

BAB 6

PEMBAHASAN

6.1 Pembahasan Hasil Penelitian

Pengambilan data pada penelitian ini dilakukan di Rumah Sakit Umum Daerah (RSUD) Dr. Saiful Anwar Kota Malang yaitu di bagian Rekam Medis menggunakan data rekam medis pasien rawat jalan yang berasal dari Instalasi Penyakit Dalam Divisi Gastroenterohepatologi. Pengambilan data pada penelitian ini menggunakan metode retrospektif menggunakan data sekunder yang berupa data rekam medis pasien hepatitis C. Selanjutnya, teknik pengambilan sampel pada penelitian ini adalah *consecutive sampling* yaitu mencari data pasien yang memenuhi kriteria inklusi dan eksklusi didapatkan 61 pasien. Penelitian ini dilakukan pada akhir bulan Agustus sampai dengan awal bulan September 2017.

Hubungan antar variabel kategorik dan numerik dapat berupa korelatif atau komparatif (Dahlan, 2014). Metode analisis yang digunakan dalam penelitian ini adalah dengan uji komparatif *One-Way ANOVA* yang dilanjutkan dengan uji *Post Hoc Tukey* untuk data yang berdistribusi normal sedangkan untuk data yang berdistribusi tidak normal menggunakan uji komparatif *Kruskal Wallis* yang dilanjutkan dengan uji *Post Hoc Mann Whitney*. Data pada minggu tertentu yang hanya memiliki 2 jenis terapi yang dapat dibandingkan dan data berdistribusi normal, peneliti menggunakan uji komparatif t tidak berpasangan. Peneliti memilih uji komparatif dalam penelitian ini karena hasil dari uji komparatif dapat menunjukkan apakah terdapat perbedaan antar jenis terapi yang memiliki dosis berbeda. Peneliti tidak menggunakan uji korelasi dikarenakan hasil pada uji

korelasi hanya dapat menghasilkan korelasi antarvariabel tanpa menunjukkan jenis terapi mana yang memiliki perbedaan.

6.1.1 Pembahasan Karakteristik Pasien

Berdasarkan hasil penelitian diketahui pasien dengan jenis kelamin laki-laki lebih banyak dibandingkan dengan jumlah pasien perempuan yaitu 59% laki-laki dan 41% perempuan. Data pasien berjenis kelamin laki-laki lebih banyak dibandingkan dengan pasien berjenis kelamin perempuan berbeda dengan yang terdapat pada hasil Riset Kesehatan Dasar (Riskesdas) 2007. Pada hasil tersebut dituliskan bahwa jumlah pasien perempuan sebesar 2,4% dan pasien laki-laki 1,7% (PPHI, 2017). Diketahui usia pasien minimum 30 tahun dan maksimum 78 tahun. Menurut penelitian tidak ada hubungan antara usia dengan kejadian hepatitis (Kumalasry, 2014) sehingga manusia umur berapapun dapat terkena penyakit hepatitis.

Berdasarkan hasil penelitian diketahui lama terapi minimum 21 minggu dan maksimum 48 minggu. Hal ini disebabkan karena terdapat perbedaan genotipe pada penyakit hepatitis C yang menentukan lama terapi, untuk genotipe 1 dan 4 diterapi selama 48 minggu (12 bulan) sedangkan untuk genotipe 2 dan 3 diterapi selama 24 minggu (6 bulan). Diketahui jenis genotipe yang paling banyak jumlahnya adalah genotipe 1 sebesar 50,8%. Hal ini sesuai dengan data yang didapatkan pada penelitian, yaitu Genotipe 1 merupakan genotipe yang memiliki presentase paling besar di Indonesia yaitu sekitar 60-65% (Kurniawan, 2013). Jenis genotipe yang paling sedikit jumlahnya adalah genotipe 3 dan 4 yaitu sebesar 9,8%. Hal ini sesuai dengan data pada buku pedoman bahwa genotipe 3 merupakan genotipe yang memiliki persentase kecil di Indonesia yaitu sebesar

11,4% dan genotipe 4 belum diketahui persentasenya di Indonesia, akan tetapi banyak dijumpai di wilayah Timur Tengah, Mesir, Afrika Utara dan Afrika Tengah (PPHI, 2017).

6.1.2 Pembahasan Hasil Analisis RNA VHC

Berdasarkan hasil penelitian diketahui bahwa jumlah pasien yang melakukan pemeriksaan RNA VHC berbeda-beda setiap minggunya. Hal ini dikarenakan tidak semua pasien melakukan pemeriksaan RNA VHC secara rutin setiap 12 minggu. Jumlah pasien berubah setiap minggunya juga dapat dikarenakan pasien mengalami efek samping terapi sehingga harus dilakukan penyesuaian dosis untuk setiap minggunya.

