

## ARTIKEL PENELITIAN

## Perbedaan Rerata Indeks Fibrosis-4 Antara Manifestasi Klinis Berat Dan Kritis Pada Pasien COVID-19

Umar Syarif<sup>1</sup>, Ellyza Nasrul<sup>2,3</sup>, Dwi Yulia<sup>2,3</sup>

1. Program Studi Patologi Klinis Program Spesialis, Fakultas Kedokteran, Universitas Andalas, Padang; 2. Bagian Patologi Klinik dan Kedokteran Laboratorium, Fakultas Kedokteran Universitas Andalas; 3. KSM Patologi Klinik RSUP Dr M Djamil, Padang

**Korespondensi:** Ellyza Nasrul, email: [ellyzanasrul@med.unand.ac.id](mailto:ellyzanasrul@med.unand.ac.id), Hp: 0811663109

### Abstrak

**Tujuan:** Mengetahui perbedaan rerata indeks FIB-4 antara manifestasi klinis berat dan kritis pada pasien COVID-19. **Metode:** Penelitian analitik dengan rancangan potong lintang dilakukan terhadap 100 pasien COVID-19 dengan manifestasi klinis berat dan kritis diRSUP Dr. M. Djamil Padang sejak Juli 2022 hingga Februari 2023. Indeks FIB-4 dihitung dengan rumus umur  $\times$  SGOT dibagi jumlah trombosit  $\times \sqrt{\text{SGPT}}$ . Data dianalisis dengan uji T tidak berpasangan, bermakna jika  $p < 0,05$ . **Hasil:** Subjek penelitian sebagian besar laki-laki (62%). Rerata umur subjek penelitian 57 tahun, rentang 38-80 tahun. Rerata indeks FIB-4 seluruh subjek penelitian 4,24 (1,72-8,66). Rerata indeks FIB-4 dengan manifestasi klinis berat 2,83 dan manifestasi klinis kritis 5,65 bermakna ( $p=0,001$ ). **Hasil:** Terdapat peningkatan indeks FIB-4 yang lebih tinggi pada pasien manifestasi klinis kritis dibandingkan dengan manifestasi klinis berat, sehingga pasien dengan manifestasi klinis kritis sudah terjadi fibrosis hati. Keterbatasan pada penelitian ini adalah tidak dilakukannya *fibroscan* sebagai konfirmasi fibrosis hati. **Kesimpulan:** Terdapat peningkatan indeks FIB-4 yang lebih tinggi pada manifestasi klinis kritis dibandingkan dengan manifestasi klinis berat pada pasien COVID-19.

**Kata kunci:** FIB-4, Manifestasi klinis berat dan kritis, COVID-19.

### Abstract

**Objective:** Knowing difference FIB-4 index mean between severe and critical clinical manifestations in COVID-19 patients. **Methods:** Analytical study with cross-sectional design was conducted on 100 COVID-19 patients with severe and critical clinical manifestations at RSUP Dr. M. Djamil Padang from July 2022 to February 2023. FIB-4 index was calculated formula  $\text{age} \times \text{AST}$  divided by  $\text{platelet count} \times \sqrt{\text{ALT}}$ . Data were analyzed independent T test, it was significant if  $p < 0.05$ . **Result:** Most of research subjects were male (62%). The average age research subjects was 57 years with age range of 38-80 years. The average FIB-4 index all research subjects was 4.24(1.72-8.66). Mean of FIB-4 index with severe clinical manifestations was 2.83 and critical clinical manifestations 5.65 was significant ( $p=0.001$ ). **Discussion:** There is increase FIB-4 index which higher in patients with critical clinical manifestations compared to severe clinical manifestations, meaning that patients with critical clinical manifestations. Limitation of this study not performing *fibroscan* as confirmation liver fibrosis. **Conclusion:** There is increase FIB-4 index which higher critical clinical manifestations compared to severe clinical manifestations in COVID-19 patients.

