



UNIVERSITAS INDONESIA

**MANFAAT PEMERIKSAAN IgM ANTI *HCV* CORE
PADA HEPATITIS C KRONIK**

**I NYOMAN SUDIRGA
3193020079**

**PROGRAM STUDI ILMU PENYAKIT DALAM
FAKULTAS KEDOKTERAN UNIVERSITAS INDONESIA
JAKARTA
1999**



UNIVERSITAS INDONESIA

**MANFAAT PEMERIKSAAN IgM ANTI *HCV CORE*
PADA HEPATITIS C KRONIK**

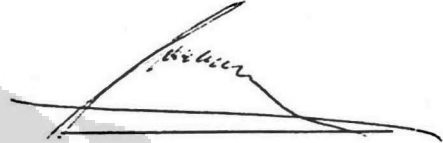
Laporan Penelitian ini diajukan sebagai salah satu syarat
untuk mencapai sebutan
SPECIALIS-I
ILMU PENYAKIT DALAM

I NYOMAN SUDIRGA
3193020079

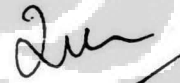
**PROGRAM STUDI ILMU PENYAKIT DALAM
FAKULTAS KEDOKTERAN UNIVERSITAS INDONESIA
JAKARTA
1999**

Penelitian ini dikerjakan
Di Bagian Ilmu Penyakit Dalam
Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia
Jakarta

Kepala Bagian
ILMU PENYAKIT DALAM FKUI / RSUPN-CM
dr.HMS. Markum
NIP.140 023 042



Ketua Program Studi PPDS-I
ILMU PENYAKIT DALAM FKUI / RSUPN-CM
dr.Zubairi Djoerban
NIP. 130 524 202



Kepala Subbagian Hepatologi
ILMU PENYAKIT DALAM FKUI / RSUPN-CM
Prof.dr.H.M.Sjaifoellah Noer
NIP. 130 159 808



Pembimbing
dr.Laurentius A Lesmana, PhD
NIP. 140 053 452



dr.J.Wirasmi Marwoto, SpPA
NIP. 130 319 609



KATA PENGANTAR

Segala puji dan syukur saya panjatkan kehadirat Tuhan Yang Maha Esa, bahwa atas rahmat dan karunia-Nya saya dapat menyelesaikan laporan penelitian ini sebagai salah satu syarat menyelesaikan program pendidikan keahlian di bidang Ilmu Penyakit Dalam Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia.

Pada kesempatan ini perkenankanlah saya menyampaikan rasa hormat dan terima kasih yang setulus tulusnya atas bantuan berbagai pihak selama saya mengikuti pendidikan keahlian di Bagian Ilmu Penyakit Dalam FKUI/RSUPN-CM.

Rasa hormat dan terimakasih yang setulus -tulusnya saya sampaikan kepada :

- ◆ **Prof.dr.Supartondo**, Guru Besar Bagian Ilmu Penyakit Dalam FKUI/RSUPN-CM, sebagai Kepala Bagian Ilmu Penyakit Dalam terdahulu yang telah menerima saya sebagai anak didik untuk menerima bimbingan dan teladannya.
- ◆ **dr.HMS Markum**, Kepala Bagian Ilmu Penyakit Dalam FKUI/RSUPN-CM saat ini, atas petunjuk serta nasehat yang telah diberikan selama saya mengikuti pendidikan.
- ◆ **Prof.dr.H. Ali Sulaiman PhD**, Guru Besar Bagian Ilmu Penyakit Dalam FKUI/RSUPN-CM, Ketua Program Studi terdahulu, saat ini Dekan FKUI, yang telah memberikan bimbingan dan arahnya selama ini.
- ◆ **dr.Zubairi Djoerban**, Ketua Program Studi PPDS-1 Bagian Ilmu Penyakit Dalam FKUI/RSUPN-CM saat ini, saya mengucapkan terima kasih atas petunjuk yang sangat berharga dalam pendidikan, penelitian dan penyusunan laporan penelitian ini.

- ◆ **dr.Dasnan Ismail**, Koordinator Pendidikan S-2 Bagian Ilmu Penyakit Dalam FKUI/RSUPN-CM beserta **dr.Suhardjono**, **dr.Unggul Budihusodo** dan **dr.Aru W Sudoyo**, saya mengucapkan terima kasih atas dorongan dan pengarahan yang telah diberikan kepada saya selama ini.
- ◆ **Prof.DR.dr.Karmel L Tambunan**, Guru Besar Bagian Ilmu Penyakit Dalam FKUI/RSUPN-CM, sebagai Koordinator Penelitian Ilmu Penyakit Dalam FKUI/RSUPN-CM beserta **Prof.dr.H.Nurul Akbar**, **dr.L Lesmana PhD**, **dr.Abdul Muin**, **DR.dr.T.Santoso**, **dr.Rizasyah Daud MSc**, **dr.Shufrie E**, saya mengucapkan terima kasih atas bimbingan dan koreksi penelitian sejak awal hingga akhir.
- ◆ **Prof.dr.H.M.Sjaifoellah Noer**, Kepala Subbagian Hepatologi Bagian Ilmu Penyakit Dalam FKUI/RSUPN-CM, yang telah memberikan kesempatan, nasehat dan bimbingannya dalam penelitian ini.
- ◆ **dr.Laurentius A Lesmana, PhD**. Staf Subbagian Hepatologi Bagian Ilmu Penyakit Dalam FKUI/RSUPN-CM, yang telah membimbing langsung, memberikan dukungan baik moril dan materiil serta memberi petunjuk yang sangat berharga sejak awal, selama dan sampai selesainya penelitian ini.
- ◆ **dr.J.Wirasmi Marwoto, SpPA**. Staf Subbagian Gastrohepatologi Bagian Patologi Anatomi FKUI/RSUPN-CM, yang telah dengan sabar memberikan petunjuk serta membimbing langsung penelitian ini.
- ◆ **Prof.dr.Nurul Akbar**, **dr.Unggul Budihusodo**, **dr.Rino A Gani**. Staf Pengajar Subbagian Hepatologi yang telah banyak membantu, membimbing dan memberikan petunjuk pada penelitian ini.
- ◆ **dr.Iwan Ariawan**. Staf Pengajar Jurusan Biostatistik dan Kependudukan FKM UI serta **dr.Shufrie Effendy**, Staf Subbagian Hematologi dan Staf Koordinator Penelitian Bagian Ilmu Penyakit Dalam FKUI/RSUPN-CM sebagai

pembimbing dan konsultan statistik yang memberikan saran dan petunjuk dalam penyusunan penelitian ini.

- ◆ **Seluruh kepala Subbagian beserta staf** dalam lingkungan Ilmu Penyakit Dalam FKUI / RSUPN-CM, atas bimbingan dan petunjuk yang diberikan selama pendidikan, secara langsung maupun tidak langsung.
- ◆ **Para Sejawat Peserta Program Pendidikan Dokter Spesialis dan Dokter Spesialis** di Bagian Ilmu Penyakit Dalam FKUI / RSUPN-CM, yang telah memberi bantuan dan kerjasama yang sangat baik selama saya menjalani pendidikan dan penelitian ini
- ◆ **Para perawat dan non medik** yang bertugas di lingkungan Penyakit Dalam FKUI/RSUPN-CM, atas kerja sama tanpa pamrih dan dalam suasana kekeluargaan. Semoga keadaan ini senantiasa berkesinambungan.
- ◆ **Para penderita** yang dengan sukarela mengikuti penelitian ini. Tanpa mereka tidak mungkin karya tulis akhir ini dapat diselesaikan.
- ◆ **Bpk.Samiadji, Zr.Maria A, Ibu D.Handayu, Ibu Sukaesih, Ibu Kartini.** Yang telah sangat membantu dalam penelitian ini.
- ◆ **Laboratorium Prodia.** Atas segala bantuannya dalam penelitian ini
- ◆ Secara khusus rasa terima kasih yang tidak terhingga, saya sampaikan kepada kedua orang tua saya yang tercinta **Ayahanda I Nengah Sudja** dan **Ibunda Elfriede Almes** yang telah memberikan, mengasuh dan selalu memberikan dorongan, semangat serta do'a untuk selalu mengikuti pendidikan yang lebih tinggi.
- ◆ Akhirnya **istriku Tridia** dan **anak-anakku tercinta Ernanda dan Vanya** yang senantiasa memberikan dorongan, semangat, pengertian, kesabaran serta do'a, terutama pada masa-masa sulit yang harus saya tempuh.

Semoga Tuhan Yang maha Esa selalu memberikan rahmat dan pahala yang berlipat ganda atas semua budi baik yang telah diberikan kepada saya.

Mudah-mudahan makalah ini bermanfaat dan memberi sumbangan dalam pengembangan Ilmu Penyakit Dalam.