Berdasarkan hasil penelitian ini diketahui bahwa semua terapi Pegasys dosis 90 dan 180 µg serta RBV 400 mg dan 800 mg dapat menurunkan nilai RNA VHC hingga tidak terdeteksi pada minggu terakhir terapi. Menurut penelitian Caruntu 2006, bahwa pemberian dosis Interferon yang memiliki regimen satu kali seminggu dapat menghasilkan respon virus yang lebih tinggi (90-100%) dibandingkan dengan Interferon yang memiliki regimen 3 kali seminggu. Namun, dosis PEG-Interferon yang tidak dimodifikasi mempengaruhi respon virus jangka panjang yang akan menghasilkan SVR (Ong dan Younossi, 2004). Selain itu, respon virus juga dipengaruhi oleh pemberian terapi Ribavirin karena Ribavirin dapat meningkatkan respon 2 hingga 3 kali lipat (Toni, 2011). Walaupun Ribavirin dosis 400 mg dan 800 mg dalam penelitian ini menghasilkan respon virus yang sama baiknya, namun menurut penelitian terdahulu disebutkan bahwa Ribavirin saat diberikan dengan dosis tinggi memiliki konsentrasi di dalam tubuh semakin tinggi maka akan menghasilkan respon virus lebih baik (Lindahl, 2005).

Nilai RNA VHC *post* terapi hanya didapatkan pada minggu ke 24 dan 48 *post* terapi. Peneliti tidak mengambil data minggu ke-12 *post* terapi dikarenakan pasien hanya memiliki data RNA VHC pada minggu ke-24 dan ke-48 *post* terapi. Diketahui bahwa pasien yang melakukan pemeriksaan nilai RNA VHC *post* terapi hanya 8 pasien dari 61 pasien. Hal ini dikarenakan tidak semua pasien kembali ke rumah sakit hanya untuk memeriksakan nilai RNA VHC pada minggu ke-24 dan ke-48 *post* terapi.

Nilai RNA VHC pada minggu ke-24 dan ke-48 *post* terapi tidak terdeteksi, kecuali pada 1 pasien dengan terapi Pegasys 90 µg + RBV 400 mg memiliki nilai RNA VHC $0,17 \times 10^4$ IU/mL pada minggu ke-48 *post* terapi. Munculnya kembali RNA VHC *post* terapi ini menurut literatur dinamakan *relapse* atau kekambuhan. Terjadinya *relapse* pada pasien ini dapat dipengaruhi oleh dosis Ribavirin yang dibawah dosis standar (800-1.200 mg/hari). Menurut penelitian terdahulu disebutkan bahwa pasien yang menerima dosis standar Ribavirin memiliki konsentrasi Ribavirin yang tinggi di dalam tubuh serta dapat menghasilkan SVR yang lebih baik (Lindahl, 2004) dan pasien yang mengalami reduksi atau pengurangan dosis Ribavirin dapat memberikan dampak buruk bagi SVR (Ong dan Younossi, 2004) sedangkan untuk dosis Pegasys yang diturunkan tidak mempengaruhi SVR karena pasien yang diberikan Interferon dosis standar menghasilkan SVR yang sama dengan pasien yang mengalami modifikasi dosis (Soza, 2002). Namun, dalam penelitian lain juga disebutkan bahwa dosis Peg-Interferon yang diturunkan kemungkinan mempengaruhi SVR tetapi dampak ini kurang jelas (Ong dan Younossi, 2004). *Relapse* dapat terjadi pula karena pasien kurang patuh dalam terapi sehingga mempengaruhi keberhasilan terapi (PPHI, 2017) atau virus tidak merespon dengan baik terapi yang diberikan sehingga dapat

dikatakan pasien mengalami kegagalan terapi (WGO, 2003). Pasien yang mengalami *relapse* pada terapi kombinasi PEG-IFN + RBV disarankan untuk diberi terapi PEG-IFN + RBV lagi selama 1 tahun atau diberikan *triple* terapi (WGO, 2003).

