai pemeriksaan rutin di beberapa rumah sakit karena memerlukan keahlian pelaksananya. Selain LSM masih ada pilihan lain yang dapat digunakan untuk menentukan derajat fibrosis hati, yakni dengan menggunakan penanda serum sederhana seperti APRI (*AST to Platelet Ratio Index*) dan FIB-4 (Fibrosis-4 index) menjadi tes awal yang berguna untuk tingkat keparahan fibrosis jika elastografi pencitraan tidak tersedia. Hal ini mendorong munculnya kebutuhan akan biomarker non-invasif yang lebih akurat, *reproducible* dan dapat diterapkan secara luas dalam praktik klinis, baik untuk menilai fibrosis hati maupun untuk memperkirakan stratifikasi risiko fibrosis. (Bera et al., 2024).

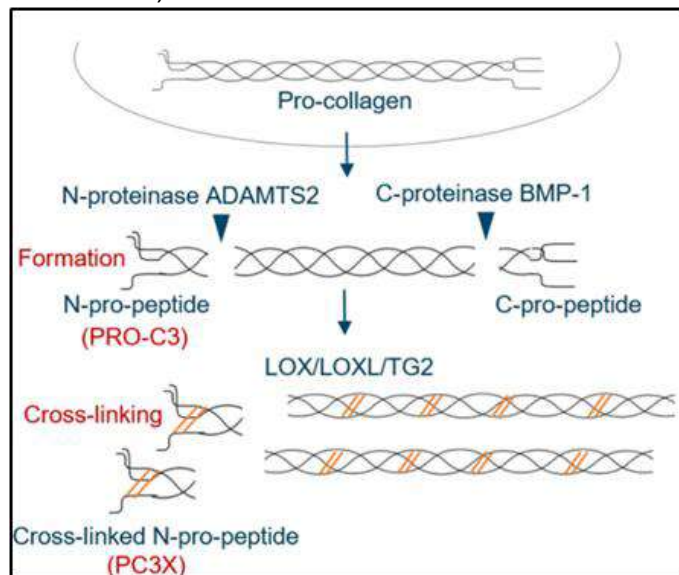
Diagnosis dini dan stratifikasi risiko pada tahap fibrosis hati sangat penting untuk meningkatkan hasil klinis jangka panjang. Deteksi sejak dini memberikan peluang lebih besar untuk tindakan kuratif seperti reseksi, ablasi, atau transplantasi hati, terutama ketika fungsi hati masih baik dan tumor belum metastase. Di sisi lain, stratifikasi risiko berperan penting dalam mengidentifikasi pasien dengan potensi progresi penyakit yang tinggi sehingga dapat dilakukan pemantauan dan terapi yang lebih intensif dan tepat sasaran (Lee et al., 2023).

Dalam beberapa tahun terakhir, perhatian mulai diarahkan pada biomarker baru yang mencerminkan aktivitas fibrogenesis, salah satunya adalah Propeptida N-terminal Kolagen Tipe III (Pro-C3).

1.6.3. Propeptida N-terminal Kolagen Tipe III (Pro-C3)

Propeptida N-terminal Kolagen Tipe III (Pro-C3) merupakan fragmen kolagen tipe III yang dilepaskan selama proses pembentukan jaringan fibrotik, sehingga mencerminkan fibrosis aktif yang terjadi dalam hati. Sejumlah studi menunjukkan bahwa kadar Pro-C3 berkorelasi erat dengan derajat fibrosis pada berbagai penyakit hati kronis, termasuk NAFLD dan hepatitis virus. Peningkatan aktivitas fibrogenik yang ditandai dengan tingginya kadar Pro-C3 juga dikaitkan dengan risiko yang lebih besar terhadap karsinogenesis hepatik, mengingat hubungan kuat antara fibrosis lanjut dan perkembangan kanker hati (Luo et al., 2020; Nielsen et al., 2023).

