

BAB 1

PENDAHULUAN

1.1 Latar Belakang

Infeksi virus Hepatitis B merupakan masalah kesehatan yang serius di seluruh dunia, termasuk di Indonesia. Infeksi virus Hepatitis B secara progresif dapat berkembang menjadi penyakit hepatitis B kronik, sirosis hati, dan karsinoma hepatoseluler (KHS). Hal tersebut terjadi karena virus berkembang biak di hepatosit, mengaktifkan sistem kekebalan tubuh dan menyebabkan reaksi inflamasi kronis pada hepatosit, yang menyebabkan kerusakan hati yang semakin parah.¹

World Health Organization (WHO) memperkirakan sekitar 254 juta orang di seluruh dunia menderita hepatitis B kronik pada tahun 2022, dengan 1,2 juta infeksi baru terjadi setiap tahunnya. Diperkirakan penyakit ini menyebabkan kematian 1,1 juta orang selama tahun 2022.² Indonesia merupakan salah satu negara dengan infeksi Hepatitis B yang tinggi. Diperkirakan antara 4 hingga 20% penduduk sehat di Indonesia pernah terinfeksi Hepatitis B dengan prevalensi hepatitis B kronik di Sumatera Barat mencapai angka 0,36% populasi.³

Virus Hepatitis B memiliki riwayat alami yang kompleks di hati yang dimulai dengan interaksi antara protein virus dan sistem kekebalan tubuh, yang menyebabkan proses inflamasi yang selanjutnya menyebabkan kerusakan sel hepatosit dan perbaikan jaringan. Perbaikan ini melibatkan pengendapan berulang Matriks Ekstraseluler (MES), yang seiring waktu dapat menyebabkan fibrosis hati progresif dan juga memiliki efek fibrogenik dan onkogenik pada hati. Perkembangan fibrosis lanjut bisa cepat, lambat, atau sporadis tergantung pada kondisi penyakit, derajat inflamasi, dan kerusakan hati yang ada.⁴

Angka mortalitas dan morbiditas menjadi tinggi pada penderita hepatitis B kronik akibat fibrosis hati. Penghancuran sel-sel hati yang progresif pada fibrosis kemudian dapat berkembang menjadi sirosis hati.⁵ Tahap akhir dari fibrosis hati ini adalah sirosis hepatis, yang disebabkan oleh virus dan toksin metabolik yang menyerang hati.⁶ Pada pasien hepatitis B kronik, jenis kelamin mempengaruhi progresifitas fibrosis. Jenis kelamin perempuan memiliki progresifitas fibrosis lebih lama yang terkait dengan efek protektif kadar hormon estrogen. Pada wanita lanjut usia atau pasca menopause, kadar hormon estrogen menurun sehingga akan menyebabkan perbaikan fibrosis hati menjadi lambat setelah diberikan antivirus.⁷ Berdasarkan umur, perkembangan penyakit pada orang tua cenderung lebih parah dibandingkan dengan yang lebih muda. Ini terjadi karena seiring dengan bertambahnya usia, aliran darah ke organ hati berkurang yang mengakibatkan penurunan baik dalam ukuran maupun kinerja hati. Selain itu, seiring bertambahnya usia, jumlah makrofag M1 di hati meningkat, yang memperburuk kondisi fibrosis hati. Sebuah penelitian oleh Du X *et al* (2013) menemukan bahwa perbaikan pada fibrosis hati lebih sering terjadi pada individu yang lebih muda (di bawah 24 tahun) yaitu mencapai 58%.⁹

Pengobatan untuk infeksi Hepatitis B akut bersifat umum dan hanya menitikberatkan pada terapi simptomatik.² Pada kasus hepatitis B kronis, tujuan dari terapi adalah untuk mengendalikan reproduksi virus Hepatitis B dan mencegah kerusakan hati sebelum kondisi tersebut berkembang menjadi sirosis atau kanker hati. Pengendalian ini diharapkan dapat memperkecil nekroinflamasi dan meningkatkan fungsi hati. Pemberian obat antivirus pada hepatitis B kronis dilakukan jika ada indikasi bahwa virus Hepatitis B tetap bertahan dalam darah selama setidaknya 6 bulan, peningkatan enzim hati, dan terdapatnya virus yang terdeteksi melalui

