

## **BAB 2**

### **TINJAUAN PUSTAKA**

#### **2.1 Tinjauan Tentang Penyakit Hepatitis C**

##### **2.1.1 Definisi**

Penyakit hepatitis C adalah penyakit yang disebabkan virus hepatitis C. Virus hepatitis C merupakan salah satu virus RNA dari keluarga Flaviviridae (Toni, 2011). Virus hepatitis C dapat menyerang hati dan menyebabkan peradangan (Dhawan, 2016). Selanjutnya, Hepatitis C dapat berkembang menjadi kanker, gagal hati atau sirosis ireversibel. Virus hepatitis adalah virus yang paling berbahaya dibandingkan dengan virus hepatitis lainnya, sekitar 80% penderita hepatitis C menahun dapat berkelanjutan menjadi hepatitis kronik kemudian menjadi sirosis hati, kanker hati, dan kematian (Toni, 2011). Organisasi kesehatan dunia (WHO) memperkirakan sekitar 3% dari populasi dunia telah terinfeksi VHC dan membawa lebih dari 170 juta penderita hepatitis C kronis (Dhawan, 2016).

##### **2.1.2 Epidemiologi**

Hepatitis C merupakan penyakit yang memiliki dampak global yang signifikan. Menurut Organisasi Kesehatan Dunia atau WHO terdapat 130 hingga 150.000.000 orang mengalami infeksi kronis virus hepatitis C (VHC) yang mena berjumlah 2-2,5% dari total populasi dunia (Mauss, 2016).

Virus hepatitis C paling sering ditularkan melalui parenteral yaitu pajanan dengan darah produknya. Oleh karena itu, prevalensi hepatitis C dipengaruhi oleh

penggunaan jarum suntik secara bersamaan di kalangan pencandu obat terlarang. Penularan juga dapat terjadi melalui infeksi seksual dan maternal-neonatal. Menurut organisasi kesehatan dunia (WHO), sekitar 130-170 juta penduduk dunia terinfeksi virus hepatitis C. Eropa, Amerika, Afrika, Asia Tenggara, memiliki prevalensi hepatitis berkisar antara 0,5% hingga 2,4%. Di Indonesia, prevalensi anti-VHC donor darah di beberapa tempat menunjukkan angka antara 0,05% hingga 3,37% (Kemenkes RI, 2012).

Pemakaian narkoba menggunakan suntikan, tato, dan prosedur medis seperti dialisis dan transfusi darah memiliki kontribusi terhadap penyebaran luas hepatitis C. Hal ini menjadi masalah kesehatan utama yang diakui oleh seluruh dunia. Distribusi infeksi hepatitis C menunjukkan variasi geografis yang cukup besar (WGO, 2013).

### **2.1.3 Etiologi**

Penyakit hepatitis C disebabkan oleh virus hepatitis C (VHC) termasuk dalam famili Flaviviridae genus Hepacivirus (Kemenkes RI, 2012). Virus hepatitis C dibedakan menjadi enam genotipe utama, yaitu genotipe 1 sampai 6, dan terdapat variasi dalam urutan nukleotida. Genotipe diklasifikasikan lebih lanjut ke dalam sub tipe a, b, c, dan lain-lain. Genotipe yang paling banyak didistribusikan adalah 1 dan 2, dengan genotipe 1 yang paling umum. Berikut merupakan tabel pendistribusian genotipe di dunia (Dipiro, 2008):

**Tabel 2.1 Pendistribusian Genotipe di Dunia**

Genotipe	Wilayah
1	Di seluruh dunia, khususnya Amerika Serikat, Eropa Utara
2	Di seluruh dunia, khususnya Eropa Utara, Jepang
3	India
4	Timur Tengah, Afrika
5	Afrika Selatan
6	Hongkong, Asia Selatan

Sumber: Dipiro, 2008

Genotipe yang menginfeksi mempengaruhi respon terhadap terapi yang diberikan. Genotipe 2 dan 3 menanggapi terapi dua kali lebih rendah dibandingkan dengan genotipe 1. Genotipe 4, 5, dan 6 tidak dipahami dengan baik, tetapi diharapkan dapat merespon dengan tingkat yang sama seperti genotipe 1 (Dipiro, 2008).