6.1.3 Pembahasan Hasil Analisis Hemoglobin

Jumlah pasien yang melakukan pemeriksaan hemoglobin berbeda-beda setiap minggunya. Hal ini dapat dikarenakan tidak semua pasien melakukan pemeriksaan hemoglobin secara rutin. Jumlah pasien yang berbeda-beda setiap minggunya pada semua dosis terapi Pegasys + RBV dapat pula disebabkan oleh pasien mengalami efek samping terapi dalam hal ini efek samping terhadap hemoglobin yaitu penurunan nilai hemoglobin sehingga harus dilakukan penyesuaian dosis.

Nilai hemoglobin fluktuatif pada semua dosis Pegasys + RBV. Meskipun fluktuatif, nilai Hb pada semua dosis terapi Pegasys + RBV cenderung mengalami penurunan sehingga perlu dilakukan penyesuaian dosis untuk pasien yang mendapatkan dosis terapi RBV 800 mg meskipun nilai Hb belum < 10 g/dL tetapi nilai Hb sudah di bawah normal (13,4-17,7 g/dL). Penyesuaian dosis yang dilakukan adalah dengan menurunkan dosis RBV 800 mg menjadi RBV 400 mg. Hal ini berbeda dengan yang terdapat pada literatur bahwa jika Hb < 10 g/dL maka diberikan dosis RBV 600 mg (PPHI, 2017). Dosis RBV harus disesuaikan karena dosis tinggi Ribavirin dapat menyebabkan terjadinya anemia berat. Namun, Penyesuaian dosis Ribavirin ini dapat mempengaruhi SVR pada pasien (Lindahl *et al.*, 2005).

Pada terapi Pegasys 180 µg + RBV 400 mg memiliki nilai Hb lebih rendah dibanding terapi yang lainnya meskipun dosis RBV yang diberikan sudah dikurangi menjadi 400 mg. Hal ini kemungkinan disebabkan oleh dosis Pegasys yang tetap tinggi yaitu 180 µg. Karena pada literatur, pemberian terapi Pegasys juga dapat menimbulkan efek samping penurunan hematologi yang dapat menyebabkan anemia (Lecy, 2009). Pemberian terapi Pegasys tidak dilakukan penyesuaian dosis jika pasien mengalami penurunan Hb. Penghentian pemberian Pegasys dapat dilakukan jika nilai Hb < 8,5 g/dL yaitu dengan cara menghentikan terapi Pegasys (PPHI, 2017).

Efek samping anemia yang terjadi pada pasien yang menerima Pegasys dan RBV sesuai dengan literatur bahwa anemia dapat disebabkan oleh kombinasi terapi Interferon dan Ribavirin (Ong dan Younossi, 2004). Mekanisme efek samping anemia yang disebabkan oleh Ribavirin karena Ribavirin menyebabkan percepatan hemolisis pada sistem retikuloendotelial sehingga terjadi retikulositosis yang menyebabkan terjadinya anemia. Ribavirin menginduksi terjadinya hemolisis juga dipengaruhi oleh Peg-Interferon yang menginduksi terjadinya supresi sumsum tulang, yang mana dapat mempercepat terjadinya penurunan hemoglobin (Nicholas dan Norris, 2010).

6.1.4 Pembahasan Hasil Analisis Trombosit

Jumlah pasien yang melakukan pemeriksaan trombosit berbeda-beda setiap minggunya. Hal ini dapat dikarenakan tidak semua pasien melakukan pemeriksaan trombosit secara rutin. Jumlah pasien yang berbeda-beda setiap minggunya pada semua dosis terapi Pegasys + RBV dapat pula disebabkan oleh pasien mengalami efek samping terapi dalam hal ini efek samping terhadap

trombosit yaitu penurunan nilai trombosit sehingga harus dilakukan penyesuaian dosis terapi.

Diketahui bahwa nilai trombosit fluktuatif pada semua dosis terapi Pegasys + RBV secara terus menerus hingga minggu ke-48. Meskipun fluktuatif, nilai trombosit pada semua dosis terapi Pegasys + RBV cenderung mengalami penurunan. Nilai normal trombosit yang dijadikan sebagai acuan untuk penyesuaian dosis terapi di lapangan berbeda dengan yang terdapat pada literatur, yaitu $142-424 \times 10^3/\mu\text{L}$ menurut laboratorium Prodia. Apabila nilai trombosit di bawah nilai tersebut maka harus dilakukan penyesuaian dosis terapi. Penyesuaian dosis terapi yang dilakukan adalah menurunkan dosis terapi Pegasys $180 \mu\text{g}$ menjadi $90 \mu\text{g}$ sedangkan pada literatur, dilakukan penyesuaian dosis terapi Pegasys $180 \mu\text{g}$ menjadi $90 \mu\text{g}$ jika nilai trombosit $< 50.000/\text{mm}^3$ dan menghentikan Pegasys jika nilai trombosit $< 25.000/\text{mm}^3$ (PPHI, 2017). Menurut penelitian Ong dan Younossi 2006, Penyesuaian dosis yang dilakukan dengan cara mengurangi dosis maupun menghentikan terapi Peg-Interferon akibat efek samping dapat mengurangi kemungkinan tercapainya SVR.

