

## **BAB 1**

### **PENDAHULUAN**

Infeksi hepatitis C kronik mengenai hampir 170 juta penduduk di seluruh dunia dan menjadi salah satu penyebab utama sirosis dan penyakit hati tahap akhir di banyak negara. Pasien-pasien thalassemia beta mayor yang mengalami transfusi berulang memiliki risiko tinggi mengalami infeksi hepatitis C, khususnya ketika transfusi dilakukan sebelum ditemukannya sistem penapisan HVC pada pendonor sebelum tahun 1990, dengan prevalensi HCV sekitar 80%. Pasien thalassemia dengan infeksi HCV akan meningkatkan penimbunan zat besi di hepar akibat transfusi berulang, yang merupakan faktor risiko independen dalam progresivitas terjadinya fibrosis hati dan sirosis. Meskipun mortalitas akibat kelainan kardiak merupakan penyebab utama morbiditas dan mortalitas pada pasien thalassemia, kejadian penyakit hati sebagai penyebab morbiditas dan mortalitas pada pasien thalassemia makin meningkat. Dengan perbaikan metode transfusi darah dan pemberian terapi kelasi besi, survival dan perbaikan kualitas hidup pasien thalassemia mayor dapat tercapai. Infeksi HCV ditemukan pada hampir dua pertiga pasien-pasien thalassemia di seluruh dunia yang menjalani transfusi berulang, dengan hasil pemeriksaan anti-HCV positif pada 28 – 61%. Di India, prevalensi infeksi HCV pada pasien thalassemia mayor yang bervariasi dengan rentang 19 – 68%.

Hasil dari terapi antiviral pada pasien HCV pada pasien dengan menunjukkan perbaikan klinis yang bermakna selama beberapa tahun terakhir. Namun demikian, pasien hepatitis C pada thalassemia secara umum telah dieksklusi dari penatalaksanaan infeksi hepatitis C karena anemia akibat hemolisis yang diinduksi ribavirin sehingga ribavirin telah dikontraindikasikan pada pasien-pasien hemoglobinopati, sehingga penelitian terhadap tatalaksana infeksi hepatitis C pada pasien thalassemia hanya menggunakan IFN sebagai monoterapi, dan hanya sedikit penelitian berskala kecil terhadap kombinasi IFN dan ribavirin. Tatalaksana infeksi HCV pada pasien thalassemia mayor terkendala oleh terbatasnya penelitian-penelitian besar yang meneliti efektifitas dan keamanan terapi, serta adanya efek hemolisis akibat pemberian ribavirin, serta timbulnya penumpukan berlebihan zat besi akibat transfusi berulang pada thalassemia. Karena itu kami pikirkan penting untuk membandingkan efektifitas dan keamanan monoterapi dengan IFN dengan terapi kombinasi IFN dan ribavirin dengan metode Evidence Based Case Report (EBCR).

## BAB II

### ILUSTRASI KASUS

#### 2.1 Ilustrasi Kasus

Pasien laki-laki 23 tahun datang ke poliklinik rawat jalan dengan rujukan dari RS Setia Mitra untuk evaluasi dan tatalaksana hepatitis C pada thalassemia beta mayor.

Sejak 8 bulan SMRS pasien diketahui menderita hepatitis C yang awalnya dicurigai dari hasil pemeriksaan transaminase yang meningkat setelah melalui pemeriksaan anti-HCV yang memberikan hasil positif. Keluhan lemas, mual, perut terasa begah, nyeri perut, kuning di mata dan atau seluruh tubuh, BAK warna teh pekat, BAB berwarna pucat dempul maupun BAB hitam semua disangkal. Riwayat sakit kuning dan atau muntah darah semua disangkal. Pasien telah didiagnosis menderita thalassemia sejak pasien masih kanak-kanak, dan mendapat transfusi darah secara rutin satu kali tiap bulan. Pasien memiliki riwayat operasi pengangkatan limpa yang membesar 15 tahun yang lalu. Saat pasien datang ke poli hepatologi, pasien tidak mengalami keluhan apapun.

Pada pemeriksaan fisik, hemodinamik pasien stabil dengan hasil-hasil pemeriksaan tanda vital pasien dalam batas normal. Konjungtiva pucat, sklera tidak ikterik. Tekanan vena jugularis tidak meningkat, dan hasil pemeriksaan jantung dan paru dalam batas normal. Hati dan limpa tidak teraba membesar. Hasil pemeriksaan ekstremitas atas dan bawah dalam batas normal, tidak ada edema, dengan *capillary refill time* dalam batas normal.

Hasil pemeriksaan laboratorium menunjukkan anemia dengan Hb 8,8 g/dL, nilai trombosit normal dengan jumlah trombosit 201.000/ $\mu$ L. Pemeriksaan fungsi hati dan bilirubin menunjukkan hasil yang meningkat (SGOT 94 U/L, SGPT 114 U/L, bilirubin total 3,03 mg/dL). Albumin 4,17 g/dL, with PT 12,5 (10,9) , dan APTT 44,3( 34,4). Anti-HCV reaktif dan HBsAg non reaktif. HCV RNA (Real Time PCR) menunjukkan hasil jumlah virus  $9,4 \times 10^5$  dengan pemeriksaan genotipe HCV menunjukkan hasil genotipe 1 subtype 1.

Pemeriksaan USG abdomen menunjukkan hasil penyakit hati kronik, dan pemeriksaan fibroscan menunjukkan hasil fibrosis sedang sampai berat dengan Metavir grade A (A=3), stage F (F=4) dengan hemokromatosis sedang sampai berat.

## **BAB III METODE**

### **3.1 Pertanyaan Klinis**

Apakah terapi tunggal pegylated IFN alfa lebih efektif dan aman dibandingkan dengan terapi kombinasi pegylated IFN alfa dan ribavirin dalam tatalaksana hepatitis C pada pasien thalasemia beta mayor.