Genotipe yang terdapat pada suatu daerah dapat tergantung pada proses transmisi virus, contohnya seperti di Skotlandia yang cenderung terinfeksi genotipe 3 karena transmisi virus hepatitis C melalui intravena (Dhawan, 2016). Paparan virus hepatitis C melalui parenteral merupakan cara yang efisien untuk bertransmisi. Mayoritas pasien yang terkena infeksi virus hepatitis C di Eropa dan Amerika Serikat diperoleh melalui penggunaan obat intravena atau transfusi darah (Mauss, 2016). Sebelum tahun 1992, banyak orang tertular VHC melalui darah atau produk transfusi darah. Pada tahun 1992, tersedia tes darah yang dapat mengidentifikasi antibodi VHC, maka semenjak inilah risiko infeksi virus hepatitis

C berkurang menjadi kurang dari 1 kesempatan per 2 juta unit transfusi darah (Franciscus, 2016).

Tenaga kesehatan juga berisiko terkena infeksi VHC karena kecelakaan jarum suntik dan situasi yang tak terhindarkan yang mengakibatkan adanya kontak langsung dengan darah orang yang terinfeksi VHC. Penularan perinatal dari ibu dengan VHC kepada bayi sebelum atau selama kelahiran terjadi sekitar 6% dari kelahiran. Penularan tergantung pada kadar VHC yang terdapat dalam darah ibu, ibu dengan koinfeksi HBV atau HIV lebih memungkinkan untuk mengirimkan VHC kepada banyinya. Beberapa penelitian juga menunjukkan bahwa VHC terdapat dalam ASI (Franciscus, 2016). Rute transmisi lain untuk penularan VHC termasuk penggunaan narkoba intranasal dan cara transmisi lain yang ditularkan melalui darah, seperti akuisisi oleh tenaga kesehatan, prosedur kosmetik (seperti tato dan tindik badan), dan prosedur sunat (WHO, 2014). Rute transmisi hingga 10% dari individu yang terinfeksi VHC tidak dapat diidentifikasi. VHC tidak menular melalui kontak biasa seperti bersin, batuk, memeluk, atau berbagi peralatan makan dan minum (Franciscus, 2016).

#### **2.1.4 Patofisiologi**

Virus hepatitis C dapat masuk ke sel hati melalui sirkulasi darah (Irshad, 2013). Sasaran alami dari virus hepatitis C adalah hepatosit dan limfosit B. Pada orang yang terinfeksi hepatitis C dapat disertai dengan peradangan hati dan fibrosis (Dhawan, 2016). Virus hepatitis C mengalami replikasi yang secara bersamaan dapat menyebabkan nekrosis sel melalui beberapa mekanisme termasuk sitolisis imun. Protein/peptida yang dikodekan oleh daerah sub genom dari genom VHC dan quasispecies mempengaruhi mekanisme sitolisis imun

(Irshad, 2013). Quasispecies merupakan sejumlah besar virus mutan yang dapat menimbulkan tantangan besar untuk mengontrol kekebalan tubuh yang dimediasi oleh VHC dan dapat menjadi salah satu faktor penyebab sulitnya pengembangan vaksin hepatitis C (Dhawan, 2016). Mutasi VHC genom terdeteksi dalam waktu 1 tahun dari infeksi (Dipiro, 2008).

Respon imun (bawaan dan adaptif) merupakan sistem pertahanan tubuh yang pertama terhadap replikasi virus, namun VHC memiliki mekanisme yang kompleks untuk menghindari respon imun ini. Interaksi antara VHC dan respon imun inanganya dalam minggu pertama setelah pemaparan secara substansial mempengaruhi evolusi berikutnya dan prognosis infeksi (Caruntu, 2006). Selama fase awal infeksi, *natural killer* sel diaktifkan sebanding dengan kenaikan tingkat RNA VHC yang cepat (Dipiro, 2008). Satu sampai dua minggu setelah terpapar, RNA VHC dapat terdeteksi di dalam serum. Penelitian imunologi menunjukkan bahwa penundaan respon imun adaptif seluler berkisar 1 – 2 bulan dan respon imun humoral berkisar 2 – 3 bulan. Pengamatan ini menyebabkan adanya hipotesis bahwa VHC berhasil melampui respon imun adaptif dan juga didukung oleh jaranganya gejala yang ditunjukkan saat terkena infeksi virus hepatitis C (Caruntu, 2006).

