

**PERBANDINGAN EFEKTIFITAS PENGOBATAN HEPATITIS B KRONIS
TERHADAP PENURUNAN DERAJAT FIBROSIS HATI BERDASARKAN
SKOR APRI (Aspartate aminotransferase Platelet Ratio Index)**

di RSUD Saiful Anwar Malang

TUGAS AKHIR

**Untuk Memenuhi Persyaratan
Memperoleh Gelar Sarjana Farmasi**



Oleh:

Tanti Anggraini

NIM 145070507111013

PROGRAM STUDI SARJANA FARMASI

JURUSAN FARMASI

FAKULTAS KEDOKTERAN

UNIVERSITAS BRAWIJAYA

MALANG

2018

HALAMAN PENGESAHAN

TUGAS AKHIR

**PERBANDINGAN EFEKTIFITAS PENGOBATAN HEPATITIS B KRONIS
TERHADAP PENURUNAN DERAJAT FIBROSIS HATI BERDASARKAN
SKOR APRI (Aspartate aminotransferase Platelet Ratio Index)**

Oleh:

**Tanti Anggraini
145070507111013**

Telah diuji pada
Hari : Jum'at
Tanggal : 28 Desember 2018
Dan dinyatakan lulus oleh:

Penguji-I

Dr. Dra. Sri Winarsih, Apt. MSi
NIP. 195408231981032001

Pembimbing-I/Penguji-II

Pembimbing-II/Penguji-III

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

dr. Syifa Mustika Sp. PD
NIP. 197804302012122001

Mengetahui,
Ketua Program Studi Sarjana Farmasi,

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



KATA PENGANTAR

Segala puji bagi Allah SWT yang telah memberi petunjuk dan hidayah-Nya sehingga saya dapat menyelesaikan Tugas Akhir dengan judul “Perbandingan Efektifitas Pengobatan Hepatitis B Kronis Terhadap Penurunan Derajat Fibrosis Hati Berdasarkan Skor APRI (Aspartate aminotransferase Platelet Ratio Index)” Ketertarikan saya akan topik ini didasari oleh fakta bahwa banyaknya penduduk di Indonesia yang mengalami Hepatitis B Kronis tanpa disadari karena gejalanya yang tidak tampak sehingga ketika terdiagnosis telah berada di fase lanjut atau bisa dikatakan fibrosis hati. Apabila telah terbentuk fibrosis jaringan hati tidak bisa kembali seperti semula sehingga perlunya deteksi dini mengenai fibrosis hati sangat perlu dengan dibantunya menggunakan metode perhitungan skor APRI untuk mengetahui tingkat fibrosis seseorang.

Dengan selesainya Tugas Akhir ini, saya mengucapkan terima kasih yang tak terhingga kepada:

1. Anisyah Achmad, S.Si., Apt, SpFRS sebagai pembimbing pertama yang telah memberikan ilmu, yang telah sabar membimbing saya untuk bisa menulis dengan baik, dan senantiasa memberi semangat, sehingga saya dapat menyelesaikan Tugas Akhir ini.
2. dr. Syifa Mustika Sp. PD sebagai pembimbing kedua yang telah membagi ilmu, telah sabar membimbing saya untuk bisa menulis dengan baik, memberikan arahan saat penelitian di Rumah Sakit, dan senantiasa memberi semangat, sehingga saya dapat menyelesaikan Tugas Akhir ini.
3. Alvan Febrian Shalas S.Farm., M.Farm., Apt sebagai Ketua Program Studi Farmasi yang telah membimbing penulis untuk menuntut ilmu di Program Studi Farmasi Fakultas Kedokteran Universitas Brawijaya.
4. Dr. dr. Sri Andarini M.Kes sebagai dekan Fakultas Kedokteran Universitas Brawijaya yang telah memberi saya kesempatan menuntut ilmu di Fakultas Kedokteran Universitas Brawijaya.
5. “Dr. Dra. Sri Winarsih, Apt. MSi” sebagai peguji 1 yang telah memberi saya masukan untuk kebaikan dan pengembangan Tugas Akhir saya.
6. Segenap Tim Pengelola Tugas Akhir FKUB yang telah membantu melancarkan urusan administrasi, sehingga saya dapat melaksanakan Tugas Akhir dengan lancar.
7. Segenap Tim Pengelola Rumah Sakit Saiful Anwar Malang yang telah membantu saya dalam menyelesaikan penelitian ini.
8. Yang tercinta Papa Patris Edhi Susanto A.Md dan Mama Titi Yunita S.T beserta adik saya Shalmy Azhura Susanto yang senantiasa memberi semangat, perhatian, dan kasih sayangnya sehingga saya bisa menyelesaikan Tugas Akhir ini.
9. Teman-teman terbaik penulis Putri Cendana dan Nur Afifah Jamilah yang selalu memberi semangat, perhatian, masukan serta saran untuk menyelesaikan Tugas Akhir ini
10. Teman-teman baik penulis “Pengabdian Weton” (Zahra, Winfika, Widya dan Eka) yang telah memberi saran, masukan, dan juga semangat untuk menyelesaikan Tugas Akhir ini.

11. Teman-teman baik penulis yang sudah seperti sauda “Sholehah” (Iva, Bella, Sonya, Resti, Anis, Sani, Uul, Fenty) yang selalu mendukung dan memberi semangat selama menyelesaikan Tugas Akhir ini.
12. Teman-teman satu angkatan “Pharciobraty 2014” semuanya yang saling mendukung untuk lulus bersama-sama. Semoga kita semua sukses.
13. Teman-teman seperjuangan “pejuang 2019” semuanya yang saling mendukung untuk lulus bersama-sama tahun ini. Semoga kita sukses.
14. Semua pihak yang telah membantu dalam menyelesaikan Tugas Akhir ini yang tidak dapat disebutkan satu persatu.

Saya menyadari bahwa penulisan ini masih jauh dari sempurna baik dari segi penyusunan, penulisan maupun bahasanya. Oleh karena itu saya membuka diri untuk segala saran dan kritik yang membangun. Akhirnya semoga Tugas Akhir ini dapat bermanfaat.

Malang, Desember 2018

Tanti Anggraini



ABSTRAK

Anggraini, Tanti. 2018. **Perbandingan Efektifitas Pengobatan Hepatitis B Kronis Terhadap Penurunan Derajat Fibrosis Hati Berdasarkan Skor APRI (Aspartate aminotransferase Platelet Ratio Index) di RSUD Dr. Saiful Anwar Malang.** Tugas Akhir. Program Studi Sarjana Farmasi, Fakultas Kedokteran, Universitas Brawijaya. Pembimbing: (1) Anisyah Achmad S.Si., Sp.FRS., Apt. (2) dr. Syifa Mustika, Sp.PD

Hepatitis B Kronis merupakan penyakit yang dapat menyebabkan derajat fibrosis hati. Pemeriksaan derajat fibrosis hati dapat dilihat melalui metode non invasif yaitu penilaian skor APRI. Efektifitas dari pengobatan Hepatitis B Kronis dapat dilihat melalui penurunan derajat fibrosis hati dan nilai HBV DNA. Tujuan dari penelitian ini adalah untuk mengetahui perbedaan efektifitas pengobatan pada Hepatitis B Kronis terhadap penurunan derajat fibrosis hati berdasarkan skor APRI dan nilai HBV DNA di Poli Hepatologi RSUD Dr. Saiful Anwar Malang. Metode yang digunakan pada penelitian ini yaitu *cohort* yang dilakukan pada 40 pasien dengan rentang usia antara 20-60 tahun yang telah di diagnosis Hepatitis B Kronis dan telah mengkonsumsi obat Hepatitis B Kronis ≥ 6 bulan, pengobatan yang digunakan antara lain immunomodulator (peg ifn α 2a) dan anti viral (lamivudin, telbivudin, tenovofir) serta tidak memiliki kondisi penyakit yang mempengaruhi nilai APRI (ITP, TTP, MDS) dan tidak dalam kondisi mengkonsumsi pengobatan yang menyebabkan hepatotoksik (metabolisme $\geq 60\%$ di hepar). Nilai penurunan skor APRI dilihat dari perhitungan AST dan trombosit dan melihat penurunan nilai HBV DNA terhadap efektifitas pengobatan Hepatitis B Kronis. Kemudian data penelitian dilakukan uji hipotesis OneWay ANOVA. Hasil yang didapatkan dari penelitian ini yaitu terdapat perbedaan yang signifikan terhadap penggunaan Telbivudin dan Pegylated Interferon α 2a dalam penurunan skor APRI dengan nilai $p = 0,009$ namun tidak ada perbedaan yang signifikan antara penggunaan obat Hepatitis B Kronis lainnya dengan nilai skor APRI. Berdasarkan dari hasil penelitian yang dilakukan terdapat perbedaan efektifitas penggunaan obat pada pasien Hepatitis B Kronis terhadap penurunan derajat fibrosis hati berdasarkan skor APRI dan terjadi penurunan derajat fibrosis hati pada bulan ke-0 dan bulan ke-6 setelah diberikan terapi Hepatitis B Kronis. Pada penggunaan Telbivudin dan peg ifn α 2a terdapat perbedaan yang signifikan dalam memberikan efek penurunan skor APRI serta tidak terdapat perbedaan yang signifikan antara penurunan nilai HBV DNA terhadap efektifitas pengobatan Hepatitis B Kronis $p = 0,071$ ($p < 0,05$) pada penggunaan Tenovofir dan Peg ifn α 2a.

Kata kunci: Hepatitis B Kronis, APRI, HBV DNA, Derajat Fibrosis Hati

ABSTRACT

Anggraini, Tanti. 2018. **Comparison of Effectiveness of Chronic Hepatitis B Treatment on Decreasing Degrees of Liver Fibrosis Based on APRI Score (Aspartate aminotransferase Platelet Ratio Index) in Dr. Saiful Anwar Malang**. Final Assignment. Bachelor of Pharmacy Program, Faculty of Medicine, Universitas Brawijaya. Supervisors: (1) Anisyah Achmad S.Si., Sp.FRS., Apt. (2) Dr. Syifa Mustika, Sp.PD

Chronic hepatitis B is a disease that can cause a degree of liver fibrosis. Examination of the degree of liver fibrosis can be seen through non-invasive methods, namely the assessment of APRI scores. The effectiveness of Chronic Hepatitis B treatment can be seen by decreasing the degree of liver fibrosis and HBV DNA value. The purpose of this study was to determine the differences in the effectiveness of treatment for Chronic Hepatitis B to decrease the degree of liver fibrosis based on APRI scores and HBV DNA values in the Hepatology Poly Dr. Saiful Anwar Malang. The method used in this study is cohort conducted on 40 patients with an age range between 20-60 years who have been diagnosed with Chronic Hepatitis B and have taken Chronic Hepatitis B drug ≥ 6 months, the treatments used include immunomodulators (peg ifn α 2a) and anti-viral (lamivudin, telbivudin, tenovofir) and do not have a disease condition that affects the APRI value (ITP, TTP, MDS) and is not in a condition that consumes treatment that causes hepatotoxic (metabolism $\geq 60\%$ in the liver). The reduced value of the APRI score was seen from the calculation of AST and platelets and saw a decrease in the value of HBV DNA to the effectiveness of treatment of Chronic Hepatitis B. Then the research data is tested by OneWay ANOVA hypothesis. The results obtained from this study are significant differences in the use of Telbivudin and Pegylated Interferon α 2a in decreasing APRI scores with a value of $p = 0.009$ but there is no significant difference between the use of other Chronic Hepatitis B drugs and the APRI score. Based on the results of the research conducted there are differences in the effectiveness of drug use in patients with Chronic Hepatitis B to decrease the degree of liver fibrosis based on APRI scores and a decrease in the degree of liver fibrosis in the 0th month and 6th month after Chronic Hepatitis B therapy was given. In the use of Telbivudin and peg ifa 2a there were significant differences in the effect of decreasing APRI scores and there was no significant difference between the reduction in HBV DNA value and the effectiveness of Chronic Hepatitis B treatment $p = 0.071$ ($p < 0.05$) in the use of Tenovofir and Peg ifn α 2a.

Keywords: Chronic Hepatitis B, APRI, HBV DNA, Degrees of Liver Fibrosis

DAFTAR ISI

Halaman Pengesahan	i
Pernyataan Keaslian Tulisan	ii
Kata Pengantar	iii
Abstrak	v
Abstract	vi
Daftar Isi	vii
Daftar Gambar	xi
Daftar Tabel	xii
Daftar Lampiran	xiii
Daftar Singkatan	xiv

BAB I PENDAHULUAN

1.1 Latar Belakang	1
1.2 Rumusan Masalah	4
1.3 Tujuan Penelitian	4
1.3.1 Tujuan Umum	4
1.3.2 Tujuan Khusus	4
1.4 Manfaat Penelitian	4

BAB II TINJAUAN PUSTAKA

2.1 Hepatitis B Kronis	6
2.1.1 Definisi	6
2.1.2 Patofisiologi	7
2.1.3 Faktor Resiko	9
2.1.4 Penularan Hepatitis B	11
2.1.5 Gejala Hepatitis B Kronis	11
2.1.6 Komplikasi Hepatitis B	13
2.1.7 Fibrosis Hati	13
2.1.8 Sirosis Hati	14
2.1.9 Pemeriksaan Laboratorium	15
2.1.10 Terapi Hepatitis B	17
2.1.10.1 IFN α (konvensional)	17
2.1.10.2 Pegylated Interferon α 2a	20
2.1.10.3 Lamivudin (3TC)	21
2.1.10.4 Adeovifir	23
2.1.10.5 Entecavir	25

2.1.10.6	Telbivudin (TBV)	27
2.1.10.7	Tenovofir (TDF)	29
2.2	Pemeriksaan Derajat Fibrosis Hati	30
2.2.1	Metode Invasif	30
2.2.2	Metode Non Invasif	30
2.2.2.1	API (Age Platelet Index)	31
2.2.2.2	APRI (Aminotransferase Platelet Ratio Index)	31
2.2.2.3	Skor FIB-4	31
2.2.2.4	Skor Hui	32
2.3	Peran Skor APRI Terhadap Penilaian Derajat Fibrosis Hati	33
BAB III KERANGKA KONSEP DAN HIPOTESIS PENELITIAN		
3.1	Kerangka Konsep	36
3.2	Hipotesis Penelitian	38
BAB IV METODE PENELITIAN		
4.1	Rancangan Penelitian	39
4.2	Populasi dan Sampel	39
4.2.1	Populasi	38
4.2.2	Sampel.....	40
4.2.3	Kriteria Inklusi	40
4.2.4	Kriteria Eksklusi	40
4.3	Besar Sampel	41
4.4	Variabel Penelitian	42
4.4.1	Variabel Terikat	42
4.4.2	Variabel Bebas	42
4.5	Lokasi dan Waktu Penelitian	42
4.6	Instrumen Penelitian	42
4.6.1	Alat Untuk Mengolah Data	42
4.6.2	Rekam Medis	43
4.7	Definisi Istilah / Operasional	43
4.7.1	Pasien Hepatitis B Kronis	43
4.7.2	Pengobatan Hepatitis B Kronis	43
4.7.3	Skor APRI	43
4.7.4	Derajat Fibrosis Hati	44
4.7.5	HBV DNA	44
4.8	Prosedur Penelitian dan Pengumpulan Data	45

4.8.1	Prosedur Penelitian	45
4.8.2	Pengumpulan Data	46
4.8.3	Analisis Data	46
BAB V HASIL PENELITIAN		
5.1	Hasil Penelitian	48
5.1.1	Data Demografi	48
5.1.1.1	Jenis Kelamin.....	48
5.1.1.2	Usia	49
5.1.2	Pola Pengobatan Hepatitis B Kronis	49
5.1.3	Derajat Fibrosis Hati Pasien Hepatitis B Kronis	50
5.1.4	Nilai HBV DNA Berdasarkan Penggunaan Obat	51
5.2	Analisis Data	52
5.2.1	Uji Normalitas	52
5.2.2	Analisis Uji Bivariat	53
5.2.2.1	Perbandingan Derajat Fibrosis Hati Pada bulan ke-0 dan ke6	53
5.2.2.2	Perbandingan Efektifitas Pengobatan Hepatitis B Kronis Terhadap Penurunan Skor APRI.....	54
5.2.2.3	Perbandingan Efektifitas Pengobatan Hepatitis B Kronis Terhadap Nilai HBV DNA	55
BAB VI PEMBAHASAN		
6.1	Pembahasan Hasil Penelitian	57
6.1.1	Pola Penggunaan Pengobatan Hepatitis B Kronis	57
6.1.2	Hubungan Karakteristik Pasien Hepatitis B Kronis dengan Skor APRI	59
6.1.3	Derajat Fibrosis Hati Pasien Berdasarkan Skor APRI	60
6.1.4	Perbandingan Efektifitas Pengobatan Hepatitis B Kronis dengan Skor APRI	62
6.1.5	Perbandingan Efektifitas Pengobatan Hepatitis B Kronis dengan Nilai HBV DNA	65
6.1.6	Implikasi dalam Bidang Farmasi	65
6.1.7	Keterbatasan Penelitian	66
BAB VII PENUTUP		
7.1	Kesimpulan	67
7.2	Saran	67

DAFTAR PUSTAKA 68
LAMPIRAN 73



DAFTAR TABEL

Tabel 5.1 Distribusi Pasien Berdasarkan Jenis Kelamin	48
Tabel 5.2 Distribusi Pasien Berdasarkan Usia	49
Tabel 5.3 Rata-rata Distribusi HBV DNA Berdasarkan Penggunaan Jenis Obat Hepatitis B Kronis	51
Tabel 5.4 Uji Normalitas Metode Shapiro Wilk	52
Tabel 5.5 Perbandingan Derajat Fibrosis Hati Pada bulan ke-0 dan ke6 ...	53
Tabel 5.6 Hasil Uji OneWay ANOVA Perbandingan Jenis Pengobatan Hepatitis B Kronis dengan Skor APRI	54
Tabel 5.7 Uji Perbedaan Post Hoc Metode LSD Antar Jenis Obat dengan Skor APRI	54
Tabel 5.8 Hasil Uji OneWay ANOVA Perbandingan Jenis Pengobatan Hepatitis B Kronis dengan HBV DNA	55
Tabel 5.9 Uji Perbedaan Post Hoc Metode LSD Antar Jenis Obat dengan HBV DNA	56

DAFTAR GAMBAR

Gambar 3.1 Kerangka Konsep	35
Gambar 5.1 Persentase Jenis Pengobatan Hepatitis B Kronis	50
Gambar 5.2 Persentase Derajat Fibrosis Hati Pasien	51



DAFTAR LAMPIRAN

Lampiran 1 Lembar Pengumpulan Data73

Lampiran 2 Lembar Keterangan Kelaikan Etik74

Lampiran 3 Data Demografi Pasien Hepatitis B Kronis75

Lampiran 4 Data penggunaan Obat Pasien Hepatitis B Kronis76

Lampiran 5 Data Laboratorium Pasien Hepatitis B Kronis77

Lampiran 6 Hasil Analisis SPSS81



DAFTAR SINGKATAN

3TC	= Lamivudin
ADV	= Adefovir
ALT	= Alanin Transaminase
Anti HBc	= Antibodi terhadap protein core
Anti HBe	= Antibodi yang timbul terhadap HbeAg
API	= Age Platelet Index
APRI	= Aspartate Transaminase to Platelet Ration Index
AST	= Aspartate aminotransferase
BANN	= Batas Atas Nilai Normal
CHB	= Chronic Hepatitis B
ETV	= Entecavir
FIB-4	= Indeks Fibrosis-4
HbeAg	= Hepatitis B e-Antigen
HbsAg	= Hepatitis B Surface Antigen
HBV	= Hepatitis B Virus
HBV DNA	= Hepatitis B Virus DNA
HCV	= Hepatitis C Virus
HDV	= Hepatitis D Virus
HIV	= Human Immunidinity Virus
HLA	= Human Leukocyte Antigen
IFN α	= Interferon Alpha
ITP	= Idiopathic thrombocytopenic purpura
MDS	= Myelodysplastic syndrome
PEG IFN α	= Pegylated Interferon Alpha
PPHI	= Perhimpunan Peneliti Hati Indonesia
RSSA	= Rumah Sakit Saiful Anwar



SGOT	= Serum Glutamic Oksalat Transaminase
SGPT	= Serum Glutamic Pirivuc Transaminase
TBV	= Telbivudin
TDF	= Tenovofir Disproxil Fumarat
TTP	= Thrombotic thrombocytopenic purpura
WHO	= World Health Organization



