

**UJI KESESUAIAN ANTARA RASIO NEUTROFIL/LIMFOSIT
DAN KLASIFIKASI *CHILD-TURCOTTE-PUGH* DALAM
MENENTUKAN DERAJAT KEPARAHAN
SIROSIS HATI**

Skripsi

Diajukan untuk memenuhi salah satu syarat guna memperoleh gelar
Sarjana Kedokteran (S.Ked)



Oleh:
Griselda
04011281520124

**FAKULTAS KEDOKTERAN
UNIVERSITAS SRIWIJAYA
2018**

**UJI KESESUAIAN ANTARA RASIO NEUTROFIL/LIMFOSIT
DAN KLASIFIKASI *CHILD-TURCOTTE-PUGH* DALAM
MENENTUKAN DERAJAT KEPARAHAN
SIROSIS HATI**

Skripsi

Diajukan untuk memenuhi salah satu syarat guna memperoleh gelar
Sarjana Kedokteran (S.Ked)



Oleh:
Griselda
04011281520124

**FAKULTAS KEDOKTERAN
UNIVERSITAS SRIWIJAYA
2018**

HALAMAN PENGESAHAN

**UJI KESESUAIAN ANTARA RASIO NEUTROFIL/LIMFOSIT DAN
KLASIFIKASI *CHILD-TURCOTTE-PUGH* DALAM
MENENTUKAN DERAJAT KEPARAHAN
SIROSIS HATI**

Oleh:
Griselda
04011281520124

SKRIPSI

Diajukan untuk memenuhi salah satu syarat guna memperoleh gelar Sarjana Kedokteran

Palembang, 3 Januari 2019

Fakultas Kedokteran Universitas Sriwijaya

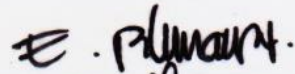
Pembimbing I
dr. Kms Ya'kub Rahadiyanto, Sp.PK, M.Kes
NIP. 197210121999031005



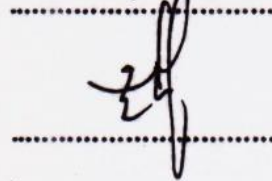
Pembimbing II
dr. Rachmat Hidayat, M.Sc
NIP. 19870521201221002



Penguji I
dr. Evi Rahmawati, M.Sc, Sp.PK(K)
NIP. 197002132002122001



Penguji II
dr. Emma Novita, M.Kes
NIP. 196111031989102001



**Ketua Program Studi
Pendidikan Dokter**



Dr. Susilawati, M.Kes.
NIP. 197802272010122001

**Mengetahui,
Wakil Dekan 1**



Dr. dr. Radivati Umi Partan, Sp.PD-KR, M.Kes
NIP. 197207172008012007

PERNYATAAN

Saya yang bertanda-tangan di bawah ini dengan ini menyatakan bahwa:

1. Karya tulis saya, skripsi ini adalah asli dan belum pernah diajukan untuk mendapatkan gelar akademik (sarjana, magister dan/atau doktor), baik di Universitas Sriwijaya maupun di perguruan tinggi lainnya.
2. Karya tulis ini murni gagasan, rumusan dan penelitian Saya sendiri, tanpa bantuan pihak lain, kecuali arahan verbal Tim Pembimbing.
3. Dalam karya tulis ini tidak terdapat karya atau pendapat yang telah ditulis atau dipublikasikan orang lain, kecuali secara tertulis dengan dicantumkan sebagai acuan dalam naskah dengan disebutkan nama pengarang dan dicantumkan dalam daftar pustaka.

Pernyataan ini Saya buat dengan sesungguhnya dan apabila dikemudian hari terdapat penyimpangan dan ketidakbenaran dalam pernyataan ini, maka Saya bersedia menerima sanksi akademik atau sanksi lainnya sesuai dengan norma yang berlaku di perguruan tinggi ini.

Palembang, 28 Desember 2018

Yang membuat pernyataan



Griselda

NIM. 04011281520124

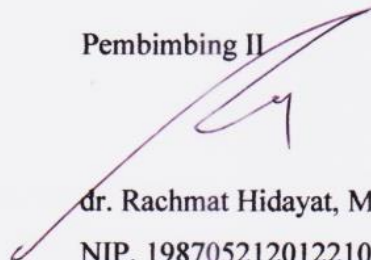
Mengetahui,

Pembimbing I



dr. Kms Yakub Rahadiyanto, Sp.PK, M.Kes
NIP. 197210121999031005

Pembimbing II



dr. Rachmat Hidayat, M.Sc
NIP. 19870521201221002

ABSTRAK

UJI KESESUAIAN ANTARA RASIO NEUTROFIL/LIMFOSIT DAN KLASIFIKASI *CHILD-TURCOTTE-PUGH* DALAM MENENTUKAN DERAJAT KEPARAHAN SIROSIS HATI

(*Griselda*, Fakultas Kedokteran Universitas Sriwijaya, Desember 2018, 71
halaman)

Pendahuluan: Sirosis hati merupakan penyakit dengan angka morbiditas dan mortalitas tinggi di Indonesia. Klasifikasi *Child-Turcotte-Pugh* merupakan parameter noninvasif untuk mengetahui derajat keparahan sirosis hati. Sementara itu, rasio neutrofil/limfosit dapat mencerminkan imunitas seseorang terhadap penyakit sirosis hati. Penelitian ini dilakukan untuk mengetahui adanya kesesuaian antara rasio neutrofil/limfosit dan klasifikasi *Child-Turcotte-Pugh* dalam menentukan derajat keparahan sirosis hati.