Jakarta, Juli 1999

Nyoman Sudirga



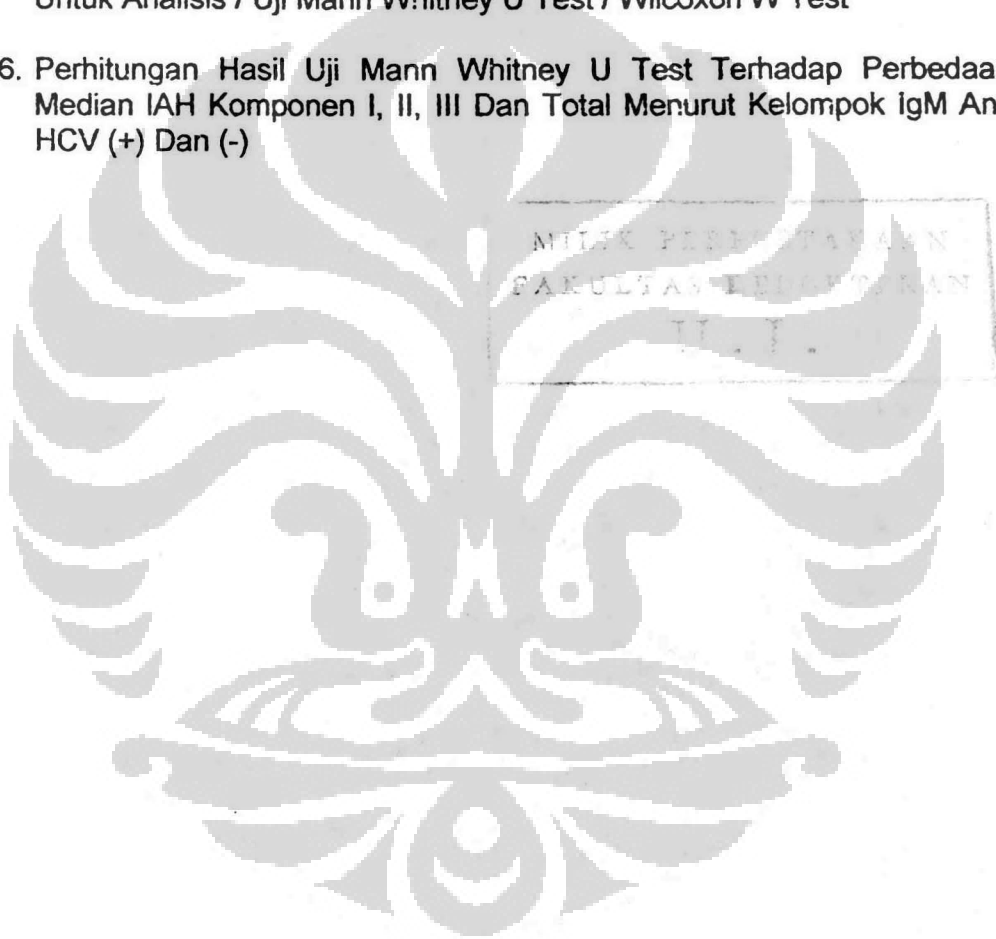
DAFTAR ISI

	Halaman
KATA PENGANTAR	i
DAFTAR ISI	v
DAFTAR TABEL DAN GAMBAR.....	vii
DAFTAR SINGKATAN	viii
BAB I PENDAHULUAN	
I.1. Latar Belakang	1
I.2. Kerangka Konsep	4
I.3. Permasalahan	4
I.4. Hipotesis Penelitian	5
I.5. Pertanyaan Dan Tujuan Penelitian	5
I.6. Manfaat Penelitian	6
BAB II BAHAN DAN CARA KERJA	
II.1. Rancangan Penelitian	7
II.2. Bahan Penelitian	7
II.3. Cara Penelitian	8
II.4. Pengolahan Dan Analisis Data	9
II.5. Batasan Operasional	9
BAB III HASIL PENELITIAN	12
III.1. IgM Anti HCV Dengan HCV RNA	13
III.2. Indeks Aktifitas Histologik.....	15
BAB IV PEMBAHASAN	17
BAB V RINGKASAN	21
BAB VI KESIMPULAN DAN SARAN	22
KEPUSTAKAAN	23

LAMPIRAN :

1. Tabel Induk


2. Perhitungan Karakteristik Pasien Dengan Uji Mann Whitney
3. Perhitungan Regresi Linier Dan Parabolik Kadar IgM Anti HCV Terhadap Kadar HCV RNA ; Tabel Analisis Diskriminan
4. Perhitungan Matriks Korelasi Kadar IgM Anti HCV, Kadar HCV RNA, IAH Komponen I, II, III Dan Total ; Regresi Multivariat Stepwise Kadar IgM Anti HCV Dengan IAH
5. Tabel Pembuatan Rank Pada Variabel IAH Komponen I, II, III Dan Total Untuk Analisis / Uji Mann Whitney U Test / Wilcoxon W Test
6. Perhitungan Hasil Uji Mann Whitney U Test Terhadap Perbedaan Median IAH Komponen I, II, III Dan Total Menurut Kelompok IgM Anti HCV (+) Dan (-)



DAFTAR TABEL DAN GAMBAR

TABEL		Halaman
Tabel 1.	Skor Numerik IAH	10
Tabel 2.	Hubungan Derajat Histopatologi (IAH) Dengan Deskripsi Singkat	11
Tabel 3.	Karakteristik Dari 23 Pasien Hepatitis C Kronik	12
Tabel 4.	Karakteristik Pasien Penelitian Dikelompokkan Menurut IgM Anti HCV Positif Dan Negatif	13
Tabel 5.	Derajat Histopatologi Menurut Adanya IgM Anti HCV	15
Tabel 6.	Deskripsi Derajat Histopatologi Pada 19 Pasien Hepatitis C Kronik.....	16
	Kurva Korelasi Kadar IgM Anti HCV Dengan Kadar HCV RNA serta hubungannya dengan Probabilitas Posterior	14

DAFTAR SINGKATAN



CI	: <i>Confidence Interval</i>
EIA	: <i>Enzyme Immuno Assay</i>
GGT	: <i>Gamma Glutamic Transaminase</i>
HBsAg	: <i>Hepatitis B Surface Antigen</i>
HCV	: <i>Hepatitis C Virus</i>
HCV RNA	: <i>Hepatitis C Virus Ribo Nucleid Acid</i>
IAH	: <i>Indeks Aktifitas Histologik</i>
IgG	: <i>Imunoglobulin G</i>
IgM	: <i>Imunoglobulin M</i>
ml	: <i>mililiter</i>
RF	: <i>Rheumatoid Factor</i>
RSUPN-CM	: <i>Rumah Sakit Umum Pusat Nasional Dr.Cipto Mangunkusumo</i>
SB	: <i>Simpang Baku</i>
SGOT	: <i>Serum Glutamic Oxaloacetic Transaminase</i>
SGPT	: <i>Serum Glutamic Pyruvic Transaminase</i>
SPSS	: <i>Statistical Package for Social Sciences</i>
u/l	: <i>unit / liter</i>
VHC	: <i>Virus Hepatitis C</i>

BAB I

PENDAHULUAN

I.1. Latar Belakang Penelitian

Hepatitis C merupakan penyebab penyakit hati kronik yang penting di seluruh dunia termasuk Indonesia.¹⁻⁴ Diperkirakan terdapat 300 juta pembawa virus hepatitis C di seluruh dunia.¹ Pada penelitian yang dilakukan di Indonesia didapatkan prevalensi anti *Hepatitis C Virus* (anti HCV) berkisar antara 2,1-2,5%.⁵ Penelitian di Jakarta pada tahun 1990 memperlihatkan prevalensi anti HCV pada hepatitis kronik non B sebesar 80,4%.³

Hepatitis C merupakan jenis hepatitis dengan gejala klinis yang ringan tetapi dengan tingkat kronisitas dan progresifitas yang tinggi ke arah sirosis.^{1,3,4} Sekitar 70-80% hepatitis C akut akan menjadi kronik dan 20% akan berkembang menjadi sirosis hati.^{1,3,5}

Untuk memantau kronisitas hepatitis C secara klinis umumnya sulit, karena gejala yang tidak jelas dan transaminase (SGOT / SGPT) yang seringkali normal atau hanya sedikit meningkat, keadaan tersebut berbeda dengan hepatitis B kronik.¹

Adanya anti HCV belumlah memastikan apakah seseorang sedang menderita hepatitis C. Seseorang dinyatakan menderita hepatitis C bila selain anti HCV di dalam darahnya juga ditemukan HCV RNA. Jadi pemeriksaan HCV RNA dapat untuk menentukan apakah seseorang menderita infeksi yang berlanjut atau hanya pernah terkena infeksi hepatitis C.^{1,4,6}

Pada penelitian di Jakarta ditemukan 84% HCV RNA pada 153 penderita hepatitis C kronik.²

Pemeriksaan HCV RNA digunakan untuk menemukan adanya virus di dalam darah (*viremia*)/ replikasi virus, atau untuk memantau *viral load* (muatan/jumlah virus).³ Pemeriksaan ini sulit dilakukan di laboratorium sederhana karena teknik pemeriksaan yang sulit dan memerlukan alat khusus, selain biaya pemeriksaan yang masih sangat mahal¹ (sekitar Rp.1.800.000,- pada saat penelitian dilakukan).

Akhir-akhir ini untuk hepatitis C kronik dikembangkan pemeriksaan IgM anti *HCV core* yang spesifik mendeteksi IgM tanpa dipengaruhi oleh IgG dan *Rheumatoid Factor* (RF),^{7,8} dimana IgM anti *HCV core* ini diduga berhubungan dengan replikasi virus.^{7,9,10}

Pada infeksi virus akut, respons antibodi ditandai dengan respons IgM dini yang akan menurun kadarnya pada saat timbulnya IgG. Antibodi IgM terhadap antigen virus seringkali menetap jika replikasi virus menetap atau infeksi berkembang menjadi kronik.^{7,11-13}

Menetapnya IgM terhadap antigen *core* pada hepatitis virus B dan terhadap antigen delta pada hepatitis virus D, secara umum dianggap berhubungan dengan replikasi virus, aktifitas peradangan hati dan kegagalan pengobatan terhadap antivirus. Hal yang sama juga terlihat pada penelitian terhadap infeksi virus hepatitis C.^{7,11,13}

Pada pasien dengan hepatitis C kronik, pemeriksaan IgM anti *HCV core* (selanjutnya disebut sebagai IgM anti HCV) dapat mengidentifikasi pasien, apakah sedang mengalami replikasi virus atau sedang menderita peradangan hati.^{7,9,11,14}

Martinelli dkk dalam penelitiannya terhadap 106 penderita hepatitis C kronik dan sirosis hati menemukan IgM anti HCV positif pada 84 (79,2%) penderita, dan pada penderita dengan IgM anti HCV positif yang juga diperiksa HCV RNA ternyata semua memberikan hasil HCV RNA positif.¹⁵

Yuki dkk dalam penelitiannya terhadap 41 penderita hepatitis C kronik dengan HCV RNA positif, mendapatkan 29 (71%) penderita positif terhadap IgM anti HCV.¹⁴

Pada penelitian serupa yang dilakukan Papatheodoridis dkk didapatkan IgM anti HCV positif pada 64,3% (72 dari 112) penderita, sedangkan Quiroga dkk mendapatkan angka 90% (193 dari 214 penderita).^{7,10}

Yuki dan Papatheodoridis juga melaporkan adanya hubungan antara kadar IgM anti HCV dengan kadar HCV RNA, tetapi peneliti lain yaitu Tran, Pawlowsky dan Martinelli tidak mendapatkan hubungan tersebut.^{10,12-15}

Yuki, Quiroga dan Martinelli menyimpulkan bahwa IgM anti HCV berguna sebagai indikator serologis sederhana untuk replikasi virus aktif, sedangkan hasil IgM anti HCV yang negatif tidak menyingkirkan adanya viremia.^{7,14,15}

Beberapa peneliti melaporkan IgM anti HCV yang positif pada infeksi hepatitis C kronik menunjukkan adanya peradangan hati dan kadar IgM anti HCV berhubungan dengan derajat kerusakan hati.^{9-11,13,15}