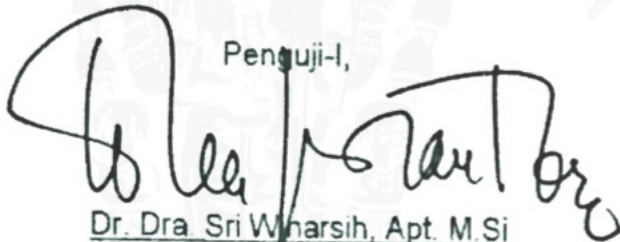
HALAMAN PENGESAHAN
TUGAS AKHIR

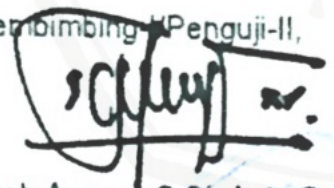
Perbandingan Efektifitas Pengobatan Hepatitis B Kronis Terhadap
Penurunan Derajat Fibrosis Hati Berdasarkan Skor APRI (Aspartate
aminotransferase Platelet Ratio Index)

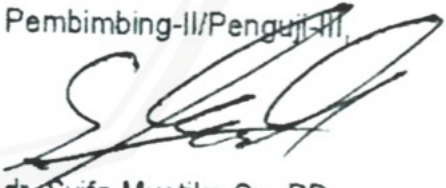
di RSUD Dr. Saiful Anwar Malang

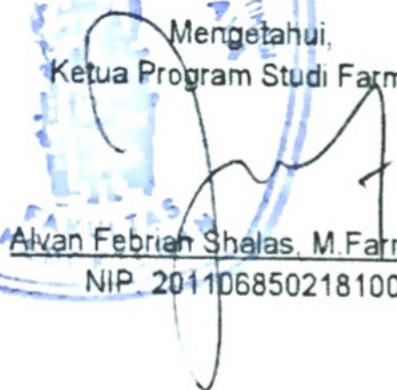
Oleh:
Tanti Anggraini
NIM: 145070507111013

Telah diuji pada
Hari : Jum'at
Tanggal : 28 Desember 2018
dan dinyatakan lulus oleh :

Penguji-I,

Dr. Dra. Sri Waharsih, Apt. M.Si
NIK. 195408231981032001

Pembimbing I/Penguji-II,

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

Pembimbing-II/Penguji-III,

dr. Syifa Mustika Sp. PD
NIP. 197804302012122001

Mengetahui,
Ketua Program Studi Farmasi,

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

ABSTRAK

Anggraini, Tanti. 2018. **Perbandingan Efektifitas Pengobatan Hepatitis B Kronis Terhadap Penurunan Derajat Fibrosis Hati Berdasarkan Skor APRI (Aspartate aminotransferase Platelet Ratio Index) di RSUD Dr. Saiful Anwar Malang.** Tugas Akhir. Program Studi Sarjana Farmasi, Fakultas Kedokteran, Universitas Brawijaya. Pembimbing: (1) Anisyah Achmad S.Si., Sp.FRS., Apt. (2) dr. Syifa Mustika, Sp.PD

Hepatitis B Kronis merupakan penyakit yang dapat menyebabkan derajat fibrosis hati. Pemeriksaan derajat fibrosis hati dapat dilihat melalui metode non invasif yaitu penilaian skor APRI. Efektifitas dari pengobatan Hepatitis B Kronis dapat dilihat melalui penurunan derajat fibrosis hati dan nilai HBV DNA. Tujuan dari penelitian ini adalah untuk mengetahui perbedaan efektifitas pengobatan pada Hepatitis B Kronis terhadap penurunan derajat fibrosis hati berdasarkan skor APRI dan nilai HBV DNA di Poli Hepatologi RSUD Dr. Saiful Anwar Malang. Metode yang digunakan pada penelitian ini yaitu *cohort* yang dilakukan pada 40 pasien dengan rentang usia antara 20-60 tahun yang telah di diagnosis Hepatitis B Kronis dan telah mengkonsumsi obat Hepatitis B Kronis ≥ 6 bulan, pengobatan yang digunakan antara lain immunomodulator (peg ifn α 2a) dan anti viral (lamivudin, telbivudin, tenovofir) serta tidak memiliki kondisi penyakit yang mempengaruhi nilai APRI (ITP, TTP, MDS) dan tidak dalam kondisi mengkonsumsi pengobatan yang menyebabkan hepatotoksik (metabolisme $\geq 60\%$ di hepar). Nilai penurunan skor APRI dilihat dari perhitungan AST dan trombosit dan melihat penurunan nilai HBV DNA terhadap efektifitas pengobatan Hepatitis B Kronis. Kemudian data penelitian dilakukan uji hipotesis OneWay ANOVA. Hasil yang didapatkan dari penelitian ini yaitu terdapat perbedaan yang signifikan terhadap penggunaan Telbivudin dan Pegylated Interferon α 2a dalam penurunan skor APRI dengan nilai $p = 0,009$ namun tidak ada perbedaan yang signifikan antara penggunaan obat Hepatitis B Kronis lainnya dengan nilai skor APRI. Berdasarkan dari hasil penelitian yang dilakukan terdapat perbedaan efektifitas penggunaan obat pada pasien Hepatitis B Kronis terhadap penurunan derajat fibrosis hati berdasarkan skor APRI dan terjadi penurunan derajat fibrosis hati pada bulan ke-0 dan bulan ke-6 setelah diberikan terapi Hepatitis B Kronis. Pada penggunaan Telbivudin dan peg ifn α 2a terdapat perbedaan yang signifikan dalam memberikan efek penurunan skor APRI serta tidak terdapat perbedaan yang signifikan antara penurunan nilai HBV DNA terhadap efektifitas pengobatan Hepatitis B Kronis $p = 0,071$ ($p < 0,05$) pada penggunaan Tenovofir dan Peg ifn α 2a.

Kata kunci: Hepatitis B Kronis, APRI, HBV DNA, Derajat Fibrosis Hati

ABSTRACT

Anggraini, Tanti. 2018. **Comparison of Effectiveness of Chronic Hepatitis B Treatment on Decreasing Degrees of Liver Fibrosis Based on APRI Score (Aspartate aminotransferase Platelet Ratio Index) in RSUD Dr. Saiful Anwar Malang**. Final Assignment. Bachelor of Pharmacy Program, Faculty of Medicine, Universitas Brawijaya. Supervisors: (1) Anisyah Achmad S.Si., Sp.FRS., Apt. (2) Dr. Syifa Mustika, Sp.PD

Chronic hepatitis B is a disease that can cause a degree of liver fibrosis. Examination of the degree of liver fibrosis can be seen through non-invasive methods, namely the assessment of APRI scores. The effectiveness of Chronic Hepatitis B treatment can be seen by decreasing the degree of liver fibrosis and HBV DNA value. The purpose of this study was to determine the differences in the effectiveness of treatment for Chronic Hepatitis B to decrease the degree of liver fibrosis based on APRI scores and HBV DNA values in the Hepatology Poly Dr. Saiful Anwar Malang. The method used in this study is cohort conducted on 40 patients with an age range between 20-60 years who have been diagnosed with Chronic Hepatitis B and have taken Chronic Hepatitis B drug ≥ 6 months, the treatments used include immunomodulators (peg ifn α 2a) and anti-viral (lamivudin, telbivudin, tenovofir) and do not have a disease condition that affects the APRI value (ITP, TTP, MDS) and is not in a condition that consumes treatment that causes hepatotoxic (metabolism $\geq 60\%$ in the liver). The reduced value of the APRI score was seen from the calculation of AST and platelets and saw a decrease in the value of HBV DNA to the effectiveness of treatment of Chronic Hepatitis B. Then the research data is tested by OneWay ANOVA hypothesis. The results obtained from this study are significant differences in the use of Telbivudin and Pegylated Interferon α 2a in decreasing APRI scores with a value of $p = 0.009$ but there is no significant difference between the use of other Chronic Hepatitis B drugs and the APRI score. Based on the results of the research conducted there are differences in the effectiveness of drug use in patients with Chronic Hepatitis B to decrease the degree of liver fibrosis based on APRI scores and a decrease in the degree of liver fibrosis in the 0th month and 6th month after Chronic Hepatitis B therapy was given. In the use of Telbivudin and peg ifa 2a there were significant differences in the effect of decreasing APRI scores and there was no significant difference between the reduction in HBV DNA value and the effectiveness of Chronic Hepatitis B treatment $p = 0.071$ ($p < 0.05$) in the use of Tenovofir and Peg ifn α 2a.

Keywords: Chronic Hepatitis B, APRI, HBV DNA, Degrees of Liver Fibrosis

BAB 1

PENDAHULUAN

1.1 Latar Belakang

Hepatitis B merupakan penyakit yang banyak ditemukan sebagai penyebab utama terjadinya kematian, serta tetap menjadi masalah kesehatan masyarakat di seluruh dunia (Franco et al., 2012). Penyakit Hepatitis B ini disebabkan oleh Virus Hepatitis B (VHB) yang menyerang hati dan menyebabkan peradangan hati akut atau kronis. Keadaan ini sangat berbahaya karena penderita merasa tidak sakit tetapi terus-menerus menularkan VHB kepada orang lain sehingga dapat terjadi wabah Hepatitis B dan juga mengalami komplikasi penyakit yaitu pengerasan hati yang disebut sirosis hati dan juga dapat berkembang menjadi kanker hati yang disebut dengan karsinoma hati (Gunawan, 2009).

World Health Organization memperkirakan lebih 2 milyar penduduk dunia telah terinfeksi virus hepatitis B, dimana 378 juta atau 4,8% terinfeksi yang bersifat carier kronis (WHO, 2009). Sekitar 5% dari populasi adalah *HBV carrier* kronis, dan secara umum hampir 25% *carrier* dapat mengalami penyakit hati yang lebih parah seperti hepatitis kronis, sirosis, dan karsinoma hepatoseluler primer. Prevalensi nasional di tiap Negara di dunia berkisar antara 0,5% di AS dan Eropa Utara sedangkan sampai 10% di daerah Asia. Indonesia adalah negara dengan prevalensi hepatitis B dengan tingkat endemisitas tinggi yaitu lebih dari 8 persen yang sebanyak 1,5 juta orang Indonesia berpotensi mengidap kanker hati. Peningkatan penderita hepatitis dari tahun 2000 hingga 2012 mencapai angka 80%. Pada akhir tahun 2013, kementerian kesehatan (kemenkes) Republik Indonesia mencatat sebanyak 9

dari 100 orang atau sekita 25 juta penduduk Indonesia terinfeksi virus hepatitis B kronis.

Fibrosis hati progresif merupakan salah satu komplikasi penyakit hati kronis yang dapat meningkatkan angka mortalitas. Penentuan derajat fibrosis dapat menjadi prediktor tingkat mortalitas terkait komplikasi penyakit hati kronik. Selain itu, data derajat fibrosis juga diperlukan para klinisi sebagai salah satu panduan sebelum memulai terapi pada kasus infeksi Hepatitis B dan Hepatitis C. Kerusakan hati menyebabkan respon inflamasi serta aktivasi dan proliferasi populasi sel mesenkim di dalam hati yang akan *remodelling* matriks ekstraseluler sebagai bagian respon penyembuhan luka. Kerusakan kronis menyebabkan akumulasi protein penyebab jaringan parut (fibrosis) secara progresif (Frank, 2009).

Untuk mengetahui secara tepat stadium yang diderita maka dibutuhkan pemeriksaan diantaranya dapat dilakukan dengan metode invasif yaitu biopsi hati ,namun tindakan ini jarang dilakukan karena kebanyakan pasien menolak untuk di biopsi, kecuali atas indikasi yang jelas. Pemeriksaan lainnya yang dapat dilakukan dengan metode non invasif untuk mengetahui derajat fibrosis, seperti API (Age Platelet Index), FIB-4, Hui skor, skor APRI, (Aspartate Transaminase to Platelet Ration Index), FibroIndex, Fornindex, dan Hepascore. Penggunaan APRI sendiri digunakan karena model ini konsisten dan objektif dalam pemeriksaan laboratorium rutin pasien dengan hati kronis. Dalam penilaian skor APRI sendiri digunakan dua indikator yaitu AST (aspartate aminotransferase) dan trombosit. Pemeriksaan penunjang lainnya yaitu: serologi HBV, pemeriksaan fungsi hati untuk mengetahui

pasien sedang di dalam stadium yang bagaimana. Dengan demikian kita dapat melakukan pengelolaan yang mendekati (Frank, 2009).

Tujuan pengobatan hepatitis B kronis untuk memperbaiki kondisi hati dan mengontrol progresivitas dengan mengatur proliferasi HBV. Efikasi pengobatan dilihat dari nilai normal ALT dan AST, serokonversi HbeAg dan HbsAg serta hasil HBV DNA yang negatif (Yatsuji and Kumada, 2010). Pengobatan pada hepatitis B kronis banyak digunakan seperti immunomodulator (peg IFN α dan IFN α), penggunaan immunomodulator peg IFN α memiliki mekanisme kerja ganda yaitu sebagai immunomodulator dan anti-virus. Sebagai immunomodulator, pegylated interferon α akan mengaktivasi 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 anti-virus dilakukan dengan menghambat replikasi virus hepatitis B (PPHI, 2012). Sedangkan IFN- α bekerja dengan menginduksi antivirus. IFN α juga merangsang sel yang dimediasi oleh respon imun yang menargetkan hepatosit yang telah terinfeksi mengarah ke penurunan dalam sel intrahepatik. Pada penggunaan antiviral (lamivudin, tenofovir, telbivudin, adefovir serta entecavir) digunakan untuk menekan replikasi dari virus.

Penelitian ini dilakukan untuk mengetahui perbedaan efektifitas pengobatan pada hepatitis B kronis di RSUD Dr. Saiful Anwar Malang. Penelitian ini dapat membantu dalam pemilihan obat untuk pasien hepatitis B kronis dengan efektif dan efisien.

1.2 Rumusan Masalah

Bagaimana perbandingan efektifitas pengobatan Hepatitis B Kronis terhadap penurunan derajat fibrosis hati berdasarkan skor APRI dan perbandingan efektifitas pengobatan terhadap penurunan nilai HBV DNA.

1.3 Tujuan

1.3.1 Tujuan Umum

Mengevaluasi efektifitas pemberian pengobatan Hepatitis B Kronis terhadap penurunan derajat fibrosis setelah dilakukan perhitungan skor APRI.

1.3.2 Tujuan Khusus

1. Mengetahui karakteristik pasien Hepatitis B Kronis yang di golongan ke dalam hasil skor APRI.
2. Mengukur derajat fibrosis hati berdasarkan hasil skor APRI pada bulan ke-0 dan ke-6 pada pasien Hepatitis B Kronis.
3. Membandingkan efektifitas pengobatan Hepatitis B Kronis terhadap penurunan derajat fibrosis hati berdasarkan hasil skor APRI.
4. Membandingkan efektifitas pengobatan Hepatitis B Kronis terhadap kadar HBV DNA.

1.4 Manfaat

1. Bagi akademisi sebagai informasi dan penelitian mengenai analisis efektifitas pengobatan Hepatitis B Kronis terhadap pasien hepatitis B

Kronis dan perbandingan antar terapi hepatitis B kronis untuk penekanan derajat fibrosis berdasarkan dari hasil skor APRI.

2. Bagi klinisi dan rumah sakit, penelitian ini dapat digunakan sebagai evaluasi efektifitas pengobatan pada Hepatitis B Kronis dan umpan balik terhadap pengobatan pasien Hepatitis B Kronis berdasarkan skor APRI untuk melihat perbandingan terapi pada penekanan derajat fibrosis.



BAB 2

TINJAUAN PUSTAKA

2.1 Hepatitis B Kronis

2.1.1 Definisi

Hepatitis adalah proses terjadinya inflamasi dan atau nekrosis jaringan hati yang dapat disebabkan oleh infeksi, obat-obatan, toksin, gangguan metabolik, maupun kelainan autoimun. Infeksi yang disebabkan virus, bakteri, maupun parasit merupakan penyebab terbanyak hepatitis akut. Virus hepatitis merupakan penyebab terbanyak dari infeksi tersebut (Arief, 2012).

Hepatitis B adalah salah satu penyakit menular yang disebabkan oleh Virus Hepatitis B (VHB) dan merupakan salah satu dari enam bentuk hepatitis yang berbeda, dapat berkembang menjadi penyakit hati kronis, termasuk hepatitis kronis persisten, hepatitis kronis aktif, sirosis, dan kanker hati primer. Kanker hati primer sebagai salah satu dari 10 kanker yang paling sering terjadi di dunia saat ini. Oleh karena itu immunisasi terhadap Hepatitis B dibutuhkan untuk kelompok dengan risiko infeksi yang tinggi sesuai dengan karakteristik host, faktor sosio-ekonomi, budaya, dan kebiasaan seksual serta lingkungan.

Infeksi (HBV) merupakan masalah kesehatan masyarakat yang besar dan serius, karena selain manifestasinya sebagai penyakit HBV akut beserta komplikasinya, lebih penting ialah dalam bentuk sebagai pengidap HbsAg kronis, yang dapat merupakan sumber penularan bagi lingkungan. Setiap tahun jumlah pengidap semakin bertambah, karena

reservoir pengidap HBV yang cukup besar merupakan wadah penularan yang terus-menerus untuk sekitarnya. Saat ini di seluruh dunia diperkirakan lebih 300 juta orang pengidap HBV persisten, hampir 74% (lebih dari 220 juta) pengidap bermukim di negara-negara Asia. Di Indonesia prevalensi pengidap HBV memperlihatkan adanya variasi yang besar, yaitu dari sedang sampai tinggi (4 – 34%). Risiko untuk terjadinya infeksi HBV kronik berbanding terbalik dengan umur ketika terjadi infeksi karena sebagian besar infeksi ini terjadi sebagai akibat dari infeksi pada saat bayi. Diperkirakan 90% penderita bayi dan 10% penderita dewasa akan berlanjut menjadi Hepatitis B kronis dan carrier. Semakin muda umur seseorang terkena infeksi HBV maka semakin besar kemungkinan untuk menderita infeksi HBV menetap dan semakin besar pula untuk menjadi sirosis dan kanker hati (Juffrie et al, 2010).

HBV menular melalui kontak dengan cairan tubuh yang telah terinfeksi. Penularan HBV yang paling umum adalah melalui darah, tetapi cairan tubuh lainnya juga dapat menularkan termasuk sperma dan air liur. Terdapat tiga cara dalam penularan HBV yang telah diakui yaitu melalui perinatal, seksual, dan parenteral atau perkutan. Setelah terinfeksi beberapa pasien mengalami remisi spontan dan menjadi pembawa asimtomatik, sedangkan lainnya dapat berkembang menjadi sirosis atau kanker hati. Tidak ada bukti bahwa HBV bisa tertular melalui udara dan feses (Hou et al., 2008; Yatsuji and Kumada, 2010).

2.1.2 Patofisiologi

Patofisiologi penyakit hepatitis B kronis dibagi menjadi 4, yaitu fase imunotoleransi, fase imunoaktif atau *immune clearance*, fase non replikatif dan fase reaktivasi.

Fase *immune clearance* juga dinamakan fase hepatitis kronis HbeAg positif dan fase reaktivasi dinamakan juga fase hepatitis B kronis HbeAg negatif. Pada masa anak-anak atau pada masa dewasa muda, sistem imun tubuh toleran terhadap HBV sehingga kadar virus dalam darah dapat sedemikian tinggi tetapi tidak terjadi peradangan hati yang berarti. Dalam keadaan tersebut, HBV ada dalam fase replikatif dengan jumlah HbsAg sangat tinggi, HbeAg positif, anti Hbe negatif, jumlah DNA HBV tinggi dan nilai ALT relatif dalam keadaan normal, dimana fase ini disebut fase imunotoleransi.

Pada fase imunotoleransi sangat jarang terjadi serokonversi HbeAg secara spontan dan terapi untuk menginduksi serokonversi HbeAg tersebut biasanya tidak efektif. Pada keadaan ini, pasien mulai kehilangan toleransi umum terhadap HBV. Fase ini disebut fase imunoaktif atau *immune clearance* (Soemoharjo dan Gunawan, 2009).

Pada fase imunotoleransi, tubuh berusaha menghancurkan virus dan menyebabkan pecahnya sel-sel hati yang terinfeksi HBV. Pada fase imunoaktif, serokonversi HbeAg baik secara spontan maupun karena terapi lebih sering terjadi. Pada keadaan ini, jumlah HbsAg rendah dengan HbeAg menjadi negatif dan anti Hbe yang menjadi positif secara spontan dan nilai ALT normal yang menandakan terjadinya fase nonreplikatif atau fase residual (Soemoharjo dan Gunawan, 2007).

