

## BAB 2

### TINJAUAN PUSTAKA

#### 2.1 Tinjauan Penyakit Hepatitis B

##### 2.1.1 Definisi Hepatitis B

Hepatitis adalah peradangan atau infeksi pada sel-sel hati yang dapat menyebabkan pembengkakan dan pelunakan hati. Penyakit hepatitis B disebabkan oleh Hepatitis B Virus (HBV) yang bersifat akut atau kronik dan termasuk penyakit hati yang paling berbahaya dibanding dengan penyakit hati yang lain karena penyakit hepatitis B tidak menunjukkan gejala yang jelas, hanya sedikit warna kuning pada mata dan kulit disertai lesu. Penderita sering tidak sadar bahwa sudah terinfeksi HBV dan tanpa sadar menularkan kepada orang lain (Aini *et al.*, 2013). Penyakit ini banyak dikenal sebagai penyakit kuning, padahal penguningan (kuku, mata, kulit) hanya salah satu gejala dari penyakit hepatitis (Luntungan *et al.*, 2013). Infeksi HBV kronis sering menyebabkan penyakit hati yang signifikan sampai dengan 25% pada individu yang mengalami sirosis dan kanker hati (Schwarz *et al.*, 2015).

HBV adalah keadaan dinamis interaksi antara HBV, hepatosit dan sel imun dari *host*. Dengan demikian, hepatitis akan mengaktivasi peningkatan *alanine aminotransferase* (ALT) dan kenaikan ALT secara mendadak sehingga disebut eksaserbasi akut atau hepatitis *flare* yang dapat terjadi secara spontan. Hepatitis B *flare* dapat terjadi selama atau setelah terapi antivirus yang bersamaan dengan pengobatan imunosupresan atau kemoterapi (Chang and Liaw, 2014). HBV adalah

virus DNA untai ganda yang termasuk dalam keluarga *Hepadnaviridae*. Virion HBV adalah partikel dengan kulit ganda yang memiliki diameter 40-42nm dimana bagian luar terbungkus oleh lipoprotein yang berisi tiga glikoprotein (permukaan antigen). Bagian inti mengandung genom virus dan polimerase untuk sintesis virus DNA pada sel yang terinfeksi (Wijaya, *et al.*, 2013). HBV adalah nonsitopatik, virus DNA hepatotropik yang menyebabkan penyakit hati nekroinflamasi akut dan kronis. CHB ditandai dengan sel T spesifik HBV yang kurang responsif. Sel T sitotoksi spesifik HBV memediasi perlindungan tetapi juga dapat menjadi efektor kerusakan hati (Setiabudi, 2004).

HBV menular melalui kontak dengan cairan tubuh yang terinfeksi. Penularan HBV yang paling umum yaitu melalui darah, tetapi cairan tubuh yang lain juga dapat menularkan termasuk sperma dan air liur. Saat ini terdapat tiga cara penularan HBV yang telah diakui yaitu melalui perinatal, seksual, dan parenteral atau perkutan. Penularan vertikal selama periode perinatal atau penularan horizontal selama masa bayi (hingga 3 tahun). Selain itu, penularan HBV dapat melalui perkutan dan seksual. Setelah terinfeksi beberapa pasien mengalami remisi spontan dan menjadi pembawa asimtomatik, sedangkan lainnya dapat berkembang menjadi sirosis atau kanker hati. Tidak ada bukti bahwa infeksi dapat melalui udara dan feses. Selain itu, HBV tidak ditularkan melalui makanan yang terkontaminasi, air, serangga atau faktor lainnya. Sehingga penting untuk menentukan perawatan berdasarkan usia pasien, progresivitas, dan status klinis masing-masing pasien. Oleh karena itu, pengobatan yang efektif untuk CHB masih sangat dibutuhkan (Hou *et al.*, 2005; Yatsuji and Kumada, 2010).

### 2.1.2 Epidemiologi

Berdasarkan variasi susunan genom HBV, saat ini telah teridentifikasi 8 genotipe HBV, yaitu genotipe A–H. Selain genotipe, juga telah diketahui ada 4 subtipe utama HBV, yaitu adw, ayw, adr, dan ayr berdasarkan determinan antigenik HBsAg. Penelitian epidemiologi menunjukkan adanya distribusi spesifik genotipe dan subtipe HBV, baik secara geografis maupun etnis. Genotipe A merupakan genotipe yang paling banyak ditemukan di negara Eropa bagian Utara dan Tengah, di samping itu juga sering ditemukan di Amerika bagian Utara dan Afrika Subsahara. Genotipe B dan C merupakan genotipe utama di Asia. Genotipe D terdistribusi secara luas, tetapi lebih sering terdeteksi di negara Mediteranea, sedangkan genotipe E terutama ditemukan di negara-negara Afrika bagian Barat. Genotipe F merupakan genotipe yang khusus ditemukan pada populasi Aborigin di Australia. Genotipe G dilaporkan telah ditemukan di Amerika Serikat dan Perancis. Penelitian yang dilakukan di Pekanbaru ditemukan dua genotip HBV yang terdeteksi yaitu genotipe C merupakan genotipe yang dominan (60%), sedangkan selebihnya adalah genotipe B (40%) (Arfianti *et al.*, 2011).

Penelitian terbaru yang dilakukan Mulyanto *et al* (2009), melaporkan bahwa genotipe B dan C juga merupakan genotipe HBV yang dominan ditemukan di Indonesia. Penelitian yang melibatkan 899 subjek penelitian berasal dari 28 kota yang ada di Indonesia tersebut melaporkan bahwa genotipe B sebagai genotipe yang dominan (66%), diikuti oleh genotipe C (26%), genotipe D (7%), dan genotipe A (0,8%). Genotipe C merupakan genotipe yang banyak ditemukan di Sangihe Talaud, Maluku Utara, dan Papua, sedangkan genotipe B umum ditemukan di Pulau Sumatera, Jawa, Bali, Sumba, dan Flores. Genotipe D merupakan genotipe HBV yang dominan ditemukan di Maluku Selatan, sedangkan genotipe A hanya

ditemukan di Kalimantan Timur dan Kupang. Untuk pulau Sumatera terdapat pengecualian oleh karena di kota Padang yang paling banyak ditemukan adalah genotipe C.

