

## RATIO ALBUMIN-BILIRUBIN SEBAGAI FAKTOR PROGNOSIS PADA PENDERITA HEPATITIS B KRONIK

Arfianti<sup>1\*</sup>, Fauzia Andriani Djojosugito<sup>2</sup>

<sup>1</sup>KJF Biologi Kedokteran, Fakultas Kedokteran, Universitas Riau, Jl. Diponegoro No.1  
Pekanbaru 28133, Indonesia,

<sup>2</sup>KJF Mikrobiologi, Fakultas Kedokteran, Universitas Riau, Jl. Diponegoro No.1 Pekanbaru  
28133, Indonesia,

\*Corresponding author: [evi\\_anti@yahoo.com](mailto:evi_anti@yahoo.com)

### ABSTRACT

Chronic hepatitis B (CHB) is a necroinflammatory of the liver with a high risk for impaired liver function characterized by decreased albumin synthesis and impaired bilirubin secretion. The albumin-bilirubin ratio (ALBI) has been reported to be associated with prognosis in patients with cirrhosis. This study aimed to investigate the relationship between the ALBI ratio and clinical manifestation of CHB patients at the Arifin Ahmad Regional General Hospital (RSUD), Riau Province. This was a descriptive analytical study with a cross-sectional design. A total of 75 CHB patients were recruited at Internal Medicine Department of Arifin Achmad Hospital, Riau Province, consisting of 36 CHB patients without complication, 26 CHB patients with cirrhosis and 13 CHB patients with hepatoma. Total serum albumin and bilirubin levels were measured using a commercial kit, converted into ALBI score and classified into 3 grades. The results showed that the mean age of CHB patients was  $45.3 \pm 13.3$  years (minimum-maximum, 18-73 years), and CHB patients with cirrhosis and hepatoma were significantly older than CHB patients without complication ( $P < 0.05$ ). The study subjects consisted of 58.7% males and 41.3% females. The statistical test revealed that subjects with ALBI grade 3 and 2 were significantly more prevalent in CHB patients with cirrhosis and hepatoma than in CHB patients without complication ( $P = 0.007$ ). In conclusion, the ALBI ratio was associated with the clinical manifestations of CHB patients and therefore may be useful as a prognosis factor for chronic HBV infection.

**Keywords :** albumin-bilirubin ratio, cirrhosis, hepatitis B, hepatoma

### ABSTRAK

Hepatitis B kronik (HBK) merupakan penyakit nekroinflamasi hati yang berisiko mengalami gangguan fungsi hati yang ditandai oleh gangguan sintesis albumin and sekresi bilirubin. Ratio albumin-bilirubin (ALBI) dilaporkan berhubungan dengan prognosis penderita sirosis. Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui hubungan antara ratio ALBI dengan gambaran klinis penderita HBK di Rumah Sakit Umum Daerah (RSUD) Arifin Ahmad Provinsi Riau. Penelitian ini merupakan studi deskripsi analitik dengan pendekatan *cross-sectional*. Populasi penelitian ini adalah 75 pasien HBK di Poli Penyakit Dalam RSUD

Arifin Achmad Provonsi Riau yang terdiri dari 36 penderita HBK tanpa komplikasi, 26 penderita HBK dengan sirosis dan 13 penderita HBK dengan hepatoma. Kadar albumin dan bilirubin total serum diukur menggunakan kit komersial, dikonversi menjadi ratio ALBI dan dikelompokkan menjadi 3 *grade*. Hasil penelitian menunjukkan rerata umur penderita HBK adalah  $45.3 \pm 13.3$  tahun (minimum-maksimum, 18-73 tahun), dan penderita HBK dengan sirosis dan hepatoma lebih tua secara bermakna dibanding penderita HBK tanpa komplikasi ( $P < 0.05$ ). Subjek penelitian terdiri dari 58.7% laki-laki dan 41.3% perempuan. Uji statistik menunjukkan proporsi subjek dengan ratio ALBI grade 3 dan 2 lebih banyak ditemukan pada kelompok HBK dengan sirosis dan hepatoma dibandingkan penderita HBK tanpa komplikasi ( $P = 0.007$ ). Kesimpulan, ratio ALBI memiliki hubungan yang bermakna dengan gambaran klinis penderita HBK sehingga berguna sebagai faktor prognosis pada infeksi VHB kronis.