Fase reaktivasi dapat terjadi secara spontan atau dipicu oleh immunosupresi. Pasien bisa kembali ke HbeAg namun sebagian besar HbeAg negatif dengan jumlah DNA yang terdeteksi, nilai ALT yang tinggi, dan nekroinflamasi sedang sampai dengan parah. Fase inactive carrier merupakan fase inaktif dari HbeAg negatif, DNA HBV rendah atau tidak terdeteksi, nilai ALT normal dan tidak ada kerusakan pada hepar (Oakes, 2014).

Proses replikasi virus tidak secara langsung bersifat toksik terhadap sel, terbukti banyak carrier VHB asimtomatik dan hanya menyebabkan kerusakan hati ringan. Respon imun host terhadap antigen virus merupakan faktor penting terhadap kerusakan hepatoseluler dan proses klirens virus, makin lengkap respon dan semakin berat kerusakan sel hati. Respon imun host dimediasi oleh respon seluler terhadap epitop protein VHB, terutama HBsAg yang ditransfer ke permukaan sel hati. Human Leukocyte Antigen (HLA) class I-restricted CD8+ cell mengenali fragmen peptida VHB setelah mengalami proses intrasel dan dipresentasikan ke permukaan sel hati oleh molekul Major Histocompatibility Complex (MHC) kelas I. Proses berakhir dengan penghancuran sel secara langsung oleh Limfosit T sitotoksik CD8+ (Hardjoeno, 2007).

2.1.3 Faktor resiko

Menurut WHO (2012), terdapat beberapa kelompok yang berisiko terinfeksi virus hepatitis B:

1. Anak yang baru lahir dari ibu yang terinfeksi hepatitis B.

2. Anak-anak kecil di tempat perawatan anak yang tinggal di lingkungan yang endemis.
3. Tinggal serumah atau berhubungan seksual (suami -istri) dengan penderita. Risiko tertular untuk orang yang tinggal serumah terjadi karena menggunakan peralatan rumah tangga yang bisa terkena darah seperti pisau cukur, sikat gigi.
4. Pekerja Kesehatan. Paparan terhadap darah secara rutin menjadi potensi utama terjadinya penularan di kalangan kesehatan.
5. Pasien cuci darah
6. Pengguna narkoba dengan jarum suntik
7. Mereka yang menggunakan peralatan kesehatan bersama seperti pasien dokter gigi, dan lain lain. Karena itu, seharusnya dokter menggunakan alat sekali pakai atau mensterilkan alat setiap kali pemakaian.
8. Orang yang memberi terapi akupunktur atau orang yang menerima terapi akupunktur.
9. Mereka yang tinggal di daerah endemis, atau sering bepergian ke daerah endemis hepatitis B.
10. Mereka yang berganti-ganti pasangan, dan ketidaktahuan akan kondisi kesehatan pasangan.
11. Kaum homoseksual. Infeksi hepatitis B merupakan masalah kesehatan global utama.

Penularan secara vertikal adalah rute paling umum dalam penyebaran virus hepatitis B di banyak daerah endemis. Paparan yang sering dan rutin terhadap darah atau serum adalah denominator umum

dari kesehatan kerja. Ahli bedah, dokter gigi, dokter bedah oral, patolog, petugas kesehatan di ruang operasi dan petugas kesehatan di ruang denominator umum dari kesehatan kerja. Ahli bedah, dokter gigi, dokter bedah oral, patolog, petugas kesehatan di ruang operasi dan petugas kesehatan di ruang gawat darurat, dan pekerja laboratorium klinis mempunyai resiko tertinggi (Chan, et al., 2012).

Mahasiswa (termasuk mahasiswa Fakultas Kedokteran) juga merupakan kelompok yang mempunyai resiko tinggi untuk menderita hepatitis B. Infeksi hepatitis B adalah penyakit utama pasca transfusi di negara maju karena window period yang panjang, mutan hepatitis B, viremia yang rendah (kesulitan untuk PCR pada sampel yang dikumpulkan) dan infektivitas sangat tinggi. Upaya vaksinasi orang yang berada dalam kelompok risiko mempunyai keterbatasan karena kesulitan dalam mengidentifikasi calon yang termasuk kelompok berisiko tinggi (WHO, 2012).

2.1.4 Penularan Hepatitis B

Cara utama penularan HBV adalah melalui parenteral dan menembus membranmukosa, terutama berhubungan seksual (Price & Wilson, 2012). Penanda HBsAg telah diidentifikasi pada hampir setiap cairan tubuh dari orang yang terinfeksi yaitu saliva, air mata, cairan seminal, cairan serebrospinal, asites, dan air susu ibu. Beberapa cairan tubuh ini (terutama semen dan saliva) telah diketahui infeksius (Thedja, 2012).

Jalur penularan infeksi HBV di Indonesia yang terbanyak adalah secara parenteral yaitu secara vertikal (transmisi) maternal-neonatal atau horisontal (kontak antar individu yang sangat erat dan lama seksual, iatrogenik, penggunaan

jarum suntik bersama). Virus Hepatitis dapat dideteksi pada semua sekret dan cairan tubuh manusia, dengan konsentrasiteringgi pada serum (Juffrie et al, 2010).

2.1.5 Gejala Klinis Hepatitis B Kronis

Hepatitis B kronis didefinisikan sebagai peradangan hati yang berlanjut lebih dari enam bulan sejak timbul keluhan dan gejala penyakit. Perjalanan hepatitis B kronik dibagi menjadi tiga fase penting yaitu :

1. Fase Imunotoleransi

Sistem imun tubuh toleren terhadap VHB sehingga konsentrasi virus tinggi dalam darah, tetapi tidak terjadi peradangan hati yang berarti. Virus Hepatitis B berada dalam fase replikatif dengan titer HBsAg yang sangat tinggi.

2. Fase Imunoaktif (Clearance)

Sekitar 30% individu persisten dengan HBV akibat terjadinya replikasi virus yang berkepanjangan, terjadi proses nekroinflamasi yang tampak dari kenaikan konsentrasi ALT. Fase clearance menandakan pasien sudah mulai kehilangan toleransi imun terhadap VHB.

3. Fase Residual

Tubuh berusaha menghancurkan virus dan menimbulkan pecahnya sel-sel hati yang terinfeksi HBV. Sekitar 70% dari individu tersebut akhirnya dapat menghilangkan sebagian besar partikel virus tanpa ada kerusakan sel hati yang berarti. Fase residual ditandai dengan titer HBsAg rendah, HBeAg yang menjadi negatif dan anti-HBe yang menjadi positif, serta konsentrasi ALT normal (Sudoyo et al, 2009).

Penderita infeksi HBV kronis dapat dikelompokkan menjadi tiga kelompok yaitu (Poynard, 2014) :

1. Penderita dengan HBsAg positif dan HBeAg positif.

Pada penderita ini sering terjadi kenaikan ALT (eksaserbasi) dan kemudian penurunan ALT kembali (resolusi). Siklus ini terjadi berulang-ulang sampai terbentuknya anti HBe. Sekitar 80% kasus pengidap ini berhasil serokonversi anti HBe positif, 10% gagal serokonversi namun ALT dapat normal dalam 1-2 tahun, dan 10% tetap berlanjut menjadi hepatitis B kronik aktif.

2. Penderita dengan HBsAg positif dan anti HBe positif

Prognosis pada penderita ini umumnya baik bila dapat dicapai keadaan HBV DNA yang selalu normal. Pada penderita dengan HBV DNA yang dapat dideteksi diperlukan perhatian khusus oleh karena mereka berisiko menderita kanker hati. Kemajuan pemeriksaan yang sangat sensitif dapat mendeteksi adanya HBV DNA pada penderita dengan HBsAg negatif, namun anti HBc positif.

3. Penderita hepatitis B yang belum terdiagnosa

Kemajuan pemeriksaan yang sangat sensitif dapat mendeteksi adanya HBV DNA dengan HbsAg negatif, namun anti HBc positif.

2.1.6 Komplikasi Hepatitis

Hepatitis B kronis merupakan penyulit jangka lama penyakit hepatitis B akut. Penyakit ini terjadi pada pasien yang mengalami hepatitis B akut. Kebanyakan pasien yang mengalami hepatitis B kronik tidak mengalami gejala yang signifikan tentang hepatitis B akut. Hepatitis fulminan merupakan penyulit yang paling banyak ditakuti karena sebagian besar efeknya langsung fatal. Lima puluh persen penderita hepatitis fulminan adalah dari tipe B dan banyak diantara kasus hepatitis fulminan B terjadi karena ada infeksi dengan hepatitis C atau hepatitis D. Angka kematian mengenai hepatitis fulminan sendiri mencapai 80%, kebanyakan pasien dengan keberhasilan terapi biokimiawi atau histolik. Untuk

mengatasi hepatitis B fulminal diperlukan tindakan transplatasi hati (Soweignjo dan Gunawan, 2008). Sirosis hati merupakan keadaan dimana jaringan hati yang berubah menjadi jaringan parut secara bertahap. Jaringan parut ini semakin mengubah struktur jaringan hati dan regenerasi sel-sel hati. Maka sel-sel hati akan mengalami kerusakan yang menyebabkan penurunan fungsi sel hati (Mustofa dan Kurniawaty, 2013)

2.1.7 Fibrosis Hati

Fibrosis hati merupakan akumulasi berlebih protein matriks ekstraseluler termasuk kolagen yang terjadi pada kebanyakan penyakit hati kronis dan merupakan respon penyembuhan luka yang reversibel, ditandai dengan adanya akumulasi matriks seluler (*extracellular matrix*, ECM) atau jaringan parut yang terjadi setelah penyakit hati kronis yang bersifat *self-limited* (Frank, 2009).

Aktivasi sel stelata hati merupakan hal utama pada fibrosis hati. Sel perisinusoidal dan miofibroblast terkait yang berasal dari dalam dan luar hati membentuk susunan yang meliputi degradasi matriks ekstraseluler pada hati, deposit jaringan parut, kontraksi vaskuler dan organ, serta pelepasan sitokin (Ramon, 2015). Sebagian besar terapi untuk penyakit hati kronis menargetkan agen penyebab, terapi antifibrotik saat ini telah banyak dilakukan (Walace, 2008; Rockey, 2008).

Terapi ditujukan untuk pasien dengan penyakit reversibel. Paradigma aktivasi sel stelata merupakan hal penting untuk menentukan target terapi. Kendala utama yang dihadapi pada pengobatan adalah kurangnya penanda fibrosis non invasif yang akurat untuk menilai respon terapi secara adekuat (Rockey, 2008).

2.1.8 Sirosis Hati

Sirosis hati merupakan penyakit kronis hati yang ditandai dengan fibrosis, disorganisasi dari lobus dan arsitektur vaskular, dan regenerasi nodul hepatosit. Biasanya dimulai dengan adanya proses peradangan nekrosis sel hati yang luas, pembentukan jaringan ikat dan usaha regenerasi nodul. Distorsi arsitektur hati akan menimbulkan perubahan sirkulasi mikro dan makro menjadi tidak teratur akibat penambahan jaringan ikat dan nodul tersebut (Mohsni. 2009).

Telah diketahui bahwa penyakit ini merupakan stadium terakhir dari penyakit hati kronis dan terjadinya pengerasan dari hati yang akan menyebabkan penurunan fungsi hati dan bentuk hati yang normal akan berubah disertai terjadinya penekanan pada pembuluh darah dan terganggunya aliran darah vena porta yang akhirnya menyebabkan hipertensi portal. Pada sirosis dini biasanya hati membesar, teraba kenyal, tepi tumpul, dan terasa nyeri bila ditekan.

2.1.9 Pemeriksaan Laboratorium

Pemeriksaan Laboratorium Menurut WHO (2012) untuk mendeteksi virus hepatitis digolongkan dengan tiga (3) cara yaitu : Cara Radioimmunoassay (RIA), Enzim Linked Imunonusorbent Assay (Elisa), imunofluorensi mempunyai sensitifitas yang tinggi. Untuk meningkatkan spesifisitas digunakan antibodi monoklonal dan untuk mendeteksi DNA dalam serum digunakan probe DNA dengan teknik hibridasi. Pemeriksaan laboratorium yang paling sering digunakan adalah metode Elisa.

Metode Elisa digunakan untuk mengetahui adanya kerusakan pada hati melalui pemeriksaan enzimatik. Enzim adalah protein dan senyawa organik yang dihasilkan oleh sel hidup umumnya terdapat dalam sel. Dalam keadaan normal terdapat keseimbangan antara pembentukan enzim dengan penghancurannya. Apabila terjadi kerusakan sel dan peninggian permeabilitas membran sel, enzim

akan banyak keluar ke ruangan ekstra sel, keadaan inilah yang membantu diagnosa dalam mengetahui kadar enzim tersebut dalam darah. Penderita hepatitis B juga mengalami peningkatan kadar bilirubin, kadar alkaline fosfat. Pemeriksaan enzim yang sering dilakukan untuk mengetahui kelainan hati adalah pemeriksaan SGPT dan SGOT (Serum Glutamic Piruvic Transaminase dan Serum Glutamic Oksalat Transaminase). Pemeriksaan SGPT lebih spesifik untuk mengetahui kelainan hati karena jumlah SGPT dalam hati lebih banyak daripada SGOT. Kejadian hepatitis akut ditandai dengan peningkatan SGPT dan SGOT 10-20 kali dari normal, dengan SGPT lebih tinggi dari SGOT. SGPT dan SGOT normal adalah < 42 U/L dan 41 U/L. Pada hepatitis kronis kadar SGPT meningkat 5-10 kali dari normal.

Berikut ini adalah berbagai macam pertanda serologi infeksi VHB yaitu :

- a. HBsAg (Hepatitis B Surface Antigen) Yaitu suatu protein yang merupakan selubung luar partikel VHB. HBsAg yang positif menunjukkan bahwa pada saat itu yang bersangkutan mengidap infeksi VHB.
- b. Anti-HBs Antibodi terhadap HBsAg. Antibodi ini baru muncul setelah HBsAg menghilang. Anti HBsAg yang positif menunjukkan bahwa individu yang bersangkutan telah kebal terhadap infeksi VHB baik yang terjadi setelah suatu infeksi VHB alami atau setelah dilakukan imunisasi hepatitis B.
- c. Anti Hbc Antibodi terhadap protein core. Antibodi ini pertama kali muncul pada semua kasus dengan infeksi VHB pada saat ini (current infection) atau infeksi pada masa yang lalu (past infection). Anti HBc dapat muncul dalam bentuk IgM anti HBc yang sering muncul pada hepatitis B akut,

karena itu positif IgM anti HBc pada kasus hepatitis akut dapat memperkuat diagnosis hepatitis B akut. Namun karena IgM anti HBc bisa kembali menjadi positif pada hepatitis kronik dengan reaktivasi, IgM anti HBc tidak dapat dipakai untuk membedakan hepatitis akut dengan hepatitis kronik secara mutlak.

- d. HBeAg Semua protein non-struktural dari VHB (bukan merupakan bagian dari HBV) yang disekresikan ke dalam darah dan merupakan produk gen precore dan gen core. Positifnya HBeAg merupakan petunjuk adanya aktivasi replikasi VHB yang tinggi dari seorang individu HBsAg positif.
- e. Anti HBe Antibodi yang timbul terhadap HBeAg pada infeksi VHB. Positifnya anti HBe menunjukkan bahwa HBV ada dalam fase non-replikatif. Positifnya DNA HBV dalam serum menunjukkan adanya partikel VHB yang utuh dalam tubuh penderita. DNA HBV adalah petanda jumlah virus yang paling peka. Apabila penderita sudah terbukti menderita HBV, maka setiap penderita sebaiknya melaporkan diri ke puskesmas atau rumah sakit terdekat untuk dilakukan penanganan khusus, karena mereka dapat menularkan penyakitnya. Diberi pengawasan terhadap penderita agar sembuh sempurna ketika dirawat dirumah sakit.

2.1.10 Terapi Hepatitis B

Tujuan pengobatan HBV adalah untuk mencegah atau menghentikan radang hati (liver injury) dengan cara menekan replikasi virus atau menghilangkan infeksi. Dalam pengobatan hepatitis B, titik akhir yang sering dipakai adalah hilangnya petanda replikasi virus yang aktif secara menetap.

Obat-obat yang digunakan untuk menyembuhkan hepatitis antara lain obat antivirus, dan imunomulator. Pengobatan antivirus harus diberikan sebelum virus sempat berintegrasi ke dalam genom penderita. Jadi pemberiannya dilakukan sedini mungkin sehingga kemungkinan terjadi sirosis dan hepatoma dapat dikurangi. Yang termasuk obat antivirus adalah interferon (IFN). Sedangkan obat imunomodulator yang menekan atau merangsang sistem imun misalnya transfer faktor immune RNA, dan imunosupresi (PPHI, 2012).

2.1.10.1 Interferon α (IFN- α) konvensional

IFN- α bekerja dengan menginduksi antivirus di sel melalui keterlibatan reseptor di permukaan sel dan mengaktifasi jalur berikutnya yang mengarah ke pengikatan ekspresi gen intraselluler yang menyebabkan peningkarab kerusakan virus RNA dan perlindungan terhadap virus yang luka. IFN- α juga merangsang sel yang dimediasi oleh respon imun yang menargetkan hepatosit yang telah terinfeksi mengarah ke penurunan dalam sel intrahepatik. DNA sirkular kovalen tertutup HBV yang bertanggung jawab untuk infeksi HBV persisten. IFN- α menekan sistem imunoregulator (Perillo, 2009).

Ketika HbeAg positif, HBV DNA positif, nilai ALT menjadi dua kali lipat atau lebih tinggi dari BAN maka dimulai menggunakan terapi IFN- α . Sebuah metaanalisis di luar negeri melaporkan penggunaan terapi IFN- α (4-6 bulan) menargetkan pasien Hepatitis B Krons dengan HbsAg positif, dilaporkan bahwa 33% pasien dalam kelompok yang menggunakan terapi IFN- α menjadi HbeAg negatif dan 37% menjadi DNA HBV negatif, sementara pada kelompok kontrol (yang tidak diberikan terapi) 12% HbeAg dan 17% HBV DNA negatif. Selain itu, hasil terapi IFN- α yang dilakukan di rumah sakit pada pasien dengan HbeAg positif 6 bulan terapi setelah selesai pengobatan menunjukkan respon 20%

dimana menjadi HbeAg negatif dan HBV DNA negatif dan juga mencapai nilai ALT yang normal. Terdapat dua cara dalam meningkatkan efektifitas IFN- α dengan cara memperpanjang waktu terapi (>12 bulan) dan menggunakan PEG IFN- α (Yatsuji and Kumada, 2010).

Pada pasien yang positif HBeAg dengan ALT yang lebih besar $3 \times$ dari BANN, respons angka keberhasilan 6-12 bulan setelah akhir terapi interferon adalah sekitar 30-40% dibandingkan 10-20% pada kontrol. Pemberian interferon 4,5 MU atau 5 MU seminggu 3x selama 4-6 bulan dapat efektif pada orang Oriental (Asia) tetapi angka keberhasilan sedikit lebih rendah dibanding orang Kaukasia (Eropa). Terdapat bukti baru bahwa pengobatan selama 12 bulan dapat memperbaiki angka serokonversi HBeAg. Penderita hepatitis anak dengan ALT tinggi memberikan respons terhadap IFN- α dengan angka keberhasilan yang sama dengan orang dewasa. Pada pasien dengan kadar ALT pra-terapi yang lebih rendah ($1,3 - 3 \times$ BANN), angka serokonversi HBeAg lebih rendah tetapi dapat diperbaiki dengan pemberian kortikosteroid sebelum terapi interferon (PPHI, 2012).

IFN- α diberikan secara injeksi subkutan. Untuk dosis yang dianjurkan untuk pasien dewasa 5MU per hari atau 10MU tiga kali seminggu. Sedangkan dosis untuk anak-anak 6MU/m² tiga kali seminggu dengan dosis maksimum 10 MU. Lama terapi yang direkomendasikan untuk pasien CHB dengan HbeAg positif yaitu 16 sampai 24 minggu. Pasien CHB dengan HbeAg negatif harus diteapi setidaknya 12 bulan (Lok and McMahon, 2008).

Hal ini dapat juga diikuti dengan hilangnya HBsAg selama tindak lanjut jangka panjang, walaupun hal ini sangat jarang terjadi pada pasien-pasien Oriental. Penderita hepatitis B kronik aktif dengan HBeAg negatif, anti HBe

positif, HBV DNA positif juga memberikan respons selama terapi interferon, tetapi biasanya terjadi relaps pada akhir terapi. Pengobatan ulangan dengan IFN menunjukkan angka keberhasilan respons 20- 40% baik pada HBeAg positif maupun negatif. Pada penelitian jangka panjang ditemukan bahwa serokonversi HBeAg, baik yang diinduksi oleh terapi interferon atau secara spontan, bermanfaat untuk kelangsungan hidup, kejadian gagal hati. Pengobatan interferon biasanya berhubungan dengan efek samping seperti flu-like symptoms, neutropenia, trombositopenia yang biasanya masih dapat ditoleransi, namun kadang-kadang perlu dilakukan modifikasi dosis. Terapi interferon yang menginduksi hepatitis flare dapat menyebabkan dekompensasi pada pasien dengan sirosis dan dapat berbahaya bagi pasien dengan dekompensasi hati, lama terapi interferon 4-6 bulan (PPHI, 2012).

