

# Diagnosis dan Manajemen Hepatitis B Kronis

JB Suharjo, B Cahyono

Bagian Ilmu Penyakit Dalam Rumah Sakit Charitas, Palembang

## PENDAHULUAN

Apabila seseorang terinfeksi virus hepatitis B akut maka tubuh akan memberikan tanggapan kekebalan (*immune response*). Ada 3 kemungkinan tanggapan kekebalan yang diberikan oleh tubuh terhadap virus hepatitis B pasca periode akut. Kemungkinan pertama, jika tanggapan kekebalan tubuh adekuat maka akan terjadi pembersihan virus, pasien sembuh. Kedua, jika tanggapan kekebalan tubuh lemah maka pasien tersebut akan menjadi *carrier* inaktif. Ke tiga, jika tanggapan tubuh bersifat *intermediate* (antara dua hal di atas) maka penyakit terus berkembang menjadi hepatitis B kronis<sup>(1)</sup>.

Pada kemungkinan pertama, tubuh mampu memberikan tanggapan adekuat terhadap virus hepatitis B (VHB), akan terjadi 4 stadium siklus VHB, yaitu fase replikasi (stadium 1 dan 2) dan fase integratif (stadium 3 dan 4). Pada fase replikasi kadar HBsAg (*hepatitis B surface antigen*), HBV DNA, HBeAg (*hepatitis Be antigen*), AST (*aspartate aminotransferase*) dan ALT (*alanine aminotransferase*) serum akan meningkat, sedangkan kadar anti-HBs dan anti HBe masih negatif. Pada fase integratif (khususnya stadium 4) keadaan sebaliknya terjadi, HBsAg, HBV DNA, HBeAg dan ALT/AST menjadi negatif/normal, sedangkan antibodi terhadap antigen yaitu : anti HBs dan anti HBe menjadi positif (serokonversi). Keadaan demikian banyak ditemukan pada penderita hepatitis B yang terinfeksi pada usia dewasa di mana sekitar 95-97% infeksi hepatitis B akut akan sembuh karena imunitas tubuh dapat memberikan tanggapan adekuat<sup>(2)</sup>.

Sebaliknya 3-5% penderita dewasa dan 95% neonatus dengan sistem imunitas imatur serta 30% anak usia kurang dari 6 tahun masuk ke kemungkinan ke dua dan ke tiga; akan gagal memberikan tanggapan imun yang adekuat sehingga terjadi infeksi hepatitis B persisten, dapat bersifat *carrier* inaktif atau menjadi hepatitis B kronis<sup>(1,2)</sup>. **Tabel 1** menunjukkan makin dini terinfeksi VHB risiko menetapnya infeksi hepatitis B makin besar.

Tanggapan imun yang tidak atau kurang adekuat mengakibatkan terjadinya proses inflamasi jejas (*injury*), fibrotik akibat peningkatan *turnover* sel dan stres oksidatif. Efek virus secara langsung, seperti mutagenesis dan insersi

suatu protein x dari virus hepatitis B menyebabkan hilangnya kendali pertumbuhan sel hati dan memicu transformasi malignitas, sehingga berakhir sebagai karsinoma hepatoseluler<sup>(1)</sup>.

**Tabel 1.** Hubungan umur saat terjadi infeksi HBV dengan menetapnya infeksi tersebut<sup>(3)</sup>.

Umur (tahun)	Jumlah individu diteliti	Jumlah individu dengan infeksi HBV menetap
> 1	170	131 ( 77 % )
1 – 10	175	75 ( 43 % )
20 – 30	324	23 ( 7 % )

Keterangan : HBV (*hepatitis B virus*)

## DIAGNOSIS DAN EVALUASI PASIEN HEPATITIS B KRONIS

Hepatitis B kronis merupakan penyakit nekroinflamasi kronis hati yang disebabkan oleh infeksi virus hepatitis B persisten. Hepatitis B kronis ditandai dengan HBsAg positif (> 6 bulan) di dalam serum, tingginya kadar HBV DNA dan berlangsungnya proses nekroinflamasi kronis hati (**Tabel 2**). *Carrier* HBsAg inaktif diartikan sebagai infeksi HBV persisten hati tanpa nekroinflamasi. Sedangkan hepatitis B kronis eksaserbasi adalah keadaan klinis yang ditandai dengan peningkatan intermiten ALT>10 kali batas atas nilai normal (BANN).