Metode: Penelitian berupa studi observasional analitik dengan uji kesesuaian *Cohen's Kappa* dan besar sampel 86 orang. Data didapatkan melalui observasi rekam medis. Variabel yang dicatat antara lain hitung jenis neutrofil, hitung jenis limfosit, kejadian ensefalopati hepatikum, kejadian asites, albumin, bilirubin, dan INR. Data penelitian dianalisis dengan uji kesesuaian *Cohen's Kappa*.

Hasil: Pada uji kesesuaian *Cohen's Kappa*, terdapat kesesuaian sedang (*moderate*) antara rasio neutrofil/limfosit dan klasifikasi *Child-Turcotte-Pugh* pada seluruh sampel ($\kappa=0,591$ dan $p<0,001$). Kesesuaian antara rasio neutrofil/limfosit dan klasifikasi *Child-Turcotte-Pugh* berdasarkan usia dan jenis kelamin didapatkan sebesar $\kappa=0,777$ pada usia ≤ 45 tahun, $\kappa=0,532$ pada usia >45 tahun, $\kappa=0,682$ pada laki-laki, dan $\kappa=0,445$ pada perempuan ($p<0,001$). Kesesuaian tertinggi yaitu kesesuaian *substantial* antara rasio neutrofil/limfosit dan klasifikasi *Child-Turcotte-Pugh* didapatkan pada kategori usia ≤ 45 tahun ($\kappa=0,777$ dan $p<0,001$) dan jenis kelamin laki-laki ($\kappa=0,682$ dan $p<0,001$).

Kesimpulan: Terdapat kesesuaian sedang antara rasio neutrofil/limfosit dan klasifikasi *Child-Turcotte-Pugh* dalam menentukan derajat keparahan sirosis hati. Kesesuaian *substantial* didapatkan pada usia ≤ 45 tahun dan jenis kelamin laki-laki.

Kata kunci: Rasio Neutrofil/Limfosit, *Child-Turcotte-Pugh*, Sirosis Hati

ABSTRACT

AGREEMENT BETWEEN NEUTROPHIL/LYMPHOCYTE RATIO AND CHILD-TURCOTTE-PUGH CLASSIFICATION IN ASSESSING SEVERITY OF LIVER CIRRHOSIS

(*Griselda*, Medical Faculty of Sriwijaya University, December 2018, 71 pages)

Introduction: Liver cirrhosis is a disease with high morbidity and mortality in Indonesia. The Child-Turcotte-Pugh classification is a noninvasive parameter to assess severity of liver cirrhosis. Meanwhile, the neutrophil/lymphocyte ratio can reflect person's immunity to liver cirrhosis. This study was conducted to determine the agreement between neutrophil/lymphocyte ratio and Child-Turcotte-Pugh classification in assessing severity of liver cirrhosis.

Method: Analytical observational study with Cohen's Kappa agreement test was conducted in 86 liver cirrhosis patients. Data was retrieved by observing the medical records. Neutrophil count, lymphocyte count, hepatic encephalopathy, ascites, albumin, bilirubin, and INR were all recorded. Documented variables were analyzed by the Cohen's Kappa agreement test.

Results: In Cohen's Kappa agreement test, there was moderate agreement between neutrophil/lymphocyte ratio and Child-Turcotte-Pugh classification in all samples ($\kappa = 0.591$ and $p < 0.001$). Agreement between neutrophil/lymphocyte ratio and Child-Turcotte-Pugh classification based on age and gender was found to be $\kappa = 0.777$ at age ≤ 45 years, $\kappa = 0.532$ at age > 45 years, $\kappa = 0.682$ in male, and $\kappa = 0.445$ in female ($p < 0.001$). The highest agreement is the substantial agreement between neutrophil/lymphocyte ratio and Child-Turcotte-Pugh classification obtained at age ≤ 45 years ($\kappa = 0.777$ and $p < 0.001$) and male ($\kappa = 0.682$ and $p < 0.001$).

Conclusion: There is moderate agreement between neutrophil/lymphocyte ratio and Child-Turcotte-Pugh classification in assessing severity of liver cirrhosis. Substantial agreement obtained at age ≤ 45 years and male gender.

Keywords: Neutrophil/Lymphocyte Ratio, Child-Turcotte-Pugh, Liver Cirrhosis

KATA PENGANTAR

Puji dan syukur saya haturkan ke hadirat Tuhan Yang Maha Esa atas berkat, rahmat, dan penyertaan-Nya, skripsi berjudul “Uji Kesesuaian antara Rasio Neutrofil/Limfosit dan Klasifikasi *Child-Turcotte-Pugh* dalam Menentukan Derajat Keparahan Sirosis Hati” dapat diselesaikan dengan baik dan tepat waktu. Skripsi ini disusun sebagai bentuk laporan penelitian yang telah saya lakukan, serta merupakan salah satu syarat untuk memperoleh gelar Sarjana Kedokteran (S. Ked) Program Studi Pendidikan Dokter Fakultas Kedokteran Universitas Sriwijaya. Tujuan dibuatnya skripsi ini adalah untuk mengetahui adanya kesesuaian antara rasio neutrofil/limfosit dan klasifikasi *Child-Turcotte-Pugh* dalam menentukan derajat keparahan sirosis hati.

Saya mengucapkan terima kasih kepada dr. Kms Ya’kub Rahadiyanto, Sp.PK, M.Kes dan dr. Rachmat Hidayat, M.Sc yang telah bersedia meluangkan waktu dan membimbing saya selama pembuatan skripsi, serta dr. Eny Rahmawati, M.Sc, Sp.PK(K) dan dr. Emma Novita, M.Kes yang telah memberikan saran, dari awal hingga skripsi ini selesai dibuat.

Saya juga mengucapkan terima kasih kepada kedua orang tua atas doa, dukungan moral maupun material dalam menyelesaikan skripsi ini. Terima kasih juga kepada adik saya yang telah membantu dalam mempersiapkan keperluan skripsi ini sehingga skripsi ini dapat diselesaikan dengan baik.