2.1.10.2 Pegylated interferon α -2a

Pegylated interferon α adalah interferon α yang dipegilasi. Sama seperti interferon α , pegylated interferon α memiliki mekanisme kerja ganda yaitu sebagai imunomodulator dan anti-virus. Sebagai imunomodulator, pegylated interferon α 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 anti-virus dilakukan dengan menghambat replikasi virus hepatitis B secara langsung melalui aktivasi endo-ribonuclease, elevasi protein kinase dan induksi 2',5'-oligoadenylate synthetase (PPHI, 2012).

Pegylated interferon α mulai digunakan apabila nilai ALT >2 BAN. Lama terapi pegylated interferon α yaitu 48 minggu lebih lama daripada IFN- α yang hanya 16-24 minggu. Dengan lama terapi pengobatan, menunjukkan bahwa tingkat serokonversi HbeAg (33%) hampir mirip dengan IFN- α konvensional yang ditentukan dalam meta analisis (32%). Setelah dilakukan penelitian selama 3 tahun menunjukkan nilai HbeAg negatif dengan jumlah DNA HBV yang lebih rendah, tingkat tidak terdeteksi DNA HBV hanya 18% (Yuen and Lai, 2011). Berdasarkan penelitian yang dilakukan oleh Yatsuji and Kumada (2010), terapi pegIFN- α selama 48 minggu telah mencapai hasil yang baik dengan tingkat respon serokonversi HbeAg 32% dan HBV DNA sebesar 32%.

Dosis pegIFN- α yang dianjurkan adalah 180 mcg setiap minggu selama 48 minggu. Namun, pada penelitian menunjukkan bahwa terdapat kesamaan tingkat respon antara dosis 90 mcg dan 180 mcg dan dengan lama perawatan 24 minggu atau 48 minggu. IFN- α dan pegIFN- α memiliki efek samping yang serupa, efek samping yang paling umum yaitu penyakit seperti influenza, demam, menggigil, sakit kepala, malaise, myalgia, kelelahan, anoreksia, penurunan berat badan dan rambut rontok (Lok and McMahon, 2008).

2.1.10.3 Lamivudine

Lamivudine menunjukkan efektifitas supresi HBV DNA, normalisasi ALT, dan perbaikan secara histologi baik pada HBeAg positif dan HBeAg negatif / HBV DNA positif. Pada penderita dengan HBeAg positif yang diterapi selama satu tahun dengan lamivudine (100 mg per hari) menghasilkan serokonversi HBeAg dengan perbandingan kadar ALT sebelum terapi (64% vs. 14% sebelum terapi) pada pasien dengan ALT dengan 5x BANN (26% vs. 5% sebelum terapi) pada pasien dengan ALT 2-5x BANN, dan hanya 5% (vs. 2% sebelum terapi)

pada pasien dengan ALT <2x BANN. Penderita dengan respons imun terhadap HBV yang lebih kuat memberikan respons yang lebih baik terhadap efek langsung anti virus pada terapi lamivudine. Pasien anak juga memberikan respons yang sama (PPHI, 2012).

Lamivudin biasa digunakan dengan kombinasi antiretroviral lainnya untuk terapi hepatitis B. Lamivudin cepat diabsorpsi dan dapat mencapai konsentrasi serum maksimal antara 1 sampai 1,5 jam, bioavailabilitasnya 80% dan menunjukkan kinetika linier. Eliminasi lamivudin yang utama melalui ginjal dengan waktu paruh 5 sampai 7 jam. Diikuti dengan pemberian rute oral sampai 70% dan total dosis dieksresikan tidak berubah di urin dan 5-10% akan dimetabolisme ke hepar menjadi bentuk metabolit trans-sulphoxide yang juga akan dieliminasi di ginjal. Gangguan pada ginjal merupakan efek signifikan dari farmakokinetik lamivudin (Asari *et al.*, 2008). Pemberian 3TC pada pasien CHB dengan dosis 100 mg per hari selama 52 minggu terbukti secara signifikan efektif dibandingkan dengan kelompok kontrol (tidak dilakukan terapi) yang menunjukkan 73% dari subjek mencapai nilai ALT normal, 96% menjadi DNA HBV negatif ($5,7 \log$ kopi/mL) dan tingkat serokonversi HbeAg sebesar 16% (Yatsuji and Kumada, 2010).

Pedoman yang digunakan saat ini, menyarankan untuk menambahkan AV atau TDF selama pengobatan 3TC agar mencegah terjadinya resistensi 3TC. Namun, efikasinya tergantung dengan jumlah DNA HBV pada saat modifikasi pengobatan. Pasien dengan resistensi 3TC, DNA HBV $> 10^6-10^8$ kopi/mL kemungkinan jumlah DNA HBV tidak terdeteksi karena penambahan ADV dengan dosis yang rendah (Bommel *et al.*, 2010).

Pada pasien hepatitis B dengan HBeAg negatif / HBV-DNA positif kerja antivirus dan anti hepatitis dari lamivudine tampaknya sama seperti pada pasien dengan hepatitis kronis HBeAg positif. Namun demikian sangatlah sulit untuk menentukan batas akhir pengobatan dan respons antivirus yang bertahan diperoleh hanya dalam 15-20% kasus setelah satu tahun pengobatan. Penelitian dengan masa pengobatan yang lebih lama sedang dilakukan untuk keadaan ini. Lamivudine ditoleransi dengan baik disertai angka kejadian efek samping yang dapat diabaikan. Lamivudine aman digunakan bahkan pada sirosis dekompensasi. Setelah 6-9 bulan terapi lamivudine, mutar HBV yang resisten terhadap lamivudine mulai muncul. Spesies HBV in telah melakukan mutasi pada gen polimerase, sehingga disebut mutas YMDD. Insidennya meningkat bersamaan dengan semakin lamanya terapi (sekitar 70% dalam waktu 5 tahun) (PPHI, 2012).

Pada penelitian yang dilakukan, dengan lamivudin dosis 150 mg perhari mengalami resistensi setelah satu penggunaan sebesar 12,5% pasien dibandingkan dengan 20-24% dengan dosis standar lamivudin. Resistensi tertunda selama 2 sampai 3 tahun dengan dosis terapi lamivudin 150 mg kepada 22,5% dan 37,5% pasien yang jauh lebih sedikit dibandingkan dengan dosis lamivudin standar 100 mg. Hasil utama penelitian tersebut adalah pasien yang menerima dosis tinggi lamivudin memiliki laju resistensi yang rendah (60%) selama waktu terapi rata-rata 50 bulan. Penekanan replikasi lebih dalam dengan dosis lamivudin 300 mg perhari. Dosis tinggi lamivudin awal terapi 300 mg selama dua minggu lalu diikuti dengan dosis 100 mg perhari, dibandingkan dengan dosis standar memiliki tingkat resistensi lebih rendah (60% versus 76%) (Wani *et al.*, 2014).

Terapi lamivudine jangka panjang sebaiknya disertai dengan perhatian dan stabilitas respons terapi. Penelitian Asia jangka panjang memperlihatkan serokonversi masih ada walaupun telah terjadi mutan. Pemberian dapat dilakukan sampai 5 tahun. Kombinasi lamivudin dan interferon tampaknya meningkatkan angka keberhasilan serokonversi HBeAg, khususnya pada pasien dengan ALT pra-terapi 2-5x BAN N (Schalm,2009;Barbaro,2011).

2.1.10.4 Adefovir (ADV)

Mekanisme adefovir yaitu menghambat kembalinya transkriptase dan aktivasi polimerase DNA yang digabungkan ke dalam DNA HBV menyebabkan terminasi rantai. Resistensi terjadi lebih lambat selama terapi adefovir dibandingkan dengan terapi lamivudin (Lok and McMahon, 2008). Dosis yang dianjurkan pada penggunaan adefovir adalah 10 mg per hari selama 48 minggu. Efek samping yang ditimbulkan akibat penggunaan adefovir pada dosis tinggi (30 mg/hari) adalah gagal ginjal (PPHI, 2012).

Adefovir adalah nukleosida analog dari adenosine monofosfat setelah menjadi bentuk aktifnya akan bekerja langsung menghambat DNA polimerase dengan tempat ikatan yang berbeda dengan lamivudin. Adefovir difosfat bekerja menghambat HBV polimerase dengan berkompetisi langsung dengan substrat endogen deoksiadenosin trifosfat dan setelah berintegrasi dengan HBV-DNA sehingga pembentuk rantai DNA virus hepatitis B terhenti. Efektifitas adefovir sudah diteliti pada pasien baru hepatitis dengan replikasi virus yang aktif, pada pasien yang gagal dengan lamivudine, pasien pasca transplantasi hati hingga pasien dengan dekompensasi hati maupun yang dengan koinfeksi dengan HIV. Adefovir difosfat bekerja menghambat HBV polimerase dengan berkompetisi langsung dengan substrat endogen deoksiadenosin trifosfat dan setelah

berintegrasi dengan HBV-DNA sehingga pembentukan rantai DNA virus hepatitis B terhenti (Peters, 2004;Tassopoulos, 2011).

Tidak adanya potensi adefovir untuk berkembang menjadi resisten disebabkan karena eratnya hubungan struktural dengan substrat alami sehingga membatasi potensi untuk menjadi steric hindrance yang merupakan mekanisme terjadinya resistensi. Di samping itu adefovir merupakan rangkaian asiklik yang fleksibel yang memudahkan adefovir untuk berinteraksi dengan HBV polymerase dengan konformasi yang berbeda sehingga akhirnya menghambat terbentuknya steric hindrance.

Tidak adanya resistensi silang dengan lamivudine dengan adefovir dikarenakan kelompok yang resisten terhadap lamivudine terjadi karena pembentukan 'steric hindrance' berasal dari rantai gula L yang non alamiah sedangkan adefovir berinteraksi dengan rantai gula D yang alami sehingga menyebabkan adefovir masih dapat berinteraksi dengan HBV polymerase. Terapi dengan adefovir terbukti memberikan perbaikan histologis yang sangat bermakna (53-59% vs 25%) pada kelompok penderita Hepatitis B naive dengan hasil serokonversi HBeAg, penurunan HBV-DNA maupun normalisasi ALT yang jauh lebih tinggi dibandingkan plasebo. Penggunaan adefovir dipivoxil dapat dipertimbangkan sebagai pilihan untuk pengobatan hepatitis B baik yang baru maupun yang sudah resisten disamping terbukti sebagai penyelamat dalam pengobatan dengan lamivudine (Peters, 2014;Tassopoulos, 20011).

2.1.10.5 Entecavir (ETV)

Entecavir 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. Penelitian klinis multinasional fase III, samar-ganda, mengamati 715 penderita hepatitis B kronik nukleosida naif, HBeAg positif, yang secara acak menerima entecavir 0.5 mg satu kali sehari ($n=357$) atau lamivudine 100 mg satu kali sehari ($n=358$) setidaknya selama 52 minggu. Dilaporkan setelah 48 minggu pengobatan perbaikan histologi (skor Knodell) pada 72% kelompok pasien yang entecavir. dibandingkan dengan 62% dari kelompok pasien lamivudine ($p=0,009$), dan juga menghasilkan penurunan pada fibrosis sebagaimana diukur dengan Skor Fibrosis Ishak (39% pada kelompok entecavir dan 35% pada kelompok lamivudine, $p=0,41$).

Normalisasi kadar ALT juga diamati lebih banyak pada kelompok pasien yang menerima entecavir (68%) dibandingkan dengan kelompok pasien lamivudine (60%) ($p=0,02$). Dari penelitian ini, 67% dari kelompok pasien entecavir mengalami penurunan muatan virus hingga mencapai kadar tidak terdeteksi (kurang dari 300 kopi/mL dengan metode PCR) dibandingkan 36% kelompok pasien lamivudine ($p<0,001$). Selain itu, kelompok pasien entecavir mengalami penurunan 6,9 log₁₀ kopi/mL rata-rata penurunan HB DNA dari nilai dasar yang secara bermakna lebih besar daripada kelompok pasien lamivudine yang mengalami penurunan 5,4 log₁₀ kopi/mL ($p<0,001$). Pada minggu ke 48 tidak terdapat bukti adanya mutasi virus yang dapat mengarah kepada resistensi terhadap entecavir di antara 3 pasien yang diamati. Sebagai bagian dari penelitian klinis multinasional fase III, samar-ganda, 648 pasien hepatitis B kronik HBeAg negatif secara acak mendapatkan entecavir 0,5 mg satu kali sehari ($n=351$) atau lamivudine 100 mg satu kali sehari ($n=317$) selama paling tidak 52 minggu. Setelah 48 minggu pengobatan, 70% pasien entecavir menunjukkan perbaikan secara histologik (skor Knodell) dibandingkan dengan 6 pasien

lamivudine ($p=0,01$), dan juga menunjukkan penurunan fibrosis (skor Ishak), masing-masing 36% pada kelompok entecavir dan 3 pada kelompok lamivudine ($p=0,65$).

Secara bermakna lebih banyak pasien yang diobati dengan entecavir daripada lamivudine mencapai kadar ALT normal pada 27 minggu ke 48 (78% pada kelompok entecavir dibandingkan dengan 71% pada kelompok lamivudine; $p=0,04$). Sembilan puluh persen (90%) pasien yang mendapatkan entecavir mencapai penurunan kadar HBV-DNA hingga tingkat tidak terdeteksi pada minggu ke-48 dibandingkan dengan 72 % pada kelompok pas yang menggunakan lamivudine ($p=0,001$). Selain itu, pasien yang menggunakan entecavir mengalami penurunan kadar HBV-DNA yang bermakna sebesar 5,0 log 10 kopi/mL rata-rata penurunan dibanding dengan 4,5 log₁₀ kopi/mL pada kelompok lamivudine ($p<0,01$). Tidak terdapat bukti adanya mutasi virus yang mengarah kepada resistensi terhadap entecavir pada kelompok yang mengalami viroly rebound atau pada 211 pasien yang diamati setelah 48 min pengobatan (Chang,2009).

Pada penelitian fase III, samar ganda pada pasien dengan HBeAg positif yang mengalami refrakter pada pengobatan dengan lamivudine (adanya viremia yang persisten atau mutasi YMDD yang terdokumentasi ketika menggunakan lamivudine) diacak untuk mendapat entecavir 1 mg ($n=141$) atau terus menggunakan lamivudine 100 mg ($n=145$) masing-masing satu kali sehari selama minimum 52 minggu. Perbaikan histologis terjadi pada 55% (68/124) pada kelompok entecavir dibandingkan dengan 28% (32/116) pada kelompok lamivudine ($P< .0001$). Lebih banyak pasien dengan entecavir yang mencapai kadar HBV branched DNA <0.7 MEq/mL yaitu 55% (77/141) untuk kelompok

entecavir dan 4% (6/145) untuk kelompok lamivudine ($P < 0001$). Rata-rata penurunan kadar HBV DNA dari baseline adalah $-5.11 \log_{10}$ kopi/mL untuk kelompok yang diberikan entecavir dan $-0.48 \log_{10}$ kopi/mL untuk kelompok yang diberikan lamivudine ($P < .0001$). Ditemukan adanya virologic rebound pada 2 dari 141 pasien yang diberikan entecavir oleh karena substitusi resistensi dan resistensi genotipik pada 10 pasien (Sherman,2009).

Dosis entecavir untuk pasien naive nukleosida yaitu 0,5 mg PO per hari dan untuk pasien refraktori atau resistensi lamivudin adalah 1 mg PO per hari dengan lama terapi paling minimal 1 tahun. Dosis harus disesuaikan pada kondisi pasien dengan CrCl , 50 ml/min (Lok and McMahon, 2007). Pada penelitian Yatsuji and Kumada di jepang (2010), dosis entecavir 0,5 mg per hari selama 52 minggu menunjukkan tingkat respon DNA HBV (< 300 kopi/mL) sebesar 85% pada bulan ke-6 dan 89% pada bulan ke-12. Nilai normal ALT tercapai sebesar 87% pada bulan ke-6 dan 95% pada bulan ke-12. Resistensi etecavir termasuk tinggi sekitar 53% dalam 4 tahun terapi jika digunakan untuk pengganti terapi resistensi lamivudin.

2.1.10.6 Telbivudin (TBV)

Telbivudin adalah sebuah analog β -L nukleosida timidin untuk mengobati replikasi DNA HBV. Telbivudin mengandung gugus hidroksil pada posisi 3 di gula β -L-2'-deoksiribosa yang memberi spesififikasi pada polymerase HBV. TBV terabsorpsi dengan cepat dan mencapai konsentrasu puncak setelah 2,5 sampai 3 jam pemberian. Absorpsi TBV tidak dipengaruhi makanan sehingga dapat dikonsumsi dengan atau tanpa makanan. Setelah sampai hepatosit secara efisien terfosforilasi menjadi bentuk aktif 5'-trifosforilasi oleh host seluler kinase. Waktu paruh obat panjang yaitu > 14 jam, sehingga diberikan sehari sekali

dengan dosis 600 mg. Dieliminasi dengan bentuk tidak berubah melalui difusi pasif kedalam urine, dengan pembersihan ginjal yang serupa dengan kreatinin. Oleh karena itu perlu dilakukan penyesuaian dosis pada pasien yang memiliki riwayat gagal ginjal (Osborn M., 2009).

Telbivudin lebih manjur apabila dibandingkan dengan lamivudin dalam mengurangi jumlah DNA HBV dengan tambahan 1 log kopi/mL setelah satu tahun terapi. Tingkat DNA HBV tidak terdeteksi 60% vs 40% untuk HbeAg positif dan 80% vs 71% untuk HbeAg negatif. Oleh karena itu tingkat resistensi telbivudin lebih rendah jika dibandingkan dengan lamivudin. Namun munculnya resistensi virus telbivudin (25% pada pasien HbeAg positif dan 11% pada pasien dengan HbeAg negatif setelah dua tahun terapi) masih lebih tinggi jika dibandingkan dengan adefovir dan entecavir (Yuen and Lai, 2011).

Dosis telbivudin yaitu 600 mg per hari dengan lama terapi minimal 52 minggu. Dosis harus disesuaikan dengan kondisi pasien, semisal pasien dengan CrCl < 50 ml.mmin (Lok and McMAhon, 2007). Pada pasien yang menjalani hemodialisis diberi dengan dosis 600 mg setiap 96 jam (4 hari), diberikan setelah melakukan dialisis karena jika waktu dialisis 4 jam menyebabkan penurunan total paparan 23% jika dosis diberikan sebelum dialisis (Osborn M., 2009).

Penelitian yang dilakukan oleh sulaiman et al (2014), dilakukan evaluasi mengenai respon terapi telbivudin pada minggu ke-24 dan minggu ke-52. Pasien dengan HbeAg positif, 9,18% pasien HbeAg hilang pada minggu ke-24 dan 23,33% pada minggu ke-52. Sementara itu, serokonversi terdeteksi 5,10% pasien pada minggu ke-24 dan 14,14% pada minggu ke-52. Tidak terdeteksinya DNA HBV (PCR negatif) 51,8% pada minggu ke-24 dan 62,7% pada minggu ke-52. Medan tingkat DNA HBV berkurang secara signifikan dari awal sampai

minggu ke-24 dan minggu ke-52 setelah terapi. Normalisasi nilai ALT serum terjadi pada 65 (73,28%) pasien pada minggu ke-52.

2.1.10.7 Tenofovir disproxil fumarate (TDF)

Tenofovir telah disetujui FDA sejak tahun 2008 untuk pengobatan CHB. TDF dapat mensupresi DNA HBV dengan sangat dalam (6 log kopi/mL), besarnya penurunan sangat similar dengan efek entecavir dan telbivudin. TDF juga sangat efektif untuk pengobatan pada pasien yang resistensi terhadap lamivudin bahkan lebih efektif daripada adefovir dan mirip dengan entecavir yang memiliki resiko resistensi yang rendah. Setelah terapi TDF selama 96 minggu, hilang HbsAg dan serokonversi HbsAg sebesar 7% dan 5,6% pada pasien dengan HbeAg negatif, dan sebesar 3,8% dan 1,9% pada pasien HbeAg positif (Yuen and Lai, 2011).