**Tabel 2.1 Distribusi Genotip HBV Antara Individu yang Terinfeksi HBV di Berbagai Pulau di Indonesia (Mulyanto *et al.*, 2009)**

Pulau	Kota	Tahun Sample	No. Sample	No. Sample dengan genotip HBV (%)					
				A	B	C	D	Campuran	
Sumatera	Medan	1995	16	0	11 (69)	5 (31)	0	0	
	Padang	1995	8	0	2 (25)	6 (75)	0	0	
	Palembang	1995	5	0	3 (60)	2 (40)	0	0	
	Bandar Lampung	2005	37	0	30 (81)	7 (19)	0	0	
Bangka	Tanjung pandan	2006	5	0	2 (40)	2 (40)	0	1 (20)	
Jawa	Jakarta	1989	75	0	61 (81)	10 (13)	1 (1)	3 (4)	
	Solo	1995	33	0	30 (91)	2 (6)	1 (3)	0	
	Surabaya	1995	50	0	49 (98)	1 (2)	0	0	
Kalimantan	Pontianak	1995	79	0	52 (66)	21 (27)	0	6 (8)	
	Banjarmasin	1995	51	0	44 (86)	5 (10)	0	2 (4)	
	Balikpapan	1995	16	2 (19)	11 (69)	0	0	2 (13)	
Sulawesi	Manado	1995	16	0	4 (25)	10 (63)	0	2 (13)	
	Kendari	1995	18	0	15 (83)	2 (11)	0	1 (6)	
	Makassar	1995	12	0	8 (67)	3 (25)	0	1 (8)	
Sangihe talaud	Tahuna	2005	9	0	2 (22)	7 (78)	0	0	
Moluccas utara	Ternate	1995	33	0	1 (3)	31 (94)	1 (3)	0	
	Moluccas selatan	Ambon	1995	32	0	6 (19)	9 (28)	16 (50)	1 (3)
		Masohi	2006	43	0	4 (9)	1 (2)	38 (88)	0
Bali	Denpasar	2003	37	0	28 (76)	8 (22)	0	1 (3)	
Lombok	Mataram	2005	60	0	50 (83)	10 (17)	0	0	
Sumbawa	Sumbawa besar	2007	15	0	13 (87)	1 (7)	0	1 (7)	
	Bima	2007	21	0	20 (95)	1 (5)	0	0	
Sumba	Waikabukak	2007	42	0	35 (83)	7 (17)	0	0	
Flores	Maumere	1994	38	0	35 (92)	3 (8)	0	0	
Timor	Kupang	1995	65	1 (2)	49 (75)	12 (18)	0	3 (5)	
	Dili	1995	36	0	24 (67)	11 (31)	0	1 (3)	
Papua Indonesia	Jayapura	2006	35	0	4 (11)	28 (80)	2 (6)	1 (3)	
	Biak	2006	12	0	1 (8)	9 (75)	2 (17)	0	
Total			899	4 (0,4)	594 (66)	214 (24)	61 (7)	26 (3)	

### 2.1.3 Patofisiologi

Patofisiologi penyakit hepatitis B kronik dibagi menjadi 4 fase, yaitu fase imunotoleransi, fase imunoaktif atau *immune clearance*, fase *inactive carrier*, dan fase reaktivasi. Fase *immune clearance* juga dinamakan fase hepatitis kronik HBeAg positif dan fase reaktivasi dinamakan juga fase hepatitis kronik HBeAg negatif. Pada masa kanak-kanak 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 itu, HBV ada dalam fase replikatif dengan jumlah HbsAg sangat tinggi, HBeAg positif, anti-HBe negatif, jumlah DNA HBV tinggi, dan nilai ALT relatif 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, penderita mulai kehilangan toleransi imun terhadap HBV. Fase ini disebut fase imunoaktif atau *immune clearance* (Soemoharjo and Gunawan, 2007).

Pada fase imunoaktif, 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 menandai terjadinya fase nonreplikatif atau fase residual. Sekitar 20-30% penderita CHB dalam fase residual dapat mengalami reaktivasi dan menyebabkan kekambuhan (Soemoharjo and Gunawan, 2007). Fase reaktivasi dapat terjadi secara spontan atau dipicu oleh imunosupresi. Pasien bisa kembali ke HBeAg namun sebagian besar HBeAg negatif dengan jumlah DNA yang terdeteksi, nilai ALT tinggi, dan

nekroinflamasi sedang sampai parah. Fase *inactive carrier* merupakan fase inaktif dari HBeAg negatif, DNA HBV rendah atau tidak terdeteksi, nilai ALT normal dan tidak ada kerusakan hepar (Oakes, 2014).

Siklus hidup HBV kompleks tetapi pada dasarnya bertindak sebagai virus yang diam-diam menghindari sistem kekebalan tubuh. Pada tahap pertama terinfeksi, virion HBV menempel pada sel hati (hepatosit) kemudian berpenetrasi ke dalam sitoplasma hepatosit. Virion HBV tidak berlapis yang berarti nukleokapsid dapat berpindah ke inti hepatosit dan mengkonversi DNA menjadi DNA sirkular kovalen tertutup (cccDNA) sebuah untai ganda struktur DNA cccDNA sangat stabil dan dapat tinggal di inti *host* selama berbulan-bulan pada penyakit kronis. Virion HBV yang baru terbentuk dilepaskan dalam aliran darah dimana menyerang hepatosit lain dan mengulangi proses replikasi. Diperkirakan HBV menyebabkan inflamasi dan fibrosis pada liver yang terinfeksi dengan memicu kekebalan tubuh untuk menyerang hepatosit. HbsAg paling banyak ditemukan pada tiga permukaan antigen dan terdeteksi pada awal gejala klinis. Hasil yang persisten pada masa enam bulan setelah terdeteksi awal sesuai dengan infeksi kronis dan menimbulkan peningkatan risiko sirosis, dekompensasi hati, dan HCC. Anti-HbsAg menandakan kekebalan terhadap virus dan hilangnya HbsAg berhubungan dengan hasil klinis yang menguntungkan (Dipiro *et al.*, 2008).