**Keywords:** FIB-4, Severe and critical clinical manifestation, COVID-19

## PENDAHULUAN

*Coronavirus disease 2019* (COVID-19) adalah penyakit menular baru yang disebabkan oleh *Coronavirus* yang dikenal dengan *severe acute respiratory syndrome coronavirus 2* (SARS-CoV-2).<sup>1</sup> Kasus COVID-19 pertama dilaporkan di Indonesia pada tanggal 02 Maret 2020 sejumlah dua kasus dan jumlahnya bertambah hingga sekarang. Data 17 Agustus 2021 menunjukkan kasus yang terkonfirmasi berjumlah 3.892.479 kasus dan 120.013 kematian. Tingkat mortalitas COVID-19 di Indonesia sebesar 3,1%.<sup>2</sup> Kasus terkonfirmasi di Provinsi Sumatera Barat tanggal 17 Agustus 2021 sebanyak 82.305 kasus dengan 1.828 (2,2%) kematian.<sup>3</sup>

*Severe acute respiratory syndrome coronavirus* (SARS-CoV) dan SARS-CoV-2 memiliki kemiripan pada interaksi biokimia dan patogenesis. Ikatan SARS-CoV-2 dan reseptor *angiotensin-converting-enzyme 2* (ACE-2) pada *type II pneumocytes* dalam paru inang mencetuskan kaskade inflamasi pada saluran nafas bawah. Ketika protein *spike* SARS berikatan dengan reseptor ACE-2, kompleks tersebut diproses secara proteolitik oleh *type 2 transmembrane serine protease* (TMPRSS2) memicu pembelahan ACE-2 dan aktivasi protein *spike* menyebabkan virus dapat masuk ke dalam sel target. Protein TMPRSS2 dan ACE-2 merupakan protein utama yang menentukan masuknya virus ini kedalam tubuh.<sup>4</sup>

Telah terbukti bahwa SARS-CoV-2 menggunakan *angiotensin-converting-enzyme 2* (ACE-2) sebagai reseptor masuknya virus. Penelitian Cai *et al.* (2020) menemukan bahwa sel hati (hepatosit) dan sel saluran empedu (kolangiosit) mengekspresikan ACE-2,

yang mungkin menjadi alasan utama beberapa pasien COVID-19 menderita cedera hati.<sup>5</sup> Perubahan biokimia hati sering ditemukan pada pasien COVID-19 dan dikaitkan dengan hasil klinis yang buruk.<sup>6</sup> Gangguan fungsi hati akibat COVID-19 didefinisikan sebagai gangguan hati yang muncul saat terdiagnosis ataupun selama pengobatan dengan atau tanpa penyakit hati sebelumnya. Patogenesis dari gangguan hati tersebut diduga melibatkan sejumlah mekanisme yaitu sitotoksik langsung dari replikasi aktif virus SARS-CoV-2 di hati, gangguan hati yang berkaitan dengan sistem imun, hipoksia, *drug induced liver injury* (DILI).<sup>7</sup>

Indeks FIB-4 pertama kali diperkenalkan oleh Sterling pada tahun 2006 untuk menentukan fibrosis hati pada pasien HIV dengan infeksi sekunder hepatitis C. Indeks FIB-4 dihitung menggunakan 4 parameter yaitu umur, jumlah trombosit, SGOT dan SGPT. Nilai *cut off* indeks FIB-4 didapatkan 3,25 pada fibrosis hati. Beberapa penelitian penunjukan bahwa indeks Fibrosis-4 (FIB-4) saat ini banyak digunakan sebagai prediktor awal menilai derajat dan perburukan dari COVID-19. Penelitian yang dilakukan Samaniego *et al.* (2020) dari 160 pasien terkonfirmasi COVID-19 sebanyak 45 pasien (28,1%) menunjukkan peningkatan indeks FIB-4  $\geq 2,67$  lebih tinggi mengalami gejala berat COVID-19.<sup>6</sup>

Penelitian Xiang *et al.* (2020) dari 267 pasien terkonfirmasi COVID-19 sebanyak 41 pasien (15,4%) berkembang menjadi gejala berat dengan indeks FIB-4 antara 1,45-3,25 dan 17 pasien jatuh ke dalam kondisi perburukan yang membutuhkan ventilator mekanik (VM) dengan nilai indeks FIB  $>3,25$ . Secara khusus peningkatan indeks FIB-4  $>3,25$  dikaitkan dengan lebih dari 23 kali lipat peningkatan penggunaan VM dan lebih

dari 5 kali lipat peningkatan kematian.<sup>8</sup> Penelitian Li *et al.* (2020) melaporkan setiap kenaikan satu unit di FIB-4 dikaitkan dengan peningkatan peluang kematian. Selama rawatan FIB-4 memuncak dan kemudian menjadi normal pada kelompok yang bertahan hidup tetapi gagal menjadi normal pada kelompok meninggal.<sup>9</sup>

