

# BAB 1

## PENDAHULUAN

### 1.1 Latar Belakang

Virus Hepatitis B (VHB) adalah anggota famili *hepadnavirus* yang dapat menyebabkan peradangan hati akut atau kronis dan dapat berlanjut menjadi sirosis hati atau kanker hati.<sup>1</sup> Sepertiga penduduk dunia diperkirakan telah terinfeksi oleh virus Hepatitis B dan lebih dari 240 juta orang merupakan pengidap Hepatitis B kronik. Indonesia merupakan negara endemis Hepatitis B terbesar kedua di Asia Pasifik setelah Myanmar.<sup>2</sup> Penderita Hepatitis B di Indonesia menurut Riset Kesehatan Dasar (Riskesdas) tahun 2013 mencapai 649.875 atau 21,8% dari seluruh kejadian hepatitis di Indonesia. Penderita Hepatitis B tersebar di hampir 34 provinsi di Indonesia, dengan proporsi pengidap di luar Pulau Jawa lebih banyak dibandingkan di Pulau Jawa.<sup>3</sup>

Sirosis hati, gagal hati, dan karsinoma hepatoselular (KHS) merupakan luaran klinis Hepatitis B kronik yang tidak teratasi dengan baik. Angka kejadiannya mencapai 15-40% pada penderita infeksi virus Hepatitis B kronik yang tidak mendapatkan terapi dengan tepat. Akan tetapi, risiko dari beberapa komplikasi diatas dapat dicegah dengan pemberian terapi antivirus yang sesuai.<sup>4,5</sup>

Sampai sekarang setidaknya telah terdapat 2 macam obat antivirus untuk Hepatitis B yang diterima secara luas, yaitu golongan interferon dan golongan analog nukleos(t)ida. Golongan interferon ini terbagi menjadi interferon konvensional, *pegylated interferon  $\alpha$ -2a*, dan *pegylated interferon  $\alpha$ -2b*, sedangkan golongan analog nukleos(t)ida ini terdiri atas Lamivudin, Adefovir, Entecavir, Telbivudin, dan Tenofovir. Semua jenis obat tersebut telah tersedia dan dipakai dalam peresepan terapi Hepatitis B di Indonesia dengan mempertimbangkan kekurangan maupun kelebihan masing-masing golongan.<sup>6</sup>

Seiring dengan perkembangan waktu dan berbagai pengalaman para klinisi, terapi analog nukleos(t)ida lebih menjadi pilihan. Jenis obat ini sangat baik dan sangat efektif dalam menekan replikasi virus dengan efek samping yang minimal. Akan tetapi, kekurangan utama dari terapi analog nukleos(t)ida ini adalah tingkat kekambuhan virologi yang tinggi ketika pengobatan dihentikan. Oleh karena itu, pengobatan harus selalu diberikan dalam jangka panjang.<sup>5</sup> Akan tetapi, terapi

jangka panjang dikaitkan dengan terjadinya resistensi obat antivirus yang sering meniadakan manfaat terapi dan terkadang dikaitkan dengan Hepatitis *flares* dan bahkan kematian.<sup>7</sup>

Berdasarkan studi kohort dari uji coba terkontrol secara acak pada pasien hepatitis B yang di *follow up* dalam jangka waktu panjang, ditemukan angka resistensi yang berbeda-beda pada setiap jenis antivirus. Angka resistensi antivirus pada pasien Hepatitis B yang diobati selama 5 tahun dengan Lamivudin yaitu sebanyak 71%, sedangkan pada pasien dengan terapi Adefovir didapatkan angka yang lebih rendah yaitu 29%. Selanjutnya, Telbivudin memiliki angka resistensi sebesar 25% setelah 2 tahun terapi, sedangkan Entecavir ditemukan 1,2% setelah 3 tahun. Pasien yang diterapi dengan Tenofovir sampai saat ini belum dilaporkan adanya resistensi.<sup>8</sup> Di Indonesia sendiri, sampai saat ini belum terdapat penelitian serupa mengenai kejadian resistensi antivirus golongan analog nukleos(t)ida khususnya di RSUP Dr. M. Djamil Padang.

Selama ini resistensi obat antivirus telah dikaitkan dengan berbagai faktor pasien dan virus. Faktor host yang berkontribusi pada peningkatan risiko resistensi obat yaitu usia yang lebih tua, indeks massa tubuh yang tinggi, ketidakpatuhan pengobatan, immunosupresi, tingkat DNA VHB pra-perawatan yang tinggi, dan peningkatan enzim hati pada awal terapi yang tinggi. Selain itu, genotip virus, frekuensi mutasi virus dan besarnya tingkat replikasi virus adalah faktor virus yang penting dalam risiko resistensi obat.<sup>7</sup> Akan tetapi, penelitian terbaru mengemukakan bahwa terdapat faktor lainnya yang juga berperan penting dalam terjadinya resistensi antivirus, yaitu jenis obat antivirus. Obat dengan *barrier genetic* resistensi yang rendah, seperti Lamivudin atau Telbivudin, maupun obat dengan potensi antivirus yang rendah pada dosis yang direkomendasikan berhubungan dengan tingginya angka resistensi.<sup>9</sup>

