



Hitung trombosit sebagai uji tapis kecurigaan hipertensi portal pada penderita sirosis hepatitis

I Made Wisnu Wardhana^{1*}, Gde Somayana², I Ketut Mariadi², I Dewa Nyoman Wibawa²



DOI: 10.36216/jpd.v6i1.85

Background: Portal hypertension is one of the most common complications of liver cirrhosis and usually did not known until the patient suffer from upper gastrointestinal bleeding due to rupture of esophageal varices or portal hypertension gastropathy. Platelets are blood component that is most often decrease in patient with cirrhosis.

Objective: Platelet count to be used as a screening test to detect possibility of portal hypertension in patients with liver cirrhosis.

Methods: The study used receiver operating curve (ROC) design to determine area under curve, where data was obtained from online database 2015 to 2018 by considering various inclusion and exclusion criteria. Data were analyzed using SPSS and Medcalc to determine cut-off points that have the best sensitivity, specificity, positive likelihood ratio, negative likelihood ratio, and 95% confidence interval.

Results: The study have 201 liver cirrhosis patients consisting of 157 men (78.1%) and 44 women (21.9%) with a mean age of 52.53 years old. A total of 174 people (86.6%) had portal hypertension, while 27 (14.4%) not. The mean platelet value was $120.16 \times 10^9/L$. ROC curves analysis on platelet counts obtained an AUC of 75.4% (95% CI 68.8-81.2), $p < 0.001$). The best cut-off point for platelet counts is $\leq 115 \times 10^9/L$ with sensitivity, specificity, positive likelihood ratio, and negative likelihood ratio were 64.94%, 74.07%, 2.5 and 0.47, respectively.

Conclusion: Platelet count can be used as a screening test to detect the possibility of portal hypertension in patients with liver cirrhosis.

Keywords: Platelet count, portal hypertension, liver cirrhosis.

Latar belakang: Hipertensi portal merupakan salah satu komplikasi dari sirosis hepatitis yang paling sering terjadi dan umumnya terlambat diketahui hingga penderita mengalami perdarahan saluran cerna bagian atas akibat pecahnya varises esofagus ataupun gastropati hipertensi portal. Trombosit merupakan komponen darah yang paling sering mengalami gangguan pada penderita sirosis.

Tujuan: Hitung trombosit diharapkan dapat digunakan sebagai uji tapis untuk mengetahui adanya hipertensi portal pada penderita sirosis hepatitis.

Metode: Penelitian menggunakan desain *receiver operating curve* (ROC) untuk menentukan *area under curve*, dimana data diperoleh secara retrospektif dari tahun 2015 hingga 2018 dengan mempertimbangkan berbagai kriteria inklusi dan eksklusi. Data dianalisis dengan menggunakan bantuan SPSS dan Medcalc untuk menentukan *cut-off point* yang memiliki sensitivitas, spesifisitas, *positive likelihood ratio*, *negative likelihood ratio*, serta *95% confidence interval* terbaik.

Hasil: Didapatkan 201 penderita sirosis hepatitis yang terdiri dari 157 orang laki-laki (78,1%) dan 44 orang perempuan (21,9%) dengan rerata usia 52,53. Didapatkan 174 orang (86,6%) mengalami manifestasi hipertensi portal, sedangkan 27 orang (14,4%) lainnya tidak ada. Rerata trombosit yaitu $120,16 \times 10^9/L$. Analisis kurva ROC diperoleh hasil AUC 75,4% (95% CI 68,8-81,2, $p < 0,001$). *Cut-off point* untuk hitung trombosit adalah $\leq 115 \times 10^9/L$ dengan sensitivitas, spesifisitas, *positive likelihood ratio*, dan *negative likelihood ratio* yaitu sensitivitas 64,94%, spesifisitas 74,07%, *positive likelihood ratio* 2,5, dan *negative likelihood ratio* 0,47.

Simpulan: Hitung trombosit dapat digunakan sebagai uji tapis untuk memperkirakan adanya manifestasi hipertensi portal pada penderita sirosis hepatitis.