Diagnosis infeksi hepatitis B kronis didasarkan pada pemeriksaan serologi, petanda virologi, biokimiawi dan histologi. Secara serologi pemeriksaan yang dianjurkan untuk diagnosis dan evaluasi infeksi hepatitis B kronis adalah : HBsAg, HBeAg, anti HBe dan HBV DNA<sup>(4,5)</sup>.

Adanya HBsAg dalam serum merupakan petanda serologis infeksi hepatitis B. Titer HBsAg yang masih positif lebih dari 6 bulan menunjukkan infeksi hepatitis kronis. Munculnya antibodi terhadap HBsAg (anti HBs) menunjukkan imunitas dan atau penyembuhan proses infeksi.

Adanya HBeAg dalam serum mengindikasikan adanya replikasi aktif virus di dalam hepatosit. Titer HBeAg berkorelasi dengan kadar HBV DNA<sup>(6)</sup>. Namun tidak adanya HBeAg (negatif) bukan berarti tidak adanya replikasi virus,

keadaan ini dapat dijumpai pada penderita terinfeksi HBV yang mengalami mutasi (*precore* atau *core mutant*).

Penelitian menunjukkan bahwa pada seseorang HBeAg negatif ternyata memiliki HBV DNA > 10<sup>5</sup> copies/ml. Pasien hepatitis kronis B dengan HBeAg negatif yang banyak terjadi di Asia dan Mediteranea umumnya mempunyai kadar HBV DNA lebih rendah (berkisar 10<sup>4</sup>-10<sup>8</sup> copies/ml) dibandingkan dengan tipe HBeAg positif. Pada jenis ini meskipun HBeAg negatif, remisi dan prognosis relatif jelek, sehingga perlu diterapi<sup>(4-8)</sup>.

**Tabel.2 Definisi dan kriteria diagnostik pasien dengan infeksi hepatitisB<sup>(4)</sup>.**

Kedaaan	Definisi	Kriteria diagnostik
Hepatitis B kronis	Proses nekro-inflamasi kronis hati disebabkan oleh infeksi persisten virus hepatitis B. Dapat dibagi menjadi hepatitis B kronis dengan HBeAg + dan HBeAg -	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. HBsAg + &gt; 6 bulan</li> <li>2. HBV DNA serum &gt; 10<sup>5</sup> copies/ml</li> <li>3. Peningkatan kadar ALT/AST secara berkala/persisten</li> <li>4. Biopsi hati menunjukkan hepatitis kronis (skor nekro-inflamasi &gt; 4)</li> </ol>
Carrier HBsAg inaktif	Infeksi virus hepatitis B persisten tanpa disertai proses nekro-inflamasi yang signifikan	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. HBsAg + &gt; 6 bulan</li> <li>2. HBeAg -, anti HBe +</li> <li>3. HBV DNA serum &lt; 10<sup>5</sup> copies/ml</li> <li>4. Kadar ALT/AST normal</li> <li>5. Biopsi hati menunjukkan tidak adanya hepatitis yang signifikan (skor nekro-inflamasi &lt; 4)</li> </ol>

Setelah penyesuaian terhadap usia, sex, keberadaan antibodi terhadap virus hepatitis C, status merokok dan penggunaan alkohol, risiko relatif karsinoma hepatoselular sebesar 9,6 (95%CI: 6,0-15,2) pada kelompok HBsAg positif saja, dan sebesar 60,2 (95% CI: 35,5-102,1) pada kelompok dengan HBsAg dan HBeAg positif<sup>(9)</sup>.

Secara serologi infeksi hepatitis persisten dibagi menjadi hepatitis B kronis dan keadaan *carrier* HBsAg inaktif (**Tabel 2**). Yang membedakan keduanya adalah titer HBV DNA, derajat nekroinflamasi dan adanya serokonversi HBeAg. Sedangkan hepatitis kronis B sendiri dibedakan berdasarkan HBeAg, yaitu hepatitis B kronis dengan HBeAg positif dan hepatitis B kronis dengan HBeAg negatif<sup>(4)</sup>.