### **3.2 Penelusuran Bukti**

P: Hepatitis C kronik pada thalasemia mayor

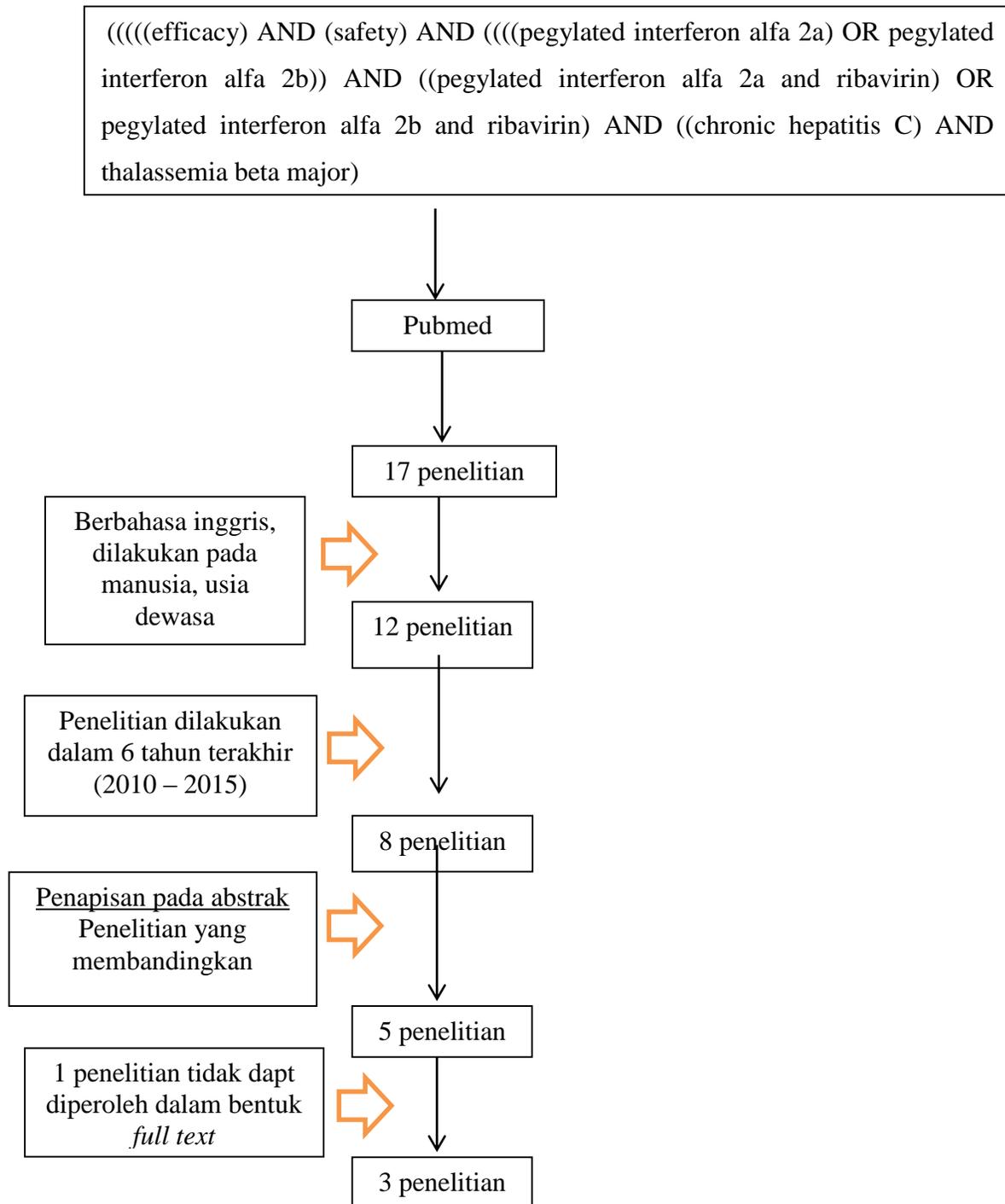
I: Pegylated Interferon alfa dan ribavirin

C: Pegylated Interferon alfa

O: Efektifitas dan keamanan

Kami melakukan pencarian di pubmed pada 23 Agustus 2015 dengan memasukkan kata-kata:

(((((efficacy) AND (safety) AND (((pegylated interferon alfa 2a) OR pegylated interferon alfa 2b)) AND pegylated interferon alfa 2a and ribavirin) OR pegylated interferon alfa 2b and ribavirin)) AND ((chronic hepatitis C) AND thalassemia beta major)). Kami mengambil hanya penelitian-penelitian yang berbahasa inggris, dan dilakukan pada manusia dewasa. Untuk memperoleh data dan informasi terbaru, kami membatasi pencarian artikel penelitian yang dilakukan pada 6 tahun terakhir (2010 – 2015). Pencarian kami menunjukkan hasil tujuh belas penelitian dari pubmed.. Kemudian, Penapisan berikutnya dilakukan dengan membaca abstrak dari masing-masing tulisan untuk menilai apakah tulisan tersebut sesuai dengan pertanyaan klinis. Pada akhirnya hanya terdapat tiga studi yang memenuhi kriteria.



Gambar 1. Alur pencarian pada PubMed

Table 3.2 Critical Appraisal of Randomized Controlled Trial

<b>Appraisal questions</b>	<b>Studi 1</b>	<b>Studi 2</b>	<b>Studi 3</b>
<b>Validity</b>			
<b>1. Was the assignment of patients to treatment randomised?</b>	Yes	Yes	Yes
<b>2. Were the groups similar at the start of the trial?</b>	No	No	No
<b>3. Aside from the allocated treatment, were groups treated equally?</b>	Yes	Yes	Yes
<b>4. Were all patients who entered the trial accounted for? -and were they analysed in the groups to which they were randomised?</b>	Yes	Yes	Yes
<b>5. Were measures objective or were the patients and clinicians kept “blind” to which treatment was being received?</b>	No	No	No
<b>Importancy</b>			
<b>6. Is the size effect practically relevant?</b>	Yes	Yes	Yes
<b>7. How precise is the estimate of the effect? Were confidence intervals given?</b>	Yes	Yes	Yes
<b>Applicability</b>			
<b>8. Is my patient so different to those in the study that the results cannot apply?</b>	No	No	No
<b>9. Is the treatment feasible in my setting?</b>	Yes	Yes	Yes
<b>10. Will the potential benefits of treatment outweigh the potential harms of treatment for my patient?</b>	Yes	Yes	Yes
<b>Level of Evidence*</b>	1b		

## BAB IV

### HASIL

Dari penelusuran menggunakan mesin pencari PubMed, kami menemukan tiga buah tulisan/studi yang kami nilai paling mendekati/relevan dengan pertanyaan klinis. Kami menemukan studi yang dilakukan oleh Ajit Sood dkk, Hamid Kalantari dan Neda Rad, dan Seyed Vahid Tabatabaei dkk.

