

**UJI EFEKTIVITAS TERAPI HEPATITIS B KRONIS TERHADAP PENURUNAN
DERAJAT FIBROSIS HATI BERDASARKAN SKOR APRI, FIB-4, DAN
FIBROSCAN DI RSUD DR. SAIFUL ANWAR MALANG**

TUGAS AKHIR

Untuk Memenuhi Persyaratan

Memperoleh Gelar Sarjana Farmasi



Oleh :

An Nisa Rizqa Permatasari

NIM 155070501111020

PROGRAM STUDI SARJANA FARMASI

FAKULTAS KEDOKTERAN

UNIVERSITAS BRAWIJAYA

MALANG

2019

HALAMAN PENGESAHAN

TUGAS AKHIR

**UJI EFEKTIVITAS TERAPI HEPATITIS B KRONIS TERHADAP PENURUNAN
DERAJAT FIBROSIS HATI BERDASARKAN SKOR APRI, FIB-4, DAN
FIBROSCAN DI RSUD DR. SAIFUL ANWAR MALANG**

Oleh :

An Nisa Rizqa Permatasari

NIM 155070501111020

Telah diuji pada

Hari : Selasa

Tanggal : 09 Juli 2019

dan dinyatakan lulus oleh :

Penguji I

Ema Pristi Yunita, S.Farm., M.Farm.Klin., Apt

NIK. 2012058602282001

Pembimbing I / Penguji II

Pembimbing II / Penguji III

Anisyah Achmad, S.Si., Apt., Sp.FRS.
NIP. 197712232006042002

dr. Syifa Mustika, Sp.P.D., K-GEH, FINASIM
NIP. 197804302012122001

Mengetahui,
Ketua Program Studi Sarjana Farmasi,

Alvan Febrian S., S.Farm., M.Farm., Apt
NIP. 2011068502181001

PERNYATAAN KEASLIAN TULISAN

Saya yang bertanda tangan di bawah ini:

Nama : An Nisa Rizqa Permatasari

NIM : 155070501111020

Program Studi : Program Studi Sarjana Farmasi

Fakultas Kedokteran Universitas Brawijaya

Menyatakan bahwa dengan sebenarnya bahwa Tugas Akhir yang saya tulis benar-benar hasil karya saya sendiri, bukan merupakan pengambil alihan tulisan atau pikiran orang lain yang saya akui sebagai tulisan atau pikiran saya. Apabila di kemudian hari dapat dibuktikan bahwa Tugas Akhir ini adalah hasil jiplakan, maka saya bersedia menerima sanksi atas perbuatan tersebut.

Malang, 9 Juli 2019

Yang membuat pernyataan,



(An Nisa Rizqa Permatasari)

NIM. 155070501111020

KATA PENGANTAR

Segala Puji dan syukur penulis panjatkan kehadirat Allah SWT yang telah memberi petunjuk dan melimpahkan rahmatNya sehingga penulis dapat menyelesaikan Tugas Akhir dengan judul “Uji Efektivitas Terapi Hepatitis B Kronis Terhadap Penurunan Derajat Fibrosis Hati Berdasarkan Skor APRI, FIB-4, dan Fibroscan di RSUD Dr. Saiful Anwar Malang”. Penulis menyadari kelemahan serta keterbatasan yang ada sehingga dalam menyelesaikan skripsi ini memperoleh bantuan dari berbagai pihak, dalam kesempatan ini penulis menyampaikan ucapan terimakasih yang tak terhingga kepada:

1. Alvan Febrian S. S.Farm., M.Farm., Apt selaku Ketua Program Studi Sarjana Farmasi Fakultas Kedokteran Universitas Brawijaya yang telah memfasilitasi serta memberikan izin dalam penulisan skripsi ini.
2. Hananditia Rachma P. S.Farm., M.Farm., Apt selaku Penanggung Jawab Mata Kuliah Tugas Akhir yang telah memberikan kelancaran pelayanan dalam urusan Akademik.
3. Anisyah Achmad, S.Si., Apt., Sp.FRS selaku dosen Pembimbing I yang telah kesempatan untuk menjalankan penelitian ini, serta dukungan moral dan bimbingan selama penulisan Tugas Akhir ini.
4. dr. Syifa Mustika, Sp.PD., K-GEH., Finasim selaku dosen pembimbing II yang telah kesempatan untuk menjalankan penelitian ini, serta arahan dan bimbingan selama penulisan Tugas Akhir ini.
5. Ema Pristi Yunita, S.Farm., M.Farm.Klin., Apt sebagai Ketua Tim Pengujian Ujian Tugas Akhir yang telah memberikan masukan untuk menyempurnakan naskah Tugas Akhir.
6. Ayuk Lawuningtyas, S.Farm., M.Farm., Apt selaku dosen pembimbing akademik yang telah memberikan dukungan dan motivasi selama menjalani perkuliahan di PSSF FKUB
7. Segenap anggota Tim Pengelola Tugas Akhir FKUB, yang telah membantu melancarkan urusan administrasi, sehingga penulis dapat melaksanakan Tugas Akhir dengan lancar.
8. Direktur, Wakil Direktur, Seluruh jajaran Bagian Diklit, Rekam Medis, dan pegawai di RSUD Dr. Saiful Anwar Malang yang telah memberi

- kesempatan, pembelajaran, dan arahan selama pelaksanaan tugas akhir.
9. Seluruh dosen dan karyawan Jurusan Farmasi Fakultas Kedokteran Universitas Brawijaya yang telah memberikan banyak pelajaran selama menempuh studi sarjana farmasi.
 10. Kedua orangtua penulis dan keluarga yang telah memberikan kesempatan untuk menjalankan studi sarjana, memberikan dukungan, serta doa di setiap proses belajar.
 11. Seluruh teman-teman penulis selama di Universitas Brawijaya terutama teman-teman seangkatan "Phyretrin" Farmasi 2015 dan teman-teman sebidang di Farmasi Klinis yang telah banyak membantu dan memberi dukungan di setiap proses penggerjaan skripsi ini.
 12. Serta teman-teman terdekat dan sahabat yang selalu ada, menemani, memberi dukungan moril maupun materiil selama perkuliahan hingga saat ini.
- Penulis menyadari bahwa karya ilmiah ini masih jauh dari sempurna, oleh karena itu penulis membuka diri untuk segala saran dan kritik yang membangun. Akhirnya, semoga Tugas Akhir ini dapat bermanfaat bagi yang membutuhkan.

Malang, Juli 2019

Penulis

ABSTRAK

Permatasari, An Nisa Rizqa. 2019. **Uji Efektivitas Terapi Hepatitis B Kronis Terhadap Penurunan Derajat Fibrosis Hati Berdasarkan Skor APRI, FIB-4, dan Fibroscan di RSUD Dr. Saiful Anwar Malang.** Tugas Akhir, Program Studi Sarjana Farmasi, Fakultas Kedokteran Universitas Brawijaya. Pembimbing : (1) Anisyah Achmad, S.Si., Apt., Sp.FRS (2) dr. Syifa Mustika, Sp.P.D.,K-GEH, FINASIM

Hepatitis merupakan peradangan hati akibat virus Hepatitis B yang banyak menyerang penduduk Indonesia. Penderita hepatitis B berpotensi mengalami sirosis hati apabila tidak tertangani dengan baik. Diperlukan adanya evaluasi kerusakan sel hati pada terapi pasien hepatitis B kronis. Metode non invasif menjadi salah satu metode dalam pengukuran kerusakan sel hati. Penelitian ini bertujuan mengetahui gambaran setiap derajat fibrosis pada skor APRI dan FIB-4 serta gambaran efektivitas terapi antihepatitis terhadap fibrosis hati. Penelitian dilakukan retrospektif menggunakan data sekunder berupa rekam medis pasien. Diambil 27 pasien dengan diagnosis hepatitis B kronis tanpa koinfeksi, berusia 21-70 tahun, dan telah diberi terapi antivirus maupun imunomodulator selama \pm 24 minggu. Pengukuran derajat fibrosis hati menggunakan skor APRI dan FIB-4 menunjukkan korelasi positif terhadap Fibroscan (p APRI = 0,831; p FIB-4 = 0,686). Perubahan derajat fibrosis hati pada terapi tenofovir; telbivudin; dan Peg IFN α sebesar $0,143 \pm 0,378$; $0,778 \pm 0,808$; dan $-1,500 \pm 0,707$ (p = 0,001). Pada penelitian ini disimpulkan bahwa terdapat perbedaan derajat fibrosis hati menggunakan skor APRI dan FIB-4, serta terdapat penurunan derajat fibrosis pada pemberian antivirus namun tidak pada pemberian imunomodulator.

Kata kunci: Hepatitis B Kronis, APRI, FIB-4, Fibroscan, fibrosis hati

ABSTRACT

Permatasari, An Nisa Rizqa. 2019. **Effectiveness Test of Chronic Hepatitis B Therapy on Decreasing Degrees of Liver Fibrosis Based on APRI, FIB-4, and Fibroscan Score in Saiful Anwar Hospital Malang.** Final Assignment, Bachelor of Pharmacy Study Program, Faculty of Medicine, Brawijaya University. Supervisors: (1) Anisyah Achmad, S.Si., Apt., Sp.FRS (2) dr. Syifa Mustika, Sp.P.D., K-GEH, FINASIM

Hepatitis is an inflammation of the liver due to the Hepatitis B virus which attacks many Indonesian. Hepatitis B sufferers potentially have liver cirrhosis if not handled properly. Evaluation of liver cell damage is needed in the treatment of chronic hepatitis B. The non-invasive method is one method for measuring liver cell damage. This study aims to determine the description of each degree of fibrosis in APRI and FIB-4 scores and an overview of the effectiveness of anti-hepatitis therapy in liver fibrosis. The study was conducted retrospectively using secondary data in the form of patient medical records. 27 patients were taken with a non-co-infected chronic hepatitis B diagnosis, aged 21-70 years, and had been given antiviral or immunomodulatory therapy for \pm 24 weeks. Measuring the degree of liver fibrosis using APRI and FIB-4 scores showed a positive correlation to fibroscan (p APRI = 0.831; p FIB-4 = 0.686). Changes in the degree of liver fibrosis on tenofovir therapy; telbivudine; and Peg IFN α are 0.143 ± 0.378 ; 0.778 ± 0.808 ; and $-1,500 \pm 0,707$ ($p = 0,001$). In this study, it was concluded that there were differences in the degree of liver fibrosis using APRI and FIB-4 scores, and there was a decrease in the degree of fibrosis in antiviral administration but not in immunomodulatory administration.

Keywords : Chronic Hepatitis B, APRI, FIB-4, Fibroscan, Liver fibrosis

	Halaman
Halaman Judul	i
Halaman Pengesahan	iii
Halaman Pernyataan Keaslian Tulisan	iv
Halaman Kata Pengantar	v
Abstrak	vi
Abstract.....	vii
Daftar Isi	viii
Daftar Tabel	xii
Daftar Gambar	xiii
Daftar Lampiran.....	xiv
Daftar Singkatan.....	xv

BAB 1. PENDAHULUAN

1.1 Latar Belakang	1
1.2 Rumusan Masalah	3
1.3 Tujuan Penelitian	4
1.3.1 Tujuan Umum	4
1.3.2 Tujuan Khusus	4
1.4 Manfaat Penelitian	4
1.4.1 Akademis	4
1.4.2 Praktis	5

BAB 2. TINJAUAN PUSTAKA

2.1 Hepatitis B Kronis	6
2.1.1 Definisi	6
2.1.2 Etiologi dan Faktor Resiko	6
2.1.3 Patogenesis	7
2.1.4 Penanda Serologis	9
2.1.5 Terapi	11
2.1.5.1 Antivirus	11
2.1.5.2 Imunomodulator	17
2.2. Fibrosis.....	20
2.2.1 Definisi.....	20
2.2.2 Etiologi dan Faktor Resiko.....	20
2.2.3 Patogenesis	21
2.2.4 Manifestasi Klinis	23
2.3 Metode Pengukuran Derajat Fibrosis.....	24
2.3.1 Uji Invasif	24
2.3.2 Uji Non Invasif	25
2.3.2.1 APRI	25
2.3.2.2 FIB-4	26
2.3.2.3 FibroTest	26
2.3.2.4 FibroIndex	27
2.3.2.5 Forns Index	28
2.3.2.6 AAR	29
2.3.2.7 <i>Transient elestography</i> (FibroScan)	29
2.4 Monitoring	31

BAB 3. KERANGKA KONSEP DAN HIPOTESIS PENELITIAN

3.1 Kerangka Konsep Penelitian	34
3.2 Hipotesis Penelitian	37

BAB 4. METODE PENELITIAN

4.1 Rancangan Penelitian	38
4.2 Populasi dan Sampel	38
4.2.1 Populasi	38
4.2.2 Sampel	39
4.3 Variabel Penelitian	41
4.3.1 Variabel Bebas	41
4.3.2 Variabel Terikat	41
4.4 Lokasi dan Waktu Penelitian	41
4.5 Bahan dan Alat/Instrumen Penelitian	41
4.5.1 Rekam Medis	41
4.5.2 Alat Pengolahan Data	42
4.6 Definisi Operasional	42
4.7 Prosedur Penelitian dan Pengumpulan Data	45
4.8 Analisis Data	46
4.8.1 Uji Normalitas	46
4.8.2 Uji Homogenitas	47
4.8.3 Uji Post Hoc	47

BAB 5. HASIL PENELITIAN DAN ANALISIS DATA

5.1 Karakteristik data pasien	48
5.1.1 Data distribusi penggunaan obat	50
5.1.2 Data distribusi jenis kelamin pasien	51
5.1.3 Data Distribusi Pasien Berdasarkan Rentang Usia	51
5.2 Derajat Fibrosis Hati pada Skor APRI, FIB-4, dan Fibroscan.....	52
5.3 Korelasi Skor APRI, FIB-4, dan Fibroscan terhadap Derajat Fibrosis Hati.....	54
5.4 Efektivitas Obat terhadap Skor Fibrosis Hati	54
5.5 Efektivitas Obat terhadap Derajat Fibrosis Hati.....	57

BAB 6. PEMBAHASAN

6.1 Pembahasan Hasil Penelitian	59
6.1.1 Perbedaan Derajat Fibrosis Hati Berdasar Skor APRI, FIB-4, dan Fibroscan	61
6.1.2 Korelasi Skor APRI, FIB-4, dan Fibroscan terhadap Derajat Fibrosis.....	61
6.1.3 Efektivitas Terapi Antihepatitis terhadap Derajat Fibrosis Hati pada Bulan Ke-6	63
6.2 Implikasi terhadap bidang kefarmasian.....	65
6.3 Keterbatasan Penelitian	65

BAB 7. PENUTUP

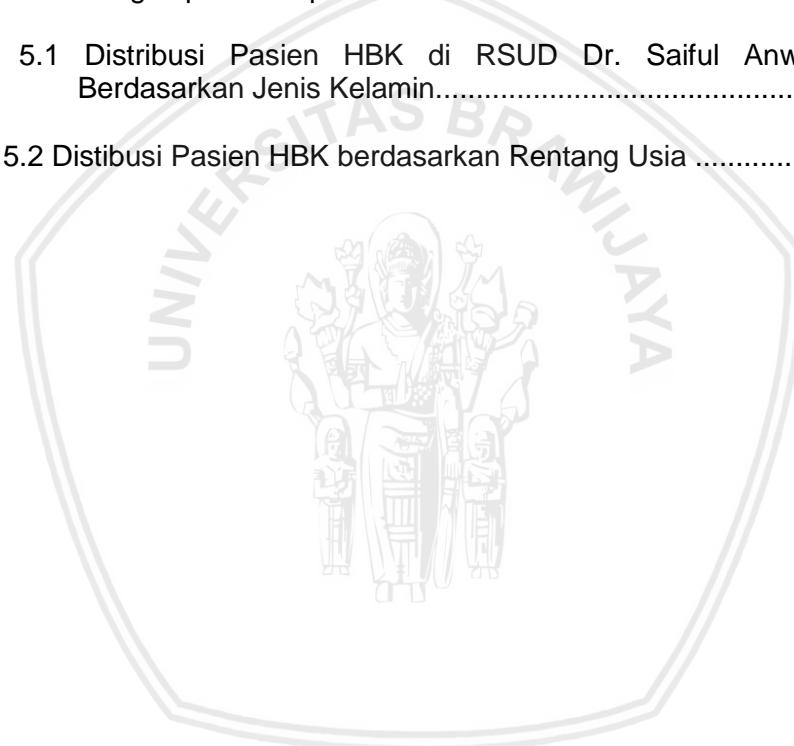
7.1 Kesimpulan	67
7.2 Saran	67
Daftar Pustaka	68
Lampiran	73

DAFTAR TABEL

	Halaman
Tabel 5.1 Karakteristik Data Pasien.....	49
Tabel 5.2 Distribusi Penggunaan Obat pada Hepatitis B Kronis di RSUD Dr. Saiful Anwar Malang.....	50
Tabel 5.3 <i>Cut-off</i> APRI dan FIB-4 pada Tiap Derajat Fibrosis Hati	52
Tabel 5.4 Derajat Fibrosis Hati Berdasarkan Skor APRI, FIB-4, dan Fibroscan.....	53
Tabel 5.5 Korelasi antara Skor APRI, FIB-4, dan Fibroscan terhadap Derajat Fibrosis Hati	54
Tabel 5.6 Uji Normalitas Data Bulan Ke-0.....	55
Tabel 5.7 Uji Normalitas Data Bulan Ke-6	56
Tabel 5.8 Perubahan Skor APRI antara Bulan Ke-0 terhadap Bulan Ke-6.....	56
Tabel 5.9 Perubahan Skor FIB-4 antara Bulan Ke-0 terhadap Bulan Ke-6.....	56
Tabel 5.10 Perubahan Derajat Fibrosis Hati pada Bulan Ke-6 Pemberian Terapi.....	58
Tabel 5.11 Uji Post-Hoc LSD.....	58

DAFTAR GAMBAR

	Halaman
Gambar 2.1 Mekanisme kerja antivirus	11
Gambar 2.2 Mekanisme kerja interferon	18
Gambar 2.3 Klasifikasi hasil pengukuran FibroScan	31
Gambar 3.1 Kerangka konsep penelitian	33
Gambar 4.1 Kerangka prosedur penelitian	44
Gambar 5.1 Distribusi Pasien HBK di RSUD Dr. Saiful Anwar Malang Berdasarkan Jenis Kelamin.....	51
Gambar 5.2 Distibusi Pasien HBK berdasarkan Rentang Usia	51



DAFTAR LAMPIRAN

Halaman

Lampiran 1. Lembar Pengumpulan Data	73
Lampiran 2. Lembar Kelaikan Etik	75
Lampiran 3. Data Demografi Pasien	77
Lampiran 4. Data Laboratorium Pasien Hepatitis B Kronis	78
Lampiran 5. Lembar Data Hasil Skor APRI, FIB-4, dan Fibroscan	79
Lampiran 6. Tabel Hasil Efektivitas Terapi	80
Lampiran 7. Hasil Analisis SPSS	81



DAFTAR SINGKATAN

- AAR = *AST/ALT Ratio*
ALT = *alanine transaminase*
APRI = *AST/Platelet Ratio Index*
AST = *aspartate transaminase*
AUC = Area Under Curve
BANN = Batas Atas Nilai Normal
dCTP = *deoxycytidine triphosphate*
ECM = *Extracellular Matrix*
GGT = *gamma-glutamyltransferase*
HBeAg = Hepatitis B early Antigen
HBK = Hepatitis B Kronis
HBsAg = Hepatitis B Surface Antigen
HBV = Hepatitis B Virus
HCC = *hepatocellular carcinoma*
HCV = Hepatitis C Virus
HDV = Hepatitis D Virus
HIV = *Human Immunodeficiency Virus*
HSC = *Hepatic Stellate Cell*
IFN = Interferon
kPa = kilo Pascal
LAM = Lamivudin
LdT = Telbivudin
MMP = *Matrix Metalloproteinase*

- NPV = negative predictive value
- PDGF = *Platelet-Derived Growth Factor*
- Peg IFN = *Pegylated Interferon*
- PPV = positive predictive value
- ROS = *Reactive Oxygen Species*
- s.b = simpangan baku
- SGPT = Serum Glutamic Pyruvic Transaminase
- TDF = Tenofovir disoproxil fumurate
- TIMP = *Tissue-Inhibitor Matrix Metalloproteinase*
- TNF α = *Tumor Necrosis Factor α*
- ULN = *upper limit of normal*
- VHB = Virus Hepatitis B
- WHO = *World Health Organization*

HALAMAN PENGESAHAN

TUGAS AKHIR

UJI EFEKTIVITAS TERAPI HEPATITIS B KRONIS TERHADAP PENURUNAN
DERAJAT FIBROSIS HATI BERDASARKAN SKOR APRI, FIB-4, DAN
FIBROSCAN DI RSUD DR. SAIFUL ANWAR MALANG

Oleh :

An Nisa Rizqa Permatasari

NIM 155070501111020

Telah diuji pada

Hari : Selasa

Tanggal : 09 Juli 2019

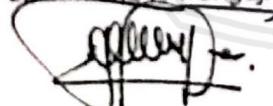
dan dinyatakan lulus oleh :

Penguji I



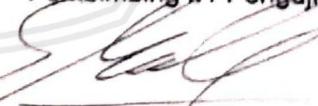
Ema Pristi Yunita, S.Farm., M.Farm.Klin., Apt
NIK. 2012058602282001

Pembimbing I / Penguji II



Anisyah Achmad, S.Si., Apt., Sp.FRS.
NIP. 197712232006042002

Pembimbing II / Penguji III



dr. Syifa Mustika, Sp.P.D., K-GEH, FINASIM
NIP. 197804302012122001

Mengetahui,
Ketua Program Studi Sarjana Farmasi,

Alvan Febrian S. S.Farm., M.Farm., Apt
NIP. 2011068502181001

ABSTRAK

Permatasari, An Nisa Rizqa. 2019. **Uji Efektivitas Terapi Hepatitis B Kronis Terhadap Penurunan Derajat Fibrosis Hati Berdasarkan Skor APRI, FIB-4, dan Fibroscan di RSUD Dr. Saiful Anwar Malang.** Tugas Akhir, Program Studi Sarjana Farmasi, Fakultas Kedokteran Universitas Brawijaya. Pembimbing : (1) Anisyah Achmad, S.Si., Apt., Sp.FRS (2) dr. Syifa Mustika, Sp.P.D.,K-GEH, FINASIM

Hepatitis merupakan peradangan hati akibat virus Hepatitis B yang banyak menyerang penduduk Indonesia. Penderita hepatitis B berpotensi mengalami sirosis hati apabila tidak tertangani dengan baik. Diperlukan adanya evaluasi kerusakan sel hati pada terapi pasien hepatitis B kronis. Metode non invasif menjadi salah satu metode dalam pengukuran kerusakan sel hati. Penelitian ini bertujuan mengetahui gambaran setiap derajat fibrosis pada skor APRI dan FIB-4 serta gambaran efektivitas terapi antihepatitis terhadap fibrosis hati. Penelitian dilakukan retrospektif menggunakan data sekunder berupa rekam medis pasien. Diambil 27 pasien dengan diagnosis hepatitis B kronis tanpa koinfeksi, berusia 21-70 tahun, dan telah diberi terapi antivirus maupun imunomodulator selama \pm 24 minggu. Pengukuran derajat fibrosis hati menggunakan skor APRI dan FIB-4 menunjukkan korelasi positif terhadap Fibroscan (p APRI = 0,831; p FIB-4 = 0,686). Perubahan derajat fibrosis hati pada terapi tenofovir; telbivudin; dan Peg IFN α sebesar $0,143 \pm 0,378$; $0,778 \pm 0,808$; dan $-1,500 \pm 0,707$ (p = 0,001). Pada penelitian ini disimpulkan bahwa terdapat perbedaan derajat fibrosis hati menggunakan skor APRI dan FIB-4, serta terdapat penurunan derajat fibrosis pada pemberian antivirus namun tidak pada pemberian imunomodulator.

