



Aspartat Amino Transferase-Platelet Ratio Index (APRI), Kadar Bilirubin dan Venektasi Penderita Kolestasis Anak di RSUP Dr. Kariadi Semarang

Ninung Rose Diana Kusumawati *, I. Hartantyo *, Vina Rosalina *, Indah Nurhayati *

ABSTRACT

Aspartat amino transferase (AST)-platelet ratio index (APRI), bilirubin level and venectation of the pediatric cholestatic patient in Kariadi Hospital Semarang

Background: Cholestasis occurs when there is obstruction in the secretion of various substances, causing substances retention in the liver and cause damage to liver cells. The number of patients with cholestasis in infants and children is increasing, but diagnosis is still problematic. The purpose of this study is to describe cholestatic patients in Dr. Kariadi Hospital Semarang and to define correlation between APRI, bilirubin level, and venectation.

Method: A retrospective study was conducted in Dr. Kariadi Hospital, Semarang from December 2010 until January 2012. Discriptive analysis was used to analyse data and Spearman Brown correlation was used to analyse correlation between APRI, bilirubin level, and venectation.

Result: From December 2010 to January 2012 there were 29 patients with cholestasis. For 10 patient (34%) the cause of cholestatic problem could not be found. From 19 patient that were diagnosed, the most common cause of cholestasis in this group is cytomegalovirus (CMV) infection, followed by billiary atresia and cholelithiasis. In this study the AST-Platelet Ratio Index (APRI) of the subjects were between 0.26 and 11.09, with mean of 3.23. There was no correlation between the degree of liver fibrosis as measured using the APRI with high levels of bilirubin ($r=0.36$; $p=0.58$) and venectation in the subject ($r=0.47$; $p=0.14$).

Conclusion: Patients with cholestasis in Dr. Kariadi Hospital were mostly under 2 years old and the most common cause are CMV infection. There was no correlation between the degree of liver fibrosis with bilirubin, which is one of parameter in determining the prognosis of patients with end stage liver disease, and venectation. Although APRI is sensitive to detect liver fibrosis but it is not sensitive to determine the degree of liver damage.

Keywords: Cholestasis, children, APRI, venectation

ABSTRAK

Latar belakang: Kolestasis terjadi bila didapatkan hambatan sekresi berbagai substansi ke dalam duodenum, sehingga menyebabkan tertahannya bahan-bahan tersebut di dalam hati dan menimbulkan kerusakan sel-sel hati. Dari tahun ke tahun jumlah penderita kolestasis pada bayi dan anak semakin bertambah, dan sebagian penderita dengan kolestasis tersebut belum bisa ditegakkan diagnosisnya secara pasti. Penelitian ini bertujuan untuk mendapatkan data dan gambaran klinik penderita kolestasis anak di RSUP Dr. Kariadi Semarang dan untuk mengetahui hubungan antara APRI dengan kadar bilirubin dan venektasi.

Metode: Penelitian ini merupakan penelitian retrospektif di RSUP Dr. Kariadi Semarang dari Desember 2010 sampai dengan Januari 2012. Data dianalisis secara diskriptif dan hubungan antara APRI, bilirubin direk, dan venektasi dianalisis dengan tes Spearman Brown.

Hasil: Dari bulan Desember 2010 sampai Januari 2012 didapat 29 penderita kolestasis. Sepuluh orang (34%) diantaranya belum dapat didiagnosis penyebab kolestasisnya. Dari 19 orang yang terdiagnosis didapatkan penyebab terbanyak adalah infeksi Cytomegalovirus (CMV) sebanyak 7 orang diikuti oleh atresia bilier dan kholelithiasis. Pada penelitian ini dihitung nilai AST-Platelet Ratio Index (APRI). Nilai APRI terendah 0,26 dan nilai tertinggi 11,09 dengan nilai rata-rata 3,23. Nilai APRI dalam penelitian ini tidak berkorelasi dengan nilai bilirubin direk pada subyek ($r=0,36$; $p=0,58$) ataupun venektasi pada subyek ($r=0,47$; $p=0,14$).

* Departemen Ilmu Kesehatan Anak Fakultas Kedokteran Universitas Diponegoro/RSUP Dr. Kariadi, Jl. Dr. Sutomo 16-18 Semarang

Simpulan: Penderita kolestasis yang datang di RSUP Dr. Kariadi Semarang sebagian besar berusia di bawah 2 tahun dengan penyebab terbanyak adalah infeksi CMV. Tidak didapatkan hubungan antara derajat fibrosis hati yang dengan APRI dengan kadar bilirubin yang merupakan salah

satu parameter dalam menentukan prognosis penderita dengan end stage liver disease dan dengan venektasi. Meskipun APRI cukup sensitif untuk menentukan derajat fibrosis hati akan tetapi tidak sensitif untuk menentukan tingkat kerusakan fungsi hati.