Kata kunci: Hitung trombosit, hipertensi portal, sirosis hepatitis.

¹Program Studi Pendidikan Dokter Spesialis Penyakit Dalam, Fakultas Kedokteran Universitas Udayana / RSUP Sanglah, Denpasar, Bali, Indonesia;

²Departemen/ KSM Penyakit Dalam, Fakultas Kedokteran Universitas Udayana/ RSUP Sanglah, Denpasar, Bali, Indonesia;

*Korespondensi:

I Made Wisnu Wardhana;
 Program Studi Pendidikan Dokter Spesialis Penyakit Dalam, Fakultas Kedokteran Universitas Udayana / RSUP Sanglah, Denpasar, Bali, Indonesia;
megaloblastik@yahoo.com

Tanggal diterima : 18 November 2021

Tanggal Disetujui : 29 Maret 2022

Tanggal Diterbitkan : 30 Juni 2022

PENDAHULUAN

Sirosis hepatis merupakan salah satu masalah kesehatan terbesar di dunia dengan angka mortalitas dan morbiditas yang tinggi.¹ Mortalitas dan morbiditas akibat sirosis hepatis ini umumnya disebabkan oleh komplikasi hipertensi portal yang sering dianggap remeh walaupun dapat dicegah. Insiden hipertensi portal secara global belum dilaporkan, dimana penyebab utama diperkirakan adalah alkohol dan hepatitis virus. Manifestasi hipertensi portal dapat berupa varises gastroesofagus, dan gastropati hipertensi portal. Varises gastroesofagus didapatkan pada 30% pasien sirosis kompensata dan 60-70% pasien sirosis dekompensata pada saat terdiagnosis.² Hipertensi portal pada penderita sirosis hepatis ditegakkan setelah kateterisasi vena hepatis untuk mengetahui *hepatic vein pressure gradient* namun pemeriksaan ini invasif dan secara klinis sukar dilakukan sehingga hipertensi portal umumnya ditegakkan setelah terjadi manifestasi seperti varises gastroesofagus atau gastropati hipertensi portal dengan pemeriksaan endoskopi.³

Trombosit merupakan komponen darah yang paling sering mengalami kelainan pada penderita sirosis hepatis. Pada penderita sirosis hepatis 64-84% didapatkan mengalami penurunan hitung trombosit.⁴ Trombositopenia merupakan indikator prognosis yang buruk dan kondisi yang lebih berat. Trombositopenia pada sirosis hepatis disebabkan oleh penurunan produksi, sekuestrasi pada lien dan peningkatan destruksi.⁵ Penurunan produksi disebabkan oleh berkurangnya trombopoetin dan supresi sumsum tulang secara langsung akibat penyebab sirosis seperti alkohol dan virus.⁶ Sekuestrasi trombosit pada lien disebabkan oleh redistribusi aliran darah dan trombosit karena kongestif splenomegali.⁷ Peningkatan destruksi trombosit terjadi akibat peningkatan *shear stress* yang menyebabkan peningkatan laju agregasi trombosit, destruksi imunologis, peningkatan fibrinolisis, translokasi bakteri, dan infeksi.⁸ Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui kemampuan hitung trombosit sebagai alat uji tapis kecurigaan hipertensi portal pada penderita sirosis hepatis.

METODE

Penelitian ini menggunakan uji diagnostik yang dilakukan dengan desain potong lintang analitik pada penderita sirosis hepatis yang dicurigai mengalami hipertensi portal. Analisis penelitian diagnostik yang dipilih adalah analisis kurva *receiver operating characteristic* (ROC) untuk menentukan *area under curve*, dimana data diperoleh secara retrospektif dari tahun 2015 hingga 2018 dengan mempertimbangkan kriteria inklusi dan eksklusi. Kriteria inklusi penelitian ini adalah penderita sirosis hepatis yang dilakukan pemeriksaan darah lengkap dan endoskopi. Kriteria eksklusi antara lain mengalami penyakit komorbid hematologi, keganasan, dan

sepsis.