Kata kunci: Hepatitis B Kronis, APRI, FIB-4, Fibroscan, fibrosis hati

ABSTRACT

Permatasari, An Nisa Rizqa. 2019. **Effectiveness Test of Chronic Hepatitis B Therapy on Decreasing Degrees of Liver Fibrosis Based on APRI, FIB-4, and Fibroscan Score in Saiful Anwar Hospital Malang.** Final Assignment, Bachelor of Pharmacy Study Program, Faculty of Medicine, Brawijaya University. Supervisors: (1) Anisyah Achmad, S.Si., Apt., Sp.FRS (2) dr. Syifa Mustika, Sp.P.D., K-GEH, FINASIM

Hepatitis is an inflammation of the liver due to the Hepatitis B virus which attacks many Indonesian. Hepatitis B sufferers potentially have liver cirrhosis if not handled properly. Evaluation of liver cell damage is needed in the treatment of chronic hepatitis B. The non-invasive method is one method for measuring liver cell damage. This study aims to determine the description of each degree of fibrosis in APRI and FIB-4 scores and an overview of the effectiveness of anti-hepatitis therapy in liver fibrosis. The study was conducted retrospectively using secondary data in the form of patient medical records. 27 patients were taken with a non-co-infected chronic hepatitis B diagnosis, aged 21-70 years, and had been given antiviral or immunomodulatory therapy for \pm 24 weeks. Measuring the degree of liver fibrosis using APRI and FIB-4 scores showed a positive correlation to fibroscan (p APRI = 0.831; p FIB-4 = 0.686). Changes in the degree of liver fibrosis on tenofovir therapy; telbivudine; and Peg IFN α are 0.143 ± 0.378 ; 0.778 ± 0.808 ; and $-1,500 \pm 0,707$ ($p = 0,001$). In this study, it was concluded that there were differences in the degree of liver fibrosis using APRI and FIB-4 scores, and there was a decrease in the degree of fibrosis in antiviral administration but not in immunomodulatory administration.

Keywords : Chronic Hepatitis B, APRI, FIB-4, Fibroscan, Liver fibrosis

BAB 1

PENDAHULUAN

1.1 Latar Belakang

Hepatitis B masih menjadi permasalahan yang besar di dunia. Terdapat 2 miliar jiwa yang terinfeksi oleh virus ini dan sekitar 240 juta jiwa mengidap hepatitis B kronis (WHO, 2015). Menurut hasil Riskesdas 2013, jumlah terinfeksi hepatitis B dan C di Indonesia sebesar 28 juta penduduk dan 50% dari jumlah tersebut berpotensi menjadi hepatitis kronis. Apabila kondisi hepatitis telah menjadi kronis, selanjutnya dapat menjadi sirosis dan kanker hati (Riske das, 2014). Pada profil kesehatan Indonesia tahun 2017, proporsi pengidap Hepatitis B sebesar 7,1% dari keseluruhan jumlah penduduk, menurut jenis kelamin (laki-laki 8,0% dan perempuan 6,4%), dan menurut lokasi tempat tinggal (perkotaan 6,3% dan pedesaan 7,8%). Jenis Hepatitis yang banyak menginfeksi penduduk Indonesia adalah Hepatitis B (21,8%), Hepatitis A (19,3%), dan Hepatitis C (2,5%) (INFODATIN, 2018). Jumlah tersebut, di kota Malang kasus hepatitis B yang terjadi sebanyak 82 kasus hingga tahun 2017 (Kemenkes, 2018).

Penderita hepatititis B berpotensi menjadi sirosis disebabkan oleh adanya deposisi matriks ekstrasel yang dipicu oleh inflamasi hati berkelanjutan. Proses serokonversi HBeAg jangka panjang dan keparahan serangan imunologis di hati memicu cepatnya progresivitas fibrosis yang selanjutnya dapat menjadi sirosis hati. Fibrosis hati tidak tampak gejalanya dan banyak terjadi pada pasien karier inaktif (Ohkoshi *et al.*, 2016).

Terapi yang diberikan pada penderita hepatitis B kronis (HBK) sama dengan terapi pada hepatitis B akut. Terapi lini pertama pada hepatitis B kronis adalah golongan antivirus seperti lamivudin, telbivudin, adefovir, entekavir, dan tenovovir (Dipiro, 2015). Obat golongan imunomodulator yaitu interferon alfa dan interferon terpegilasi (Peg IFN α) digunakan sebagai alternatif pada terapi hepatitis B kronis dengan pemberian dalam jangka maksimal 1 tahun (Kemenkes, 2015). Terapi hepatitis di Indonesia dengan menggunakan obat antivirus dapat memperpendek gejala dan mempercepat perbaikan secara klinis maupun biokimia, namun tidak dapat mencegah terjadinya hepatitis B kronis (HBK) (Kemenkes, 2015).

Pengukuran derajat fibrosis perlu dilakukan pada pasien hepatitis kronis. Tindakan invasif untuk mengetahui derajat kerusakan hati yaitu melalui pemeriksaan histopatologis atau disebut biopsi. Biopsi hati merupakan pengukuran standar dalam menentukan sirosis hati dan tatalaksana pada HBK. Namun penggunaan biopsi hati relatif mahal, tidak nyaman, serta berisiko bias apabila pengambilan sampel tidak sesuai (Tenggara dkk., 2011). Pengukuran non invasif menjadi rekomendasi WHO untuk mengevaluasi munculnya sirosis pada kondisi sumber daya yang terbatas. Pengukuran secara non invasif dapat dilakukan melalui pengukuran biomarker fibrosis seperti nilai AST, ALT, GGT, dan trombosit. Selanjutnya derajat fibrosis dapat ditentukan dengan perhitungan menggunakan AAR (*AST/ALT Ratio*), APRI (*AST/Platelet Ratio Index*), FIB-4, *Forns index*, dan sebagainya. Disamping itu, Fibroscan atau FibroTest disarankan pula pada uji non invasif apabila tersedia alat dan sumberdayanya untuk mengetahui kekakuan sel hati (WHO, 2015).

Metode perhitungan terpilih dengan menggunakan APRI dan FIB-4 karena sensitivitas dan spesifisitas yang lebih baik dalam menentukan derajat fibrosis. APRI memiliki sensitivitas hingga 84% dan spesifisitas hingga 84%. FIB-4 memiliki sensitivitas hingga 65% dan spesifisitas hingga 77% dalam menentukan fibrosis yang signifikan (Parikh *et al.*, 2017). Perhitungan yang relatif sederhana dan ketersediaan data yang banyak dijumpai di laboratorium menjadi pertimbangan lebih lanjut penggunaan skor APRI dan FIB-4 dibandingkan dengan metode yang lain seperti *Forn's Index* dan *Fibro Index*. Fibroscan digunakan sebagai pembanding dalam pengukuran derajat fibrosis karena dari penelitian yang dilakukan oleh Marcellin dkk. (2009), menunjukkan adanya korelasi yang signifikan antara hasil FibroScan dengan hasil biopsi hati ($p < 0,001$). Kemampuan fibroscan dalam mendeteksi fibrosis dan sirosis pada pasien hepatitis B kronis memiliki sensitivitas 70% dan spesifisitas 83% untuk $F \geq 2$ dan sensitivitas 93% serta spesifisitas 87% untuk $F = 4$ (Wahyuni, 2016).

Dari latar belakang tersebut, maka peneliti ingin mengetahui perbedaan efektivitas terapi hepatitis B kronis terhadap penurunan derajat fibrosis dengan pengukuran secara non invasif menggunakan penilaian APRI dan FIB-4, serta uji FibroScan. Hasil penelitian diharapkan dapat memberikan evaluasi terkait pemberian obat antivirus maupun imunomodulator.

1.2 Rumusan Masalah

1. Apakah terdapat perbedaan derajat fibrosis hati menggunakan metode APRI ataupun FIB-4 dengan hasil FibroScan pada terapi hepatitis B kronis?

2. Apakah terdapat perbedaan efektivitas terapi hepatitis B kronis terhadap penurunan derajat fibrosis hati?

1.3 Tujuan Penelitian

1.3.1 Tujuan Umum

Mengetahui gambaran derajat fibrosis hati pada pasien yang mendapat terapi hepatitis B kronis melalui perhitungan skor APRI dan FIB-4, serta pengukuran FibroScan.

1.3.2 Tujuan Khusus

1. Mengetahui data demografi pasien (usia, jenis kelamin, dan jenis obat yang digunakan [lamivudin (Heplav[®]), tenofovir (Ricovir[®]), telbivudin (Sebivo[®]), dan Peg iFN α 2a (pegasys[®])].
2. Mengukur skor APRI, FIB-4, dan FibroScan pada pasien yang mendapat terapi hepatitis B kronis.
3. Membandingkan hasil penilaian FibroScan dengan APRI dan FIB-4 terhadap derajat fibrosis hati.
4. Mengetahui perbedaan efektivitas terapi hepatitis B kronis terhadap penurunan derajat fibrosis hati menggunakan penilaian APRI dan FIB-4.

1.4 Manfaat Penelitian

1.4.1 Akademis

1. Memberikan informasi sebagai rujukan pada penelitian serupa.

2. Memberikan analisis dan evaluasi terkait penilaian derajat fibrosis hati menggunakan skor APRI dan FIB-4 .
3. Memberikan informasi terkait skor APRI dan FIB-4 terhadap hasil Fibroscan.
4. Memberikan informasi efektivitas terapi HBK terhadap progresivitas fibrosis hati.

1.4.2 **Praktis**

- a. Memberikan pertimbangan terkait pemilihan terapi pada pasien hepatitis B kronis dengan progresivitas fibrosis hati.
- b. Memberikan data terkait pengaruh pemberian terapi antivirus maupun imunomodulator terhadap penurunan derajat fibrosis hati.
- c. Memberikan informasi terkait perbedaan skor derajat fibrosis hati menggunakan skor APRI dan FIB-4 terhadap hasil FibroScan.



BAB 2

TINJAUAN PUSTAKA

2.1 Hepatitis B Kronis

2.1.1 Definisi

Menurut WHO, infeksi virus hepatitis B (VHB) kronis didefinisikan dengan persistensi dari *hepatitis B surface antigen* (HBsAg) positif selama 6 bulan atau lebih setelah infeksi akut VHB baik dengan atau tanpa terjadi replikasi aktif virus serta kejadian kerusakan sel hepar dan inflamasi. Infeksi persisten VHB menyebabkan nekroinflamasi kronis yang selanjutnya dapat dibagi menjadi Hepatitis B kronis (HBK) dengan HBeAg positif dan HBK dengan HBeAg negatif (Sarin *et al.*, 2016).

2.1.2 Etiologi dan Faktor Risiko

Usia menjadi salah satu faktor risiko infeksi kronis. Individu dengan paparan akut saat neonatus 90% berisiko menjadi kronis. Sedangkan persentase potensi menjadi kronis pada paparan di usia < 5 tahun sebesar 20-60% dan pada usia dewasa berisiko sebesar < 5% (WHO, 2015).

Studi di Cina menunjukkan bahwa munculnya kembali/reaktivasi infeksi VHB kronis dapat terjadi apabila ditemukan parameter berikut: sirosis yang sudah ada sebelumnya, skor Child-Pugh tinggi, level albumin rendah, kadar bilirubin tinggi, *protrombin time* berkepanjangan, dan jumlah trombosit yang rendah (Sarin *et al.*, 2016).

2.1.3 Patogenesis

Infeksi kronis VHB/*Chronic Hepatitis B* (CHB) adalah proses yang dinamis berdasarkan interaksi antara replikasi VHB dan respon imun pasien. Tidak semua infeksi VHB menjadi hepatitis kronis. Riwayat penyakit infeksi kronis VHB dibagimengjadi 5 fase tergantung dari nilai HBeAg, DNA VHB, ALT, serta inflamasi hati (PPHI, 2006).

1. Fase 1

HBeAg (+) infeksi VHB kronis disebut dengan fase imun toleran. Ditandai dengan HBeAg (+), DNA VHB yang sangat tinggi, dan ALT dalam batas normal. Pada hati ditemukan nekroinflamasi dan fibrosis yang minimal. Fase ini lebih sering terjadi serta berkepanjangan pada infeksi perinatal. Hal ini berhubungan dengan menetapnya fungsi T cell spesifik VHB sampai dewasa muda. HBeAg jarang hilang secara spontan. Pasien ini sangat menular karena DNA VHB yang tinggi.

2. Fase 2

HBeAg (+) DNA VHB yang tinggi atau berfluktuasi disertai peningkatan ALT. Pada hati didapatkan nekroinflamasi yang sedang sampai berat serta percepatan progresivitas fibrosis. Kebanyakan pasien terjadi zero konversi HBeAg dan supresi DNA VHB serta menjadi fase infeksi HBeAg (-). Sebagian penderita berkembang bertahun-tahun ke fase kronis hepatitis B dengan HBeAg (-).

3. Fase 3

HBeAg (-), infeksi VHB kronis dan sebelumnya diketahui sebagai fase karier inaktif. Ditandai dengan serum anti HBe positif, kadar DNA VHB rendah atau tidak terdeteksi, dan nilai ALT normal. Sebagian pasien

didapatkan DNA VHB > 2.000 IU/mL (biasanya < 20.000 IU/mL), diikuti ALT normal persisten, aktivitas nekroinflamasi, dan fibrosis yang rendah. Pasien-pasien ini mempunyai risiko yang rendah untuk berkembang menjadi sirosis atau *hepatocellular carcinoma* (HCC), namun dapat juga berkembang menjadi Hepatitis B kronis. Hilangnya HBsAg dan zero conversion dapat terjadi spontan pada 1-3% penderita pertahun. Hal ini ditandai dengan nilai HBsAg yang rendah (< 1.000 IU/mL).

4. Fase 4

Hepatitis B kronis dengan HBeAg (-) ditandai dengan HBeAg rendah dan adanya anti-HBe. Nilai serum DNA VHB menetap atau berfluktuasi sedang sampai berat serta fluktuasi atau persisten peningkatan nilai ALT. Histologi hati menunjukkan nekroinflamasi dan fibrosis. Fase ini berhubungan dengan rendahnya remisi spontan penyakit.

5. Fase 5

HBeAg (-) dengan ditandai HBsAg negatif, anti-HBc positif, dan dapat disertai anti-HBs yang positif atau negatif. Fase ini diketahui sebagai infeksi VHB tersembunyi (*occult*), pada kasus jarang HBsAg yang negatif akibat sensitivitas pemeriksaan yang tidak sesuai. Fase ini ditandai ALT yang normal, DNA VHB yang tidak terdeteksi. DNA VHB (cccDNA) dapat dideteksi pada jaringan hati. Hilangnya HBsAg sebelum terjadi sirosis berhubungan dengan risiko rendah untuk terjadi sirosis, dekompensasi, dan HCC. Namun, jika sirosis terjadi sebelum hilangnya HBsAg pasien tetap mempunyai risiko HCC. Imunosupresi dapat menyebabkan reaktivasi VHB.

2.1.4 Penanda Serologis

1. Nilai ALT serum

Pada pasien dengan hepatitis B kronis terjadi fluktuasi kadar ALT. Batas atas normal ALT sebesar 30 U/L untuk pria dan 19 U/L untuk wanita. Kadar ALT menjadi abnormal apabila nilainya 3 kali lebih besar dari nilai batas atas dalam periode 6-12 bulan. Namun terdapat pemicu kenaikan ALT secara persisten seperti pada kondisi toleransi glukosa, dislipidemia, dan perlemakan hati sehingga perlu perhatian khusus (WHO, 2015). Pengukuran ALT menentukan kebutuhan terapi pada pasien. Apabila pasien memiliki nilai ALT serum 2 kali nilai batas atas, maka pasien memerlukan pemberian terapi. Sedangkan apabila nilai ALT serum tidak mencapai 2 kali nilai batas atas maka cukup dilakukan pemantauan DNA VHB, HBeAg, dan ALT secara rutin setiap 3-6 bulan (Kemenkes, 2015).

2. Nilai DNA VHB serum

Nilai DNA VHB merupakan salah satu indikator mortalitas dan morbiditas pada hepatitis B. Nilai DNA VHB yang tinggi ($> 2.000 \text{ IU/mL}$) dapat diprediksi terjadinya sirosis dan HCC (PPHI, 2006). Pengukuran nilai DNA VHB rutin dilakukan baik sebelum pemberian terapi, selama terapi maupun setelah terapi untuk mengetahui keberhasilan terapi (Kemenkes, 2015).

3. Status HBeAg

Pasien yang terinfeksi VHB kronis dibagi menjadi 2 kategori berdasarkan status HBeAg. Infeksi VHB kronis reaktif-HBeAg disertai dengan nilai replikasi VHB tinggi, dan terjadi peningkatan transaminase

serta peradangan aktif pada histologi hati. Serokonversi dari infeksi HBeAg-positif ke antibodi (anti-HBe) adalah titik akhir target, yang dikaitkan dengan penurunan replikasi VHB dan peningkatan kondisi klinis. Pasien dengan infeksi HBeAg negatif cenderung memiliki kadar DNA VHB yang lebih rendah dan aktivitas transaminase yang berfluktuasi dibandingkan dengan infeksi VHB reaktif-HBeAg (Bhat and Yelsangikar, 2009). Antigen e hepatitis B (HBeAg) berhubungan dengan nukleokapsid virus hepatitis B yang menandakan replikasi virus aktif. Status HBeAg digunakan sebagai penanda bahwa seseorang berisiko menularkan infeksi virus hepatitis B (Rosida, 2016).

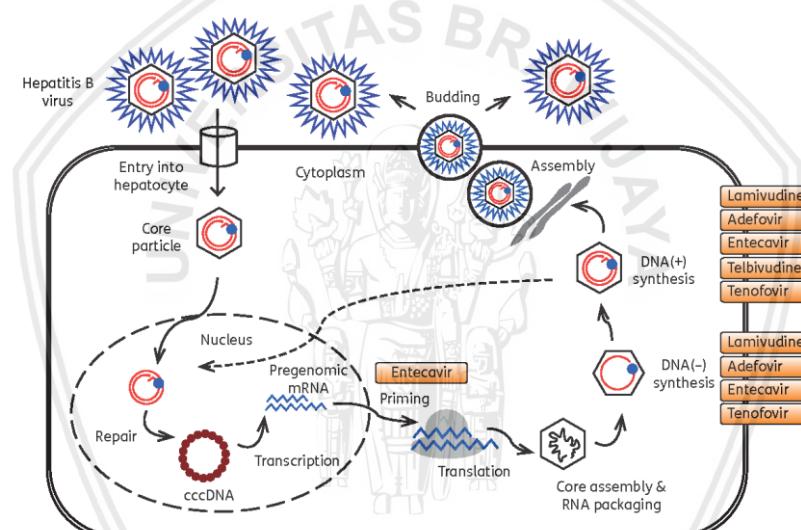
4. HBsAg

Antigen *surface hepatitis B* digunakan sebagai penanda infeksi akut atau kronis virus hepatitis B sehingga berguna dalam pemantauan infeksi VHB (Rosida, 2016). HBsAg sudah positif dalam masa inkubasi, biasanya 2-6 minggu sebelum timbulnya gejala. Pada Hepatitis B akut HBsAg hilang dalam waktu beberapa minggu atau bulan, kemudian timbul Anti-HBs yang akan tetap terdeteksi seumur hidup. Pada sebagian kecil Anti-HBS kemudian bisa tidak terdeteksi. Bila HBsAg tidak hilang dan persisten lebih dari 6 bulan dinamakan Hepatitis B kronis. Pada bayi yang lahir dari ibu pengidap Hepatitis B kronis, HBsAg timbul antara usia 6 minggu sampai 6 bulan dan umumnya bersifat persisten.

2.1.5 Terapi

2.1.5.1 Antivirus

Penggunaan antivirus/Nukleutida analog efektif menghambat replikasi virus hepatitis B, hanya saja tidak dapat menghilangkan HBsAg. Terapi dengan nukleutida analog digunakan pada hepatitis B kronis dalam jangka waktu panjang (*long-term*) dengan menimbulkan efek samping yang minimal (WHO, 2015). Obat-obatan yang tergolong kedalam antivirus antara lain: lamivudin, adefovir, entekavir, telbivudin, dan tenofovir.



Gambar 2.1 Mekanisme kerja Antivirus (Fung et al., 2011)

A. Adefovir

Adefovir adalah analog nukleotida asiklik dari adenosin monofosfat yang terfosforilasi menjadi metabolit aktif, adefovir difosfat, oleh kinase seluler. Adefovir difosfat menghambat DNA VHB polimerase (*reverse transcriptase*) melalui penempatan dengan substrat alami *deoxyadenosine triphosphate* dan menyebabkan pemutusan rantai DNA setelah dimasukkan ke dalam DNA virus (NIH, 2012).

Adefovir diberikan dengan dosis 10 mg perhari secara peroral. Meskipun pengobatan dengan adivovir dipivoxil 10 mg selama 48 minggu menghasilkan respons anti-VHB yang baik pada pasien HBK dengan HBeAg baik positif atau negatif, efikasi adefovir dapat meningkat apabila diperpanjang hingga 144 minggu pada pasien dengan HBeAg-negatif. Adefovir dipivoxil dengan dosis 10 mg/hari memiliki sedikit efek samping, sedangkan pada dosis yang lebih tinggi, yaitu, 30 atau 60 mg/hari dapat menimbulkan nefrotoksik. Nefrotoksisitas dilaporkan pada 3% pasien dengan penyakit hati terkompensasi setelah 4-5 tahun terapi dipivoxil adefovir (De Clercq *et al.*, 2010).

Terapi adefovir dipivoxil (HEPSERA[®]) dengan dosis 10 mg selama 48 minggu menunjukkan terjadinya perbaikan secara histologis. Perbaikan histologis yang sangat bermakna (53-59 % vs 25 %) pada kelompok penderita hepatitis B HBeAg positif dengan hasil serokonversi HBeAg, penurunan VHB-DNA maupun normalisasi ALT yang jauh lebih tinggi dibandingkan plasebo (PPHI, 2006). Penelitian terhadap penggunaan adefovir 10mg selama 240 minggu menunjukkan adanya penurunan kadar DNA VHB hingga kurang dari 1000 copy/mL, normalisasi kadar ALT, perbaikan pada nekroinflamasi dan fibrosis, serta penundaan terjadinya resistansi (Hadziyannis *et al.*, 2006).

B. Lamivudin

Lamivudin merupakan analog nukleosida deoxycytidine dan bekerja dengan menghambat pembentukan DNA virus hepatitis B (Depkes RI, 2007). Lamivudin [(-) β-L-2', 3'-dideoxy-3'thiacytidine (3TC)] memiliki sifat anti-HIV dan anti-VHB. Lamivudin (Epivir-VHB[®] atau Zeffix[®]) diberikan setiap hari dengan dosis oral 100 mg. Di dalam sel, 3TC dikonversi ke bentuk aktifnya [3TC-trifosfat

(3TC-TP)]. Selanjutnya, 3TC-TP dapat bertindak sebagai (i) terminator rantai, setelah dimasukkan ke dalam rantai DNA VHB yang berkembang, atau (ii) sebagai inhibitor kompetitif deoxycytidine triphosphate (dCTP) pada DNA polimerase. 3TC-TP menghambat sintesis DNA virus, tetapi tidak pada sintesis DNA mitokondria. Lamivudin dapat mengganggu daur ulang virion ke nukleus dan menekan pembentukan cccDNA (De Clercq *et al.*, 2010).

Penggunaan monoterapi Lamivudin 100mg per hari selama 52 minggu menunjukkan efektivitas supresi DNA VHB, normalisasi ALT, dan perbaikan secara histologi baik pada HBeAg positif dan HBeAg negatif/DNA VHB positif. Perbaikan histologis terlihat dengan adanya penurunan skor inflamasi lebih dari dua poin dibandingkan dengan sebelum pemberian terapi (Barbaro *et al.*, 2001). Lamivudin aman digunakan bahkan pada sirosis dekompensasi. Setelah 6-9 bulan terapi lamivudin, mutasi VHB yang resisten terhadap lamivudin mulai muncul (PPHI, 2006). Evaluasi penggunaan Lamivudin selama 2,7 tahun pada 377 pasien, menunjukkan angka kejadian karsinoma hepatoselular adalah sebesar 0,4%/(pasien/tahun) (Matsumoto *et al.*, 2005).

Penelitian di Jepang terhadap 234 pasien terinfeksi VHB kronis dengan terapi lamivudin selama lebih dari 12 bulan menunjukkan lamivudin menghasilkan normalisasi tingkat alanine transaminase (ALT) pada bulan 6 dan 12. Selain itu, terjadi pula penekanan DNA VHB serum ke tingkat yang tidak terdeteksi oleh uji probe rantai DNA bercabang (bDNA). Proporsi pasien yang mengalami penurunan HBeAg adalah 27, 42 dan 45% setelah 6 bulan, 1 tahun, dan 2 tahun pemberian lamivudin. Resistensi lamivudin dapat dipicu oleh tingkat DNA VHB yang tinggi ($bDNA \geq 100 \text{ MEq / mL}$) dan kepositifan HBeAg, sehingga perlu dilakukan pemantauan selama pemberian terapi (Suzuki *et al.*, 2003)

C. Tenofovir

Tenofovir disoproxil fumurate (TDF) merupakan analog diester nukleotida fosfonat asiklik dari adenosin 5'-monofosfat. Selama penyerapan dari saluran pencernaan, TDF dihidrolisis menjadi tenofovir, yang difosforilasi menjadi obat aktif tenofovir difosfat setelah diambil oleh hepatosit. TDF menghambat aktivitas DNA VHB polimerase dengan bersaing dengan substrat alami (nukleotida deoksiadenosin 5' triphosfat) untuk dimasukkan ke dalam DNA virus, mengakhiri perpanjangan rantai DNA, sehingga menghambat replikasi DNA (Yu and Heathcote, 2011).