Ucapan terima kasih juga saya berikan kepada teman-teman tersayang yang tidak dapat saya sebutkan namanya satu per satu atas bantuan, dukungan, doa, dan kontribusi dalam setiap detail pengerjaan skripsi ini. Saya juga mengucapkan terima kasih kepada setiap orang yang telah berkontribusi dalam penelitian dan penulisan skripsi ini.

Saya menyadari bahwa skripsi ini masih banyak keterbatasan dan kekurangan. Oleh karena itu, kritik dan saran yang membangun sangat saya harapkan untuk menyempurnakan karya tulis dan penelitian ini. Saya berharap skripsi ini dapat bermanfaat bagi kita semua.

Palembang, 28 Desember 2018

Griselda

DAFTAR SINGKATAN

ADH	: <i>Antidiuretic Hormone</i>
AIDS	: <i>Acquired Immune Deficiency Syndrome</i>
BAB	: <i>Buang Air Besar</i>
CTL	: <i>Cytotoxic T Lymphocyte</i>
CTP	: <i>Child Turcotte Pugh</i>
CT Scan	: <i>Computed Tomography Scan</i>
ER β	: <i>Estrogen Receptor β</i>
HIV	: <i>Human Immunodeficiency Virus</i>
IFN- γ	: <i>Interferon Gamma</i>
IL-1	: <i>Interleukin-1</i>
IL-3	: <i>Interleukin-3</i>
IL-6	: <i>Interleukin-6</i>
IMT	: <i>Indeks Massa Tubuh</i>
INR	: <i>International Normalized Ratio</i>
MELD	: <i>Model for End Stage Liver Disease</i>
MRI	: <i>Magnetic Resonance Imaging</i>
NAFLD	: <i>Nonalcoholic Fatty Liver Disease</i>
NAs	: <i>Nucleot(s)ide Analogues</i>
NASH	: <i>Nonalcoholic Steatohepatitis</i>
NLR	: <i>Neutrophil-to-Lymphocyte Ratio</i>
NO	: <i>Nitric Oxide</i>
NOS	: <i>Nitric Oxide Synthase</i>
PMN	: <i>Polymorphonuclear</i>
PT	: <i>Prothrombin Time</i>
ROS	: <i>Reactive Oxygen Species</i>
TNF- α	: <i>Tumor Necrosis Factor Alpha</i>
TGF- β	: <i>Transforming Growth Factor Beta</i>
USG	: <i>Ultrasonografi</i>

DAFTAR ISI

	Halaman
Halaman Judul	i
Lembar Pengesahan.....	ii
Lembar Pernyataan	iii
Abstrak.....	iv
<i>Abstract</i>	v
Kata Pengantar	vi
Daftar Singkatan	vii
Daftar Isi	viii
Daftar Tabel.....	x
Daftar Gambar	xi
Daftar Lampiran	xii
BAB I PENDAHULUAN.....	1
1.1. Latar Belakang	1
1.2. Rumusan Masalah	5
1.3. Tujuan Penelitian.....	5
1.3.1. Tujuan Umum	5
1.3.2. Tujuan Khusus	5
1.4. Hipotesis.....	5
1.5. Manfaat Penelitian.....	5
1.5.1. Manfaat Ilmiah	5
1.5.2. Manfaat Praktis	6
BAB II TINJAUAN PUSTAKA.....	7
2.1. Sirosis Hati	7
2.1.1. Definisi.....	7
2.1.2. Epidemiologi.....	7
2.1.3. Etiologi.....	8
2.1.4. Patogenesis dan Patofisiologi.....	11
2.1.5. Diagnosis.....	15
2.1.6. Tatalaksana.....	19
2.1.7. Prognosis	20
2.1.8. Perangkat Prognostik Keparahan Sirosis Hati	21
2.1.8.1. Klasifikasi <i>Child-Turcotte-Pugh</i>	21
2.1.8.2. <i>Model of End Stage Liver Disease (MELD)</i>	22
2.2. Rasio Neutrofil/Limfosit	23
2.2.1. Neutrofil	23
2.2.2. Limfosit.....	25
2.2.3. Rasio Neutrofil/Limfosit	26
2.3. Kerangka Teori.....	31
2.4. Kerangka Konsep	32

BAB III METODE PENELITIAN	33
3.1. Jenis Penelitian	33
3.2. Waktu dan Tempat Penelitian	33
3.2.1. Waktu Penelitian	33
3.2.2. Tempat Penelitian.....	33
3.3. Populasi dan Sampel	33
3.3.1. Populasi.....	33
3.3.2. Sampel.....	33
3.3.2.1. Besar Sampel	34
3.3.2.2. Cara Pengambilan Sampel.....	35
3.3.3. Kriteria Inklusi dan Eksklusi.....	35
3.3.3.1. Kriteria Inklusi.....	35
3.3.3.2. Kriteria Eksklusi	35
3.4. Variabel Penelitian	36
3.4.1. Variabel Bebas	36
3.4.2. Variabel Terikat	36
3.4.3. Variabel Perancu	36
3.5. Definisi Operasional.....	37
3.6. Cara Pengumpulan Data.....	40
3.7. Cara Pengolahan dan Analisis Data	40
3.8. Kerangka Operasional	42
 BAB IV HASIL DAN PEMBAHASAN	 43
4.1. Hasil Penelitian	43
4.1.1. Analisis Univariat.....	43
4.1.2. Analisis Bivariat.....	48
4.2. Pembahasan.....	55
 BAB V KESIMPULAN DAN SARAN	 64
5.1. Kesimpulan.....	64
5.2. Saran.....	65
 Daftar Pustaka	 66
Lampiran	72
Biodata Ringkas atau Riwayat Hidup.....	97