Kolagen tipe III merupakan komponen utama matriks ekstraseluler dan sangat penting dalam pembentukan serta pemeliharaan struktur jaringan. Kolagen ini tersusun dari tiga rantai alfa-1 identik yang membentuk heliks tiga rangkap. Pada saat sintesis kolagen, peptida pro-N-terminal dan pro-C-terminal akan dilepaskan oleh enzim spesifik seperti *A Disintegrin and Metalloproteinase with Thrombospondin motifs 2* (ADAMTS2) untuk bagian N-terminal dan *Bone Morphogenetic protein 1* (BMP-1) untuk bagian C-terminal, menghasilkan molekul kolagen matang yang kemudian dirangkai menjadi fibril. Proses ini terjadi di luar sel dan berlanjut dengan ikatan silang (*cross-linking*) melalui aktivitas enzim seperti *lysyl oxidase* (LOX), LOX-like (LOXL1-4), dan *transglutaminase 2* (TG2), membentuk struktur kolagen yang stabil dan tahan lama. (Jensen et al., 2020; Karsdal et al., 2020)



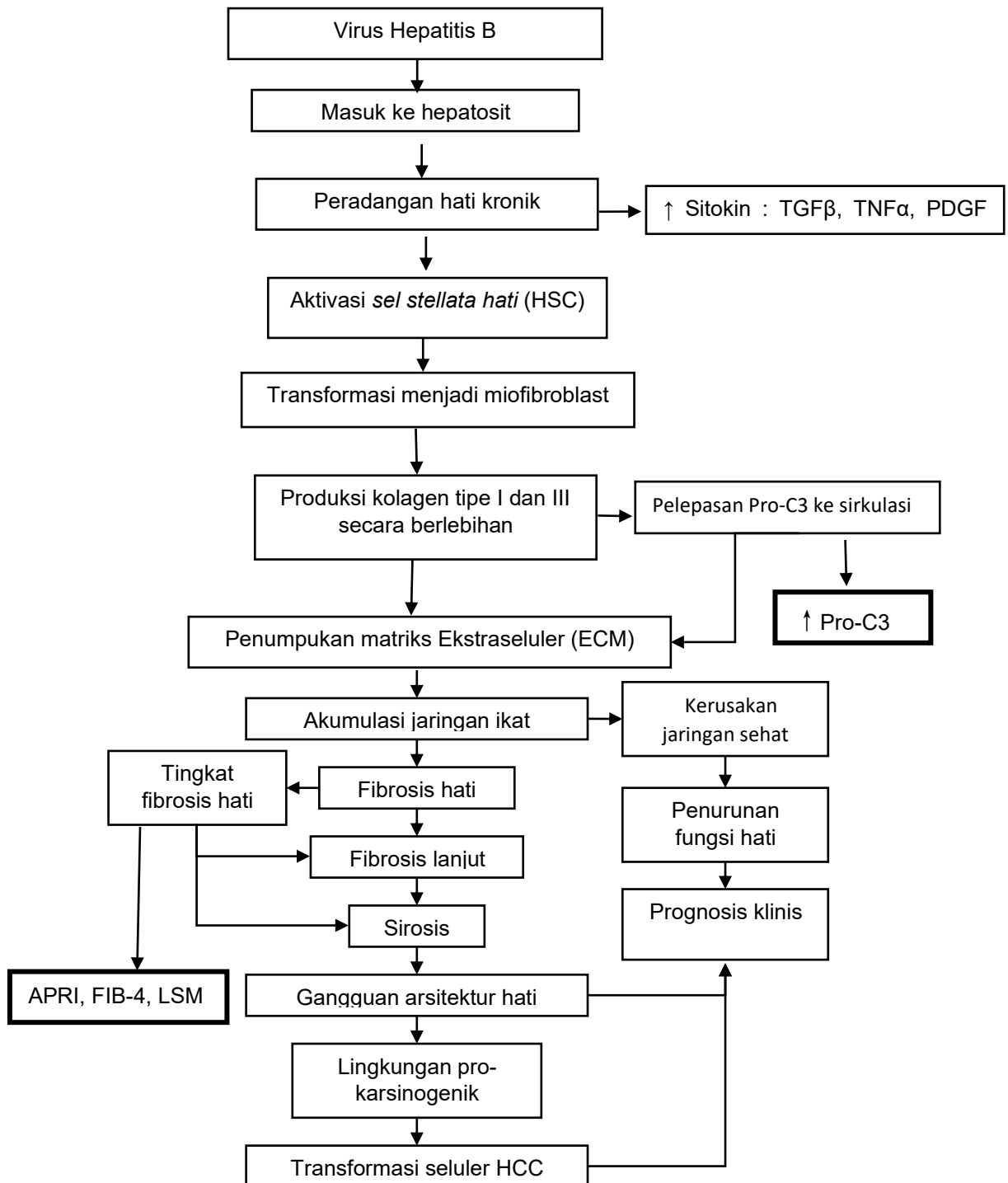
Gambar 3. Biomarker pembentukan dan ikatan silang kolagen tipe III (Jensen et al., 2020).