PENDAHULUAN

Kolestasis terjadi bila didapatkan hambatan sekresi berbagai substansi yang seharusnya disekresikan ke dalam duodenum, sehingga menyebabkan tertahannya substansi tersebut di dalam hati dan menimbulkan kerusakan sel-sel hati.^{1,2} Parameter yang paling banyak digunakan adalah kadar bilirubin direk serum >1 mg/dL bila bilirubin total <5 mg/dL atau bilirubin direk $>20\%$ dari bilirubin total bila kadar bilirubin total >5 mg/dL.³ Kolestasis bukan merupakan suatu diagnosis melainkan suatu sindroma yang etiologinya bermacam-macam mulai dari pembentukan empedu di hepatosit, transport keluar dari hepatosit, saluran empedu intrahepatik dan saluran empedu ekstrahepatik sampai muara keluarnya di duodenum.⁴ Diagnosis dini kolestasis sangat penting karena tatalaksana dan prognosis dari masing-masing penyebab sangat berbeda.⁵ Kolestasis yang tidak tertangani dengan baik dapat menyebabkan terjadinya kerusakan hati yang kronis dengan berbagai komplikasinya. Salah satunya adalah hipertensi portal dengan venektasi dinding abdomen sebagai salah satu tandanya.⁶

Dari tahun ke tahun jumlah penderita kolestasis pada bayi dan anak semakin bertambah, dan di RSUP Dr. Kariadi Semarang sebagian penderita dengan kolestasis tersebut belum bisa ditegakkan diagnosisnya secara pasti. Dalam tulisan ini disampaikan data pasien-pasien dengan kolestasis yang datang di Divisi Gastrohepatologi Anak RSUP Dr. Kariadi Semarang, dari bulan Desember 2010 sampai Januari 2012 guna mendapatkan data dan gambaran klinik penderita kolestasis anak di RSUP Dr. Kariadi Semarang. Dengan mengetahui gambaran penderita kolestasis tersebut akan dapat dikenali berbagai masalah yang ada sehingga dapat dicari pengelolaan yang tepat. Dalam tulisan ini juga akan dicari hubungan antara nilai AST-Platelet Ratio Index (APRI) dengan nilai bilirubin dan venektasi pada penderita kolestasis.

METODE

Penelitian ini merupakan penelitian retrospektif yang dilakukan di Divisi Gastrohepatologi Anak FK UNDIP/RSUP Dr. Kariadi Semarang dari Desember 2010 sampai dengan Januari 2012. Seluruh pasien yang datang ke Divisi Gastrohepatologi Anak dari Desember 2010 sampai dengan Januari 2012, dikaji catatan medik yang meliputi pemeriksaan fisik, hasil pemeriksaan

laboratorium (platelet, AST, ALT, bilirubin, dan serologi TORCH). Penderita kolestasis ditentukan dengan melihat kadar bilirubin. Parameter yang paling banyak digunakan adalah kadar bilirubin direk serum >1 mg/dL bila bilirubin total <5 mg/dL atau bilirubin direk $>20\%$ dari bilirubin total bila kadar bilirubin total >5 mg/dL. Pemeriksaan platelet dilakukan dengan metode *flowcytometri*, AST dan ALT diperiksa dengan metode *end point colorimetric*, bilirubin diperiksa dengan metode *jendrasik*, pemeriksaan TORCH dilakukan dengan metode *Elisa Fluorescence Assay*. Venektasi adalah lesi yang timbul karena bendungan pada vena, lesi tampak pada dinding abdomen berupa gambaran pembuluh darah dengan bentuk ireguler yang bila ditekan tidak hilang. Dengan pemeriksaan fisik yang teliti ditentukan ada tidaknya venektasi dinding abdomen. Analisis dilakukan dengan analisis diskriptif. Untuk hubungan antara nilai AST-Platelet Ratio Index (APRI), kadar bilirubin dan venektasi dianalisis dengan test Spearman Brown.