Setelah minggu pertama paparan, awal dari puncak replikasi virus hepatitis C adalah pada periode 4-6 minggu terjadinya infeksi, yang mana RNA VHC mengalami peningkatan ataupun tetap pada kadar yang stabil tanpa disertai dengan induksi inflamasi hati. Pada 2-8 minggu setelah paparan, dapat terjadi kenaikan serum aminotransferase dan pada 8–12 minggu setelah paparan, serum aminotransferase dapat mencapai nilai maksimum, dan tingkat RNA VHC berkurang. Kehadiran antibodi anti VHC merupakan suatu variabel yang dapat

terdeteksi saat serum aminotransferase mencapai nilai puncak (Caruntu, 2006). Namun, tingkat antibodi anti VHC dapat hilang atau bersih pada 10-20 tahun setelah penyembuhan, situasi ini ditemukan pada 7 – 40% pasien. Pada saat ini telah terjadi perdebatan apakah VHC benar-benar hilang atau tidak (Reherman, 2005).

### 2.1.5 Diagnosis

Diagnosis infeksi VHC akut dan kronis berdasarkan deteksi dari RNA VHC menggunakan metode sensitif molekuler (batas bawah dari deteksi adalah  $\leq 15$  *international unit* [IU]/ml). Antibodi anti-VHC dapat dideteksi menggunakan *Enzyme Immuno Assay* (EIA) pada kebanyakan pasien dengan infeksi VHC, tetapi hasil EIA dapat negatif pada pasien hepatitis C akut dan pada pasien yang mengalami immunosupresi. Diikuti dengan perkembangan secara spontan atau diinduksi dengan pengobatan, antibodi anti VHC bertahan dengan menurunnya RNA VHC dan akhirnya menghilang di beberapa individu. Diagnosis hepatitis C kronis didasarkan pada hasil deteksi dari antibodi anti VHC dan VHC RNA. Pada kasus fase awal infeksi VHC, virus secara spontan sangat jarang ditemukan dalam kurun waktu 4 sampai 6 bulan pertama infeksi, diagnosis hepatitis C kronis dapat dilakukan setelah jangka waktu tersebut (EASL, 2016).

Tes VHC RNA lainnya yang dapat dilakukan untuk diagnosis hepatitis C adalah tes yang sensitif seperti *Polymerase Chain Reaction* (PCR) atau *Transcription Mediated Amplification* (TMA). Jika didapatkan VHC RNA di dalam serum, maka menandakan infeksi aktif. Tes ini dapat membantu pasien yang dengan tes EIA menghasilkan anti VHC yang tidak dapat dipercaya, misalnya pada pasien immunosupresi yang menghasilkan anti VHC negatif karena tidak

memproduksi antibodi dalam jumlah yang cukup. Pasien dengan hepatitis C akut, tes anti VHC menghasilkan hasil negatif karena antibodi akan muncul setelah satu bulan fase akut (Toni, 2011).

Tes VHC RNA dibagi dua, yaitu kuantitatif dan kualitatif. Tes kualitatif dilakukan menggunakan PCR, yang mana pada tes ini dapat mendeteksi VHC RNA untuk konfirmasi viremia dan untuk menilai respon terapi. Tes kuantitatif dibagi lagi menjadi dua, yaitu metode dengan teknik *Branched Chain* DNA dan teknik *Reverse Transcription* PCR. Tes kuantitatif dilakukan untuk menilai derajat perkembangan penyakit dan derajat viremia (Toni, 2011). Sesuai dengan rekomendasi konsensus penatalaksanaan VHC Indonesia tahun 2003:

1. Pemeriksaan genotipe dilakukan untuk menentukan lamanya terapi.
2. Pemeriksaan VHC RNA diperlukan sebelum terapi dan 6 bulan paska terapi.
3. Pemeriksaan VHC RNA 12 minggu sejak awal terapi dilakukan pada pasien dengan genotipe 1 dengan pegylated interferon untuk penilaian apakah terapi dilanjutkan atau dihentikan.

Menurut rekomendasi Konsensus Nasional Penatalaksanaan Hepatitis C di Inonesia (PPHI, 2017):

1. Anamnesis dan pemeriksaan fisis penting untuk diagnosis hepatitis C sekaligus untuk menyingkirkan diagnosis banding.
2. Pasien dengan gejala yang sesuai ALT > 10 kali nilai batas normal, tanpa adanya riwayat penyakit hati kronis atau penyebab lain hepatitis akut, dan/atau sumber penularan dapat diidentifikasi maka dapat dicurigai hepatitis C akut.

3. Diagnosis hepatitis C kronik dapat ditegakkan apabila anti VHC dan RNA VHC tetap terdeteksi > 6 bulan sejak terinfeksi dengan atau tanpa gejala-gejala penyakit hati kronik.
4. Papan infeksi hepatitis C kronik didapatkan bukti anti VHC dan RNA VHC positif disertai dengan tanda hepatitis C kronik.
5. Apabila terdapat keterbatasan akses pemeriksaan laboratorium dapat dipertimbangkan pemeriksaan anti VHC menggunakan uji diagnostik cepat/*rapid diagnostic test* (RDT).