**Kata kunci :** hepatitis B, hepatoma, ratio albumin-bilirubin, sirosis

## PENDAHULUAN

Infeksi virus hepatitis B (VHB) merupakan penyakit endemik global dimana diperkirakan lebih dari 2 milyar penduduk dunia telah terinfeksi dan 257 juta diantaranya mengalami persistensi infeksi yang dikenal sebagai hepatitis B kronik (HBK) (World Health Organization, 2017). Penyakit hepatitis B merupakan salah satu penyebab kematian terbanyak di dunia yang pada umumnya disebabkan komplikasi penyakit hati seperti sirosis dan *hepatocellular carcinoma* (HCC). Indonesia merupakan negara dengan jumlah penderita hepatitis B terbanyak di dunia setelah Cina dan India dengan prevalensi *hepatitis B surface antigen* (HBsAg) positif yang bervariasi yaitu antara 4.0-20.3% (Muljono, 2017; Mulyanto et al., 2009). Riset Kesehatan Dasar (Riskesdas) tahun 2013 menunjukkan prevalensi hepatitis B di Indonesia pada tahun 2013 adalah sebesar

7.1% (Kementerian Kesehatan Republik Indonesia; 2013).

Pengobatan antiviral pada pasien HBK bertujuan untuk menekan replikasi virus dan proses nekroinflamasi hati serta mencegah progresivitas penyakit hati yaitu mencegah terjadinya sirosis dan *hepatocellular carcinoma* (HCC). Pemantauan fungsi hati pada penderita HBK sangat penting dalam mendeteksi secara dini komplikasi fibrosis hati dan keganasan hati. Di negara-negara maju, pemeriksaan biopsi hati umum dilakukan dalam pemantauan penderita HBK namun pemeriksaan ini sulit diterapkan di negara berkembang termasuk Indonesia oleh karena pemeriksaan bersifat invasif, risiko komplikasi perdarahan pasca biopsi dan biaya pemeriksaan yang relatif mahal (Jaka et al., 2014). Oleh karena itu sangat diperlukan biomarka yang dapat digunakan untuk pemantauan

progresivitas penyakit infeksi HBK.

Ratio albumin-bilirubin (ALBI) adalah suatu pengukuran untuk menilai tingkat gangguan fungsi hati. Ratio ini dihitung berdasarkan ratio total bilirubin (T-Bil) dan albumin (Alb) serum dan awalnya digunakan untuk memperkirakan prognosis penderita sirosis hati dengan atau tanpa HCC. Penelitian terdahulu menunjukkan ratio ALBI dapat digunakan untuk membedakan derajat fibrosis pada penderita HBK (Fujita et al., 2019).

## METODE PENELITIAN

Penelitian ini merupakan penelitian deskripsi analitik dengan pendekatan *cross-sectional* yang bertujuan untuk mengetahui hubungan antara ratio ALBI dengan manifestasi klinis penderita hepatitis B kronik .

Populasi penelitian merupakan seluruh penderita HBK yang berobat ke Poli Penyakit Dalam RSUD Arifin Achmad pada antara bulan Maret-September 2019. Sampel penelitian adalah 75 penderita HBK yang diperoleh dengan teknik pengambilan sampling berupa *consecutive sampling*. Penderita HBK terdiri dari penderita HBK tanpa komplikasi, penderita HBK dengan sirosis, dan