Sebuah penelitian menunjukkan bahwa TDF sangat efektif pada pasien yang menggunakan pengobatan NA dimana 79% dari pasien DNA HBV tidak terdeteksi serelah rata-rata pengobatan selama 23 bulan. Toksisitas ginjal dilaporkan pada sebagian kecil pasien yang terinfeksi HIV tetapi tidak ada toksisitas ginjal yang dilaporkan pada pasien CHB. Berdasarkan "Guidelines for the Prevention Care and Treatment of Persons With Chronic Hepatitis B Infection" dosis yang digunakan pada tenofovir dengan nilai CrCl \geq 50 mL/min yaitu 300 mg per 24 jam, CrCl 30-49 mL/min 300 mg tiap 48 jam, CrCl 10-29 mL/min 300 mg tiap 72-96 jam dan CrCl $<$ 10, hemodialisa atau CAPD yaitu 300 mg tiap 7 hari. Lama terapi tenofovir minimal 1 tahun (WHO, 2015).

Monoterapi TDF dengan dosis 300 mg per hari efektif dan ditoleransi dengan baik sebagai pilihan untuk pasien dengan monoinfeksi HBV atau

resistensi genotip dan terapi NA yang gagal karena respon ADV yang belum sempurna atau resistensi lamivudine (Bommel *et al.*, 2010).

2.2 Pemeriksaan Derajat Fibrosis Hati

2.2.1 Metode Invasif

Pemeriksaan yang dapat dilakukan untuk mengetahui derajat fibrosis hati pada pasien hepatitis B kronis. Terdapat dua jenis pemeriksaan yaitu dengan metode invasif dan metode non invasif. Metode invasif yang dapat diketahui terdapat dua jenis yaitu ialah melakukan biopsi hati, namun banyak pasien yang menolak untuk melakukannya karena diperlukan proses pembedahan. Biopsi hati yang merupakan hal yang penting untuk mendiagnosis fibrosis hati memiliki beberapa keterbatasan, misalnya seperti pemeriksaannya yang invasif dan mahal, adanya komplikasi setelah tindakan, kesalahan dalam pengambilan sampel, variabilitas dalam interpretasi patologi, serta kecenderungan pasien yang menolak dibiopsi berkali-kali untuk mengetahui perkembangan penyakit. Komplikasi yang paling sering dari biopsi hati adalah rasa nyeri dan perdarahan. Selain itu, dapat pula terjadi risiko kematian dengan insidensi sebesar 1/10.000 hingga 1/20.000 akibat prosedur (Laoleza, 2008). Karena keterbatasan itulah, saat ini pemeriksaan noninvasif terus dikembangkan untuk menentukan derajat fibrosis hati. Beberapa pemeriksaan noninvasif yang saat ini terus dikembangkan untuk mengurangi angka biopsi hati adalah pemeriksaan dengan ultrasound (elastografi transien /FibroScan, elastografi real-time, acoustic radiation force impulse elastography/ARFI) dan pemeriksaan serum (skor APRI, skor Forns, skor FIB-4, Hepa score, Fibrometer) (Bota, 2011).

2.2.2 Metode non Invasif

Selama dua dekade terakhir, beberapa penanda non-invasif yang berguna secara klinis untuk fibrosis hati telah dikembangkan dan ditemukan akurat dalam kedua penyakit hati virus dan non-viral. Pada hepatitis B dan C kronis, telah dipelajari secara ekstensif keakuratan kinerja metode non invasif untuk memprediksi fibrosis hati telah didefinisikan dengan cukup baik. Metode non invasif diantaranya APRI (Aminotransferase Platelet Ratio Index), FIB-4 score, API (Age-Platelet Index) dan Hui score.

2.2.2.1 API (Age-Platelet Index)

API pada awalnya dikembangkan untuk digunakan pada hepatitis C kronis dengan rentang set untuk memprediksi sirosis. Menggunakan cutoff ≥ 6 untuk mengidentifikasi sirosis menghasilkan AUROC 0,91. Ini juga telah dipelajari dalam HBV kronis dengan AUROC menjadi 0,89 untuk mengidentifikasi sirosis dalam satu penelitian (Kim dkk, 2008). Rumus untuk menghitung API adalah:

$$\text{API} = \text{Skor Usia} + \text{Skor Platelet}$$

2.2.2.2 APRI (Aminotransferase Platelet Ratio Index)

APRI dikembangkan dalam kelompok pasien dengan hepatitis C kronis dengan cut-off dipelajari untuk fibrosis yang signifikan, didefinisikan sebagai Ishak ≥ 3 dan untuk sirosis, didefinisikan sebagai Ishak ≥ 5 . Dalam makalah asli, AUROC untuk fibrosis signifikan adalah 0,80 menggunakan cutoff $\geq 1,5$ dan untuk sirosis adalah 0,89 menggunakan cutoff $\geq 2,0$. APRI juga telah dipelajari dalam meta analisis besar pada hepatitis B kronis (Jin dkk, 2012) dengan nilai AUROC

0,79 untuk fibrosis signifikan pada cutoff 1,5 dan 0,75 untuk sirosis menggunakan cutoff 2,0. Rumus untuk menghitung APRI adalah:

$$\text{APRI} = [\text{AST (U / L)} \div \text{ULN AST (U / L)}] \div [\text{Trombosit (K / } \mu\text{L)}]$$

2.2.2.3 Indeks Fibrosis-4

FIB-4 pada awalnya dikembangkan dalam kohort pasien HCV / HIV kronis dan kemudian divalidasi pada HCV kronis yang mono-terinfeksi. Ini menghasilkan AUROC 0,85 untuk fibrosis berat (METAVIR F \geq 3) dan 0,91 untuk sirosis (METAVIR F4). Pemotongan FIB-4 \geq 3,25 digunakan untuk memperkirakan fibrosis lanjut (Ishak \geq 4) pada penelitian HCV awal yang terinfeksi mono. Sebuah meta-analisis terbaru menggunakan FIB-4 pada hepatitis B kronis mengungkapkan AUROC rata-rata untuk sirosis 0,84 (Xiao, 2015). Rumus untuk menghitung indeks FIB-4 adalah:

$$\text{FIB - 4} = \text{Umur} \times \text{AST (U / L)} \div \text{Trombosit (K / } \mu\text{L)} \times [\sqrt{\text{ALT (U / L)}}]$$

2.2.2.4 Hui Score

Skor Hui dikembangkan secara eksklusif untuk hepatitis B kronis. Sistem penilaian ini menghasilkan AUROC 0,79 untuk fibrosis signifikan dalam publikasi awal. Karena sebagian besar sistem penilaian untuk memprediksi prediksi fibrosis pada awalnya dikembangkan pada hepatitis C, skor Hui adalah model prediksi yang menarik untuk mengevaluasi pada hepatitis D kronis serta hepatitis C (Hui, 2005). Rumus untuk menghitung skor Hui adalah:

$$\text{Skor Hui} = 3,148 + 0,167 \times \text{BMI} + 0,088 \times \text{total serum bilirubin (mg/dL)} - 0,151 \times \text{serum albumin (g / dL)} - 0,019 \times \text{Platelet (K / } \mu\text{L)}$$

2.3 Peran APRI Terhadap Penilaian Derajat Fibrosis Hati

Salah satu pemeriksaan non invasif dalam menegakkan diagnosis fibrosis hati adalah skor APRI. Penilaian dengan APRI (aspartate aminotransferase-to-platelet ratio index) pertama kali dilakukan pada pasien fibrosis hati akibat hepatitis C kronik oleh Wai dkk pada tahun 2003. Pemeriksaan ini mudah dilakukan karena hanya menggunakan 2 indikator pemeriksaan laboratorium yang terjangkau dan rutin diperiksa pada seluruh pasien, serta tidak membutuhkan perhitungan yang sulit. Skor APRI menunjukkan hasil yang menjanjikan dalam memprediksikan fibrosis hati akibat hepatitis C kronis (Laoleza, 2008).

Penggunaan APRI dalam mendiagnosis fibrosis hati pada pasien hepatitis B kronis belum sepopuler penggunaannya pada pasien hepatitis C kronik, dan masih terdapat beberapa pandangan yang kontroversial dalam penggunaannya tersebut. APRI merupakan metode noninvasif dalam penanda fibrosis hati yang mudah dilakukan dan sangat terjangkau. Dalam penilaian APRI digunakan 2 indikator dari pemeriksaan laboratorium, yaitu AST (aspartate aminotransferase) dan trombosit. Kedua indikator ini merupakan indikator tidak langsung karena tidak berhubungan langsung dengan fibrosis hati, namun merefleksikan disfungsi hati ataupun fenomena lain akibat fibrosis. Seiring dengan progresi fibrosis hati, AST akan meningkat dan jumlah trombosit akan cenderung menurun. Peningkatan AST berhubungan dengan kelainan pada hati yang meningkatkan pelepasannya dari mitokondria dan penurunan klirens akibat fibrosis. Menurunnya jumlah trombosit diakibatkan oleh penurunan produksi trombopoietin oleh hepatosit. Selain itu, trombosit juga mengalami sekuestrasi dan destruksi di limfe bila

fibrosis hati berkembang dan terjadi hipertensi portal. Skor APRI dihitung dengan rumus: $[(AST/ambang\ atas\ nilai\ normal\ AST) \times 100] / \text{jumlah trombosit (10/L)}$.

Dalam meta-analisis dari 40 penelitian, peneliti menyimpulkan bahwa skor APRI yang lebih besar dari 1,0 memiliki sensitivitas 76% dan spesifisitas 72% untuk memprediksi sirosis. Selain itu, mereka menyimpulkan bahwa skor APRI yang lebih besar dari 0,7 memiliki sensitivitas 77% dan spesifisitas 72% untuk memprediksi fibrosis hati yang signifikan (Lin, 2011).

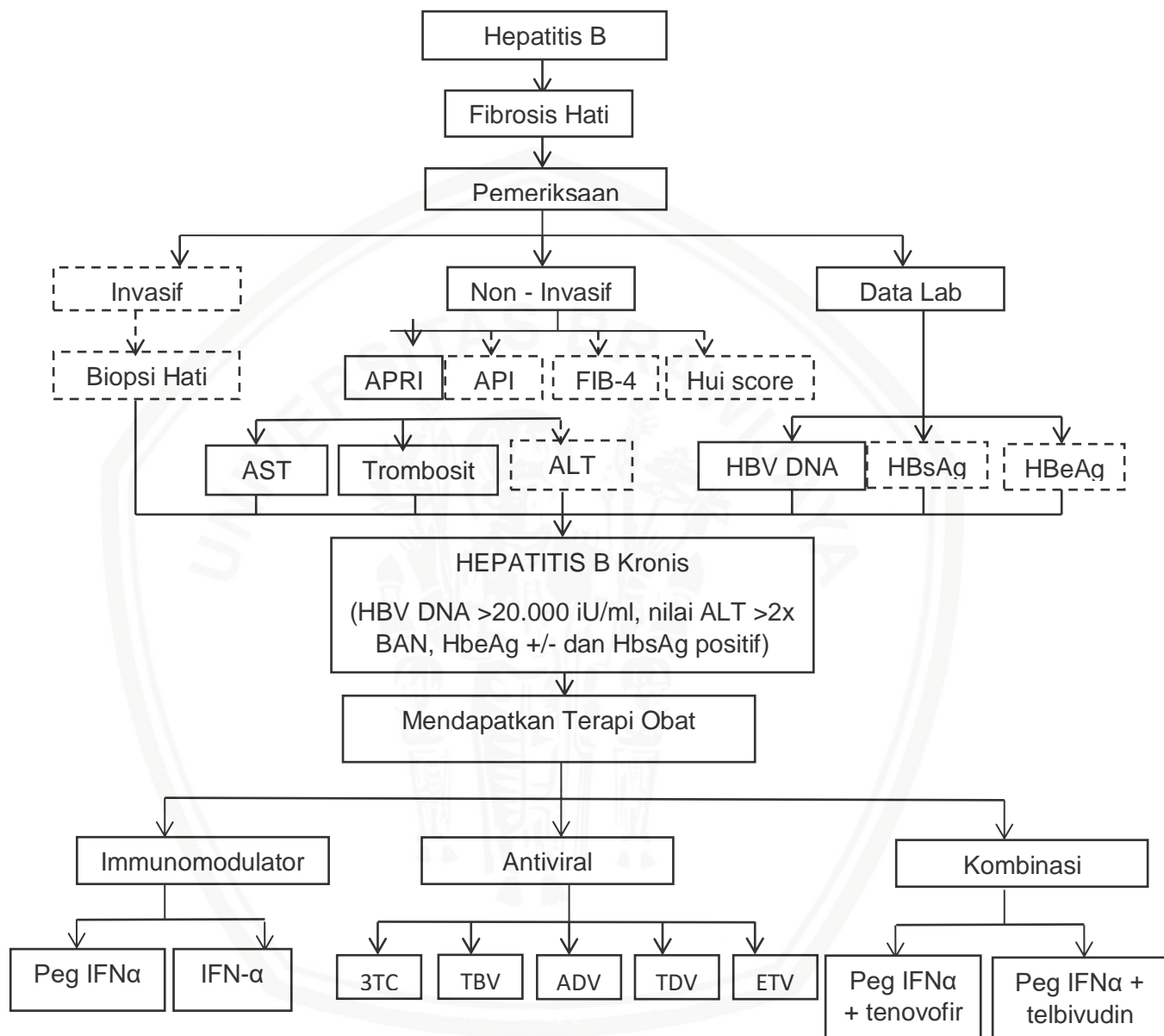
Untuk mendeteksi sirosis, menggunakan skor pemotongan APRI 2,0 lebih spesifik (91%) tetapi kurang sensitif (46%). Semakin rendah skor APRI (kurang dari 0,5), semakin besar nilai prediktif negatif (dan kemampuan untuk menyingkirkan sirosis) dan semakin tinggi nilainya (lebih dari 1,5) semakin besar nilai prediksi positif (dan kemampuan untuk memerintah pada sirosis); nilai midrange kurang bermanfaat. APRI sendiri kemungkinan tidak cukup sensitif untuk menyingkirkan penyakit yang signifikan. Beberapa bukti menunjukkan bahwa penggunaan beberapa indeks dalam kombinasi (seperti APRI plus FibroTest) atau pendekatan algoritmik dapat menghasilkan akurasi diagnostik yang lebih tinggi daripada menggunakan APRI saja (Chou, 2013).

Penelitian Wu dkk yang dilakukan pada tahun 2009 dengan cut-off < 0,5 menunjukkan sensitivitas APRI sebagai penanda fibrosis pada pasien hepatitis B yang cukup tinggi (84%), spesifisitas yang rendah (35%), nilai PPV yang rendah (47%) dan NPV yang cukup (76%). Sebaliknya pada cut-off >1,5, didapatkan spesifisitas APRI yang cukup tinggi (80%) dan sensitivitas yang rendah (47%), nilai PPV (62%) dan NPV yang cukup (69%). Keakuratan diagnosis dengan menggunakan APRI pada penelitian ini hanya sebesar 67%.

BAB 3

KERANGKA KONSEP DAN HIPOTESIS PENELITIAN

3.1 Kerangka Konsep



Keterangan gambar:

▭ = Variabel yang diteliti

- - - ▭ = Variabel yang tidak diteliti

APRI = Aminotransferase Platelet Ratio Index

API = Age Platelet Index

ADV= Adefovir

3TC = Lamivudin

ETV = Entecavir

TDV = Tenofovir

Gambar 3.1 Kerangka Konsep



Hepatitis B disebabkan oleh virus hepatitis B yang menginfeksi suatu host. Pasien yang dikatakan dengan hepatitis B kronis apabila seorang pasien dengan kategori hepatitis B yang telah berjalan selama 6 bulan atau lebih. Fibrosis hati adalah komplikasi dari penyakit hepatitis B kronis yang ditandai dengan terbentuknya jaringan parut akibat kerusakan yang terjadi pada hepar selain itu fibrosis hati juga dikatakan sebagai kondisi perjalanan dari penyakit hepatitis yang lebih lanjut akibat tidak dilakukannya pengobatan untuk mengatasi kondisi tersebut.

Sebelum diberikannya pengobatan, pasien hepatitis B kronis dilakukan pemeriksaan diantaranya terdapat dua metode yaitu metode invasif dan non invasif. Pada metode invasif yaitu biopsi hati dan pada metode non invasif adalah APRI, API, FIB-4 dan Hui score. Pemeriksaan pada penelitian ini adalah dengan metode non invasif yaitu skor APRI dengan data yang dibutuhkan adalah nilai AST dan trombosit pada pasien dan pemeriksaan data lab yang biasa dilakukan terdapat pemeriksaan HBV DNA, HbsAg serta HbeAg. Untuk pembandingan yang akan dilihat pada penelitian ini dari pemeriksaan data lab yaitu nilai HBV DNA. Pasien yang diberikan terapi pengobatan hepatitis B ketika jumlah HBV DNA >20.000 iU/ml, nilai ALT >2x BAN, HbeAg +/- dan HbsAg positif. Pengobatan pada pasien hepatitis B kronis sangat penting dan bervariasi sehingga, perlu adanya pemilihan terapi yang tepat untuk mencapai onset terapi. Terapi yang digunakan yaitu immunomodulator diantaranya peg IFN α dan IFN α untuk antiviral seperti lamivudin, telbivudin, adefovir, tenofovir dan entecavir serta kombinasi antara peg IFN α dengan tenofovir ataupun kombinasi antara peg IFN α dengan telbivudin yang bertujuan untuk menurunkan jumlah HBV DNA, nilai ALT, serokonversi HbeAg, hilangnya HbsAg dan menurunkan derajat fibrosis hati

3.2 Hipotesis Penelitian

1. Terdapat perbedaan efektifitas pengobatan pada pasien hepatitis B kronis terhadap penurunan derajat fibrosis hati berdasarkan skor APRI.
2. Terdapat perbedaan efektifitas pengobatan pada pasien hepatitis B kronis terhadap penurunan nilai HBV DNA.



BAB 4

METODE PENELITIAN

4.1 Rancangan Penelitian

Penelitian ini menggunakan rancangan observasional deskriptif analitik dengan menggunakan metode kohort. Penelitian kohort bersifat analitik untuk mengetahui hubungan antar variabel bebas dan variabel terikat yaitu perbandingan efektifitas terapi pengobatan Hepatitis B Kronis terhadap penekanan derajat fibrosis hati berdasarkan skor APRI. Data diperoleh secara retrospektif dari rekam medis pasien pada tahun 2016 s/d 2017 di Poliklinik Hepatologi RSUD dr. Saiful Anwar (RSSA) Kota Malang.

Penelitian ini diamati pola pengobatan pada Hepatitis B Kronis pada bulan ke-0 dan bulan ke-6 dilihat dari efektifitas penggunaan obat yang lebih baik untuk melihat penurunan derajat fibrosis hati berdasarkan dari skor APRI (AST dan trombosit) serta parameter lainnya dapat dilihat dari jumlah HBV DNA untuk melihat efektifitas terapi pada pasien Hepatitis B Kronis.

4.2 Populasi dan Sampel

4.2.1 Populasi

Populasi : Pasien hepatitis B kronis yang mendapatkan pengobatan hepatitis B kronis di Rumah Sakit Saiful Anwar Malang.

4.2.2 Sampel

Sampel yang digunakan pada penelitian ini diharapkan dapat mewakili populasi dari pasien Hepatitis B Kronis yang menggunakan terapi pengobatan Hepatitis B Kronis dan terdapat data untuk perhitungan skor APRI. Teknik pengambilan sampel menggunakan metode *simple random sampling*. Sampel diperoleh dari data rekam medis pasien yang memenuhi kriteria inklusi pada penelitian ini.

4.2.3 Kriteria Inklusi

1. Pasien hepatitis B kronis yang telah mendapatkan pengobatan dan terdapat data APRI serta HBV DNA sebagai data pembanding pada bulan ke-0 dan ke-6.
2. Pasien berusia 20-60 tahun.
3. Pasien yang memiliki data untuk menghitung skor APRI (AST dan trombosit).

4.2.4 Kriteria Eksklusi

1. Pasien hepatitis B kronis yang menjadi sirosis hati atau karsinoma hati.
2. Pasien yang mengkonsumsi obat yang menyebabkan hepatotoksik dengan penggunaan lebih dari dosis lazim serta metabolisme obat $\geq 60\%$ di hepar (ranitidin, paracetamol, ondansentron, amlodipin).
3. Pasien dengan koinfeksi HCV, HDV, HIV.
4. Pasien dengan komplikasi penyakit lain yang dapat mempengaruhi nilai trombosit dan AST (trombositopenia, TTP, ITP, MDS).
5. Pasien dengan kondisi hamil dan menyusui.