Propeptida N-terminal Kolagen Tipe III (Pro-C3) telah diteliti berkaitan dengan stadium fibrosis dan aktivitas penyakit pada NAFLD. Pada studi ini, PRO-C3 dapat membedakan pasien dengan fibrosis lanjut (AUROC 0,81 dan 0,74). Nilai ambang (*cut-off*) untuk membedakan fibrosis lanjut masih perlu diteliti dan divalidasi lebih lanjut (Karsdal et al., 2020). Penelitian oleh Luo et al., melaporkan nilai *cut-off* sebesar 20,9 ng/mL dengan sensitivitas 57%, spesifisitas 84%, nilai

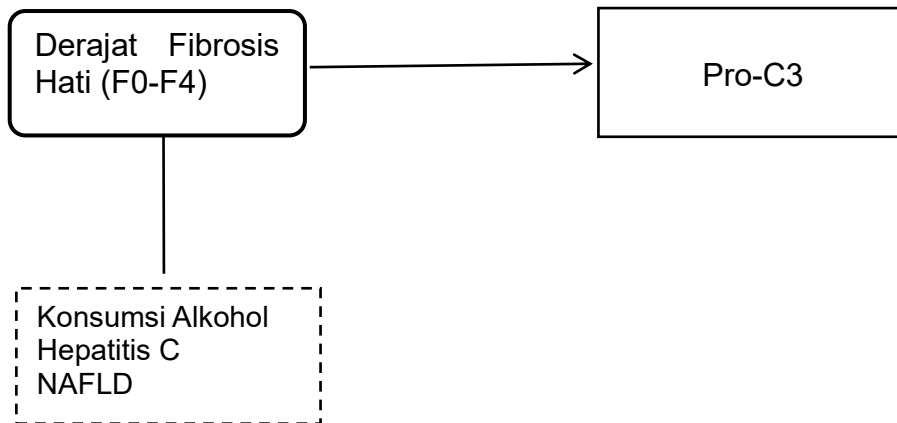
prediktif positif (PPV) 67,2%, dan nilai prediktif negatif (NPV) 77,3%. Sementara itu, Daniels et al. melaporkan nilai *cut-off* 15,6 ng/mL dengan sensitivitas 91%, spesifisitas 59%, PPV 38,5%, dan NPV 95,8% (Luo et al., 2020).