Biopsi hati dapat dilakukan sebelum pengobatan dengan anti virus dan merupakan pemeriksaan paling akurat untuk mengetahui perkembangan penyakit hati. Biopsi hati pada umumnya dilakukan untuk pasien dengan hepatitis C kronis dengan transaminase abnormal yang direncanakan untuk melakukan terapi (Toni, 2011). Fungsi lain dari dilakukannya biopsi ini adalah untuk mengukur tingkat keparahan inflamasi dan jumlah jaringan parut. Diagnosis penunjang lainnya dapat dilakukan menggunakan alat fibroscan merupakan alat yang digunakan untuk melakukan evaluasi kesehatan hati. Fibroscan didasarkan pada teknologi menggunakan mesin yang mengirimkan gelombang getaran ke hati untuk mendeteksi dan menganalisis fibrosis hati (Franciscus, 2016).

## **2.1.6 Manajemen Terapi**

### **2.1.6.1 Tujuan Terapi**

Tujuan terapi infeksi VHC adalah untuk mengurangi komplikasi yang berhubungan dengan virus. Tujuan ini dicapai dengan memberantas virus sehingga tercapai *Sustained Viral Response* (SVR). Pasien yang mencapai SVR kemungkinan reaktivasi virus dapat diabaikan. Selain itu, perbaikan nekroinflamasi



hati, fibrosis, dan risiko karsinoma sel hepar telah terbukti pada pasien yang telah mencapai SVR. Pasien yang mengalami infeksi VHC akut dapat sembuh tanpa terapi anti virus, antara 15% sampai 50% dari pasien dilaporkan sembuh spontan. Berikut merupakan tabel definisi respon terapi (WGO, 2003):

**Tabel 2.2 Definisi Respon Terapi**

<b>Istilah</b>	<b>Deskripsi</b>	<b>Level RNA VHC</b>	<b>Waktu</b>
LVL	<i>Low viral load</i> (Kadar virus rendah)	< 400.000 IU/mL	
HVL	<i>High viral load</i> (Kadar virus tinggi)	> 400.000 IU/mL	
RVR	<i>Rapid viral load</i> (Kadar virus cepat)	Tidak terdeteksi	Setelah 4 minggu terapi
Ervr	<i>Extended rapid viral response</i> (Respon virus cepat diperpanjang)	Tidak terdeteksi; digunakan saat terapi dengan telaprevir	Pada minggu ke-4 dan minggu ke-12
EVR	<i>Early viral response</i> (Respon virus awal)	Tidak terdeteksi (<50 IU/mL)	Setelah 12 minggu terapi

NR	<i>Null response</i> (Respon batal)	Kurang dari 2 log <sub>10</sub> menurun (IU/mL) dari level batas dasar	Setelah 12 minggu terapi
LVR	<i>Late viral response</i> (Respon virus lambat)	Menurun lebih dari 2log <sub>10</sub>	Terdeteksi setelah 12 minggu terapi
DVR	<i>Delayed viral response</i> (Respon virus ditunda)	Menurun lebih dari 2log <sub>10</sub>	Tidak terdeteksi sampai 24 minggu terapi
EOTR, ETR, atau ETVR	<i>End of treatment (viral) response</i> (Respon virus akhir)	Tidak terdeteksi	Pada akhir terapi
SVR	<i>Sustained viral response</i> (Respon virus berkelanjutan)	Tidak terdeteksi	24 minggu setelah akhir dari terapi atau pada akhir terapi
Relapse	<i>Relapse</i> (Kekambuhan)	Muncul kembali	Setelah akhir dari terapi
PR	<i>Partial response atau partial nonresponse</i> (Respon parsial)	Lebih dari 2 log <sub>10</sub> menurun (IU/mL) dari	Pada 12 minggu terapi; terdeteksi pada minggu ke 24

	atau nonrespon parsial)	level batas dasar	
BT	<i>Breakthrough</i> (Muncul kembali)	Muncul kembali	Pada setiap saat selama pengobatan setelah respon viral

Titik akhir dari terapi adalah SVR, didefinisikan dengan RNA VHC yang tidak terdeteksi di dalam darah dalam 12 minggu (SVR12) atau 24 minggu (SVR24) setelah akhir dari terapi, dideteksi dengan metode sensitif molekuler dengan batas bawah  $\leq 15$  IU/ml. SVR12 dan SVR 24 keduanya telah disetujui sebagai titik akhir terapi oleh peraturan di Eropa dan Amerika Serikat, dengan konkordansi >99%. Penelitian yang lebih lanjut menunjukkan bahwa SVR sesuai dengan tingkat kesembuhan yang dialami lebih dari 99% kasus. Inti antigen VHC yang tidak terdeteksi pada 12 atau 24 minggu setelah akhir terapi dapat digunakan sebagai alternatif untuk pengujian RNA VHC untuk menilai SVR12 atau SVR24, masing-masing, pada pasien yang terdeteksi antigen inti sebelumnya (EASL, 2016).