Brillanti dkk dalam penelitiannya pada tahun 1992 menemukan adanya korelasi antara IgM anti HCV c100 dengan kadar SGPT. Pada penelitian tersebut didapatkan bahwa pada pasien dengan HCV RNA positif tetapi tanpa adanya peradangan hati (peningkatan SGPT) ternyata hasil IgM anti HCV negatif. Mereka menyimpulkan bahwa kadar SGPT berkorelasi dengan kadar IgM anti HCV tetapi tidak dengan kadar HCV RNA. Pada penelitian Martinelli tahun 1995 didapatkan hubungan (korelasi lemah) kadar SGPT dengan kadar IgM anti HCV.¹⁵

Tran dkk (1997) melakukan penelitian pada 42 pasien hepatitis C kronik inendapatkan nilai / skor Knodell lebih tinggi bermakna pada kelompok pasien yang IgM anti HCV positif ($11,5 \pm 3,4$) daripada kelompok yang IgM anti HCV negatif ($9,1 \pm 3,1$).¹³

Skor Knodell atau yang juga terkenal sebagai IAH (Indeks Aktifitas Histologik) merupakan skor numerik untuk penilaian semikuantitatif histologik biopsi hati, sehingga memungkinkan dilakukan analisis statistik dengan lebih baik. Jaringan biopsi hati dinilai menurut 4 komponen yaitu nekrosis periportal, nekrosis intralobuler, inflamasi portal serta fibrosis.^{16,17}

Desmet dkk pada tahun 1994 memisahkan 3 komponen pertama sebagai penilaian atas derajat (*grading*) histopatologik, sedangkan komponen ke empat sebagai penilaian atas *staging*.¹⁷

Mancini dkk dalam penelitiannya melaporkan kadar IgM anti HCV lebih tinggi pada pasien dengan derajat kerusakan hati kronik yang lebih berat, dan dengan SGPT tinggi, tetapi tidak berhubungan dengan HCV RNA.⁹

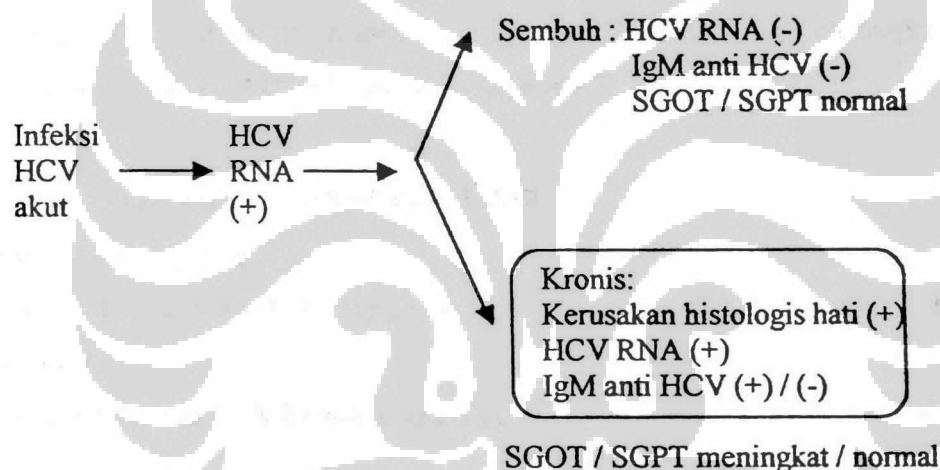
Papatheodoridis dkk pada penelitiannya mendapatkan kadar IgM anti HCV lebih tinggi bermakna pada pasien-pasien dengan hasil derajat (*grade*) histopatologis sedang dan berat dibandingkan dengan derajat ringan dan minimal. Papatheodoridis dengan menggunakan analisis multipel regresi menunjukkan bahwa kadar IgM anti HCV berhubungan dengan derajat histopatologis dan kadar SGPT.¹⁰

Sebagian peneliti lain yaitu Quiroga, Pawlotsky dan Yuki tidak mendapatkan hubungan antara IgM anti HCV dengan kadar SGPT.^{7,12,14}

Pada terapi interferon terhadap penderita hepatitis C kronik, telah diketahui beberapa faktor sebagai prediktor keberhasilan pengobatan yaitu usia muda, jenis kelamin wanita, infeksi belum berlangsung lama, infeksi tidak berasal dari transfusi, bukan peminum alkohol, kadar GGT rendah, kadar feritin rendah, tanpa sirosis hati, kadar besi di hati yang rendah, kadar HCV RNA rendah dan genotip HCV non-1.¹⁸⁻²⁰

Beberapa penelitian terakhir menunjukkan kadar IgM anti HCV yang rendah juga merupakan prediktor keberhasilan terapi interferon.^{7,11,14,21-24}

I.2. Kerangka Konsep Penelitian



I.3. Permasalahan Penelitian

Adanya virus di dalam darah penderita (*viremia*) serta jumlah / muatan virus (*viral load*) selama ini hanya dapat dinyatakan dengan pemeriksaan HCV RNA. Pemeriksaan tersebut masih mahal dan sulit dilakukan di laboratorium sederhana. Beberapa penelitian di luar negeri menunjukkan pemeriksaan IgM anti HCV yang lebih murah dan sederhana dapat berguna sebagai indikator serologis untuk replikasi virus aktif (*viremia*). Penelitian juga menunjukkan kadar IgM anti HCV berhubungan dengan kadar

HCV RNA (*viral load*) serta berhubungan dengan skor Knodell atau IAH (Indeks Aktifitas Histologik) hasil histopatologi biopsi hati.

Penelitian serupa belum pernah dilakukan di Indonesia, sehingga menimbulkan permasalahan apakah hal yang sama juga ditemukan di Indonesia. Selain itu di Indonesia juga belum pernah dilaporkan penilaian penemuan histopatologi biopsi hati yang dinyatakan dengan IAH.

I.4. Hipotesis Penelitian

Berdasarkan latar belakang permasalahan tersebut, disusun hipotesis sebagai berikut:

- A. IgM anti HCV berhubungan dengan HCV RNA pada penderita hepatitis C kronik
- B. IgM anti HCV berhubungan dengan derajat (*grading*) histopatologi biopsi hati yang dinyatakan dengan IAH pada penderita hepatitis C kronik.

I.5. Pertanyaan dan Tujuan Penelitian

Pertanyaan Penelitian

- A. Apakah IgM anti HCV berhubungan dengan HCV RNA pada penderita hepatitis C kronik ?
- B. Apakah IgM anti HCV berhubungan dengan IAH pada penderita hepatitis C kronik?

Tujuan Penelitian

Tujuan Umum:

Menentukan manfaat pemeriksaan IgM anti HCV pada hepatitis C kronik

Tujuan Khusus:

1. Menilai korelasi antara kadar IgM anti HCV dengan kadar HCV RNA (*viral load / muatan virus*).
2. Menilai probabilitas posterior (logistik) ketepatan pemeriksaan HCV RNA positif dari pemeriksaan IgM anti HCV positif.
3. Menilai korelasi antara kadar IgM anti HCV dengan *grading* IAH.

4. Menilai perbedaan median *grading* IAH pada kelompok penderita dengan IgM anti HCV (+) dan IgM anti HCV (-).
5. Melaporkan penemuan derajat (*grading*) histopatologi biopsi hati penderita hepatitis C kronik dengan menggunakan IAH.

I.6. Manfaat Penelitian

Bila kadar IgM anti HCV mempunyai korelasi yang kuat dengan kadar HCV RNA, serta pemeriksaan IgM anti HCV mempunyai nilai probabilitas posterior ketepatan pemeriksaan HCV RNA positif dari pemeriksaan IgM anti HCV positif yang tinggi dalam menentukan adanya replikasi virus (*viremia*), maka pemeriksaan IgM anti HCV ini diharapkan dapat dipakai untuk menggantikan pemeriksaan HCV RNA.

Bila didapatkan data hubungan positif antara IgM anti HCV dengan IAH diharapkan dapat digunakan untuk memperkirakan derajat histopatologi biopsi hati pada penderita hepatitis C kronik.

Memperkenalkan dan membiasakan penilaian penemuan histopatologi biopsi hati dengan cara IAH agar dapat lebih didayagunakan untuk perhitungan statistik dalam penelitian.

BAB II

BAHAN DAN CARA PENELITIAN

II.1. Rancangan Penelitian

Rancangan penelitian adalah analitik, potong lintang (*cross sectional analysis*). Waktu pengumpulan sampel dilakukan dari tanggal 19 Januari 1998 sampai dengan 17 Juli 1998.

II.2. Bahan Penelitian

II.2.1. Populasi sampel

Sampel penelitian adalah penderita hepatitis C kronik yang berobat di RSUPN-CM baik penderita rawat jalan di Poliklinik Subbagian Hepatologi Bagian Ilmu Penyakit Dalam maupun penderita yang dirawat inap di bangsal perawatan Penyakit Dalam.

II.2.2. Kriteria inklusi (penerimaan)

- Semua pasien hepatitis C kronik (termasuk sirosis hati) yang ditegakkan berdasarkan pemeriksaan fisik adanya stigmata hepatitis kronik, anti HCV (+), ultrasonografi hati, SGOT / SGPT pernah atau tetap meningkat dalam 6 bulan terakhir, dengan atau tanpa biopsi hati.
- Bersedia ikut serta dalam penelitian ini (*informed consent*).

II.2.3. Kriteria eksklusi (penolakan)

- HBsAg (+)
- Menolak ikut serta dalam penelitian ini

II.2.4. Besar sampel

Untuk mengetahui korelasi kadar IgM anti HCV terhadap kadar HCV RNA

$$n = \left[\frac{t_{\alpha}^2 \cdot (1 - r^2)}{r^2} \right] + 2$$

Bila $t = 1,96$; $r = 0,4$

$$n = \left[\frac{1,96^2 \times (1 - 0,4^2)}{0,4^2} \right] + 2$$

$$n = \left[\frac{3,8416 \times (0,84)}{0,16} \right] + 2$$

= 23 sampel

II.2.5. Cara Pengambilan Sampel

Pemilihan sampel secara bukan acak (*non random sampling*) jenis konsekutif.

II.3. Cara Penelitian

Sampel penelitian diambil dari pasien yang berobat jalan di poliklinik Subbagian Hepatologi dan rawat inap di bangsal perawatan Penyakit Dalam RSUPN Dr.Cipto Mangunkusumo.

Anamnesis rutin dan pemeriksaan fisik dilakukan sebelum ditetapkan kriteria inklusi dan eksklusi.

Terhadap pasien yang disertakan dalam penelitian, dilakukan pemeriksaan ultrasonografi hati ulang, dan bagi yang bersedia serta memenuhi syarat untuk dilakukan biopsi hati, dibuat perjanjian disertai *informed consent*.