Potensi diagnostik PRO-C3 juga telah dievaluasi pada pasien hepatitis C oleh Nielsen et al., dengan hasil AUROC 0,86, dan nilai *cut-off* optimal sebesar 25,3 ng/mL untuk mengidentifikasi pasien dengan fibrosis hati lanjut (sensitivitas 84%, spesifisitas 75%, PPV 46%, dan NPV 95%). Selain menunjukkan nilai diagnostik yang menjanjikan, kadar PRO-C3 juga terbukti mampu memprediksi progresi fibrosis pada kelompok pasien VHC. Kadar PRO-C3 di atas 20,2 ng/mL pada pasien VHC yang diobati dengan farglitazar mampu memprediksi progresi fibrosis dan respons terhadap terapi dalam biopsi lanjutan (Nielsen et al., 2018). Selain itu, PRO-C3 telah digunakan sebagai biomarker surrogate untuk mengukur efektivitas pengobatan terhadap tingkat keparahan fibrosis dalam dua studi klinis fase 2. Dalam kedua studi tersebut, terjadi perubahan signifikan kadar PRO-C3 dari baseline sebagai hasil dari terapi (Karsdal et al., 2020).

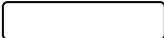
1.7 Kerangka Teori

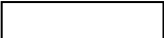


1.8 Kerangka Konsep



Keterangan :

 : Variabel Dependen

 : Variabel Independen

 : Variabel perancu

BAB II

METODE PENELITIAN

2.1 Desain Penelitian

Penelitian ini menggunakan desain penelitian *cross sectional*.

2.2 Tempat dan Waktu Penelitian

2.2.1 Tempat Penelitian

1. Gastro Enterohepatologi Center RS Wahidin Sudirohusodo Makassar sebagai pengambilan sampel penelitian.
2. Instalasi Laboratorium RS Wahidin Sudirohusodo Makassar sebagai pengambilan data pemeriksaan kadar AST, ALT dan trombosit.
3. Laboratorium penelitian RS Unhas untuk pemeriksaan kadar Pro-C3 serum menggunakan metode *Enzyme-Linked Immunosorbent Assay* (ELISA).

2.2.2 Waktu Penelitian

Penelitian ini dilaksanakan pada bulan Juli 2025 hingga Desember 2025

2.3 Populasi Penelitian

Populasi penelitian adalah penderita infeksi hepatitis B kronik yang didiagnosis oleh klinisi di RS Wahidin Sudirohusodo Makassar.

2.4 Sampel Penelitian

Sampel penelitian adalah semua pasien yang terdiagnosis Hepatitis B kronik serta memenuhi kriteria inklusi dan eksklusi. Sampel akan diambil secara *non-probability consecutive sampling*, yaitu semua pasien yang memenuhi kriteria akan direkrut secara berurutan selama periode penelitian hingga jumlah sampel yang ditargetkan terpenuhi.

2.5 Perkiraan Besaran Sampel

Perhitungan besar sampel pada penelitian ini ditentukan dengan menggunakan rumus analitis korelatif:

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

$$n = \left[\frac{1,64 + 1,28}{0,5 \ln \frac{(1 + 0,5)}{(1 - 0,5)}} \right]^2 + 3$$

$$n = \left[\frac{2,92}{0,5493} \right]^2 + 3$$

$$n = \left[\frac{2,92}{0,5493} \right]^2 + 3$$

$$n = 31,24 \approx 31 \text{ sampel}$$

Keterangan:

- n = Besaran sampel
- Z α = Deviat baku alfa
- Z β = Deviat baku beta
- r = Koefisien korelasi

Dalam penelitian ini kesalahan tipe I ditetapkan 5 %, hipotesis satu arah sehingga Z α = 1,64 sedangkan kesalahan tipe II ditetapkan 10% sehingga Z β = 1,28, Besarnya koefisien korelasi antara kadar *Propeptida N-terminal Kolagen Tipe III* (Pro-C3) dengan derajat fibrosis hati pasien yang menderita hepatitis B kronik belum ada sebelumnya, maka ditentukan r = 0,5. Maka besar sampel minimal adalah 31 sampel.