HASIL

Jumlah subyek yang didapatkan dari bulan Desember 2010 sampai Januari 2012 adalah sebanyak 29 kasus kolestasis, terdiri dari 19 laki laki dan 10 perempuan. Sebagian besar berusia 0-2 tahun (66%). Kasus yang belum terdiagnosis penyebab kolestasisnya sebanyak 10 anak (34%), 19 anak didiagnosis kolestasis dengan berbagai penyebab yaitu 7 orang dengan infeksi cytomegalovirus (CMV), 4 orang dengan atresia billier, 2 orang dengan kolelitiasis, 1 orang dengan Alagille sindrom, 1 orang dengan limfoma, 1 orang dengan hepatoma, 1 orang dengan Wilson disease, 1 orang dengan kista duktus koledokus, dan 1 orang dengan kolangitis. Tabel 1 menunjukkan usia dan penyebab kolestasis.

Tabel 1. Usia dan penyebab kolestasis

Penyebab	0-2 tahun n (%)	2-5 tahun n (%)	5-10 tahun n (%)	>10 tahun n (%)
CMV	7(24%)			
Atresia bilier	3(10%)	1(4%)		
Kolelitiasis	1(4%)	1(4%)		
Limfoma		1(4%)		
Hepatoma			1(4%)	
Wilson disease			1(4%)	
Kista duktus koledokus				1(4%)
Kolangitis				1(4%)

Tabel 2 menunjukkan hasil tes fungsi hati. Kadar bilirubin direk paling rendah adalah 3,41 mg/dl dan paling tinggi 23,59 mg/dl dengan rerata kadar bilirubin direk 11,57 mg/dl. Kadar bilirubin direk paling tinggi ini didapatkan pada penderita atresia bilier dengan penyakit hati stadium akhir.

Tabel 2. Hasil tes fungsi hati

Tes fungsi hati	Min	Maks	Rata-Rata	SB
SGOT (U/l)	45,00	949,00	282,00	233,05
SGPT (U/l)	35,00	639,00	183,31	132,75
Bil total (mg/dl)	4,03	41,76	15,04	8,62
Bil direk (mg/dl)	3,41	23,59	11,57	5,32
Alkali fosfatase (U/l)	149,00	2200,00	621,15	457,71
Gamma GT (U/l)	63,00	3258,00	411,77	631,49
Protein total (mg/dl)	4,20	8,90	6,08	1,13
Albumin (mg/dl)	1,50	6,90	3,04	1,05

Nilai AST-Platelet Ratio Index (APRI) dapat dihitung dengan rumus $APRI = \left[\frac{\{AST (IU/l) / ALT_ULN (IU/l)\} \times 100}{\text{jumlah trombosit}} \right]$. Nilai APRI terendah dalam penelitian ini adalah 0,26 dan nilai tertinggi adalah 11,09 dengan nilai rata-rata 3,23. Venektasi yang merupakan salah satu tanda klinis dari hipertensi portal pada penderita hepar kronis didapatkan pada 9 subyek.

Nilai APRI dalam penelitian ini tidak berkorelasi dengan nilai bilirubin direk pada subyek ($r=0,36$; $p=0,58$). Nilai APRI ternyata juga tidak berkorelasi dengan venektasi yang didapatkan pada subyek ($r=0,47$; $p=0,14$) seperti pada Tabel 3.

Tabel 3. Hubungan nilai APRI dengan kadar bilirubin direk dan venektasi

Variabel	APRI	
	<i>r</i>	<i>p</i>
Kadar bilirubin direk	0,36	0,58
Venektasi	0,47	0,14

DISKUSI

Angka kejadian penyakit hati neonatal kurang lebih 1:2500 kelahiran hidup. Untuk kejadian neonatal kolestasis idiopatik antara 1:4800 sampai dengan 1:9000 kelahiran hidup. Sedangkan kejadian atresia bilier kurang lebih 1:800 sampai dengan 1:21.000 kelahiran hidup. Angka kejadian berbagai bentuk kolestasis yang diturunkan muncul pada 10% sampai 20% dari seluruh kasus kolestasis, dan sekitar 10% disebabkan oleh defisiensi alpha-antitripsin. Penyakit *inborn errors of metabolism* menyumbang kurang lebih 20% kasus, sedangkan infeksi kongenital karena "TORCH" kira-

kira 5% dari seluruh kasus.^{7,8} Hal ini berbeda dengan data yang didapatkan di Divisi Gastrohepatologi Anak Departemen Ilmu Kesehatan Anak FK UNDIP/RSUP Dr. Kariadi Semarang dimana pasien kolestasis yang datang sebagian besar (24%) karena infeksi CMV kongenital dan di tempat ke-2 (14%) adalah atresia bilier. Besarnya angka penderita kolestasis yang tidak terdiagnosis yaitu 34% dari seluruh penderita yang datang, diperkirakan karena sarana diagnostik yang kurang lengkap terutama tes-tes untuk mendiagnosis penyakit-penyakit "*inborn error of metabolism*" misalnya *erythrocyte porphobilinogen synthetase* untuk tyrosinemia tipe 1, *filipin staining* untuk Niemann-Pick C disease, dan lain-lain.