DAFTAR TABEL

Tabel	Halaman
Tabel 1. Etiologi Sirosis Hati	10
Tabel 2. Tanda-Tanda Klinis Sirosis Hati dan Penyebabnya.....	17
Tabel 3. Pemeriksaan Laboratorium pada Sirosis Hati.....	18
Tabel 4. Klasifikasi <i>Child-Turcotte-Pugh</i>	24
Tabel 5. Tingkat Mortalitas Berdasarkan Skor MELD	25
Tabel 6. Definisi Operasional	37
Tabel 7. Distribusi Usia pada Pasien Sirosis Hati.....	44
Tabel 8. Distribusi Jenis Kelamin pada Pasien Sirosis Hati	44
Tabel 9. Distribusi IMT pada Pasien Sirosis Hati.....	45
Tabel 10. Distribusi Keluhan Utama pada Pasien Sirosis Hati.....	45
Tabel 11. Distribusi Kejadian Hepatitis pada Pasien Sirosis Hati	46
Tabel 12. Distribusi Kejadian Varises Esofagus pada Pasien Sirosis Hati	46
Tabel 13. Distribusi Kejadian Ensefalopati Hepatikum pada Pasien Sirosis Hati	46
Tabel 14. Distribusi Kejadian Asites pada Pasien Sirosis Hati.....	47
Tabel 15. Distribusi Rasio Neutrofil/Limfosit pada Pasien Sirosis Hati	49
Tabel 16. Distribusi Klasifikasi <i>Child-Turcotte-Pugh</i> pada Pasien Sirosis Hati	49
Tabel 17. Kesesuaian antara Rasio Neutrofil/Limfosit dan Klasifikasi <i>Child-Turcotte-Pugh</i> pada Seluruh Sampel	50
Tabel 18. Kesesuaian antara Rasio Neutrofil/Limfosit dan Klasifikasi <i>Child-Turcotte-Pugh</i> pada Usia ≤ 45 Tahun.....	51
Tabel 19. Kesesuaian antara Rasio Neutrofil/Limfosit dan Klasifikasi <i>Child-Turcotte-Pugh</i> pada Usia >45 Tahun.....	51
Tabel 20. Kesesuaian antara Rasio Neutrofil/Limfosit dan Klasifikasi <i>Child-Turcotte-Pugh</i> pada Laki-Laki.....	53
Tabel 21. Kesesuaian antara Rasio Neutrofil/Limfosit dan Klasifikasi <i>Child-Turcotte-Pugh</i> pada Perempuan.....	54

DAFTAR GAMBAR

Gambar	Halaman
Gambar 1. Gambaran Makroskopis Sirosis Hati.....	11
Gambar 2. Perbandingan Gambaran Imunohistokimia.....	12
Gambar 3. Supresi Aktivasi Sel T oleh Arginase Neutrofil.....	14
Gambar 4. Distorsi Arsitektur Hati dan digantikan oleh Nodul Regeneratif yang dipisahkan oleh Jaringan Fibrosis.....	15
Gambar 5. Gambaran dan Karakteristik Neutrofil.....	23
Gambar 6. Gambaran dan Karakteristik Limfosit.....	25

DAFTAR LAMPIRAN

Lampiran	Halaman
Lampiran 1. Lembar Sertifikat Persetujuan Etik.....	72
Lampiran 2. Surat Izin Penelitian.....	73
Lampiran 3. Rekapitulasi Data Penelitian.....	74
Lampiran 4. Hasil Output SPSS.....	78
Lampiran 5. Surat Keterangan Selesai Penelitian.....	85
Lampiran 6. Lembar Konsultasi Skripsi.....	86
Lampiran 7. Persetujuan Sidang Skripsi.....	87
Lampiran 8. Persetujuan Revisi Skripsi.....	88
Lampiran 9. Artikel.....	89

BAB I

PENDAHULUAN

1.1. Latar Belakang

Sirosis hati merupakan tahap akhir proses difus fibrosis hati progresif yang ditandai oleh distorsi arsitektur hati dan pembentukan nodul regeneratif. Gambaran morfologi sirosis hati meliputi fibrosis difus, nodul regeneratif, dan perubahan arsitektur lobular. Secara klinis atau fungsional sirosis hati dibagi menjadi sirosis hati kompensata dan sirosis hati dekompensata yang disertai dengan tanda-tanda kegagalan hepatoselular dan hipertensi porta (Nurdjanah, 2014).

Sirosis hati merupakan penyebab kematian terbesar ketiga pada penderita yang berusia 45-46 tahun (setelah penyakit kardiovaskular dan kanker). Di seluruh dunia sirosis hati menempati urutan ketujuh penyebab kematian (Nurdjanah, 2014). *Global Burden of Disease Study* oleh Vos, Abajobir dan Abate (2017) mencatat 45.783.000 kasus sirosis hati di dunia dan 1.638.000 diantaranya merupakan kasus baru. Sementara itu, tingkat morbiditas dan mortalitas sirosis hati lebih tinggi di negara berkembang (Tsochatzis, Bosch dan Burroughs, 2014). Hal tersebut sejalan dengan data *World Health Organization* (2012) yang mencatat Indonesia sebagai salah satu dari sepuluh negara dengan kasus sirosis hati tertinggi di negara berkembang. Prevalensi sirosis hati di Indonesia pada tahun 2007 sebesar 1,7% (Malau, 2010). Sementara itu, menurut Perhimpunan Peneliti Hati Indonesia (2013) terdapat peningkatan prevalensi sirosis hati menjadi 3,5% pada tahun 2013, atau rata-rata 47,4% dari seluruh pasien penyakit hati yang dirawat di Rumah Sakit Umum Pemerintah di Indonesia. Data terbaru mencatat angka kematian sirosis hati di Indonesia menurut jenis kelamin sebesar 52,7/100.000 penduduk pada laki-laki dan 16,6/100.000 penduduk pada perempuan (*World Health Organization*, 2012).