2.6 Kriteria Inklusi dan Eksklusi

2.6.1 Kriteria Inklusi

- a. Pasien yang telah terdiagnosis Hepatitis kronik oleh klinisi
- b. Memiliki data pemeriksaan darah rutin dan kimia darah
- c. Bersedia terlibat dalam penelitian dengan menandatangani *informed consent*

2.6.2 Kriteria Eksklusi

- a. Pasien dengan penyakit Hepatitis C
- b. Pasien dengan penyakit NAFLD
- c. Pasien dengan data laboratorium tidak lengkap
- d. Sampel serum yang lisis dan lipemik

2.7 Izin Penelitian dan Kelayakan Etik

Dalam pelaksanaan penelitian ini, setiap tindakan dilakukan seizin dan sepengetahuan pasien dan/atau keluarga yang dijadikan sampel penelitian melalui lembar *informed consent* dan dinyatakan memenuhi persyaratan etik untuk dilaksanakan dari Komisi Etik Penelitian Kesehatan Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin - Rumah Sakit Perguruan Tinggi Negeri UNHAS - RS

Wahidin Sudirohusodo Makassar (KEPK FKUH-RSUH-RSWS) dengan nomor *Ethical Clearance* 663A/UN4.6.4.5.31/PP36/2025

2.8 Cara Kerja

2.8.1 Alokasi Subjek

Penelitian dilakukan pada pasien rawat jalan dan rawat inap yang didiagnosis Hepatitis B kronik di RS Wahidin Sudirohusodo Makassar yang memenuhi kriteria inklusi.

2.8.2 Cara Penelitian

Langkah-langkah dalam pelaksanaan penelitian ini adalah sebagai berikut:

1. Dilakukan pencatatan identitas pasien yang memenuhi kriteria inklusi dan memberikan penjelasan lengkap mengenai tujuan dan manfaat penelitian.
2. Pasien/wali mengisi dan menandatangani *informed consent* sebagai tanda persetujuan.
3. Dilakukan pengambilan sampel darah vena untuk pemeriksaan kadar Pro-C3 dan parameter lainnya seperti AST, ALT, dan trombosit sebanyak 3 cc.
4. Sampel darah dalam tabung vakum merah disentrifuge kemudian serum dipisahkan. Sampel serum yang telah diambil akan disimpan pada suhu -20°C sampai dengan sampel spesimen siap diperiksa. Dilakukan pemeriksaan kadar Pro-C3 dengan metode ELISA.
5. Dilakukan penilaian Derajat Fibrosis menggunakan formula APRI (AST to Platelet Ratio Index) dan FIB-4 (FIB-4 Index)
6. Dilakukan penilaian Derajat Fibrosis menggunakan LSM (*liver stiffness measurement*)

2.8.3 Prosedur Tes Laboratorium

2.8.3.1 Pemeriksaan Kadar Pro-C3

A. Pra Analitik

1. Persiapan Pasien: Tidak diperlukan persiapan khusus untuk pasien.
2. Persiapan Sampel: Sampel darah dapat diambil dalam bentuk plasma atau serum. Sampel harus disentrifugasi segera setelah pengambilan darah dan disimpan pada suhu 4°C jika akan dianalisis dalam waktu 24 jam, atau disimpan pada suhu -20°C atau lebih rendah untuk penyimpanan jangka panjang.

Alat dan bahan

Alat:

1. Mikropipet presisi (1-1000 μl)

2. Pipet multi saluran (300 µl)
3. Mikrotiter plate reader (450 nm)
4. Alat pembaca ELISA (pembacaan intensitas warna pada 450 nm)

Bahan:

1. Nori Human Pro-C3 ELISA Kit
2. Air distilasi atau deionisasi
3. Reagen pembaca (substrat dan larutan penghenti)
4. Mikrotiter 96-well plate

B. Analitik

Prinsip Tes: Pemeriksaan kadar Pro-C3 menggunakan teknik ELISA (*Enzyme-Linked Immunosorbent Assay*) dengan prinsip sandwich. Antibodi yang spesifik terhadap Pro-C3 telah dilapisi pada pelat mikro. Sampel atau standar ditambahkan ke dalam sumur, diikuti oleh antibodi deteksi dan reagen streptavidin-HRP, menghasilkan perubahan warna yang proporsional dengan jumlah Pro-C3 dalam sampel.