penderita HBK dengan hepatoma. Kriteria inklusi penelitian adalah penderita yang berusia  $\geq 18$  tahun dan HBsAg terdeteksi lebih dari 6 bulan. Kriteria eksklusi adalah penderita HBK dengan ko-infeksi hepatitis C dan *Human Immunodeficiency Virus* (HIV). Sirosis dan hepatoma ditegakkan berdasarkan pemeriksaan standar yang dilakukan di RSUD Arifin Ahmad Provinsi Riau meliputi USG, *computed tomography* (CT) scan, *magnetic resonance imaging* (MRI), angiografi atau biopsi hati. Seluruh subjek penelitian telah menandatangani *informed consent* dan setelah mendapat penjelasan tentang protokol penelitian. Protokol penelitian telah mendapat persetujuan dari Unit Etik Penelitian Kedokteran dan Kesehatan Fakultas Kedokteran Universitas Riau (No.086/UN.19.5.1.1.8/UEPKK/2020).

Pemeriksaan albumin dan total bilirubin serum dilakukan dengan kit komersial di salah satu laboratorium klinik swasta di Pekanbaru. Sebelum dilakukan penghitungan ratio ALBI, terlebih dahulu bilirubin total (mg/dL) dikonversi menjadi bilirubin total ( $\mu\text{mol/L}$ ) melalui persamaan berikut:  $\text{bil-T (mg/dL)} \times 17.2$  dan albumin (g/dL) dikonversi menjadi alb (g/L) melalui perhitungan berikut:  $\text{alb (g/dL)} \times 10$ . Ratio ALBI dihitung

berdasarkan persamaan berikut:  $(\log_{10} \text{bilirubin (}\mu\text{mol/L)} \times 0.66) + (\text{albumin (g/L)} \times -0.085)$  (Johnson et al., 2015). Selanjutnya ratio ALBI diklasifikasikan menjadi tiga grade, yaitu skor  $\text{ALBI} \leq -2.60$  (ALBI grade 1),  $-2.60 < \text{ALBI} \leq -1.39$  (ALBI grade 2), and  $\text{ALBI} > -1.39$  (ALBI grade 3).

Analisis univariat data kategorik disajikan

## HASIL

Penelitian ini menganalisis 75 penderita HBK yang dijangkit di Poli Penyakit Dalam RSUD Arifin Achmad Provinsi Riau. Rerata usia penderita hepatitis B kronik adalah  $45.3 \pm 13.3$  tahun (minimum-maksimum, 18-73 tahun). Subjek penelitian berjenis kelamin laki-laki (58.7%) sedikit lebih banyak dari perempuan. Sebagian besar subjek merupakan penderita HBK tanpa komplikasi (48%).

dalam bentuk proporsi sedangkan data numerik dalam bentuk rerata  $\pm$  SD atau media (min-maks) sesuai dengan distribusi data. Untuk mengetahui hubungan antara variabel bebas dan variabel terikat dilakukan uji bivariat menggunakan uji *Chi-square* dan dikatakan berbeda bermakna jika  $P < 0.05$ . Analisis statistik menggunakan SPSS version 23.0.

Riau dari bulan Maret-September 2019.

Tabel 1 menyajikan karakteristik demografik subjek penelitian.

Tabel 2 menyajikan perbandingan usia dan distribusi jenis kelamin pada subjek penelitian. Penderita HBK dengan sirosis dan hepatoma secara bermakna lebih tua dibanding penderita HBK tanpa sirosis ( $P < 0.05$ ). Selain itu laki-laki lebih berisiko menderita sirosis dan hepatoma dibanding penderita yang berjenis kelamin perempuan ( $P < 0.05$ ).