Studi yang dilakukan oleh Ajit Sood dkk, dilakukan di India, dari bulan januari 2006 sampai bulan Desember 2007, dengan metode prospektif RCT berbasis komputer. Tujuan dari penelitian ini untuk mengevaluasi efektifitas dan keamanan terapi pegylated interferon tunggal dibandingkan dengan terapi kombinasi pegylated interferon dan ribavirin.

Dari 250 pasien dengan thalassemia mayor pada follow up, 69 pasien (27,6%) memiliki infeksi HCV kronik, dan dari semua ini yang bersedia dan telah mendapatkan persetujuan keluarga untuk mengikuti penelitian hanya 40 pasien. Dua kelompok penelitian, di mana masing-masing kelompok terdiri dari 20 orang pada awal penelitian dibandingkan karakteristiknya secara demografik, klinis, virologis, dan histologis.

**Table 1** Baseline characteristics of patients

	Group A	Group B
Total patients (n)	20	20
Gender (M:F)	16:4	12:8
Age (median [range]) (years)	10 (4-37)	9 (3-15)
ALT (Mean [SD])	125.8 (74.8)	177.3 (140.2)
Genotype: 1/3/unidentified	2/11/7	4/12/4
Viral load (median; copies/mL)	289,333	372,221
HAI (Mean [SD])	3.50 (1.64)	3.44 (1.01)
Stage 3 or 4 (number)	6	4

EVR tercapai pada 15 (75%) orang yang hanya mendapat terapi tunggal pegylated interferon alfa, dan 18 orang yang mendapat terapi kombinasi pegylated interferon dan ribavirin. ETR tercapai pada 17 (85%) pasien pada masing-masing group. SVR tercapai pada 8 (40%) pasien pada kelompok orang yang mendapatkan terapi tunggal pegylated interferon alfa, dan 14 (70%) pasien pada kelompok yang mendapat terapi kombinasi pegylated interferon alfa dan ribavirin. Derajat respon biokimia pada setiap waktu tampak pada table 2.

**Table 2** Virological and biochemical response rates at various time points

Time point	Virological response		Biochemical response	
	Group A (n = 20)	Group B (n = 20)	Group A (n = 20)	Group B (n = 20)
6 weeks of treatment	15 (75%)	18 (90%)	5 (25%)	6 (30%)
End of treatment	17 (85%)	17 (85%)	11 (55%)	9 (45%)
6 months after stopping treatment	8 (40%)	14 (70%)	5 (25%)	8 (40%)

Data are as n (%)

Gejala *flu-like*, nyeri-nyeri tubuh, dan artralgia tampak pada 92% pasien pada kelompok yang mendapat terapi tunggal pegylated interferon alfa, dan 95% pasien pada kelompok yang mendapat kombinasi terapi pegylated interferon alfa dan ribavirin. Satu pasien meninggal pada kelompok yang mendapat terapi tunggal pegylated interferon alfa akibat meningitis bacterialis yang disebabkan abses periodontal, pada 7 minggu setelah pengobatan selesai. Satu pasien pada kelompok yang mendapat terapi kombinasi pegylated interferon alfa dan ribavirin mengalami bengkak pada wajah dan proteinuria (4,5 g/hari) pada 9 minggu setelah selesai pengobatan. Pada laporan pasien yang menjalani pengobatan interferon dan mengalami sindrom nefrotik sebelumnya, tatalaksana dihentikan. Pasien kemudian sembuh tanpa tatalaksana khusus. Dua orang pasien pada masing-masing kelompok membutuhkan perubahan dosis ribavirin.

Satu pasien pada kelompok yang mendapat terapi tunggal pegylated interferon alfa, dan empat pada kelompok pasien yang mendapat terapi kombinasi membutuhkan transfusi darah tambahan setelah kebutuhan dasar transfusi darah sebelumnya.

Pasien yang dilibatkan dalam studi ini ialah pasien yang telah didiagnosis thalassemia mayor atas dasar hasil pemeriksaan elektroforesis hemoglobin, dan telah terdiagnosis hepatitis C kronik atas dasar hasil pemeriksaan anti-HCV dan HCV RNA positif, dengan kriteria eksklusi adanya bukti dekompensasi hepatic, penyakit jantung simptomatik, gangguan psikiatrik, hiperurisemia, DM, gangguan fungsi ginjal, sitopenia atau infeksi, hepatitis B, dan HIV. Semua pasien menjalani evaluasi klinis terhadap gejala dan tanda klinis serta faktor risiko potensial, mencakup riwayat transfusi darah tanpa melalui proses skrining,

riwayat operasi, pengguna narkoba suntik, riwayat tertusuk jarum suntik, akupuntur, hemodialysis, promiskuitas, dan riwayat keluarga menderita hepatitis C. setiap pasien menjalani pemeriksaan darah mencakup darah perifer lengkap, pemeriksaan fungsi hati, fungsi ginjal, kadar ferritin serum, HBsAg, Anti-HCV, roentgen thorax, ekokardiografi, dan biopsy hati, HCV RNA dan genotipe virus.

