

BAB 6

PEMBAHASAN

6.1 Karakteristik Pasien Hepatitis B Kronis

Hasil penelitian menunjukkan bahwa jumlah pasien hepatitis B kronis laki-laki lebih banyak yaitu 19 pasien (59,37%) dan sisanya sebanyak 13 pasien (40,62%) berjenis kelamin perempuan. Berdasarkan penelitian sebelumnya yang telah dilakukan oleh Luntungan. (2013) mendapatkan hasil penderita hepatitis B lebih banyak pada laki – laki sebanyak 67,1% dan sisanya sebanyak 32,9% berjenis kelamin perempuan.

Kejadian tertinggi terjadinya hepatitis B berada dalam rentang usia 46-55 tahun, yaitu sebesar 37,5% (12 pasien). Berdasarkan Riset Kesehatan Dasar (Riskesdas) tahun 2007 dengan pengumpulan sampel darah dan dilakukan pemeriksaan biomedis dari 30.000 rumah tangga di 294 Kabupaten/Kota di seluruh Indonesia menunjukkan bahwa prevalensi Hepatitis B Kronis dengan angka tertinggi pada kelompok usia 45-49 tahun sebesar 11,9%. Kejadian tertinggi terdapat pada rentang usia 46-55 tahun dapat disebabkan oleh menurunnya aktivitas dari *superoxide dismutase* yang berperan sebagai enzim pelindung di hati seiring bertambahnya usia, enzim tersebut berperan dalam peningkatan sensitivitas dari hepatosit pada komponen

xenobiotik. Penurunan enzim tersebut menyebabkan penurunan sensitivitas dari hepatosit sehingga jumlah patogen dan resiko terjadinya penyakit hati pada rentang usia tersebut meningkat (Frith *et al.*, 2009).

Hasil penelitian ini juga menunjukkan bahwa pasien hepatitis B kronis memiliki komplikasi penyakit dan penyakit penyerta yang beragam. Komplikasi penyakit yang tertinggi terjadi pada pasien hepatitis B kronis antara lain anemia 11 pasien (24,4%), sindrom dispepsia 8 pasien (17,7%), hipoalbumin 7 pasien (15,5%). Anemia menjadi komplikasi penyakit tertinggi dikarenakan hati merupakan organ penting yang turut mempertahankan sistem *hematopoesis* sedangkan pada penyakit hati yang kronis hati tidak dapat lagi melaksanakan fungsinya dengan normal maka sistem *hematopoesis* juga akan terganggu sehingga anemia dapat terjadi (Supandiman, 2001). Untuk komplikasi penyakit yaitu sindrom dispepsia sesuai dengan penelitian Ching *et al.* (2010) dimana ditunjukkan adanya hubungan antara peningkatan kejadian penyakit saluran pencernaan pada pasien dengan infeksi virus hepatitis B kronis. Komplikasi penyakit hipoalbumin disebabkan karena adanya kerusakan sel-sel hati sehingga menurunkan kemampuan hati dalam mensintesis

albumin dalam jumlah normal, sehingga kadar albumin dalam darah rendah (Black dan Hawks, 2009).

Penyakit penyerta yang sering terjadi pada pasien adalah CKD (*Chronic Kidney Disease*) stage V dengan Hemodialisa yaitu 3 pasien (9,375%) dan Acute Kidney Injury 3 pasien (9,375%). *Chronic Kidney Disease* (CKD) sering bersamaan dengan penyakit hati. Koeksistensi dari penyakit hati kronis pada pasien CKD yang menjalani hemodialisis merupakan penyebab penting morbiditas dan mortalitas. Pasien CKD berada dalam kelompok risiko tinggi terhadap paparan virus hepatitis karena berbagai alasan seperti gangguan humoral dan sistem imun seluler, transfusi darah, menggunakan mesin yang sama dan atau berbagi kamar yang sama dengan pasien yang terinfeksi, risiko penyebaran infeksi dari staf kesehatan pada saat periode dialisis (Sit *et al.*, 2007).

Hasil rerata kadar AST menunjukkan kadar rerata yang lebih tinggi dibandingkan kadar normal AST yaitu 15-37 μL . Rerata kadar AST sampel pasien hepatitis B kronis adalah 197.56 ± 274.412 dengan rentang kadar AST yang sangat besar antara nilai terendah dengan nilai tertinggi, yakni antara 15-1118 μL . Peningkatan kadar AST pada pasien dengan penyakit hati juga ditunjukkan oleh penelitian Shin *et al.* (2008) yang memiliki rerata AST sebesar 183.6 ± 131.2

dengan rentang antara nilai terendah dan tertinggi, yaitu 28-771 μL . Seiring dengan progresi fibrosis hati, AST akan meningkat, peningkatan AST berhubungan dengan kelainan pada hati yang meningkatkan pelepasannya dari mitokondria dan penurunan klirens akibat fibrosis (Wu *et al.*, 2010).