#### 2.1.6.2 Terapi Farmakologi

Terapi hepatitis C berkembang sejak interferon alfa pertama kali disetujui untuk digunakan pada pasien hepatitis C. Interferon alfa diberikan selama 24 sampai 48 minggu sebagai kombinasi Pegylated interferon alfa dan Ribavirin. Pegylated alfa interferon merupakan bentuk modifikasi dari penambahan molekul

kimia berupa polietilen glikol yang dapat diberikan satu kali per minggu karena memiliki kadar yang konstan di dalam darah (Toni, 2011). Penambahan bagian pegylated untuk IFN meningkatkan profil farmakokinetik obat untuk mengurangi frekuensi injeksi dari tiga kali seminggu dan dua kali lipat dapat meningkatkan SVR. Terdapat dua PEG-IFN yaitu PEG-IFN Alfa 2a (Pegasys) dan PEG-IFN Alfa 2b (PEG-Intron). Pada sebuah penelitian perbandingan menemukan bahwa PEG-IFN Alfa 2b memiliki penurunan lebih besar dalam RNA VHC selama 4 minggu pertama monoterapi dari PEG-IFN Alfa 2a (Dipiro, 2008). Mekanisme kerja dari PEG-IFN Alfa 2a dan 2b adalah sebagai antivirus, antiproliferatif, dan mengatur aktivitas kekebalan tubuh. Interferon berinteraksi dengan sel-sel melalui reseptor permukaan sel yang memiliki afinitas tinggi. Setelah diaktivasi, beberapa efek dapat dideteksi termasuk induksi transkripsi gen, menghambat pertumbuhan sel, mengubah diferensiasi seluler, mengganggu ekspresi onkogen, mengubah permukaan sel ekspresi antigen, meningkatkan aktivitas fagosit dari makrofag, dan menambah sitotoksitas limfosit untuk sel target (Lacy, 2009).

Ribavirin merupakan obat yang memiliki efek minimal pada hepatitis C, tetapi penambahan ribavirin dengan interferon dapat menambah respon 2 sampai 3 kali lipat. Terapi kombinasi ini disarankan untuk pasien hepatitis C (Toni, 2011). Ketika ditambahkan IFN, Ribavirin secara signifikan meningkatkan SVR, terutama pada pasien dengan genotipe 2 dan 3. Ribavirin tidak efektif jika digunakan sebagai monoterapi dan tidak boleh digunakan sebagai monoterapi. SVR pada pasien dengan kombinasi PEG-IFN dan Ribavirin adalah > 40% pada pasien genotipe 1 dan sekitar 80% pada pasien genotipe 2 dan 3 (Dipiro, 2008). Mekanisme kerja dari ribavirin adalah menghambat replikasi RNA dan DNA virus

serta menghambat inisiasi dan elongasi fragmen RNA yang dapat mengakibatkan penghambatan sintesis protein virus (Lacy, 2009).

Kriteria yang harus terpenuhi sebelum pemberian terapi interferon adalah sebagai berikut (Toni, 2011):

1. Anti VHC positif dengan informasi stadium dan aktivitas penyakit, VHC RNA positif, genotipe virus, dan biopsi.
2. Kadar SGOT/SGPT berfluktuasi normal.
3. Tidak terdapat dekompensasi hati.
4. Pemeriksaan laboratorium: granulosit  $> 3000/\text{cmm}$ , Hb  $> 12 \text{ g/dl}$ , trombosit  $> 50000/\text{cmm}$ , bilirubin total  $< 2 \text{ mg/dl}$ , *prothrombin time*  $< 3$  menit.