Prosedur Kerja:

1. Siapkan semua reagen dan standar sesuai petunjuk di lembar data produk.
2. Pipet 100 µl standar atau sampel ke dalam setiap sumur, inkubasi selama 1 jam pada suhu ruang.
3. Tambahkan 100 µl antibodi deteksi yang telah dilarutkan ke dalam setiap sumur, inkubasi selama 1 jam pada suhu ruang.
4. Tambahkan 100 µl reagen streptavidin-HRP dan inkubasi selama 20 menit pada suhu ruang.
5. Tambahkan 100 µl substrat ke dalam setiap sumur dan inkubasi selama 5-30 menit.
6. Tambahkan 50 µl larutan penghenti dan baca hasil pada 450 nm menggunakan mikrotiter plate reader.

C. Pasca Analitik

Pembacaan hasil dilakukan dengan menggunakan mikrotiter plate reader pada panjang gelombang 450 nm. Hasil dianalisis dengan grafik log-log atau perangkat lunak analisis data ELISA.

2.8.3.2 Pemeriksaan Derajat Fibrosis Hati

Fibrosis hati adalah proses patologis progresif yang terjadi akibat akumulasi jaringan ikat sebagai respons terhadap cedera hati kronis. Penyebab umum fibrosis hati meliputi infeksi virus hepatitis B dan C, konsumsi alkohol jangka panjang, serta gangguan metabolik seperti *non-alcoholic fatty liver disease* (NAFLD) dan *non-alcoholic steatohepatitis* (NASH). Seiring waktu,

fibrosis dapat berkembang menjadi sirosis hati, suatu kondisi akhir yang ditandai dengan arsitektur hati yang rusak dan risiko tinggi terjadinya komplikasi serius, termasuk gagal hati dan karsinoma hepatoseluler.

Derajat fibrosis hati diklasifikasikan dengan sistem skoring seperti METAVIR, yang membagi fibrosis menjadi lima tingkat:

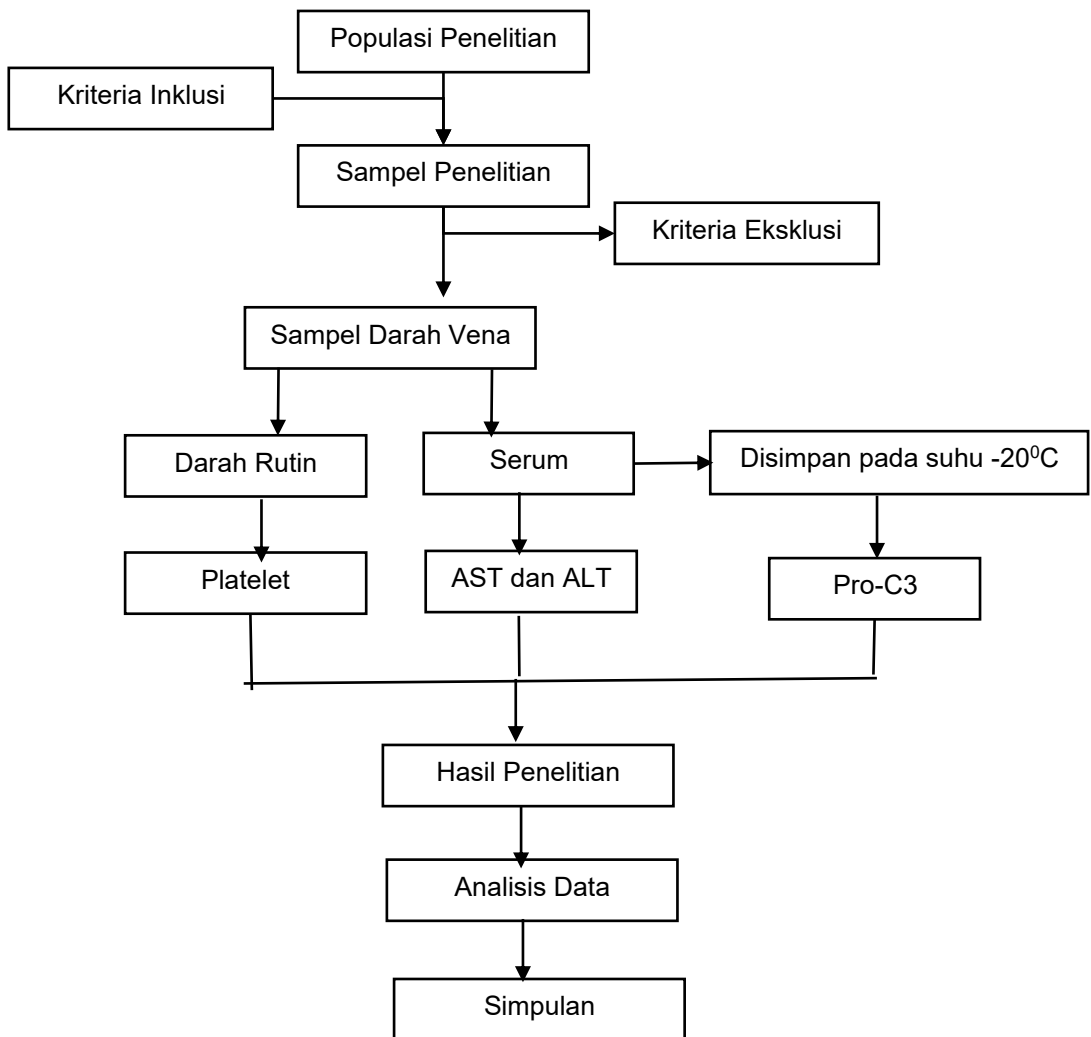
1. F0: Tidak ada fibrosis
2. F1–F3: Fibrosis tingkat ringan hingga berat
3. F4: Sirosis

Metode Penilaian Fibrosis

Untuk menghindari risiko dan keterbatasan biopsi hati, berbagai metode non-invasif telah dikembangkan, di antaranya:

1. LSM (*liver stiffness measurement*) : Mengukur kekakuan hati secara kuantitatif. Nilai lebih tinggi menunjukkan fibrosis lebih berat.
2. FIB-4 Index (*Fibrosis-4 Index*) : Menggabungkan nilai usia, AST, ALT, dan jumlah trombosit.
3. APRI (*AST to Platelet Ratio Index*) : Rasio AST terhadap trombosit sebagai indikator derajat fibrosis.

2.9 Skema Alur Penelitian



2.10 Definisi Operasional dan Kriteria Objektif

1. Subjek Hepatitis B kronik adalah pasien yang didiagnosis Hepatitis B kronik oleh klinisi
2. Propeptida N-terminal Kolagen Tipe III (Pro-C3) adalah biomarker yang digunakan untuk mengukur aktivitas fibrogenesis melalui deteksi fragmen propeptida terminal-N dari molekul pro-kolagen tipe III dalam sampel serum yang diperiksa dengan metode ELISA menggunakan kit dari Assay Genie dengan rentang deteksi 0.78-50 ng/mL
3. Fibrosis Hati adalah pasien hepatitis B yang derajat fibrosisnya dinilai dengan formula APRI (AST to Platelet Ratio Index), FIB-4 (Fibrosis-4) dan LSM (*liver stiffness measurement*).
4. APRI adalah skor non-invasif yang digunakan untuk menilai tingkat fibrosis hati, terutama pada pasien dengan hepatitis virus kronis, seperti Hepatitis B dan Hepatitis C. APRI dihitung berdasarkan nilai enzim hati AST (Aspartate Aminotransferase) dan jumlah trombosit dalam darah (Rungta et al., 2021).