Tenofovir (TDF) adalah analog nukleotida yang direkomendasikan sebagai pengobatan lini pertama untuk HBK. Dosis yang dianjurkan untuk orang dewasa adalah 300 mg diminum sekali sehari setiap hari tanpa memperhatikan makanan. Pemberian tenofovir untuk wanita hamil yang terinfeksi VHB pada minggu-minggu terakhir kehamilan dan bulan pertama postpartum mengurangi penularan VHB ke neonatus (Kimberlin, 2018). Resistansi genotipik terhadap TDF belum dijelaskan. TDF efektif untuk pasien yang belum pernah menggunakan pengobatan maupun yang telah mendapatkan terapi. TDF memiliki profil keamanan yang baik. Toksisitas ginjal yang reversibel telah dilaporkan pada < 2% pasien dalam studi registrasi/post-registrasi (Lovett *et al.*, 2017).

Pada pasien dewasa, efektivitas tenofovir lebih baik daripada adefovir. Tenofovir dapat memberikan penekanan jumlah virus (76% vs 13% dengan < 400 IU/mL), peningkatan perbaikan histologis (67% vs 12%), dan tingkat penurunan HBsAg yang lebih tinggi (3,2% vs 0%) pada 48 minggu pasien infeksi VHB kronis dengan HBeAg-seropositif. Pemberian TDF selama 72 minggu,

hampir 90% pasien mempertahankan kadar DNA VHB serum < 400 IU/mL (Kimberlin, 2018). Pemberian dosis harian 300 mg, TDF memiliki efikasi yang lebih baik (dengan profil keamanan yang serupa), dibandingkan dengan adefovir dipivoxil dengan dosis harian 10 mg setelah 48 minggu pengobatan. Pemberian TDF efektif untuk terapi penyakit hati lanjutan pada pasien koinfeksi VHB dan HIV yang mulai tampak resistansi terhadap lamivudin (De Clercq *et al.*, 2010). Studi Woodchuck menggunakan konsentrasi TDF yang berbeda (dosis 0,5 sampai 15,0 mg/kg BB/hari) yang diberikan sekali sehari selama empat minggu menunjukkan profil keamanan yang baik dan penurunan kadar viremia 0,2 hingga 1,5 log₁₀ dari kadar sebelum pemberian terapi (Menne *et al.*, 2005).

Penelitian pada penggunaan tenofovir selama 7 tahun dengan biopsi hati tiap 240 minggu menunjukkan adanya perbaikan histologis pada 87% pasien dan 51% mengalami progres fibrosis pada 240 minggu pertama. Pada tahun ke-5, pasien dengan sirosis (skor Ishak 5 atau 6) mengalami penurunan skor ≥ 1 unit serta tidak ditemukannya resistansi terhadap tenofovir (Marcellin *et al.*, 2013).

D. Entekavir

Entekavir adalah analog nukleosida guanosin yang menghambat replikasi virus melalui tiga jalur yaitu: *priming*, *negative strand synthesis*, dan *positive strand synthesis*. Dengan demikian produksi *double stranded viral DNA* akan sangat menurun. Dilaporkan setelah 48 minggu pengobatan, perbaikan histologi (skor Knodell) pada 72% kelompok pasien entekavir dibandingkan dengan 62% dari kelompok pasien lamivudin ($p = 0,009$), dan juga menghasilkan penurunan pada fibrosis sebagaimana diukur dengan skor fibrosis Ishak (39% pada kelompok entekavir dan 35% pada kelompok lamivudin, $p = 0,41$). Normalisasi

kadar ALT juga diamati lebih banyak pada kelompok pasien yang menerima entekavir (68%) dibandingkan dengan kelompok pasien lamivudin (60%) ($p = 0,02$) (PPhi, 2006).

Dosis entekavir yang disetujui untuk pasien naif-nukleosida adalah 0,5 mg/hari secara oral dan untuk pasien yang resistan terhadap lamivudin adalah 1,0 mg/hari secara oral. Pada dosis yang lebih tinggi (1,0 mg/hari), entekavir tidak lagi direkomendasikan untuk pengobatan pasien yang resistan terhadap 3TC karena tingginya tingkat resistansi entekavir pada pasien tersebut. Entekavir dengan dosis 1 mg/hari selama 96 minggu memberikan manfaat klinis lanjutan pada pasien HBK yang resistan terhadap lamivudin dengan HBeAg-positif (De Clercq *et al.*, 2010).

E. Telbivudin

Telbivudin diberikan secara oral sekali sehari sebagai tablet tunggal 600 mg. Bentuk aktif LdT-TP menghambat sintesis untai DNA dan bertindak sebagai terminator rantai. Telbivudin 5'-trifosfat menghambat DNA VHB polimerase (*reverse transcriptase*) dengan bersaing dengan substrat alami, timidin 5'-trifosfat. Penggabungan telbivudin 5'-trifosfat ke dalam DNA virus juga menyebabkan penghentian sintesis rantai DNA, sehingga menghasilkan penghambatan replikasi VHB (De Clercq *et al.*, 2010).

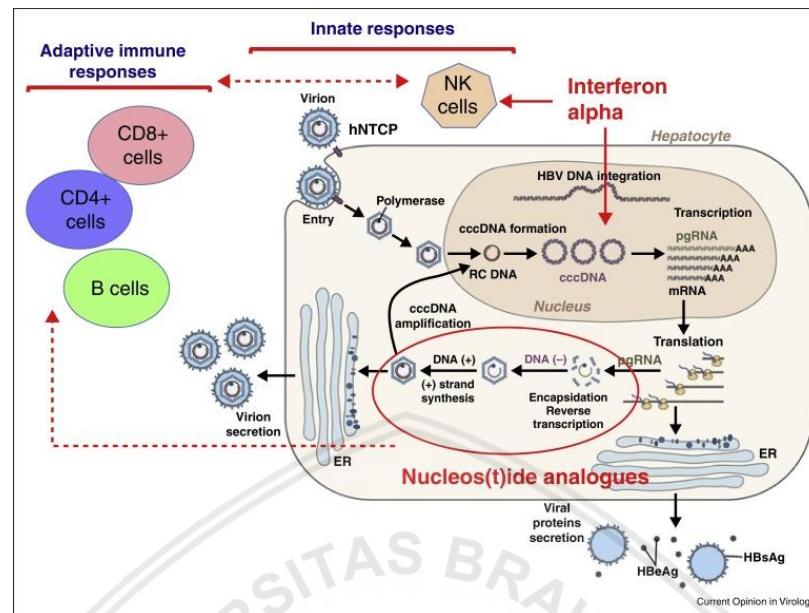
Telbivudin (LdT) 600 mg per hari terbukti dapat menekan DNA VHB lebih kuat daripada lamivudin dan adefovir. Pemberian telbivudin hingga tahun 4 pada pasien tanpa resistansi > 2 tahun, DNA VHB tidak terdeteksi 76% pada HBeAg positif dan 86% pasien HBeAg negatif. Risiko 2 tahun resistansi telbivudin adalah

25,1% pada pasien HBeAg-positif dan 10,8% pada pasien HBeAg-negatif, yang lebih rendah daripada lamivudin (Sarin *et al.*, 2016).

Sebuah percobaan eskalasi dosis harian LdT antara 25 dan 800 mg / hari selama 4 minggu, menunjukkan bahwa LdT menginduksi penekanan kadar DNA VHB serum dan penurunan *viral load* yang hampir maksimal pada dosis 400-800 mg/hari. Diantara pasien hepatitis B kronis dengan HBeAg-positif, kadar serokonversi HBeAg, respon virologi, dan respon HBeAg secara signifikan lebih tinggi pada pasien yang diobati dengan LdT daripada pasien yang diobati dengan LAM (Zhao *et al.*, 2010).

2.1.5.2 Imunomodulator

Obat yang termasuk kedalam imunomodulator antara lain: interferon konvensional (IFN), interferon pegilasi (Peg-IFN), dan thymosin a1. Imunomodulator bekerja dengan mekanisme meningkatkan kekebalan *host* sebagai pertahanan terhadap VHB sekaligus bekerja sebagai antivirus sederhana (Sarin *et al.*, 2016). Kelebihan penggunaan imunomodulator dibandingkan dengan analog nukleutida adalah tidak timbulnya resistansi serta dapat menurunkan kadar HBeAg dan HBsAg yang tinggi dengan cepat. Namun terdapat beberapa kekurangan dari pemberian imunomodulator, seperti harganya yang tinggi, pemberian secara injeksi dapat menimbulkan efek samping, memerlukan bantuan tenaga medis dalam pemberian, dan tidak semua pasien memberikan respon yang baik terhadap terapi imunomodulator (WHO, 2015). Adapun perbedaan mekanisme kerja antara interferon dengan analog nukleutida seperti pada gambar 2.2.



Gambar 2.2 Mekanisme kerja Interferon (Zoulim et al., 2016)

A. Interferon

Interferon merupakan protein yang dihasilkan oleh tubuh dan bersifat sebagai imunomodulator. Mekanisme kerja interferon adalah menghambat berbagai tahap replikasi virus meliputi saat virus masuk dalam sel tubuh, *uncoating*, sintesis mRNA, dan sintesis protein. Terapi dengan interferon hanya diberikan dalam jangka maksimal 1 tahun. Terapi dengan interferon selama 1 tahun secara umum lebih baik dalam hal serokonversi HBeAg dan HBsAg daripada terapi analog nukleotida yang diberikan pada durasi yang sama (Kemenkes, 2015). Pada pasien yang positif HBeAg dengan ALT yang lebih besar 3x dari BANN, respon angka keberhasilan 6-12 bulan setelah akhir terapi interferon adalah sekitar 30-40% dibandingkan 10-20% pada kontrol. Terdapat bukti baru bahwa pengobatan selama 12 bulan dapat memperbaiki angka serokonversi HBeAg.

Pada penelitian jangka panjang ditemukan bahwa serokonversi HBeAg, baik yang diinduksi oleh terapi interferon atau secara spontan, bermanfaat untuk

kelangsungan hidup, kejadian gagal hati, dan mencegah karsinoma hepatoseluler. Pengobatan interferon biasanya berhubungan dengan efek samping seperti *flu-like symptoms*, neutropenia, dan trombositopenia, yang biasanya masih dapat ditoleransi, namun terkadang perlu dilakukan modifikasi dosis. Terapi interferon dapat menginduksi *hepatitis flare* yang menyebabkan dekompensasi pada pasien dengan sirosis dan dapat berbahaya bagi pasien dengan dekompensasi hati. Lama terapi interferon 4-6 bulan (PPHI, 2006).

B. Peg IFN α

Pegylated interferon α adalah interferon yang dipegilasi. Sama seperti interferon, *pegylated interferon α* memiliki mekanisme kerja ganda yaitu sebagai imunomodulator dan antivirus. Sebagai imunomodulator, pegylated interferon akan mengaktifasi makrofag, sel *natural killer* (NK), dan limfosit T sitotoksik serta memodulasi pembentukan antibodi yang akan meningkatkan respon imun *host* untuk melawan virus hepatitis B. Sedangkan aktivitas antivirus dilakukan dengan menghambat replikasi virus hepatitis B secara langsung melalui aktivasi *endoribonuclease*, peningkatan protein kinase, dan induksi *2',5'-oligodenylate synthetase* (PPHI, 2006).

Pegylated ditambahkan dalam formula obat untuk membuat interferon bertahan lebih lama di dalam tubuh. Manfaat lainnya meliputi penurunan toksisitas, meningkatkan stabilitas obat, perlindungan terhadap proteolisis, dan memperbaiki daya larut. Pemberian Peg-IFN sekali permingu juga membantu meningkatkan kepatuhan pasien dan memberikan kenyamanan bagi pasien. Terdapat beberapa tipe Peg-IFN, namun yang sering digunakan adalah Peg-IFN α 2a dan Peg-IFN α 2b. Perbedaan antara Peg-IFN α 2a dan Peg-IFN α 2b selain

strukturnya adalah waktu paruh absorpsi, waktu paruh eliminasi, dan waktu konsentrasi maksimal ditemukan lebih lama pada Peg-IFN α 2b (Kemenkes, 2015). Dosis yang dianjurkan untuk hepatitis B kronis dengan HBeAg-positif dan negatif adalah 180 mcg sekali seminggu selama 48 minggu, disuntikkan secara subkutan (PPHI, 2006).

2.2. Fibrosis

2.2.1 Definisi

Fibrosis hati adalah akumulasi interstisial atau jaringan parut matriks ekstraselular (MES) setelah jejas hati akut atau kronis (Grigorescu, 2010; Kwang *et al.*, 2010). Terbentuknya jaringan parut terjadi secara dinamis yang dipicu oleh peradangan kronis. Pembentukan jaringan parut merupakan respon penyembuhan normal tubuh terhadap jejas, namun dalam fibrosis hepar respon penyembuhan ini justru semakin memperburuk keadaan hepar. Jejas yang menyebabkan fibrosis hepar merupakan jejas kronis akibat berbagai macam faktor (Higleyman and Franciscus, 2014).

2.2.2 Etiologi dan Faktor Risiko

Fibrosis 68% disebabkan oleh hepatitis C kronis, 13% karena hepatitis B kronis, 3% karena delta hepatitis, 11% non alkoholik steatohepatitis, 2% *primary biliary cirrhosis*, dan 3% hepatitis autoimun. Peningkatan ALT (> 43 U/L) yang digunakan sebagai penanda kerusakan hepar, 8,7% terjadi pada individu dengan konsumsi alkohol berlebihan, virus hepatitis, kelebihan zat besi, *overweight*, atau mengalami gangguan metabolisme glukosa (Altaminaro *et al.*, 2017). Pasien

yang mengalami koinfeksi hepatitis B kronis dengan HIV, HCV, dan HDV serta penggunaan alkohol dapat meningkatkan progresivitas penyakit dan risiko berkembang menjadi karsinoma sel hatar (WHO, 2015).

Risiko perkembangan HCC akan lebih tinggi pada pasien dengan satu atau lebih faktor yang berhubungan dengan *host* (sirosis, nekroinflamasi hati kronis, dan usia lanjut). Usia, jenis kelamin laki-laki, ras Afrika, penyalahgunaan alkohol, koinfeksi kronis dengan virus hepatitis lain atau virus *human immunodeficiency* (HIV), diabetes atau sindrom metabolik, merokok aktif, riwayat keluarga positif dan/atau untuk sifat VHB (kadar DNA VHB tinggi dan/atau HBsAg tinggi, VHB genotipe C > B, mutasi spesifik), faktor tersebut dapat mempengaruhi perkembangan HCC menjadi sirosis pada pasien HBK yang tak terobati dengan baik (EASL, 2017).

2.2.3 Patogenesis

Pada penyakit hati yang diinduksi alkohol, alkohol mengubah populasi bakteri usus dan menghambat motilitas usus, menghasilkan pertumbuhan berlebih dari flora Gram-negatif. Lipopolisakarida meningkat dalam darah portal dan mengaktifkan sel-sel Kupffer melalui CD14/*Toll-like receptor-4 complex* untuk menghasilkan ROS melalui NADPH oksidase. Oksidan mengaktifkan sel Kupffer NF- κ B, menyebabkan peningkatan produksi TNF- α . TNF- α menginduksi infiltrasi neutrofil dan menstimulasi produksi oksidan mitokondria dalam hepatosit, yang peka untuk menjalani apoptosis. Asetaldehida, produk metabolisme alkohol utama, dan ROS mengaktivasi HSC dan menstimulasi sinyal inflamasi dan fibrogenik. Patogenesis fibrosis hati yang diinduksi HCV kurang dipahami karena kurangnya model tikus infeksi persisten HCV. HCV lolos

dari pengawasan respons imun yang diarahkan oleh HLA-II dan menginfeksi hepatosit, menyebabkan stres oksidatif dan mendorong rekrutmen sel-sel inflamasi. Kedua faktor tersebut menyebabkan aktivasi HSC dan deposisi kolagen. Selain itu, beberapa protein HCV secara langsung merangsang aksi inflamasi dan fibrogenik dari HSC. Pada gangguan kolestatik kronis seperti PBC, limfosit T dan sitokin memediasi kerusakan saluran empedu persisten. Sel-sel bilier mengeluarkan mediator fibrogenik yang mengaktifkan myofibroblast portal tetangga untuk mengeluarkan ECM. Akhirnya, HSC perisinusoidal menjadi aktif, dan pita fibrotik berkembang. Obesitas, diabetes mellitus tipe 2, dan dislipidemia adalah kondisi terkait fibrosis yang paling umum. Hiperglikemia dan resistansi insulin menyebabkan peningkatan kadar serum asam lemak bebas, menghasilkan steatosis hati. Pada serangan kedua, stres oksidatif dan sitokin proinflamasi meningkatkan apoptosis hepatosit dan perekutan sel-sel inflamasi yang mengarah ke fibrosis progresif (Bataller and Brenner, 2005).

Fibrosis hepar merupakan hasil dari proses yang dinamik sebagai akibat dari tidak seimbangnya sintesis dan degradasi *Extracellular Matrix* (ECM). Fibrosis hepar diawali dengan paparan jejas yang dapat menyebabkan rusak atau apoptosit dari hepatosit. Kerusakan dari hepatosit menyebabkan pelepasan sitokin proinflamatori *Transforming Growth Factor β1* (TGF-β1), *Tumor Necrosis Factor α* (TNF-α), *Reactive Oxygen Species* (ROS), *Platelet-Derived Growth Factor* (PDGF) serta aktivasi sel Kupffer melalui *Toll-Like Receptor 4* (TLR4). Sitokinsitokin tersebut menyebabkan *aktivasi Hepatic Stellate Cell* (HSC) yang normalnya berfungsi sebagai deposit vitamin A dalam hepar berdiferensiasi menjadi myofibroblas yang memproduksi protein matriks (Xu, 2012).

HSC yang teraktivasi memproduksi glikoprotein, glikans, dan kolagen. Selama perkembangan terjadinya fibrosis, *Extracellular Matrix* (ECM) dipenuhi oleh protein-protein tersebut dengan kolagen tipe 1 sebagai volume terbanyak. Selain protein ECM, HSC juga memproduksi *Matrix Metalloproteinase* (MMP) yang berfungsi untuk mendegenerasi tumpukan kolagen di ECM sehingga pada posisi ini fibrosis hepar memiliki potensi reversibel. Produksi MMP akan meningkat bila sumber jejas dihilangkan sehingga stress oksidatif menurun. Namun apabila sumber jejas dibiarkan terus-menerus dan semakin banyak hepatosit yang mati, HSC akan memproduksi *Tissue-Inhibitor Matrix Metalloproteinase* (TIMP) yang bekerja dengan menghambat MMP dan mempertahankan jaringan ikat kolagen di ECM (Lingwal, 2015). Jaringan ikat kolagen di ECM berfungsi mempertahankan arsitektur hepar disaat banyaknya sel hepar yang mati. Proses ini menyebabkan jaringan parenkim hepar akan digantikan oleh jaringan ikat, dimana prosesnya akan berjalan perlahan, dan dapat menuju sirosis hepar (Lee, 2011).

2.2.4 Manifestasi Klinis

Fibrosis hepar merupakan penyakit kronis yang gejalanya sangat jarang disadari oleh pasien kecuali sudah dalam kondisi yang berat. Fibrosis ringan sebagian besar bersifat asimptomatis sehingga pasien tidak menyadari bahaya yang akan datang. Pengaruh fibrosis pada arsitektur hepar serta distorsi vena porta merupakan penyebab utama morbiditas dan mortalitas pasien. Gejala dapat timbul dari kelainan yang menyebabkan fibrosis atau, setelah fibrosis berkembang menjadi sirosis, atau dari komplikasi hipertensi portal. Gejala-gejala yang terjadi termasuk penyakit kuning, pendarahan varises, asites, edema kaki,

kehilangan nafsu makan, penurunan berat badan, dan ensefalopati portosystemic. Menurut sebuah penelitian, diperkirakan 6 hingga 7 persen populasi dunia memiliki fibrosis hati dan tidak mengetahuinya karena mereka tidak memiliki gejala (Biggers, 2018).

Ada beberapa jenis fibrosis hati pada tingkat histologis, dan dua jenis utama sel hati yang terlibat dalam fibrogenesis. Tipe pertama, ditemukan dalam ruang Disse di sekitar sinusoid, yaitu sel stellate hati, bertanggung jawab pada fibrosis perisinusoidal setelah transformasi myofibroblastik. Sel fibrogenik kedua adalah portal myofibroblast, penyebab fibrosis portal. Sehingga terdapat dua jenis utama fibrosis hati: fibrosis perisinusoidal dan fibrosis portoseptal. Fibrosis portoseptal secara kuantitatif lebih banyak memicu komplikasi klinis seperti hipertensi portal. Fibrosis perisinusoidal juga dapat menyebabkan konsekuensi klinis seperti disfungsi hati dan hipertensi portal (Cales *et al.*, 2009).

2.3 Metode Pengukuran Derajat Fibrosis

2.3.1 Uji Invasif (Biopsi Hati)

Pengukuran derajat fibrosis secara invasif dan menjadi *gold standard* fibrosis adalah dengan biopsi hati. Biopsi hati digunakan untuk memastikan derajat nekroinflamasi dan fibrosis yang selanjutnya digunakan dalam pertimbangan pemberian terapi. Biopsi hati direkomendasikan untuk menentukan tahap fibrosis dan/atau tingkat aktivitas pada pasien dengan *viral load* yang tinggi dan nilai ALT yang normal atau meningkat secara minimal tanpa bukti klinis sirosis (Sarin *et al.*, 2016). Terdapat keterbatasan pada penggunaan biopsi seperti kesalahan pengambilan sampel, subjektivitas pelaporan, biaya yang besar, risiko pendarahan dan pneumothorax, ketidaknyamanan pasien, serta

membutuhkan keahlian khusus dalam pengujinya. Penampakan patologis hepar pada HBK dipengaruhi oleh keparahan penyakit, respon imun tubuh/*Host*, dan tingkat replikasi virus (WHO, 2015).

2.3.2 Uji Non Invasif

2.3.2.1 APRI

Aspartate aminotransferase (AST)-to-platelet ratio index (APRI) merupakan penilaian sederhana untuk memperkirakan fibrosis hepar dengan menggunakan data nilai AST, ULN, dan platelet. ULN atau *upper limit of normal* yang digunakan adalah 34 U/L untuk wanita dan 36 U/L untuk pria. Perhitungan nilai APRI sebagai berikut:

$$\text{APRI} = \frac{\frac{\text{AST}}{\text{ULN}}}{\text{platelet } (10^9 / \text{L})} \times 100 \quad (\text{WHO, 2015})$$

Apabila skor APRI $\geq 1,5$ mengindikasikan terjadinya fibrosis yang signifikan. Sedangkan skor APRI $\geq 2,0$ mengindikasikan sirosis (Sarin *et al.*, 2016). Sebuah meta-analisis dari 40 studi menemukan bahwa *cut off* APRI $\geq 0,7$ memiliki sensitivitas diperkirakan 77% dan spesifitas 72% untuk mendeteksi fibrosis hati yang signifikan ($\geq F2$ oleh Metavir). Skor batas minimal 1,0 memiliki estimasi sensitivitas 61-76% dan spesifitas 64-72% untuk deteksi fibrosis berat/sirosis ($F3$ ke $F4$ oleh Metavir). Untuk mendeteksi sirosis, skor *cut-off* minimal 2,0 lebih spesifik (91%) tetapi kurang sensitif (46%). Secara keseluruhan, APRI memiliki utilitas diagnostik yang baik untuk memprediksi fibrosis berat/sirosis atau risiko rendah fibrosis signifikan, tetapi tidak secara akurat membedakan fibrosis menengah dari fibrosis ringan atau parah (Lin *et al.*, 2011).

Viana *et al.* (2009), menguji keakuratan skor APRI dengan biopsi hati pada 400 pasien. Hasil yang diperoleh adalah kurva ROC menunjukkan kesesuaian antara dua metode ini yaitu 92% dan 88,5% pada *cut off* 1,05 (F3 dan F4), serta 87% dan 83%, pada *cut off* 0,75 (F2-F4) (Viana *et al.*, 2009).

2.3.2.2 FIB-4

FIB-4 merupakan penilaian sederhana untuk memperkirakan fibrosis hepar melalui perhitungan menggunakan nilai AST, ALT, kadar platelet, dan usia pasien. Perhitungan nilai FIB-4 dengan rumus berikut:

$$\text{FIB-4} = \frac{\text{usia(tahun)} \times \text{AST (IU/L)}}{\text{platelet } (10^9 /L) \times \sqrt{\text{ALT (IU/L)}}} \quad (\text{WHO, 2015})$$

Nilai ambang kurang dari 1,45 memiliki sensitivitas 74% dan nilai prediksi negatif 95% untuk pengecualian fibrosis lanjut (F3-F4). Nilai ambang batas > 3,25 memiliki nilai prediktif positif 82% untuk fibrosis lanjut dengan spesifikasiitas 98% dalam konfirmasi sirosis. Metode FIB-4 memberikan hasil yang baik untuk mengonfirmasi sirosis, tetapi nilai antara 1,45-3,25 tidak sepenuhnya membedakan fibrosis (Vallet *et al.*, 2007).