Pemeriksaan virologi untuk mengukur jumlah HBV DNA serum sangat penting karena dapat menggambarkan tingkat replikasi virus. Ada beberapa persoalan berkaitan dengan pemeriksaan kadar HBV DNA. **Pertama**, metode yang digunakan untuk mengukur kadar HBV DNA. Saat ini ada beberapa jenis pemeriksaan HBV DNA, yaitu : *branched DNA*, *hybrid capture*, *liquid hybridization* dan PCR. Dalam penelitian, umumnya titer HBV DNA diukur menggunakan amplifikasi, seperti misalnya PCR, karena dapat mengukur sampai 100-1000 copies/ml. **Ke dua**, beberapa pasien dengan hepatitis B kronis memiliki kadar HBV DNA fluktuatif. **Ke**

**tiga**, penentuan ambang batas kadar HBV DNA yang mencerminkan tingkat progresifitas penyakit hati.

Salah satu kepentingan lain penentuan kadar HBV DNA adalah untuk membedakan antara *carrier* hepatitis inaktif dengan hepatitis B kronis dengan HBeAg negatif : kadar <10<sup>5</sup> copies/ml lebih menunjukkan *carrier* hepatitis inaktif. Saat ini telah disepakati bahwa kadar HBV DNA >10<sup>5</sup> copies/ml merupakan batas penentuan untuk hepatitis B kronis<sup>(4,5,10)</sup>.

**Tabel 3 Evaluasi pasien hepatitis B kronis<sup>(4)</sup>**

Parameter	Keterangan
Evaluasi awal	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Anamnesis dan pemeriksaan fisik</li> <li>2. Pemeriksaan laboratorium untuk menilai penyakit hati : darah rutin dan fungsi hati</li> <li>3. Pemeriksaan replikasi virus : HBeAg, anti HBe dan HBV DNA</li> <li>4. Pemeriksaan untuk menyisihkan penyakit hati lainnya : anti HCV, anti HDV (khususnya pengguna narkoba injeksi, atau daerah endemis)</li> <li>5. Skrining karsinoma hepatoselular : kadar alfa fetoprotein dan ultrasonografi</li> <li>6. Biopsi hati pada pasien yang memenuhi kriteria hepatitis B kronis</li> </ol>
Follow up pasien yang belum diterapi	<p><b>Pasien HBeAg positif dan HBV DNA &gt; 10<sup>5</sup> copies/ml dan kadar ALT normal :</b></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Pemeriksaan ALT setiap 3 – 6 bulan</li> <li>2. Bila ALT &gt; 1-2 x BANN, periksa ulang setiap 1-3 bulan</li> <li>3. Bila ALT &gt; 2 x BANN selama 3-6 bulan, pertimbangkan biopsi dan terapi</li> <li>4. Pertimbangkan untuk skrining karsinoma hepatoselular</li> </ol> <p><b>Pasien carrier HBsAg inaktif :</b></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Pemeriksaan ALT setiap 6 – 12 bulan</li> <li>2. Bila ALT &gt; 1-2 x BANN, periksa HBV DNA dan singkirkan penyebab penyakit hati lainnya</li> <li>3. Pertimbangkan untuk skrining karsinoma hepatoselular</li> </ol>

Keterangan: BANN (Batas Atas Nilai Normal)

Salah satu pemeriksaan biokimiawi yang penting untuk menentukan keputusan terapi adalah kadar ALT. Peningkatan kadar ALT menggambarkan adanya aktifitas nekroinflamasi. Oleh karena itu pemeriksaan ini dipertimbangkan sebagai prediksi gambaran histologi. Pasien dengan kadar ALT yang meningkat menunjukkan proses nekroinflamasi lebih berat dibandingkan pada ALT yang normal. Pasien dengan kadar ALT normal memiliki respon serologi yang kurang baik pada terapi antiviral. Oleh sebab itu pasien dengan kadar ALT normal dipertimbangkan untuk tidak diterapi, kecuali bila hasil pemeriksaan histologi menunjukkan proses nekroinflamasi aktif<sup>(4,5,10)</sup>.