Studi yang dilakukan Albillos, Lario dan Álvarez-Mon (2014) serta Noor dan Manoria (2017) menunjukkan bahwa proses nekroinflamasi pada sirosis hati melibatkan mekanisme inflamasi oleh sistem imun, terutama neutrofil dan limfosit. Neutrofil merepresentasikan proses inflamasi yang terjadi pada sirosis hati, sedangkan limfosit merepresentasikan regulasi imunitas dalam menghadapi patogen dan status nutrisi pasien sirosis hati (Cai dkk, 2017). Dalam keadaan sirosis hati, sitokin yang diproduksi seperti IL-1, IL-3, IL-6, TNF- α , TGF- β dan IFN- γ mengaktivasi neutrofil sehingga terjadi respon inflamasi. Namun, kematian hepatosit pada sirosis hati menyebabkan sitokin yang telah diproduksi tidak dapat didetoksifikasi. Akibatnya, sitokin mengaktivasi neutrofil secara persisten sehingga jumlah neutrofil dalam tubuh meningkat. Akan tetapi neutrofil yang dihasilkan memiliki kemampuan fagositosis dan kemotaksis yang rendah (Probowati, Bayupurnama dan Ratnasari, 2016; Noor dan Manoria, 2017).

Sementara itu, menurut Albillos, Lario dan Álvarez-Mon (2014) serta Probowati, Bayupurnama dan Ratnasari (2016) limfosit yang terpengaruh pada penyakit sirosis hati adalah limfosit B dan limfosit T. Pada sirosis hati, kematian hepatosit yang merupakan sumber protein utama dalam pembentukan sel imun menyebabkan terjadinya malnutrisi. Hal ini mengakibatkan berkurangnya sintesis sel imun sehingga dapat terjadi penurunan jumlah sel imun terutama limfosit dalam tubuh. Limfosit B dilaporkan mengalami penurunan terutama pada sel B memori, namun penyebab dan mekanisme masih belum diketahui. Limfosit T (CD4+ dan CD8+) pada pasien sirosis hati juga dilaporkan mengalami penurunan. Sipeki dkk (2014) mengamati bahwa terjadi peningkatan marker apoptosis (CD95+) dan *activation-induced cell death* (AICD) yang signifikan pada sel T pasien sirosis hati.

Mekanisme peningkatan neutrofil pada penyakit sirosis hati oleh Noor dan Manoria (2017) kurang sesuai dengan mekanisme yang dikemukakan oleh Reinert dkk (2018). Pada penelitian Reinert dkk (2018) didapatkan bahwa terjadi penurunan neutrofil pada pasien sirosis hati. Hal ini dapat

terjadi karena hipertensi porta pada pasien sirosis hati menyebabkan kongesti limpa yang berakhir pada keadaan splenomegali. Akibatnya, terjadi peningkatan sekuestrasi neutrofil maupun limfosit oleh limpa sehingga terjadi penurunan jumlah neutrofil dan limfosit dalam tubuh.

Walaupun demikian, berdasarkan uraian tersebut neutrofil dan limfosit berperan penting dalam perjalanan penyakit sirosis hati sehingga rasio neutrofil/limfosit dapat menjadi parameter yang mencerminkan imunitas seseorang terhadap penyakit sirosis hati (Albillos, Lario dan Álvarez-Mon, 2014). Namun, dalam penelitian Cai dkk (2017) didapatkan bahwa peningkatan rasio neutrofil/limfosit tidak hanya ditemukan pada pasien sirosis hati, tetapi juga ditemukan pada pasien yang menderita infeksi, penyakit *autoimmune*, HIV-AIDS, keganasan, leukemia, atau sedang hamil sehingga rasio neutrofil/limfosit tidak dapat digunakan apabila pasien sirosis hati menderita salah satu dari penyerta tersebut. Penelitian yang dilakukan oleh Kalra dkk (2017) dan Probowati, Bayupurnama dan Ratnasari (2016) menyatakan bahwa rasio neutrofil/limfosit merupakan metode yang murah, tersedia, dan cepat untuk menggambarkan inflamasi sistemik, juga proses patofisiologi kompleks yang mendasari progresivitas sirosis hati. Rasio neutrofil/limfosit didapatkan dari hasil laboratorium dengan pemeriksaan darah lengkap. Rasio neutrofil/limfosit dapat dihitung dengan membagi jumlah neutrofil absolut dengan limfosit absolut (Halazun dkk, 2014).

Sementara itu, tingkat keparahan sirosis hati dapat diukur dengan menggunakan sistem skoring yang objektif, akurat, dan murah, salah satunya *Child-Turcotte-Pugh*. Sistem skoring ini telah digunakan secara luas untuk memprediksi prognosis dan kelangsungan hidup penderita sirosis hati (Probowati, Bayupurnama dan Ratnasari, 2016). Peng, Qi dan Guo (2016) membandingkan *Child-Turcotte-Pugh* dan *Model of End Stage Liver Disease* (MELD) untuk prognosis sirosis hati dan didapatkan kedua sistem skoring tersebut memiliki signifikansi prognosis yang serupa di banyak kasus. Namun Friedman dan Martin (2017) menambahkan bahwa sistem skoring *Child-Turcotte-Pugh* lebih ditujukan untuk menilai kelangsungan

hidup sedangkan skor MELD lebih ditujukan untuk menentukan waktu optimal untuk transplantasi hati. Maka dari itu, sistem skoring *Child-Turcotte-Pugh* dapat digunakan untuk mengukur derajat keparahan yang berkaitan dengan kelangsungan hidup pasien sirosis hati.