Sebelum biopsi hati, dilakukan pemasangan infus dekstrosa 10% emergensi, biopsi hati dilakukan dengan cara Menghini menggunakan jarum biopsi Hepafix diameter 1,4 mm buatan pabrik B. Braun Melsungen AG, Jerman.

Jaringan biopsi dimasukkan ke dalam wadah berisi cairan formalin 10% untuk kemudian dilakukan pemeriksaan histopatologi dengan 4 macam pewarnaan histokimiawi yaitu: Hematoksin Eosin (HE), Retikulin, *Victoria Blue* (VB), dan van Giesson (VG).

Pengambilan darah vena dilakukan pada saat biopsi hati atau dalam jangka waktu 1 minggu dari saat biopsi, sampel darah lalu disentrifugasi, sebagian serum darah diambil untuk dilakukan pemeriksaan faal hati / transaminase, dan sebagian lagi disimpan pada suhu -20°C untuk kemudian dilakukan pemeriksaan IgM anti HCV serta HCV RNA.

II.4. Pengolahan dan Analisis Data

Data yang diperoleh diolah menggunakan komputer personal dengan program *SPSS release 7,5 for windows*.

1. Hubungan kadar IgM anti HCV dengan kadar HCV RNA dihitung dengan uji korelasi regresi.
2. Untuk mencari probabilitas posterior ketepatan pemeriksaan HCV RNA (+) dari pemeriksaan IgM anti HCV (+), pada tahap pertama dibuat *fitcurve* terbaik yang dihasilkan dengan analisis regresi setelah sebelumnya dilakukan transformasi (perubahan) geometrik pada variabel HCV RNA dan IgM anti HCV.

Pada tahap kedua dicari probabilitas logit untuk menghitung ketepatan perkiraan jumlah HCV RNA yang didapatkan bila kadar IgM anti HCV diketahui.

Selanjutnya dilakukan perhitungan probabilitas posterior dengan rumus sebagai berikut :

$$P [\text{HCV RNA (+)}] = 1 - \left\{ \frac{1}{1 + \exp \left(\frac{-y}{1-y} \right)} \right\}$$

3. Hubungan kadar IgM anti HCV dengan *grading* LAH dihitung dengan uji korelasi regresi.
4. Untuk melihat perbedaan median *grading* LAH antara kelompok IgM anti HCV (+) dengan kelompok IgM anti HCV (-) dihitung dengan *Mann Whitney U test / Wilcoxon W test*.

Nilai p kurang dari 0,05 dianggap bermakna secara statistik.

II.5. Batasan Operasional

IgM anti HCV

IgM anti HCV merupakan pemeriksaan untuk mendeteksi adanya antibodi IgM terhadap antigen dari struktur inti / *core* VHC. Pemeriksaan ini berbeda dengan pemeriksaan anti HCV yang rutin dilakukan sebagai pemeriksaan penyaring penderita hepatitis C. Pemeriksaan IgM anti HCV ini selain untuk menentukan ada tidaknya antibodi IgM terhadap *core* VHC juga untuk menentukan kadar / titer antibodi tersebut.

IgM anti HCV diperiksa secara semikuantitatif menggunakan IgM anti HCV EIA 2,0 buatan Abbott Laboratories (Jerman) dimana nilai indeks lebih besar dari 15,2 merupakan batasan untuk menyatakan IgM anti HCV positif.

HCV RNA

Pemeriksaan HCV RNA dilakukan untuk menentukan ada tidaknya virus dalam darah / replikasi virus (*viremia*), selain itu juga untuk menentukan muatan / kadar / jumlah virus (*viral load*). HCV RNA diperiksa secara kuantitatif menggunakan Amplicor HCV Monitor test buatan Roche (Amerika Serikat), sesuai metode yang dianjurkan pabrik.

Biopsi Hati

Penemuan *grading* (derajat aktifitas peradangan / nekroinflamatori) histopatologi biopsi hati dinyatakan dengan Indeks Aktifitas Histologik dengan mengambil 3 komponen pertama IAH (angka maksimal 18) sesuai yang dianjurkan Desmet dkk.(tabel 1). Sedangkan *staging* (stadium / tingkat kerusakan) histopatologi biopsi hati yang terjadi yang dinyatakan dengan komponen ke IV IAH tidak dinilai.

Tabel 1. Skor numerik IAH (3 komponen pertama)

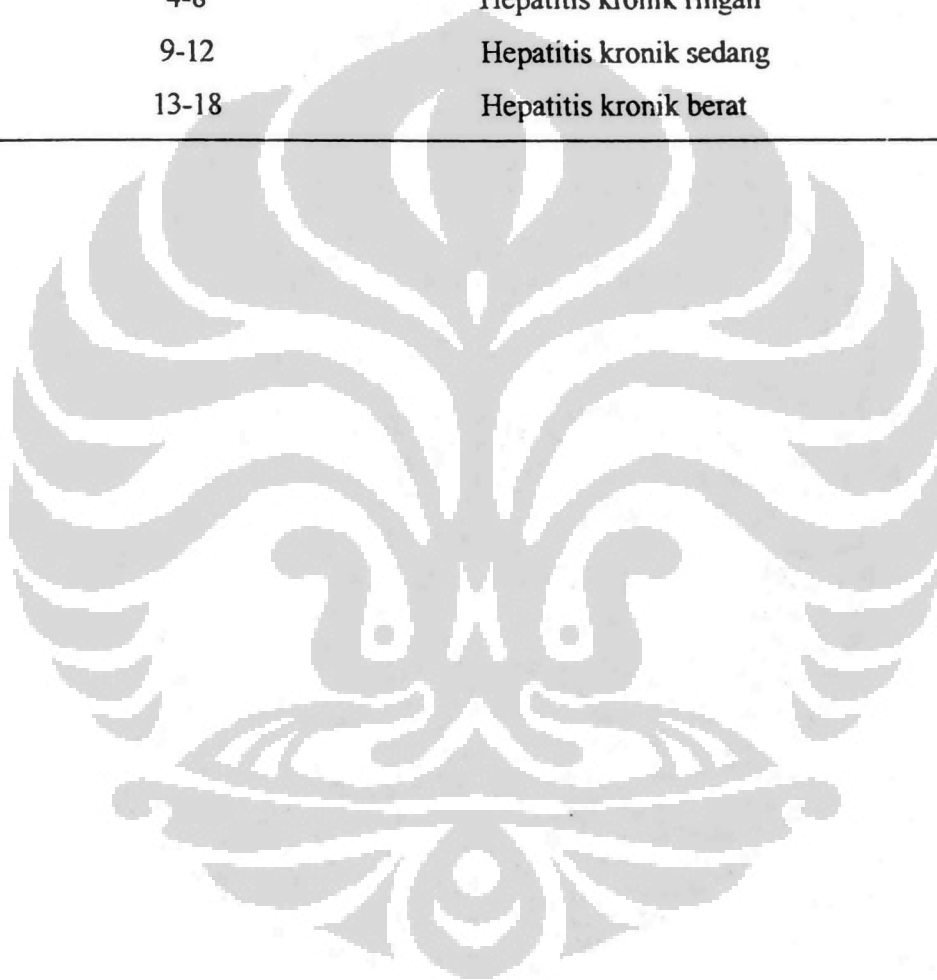
I. Nekrosis periportal dengan atau tanpa nekrosis jembatan (<i>Bridging Necrosis</i>)	Skor	II. Degenerasi intralobuler & nekrosis fokal	Skor	III. Inflamasi portal	Skor
Tidak ada	0	Tidak ada	0	Tidak ada	0
Nekrosis gerigit-ringan (<i>Piecemeal Necrosis</i>)	1	Ringan (<i>acidophilic bodies</i> , degenerasi balon, atau sebaran fokus nekrosis hepatoseluler pada < 1/3 lobulus / nodulus)	1	Ringan (sebaran sel inflamasi pada < 1/3 daerah portal)	1
Nekrosis gerigit sedang (meliputi < 50% daerah portal)	3	Sedang (meliputi 1/3- 2/3 lobulus / nodulus)	3	Sedang (pada 1/3- 2/3 daerah portal)	3
Nekrosis gerigit nyata (meliputi > 50% daerah portal)	4	Nyata (meliputi > 2/3 lobulus / nodulus)	4	Nyata (kelompokan padat sel inflamasi pada > 2/3 daerah portal)	4
Nekrosis gerigit sedang disertai nekrosis jembatan	5				
Nekrosis gerigit nyata disertai nekrosis jembatan	6				
Nekrosis multilobuler	10				

Catatan : Komponen ke-4 yaitu fibrosis / *staging* tidak dinilai

Penemuan derajat histopatologi biopsi hati digolongkan berdasarkan deskripsi singkat sesuai Desmet (tabel 2.).

Tabel 2. Hubungan Derajat Histopatologi (IAH) dengan deskripsi singkat

IAH	Deskripsi Singkat
1-3	Hepatitis kronik minimal
4-8	Hepatitis kronik ringan
9-12	Hepatitis kronik sedang
13-18	Hepatitis kronik berat



BAB III

HASIL PENELITIAN

Pengumpulan sampel dalam penelitian ini dikerjakan sejak tanggal 19 Januari sampai dengan 17 Juli 1998. Dalam kurun waktu tersebut didapatkan 23 pasien, yang kemudian diperiksa IgM anti HCV dan HCV RNA. Biopsi hati dilakukan pada 19 pasien, sedangkan 4 pasien tidak dilakukan biopsi (satu pasien dengan asites, satu pasien dengan kelainan pembekuan darah, dan dua pasien menolak). Subyek penelitian terdiri atas 13 orang pria (56,5%) dan 10 wanita (43,5%) dengan umur rerata 57,7 tahun (39-74 tahun). Karakteristik pasien dapat dilihat pada tabel 3.