Tabel 1. Karakteristik Demografi Subjek Penelitian

| Variabel                 | N=75            | %    |
|--------------------------|-----------------|------|
| Usia                     |                 |      |
| Rerata $\pm$ SD (tahun)  | 45.3 $\pm$ 13.3 |      |
| Minimum-maksimum (tahun) | 18-73           |      |
| Jenis Kelamin            |                 |      |
| Laki-laki                | 44              | 58.7 |
| Perempuan                | 31              | 41.3 |
| Diagnosis                |                 |      |
| HBK tanpa komplikasi     | 36              | 48   |
| HBK dengan sirosis       | 26              | 34.7 |
| HBK dengan Hepatoma      | 13              | 17.3 |

Tabel 2. Profil penderita hepatitis B kronik berdasarkan usia dan jenis kelamin

| Variabel                        | HBK tanpa sirosis | HBK dengan Sirosis | HBK dengan Hepatoma    |
|---------------------------------|-------------------|--------------------|------------------------|
| Usia<br>(Rerata $\pm$ SD,tahun) | 36.4 $\pm$ 12.7   | 50.6 $\pm$ 9.6*    | 55.1 $\pm$ 11.7*       |
| Jenis Kelamin                   |                   |                    |                        |
| Laki-laki                       | 16 (34.8%)        | 20 (43.5%)         | 10 (21.7) <sup>#</sup> |
| Perempuan                       | 21 (67.7%)        | 6 (19.4%)          | 4 (12.9%)              |

\* $p < 0.05$  vs. hepatitis B kronik menggunakan uji *One-way Anova*<sup>#</sup> $p < 0.05$  menggunakan uji *Chi-square*

Tabel 3. Hubungan grade ALBI dan gambaran klinis hepatitis B kronik

| Grade ALBI | HBK (n=33) | Sirosis + Hepatoma<br>(n=30) | P value |
|------------|------------|------------------------------|---------|
| Grade 1    | 25 (69,4%) | 11 (30,6%)                   | 0,007   |
| Grade 2    | 5 (29,4%)  | 12 (70,6%)                   |         |
| Grade 3    | 3 (30%)    | 7 (70%)                      |         |

Tabel 3 menyajikan grade ALBI pada penderita HBK. Oleh karena terbatasnya jumlah subjek pada kelompok HBK dengan sirosis dan hepatoma, pada saat analisis dilakukan penggabungan kedua kelompok ini. Sebanyak 70% penderita dengan ratio ALBI grade 2 dan 3 merupakan penderita sirosis dan hepatoma sedangkan penderita dengan ratio ratio ALBI grade 1 sebagian besar merupakan penderita HBK tanpa sirosis. Hasil uji statistik menunjukkan terdapat perbedaan yang signifikan pada distribusi grade ratio ALBI antara berbagai manifestasi klinik infeksi VHB kronik ( $P=0.007$ ).

## PEMBAHASAN

Penelitian ini menganalisis hubungan antara ratio ALBI dengan gambaran klinis

penderita HBK yang terdiri dari HBK tanpa sirosis, HBK dengan sirosis dan HBK dengan hepatoma. Rerata usia penderita HBK tanpa sirosis pada penelitian ini adalah 34 tahun. Rerata usia penderita HBK pada penelitian ini lebih muda dibandingkan dengan penelitian kami sebelumnya yaitu 43 tahun (Arfianti et al., 2011). Hal ini merupakan indikasi adanya tren semakin mudanya usia penderita HBK dibandingkan satu dekade yang lalu. Sesuai dengan hasil penelitian kami sebelumnya, penderita HBK dengan sirosis dan hepatoma berusia lebih tua yaitu pada dekade kelima, dibanding penderita HBK tanpa komplikasi. Hal ini didukung oleh banyak data penelitian yang memperlihatkan semakin meningkatnya risiko hepatoma dan sirosis dengan semakin bertambahnya usia.

Insidens hepatoma pada penderita hepatitis B dengan sirosis berkisar 0.2% setiap tahunnya untuk penderita yang berusia > 40 tahun (Mittal et al., 2016).

Penelitian ini juga menunjukkan laki-laki lebih berisiko untuk menderita komplikasi akibat infeksi VHB kronik. Adanya perbedaan insidens sirosis dan hepatoma antara laki-laki dan perempuan telah cukup lama dilaporkan (Greten, 2019). Ratio laki-laki:perempuan untuk risiko HCC bervariasi antar populasi di dunia dengan kisaran 2:1 sampai 4:1 (Liu et al., 2017). Beberapa hipotesis telah dikemukakan untuk menjelaskan pengaruh gender terhadap insidens HCC yaitu antara lain hormon androgen merupakan aktivator siklus sel (Pok et al., 2013; Pok et al., 2016), hormon estrogen yang bersifat protektif, aktivitas hormon seks terhadap protein HBx VHB dan sekresi sitokin proinflamasi (Li et al., 2019).