Pada penelitian Rice dkk (2018) didapatkan bahwa rasio neutrofil/limfosit secara statistik signifikan sebagai prediktor rawat inap dan mortalitas pasien sirosis hati. Penelitian tersebut sejalan dengan studi Peng dkk (2018) yang menyatakan bahwa rasio neutrofil/limfosit secara signifikan berguna untuk memprediksi prognosis pasien sirosis hati. Kedua penelitian tersebut didukung oleh Probowati, Bayupurnama dan Ratnasari (2016) yang mendapatkan korelasi positif yang signifikan antara rasio neutrofil/limfosit dan skor *Child-Turcotte-Pugh* pada pasien sirosis hati ($r = 0,749$ dan $p < 0,0001$).

Penelitian Kalra dkk (2017) dengan studi *case control* mengevaluasi kemampuan prognostik dan *cut off point neutrophil lymphocyte ratio* (NLR) untuk mortalitas pasien dengan *Model End-Stage Liver Disease* (MELD) yang rendah. Analisis multivariat mengungkapkan NLR signifikan dalam memprediksi kematian terkait hati pada kelompok $NLR \geq 4$ dan $NLR \geq 6,8$, dan *odds ratio* untuk NLR masing-masing adalah 4,4 ($P = 0,023$) dan 17,0 ($P = 0,004$). Hasil ini menunjukkan bahwa tinggi NLR berkaitan dengan keparahan nekrosis hati.

Sirosis hati merupakan penyakit yang memiliki prognosis yang buruk karena hingga saat ini belum ditemukan bukti reversibilitas sempurna jaringan hati yang mengalami sirosis (Odze dan Goldblum, 2014). Sementara itu, Indonesia menjadi salah satu negara berkembang dengan tingkat morbiditas dan mortalitas sirosis hati yang tinggi. Dengan kondisi demikian, dibutuhkan parameter yang mudah dan cepat untuk mengetahui derajat keparahan sirosis hati. Maka dari itu dilakukan penelitian mengenai uji kesesuaian antara rasio neutrofil/limfosit dan klasifikasi *Child-Turcotte-Pugh* dalam menentukan derajat keparahan sirosis hati di RSUP Dr. Mohammad Hoesin Palembang.

1.2. Rumusan Masalah

Apakah terdapat kesesuaian antara rasio neutrofil/limfosit dan klasifikasi *Child-Turcotte-Pugh* dalam menentukan derajat keparahan sirosis hati?

1.3. Tujuan Penelitian

1.3.1. Tujuan Umum

Mengetahui adanya kesesuaian antara rasio neutrofil/limfosit dan klasifikasi *Child-Turcotte-Pugh* dalam menentukan derajat keparahan sirosis hati.

1.3.2. Tujuan Khusus

1. Mengidentifikasi karakteristik pasien sirosis hati.
2. Mengidentifikasi rasio neutrofil/limfosit pada pasien sirosis hati.
3. Mengidentifikasi klasifikasi *Child-Turcotte-Pugh* pada pasien sirosis hati.
4. Menganalisis kesesuaian antara rasio neutrofil/limfosit dan *Child-Turcotte-Pugh* dalam menentukan derajat keparahan sirosis hati.

1.4. Hipotesis

Terdapat kesesuaian antara rasio neutrofil/limfosit dan klasifikasi *Child-Turcotte-Pugh* dalam menentukan derajat keparahan sirosis hati.

1.5. Manfaat Penelitian

1.5.1. Manfaat Ilmiah

Sebagai salah satu sumber data tentang uji kesesuaian antara rasio neutrofil/limfosit dan klasifikasi *Child-Turcotte-Pugh* dalam menentukan derajat keparahan sirosis hati.

1.5.2. Manfaat Praktis

Apabila rasio neutrofil/limfosit sesuai dalam menentukan derajat keparahan pasien sirosis hati, maka parameter ini dapat digunakan untuk mengetahui derajat keparahan pasien sirosis hati. Pemeriksaan rasio neutrofil/limfosit ini lebih mudah dan murah untuk dilakukan karena didapatkan dari hasil pemeriksaan laboratorium yaitu pemeriksaan darah lengkap yang merupakan salah satu pemeriksaan hematologi rutin pada pasien sirosis hati.

DAFTAR PUSTAKA

- Abbas, A. K., A. H. Lichtman, dan S. Pillai. 2014. *Basic Immunology: "Functions and Disorders of the Immune System"*. Elsevier Health Sciences, Philadelphia, Amerika Serikat, hal. 4–11.
- Albillos, A., M. Lario, M. Álvarez-Mon. 2014. *Cirrhosis-Associated Immune Dysfunction: "Distinctive Features and Clinical Relevance"*. *Journal of Hepatology*. 61(6): 1385–1396.
- Baldassarre, M., M. Domenicali, M. Naldi, dkk. 2016. *Albumin Homodimers in Patients with Cirrhosis: "Clinical and Prognostic Relevance of a Novel Identified Structural Alteration of the Molecule"*. *Nature Publishing Group*. 6: 35987–35995.
- Biselli, M., S. Gitto, A. Gramenzi, dkk. 2010. *Six Score Systems to Evaluate Candidates with Advanced Cirrhosis for Orthotopic Liver Transplant: "Which is the Winner?"*. *Liver Transplantation*. 16(8): 964–973.
- Biyik, M., R. Ucar, Y. Solak, dkk. 2013. *Blood Neutrophil-to-Lymphocyte Ratio Independently Predicts Survival in Patients with Liver Cirrhosis*. *European Journal of Gastroenterology and Hepatology*. 25(4): 435–441.
- Cai, Y., J. J. Dong, J. Z. Dong, dkk. 2017. *A Nomogram For Predicting Prognostic Value of Inflammatory Response Biomarkers in Decompensated Cirrhotic Patients Without Acute-on-Chronic Liver Failure*. *Alimentary Pharmacology and Therapeutics*. 45(11): 1413–1426.
- Chen, M. M., J. L. Palmer, T. P. Plackett, dkk. 2014. *Age-Related Differences in the Neutrophil Response to Pulmonary Pseudomonas Infection*. *Experimental Gerontology Elsevier*. 54(1): 42–46.