Hepatitis B Virus Deoxyribose Nucleic Acid (HBV DNA) atau *Hepatitis B e Antigen* (HBeAg) dalam darah. Terdapat dua jenis pengobatan untuk hepatitis B kronis, yakni interferon dan analog nukleosida (NA).^{10,11} Interferon mencakup interferon alfa-2a dan interferon alfa-2b. Obat ini berfungsi untuk memperkuat aktivitas sel T-helper dan pematangan sel limfosit B. Penerapan terapi interferon dapat memperbaiki tingkat fibrosis hati pada pasien yang positif maupun negatif terhadap HBeAg. Selain interferon, pengobatan antivirus yang biasanya diberikan bagi pasien dengan hepatitis B kronis adalah analog nukleosida. Obat ini berfungsi dengan menghambat kerja enzim HBV polymerase untuk mengendalikan reproduksi virus. Di antara obat ini terdapat Lamivudin, Adefovir, Entecavir, Telbivudin, dan Tenofovir.¹² Pemberian terapi jangka panjang dengan analog nukleosida dapat membantu memperbaiki fibrosis hati dan menghambat perkembangan penyakit.¹³

Sebuah studi yang dilakukan oleh Li X *et al* (2017) terhadap 190 individu yang menderita hepatitis B kronik dan menjalani pengobatan entecavir di China menunjukkan bahwa terdapat penurunan tingkat fibrosis hati setelah 24 minggu dari pengobatan.¹⁴ Penelitian lainnya oleh Calvaruso (2014) menemukan terjadi penurunan tingkat fibrosis hati pada pasien hepatitis B kronik yang mendapatkan terapi analog nukleosida seperti Tenofovir, Entecavir, Lamivudin, Adefovir dan Telbivudin. Ditemukan bahwa terapi dengan Entecavir dan Tenofovir memberikan dampak yang signifikan dalam perbaikan tingkat fibrosis hati pada tahun pertama pengobatan.¹⁵ Sebuah studi oleh Papachyros *et al* (2015) menunjukkan adanya penurunan tingkat fibrosis hati yang diukur dengan fibroscan pada pasien yang memiliki HBeAg negatif setelah menerima pengobatan dengan analog nukleosida, yaitu Lamivudin.¹⁶

Menentukan tingkat fibrosis hati adalah hal yang krusial karena dapat mengindikasikan seberapa parah penyakit tersebut dan berfungsi sebagai petunjuk

untuk memulai atau menghentikan pengobatan. Tingkat fibrosis ini dapat diketahui melalui metode yang bersifat invasif maupun non-invasif. Metode invasif yaitu biopsi hati dianggap sebagai standar emas dalam menilai tingkat fibrosis hati. Sementara itu, metode non-invasif yang saat ini terus ditingkatkan adalah fibroscan (elastografi transien).¹⁷

Fibroscan adalah metode pemeriksaan fibrosis hati yang efisien, tepat karena memiliki tingkat sensitivitas yang sangat baik, dan bisa dikerjakan secara rutin.¹⁷ Studi metaanalisis dari Li-Y *et al* (2016) pada 4.386 pasien hepatitis B kronik menunjukkan bahwa fibroscan mendeteksi fibrosis hati secara akurat dan Metode ini dianggap setara dengan prosedur biopsi hati yang bersifat invasif.¹⁸

Perbaikan pada fibrosis hati dapat dicapai dengan secara efektif menghambat replikasi virus Hepatitis B pada individu yang menderita hepatitis B kronis. Perubahan tingkat fibrosis hati selama menjalani pengobatan antiviral perlu dinilai sangat untuk merumuskan strategi pengobatan. Beberapa studi menunjukkan bahwa prosedur invasif seperti biopsi hati kini jarang dilakukan karena risiko komplikasi yang mungkin terjadi. Salah satu metode non-invasif yang paling umum digunakan untuk mendeteksi fibrosis hati pada penyakit hepatitis B kronik adalah *transient elastography* / TE (fibroscan). Fibroscan memiliki keuntungan dalam mendeteksi fibrosis hati dari tahap awal hingga lanjut, biayanya terjangkau, dan prosedurnya dapat dilakukan dalam waktu kurang dari 5 menit; walaupun demikian, metode ini memiliki keterbatasan saat diterapkan pada pasien dengan obesitas. Hasil dari tes fibroscan dapat mengindikasikan fibrosis yang signifikan, fibrosis lanjut, dan sirosis, serta memiliki sensitivitas 96% dan spesifisitas 100%.¹⁹