Tujuan pemeriksaan histologi adalah untuk menilai tingkat kerusakan hati, menyisihkan diagnosis penyakit hati lain, prognosis dan menentukan manajemen anti viral. Ukuran spesimen biopsi yang representatif adalah 1-3 cm (ukuran panjang) dan 1,2-2 mm (ukuran diameter) baik menggunakan jarum Menghini atau Tru-cut. Salah satu metode penilaian biopsi yang sering digunakan adalah dengan *Histologic Activity Index score*<sup>(11)</sup>.

Pada setiap pasien dengan infeksi HBV perlu dilakukan evaluasi awal ( **Tabel 3**). Pada pasien dengan HBeAg positif dan HBV DNA > 10<sup>5</sup> copies/ml dan kadar ALT normal yang belum mendapatkan terapi antiviral perlu dilakukan pemeriksaan ALT berkala dan skrining terhadap risiko KHS, jika perlu dilakukan biopsi hati. Sedangkan bagi pasien dengan keadaan *carrier* HBsAg inaktif perlu dilakukan pemantauan kadar ALT dan HBV DNA.

### PENGOBATAN HEPATITIS B KRONIS

Tujuan terapi hepatitis B kronis adalah untuk mengeliminasi secara bermakna replikasi VHB dan mencegah progresi penyakit hati menjadi sirosis yang berpotensi menuju gagal hati, dan mencegah karsinoma hepatoselular.

Sasaran pengobatan adalah menurunkan kadar HBV DNA serendah mungkin, serokonversi HBeAg dan normalisasi kadar ALT.

Sasaran sebenarnya adalah menghilangnya HBsAg, namun sampai saat ini keberhasilannya hanya berkisar 1-5%, sehingga sasaran tersebut tidak digunakan<sup>(4,5,12,13)</sup>.

**Tabel . 4 Penilaian respon terapi hepatitis B kronis<sup>(4)</sup>.**

Respon terapi	Keterangan
1. Biokimiawi	Penurunan kadar ALT menjadi normal
2. Virologi	Kadar HBV DNA menurun / tidak terdeteksi (<10 <sup>5</sup> copies/ml) HbeAg + menjadi HbeAg -
3. Histologi	Pada pemeriksaan biopsi hati, indeks aktifitas histologi menurun paling tidak 2 angka dibandingkan sebelum terapi
4. Respon kompli	Terpenuhinya kriteria : biokimiawi, virologi dan menghilangnya HbsAg

**Tabel 5. Rekomendasi terapi hepatitis B kronis<sup>(14)</sup>.**

HBeAg	HBV DNA (>10 <sup>5</sup> copies/ml)	ALT	Strategi pengobatan
+	+	≤ 2 x BANN	Efikasi terhadap terapi rendah Observasi, terapi bila ALT meningkat
+	+	> 2 x BANN	Mulai terapi dengan : interferon alfa, lamivudin atau adefovir End point terapi : serokonversi HBeAg dan timbulnya anti HBe Durasi terapi : <ul style="list-style-type: none"> <li>• Interferon selama 16 minggu</li> <li>• Lamivudin minimal 1 tahun, lanjutkan 3-6 bulan setelah terjadi serokonversi HBeAg</li> <li>• Adefovir minimal 1 tahun</li> </ul> Bila tidak memberikan respon/ada kontraindikasi, interferon diganti lamivudin / adefovir Bila resisten terhadap lamivudin, berikan adefovir
-	+	> 2 x BANN	Mulai terapi dengan : interferon alfa, lamivudin atau adefovir. Interferon atau adefovir dipilih mengingat kebutuhan perlunya terapi jangka panjang End point terapi : normalisasi kadar ALT dan HBV DNA (pemeriksaan PCR) tidak terdeteksi Durasi terapi : <ul style="list-style-type: none"> <li>• Interferon selama satu tahun</li> <li>• Lamivudin selama &gt; 1 tahun</li> <li>• Adefovir selama &gt; 1 tahun</li> </ul> Bila tidak memberikan respon/ ada kontraindikasi interferon diganti lamivudin / adefovir Bila resisten terhadap lamivudin, berikan adefovir
-	-	≤ 2 x BANN	Tidak perlu terapi
±	+	Sirosis hati	Terkompensasi : lamivudin atau adefovir Dekompensasi : lamivudin (atau adefovir), interferon kontraindikasi, transplantasi hati
±	-	Sirosis hati	Terkompensasi : observasi Dekompensasi : rujuk ke pusat transplantasi hati