Temuan penting dari penelitian ini adalah kemampuan ratio ALBI untuk membedakan berbagai fase perjalanan penyakit infeksi VHB kronik. Ratio ALBI pada awalnya dikembangkan oleh untuk menggantikan sistem *Child-Pugh* yang selama ini digunakan untuk menentukan prognosis penderita sirosis dengan hipertensi portal. Skor *Child-Pugh* diperoleh dari 5 parameter pemeriksaan yaitu fungsi hati (bilirubin total, albumin

dan *prothrombin time*), derajat ascites, dan derajat hipertensi porta. Oleh karena beberapa parameter pengukuran seperti penentuan derajat ascites dan hipertensi porta sangat subjektif sehingga para ahli berusaha mencari biomarker lain yang dapat digunakan untuk menentukan prognosis komplikasi HBK. Penelitian Johnson *et al.* melibatkan populasi di beberapa negara seperti *United Kingdom*, Spanyol, Jepang, China dan Amerika Serikat menunjukkan bahwa ratio ALBI merupakan marker prognostik untuk penderita sirosis dengan sensitivitas dan spesivitas yang tinggi (Johnson et al., 2015).

Penelitian ini menunjukkan bahwa ALBI grade 2 dan 3 lebih sering ditemukan pada penderita HBK dengan sirosis dan hepatoma dibanding HBK tanpa sirosis. Hal ini sejalan dengan hasil yang dilaporkan di Jepang dimana skor ALBI mempunyai korelasi yang signifikan dengan derajat fibrosis dengan sensitivitas 85.7% dan spesivitas 74% (Fujita et al., 2019). Sejalan dengan temuan ini, skor ALBI juga dilaporkan menunjukkan korelasi positif dengan skor *Child-Turcotte-Pugh* (CTP), yang merupakan sistem skoring modifikasi dari CP (Garcia-Tsao, 2016), dan *Model for End-Stage Liver Disease* (MELD) (Lei et al., 2018). Hal ini

menunjukkan ratio ALBI merupakan marka potensial untuk memperkirakan prognosis penderita HBK. Oleh karena ratio ALBI hanya memerlukan pemeriksaan laboratorium yang relatif terjangkau dan tersedia di fasilitas kesehatan di daerah, ratio ALBI dapat digunakan secara luas oleh dokter layanan primer dalam menskrining pasien HBK untuk upaya menurunkan komplikasi infeksi VHB yaitu sirosis dan HCC.

## KESIMPULAN

Hasil penelitian ini menunjukkan ratio ALBI memiliki hubungan yang bermakna dengan manifestasi klinis penderita HBK dan oleh karena itu dapat digunakan untuk memperkirakan prognosis infeksi VHB kronis.

## UCAPAN TERIMA KASIH

Penelitian ini didanai oleh Dana Hibah Penelitian Fakultas Kedokteran Universitas Riau Tahun 2020. Ucapan terima kasih diberikan kepada dr. Dasril Effendi, SpPD-KGEH yang telah membantu dalam penjangkauan subjek penelitian.

## REFERENSI

Arfianti, Zainal, A., Andriani, F., & Endriani, R. (2011). Distribusi genotipe dan sub tipe virus hepatitis B pada penderita hepatitis B kronik di Pekanbaru.

*Majalah Kedokteran Bandung*, 43(3), 105–111.

Fujita, K., Nomura, T., Morishita, A., Oura, K., Yoneyama, H., Kobara, H., ... Masaki, T. (2019). Albumin-Bilirubin score differentiates liver fibrosis stage and hepatocellular carcinoma incidence in chronic Hepatitis B virus infection: A retrospective cohort study. *American Journal of Tropical Medicine and Hygiene*, 101(1), 220–225.