Studi yang dilakukan Seyed Vahid Tabatabaei dkk menggunakan metode *single centre, prospective open-label controlled trial*. Penelitian ini dilakukan di Iran pada lembaga Iranian blood transfusion organization hepatic clinic, dan telah terdaftar pada [www.clinicaltrials.gov](http://www.clinicaltrials.gov). Subyek-subyek penelitian yang memenuhi syarat dikelompokkan ke dalam dua kelompok. Kelompok pertama yaitu kelompok yang mendapat kombinasi 180 µg pegylated interferon alfa-2a subkutan dan 600 - 800 mg ribavirin satu kali sehari sesuai dengan kadar hemoglobin pasien, di mana kadar Hb 8-10 g/dl menerima 600 mg ribavirin, sedangkan pasien dengan hemoglobin lebih dari 10 gr/dl menerima 800 gram ribavirin. Pasien yang terinfeksi HCV genotipe 1 dan yang terinfeksi lebih dari 1 genotipe ditatalaksana selama 48 minggu, sedangkan pasien yang terinfeksi genotipe 2 atau 3 ditatalaksana selama 24 minggu. Kelompok kedua yaitu kelompok yang menerima 180 µg pegylated interferon alfa-2a tunggal tanpa ribavirin, yang diberikan secara subkutan satu perminggu selama 48 minggu. Karena pemberian ribavirin telah diketahui dikontraindikasikan kepada pasien-pasien yang menderita hemoglobinopati, pelaksanaan uji acak buta kepada pasien-pasien tersebut dipandang tidak etis dan harus dihindari. Karena itu semua pasien dijelaskan secara lengkap mengenai keuntungan dan kerugian dalam pemberian ribavirin. Setelah diberikan edukasi tersebut, 199 pasien bersedia menerima terapi dengan ribavirin dan dimasukkan ke dalam grup A, dan 81 orang yang tidak setuju dimasukkan ke dalam kelompok pasien yang mendapat terapi tunggal pegylated interferon alfa. Sedangkan kepastian diagnosis thalassemia mayor pada semua pasien telah dikonfirmasi dengan pemeriksaan elektroforesis hemoglobin atau pemeriksaan DNA lebih awal. Di samping itu semua pasien telah menerima transfusi darah berulang secara rutin dengan interval 2 sampai 4 minggu, yang disertai pemberian terapi defroxamine secara teratur untuk mempertahankan kadar hemoglobin pada 10 sampai 13 gr/dl. Kepatuhan terhadap pengobatan dipantau

melalui konsultasi via telepon, kuesioner dan pengembalian vial pegylated interferon yang alfa 2a.

Dari total sebanyak 280 orang pasien yang termasuk ke dalam penelitian ini dengan rentang usia 11 sampai 54 tahun (dengan nilai rata-rata  $24,2 \pm 0,3$  tahun), 60% dari seluruh pasien tersebut berjenis kelamin laki-laki. Berat badan rata-rata pasien  $51,5 \pm 0,6$  kg (rentang antara 23 sampai 81 kg). ALT serum rata-rata 2,2 kali batas atas normal, dengan muatan virus basal rata-rata 774000 IU/ml, dan 24% pasien memiliki jumlah HCV RNA lebih dari 1 juta IU/ml. 71% pasien terinfeksi genotipe 1. Nekroinflamasi hati ringan pada 135 pasien (59%), nekroinflamasi sedang pada 81 pasien (35%), dan nekroinflamasi berat pada 9 pasien (4%). Di sisi lain, fibrosis hati ringan pada 66 pasien (29%), fibrosis hati sedang pada 62 (30%) dan sedang berat 81 (35%), dan 21 pasien (9%) mengalami sirosis. Karakteristik demografik dasar antara 2 kelompok studi cukup seimbang.

**Table 1. Baseline Characteristic of Studied Patients (30)**

	Group A	Group B	P-value
<b>Patients, No.</b>	199	81	
<b>Gender</b>			0.1
Male, No.	123	42	
Female, No.	76	39	
Mean, %	62	60	
<b>Mean Age, Mean ± SD</b>	24.2 ± 0.3	25.4 ± 0.3	0.3
range	11-53	13-54	
<b>HBM<sup>+</sup>, Mean ± SD</b>	20.4 ± 0.3	20.2 ± 0.3	
range	14-38	15-35	
<b>ALT<sup>+</sup> (U/L), Mean ± SD</b>	91 ± 50	79 ± 60	0.06
range	12-494	19-338	
Normal (< 40 U/L), No. (%)	35 (18)	24 (30)	0.02
Elevated, No. (%)	164 (82)	57 (70)	0.02
<b>AST<sup>+</sup> (U/L), Mean ± SD</b>	77 ± 61	64 ± 41	0.08
range	17-638	11-306	
Normal (< 40 U/L), No. (%)	43 (22)	29 (36)	0.01
Elevated, No. (%)	156 (78)	52 (64)	0.01
<b>HBs<sup>+</sup>, Mean ± SD</b>	10 ± 1.5	9.5 ± 1.1	0.4
<b>HCV<sup>+</sup> viral load<sup>†</sup> (IU/ml), Mean ± SD</b>	800000 ± 8000	200000 ± 8000	
range	2000-800000	7540-400000	
<b>Log<sub>10</sub> Serum HCV Viral Load (IU/ml), Mean ± SD</b>	5.5 ± 0.2	5.5 ± 0.6	0.5
> 6 (copies/ml), No. (%)	85 (43)	31 (39)	
<b>Serum ferritin (ng/ml), Mean ± SD</b>	2130 ± 1777	1710 ± 1498	0.06
range	210-8122	300-6650	
<b>History of Splenectomy, No. (%)</b>			
Yes/No	135/64 (68)	40/41 (60)	0.2
<b>HCV Type</b>			
Genotype 1, No. (%)	119 (60)	41 (51)	0.1
Genotype 2, No. (%)	1 (0.5)	2 (2.5)	0.1
Genotype 3, No. (%)	65 (33)	33 (41)	0.1
Mixed infection, No. (%)	10 (5)	2 (2.5)	0.1
Unsubtype, No. (%)	4 (2)	3 (4)	0.1
<b>Stage of liver fibrosis, Mean ± SD</b>	3.2 ± 1.6	3.3 ± 1.4	0.5
0-2, No. (%)	50 (25)	16 (20)	0.3
3-4, No. (%)	60 (30)	22 (27)	0.2
5-6, No. (%)	41 (20)	17 (21)	0.3
<b>Grade of liver inflammation, Mean ± SD</b>	6.3 ± 0.2	6.3 ± 0.4	0.9
0-6, No. (%)	92 (46)	43 (53)	0.7
7-8, No. (%)	59 (29)	23 (28)	0.7
9-12, No. (%)	7 (4)	2 (3)	0.7
<b>Stage of liver cirrhosis, Mean ± SD</b>	3.4 ± 1	3.9 ± 1	
0-2	77 (39)	16 (20)	0.2
3-4	116 (59)	34 (42)	0.2
<b>Previous treatment</b>	136 (68)	38 (47)	0.001