Status HBeAg juga berperan secara tidak langsung dalam kejadian resistensi obat antivirus. HBeAg-positif pada pasien Hepatitis B menunjukkan replikasi virus yang berlangsung aktif dan seringkali berkaitan dengan kadar HBV serum yang tinggi yang menjadi salah satu faktor resistensi. Pada pasien dengan HBeAg-negatif, tidak adanya HBeAg atau serokonversi menyulitkan dalam menilai hasil terapi karena titik akhirnya tidak jelas. Oleh karena itu, diperlukan durasi terapi

yang lebih panjang agar tidak terjadi *relaps* setelah penghentian terapi antivirus yang umum terjadi pada pasien dengan HBeAg-negatif. Sebuah studi menunjukkan resistensi dari pemakaian 1 tahun Telbivudin pada pasien HBeAg-positif adalah 5% dan meningkat menjadi 25,1% pada akhir tahun kedua. Berbeda dengan pasien dengan HBeAg-negatif yang ditemukan sebanyak 2% resistensi setelah pemakaian 1 tahun dan 10,8% setelah pemakaian 2 tahun.<sup>8</sup>

Timbulnya resistensi merupakan suatu tahapan yang progresif, dimulai dari resistensi genotipik diikuti dengan resistensi fenotipik. Resistensi fenotip bisa dinilai dari adanya kenaikan kembali DNA VHB dan atau Alanin Transaminase (ALT), sementara resistensi genotip dapat diketahui dengan melakukan pemeriksaan laboratorium tingkat virus, yaitu DNA VHB *direct sequencing* yang dapat mendeteksi seluruh kemungkinan resistensi. Sampai saat ini belum disarankan untuk melakukan pemeriksaan resistensi genotip pada semua pasien Hepatitis B, namun pemeriksaan ini bisa dipertimbangkan apabila secara fenotip terlihat adanya resistensi.<sup>6</sup>

Resistensi terhadap obat dikaitkan dengan *virological breakthrough*, yaitu peningkatan DNA VHB serum setidaknya 1-log<sub>10</sub> (10 kali lipat) di atas titik terendah yang pernah terjadi pada pasien tersebut setelah memulai terapi antivirus. Begitu juga dengan *biochemical breakthrough*, yang ditentukan oleh peningkatan nilai transaminase hati > 5 kali lipat dari batas atas nilai normal. Yang nantinya konsekuensi klinis dari munculnya VHB yang resisten terhadap obat antara lain memburuknya histologi hati, mempercepat perburukan menjadi sirosis ataupun karsinoma hepatoselular, dekompensasi hati dan bahkan kematian.<sup>10</sup>

Oleh karena bahaya yang ditimbulkan, maka tantangan utama dalam pengelolaan Hepatitis B adalah bagaimana cara terbaik untuk menggunakan jenis terapi antivirus, baik secara tunggal, berurutan, atau dalam kombinasi, untuk meminimalkan risiko pengembangan resistensi virus terhadap obat antivirus.<sup>7</sup> Berdasarkan latar belakang yang telah diuraikan diatas peneliti tertarik melakukan penelitian untuk mengetahui gambaran resistensi obat antivirus golongan analog nukleos(t)ida pada pasien Hepatitis B yang mendapat terapi antivirus di RSUP Dr. M. Djamil Padang.

## **1.2 Rumusan Masalah**

Bagaimanakah gambaran resistensi obat antivirus golongan analog nukleos(t)ida pada pasien Hepatitis B di RSUP Dr. M. Djamil Padang.

## **1.3 Tujuan Penelitian**

### **1.3.1 Tujuan Umum**

Mengetahui gambaran resistensi obat antivirus golongan analog nukleos(t)ida pada pasien Hepatitis B yang mendapat terapi antivirus di RSUP Dr. M. Djamil Padang

### **1.3.2 Tujuan Khusus**

1. Mengetahui angka kejadian resistensi obat antivirus golongan analog nukleos(t)ida pada pasien Hepatitis B
2. Mengetahui angka kejadian resistensi obat antivirus berdasarkan jenis obat
3. Menilai lama pemakaian antivirus yang menimbulkan resistensi
4. Melihat distribusi frekuensi kejadian resistensi antivirus berdasarkan HBeAg pasien Hepatitis B

## **1.4 Manfaat Penelitian**

### **1.4.1 Institusi**

1. Memberikan informasi mengenai kejadian resistensi antivirus pada pasien yang mendapat terapi dengan analog nukleos(t)ida
2. Menjadi data dasar untuk penelitian lebih lanjut mengenai resistensi obat antivirus pada pasien Hepatitis B.

### **1.4.2. Masyarakat**

1. Menambah pengetahuan masyarakat terkait Hepatitis B dan pegobatannya.
2. Meningkatkan kesadaran masyarakat akan bahaya dari Hepatitis B dan resistensi antivirus.
3. Mengedukasi masyarakat untuk dapat mencegah terjadinya resistensi obat antivirus dengan mengetahui faktor-faktor yang memengaruhi kejadian resistensi obat antivirus dan menghindarinya.

### **1.4.3. Peneliti**

1. Sebagai sarana pembelajaran untuk penelitian dalam bidang kesehatan.
2. Meningkatkan kemampuan berpikir analitis dan sistematis dalam mengidentifikasi masalah kesehatan di masyarakat.