2.3.2.3 FibroTest (FibroSure)

FibroTest merupakan biomarker komersial yang digunakan hasil dari enam marker darah untuk memperkirakan fibrosis dan inflamasi hepar (WHO, 2015). Tes FibroSure atau FibroTest-ActiTest merupakan tes kombinasi dari Fibrotest dengan ActiTest. FibroTest menggunakan algoritma penilaian yang mencakup usia dan jenis kelamin pasien bersama dengan gabungan dari lima

penanda biokimia yang terkait dengan fibrosis hati: makroglobulin alfa-2, haptoglobin, GGT, apolipoprotein A1, dan total bilirubin. ActiTest menggunakan algoritma kedua yang menambahkan penanda langsung untuk aktivitas inflamasi (nilai ALT) ke lima parameter yang sama di FibroTest. FibroTest memperkirakan fibrosis hati dan ActiTest memperkirakan peradangan hati (tingkat aktivitas nekroinflamasi). Kontraindikasi atau perhatian dalam penggunaan metode ini meliputi adanya salah satu dari kondisi berikut: Penyakit Gilbert, hemolisik akut, peradangan hati akut, kolestasis ekstrahepatik, insufisiensi ginjal, pasca transplantasi, atau penggunaan obat yang dapat menyebabkan hiperbilirubinemia tidak terkonjugasi. Semua kondisi ini dapat menyebabkan prediksi kuantitatif yang tidak akurat (Pojnay et al., 2007).

2.3.2.4. FibroIndex

FibroIndex adalah metode penilaian sederhana yang terdiri dari tiga penanda biokimia yaitu AST, jumlah trombosit, dan gamma globulin. Rumus perhitungan menggunakan FibroIndex sebagai berikut:

$$\text{FibroIndex} = [1,738 - 0,064 \times \text{platelet } (10^4/\text{mm}^3)] + [0,005 \times \text{AST (IU/L)} + [0,463 \times \text{gamma globulin (g/dL)}]]$$

Dengan *cut off* $\leq 1,25$, sensitivitasnya adalah 40% dan spesifisitas 94% untuk fibrosis ringan (F0 atau F1 pada Metavir). *Cut off* $\geq 2,25$, sensitivitasnya adalah 36% dan spesifisitas 97% untuk fibrosis yang signifikan (F2 atau F3 pada Metavir). Pasien dengan fibrosis F4 tidak dimasukkan dalam penilaian ini. FibroIndex memiliki spesifisitas yang baik untuk fibrosis ringan atau signifikan,

tetapi memiliki sensitivitas rendah. Karena sensitivitas yang rendah ini, FibroIndex tidak cukup memadai untuk digunakan tunggal tetapi dapat berfungsi sebagai tambahan bersama dengan penanda fibrosis lainnya (Koda *et al.*, 2007).

2.3.2.5 Forns Index

Forns Index menggunakan parameter perhitungan dengan usia, nilai *gamma-glutamyltransferase* (GGT), kolesterol, dan jumlah trombosit. Rumus perhitungan menggunakan Forns Index sebagai berikut (Forns *et al.*, 2002):

$$\text{Forns Index} = [7,811 - 3,131 \times \ln \text{platelet } (10^9/\text{L})] + [0,781 \times \ln \text{GGT } (\text{IU/L})] + [3,467 \times \ln \text{usia}] - [0,014 \times \text{kolesterol } (\text{mg/dL})]$$

Cut off < 4,25 memiliki nilai prediksi negatif 96% untuk mengecualikan fibrosis yang signifikan (F2, F3, atau F4). Pada *cut off* > 6,9, nilai prediksi positif adalah 66% untuk fibrosis yang signifikan (F2, F3, atau F4). Metode ini bermanfaat dan memiliki nilai prediktif yang baik pada individu dengan risiko rendah untuk fibrosis yang signifikan, tetapi tidak dapat diandalkan untuk memprediksi fibrosis atau sirosis yang lebih lanjut (Haseltine *et al.*, 2015).

2.3.2.6 AAR (AST/ALT Ratio)

AAR telah digunakan secara luas sebagai prediktor sirosis pada etiologi penyakit hati yang berbeda. Dalam sebuah penelitian yang diterbitkan oleh Williams *et al.*, pada tahun 1988, di antara 100 pasien dengan VHB, rasio AST/ALT rata-rata adalah 0,59 pada mereka yang tidak ada riwayat sirosis dan 1,02 pada mereka yang masing-masing memiliki sirosis. Namun, kemampuan

AAR untuk mendiagnosis fibrosis yang signifikan (F2-F4) buruk pada kohort AS dari 319 pasien VHB (AUROC 0,56) (Parikh, 2017).

Dengan nilai *cut off* 0,65, penanda AAR menunjukkan hasil terbaik dengan sensitivitas 100%, spesifisitas 18,5%, AUC 0,467, PPV 10,1%, NPV 100%, rasio kemungkinan positif 1,22, dan rasio kemungkinan negatif 0. Berdasarkan tersebut dapat ditafsirkan bahwa AAR memiliki AUC yang rendah dan tidak memberikan informasi tambahan dalam diagnosis sirosis hati (Tenggara, 2011).

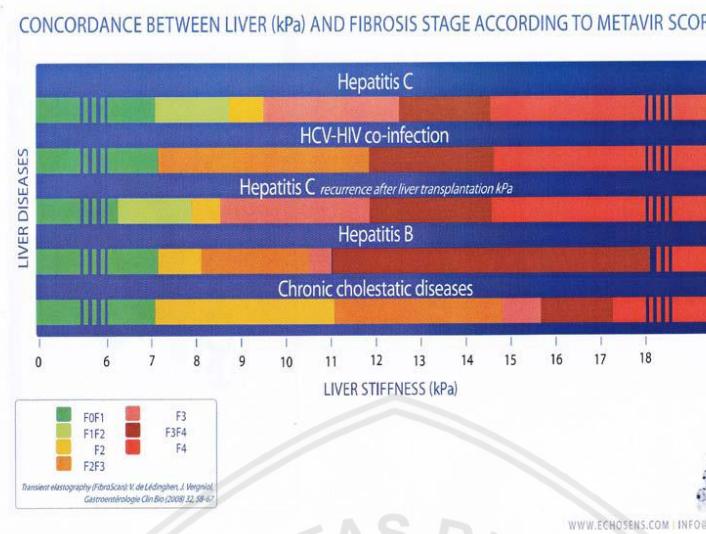
2.3.2.7 *Transient elestography (FibroScan)*

FibroScan merupakan teknik untuk mengukur kekakuan hepar yang menunjukkan kondisi fibrosis dan dipajang oleh gelombang sehingga terbaca oleh detektor (WHO, 2015). Elastografi transien sangat berguna dalam penilaian fibrosis hati pada pasien dengan kadar ALT dan bilirubin normal. Pada pasien hepatitis B, pengukuran kekakuan hati < 6 kPa umumnya tidak termasuk gangguan hepar yang signifikan. Sedangkan skor ≥ 8 kPa menunjukkan fibrosis yang signifikan ($F \geq 2$ dengan skor fibrosis METAVIR) dan apabila skor ≥ 11 kPa dapat diduga sirosis (Sarin *et al.*, 2016).

Marcellin dkk. (2009) meneliti akurasi fibroscan pada 173 pasien hepatitis B kronis, hasil penelitiannya menunjukkan adanya korelasi yang signifikan antara hasil *fibroscan* dengan hasil biopsi hati ($p < 0,001$), fibroscan dapat diandalkan untuk mendeteksi fibrosis dan sirosis pada pasien hepatitis B kronis dengan sensitivitas 70% dan spesifisitas 83% untuk $F \geq 2$ dan sensitivitas 93% serta spesifisitas 87% untuk $F = 4$.

Pada pengukuran kekakuan sel hati menggunakan FibroScan menunjukkan nilai normal berkisar antara 4,8 hingga 6,9 kPa. Nilai ini tidak dipengaruhi oleh usia, tetapi pada nilai yang lebih tinggi dilaporkan adanya steatosis atau komponen sindrom metabolik. Pada pasien HBK aktif, nilai *cut-off* dari kekakuan hati mulai dari 5,2 hingga 8,7 kPa dalam mendiagnosis signifikan fibrosis (\geq grade 2). Perkiraan sensitivitas berkisar antara 70% hingga 93%, dan perkiraan spesifitas berkisar dari 38% hingga 92%. Untuk sirosis hati (fibrosis derajat 4) tanpa komplikasi signifikan yang melibatkan hipertensi portal, nilai yang disarankan antara 10,3 hingga 13,4 kPa, dengan perkiraan sensitivitas berkisar dari 59% hingga 100% dan perkiraan spesifitas berkisar dari 79% hingga 94% (Yu and Lee, 2017).

Dalam meta-analisis 2015 dari 27 studi yang terdiri dari 4.386 pasien VHB, *Transient elastography* (TE) menunjukkan akurasi diagnostik yang tinggi untuk mendeteksi fibrosis hati. Untuk stadium fibrosis F \geq 2, F \geq 3, dan F = 4, sensitivitas masing-masing adalah 0,81, 0,82 dan 0,86; spesifitas masing-masing adalah 0,82, 0,87, dan 0,87; dan AUROC sebesar 0,88, 0,91, dan 0,93. Nilai *cut-off* untuk fibrosis yang signifikan (\geq F2) berkisar antara 5,8 hingga 8,8 kPa, untuk fibrosis \geq F3 dari 7,0 hingga 13,5 kPa, dan untuk sirosis (F4) dari 9,0 hingga 16,9 kPa. Beberapa penulis menyarankan nilai *cut-off* harus digabungkan dengan kadar ALT yang berfluktuasi dengan peradangan pada VHB, dan TE mungkin sangat bermanfaat bagi pasien HBeAg-negatif dengan LFT normal untuk mengukur kebutuhan biopsi selama terapi (Parikh, 2017).



Gambar 2.3 Klasifikasi hasil pengukuran FibroScan (Ledinghen dan Vergniol, 2008)

2.4 Monitoring Terapi

Pemantauan penanda infeksi secara virologis, serologis, dan klinis selama terapi dan setelah penghentian terapi sangat penting dalam mengevaluasi efektivitas terapi dan respon pasien. Pemantauan DNA VHB serum digunakan sebagai penanda virus terbaik dalam manajemen terapi infeksi kronis (Osiowy *et al.*, 2016). Pengukuran serologis berkala selama terapi diperlukan untuk menilai tanggapan primer yang memadai terhadap pengobatan, efek samping terkait pengobatan atau *hepatitis flare*, pencapaian dan pemeliharaan titik akhir pengobatan, serta munculnya resistansi antivirus (Andersson and Chung, 2009).

Beberapa marker yang digunakan sebagai ukuran respon terapi antivirus diantaranya: kadar aminotransferase serum, kadar DNA VHB serum, HBeAg atau anti-HBe, HBsAg atau anti-HBs, dan histologi hati. Pengukuran keberhasilan terapi dilihat dari: Respon biokimiawi (normalisasi serum ALT), respon virologi (penurunan DNA VHB serum atau hilangnya HBeAg dengan atau tanpa

pengembangan anti-HBe), respon histologis (perbaikan dalam indeks aktivitas histologi oleh setidaknya 2 poin tanpa memburuknya skor fibrosis dibandingkan dengan biopsi *pretreatment*), dan respon lengkap (respon biokimia dan virologi dengan hilangnya HBsAg). Studi terbaru mendukung penggunaan penekanan DNA VHB yang tahan lama sebagai ukuran utama keberhasilan terapi (Andersson and Chung, 2009).

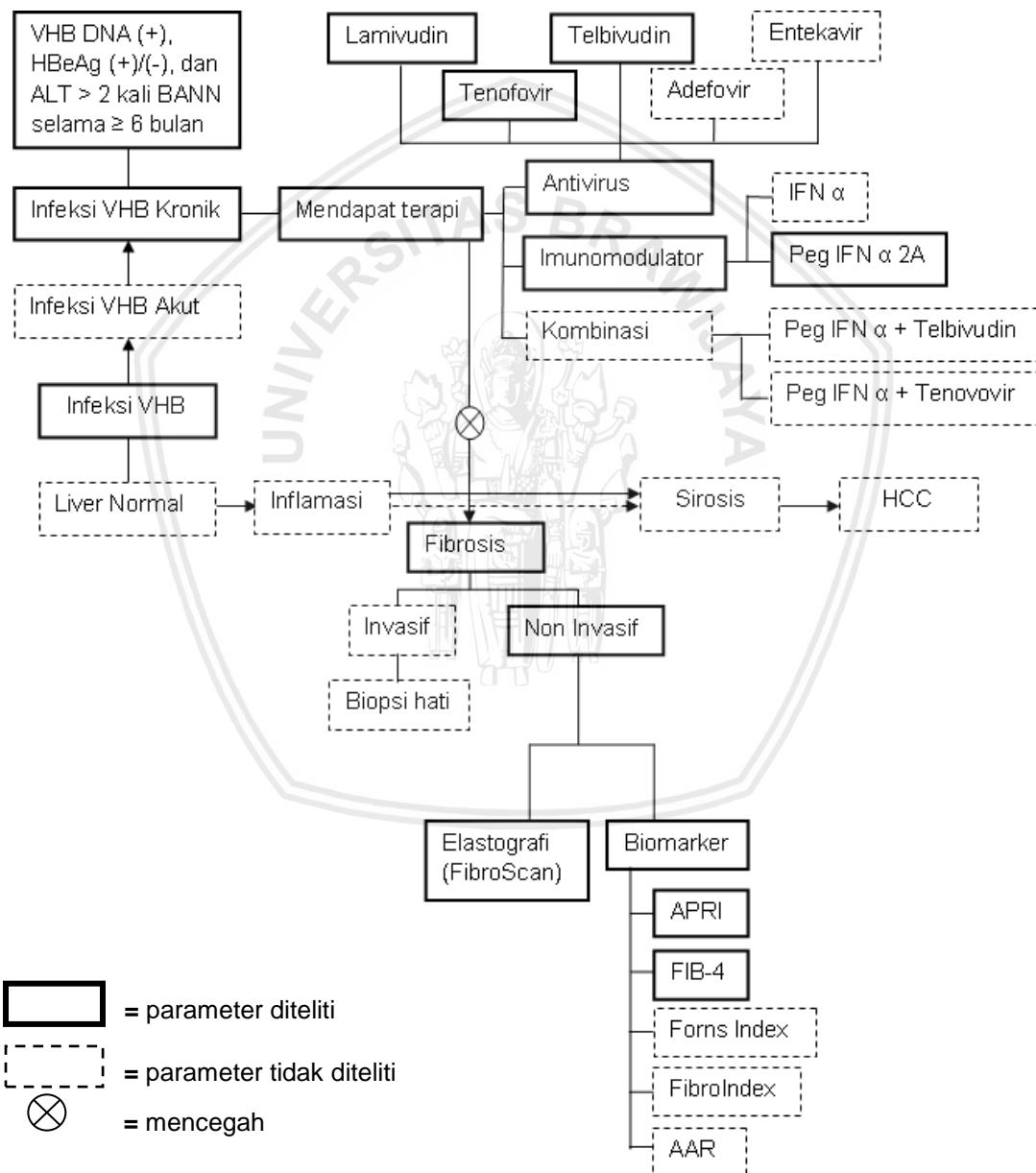
Efikasi dan keamanan terapi antivirus maupun imunomodulator harus dipantau secara teratur. Respon virologi pada 6 bulan terapi lamivudin atau telbivudin dan pada 12 bulan terapi adefovir dikaitkan dengan risiko timbulnya resistansi obat serta tanggapan virologi dan serologis dengan terapi jangka panjang. Kadar DNA VHB harus diukur pada bulan 3 dan 6 terapi, kemudian setiap 3-6 bulan jika pasien menggunakan lamivudin, adefovir, atau telbivudin. Pengukuran DNA VHB setiap 6 bulan pada pasien yang diobati dengan hambatan genetik yang tinggi terhadap resistansi, seperti entekavir atau tenofovir. ALT serum, HBeAg, dan anti-HBe pada pasien HBK dengan HBeAg positif harus dipantau setiap 3 bulan (Sarin *et al.*, 2016).

Pada pasien yang diterapi dengan Peg-IFN, pengukuran darah lengkap dan kadar ALT serum harus dipantau setiap bulan dan TSH harus dipantau setiap 3 bulan. Semua pasien harus dipantau keamanannya selama 12 bulan pengobatan. Pada pasien HBeAg-positif, antibodi HBeAg, anti-HBe, dan kadar DNA VHB serum harus diperiksa pada 6 dan 12 bulan pengobatan dan pada 6 dan 12 bulan *post treatment*. Pada pasien HBeAg-negatif, kadar DNA VHB serum harus diukur pada 6 dan 12 bulan pengobatan dan pada 6 dan 12 bulan pasca terapi, serta HBsAg harus diperiksa setiap 3 bulan (Sarin *et al.*, 2016).

BAB 3

KERANGKA KONSEP DAN HIPOTESIS PENELITIAN

3.1 Kerangka Konsep Penelitian



Gambar 3.1 Kerangka Konsep Penelitian

Virus Hepatitis B (VHB) menginfeksi manusia melalui cairan tubuh maupun darah dari orang yang terinfeksi. Setelah masuk ke dalam sel darah manusia, virus hepatitis akan mengalami inkubasi selama 60-90 hari. Pada masa infeksi akut ini timbul gejala yang tidak khas seperti lelah, lesu, penurunan nafsu makan, demam, nyeri abdomen sebelah kanan ataupun perubahan warna kencing seperti teh. Sebagian penderita hepatitis B akan sembuh sempurna dan mempunyai kekebalan seumur hidup, namun sebagian lagi gagal memperoleh kekebalan. Kegagalan tersebut akan menyebabkan terjadinya infeksi hepatitis B kronis.

Penyakit hepatitis kronis merupakan suatu penyakit nekroinflamasi hati yang berlanjut dan tanpa perbaikan paling sedikit selama 6 bulan, yang melibatkan proses destruksi yang progresif dan regenerasi dari parenkim hati. Pasien dinyatakan hepatitis B kronis jika hasil data laboratorium DNA VHB positif, HBeAg positif atau negatif, dan peningkatan ALT lebih dari 2 kali batas atas nilai normal (BANN) selama lebih dari sama dengan 6 bulan.

Setelah mengalami peradangan dan bengkak, hati akan mengalami perbaikan dengan membentuk jejas luka atau parut. Parut inilah yang disebut dengan fibrosis. Munculnya jaringan parut pada sel hati akan berakibat pada penurunan fungsi hati. Semakin berjalannya kerusakan maka akan semakin banyak jaringan parut yang terbentuk dan mulai menyatu, sehingga terjadi kondisi yang disebut sirosis. Pada sirosis, area hati yang rusak dapat menjadi permanen dan menjadi sikatriks. Darah tidak dapat mengalir dengan baik pada sel hati yang rusak sehingga hati mulai mencuat dan menjadi keras. Komplikasi akhir dari hepatitis kronis adalah terjadinya kanker hati atau disebut *hepatocellular carcinoma* (HCC).

Terapi diberikan pada penderita hepatitis B bertujuan untuk memperpanjang usia harapan hidup dan mencegah terjadinya fibrosis sehingga tidak sampai terjadi sirosis hepatis maupun hepatoma. Hepatitis B dapat diobati dengan imunomodulator seperti IFN α dan Peg IFN α 2a; Antivirus seperti lamivudin, tenofovir, telbivudin, entekavir, dan adefovir, serta terapi kombinasi, seperti Peg IFN α + telbivudin, dan Peg IFN α + tenofovir. Berdasarkan pada studi pendahuluan yang dilakukan, obat antivirus yang digunakan pada pasien HBK di RSUD Dr. Saiful Anwar Malang adalah lamivudin (Heplav[®]), tenofovir (Ricovir[®]), dan telbivudin (Sebivo[®]). Sedangkan imunomodulator yang digunakan adalah Peg IFN α 2A (Pegasys[®]). Pada penelitian ini akan dilakukan pengambilan data demografi penggunaan dan efektivitas obat-obat tersebut.

Pada hepatitis B kronis baik yang telah diberi terapi maupun tidak berpotensi mengalami fibrosis hati. Untuk mengetahui derajat kerusakan hati dilakukan tindakan invasif yaitu melalui pemeriksaan histopatologis atau disebut biopsi. Penggunaan biopsi untuk mengetahui progresivitas fibrosis hati relatif mahal, tidak nyaman, serta berisiko bias apabila pengambilan sampel tidak sesuai, sehingga disarankan agar dilakukan pengukuran non invasif. Pengukuran non invasif dilakukan dengan menggunakan elastografi/Fibroscan dan biomarker dari hepatitis. Pengujian biomarker menggunakan data laboratorium berupa kadar AST, ALT, dan trombosit darah. Dari data tersebut selanjutnya dihitung derajat fibrosis dengan metode APRI dan FIB-4.

Metode perhitungan dengan menggunakan APRI dan FIB-4 dipilih karena sensitivitas dan spesifisitas yang lebih baik dalam menentukan derajat fibrosis. APRI memiliki sensitivitas dan spesifisitas 84%. FIB-4 memiliki sensitivitas hingga 65% dan spesifisitas hingga 77% dalam menentukan fibrosis yang

signifikan. Selain itu perhitungan yang relatif sederhana dan data yang dibutuhkan dalam perhitungan tersedia di laboratorium dibandingkan dengan metode yang lain seperti *Forn's Index* dan *Fibro Index*. Disamping itu, Fibroscan dilakukan pula pada uji non invasif untuk mengetahui kekakuan sel hati dan sebagai pembanding pada pengukuran serologis.

3.2 Hipotesis

1. Tidak terdapat perbedaan derajat fibrosis hati menggunakan metode APRI ataupun FIB-4 dengan hasil FibroScan pada terapi hepatitis B kronis.
2. Terdapat perbedaan efektivitas terapi hepatitis B kronis terhadap penurunan derajat fibrosis hati.



BAB 4

METODE PENELITIAN

4.1 Rancangan Penelitian

Jenis penelitian yang dipilih adalah penelitian observasional retrospektif dengan teknik analisis kuantitatif dan kualitatif untuk mengetahui pengaruh pemberian obat antivirus maupun imunomodulator terhadap penurunan derajat fibrosis dan karakteristik pasien hepatitis B kronis (HBK). Pengambilan data dilakukan menggunakan data sekunder yakni rekam medis pasien. Informasi yang didapatkan dari rekam medis pasien berupa data laboratorium, hasil pengukuran Fibroscan, riwayat penyakit, kondisi klinis, dan riwayat terapi. Data rekam medis yang digunakan adalah rekam medis pasien HBK pada bulan Juni 2018 hingga Juni 2019.

4.2 Populasi dan Sampel

4.2.1 Populasi

Populasi yang digunakan dalam penelitian ini adalah pasien dengan diagnosis hepatitis B kronis dan/atau memiliki nilai HBsAg positif, HBV DNA positif, dan peningkatan AST maupun ALT > 2 kali BANN selama ≥ 6 bulan dengan pemberian terapi antivirus ataupun imunomodulator.

4.2.2 Sampel

Sampel diambil dengan teknik *purposive sampling* yaitu pengambilan sampel secara sengaja dengan persyaratan memenuhi kriteria yang ditentukan. Sampel diambil dari data rekam medis yang telah memenuhi kriteria inklusi penelitian.

a. Kriteria Responden

Kriteria inklusi:

1. Pasien yang didiagnosis Hepatitis B kronis tanpa koinfeksi dan telah diberi terapi antivirus ataupun imunomodulator selama ± 24 minggu.
2. Laki-laki dan perempuan berusia 21-70 tahun.
3. Pasien Hepatitis B kronis yang memiliki data laboratorium AST, ALT, dan trombosit pada bulan ke-0 dan ke-6, serta data FibroScan pada bulan ke-6.