Sesuai dengan rekomendasi *the American Association for the Study of Liver Disease* terapi diberikan pada penderita hepatitis B kronis, dengan syarat : **(1)**. HBeAg positif dan HBV DNA > 10<sup>5</sup> copies/ml dan kadar ALT > 2 batas atas angka normal. **(2)**. HBeAg positif dan HBV DNA > 10<sup>5</sup> copies/ml dan kadar ALT < 2 batas atas angka normal tidak perlu terapi, hanya perlu dievaluasi setiap 6-12 bulan, kecuali bila pemeriksaan histologi menunjukkan adanya nekroinflamasi tingkat sedang

sampai berat **(3)**. HBeAg negatif dan HBV DNA > 10<sup>5</sup> copies/ml dan kadar ALT > 2 batas atas angka normal. **(4)**. Penderita sirosis hati dengan HBV DNA > 10<sup>5</sup> copies/ml **(Tabel 5)**.

Saat ini, ada 5 jenis obat yang direkomendasikan untuk terapi hepatitis B kronis di Amerika Serikat, yaitu : interferon alfa-2b, lamivudin, adefovir dipivoxil, entecavir dan peginterferon alfa-2a **(Tabel 6)**. Hal yang harus

dipertimbangkan sebelum memutuskan pilihan obat adalah; keamanan jangka panjang, efikasi dan biaya. Walaupun saat ini pilihan terapi hepatitis B kronis menjadi lebih banyak, namun

persoalan yang masih belum terpecahkan adalah problem resistensi obat dan tingginya angka relaps saat terapi dihentikan<sup>(13,15,16)</sup>.

**Tabel 6. Perbandingan interferon, lamivudin dan adefovir, entecavir dan peginterferon pada penderita hepatitis B kronis dengan HBeAg positif dan HBeAg negatif<sup>(15)</sup>.**

	<b>Interferon alfa 2b VS tanpa terapi  12 – 24 minggu</b>	<b>Lamivudin VS plasebo  52 minggu</b>	<b>Adefovir VS plasebo  48 minggu</b>	<b>Entecavir VS lamivudin  48 minggu</b>	<b>Peginterferon VS lamivudin  48 minggu</b>
<b>Hepatitis B kronis dengan HBeAg positif</b>					
HBV DNA serum tak terdeteksi (%)	37 ( 17 )	44 ( 16 )	21 ( 0 )	67 ( 36 )	25 ( 40 )
Serokonversi HBeAg	18	16-18(4-6)	12 ( 6 )	21 ( 18 )	27 ( 20 )
HBsAg serum tak terdeteksi (%)	8 ( 2 )	< 1 ( 0 )	0 ( 0 )	Tidak ada data	Tidak ada data
Normalisasi ALT( % )	23	41 - 72 (7-24)	48 ( 16 )	68 ( 60 )	39 ( 62 )
Perbaikan histologis (%)	Tidak ada data	49 - 56 (23-25)	53 ( 25 )	72 ( 26 )	38 ( 34 )
<i>Durability response</i> (%)	80-90	50 - 80 (tak ada data)	Tidak ada data	Tidak ada data	Tidak ada data
<b>Hepatitis B kronis dengan HBeAg negatif</b>					
HBV DNA serum tak terdeteksi (%)	60-70 (10-20)	50-70 (tak ada data)	51 ( 0 )	90 ( 72 )	63 ( 73 )
Normalisasi ALT (%)	60-70 ( 10-20 )	60-70 (tak ada data)	72 ( 29 )	78 ( 71 )	38 ( 73 )
Perbaikan histologis (%)	Tak ada data	60 ( tak ada data)	64 ( 33 )	70 ( 61 )	48 ( 40 )
<i>Durability response</i> (%)	20-25 (tak ada data)	<10 (tak ada data)	< 10 (tak ada data)	Tak ada data	30 ( 10 )