Garcia-Tsao, G. (2016). The Child-Turcotte Classification: From Gestalt to Sophisticated Statistics and Back. *Digestive Diseases and Sciences*, 61(11), 3102–3104.

Greten, T. F. (2019). Gender disparity in HCC: Is it the fat and not the sex? *The Journal of Experimental Medicine*, 216(5), 1014–1015.

H Muljono, D. (2017) Epidemiology of Hepatitis B and C in Republic of Indonesia. *Euroasian Journal of Hepato-Gastroenterology*, 7(1), 55–59.

Jaka, H., Mshana, S. E., Rambau, P. F., Masalu, N., Chalya, P. L., & Kalluvya, S. E. (2014). Hepatocellular carcinoma: clinicopathological profile and challenges of management in a resource-limited setting. *World Journal of Surgical Oncology*, 12, 246.

Johnson, P. J., Berhane, S., Kagebayashi, C., Satomura, S., Teng, M., Reeves, H. L., ... Toyoda, H. (2015). Assessment of liver function in patients with hepatocellular carcinoma: a new evidence-based approach-the ALBI grade. *Journal of Clinical Oncology: Official Journal of the American Society of Clinical Oncology*, 33(6), 550–558.

Kementerian Kesehatan Republik Indonesia. *Riset Kesehatan Dasar 2013*.

- Jakarta: Kementerian Kesehatan Republik Indonesia; 2013.
- Lei, Q., Zhang, Y., Ke, C., Yan, C., Huang, P., Shen, H., Meng, Z. (2018). Value of the albumin-bilirubin score in the evaluation of hepatitis B virus-related acute-on-chronic liver failure, liver cirrhosis, and hepatocellular carcinoma. *Experimental and Therapeutic Medicine*, 15(3), 3074–3079.
- Li, Y., Xu, A., Jia, S., & Huang, J. (2019). Recent advances in the molecular mechanism of sex disparity in hepatocellular carcinoma. *Oncology Letters*, 17(5), 4222–4228.
- Liu, P., Xie, S.-H., Hu, S., Cheng, X., Gao, T., Zhang, C., & Song, Z. (2017). Age-specific sex difference in the incidence of hepatocellular carcinoma in the United States. *Oncotarget*, 8(40), 68131–68137.
- Mittal, S., El-Serag, H. B., Sada, Y. H., Kanwal, F., Duan, Z., Temple, S., ... Davila, J. A. (2016). Hepatocellular Carcinoma in the Absence of Cirrhosis in United States Veterans Is Associated With Nonalcoholic Fatty Liver Disease. *Clin Gastroenterol Hepatol*, 14(1), 124-131.e1.
- Mulyanto, Depamede, S. N., Surayah, K., Tsuda, F., Ichiyama, K., Takahashi, M., & Okamoto, H. (2009). A nationwide molecular epidemiological study on hepatitis B virus in Indonesia: Identification of two novel subgenotypes, B8 and C7. *Archives of Virology*, 154(7), 1047–1059.
- Pok, S, Wen, V., Shackel, N., Alsop, A., Pyakurel, P., Fahrner, A., Teoh, N. C. (2013). Cyclin E facilitates dysplastic hepatocytes to bypass G1/S checkpoint in hepatocarcinogenesis. *J Gastroenterol Hepatol*, 28(9), 1545–1554.
- Pok, Sharon, Barn, V. A., Wong, H. J., Blackburn, A. C., Board, P., Farrell, G. C., & Teoh, N. C. (2016). Testosterone regulation of cyclin E kinase: A key factor in determining gender differences in hepatocarcinogenesis. *Journal of Gastroenterology and Hepatology (Australia)*, 31(6), 1210–1219.
- World Health Organization. (2017). *Global Hepatitis Report, 2017*. *Who*. [https://doi.org/ISBN\\_978-92-4-156545-5](https://doi.org/ISBN_978-92-4-156545-5)