Pemeriksaan darah lengkap untuk mengetahui hitung trombosit menggunakan alat *Mindray BC-2800*, sedangkan endoskopi menggunakan *Olympus GIF-P20*. Endoskopi dilakukan oleh tiga operator yang berbeda. Data dianalisis dengan menggunakan bantuan SPSS versi 22.0 windows untuk mengetahui karakteristik data dan Medcalc untuk menentukan *cut-off point* yang memiliki sensitivitas, spesifisitas, *positive likelihood ratio*, *negative likelihood ratio*, serta 95% *confidence interval* terbaik.

HASIL

Pada penelitian ini 201 penderita sirosis hepatis memenuhi kriteria dan dilakukan pemeriksaan darah lengkap untuk mengetahui hitung trombosit dan endoskopi untuk melihat manifestasi hipertensi portal. Dari 201 penderita sirosis, didapatkan 157 orang laki-laki, dan perempuan 44 orang. Rerata umur penderita sirosis adalah 52 tahun, dengan umur minimum 13 tahun dan maksimum 91 tahun. Etiologi sirosis bervariasi dimana yang terbanyak adalah hepatitis B kronik 41,3%, dan 39,3% tidak diketahui penyebabnya. Hipertensi portal didapatkan pada 174 orang dengan manifestasi varises gastroesofagus 157 orang, dan 133 orang mengalami gastropati hipertensi portal. Rerata hitung trombosit pada penelitian adalah $120,16 \pm 85,33 \times 10^9/L$. Data deskriptif penelitian dapat dilihat pada [tabel 1](#).

Berdasarkan data diatas dilakukan studi ROC untuk mengetahui nilai AUC hitung trombosit terhadap hipertensi portal ([Gambar 1](#)). Pada penelitian ini nilai AUC yang didapatkan adalah 75,4% (95%IK 66,1%-84,7%). Secara statistik, nilai AUC sebesar 75,4% tergolong sedang yang berarti bahwa hitung trombosit digunakan untuk menapis hipertensi portal pada 100 orang pasien, maka kesimpulan yang tepat akan diperoleh pada 75 orang. Berdasarkan interval kepercayaan diketahui bahwa nilai AUC hitung trombosit pada populasi berkisar antara 66,1% hingga 84,7%. Nilai $p < 0,05$ berarti bahwa nilai AUC hitung trombosit berbeda bermakna dengan nilai AUC 50%.

Titik potong hitung trombosit untuk mengetahui sensitivitas, spesifisitas, *positive likelihood ratio* dan *negative likelihood ratio* ([Tabel 2](#)). Berdasarkan analisis yang dilakukan pada program Medcalc didapatkan beberapa titik potong untuk nilai hitung trombosit secara statistik. Titik potong optimal berada pada titik dimana nilai hitung trombosit kurang dari $115 \times 10^9/L$ dengan sensitivitas 64,94% dan spesifisitas 72,0%. Titik potong ini dianggap optimal sebagai uji tapis untuk kemungkinan hipertensi portal pada sirosis hepatis. Pada titik dimana nilai hitung trombosit kurang dari $70 \times 10^9/L$ didapatkan spesifisitas tertinggi yaitu 96,3% namun sensitivitasnya sangat rendah yaitu 32,18%. Nilai hitung trombosit $308 \times 10^9/L$ memiliki sensitivitas tertinggi yaitu



98,85% namun spesifisitasnya sangat rendah 18,52%.

DISKUSI

Pada penelitian ini didapatkan bahwa hitung trombosit memiliki AUC 75,4% dengan $p < 0,001$ yang berarti terdapat perbedaan bermakna antara AUC hitung trombosit dengan AUC 50%. Hitung trombosit pada titik potong kurang dari $115 \times 10^9/L$ memiliki sensitivitas 64,94% (95%IK 57,4-72,0%), spesifisitas 74,07% (95%IK 53,7-88,9%), *positive likelihood ratio* 2,5 (95%IK 1,3-4,8) dan *negative likelihood ratio* 0,47 (95%IK 0,4-0,6). Titik potong ini dianggap optimal untuk membedakan ada tidaknya hipertensi portal pada pasien sirosis hepatis dengan kekuatan sedang.