4.3 Besar Sampel

Besar sampel dihitung menggunakan rumus yang dikemukakan dalam buku kaangan Sastroasmoro dan Ismael (2014), untuk mengetahui besar sampel berdasarkan metode *simple random sampling*. Cara pengukuran sampel menggunakan perhitungan secara statistik. Perhitungan besar sampel sebagai berikut:

$$n = \frac{(Z \alpha)^2 P (1 - P)}{d^2}$$

Keterangan :

n : besar sampel minimum

Z α : interval kepercayaan. Biasanya ditentukan pada 1,96 atau 2,0 yang sesuai dengan derajat kebermaknaan 95%

p : proporsi kelompok kasus atau populasi P= 9%, karena kejadian pasien terinfeksi Hepatitis B kronis (kemenkes, 2014).

q : 1 – p

d : penyimpangan terhadap populasi atau ketepatan yang diinginkan yaitu 10%.

sehingga besar sampel yang diperoleh :

$$n = \frac{(Z \alpha)^2 P (1 - P)}{d^2}$$

$$n = \frac{(1,96 \times 1,96)0,09(1 - 0,09)}{(0,1 \times 0,1)}$$

$$n = \frac{3,84 \times 0,09 \times 0,91}{0,01}$$

$$n = \frac{0,314}{0,01}$$

$n = 31,4 \rightarrow$ dibulatkan menjadi 32 sampel

Dari hasil perhitungan sampel dapat diketahui sampel minimum yang dibutuhkan untuk pengambilan data pada penelitian ini adalah sebanyak 32 sampel.

4.4 Variabel Penelitian

4.3.1 Variabel Terikat

Variabel terikat pada penelitian ini, meliputi:

- Skor APRI
- HBV DNA

4.3.2 Variabel Bebas

Variabel bebas pada penelitian ini, meliputi:

- Jenis obat hepatitis B kronis yang diberikan untuk terapi hepatitis B kronis.

4.5 Lokasi dan Waktu Penelitian

Penelitian dilakukan di poli hepatologi Instalasi Rawat Jalan RSUD dr. Saiful Anwar Malang. Penelitian dilakukan setiap hari. Penelitian dilakukan selama bulan November - Desember 2018.

4.6 Instrumen Penelitian

4.6.1 Alat Untuk Mengolah Data

Alat yang digunakan untuk mengolah data dan melakukan analisis data pada penelitian ini yaitu aplikasi SPSS (Statistical Package for the social

Scienes) versi 20 yang merupakan aplikasi untuk memproses berbagai macam data meliputi modifikasi data, analisis statistik deskriptif, analisis sederhana maupun kompleks, pembuatan grafik, pembuatan tabulasi frekuensi, dan lain lain.

4.6.2 Rekam Medis

Pengambilan data dari rekam medis poli hepatologi berupa data pasien mengenai hasil lab untuk perhitungan skor APRI (AST dan trombosit) serta HBV DNA. Data lainnya berupa data demografi pasien, yang meliputi nama, jenis kelamin, usia, serta jenis obat yang digunakan.

4.7 Definisi Istilah / Operasional

4.7.1 Pasien Hepatitis B Kronis

Pasien yang di diagnosis dengan Hepatitis B Kronis yang ditandai dengan HbsAg positif selama ≥ 6 bulan dan mendapat pengobatan di poli hepatologi RSUD dr. Saiful Anwar Malang.

4.7.2 Pengobatan Hepatitis B Kronis

Pengobatan pada hepatitis B kronis diantaranya immunomodulator (IFN α dan Peg IFN α), antiviral (lamivudin, tenofovir, telbivudin, adefovir serta entecavir) serta kombinasi antara kombinasi anatara peg IFN α dengan tenovofir ataupun kombinasi antara peg IFN α dengan telbivudin pada pasien hepatitis B kronis dan telah menggunakan obat tersebut minimal 1 tahun sejak di diagnosis hepatitis B kronis.

4.7.3 Skor APRI

Skor APRI adalah suatu metode non invasif yang digunakan untuk melihat derajat fibrosis hati pada pasien hepatisis. Nilai skor APRI diperoleh dari

penghitungan dua parameter pemeriksaan laboratorium yakni nilai Aspartat aminotransferase (AST) dan jumlah trombosit, yang pemeriksaannya rutin dilakukan pada semua pasien. Nilai cut-off dari APRI yaitu: skor <0,5 = non fibrosis; 0,5–1,5 = fibrosis ringan; skor > 1,5 = sirosis.

Rumus untuk perhitungan skor APRI sendiri yaitu:

$$\text{APRI} = \frac{\text{AST/ batas atas normal AST} \times 100}{\text{Trombosit (10}^9\text{/L)}}$$

4.7.4 Derajat Fibrosis Hati

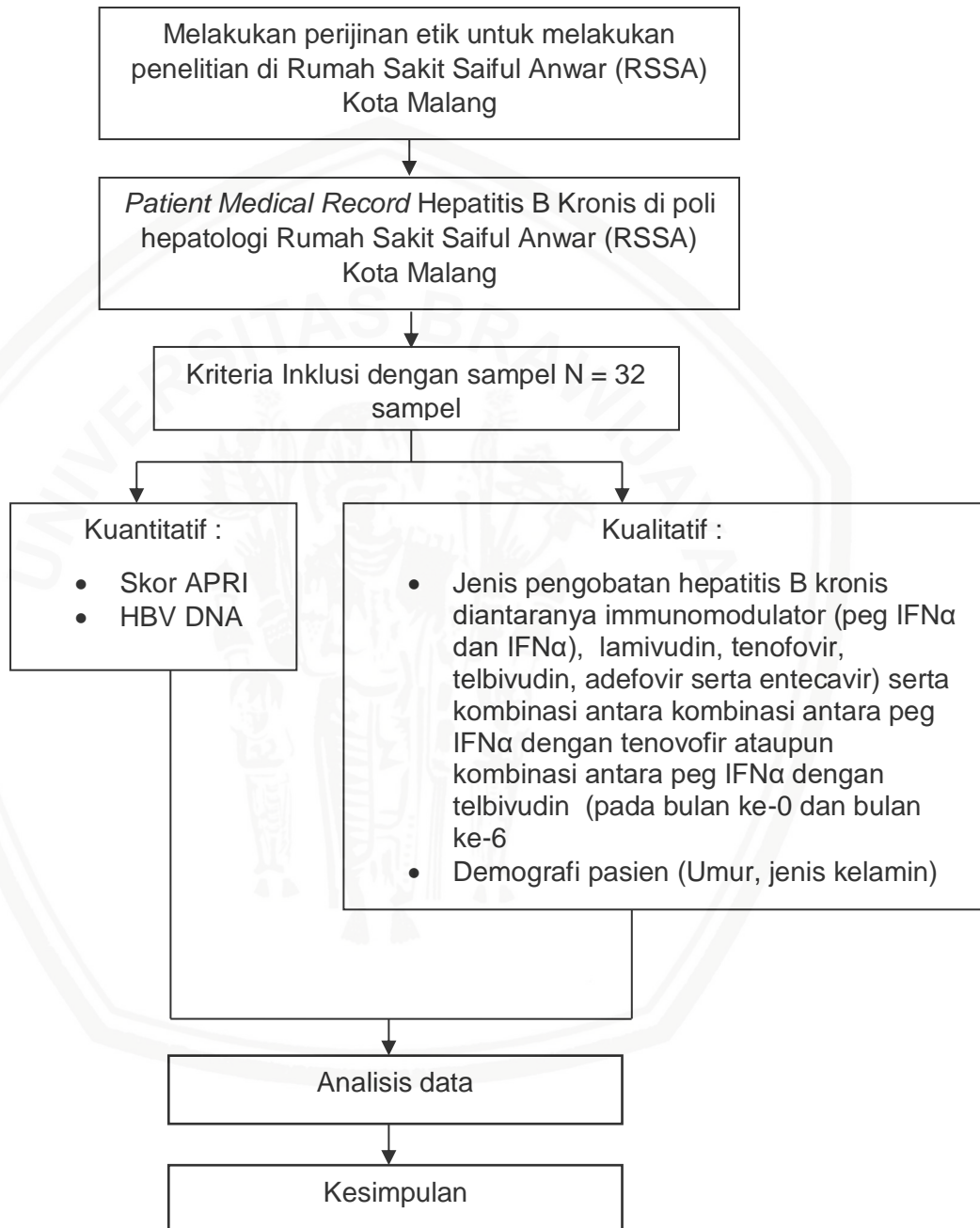
Fibrosis hati adalah suatu kondisi jaringan hepar menjadi jaringan parut. Deteksi dan penentuan stadium fibrosis hati adalah proses yang penting dalam manajemen pasien dengan penyakit hepatitis kronis. Pada penelitian ini kondisi fibrosis hati dapat dilihat dan ditentukan dari perhitungan skor APRI (AST dan trombosit) yang didapatkan dari hasil laboratorium darah pasien di rekam medis.

4.7.5 HBV DNA

HBV DNA adalah marker genetik dari virus hepatitis B. Berapa banyak partikel DNA HBV ditemukan dalam sampel darah menunjukkan seberapa cepat virus tersebut bereproduksi di hati. Nilai HBV DNA (unit per mililiter atau IU/mL). HBV DNA yang tinggi, dapat berkisar dari puluhan ribu hingga miliaran, menunjukkan tinggi tingkat replikasi HBV. Tingkat HBV DNA sedang sekitar 10.000 IU/mL dan tingkat rendah atau tidak terdeteksi kurang dari 2.000 IU/mL dan menunjukkan infeksi "tidak aktif". Parameter HBV DNA dilihat untuk melihat respon terapi dari pasien Hepatitis B Kronis. Pada penelitian ini data HBV DNA didapatkan dari hasil laboratorium darah pasien yang terdapat di rekam medis.

4.8 Prosedur Penelitian dan Pengumpulan Data

4.8.1 Prosedur penelitian



4.8.2 Pengumpulan data

Pengumpulan data yang dilakukan dalam penelitian ini adalah secara observasional dengan melihat data primer yang didapatkan dari rekam medis untuk melihat riwayat penggunaan obat serta data yang mendukung untuk menghitung nilai skor APRI dengan pasien yang termasuk dalam kriteria inklusi dan eksklusi. Data yang diambil dari rekam medis yaitu diagnosis penyakit, jenis obat yang digunakan serta data lab yang mendukung untuk perhitungan skor APRI (AST dan jumlah trombosit) serta nilai HBV DNA.

4.8.3 Analisis Data

Data yang diperoleh kemudian dilakukan analisis menggunakan bantuan aplikasi SPSS (Statistical Package for the social Sciences) versi 20 dengan tingkat kepercayaan 95%.

- a. Uji normalitas, pengolahan data dilakukan menggunakan uji hipotesis untuk mengukur apakah data yang digunakan mempunyai distribusi normal sehingga dapat menggunakan metode uji hipotesis. Uji hipotesis yang digunakan adalah *Shapiro Wilk* karena jumlah sampel < 50 .
- b. Untuk data yang berdistribusi normal, dilakukan analisis dengan metode OneWay ANOVA. Uji OneWay ANOVA digunakan untuk melihat perbedaan efektifitas berbagai macam pengobatan hepatitis B kronis yaitu immunomodulator (peg IFN α dan IFN α), antiviral (lamivudin, tenofovir, telbivudin, adefovir serta entecavir) serta kombinasi antara kombinasi antara peg IFN α dengan tenofovir ataupun kombinasi antara peg IFN α dengan telbivudin terhadap penurunan derajat fibrosis hati berdasarkan nilai skor APRI (bermakna $P < 0,05$).

- c. Untuk data yang tidak berdistribusi normal dilakukan dengan analisis Friedman (bermakna $P < 0,05$).
- d. Uji Post Hoc dilakukan apabila hasil uji Anova menunjukkan adanya perbedaan yang bermakna, maka uji selanjutnya adalah melihat kelompok mana saja yang berbeda. Dari *Test of Homogeneity* menghasilkan bahwa ketika varian kelompok tersebut sama, maka dilakukan uji (*Post Hoc Test*) yang digunakan adalah Uji LSD atau biasa disebut studi lanjut untuk melihat perbedaan diantara variabel data.



BAB 5

HASIL PENELITIAN DAN ANALISIS DATA

5.1 Hasil Penelitian

Hasil penelitian diperoleh dari pengambilan data sebanyak 40 subjek yang merupakan pasien Hepatitis B Kronis di Poliklinik Hepatologi RSUD dr. Saiful Anwar Kota Malang selama bulan November – Desember 2018. Data diambil secara retrospektif melalui rekam medis pasien yang tersedia diruang rekam medis dan di bagian endoskopi RSUD dr. Saiful Anwar Kota Malang. Data yang diperoleh antara lain usia, jenis kelamin, nilai AST, trombosit untuk kebutuhan perhitungan skor APRI dan nilai HBV DNA. Penelitian kali ini diamati penggunaan berbagai jenis pengobatan pada pasien Hepatitis B Kronis sejak pertama kali pasien menggunakan pengobatan tersebut (bulan ke-0) dan bulan ke-6 setelah di diagnosis Hepatitis B Kronis. Data akan disajikan dalam bentuk deskriptif analitik berupa persentase perbandingan skor APRI pada bulan ke-0 dan ke-6 dengan penggunaan masing-masing pengobatan Hepatitis B Kronis.

5.1.1 Data Demografi

5.1.1.1 Jenis Kelamin

Berdasarkan data yang didapatkan dari 40 subjek, sebanyak 26 orang laki-laki dan 14 orang perempuan. Persentase terbanyak yang mengalami Hepatitis B Kronis adalah laki-laki yaitu 65%.

Tabel 5.1 Distribusi Pasien Berdasarkan Jenis Kelamin

No	Jenis Kelamin	N	Persentase (%)
1.	Pria	26	65
2.	Wanita	14	35
	Jumlah	40	100

5.1.1.2 Usia

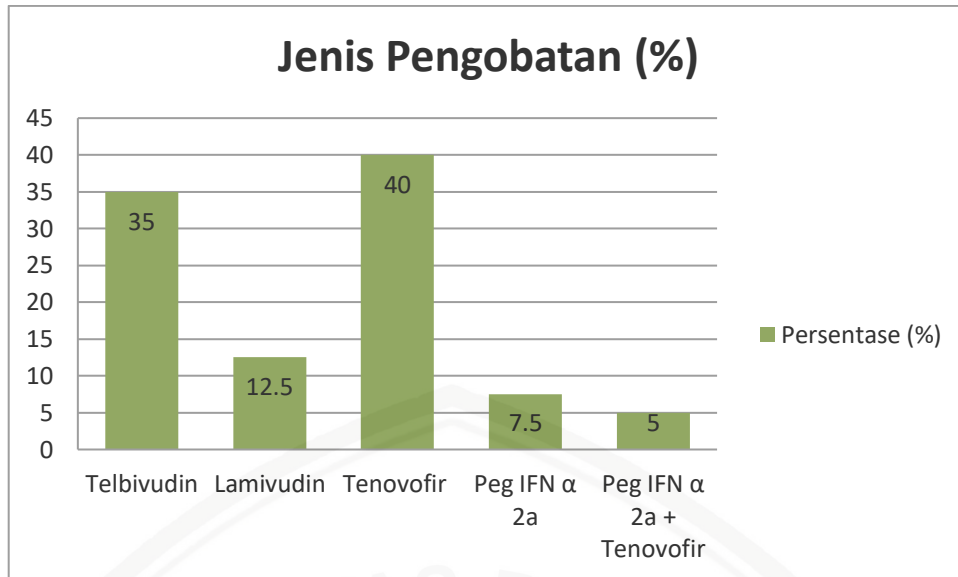
Subjek yang digunakan sebagai sampel penelitian memiliki umur antara 20–60 tahun. Dimana akan dibagi menjadi 3 rentang usia <30 tahun, 30-45 tahun dan 45-60 tahun. Dari jumlah subjek sebanyak 40 subjek, berdasarkan data yang disajikan pada tabel terlihat bahwa mayoritas subjek yang terlibat dalam penelitian ini yaitu kelompok usia 45-60 tahun yaitu sebesar 45%.

Tabel 5.2 Distribusi Pasien Berdasarkan Usia

No	Usia (Tahun)	N	Persentase (%)
1.	<30	7	23
2.	30-45	15	32
3.	45-60	18	45
	Jumlah	40	100

5.1.2 Pola Pengobatan Hepatitis B Kronis

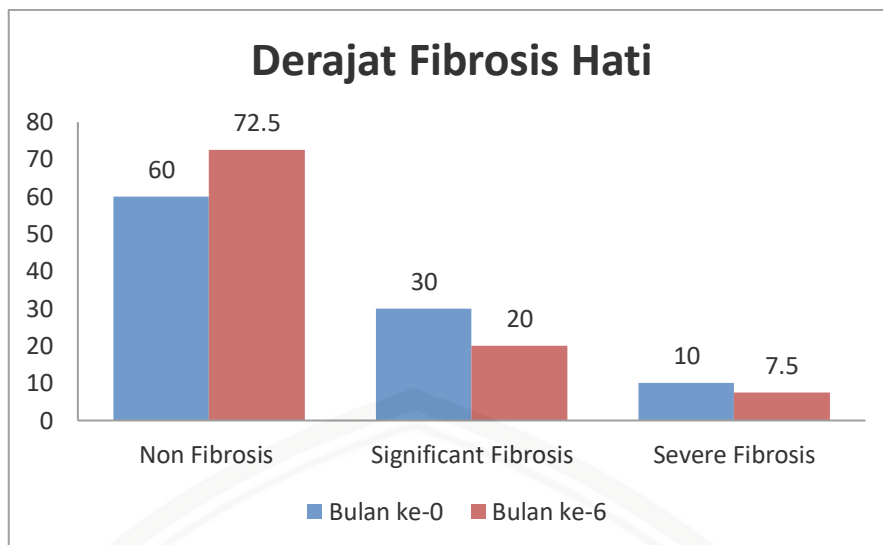
Berdasarkan hasil dari 40 subjek yang didapatkan bahwa semua pengobatan Hepatitis B Kronis dikonsumsi secara oral. Penggunaan jenis pengobatan Hepatitis B Kronis bervariasi seperti data yang tersaji dalam tabel. Lama terapi pasien Hepatitis B Kronis juga bervariasi, pada penelitian ini diamati data penggunaan terapi pada bulan ke-0 dan ke-6 setelah terdiagnosis Hepatitis B Kronis. Pasien dengan penyakit lain yang dapat mempengaruhi nilai AST dan trombosit tidak ditemukan serta pasien dengan penggunaan obat yang menyebabkan hepatotoksik (metabolisme di hepar $\geq 60\%$) tidak ditemui.



Gambar 5.1 Persentase Jenis Pengobatan Hepatitis B Kronis

5.1.3 Derajat Fibrosis Hati Pasien Hepatitis B Kronis

Berdasarkan hasil dari 40 subjek yang didapatkan bahwa semua pasien melakukan pengobatan Hepatitis B Kronis. Kemudian dilihat data nilai AST dan trombosit pada bulan ke-0 dan ke-6 setelah pasien terdiagnosis Hepatitis B Kronis untuk menghitung skor APRI dan menggolongkan pasien berdasarkan interpretasi skor APRI untuk menentukan derajat fibrosis hati.



Gambar 5.2 Persentase Derajat Fibrosis Hati Pasien

Dari hasil penelitian dapat dilihat bahwa derajat fibrosis hati pasien mengalami penurunan pada kategori significant fibrosis sebesar 10% dan severe fibrosis sebesar 2,5% setelah mengonsumsi obat Hepatitis B Kronis selama 6 bulan atau lebih. Namun pada kategori non fibrosis mengalami peningkatan sebanyak 12,5% pasien menjadi kategori non fibrosis. Keadaan ini dapat terjadi karena persebaran dari kategori significant fibrosis atau severe fibrosis yang mengalami penurunan.

5.1.4 Nilai HBV DNA Berdasarkan Persebaran Penggunaan Obat Hepatitis B Kronis

Tabel 5.3 Rata-rata Distribusi HBV DNA Berdasarkan Penggunaan Jenis Obat Hepatitis B Kronis

No	Jenis Obat	N	Rata-rata HBV DNA (IU/mL)
1	Lamivudin	5	1,34
2	Peg IFN α 2a	3	21,3
3	Peg IFN α 2a + Tenovofir	2	8,5
4	Telbivudin	14	9,11
5	Tenovofir	16	3,28
Total		40	1,088

Berdasarkan pada tabel diatas, penggunaan pegasys pada pasien Hepatitis B Kronis memiliki nilai rata-rata HBV DNA paling tinggi. Hal tersebut dapat terjadi karena pegasys memberikan efek yang cukup significant dalam penurunan maupun peningkatan HBV DNA. Hal tersebut dapat berpengaruh pada kondisi pasien yang sedang dalam fase replikasi karena jumlah nilai HBV DNA bisa sangat tinggi sampai tidak terdeteksi di dalam tubuh.