Sementara itu, rerata jumlah platelet berada pada rentang normal jumlah platelet yaitu 150.000 – 450.000 μL . Rerata jumlah platelet sampel pasien hepatitis B kronis adalah 235.300 ± 128.670 dengan rentang jumlah platelet yang cukup besar yaitu 83.000 – 452.000 μL . Rerata jumlah platelet yang berada dalam rentang normal juga terdapat pada hasil penelitian Shin *et al.* (2008) dengan rerata yakni 173.500 ± 45.100 dalam rentang platelet 77.000-296.000 μL . Jumlah platelet seharusnya cenderung menurun dengan meningkatnya derajat fibrosis (Wai *et al.*, 2003). Tetapi berdasarkan pengalaman klinis cukup banyak pasien penyakit hati kronik dengan jumlah trombosit normal, sehingga dapat diperkirakan adanya mekanisme lain dalam patogenesis terjadinya kadar trombosit yang turun pada pasien dengan penyakit hati kronis (Schuppan *et al.*, 2008).

6.2 Obat Berpotensi Hepatotoksik

Obat berpotensi hepatotoksik yang paling banyak digunakan oleh pasien hepatitis B kronis adalah metoklopramid yang digunakan sebanyak 30,86% (25 pasien) dan omeprazole sebanyak 24,69% (20 pasien).

Metoklopramid dan omeprazole sering digunakan pada pasien hepatitis B kronis dikarenakan adanya sindrom dispepsia yang merupakan komplikasi penyakit yang sering muncul pada pasien, serta gejala mual dan muntah yang terjadi pada pasien dengan hepatitis B kronis.

Metoklopramid merupakan obat yang penggunaannya paling banyak pada pasien yakni 30,86% (25 pasien), merupakan obat golongan anti *emetik prokinetik* yang memiliki mekanisme meningkatkan kekuatan *sfincter esofagus* bagian bawah, *peristaltis esofagus*, dan mempercepat pengosongan lambung (Johnson, 2013). Mekanisme hepatotoksitas pada metoklopramid dikarenakan metoklopramid mengalami metabolisme lintas pertama, dan sebagian dimetabolisme oleh sitokrom P450 (Desta *et al*, 2002).

Omeprazole merupakan salah satu obat hepatotoksik yang cukup banyak digunakan. Hasil penelitian menunjukkan penggunaan omeprazole yang cukup banyak yakni 24,69% (20 pasien).

Omeprazole termasuk obat golongan *Proton Pump Inhibitor* (PPI) yang memiliki mekanisme aksi memblokir kerja enzim *hydrogen-kalium adenosinetriphosphatase* (KH ATPase) yang akan memecah KH ATP yang menghasilkan energi sehingga dapat digunakan untuk mengeluarkan asam dari kanalikuli serta pariental ke dalam lumen lambung (Tarigan, 2001). Efek hepatotoksisitas akibat penggunaan omeprazole disebabkan karena omeprazole dimetabolisme oleh enzim hati sitokrom P450 (Gonzales et al, 2003). Dan juga dikarenakan omeprazole mengalami metabolisme lintas pertama di hati dalam jumlah besar (Anonim, 2014). Reaksi hepatotoksisitas yang dapat terjadi akibat penggunaan omeprazole ditandai oleh peningkatan serum ALT > 3 kali nilai normal (Navarro et al, 2006). Pada pasien dengan penyakit hati kronik sebaiknya dilakukan penurunan dosis hal ini terkait dengan bioavailabilitas omeprazole yang meningkat pada kondisi kerusakan hati kronik (Lacy et al, 2009). Dosis yang disarankan adalah 10-20mg/hari pada pasien dengan kerusakan hati (Sweetman, 2009). Dosis yang digunakan oleh pasien adalah 40 mg/hari, sehingga sebaiknya dilakukan penurunan dosis karena dikhawatirkan dapat memperparah kerusakan hati yang telah terjadi pada pasien.

Pasien dengan hepatitis B kronis yang mendapatkan obat berpotensi hepatotoksik perkembangannya menjadi fibrosis atau sirosis hati lebih tinggi dikarenakan pasien dengan penyakit hati kronis dapat mengalami peningkatan cedera hati (Herlianto,2015). Hal ini dikarenakan secara farmakokinetik dan farmakodinamik terjadi penurunan fungsi hati untuk membersihkan darah saat mengeliminasi obat-obatan yang dimetabolisme oleh hati itu sendiri atau ekskresi bilier yang mempengaruhi peningkatan protein plasma yang pada akhirnya terjadi pada proses distribusi dan eliminasi (Dourakis, 2008).