Kriteria eksklusi:

1. Pasien dengan riwayat sirosis, koinfeksi HIV, HCV, HDV.
2. Pasien dengan gangguan imunitas (autoimun, DM) dan/atau mengonsumsi obat imunosupresan.
3. Pasien dengan gangguan trombosit (kadar trombosit < 150.000/mL).
4. Pasien riwayat transfusi darah (\leq 2 minggu transfusi yang mengandung trombosit).
5. Pasien yang mengalami *fatty liver*.

b. Besar Sampel

Besar sampel yang diambil ditentukan dengan menggunakan rumus Lemeshow untuk mengetahui jumlah sampel apabila jumlah populasi tidak diketahui. Perhitungan jumlah sampel yaitu sebagai berikut:

$$n = \frac{Z_{\alpha}^2 \times p(1-p)}{d^2}$$

Keterangan :

n = besar sampel

Z_{α} = derajat kepercayaan 95%, z = 1,96

p = proporsi variabel yang diteliti. Nilai p pada penelitian ini sebesar 0,071 dengan melihat proporsi populasi penderita Hepatitis B di Indonesia sebesar 7,1% (Kemenkes, 2018)

d = penyimpangan populasi yang diinginkan yaitu 10% atau 0,1 dengan derajat kepercayaan sebesar 90%

Maka perhitungan yang dilakukan sebagai berikut:

$$n = \frac{1,96^2 \times 0,071 (1 - 0,071)}{0,1^2}$$

$$n = 25,34 \sim 26$$

Sehingga jumlah minimal sampel yang diambil sebesar 26 orang dari jumlah populasi yang tersedia.

4.3 Variabel Penelitian

4.3.1 Variabel Bebas

Variabel bebas dalam penelitian ini yaitu nilai dari hasil pengukuran dengan metode FIB-4, APRI, dan FibroScan yang didapatkan dari rekam medis pasien.

4.3.2 Variabel Terikat

Variabel terikat pada penelitian ini yaitu terapi yang diterima oleh pasien berupa obat antivirus (telbivudin dan tenofovir) atau imunomodulator (Peg IFN α).

4.4 Lokasi dan Waktu Penelitian

Penelitian ini dilakukan melalui pengambilan data dari lembar rekam medis pasien Hepatitis B di Poli Penyakit Dalam RSUD Dr.Saiful Anwar Kota Malang. Pengambilan data sampel dilakukan pada bulan Juli 2019 di Rekam Medik RSUD Dr. Saiful Anwar (RSSA) Kota Malang.

4.5 Bahan dan Alat/ Instrumen Penelitian

4.5.1 Rekam Medis

Rekam medis merupakan suatu berkas data yang berisikan identitas pasien, segala tindakan yang dilakukan terhadap pasien dalam rangka pemberian pelayanan kesehatan. Rekam medis yang digunakan adalah rekam medis pasien Hepatitis B dari Poli Penyakit Dalam RSUD Dr. Saiful Anwar Malang. Data yang diperlukan dalam penelitian ini yaitu data hasil laboratorium

berupa nilai AST, ALT, dan trombosit serta data hasil pengukuran Fibroscan. Rekam medis yang digunakan dalam penelitian ini adalah rekam medis pada bulan Juni 2018 hingga Juni 2019.

4.5.2 Alat Pengolahan Data

Alat pengolahan data yang digunakan pada data yang diperoleh adalah dengan menggunakan software SPSS (*Statistical Program For Social Science*) versi 25.

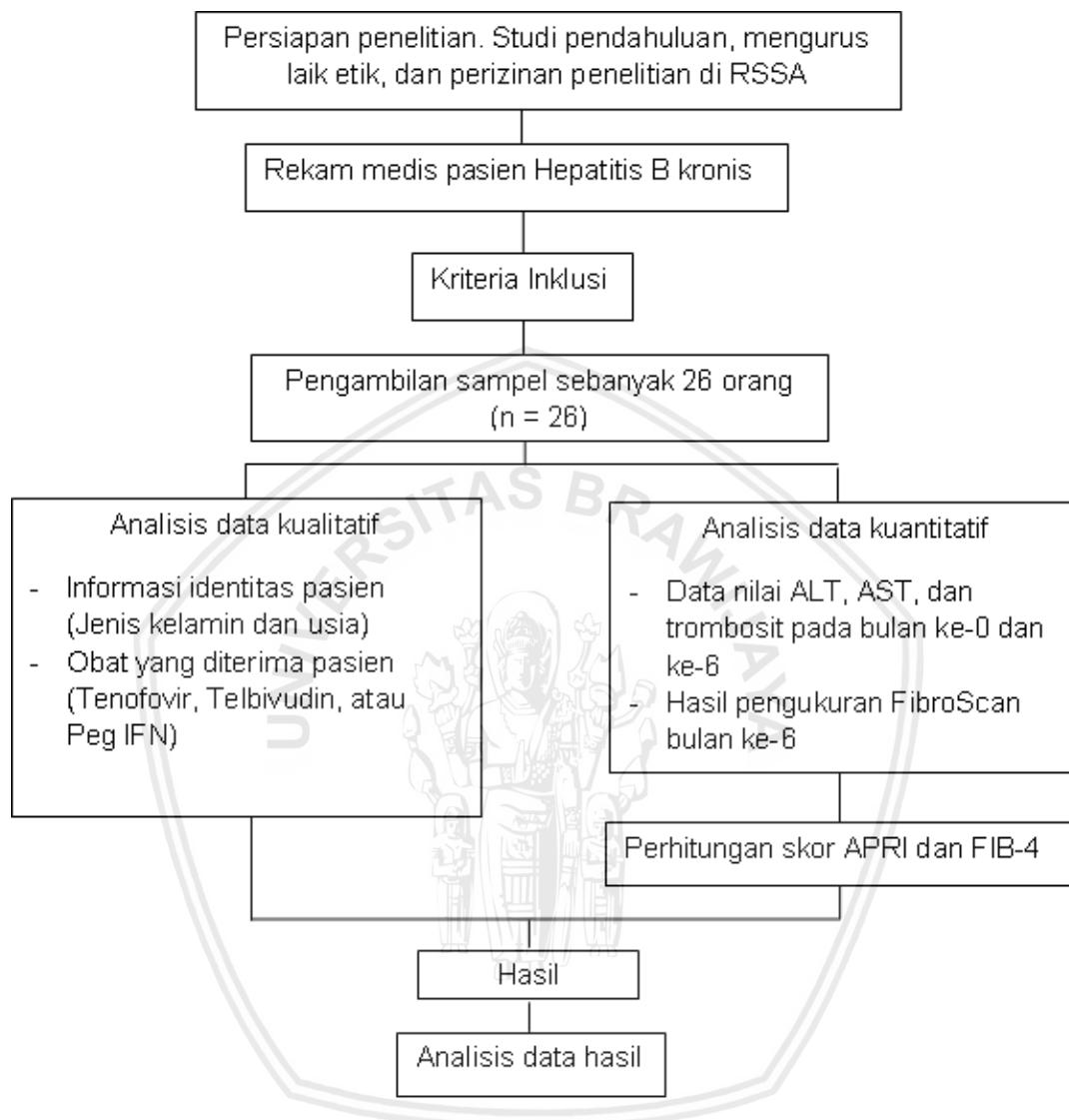
4.6 Definisi Operasional

No	Variabel	Definisi	Alat Ukur	Skala	Hasil ukur
1.	Pasien Hepatitis B Kronis (HBK)	Pasien merupakan individu yang didiagnosis menderita Hepatitis B dengan nilai HBV DNA (+), HbeAg (+)/(-), dan ALT >2 kali BAN selama \geq 6 bulan dan telah diberi terapi baik antivirus ataupun imunomodulator. Pasien dengan diagnosis HBK tanpa adanya koinfeksi seperti: koinfeksi HIV, HCV, TBC Pasien dengan gangguan imunitas: pasien HIV, DM, menerima obat-obatan imunosupresan	Rekam medis	Nominal	<ul style="list-style-type: none"> - Ada pasien - Tidak ada pasien
2.	Terapi HBK	Terapi yang diberikan pada penderita hepatitis B kronis (HBK) sama dengan terapi pada hepatitis B akut. Terapi pada hepatitis B kronis antara lain:	Rekam medis	Nominal	<ul style="list-style-type: none"> - Ada pasien - Tidak ada pasien

		a. telbivudin (Sebivo®) 600mg b. tenofovir (Ricovir®) 300mg c. Peg IFN α (Pegasys®) 180mcg			
3.	Bulan ke-0 dan ke-6	Bulan ke-0 merupakan bulan awal sebelum hari pertama minum obat. Bulan ke-6 merupakan 6 bulan pertama yang dihitung mulai hari pertama pemberian terapi. Dilakukan tes laboratorium berupa ambilan darah lengkap dan enzim hati sejak sebelum pemberian (bulan ke-0) hingga 6 bulan pemberian obat untuk mengetahui efektivitas terapi.	Rekam Medis	Nominal	- Ada data - Tidak ada data
4.	Obat-obatan Hepatotoksik	Obat-obatan dapat bersifat hepatotoksik apabila penggunaannya lebih dari dosis lazim, penggunaan obat untuk terapi penyakit kronis (terapi seumur hidup) ataupun obat-obatan dengan metabolisme > 60% di hepar.	Rekam Medis	Nominal	- Ada data - Tidak ada data
5.	Obat-obatan Hepatoprotektor	Hepatoprotektor adalah suatu senyawa obat yang dapat memberikan perlindungan pada hati dari kerusakan yang ditimbulkan oleh obat, senyawa kimia, dan virus.	Rekam Medis	Nominal	- Ada data - Tidak ada data
6.	Skor APRI	Aspartate aminotransferase (AST)-	Rekam Medis	Rasio	- Skoring APRI

		<p><i>to-platelet ratio index</i> (APRI) merupakan penilaian sederhana untuk memperkirakan fibrosis hepar dengan menggunakan data nilai AST dan platelet.</p> <p>Perhitungan nilai APRI sebagai berikut:</p> $APRI = \frac{\frac{AST}{ULN}}{\text{platelet } (10^9 /L)} \times 100$ <p>(WHO, 2015)</p>			
7.	Skor FIB-4	<p>FIB-4 merupakan penilaian sederhana untuk memperkirakan fibrosis hepar melalui perhitungan menggunakan nilai AST, ALT, kadar platelet, dan usia pasien. Perhitungan nilai FIB-4 dengan rumus berikut:</p> $\frac{\text{usia(tahun)} \times \text{AST (IU/L)}}{\text{platelet } (10^9 /L) \times \sqrt{\text{ALT (IU/L)}}}$	Rekam Medis	Rasio	- Skor FIB-4
8.	Fibroscan	<p>FibroScan merupakan teknik non invasif untuk mengukur kekakuan hepar yang menunjukkan kondisi fibrosis dan dipajang oleh gelombang sehingga terbaca oleh detektor.</p>	Rekam Medis	Rasio	- Skor fibroscan

4.7 Prosedur Penelitian dan Pengumpulan Data



Gambar 4.1 Kerangka Prosedur Penelitian

4.8 Analisis Data

Kegiatan analisis data dilakukan menggunakan *software* SPSS versi 25. Metode analisis data dilakukan dengan *One Way ANOVA* karena terdapat lebih dari 2 variabel yang diukur dan antarvariabel tidak berpasangan. Uji hipotesis dengan komparatif numerik antara variabel jenis pemberian terapi dengan selisih derajat fibrosis hati bulan ke-0 dan ke-6 pada skor APRI dan FIB-4. Analisis data yang perlu dilakukan pada data hasil penelitian ini adalah sebagai berikut:

4.8.1 Uji Normalitas

1. Pengukuran normalitas distribusi data dilakukan menggunakan metode analisis dengan parameter Shapiro Wilk karena jumlah sampel < 50 . Penerimaan sebaran data normal apabila nilai kemaknaan (p) $\geq 0,05$.
2. Apabila telah diperoleh sebaran normal (p) $\geq 0,05$ selanjutnya dilakukan pengujian parametrik dengan *One Way ANOVA* untuk melihat ada atau tidaknya perbedaan antarkelompok.
3. Apabila nilai $p < 0,05$ bermakna hipotesis nol ditolak dan hipotesis alternatif diterima sehingga perlu dilakukan analisis *Post-Hoc*. Hipotesis nol adalah hipotesis yang menunjukkan tidak ada perbedaan antarkelompok atau tidak ada hubungan antarvariabel. Hipotesis alternatif adalah hipotesis kebalikan dari hipotesis nol.
4. Analisis *Post-Hoc* dilakukan untuk mengetahui kelompok mana yang memiliki perbedaan rerata bermakna.

4.8.2 Uji Homogenitas

Uji Homogenitas digunakan untuk mengetahui apakah beberapa varian populasi adalah sama atau tidak. Uji ini dilakukan sebagai prasyarat dalam analisis ANOVA. Asumsi yang mendasari dalam analisis varian (ANOVA) adalah bahwa varian dari populasi adalah sama. Homogenitas varian kedua kelompok diuji dengan Levene's Test. Kedua sampel dinyatakan memiliki varian homogen bila uji Levene menunjukkan nilai $p > \alpha$ dan sebaliknya dinyatakan tidak homogen bila nilai $p \leq \alpha$. Kriteria pengujian, jika nilai signifikansi $> 0,05$ maka dapat dikatakan bahwa varian dari dua atau lebih kelompok data adalah sama.

4.8.3. Uji Post-Hoc

Uji Post-Hoc merupakan analisis lanjutan dari analisis varians bila Ho pada analisis varian ditolak. Uji Post-Hoc dipakai untuk menguji kelompok mana yang berbeda dengan cara melakukan perbandingan terhadap semua kelompok (*multiple comparation*). Uji statistik untuk *Post-Hoc Test* dikelompokan menjadi dua kelompok, yaitu jenis uji Post-Hoc bila semua kelompok memiliki varians yang sama (homogen) dan bila varians tidak homogen. Jenis uji Post-Hoc untuk varians homogen antara lain LSD, Scheffe, Duncan, sedangkan untuk varians tidak homogen adalah Thamhane dan Dunnet.

BAB 5

HASIL PENELITIAN DAN ANALISIS DATA

5.1 Karakteristik Data Pasien

Pada penelitian yang dilakukan hingga Juli 2019, diperoleh sampel hepatitis B kronis sebanyak 27 orang. Persentase jumlah sampel berdasarkan jenis kelamin adalah 81,5% laki-laki dan 18,5% perempuan. Sampel yang diperoleh selanjutnya dikategorikan berdasarkan usia, yakni usia 21-30 tahun, 31-40 tahun, 41-50 tahun, 51-60 tahun, dan 61-70 tahun. Apabila ditinjau dari segi usia, karakteristik pasien hepatitis B kronis didominasi oleh usia 51-60 tahun dengan rerata usia keseluruhan adalah 46,69 tahun. Adapun terapi yang diberikan untuk hepatitis B kronis terbanyak adalah telbivudin (Sebivo®) 600 mg, sementara itu pemberian terapi dengan Peg IFN α paling sedikit digunakan.

Kadar AST sampel berada pada rentang 5-441 U/L pada bulan ke-0 dan 13-194 U/L pada bulan ke-6. Rerata kadar AST sampel pada bulan ke-0 sebesar $80,81 \pm 122,06$ U/L dan $34,89 \pm 33,19$ U/L pada bulan ke-6. Kadar ALT sampel berada pada rentang 5-441 U/L pada bulan ke-0 dan 6-184 U/L pada bulan ke-6. Rerata kadar ALT dari 27 sampel adalah $102,14 \pm 121,82$ U/L pada bulan ke-0 dan $33,53 \pm 32,78$ U/L pada bulan ke-6. Kadar trombosit pada bulan ke-0 berada pada rentang $81-465 10^9/L$ dengan rerata kadar trombosit $227,59 \pm 111,71 10^9/L$, sementara pada bulan ke-6 kadar trombosit pada rentang $46-438 10^9/L$ dan

rerata kadar $212,11 \pm 100,99 \text{ } 10^9/\text{L}$. Apabila ditinjau dari derajat fibrosis hati hasil pengukuran fibroscan, didapatkan 63% pasien berada pada derajat F0-F1 dengan skor $5,45 \pm 1,02 \text{ kPa}$. Frekuensi terbanyak selanjutnya adalah sampel dengan skor $29,80 \pm 22,19 \text{ kPa}$ atau F4 sebanyak 6 pasien. Adapun pada derajat fibrosis hati F2 sebanyak 2 pasien dengan rerata skor $8 \pm 0,71 \text{ kPa}$ dan pada derajat fibrosis hati F3 juga sebanyak 2 pasien dengan rerata skor $10,05 \pm 0,21 \text{ kPa}$.



Tabel 5.1 Karakteristik Data Pasien

Kategori	n	%	Rerata	Simpangan Baku	Minimum	Maksimum
Jumlah Subyek	27	100				
Jenis Kelamin						
Laki-laki	22	81,5				
Perempuan	5	18,5				
Usia ^a			46,69	12,21	24	69
21-30 tahun	4	14,8	26,50	2,08	24	29
31-40 tahun	6	22,2	37,67	1,75	35	40
41-50 tahun	6	22,2	48,83	1,47	46	50
51-60 tahun	7	25,9	53,57	2,94	51	59
61-70 tahun	4	14,8	64,60	3,69	61	69
Nama Obat						
Tenofovir	8	29,6				
Telbivudin	17	63,0				
Peg IFN α	2	7,4				
Kadar AST ^b						
Bulan ke-0	27		80,81	122,06	15	570
Bulan ke-6	27		34,89	33,19	13	194
Kadar ALT ^b						
Bulanke- 0	27		102,14	121,82	5	441
Bulan ke-6	27		33,53	32,78	6	184
Kadar Trombosit ^c						
Bulan ke-0	27		227,59	111,71	81	465
Bulan ke-6	27		212,11	100,99	46	438
Derajat Fibrosis Hati ^d						
F0 -F1	17	63	5,45	1,02	3,8	6,8
F2	2	7,4	8,00	0,71	7,5	8,5
F3	2	7,4	10,05	0,21	9,9	10,2
F4	6	22,2	29,80	22,19	15,0	73,3

Keterangan: ^aUsia dalam satuan tahun; ^b Satuan kadar AST dan ALT dalam U/L; ^c kadar trombosit dalam $10^9/L$; ^dF0 -F1 ($\leq 7,2 \text{ kPa}$), F2 (7,3-9,5 kPa), (F3 9,6-12,2 kPa), F4 ($\geq 12,2 \text{ kPa}$)

5.1.1 Data Distribusi Penggunaan Obat

Terapi untuk hepatitis B kronis meliputi antivirus (Lamivudin, Telbivudin, Tenofovir, Adefovir, dan Entekavir) dan imunomodulator. Obat antivirus yang digunakan di RSUD Dr. Saiful Anwar saat ini yakni Sebivo® (Telbivudin 600 mg)

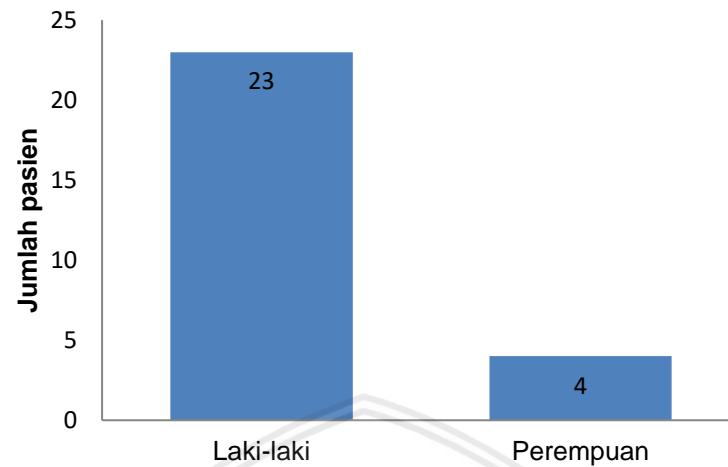
dan Ricovir® (Tenofovir 300 mg). Sementara imunomodulator yang digunakan adalah Pegasys® (Peg IFN α 2a 180 mcg). Sebaran penggunaan masing-masing obat tersebut adalah Telbivudin 63%, Tenofovir 30%, dan Peg IFN α 7%.

Tabel 5.2 Distribusi Penggunaan Obat pada Hepatitis B Kronis di RSUD Dr. Saiful Anwar Malang

Nama Obat	Dosis	Rute Pemberian	Jumlah Pasien	Persentase
Telbivudin (Sebivo®)	600 mg	Per oral	17	63,0%
Tenofovir (Ricovir®)	300 mg	Per oral	8	29,6 %
Peg IFN α 2a (Pegasys®)	180 mcg	Injeksi subkutan	2	7,4%
Total			27	100%

5.1.2 Data Distribusi Berdasarkan Jenis Kelamin Pasien

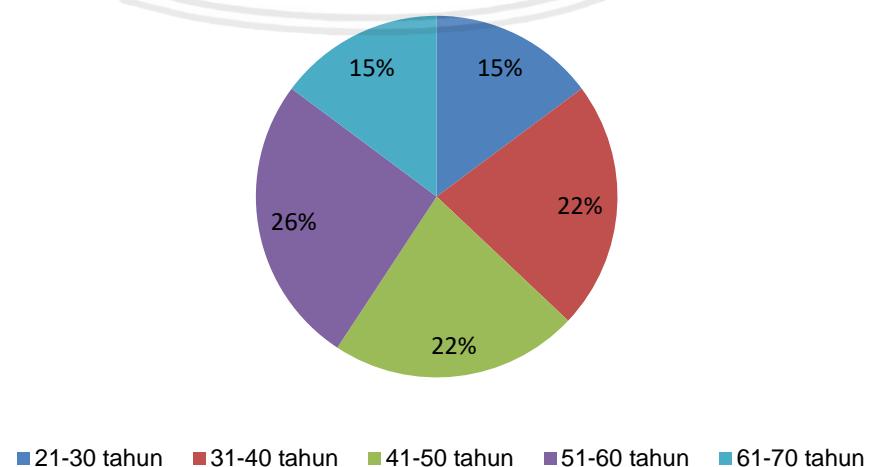
Pasien hepatitis B kronis (HBK) di RSUD Dr. Saiful Anwar didominasi oleh pasien laki-laki daripada pasien perempuan. Rasio pasien berdasarkan jenis kelamin yakni Laki-laki:perempuan (23:4). Rasio terjadinya gangguan hati kronis pada wanita lebih rendah dikarenakan adanya peran protektif estrogen terhadap fibrosis hati yaitu menghambat sel stelat (Guy and Peters, 2013).



Gambar 5.1 Distribusi Pasien HBK di RSUD Saiful Anwar Malang Berdasarkan Jenis Kelamin

5.1.3 Data Distribusi Pasien Berdasarkan Rentang Usia

Distribusi tertinggi berdasarkan usia adalah 26% untuk usia 51-60, selanjutnya usia 31-40 tahun dan 41-50 tahun masing-masing 22%. Sementara itu, usia 21-30 tahun dan 61-70 tahun adalah frekuensi terendah yaitu 15%.



Gambar 5.2 Distribusi Pasien HBK berdasarkan Rentang Usia

5.2 Derajat Fibrosis Hati pada Skor APRI, FIB-4, dan Fibroscan

Penentuan derajat fibrosis hati pada skor APRI dan FIB-4 dengan menggunakan *cut-off* yang diperoleh dalam penelitian ini. *Cut-off* APRI pada derajat F0-F1 sebesar $\leq 0,403$; F2 0,404–0,742; F3 0,743–0,947; dan F4 $> 0,947$. *Cut-off* FIB-4 pada derajat F0-F1 sebesar $\leq 1,523$; F2 1,524–2,378; F3 2,379–3,249; dan F4 $> 3,249$. Dari pengelompokan tersebut diperoleh F0-F1 pada skor APRI sebanyak 18 pasien; F2 4 pasien; F3 1 pasien; dan F4 4 pasien. Pengelompokan derajat fibrosis hati pada skor FIB-4 tersebut diperoleh F0-F1 sebanyak 17 pasien; F2 3 pasien; F3 4 pasien; dan F4 3 pasien. Sebanyak 12 pasien memiliki kesesuaian derajat pada ketiga metode berupa F0-F1 dan 2 pasien pada F4.