5.2 Analisis Data

5.2.1 Uji Normalitas

Uji normalitas dilakukan untuk melihat distribusi sebuah data normal atau tidak normal. Uji normalitas harus dilakukan sebelum melakukan uji statistik parametrik. Hasil distribusi yang normal merupakan syarat yang harus terpenuhi untuk uji statistik parametrik. Pada penelitian ini menggunakan uji normalitas dengan metode *Shapiro Wilk* karena sampel yang digunakan < 50 sampel. Nilai α adalah 5% = 0,05 sehingga data dikatakan berdistribusi normal apabila $p > 0,05$ dan data tidak normal apabila $p < 0,05$.

Tabel 5.4 Uji Normalitas Metode Shapiro Wilk

No		Kolmogrov-Smirnov			Shapiro-Wilk			Keterangan
		Statistic	Df	Sig (p)	Statistic	df	Sig (p)	
1	Skor APRI	0,073	40	0,2	0,975	40	0,526	Berdistribusi normal
2	HBV DNA	0,178	40	0,003	0,955	40	0,115	Berdistribusi normal

Berdasarkan hasil yang diperoleh dari uji normalitas dengan metode *Shapiro Wilk*, didapatkan bahwa kedua variabel memiliki distribusi data yang

normal dikarenakan nilai dari $p > 0,05$. Pada skor APRI nilai $p = 0,526$ dan pada HBV DNA nilai $p = 0,115$.

5.2.2 Analisis Uji Bivariat

Analisis bivariat digunakan untuk menganalisis perbandingan efektifitas penggunaan obat pada Hepatitis B Kronis dengan skor APRI untuk melihat penurunan derajat fibrosis hati. Kemudian melihat perbedaan karakteristik pasien (usia dan jenis kelamin) dengan skor APRI serta sebagai data pembanding dilihat juga perbedaan nilai HBV DNA pasien Hepatitis B Kronis dengan skor APRI. Adanya hubungan yang signifikan menunjukkan nilai signifikansi kurang dari 0,05 ($p < 0,05$), jika nilai signifikansi lebih dari 0,05 ($p > 0,05$) maka hubungan dianggap tidak signifikan dengan tanda (+) menunjukkan hubungan positif dan (-) menunjukkan hubungan negatif.

5.2.2.1 Perbandingan Derajat Fibrosis Hati Pada bulan ke-0 dan ke6

Tabel 5.5 Perbandingan Derajat Fibrosis Hati Pada bulan ke-0 dan ke6

No	Derajat Fibrosis	Persentase (%) bulan ke-0	Persentase (%) Bulan ke-6		
			Non Fibrosis	Severe Fibrosis	Significant Fibrosis
1	Non Fibrosis	0	83,3	4,2	12,5
2	Severe Fibrosis	0	50	50	-
3	Significant Fibrosis	0	58,3	-	41,7

Berdasarkan dari tabel diatas dapat dilihat bahwa pada bulan ke-0 sebelum pemberian pengobatan untuk Hepatitis B Kronis nilai derajat fibrosis hati mengalami peningkatan maupun penurunan pada bulan ke-6 setelah pemberian obat Hepatitis B Kronis. Dapat dilihat pada kondisi non fibrosis pada bulan ke-0 setelah diberikan pengobatan Hepatitis B Kronis sebanyak 83,3% pasien tetap

dalam kondisi non fibrosis, sedangkan mengalami peningkatan pada kondisi severe fibrosis menjadi 4,2% dan sebanyak 12,5% pasien lainnya mengalami peningkatan ke dalam kondisi significant fibrosis. Pada kondisi severe fibrosis pada bulan ke-6 sebanyak 50% pasien menjadi kategori non fibrosis dan 50% lainnya tetap dalam kondisi severe fibrosis. Pada kondisi significant fibrosis setelah penggunaan obat Hepatitis B Kronis mengalami peningkatan yaitu 58,3% pasien kondisinya menjadi non fibrosis sedangkan 41,7% lainnya tetap dalam kondisi significant fibrosis.

5.2.2.2 Perbandingan Efektifitas Pengobatan Hepatitis B Kronis Terhadap Penurunan Skor APRI

Tabel 5.6 Hasil Uji OneWay ANOVA Perbandingan Jenis Pengobatan Hepatitis B Kronis dengan Skor APRI

No	Metode Test	Signifikansi (p) (P>0,05)
1	Homogenity Test	0,035
2	OneWay Anova Test	0,074

Tabel 5.7 Uji Perbedaan Post Hoc Metode LSD Antar Jenis Obat dengan Skor APRI

No	(I) Jenis Obat	(J) Jenis Obat	Perbedaan rata-rata (I-J)	Std. Error	Sig	95% Interval Kepercayaan	
						Lower Bound	Upper Bound
1	peg ifn α 2a	Telbivudin	-1,895	0,6871	<u>0,009</u>	-3,29	-0,5
		Tenovofir	-1,229	0,6794	0,079	-2,608	0,15
2	Telbivudin	peg ifn α 2a	1,895	0,6871	<u>0,009</u>	0,5	3,29
3	Tenovofir	peg ifn α 2a	1,229	0,6794	0,079	-0,15	2,608

Berdasarkan tabel diatas dilakukan uji OneWay ANOVA ununtuk melihat hubungan antara jenis pengobatan dengan hasil skor APRI. Uji pertama yang dilakukan adalah melihat homogenitas data yaitu dengan uji persamaan varian diantara kedua variabel. Pada hasil uji homogenitas data, nilai signifikansi 0,035 ($p>0,05$) dimana data memiliki varian yang tidak sama. Kemudian dilakukan uji ANOVA didapatkan hasil $p = 0,074$ dimana apabila $p>0,05$ maka H_0 diterima, sehingga tidak terdapat perbedaan secara garis besar yang signifikan diantara penggunaan obat Hepatitis B Kronis dengan hasil skor APRI. Kemudian dilakukan Uji Post Hoc tujuannya untuk melihat perbedaan yang lebih signifikan diantara masing-masing jenis pengobatan dengan hasil skor APRI, pada tabel diatas terdapat perbedaan yang signifikan antara jenis obat peg ifn α 2a dan telbivudin dengan hasil skor APRI. Jika dilihat dari hasil Uji LSD antara berbagai jenis obat Hepatitis B Kronis memiliki perbedaan yang signifikan pada penggunaan jenis obat peg ifn α 2a dan telbivudin dengan hasil skor APRI dengan nilai $p = 0,009$ ($p<0,05$). Dapat dilihat juga pada tabel antara perbandingan penggunaan antara peg ifn α 2a dan tenovofir memiliki nilai $p = 0,079$ meskipun nilai $p>0,05$ tetapi dibandingkan dengan pengobatan lainnya yang memiliki nilai (p) yang lebih besar dan dapat dikatakan bahwa penggunaan pegasys (peg ifn α 2a) dan tenovofir memiliki perbedaan yang cukup signifikan pada hasil skor APRI.

5.2.2.3 Perbandingan Efektifitas Pengobatan Hepatitis B Kronis Terhadap Nilai HBV DNA

Tabel 5.8 Hasil Uji OneWay ANOVA Perbandingan Jenis Pengobatan Hepatitis B Kronis dengan HBV DNA

No	Metode Test	Signifikansi (p) ($P>0,05$)
1	Homogeneity Test	0,05
2	OneWay Anova Test	0,363

Tabel 5.9 Uji Perbedaan Post Hoc Metode LSD Antar Jenis Obat dengan HBV DNA

No	(I) Jenis Obat	(J) Jenis Obat	Perbedaan rata-rata (I-J)	Std. Error	Sig	95% Interval Kepercayaan	
						Lower Bound	Upper Bound
1	Lamivudin	peg ifn α 2a	-19,9	11,2	0,084	-42,68	28,26
2	peg ifn α 2a	Lamivudin	19,9	11,2	0,084	-28,26	42,68
		Tenovofir	17,9	96,5	0,071	-16,10	37,6
3	Tenovofir	peg ifn α 2a	17,9	96,5	0,071	-37,6	16,10

Berdasarkan tabel dilakukan uji OneWay ANOVA untuk mengetahui hubungan antara jenis pengobatan dengan nilai HBV DNA. Dilakukan uji homogenitas untuk mengetahui apakah data memiliki varian yang sama. Pada hasil uji homogenitas, nilai signifikansi 0,05 ($p > 0,05$) dimana data memiliki varian yang sama sehingga dapat dikatakan bahwa uji ANOVA valid. Kemudian dilakukan uji OneWay ANOVA didapatkan hasil $p = 0,363$ dimana apabila $p > 0,05$ maka H_0 diterima, sehingga tidak terdapat perbedaan yang signifikan diantara penggunaan obat Hepatitis B Kronis dengan nilai HBV DNA. Kemudian dilakukan Uji Post Hoc tujuannya untuk melihat perbedaan yang signifikan diantara dua variabel data, pada tabel diatas tidak ada perbedaan yang signifikan diantara penggunaan jenis obat Hepatitis B Kronis dengan HBV DNA. Dilihat dari hasil Uji LSD antara jenis obat Hepatitis B Kronis Tenovofir dan Peg ifn α 2a memiliki nilai $p = 0,071$ ($p < 0,05$) dimana selisih nilai p yang tidak jauh berbeda yang bisa dikatakan bahwa kedua obat tersebut dapat mempengaruhi nilai HBV DNA. Pada penggunaan Peg ifn α 2a dan lamivudin memiliki nilai $p = 0,0804$ ($p > 0,05$) dimana selisih nilai p yang tidak jauh berbeda. Meskipun memiliki nilai (p) yang tidak jauh berbeda tidak bisa dikatakan bahwa penggunaan berbagai jenis obat Hepatitis B Kronis dapat mempengaruhi nilai HBV DNA.



BAB 6

PEMBAHASAN

6.1 Pembahasan Hasil Penelitian

Tujuan dari penelitian ini disajikan dalam uji analisis deskriptif kuantitatif dan kualitatif dengan mengukur penurunan derajat fibrosis hati berdasarkan hasil skor APRI pada bulan ke-0 dan ke-6 pada pasien Hepatitis B Kronis serta membandingkan efektifitas masing-masing pengobatan Hepatitis B kronis. Diamati juga perubahan nilai HBV DNA pada bulan ke-0 dan ke-6 untuk melihat keterkaitan antara pemilihan obat, serta skor APRI pasien.

Penelitian ini dinyatakan laik etik oleh komisis etik dengan no. 400/227/K.3/302/2018. Pengambilan data dilakukan pada bulan November hingga Desember 2018 di bagian rekam medis Rumah Sakit Dr. Saiful Anwar Malang. Pada penelitian ini digunakan Uji analisis dengan metode OneWay ANOVA karena banyaknya macam obat yang digunakan untuk melihat perbedaan nilai skor APRI pada bulan ke-0 dan ke-6. Pada Uji hipotesis digunakan metode *Shapiro Wilk* karena sampel yang dibutuhkan <50. Sampel yang dibutuhkan sebanyak 32 sampel namun pada saat pengumpulan data didapatkan sebanyak 40 sampel.

6.1.1 Pola Penggunaan Pengobatan Hepatitis B Kronis

Pada hasil penelitian ini pengobatan yang banyak digunakan pada pasien Hepatitis B Kronis diantaranya Pegylated IFN (pegasys), lamivudin (heplav), telbivudin (sebivo), tenofovir (ricovir) serta kombinasi dari pegasys dan tenovofir. Kebanyakan pada pasien Hepatitis B Kronis menggunakan jenis telbivudin dibandingkan dengan jenis obat lainnya. Terdapat 14 pasien yang menggunakan telbivudin sebagai terapi Hepatitis B Kronis. Selain telbivudin juga tercover oleh

BPJS, murah dan jenis pemilihan pengobatan pertama yang diberikan pada pasien Hepatitis B Kronis. Penggunaan telbivudin lebih banyak dikarenakan tingkat resistensi yang rendah, banyak dari pasien yang mengalami pergantian obat apabila sebelumnya menggunakan lamivudin dan mengalami resistensi. Telbivudin lebih manjur apabila dibandingkan dengan lamivudin dalam mengurangi jumlah DNA HBV dengan tambahan 1 log kopi/mL setelah satu tahun terapi. Tingkat DNA HBV tidak terdeteksi 60% vs 40% untuk HbeAg positif 80% vs 71% untuk HbeAg negatif. Tingkat resistensi telbivudin jauh lebih rendah dibandingkan dengan lamivudin yang cukup tinggi, namun penggunaan lamivudin sendiri masih menjadi pilihan untuk terapi Hepatitis B Kronis karena harganya yang murah dan selalu tersedia di Rumah Sakit serta mampu menurunkan nilai skor APRI (AST dan trombosit) serta HBV DNA.

Pada pasien yang mendapatkan terapi Pegylated IFN α 2a dapat menurunkan nilai HBV DNA yang lebih besar dari IFN konvensional. Pegylated IFN α 2a memberikan hasil yang lebih baik daripada lamivudin dalam normalisasi ALT (59% vs 44%, $p=0,004$), penekanan HBV DNA sampai $< 2 \times 10^4$ kopi/mL (43% vs 29%, $p=0,007$) (PPHI,2012). Pada penelitian ini hanya terdapat 3 pasien yang menggunakan Pegylated IFN α 2a. Dimana apabila dilihat dari nilai HBV DNA nya dari data pasien dilihat evaluasi penggunaan Pegylated IFN α 2a selama 1 tahun nilai HBV DNA menurun. Pada pasien yang menggunakan kombinasi antara Pegylated IFN α 2a dengan tenofovir efektivitasnya lebih baik dalam penurunan nilai HBV DNA dibandingkan penggunaan Pegylated IFN α 2a tunggal. Tetapi dapat dilihat dari pasien yang dari awal pengobatan mengkonsumsi Pegylated IFN α 2a tunggal maupun kombinasi setelah satu tahun pemakaian nilai AST, trombosit maupun HBV DNA dapat meningkat

secara tiba-tiba. Hal ini dapat dikarenakan pasien dalam fase imunoaktif ditandai dengan penurunan nilai HbsAg. Sehingga pada kondisi seperti ini banyak pasien yang diubah pengobatannya menggunakan terapi telbivudin.

Pilihan terapi lainnya yang banyak digunakan pada penelitian ini yaitu tenovofir maupun dengan merek dagang ricovir. Pada penelitian ini terdapat 16 pasien yang menggunakan tenovofir. Efek yang diberikan sama untuk dapat menekan replikasi virus Hepatitis B Kronis dengan dilihatnya penurunan HBV DNA pada bulan ke-0 dan ke-6. Terjadi penurunan yang signifikan dalam penggunaan tenovofir. Namun perbedaan yang paling mencolok dalam menurunkan nilai skor APRI pada pasien adalah yang mengkonsumsi lamivudin dan peg ifn α 2a.

6.1.2 Hubungan Karakteristik Pasien Hepatitis B Kronis dengan Skor APRI

Pada hasil penelitian ini apabila melihat karakteristik pasien dan dikaitkan dengan nilai skor APRI rata-rata pasien tidak terpengaruh dengan usia untuk menilai skor APRI. Dari usia dapat dilihat persebaran kondisi fibrosis hati terdapat di masing-masing rentang usia. Sehingga dapat disimpulkan pada usia 20-60 tahun dimungkinkan untuk terdiagnosis fibrosis hati yang cukup berat apabila tidak menjaga kesehatan hati. Karena struktur hati yang tidak sehat dapat mempengaruhi bertambah buruknya kondisi fibrosis apabila tidak ditangani lebih awal dan dimungkinkan dapat mengarah ke tingkat yang lebih tinggi.

Pada hasil penelitian ini terlihat dimana pada rentang usia 45-60 semakin memiliki resiko untuk mendapatkan fibrosis hati semakin besar dan nilai skor APRI dapat terlihat cukup tinggi, dikarenakan pada kondisi usia yang cukup tua proses regenerasi sel akan semakin lambat karena fungsi organ yang menurun. Namun usia seseorang tidak mempengaruhi dengan kondisi fibrosis hati dan

peningkatan nilai skor APRI. Hasil yang hampir sama pada data RISKESDAS menunjukkan bahwa persentase hepatitis B tertinggi dicapai pada usia 45-49 tahun (11,92%). Sejauh ini belum ada penelitian yang menyatakan bahwa terdapat hubungan antara usia dan besarnya kejadian infeksi hepatitis B. Faktor lainnya juga dapat dilihat, resiko untuk terjadinya infeksi HBV kronis berbanding terbalik dengan umur ketika terjadi infeksi karena sebagian besar infeksi ini terjadi sebagai akibat dari infeksi pada saat bayi. Semakin muda umur seseorang terkena infeksi HBV maka semakin besar kemungkinan untuk menderita infeksi HBV menetap dan semakin besar pula untuk menjadi sirosis dan kanker hati (Juffrie et al, 2010).

Dilihat dari jenis kelamin pada pasien yang menderita Hepatitis B Kronis pada hasil penelitian lebih banyak laki-laki yang mengalami Hepatitis B Kronis dan perbandingan dengan nilai skor APRI pada pasien laki-laki lebih tinggi dibandingkan dengan wanita. Namun tidak terlihat perbedaan yang signifikan antara laki-laki dan perempuan dengan kondisi fibrosis hati yang tinggi. Dapat disimpulkan bahwa jenis kelamin tidak mempengaruhi dengan nilai skor APRI ataupun kondisi fibrosis hati. Dalam hal ini yang dapat menyebabkan lebih banyak laki-laki yang memiliki nilai skor APRI cukup tinggi karena laki-laki sering dan dianggap wajar dalam mengkonsumsi rokok maupun alkohol yang mengandung zat berbahaya dapat mempengaruhi kondisi kesehatan hati, sehingga peningkatan resiko fibrosis hati semakin tinggi.

6.1.3 Derajat Fibrosis Hati Pasien Berdasarkan Skor APRI

Pada penelitian ini bahwa nilai skor APRI pada bulan ke-0 dan bulan ke-6 mengalami ada yang mengalami penurunan yang cukup signifikan dan ada yang mengalami peningkatan. Dapat dilihat pada kondisi non fibrosis pada bulan ke-0

setelah diberikan pengobatan Hepatitis B Kronis sebanyak 83,3% atau sebanyak 24 pasien tetap dalam kondisi non fibrosis namun mengalami peningkatan di bulan ke-6 menjadi 29 pasien, sedangkan pada kondisi severe fibrosis menjadi mengalami peningkatan menjadi 4,2% dan sebanyak 12,5% pasien lainnya mengalami peningkatan ke dalam kondisi significant fibrosis. Pada kondisi severe fibrosis pada bulan ke-6 sebanyak 50% pasien menjadi kategori non fibrosis dan 50% lainnya tetap dalam kondisi severe fibrosis. Pada kondisi significant fibrosis setelah penggunaan obat Hepatitis B Kronis mengalami peningkatan yaitu 58,3% pasien kondisinya menjadi non fibrosis sedangkan 41,7% lainnya tetap dalam kondisi significant fibrosis.

Pada kondisi signifikan fibrosis dan severe fibrosis mengalami penurunan dimana cukup baik karena dapat dilihat bahwa terjadi penurunan nilai skor APRI yang menandakan penurunan angka derajat fibrosis. Pengobatan yang dilakukan pasien dapat berpengaruh dalam penurunan derajat fibrosis hati meskipun tidak terlihat signifikan, namun apabila tidak diberikan terapi dan dibiarkan tidak mengetahui kondisi fibrosis hati resiko rusaknya organ hati semakin tinggi dan bisa mengarah ke sirosis hati. Karena kondisi sel hati yang mengalami fibrosis tidak dapat pulih seperti awal sehingga pengobatan yang dilakukan para pasien Hepatitis B Kronis adalah menekan perjalanan fibrosis hati agar tidak semakin parah. Penyakit Hepatitis B termasuk penyakit yang gejalanya sulit dilihat dan akan terlihat jelas ketika kondisi pasien sudah semakin parah sehingga untuk preventif dalam kondisi ini sangat diperlukan. Pada kondisi non fibrosis dapat meningkat pada bulan ke-6 setelah pemberian obat dapat diakibatkan karena obat yang digunakan tidak cukup memberikan efektifitas dalam penurunan skor APRI.