Sel T CD8 spesifik virus terutama mewakili sel efektor terhadap infeksi virus, dimana sebagai sitokin antivirus yang memiliki peran utama dalam pengendalian replikasi virus (inhibisi non-sitolitik). Munculnya antigen leukosit CD8+ dibatasi oleh sel T sitotoksik yang penting dalam patogenesis kerusakan sel hepar dan nekrosis sel dapat dimediasi oleh limfosit T sitotoksik atau *cytotoxic T lymphocytes* (CTLs) yang mengenali antigen virus pada permukaan sel yang

terinfeksi pada kelas HLA. Limfosit T bisa sitotoksik dan menghancurkan sel yang terinfeksi dengan menginduksi apoptosis melalui pelepasan perforin, granzim, dan sekresi sitokin seperti TNF- $\alpha$  dan interferon gamma. Tiga mekanisme yang berbeda, yaitu Fas, TNF- $\alpha$  dan/atau perforin sel lisis yang berperan dalam kematian hepatosit selama inflamasi liver. Fas memediasi kematian merupakan proses yang cepat, tidak membutuhkan RNA atau sintesis protein. Ekspresi Fas (CD 95), merupakan mediator apoptosis yang diperlukan untuk menginduksi kematian hepatosit. TNF memediasi apoptosis dengan menginduksi membran yang terikat dan TNF- $\alpha$  larut, sedangkan mekanisme perforin mungkin berkontribusi pada lisis antigen, resistensi sel Fas dan TNF- $\alpha$ . Adanya respon CTL dapat mengendalikan infeksi virus, maka bisa menyebabkan inflamasi sel menjadi kronis dan pada jangka panjang infeksi virus dapat menyebabkan komplikasi seperti fibrosis, sirosis, dan karsinoma hepatoseluler (Setiabudi, 2004).

#### **2.1.4 Diagnosis**

Diagnosis HBV berdasarkan data klinik (riwayat lengkap dan fisik) meliputi: serologi, virologi, dan biokimia, terkadang juga penanda histologi.

##### **A. Penanda Serologi**

HbsAg adalah penanda serologi pertama yang muncul setelah terinfeksi. HbsAg mungkin terdeteksi 1-2 minggu atau paling lambat 11-12 minggu setelah terpapar dan persisten adalah penanda kronis. Jika HbsAg persisten selama  $\geq 6$  bulan menunjukkan infeksi HBV kronis. AntiHBS menunjukkan pemulihan dan/atau kekebalan terhadap HBV. AntiHBS juga terdeteksi setelah vaksinasi hepatitis B. HbcAb adalah penanda yang terakhir terdeteksi dan menunjukkan pemulihan, imunitas, atau kondisi

pasca-vaksin. Terkadang, anti-HBs dan HbsAg keduanya terdeteksi pada pasien CHB. HBeAg menunjukkan replikasi aktif HBV yang membuat pasien berisiko tinggi menularkan, namun ketiadaannya tidak dapat diasumsikan bahwa tidak ada replikasi viral karena HBeAg tidak terdeteksi pada pasien dengan HBeAg negatif (*precore* atau promotor inti mutan) yang terinfeksi HBV. Anti-HBe menunjukkan serokonversi HBeAg, meskipun juga ditemukan pada pasien dengan *precore* atau promotor inti mutan yang terinfeksi HBV. Serokonversi HBeAg (hilangnya HBeAg dan terdeteksi anti-HBe) umumnya dianggap sebagai titik akhir untuk terapi HBV pada pasien HBeAg positif karena telah terbukti berhubungan dengan risiko lebih rendah untuk perkembangan penyakit, meskipun tidak melindungi terhadap perkembangan selanjutnya seperti HCC (Hall, 2007; Keeffe *et al.*, 2006).

HBeAg biasanya hilang di awal puncak penyakit klinis, sedangkan HbsAg dan DNA HBV biasanya bertahan dalam serum selama gejala klinis dan hilang dengan pemulihan. Antibodi protein HBV muncul dengan pola yang berbeda selama hepatitis akut. Anti-HBc muncul sesaat sebelum timbulnya penyakit klinis sedangkan anti-HBe muncul setelah hilangnya HBeAg dan sering disebut sebagai puncak klinis. Dengan demikian, hilangnya HBeAg dan terdeteksinya anti-HBe adalah penanda serologi yang menguntungkan selama fase akut yang mengindikasikan inisiasi pemulihan (liang, 2009).



## B. Penanda Virologi

DNA HBV adalah penanda virologi untuk mengukur jumlah replikasi virus yang terdeteksi dengan PCR. Institusi *Health Workshop on Management of Hepatitis B* merekomendasikan bahwa pengobatan dipertimbangkan untuk pasien yang terdeteksi DNA HBV oleh tes *nonamplified* (yaitu  $> 10^5$  kopi/mL atau 20.000 IU/mL). Namun, beberapa pasien yang HBeAg positif dan HBeAg negatif jumlah DNA HBV telah berfluktuasi menurun menjadi  $< 10^5$  kopi/mL. Pasien dapat memiliki penyakit hati lanjut walaupun jumlah DNA HBV secara persisten  $< 20.000$  IU/mL, dengan demikian signifikansi klinis mengenai rendahnya jumlah DNA HBV tidak pasti dan harus individual (Hall, 2007; Keeffe *et al.*, 2006).

## C. Penanda Biokimia

Meningkatnya serum ALT adalah indikator nekroinflamasi. Oleh karena itu, jumlah ALT normal sering dianggap histologi hepar baik-baik saja, dan pasien yang terinfeksi HBV dengan jumlah ALT normal secara persisten umumnya memiliki inflamasi ringan saat dilakukan biopsi daripada pasien yang mengalami peningkatan ALT. Selain itu, pasien dengan jumlah ALT yang normal cenderung memiliki respon serologi yang rendah untuk terapi antivirus dan sering tidak dipertimbangkan untuk pengobatan. Namun, pada pasien dengan nilai ALT normal dan jumlah DNA HBV meningkat maka mengalami inflamasi dan fibrosis saat dilakukan tes biopsi (Keeffe *et al.*, 2006). Dalam beberapa minggu, AST dan ALT akan mulai meningkat dan muncul *Jaundice* (Liang, 2009). Meningkatnya SGPT/ALT berhubungan dengan rendahnya nilai albumin dan biasanya menunjukkan prognosis yang buruk atau kronis (Hall, 2007).

#### D. Penanda Histologi

Biopsi hati adalah indikator yang lebih sensitif dan indikator yang akurat pada penyakit liver daripada meningkatnya nilai ALT. Hal ini berguna untuk menetapkan status histologi hati pada evaluasi awal sebelum memulai terapi. Namun, biopsi hati tidak selalu digunakan sebagai diagnosis karena bersifat invasif (Keeffe *et al.*, 2006).

