

## **BAB 6**

### **PEMBAHASAN**

#### **6.1 Pembahasan Hasil Penelitian**

Tujuan dari penelitian ini yaitu untuk mengidentifikasi pola penggunaan terapi antihepatitis B dan mengidentifikasi perubahan nilai ALT dan DNA HBV selama penggunaan terapi antihepatitis B. Tujuan pertama disajikan dalam bentuk deskriptif, sedangkan tujuan kedua dilakukan uji analisis deskriptif untuk mengetahui hubungan terapi antihepatitis B dengan menurunnya nilai ALT dan DNA HBV serta uji hipotesis menggunakan uji T tidak berpasangan untuk mengetahui perbedaan terapi antihepatitis B berdasarkan nilai ALT dan DNA HBV. Penelitian ini dinyatakan laik etik oleh komisi etik dengan No. 400/96/K.3/302/2017. Pengambilan data dilakukan selama bulan Juli hingga agustus 2017 di bagian rekam medis RSUD Dr. Saiful Anwar Kota Malang, dimana dari rumus besar sampel yaitu 47 hanya diperoleh 21 sampel yang memiliki data DNA HBV dan ALT minimum satu data. Tetapi hanya 7 pasien yang dapat dilakukan uji hipotesis karena memiliki data ALT dan DNA HBV pre post terapi antihepatitis B.

##### **6.1.1 Pola Penggunaan Terapi Antihepatitis B**

Pada hasil penelitian ini, terdapat lima jenis antihepatitis B yang digunakan oleh pasien hepatitis B yaitu lamivudin, Peg-IFN  $\alpha$ -2a, telbivudin, kombinasi telbivudin adefovir, dan kombinasi telbivudin lamivudin. Dosis dan frekuensi yang

diberikan telah sesuai dengan pedoman terapi PPHI. Dosis lamivudin yaitu 100 mg per hari, dosis Peg-IFN  $\alpha$ -2a yaitu 180 mcg per hari, dosis telbivudin yaitu 600 mg per hari, dan dosis adefovir yaitu 10 mg per hari. Semua jenis antihepatitis B diberikan melalui rute oral, kecuali obat Peg-IFN  $\alpha$ -2a diberikan melalui rute subkutan. Frekuensi yang paling banyak digunakan adalah dengan pemberian satu kali sehari (1x1). Lama pemakaian atau durasi penggunaan terapi yaitu 2 bulan hingga 53 bulan (4,5 tahun).

Penggunaan terapi antihepatitis B yang paling banyak digunakan adalah telbivudin (10 pasien) dan lamivudin (7 pasien). Pada pasien hepatitis B kronis dengan HBeAg positif, telbivudin memiliki efikasi lebih tinggi, respon terapi dan respon histologi lebih tinggi daripada lamivudin. Pada pasien hepatitis B dengan HBeAg negative, respon terapi dan histologi mencapai hasil yang sama. Baik pada HBeAg positif dan HBeAg negatif, telbivudin memiliki efikasi yang lebih besar jika dibandingkan dengan lamivudin. Selain itu, tingkat resistensi telbivudin lebih rendah dibandingkan lamivudin mungkin karena telbivudin memiliki efikasi sebagai antivirus lebih besar. Penggunaan telbivudin yang cukup banyak, hal tersebut disebabkan karena telbivudin memiliki efikasi terapi yang lebih tinggi dibandingkan lamivudin (Lai *et al.*, 2007). Pada penelitian ini, pasien yang menerima terapi telbivudin jumlah DNA HBV tidak terdeteksi pada bulan ke-6 dan ke-12. Lamivudin merupakan obat kedua dengan penggunaan terbanyak karena merupakan pilihan terapi yang murah dengan perbedaan harga yang relatif jauh jika dibandingkan dengan telbivudin, entekavir, dan tenofovir.

Pada pasien yang mendapatkan terapi kombinasi TBV+ADV mendapatkan efikasi yang lebih baik daripada monoterapi telbivudin dan kejadian resistensi lebih rendah pada pasien hepatitis B kronis dengan jumlah virus yang tinggi (Lin *et al.*,

2016). Penelitian Lin *et al* (2016), sesuai dengan hasil penelitian dimana DNA HBV tidak terdeteksi. Pada pasien yang mendapatkan terapi pegasys (Peg-IFN  $\alpha$ -2a) dapat menurunkan DNA HBV dan HBeAg kuantitatif yang lebih besar daripada terapi IFN konvensional. Peg-IFN  $\alpha$ -2a memberikan hasil yang lebih baik daripada lamivudin dalam kriteria normalisasi ALT (59% vs 44%,  $p=0,004$ ), penekanan DNA HBV sampai  $< 2 \times 10^4$  kopi/mL (43% vs 29%,  $p=0.007$ ), penekanan DNA HBV sampai tidak terdeteksi (19% vs 7%,  $p < 0,001$ ) (PPHI, 2012). Akan tetapi, pada penelitian ini tidak dapat mengetahui efikasi Peg-IFN  $\alpha$ -2a terhadap nilai DNA HBV karena pasien tidak melakukan pengecekan DNA HBV dan ALT selama terapi.