Berdasarkan rekomendasi Baveno tahun 2015 mengenai endoskopi untuk menilai risiko terjadinya varises yang membutuhkan penanganan disebutkan bahwa pasien sirosis dengan hitung trombosit $>150 \times 10^9/L$ dan *liver stiffness* <20 kPa dapat menunda pemeriksaan endoskopi.⁹ Rekomendasi pada dasarnya sama dengan hasil penelitian kami, dimana pada hitung trombosit $<115 \times 10^9/L$ disarankan untuk dilakukan endoskopi untuk mengetahui adanya manifestasi hipertensi portal terutama varises gastroesofageal dan gastropati hipertensi portal. Berzigotti *et al*, melakukan validasi pemeriksaan non invasif untuk identifikasi hipertensi

portal dimana didapatkan hitung trombosit pada kelompok *clinically significant portal hypertension* (CSPH) dengan tanpa CSPH berturut-turut $118 \pm 56 \times 10^9/L$ dan $175 \pm 61 \times 10^9/L$ dengan $p < 0,001$.¹⁰ Pada studi ini didapatkan AUC 76,1% (95%IK 0,67-0,93%, dengan $p < 0,001$), hasil yang sama juga didapatkan pada penelitian yang kami lakukan. Pada tahun 2007 Burton *et al* melakukan studi pada pasien sirosis dimana didapatkan pada hitung trombosit $< 80 \times 10^9/L$ terdapat varises besar dengan sensitivitas 58%, spesifisitas 79%, *positive predictive value* 30% dan *negative predictive value* 92%.¹¹

Patofisiologi dari trombositopenia pada penyakit hati kronis, termasuk sirosis, terus mengalami perkembangan. Paradigma awal dari penyebab terjadinya trombositopenia yaitu hanya disebabkan oleh sekuestrasi limpa yang disebabkan oleh splenomegali yang terjadi dari kondisi hipertensi portal. Namun saat ini telah berkembang pula mekanisme lain yang menyebabkan trombositopenia pada penderita sirosis hati, termasuk penurunan produksi platelet dan destruksi platelet.¹²

Produksi platelet diinduksi oleh adanya *thrombopoietin* (TPO), yang diproduksi secara utama pada hati (parenkim dan sel endotel sinusoid) serta ginjal. TPO selanjutnya berikatan dengan reseptor c-mpl pada megakariosit yang selanjutnya akan mengatur diferensiasi menjadi platelet.¹³ Terdapat korelasi langsung antara keparahan sirosis, kadar TPO, dan

Tabel 1. Karakteristik data penelitian.

Parameter	Hasil
Jenis Kelamin, n (%)	
Laki-Laki	157 (78,1)
Perempuan	44 (21,9)
Umur (tahun), rerata \pm SB	
Rerata	52,53 \pm 12,867
Minimum	13
Maksimum	91
Etiologi, n (%)	
Hepatitis B	83 (41,3)
Hepatitis C	21 (10,4)
NAFLD	17 (8,5)
Kolestasis Sekunder	1 (0,5)
NA	79 (39,3)
Hipertensi Portal, n (%)	
Ya	174 (86,6)
Tidak	27 (13,4)
Varises Gastroesofagus, n (%)	
- Ya	157 (78,1)
- Tidak	44 (21,9)
Gastropati Hipertensi Portal, n (%)	
- Ya	133 (66,2)
- Tidak	68 (33,8)
Hitung trombosit, rerata \pm SB	
- Rerata	120,16 \pm 85,33
- Minimum	9,83
- Maksimum	563,00