Tabel 3. Karakteristik dari 23 Pasien Hepatitis C Kronik

Jenis kelamin		
* Pria		13 pasien (56,5%)
* Wanita		10 pasien (43,5%)
Rerata umur	(tahun \pm SB)	57,7 \pm 8,9
Laboratorium		
* Rerata SGPT	(u/l \pm SB)	53,8 \pm 34,4
* Rerata SGOT	(u/l \pm SB)	58,9 \pm 30,4
* Rerata GGT	(u/l \pm SB)	68,0 \pm 55,9
* Rerata HCV RNA (kopi/ml \pm SB)		411.768 \pm 534.076
Grading Histopatologi		
* Median IAH total		9,5
* Median IAH komponen I		5
* Median IAH komponen II		1
* Median IAH komponen III		3

III.1. IgM anti HCV dengan HCV RNA

Pemeriksaan IgM anti HCV dan HCV RNA dilakukan pada 23 pasien. IgM anti HCV positif didapatkan pada 8 pasien (34,8%), dengan kadar rerata nilai indeks IgM anti HCV sebesar $47,6 \pm 33,9$ (SB), sedangkan IgM anti HCV negatif pada 15 pasien (65,2%). HCV RNA positif didapatkan pada 16 pasien (69,6%) dengan kadar rerata sebesar $591915,8$ kopi/ml $\pm 551911,7$ (SB), sedangkan HCV RNA negatif pada 7 pasien (30,4%).

Pada tabel 4 dapat dilihat karakteristik pasien penelitian yang dikelompokkan menurut IgM anti HCV positif dan negatif.

Tabel 4. Karakteristik pasien penelitian dikelompokkan menurut IgM anti HCV positif dan negatif

	IgM anti HCV		Nilai p
	(+) n = 8	(-) n = 15	
Jenis kelamin			
* Pria	7 pasien (53,8%)	6 pasien (46,2%)	0,074 (a)
* Wanita	1 pasien (10%)	9 pasien (90%)	
Rerata umur (tahun \pm SB)	$59,7 \pm 9,8$	$56,7 \pm 8,6$	0,445 (b)
Laboratorium			
* Rerata SGPT (u/l \pm SB)	$81,3 \pm 40,4$	$39,1 \pm 8,6$	0,008 (b)
* Rerata SGOT (u/l \pm SB)	$81,5 \pm 30,9$	$46,8 \pm 22,9$	0,008 (b)
* Rerata GGT (u/l \pm SB)	$106,6 \pm 65,6$	$47,4 \pm 38,2$	0,032 (b)
* Rerata HCV RNA (kopi/ml \pm SB)	679.247 ± 711.428	269.112 ± 363.975	0,174 (b)

Catatan :

(a). *Fisher's Exact Test*

(b). *Mann Whitney U Test*

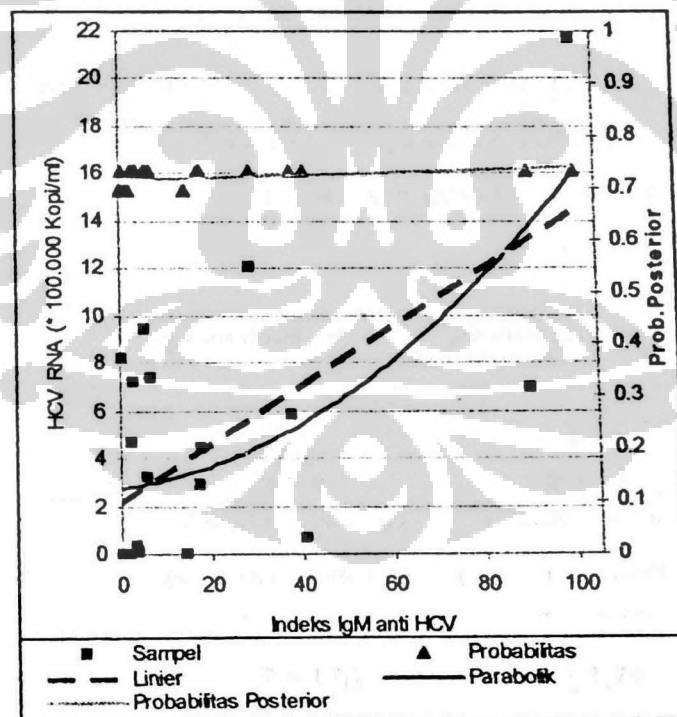
Umur kasus pada kelompok IgM anti HCV positif berkisar antara 50-74 tahun, sedangkan pada kelompok IgM anti HCV negatif berkisar antara 39-70 tahun. Terdapat perbedaan tidak bermakna jenis kelamin, rerata umur, rerata kadar HCV RNA antara kelompok IgM anti HCV positif maupun negatif, namun didapat perbedaan bermakna rerata SGPT, SGOT dan GGT diantara kedua kelompok tersebut, dimana nilai rerata SGPT lebih tinggi bermakna pada kelompok IgM anti HCV positif.

Pada penelitian ini dengan uji korelasi regresi ditemukan adanya hubungan (korelasi positif) antara kadar IgM anti HCV dengan kadar HCV RNA, dimana didapatkan nilai $r = 0,641$ dengan $p = 0,001$ pada korelasi linier, serta nilai $r = 0,658$ dengan $p = 0,005$ pada korelasi kuadratik.

Untuk memperkirakan jumlah HCV RNA bila nilai indeks IgM anti HCV diketahui, didapat rumus regresi linier berupa $HCV\ RNA = 214.861 + 12.348,4$ (nilai indeks IgM anti HCV) dengan nilai $r^2 = 0,411$ serta rumus regresi kuadratik sebagai berikut : $HCV\ RNA = 273.545 + 2519,73$ (nilai indeks IgM anti HCV) + $107,397$ (nilai indeks IgM anti HCV)² dengan nilai $r^2 = 0,433$.

Di bawah ini ditampilkan kurva korelasi kadar IgM anti HCV dengan kadar HCV RNA serta hubungannya dengan probabilitas posterior.

Kurva korelasi Kadar IgM anti HCV dengan Kadar HCV RNA serta hubungannya dengan Probabilitas Posterior



Pada uji korelasi regresi, terdapat satu sampel dengan nilai indeks IgM anti HCV yang sangat tinggi, dimana sampel tersebut dikeluarkan dari perhitungan karena mengacaukan uji korelasi regresi serta sampel tersebut mendapat perlakuan (pengenceran) yang sangat berbeda dari sampel lainnya.

Dalam penelitian ini, bila HCV RNA dianggap sebagai baku emas untuk menentukan adanya replikasi virus, maka pada uji analisis regresi logistik didapat probabilitas posterior untuk ketepatan pemeriksaan HCV RNA positif dari pemeriksaan IgM anti HCV positif sebesar $73 \pm 18,53\%$ (95% *confidence interval*).

III.2. Indeks Aktifitas Histologik

Biopsi hati dilakukan pada 19 pasien, dimana IgM anti HCV positif pada 6 pasien (31,6%), dan negatif pada 13 pasien (68,4%). Pada uji korelasi regresi tidak didapat hubungan (korelasi) antara kadar IgM anti HCV dengan IAH total maupun IAH komponen I, komponen II dan komponen III.

Pada uji *Mann Whitney U test / Wilcoxon W test*, tidak didapatkan perbedaan bermakna median *grading* IAH, baik IAH total, IAH komponen I, komponen II maupun komponen III, antara kelompok IgM anti HCV positif dan kelompok IgM anti HCV negatif (tabel 5).

Tabel 5. Derajat histopatologi menurut adanya IgM anti HCV

	IgM anti HCV		Nilai p
	(+) n = 6	(-) n = 13	
	Median \pm 95% CI (<i>confidence Interval</i>)	Median \pm 95% CI (<i>confidence Interval</i>)	
IAH komponen I	5,5 \pm 0,67	5 \pm 4,19	0,416
IAH komponen II	3 \pm 1,01	1 \pm 1,79	0,461
IAH komponen III	3 \pm 0	3 \pm 1,68	0,467
IAH total	11,5 \pm 1,58	9 \pm 5,86	0,249

Pada tabel 6 dilaporkan hasil pemeriksaan derajat histopatologi biopsi hati penderita hepatitis C kronik dalam penelitian ini secara deskriptif, yang digolongkan berdasarkan deskripsi singkat sesuai anjuran Desmet.

Tabel 6. Deskripsi derajat histopatologi pada 19 pasien hepatitis C kronik

Deskripsi singkat	IAH	Jumlah kasus n = 19
Hepatitis kronik minimal	1-3	3
Hepatitis kronik ringan	4-8	4
Hepatitis kronik sedang	9-12	10
Hepatitis kronik berat	13-18	2

Pada 19 pasien yang dibiopsi dimana semua hasil histopatologinya menunjukkan adanya peradangan, ternyata HCV RNA positif hanya pada 13 pasien yaitu 3 pasien kelompok hepatitis kronik ringan dan pada 10 pasien kelompok hepatitis kronik sedang.

Pada 6 pasien yang hasil histopatologinya menunjukkan adanya peradangan ternyata HCV RNA negatif (2 pasien dengan hepatitis kronik berat, 1 pasien dengan hepatitis kronik ringan, 3 pasien dengan hepatitis kronik minimal).

BAB IV

PEMBAHASAN

Dalam penelitian ini prevalensi IgM anti HCV pada hepatitis C kronik didapatkan sebesar 34,8%, angka ini masih terletak dalam kisaran penelitian sebelumnya yaitu antara 23*-90%.⁷

Pada studi ini ditemukan adanya korelasi yang cukup kuat antara kadar IgM anti HCV dengan kadar HCV RNA ($r = 0,658$), hasil tersebut sesuai dengan penelitian sebelumnya.^{10,14,24} Penemuan ini menunjukkan kadar IgM anti HCV berkorelasi dengan muatan virus (*viral load*), sehingga IgM anti HCV mungkin dapat digunakan untuk memperkirakan besarnya muatan virus.