**Tabel 2.2 Definisi dan Kriteria Diagnosis Terinfeksi HBV (Keeffe *et al.*, 2006)**

Definisi	Kriteria Diagnosis
Hepatitis B kronis Penyakit nekroinflamasi kronis pada hepar disebabkan oleh infeksi HBV yang persisten	HBsAg-positif > 6bulan Serum DNA HBV > 20.000 IU/mL Meningkatnya jumlah ALT/AST yang persisten atau intermiten Specimen biopsy hepar menunjukkan hepatitis kronis (nilai nekroinflamasi $\geq$ 4)
Hepatitis B kronis terbagi menjadi: Hepatitis B kronis HBeAg positif Hepatitis B kronis HBeAg negatif	HBeAg-positif, anti-HBe-negatif HBeAg-negatif, anti-HBe-positif
Pembawa HbsAg inaktif Infeksi HBV persisten pada hepar tanpa penyakit nekroinflamasi yang sedang berlangsung	HBsAg-positif > 6 bulan HBeAg-negatif, anti-HBe positif Serum DNA HBV < 20.000 IU/mL Jumlah AST/ALT persisten normal Specimen biopsy hepar menunjukkan tidak ada hepatitis yang signifikan (nilai nekroinflamasi < 4)
Kesembuhan hepatitis B Sebelum terinfeksi HBV tanpa virus lebih lanjut, biokimia, atau histologi dengan kejadian infeksi virus yang aktif	Sebelumnya diketahui riwayat hepatitis B akut atau kronis atau terdapat anti-HBc $\pm$ anti-HBs HBsAg-negatif Tidak terdeteksi serum DNA HBV Jumlah ALT normal

## 2.2 Penatalaksanaan Terapi Hepatitis B

### 2.2.1 Tujuan Terapi

Tujuan pengobatan adalah untuk membersihkan DNA HBV dan jika memungkinkan juga membersihkan HBeAg dan HBsAg untuk mencegah

perkembangan sirosis, gagal hati, dan kanker hati. Pengobatan jangka panjang sering diperlukan, meskipun beberapa individu sudah mengalami penurunan atau tidak terdeteksinya jumlah DNA HBV > 6 bulan setelah menghentikan pengobatan yang digolongkan sebagai *sustained virological response* (SVR). Pengobatan perlu dipertimbangkan untuk pasien CHB baik yang HBeAg positif atau HBeAg negatif dan orang dengan sirosis terlepas dari status HBeAg. Pengobatan tidak direkomendasikan untuk individu pada fase toleransi imun dimana kerusakan hepar belum terjadi. Biopsi hati dapat digunakan sebagai pilihan jika sulit untuk menilai fase infeksi atau tingkat kerusakan hati (Aspinall *et al.*, 2011).

### **2.2.2 Terapi Farmakologi**

Terapi antiviral pada pasien CHB untuk mencegah progresivitas fibrosis dan perkembangan karsinoma hepatoseluler. Obat untuk terapi CHB meliputi interferon-alfa (IFN- $\alpha$ ) dan analog nukleos(t)ida (NA). NA diklasifikasikan menjadi nukleotida (lamivudin, telbivudin, emtricitabin, dan entekavir) dan nukleosida (adefovir dan tenofovir) (Yin and Zhong, 2016).

Mekanisme yang tepat bagaimana interferon berefek pada hepatitis B tidak diketahui. Interferon bekerja dengan menyerang siklus hidup HBV serta meningkatkan imunitas sel yang dimediasi. IFN- $\alpha$  menghambat replikasi HBV dengan menurunkan transkripsi RNA terjadi di cccDNA. Interferon menghasilkan hipoasetilasi histon ikatan ccc-DNA dan mengaktifkan co-repressor transkriptif cccDNA. IFN menginduksi ekspresi protein Apobec3G yang berhubungan dengan aktivasi STAT3. Ekspresi Apobec3G (*Apolipoprotein B mRNA-editing enzyme catalytic polypeptide-like3G*) pada pasien hepatitis B lebih rendah jika

dibandingkan dengan yang tidak terinfeksi hepatitis B. Apobec3G menginduksi hipermutasi G sampai A virus DNA pada hepatitis B yang mana dengan kuat menghambat replikasi. Apobec3G juga menghambat siklus hidup HBV melalui interaksi dengan protein inti HBV. HBsAg yang ditemukan akan dihambat oleh IFN melalui induksi Apobec3G (Woo *et al.*, 2017). NA diabsorpsi masuk ke dalam darah dan masuk ke hepatosit, kemudian menjadi aktif dan secara khusus menghambat kembalinya transkripsi (sintesis rantai DNA dari rantai RNA) pada proses replikasi HBV (Yatsuji and Kumada, 2010).

Berdasarkan panduan “Pedoman Nasional Tatalaksana Klinis Infeksi HIV dan Terapi Antiretroviral Pada Orang Dewasa” Perhimpunan Peneliti Hati Indonesia (PPHI) merekomendasikan memulai terapi hepatitis B pada infeksi CHB jika terdapat peningkatan SGOT/SGPT > 2x BAN selama 6 bulan dengan HBeAg positif atau DNA HBV positif menggunakan antiretroviral yaitu TDF+3TC atau FTC untuk peningkatan VL HBV dan penurunan perkembangan HBV yang resistensi obat (Kemenkes RI, 2011).

**Tabel 2.3 Panduan Lini Pertama yang Direkomendasikan Pada Orang Dewasa yang Belum Pernah Mendapat Terapi ARV (Kemenkes RI, 2011)**

Populasi Target	Pilihan yang direkomendasikan	Catatan
<b>Dewasa dan anak</b>	AZT atau TDF + 3TC (atau FTC) + EFV atau NVP	Merupakan pilihan paduan yang sesuai untuk sebagian besar pasien. Gunakan FDC jika tersedia.
<b>Perempuan hamil</b>	AZT + 3TC + EFV atau NVP	Tidak boleh menggunakan EFV pada trimester pertama.