## METODE

Penelitian ini adalah suatu penelitian analitik dengan rancangan potong lintang yang dilakukan di Instalasi Laboratorium Sentral RSUP Dr. M. Djamil Padang terhitung bulan Juli 2022 sampai februari 2023. Populasi adalah semua pasien terkonfirmasi COVID-19 dengan manifestasi klinis berat dan kritis di RSUP Dr. M. Djamil Padang. Sampel penelitian adalah bagian dari populasi yang memenuhi kriteria inklusi dan eksklusi. Kriteria inklusi yaitu data pasien COVID-19 dewasa (lebih dari 18 tahun) dan melakukan pemeriksaan laboratorium lengkap meliputi SGOT, SGPT dan jumlah trombosit yang dimasukan kedalam rumus indeks Fibrosis-4 yaitu umur  $\times$  SGOT dibagi jumlah trombosit  $\times$   $\sqrt{\text{SGPT}}$ . Kriteria eksklusi meliputi penyakit hati kronis, penyakit ginjal kronis, infark miokard, demam berdarah dengue (DBD), purpura trombositopenia idiopatik (ITP), anemia aplasia, leukemia, riwayat transfusi darah ( $\leq 2$  minggu mengandung komponen trombosit). Hasil pemeriksaan dianalisis dengan uji T tidak berpasangan. Hasil penelitian dianggap bermakna jika  $p < 0,05$ .

## PEMBAHASAN

Penelitian dilakukan secara analitik dengan rancangan potong lintang terhadap 100 pasien terkonfirmasi COVID-

19 dengan manifestasi klinis berat dan kritis di RSUP Dr. M. Djamil Padang periode terhitung bulan Juli 2022 sampai februari 2023.

**Tabel 1. Karakteristik Subjek Penelitian.**

Variabel	f (%)	Rerata (SD)
Jenis Kelamin		
Laki-laki	62 (62)	
Perempuan	38 (38)	
Umur (tahun)		57 (11)
Manifestasi klinis berat	50 (50)	
Manifestasi klinis kritis	50 (50)	

Tabel 1 menunjukkan sebagian besar (62%) adalah laki-laki. Rerata umur 57 tahun (36-80 tahun). Subjek penelitian dengan manifestasi klinis berat (50%) dan manifestasi kritis (50%).

Indeks FIB-4 pada Kelompok	Rerata $\pm$ SD	Nilai p
Manifestasi klinis berat	2,83 (0,39)	0,001
Manifestasi klinis kritis	5,65 (1,37)	
Total	4,24 (1,73)	

Tabel 2 menunjukkan Rerata indeks FIB-4 seluruh subjek penelitian didapatkan 4,24 dengan nilai terendah 1,72 dan nilai tertinggi 8,66. Rerata indeks FIB-4 pada kelompok manifestasi klinis berat 2,83 dengan nilai terendah 1,72 dan nilai tertinggi 3,47. Rerata indeks FIB-4 pada kelompok manifestasi klinis kritis 5,65 dengan nilai terendah 3,09 dan nilai tertinggi 8,66. Rerata indeks FIB-4 ini di atas nilai rujukan normal. Subjek penelitian dengan indeks FIB-4 antara 1,45-3,25 untuk manifestasi klinis berat dan  $\geq 3,25$  untuk manifestasi klinis kritis yang dapat membedakan antara manifestasi klinis berat dan kritis.

Data indeks FIB-4 dilakukan uji normalitas menggunakan Kolmogorov-Smirnov dan didapatkan terdistribusi normal, dilakukan uji parametrik T tidak

berpasangan dan didapatkan hasil signifikan ( $p=0,001$ ). Hasil uji statistik didapatkan perbedaan bermakna rerata indeks FIB-4 antara manifestasi klinis berat dan kritis pada pasien COVID-19.