6.1.4 Perbandingan Efektifitas Pengobatan Hepatitis B Kronis dengan Skor

APRI

Pada hasil penelitian ini jika melihat perbandingan efektifitas pengobatan Hepatitis B Kronis terhadap skor APRI terdapat perbedaan yang cukup signifikan. Terlihat hasil yang signifikan pada penggunaan peg ifn α 2a dan telbivudin dengan nilai $p = 0,009$. Banyak pasien yang menggunakan telbivudin dikarenakan jenis obat ini termasuk murah dan selalu tersedia. Serta distribusi data yang tidak rata untuk penggunaan obat lain tidak sebanyak penggunaan telbivudin. Telbivudin lebih banyak digunakan sebagai pilihan pengobatan Hepatitis B Kronis dikarenakan tingkat resistensinya yang lebih rendah dibandingkan dengan lamivudin. Pada pasien Hepatitis B Kronis dengan HbeAg positif, telbivudin memiliki efikasi terapi lebih tinggi, respon terapi yang lebih tinggi dibandingkan dengan lamivudin. Tingkat resistensi telbivudin lebih rendah dibandingkan dengan lamivudin dikarenakan telbivudin memiliki efikasi antivirus lebih besar (Lai *et al.*, 2008). Pada pasien yang mengkonsumsi telbivudin terlihat perbedaan penurunan derajat fibrosis hati dari awal penggunaan di bulan ke-0 dan pada bulan ke-6 mengalami penurunan yang cukup signifikan.

Profil keamanan keseluruhan telbivudine umumnya baik ditoleransi pada pasien Hepatitis B Kronis. Dalam studi GLOBE, keamanan dari penggunaan telbivudin terbukti sebanding dengan lamivudin, dengan pengecualian pada peningkatan creatine kinase (CK), yang lebih sering terjadi pada pasien yang mengkonsumsi telbivudin (Liang, 2016). Dalam penelitian lain, telbivudine digunakan sebagai monoterapi atau kombinasi dengan adefovir menunjukkan profil keamanan yang baik setelah 2 tahun penggunaan. Namun pengobatan telbivudine telah dikaitkan dengan peningkatan yang signifikan pada fungsi ginjal.

Penggunaan telbivudin sendiri dapat mengurangi nilai HBV DNA hingga ke tingkat tidak terdeteksi, penurunan nilai ALT ke tingkat normal, dan hilangnya HBeAg pada pasien dengan HBeAg-positif (Gane, 2014).

Penggunaan lamivudin juga masih digunakan pada pasien Hepatitis B Kronis meskipun penggunaannya tidak cukup banyak. Pada penelitian lain dengan masa pengobatan yang lebih lama, lamivudine ditoleransi dengan baik disertai angka kejadian efek samping yang dapat diabaikan. Lamivudine bahkan aman digunakan pada kondisi sirosis dekompensasi. Efek samping yang ringan pada lamivudin juga menjadi pertimbangan mengapa pemilihan pengobatan ini masih menjadi pilihan. Namun tingkat resistensi lamivudin yang cukup tinggi sehingga penggunaan lamivudin sekarang banyak ditinggalkan.

Pada kondisi lain pasien dengan mengkonsumsi tenofovir juga memiliki angka yang berpengaruh dalam penurunan skor APRI. Penggunaan tenofovir dipilih bisa karena kondisi pasien yang resistensi terhadap lamivudin maupun tidak mendapat efek pengobatan terhadap pengobatan lainnya. Tenofovir juga lebih efektif daripada adefovir dan mirip dengan entecavir yang memiliki resiko resistensi yang rendah. Namun tenofovir memiliki efek samping ke ginjal sehingga apabila pasien dalam kondisi gangguan ginjal pada penggunaan tenofovir diperlukan penyesuaian dosis dengan klirens ginjal pasien meskipun tidak ditemukan banyak kejadian pada kondisi ini (WHO, 2015).

Pada penggunaan pegylated ifn α 2a tunggal maupun kombinasi bersamaan dengan tenofovir memiliki angka yang rendah dalam menurunkan derajat fibrosis hati. Pada awal pemakaian terapi ini pasien dapat mengalami penurunan derajat fibrosis hati dan nilai HBV DNA juga dapat menurun, berdasarkan penelitian yang dilakukan oleh Yatsuji and Kumada (2010), terapi

peg IFN- α 2a selama 48 minggu telah mencapai hasil yang baik dengan tingkat respon serokonversi HbeAg 32% dan HBV DNA sebesar 32%. Namun setelah satu tahun penggunaan kebanyakan pasien dengan penggunaan pegylated ifn α 2a tunggal maupun kombinasi dengan tenovofir akan berganti pengobatannya menjadi telbivudin. Namun setelah satu tahun nilai HBV DNA yang meningkat drastis dapat dikarenakan pasien sedang dalam fase replikasi virus maupun imunoaktif. Nilai AST dan trombosit juga dapat terpengaruh seiring dengan progres fibrosis hati, AST akan meningkat dan jumlah trombosit akan menurun. Peningkatan AST berhubungan dengan kelainan pada hati yang meningkatkan pelepasannya dari mitokondria dan penurunan klirens akibat fibrosis dan menurunnya jumlah trombosit diakibatkan oleh penurunan produksi trombopoietin oleh hepatosit. Selain itu, trombosit juga mengalami sekuestrasi dan destruksi di limfe bila fibrosis hati berkembang dan terjadi hipertensi portal.

Pengobatan yang dilakukan pasien dapat berpengaruh dalam penurunan derajat fibrosis hati meskipun tidak terlihat signifikan secara keseluruhan, dari hasil penelitian ini terlihat pada penggunaan jenis obat Telbivudin dan peg ifn α 2a memiliki nilai penurunan skor APRI yang cukup signifikan. Namun pada penggunaan peg ifn α 2a nilai skor APRI pada bulan ke-0 tergolong ke dalam kategori non fibrosis setelah mengkonsumsi peg ifn α 2a selama satu tahun kondisi pasien tergolong ke dalam severe fibrosis sehingga ketika pada kondisi tersebut dokter memutuskan untuk mengganti jenis obat Hepatitis B Kronis menjadi Telbivudin.

6.1.5 Perbandingan Efektifitas Pengobatan Hepatitis B Kronis dengan Nilai HBV DNA

Berdasarkan pada hasil penelitian kali ini, nilai HBV DNA tidak mempengaruhi besar dalam pemilihan obat Hepatitis B Kronis. Dikarenakan hampir seluruh jenis pengobatan Hepatitis B Kronis memiliki fungsi yang sama untuk menekan replikasi virus HBV serta menormalkan nilai AST, ALT maupun normalisasi dari HbsAG dan HbeAg. Persebaran nilai HBV DNA pada masing-masing pasien memiliki nilai yang berbeda-beda sehingga tidak dapat dikatakan bahwa pengobatan Hepatitis B Kronis berpengaruh besar terhadap penurunan nilai HBV DNA. Pada kondisi fase serokonversi dan penekanan DNA HBV dan masukkan. Fase infeksi HBeAg-negatif. Pasien lain mungkin gagal untuk mengendalikan HBV dan berkembang ke fase CHB negatif-HBeAg bagi banyak orang. Semua kondisi tergantung berbagai individu dalam mengatasi kondisi penyakit Hepatitis B Kronis. Tujuan utama terapi untuk pasien dengan infeksi HBV kronis adalah untuk meningkatkan kelangsungan hidup dan kualitas hidup dengan mencegah perkembangan penyakit. Regresi fibrosis dan sirosis dapat dianggap sebagai tujuan lebih lanjut dari perawatan pada pasien dengan tingkat lanjut fibrosis atau sirosis, meskipun dampaknya belum sepenuhnya diklarifikasi dalam hasil klinis (Sulaiman, 2014).

6.1.6 Implikasi dalam Bidang Farmasi

Hepatitis merupakan peradangan ataupun infeksi yang terjadi di hepar tanpa diketahui gejalanya yang jelas (Aini *et al.*, 2013). Prevalensi penyakit hepatitis berkisar 4%-20% dengan proporsi penderita diluar Jawa lebih tinggi daripada di pulan Jawa (PPHI, 2012). Penanganan berupa pemberian terapi hepatitis diawal merupakan hal yang sangat penting untuk menekan prevalensi

tersebut. Tujuan dari pengobatan Hepatitis B Kronis untuk menekan replikasi HBV sebelum terjadi kerusakan yang lebih parah (fibrosis) dan mencegah menjadi sirosis hati. Pemilihan terapi yang sesuai dengan indikasi dan kondisi pasien juga sangat diperlukan untuk mencapai target terapi yang diinginkan. Monitoring efikasi terapi merupakan tugas farmasi klinis, dimana bertujuan untuk memantau tujuan terapi. Monitoring efikasi pengobatan pasien hepatitis B kronis dapat dilihat nilai skor APRI (AST dan trombosit) juga indikator lainnya yang mempengaruhi kondisi hati seperti HBV DNA, ALT, nilai HbsAg dan HbeAg dapat dipantau setiap 6 bulan sekali untuk melihat perkembangan terapi dan selain itu dapat melihat pola penggunaan pengobatan Hepatitis B Kronis sehingga dapat digunakan sebagai pertimbangan pemilihan terapi.

6.1.7 Keterbatasan Penelitian

Pada penelitian ini tidak banyak macam obat yang digunakan sehingga untuk melihat efektifitas keseluruhan jenis pengobatan Hepatitis B Kronis cukup sulit. Pengecekan dengan menggunakan skor APRI merupakan metode yang cukup mudah karena hanya membutuhkan dua indikator (AST dan trombosit) dimana kedua indikator ini selalu tersedia di data laboratorium pasien, namun pemeriksaan skor APRI untuk menentukan derajat fibrosis hati tidak cukup efektif dibandingkan dengan biopsi hati maupun fibroscan yang dapat melihat secara keseluruhan kondisi hati tetapi dengann dilakukannya preventif awal dalam melakukan pemeriksaan skor APRI baik pasien maupun dokter ataupun farmasis dapat mencegah kejadian yang lebih lanjut.

BAB 7

KESIMPULAN

7.1 Kesimpulan

1. Terdapat perbedaan efektifitas penggunaan obat pada pasien Hepatitis B Kronis terhadap penurunan derajat fibrosis hati berdasarkan skor APRI, pada penggunaan Telbivudin dan peg ifn α 2a terdapat perbedaan yang signifikan dalam memberikan efek penurunan skor APRI
2. Tidak terdapat perbedaan perbedaan yang signifikan antara efektifitas pengobatan Hepatitis B Kronis terhadap penurunan nilai HBV DNA.

7.2 Saran

Saran yang dapat diberikan setelah adanya penelitian ini untuk penelitian selanjutnya adalah :

1. Besar sampel yang digunakan pada penelitian selanjutnya lebih dari 32 pasien agar hasil lebih akurat dan lebih baik.
2. Lebih banyaknya jenis pengobatan yang digunakan sehingga dapat melihat efektifitas pengobatan Hepatitis B Kronis lainnya.
3. Melihat parameter lain untuk membantu melihat perbedaan efektifitas pengobatan Hepatitis B Kronis dengan menggunakan fibroscan sehingga didapatkan hasil yang baik dan pasti dalam menilai derajat fibrosis hati.

DAFTAR PUSTAKA

- Arief, S., 2012. *Hepatitis Virus*. In: Juffrie, M., et al., ed. Buku Ajar Gastroenterologi-Hepatologi. 3rd ed. Jakarta: IDAI, 285-305.
- Bommel F.V., Man R.A., Wedemeyer H., Deterding K., Petersen J., Buggisch P., et al. 2010. Long Term Efficacy of Tenovofir Monotherapy for Hepatitis B Virus Monoinfected Patients After Failure of Nucleoside/Nucleotide Analogues. *Hepatology*. 1 (51): 73-79
- Setiawan P.B. 2011. *Combination Therapy for Chronic Hepatitis B*.
- Bota S, Sirli R, Sporea I, Focsa M , Pop escu A, Danila M , et al.2011. A new scoring sy stem for p rediction of fibrosis in chronic hepatitis C. *Hepatology Monoterapy* ;11(7):548-555.
- Chang TT, Gish RG, de Man R, Gadano A, Sollano J, Chao YC, etal. 2009. A comparison of entecavir and lamivudine for HBeAg-positive chronic hepatitis B. *N Engl J Med*;354(10):1001-10.
- Chien RN, Liaw YF, Atkins M. 2009. Pretherapy alanine transaminase level as a detemiri for hepatitis B e antigen seroconversion during lamivudine therapy in patients i chronic hepatitis B. *Asian Hepatitis Lamivudine Trial Group. Hepatology* ;30(3):770-4.
- Chou R, Wasson N. 2013. Blood tests to diagnose fibrosis or cirrhosis in patients with chronic hepatitis C virus infection: a systematic review. *Ann Intern Med*;158:807-20.
- European Association for the Study of Liver. 2009. EASL clinical practiceguidelines: management of chronic hepatitis. *Journal of Hepatology* . 50:227-242
- Fallatah H. 2014. Noninvasive Biomarkers of Liver Fibrosis: An Overview. *Journal of Advances in Hepatology* ; 1-15.
- Franco, E., Bagnato, B., Marino, M.G., et al. 2012 Hepatitis B : epidemiology and prevention in developing countries. *World Journal of Hepatology*. 4(3). pp. 74-80

- Frank Grunhage, Frank Iammert .2009. *Assessment of hepatic fibrosis in chronic viral hepatitis*.In: Mauss, Berg, Rockstroh, Sarrazin, Wedemeyer , editors.Hepatology: a clinical text book .Philadelphia: Churchill Livingstone;p.307-18 .
- Friedman SL, McQuaid KR, Grendell JH. 2013. *Current diagnosis and treatment in gastroenterology*. 2nd ed. New York: Mc Graw Hill : 644-62.
- Gane, E., Marcellin, P., 2015. *Seven-year efficacy and safety of treatment with tenofovir disoproxil fumarate for chronic hepatitis B virus infection*. Dig Dis Sci. 60:1457–1464
- Guan R, Lai CL, Liaw YF, Lim SG, Lee CM. 2009. Efficacy and safety of 5 years lamivudine treatment of Chinese patients with chronic hepatitis B. *Journal of Gastroenterology*. Hepatology,16 (Suppl.):A60.
- Guan R. Interferon monotherapy in chronic hepatitis B. *J Gastroenterol Hepatol* 2009; 15 Suppl:E34-40. et al. Transmission of hepatitis B virus to multiple patients from a surgeon without evidence of inadequate infection control. *N Engl J Med* ;334(9):549-54.
- Hui AY, Chan HL, Wong VW, et al. 2005. Identification of chronic hepatitis B patients without significant liver fibrosis by a simple noninvasive predictive model. *The American journal of gastroenterology* ; 100:616–623. [PubMed: 15743360]
- Jin W, Lin Z, Xin Y, Jiang X, Dong Q, Xuan S. 2012. Diagnostic accuracy of the aspartate aminotransferase-to-platelet ratio index for the prediction of hepatitis B-related fibrosis: a leading meta-analysis. *BMC gastroenterology* ; 12:14. [PubMed: 22333407]
- Juffrie M, Soenarto SSY, Oswari H, Arief S, Rosalina I, Mulyani NS. 2012. *Buku ajar gastroenterologi-hepatologi*. Jakarta: Badan Penerbit IDAI.
- Kementerian Kesehatan RI. 2012. *Pedoman Pengendalian Hepatitis Virus*. Jakarta, hal 37-38.
- Kementerian Kesehatan Republik Indonesia.2014. *Profil kesehatan Indonesia*. Jakarta: Kementerian Kesehatan Republik Indonesia.

- Kim BK, Kim SA, Park YN, et al. 2008. Noninvasive models to predict liver cirrhosis in patients with chronic hepatitis B. *Liver international : official journal of the International Association for the Study of the Liver* ; 27:969–976. [PubMed: 17696936]
- Lai MY, Cooksley WGE, Piravisuth T. 2008. Efficacy and safety of peginterferon alfa-2A (40KD) (Pegasys(r)) in HBeAg-positive chronic hepatitis B (CHB): 46-weeks results form a phase 4 study. *Journal of Gastroenterology and Hepatology*
- Laoeza-del-C astillo A, Paz-Pineda F, Oviedo-Cardenas E, Sanchez-Avila F, Vargas-Vorackov a F. 2008. *AST to p latelet ratio index (APRI) for the noninvasive evaluation of liver fibrosis*. *Annalysis of Hepatology* ;7(4):350-357.
- Lau GK, Piratvisuth T, Luo KX, Marcellin P, Thongsawat S, Cooksley G. 2009. Peginterferon Alfa-2a, lamivudine, and the combination for HBeAg-positive chr, hepatitis B. *N Engl J Med* ;352 (26):2682-95.
- Lin ZH, Xin YN, Dong QJ, et al. 2011. *Performance of the aspartate aminotransferase-to-platelet ratio index for the staging of hepatitis C-related fibrosis: an updated meta-analysis*. *Hepatology* ;53:726-36.
- Lok A.S.F and McMahon B.J. 2008. *Chronic Hepatitis B Hepatology* ; 2 (45): 517-526.
- Oakes K. 2014. *Hepatitis B Prevalence and Pathophysiology*. *Nursing Tims* ; 7 (110): 13-15.
- Osborn M.K. 2009. *Safety and Efficacy of Telbivudine For the Threatment of Chronic Hepatitis B Therapeutics and Clinical Risk Management*. (5): 790.
- Perillo R. 2009. *Benefits and Risk of Interferon Therapy for Hepatitis B* . *Hepatology* ; 5 (49): 103.
- Peters MG, Hann Hw H, Martin P, Heathcote EJ, Buggisch P, Rubin R, et al. 2009. Adefovir dipivoxil alone or in combination with lamivudine in patients with lamivudine- resistant chronic hepatitis B. *Journal of Gastroenterology*;126(1):91-101.

- Poynard T., et al. 2008. *Biomarker as non-invasive assessment of hepatic fibrosis in chronic hepatitis C*. *Journal of Gastroenterology – Hepatology* ; 19;236-45
- PPHI. 2012. *Penatalaksanaan Hepatitis B*. Jakarta. Hal 5-19
- Price SA, Wilson LM. 2012. *Patofisiologi konsep klinis proses-proses penyakit*, edisi ke-6. Jakarta: EGC. hlm. 472-500.
- Ramon B, Daud AB. 2009. Liver fibrosis. *The Journal of Clinical Investigation* ;115:209-18 .
- Rockey DC. 2008. *Vascular mediators in the injured liver* . *Hepatology* ; 37:3-12.
- Sherman, Yurdaydin, Sollano, Silva, Liaw, Cianciara, et al. 2009. *Entecavir for Treatment of Lamivudine-Refractory, HBeAg-Positive Chronic Hepatitis B*. *Gastroenterology* ;130(7):2039-2049.
- Sulaiman a., Lesmana L.A., Nafrialdi., and Helyana. 2014. An Observational Study to Evaluate the Safety and Efficacy of Telbivudine in Adults with Chronic Hepatitis B. *The Indonesian Journal of Internal Medicine* ;1 (46): 39-41.
- Tassopoulos N, Hadziyannis S, Cianciara J. 2011. *Entecavir effective in treating patients with chronic hepatitis B who have failed lamivudine therapy*. *Hepatology* ;34:340A.
- Thedja MD. 2012. Genetic diversity of hepatitis B virus in Indonesia: *Epidemiological and clinical significance*. Jakarta: DIC creative.
- Vidovic N, Lochowsky S, Goldmann G, Rockstroh J, Wasmuth C, Spengler U. 2010. Correlation of Transient Elastography with APRI and FIB-4 in a Cohort Patients with Congenital Bleeding Disorders and HCV or HIV/HCV Coinfection. *Journal of Hemophilia* ; 16:778-775.
- Walace K, Burt AD, Wirght MC. 2008. Liver fibrosis. *Biochemical Journal* ; 411: 18.
- WHO. 2015. *Guideline for the Prevention Care and Treatment of Persons with Chronic Hepatitis B Infection*. Switzerland. Hal 76.

World Health Organization.2009. *Hepatitis B vaccines. Weekly Epidemiological Record* 40 pp. 405-420

Wu SD, Wang JY, 2010. *Staging of Liver Fibrosis in Chronic Hepatitis B Patient with A Composite Predictive Model : A Comparative Study. World Journal of Gastroenterology*; January 28; 16(4): 501-507

Xiao G, Yang J, Yan L. *Comparison of diagnostic accuracy of aspartate aminotransferase to platelet ratio index and fibrosis-4 index for detecting liver fibrosis in adult patients with chronic hepatitis B virus infection: a systemic review and meta-analysis. Hepatology.* 2015; 61:292–302. [PubMed: 25132233]

Yatsuji H, and Kumada H.2010. *Antiviral Therapy for Chronic Hepatitis B. JMAJ.* 53 (4): 224-227.

Yin G.Q . and Zhong B.2016. *Efficacy of Interferon for Chronic Hepatitis B in Patients with Nucleoside and Nucleotide Combination Therapy Failure. Journal of Gastroenterology and Hepatology.*31: 248-249.

Yuen M.F and Lai C.L. 2011. *Treatment of Chronic Hepatitis B: Evolution Over Two Decades. Journal of Gastroenterology and Hepatology.* 26(1): 138-141.