Tenofovir merupakan analog nukleosida untuk terapi Hepatitis B dengan efektivitas tinggi. Tenofovir dapat digunakan selama 3 tahun tanpa memunculkan

resistensi, sedangkan antivirus lain relatif lebih memunculkan resistensi sesudah beberapa tahun terapi. Perhimpunan Peneliti Hati Indonesia (PPHI) tahun 2017 merekomendasikan Tenofovir sebagai salah satu lini terapi lini pertama pada hepatitis B kronik.²⁰ Tenofovir disoproxil fumarate (TDF) saat ini merupakan agen antivirus Tenofovir yang paling umum digunakan untuk pengobatan hepatitis B kronik. TDF adalah penghambat *nucleotide reverse transcriptase* dan prodrug tenofovir yang menekan replikasi HBV di hepatosit. Namun studi klinis saat ini mengungkapkan bahwa pengobatan TDF tidak hanya menghasilkan penekanan virus tetapi juga regresi fibrosis hati.²¹ Marcelin *et al* (2013) melaporkan bahwa sesudah 5 tahun pengobatan TDF, 96% pasien mengalami perbaikan fibrosis atau tidak ada perburukan dan 73% pasien dengan sirosis mengalami perbaikan pada dua tahap atau lebih. Pengobatan jangka panjang dengan obat antivirus lain juga dilaporkan memperbaiki fibrosis hati dengan menghilangkan atau menekan patogen.²² Papatheodoridis *et al* (2020) menemukan dalam penelitian multisenter di Eropa bahwa TDF lebih unggul daripada entecavir dalam memperbaiki sirosis hati.²³

HBV DNA adalah salah satu penanda paling signifikan untuk mortalitas dan morbiditas terkait Hepatitis B. Studi yang dilakukan oleh *The Risk Evaluation of Viral Load Elevation and Associated Liver* (REVEAL) yang melibatkan lebih dari 3.000 pasien di Taiwan menunjukkan bahwa kadar HBV DNA merupakan prediktor terkuat untuk sirosis dan KHS, baik pada pasien dengan HBeAg positif maupun negatif. Pasien yang memiliki kadar HBV DNA antara 300-1000 kopi/mL memiliki risiko relatif 1,4 kali lebih besar untuk terjadinya sirosis dalam 11,4 tahun dibandingkan dengan mereka yang tidak terdeteksi HBV DNA. Selanjutnya, pasien yang memiliki kadar HBV DNA antara 10^3 - 10^4 kopi/mL memiliki risiko relatif 2,4, mereka dengan HBV DNA antara 10^4 - 10^5 kopi/mL memiliki risiko relatif 5,4, dan pasien dengan

HBV DNA lebih dari 10^5 kopi/mL memiliki risiko relatif 6,7. Selain itu, pasien dengan kadar HBV DNA lebih dari 10^4 kopi/mL mempunyai risiko KHS yang 3-15 kali lebih besar dibandingkan dengan yang memiliki kadar HBV DNA kurang dari 10^4 kopi/mL. Berdasarkan penjelasan tersebut, maka kadar HBV DNA dapat digunakan sebagai penanda untuk memulai terapi dan mengevaluasi terapi.²⁰

Berdasarkan hasil dari uraian diatas peneliti ingin mengetahui lebih lanjut bagaimana perbedaan kadar HBV DNA dan nilai kekakuan hati pada pasien hepatitis B kronik sebelum, sesudah 6 bulan dan sesudah 12 bulan terapi Tenofovir sebagai evaluasi dari terapi yang diterima pasien hepatitis B kronik.

1.2 Rumusan Masalah

Apakah terdapat perbedaan kadar HBV DNA dan nilai kekakuan hati pada pasien hepatitis B kronik sebelum, sesudah 6 bulan dan sesudah 12 bulan terapi Tenofovir?