Meskipun begitu, pasien yang mendapatkan kombinasi terapi interferon ribavirin memiliki jumlah yang lebih besar secara signifikan dalam kegagalan pada terapi sebelumnya, ferritin serum, dan peningkatan enzim hati. Tatalaksana diberikan selama 24 dan 48 minggu sesuai dengan tipe HCV dan regimen terapi. Gambar 1 menunjukkan respon virologis (tidak terdeteksinya atau jumlah HCV RNA < 50 IU) selama penelitian pada 199 pasien yang mendapatkan terapi kombinasi dan 81 pasien yang mendapatkan monoterapi. Target utama terapi

yaitu SVR yang diukur pada 24 minggu setelah penghentian terapi. SVR tercapai pada 51% (95% CI, 44 sampai 58) kelompok terapi kombinasi dan 38% (95% CI, 27 sampai 48) pada kelompok yang mendapat monoterapi pegylated interferon alfa. Perbedaan tingkat SVR sekitar 13%. Tingkat respon terapi pada akhir terapi di antara 2 kelompok studi tidak jauh berbeda, namun tingkat relaps virologis lebih tinggi secara bermakna pada kelompok yang mendapat monoterapi pegylated interferon alfa 2a. Analisis primer kami pada model multiple logistik terkontrol, pada semua baseline characteristic menunjukkan bahwa pencapaian SVR lebih tinggi secara signifikan pada kelompok yang mendapat terapi kombinasi dengan dosis ribavirin yang rendah (OR=2,2. 95%CI 1,24 – 3,91). Pada kedua kelompok, penekanan jumlah HCV RNA (hasil pemeriksaan HCV RNA negatif dengan metode PCR kualitatif pada pengobatan 12 minggu) yang berkaitan erat dengan SVR (P<0,0001), secara signifikan nilainya lebih tinggi pada kelompok yang mendapat kombinasi terapi interferon dan ribavirin. Analisis multivariable logistic-regression mengidentifikasi beberapa faktor baseline seperti: riwayat diterapi dengan ribavirin, jenis kelamin perempuan, usia kurang dari 24 tahun, dan tipe HCV sebagai prediktor independen tercapainya SVR (gambar 2).

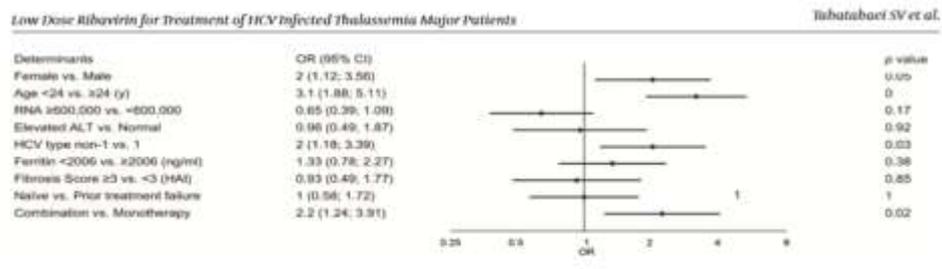


Figure 2. Results of Stepwise Multivariate Logistic Regression Including Baseline Characteristics to Predict a SVR in All Studied Population

Studi yang dilakukan oleh Hamid Kalantari dan Neda Rad antara agustus 2007 dan agustus 2009, dari 36 pasien yang diikutkan ke dalam penelitian, 18 pasien mendapat terapi kombinasi pegylated interferon alfa 2b dan ribavirin, dan 18 pasien yang lain mendapat monoterapi pegylated interferon alfa 2b saja. Dari 18 pasien yang mendapatkan monoterapi diikutkan ke dalam analisis penelitian, sedangkan dari 18 pasien yang mendapatkan kombinasi terapi pegylated

interferon alfa 2b dan ribavirin, hanya 14 pasien yang diikuti ke dalam analisis penelitian, sedangkan 4 pasien lainnya tidak bersedia menerima terapi kombinasi dan memutuskan keluar dari proses penelitian. Usia rata-rata pasien yang mengikuti penelitian ini yaitu  $22 \pm 7,4$  tahun (rentang usia 8 – 45 tahun), 19 pasien berjenis kelamin laki-laki dan 13 pasien berjenis kelamin perempuan. Secara keseluruhan pada kedua kelompok penelitian, 16 pasien memiliki genotipe 1, 14 pasien memiliki genotipe 3, dan 2 pasien memiliki genotipe yang tidak teridentifikasi. 5 pasien menolak biopsy hati, rata-rata pasien yang menerima terapi kombinasi memiliki skor knodel  $15 \pm 5,1$  sedangkan pasien yang menerima monoterapi memiliki skor knodel  $12,44 \pm 5$ .

Tabel 1 menunjukkan karakteristik baseline klinis dan demografik dari populasi studi. Karakteristik pasien seimbang pada kedua grup. Tidak ada perbedaan yang karakteristik yang signifikan antara dua kelompok studi.