		TDF bisa merupakan pilihan.
<b>Ko-infeksi HIV/TB</b>	AZT atau TDF + 3TC (FTC) + EFV	Mulai terapi ARV segera setelah terapi TB dapat ditoleransi (antara 2 minggu hingga 8 minggu). Gunakan NVP atau triple NRTI bila EFV tidak dapat digunakan.
<b>Ko-infeksi HIV/Hepatitis B kronik aktif</b>	TDF + 3TC (FTC) + EFV atau NVP	Pertimbangkan pemeriksaan HbsAg terutama bila TDF merupakan paduan lini pertama. Diperlukan penggunaan 2 ARV yang memiliki aktivitas anti-HBV.

a. Interferon-alfa (IFN- $\alpha$ )

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

Ketika HBeAg positif, DNA HBV positif, nilai ALT menjadi dua kali lipat atau lebih tinggi dari BAN maka mulai terapi IFN- $\alpha$ . Sebuah meta-analisis di luar negeri melaporkan terapi IFN- $\alpha$  (4-6 bulan) menargetkan

pasien CHB dengan HBeAg positif, dilaporkan bahwa 33% dari pasien dalam kelompok yang diterapi IFN- $\alpha$  menjadi HBeAg negatif dan 37% menjadi DNA HBV negatif, sementara pada kelompok kontrol (tidak diberikan terapi) 12% HBeAg negatif dan 17% DNA HBV negatif. Selain itu, hasil terapi IFN- $\alpha$  yang dilakukan di rumah sakit pada pasien dengan HBeAg positif selama 6 bulan terapi setelah selesai pengobatan menunjukkan respon 20% dimana menjadi HBeAg negatif dan DNA HBV negatif dan juga mencapai nilai ALT yang normal. Terdapat dua cara yang dapat meningkatkan efikasi terapi IFN- $\alpha$  yaitu memperpanjang lama waktu terapi (12 bulan) dan menggunakan *peg*IFN- $\alpha$ . Pemberian IFN- $\alpha$  di rumah sakit selama 12 bulan mencapai respon 38% jika dibandingkan dengan terapi 6 bulan (Yatsuji and Kumada, 2010).

Berdasarkan buku pedoman "Panduan Tata Laksana Infeksi Hepatitis B Kronik" pemberian IFN- $\alpha$  4,5 MU atau 5 MU seminggu 3x dengan lama terapi 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 (PPHI, 2006).

IFN- $\alpha$  diberikan secara injeksi subkutan. Dosis yang dianjurkan untuk pasien dewasa 5MU per hari atau 10 MU tiga kali seminggu, sedangkan dosis untuk anak-anak 6 MU/m<sup>2</sup> 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 diterapi setidaknya 12 bulan dan satu studi

menunjukkan bahwa pengobatan 24 bulan dapat meningkatkan respon secara berkelanjutan (Lok and McMahon, 2007).

Pasien yang mengalami kegagalan terapi ComTNsNt (nukleosida dan nukleotida) atau resistensi multi-obat, pengganti terapi dengan IFN- $\alpha$  aman untuk penarikan ComTNsNt. Bagaimanapun, penghentian NA menyebabkan *flare* intensif pada waktu jangka pendek dan menyebabkan gagal hepar. Untuk menurunkan risiko *flares* setelah penghentian ComTNsNt pasien menerima IFN- $\alpha$  dan ComTNsNt pada empat minggu pertama. Kemudian ComTNsNt dihentikan pada minggu ke empat dan dilanjutkan monoterapi IFN- $\alpha$  sampai enam bulan. IFN- $\alpha$  memiliki keuntungan dosis dapat disesuaikan. Dosis IFN- $\alpha$  8 MU seminggu tiga kali yang 80% telah direkomendasikan oleh pedoman APASL dan AASLD. Sebelum terapi diganti dengan IFN- $\alpha$ , perlu dilakukan analisis mengenai parameter biokimia, *ultrasound* hepar, dan nilai *transient elastography* (Yin and Zhong, 2016).

b. PegIFN- $\alpha$

PegIFN- $\alpha$ 2a telah disetujui oleh FDA pada tahun 2005 untuk terapi hepatitis B. PegIFN- $\alpha$ 2a mulai digunakan jika ALT > 2 BAN. PegIFN- $\alpha$  lebih kuat dari IFN- $\alpha$  yang cenderung menekan aktivitas antivirus. Lama terapi PegIFN- $\alpha$  yaitu 48 minggu lebih lama daripada IFN- $\alpha$  hanya 16-24 minggu. Dengan lama terapi pengobatan, menunjukkan bahwa tingkat serokonversi HBeAg (33%) hampir mirip dengan IFN- $\alpha$  konvensional yang ditentukan dalam meta analisis (32%). Setelah 3 tahun dilakukan pengecekan menunjukkan HBeAg negatif dengan jumlah DNA HBV yang lebih rendah, tingkat tidak terdeteksi DNA HBV hanya 18% (Yuen and Lai, 2011).

Berdasarkan penelitian Yatsuji and Kumada (2010), terapi pegIFN- $\alpha$  selama 48 minggu telah mencapai hasil yang baik dengan tingkat respon serokonversi HBeAg sebesar 32% dan DNA HBV sebesar 32%.

PegIFN- $\alpha$ 2a memiliki mekanisme kerja ganda yaitu sebagai immunomodulator dan anti-virus. Sebagai immunomodulator, pegylated interferon  $\alpha$  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'-oligoadenilat sintetase. Dosis yang dianjurkan untuk hepatitis B kronik dengan HBeAg positif dan negatif adalah 180  $\mu$ g sekali seminggu selama 48 minggu, diinjeksikan secara subkutan (PPHI, 2006).

Dosis pegIFN- $\alpha$ 2a yang dianjurkan adalah 180 mcg setiap minggu selama 48 minggu. Namun, pada penelitian menunjukkan bahwasannya terdapat kesamaan tingkat respon antara dosis 90 mcg dan 180 mcg, dan lama perawatan 24 atau 48 minggu. IFN- $\alpha$  dan pegIFN- $\alpha$ 2a memiliki efek samping yang serupa. Efek samping yang paling umum yaitu diawali penyakit seperti influenza, demam, menggigil, sakit kepala, malaise, myalgia, kelelahan, anoreksia, penurunan berat badan, dan rambut rontok. IFN- $\alpha$  memiliki efek *myelosuppressive* tetapi signifikan neutropenia ( $< 1000/\text{mm}^3$ ) atau trombositopenia ( $< 50.000/\text{mm}^3$ ) jarang terjadi kecuali pada pasien yang mengalami penurunan jumlah sel sebelum terapi (Lok and McMahon, 2007).



c. Entekavir (ETV)