Formula APRI :

$$\text{APRI} = \frac{\text{AST (IU/L) / Batas Atas Nilai Normal AST (IU/L)}}{\text{Platelet (10}^9\text{/L)}} \times 100$$

Keterangan :

AST : Kadar enzim aminotransferase (IU/L)

Batas atas nilai normal AST : Batas tertinggi kadar AST yang dianggap normal (IU/L), yang berbeda-beda tergantung laboratorium

Platelet : Jumlah trombosit (10⁹/L)

APRI Score :

- Non-Fibrosis (F0-F1) : < 0,5
- Fibrosis signifikan (F2) : 0,5 – 1,5
- Fibrosis berat/sirosis (F3-F4) : > 1.5

5. FIB-4 (Fibrosis-4 index) adalah indeks atau skor non-invasif yang digunakan untuk menilai tingkat jaringan parut (fibrosis) di hati. Skor ini dihitung berdasarkan empat parameter : usia, kadar AST, ALT, dan jumlah trombosit. FIB-4 sering digunakan pada penyakit hati kronis, terutama untuk memprediksi risiko fibrosis lanjut.

$$\text{FIB-4} = \frac{\text{Usia (tahun)} \times \text{AST (U/L)}}{\text{Jumlah Trombosit (10}^9\text{/L)} \times \sqrt{\text{ALT (U/L)}}}$$

Keterangan :

Usia: Umur pasien dalam satuan tahun.

AST : Kadar enzim *Aspartate Aminotransferase* (U/L)

ALT : Kadar enzim *Alanine Aminotransferase* (U/L)

Trombosit: Jumlah trombosit (10⁹/L)

FIB-4 Score :

- Non-Fibrosis (F0-F1) : < 1,45
- Fibrosis signifikan (F2) : 1,45 – 3,25
- Fibrosis berat/sirosis (F3-F4) : > 3.25

6. LSM (*liver stiffness measurement*) adalah pengukuran kekakuan jaringan hati (*liver stiffness*) yang digunakan sebagai metode non-invasif untuk menilai derajat fibrosis hati. Interpretasi nilai LSM (WHO/EASL) :

- Non-Fibrosis (F0-F1) : < 7,2 kPa
- Fibrosis signifikan (F2, F2-F3, F3) : 7,2 – 11 kPa
- Fibrosis berat/Sirosis (F3-F4, F4) : > 11 kPa

2.11 Metode Analisis dan Pengolahan Data

Seluruh data yang diperoleh akan dikelompokkan sesuai tujuan dan jenis data, kemudian dianalisis menggunakan metode statistik yang sesuai dengan bantuan perangkat lunak SPSS versi 26. Langkah analisis terdiri atas :

1. Analisis Univariat

Digunakan untuk mendeskripsikan karakteristik dasar subjek penelitian, termasuk distribusi frekuensi, nilai rerata, simpangan baku, serta nilai minimum dan maksimum dari variabel yang dianalisis.

2. Analisis Bivariat

Sebelum dilakukan uji hubungan, data diuji normalitasnya menggunakan *Kolmogorov-Smirnov* (untuk $n > 50$) atau *Shapiro-Wilk* (untuk $n \leq 50$).

- a. Jika data berdistribusi normal, digunakan uji Pearson atau uji t.
- b. Jika data tidak normal, digunakan uji *Spearman* atau *Mann-Whitney*.

Uji statistik dipilih sesuai jenis variabel dan tujuan analisis. Hasil uji hipotesis dianggap bermakna secara statistik apabila nilai $p \leq 0,05$.