**Table 1**  
Demographic and clinical characteristics in 32 thalassaemic patients

	IF (n = 14)	I (n = 18)	P value
Age (years)	21.5 (19-23.25)	20.5 (19-24.5)	0.9
Sex:			
Female	7 (50)	12 (66.7)	0.34
Male	7 (50)	6 (33.3)	
Genotype:			
1	8 (57.1)	9 (44.5)	0.41
3	6 (42.9)	9 (44.5)	
	IF (n = 14)	I (n = 18)	P value
Biopsyable	0	2 (11)	
Knodel score	$15 \pm 5.1$	$12.44 \pm 5$	0.2

.Hasil primer dan sekunder dari penelitian ini ditunjukkan pada table 2. Tidak ada perbedaan yang bermakna 2 kelompok studi pada persentase pasien yang memiliki hasil HCV RNA negatif setelah pengobatan ( $p=0,8$ ). Hasil sekunder dari analisis ini menunjukkan tidak ada perbedaan yang signifikan dalam rata-rata nilai AST di antara kedua grup, namun ditemukan adanya perbedaan rata-rata nilai ALT pada pasien yang menerima interferon dan ribavirin dengan kelompok yang menerima monoterapi, di mana nilai rata-rata ALT pada pasien yang menerima terapi kombinasi lebih tinggi secara signifikan dibandingkan kelompok yang menerima monoterapi. Tujuan terapi utama adalah SVR yang diukur pada 6 bulan setelah pengobatan selesai pada kelompok yang memiliki HCV RNA negatif setelah pengobatan selesai. Pada akhir terapi, 20 pasien berhasil mencapai HCV RNA negatif, dan 12 pasien tetap memiliki HCV RNA

positif. 14 dari 20 pasien (70%) mencapai SVR, dan 6 dari 20 pasien (30%) tidak mencapai SVR. 10 dari 11 pasien (90,9%) pada kelompok yang menerima terapi kombinasi, dan 4 dari 9 pasien (44,4%) pada kelompok yang menerima monoterapi interferon mencapai SVR pada 6 bulan setelah terapi dihentikan (table 3), dengan menggunakan Fisher Exact test yang menunjukkan perbedaan yang signifikan antara 2 kelompok terapi ( $p=0,049$ ). Analisis subgroup tambahan telah dilakukan untuk genotipe HCV, dan tingkat keparahan ditunjukkan pada table 3. Tidak ada keterkaitan antara subgroup dengan SVR ( $p>0,05$ ).

**Table 2**

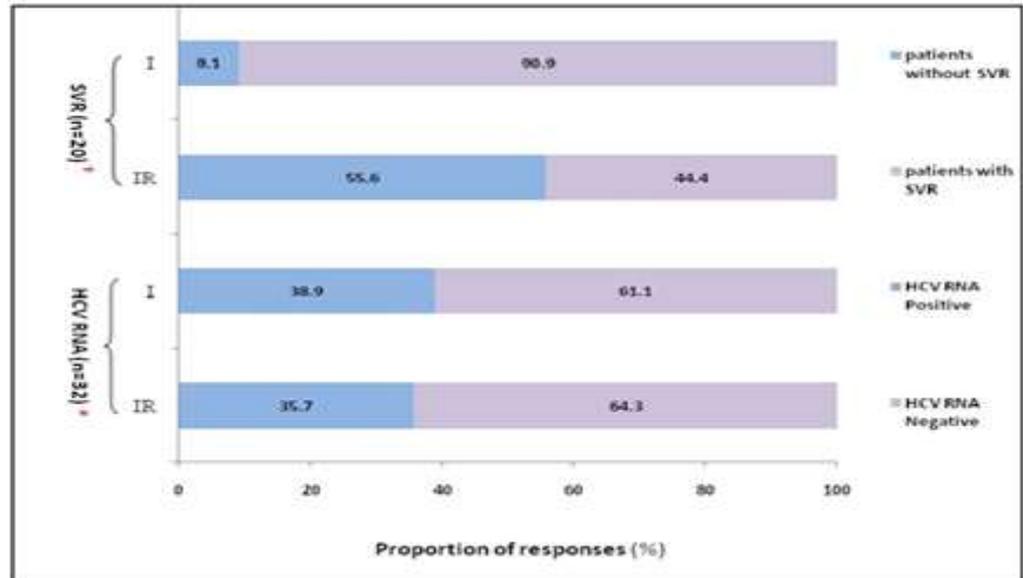
**Clinical data after treatment in 32 thalassemic patients**

	IR (n = 14)	I (n = 18)	P value <sup>a</sup>
AST (IU/L)	59.7 ± 58.5	38.9 ± 24.7	0.26
ALT (IU/L)	60.1 ± 48.9	30.4 ± 19.2	0.03
HCV RNA:			
Negative	9 (64.3)	11 (61.1)	0.8
Positive	5 (35.7)	7 (38.9)	

Gambar 2 menunjukkan hasil penelitian pada masing-masing kelompok. Kolom HCV RNA, menunjukkan proporsi respon dari 32 pasien dalam penelitian ini. Hasil dari pengobatan sama pada kedua kelompok penelitian pada akhir penelitian, dan tidak ada perbedaan yang bermakna di antara dua kelompok penelitian tersebut. Kolom SVR menampilkan proporsi respon dari 20 pasien yang memiliki HCV RNA negatif, dan tampak bahwa jumlah pasien yang memiliki SVR 10/11 (90,9%) pada kelompok terapi kombinasi lebih banyak daripada jumlah pasien yang memiliki SVR 4/9 (44,4%) pada kelompok yang mendapatkan monoterapi pegylated interferon alfa 2b. Di samping itu jumlah

pasien yang mengalami relaps lebih rendah pada pasien yang mendapatkan monoterapi dibandingkan dengan pasien yang mendapatkan terapi kombinasi, dan dalam hal ini terdapat perbedaan yang bermakna secara signifikan di antara kedua kelompok penelitian.