Saat ini interferon alpha merupakan terapi standar pada hepatitis C kronik. Telah diketahui beberapa faktor sebagai prediktor keberhasilan pengobatan yaitu usia muda, jenis kelamin wanita, infeksi belum lama berlangsung, infeksi tidak berasal dari transfusi, bukan peminum alkohol, kadar GGT rendah, kadar feritin rendah, tanpa sirosis hati, kadar besi di hati yang rendah, kadar HCV RNA rendah dan genotip HCV non-1.¹⁸⁻²⁰

Beberapa penelitian terakhir menunjukkan kadar IgM anti HCV yang rendah juga merupakan prediktor keberhasilan terapi interferon^{7,11,14,21-24}, sebaliknya pasien dengan kadar IgM anti HCV yang tinggi memberikan respon yang kurang baik terhadap terapi interferon.^{12-14,21,22} Yuki dalam penelitiannya terhadap pasien hepatitis C kronik yang telah menjalani terapi interferon selama enam bulan mendapatkan kadar transaminase menjadi normal dan menetap pada 44% pasien dengan kadar IgM anti HCV awal yang rendah, sedangkan pada pasien dengan kadar IgM anti HCV awal yang tinggi hanya 13% yang kadar transaminasinya menjadi normal.¹⁴ Pawlotsky juga mendapatkan hal serupa dimana transaminase menjadi normal pada 52% pasien dengan kadar IgM anti HCV awal rendah dibandingkan 2% pada pasien dengan kadar IgM anti HCV awal yang tinggi.¹²

* dikutip dari^{7,10,13}

Dari penelitian lain juga diketahui bahwa IgM anti HCV dapat berguna dalam pemantauan (*monitoring*) terhadap respons terapi interferon.^{14,21,22}

Negro, Fracassetti, Yuki dalam penelitian mendapatkan pasien dengan kadar IgM anti HCV yang menurun sampai menghilang selama terapi interferon akan memberikan hasil akhir pengobatan yang lebih baik sebagai pasien dengan respons menetap / permanen (*complete / sustained responder*) dibandingkan dengan pasien yang tidak menunjukkan perubahan kadar IgM anti HCV selama terapi interferon.^{14,21,22}

Picciotto mendapatkan bila kadar IgM anti HCV menghilang secara progresif selama terapi interferon maka pasien tersebut akan menjadi pasien respons menetap (*sustained responder*) pada akhir pengobatan. Perilaku serupa terlihat pada pemantauan terhadap kadar HCV RNA, bila kadar HCV RNA menghilang secara dini pada terapi interferon maka pasien tersebut akan menjadi pasien respons menetap (*sustained responder*).²⁴

Sebaliknya apabila kadar IgM anti HCV pasien menetap, meningkat atau relaps selama terapi interferon maka hal tersebut merupakan prediktor buruk untuk keberhasilan pengobatan sebagai pasien tanpa respons (*non responder*), kambuh (relaps) atau *breakthrough*.^{14,21,22}

Negro juga menyimpulkan bahwa peningkatan kadar IgM anti HCV selama terapi interferon dapat dipakai untuk membedakan eksaserbasi / peningkatan transaminase yang disebabkan oleh VHC atau reaktifasi oleh sebab-sebab lain / sekunder.²¹

Adanya korelasi antara kadar IgM anti HCV dengan kadar HCV RNA pada penelitian ini agaknya dapat menerangkan hasil penelitian sebelumnya tersebut, karena kadar IgM anti HCV yang tinggi menunjukkan kadar HCV RNA yang tinggi pula. Seperti telah banyak dilaporkan bahwa kadar HCV RNA yang tinggi merupakan salah satu prediktor yang buruk untuk keberhasilan terapi interferon.¹⁸⁻²⁰

Karena itu dianjurkan pasien dengan kadar IgM anti HCV yang tinggi perlu menjalani terapi interferon dengan perlakuan khusus, dengan dosis yang lebih tinggi, dengan kombinasi ribavirin atau jangka waktu terapi yang lebih lama.¹³ Selain itu melihat hasil penelitian sebelumnya tersebut mungkin IgM anti HCV dapat digunakan

sebagai salah satu pemeriksaan untuk memantau respons terapi interferon pada kelompok pasien dengan IgM anti HCV positif.²⁴

Dari kepustakaan didapat nilai prevalensi, sensitivitas dan spesifisitas yang berbeda-beda (bervariasi) dari peneliti-peneliti sebelumnya, salah satu diantaranya yaitu Martinelli mendapatkan nilai sensitivitas sebesar 80% dan spesifisitas 100% untuk pemeriksaan IgM anti HCV dalam mendeteksi adanya replikasi virus (*viremia*).

Perbedaan prevalensi maupun sensitivitas dan spesifisitas ini kemungkinan dapat disebabkan oleh beberapa faktor sebagai berikut : a) perbedaan reagen IgM anti HCV yang digunakan, yang mungkin mengandung perbedaan protein yang berasal dari bagian genom yang berbeda sehingga menyebabkan sensitivitas yang berbeda pula,^{7,13} b) pengenceran serum sampel dengan tingkat kelarutan yang berbeda,⁷ c) respons imun terhadap VHC yang berbeda dari berbagai pasien,¹³ d) perbedaan genotip VHC, dimana VHC genotip 1 diketahui mempunyai tingkat replikasi yang lebih tinggi sehingga menyebabkan rangsangan imunologi yang lebih hebat.^{7,10,12,13} Pada penelitian ini IgM anti HCV diperiksa dengan metode Abbott yang berbeda dengan metode pada beberapa penelitian sebelumnya, dan juga genotipe VHC tidak diperiksa.

Dalam studi ini sampel yang didapat tidak cukup sah (*valid*) untuk uji validitas (sensitivitas, spesifisitas, prediksi positif, prediksi negatif), namun dapat dilakukan perhitungan probabilitas posterior (ketepatan pemeriksaan HCV RNA positif dari pemeriksaan IgM anti HCV positif), dimana dari uji analisis diskriminan didapat nilai probabilitas posterior sebesar $73,11 \pm 18,53\%$ (*95% confidence interval*).

Melihat nilai probabilitas posterior yang cukup besar tersebut, pemeriksaan IgM anti HCV dapat dianjurkan sebagai pemeriksaan alternatif untuk menggantikan pemeriksaan HCV RNA dalam mendeteksi adanya virus (*viremia*) pada pasien hepatitis C kronik yang dipertimbangkan akan menjalani terapi interferon. Hal ini mengingat biaya pemeriksaan HCV RNA yang jauh lebih tinggi (kurang lebih tujuh kali lipat) dibandingkan biaya pemeriksaan IgM anti HCV. Bila hasil pemeriksaan IgM anti HCV negatif baru dilakukan pemeriksaan HCV RNA.

Pada studi ini dengan sampel yang sedikit tidak didapatkan perbedaan bermakna derajat histopatologi antara kelompok IgM anti HCV positif dan kelompok IgM anti HCV negatif. Data ini tidak sesuai penelitian Tran¹³ pada 42 pasien dimana didapatkan perbedaan bermakna derajat histopatologi antara kelompok IgM anti HCV positif dan kelompok IgM anti HCV negatif. Perbedaan ini mungkin disebabkan karena jumlah sampel yang sedikit pada penelitian kami sesuai dengan perkiraan sebelumnya.

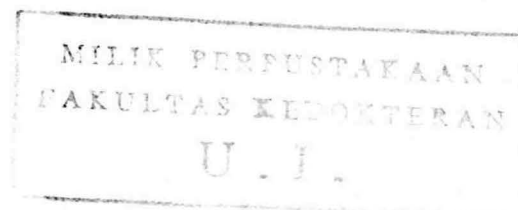
Dalam penelitian lain Papatheodoridis dkk mendapatkan kadar IgM anti HCV lebih tinggi bermakna pada pasien dengan hepatitis C kronik sedang dan berat dibandingkan dengan pasien hepatitis C kronik ringan dan minimal.¹⁰ Karena itu diperlukan penelitian lebih lanjut dengan sampel yang lebih besar untuk melihat hubungan antara kadar IgM anti HCV dengan derajat histopatologi biopsi hati.

Pada uji korelasi regresi tidak didapatkan korelasi antara kadar IgM anti HCV dengan *grading* IAH baik IAH total, IAH komponen I, komponen II, komponen III, hal ini sesuai dengan hasil penelitian Yuki dkk.

Pada enam pasien dengan gambaran peradangan pada pemeriksaan histopatologi biopsi hati (dua pasien dengan hepatitis kronik berat, satu pasien dengan hepatitis kronik ringan, tiga pasien dengan hepatitis kronik minimal) didapatkan pemeriksaan HCV RNA yang negatif. Pemeriksaan HCV RNA yang negatif ini dapat disebabkan oleh beberapa faktor: a) pada saat pemeriksaan HCV RNA dilakukan, jumlah HCV RNA terlalu rendah sehingga tidak terdeteksi,¹⁰ b) HCV RNA dalam darah sudah negatif, tetapi dalam sel hati masih positif sehingga diperlukan pemeriksaan HCV RNA dari sel-sel hati,²⁵ c) HCV RNA sudah negatif namun kerusakan histologi hati masih berlanjut.⁷

Data ini menunjukkan bahwa biopsi hati diperlukan pada pasien hepatitis C kronik yang disertai HCV RNA negatif untuk memastikan adanya peradangan.

Selain itu sebagai target akhir pengobatan interferon mungkin lebih baik bila digunakan pemeriksaan HCV RNA dari sel hati.²⁵



BAB V

RINGKASAN

Pada penderita hepatitis C kronik IgM anti HCV diperkirakan berhubungan dengan replikasi virus/ adanya virus dalam darah (*viremia*), jumlah virus (*viral load*), aktifitas peradangan hati dan bermanfaat untuk mengamati respons terhadap anti virus.

Untuk mengetahui manfaat IgM anti HCV pada hepatitis C kronik, khususnya hubungannya terhadap replikasi virus, muatan / jumlah virus dan derajat histopatologi biopsi hati, telah dilakukan penelitian sejak 19 Januari 1998 sampai dengan 17 Juli 1998. Dalam kurun waktu tersebut didapatkan 23 penderita yang memenuhi kriteria penelitian, dimana pada 19 penderita dilakukan biopsi hati. Dari 23 kasus didapatkan IgM anti HCV positif pada 8 kasus (34,8%) dan negatif pada 15 kasus (65,2%). Tidak terdapat perbedaan jenis kelamin, rerata umur, rerata kadar HCV RNA, rerata SGOT, rerata GGT antara kelompok IgM anti HCV positif dan negatif, namun didapatkan perbedaan rerata SGPT pada kedua kelompok tersebut, dimana rerata SGPT lebih tinggi bermakna pada kelompok IgM anti HCV positif.

Ditemukan korelasi positif kadar IgM anti HCV dengan kadar HCV RNA ($r = 0,658$; $p = 0,005$) dan didapat nilai probabilitas posterior untuk ketepatan pemeriksaan HCV RNA positif dari pemeriksaan IgM anti HCV positif sebesar $73 \pm 18,53\%$ (95% *confidence interval*).

Tidak didapatkan korelasi kadar IgM anti HCV dengan *grading* IAH / derajat aktifitas peradangan histopatologik biopsi hati, juga tidak didapat perbedaan bermakna derajat histopatologi antara kelompok IgM anti HCV positif dan negatif.

Pada 19 pasien yang dibiopsi dimana hasil histopatologinya menunjukkan adanya peradangan hati, ternyata 6 diantaranya negatif pada pemeriksaan HCV RNA.

BAB VI

KESIMPULAN DAN SARAN

VI.1. Kesimpulan

1. Kadar IgM anti HCV berkorelasi positif dengan kadar HCV RNA sehingga pemeriksaan IgM anti HCV pada penderita hepatitis C kronik dapat digunakan sebagai pemeriksaan alternatif untuk memperkirakan besarnya muatan / jumlah virus (*viral load*).
2. Tidak didapatkan korelasi antara kadar IgM anti HCV dengan derajat aktifitas peradangan hati / *grading* IAH.