*Durability response* = titer masih tetap negatif setelah terapi dihentikan

## INTERFERON

Interferon tidak memiliki khasiat antivirus langsung tetapi merangsang terbentuknya berbagai macam protein efektor yang mempunyai khasiat antivirus. Berdasarkan studi meta analisis yang melibatkan 875 pasien hepatitis B kronis dengan HBeAg positif: serokonversi HBeAg terjadi pada 18%, penurunan HBV DNA terjadi pada 37% dan normalisasi ALT terjadi pada 23% (**Tabel 6**). Salah satu kekurangan interferon adalah efek samping dan pemberian secara injeksi. Dosis interferon 5-10 juta MU 3 kali / minggu selama 16 minggu<sup>(4,15)</sup>.

## LAMIVUDIN

Lamivudin merupakan antivirus melalui efek penghambatan transkripsi selama siklus replikasi virus hepatitis B. Pemberian lamivudin 100 mg/hari selama 1 tahun dapat menekan HBV DNA, normalisasi ALT, serokonversi HBeAg dan mengurangi progresi fibrosis secara bermakna dibandingkan plasebo<sup>(17)</sup>. Namun lamivudin memicu resistensi.

Dilaporkan bahwa resistensi terhadap lamivudin sebesar lebih dari 32% setelah terapi selama satu tahun dan menjadi 57% setelah terapi selama 3 tahun<sup>(18)</sup>.

Risiko resistensi terhadap lamivudin meningkat dengan makin lamanya pemberian. Dalam suatu studi di Asia, resistensi genotip meningkat dari 14% pada tahun pertama pemberian lamivudin, menjadi 38%, 49%, 66% dan 69% masing masing pada tahun ke 2,3,4 dan 5 terapi<sup>(19)</sup>.

## ADEFOVIR

Adefovir merupakan analog asiklik dari deoxyadenosine monophosphate (dAMP), yang sudah disetujui oleh FDA untuk digunakan sebagai anti virus terhadap hepatitis B kronis. Cara kerjanya adalah dengan menghambat amplifikasi dari cccDNA virus. Dosis yang direkomendasikan untuk dewasa adalah 10 mg/hari oral paling tidak selama satu tahun<sup>(13)</sup>.

Marcellin et al (2003) melakukan penelitian pada 515 pasien hepatitis B kronis dengan HBeAg positif yang diterapi dengan adefovir 10mg dan 30mg selama 48 minggu dibandingkan plasebo.

Disimpulkan bahwa adefovir memberikan hasil lebih baik secara signifikan ( $p < 0,001$ ) dalam hal : respon histologi, normalisasi ALT, serokonversi HBeAg dan penurunan kadar HBV DNA. Keamanan adefovir 10 mg sama dengan plasebo<sup>(20)</sup>.

Hadziyanmis et al memberikan adefovir pada penderita hepatitis B kronis dengan HBeAg negatif. Pada pasien yang mendapatkan 10 mg adefovir terjadi penurunan HBV DNA secara bermakna dibandingkan plasebo, namun efikasinya menghilang pada evaluasi minggu ke 48.

Pada kelompok yang mendapatkan adefovir selama 144 minggu efikasinya dapat dipertahankan dengan resistensi sebesar 5,9%<sup>(21)</sup>. Kelebihan adefovir dibandingkan lamivudin, di samping risiko resistennya lebih kecil juga adefovir dapat menekan YMDD mutant yang resisten terhadap lamivudin.