6.3 Profil Penggunaan Obat Berpotensi Hepatotoksik dan Derajat Fibrosis Hati berdasarkan Skor APRI pada Pasien Hepatitis B Kronis

Perhitungan skor APRI dilakukan pada 32 pasien hepatitis B kronis menunjukkan bahwa 8 pasien (25%) tidak fibrosis hati, 9 pasien (28,125%) fibrosis hati tidak signifikan, 4 pasien (12,5%) fibrosis hati signifikan dan yang tertinggi 11 pasien (34,375%) sirosis hati. Pada perhitungan dengan menggunakan skor APRI yang dilakukan pada 32 pasien hepatitis B kronis, ditemukan presentase paling banyak adalah pada sirosis hati yakni 34,375% (11 pasien) hal ini dapat dikarenakan Infeksi virus hepatitis B bersifat asimptomatik sehingga mengakibatkan seringkali perkembangan penyakit baru diketahui setelah infeksi virus

hepatitis B berkembang menjadi sirosis hati (Wai *et al*, 2003). Presentase paling banyak pada kategori sirosis hati juga dapat disebabkan karena pada penelitian ini kategori jenis kelamin tertinggi adalah pada jenis kelamin laki-laki dimana ada perbedaan pada fungsi fisiologis tubuh laki-laki dikarenakan adanya hormon androgen yang mempunyai efek stimulasi replikasi virus hepatitis B yang dimediasi oleh *Androgen Receptor* (AR). *Androgen Receptor* juga dapat diaktivasi oleh faktor lain selain androgen, faktor lain tersebut adalah faktor pertumbuhan, inter-leukin 6 (IL-6) dan tirosin kinase yang dapat meningkatkan replikasi virus hepatitis B pada pasien jenis kelamin laki-laki (Tian *et al.*, 2012). Tidak hanya itu hal ini juga dapat disebabkan adanya perbedaan perilaku dan gaya hidup antara pria dan wanita. Sebagai contoh penularan tattoo, homoseksual, pemakai narkoba cenderung lebih banyak terjadi pada pria, apabila memakai tattoo kelihatan lebih hebat dan infeksi menular seksual lebih sering terjadi pada homoseksual daripada heteroseksual karena melakukan hubungan melalui anal. Disamping itu kesadaran berobat pria lebih rendah dibandingkan dengan wanita (Panggabean, 2010). Sementara itu, pada perempuan terdapat hormon estrogen yang dapat melindungi hepatosit dari peningkatan derajat penyakit hati atau transformasi

keganasan melalui regulasi yang dilakukan oleh sel kupffer (Yeh dan Chen, 2010).

Setiap pasien menggunakan obat berpotensi hepatotoksik dengan jumlah yang berbeda-beda, jumlah penggunaan obat berpotensi hepatotoksik terkecil yaitu 1 jenis obat berpotensi hepatotoksik dan jumlah penggunaan obat berpotensi hepatotoksik terbesar yaitu 7 jenis obat berpotensi hepatotoksik. Hasil penelitian menunjukkan bahwa jumlah penggunaan obat berpotensi hepatotoksik terbesar ditemukan pada pasien kategori sirosis hati dengan jumlah 5-7 obat berpotensi hepatotoksik digunakan oleh delapan pasien (25%). Semakin banyak jumlah obat berpotensi hepatotoksik yang dikonsumsi oleh pasien maka semakin meningkat pula derajat fibrosis hati pada pasien. Dikarenakan obat hepatotoksik adalah obat yang dapat menginduksi kerusakan hati atau biasanya disebut *drug induced liver injury* (Sonderup, 2006).

6.4 Implikasi terhadap Bidang Farmasi

Hasil penelitian yang diperoleh dapat bermanfaat sebagai sumber informasi mengenai profil penggunaan obat hepatotoksik dan derajat fibrosis hati pada pasien hepatitis B kronis, sehingga dapat menjadi bahan masukan dalam pencegahan penyakit hati tahap lanjut sehingga farmasis dapat ikut memantau kondisi pasien selama

pengobatan dengan melihat hasil pemeriksaan laboratorium fungsi hati agar dapat dimonitoring secara rutin.

6.5 Keterbatasan Penelitian

Merupakan penelitian retrospektif sehingga sulit diketahui riwayat penyakit, pola hidup dan riwayat penggunaan obat yang mempengaruhi data laboratorium AST dan platelet pasien.

