

PENATALAKSANAAN HEPATITIS B : KAJIAN PUSTAKA

Malva Marshaniswa Yasykurah^{1*}, Virga Fathiya Dalila², Baiq Dwiyan Nugrahani³, Nanda Bulkis⁴, Muhammad Naufal Farras Ananta⁵, Nurhidayati⁶

Program Studi Farmasi, Fakultas Kedokteran dan Ilmu Kesehatan, Universitas Mataram^{1,2,3,4,5}

Program Studi Pendidikan Dokter, Fakultas Kedokteran dan Ilmu Kesehatan, Universitas Mataram⁶

*Corresponding Author : malvaacaca@gmail.com

ABSTRAK

Hepatitis B merupakan masalah kesehatan global yang serius, hepatitis B menyumbang sekitar 80% kasus karsinoma hepatoseluler primer dan menjadi penyebab kanker tertinggi kedua setelah rokok. Penatalaksanaan hepatitis B awalnya menggunakan interferon, kemudian hadir obat golongan baru yaitu analog nukleosida (NA) seperti lamivudin, dan seiring perkembangannya ditemukan obat baru seperti adefovir, entecavir, telbivudine dan tenofovir. Tingginya prevalensi infeksi hepatitis B sering kali berkaitan dengan rendahnya tingkat keberhasilan terapi pada pasien. Hasil pengobatan hepatitis B hingga saat ini masih belum memadai, sehingga beberapa kasus dapat berkembang menjadi sirosis hati dan kanker hati. Oleh karena itu, tinjauan ini membahas mengenai penatalaksanaan hepatitis B. Kajian pustaka dilakukan dengan penelusuran pustaka dengan pencarian *online* mengenai regimen terapi hepatitis B melalui situs pencarian *Google*, *Google Scholar*, *Research Gate*. Penelusuran pustaka menggunakan kata kunci "*Treatment of Hepatitis B Article*". Terdapat perbedaan terapi pada hepatitis B akut dan kronik. Pada kondisi akut, tujuan terapi hepatitis B adalah untuk meningkatkan kenyamanan pasien. Sedangkan pada kondisi kronis, tujuan terapinya adalah untuk mengurangi risiko sirosis, kanker hati, dan meningkatkan kelangsungan hidup jangka panjang. Terapi farmakologi yang digunakan pada hepatitis B selama lima tahun terakhir yaitu golongan analog nukleosida, analog nukleotida dan interferon. Golongan analog nukleosida terdiri dari lamivudin, telbivudin, dan entecavir. Sedangkan golongan analog nukleotida terdiri dari tenofovir disoproxil fumarate, tenofovir alafenamid, dan adefovir.

Kata kunci : hepatitis B, interferon, nukleosida, nukleotida, terapi farmakologi

ABSTRACT

Hepatitis B is a serious global health problem, hepatitis B accounts for about 80% of primary hepatocellular carcinoma cases and is the second highest cause of cancer after smoking. The management of hepatitis B initially used interferon, then came a new class of drugs, namely nucleoside analogs (NA) such as lamivudin, and along with the development of new drugs such as adefovir, entecavir, telbivudine and tenofovir. The high prevalence of hepatitis B infection is often related to the low success rate of therapy in patients. The treatment outcome of hepatitis B is still inadequate, with some cases progressing to liver cirrhosis and liver cancer. Therefore, this review discusses the management of hepatitis B. The literature review was conducted by searching the literature with an online search on hepatitis B therapy regimens through Google search sites, Google Scholar, Research Gate. The literature search used the keywords "Treatment of Hepatitis B Article". There are differences in therapy for acute and chronic hepatitis B. In acute conditions, the goal of hepatitis B therapy is to improve patient comfort. Whereas in chronic conditions, the goal of therapy is to reduce the risk of cirrhosis, liver cancer, and improve long-term survival. Pharmacological therapies used in hepatitis B over the past five years are nucleoside analogs, nucleotide analogs and interferons. The nucleoside analog group consists of lamivudin, telbivudin, and entecavir. While the nucleotide analog group consists of tenofovir disoproxil fumarate, tenofovir alafenamid, and adefovir.