- Dahlan, M. S. 2011. *Statistik untuk Kedokteran dan Kesehatan*. Penerbit Salemba Medika, Jakarta, Indonesia, hal. 106–111.
- Doubatty, A. C. 2009. *Perbandingan Validitas Skor Mayo End Stage Liver Disease dan Skor Child-Pugh dalam Memprediksi Ketahanan Hidup 12 Minggu pada Pasien Sirosis Hepatis*. Skripsi pada Jurusan Pendidikan Dokter Umum Fakultas Kedokteran Universitas Diponegoro, hal. 21–24.
- Drew, W., D. V. Wilson, dan E, Sapey. 2018. *Inflammation and Neutrophil Immunosenescence in Health and Disease: “Targeted Treatments to Improve Clinical Outcomes in the Elderly*. *Experimental Gerontology* Elsevier. 105: 70–77.
- Floch, M. H., N. R. Floch, dan K. Kowdley. 2010. *Netter’s Gastroenterology*. Elsevier Health Sciences, Philadelphia, Amerika Serikat, hal. 551.
- Fortune, B. E., G. Garcia-Tsao, M. Ciarleglio, dkk. 2016. *Child-Turcotte-Pugh Class is Best at Stratifying Risk in Variceal Hemorrhage: “Analysis of a US Multi-Center Prospective Study”*. *Journal of Clinical Gastroenterology*. 51(5): 446–453.
- Friedman, L. S. dan P. Martin. 2017. *Handbook of Liver Disease*. Elsevier Health Sciences, Philadelphia, Amerika Serikat, hal. 158–171.
- Fuentes, E., M. Fuentes, M. Alarcón, dkk. 2017. *Immune System Dysfunction in Elderly*. *Annals of the Brazilian Academy of Sciences*. 89(1): 285–299.
- Genda, T., T. Ichida, S. Sakisaka, dkk. 2017. *Survival in Patients with Child-Pugh Class C Cirrhosis: “Analysis of the Liver Transplant Registry in Japan*. *Hepatology Research Wiley Online Library*. 47(11): 1155–1164 .
- Halazun, H. J., J. L. Mergeche, K. A. Mallon, dkk. 2014. *Neutrophil-Lymphocyte Ratio as a Predictor of Cognitive Dysfunction in Carotid Endarterectomy Patients*. *Journal of Vascular Surgery*. 59(3): 768–773.

- He, Q., Q. He, Y. Deng, dkk. 2016. The Relationship Between Inflammatory Marker Levels and HBV-Related Cirrhosis Severity. *International Journal of Clinical and Experimental Medicine*. 9(11): 22200–22205.
- Jarnagin, W. R. 2016. *Blumgart's Surgery of the Liver, Pancreas and Biliary Tract*. Elsevier Health Sciences, Philadelphia, Amerika Serikat, hal. 1148–1160.
- Kalra, A., J. P. Wedd, K. M. Bambha, dkk. 2017. Neutrophil-to-Lymphocyte Ratio Correlates with Proinflammatory Neutrophils and Predicts Death in Low Model for End-Stage Liver Disease Patients with Cirrhosis. *Liver Transplantation*. 23(2): 155–165.
- Kaplan, D. E., F. Dai, A. Aytaman, dkk. 2015. Development and Performance of an Algorithm to Estimate the Child-Turcotte-Pugh Score from a National Electronic Healthcare Database. *Elsevier Clinical Gastroenterology and Hepatology*. 13(13): 2333–2341.
- Kwon, J. H., J. W. Jang, Y. W. Kim, dkk. 2015. The Usefulness of C-Reactive Protein and Neutrophil-to-Lymphocyte Ratio for Predicting the Outcome in Hospitalized Patients with Liver Cirrhosis. *BMC Gastroenterology*. 15(1): 146.
- Leithead, J. A., N. Rajoriya, B. K. Gunson, dkk. 2015. Neutrophil-to-Lymphocyte Ratio Predicts Mortality in Patients Listed for Liver Transplantation. *Liver International*. 35(2): 502–509.
- Mak, T. W., M. E. Saunders, B. D. Jett. 2013. *Primer to the Immune Response*. Elsevier Health Sciences, Philadelphia, Amerika Serikat, hal. 3–7.
- Malau, D. L. 2007. *Karakteristik Penderita Sirosis Hati yang dirawat Inap di RSUD Sidikalang Tahun 2007–2011*. Skripsi pada Fakultas Kesehatan Masyarakat Universitas Sumatera Utara yang tidak dipublikasikan, hal. 1–5.