Dari penderita kolestasis yang datang ke Divisi Gastrohepatologi Departemen Ilmu Kesehatan Anak FK UNDIP/RSUP Dr. Kariadi Semarang diperiksa tingkat fibrosis yang terjadi pada penderita. Setelah dinilai, nilai APRI terendah adalah 0,26 dan tertinggi 11,09 dengan nilai rata-rata 3,23. Nilai APRI tertinggi didapatkan pada penderita usia 2 bulan dengan infeksi CMV kongenital dan *outcome* yang tidak baik, subyek meninggal dalam perawatan. Nilai APRI yang tinggi ini konsisten dengan keparahan fibrosis yang terjadi pada liver. APRI adalah salah satu *indirect marker* dari fibrosis hati. Wai dkk, menyatakan bahwa APRI merupakan test yang paling sederhana dan akurat untuk mengevaluasi fibrosis hati.⁹ APRI dapat membedakan penderita dengan dan tanpa fibrosis yang signifikan dengan nilai prediktif negatif sebesar 86%.¹⁰ Rumus APRI adalah: $APRI = \left[\frac{\{AST (IU/l) / ALT_ULN (IU/l)\} \times 100}{\text{jumlah trombosit}} \right]$. Jika APRI <0,5 diagnosis adalah tidak ada fibrosis atau didapatkan fibrosis minimal; jika APRI >1,5 diagnosis adalah fibrosis yang signifikan.¹¹ Nilai APRI yang tinggi pada salah satu subyek (APRI:11,5) menunjukkan tingkat fibrosis hati yang tinggi. Dari analisis data ternyata tidak didapatkan hubungan antara kadar bilirubin dan APRI, meskipun kadar bilirubin merupakan salah satu indikator yang digunakan dalam penghitungan *pediatric end-stage liver disease* (PELD) skor. PELD skor merupakan skor yang digunakan untuk menentukan prognosis dan risiko kematian saat dalam *waiting list* untuk transplantasi hati pada penderita dengan "*end stage liver disease*", akan tetapi ternyata kadar bilirubin tidak berhubungan dengan tingkat fibrosis hati yang ditunjukkan oleh APRI.^{12,13} Dari analisis data juga tidak didapatkan korelasi antara nilai APRI dan venektasi pada penderita. Venektasi merupakan salah satu tanda klinis hipertensi portal yang didapatkan pada penderita dengan kerusakan liver kronis. Hipertensi portal pada kerusakan liver kronis dapat terjadi karena blok pre atau intrahepatik yang terjadi karena proses fibrosis di liver.⁶

Didapatkan satu penderita dengan Wilson's disease. Wilson's disease adalah kelainan autosomal resesif yang letak kelainannya adalah pada kelainan metabolisme copper. Kelainan ini disebabkan oleh mutasi pada gene ATP7B. Kelainan ini mengakibatkan gangguan ekskresi copper bilier dan berakibat toksisitas copper dalam hati dan juga dapat mengakibatkan kelainan multi sistem yang meliputi hati, otak, kornea, dan dalam kasus yang jarang juga menyerang jantung. Angka kejadiannya 1: 30.000 dengan outcome yang fatal bila tidak diterapi. Diagnosis awal kelainan ini sangat penting karena terapi yang spesifik dapat mencegah kerusakan hati yang parah dan komplikasi neurologi. Sementara pada penderita dengan kerusakan hati yang parah membutuhkan transplantasi hati untuk mencegah outcome yang buruk.¹⁴⁻¹⁷ Penderita dalam penelitian ini berusia 7 tahun, dengan peningkatan serum transaminase, hipalbumin dan koagulopati, didapatkan Kayser-Fleischer (K-F) ring, ceruloplasmin 50 mg/dl dengan ekskresi copper urine 41,17 ug/L dan dari segi neurologis didapatkan gangguan gerak. Meskipun kadar ceruloplasmin 50 mg/dl (>20 mg/dl) akan tetapi karena kriteria klinis lain mendukung, maka diagnosis Wilson's disease tidak dapat disingkirkan. Sayangnya tidak bisa dilakukan tes penicillamin untuk menegaskan diagnosis. Akhirnya penderita meninggal sebelum sempat dilakukan transplantasi hati.

Kelemahan penelitian ini adalah dari 29 penderita hanya 7 penderita (24%) yang kontrol secara teratur, sisanya sejak kunjungan pertama, tidak pernah datang lagi untuk kontrol, sehingga data yang didapat sangat terbatas.