Entekavir disetujui oleh FDA untuk pengobatan CHB pada tahun 2005. Entekavir merupakan nukleosida subkelompok baru, siklopentana, memiliki efek sangat kuat mensupresi anti-HBV, mengubah HBeAg positif sebanyak 67%, dan 90% pasien HBeAg negatif sampai DNA HBV tidak terdeteksi setelah satu tahun terapi. Sebuah penelitian baru menunjukkan > 91% pasien DNA HBV tidak terdeteksi (< 12 IU/mL) setelah tiga tahun terapi entekavir. DNA HBV semakin tidak terdeteksi setelah melanjutkan entekavir selama lima tahun. Efek poten antivirus berhubungan dengan cepatnya fosforilasi intraseluler ke derivat aktif trifosfat, seperti penghambatan sintesis DNA. Resistensi entekavir sangat rendah (hanya 1,2% setelah lima tahun terapi). Tingkat resistensi sudah terkait dengan penekanan virus yang kuat. Namun, ini bukan obat pilihan untuk pasien resistensi 3TC. Resistensi entekavir sebesar 51% pada pasien dengan *pre-existing* yang dihentikan karena resistensi 3TC setelah lima tahun terapi entekavir. Pasien resistensi 3TC harus diterapi dengan tenofovir atau adefovir jika tenfovir tidak tersedia secara luas. Serokonversi HbsAg terjadi pada 5,1% pasien setelah diterapi entekavir 96 minggu (Yuen and Lai, 2011).

Dosis entekavir untuk pasien *naive* nukleosida yaitu 0,5 mg PO per hari dan untuk pasien refraktori atau resisten 3TC adalah 1 mg PO per hari dengan lama terapi minimal 1 tahun. Dosis harus disesuaikan pada pasien dengan CrCl < 50 ml/min (Lok and McMahon, 2007). Penelitian Yatsuji and Kumada (2010) di Jepang, dosis entekavir 0,5 mg per hari selama 52 minggu menunjukkan tingkat respon DNA HBV (< 300 kopi/mL) sebesar

86% 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 entekavir relatif tinggi yaitu 53% dalam 4 tahun terapi jika digunakan untuk pengganti terapi karena resistensi 3TC. Sehingga terapi kombinasi 3TC/adefovir direkomendasikan untuk pengobatan resistensi 3TC. Entecavir mempunyai daya supresi DNA HBV yang sangat kuat dan belum menunjukkan adanya tanda resistensi (dalam waktu dua tahun) terutama pada penderita naif analog nukleosida.

d. Telbivudin (TBV)

Telbivudin ( $\beta$ -L-2'-deoxythymidine) adalah analog  $\beta$ -L nukleosida timidin untuk mengobati replikasi DNA HBV. Telbivudin mengandung gugus hidroksil pada posisi 3 di gula  $\beta$ -L-2'-deoksiribosa yang memberi spesififikasi pada polymerase HBV. TBV terabsorpsi dengan cepat dan mencapai konsentrasi puncak setelah 2,5 sampai 3 jam pemberian. Absorpsi TBV tidak terpengaruh oleh makanan sehingga dapat dikonsumsi dengan atau tanpa makanan. Setelah sampai ke hepatosit secara efisien terfosforilasi menjadi bentuk aktif 5'-trifosforilasi oleh host seluler kinase. Waktu paruh aktif obat panjang yaitu > 14 jam, sehingga diberikan sehari sekali dengan dosis 600 mg. Dieeliminasi dengan bentuk tidak berubah melalui difusi pasif ke dalam urine, dengan pembersihan ginjal yang serupa dengan kreatinin. Oleh karena itu, perlu penyesuaian dosis pada pasien gagal ginjal. Telbivudin bukan enzim induser atau inhibitor CYP450. Tidak merubah farmakokinetik pada pasien dengan gangguan ginjal ringan, sedang hingga berat sehingga tidak perlu memodifikasi dosis yang dibutuhkan pasien (Osborn M., 2009).

Telbivudin telah disetujui oleh FDA pada tahun 2006. Telbivudin lebih manjur dibandingkan 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 kemungkinan resistensi telbivudin lebih rendah dibandingkan lamivudin. Namun, munculnya resistensi virus telbivudin (25% pada pasien HBeAg positif dan 11% pada pasien HBeAg negatif setelah dua tahun terapi) masih lebih tinggi dari adefovir dan entekavir (Yuen and Lai, 2011).

Dosis telbivudin yaitu 600 mg per hari dengan lama terapi minimal 52 minggu. Dosis harus disesuaikan pada pasien dengan CrCl < 50 ml/min (Lok Lok and McMahon, 2007). Pada pasien hemodialisis diberi dengan dosis 600 mg setiap 96 jam (4 hari), diberikan setelah dialysis karena jika waktu dialysis 4 jam menyebabkan penurunan total paparan 23% jika dosis diberikan sebelum dialysis (Osborn M., 2009). Penelitian Sulaiman et al (2014), melakukan evaluasi mengenai respon terapi telbivudin pada minggu ke-24 dan minggu ke-52 di beberapa wilayah di Indonesia. 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 terdeteksi DNA HBV (PCR negatif) 51,8% pada minggu ke-24 dan 62,7% pada minggu ke-52. Median tingkat DNA HBV secara signifikan berkurang dari awal sampai minggu ke-24 dan minggu ke-52 setelah terapi. Normalisasi aktivitas ALT serum terjadi pada 85 (73,28%) pasien pada minggu ke-52. Terapi Telbivudin umumnya aman dan dapat ditoleransi

dengan baik pada pasien Indonesia dewasa dengan hepatitis B kronis. Pada pengobatan hilangnya HBeAg serokonversi, perubahan tingkat DNA HBV, dan normalisasi ALT serum ditemukan hasil yang sama dengan studi sebelumnya.

e. Tenofovir disproxil fumarate (TDF)

Tenofovir telah disetujui FDA sejak tahun 2008 untuk pengobatan CHB. Menurut penelitian Yuen and Lai (2011), TDF dapat mensupresi DNA HBV sangat dalam (6 log kopi/ml), besarnya penurunan sangat similiar dengan efek entekavir dan telbivudin. TDF juga sangat efektif untuk pengobatan resistensi 3TC bahkan lebih efektif daripada adefovir dan mirip dengan entekavir yang memiliki risiko resistensi rendah (sampai saat ini, tidak ada kasus resistensi setelah terapi empat tahun). Oleh karena itu, agen ini merupakan pemilihan yang ideal untuk pasien dengan resistensi 3TC dan telbivudin, tetapi juga dapat digunakan untuk pasien terapi-*naive*. Setelah 96 minggu terapi TDF, 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. Sebuah penelitian menunjukkan bahwa TDF sangat efektif pada pasien yang menggunakan pengobatan NA dimana 79% dari pasien DNA HBV tidak terdeteksi setelah rata-rata pengobatan 23 bulan. Toksisitas ginjal dilaporkan pada sebagian kecil pasien yang terinfeksi HIV tetapi tidak ada toksisitas ginjal yang dilaporkan pada pasien CHB.