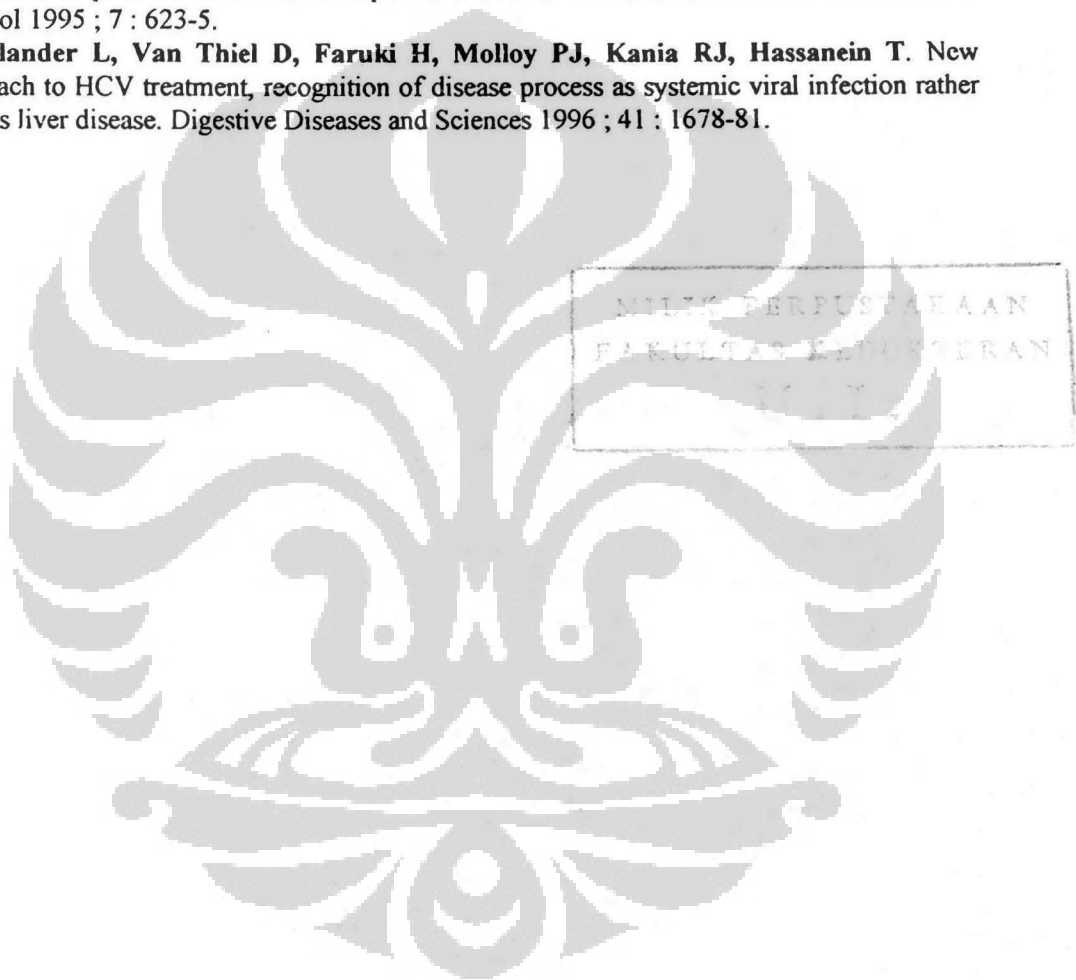
VI.2. Saran

1. Perlu dilakukan penelitian lebih lanjut mengenai manfaat IgM anti HCV sebagai salah satu prediktor pengobatan interferon pada penderita hepatitis C kronik.
2. Melihat nilai probabilitas posterior yang cukup tinggi, pemeriksaan IgM anti HCV dapat dipertimbangkan sebagai pemeriksaan penyaring untuk mendeteksi adanya VHC dalam darah (*viremia*). Bila pemeriksaan IgM anti HCV negatif, baru dilakukan pemeriksaan HCV RNA.
3. Penilaian penemuan histopatologi biopsi hati penderita hepatitis C kronik dengan cara IAH perlu lebih diterapkan untuk memudahkan analisis statistik dalam penelitian.

Kepustakaan

1. **Sherlock S, Dooley J.** Hepatitis C Virus. In: **Sherlock, Dooley J.** Diseases of the liver and biliary system. 10th ed. London: Blackwell Science, 1997 : 289-95.
2. **Lesmana LA, Sulaiman HA, Noer HMS, Tsuda F, Okamoto H.** Hepatitis C virus genotypes and co-infection with GB virus in patients with anti-HCV-positive chronic liver disease in Jakarta, Indonesia. *International Hepatology Communications* 1996 ; 6 : 16-23.
3. **Sulaiman HA, Julitasari.** Virus hepatitis A sampai E di Indonesia. ed pertama. Jakarta: Yayasan Penerbitan IDI, 1995 : 89-100.
4. **Akbar HN.** Epidemiologi, patogenesis, dan diagnosis hepatitis C. Kumpulan makalah Simposium Konsep Baru dalam pengobatan hepatitis C. Jakarta, 1998.
5. **Akbar NH.** Perkembangan mutakhir virus hepatitis, dampak terhadap masyarakat dan upaya pencegahan. {Pidato pengukuhan guru besar tetap dalam Ilmu Penyakit Dalam FKUI}. Jakarta, 26 Agustus 1998.
6. **Alter HJ.** Descartes before the horse : I clone, therefore I am: The hepatitis C virus in current perspective. *Ann Intern Med* 1991 ; 115 (8) : 644-9.
7. **Quiroga JA, Binsbergen JV, Chang YW, Pardo M et al.** Immunoglobulin M antibody to hepatitis C virus core antigen : correlations with viral replication, histological activity, and liver disease outcome. *Hepatology* 1995 ; 22 (6) : 1635-40.
8. **Kapprell HP, Michel G, Hampl R, Bonino F, Esteban JI.** Demonstration of spesific detection of anti-HCV IgM core antibodies. *J Virological Methods* 1996 ; 59 : 121-6.
9. **Mancini C, Rivanera D, Lilli D, Di cuonzo G, Angeletti S, et al.** IgM anti-hepatitis C virus in patients with chronic non-A, non-B hepatitis and their relationship to viral replication. *Clinical and Diagnostic Virology* 1995 ; 4 : 293-9.
10. **Papatheodoridis GV, Delladetsima JK, Katsoulidou A, Sypsa V, et al.** Significance of IgM anti HCV core level in chronic hepatitis C. *J Hepatol* 1997 ; 27 : 36-4 1.
11. **Brillanti S, Masci C, Ricci P, Miglioli M, Barbara L.** Significance of IgM antibody to hepatitis C virus in patients with chronic hepatitis C. *Hepatology* 1992 ; 15 : 998-1001.
12. **Pawlotsky JM Darthuy F, Remire J, Pellet C et al.** Significance of anti hepatitis C virus core IgM antibodies in patients with chronic hepatitis C. *J Med Virol* 1995 ; 47 : 285-91.
13. **Tran A, Yang G, Dreyfus G, Rouquie P, et al.** Significance of serum immunoglobulin M to hepatitis C virus core in patients with chronic hepatitis C. *A J G* 1997 ; 92 : 1835-8.
14. **Yuki N, Hayashi N, Ohkawa K, Hagiwara H, et al.** The significance of immunoglobulin M antibody response to hepatitis C virus core protein in patients with chronic hepatitis C. *Hepatology* 1995 ; 22 : 402-6.
15. **Martinelli ALC, Brown S, Braun HB, Michel G, Dusheiko GM.** Quantitative assessment of hepatitis C virus RNA and IgM antibodies to hepatitis C core in chronic hepatitis C. *J Hepatol* 1996 ; 24 : 21-6.
16. **Knodell RG, Ishak KG, Black WC, Chen TS, Craig R, Kaplowitz N, Keirnan TW, Wollman J.** Formulation and application of a numerical scoring system for assessing histological activity in asymptomatic chronic active hepatitis. *Hepatology* 1981 ; 1 (5) : 431-5.
17. **Desmet VJ, Gerber M, Hoofnagle JH, Manns M, Scheuer PJ.** Classification of chronic hepatitis: diagnosis, grading and staging. *Hepatology* 1994 ; 19 : 1513-20.
18. **Noer HMS.** Manfaat kombinasi interferon dan ribavirin pada pengobatan hepatitis C. Dalam Kumpulan Makalah Simposium Konsep Baru dalam pengobatan Hepatitis C. Jakarta, 1998.
19. **Lesmana LA.** Penatalaksanaan mutakhir infeksi virus hepatitis C. Dalam kumpulan makalah simposium konsep baru dalam pengobatan hepatitis C. Jakarta, 1998.
20. **Tsubota A, Chayama K, Ikeda K, Yasuji A, et al.** Factors predictive of response to interferon therapy in hepatitis C virus infection. *Hepatology* 1994 ; 19 : 1088-94.

21. **Negro F, Mondardini A, Baldi M, Leandro G, Lombardi S, wolfe L.** The fluctuations of hepatitis C virus RNA and IgM anti-HCV (core) serum levels correlate with those of alanine aminotransferases during the hepatitis relapses of patients treated with interferon. *J viral hepatitis* 1995 ; 2 : 171-4.
22. **Fracassetti O, Tambini R, Perani V, Vicari O, Lorenzi N, Delvecchio G.** Detectable levels of IgM antibodies to hepatitis C virus core protein predict breakthrough in patients with chronic hepatitis C treated with interferon- α . *J viral hepatitis* 1996 ; 3 : 265-6.
23. **Kikuchi T, Onji M, Michitaka K, Ohta Y.** Anti-hepatitis-C virus immunoglobulin-M antibody in patients with chronic hepatitis type C. *Hepato-Gastroenterol* 1992 ; 39 : 525-8.
24. **Picciotto A, Icardi GC, Bardellini E, Borro P, et al.** Detection of anti-HCV IgM antibodies in patients with chronic hepatitis C treated with interferon. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 1995 ; 7 : 623-5.
25. **Friedlander L, Van Thiel D, Faruki H, Molloy PJ, Kania RJ, Hassanein T.** New approach to HCV treatment, recognition of disease process as systemic viral infection rather than as liver disease. *Digestive Diseases and Sciences* 1996 ; 41 : 1678-81.