Figure 2



## **BAB 5**

### **DISKUSI**

Studi yang dilakukan oleh Ajit Sood dkk dengan metode studi prospektif terkontrol menunjukkan SVR yang lebih tinggi pada kelompok yang mendapatkan terapi kombinasi pegylated interferon dan ribavirin dibandingkan kelompok yang mendapatkan monoterapi pegylated interferon, meskipun EVR dan ETR pada kedua kelompok penelitian kurang lebih sama. Penelitian ini menunjukkan pentingnya ribavirin dalam mencegah relaps setelah tercapainya ETR pada pasien hepatitis C dengan thalassemia mayor. Hasil yang lebih baik pada kelompok yang mendapatkan terapi kombinasi pegylated interferon dan ribavirin dibandingkan monoterapi pegylated interferon sudah jelas terbukti pada pasien-pasien hepatitis C tanpa thalassemia. Kami sebelumnya sudah melaporkan bahwa pemberian terapi kombinasi interferon dan ribavirin kepada pasien-pasien hepatitis C tanpa thalassemia di india berkaitan dengan 80% SVR. Studi terkini menunjukkan pencapaian SVR yang serupa pada 70% pasien dengan thalassemia mayor. Hal ini menunjukkan bahwa penumpukan besi di hati pada pasien thalassemia tidak secara bermakna mempengaruhi respon terhadap terapi kombinasi pegylated interferon dan ribavirin. Pada pasien hepatitis C yang tidak menderita thalassemia, respon virologis dan biokimia biasanya terjadi secara bersamaan, namun pada pasien hepatitis C dengan thalassemia respon virologis dan biokimia lebih lambat dibandingkan tercapainya SVR , yang menunjukkan terdapatnya penyebab peningkatan enzim yang non viral pada pasien dengan thalassemia, sehingga dapat disimpulkan bahwa terapi kombinasi pegylated interferon dan ribavirin memberikan hasil yang lebih baik dibandingkan monoterapi pegylated interferon pada pasien thalassemia. Efek samping terapi yang terjadi pada pasien thalassemia kurang lebih sama dengan pasien hepatitis C tanpa thalassemia. Anemia hemolitik yang diinduksi ribavirin bukanlah masalah utama, kecuali masalah peningkatan kebutuhan transfuse yang masih lebih mudah untuk dikelola dengan baik. Di samping itu, terapi antiviral pada populasi ini mungkin membutuhkan pemantauan yang lebih ketat.

Studi yang dilakukan oleh Seyed Vahid Tabatabaei dkk menyatakan bahwa studi prospektif besar menunjukkan ribavirin dosis rendah yang diberikan

dalam terapi kombinasi kepada pasien hepatitis C dengan thalassemia aman, dapat ditoleransi dengan baik dan efektif. Analisis utama kami menunjukkan bahwa SVR lebih tinggi secara bermakna pada kelompok yang mendapatkan terapi kombinasi pegylated interferon alfa 2a dan ribavirin dosis rendah, dibandingkan dengan kelompok pasien yang mendapatkan monoterapi pegylated interferon alfa 2a. lebih jauh lagi, analisis regresi logistic multiple yang disesuaikan dengan data baseline characteristic menunjukkan bahwa ribavirin dosis rendah menjadi prediktor independen yang lebih kuat terhadap tercapainya SVR dibandingkan penelitian sebelumnya. Di samping terapi kombinasi dengan ribavirin, jenis kelamin perempuan, HCV genotype non 1, dan usia pasien di bawah 24 tahun menjadi prediktor tercapainya SVR pada total populasi studi, yang sesuai dengan penelitian sebelumnya. Dari data yang didapatkan pada penelitian ini, agen kelasi besi yang kuat untuk mengurangi kandungan besi dalam serum dan hati sebelum dan sesudah pemberian terapi ribavirin pada pasien thalassemia sangat dianjurkan. Faktor-faktor lainnya yang berkaitan dengan pengobatan yaitu pengurangan dosis pegylated interferon, diskontinuasi pengonatan dan kepatuhan berobat, yang kurang lebih sama pada kedua kelompok penelitian. Pasien yang tidak melanjutkan terapi oleh karena respon terapi yang kurang lebih banyak terjadi pada kelompok yang mendapat terapi kombinasi dibandingkan dengan kelompok monoterapi. Derajat kegagalan pada terapi sebelumnya yang lebih tinggi pada kelompok yang mendapatkan terapi kombinasi dapat menjadi penyebab kondisi ini. Dari hasil analisis multivariate Nampak bahwa efek ribavirin lebih tinggi secara bermakna ketika kita menyesuaikan perbandingan sesuai dengan baseline characteristic yang lain termasuk riwayat pengobatan sebelumnya. Keputusan menjalani pengobatan dan pemantauan pasien thalassemia mayor harus disesuaikan dengan kondisi-kondisi lainnya yang menyertai adanya hemoglobinopati. Dengan observasi yang lebih ketat dan transfuse darah yang lebih sering, maka terjadinya penurunan hemoglobin dapat diminimalisasi. Sesuai dengan table di bawah ini, prediktor utama respon virologis pada populasi ini yaitu: jumlah HCV RNA, jenis kelamin, berat badan, IMT, genotype HCV, usia, temuan histologik hati, kiurang lebih sama pada kedua kelompo penelitian. Catatan medis pasien-pasien pada penelitian ini tidak

menunjukkan adanya penyakit-penyakit komorbid seperti penyakit kardiovaskular dan penyakit endokrin pada kedua kelompok penelitian. Dari penelitian ini juga didapatkan kelompok populasi yang mengalami efek terbesar dari pemberian ribavirin pada thalassemia mayor yaitu: usia >24 tahun, kadar ferritin serum yang rendah (<2006 ng/ml), riwayat gagal terapi sebelumnya, peningkatan kadar ALT, dan fibrosis hati grade 0 – 4 HAI, riwayat splenektomi, viral load  $\leq$  600000IU/ml dan HCV genotipe 1. Menurut studi ini pasien thalassemia dewasa dengan hepatitis C dapat diterapi dengan baik dengan terapi kombinasi pegylated interferon dan ribavirin dosis rendah, pada pasien dengan karakteristik klinis tertentu, dan penelitian ini menyatakan bahwa pemberian ribavirin tidak berguna pada pasien-pasien berusia kurang dari 18 tahun.