Pada penelitian ini, terdapat beberapa obat yang tidak digunakan seperti tenofovir dan entekavir. Terapi tenofovir dan entekavir merupakan terapi yang direkomendasikan sebagai terapi lini pertama oleh beberapa panduan. Jika dibandingkan secara efikasi antara lamivudin dengan entekavir, entekavir memiliki efikasi yang lebih poten dengan barrier resistensi yang tinggi (PPHI, 2012). Pada sebuah penelitian menunjukkan bahwa kelompok entekavir dapat menurunkan nilai DNA HBV sebesar 67% dibandingkan dengan kelompok lamivudin sebesar 36% (Tang *et al.*, 2014). Meskipun kedua obat tersebut ditanggung oleh BPJS, mungkin ada pertimbangan medis lain seperti kondisi pasien yang mengalami gangguan fungsi ginjal maka sebaiknya hindari pemberian tenofovir meskipun dapat dilakukan penyesuaian dosis. Selain itu, tenofovir diberikan jika stok obat tertentu di rumah sakit telah habis dan ketersediaan tenofovir dan entekavir di Indonesia masih terbatas belum sebanyak lamivudin serta harga tenofovir dan entekavir lebih mahal dibanding obat lainnya. Pada penelitian ini, ditemukan dua pasien yang menggunakan terapi tenofovir tetapi tidak ada data nilai DNA HBV baik sebelum atau sesudah terapi sehingga tidak dapat dilakukan uji deskripsi.

Pada penelitian ini, terdapat lima jenis antihepatitis B yang digunakan tetapi hanya dua obat yang dapat dilakukan uji hipotesis. Hal ini, karena pada ketiga jenis obat tersebut tidak ada data nilai DNA HBV baik sebelum ataupun sesudah terapi antihepatitis B.

### **6.1.2 Pola Penggunaan Terapi Suportif Sebelum Terapi Antivirus**

Pada beberapa pasien hepatitis B terdapat pasien yang menerima terapi suportif, seperti curcuma dan UDCA. Dosis penggunaan terapi curcuma dan UDCA telah sesuai dengan pedoman yang ada. Curcuma bekerja dengan cara menghambat replikasi DNA HBV intraseluler dan ekspresi HBsAg dan HBeAg tetapi juga memiliki efek untuk menghambat HBV cccDNA (Wei *et al.*, 2017). Selain itu, curcuma berfungsi sebagai antioksidan yang mampu mencegah kerusakan sel hepar dan menghambat beberapa faktor proinflamasi, sehingga disimpulkan bahwa curcuma dapat dijadikan alternatif hepatoprotektor pada pasien hepatitis B kronis (Marinda F., 2014). Pada penelitian ini, pasien mendapatkan terapi curcuma 1x1 tablet selama 1 bulan menunjukkan bahwa bahwa nilai ALT dan AST dalam batas normal.

Pada sebuah penelitian menunjukkan bahwa penggunaan terapi UDCA pada pasien hepatitis B akut dapat menurunkan jumlah DNA HBV, serokonversi HBsAg positif, dan memperbaiki nilai transaminase dan fungsi liver secara signifikan pada pasien hepatitis B kronis, tetapi tidak memiliki efek untuk membersihkan virus (Wijaya and Hasan, 2017). Pada penelitian ini, pasien yang mendapatkan terapi UDCA selama 1 bulan menunjukkan bahwa nilai ALT dan AST dalam batas normal, sedangkan pasien yang memperoleh terapi kombinasi UDCA

3x250 mg + curcuma 3x1 menunjukkan nilai ALT dan AST > 2x BAN yang mana hal ini berbeda dengan teori diatas.

### **6.1.3 Hubungan Antihepatitis B Dengan Nilai ALT dan DNA HBV**

Hasil dari penelitian berdasarkan analisis deskriptif yaitu terdapat hubungan antara terapi lamivudin dan telbivudin dengan nilai ALT dan DNA HBV. Respon terapi pada nilai ALT menunjukkan bahwa apapun obat yang diberikan tidak terdapat perbedaan karena kedua obat dapat menurunkan nilai ALT dan termasuk dalam batas normal (0-41 U/L) tetapi pada bulan ke-24 mengalami peningkatan meskipun < 2x BAN. Respon terapi pada jumlah DNA HBV terdapat perbedaan antara kedua terapi, karena pasien yang menerima terapi lamivudin mengalami penurunan jumlah virus yang bertahap dan nilai DNAHBV < 10<sup>4</sup> atau 20.000, akan tetapi pada pasien yang menerima telbivudin menunjukkan bahwa virus tidak terdeteksi atau negatif tetapi virus dapat terdeteksi lagi pada pengecekan selanjutnya di bulan ke-24 (kambuh). Terdeteksinya nilai DNA HBV pada pasien hepatitis B yang sebelumnya tidak terdeteksi menunjukkan bahwa terjadi resistensi yang diakibatkan karena pemakaian telbivudin dalam jangka waktu lama yaitu selama 37 bulan dan 54 bulan. Berdasarkan penelitian Tang *et al* (2014), kejadian resistensi setelah penggunaan telbivudin selama 2 tahun sebesar 25%.