Pada terapi dengan dosis Pegasys $90 \mu\text{g}$ juga menghasilkan penurunan trombosit walaupun dosis Pegasys sudah diturunkan. Hal ini sesuai dengan literatur bahwa pemberian Ribavirin juga dapat mempengaruhi terjadinya penurunan nilai trombosit yang mana dapat menyebabkan trombositopenia (Lecy, 2009). Pemberian terapi RBV tidak dilakukan penyesuaian dosis jika pasien mengalami penurunan trombosit. Tetapi dapat dilakukan penghentian pemberian RBV jika nilai trombosit $< 25.000/\text{mm}^3$ (PPHI, 2017). Namun, pada literatur lain disebutkan bahwa penggunaan terapi Ribavirin secara bersamaan dapat

menghambat efek trombositopenia dari Interferon akibat trombosis reaktif (Ong dan Younossi, 2004).

Terjadinya penurunan trombosit pada saat pasien diberikan terapi Interferon dikarenakan terapi golongan ini memiliki efek supresi pada sumsum tulang belakang yang menghasilkan penurunan trombosit saat terapi (Manns *et al.*, 2005). Terjadinya penurunan trombosit ini ditemukan pada pasien yang menerima terapi Interferon, namun menjadi lebih kejadiannya pada pasien yang menerima PEG-Interferon (Ong dan Younossi, 2004) sehingga modifikasi dosis Interferon diperlukan untuk meminimalisir efek samping tersebut. Belum terdapat penelitian yang menyebutkan dengan jelas yang mekanisme trombositopenia yang disebabkan oleh Ribavirin.

6.1.5 Pembahasan Hasil Analisis Leukosit

Jumlah pasien yang melakukan pemeriksaan leukosit berbeda-beda setiap minggunya. Hal ini dapat disebabkan oleh tidak semua pasien melakukan pemeriksaan leukosit secara rutin.

Nilai leukosit fluktuatif pada semua dosis terapi Pegasys + RBV secara terus menerus hingga minggu ke-48. Meskipun fluktuatif, nilai leukosit pada semua dosis terapi Pegasys + RBV cenderung mengalami penurunan. Nilai normal leukosit yang dijadikan sebagai acuan untuk penilaian terjadinya leukopenia, yaitu $4,3-10,3 \times 10^3/\mu\text{L}$ menurut laboratorium Prodia sedangkan pada literatur, disebutkan bahwa terjadi leukopenia jika penurunan leukosit $< 4000/\text{mm}^3$ dan pasien tidak mengalami penyesuaian dosis apabila terjadi leukopenia (PPHI, 2017).

Diketahui bahwa terapi Pegasys + RBV di berbagai dosis tidak memiliki perbedaan pada nilai leukosit. Kecuali pada minggu ke-48 pada terapi Pegasys 90 µg + RBV 400 mg menghasilkan nilai leukosit lebih kecil dibandingkan dengan Pegasys 180 µg + RBV 400 mg. Nilai leukosit menjadi lebih rendah pada pasien dengan dosis Pegasys yang telah diturunkan berbeda dengan yang terdapat pada penelitian terdahulu karena dosis rendah Interferon dan turunannya dapat menjadi solusi untuk meminimalisir efek samping leukopenia (Suwatarat, 2010).

Menurut literatur, disebutkan bahwa pasien yang menerima terapi golongan Interferon dapat mengalami sitopenia yaitu pengurangan jumlah sel darah yang matang sehingga menyebabkan terjadinya leukopenia (Suwatarat *et al.*, 2010). Disebutkan bahwa pasien yang menerima terapi PEG-IFN harus menjalani pemeriksaan leukosit pada minggu 1, 2, dan 4 sejak terapi mulai diberikan, dapat diulang dengan interval 4-8 minggu (PPIH, 2017).