Menurut konsensus Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia-PPHI tahun 2003 dinyatakan bahwa (Toni, 2011):

1. Terapi antivirus diberikan bila ALT lebih dari 2 kali nilai normal (nilai normal ALT: 5-35 U/L).
2. Terapi hepatitis C adalah kombinasi Interferon dan Ribavirin.
3. Ribavirin diberikan setiap hari, dosis tergantung pada berat badan pasien selama pemberian interferon, yaitu:
  - a.  $< 55 \text{ kg}$  diberikan 800 mg/hari.
  - b.  $56 - 75 \text{ kg}$  diberikan 1000 mg/hari.
  - c.  $> 75 \text{ kg}$  diberikan 1200 mg/hari.
4. Dosis interferon konvensional adalah 5 MU 3 kali dalam satu minggu, tergantung pada kondisi pasien.
5. Pegylated Interferon Alfa 2a 180  $\mu\text{g}$  satu kali dalam satu minggu sekali selama 12 bulan untuk genotipe 1 dan 4, dan 6 bulan untuk genotipe

2 dan 3. Pegylated Interferon Alfa 2b diberikan dengan dosis 1,5 µg/kg BB setiap pemberian selama 12 bulan atau 6 bulan tergantung genotipe.

6. Dosis ribavirin sedapat mungkin dipertahankan. Apabila terjadi efek samping anemia, dapat diberikan eritropoetin.

Menurut Konsensus Nasional Penatalaksanaan Hepatitis C di Indonesia dinyatakan bahwa (PPHI, 2017):

1. Pemberian terapi antivirus diindikasikan pada seluruh pasien naif dan gagal terapi dengan penyakit hati kompensata dan dekompensata.
2. Pemberian terapi antivirus pada pasien dengan sirosis hati kompensata ditujukan untuk mengurangi risiko komplikasi terjadinya sirosis hati dekompensata dan HCC.
3. Terapi diprioritaskan untuk pasien fibrosis berat (METAVIR score F3-F4), koinfeksi HIV maupun VHB, kandidat transplantasi hati, dan rekurensi VHC pasca transplantasi.
4. Strategi *dual therapy* dengan PEG-IFN dan RBV.
5. Terapi VHC menggunakan kombinasi regimen DAA baik dengan atau tanpa PEG-IFN dan RBV, dapat mencapai SVR 12 hingga lebih dari 90% pada seluruh genotipe.

Penelitian meta analisis baru-baru ini menegaskan bahwa menunda terapi setelah menegakkan diagnosis mempengaruhi SVR pasien. Beberapa peneliti menyarankan bahwa induksi awal dengan dosis tinggi interferon mengarah ke tingkat respon yang lebih tinggi yaitu (90-100%) dibandingkan dengan regimen terapi yang menggunakan interferon 3 kali seminggu. Regimen yang digunakan

adalah interferon standar alfa 2b 5 MU sekali sehari selama 4 minggu diikuti dengan dosis 5 MU 3 kali/minggu selama 20 minggu. Peneliti di Jepang mengusulkan pengobatan singkat (4 minggu) dengan Interferon alfa i.m. 6 Mu perhari, mulai dari fase awal infeksi VHC akut. Regimen ini menghasilkan SVR tingkat tinggi yaitu 87%. Terdapat sejumlah penelitian terbaru yang menunjukkan bahwa monoterapi dengan Pegylated Interferon (1,5 mg/kg) selama 24 minggu memiliki khasiat yang sama seperti terapi dengan Interferon standar, menghasilkan SVR hingga 95% (Caruntu, 2006).

Terdapat rekomendasi dosis terapi PEG-IFN dan ribavirin untuk pasien hepatitis C yang mengalami abnormalitas berdasarkan parameter hematologi sebagai berikut (WHO, 2014):

**Tabel 2.3 Modifikasi Dosis PEG-IFN dan RBV**

<b>Parameter hematologi</b>	<b>Pengurangan dosis</b>	<b>Tidak dilanjutkan</b>
Neutrofil	<p>Pada nilai &lt; 0,75 sel x 10<sup>9</sup>/L dikurangi menjadi 135 µg PEG-IFN α2a.</p> <p>Pada nilai &lt; 0,75 sel x 10<sup>9</sup>/L PEG-IFN α2b harus dikurangi secara bertahap 0,5 µg/kg/minggu dan jika diperlukan dapat diberikan dosis sebesar 0,5 µg/kg/minggu.</p>	<p>Pada nilai &lt; 0,5 sel x 10<sup>9</sup>/L PEG-IFN α2a harus ditunda sampai neutrofil mencapai &gt; 1,0 sel x 10<sup>9</sup>/L.</p> <p>Dipulihkan dengan dosis 90 µg dan di pantau.</p>