Tabel 5.3 Cut-off APRI dan FIB-4 pada Tiap Derajat Fibrosis Hati

Metode	Derajat	N	Cut-off
Fibrosis			
Hati			
APRI	F0-F1	17	$\leq 0,403$
	F2	2	0,404–0,742
	F3	2	0,743–0,947
	F4	6	$> 0,947$
FIB-4	F0-F1	17	$\leq 1,523$
	F2	2	1,524–2,378
	F3	2	2,379–3,249
	F4	6	$> 3,249$

Keterangan: n = jumlah pasien

Tabel 5.4 Derajat Fibrosis Hati Berdasarkan Skor APRI, FIB-4, dan Fibroscan

No.	Fibroscan		APRI		FIB-4	
	Derajat fibrosis	Skor	Derajat Fibrosis	Skor	Derajat Fibrosis	Skor
1.	F2	8,5	F0-F1	0,286	F0-F1	0,806
2.	F3	9,9	F0-F1	0,403	F0-F1	0,568
3.	F4	73,3	F4	1,102	F4	4,047
4.	F2	7,5	F0-F1	0,287	F0-F1	1,192
5.	F0-F1	6,2	F0-F1	0,180	F0-F1	0,719
6.	F4	23,8	F2	0,650	F3	3,175
7.	F0-F1	4,1	F0-F1	0,334	F0-F1	0,619
8.	F0-F1	4,4	F0-F1	0,228	F0-F1	0,604
9.	F0-F1	6,6	F2	0,493	F0-F1	1,408
10.	F4	17,1	F4	1,187	F3	3,227
11.	F4	32,0	F3	0,861	F3	2,470
12.	F0-F1	6,8	F0-F1	0,177	F0-F1	0,714
13.	F0-F1	6,3	F0-F1	0,399	F2	1,615
14.	F0-F1	3,8	F0-F1	0,345	F0-F1	1,222
15.	F0-F1	6,4	F0-F1	0,116	F0-F1	0,451
16.	F0-F1	5,1	F0-F1	0,265	F2	1,680
17.	F4	15,0	F4	1,263	F4	4,101
18.	F0-F1	6,3	F0-F1	0,401	F2	1,606
19.	F4	17,6	F2	0,627	F3	2,471
20.	F0-F1	6,7	F2	0,430	F0-F1	1,777
21.	F0-F1	6,2	F0-F1	0,342	F0-F1	1,513
22.	F3	10,2	F4	1,083	F4	6,945
23.	F0-F1	4,8	F0-F1	0,301	F0-F1	0,954
24.	F0-F1	4,5	F0-F1	0,392	F0-F1	1,124
25.	F0-F1	4,6	F0-F1	0,231	F0-F1	0,523
26.	F0-F1	5,1	F0-F1	0,167	F0-F1	0,272
27.	F0-F1	4,7	F0-F1	0,223	F0-F1	0,442

5.3 Korelasi Skor APRI, FIB-4, dan Fibroscan terhadap Derajat Fibrosis Hati

Uji korelasi dilakukan menggunakan *software* SPSS 25 dengan Uji Spearman. Variabel yang digunakan adalah derajat fibrosis dan skor dari tiap metode. Nilai $p < 0,001$ menunjukkan korelasi antara derajat fibrosis hati dengan skor APRI, FIB-4, dan fibroscan adalah bermakna. Nilai korelasi Spearman antara derajat fibrosis hati dengan skor APRI, FIB-4, dan Fibroscan sebesar 0,860, 0,836, dan 0,886 menunjukkan korelasi positif dengan kekuatan korelasi sangat kuat.

Tabel 5.5 Korelasi antara Skor APRI, FIB-4, dan Fibroscan terhadap Derajat Fibrosis Hati

	Skor Fibroscan	Skor APRI	Skor FIB-4
r	0,860	0,836	0,886
Derajat Fibrosis	$p < 0,001$	$< 0,001$	$< 0,001$
n	27	27	27

Keterangan: r = koefisien korelasi; p = nilai signifikansi; n = jumlah pasien

5.4 Efektivitas Obat terhadap Skor Fibrosis Hati

Uji normalitas data skor APRI dan FIB-4 bulan ke-0 dan ke-6 dengan Shapiro Wilk didapatkan berdistribusi normal dengan nilai $p > 0,05$. Namun skor APRI dan FIB-4 pada obat Peg IFN α tidak memunculkan hasil dikarenakan jumlah subjek hanya 2. Analisis data perbedaan skor APRI dan FIB-4 pada bulan ke-0 dan ke-6 dilakukan dengan menggunakan Uji T berpasangan. Dari analisis yang dilakukan, apabila diperoleh nilai $p < 0,05$ maka terdapat perbedaan rerata

yang signifikan pada skor bulan ke-0 dan ke-6. Perubahan skor fibrosis hati lebih signifikan pada pemberian telbivudin (p APRI = 0,023; p FIB-4 = 0,153). Rerata perubahan skor sebesar $0,229 \pm 0,376$ pada skor APRI dan $0,074 \pm 0,205$ pada skor FIB-4. Sementara rerata perubahan skor APRI dan FIB-4 pada pemberian tenofovir (Ricovir[®]) dan Peg IFN α (Pegasys[®]) adalah $0,246 \pm 0,402$; $0,067 \pm 0,093$ dan $-1,167 \pm 1,476$; $-0,635 \pm 0,956$. Dimana nilai negatif pada perubahan skor menunjukkan adanya peningkatan skor di bulan ke-6.

Tabel 5.6 Uji Normalitas Data Bulan Ke-0

Metode	Nama Obat	n	p	Interpretasi
APRI	Tenofovir	7	0,237	Normal
	Telbivudin	17	0,603	Normal
	Peg IFN α	2	-	
FIB-4	Tenofovir	7	0,747	Normal
	Telbivudin	17	0,080	Normal
	Peg IFN α	2	-	

Keterangan: n = jumlah pasien; p = nilai signifikansi ($p > 0,05$)

Tabel 5.7 Uji Normalitas Data Bulan Ke-6

Metode	Nama Obat	n	P	Interpretasi
APRI	Tenofovir	7	0,194	Normal
	Telbivudin	17	0,146	Normal
	Peg IFN α	2	-	
FIB-4	Tenofovir	7	0,321	Normal
	Telbivudin	17	0,202	Normal
	Peg IFN α	2	-	

Keterangan: n = jumlah pasien; p = nilai signifikansi ($p > 0,05$)

Tabel 5.8 Perubahan Skor APRI antara Bulan Ke-0 terhadap Bulan Ke-6

Nama Obat	n	Rerata perubahan \pm s.b	IK 95%	p
Tenofovir	7	0,246 \pm 0,402	-0,125–0,618	0,156
Telbivudin	17	0,229 \pm 0,376	0,035–0,422	0,023
Peg IFN α	2	-1,167 \pm 1,476*	-14,432 – -12,098	0,465

Keterangan: n = jumlah pasien; *rata-rata skor pada bulan ke-0 lebih rendah dari bulan ke-6; perubahan signifikan bila $p < 0,05$

Tabel 5.9 Perubahan Skor FIB-4 antara Bulan Ke-0 terhadap Bulan Ke-6

Nama Obat	n	Rerata perubahan \pm s.b	IK 95%	p
Tenofovir	7	0,067 \pm 0,093	-0,162–0,296	0,501
Telbivudin	17	0,074 \pm 0,205	-0,031–0,180	0,153
Peg IFN α	2	-0,635 \pm 0,956*	-9,320–7,961	0,520

Keterangan: n = jumlah pasien; *rata-rata skor pada bulan ke-0 lebih rendah dari bulan ke-6; perubahan signifikan bila $p < 0,05$

5.5 Efektivitas Obat terhadap Derajat Fibrosis Hati

Analisis efektivitas terapi antihepatitis terhadap derajat Fibrosis hati dilakukan dengan *One Way ANOVA*. Skor APRI dan FIB-4 pada bulan ke-0 dan ke-6 dikategorikan menjadi F0-F1, F2, F3, dan F4 berdasarkan *cut-off* yang diperoleh (Tabel 5.9). Selisih perbedaan derajat bulan ke-0 dan ke-6 kemudian dikomparasi dengan jenis obat yang digunakan.

Uji *One Way ANOVA* pada derajat fibrosis hati menggunakan skor APRI diperoleh nilai $p = 0,001$ yang menunjukkan paling tidak terdapat perbedaan selisih derajat fibrosis hati yang bermakna pada ketiga kelompok. Selanjutnya dilakukan uji Post-Hoc untuk mengetahui obat manakah yang terdapat perbedaan bermakna. Hasil uji Post-Hoc LSD adalah Peg IFN α vs Tenofovir $p = 0,009$; Peg IFN α vs Telbivudin $p < 0,001$; Tenofovir vs Telbivudin $p = 0,060$. Nilai signifikansi (p) $< 0,05$ menunjukkan adanya perbedaan bermakna pada kedua kelompok. Perubahan derajat fibrosis hati antara pemberian Peg IFN α dan antivirus (telbivudin dan tenofovir) didapatkan berbeda signifikan dibandingkan dengan perubahan derajat fibrosis hati pada pasien yang sama-sama memperoleh antivirus. Sementara derajat fibrosis hati berdasarkan skor FIB-4 diperoleh nilai $p = 0,275$ yang menunjukkan adanya perbedaan selisih derajat fibrosis hati yang signifikan pada ketiga jenis obat.

Tabel 5.10 Perubahan Derajat Fibrosis Hati pada Bulan Ke-6 Pemberian Terapi

Metode	Nama Obat	N	Rerata perubahan ± s.b	p
APRI	Tenofovir	7	$0,143 \pm 0,378$	0,001
	Telbivudin	17	$0,778 \pm 0,808$	
	Peg IFN α	2	$-1,500 \pm 0,707^*$	
FIB-4	Tenofovir	7	$-0,143 \pm 0,378^*$	0,275
	Telbivudin	17	$0,278 \pm 0,895$	
	Peg IFN α	2	$-0,500 \pm 0,707^*$	

Keterangan: n = jumlah pasien; *nilai negatif menunjukkan adanya perburukan derajat pada bulan ke-6

Tabel 5.11 Uji Post-Hoc LSD

	Perbedaan rerata	IK 95%		p
		Minimum	Maksimum	
Peg IFN α vs Tenofovir	-1,643	-2,836	-0,450	0,009
Peg IFN α vs Telbivudin	-2,278	-3,387	-1,169	< 0,001
Tenofovir vs Telbivudin	-0,635	-1,297	0,028	0,060



BAB 6

PEMBAHASAN

6.1 Pembahasan Hasil Penelitian

Pada penelitian yang dilakukan, diperoleh data demografi pasien berupa sebaran usia, jenis kelamin, dan terapi yang diberikan. Jumlah sampel diperoleh sebanyak 27 pasien. Pasien hepatitis B kronis (HBK) di RSUD Dr. Saiful Anwar Malang didominasi oleh pasien laki-laki. Rasio terjadinya gangguan hati kronis pada wanita lebih rendah dikarenakan adanya peran protektif estrogen terhadap fibrosis hati yaitu menghambat sel stelat (Guy and Peters, 2013). Frekuensi tertinggi pasien berdasarkan usia yakni sebesar 25,9% pada pasien dengan rentang usia 51-60 tahun. Sementara frekuensi terendah adalah pasien dalam rentang usia 21-30 tahun dan 61-70 tahun. Rentang usia tersebut hampir sama dengan data Kementerian Kesehatan tahun 2014 dimana prevalensi hepatitis tertinggi terdapat pada usia 45-54 tahun dan 65-74 tahun. Adapun menurut Khan *et al.* (2011), faktor utama penyebab hepatitis B adalah riwayat injeksi dan transfusi darah, penggunaan kembali jarum suntik, serta proses bedah yang tidak sesuai.

Jenis terapi yang digunakan pada pasien HBK sebagian besar adalah Telbivudin (Sebivo[®]) 600 mg dan Tenofovir (Ricovir[®]) 300 mg. Pemberian terapi antivirus pada hepatitis B kronis lebih diutamakan dikarenakan resistensi dan efek samping yang ditimbulkan lebih rendah dibandingkan dengan interferon (Kemenkes, 2015). Pemberian telbivudin pada pasien hepatitis B kronis lebih sering dikarenakan memiliki efek terhadap penurunan fungsi ginjal yang lebih

rendah dibandingkan dengan pemberian tenofovir. Sementara itu, frekuensi penggunaan paling rendah adalah obat golongan imunomodulator, yakni Peg IFN α (Pegasys[®]) 180 mcg. Terapi dengan imunomodulator jarang digunakan mengingat adanya efek samping yang ditimbulkan berupa *facial palsy* (BPOM, 2016).

Informasi lain yang diperoleh dari sampel adalah data laboratorium berupa kadar AST, ALT, trombosit, serta hasil pengukuran dari Fibroscan. Dari data yang diperoleh, terdapat beberapa data berada diluar kondisi rata-rata pasien. Faktor penyebab abnormalitas data yang terjadi antara lain: rendahnya kadar trombosit, terlalu rendah dan tingginya nilai AST, serta usia pasien yang memasuki geriatri. Pada hepatitis B kronis terjadinya trombositopenia berhubungan dengan PAIgG (*platelets-associated immunoglobulin G*) yang memicu destruksi trombosit oleh sistem retikulum endotel (Behnava *et al.*, 2006). Adapun trombositopenia yang disebabkan oleh toksisitas obat dapat terjadi dengan mekanisme: 1. Toksisitas terhadap sumsum tulang yang mengakibatkan penurunan produksi sel darah (sel darah merah, sel darah putih, dan trombosit); 2. Terjadi peningkatan destruksi trombosit normal baik dengan dimediasi oleh imun ataupun tidak (Arena *et al.*, 2015).

Peningkatan kadar AST serum disebabkan oleh menurunnya klirens AST pada perkembangan fibrosis hati. Selain itu, pada gangguan hati yang berlanjut, dapat terjadi pelepasan AST akibat adanya kerusakan pada mitokondria (Yen *et al.*, 2018). Penuaan menjadi faktor resiko pada fibrosis hati terutama pada kondisi hepatitis. Hal ini dikarenakan adanya korelasi antara penuaan dengan peningkatan stres oksidatif dan penurunan toleransi terhadap kerusakan oksidatif (Kim *et al.*, 2015).

6.1.1 Perbedaan Derajat Fibrosis Hati Berdasar Skor APRI, FIB-4, dan Fibroscan

Penggolongan skor APRI dan FIB-4 kedalam derajat fibrosis hati berdasarkan *cut-off* yang didapatkan 8 pasien memiliki derajat fibrosis hati yang berbeda dengan hasil fibroscan. *Cut-off* APRI pada derajat F0-F1 sebesar $\leq 0,403$; F2 $0,404\text{--}0,742$; F3 $0,743\text{--}0,947$; dan F4 $> 0,947$. *Cut-off* FIB-4 pada derajat F0-F1 sebesar $\leq 1,523$; F2 $1,524\text{--}2,378$; F3 $2,379\text{--}3,249$; dan F4 $> 3,249$. Sebanyak 12 pasien memiliki kesesuaian derajat pada ketiga metode berupa F0-F1 dan 2 pasien pada F4. Pada penelitian oleh Bonnard *et al.*, (2010), dengan jumlah sampel 59 didapatkan *cut-off* derajat fibrosis hati $\geq F2$ untuk APRI 1,00 dan FIB-4 0,8. Sensitifitas dan spesifisitas pada APRI adalah 55%; 50% dan FIB-4 74%; 80%. Sedangkan *cut-off* derajat fibrosis hati $\geq F4$ untuk APRI adalah 1,2 dan FIB-4 sebesar 1,05 dengan sensitifitas dan spesifisitas masing-masing 50%; 51% dan 92%; 70% (Bonnard, 2010).

Nilai *cut off* untuk mendiagnosis fibrosis hati yang signifikan yang diusulkan oleh WHO yakni APRI ($> 1,50$) dan FIB-4 ($> 3,25$) dengan spesifisitas (98-99%) dan sensitivitas (8-16) % pada pasien hepatitis B kronis HBeAg-negatif dengan ALT ≤ 2 ULN (WHO, 2015). Sementara itu pada penelitian oleh Li *et al.* (2017), *cut off* usulan WHO terlalu tinggi pada pasien hepatitis B kronis HBeAg-negatif dengan ALT ≤ 2 ULN. Sehingga diusulkan nilai batas optimal untuk mendiagnosis fibrosis hati signifikan dan sirosis adalah 0,46 dan 0,65 untuk APRI, dan 1,05 dan 1,29 untuk FIB-4 (Li *et al.*, 2017). Penelitian lainnya oleh Yilmaz *et al.* (2011), pada pasien dengan infeksi HBV kronis, skor APRI tidak dapat membantu membedakan subyek dengan skor Metavir F0 dari subyek

dengan skor Metavir minimal F1. Pada nilai cut-off optimal $> 0,44$, skor APRI menjadi prediktor yang buruk untuk fibrosis hati ($F \geq 1$), dengan sensitifitas dan spesifisitas sebesar 72,7% dan 62,4% (AUROC = 0,582). Menurutnya, APRI memberikan akurasi yang baik pada pengukuran fibrosis hati pada pasien hepatitis C kronis dan *Non Alcoholic Fatty Liver Disease* (NAFLD), namun tidak pada pasien hepatitis B Kronis (Yilmaz *et al.*, 2011).

6.1.2 Korelasi Skor APRI, FIB-4, dan Fibroscan terhadap Derajat Fibrosis

Uji korelasi skor APRI, FIB-4, dan Fibroscan terhadap derajat fibrosis hati dilakukan menggunakan uji Spearman dan diperoleh nilai $p < 0,001$ yang menunjukkan adanya kesesuaian. Korelasi bernilai positif dengan koefisien korelasi sebesar 0,836-0,886 yang berarti skor APRI, FIB-4, dan Fibroscan berbanding lurus dengan derajat fibrosis hati. Semakin tinggi skor maka semakin tinggi derajat fibrosis hati/semakin parah tingkat kerusakan hati. Hal serupa juga didapatkan oleh Wahyuni (2016), perbedaan rerata skor APRI, *King's score*, dan FIB-4 terhadap fibroscan menunjukkan kesesuaian dan berbanding lurus ($p < 0,001$). Pada 992 pasien hepatitis B kroni dan 1,284 paien hepatitis C kronis, diperoleh korelasi linier positif antara indeks fibrosis APRI dan FIB-4 terhadap derajat fibrosis METAVIR ($p < 0,0001$). Korelasi linier negatif terjadi antara kadar platelet dengan derajat fibrosis METAVIR ($p < 0,0001$) (Wang *et al.*, 2017). Menurut Ding *et al.* (2015), Fibroscan dan FIB-4 lebih baik dalam membedakan hepatitis B kronis dengan sirosis daripada AAR dan APRI. Sementara itu, nilai referensi APRI dan FIB-4 lebih baik dalam membedakan proses sirosis hati pada kondisi terkompensasi dan dekompensasi daripada AAR dan Fibroscan (Ding *et al.*, 2015).

6.1.3 Efektivitas Terapi Antihepatitis terhadap Derajat Fibrosis Hati pada Bulan ke-6

Pada pengujian efektivitas obat terhadap skor fibrosis hati yang dilakukan, terlihat perubahan tertinggi skor APRI maupun FIB-4 setelah 6 bulan terapi adalah pada pemberian Peg IFN α . Perubahan skor yang terjadi adalah sebesar $-1,167 \pm 1,476$ pada skor APRI dan $-0,635 \pm 0,956$ pada skor FIB-4, dimana perubahan nilai yang negatif menunjukkan adanya perburukan derajat fibrosis hati. Adapun selisih derajat fibrosis hati pada terapi Peg IFN α didapatkan penurunan derajat fibrosis hati sebesar 1,5. Hasil serupa juga ditemukan pada penelitian Zonneveld *et al* dengan 266 pasien HBK. Pada penelitian tersebut diperoleh 22% mengalami penurunan derajat fibrosis hati pada monoterapi Peg IFN dibandingkan dengan keberhasilan terapi kombinasi Peg IFN/Lamivudin (33%). Rerata kenaikan skor yang terjadi adalah sebesar 0,4 pada monoterapi Peg IFN dan sebesar 0,2 pada terapi kombinasi Peg IFN/Lamivudin (Zonneveld *et al.*, 2006).

Pada pasien hepatitis kronis dengan HbeAg positif, Peg IFN akan memberikan efek terbaik pada pasien genotip A dengan tingkat ALT $\geq 2x$ BANN atau dengan nilai HBV DNA yang rendah ($9 \log_{10}$ copies/mL) serta pada genotipe B dan C dengan tingkat ALT dan DNA HBV yang rendah (Santantonio and Fasano, 2014). Interferon α dan Peg IFN α merupakan obat imunomodulator yang efektif untuk penyakit hati kronis. Namun penggunaan interferon dapat memicu terjadinya *autoimmune thrombocytopenia* (AITP) dan memiliki efek samping trombositopenia ringan hingga berat. Efek tersebut yang dapat terjadi sejak 3 bulan penggunaan Peg IFN α (Li *et al.*, 2010). Peningkatan ALT pada

terapi Peg IFN disebabkan oleh adanya peran Peg IFN pada respon imun sehingga penurunan ALT terhambat. Ukuran molekul yang besar (40.000 dalton) sukar terhidrolisis menyebabkan lambatnya absorpsi dan eliminasi Peg IFN (Tseng *et al.*, 2014).

Pada penelitian ini, pemberian tenofovir (Ricovir[®]) pada 6 bulan awal terapi memberikan penurunan skor APRI tertinggi dengan rata-rata penurunan $0,246 \pm 0,402$ dibandingkan dengan pemberian tebivudin (Sebivo[®]) dan Peg IFN α (Pegasys[®]). Sedangkan pada pengukuran menggunakan skor FIB-4, rerata penurunan skor adalah $0,067 \pm 0,093$. Analisis terhadap derajat fibrosis hati pada bulan ke-6 diperoleh 2 pasien mengalami perbaikan derajat fibrosis hati dan 6 pasien tidak tampak adanya perubahan derajat fibrosis hati. Penelitian yang dilakukan oleh Yu and Heathcote, pemberian tenofovir selama 48 minggu pada 426 pasien hepatitis B baik dengan HbeAg positif maupun negatif, menunjukkan adanya normalisasi kadar ALT dan perbaikan histologis. Pada pasien HBeAg positif, tenofovir (TDF) memiliki keunggulan tertinggi dalam terapi hepatitis B kecuali pada penghapusan HbeAg. Untuk saat ini, tenofovir menjadi agen antivirus oral dengan efikasi terbaik untuk pasien HBeAg-positif dan HBeAg-negatif (Yu and Heathcote, 2011).

Terapi antihepatitis menggunakan telbivudin memberikan rerata perubahan skor pada bulan ke-0 dan bulan ke-6 sebesar $0,229 \pm 0,376$ dengan $p = 0,023$ pada perhitungan menggunakan skor APRI. Sementara perubahan rerata skor FIB-4 adalah $0,074 \pm 0,205$ ($p = 0,153$). Pada terapi telbivudin 600 mg, sebanyak $> 17,7\%$ responden mengalami perbaikan derajat fibrosis > 1 tingkat dan derajat fibrosis hati pada $< 5,9\%$ responden memburuk. Penggunaan telbivudin untuk terapi hepatitis B kronis lebih banyak digunakan daripada

pemberian tenofovir. Minimalnya potensi resistensi dan efek toksik embrionik, menjadi salah satu pertimbangan penggunaan telbivudin untuk hepatitis B kronis. Dalam uji klinis awal, pengobatan dengan telbivudin menyebabkan penurunan kadar DNA HBV serum yang lebih besar daripada lamivudin, dan resistensi terhadap telbivudin lebih jarang terjadi. Pemberian telbivudin selama 52 minggu pada pasien hepatitis B HbeAg positif memberikan respon histologis dan normalisasi kadar ALT lebih baik daripada pada pasien dengan HbeAg negatif. Perbaikan histologis terjadi pada 68% pasien dengan perbaikan skor fibrosis hati Ishak sebesar 0 hingga 3. Sementara kejadian peningkatan skor fibrosis hati Ishak menjadi lebih dari 3 dalam 52 minggu hanya sebesar 1% (Lai *et al.*, 2007).

6.2 Implikasi terhadap Bidang Kefarmasian

Penelitian ini diharapkan dapat membantu bidang kefarmasian dalam pemilihan terapi pada pasien hepatitis B kronis terutama pasien yang telah mengalami gangguan hati. Diharapkan pula dapat memberikan gambaran terkait metode yang dapat digunakan dalam monitoring efektivitas terapi terhadap derajat kerusakan sel hati, sehingga tujuan terapi hepatitis B kronis yakni memperpanjang harapan hidup dan menurunkan kemungkinan terjadinya sirosis hepatis atau hepatoma dapat diwujudkan.

6.3 Keterbatasan Penelitian

Keterbatasan pada penelitian ini adalah tidak didapatkannya data pengukuran Fibroscan pada bulan ke-0, sehingga tidak dapat dilakukan analisis perbedaan derajat bulan ke-0 dan ke-6 berdasarkan hasil pengukuran Fibroscan.

Riwayat terapi pasien berupa penggunaan obat hepatoprotektor dan hepatotoksik tidak tereksklusi dikarenakan sumber data hanya berasal dari data sekunder.



BAB 7

PENUTUP

7.1 Kesimpulan

1. Derajat fibrosis hati pada terapi hepatitis B kronis menggunakan skor APRI, FIB-4, serta Fibroscan terdapat perbedaan.
2. Terdapat perbedaan efektivitas terapi hepatitis B kronis dengan menggunakan antivirus maupun imunomodulator terhadap penurunan derajat fibrosis hati.

7.2 Saran

Berdasarkan penelitian yang telah dilakukan, saran yang diberikan untuk kelanjutan dari penelitian ini adalah:

1. Melakukan pengambilan sampel dalam jumlah lebih besar.
2. Menelusuri riwayat pengobatan subyek penelitian dengan lebih rinci untuk mengetahui faktor-faktor penghambat dan pemicu progresifitas fibrosis hati.
3. Melakukan biopsi hati untuk mengetahui kesesuaian derajat fibrosis hati.
4. Melakukan pengukuran Fibroscan pada bulan ke-0 dan bulan ke-6 untuk mengetahui progresivitas fibrosis hati.