Studi yang dilakukan oleh Hamid Kalantari dan Neda Rad menunjukkan bahwa 61,1% pasien memiliki HCV RNA negatif pada kelompok monoterapi, yang didukung oleh dua penelitian kecil yang menunjukkan HCV RNA negatif pada kelompok monoterapi yaitu 80% dan 36 – 56%. Penelitian terbaru juga menunjukkan bahwa 44% mencapai SVR pada kelompok yang mendapatkan terapi kombinasi, yang serupa dengan penelitian-penelitian lain yang menunjukkan hasil SVR 45,5%, 50%, 45,5%, 50-55%, dan 72,2%. Meskipun tidak seperti penelitian-penelitian yang lain, penelitian terbaru ini menggunakan metode uji acak kelompok parallel.

Inati et al dengan metode uji acak tersamar ganda kelompok parallel menunjukkan SVR pada kelompok yang mendapatkan terapi kombinasi lebih besar daripada kelompok monoterapi (62,5% vs 30%,  $p=0,19$ ), dan menyatakan bahwa terapi kombinasi lebih efektif, dan mungkin lebih aman, serta sebaiknya diterapkan sebagai terapi lini pertama pada pasien thalassemia. Namun telah ditemukan bahwa SVR pada kelompok monoterapi lebih besar daripada kelompok yang mendapatkan terapi kombinasi (90,9% vs. 44,4%,  $p=0,049$ ). Sehingga dapat disimpulkan bahwa hasil studi terkini tidak sesuai dengan hasil studi inati et al yang menyatakan bahwa terapi kombinasi pegylated interferon alfa 2b dan ribavirin sebaiknya menjadi terapi lini pertama pada pasien-pasien thalassemia. Studi yang dilakukan oleh Telfer et al dan Hamidah menyatakan bahwa terapi kombinasi lebih efektif sebagai terapi lini kedua pada kondisi gagal terapi pada

terapi lini pertama yang menggunakan monoterapi pegylated interferon alfa . Butensky et al menunjukkan tingkat SVR pada pasien hepatitis C genotipe 2 dan 3 lebih besar daripada genotipe lainnya.

Kelemahan dari studi terkini ini adalah kecilnya jumlah pasien yang ikut dalam penelitian akibat kurangnya jumlah pasien hepatitis C dengan thalassemia yang bersedia mengikuti penelitian. Kelemahan lain dari studi terkini ini yaitu kurangnya informasi tentang kebutuhan transfusi. Hasil dari penelitian ini tidak dapat langsung disarankan untuk diterapkan kepada pasien karena hasil studi terkini ini masih perlu dibuktikan dengan penelitian-penelitian yang lebih baik.

## **BAB 6**

### **KESIMPULAN DAN SARAN**

Terapi kombinasi pegylated interferon dan ribavirin memberikan hasil yang lebih baik dibandingkan monoterapi pegylated interferon pada pasien thalassemia mayor, dengan memperhatikan karakteristik klinis tertentu.

## DAFTAR PUSTAKA

1. Angelucci E. Antibodies to hepatitis C virus in thalassemia. *Haematologica* 1994;79:353–5.
2. Wonke B, Hoffbrand AV, Brown D, Dusheiko G. Antibody to hepatitis C virus in multiply transfused patients with thalassaemia major. *J Clin Pathol* 1990;43: 638–40.
3. Marwaha RK, Bansal D, Sharma S, et al. Seroprevalence of hepatitis C and B virus in multiply transfused beta-thalassaemics: results from a thalassaemic day care unit in north India. *Vox Sang* 2003;85:119–20.
4. Mirmomen S, Alavian SM, Hajarizadeh B, Kafae J, Yektaparaast B, Zahedi MJ, et al. Epidemiology of hepatitis B, hepatitis C, and human immunodeficiency virus infections in patients with beta-thalassemia in Iran: a multicenter study. *Arch Iran Med.* 2006;9(4):319-23.
5. Berenguer J, Alvarez-Pellicer J, Martin PM, Lopez-Aldeguer J, Von-Wichmann MA, Quereda C, et al. Sustained virological response to interferon plus ribavirin reduces liver-related complications and mortality in patients coinfecting with human immunodeficiency virus and hepatitis C virus. *Hepatology.* 2009;50(2):407-13.
6. Breitenstein S, Dimitroulis D, Petrowsky H, Puhan MA, Mullhaupt B, Clavien PA. Systematic review and meta-analysis of interferon after curative treatment of hepatocellular carcinoma in patients with viral hepatitis. *Br J Surg.* 2009;96(9):975-81.
7. Poynard T, McHutchison J, Manns M, Trepo C, Lindsay K, Goodman Z, et al. Impact of pegylated interferon alfa-2b and ribavirin on liver fibrosis in patients with chronic hepatitis C. *Gastroenterology.* 2002;122(5):1303-13.
8. Viral hepatitis. Centers for Disease Control and Prevention. Available at:

[www.cdc.gov/ncidod/diseases/hepatitis/slideset/index.htm](http://www.cdc.gov/ncidod/diseases/hepatitis/slideset/index.htm).  
Accessed November 18, 2009.

9. Kalantari H, Kazemi F, Minakari M. Efficacy of triple therapy with interferon alpha-2b, ribavirin and amantadine in the treatment of naïve patients with chronic hepatitis C. *J Res Med Sci*. 2007;12(4):178–85.
10. Wonke B, Hoffbrand AV, Brown D, Dusheiko G. Antibody to hepatitis C virus in multiply transfused patients with thalassaemia major. *J Clin Pathol*. 1990;43(8):638–40. [PMCID: PMC502643] [PubMed: 2119395]
11. Cunningham MJ, Macklin EA, Neufeld EJ, Cohen AR. Thalassaemia Clinical Research Network. Complications of beta-thalassaemia major in North America. *Blood*. 2004;104(1):34–9. [PubMed: 14988152]
12. Bourliere M, Halfon P, Portal I. Treatment of chronic hepatitis C in special groups. *Gastroenterol Clin Biol*. 2002;26 Spec No 2:B238–47. [PubMed: 12180296]