Keywords : hepatitis B, interferon, nucleosides, nucleotides, pharmacologic therapy

PENDAHULUAN

Hepatitis B merupakan masalah kesehatan global yang serius, hepatitis B menyumbang sekitar 80% kasus karsinoma hepatoseluler primer dan menjadi penyebab kanker tertinggi

kedua setelah rokok (Hunou et al., 2022). Berdasarkan WHO (*World Health Organization*) pada tahun 2017, prevalensi hepatitis B mencapai 3,5%. Dan pada tahun 2019, sekitar 354 juta orang di seluruh dunia terinfeksi virus hepatitis B (HBV) dan virus hepatitis C (HCV). Virus hepatitis B (VHB) telah menginfeksi 2 miliar orang di seluruh dunia, dengan 240 juta di antaranya mengidap hepatitis B kronis. Setiap tahunnya, penyakit ini menyebabkan kematian sekitar 1,5 juta orang (Gozali, 2020). Indonesia menempati posisi kedua dengan prevalensi hepatitis B tertinggi di Asia Tenggara, setelah Vietnam. Berdasarkan Riskesdas, 10 dari 100 orang di Indonesia terinfeksi hepatitis B atau C (Kurniawan, 2021). Menurut Pusat Data dan Informasi Kementerian Kesehatan Republik Indonesia tahun 2017, hepatitis B merupakan jenis hepatitis yang paling banyak menginfeksi penduduk Indonesia dengan prevalensi sebesar 21,8% (Hunou et al., 2022).

Hepatitis B disebabkan oleh infeksi virus dari keluarga *Hepadnaviridae*. Penyakit ini diawali dengan menempelnya virus pada DNA kemudian menginfeksi hati dan menyebabkan nekrosis hepatoseluler dan peradangan, dengan masa inkubasi 14-160 hari (Nur Hidayah & Afridah, 2023). Hepatitis B dapat ditularkan melalui 2 cara yaitu secara horizontal dan vertikal. Transmisi secara horizontal dapat berupa perkutan, melalui selaput lendir atau mukosa. Sedangkan transmisi vertikal dapat melalui ibu hamil menularkan kepada bayi yang dikandungnya (Gozali, 2020). Di Indonesia, transmisi vertikal merupakan penyebab utama hepatitis B. Oleh karena itu, pemerintah mengadakan program deteksi dini hepatitis B pada ibu hamil (Kurniawan, 2021).

Pengenalan fase penyakit juga merupakan hal penting dalam tatalaksana hepatitis B selain deteksi dini. Berdasarkan panduan oleh Perhimpunan Peneliti Hati Indonesia, terdapat beberapa parameter yang digunakan untuk menilai waktu yang tepat dalam memulai terapi hepatitis B diantaranya DNA HBV serum, status HbeAg, nilai ALT dan histologi hati (Kurniawan, 2021). Penatalaksanaan hepatitis B awalnya menggunakan interferon, kemudian hadir obat golongan baru yaitu analog nukleosida (NA) seperti lamivudin, dan seiring perkembangannya ditemukan obat baru seperti adefovir, entecavir, telbivudine dan tenofovir (Hunou et al., 2022). Tingginya prevalensi infeksi hepatitis B sering kali berkaitan dengan rendahnya tingkat keberhasilan terapi pada pasien. Hasil pengobatan hepatitis B hingga saat ini masih belum memadai, sehingga beberapa kasus dapat berkembang menjadi sirosis hati dan kanker hati (Trisnaningtyas et al., 2017). Oleh karena itu, tinjauan ini membahas mengenai penatalaksanaan hepatitis B.