DAFTAR PUSTAKA

- Almintaro B.A., Fragoso B.B., and Sanchez, N.M. Management Strategies for Liver Fibrosis. *Annals of Hepatology*, 2017, 16 (1): 48-56.
- Andersson K.L and Chung R.T. Monitoring During and After Antiviral Therapy for Hepatitis B. *Hepatology*, 2009, 49 (5): 166-173.
- Arena R., Cecinato P., Lisotti A., Buonfiglioli F., Calvanese C., Grande G., et al. Severe Immune Thrombocytopenia After Peg-Interferon-Alpha2a, Ribavirin and Telaprevir Treatment Completion: A Case Report and Systematic Review of Literature. *World J Hepatol*, 2015, 7 (12):1718–1722.
- Barbaro G., Zechini F., Pallicelli A.M., Francavilla R., Scotto G., Bacca D., et al. Long-Term Efficacy of Interferon Alpha-2b and Lamivudine in Combination Compared to Lamivudine Monotherapy in Patients with Chronic Hepatitis B. an Italian Multicenter, Randomized Trial. *Journal Of Hepatology*, 2001, 35 (3): 406-411.
- Bataller R and Brenner D.A. Liver Fibrosis. *J. Clin. Inves*, 2005, 115 (2): 209–218.
- Behnava B., Alavian S., and Ahmadzad-Asl, M. The Prevalence of Thrombocytopenia in Patients with Chronic Hepatitis B and C. *Hepatitis Monthly*, 2006, 6 (2): 67-69.
- Bhat N and Yelsangikar A. Tenofovir for HBV: The Beginning of The End or The End of The Beginning?. *Hep B Annual*, 2009, 6 (1): 41-54.
- Biggers, Alana. 2018. Liver Fibrosis, (Online), (<https://www.healthline.com/Health/Liver-Fibrosis>, diakses pada 24 Januari 2019)
- Borsoi V.M.S., Takei K., Collarile Y.D.C., Guz B., and Strauss E. Use of AST Platelet Ratio Index (APRI Score) as An Alternative to Liver Biopsy for Treatment Indication in Chronic Hepatitis C. *Ann Hepatol*, 2009, 8 (1): 26-31.
- BPOM. 2016. Safety Alert: Peginterferon Alfa-2a dan Risiko Facial Palsy. e-meso.pom.go.id.
- Cales P., Boursier J., Chaigneau J., Oberti F., Rousselet M.C. Treatment of Liver Fibrosis: Clinical Aspects. *Gastroentérologie Clinique Et Biologique*, 2009, 33 (10-11): 958-966.
- De Clercq, E., Férid, G., Kaptein, S., & Neyts, J. Antiviral Treatment of Chronic Hepatitis B Virus (HBV) Infections. *Viruses*, 2010, 2 (6): 1279-305.

- DEPKES RI. 2007. *Pharmaceutical Care untuk Penyakit Hati*. Departemen Kesehatan RI, Jakarta, hal 3-23.
- Ding D., Li H., Liu P., Chen L., Kang J., Zhang Y., et al. Fibroscan, Aspartate Aminotransferase and Alanine Aminotransferase Ratio (AAR), Aspartate Aminotransferase to Platelet Ratio Index (APRI), Fibrosis Index Based on The 4 Factor (FIB-4), and Their Combination in The Assessment of Liver Fibrosis in Patients with Hepatitis B. *Int J Clin Exp Med*, 2015, 8 (11): 20876-20882.
- Dipiro C.V., Wells B.G., Dipiro J.T., and Schwinghammer T.L. 2015. Hepatitis Viral; *Pharmacotherapy Handbook*, 9th Ed., Edited by Dipiro J.T and Schwinghammer T.L, Mcgraw-Hill, United States, p. 213-220
- Forns X., Ampurdanès S., Llovet JM., Aponte J., Quinto L., Bruguera M., et al. Identification of Chronic Hepatitis C Patients without Hepatic Fibrosis by A Simple Predictive Model. *Hepatology*, 2002, 36 (4): 986-992.
- Fung J., Lai C., Seto W., and Yuen M. Nucleoside/Nucleotide Analogues in The Treatment of Chronic Hepatitis B. *The Journal of Antimicrobial Chemotherapy*, 2011, 66 (12): 2715-2725.
- Grigorescu M. 2010. Noninvasive Biochemical Markers of Liver Fibrosis. *University of Medicine and Pharmacy*, (Online), (Http://168.105.175.200/Csiszar/644_07/09_20_07/Grigorescu%2006%2reV.Pdf, diakses pada 24 Januari 2019)
- Grimm D., Thimme R., and Blum H.E. HBV Life Cycle and Novel Drug Targets. *Hepatology International*, 2011, 5 (2), 644-53.
- Guy J and Peters M.G. Liver Disease in Women: The Influence of Gender on Epidemiology, Natural History, and Patient Outcomes. *Gastroenterology & Hepatology*, 2013, 9 (10): 633–639.
- Hadzuyannis S.J., Tassopoulos N.C., Heathcote E.J., Chang T.T., Kitis G., Rizzetto M., et al., 2006. Long-Term Therapy with Adefovir Dipivoxil for Hbeag-Negative Chronic Hepatitis B for Up to 5 Years. (Abstract), 131 (6): 1743-1751.
- Haseltine E.L., Penney M.S., George S., and Kieffer T.L., Successful Treatment with Telaprevir-Based Regimens for Chronic Hepatitis C Results in Significant Improvements to Serum Markers of Liver Fibrosis. *J Viral Hepat*, 2015, 22 (9): 701-707.
- Infodatin. 2018. *Situasi Penyakit Hepatitis B di Indonesia Tahun 2017*, Pusat Data dan Informasi Kementerian Kesehatan RI, Jakarta, hal 2-8.
- Peraturan Menteri Kesehatan Republik Indonesia Nomor 53 Tahun 2015 Tentang Penanggulangan Hepatitis Virus. 2015. Berita Negara Republik Indonesia No 1126, Jakarta.

- Kemenkes. 2018. *Profil Kesehatan Kota Malang Tahun 2017*. Dinas Kesehatan Kota Malang, hal 6-8.
- Khan F., Shams S., Qureshi I.D., Israr M., Khan H., Sarwar M.T., et al. Hepatitis B Virus Infection Among Different Sex and Age Groups in Pakistani Punjab. *Virology Journal*, 2011, 13 (8): 225.
- Kim B.K., Kim D.Y., Park J.Y., Ahn S.H., Chon C.Y., Kim J.K., et al. Validation of FIB-4 and Comparison with other Simple Noninvasive Indices for Predicting Liver Fibrosis and Cirrhosis in Hepatitis B Virus-Infected Patients. *Liver International*, 2010, 30 (4): 546–553.
- Kim I.H., Kisseleva T., and Brenner D.A. Aging and Liver Disease. *Current Opinion in Gastroenterology*, 2015, 31 (3): 184–191.
- Koda M., Matunaga Y., Kawakami M., Kishimoto Y., Suou T., and Murawaki Y. Fibroindex, A Practical Index for Predicting Significant Fibrosis in Patients with Chronic Hepatitis C. *Hepatology*, 2007, 45 (2): 297-306.
- Kwang G.L., Seo Y.S., An H., Um S.H., Jung E.S., Keum H.J., et al. Usefullness of Non-Invasive Markers for Predicting Liver Cirrhosis in Patients with Chronic Hepatitis B. *Journal Of Gastroenterology And Hepatology*, 2010, 25 (1): 94-100.
- Lai C.L., Gane E., Liaw Y.F., Hsu C.W., Thongsawat S., Wang Y., et al. Telbivudine Versus Lamivudine in Patients with Chronic Hepatitis B. *N Engl J Med*, 2007, 357 (25): 2576-2588.
- Ledinghen V.D. and Vergniol J. Transient Elastography (Fibroscan). *Gastroenterol Clin Bio*. 2008. 32(6): 58-67.
- Li L., Han D.K., and Lu J. Interferon-Alpha Induced Severe Thrombocytopenia: A Case Report and Review of The Literature. *World Journal of Gastroenterology*, 2010, 16 (11): 1414–1417.
- Li Q., Ren X., Lu C., Li W., Huang Y., and Chen L. 2017. Evaluation of APRI and FIB-4 for Noninvasive Assessment of Significant Fibrosis and Cirrhosis in Hbeag-Negative CHB Patients with ALT≤2 ULN: A Retrospective Cohort Study.(Abstract). *Medicine*, 96 (12): 6336.
- Lin Z.H., Xin Y.N., Dong Q.J., Wang Q., Jiang X.J., Zhan S.H., et al. Performance of The Aspartate Aminotransferase-to-Platelet Ratio Index for The Staging of Hepatitis C-Related Fibrosis: An Updated Meta-Analysis. *Hepatology*, 2011, 53 (3): 726-736.
- Lovett G.C., Nguyen T., Iser D.M., Holmes J.A., Chen R., Demediuk B., et al. Efficacy and Safety of Tenofovir in Chronic Hepatitis B: Australian Real World Experience. *World J Hepatol*, 2017, 9 (1): 48-56.
- Marcellin P., Ziol M., Bedossa P., Douvin C., Poupon R., Lédinghen V.D., et al. Non-Invasive Assessment of Liver Fibrosis by Stiffness Measurement in Patients with Chronic Hepatitis B. *Liver International*, 2009, 29 (2): 242-247.

- Matsumoto A., Tanaka E., Rokuhara A., Kiyosawa K., Kumada H., Omata M., et al. Efficacy of Lamivudine for Preventing Hepatocellular Carcinoma in Chronic Hepatitis B: A Multicenter Retrospective Study of 2795 Patients. (Abstract). *Hepatol Res*, 2005, 32 (3): 173-184.
- Menne S., Cote P.J., Korba B.E., Butler S.D., George A.L., Tockhov I.A., et al. Antiviral Effect of Oral Administration of Tenofovir Disoproxil Fumarate in Woodchucks with Chronic Woodchuck Hepatitis Virus Infection. *Antimicrob Agents Chemother*, 2005, 49 (7): 2720-2728.
- Ohkoshi S., Hirono H., Watanabe K., Hasegawa K., Kamimura K., and Yano M. Natural Regression of Fibrosis in Chronic Hepatitis B. *World J Gastroenterol*, 2016, 22 (24): 5459-5466.
- Osiowy C., Coffin C., and Andonov A. Review of Laboratory Tests Used in Monitoring Hepatitis B Response to Pegylated Interferon and Nucleos(t)ide Analog Therapy. *Curr Treat Options Infect Dis*, 2016, 8: 177-193.
- Parikh P., Ryan J.D., and Tsochatzis E.A. Fibrosis Assessment in Patients with Chronic Hepatitis B Virus (HBV) Infection : Review Article. *Ann Transl Med*, 2017, 5 (3): 1-14.
- Poynard T., Morra R., Halfon P., Castera L., Ratziu V., Imbert-Bismut F., et al. Meta-Analyses of Fibrotest Diagnostic Value in Chronic Liver Disease. *BMC Gastroenterol*, 2007, 7: 40.
- PPHI. 2006. *Konsensus PPHI Tentang Panduan Tata Laksana Infeksi Hepatitis B Kronik*, Perhimpunan Peneliti Hati Indonesia, Jakarta, hal. 1-39.
- Riskesdas. 2014. *Situasi dan Analisis Hepatitis*. Kementerian Kesehatan RI, Pusat Data dan Informasi, Jakarta Selatan, hal. 2-8.
- Sarin S.K., Kumar M., Lau G.K., Abbas Z., Chan H.L.Y., Chen C.J., et al. Asian-Pacific Clinical Practice Guidelines on The Management of Hepatitis B: A 2015 Update. *Hepatol Int*, 2016, 10 (1):1-98
- Suzuki F., Tsubota A., Arase Y., Suzuki Y., Akuta N., Hosaka T., et al. Efficacy of Lamivudine Therapy and Factors Associated with Emergence of Resistance in Chronic Hepatitis B Virus Infection in Japan. *Intervirology*, 2003, 46 (3): 182-189.
- Tenggara I.R., Lesmana C.R.A., dan Gani R.A. Treatment Response Monitoring of Chronic Hepatitis B Patients Using Transient Elastography and Aspartate Aminotransferase-To-Platelet Ratio Index (APRI). *Acta Med Indones - Indones J Intern Med*, 2017, 49 (3): 221-225.
- Tenggara J.B., Hasan I., Sanityoso A., dan Abdullah M. Non-Invasive Markers for Diagnosis of Liver Cirrhosis in Chronic Hepatitis B. *The Indonesian Journal Of Gastroenterology, Hepatology, And Digestive Endoscopy*, 2011, 12 (3): 134-139.
- Tseng C.W., Chen C.Y., Chang T.T., Tzeng S.J., Hsieh Y.H., Hung T.H., et al. Peginterferon Alfa-2a is Associated with Elevations in Alanine

- Aminotransferase at The End of Treatment in Chronic Hepatitis C Patients with Sustained Virologic Response. *PLOS ONE*, 2014, 9 (6): 1-8.
- US Natl Inst Health, Dailymed. 2012. Current Medication Information for HEP SERA (Adefovir Dipivoxil). <http://Dailymed.Nlm.Nih.Gov/>.
- Vallet P.A., Mallet V., Nalpas B., Verkarre V., Nalpas A., Dhalluin V.V., et al. FIB-4: An Inexpensive and Accurate Marker of Fibrosis in HCV Infection. Comparison With Liver Biopsy And Fibrotest. *Hepatology*, 2007, 46 (1): 32-6.
- Van Zonneveld M., Zondervan P.E, Cakaloglu Y., Simon C., Akarca U.S., So T.M., et al. Peg-Interferon Improves Liver Histology in Patients with Hbeag-Positive Chronic Hepatitis B: No Additional Benefit of Combination with Lamivudine. *Liver International*, 2006, 26 (4): 399–405.
- Wahyuni R.D. Analisis Derajat Fibrosis Hati dengan Fibroscan, Indeks FIB4, King's Score dan APRI Score pada Penyakit Hepatitis Kronis. *Jurnal Kesehatan Tadulako*, 2016, 2 (2): 42-72
- Wang H.W., Peng C.Y., Lai H.C., Su W.P., Lin C.H., Chuang P.H., et al. New Noninvasive Index for Predicting Liver Fibrosis in Asian Patients with Chronic Viral Hepatitis. *Scientific Reports*, 2017, 7 (1): 3259-3262.
- WHO. 2015. *Guidelines for The Prevention, Care, and Treatment of Persons with Chronic Hepatitis B Infection*. WHO Library Cataloguing In Publication Data, France, p. 25-33.
- Yen Y.H., Kuo F.Y., Kee K.M., Chang K.C., Tsai M.C., Hu T.H., et al. APRI and FIB-4 in The Evaluation of Liver Fibrosis in Chronic Hepatitis C Patients Stratified by AST Level. *PLOS ONE*, 2018, 13 (6): 1-16.
- Yilmaz Y., Yonai O., Kurt R., Bayrak M., Aktas B., and Ozdogan O. Noninvasive Assessment of Liver Fibrosis with The Aspartate Transaminase to Platelet Ratio Index (APRI): Usefulness in Patients with Chronic Liver Disease. *Hepat Mon*, 2011, 11 (2): 103–107.
- Yu D And Heathcote J. Tenofovir in The Treatment of Chronic Hepatitis B. *Therapy*, 2011, 8 (5): 527–544.
- Yu J.H. and Lee J.I. Current Role of Transient Elastography in The Management of Chronic Hepatitis B Patients: Review Article. *Ultrasonography*, 2017, 36 (2): 86-94.
- Zhao S., Tang L., Fan X., Chen L., Zhou R., and Dai X. Comparison of The Efficacy of Lamivudine and Telbivudine in The Treatment of Chronic Hepatitis B: A Systematic Review. *Virology Journal*, 2010, 7 (211): 1-11.
- Zoulim F., Lebosse F., and Levrero M. Current Treatments for Chronic Hepatitis B Virus Infections. *Current Opinion In Virology*, 2016, 18: 109-116.

Lampiran I**Lembar Pengumpulan Data**

No.	Nama	Jenis kelamin	Usia	Awal Terapi	Nama Obat	Bulan ke 0			Bulan ke 6			Hasil Fibroscan	
						AST	ALT	platelet	AST	ALT	platelet	Skor	Derajat Fibrosis
1.	A S	L	40	Mar-17	RICOVIR 300 mg	65	160	216	33	39	119	8,5	F2-F3
2.	I B	L	35	Okt-18	SEBIVO 600 mg	37	80	237	33	70	244	9,9	F2
3.	S	L	50	Agust-18	SEBIVO 600 mg	73	63	105	46	24	116	73,3	F4
4.	J A	L	49	Nop-13	SEBIVO 600 mg	72,8	213,7	129	20	15,3	136	7,5	F2-F3
5.	N S H	L	52	01-Jan	SEBIVO 600 mg	64	139	280	22	24	235	6,2	F0-F1
6.	W R	P	38	Apr-15	SEBIVO 600 mg	15	5	81	22	6	103	23,8	F4
7.	L I	P	37	Apr-15	SEBIVO 600 mg	41	68	327	25	33	377	4,1	F0-F1
8.	O M	P	27	Jan-16	PEGASYS 180 mcg	63	71	280	194	184	190	4,4	F0-F1
9.	S M	L	55	Mei-13	SEBIVO 600 mg	201	404	140	26	25	172	6,6	F0-F1
10.	M A	L	37	Feb-17	SEBIVO 600 mg	42	22	117	40	23	121	17,1	F4
11.	S M	L	51	Mei-18	RICOVIR 300 mg	53	54	122	47	43	116	32,0	F4
12.	N M	L	50	Des-15	SEBIVO 600 mg	23	27	350	19	20	320	6,8	F0-F1
13.	S	L	49	Mei-17	SEBIVO 600 mg	31	40	188	23	18	194	6,3	F0-F1
14.	N R H	L	52	Sep-17	RICOVIR 300 mg	27	35	175	30	42	206	3,8	F0
15.	M K	L	39	Okt-18	RICOVIR 300 mg	30	40	465	13	12	376	6,4	F0-F1
16.	S	L	55	Apr-15	SEBIVO 600 mg	23	21	428	20	14	332	6,2	F0-F1
17.	I	L	26	Apr-18	RICOVIR 300 mg	58	123	271	28	32	261	4,6	F0-F1
18.	W S	L	66	Feb-17	RICOVIR 300 mg	37	32	243	24	20	225	5,1	F0-F1
19.	S	L	46	Mar-17	SEBIVO 600 mg	57	33	98	48	33	85	15,0	F3-F4

20.	P S	L	51	Feb-17	SEBIVO 600 mg	378	441	264	40	27	262	6,3	F0-F1
21.	S	L	61	Jan-09	RICOVIR 300 mg	570	368	100	41	26	98	17,6	F4
22.	S A	P	62	Des-15	SEBIVO 600 mg	26	24	186	25	26	224	6,7	F0-F1
23.	T	L	69	Mar-17	SEBIVO 600 mg	35	26	87	31	21	46	10,2	F3
24.	W	L	49	Nop-15	SEBIVO 600 mg	19	31	337	28	37	248	4,8	F0-F1
25.	T S	P	59	Jul-17	SEBIVO 600 mg	100	184	352	19	17	319	4,5	F0-F1
26.	R Y	L	29	Jan-12	RICOVIR 300mg	19	30	393	17	26	438	5,1	F0-F1
27.	M, I G	L	24	Apr-15	PEGASYS 180 mcg	22	23	174	28	48	164	4,7	F0-F1



Lampiran 2**Lembar Kelaikan Etik**

 RSSA	RUMAH SAKIT UMUM DAERAH Dr. SAIFUL ANWAR MALANG Jl. Jaksa Agung Suprapto No.2 Malang KOMISI ETIK PENELITIAN KESEHATAN TERAKREDITASI SNARS EDISI 1 INTERNASIONAL 18 Februari 2018 s.d. 18 Februari 2021 Jl. Jaksa Agung Suprapto No.2 MALANG 65111 Telp. (0341) 362101, Fax. (0341) 369384 E-mail : staf-rsu-drsaiulanwar@jatimprov.go.id Website : www.rsusaifulanwar.jatimprov.go.id
KETERANGAN KELAIKAN ETIK PELAKSANAAN PENELITIAN (<i>"ETHICAL CLEARANCE"</i>) No: 400/130/K.3/302 /2019	
KOMISI ETIK PENELITIAN KESEHATAN RSUD Dr SAIFUL ANWAR MALANG, SETELAH MEMPELAJARI DENGAN SEKSAMA RANCANGAN PENELITIAN YANG DIUSULKAN, DENGAN INI MENYATAKAN BAWAH PENELITIAN DENGAN	
JUDUL : UJI EFEKTIFITAS TERAPI HEPATITIS B KRONIS TERHADAP PENURUNAN DERAJAT FIBROSIS HATI BERDASARKAN SKOR APRI, FIB-4, DAN FIBROSCAN DI RSUD SAIFUL ANWAR MALANG	
PENELITI UTAMA	: AN NISA RIZQA PERMATASARI
UNIT / LEMBAGA / TEMPAT PENELITIAN	
RSUD Dr. SAIFUL ANWAR MALANG	
<i>DINYATAKAN LAIK ETIK</i>	
MALANG, 09 JULI 2019	
KETUA TIM KOMISI ETIK PENELITIAN	
 dr. HIDAYAT SUYUTI, Phd, Sp.M	



PEMERINTAH PROVINSI JAWA TIMUR
RUMAH SAKIT UMUM DAERAH DR. SAIFUL ANWAR
TERAKREDITASI SNARS ED 1 INTERNASIONAL

★ ★ ★ ★ ★
18 Februari 2018 s.d. 18 Februari 2021
Jl. Jaksa Agung Suprapto No 2 MALANG 65111
Telp (0341) 362101, Fax (0341) 369384
E-mail staf-rsu-drsaifulanwar@jatimprov.go.id
Website www.rsusaifulanwar.jatimprov.go.id



NOTA DINAS

Kepada : Kepala Bidang Rekam Medik & Evapor
 Dari : Kepala Bidang Diklit
 RSUD Dr. Saiful Anwar Malang
 Tanggal : 16 JUL 2019
 Nomor : 070/ 19425 /1.20/302/2019
 Sifat : Biasa
 Lampiran : -
 Perihal : **Penghadapan Penelitian bagi Mahasiswa Program Studi Sarjana Farmasi Fakultas Kedokteran Universitas Brawijaya a.n An Nisa Rizqa Permatasari**

Menindaklanjuti surat dari Direktur RSUD Dr. Saiful Anwar Malang No. 070/ 19425 /302/2019 tanggal 15 Juli 2019 perihal Izin Penelitian, bersama ini kami hadapkan Mahasiswa tersebut untuk melaksanakan penelitian di satuan kerja yang Saudara pimpin sesuai dengan judul proposal, atas nama:

No	Nama/NIM	Institusi	Judul Proposal
1.	An Nisa Rizqa Permatasari NIM. 15507050111020	Universitas Brawijaya Program Studi Sarjana Farmasi	Uji Efektivitas Hepatitis B Kronis Terhadap Penurunan Derajat Fibrosis Hati Berdasarkan Skor APRI, FIB-4, dan Fibroscan di RSUD Dr. Saiful Anwar Malang

Setelah yang bersangkutan selesai melaksanakan penelitian, mohon Saudara informasikan tertulis kepada kami bahwa yang bersangkutan telah selesai melaksanakan penelitian di satuan kerja yang Saudara pimpin, sebagai dasar kami membuat Surat Keterangan Selesai Penelitian bagi yang bersangkutan.

Demikian atas perhatian dan kerjasama Saudara, diucapkan terima kasih.