Berdasarkan buku pedoman "Guidelines for the Prevention, Care and Treatment of Persons With Chronic Hepatitis B Infection" dosis tenofovir yang direkomendasikan dengan nilai CrCl  $\geq 50$  mL/min yaitu 300

mg setiap 24 jam, CrCl 30-49 mL/min yaitu 300 mg setiap 48 jam, CrCl 10-29 mL/min yaitu 300 mg setiap 72-96 jam, dan CrCl < 10, hemodialisis atau CAPD yaitu 300 mg setiap 7 hari. Lama terapi TDF minimal selama 1 tahun (WHO, 2015).

Tenofovir disoproxil fumarate (TDF) merupakan molekuler yang mirip dengan ADV tetapi dapat diberikan pada dosis lebih tinggi karena keamanan dan tolerabilitas yang lebih menguntungkan. Jumlah DNA HBV  $\geq 4 \log_{10}$  kopi/mL maka terapi TDF dapat dimulai dengan waktu minimum enam bulan setelah gagal terapi NA. Pemberian TDF sebagai monoterapi untuk menekan DNA HBV dibawah 400 kopi/mL pada kebanyakan pasien. 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 3TC (Bommel *et al.*, 2010).

f. Lamivudin (3TC)

Lamivudin atau 2'3'-dideoxy, 3'-thiacytidine adalah obat yang dapat dikombinasikan dengan antiretroviral lain untuk terapi hepatitis B. lamivudin cepat diabsorpsi dan dapat mencapai konsentrasi serum maksimal antara 1 sampai 1,5 jam, bioavailabilitas 80% dan menunjukkan kinetika linier. Eliminasi lamivudin terutama melalui ginjal dengan waktu paruh 5 sampai 7 jam. Diikuti dengan pemberian rute oral sampai 70% dari total dosis diekskresika tidak berubah di urin dan 5–10% akan dimetabolisme ke hepar menjadi bentuk metabolit *trans-sulphoxide* yang mana juga akan dieliminasi di ginal. Gangguan pada ginjal merupakan efek signifikan dari farmakokinetik lamivudin (Asari *et al.*,2007).

Mekanisme 3TC yaitu menghambat sintesis DNA. Pada sebuah studi di negara non Asia menemukan bahwa 30 dari 39 pasien (77%) dengan serokonversi HBeAg merespon jangka waktu lama setelah di monitoring pada bulan ke 37 (terapi berkisar 5-46 bulan) dan 8 pasien (20%) mengalami serokonversi HbsAg. Studi Asia melaporkan respon yang lebih rendah (50-60%) yang mungkin berhubungan dengan durasi pengobatan yang lebih singkat (8-9 bulan). Dosis 3TC yang dianjurkan untuk dewasa dengan fungsi ginjal normal (CICr > 50 ml/min) dan tidak koinfeksi HIV yaitu 100 mg oral per hari. Penurunan dosis dianjurkan untuk pasien dengan gangguan ginjal. Titik akhir terapi untuk pasien HBeAg positif yaitu terjadi serokonversi HBeAg. Biokimia liver harus dipantau setiap 3 bulan, jumlah DNA HBV setiap 3-6 bulan, dan dilakukan tes HBeAg dan anti-HBe pada akhir 1 tahun pengobatan dan setiap 3-6 bulan setelahnya. Pengobatan dapat dihentikan pada pasien yang telah mengalami serokonversi HBeAg dan telah menyelesaikan terapi setidaknya 6 bulan setelah munculnya anti-HBe. Virus kambuh dan eksaserbasi hepatitis dapat terjadi setelah dihentikan terapi 3TC, termasuk pasien yang mengalami serokonversi HBeAg dan mungkin tertunda sampai 1 tahun setelah penghentian terapi. Dengan demikian, semua pasien harus dimonitoring setelah pengobatan dihentikan (setiap 1-3 bulan untuk 6 bulan pertama, dan setiap 3-6 bulan setelahnya) (Lok and McMahon, 2007).

Pada penderita dengan HBeAg positif yang diterapi selama satu tahun pemberian 3TC dengan dosis 100 mg per hari menghasilkan serokonversi HBeAg dengan perbandingan nilai ALT sebelum terapi: 64%

(vs. 14% sebelum terapi) pada pasien dengan ALT dengan 5x BAN, 26% (vs. 5% sebelum terapi) pada pasien dengan ALT 2-5x BAN, dan hanya 5% (vs. 2% sebelum terapi) pada pasien dengan ALT < 2x BAN (PPHI, 2006).

Pemberian 3TC pada pasien CHB dengan dosis 100 mg per hari selama 52 minggu terbukti secara signifikan efektif dibandingkan dengan kelompok kontrol (tidak di 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 saat ini, menyarankan untuk menambah ADV atau TDF selama pengobatan 3TC untuk mencegah resistensi 3TC. Namun, efikasinya tergantung pada jumlah DNA HBV pada saat modifikasi pengobatan. Pada pasien resistensi 3TC dengan DNA HBV > 10<sup>6</sup>-10<sup>8</sup> kopi/mL kemungkinan jumlah DNA HBV tidak terdeteksi karena penambahan ADV dengan dosis rendah (Bommel *et al.*, 2010).

Sekitar 20% pasien yang diobati dengan 3TC mengalami resistensi 3TC setelah terapi satu tahun 70% sampai 80% mengalami resistensi setelah terapi lima tahun sejak dimulainya pengobatan. Adefovir, entekavir, dan tenofovir merupakan antivirus yang umum digunakan pada pasien dengan resistensi 3TC. Pada penelitian ini, dosis lamivudin dari 150 mg perhari mengalami resistensi satu tahun setelah terapi sebesar 12,5% pasien dibandingkan dengan 20-24% dengan dosis standar lamivudin. Resistensi juga tertunda selama 2 dan 3 tahun dengan dosis terapi lamivudin 150 mg kepada 22,5% dan 37,5% pasien yang jauh lebih sedikit

dibandingkan dengan dosis standar 3TC 100 mg. Hasil utama penelitian, bahwa pasien yang menerima dosis tinggi lamivudin memiliki laju resistensi yang rendah (60%) selama waktu lama terapi rata-rata 60 bulan. Penekanan replikasi lebih dalam dengan dosis 300 mg sekali sehari. Dosis tinggi 3TC awal terapi 300 mg selama dua minggu lalu diikuti dengan 100 mg setiap hari, dibandingkan dengan dosis standar memiliki tingkat resistensi lebih rendah (60% versus 76%) (Wani *et al.*, 2014).