Subjek terbanyak adalah laki-laki sebanyak 62 orang (62%), sedangkan perempuan sebanyak 38 orang (38%). Hasil ini hampir sama dengan penelitian Samaniego *et al.* (2020) yang meneliti 160 pasien dengan peningkatan indeks FIB-4 yang dihubungkan dengan gejala klinis berat pada pasien COVID-19 mendapatkan subjek penelitian terbanyak adalah laki-laki sebanyak 94 orang (58,7%), sedangkan perempuan sebanyak 66 orang (41,3%).<sup>6</sup> Hasil berbeda didapatkan pada penelitian Xiang *et al.* (2020) yang meneliti 267 pasien COVID-19 dikaitkan dengan peningkatan dini FIB-4 mendapatkan bahwa subjek penelitian terbanyak adalah perempuan sebanyak 145 orang (54,5%), sedangkan laki-laki sebanyak 122 orang (45,5%).<sup>8</sup> Rerata umur subjek penelitian adalah 57 tahun dengan rentang 36-80 tahun. Hasil penelitian ini hampir sama dengan yang dilakukan oleh Samaniego *et al.* (2020) tentang peningkatan indeks FIB-4 yang dihubungkan dengan gejala klinis berat pada pasien COVID-19 didapatkan rerata umur 55 tahun dengan rentang 48-60 tahun dan penelitian yang dilakukan oleh Li *et al.* (2020) tentang indeks FIB-4 dikaitkan dengan kematian pada COVID-19 didapatkan rerata umur 58 tahun.<sup>6,9</sup> Rerata indeks FIB-4 kelompok manifestasi klinis berat 2,83. Penelitian yang dilakukan oleh Xiang *et al.* (2020) dari 267 pasien terkonfirmasi COVID-19 sebanyak 41 pasien (15,4%) berkembang menjadi gejala berat dengan indeks FIB-4 antara 1,45-3,25, sedangkan Penelitian yang dilakukan Samaniego *et al.* (2020) dari 160 pasien terkonfirmasi COVID-19 sebanyak

45 pasien (28,1%) menunjukkan peningkatan indeks FIB-4  $\geq 2,67$  lebih tinggi mengalami gejala berat COVID-19.<sup>6,8</sup> Rerata indeks FIB-4 kelompok manifestasi klinis kritis 5,65. Penelitian yang dilakukan oleh Xiang *et al.* (2020) dari 267 pasien terkonfirmasi COVID-19 sebanyak 17 pasien jatuh ke dalam kondisi perburukan yang membutuhkan ventilator mekanik (VM) dengan nilai indeks FIB-4  $>3,25$ . Secara khusus peningkatan indeks FIB-4  $>3,25$  dikaitkan dengan lebih dari 23 kali lipat peningkatan penggunaan VM dan lebih dari 5 kali lipat peningkatan kematian.<sup>8</sup>

Hasil penelitian ini terdapat perbedaan bermakna ( $p=0,001$ ) rerata indeks FIB-4 antara manifestasi klinis berat dan kritis pada pasien *coronavirus disease* 2019. Hal ini diduga pada pasien dengan manifestasi klinis berat terjadi inflamasi di organ hati yang menyebabkan kerusakan pada sel hati yang ditandai dengan peningkatan enzim hati (SGOT dan SGPT), namun kerusakan hati pada manifestasi klinis berat ini belum luas, sehingga jumlah trombosit masih stabil atau sedikit menurun, sedangkan pada pasien dengan manifestasi klinis kritis yang ditandai satu dari 3 keadaan yaitu ARDS, sepsis dan syok sepsis dapat merusak sel hati yang lebih luas akibat hiperinflamasi yang masif dan tidak terkendali menyebabkan terjadinya badai sitokin pada sel hati yang ditandai peningkatan enzim hati (SGOT dan SGPT) yang lebih tinggi. Selain itu, akibat dari hiperinflamasi merusak endotel pembuluh darah sehingga terjadi trombus yang menyebabkan pemakaian trombosit meningkat dan produksi trombopoetin di hati berkurang sehingga terjadi trombositopenia.<sup>6,8,9</sup>