Kepala Bidang Pendidikan & Penelitian

SRI ENDAH NOVIANI, SH, M.Sc
Pembina Tingkat I
NIP. 19631103 199103 2 004

LAMPIRAN 3**Data Demografi pasien**

Kategori	n	%	Rerata	Simpangan Baku	Minimum	Maksimum
Jumlah Sampel	27	100				
Jenis Kelamin						
Laki-laki	22	81,5				
Perempuan	5	18,5				
Usia ^a			46,69	12,21	24	69
21-30 tahun	4	14,8	26,50	2,08	24	29
31-40 tahun	6	22,2	37,67	1,75	35	40
41-50 tahun	6	22,2	48,83	1,47	46	50
51-60 tahun	7	25,9	53,57	2,94	51	59
61-70 tahun	4	14,8	64,60	3,69	61	69
Nama Obat						
Tenofovir	8	29,6				
Telbivudin	17	63,0				
Peg IFN α	2	7,4				
Kadar AST						
Bulan 0	27		80,81	122,06	15	570
Bulan 6	27		34,89	33,19	13	194
Kadar ALT						
Bulan 0	27		102,14	121,82	5	441
Bulan 6	27		33,53	32,78	6	184
Kadar Platelet ^b						
Bulan 0	27		227,59	111,71	81	465
Bulan 6	27		212,11	100,99	46	438
Derajat Fibrosis ^c						
F0 -F1						
F2	17	63	5,45	1,02	3,8	6,8
F3	2	7,4	8,0	0,71	7,5	8,5
F4	2	7,4	10,05	0,21	9,9	10,2
	6	22,2	29,80	22,19	15,0	73,3

Keterangan : ^aUsia dalam satuan tahun; ^b kadar platelet dalam 10⁹/L; ^c F0 -F1 ($\leq 7,2$ kPa), F2 (7,3-9,5 kPa), (F3 9,6-12,2 kPa), F4 ($\geq 12,2$ kPa)

Lampiran 4**Data Laboratorium Pasien Hepatitis B Kronis**

No.	Nama Inisial	Jenis Kelamin	Usia (tahun)	Bulan ke 0			Bulan ke 6		
				AST	ALT	platelet	AST	ALT	platelet
1.	O M	P	27	63	71	280	194	184	190
2.	M, I G	L	24	22	23	174	28	48	164
3.	A S	L	40	65	160	216	33	39	119
4.	S M	L	51	53	54	122	47	43	116
5.	N R H	L	52	27	35	175	30	42	206
6.	M K	L	39	30	40	465	13	12	376
7.	W S	L	66	37	32	243	24	20	225
8.	S	L	61	570	368	100	41	26	98
9.	R Y	L	29	19	30	393	17	26	438
10.	I	L	26	58	123	271	28	32	261
11.	I B	L	35	37	80	237	33	70	244
12.	S	L	50	73	63	105	46	24	116
13.	J A	L	49	72,8	213,7	129	20	15,3	136
14.	N S H	L	52	64	139	280	22	24	235
15.	W R	P	38	15	5	81	22	6	103
16.	L I	P	37	41	68	327	25	33	377
17.	S M	L	55	201	404	140	26	25	172
18.	M A	L	37	42	22	117	40	23	121
19.	N M	L	50	23	27	350	19	20	320
20.	S	L	49	31	40	188	23	18	194
21.	S	L	55	23	21	428	20	14	332
22.	S	L	46	57	33	98	48	33	85
23.	P S	L	51	378	441	264	40	27	262
24.	S A	P	62	26	24	186	25	26	224
25.	T	L	69	35	26	87	31	21	46
26.	W	L	49	19	31	337	28	37	248
27.	T S	P	59	100	184	352	19	17	319

Lampiran 5**Lembar Data Hasil Skor APRI, FIB-4, dan Fibroscan**

No.	Nama Inisial	Jenis Kelamin	Usia	Data Laboratorium			Derajat fibrosis	Skor Fibro-scan	Skor APRI	Skor FIB-4
				AST	ALT	platelet				
1.	A S	L	40	22	26	214	F2-F3	8,5	0,286	0,806
2.	I B	L	35	37	80	255	F2	9,9	0,403	0,568
3.	S	L	50	46	24	116	F4	73,3	1,102	4,047
4.	J A	L	49	16	18	155	F2-F3	7,5	0,287	1,192
5.	N S H	L	52	19	22	293	F0-F1	6,2	0,180	0,719
6.	W R	P	38	21	7	95	F4	23,8	0,650	3,175
7.	L I	P	37	33	46	291	F0-F1	4,1	0,334	0,619
8.	O M	P	27	19	12	245	F0-F1	4,4	0,228	0,604
9.	S M	L	55	36	48	203	F0-F1	6,6	0,493	1,408
10.	M A L	L	37	47	24	110	F4	17,1	1,187	3,227
11.	S M	L	51	40	41	129	F4	32,0	0,861	2,470
12.	N M	L	50	21	20	329	F0-F1	6,8	0,177	0,714
13.	S	L	49	25	19	174	F0-F1	6,3	0,399	1,615
14.	N R H	L	52	25	28	201	F0	3,8	0,345	1,222
15.	M K	L	39	18	13	432	F0-F1	6,4	0,116	0,451
16.	W S	L	66	22	14	231	F0-F1	5,1	0,265	1,680
17.	S	L	46	35	26	77	F3-F4	15,0	1,263	4,101
18.	P S	L	51	42	21	291	F0-F1	6,3	0,401	1,606
19.	S	L	61	30	31	133	F4	17,6	0,627	2,471
20.	S A	P	62	32	26	219	F0-F1	6,7	0,430	1,777
21.	S	L	55	39	20	317	F0-F1	6,2	0,342	1,513
22.	T	L	69	23	15	59	F3	10,2	1,083	6,945
23.	W	L	49	27	31	249	F0-F1	4,8	0,301	0,954
24.	T S	P	59	46	49	345	F0-F1	4,5	0,392	1,124
25.	R H	L	26	20	17	241	F0-F1	4,6	0,231	0,523
26.	R Y	L	29	24	41	400	F0-F1	5,1	0,167	0,272
27.	M, I G	L	24	17	19	212	F0-F1	4,7	0,223	0,442

Lampiran 6**Tabel Hasil Efektivitas Terapi**

NO.	Nama Obat	Derajat bulan ke-0 (APRI)	Derajat bulan ke-6 (APRI)	Selisih Derajat APRI	Derajat bulan ke-0 (FIB-4)	Derajat bulan ke-6 (FIB-4)	Selisih derajat FIB-4
1.	PEGASYS 180mcg	2	4	-2	1	2	-1
2.	PEGASYS 180mcg	1	2	-1	1	1	0
3.	RICOVIR 300 mg	3	3	0	1	2	-1
4.	RICOVIR 300 mg	4	4	0	3	3	0
5.	RICOVIR 300 mg	2	2	0	1	1	0
6.	RICOVIR 300 mg	1	1	0	1	1	0
7.	RICOVIR 300 mg	2	1	1	2	2	0
8.	RICOVIR 300 mg	4	4	0	4	4	0
9.	RICOVIR 300mg	1	1	0	1	1	0
10.	RICOVIR 300 mg	2	1	1	1	1	0
11.	SEBIVO 600 mg	4	4	0	4	4	0
12.	SEBIVO 600 mg	4	2	2	2	2	0
13.	SEBIVO 600 mg	2	1	1	1	1	0
14.	SEBIVO 600 mg	2	2	0	3	4	-1
15.	SEBIVO 600 mg	1	1	0	1	1	0
16.	SEBIVO 600 mg	4	2	2	4	2	2
17.	SEBIVO 600 mg	4	3	1	3	3	0
18.	SEBIVO 600 mg	1	1	0	1	1	0
19.	SEBIVO 600 mg	2	1	1	1	1	0
20.	SEBIVO 600 mg	1	1	0	1	1	0
21.	SEBIVO 600 mg	4	4	0	4	4	0
22.	SEBIVO 600 mg	4	2	2	4	1	3
23.	SEBIVO 600 mg	2	1	1	2	1	1
24.	SEBIVO 600 mg	4	4	0	4	4	0
25.	SEBIVO 600 mg	1	1	0	1	1	0
26.	SEBIVO 600 mg	3	1	2	1	1	0
27.	SEBIVO 600 mg	2	1	1	1	1	0

Lampiran 7
Hasil Analisis SPSS

a. Uji Beda Derajat Fibrosis Hati

1. Data Beda Derajat Fibrosis

No.	Fibroscan		APRI		FIB-4	
	Derajat fibrosis	Skor	Derajat Fibrosis	Skor	Derajat Fibrosis	Skor
1.	F2	8,5	F0-F1	0,286	F0-F1	0,806
2.	F3	9,9	F0-F1	0,403	F0-F1	0,568
3.	F4	73,3	F4	1,102	F4	4,047
4.	F2	7,5	F0-F1	0,287	F0-F1	1,192
5.	F0-F1	6,2	F0-F1	0,180	F0-F1	0,719
6.	F4	23,8	F2	0,650	F3	3,175
7.	F0-F1	4,1	F0-F1	0,334	F0-F1	0,619
8.	F0-F1	4,4	F0-F1	0,228	F0-F1	0,604
9.	F0-F1	6,6	F2	0,493	F0-F1	1,408
10.	F4	17,1	F4	1,187	F3	3,227
11.	F4	32,0	F3	0,861	F3	2,470
12.	F0-F1	6,8	F0-F1	0,177	F0-F1	0,714
13.	F0-F1	6,3	F0-F1	0,399	F2	1,615
14.	F0-F1	3,8	F0-F1	0,345	F0-F1	1,222
15.	F0-F1	6,4	F0-F1	0,116	F0-F1	0,451
16.	F0-F1	5,1	F0-F1	0,265	F2	1,680
17.	F4	15,0	F4	1,263	F4	4,101
18.	F0-F1	6,3	F0-F1	0,401	F2	1,606
19.	F4	17,6	F2	0,627	F3	2,471
20.	F0-F1	6,7	F2	0,430	F0-F1	1,777
21.	F0-F1	6,2	F0-F1	0,342	F0-F1	1,513
22.	F3	10,2	F4	1,083	F4	6,945
23.	F0-F1	4,8	F0-F1	0,301	F0-F1	0,954
24.	F0-F1	4,5	F0-F1	0,392	F0-F1	1,124
25.	F0-F1	4,6	F0-F1	0,231	F0-F1	0,523
26.	F0-F1	5,1	F0-F1	0,167	F0-F1	0,272

27.	F0-F1	4,7	F0-F1	0,223	F0-F1	0,442
-----	-------	-----	-------	-------	-------	-------

2. Uji Korelasi Spearman

Correlations

			derajat fibrosis	Skor Fibroscan
Spearman's rho	derajat fibrosis	Correlation Coefficient	1,000	,860**
		Sig. (2-tailed)	.	,000
		N	27	27
	Skor Fibroscan	Correlation Coefficient	,860**	1,000
		Sig. (2-tailed)	,000	.
		N	27	27

**. Correlation is significant at the 0.01 level (2-tailed).

Correlations

			Skor APRI	derajat APRI
Spearman's rho	Skor APRI	Correlation Coefficient	1,000	,836**
		Sig. (2-tailed)	.	,000
		N	27	27
	derajat APRI	Correlation Coefficient	,836**	1,000
		Sig. (2-tailed)	,000	.
		N	27	27

**. Correlation is significant at the 0.01 level (2-tailed).

Correlations

			DERAJAT FIB4	Skor FIB-4
Spearman's rho	DERAJAT FIB4	Correlation Coefficient	1,000	,886**
		Sig. (2-tailed)	.	,000
		N	27	27
	Skor FIB-4	Correlation Coefficient	,886**	1,000
		Sig. (2-tailed)	,000	.
		N	27	27

**. Correlation is significant at the 0.01 level (2-tailed).

b. Data Uji Efektivitas Terapi

1. Data Pasien

No.	Jenis Kelamin	Usia (tahun)	Awal Terapi	Nama Obat	Bulan ke 0			Bulan ke 6			Skor APRI		Skor FIB-4	
					AST	ALT	platelet	AST	ALT	platelet	bulan ke 0	bulan ke 6	bulan ke 0	bulan ke 6
1.	P	27	Jan-16	PEGASYS 180mcg	63	71	280	194	184	190	0,625	2,836	0,721	2,032
2.	L	24	Apr-15	PEGASYS 180mcg	22	23	174	28	48	164	0,351	0,474	0,633	0,591
3.	L	40	Mar-17	RICOVIR 300 mg	65	160	216	33	39	119	0,836	0,77	0,952	1,776
4.	L	51	Mei-18	RICOVIR 300 mg	53	54	122	47	43	116	1,207	1,125	3,015	3,151
5.	L	52	Sep-17	RICOVIR 300 mg	27	35	175	30	42	206	0,429	0,405	1,356	1,169
6.	L	39	Okt-18	RICOVIR 300 mg	30	40	465	13	12	376	0,179	0,096	0,398	0,389
7.	L	66	Feb-17	RICOVIR 300 mg	37	32	243	24	20	225	0,423	0,296	1,776	1,574
8.	L	61	Jan-09	RICOVIR 300 mg	570	368	100	41	26	98	15,833	1,162	18,125	5,005
9.	L	29	Jan-12	RICOVIR 300mg	19	30	393	17	26	438	0,134	0,108	0,256	0,221
10.	L	26	Apr-18	RICOVIR 300 mg	58	123	271	28	32	261	0,595	0,298	0,502	0,493
11.	L	35	Okt-18	SEBIVO 600 mg	37	80	237	33	70	244	0,434	0,376	0,611	0,566
12.	L	50	Agust-18	SEBIVO 600 mg	73	63	105	46	24	116	1,931	1,102	4,38	4,047
13.	L	49	Nop-13	SEBIVO 600 mg	72,8	213,7	129	20	15,3	136	1,568	0,408	1,892	1,842
14.	L	52	Sep-12	SEBIVO 600 mg	64	139	280	22	24	235	0,635	0,26	1,008	0,994
15.	P	38	Apr-15	SEBIVO 600 mg	15	5	81	22	6	103	0,545	0,628	3,147	3,314

16.	P	37	Apr-15	SEBIVO 600 mg	41	68	327	25	33	377	0,369	0,195	0,563	0,427
17.	L	55	Mei-13	SEBIVO 600 mg	201	404	140	26	25	172	3,988	0,42	3,929	1,663
18.	L	37	Feb-17	SEBIVO 600 mg	42	22	117	40	23	121	0,997	0,918	2,832	2,55
19.	L	50	Des-15	SEBIVO 600 mg	23	27	350	19	20	320	0,183	0,165	0,632	0,664
20.	L	49	Mei-17	SEBIVO 600 mg	31	40	188	23	18	194	0,458	0,329	1,278	1,369
21.	L	55	Apr-15	SEBIVO 600 mg	23	21	428	20	14	332	0,149	0,167	0,645	0,886
22.	L	46	Mar-17	SEBIVO 600 mg	57	33	98	48	33	85	1,616	1,569	4,657	4,522
23.	L	51	Feb-17	SEBIVO 600 mg	378	441	264	40	27	262	3,977	0,424	3,477	1,498
24.	P	62	Des-15	SEBIVO 600 mg	26	24	186	25	26	224	0,411	0,328	1,769	1,357
25.	L	69	Mar-17	SEBIVO 600 mg	35	26	87	31	21	46	1,117	1,872	5,444	10,147
26.	L	49	Nop-15	SEBIVO 600 mg	19	31	337	28	37	248	0,157	0,314	0,496	0,909
27.	P	59	Jul-17	SEBIVO 600 mg	100	184	352	19	17	319	0,836	0,175	1,236	0,852

2. Uji Normalitas

Tests of Normality

	Kolmogorov-Smirnov ^a			Shapiro-Wilk		
	Statistic	df	Sig,	Statistic	Df	Sig,
RICOVIR0A	,460	7	,000	,512	7	,000
RICOVIR6A	,210	7	,200*	,872	7	,194

*, This is a lower bound of the true significance,

a, Lilliefors Significance Correction



Tests of Normality

	Kolmogorov-Smirnov ^a			Shapiro-Wilk		
	Statistic	df	Sig,	Statistic	df	Sig,
SEBIVO0A	,214	17	,038	,754	17	,001
SEBIVO6A	,318	17	,000	,757	17	,001

a, Lilliefors Significance Correction

Tests of Normality

	Kolmogorov-Smirnov ^a			Shapiro-Wilk		
	Statistic	df	Sig,	Statistic	df	Sig,
RICOVIR0F	,399	7	,001	,585	7	,000
RICOVIR6F	,243	7	,200*	,898	7	,321

*, This is a lower bound of the true significance,

a, Lilliefors Significance Correction

Tests of Normality

	Kolmogorov-Smirnov ^a			Shapiro-Wilk		
	Statistic	df	Sig,	Statistic	df	Sig,
SEBIVO0F	,190	17	,103	,884	17	,036
SEBIVO6F	,345	17	,000	,579	17	,000

a, Lilliefors Significance Correction

3, Transformasi data skor, Lalu, dilakukan uji normalitas

Tests of Normality

	Kolmogorov-Smirnov ^a			Shapiro-Wilk		
	Statistic	df	Sig,	Statistic	df	Sig,
RICOVIR6A	,210	7	,200*	,872	7	,194
log_rico0a	,217	7	,200*	,882	7	,237

*, This is a lower bound of the true significance,

a, Lilliefors Significance Correction

Tests of Normality

	Kolmogorov-Smirnov ^a			Shapiro-Wilk		
	Statistic	Df	Sig,	Statistic	Df	Sig,
log_seb0a	,088	17	,200*	,958	17	,603
log_seb6a	,204	17	,060	,920	17	,146

*, This is a lower bound of the true significance,

a, Lilliefors Significance Correction

Tests of Normality

	Kolmogorov-Smirnov ^a			Shapiro-Wilk		
	Statistic	Df	Sig,	Statistic	Df	Sig,
RICOVIR6F	,243	7	,200*	,898	7	,321
log_rico0f	,156	7	,200*	,952	7	,747

*, This is a lower bound of the true significance,

a, Lilliefors Significance Correction

Tests of Normality

	Kolmogorov-Smirnov ^a			Shapiro-Wilk		
	Statistic	Df	Sig,	Statistic	Df	Sig,
log_seb0f	,166	17	,200*	,904	17	,080
log_seb6f	,180	17	,145	,928	17	,202

*, This is a lower bound of the true significance,

a, Lilliefors Significance Correction

3. Uji T berpasangan

a. Uji beda skor APRI bulan 0 dan 6

Paired Samples Statistics

		Mean	N	Std. Deviation	Std. Error	
					Mean	
Pair 1	log_rico0a	-,1673	7	,69208	,26158	
	RICOVIR6A	,56629	7	,454050	,171615	
Pair 2	log_seb0a	-,1459	17	,43889	,10645	
	log_seb6a	-,3746	17	,32861	,07970	
Pair 3	PEGASYS0A	,48800	2	,193747	,137000	
	PEGASYS6A	1,65500	2	1,670186	1,181000	

		Paired Samples Test			Paired Differences					95% Confidence Interval of the Difference				
		Mean	Std. Deviation	Std. Error Mean	Lower	Upper	t	df	Sig. (2-tailed)					
Pair 1	log_rico0a - RICOVIR6A	-,733561	,362889	,137159	-1,069178	-,397945	-5,348	6	,002					
Pair 2	log_seb0a - log_seb6a	,22863	,37621	,09124	,03520	,42206	2,506	16	,023					
Pair 3	PEGASYS0A - PEGASYS6A	-1,167000	1,476439	1,044000	-14,432278	12,098278	-1,118	1	,465					

b. Uji beda skor FIB-4 bulan 0 dan 6

		Paired Samples Test			Paired Differences					95% Confidence Interval of the Difference			Sig. (2-tailed)	
		Mean	Std. Deviation	Std. Error Mean	Lower	Upper	t	df						
Pair 1	log_rico0f - RICOVIR6F	-1,738748	1,106332	,418154	-2,761935	-,715562	-4,158	6	,006					
Pair 2	log_seb0f - log_seb6f	,07449	,20479	,04967	-,03081	,17978	1,500	16	,153					
Pair 3	PEGASYS0F - PEGASYS6F	-,634500	,956715	,676500	-9,230248	7,961248	-,938	1	,520					

4. Uji efektivitas terapi terhadap derajat fibrosis

NO,	Nama Obat	Derajat bulan 0 (APRI)	Derajat bulan 6 (APRI)	Selisih Derajat APRI	Derajat bulan 0 (FIB-4)	Derajat bulan 6 (FIB-4)	Selisih derajat FIB-4
1.	PEGASYS 180mcg	2	4	-2	1	2	-1
2.	PEGASYS 180mcg	1	2	-1	1	1	0
3.	RICOVIR 300 mg	3	3	0	1	2	-1
4.	RICOVIR 300 mg	4	4	0	3	3	0
5.	RICOVIR 300 mg	2	2	0	1	1	0
6.	RICOVIR 300 mg	1	1	0	1	1	0
7.	RICOVIR 300 mg	2	1	1	2	2	0
8.	RICOVIR 300 mg	4	4	0	4	4	0
9.	RICOVIR 300mg	1	1	0	1	1	0
10.	RICOVIR 300 mg	2	1	1	1	1	0
11.	SEBIVO 600 mg	4	4	0	4	4	0
12.	SEBIVO 600 mg	4	2	2	2	2	0
13.	SEBIVO 600 mg	2	1	1	1	1	0
14.	SEBIVO 600 mg	2	2	0	3	4	-1
15.	SEBIVO 600 mg	1	1	0	1	1	0
16.	SEBIVO 600 mg	4	2	2	4	2	2
17.	SEBIVO 600 mg	4	3	1	3	3	0
18.	SEBIVO 600 mg	1	1	0	1	1	0
19.	SEBIVO 600 mg	2	1	1	1	1	0
20.	SEBIVO 600 mg	1	1	0	1	1	0
21.	SEBIVO 600 mg	4	4	0	4	4	0
22.	SEBIVO 600 mg	4	2	2	4	1	3
23.	SEBIVO 600 mg	2	1	1	2	1	1
24.	SEBIVO 600 mg	4	4	0	4	4	0
25.	SEBIVO 600 mg	1	1	0	1	1	0
26.	SEBIVO 600 mg	3	1	2	1	1	0
27.	SEBIVO 600 mg	2	1	1	1	1	0

4.1 Uji normalitas

Tests of Normality							
	Nama Obat	Kolmogorov-Smirnov ^a			Shapiro-Wilk		
		Statistic	df	Sig.	Statistic	df	Sig.
Selisih Derajat berdasar skor APRI	Pegasys	,260	2	,			
	Ricovir	,504	7	,000	,453	7	,000
	Sebivo	,276	18	,001	,786	18	,001
Selisih Derajat berdasar skor FIB-4	Pegasys	,260	2	,			
	Ricovir	,504	7	,000	,453	7	,000
	Sebivo	,455	18	,000	,601	18	,000

a, Lilliefors Significance Correction

4.2 Dilakukan transformasi data dan diuji normalitas kembali

Tests of Normality^{a,c}							
	Nama Obat	Kolmogorov-Smirnov ^b			Shapiro-Wilk		
		Statistic	df	Sig.	Statistic	df	Sig.
log_selisihpri	Sebivo	,385	3	,	,750	3	,000
log_selisihfib4	Sebivo	,235	3	,	,978	3	,713

a, There are no valid cases for log_selisihpri when Nama Obat = 1,000, Statistics cannot be computed for this level,

b, Lilliefors Significance Correction

c, There are no valid cases for log_selisihfib4 when Nama Obat = 1,000, Statistics cannot be computed for this level,

4.2 Uji homogenitas

Test of Homogeneity of Variance					
		Levene Statistic	df1	df2	Sig.
Selisih Derajat berdasar skor APRI	Based on Mean	4,127	2	24	,029
	Based on Median	3,418	2	24	,049
	Based on Median and with adjusted df	3,418	2	22,181	,051
	Based on trimmed mean	4,640	2	24	,020
Selisih Derajat berdasar skor FIB-4	Based on Mean	,808	2	24	,457
	Based on Median	,334	2	24	,720
	Based on Median and with adjusted df	,334	2	19,191	,720
	Based on trimmed mean	,605	2	24	,554

4.3 Uji One Way ANOVA

ANOVA						
		Sum of Squares	df	Mean Square	F	Sig.
Selisih Derajat berdasar skor APRI	Between Groups	10,198	2	5,099	9,815	,001
	Within Groups	12,468	24	,520		
	Total	22,667	26			
Selisih Derajat berdasar skor FIB-4	Between Groups	1,698	2	,849	1,362	,275
	Within Groups	14,968	24	,624		
	Total	16,667	26			

4,4 Uji Post Hoc

Multiple Comparisons

LSD

Dependent Variable	(I) Nama Obat	(J) Nama Obat	Mean Difference (I-J)	Std, Error	95% Confidence Interval		
					Sig,	Lower Bound	Upper Bound
Selisih Derajat berdasar skor APRI	Pegasys	Ricovir	-1,64286*	,57790	,009	-2,8356	-,4501
		Sebivo	-2,27778*	,53723	,000	-3,3866	-1,1690
		Ricovir	1,64286*	,57790	,009	,4501	2,8356
		Sebivo	-,63492	,32106	,060	-1,2975	,0277
		Sebivo	2,27778*	,53723	,000	1,1690	3,3866
	Ricovir	Pegasys	,63492	,32106	,060	-,0277	1,2975
		Ricovir	-,35714	,63319	,578	-1,6640	,9497
		Sebivo	-,77778	,58863	,199	-1,9927	,4371
		Ricovir	,35714	,63319	,578	-,9497	1,6640
		Sebivo	-,42063	,35177	,243	-1,1467	,3054
Selisih Derajat berdasar skor FIB-	Sebivo	Pegasys	,77778	,58863	,199	-,4371	1,9927
		Ricovir	,42063	,35177	,243	-,3054	1,1467

*, The mean difference is significant at the 0,05 level,