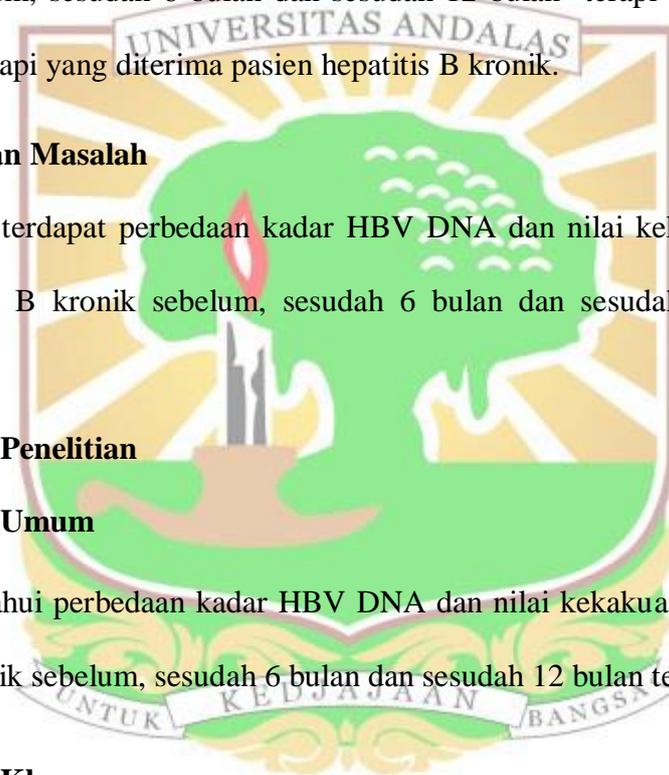
1.3 Tujuan Penelitian

1.3.1 Tujuan Umum

Mengetahui perbedaan kadar HBV DNA dan nilai kekakuan hati pada pasien hepatitis B kronik sebelum, sesudah 6 bulan dan sesudah 12 bulan terapi Tenofovir.

1.3.2 Tujuan Khusus

1. Mengetahui kadar HBV DNA pada pasien hepatitis B kronik sebelum diterapi Tenofovir.
2. Mengetahui kadar HBV DNA pada pasien hepatitis B kronik sesudah diterapi Tenofovir selama 6 dan 12 bulan.
3. Mengetahui nilai kekakuan hati pada pasien hepatitis B kronik sebelum diterapi Tenofovir.



4. Mengetahui nilai kekakuan hati pada pasien hepatitis B kronik sesudah diterapi Tenofovir selama 6 dan 12 bulan.
5. Mengetahui perbedaan kadar HBV DNA pada pasien hepatitis B kronik yang diterapi Tenofovir sebelum dengan sesudah 6 bulan terapi, sebelum dengan sesudah 12 bulan terapi dan sesudah 6 bulan dengan sesudah 12 bulan terapi.
6. Mengetahui perbedaan nilai kekakuan hati pada pasien hepatitis B kronik yang diterapi Tenofovir sebelum dengan sesudah 6 bulan terapi, sebelum dengan sesudah 12 bulan terapi dan sesudah 6 bulan dengan sesudah 12 bulan terapi.

1.4 Manfaat Penelitian

1.4.1 Untuk Institusi

Penelitian ini diharapkan dapat memberikan data ilmiah mengenai perbedaan kadar HBV DNA dan nilai kekakuan hati pada pasien hepatitis B kronik yang mendapat terapi Tenofovir. Penelitian ini juga bermanfaat sebagai bahan pertimbangan pemangku kebijakan di Rumah Sakit dalam menyusun kebijakan mengenai pemberian Tenofovir di Rumah Sakit untuk pasien hepatitis B kronik.

1.4.2 Untuk Klinisi

Penelitian ini diharapkan dapat menjadi bahan klinisi dalam mengevaluasi terapi Tenofovir pada pasien hepatitis B kronik ditinjau dari kadar HBV DNA dan nilai kekakuan hati.

1.4.3 Untuk Masyarakat

Penelitian ini diharapkan dapat meningkatkan pengetahuan masyarakat terutama pasien hepatitis B kronik mengenai manfaat terapi Tenofovir terhadap perubahan kadar HBV DNA dan nilai kekakuan hati pada pasien hepatitis B kronik.