METODE

Dalam penulisan review artikel dilakukan penelusuran pustaka dengan pencarian *online* mengenai regimen terapi hepatitis B melalui situs pencarian *Google, Google Scholar, Research Gate*. Penelusuran pustaka menggunakan kata kunci "*Treatment of Hepatitis B Article*". Kriteria inklusi pada artikel review ini adalah jurnal internasional terkait regimen terapi farmakologi hepatitis B selama 5 tahun terakhir (2018-2023). Sedangkan, kriteria eksklusinya meliputi jurnal yang diterbitkan lebih dari 5 tahun terakhir dan tidak membahas regimen terapi farmakologi hepatitis B. Jumlah artikel yang masuk kriteria inklusi sebanyak 15 artikel dan yang masuk kriteria eksklusi adalah 10 artikel.

HASIL

Tabel 1. Tatalaksana Hepatitis B

No	Pustaka	Golongan/Obat	Penjelasan
1	(Chuang et al., 2018)	PEG-IFN (Pegylated Interferon)	PEG Interferon pada dosis 180 ug/minggu dengan durasi 48 minggu menghasilkan

				tingkat serokonversi HBeAg yang lebih baik dibandingkan dengan dosis lebih rendah dan/atau durasi pengobatan yang lebih pendek.
2	(Wong et al., 2019)	TAF (Tenofovir Alafenamide) TDF (Tenofovir Disoproxil Fumarate)		TAF dan TDF merupakan agen paling efektif dalam penekanan virus pada pasien Hepatitis B e antigen (HBeAg) positif dan negatif. Namun tingkat kekambuhan tetap tinggi, sehingga diperlukan pengobatan jangka panjang.
3	(Broquetas & Carrión, 2022)	Analog Nukleos(t)ida (Entecavir, Tenofovir Disoproxil Fumarate (TDF), Tenofovir Alafenamide (TAF))		Pengobatan jangka panjang menggunakan analog nukleos(t)ida dengan penghalang resistensi HBV tinggi (entecavir, TDF, TAF) menunjukkan tingkat efek samping yang rendah, kemanjuran dalam mengendalikan replikasi virus dan peningkatan histologi, kejadian HCC (<i>Hepatocellular Carcinoma</i>), risiko dekompensasi klinis, dan kematian.
4	(Alexopoulou et al., 2020)	Peginterferon α Analog nukleos(t)ida		Digunakan besifovir, tenofovir dan metacavir. Dilakukan pengembangan obat ini diantaranya tenofovir exalidex, tenofovir disoproxil orotate.
5	(Prifti et al., 2021)	Peginterferon $\alpha 2a$ dan Peginterferon $\alpha 2b$ Analog nukleos(t)ida (Lamivudine, adefovir, entecavir, telbivudine, tenofovir, disoproxil dan alafenamide)		Obat ini meningkatkan farmakokinetik dan waktu paruh yang lama sehingga memungkinkan untuk pemberian mingguan Pengobatan selama setahun dapat menurunkan kadar HbsAg pada pasien HbsAg positif Lamivudine dan entecavir mengurangi frekuensi kejadian karsinoma hepatoseluler dan terbukti mengurangi mortalitas pada pasien HBV. Adefovir dapat mengurangi tingkat fibrosis hati. Telbivudine dan tenofovir memiliki efek samping yang sedikit.
6	(Roediger et al., 2022)	Analog nukleosida (adefovir)		Adefovir jarang menyebabkan resistensi dibandingkan dengan lamivudine yaitu dengan cara menghambat replikasi virus yang hampir sempurna sehingga virus tidak dapat bereplikasi untuk menyebabkan mutasi yang adaptif. Struktur adefovir lebih fleksibel dibandingkan dengan lamivudine sehingga mampu mengubah konfigurasi sehingga sesuai dengan polimerase yang bermutasi
7	(Thomas et al., 2022)	NA (TDF, TAF, entecavir, lamivudine, telbivudine, emtricitabine, dan adefovir) IFNa		Pengobatan yang paling direkomendasikan untuk hepatitis B kronis adalah entecavir oral, TDF, atau TAF. Terapi oral lainnya seperti emtricitabine, lamivudine, adefovir, atau telbivudine memiliki hambatan resistensi yang lebih rendah dan/atau potensi yang lebih rendah. Interferon pegilasi lebih disukai karena tingkat respons tahan lama yang sedikit lebih