Berdasarkan penelitian Yatsuji and Kumada (2010) di Jepang, setelah 6-9 bulan dipertengahan terapi banyak terjadi kasus resistensi 3TC, DNA HBV mulai proliferasi lagi, dan hepatitis kambuh. Tingkat resistensi 3TC sebesar 12% pada tahun pertama, 37% pada tahun ketiga, dan 61% pada tahun kelima. Data penelitian menunjukkan bahwa resistensi 3TC yang berupa mutasi YMDD angka kejadiannya meningkat sesuai dengan lama pengobatan. Angka kejadian resistensi 3TC dilaporkan sekitar 14-32% setiap tahunnya dan suatu laporan menyatakan bahwa setelah pemakaian 4 tahun 3TC, bahkan telah terjadi hampir 100% resistensi (Setiawan, 2014).

g. 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 3TC (Lok and McMahon, 2007).

Dosis yang dianjurkan untuk penggunaan adefovir adalah 10 mg per hari selama 48 minggu. Efek samping penggunaan adefovir jika



digunakan dengan dosis tinggi (30 mg/hari) adalah gagal ginjal (PPHI, 2006).

Dosis yang direkomendasikan untuk dewasa dengan fungsi ginjal normal (ClCr > 50 ml/min) adalah 10 mg oral per hari. Interval dosis dapat ditingkatkan pada pasien dengan gagal ginjal. Untuk pasien CHB dengan HBeAg positif, pengobatan dapat dihentikan jika telah serokonversi HBeAg dan telah menyelesaikan tambahan 6 bulan konsolidasi pengobatan. Pengobatan dapat dilanjutkan pada pasien yang belum mencapai serokonversi HBeAg tetapi jumlah DNA HBV tetap disupresi. Untuk pasien CHB dengan HBeAg negatif, terapi perlu dilanjutkan (di luar 1 tahun) untuk mempertahankan respon. Pemantauan SCr setiap 3 bulan diperlukan untuk pasien dengan kondisi medis yang mempengaruhi insufisiensi ginjal dan pada semua pasien yang diterapi adefovir selama lebih dari 1 tahun (Lok and McMahon, 2007).

Berbeda dengan 3TC, tidak ada resistensi adefovir setelah pengobatan 1 tahun. Data pengamatan resistensi terbaru sejak 4-5 tahun terapi adefovir menunjukkan munculnya resistensi adefovir pada 3% pasien pada tahun ke-2, 11% pada tahun ke-3, 18% pada tahun ke-4, dan 29% pada tahun ke-5. Pasien dengan peningkatan jumlah DNA HBV setelah 48 minggu terapi berisiko tinggi berkembang menjadi resisten.

#### h. Kombinasi Lamivudin dan IFN- $\alpha$

NA yang dikombinasikan dengan IFN- $\alpha$  memiliki respon virologi dan serologi similiar pada terapi minggu ke 24 dan 48. Selain itu, dibandingkan dengan monoterapi IFN- $\alpha$ , kombinasi IFN- $\alpha$  dengan NA menunjukkan penekanan virologi dipertahankan lebih baik setelah dihentikan

pengobatan. Satu meta analisis menunjukkan pada minggu ke-24, IFN- $\alpha$  dan ADV mengakibatkan penekanan virologi yang lebih baik, sedangkan terapi kombinasi 3TC mungkin sama atau kurang efektif dibandingkan monoterapi IFN- $\alpha$ . Kombinasi IFN- $\alpha$  dan ETV menghasilkan respon virologi yang lebih baik dibandingkan dengan kombinasi yang lain (Zhou *et al.*, 2016).

Kombinasi terapi IFN- $\alpha$ +3TC dapat mensupresi virus lebih kuat dan respon lebih lama setelah obat dihentikan dibandingkan dengan monoterapi 3TC, tetapi tidak ada perbedaan lamanya respon virus jika dibandingkan dengan monoterapi IFN- $\alpha$  (Lok and McMahon, 2007). Penelitian ini membandingkan efikasi *pegIFN- $\alpha$ 2a*, 3TC, dan kombinasi *pegIFN- $\alpha$ 2a*+3TC. Monoterapi *pegIFN- $\alpha$ 2a* atau dikombinasi dengan 3TC mengakibatkan lamanya tingkat supresi terhadap HBeAg, HbsAg, virologi, dan respon biokimia antara pasien CHB dengan HBeAg positif dibandingkan monoterapi 3TC. Tingkat serokonversi HBeAg secara signifikan lebih tinggi setelah 24 minggu terapi *pegIFN- $\alpha$ 2a* atau kombinasi (Lau *et al.*, 2005).

i. Kombinasi Lamivudin dan Adefovir

Satu percobaan yang melibatkan 115 pasien secara acak menerima 3TC+adefovir dan monoterapi 3TC. Pada minggu ke-52 tidak ada perbedaan dalam supresi DNA HBV, nilai normal ALT atau hilangnya HBeAg. Pada minggu ke-104 terdapat perbandingan pada kelompok kombinasi dan monoterapi 3TC, yaitu serum DNA HBV yang tidak terdeteksi 14% vs 26%, nilai normal ALT 41% vs 47%, dan serokonversi HBeAg 20% vs 13%. Pada penelitian, kombinasi 3TC dan adefovir pada

pasien dengan resistensi 3TC memperkirakan tingkat kumulatif resistensi adefovir menjadi 15% pada minggu ke 192 (Lok and McMahon, 2007).

Kombinasi 3TC+ ADV menyebabkan supresi virus yang efektif dan mengurangi risiko resistensi genotip. Kombinasi 3TC+ ADV menemukan ada penurunan DNA HBV yang signifikan pasca terapi 96 minggu. Tidak ada perbedaan respon virologi, normal ALT dan serokonversi HBeAg pada minggu ke-48. (Sheng *et al.*, 2011).

Terapi resistensi 3TC yaitu kombinasi 3TC/adefovir dengan dosis adefovir 10 mg per hari dan lamivudin 100 mg per hari. Hasil di rumah sakit menemukan 56% menjadi DNA HBV negatif pada 6 bulan, 69% pada 12 bulan, dan 99% pada 24 bulan (Yatsuji and Kumada, 2010).