SB, simpang baku; NA, not available

derajat trombositopenia. Peningkatan keparahan fibrosis menurunkan kadar TPO dan berkaitan dengan derajat yang lebih parah dari trombositopenia. Hal ini juga telah dibuktikan dari penelitian yang dilakukan oleh Koruk dkk.¹⁴ Penelitian tersebut membandingkan kadar TPO pada pasien dengan hepatitis kronik dan sirosis hepatis. Didapatkan bahwa kadar TPO normal pada kelompok kontrol dan kelompok hepatitis kronis, namun kadar TPO mengalami penurunan seiring dengan peningkatan keparahan sirosis. Penyebab lain dari trombositopenia yaitu penurunan produksi, namun hal ini terjadi pada etiologi yang disebabkan oleh alkohol atau virus.¹²

Penelitian ini memiliki kekurangan, dimana parameter lain yang berkaitan erat dengan sirosis seperti kekakuan hati tidak diikutsertakan dalam penelitian ini. Data mengenai keparahan pasien sirosis juga tidak dianalisis untuk mencari hubungan dengan hipertensi portal, sehingga hasil yang didapat harus diinterpretasikan dengan hati-hati. Penelitian

selanjutnya dapat mempertimbangkan penggunaan parameter lain dari keparahan sirosis hati untuk mencari kaitannya dengan hipertensi portal.

SIMPULAN

Hitung trombosit memiliki AUC 75,4% sehingga memiliki kekuatan diagnostik sedang, dimana titik potong terbaik untuk uji tapis adalah pada hitung trombosit $\leq 115 \times 10^9/L$. Hitung trombosit dapat digunakan sebagai uji tapis untuk kecurigaan hipertensi portal pada penderita sirosis hepatis.

KONFLIK KEPENTINGAN

Tidak ada konflik kepentingan dalam penelitian ini.

ETIKA DALAM PENELITIAN

Penelitian ini telah mendapat persetujuan dari Komisi Etik Fakultas Kedokteran Universitas Udayana/RSUP Sanglah Denpasar.

PENDANAAN

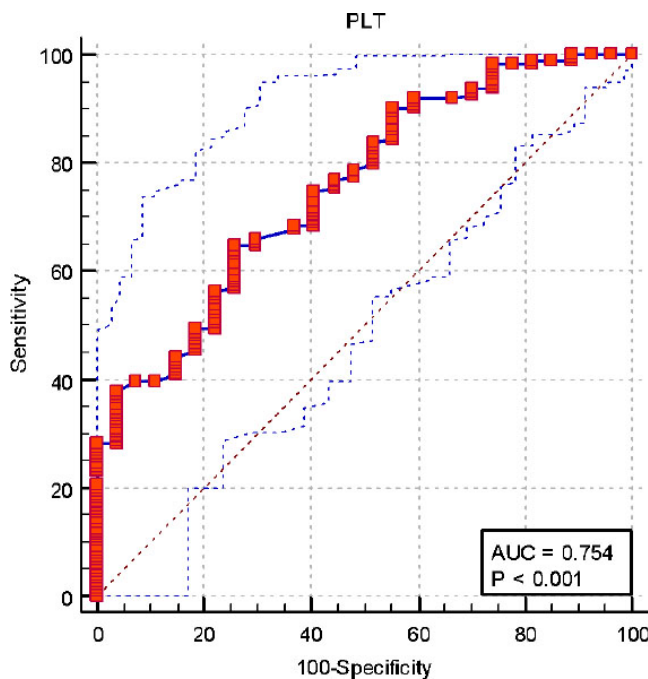
Penelitian ini didanai secara pribadi oleh peneliti.

KONTRIBUSI PENULIS

Seluruh penulis memiliki kontribusi yang sama dalam laporan penelitian ini baik dari penyusunan kerangka konsep, pengumpulan data, analisis data, hingga interpretasi hasil penelitian dalam bentuk publikasi ilmiah.

DAFTAR PUSTAKA

- Blachier M, Leleu H, Peck-Radosavljevic M, dkk. The burden of liver disease in Europe: a review of available epidemiological data. *J Hepatol*. 2013;58:593-608.
- Garcia-tsoo G, Sanyal AJ, Grace ND, dkk. The practice guidelines committee of the american association for the study of liver diseases, the practice parameters committee of the american college of gastroenterology. Prevention and management of gastroesophageal varices and variceal hemorrhage in cirrhosis. *Am j gastroenterol*. 2007. 102:2086-2102.