			tinggi dibandingkan dengan obat oral tetapi seringkali dihindari karena toksisitasnya.
8	(Ohsaki et al., 2021)	Kombinasi Interferon (IFN) dan Nucleos(t)ide RT Inhibitors (NRTIs)	Penurunan HBsAg sebesar 36% pada pasien CHB dengan pemberian NRTI secara berurutan selama 1 atau 2 tahun (terutama entecavir) diikuti dengan interferon selama 48 atau 60 minggu. Sedangkan hanya 0 atau 4,3% pasien yang menunjukkan penurunan HBsAg hanya dengan pemberian NRTI. terapi kombinasi simultan, sekuensial, atau tambahan menggunakan ETV atau TDF dengan peg-IFN memberikan hasil terapi yang lebih efektif. Telah dicatat bahwa pilihan terapi harus ditentukan secara hati-hati untuk setiap pasien, karena efek samping interferon bervariasi antar individu.
		Kombinasi NRTI dengan agen lainnya	Kombinasi tenofovir dengan emtricitabine (FTC), lamivudine (3TC), ENTECAVIR (ETV), telbivudine (LdT) atau adefovir (AFV) menunjukkan efek penghambatan aditif atau sinergis, baik in vitro dan pada model tikus. kombinasi NRTI dan antibodi anti-PD-1 menghasilkan penghambatan ekspresi gen virus dan peningkatan kelangsungan hidup tikus transgenik HBV
9	(Thad Wilkins et al., 2019)	Nukleosida analog (lamivudine, telbivudine, dan entecavir)	Interferon pegilasi alfa-2a, entecavir dan tenofovir direkomendasikan sebagai pilihan pengobatan lini pertama.
		Nukleotida analog (adefovir, Tenofovir disoproxil fumarate (TDF) dan Tenofovir alafenamide fumarate (TAF)) Pegylated interferon	Analog nukleosida/nukleotida untuk pengobatan hepatitis B kronis adalah adefovir, entecavir, lamivudine, telbivudine, tenofovir disoproxil fumarate, dan tenofovir alafenamide. Obat tersebut bekerja dengan menghambat polimerase virus, adalah antivirus yang paling umum digunakan untuk mengobati hepatitis B kronis Tenofovir adalah antivirus pilihan pada wanita hamil karena memiliki profil resistensi yang lebih baik dan terdapat lebih banyak data keamanan pada wanita hamil dengan hepatitis B. Pasien dengan sirosis dekompensasi dan hepatitis B kronis harus diobati dengan analog nukleosida/nukleotida dan dinilai kelayakan transplantasi hati
10	(Chien & Liaw, 2022)	IFN	Pasien CHB HBeAg positif diobati dengan Peg-IFN subkutan 180 µg per minggu selama 48 minggu mencapai normalisasi ALT pada 41%, serokonversi HBeAg dengan DNA HBV <400 salinan/mL pada 32% dan serokonversi HBsAg pada 3%, dinilai pada 24 minggu pasca pengobatan
		Nukleosida analog (entecavir, Tenofovir	Dalam uji coba acak fase III, TDF 300 mg setiap hari, dibandingkan dengan ADV 10 mg