## PEGINTERFERON

Lau et al<sup>(22)</sup> melakukan penelitian terapi peginterferon tunggal dibandingkan kombinasi pada 841 penderita hepatitis B kronis. Kelompok pertama mendapatkan peginterferon alfa 2a (Pegasys) 180 ug/minggu + plasebo tiap hari, kelompok ke dua mendapatkan peginterferon alfa 2a (Pegasys) 180 ug/minggu + lamivudin 100 mg/hari dan kelompok ke tiga memperoleh lamivudin 100 mg/hari, selama 48 minggu. Hasilnya pada akhir minggu ke 48, yaitu: **(1).** Serokonversi HBeAg tertinggi pada peginterferon tanpa kombinasi, yaitu 27%, dibandingkan kombinasi (24%) dan lamivudin tunggal (20%). **(2).** Respon virologi tertinggi pada peginterferon + lamivudin (86%). **(3).** Normalisasi ALT tertinggi pada lamivudin (62%). **(4).** Respon HBsAg pada minggu ke 72 : peginterferon tunggal 8 pasien, terapi kombinasi 8 pasien dan lamivudin tidak ada serokonversi. **(5).** Resistensi (mutasi YMDD) pada minggu ke 48 didapatkan pada: 69 (27%) pasien dengan lamivudin, 9 pasien (4%) pada kelompok kombinasi, dan **(6).** Efek samping relatif minimal pada ketiga kelompok. Disimpulkan bahwa berdasarkan hasil kombinasi (serokonversi HBeAg, normalisasi ALT, penurunan HBV DNA dan supresi HBsAg), peginterferon memberikan hasil lebih baik dibandingkan lamivudin.

## ANALOG NUCLEOTIDE LAINNYA

Di samping entecavir, saat ini beberapa obat antivirus sedang dalam tahap penelitian, seperti : telbivudine, emtricitabine, clevudine dan LB 80380 (ANA 380). Berdasarkan studi acak buta, telbivudine 400-800 mg selama 52 minggu dapat menurunkan HBV DNA sampai 6 logs, dan risiko timbulnya mutasi YMDD turun sebesar 4,9%. Emtricitabine yang merupakan derivat lamivudin, mempunyai potensi dan peluang yang hampir sama dengan lamivudin dalam memicu terjadinya mutasi YMDD. Clevudine yang merupakan analog pirimidin, sedang dalam studi fase II. Pemberian clevudine 100-200 mg/hari selama 28 hari dapat menurunkan 3 logs HBV DNA<sup>(23)</sup>.

## KESIMPULAN

1. Makin dini terinfeksi VHB risiko menetapnya infeksi hepatitis B makin besar.
2. Diagnosis, evaluasi dan keputusan pemberian terapi anti virus didasarkan pada pemeriksaan serologi, virologi, kadar ALT dan pemeriksaan biopsi hati.
3. Pasien hepatitis B kronis yang belum mendapatkan terapi (HBeAg positif dan HBV DNA > 10<sup>5</sup> copies/ml dan kadar ALT normal) dan pasien *carrier* HBsAg inaktif perlu di evaluasi secara berkala.
4. Saat ini ada 5 jenis obat yang direkomendasikan untuk terapi hepatitis B kronis, yaitu : interferon alfa-2b, lamivudin, adefovir dipivoxil, entecavir dan peginterferon alfa-2a. Hal yang harus dipertimbangkan sebelum memutuskan pilihan obat adalah keamanan jangka panjang, efikasi dan biaya.