TABEL INDUK

No	Nama	Umur (tahun)	Jenis Kelamin	SGOT (u/l)	SGPT (u/l)	GGT (u/l)	HCV - RNA		IcM anti HCV core		Skor Knodell / IAH				Deskripsi singkat
							(+) / (-)	Titer (kopi/ml)	(+) / (-)	Nilai Indeks	I	II	III	Total	
1	Nac	70	L	106	58	96	(+)	2 166.648	(+)	100.5	5	1	3	9	c
2	Mac	50	L	70	76	115	(+)	1 199.545	(+)	28.7	4	1	3	8	b
3	Sit	55	P	46	41	21	(+)	697.532	(+)	90.1	6	3	2	12	c
4	Tau	50	L	124	124	94	(+)	577.641	(+)	37.9	6	3	3	12	c
5	Azh	50	L	44	51	50	(+)	440.066	(+)	17.8				(-)	
6	Moh	74	L	87	73	151	(+)	287.449	(+)	17.5	6	3	3	12	c
7	Ram	67	L	114	160	237	(+)	64.398	(+)	40.7				(-)	
8	Asa	62	L	61	67	89	(+)	6.99	(+)	1378.0*	5	3	3	11	c
9	Fat	69	P	55	58	22	(+)	941.615	(-)	5.6	6	1	4	11	c
10	Arb	68	L	70	55	30	(+)	821.476	(-)	0.3	3	3	3	9	c
11	Wiw	46	P	37	26	16	(+)	736.812	(-)	6.7	1	1	3	5	b
12	Tju	52	P	29	62	17	(+)	721.850	(-)	2.9	1	1	3	5	b
13	Rak	70	P	52	49	44	(+)	463.137	(-)	2.7				(-)	
14	Sam	51	L	85	80	136	(+)	316.272	(-)	5.8	5	3	3	11	c
15	Gim	58	L	43	43	87	(+)	31.330	(-)	3.2	6	1	3	10	c
16	Nar	62	P	36	27	15	(+)	4.142	(-)	3.8	6	3	3	12	c
17	Zur	58	P	20	17	122	(-)		(-)	0.1				(-)	
18	Sup	54	L	27	25	48	(-)		(-)	0.3	1	1	1	3	a
19	Cha	58	P	44	20	29	(-)		(-)	2.3	10	3	1	14	d
20	Tit	38	P	28	22	17	(-)		(-)	1.5	1	1	1	3	a
21	Nur	52	L	24	18	43	(-)		(-)	1.1	5	1	1	7	b
22	Haj	60	P	101	41	53	(-)		(-)	14.6	10	4	4	18	d
23	S m	55	L	42	49	32	(-)		(-)	0.0	1	1	1	3	a

Cat : * diencerkan 10 x

Deskripsi singkat :

- a. Hepatitis kronik minimal
- b. Hepatitis kronik ringan
- c. Hepatitis kronik sedang
- d. Hepatitis kronik berat

Lampiran 2

PERHITUNGAN KARAKTERISTIK PASIEN DENGAN UJI MANN WHITNEY

N Par Tests
Mann-Whitney Test

Ranks				
	IGM	N	Mean Rank	Sum of Ranks
RANK of GGT	.00	15	9.53	143.00
	1.00	8	16.63	133.00
	Total	23		
RANK of SGOT	.00	15	9.13	137.00
	1.00	8	17.38	139.00
	Total	23		
RANK of RNA	.00	15	10.20	153.00
	1.00	8	15.38	123.00
	Total	23		
RANK of SGPT	.00	15	9.13	137.00
	1.00	8	17.38	139.00
	Total	23		

Test Statistics ^b				
	RANK of GGT	RANK of SGOT	RANK of RNA	RANK of SGPT
Mann-Whitney U	23.000	17.000	33.000	17.000
Wilcoxon W	143.000	137.000	153.000	137.000
Z	-2.389	-2.777	-1.767	-2.778
Asymp.Sig. (2-tailed)	.017	.005	.077	.005
Exact Sig. [2*(1-tailed Sig.)]	.016 ^a	.004 ^a	.087 ^a	.004 ^a
Exact Sig. [2-tailed Sig]	0.032	0.008	0.174	0.008

a. Not corrected for ties

b. Grouping Variable : IGM

Lampiran 3

PERHITUNGAN REGRESI LINIER DAN PARABOLIK KADAR IgM ANTI HCV TERHADAP KADAR HCV RNA

Curve Fit

MODEL : MOD_1.

Independent : IGM

Dependent	Mth	Rsqu	d.f	F	Sigf	b0	b1	b2
RNA	LIN	.411	20	13.94	.001	214861	12348.4	
RNA	QUA	.433	19	7.25	.005	273545	2519.73	107.397

TABEL ANALISIS DISKRIMINAN

IgM	RNA	IgM ²	Ln RNA	Ln IgM	Yest	p
0,1	0	0,01	-20,72	-2,3	-4,5663	0,69431
0,3	0	0,09	-20,72	-1,2	-4,5663	0,69431
2,3	0	5,29	-20,72	0,83	-4,5663	0,69431
1,5	0	2,25	-20,72	0,41	-4,5663	0,69431
1,1	0	1,21	-20,72	0,1	-4,5663	0,69431
14,6	0	213,16	-20,72	2,68	-4,5663	0,69431
0	0	0	-20,72	-20,72	-4,5663	0,69431
3,8	4142	14,44	8,33	1,34	3E+06	0,731059
3,2	31330	10,24	10,35	1,16	2E+08	0,731059
40,7	64398	1656,49	11,07	3,71	7E+08	0,731059
17,5	287449	306,25	12,57	2,86	1E+10	0,731059
5,8	316272	33,64	12,66	1,76	2E+10	0,731059
17,8	440066	316,84	12,99	2,88	3E+10	0,731059
2,7	463137	7,29	13,05	0,99	3E+10	0,731059
37,9	577641	1436,41	13,27	3,63	5E+10	0,731059
90,1	697532	8118,01	13,46	4,5	8E+10	0,731059
2,9	721890	8,41	13,49	1,06	8E+10	0,731059
6,7	736812	44,89	13,51	1,9	9E+10	0,731059
0,3	821476	0,09	13,62	-1,2	1E+11	0,731059
5,6	941615	31,36	13,76	1,72	1E+11	0,731059
28,7	1199545	823,69	14	3,36	2E+11	0,731059
100,5	2166648	10100,3	14,59	4,61	7E+11	0,731059

Lampiran 4

PERHITUNGAN MATRIKS KORELASI KADAR IgM ANTI HCV, KADAR HCV RNA, IAH KOMPONEN I, II, III DAN TOTAL

Correlations

Pearson Correlation		IGM	RNA	I	II	III	TOTAL
	IGM	1.000	.687**	.201	.096	.288	.235
	RNA	.687**	1.000	-.100	-.239	.459**	-.018
	I	.201	-.100	1.000	.662**	.334	.943**
	II	.096	-.239	.662**	1.000	.334	.802**
	III	.228	.459*	.334	.334	1.000	.567**
	TOTAL	.235	-.018	.943**	.802**	.567**	1.000
Sig. (1-tailed)	IGM		.001	.212	.353	.123	.174
	RNA	.001	.	.346	.170	.028	.472
	I	.212	.346	.	.001	.087	.000
	II	.353	.170	.001	.	.088	.000
	III	.123	.028	.087	.088	.	.007
	TOTAL	.174	.472	.000	.000	.007	.
N	IGM	18	18	18	18	18	18
	RNA	18	18	18	18	18	18
	I	18	18	18	18	18	18
	II	18	18	18	18	18	18
	III	18	18	18	18	18	18
	TOTAL	18	18	18	18	18	18

** Correlation is significant at the 0.01 level (1-tailed).

* Correlation is significant at the 0.05 level (1-tailed).

REGRESI MULTIVARIAT STEPWISE KADAR IgM ANTI HCV DENGAN IAH

Regression

Variables Entered / Removed ^a

a. Dependent Variable :
IGM

Lampiran 5

**TABEL PEMBUATAN RANK PADA VARIABEL IAH KOMPONEN I, II, III
DAN TOTAL UNTUK ANALISIS / UJI MANN WHITNEY U TEST /
WILCOXON W TEST**

(+) / (-)	I	II	III	T	Rank I	Rank II	Rank III	Rank T
1	5	1	3	9	9.5	5.5	11.5	8.5
1	4	1	3	8	7	5.5	11.5	7
1	6	3	3	12	15	14.5	11.5	15.5
1	6	3	3	12	15	14.5	11.5	15.5
1	6	3	3	12	15	14.5	11.5	15.5
1	5	3	3	11	9.5	14.5	11.5	12
0	6	1	4	11	15	5.5	18.5	12
0	3	3	3	9	6	14.5	11.5	8.5
0	1	1	3	5	3	5.5	11.5	4.5
0	1	1	3	5	3	5.5	11.5	4.5
0	5	3	3	11	9.5	14.5	11.5	12
0	6	1	3	10	15	5.5	11.5	10
0	6	3	3	12	15	14.5	11.5	15.5
0	1	1	1	3	3	5.5	3	2
0	10	3	1	14	19	14.5	3	18
0	1	1	1	3	3	5.5	3	2
0	5	1	1	7	9.5	5.5	3	6
0	10	4	4	18	19	19	18.5	19
0	1	1	1	3	3	5.5	3	2

Lampiran 6

PERHITUNGAN HASIL UJI MANN WHITNEY U TEST TERHADAP PERBEDAAN MEDIAN IAH KOMPONEN I, II, III, DAN TOTAL MENURUT KELOMPOK IGM ANTI HCV (+) DAN (-)

Npar Tests
Mann-Whitney Test

Ranks

	IGM	N	Mean Rank	Sum of Ranks
RANK of I	.00	13	9.27	120.50
	1.00	6	11.58	69.50
	Total	19		
RANK of II	.00	13	9.31	121.00
	1.00	6	11.50	69.00
	Total	19		
RANK of III	.00	13	9.31	121.00
	1.00	6	11.50	69.00
	Total	19		
RANK of T	.00	13	8.92	116.00
	1.00	6	12.33	74.00
	Total	19		

Test Statistics^b

	RANK of I	RANK of II	RANK of III	RANK of T
Mann-Whitney U	29.500	30.000	30.000	25.000
Wilcoxon W	120.500	121.000	121.000	116.000
Z	.858	.893	.923	1.239
Asymp. Sig. (2-tailed)	.391	.372	.356	.215
Exact Sig. [2*(1-tailed Sig.)]	.416	.467	.467	.244

- a. Not corrected for ties.
b. Grouping Variable: IGM