		Pada nilai < 0,5 sel $10^9/L$ PEG-IFN $\alpha 2b$ harus dihentikan secara permanen.
Platelet	250–50 sel $\times 10^9/L$ dikurangi dosis IFN menjadi 90 $\mu g$ atau dikurangi PEG-IFN $\alpha 2b$ dikurangi secara bertahap 0,5 $\mu g/kg/minggu$ dan jika diperlukan dapat diberikan dosis sebesar 0,5 $\mu g/kg/minggu$ .	< 25 sel $\times 10^9/L$ hentikan PEG-IFN $\alpha 2a$ dan PEG-IFN $\alpha 2b$ .
Hemoglobin	Ketika Hb < 10 g/dL dikurangi RBV menjadi 600 mg/hari bila diberikan bersamaan dengan PEG-IFN $\alpha 2a$ .  Ketika Hb < 10 g/dL dosis permulaan RBV harus dikurangi secara bertahap mulai dari 200 mg bila diberi dengan PEG-IFN $\alpha 2b$ (kecuali dosis awal 1400 mg maka dapat kurangi menjadi 1000 mg).	Hentikan PEG-IFN secara permanen jika Hb < 8,5 g/dL.

Sumber: WHO, 2014

Durasi terapi yang optimal juga dapat meningkatkan kualitas hidup pasien hepatitis C. Beberapa pasien dengan VHC genotipe 1 mungkin memerlukan terapi lebih lama untuk meningkatkan respon virus sedangkan pasien dengan VHC



genotipe 2 dan 3 dapat diterapi untuk waktu yang lebih singkat untuk mengurangi biaya dan efek samping. Terdapat banyak penelitian yang sedang menyelidiki pengurangan durasi terapi untuk VHC genotipe 2 dan 3 menjadi 16, 14, dan 12 minggu. Hasil yang pertama kali dilaporkan sangat menjanjikan, tetapi tetap harus dipertimbangkan faktor individu pasien ketika diterapi kurang dari 24 minggu (Manns, 2006).

Terapi selain interferon dan ribavirin untuk hepatitis C adalah telaprevir, boceprevir, dan sofosbuvir. Terapi dengan telaprevir atau boceprevir dalam kombinasi dengan PEG-IFN dan Ribavirin, disarankan untuk VHC genotipe 1 daripada terapi dengan tunggal PRG-IFN dan ribavirin tunggal. Durasi terapi telaprevir/PEG-IFN/RBV sekitar 24-48 minggu tergantung pada respon terapi. Durasi terapi boceprevir/PEG-IFN/RBV sekitar 28-48 minggu tergantung pada respon terapi. Sofosbuvir diberikan dengan ribavirin dalam kombinasi dengan atau tanpa PEG-IFN, dianjurkan untuk VHC genotipe 1, 2, 3, dan 4. Durasi terapi sofosbuvir/RBV/PEG-IFN yang diberikan untuk VHC genotipe 1 dan 4 adalah selama 12 minggu. Apabila pasien genotipe 1 memiliki intoleransi terhadap IFN, maka dapat diberikan sofosbuvir/RBV selama 24 minggu sedangkan VHC genotipe 2 diberikan terapi sofosbuvir/RBV selama 12 minggu dan VHC genotipe 3 diberikan terapi sofosbuvir/RBV selama 24 minggu atau 12 minggu untuk PEG-IFN/RBV/sofosbuvir (WHO, 2014).

#### **2.1.6.2.1 PEG-Interferon**

Pegylated-Interferon pertama kali disetujui oleh FDA pada tahun 2001. Pegilasi mengacu pada penambahan molekul polietilen glikol (PEG) ke molekul interferon secara silang, yang mana dapat menunda pengeluarannya di ginjal

(Chou, 2007). Perkembangan PEG-IFN merupakan tindakan lebih lanjut yang dilakukan untuk pengobatan hepatitis C kronis. Terdapat dua PEG-IFN yaitu alfa-2a (Pegasys) dan PEG-IFN alfa-2b (Peg-Intron). Pegilasi yang dilakukan ini memungkinkan untuk dilakukan pemberian secara mingguan karena profil farmakokinetik yang ditingkatkan (Manns, 2006). Berikut merupakan tabel perbandingan antara PEG-IFN Alfa 2a dan PEG-IFN Alfa 2b (Dipiro, 2008):

**Tabel 2.4 Perbandingan PEG-IFN Alfa-2a dengan PEG-IFN Alfa-2b**

	Pegasys	PEG-Intron
Interferon	Alfa-2a	Alfa-2b
Indikasi	VHB, VHC	VHC
Bagian PEG (berat)	Bercabang (40 kDa)	Linier (12 kDa)
Distribusi	8 -12 L; konsentrasi tertinggi di liver, ginjal, limfa	Tergantung berat badan; 1 L/kg; distribusi melalui badan
Metabolisme	Liver	Liver
Ekskresi	Ginjal	Ginjal
Dosis	Pasti: 180 mcg/minggu subkutan	Tergantung berat badan: 1,5 mcg/kg/minggu subkutan