## KEPUSTAKAAN

1. Tanabe. Case : a 57-year old man with a mass in the liver. N Engl J Med 2005 ; 353 : 4 : 401
2. Lee WM. Hepatitis B virus infection. N Engl J Med 1997; 337: 24: 1733-45.
3. Koff R.S. Management of the hepatitis B surface antigen carriers. Seminars in Liver Disease 1991: 33-43
4. Lok ASF, McMahon BJ. AASLD Practical Guideline Chronic hepatitis B : Update of recommendations. Hepatology 2001; 1225-41
5. Keeffe EB, Dieterich DT, Steve, Han HB, Jacobson IM, Martin P, Schiff ER, Tobias H, Wright TL. A treatment algorithm for the management of chronic hepatitis B virus infection in the United States. Clin Gastroenterol and Hepatol. 2004. 2:2:
6. Dufour DR, Lott JA, Nolte FS, Gretch DR, Koff RS, Seeff LB. Diagnosis and monitoring of hepatic injury. II. Recommendations for the use of laboratory test in screening, diagnosis, and monitoring. Clin Chemistry 2000; 46: 2050-68.
7. Hadziyannis SJ. Treatment options for chronic hepatitis B not responding to interferon. J Hepatol. 2003; 38: 853-55.
8. Hadziyannis SJ., Vassilopoulos D. Hepatitis Be antigen-negative chronic hepatitis B. Hepatology 2001; 34(4): 617- 21
9. Yang HI, Nan LS, Fan LY, Lin YS, An SC, Yu WL, Hsiao CK., Jer CP, Shinn CD, Jen CC. Hepatitis Be antigen and the risk of hepatocellular carcinoma. New Engl J Med 2002; 347 : 3: 168-74
10. Seo YA, Yoon S, Bui Xuan., Hirota, Hamano K, Kato M, Yano Y, Katayama M, Ninomiya T, Hayashi Y, Kasuga M. Serum hepatitis B virus DNA levels differentiating inactive carriers from patients with chronic hepatitis B. Eur J Gastroenterol & Hepatol 2005 ; 17 (7) : 753-57
11. Bravo AA, Sheth SG, Chopra S. Liver biopsy. New Engl J Med 2001 : 344: 7 : 495-500
12. Don Ganem., Prince AM. Hepatitis B virus infection – natural history and clinical consequences. New Engl J Med 2004; 350; 1118-29
13. Fung YM., Lai CL. Current and future antiviral agents for chronic hepatitis B. J. Antimicrob Chemotherapy 2003 : 51 : 481-85
14. Lok ASF, McMahon BJ. AASLD Practical Guideline Chronic hepatitis B : Update of recommendations. Hepatology 2004; 39 , 3 :
15. Lok ASF. The maze of treatment for hepatitis B. New Engl J Med 2005; 26 : 2743-46
16. Owens DK. Assessing the benefits and cost of new therapies for hepatitis B virus infection. Ann Intern Med 2005 : 142; 10 : 863-64
17. Lai CL, Chien RN, Leung NWY. A one year trial of lamivudine for chronic hepatitis B. New Engl J Med 1998; 339 : 61-8
18. Leung NW, Lai CL, Guan R, Chang TT, Lee CM, Yeen Ng K., Lim SG, Dent JC, Edmundson S, Condrea LD, Chien RN. Extended lamivudin treatment in patients with chronic hepatitis B enhances hepatitis Be antigen seroconversion rates : results after 3 years of therapy. Hepatology 2001; 33: 1527-32
19. Guan R, Lai CL, Liaw YF, Lim SG, Lee CM. Efficacy and safety of 5 years lamivudin treatment of Chinese patients with chronic hepatitis B ( abstract). J Gastroenterol Hepatol 2001; 16 (suppl): A60
20. Marcellin P, Chang TT, Lim SG, Tong MJ, Sievert W, Shiffman ML, Jefferes L. et.al. Adefovir dipovoxil for treatment of hepatitis Be antigen-positive chronic hepatitis B. New Engl J Med 2003; 348 : 806-16
21. Hadziyannis SJ, Tassopoulos NC, Heathcote EJ, Chang TT, Kitis G, Rizzeto EJ, Marcellin P, Lim SG, Goodman Z, Jia Ma MS, Arterbun S, Xiong S, Currie G, Brosgart CL. Long term therapy with adefovir dipivoxil for HBVeAg-negative chronic hepatitis B. New Engl J Med 2005; 352 : 26: 2673-81
22. Lau GK, Piratvisuth ., Lou XL, Marcellin P, Thongsawat S, Cooksley G, Gane E, Fried MW, Chow WC, Paik SW, Chang WY, Berg T, Flisiak R, McLoud P, Pluck N. Peginterferon alfa-2a, lamivudin, and the combination for HBeAg \_positive chronic hepatitis B. New Engl J Med 2005; 352 : 26 : 2682
23. Yuen MF, Lai CL. Treatment of chronic hepatitis B. Med. Progr. 2005 : 32 : 7; 349-56.