- Müller, I., M. Munder, P. Kropf, dkk. 2009. Polymorphonuclear Neutrophils and T Lymphocytes: “Strange Bedfellows or Brothers in Arms?”. *Trends in Immunology*. 30(11): 522–530.
- Noor, M. T. dan P. Manoria. 2017. Immune Dysfunction in Cirrhosis. *Journal of Clinical and Translational Hepatology*. 5(1): 50.
- Nurdjanah, S. 2014. Sirosis Hati dalam Buku Ajar Ilmu Penyakit Dalam. Edisi 6. Interna Publishing, Jakarta, Indonesia, hal. 668–673.
- Odze, R. D. dan J. R. Goldblum. 2014. Odze and Goldblum Surgical Pathology of the GI Tract, Liver, Biliary Tract and Pancreas. Elsevier Health Sciences, Philadelphia, Amerika Serikat, hal. 1356–1383.
- Peng, Y., X. Qi, dan X. Guo. 2016. Child–Pugh versus MELD Score for the Assessment of Prognosis in Liver Cirrhosis: “A Systematic Review and Meta-Analysis of Observational Studies. *Wolters Kluwer Health*. 95(8): 2877.
- Peng, Y., X. Qi, J. Dai, dkk. 2015. Child-Pugh versus MELD Score for Predicting the in-hospital Mortality of Acute Upper Gastrointestinal Bleeding in Liver Cirrhosis. *International Journal of Clinical and Experimental Medicine*. 8(1): 751–757.
- Peng, Y., Y. Li, Y. H. He, dkk. 2018. The Role of Neutrophil to Lymphocyte Ratio for the Assessment of Liver Fibrosis and Cirrhosis: “A Systematic Review”. *Expert Review of Gastroenterology and Hepatology*. 12(5): 503–513.
- Perhimpunan Peneliti Hati Indonesia. 2013. Sirosis Hati. Indonesian Association for the Study of the Liver. (<http://pphi-online.org/alpha/?p=570>, diakses 19 September 2018).
- Petrie, A. dan C. Sabin. 2013. *Medical Statistics at a Glance*. Edisi 2. Blackwell Publishing, Victoria, Australia, hal. 105–107.

- Price, S. A. dan L. M. Wilson. 2017. *Patofisiologi: “Konsep Klinis Proses-Proses Penyakit”*. Edisi 6. EGC, Jakarta, Indonesia, hal. 472–511.
- Probowati, W., P. Bayupurnama dan N. Ratnasari. 2016. Correlation Between Neutrophil To Lymphocyte Ratio With Child Turcotte Pugh In Liver Cirrhosis Patients. *The Journal of Internal Medicine*. 6(1): 28–35.
- Qayed, E., S. Srinivasan dan N. Shahnavaz. 2016. *Sleisenger and Fordtran’s Gastrointestinal and Liver Disease Review and Assessment*. Elsevier Health Sciences, Philadelphia, Amerika Serikat, hal. 1254–1260.
- Reinert, C. P., C. Hinterleitner, J. Fritz, dkk. 2018. Discriminatory CT-Textural Features in Splenic Infiltration of Lymphoma versus Splenomegaly in Liver Cirrhosis versus Normal Spleens in Control and Evaluation of Their Role for Longitudinal Lymphoma Monitoring. *European Journal of Radiology*. 104: 129–135.
- Rice, J., J. L. Dodge, K. M. Bambha, dkk. 2018. Neutrophil-to-Lymphocyte Ratio Associates Independently With Mortality in Hospitalized Patients With Cirrhosis. *Clinical Gastroenterology and Hepatology*.
- Sipeki, N., P. Antal-Szalmas, P. L. Lakatos, dkk. 2014. Immune Dysfunction in Cirrhosis. *World Journal of Gastroenterology*. 20(10): 2564.
- Stanaway, J. D., A. D. Flaxman, M. Naghavi, dkk. 2016. The Global Burden of Viral Hepatitis from 1990 to 2013: “Findings from the Global Burden of Disease Study 2013”. *Elsevier*. 388(10049): 1081–1088.
- Suprayitno, E. dan T. D. Sulistiyati. 2017. *Metabolisme Protein*. Universitas Brawijaya Press, Malang, Indonesia, hal. 1–13.
- Tohidinezhad, F., S. Eslami, A. Abu-Hanna, dkk. 2018. Model for End-Stage Liver Disease and Seven Derivations to Prioritize Liver Transplant Candidates: “Which is the Winner?”. *Experimental and Clinical Transplantation*.

- Tsochatzis, E. A., J. Bosch, dan A. K. Burroughs. 2014. Liver Cirrhosis. Elsevier Health Sciences. 383(9930): 1749–1761.
- Vos, T., A. A. Abajobir, K. H. Abate, dkk. 2017. Global, Regional, and National Incidence, Prevalence, and Years Lived with Disability for 328 Diseases and Injuries for 195 Countries, 1990–2016: “A Systematic Analysis for the Global Burden of Disease Study 2016”. Elsevier Health Sciences. 390(10100): 1211–1259.
- Wong, R. J., M. Aguilar, R. Cheung, dkk. 2015. Nonalcoholic Steatohepatitis is the Second Leading Etiology of Liver Disease among Adults Awaiting Liver Transplantation in the United States. Elsevier Gastroenterology. 148(3): 547–555.
- World Health Organization. 2012. Age-Standardized Death Rates of Liver Cirrhosis. (http://www.who.int/gho/alcohol/harms_consequences/deaths_liver_cirrhosis/en/, diakses 22 Juli 2018).
- Yen, Y. H., K. C. Chang, M. C. Tsai, dkk. 2018. Elevated Body Mass Index is a Risk Factor Associated with Possible Liver Cirrhosis across Different Etiologies of Chronic Liver Disease. Journal of the Formosan Medical Association. Elsevier. 117(4): 268–275.
- Zhang, B., C. G. Zhang, L. H. Ji, dkk. 2018. Estrogen Receptor β Selective Agonist Ameliorates Liver Cirrhosis in Rats by Inhibiting the Activation and Proliferation of Hepatic Stellate Cells. Journal of Gastroenterology and Hepatology. 33(3): 747–755.
- Zhang, H., Q. Sun, W. Mao, dkk. 2016. Neutrophil-to-Lymphocyte Ratio Predicts Early Mortality in Patients with HBV-Related Decompensated Cirrhosis. Gastroenterology Research and Practice.