Sumber: Dipiro, 2008

Dua bentuk PEG-IFN, PEG-IFN Alfa 2a (40 KD) dan PEG-IFN Alfa 2b (12KD) telah tersedia secara komersial. Perbedaan dari PEG-IFN Alfa 2a dan PEG-IFN Alfa 2b terdapat pada profil farmakokinetik, kinetik virus, dan profil toleransi. Evaluasi perbedaan dalam hal keberhasilan terapi antara dua senyawa tersebut sulit dilakukan karena kurangnya perbandingan langsung di uji klinik (Witthoeft, 2010). Terdapat suatu penelitian yang diambil secara acak dalam jumlah sampel yang besar dengan membandingkan PEG-IFN Alfa 2a dan PEG-IFN Alfa 2b dikombinasikan dengan ribavirin (RBV). Penelitian ini menghasilkan bahwa kedua PEG-IFN ini menghasilkan SVR yang sama yaitu sebesar 40% pada pasien hepatitis C dengan VHC genotipe 1 (Craxi, 2009). Dosis RBV dapat menjadi faktor pengganggu dalam uji komparatif untuk menilai perbandingan hasil terapi dua PEG-IFN. Salah satu solusi untuk mengurangi bias yang terjadi, maka dilakukan pemberian dosis RBV berdasar berat badan pada setiap pasien. Namun, jika dua PEG-IFN harus dibandingkan secara langsung maka dasar dan faktor pengobatan terkait harus diperhitungkan (Witthoeft, 2010).

### **2.1.7 Pemantauan Terapi**

#### **2.1.7.1 Penilaian Saat Terapi**

Beberapa tes yang dilakukan selama terapi untuk pemantauan (WGO, 2013):

1. Penilaian efek samping dan pemeriksaan klinis setiap kunjungan.
2. Kontrol uji laboratorium pada minggu ke-4 dan ke-12.
3. Menghitung darah lengkap setiap 4 minggu.

Kemudian:

1. Serum RNA VHC (kualitatif) untuk respon ditambah dengan kuantitatif pada minggu ke-4 dan ke-12.
2. Pengujian Hormon tiroid-*stimulating hormone* (TSH) pada 6 bulan (jika terdapat indikasi klinis). Contohnya pasien yang disertai dengan penyakit tiroid (penyakit grave).
3. Evaluasi psikiatrik (jika terdapat indikasi, misal: depresi).
4. *Rontgen* dada, mata, atau pemeriksaan audiogram (jika diindikasikan).
5. Penilaian jantung (jika diindikasikan).
6. Saran mengenai kebutuhan untuk kontrasepsi selama dan setidaknya 6 bulan setelah terapi.

Profil efek samping IFN dan PEG-IFN meliputi depresi, kelelahan, gejala seperti flu, neutropenia, trombositopenia, anemia, ketidakseimbangan tiroid, menurunkan jumlah sel CD4+ secara mutlak pada pasien HIV, alopecia, arthralgia, anoreksia, pneumonitis, dan gangguan oftalmologi termasuk retinopati, perdarahan retina, edema pupil, neuropati optik, dan obstruksi arteri atau vena retina. Ribavirin dapat menyebabkan anemia hemolitik dan teratogenik (WHO, 2014).

## **2.2 Tinjauan Tentang Efektivitas**

Efektivitas memiliki arti tercapainya sasaran atau tujuan yang telah ditentukan sebelumnya. Efektivitas dapat menunjukkan target telah tercapai sesuai dengan yang direncanakan (Budiman, 1995). Pada penelitian ini efektivitas dapat dilihat dari nilai RNA VHC dan tercapainya SVR12. SVR12 didefinisikan dengan RNA VHC yang tidak terdeteksi di dalam darah dalam 12 minggu (SVR12)

setelah akhir dari terapi, dideteksi dengan metode sensitif molekuler dengan batas bawah  $\leq 15$  IU/ml. Inti antigen VHC yang tidak terdeteksi pada 12 atau 24 minggu setelah akhir terapi dapat digunakan sebagai alternatif untuk pengujian RNA VHC untuk menilai SVR12 atau SVR24, masing-masing, pada pasien yang terdeteksi antigen inti sebelumnya (EASL, 2016).