SIMPULAN

Penderita kolestasis yang datang di Divisi Gastrohepatologi FK UNDIP/RSUP Dr. Kariadi Semarang sebagian besar (66%) berusia di bawah 2 tahun dengan penyebab terbanyak (24%) adalah infeksi CMV. Masih banyak penderita yang belum terdiagnosis merupakan tantangan untuk meningkatkan kemampuan terutama dalam mendiagnosis penyakit hati metabolik, dengan melakukan penelitian lebih lanjut serta mengupayakan kelengkapan fasilitas yang diperlukan untuk menegaskan diagnosis.

Pada 29 kasus yang dilaporkan tidak didapatkan hubungan antara derajat fibrosis hati yang diukur menggunakan APRI dengan kadar bilirubin yang merupakan salah satu parameter dalam menentukan prognosis penderita dengan *end stage liver disease* dan dengan venektasi dinding abdomen yang merupakan salah satu tanda dari kerusakan liver kronis. Pada penelitian ini juga didapatkan simpulan bahwa meskipun sensitif untuk menentukan derajat fibrosis hati tetapi APRI tidak sensitif untuk menilai derajat kerusakan fungsi hati.

DAFTAR PUSTAKA

1. Karpen SJ. Mechanisms of bile formation and cholestasis. Dalam: Suchy FJ, Sokol RJ, Balistreri W, penyunting. Liver disease in children. New York: Cambridge University Press, 3rd edition; 2007;28-34.
2. Roberts EA. The jaundiced baby. Dalam: Kelly DA, penyunting. Disease of the liver and biliary system. Blackwell Publishing, 2nd edition; 2004;35-73.
3. NASPGHN. The neonatal cholestasis clinical practice guidelines. Website 2007. Diunduh dari: URL: <http://www.naspghn.sub/positionpapers.asp>
4. Juffrie M, Mulyani NS. Modul Kolestasis. UKK Gastro-Hepatologi IDAI, edisi 1; 2009;11-36.
5. A-Kader HH, Balisteri WF. Neonatal cholestasis. Dalam: Behrman, Kliegman, Jenson, penyunting. Nelson Textbook of Pediatrics. Philadelphia: Saunders, 17th edition; 2004;1314-19.
6. Shepherd R. Complications and management of chronic liver disease. Dalam: Kelly DA, penyunting. Disease of the liver and biliary system. Chichester: Blackwell Publishing, 2nd edition; 2004;35-73.
7. Suchy FJ. Approach to the infant with cholestasis. Dalam: Suchy FJ, Sokol RJ, Balistreri W, penyunting. Liver disease in children. New York: Cambridge University Press, 3rd edition; 2007;179-89.
8. Suchy FJ. Neonatal cholestasis. Pediatr. Rev. 2004; 25;388-96.
9. Afdhal NH, Nunes D. Evaluation of liver fibrosis: a concise review. Am J Gastro. 2004; 99;1160-74.
10. Wai CT, Greenson JK, Fontana RJ, Kalbfleisch JD, Morrero JA, Conjeevaram HS, et al. A simple noninvasive index can predict both significant fibrosis and cirrhosis in patients with chronic hepatitis C. Hepatology. 2003;38:518-26.
11. Ashraf S. Non invasive evaluation of liver fibrosis in patients with chronic hepatitis B and C. Diunduh dari: URL: <http://pr.hcc.gov.pk/Thesis/33S.pdf>
12. Wiesner RH, McDiarmid SV, Kamath PS, Edwards EB, Malinchoc M, Kremers WK, et al. MELD and PELD: application of survival models to liver allocation. Liver transplantation. 2001;7:567-80.
13. Bourdeaux C, Tri TT, Gras J, Sokal E, Otte JB, de Ville de Goyet J, et al. PELD Score and posttransplant outcome in pediatric liver transplantation: a retrospective study of 100 recipients. Clinical Transplantation. 2005;79:1273-6.
14. Das SK, Ray K. Wilson's disease: an update. Nature Clinical Practice Neurology. 2006;2:482-93.
15. Bull PC. The Wilson disease gene is a putative copper transporting P-type ATPase similar to the Menkes gene. Nat Genet. 1993;5:327-37.
16. Loudianos G. Molecular characterization of Wilson disease in the Sardinian population-evidence of a founder effect. Hum Mutat. 1999;14:294-303.
17. Roberts EA, Schilsky ML. Diagnosis and treatment of Wilson's disease: an update. Hepatology. 2008;47:2089-111.

SINOPSIS

Tidak didapatkan hubungan antara APRI dengan kadar bilirubin dan venektasi pada subyek dengan kolestasis.