Hasil uji T tidak berpasangan menunjukkan bahwa tidak terdapat perbedaan nilai ALT dan DNA HBV yang bermakna antara terapi lamivudin dan telbivudin. Hal ini berbeda dengan penelitian Lai *et al.*, (2007) mengemukakan bahwa terdapat perbedaan respon terapi pada telbivudin dan lamivudin, dimana respon terapi telbivudin 75,3% lebih besar daripada lamivudin yaitu 67%.

Hasil persentase perubahan nilai ALT dan DNA HBV berdasarkan pola terapi antihepatitis B yaitu telbivudin dan lamivudin yang didapatkan pada penelitian ini berbeda dengan hasil penelitian yang dilakukan sebelumnya (Zhao *et al.*, 2010). Berdasarkan penelitian sebelumnya, menunjukkan bahwa respon nilai ALT selama dua tahun terapi telbivudin lebih tinggi jika dibandingkan dengan lamivudin (73,4% vs 63,9%). Nilai DNA HBV selama dua tahun terapi telbivudin menunjukkan respon sebesar 63,5% dibandingkan dengan lamivudin hanya 43,6%. Hal ini menunjukkan bahwa perbedaan respon ALT dan DNA HBV pada kedua terapi menunjukkan perbedaan yang signifikan. Sehingga dapat disimpulkan bahwa telbivudin lebih efektif daripada lamivudin (Zhao *et al.*, 2010). Pada penelitian ini, perubahan nilai ALT tertinggi yaitu sebesar 87,4% didapatkan pada terapi lamivudin dibandingkan dengan terapi telbivudin hanya sebesar 73,93%. Perubahan nilai DNA HBV tertinggi yaitu sebesar 99,9% didapatkan pada terapi lamivudin dibandingkan dengan terapi telbivudin hanya sebesar 92,4%. Hasil penelitian yang berbeda ini tidak dapat dilakukan perbandingan karena sampel penelitian untuk setiap terapi berjumlah sedikit.

## **6.2 Implikasi dalam Bidang Farmasi**

Hepatitis merupakan peradangan atau infeksi pada hepatosit yang dapat menyebabkan pembengkakan dan pelunakan hepar tanpa disertai gejala yang jelas (Aini *et al.*, 2013). Prevalensi penyakit hepatitis B diperkirakan mencapai 4-20,3% dengan proporsi pengidap di luar Pulau Jawa lebih tinggi daripada di Pulau Jawa (PPHI, 2012). Penanganan berupa pemberian terapi obat dibutuhkan untuk menekan prevalensi tersebut. Monitoring efikasi terapi merupakan tugas farmasi klinis, dimana bertujuan untuk memantau tujuan terapi. Monitoring efikasi terapi

antihepatitis B pada pasien hepatitis B dapat dilakukan pemantauan perubahan nilai ALT dan DNA HBV yang dilakukan setiap 6 bulan selama terapi antihepatitis B. Selain itu, dengan mengetahui pola terapi antihepatitis B yang sering digunakan dapat digunakan sebagai pertimbangan pemilihan obat yang sesuai dengan kondisi pasien. Tujuan dari pengobatan hepatitis B untuk menekan replikasi HBV sebelum terjadi kerusakan hati yang ireversibel, mencegah sirosis dan kanker hati sehingga hal ini nantinya dapat berdampak pada produktifitas, umur harapan hidup, kesehatan masyarakat, dan dampak sosial ekonomi lainnya.

### **6.3 Keterbatasan Penelitian**

Keterbatasan dalam penelitian ini yaitu jumlah sampel yang diperoleh sedikit hanya 21 pasien. Hal ini dikarenakan sedikitnya pasien yang melakukan pengecekan nilai DNA HBV setiap 6 bulan selama terapi antihepatitis B. Jumlah sampel tersebut tidak dapat mewakili perubahan nilai ALT dan DNA HBV di Indonesia. Sedikitnya nilai DNA HBV tersebut dikarenakan biaya pengecekan DNA HBV sangat mahal yaitu Rp1.890.000,00 jika dibandingkan dengan pengecekan nilai ALT hanya Rp45.000,00. Meskipun pengecekan nilai DNA HBV dan ALT dicover oleh BPJS selama itu kebutuhan medis, tetapi hal tersebut harus didukung dengan rasa peduli pasien terhadap kesehatannya. Padahal nilai DNA HBV merupakan nilai untuk melihat keberhasilan terapi.