Keterbatasan pada penelitian ini adalah tidak dilakukannya *fibroskan*

sebagai konfirmasi fibrosis hati. *Fibroscan* adalah salah satu metode non-invasif dalam menentukan diagnostik yang menggunakan teknik gelombang suara atau *transient elastography* untuk mengukur fibrosis hati. Alat ini dapat mengukur kekakuan atau elastisitas jaringan berdasarkan kecepatan propagasi gelombang. Semakin tinggi kecepatan propagasi gelombang menandakan semakin kaku suatu jaringan.<sup>10</sup>

## SIMPULAN

Terdapat peningkatan indeks FIB-4 yang lebih tinggi pada manifestasi klinis kritis dibandingkan dengan manifestasi klinis

## DAFTAR PUSTAKA

1. Gorbalenya A.E, Baker S.C, Baric R.S, Groot R.J, Drosten C, Gulyaeva A.A *et al.* *The Species Severe Acute Respiratory Syndrome-Related Coronavirus: Classifying 2019-nCoV and Naming it SARS-CoV-2.* Nature Microbiology. 2020;5: p.536-44. Crop Production Research. <https://doi.org/10.1038/s41564-020-0695-z>
2. Kementerian Kesehatan Republik Indonesia. Dashboard Data Kasus COVID-19 di Indonesia. 2021. Diakses pada tanggal 17 Agustus 2021
3. Pemerintah Provinsi Sumatera Barat. Dashboard Data COVID-19 di Sumatera Barat. 2021. Diakses pada tanggal 17 Agustus 2021.
4. Rabi F.A, Al Zoubi M.S, Kasasbeh G.A, Salameh D.M, Amjad D, Nasser A.L *et al.* *SARS-CoV-2 and Coronavirus Disease 2019: What We Know So Far, Pathogens.* 2019;9(231): p.58-73. Crop Production Research. <https://doi.org/10.3390/pathogens9030231>
5. Cai Q, Huang D, Yu H, Zhu Z, Xia Z, Su Y *et al.* *COVID-19: Abnormal Liver Function Test.* Journal of Hepatology European Association for the Study of the Liver. Published by Elsevier B.V. 2020;73: p.566-74. Crop Production Research. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2020.04.006>
6. Samaniego L.I, Bighelli F, Uson C, Caravaca C, Carrillo C.F, Romero M, *et al.* *Elevation of Liver Fibrosis Index FIB-4 Is Associated With Poor Clinical Outcomes in Patients With COVID-19.* 2020;222: p.726-32. Crop Production Research. <https://doi.org/10.1093/infdis/jiaa355>
7. Alqahtani S.A & Schattenberg J.M. *Liver Injury in COVID-19: The Current Evidence.* United European Gastroenterol Journal. 2020;8(5): p.509-19. Crop Production Research. <https://doi.org/10.1177/2050640620924157>

berat pada pasien COVID-19. Saran dilakukan pemeriksaan *fibroscan* sebagai konfirmasi fibrosis hati.

## DUKUNGAN FINANSIAL

Tidak ada.

## UCAPAN TERIMA KASIH

Penulis mengucapkan banyak terima kasih kepada pihak-pihak yang terlibat dalam penelitian ini.

## KONFLIK KEPENTINGAN

Tidak ada.

8. Xiang F, Sun J, Chen PH, Hang P, Zheng H, Cai S, *et al.* *Early Elevation of FIB-4 Liver Fibrosis Score is Associated with Adverse Outcomes Among Patients with COVID-19.* *Clinical Infectious Disease.* 2020; p.1-8. Crop Production Research. <https://doi.org/10.1093/cid/ciaa1710>
9. Li Y, Regan J, Fajnzylber J, Coxen K, Corry H, Wong C, *et al.* *Liver Fibrosis Index FIB-4 Associated With Mortality in COVID-19.* 2020; p.1-25. Crop Production Research. <https://doi.org/10.1002/hep4.1650>
10. Yu J.W & Lee J.I. *Current Rule of Transient Elastography in The Management of Chronic Hepatitis B Patients.* *Ultrasonography.* 2017;36(2):p.86-94. Crop Production Research <https://doi.org/10.14366/usg.16023>