Gambar 1. Kurva AUC hitung trombosit terhadap hipertensi portal.

Tabel 2. Sensitivitas dan spesifisitas hitung trombosit.

Trombosit $\times 10^9/L$	Sensitivitas	95% CI	Spesifisitas	95% CI	+ LR	95% CI	- LR	95% CI
≤ 70	32,18	25,3-39,7	96,30	81,0-99,9	8,69	1,3-60,2	0,70	0,6-0,8
≤ 80	37,93	30,7-45,6	96,30	81,0-99,9	10,24	1,5-70,8	0,64	0,6-0,7
≤ 102	56,90	49,2-64,4	74,07	53,7-88,9	2,19	1,1-4,2	0,58	0,4-0,8
≤ 115	64,94	57,4-72,0	74,07	53,7-88,9	2,50	1,3-4,8	0,47	0,4-0,6
≤ 125	70,11	62,7-76,8	59,26	38,8-77,6	1,72	1,1-2,7	0,50	0,3-0,7
$\leq 200,9$	91,38	86,2-95,1	40,74	22,4-61,2	1,54	1,1-2,1	0,21	0,1-0,4
≤ 308	98,85	95,9-99,9	18,52	6,3-38,1	1,21	1,0-1,5	0,062	0,01-0,3

+ LR, positive likelihood ratio; - LR, negative likelihood ratio



3. Ripoll C, Groszmann RJ, Garcia-Tsao G, dkk. Hepatic venous pressure gradient predicts development of hepatocellular carcinoma independently of severity of cirrhosis. *J Hepatol.* 2009;50:923–928.
4. Bashour FN, Teran JC, Mullen KD. Prevalence of peripheral blood cytopenias (hypersplenism) in patients with nonalcoholic chronic liver disease. *Am J Gastroenterol.* 2000;95:2936–2939.
5. Mitchell O, Feldman DM, Diakow M, dkk. The pathophysiology of thrombocytopenia in chronic liver disease. *Hepatic Medicine: Evidence and Research.* 2016;8 39–50.
6. Koike Y, Yoneyama A, Shirai J, dkk. Evaluation of thrombopoiesis in thrombocytopenic disorders by simultaneous measurement of reticulated platelets of whole blood and serum thrombopoietin concentrations. *Thromb Haemost.* 1998;79:1106–1110.
7. Aster RH. Pooling of platelets in the spleen: role in the pathogenesis of “hypersplenic” thrombocytopenia. *J Clin Invest.* 1966;45:645–657.
8. Sanjo A, Satoi J, Ohnishi A, dkk. Role of elevated platelet-associated immunoglobulin G and hypersplenism in thrombocytopenia of chronic liver diseases. *J Gastroenterol Hepatol.* 2003;18:638–644.
9. de Franchis R. Expanding consensus in portal hypertension: report of the Baveno VI Consensus Workshop: Stratifying risk and individualizing care for portal hypertension. *J Hepatol.* 2015;63:543–545.
10. Berzigotti A, Seijo S, Arena U, dkk. Elastography, spleen size, and platelet count identify portal hypertension in patients with compensated cirrhosis. *Gastroenterology.* 2013;144:102–111.
11. Burton JR. Validation of a multivariate model predicting presence and size of varices. *Journal of Clinical Gastroenterology.* 2007;41:609–615.
12. Moore AH. Thrombocytopenia in cirrhosis: a review of pathophysiology and management options. *Clinical Liver Disease.* 2019;14(5):183–186.
13. Kaushansky K. Lineage-specific hematopoietic growth factors. *N Engl J Med.* 2006;354:2034–2045
14. Koruk M, Onuk MD, Akçay F, dkk. Serum thrombopoietin levels in patients with chronic hepatitis and liver cirrhosis, and its relationship with circulating thrombocyte counts. *Hepatogastroenterology.* 2002;49:1645–1648



This work is licensed under a
[Creative Commons Attribution 4.0
 International License.](https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/)