6.1.6 Pembahasan Hasil Analisis Neutrofil

Jumlah pasien yang melakukan pemeriksaan neutrofil berbeda-beda setiap minggunya. Hal ini dapat dikarenakan tidak semua pasien melakukan pemeriksaan neutrofil secara rutin. Jumlah pasien yang berbeda-beda setiap minggunya pada semua dosis terapi Pegasys + RBV dapat pula disebabkan oleh pasien mengalami efek samping terapi dalam hal ini efek samping terhadap neutrofil yaitu penurunan nilai neutrofil sehingga harus dilakukan penyesuaian dosis.

Diketahui bahwa nilai neutrofil mengalami fluktuatif pada semua dosis terapi Pegasys + RBV. Nilai normal neutrofil yang dijadikan sebagai acuan untuk penyesuaian dosis terapi di lapangan berbeda dengan yang terdapat pada

literatur, yaitu 51-67% menurut laboratorium Prodia. Apabila nilai neutrofil di bawah nilai tersebut maka harus dilakukan penyesuaian dosis terapi. Penyesuaian dosis terapi yang dapat dilakukan adalah menurunkan dosis terapi Pegasys 180 µg menjadi 90 µg sedangkan pada literatur, dilakukan penyesuaian dosis terapi Pegasys 180 µg menjadi 135 µg jika nilai neutrofil < 750.000/mm³ dan menghentikan Pegasys jika nilai trombosit < 500/mm³ (PPHI, 2017). Pengurangan dosis Peg-Interferon yang dilakukan karena terjadinya efek samping neutropenia, dapat mempengaruhi SVR namun dampak ini kurang jelas (Ong dan Younossi, 2004) sedangkan untuk pemberian terapi RBV tidak dilakukan penyesuaian dosis jika pasien mengalami penurunan neutrofil. Tetapi dapat dilakukan penghentian pemberian RBV jika nilai trombosit < 25.000/mm³ (PPHI, 2017).

Berdasarkan penelitian diketahui bahwa semua dosis terapi Pegasys + RBV pada minggu ke-1 hingga minggu ke-36 tidak memiliki perbedaan nilai neutrofil. Kecuali pada minggu ke-48 dihasilkan nilai neutrofil lebih kecil pada terapi Pegasys 90 µg + RBV 400 mg dibandingkan dengan Pegasys 180 µg + RBV 400 mg. Pegasys dengan dosis lebih kecil menghasilkan nilai neutrofil lebih rendah, hal ini tidak sesuai dengan penelitian terdahulu yang menyarankan pengurangan dosis untuk mengatasi neutropenia yang diakibatkan oleh terapi Interferon maupun PEG-Interferon (Nicholas, 2010).

Neutropenia dapat terjadi pasien yang menerima terapi Interferon dan Ribavirin, namun efek samping neutropenia lebih mengarah pada Interferon bukan Ribavirin (Soza *et al.*, 2002). Neutropenia merupakan salah satu penyebab umum untuk dilakukannya modifikasi dosis terapi Interferon (Manns *et al.*, 2005). Terjadinya neutropenia disebabkan oleh supresi sumsum tulang atau penurunan reversibel dalam pelepasan neutrofil. Peg-Interferon dapat menyebabkan

terjadinya penurunan neutrofil yang lebih tinggi dibandingkan dengan Interferon (Ong dan Younossi, 2004).

6.2 Implikasi Terhadap Bidang Kefarmasian

Penelitian ini diharapkan dapat membantu bidang kefarmasian dalam pengawasan efek samping hematologi yang terjadi pada pasien hepatitis C yang menerima terapi Pegasys dan Ribavirin. Diharapkan pula dapat membantu dalam menentukan dosis terapi yang tepat untuk pasien-pasien yang mengalami efek samping hematologi pada terapi Pegasys dan Ribavirin sehingga dapat meminimalisir efek samping yang terjadi. Namun, sudah terdapat terapi lain sehingga dapat dipertimbangkan untuk mengganti terapi Peg-interferon dan Ribavirin untuk meminimalisir efek samping hematologi. Selain itu, dapat membantu dalam penambahan referensi untuk mengetahui respon virus terhadap terapi Pegasys dan Ribavirin di berbagai dosis terhadap penurunan nilai RNA VHC.

6.3 Keterbatasan Penelitian

Keterbatasan dalam penelitian yang terdapat pada penelitian adalah sebagai berikut:

- a. Tidak semua pasien melakukan pemeriksaan nilai RNA VHC secara rutin sehingga menimbulkan perbedaan jumlah data setiap minggunya.
- b. Tidak semua pasien melakukan pemeriksaan nilai RNA VHC *post* terapi sehingga data tidak dapat diolah dan tidak dapat diketahui apakah pasien mencapai SVR atau tidak.