		Disoproxil Fumarate, Tenofovir Alafenamide)	setiap hari, telah terbukti memiliki penekanan DNA HBV yang lebih baik pada pasien HBeAg-positif dan HBeAg-negatif.
11	(Suk-Fong Lok, 2019)	Nukleosida analog (TAF dan TDF)	TAF dalam dosis 25 mg memiliki aktivitas antivirus yang serupa dengan TDF dalam dosis 300 mg dan dikaitkan dengan lebih kecil penurunan laju filtrasi glomerulus dan kepadatan mineral tulang
12	(Stinco et al., 2021)	Peng-IFN	Interferon alfa-2b: usia lebih dari atau sama dengan 1 tahun dosisnya 6 juta UI/m ² 3x seminggu; Penginterferon alfa 2a: usia lebih dari atau sama dengan 3 tahun dosisnya 180 µg/1.73 m ² satu kali seminggu.
		Nukleusida (Lamivudine, Entecavir)	Lamivudine: usia lebih dari atau sama dengan 3 tahun dosisnya 3 mg/kg setiap hari (maksimum 100 mg); Entecavir: untuk usia lebih dari atau sama dengan 2 tahun berat badan 10-30 kg dosisnya 0.015 mg/kg setiap hari (maksimum 0.5 mg) dan untuk berat badan >30 kg dosisnya 0.5 mg setiap hari.
		Nukleotida (Adefovir, TDF, TAF)	Adefovir: usia lebih dari atau sama dengan 12 tahun dosisnya 10 mg setiap hari; TDF usia lebih dari atau sama dengan 2 tahun dosisnya 8 mg/kg setiap hari (maksimum 300 mg) dan usia lebih dari atau sama dengan 12 tahun dosisnya 300 mg setiap hari; TAF usia lebih dari atau sama dengan 12 tahun dosisnya 25 mg.
13	(Soi et al., 2019)	Nukleosida (lamivudine, telbivudine, entecavir) Nukleotida (adefovir, tenofovir disoproxil fumarate (TDF), tenofovir alafenamide fumarate (TAF)) Pegylated interferon a-2a	Pilihan terapi pada pasien yang mengalami gagal ginjal kronis menggunakan analog nukleosida (lamivudine, telbivudine, dan entecavir), analog nukleotida (adefovir, tenofovir disoproxil fumarate, dan tenofovir alafenamide fumarate), dan interferon a-2a. Nukleosida diberikan seminggu sekali setelah hemodialisis. Terapi lini pertama pada pasien yang memiliki HBV kronis dan naif nukleosida dapat diberikan entecavir, TAF, dan TDF. Pemberian tenofovir pada pasien yang resisten terhadap analog nukleosida.
14	(Moghadam et al., 2021)	Analog nukleosida Analog nukleotida	Pada pasien yang telah menjalani transplantasi hati dapat menggunakan monoterapi analog nukleos(t)ida oral yang terdiri dari lamivudine, adefovir, tenofovir disoproxil fumarate.
15	(Guvenir & Arikan, 2020)	IFN-standar atau pegylated interferon (PegIFN)	Regimen terapi yang digunakan adalah interferon standar atau pegylated interferon

Analog (lamivudine, entecavir, tenofovir)	nukleos(t)ida telbivudine, adefovir,	dan analog nukleos(t)ida seperti lamivudine, telbivudine, entecavir, adefovir, tenofovir.
---	--------------------------------------	---

PEMBAHASAN

Terdapat tiga target terapi hepatitis B, yaitu target ideal meliputi hilangnya HBsAg dengan atau tanpa serokonversi anti-HBs, target memuaskan meliputi tidak ditemukannya relaps klinis setelah terapi dihentikan pada pasien HBeAg positif dan negatif, dan target yang diinginkan meliputi penekanan HBV DNA yang bertahan selama terapi jangka panjang untuk pasien HBeAg positif yang tidak mencapai serokonversi anti HBe dan pada pasien HBeAg negative (Kemenkes, 2019). Selain itu, terdapat perbedaan terapi pada hepatitis B akut dan kronik. Pada kondisi akut, tujuan terapi hepatitis B adalah untuk meningkatkan kenyamanan pasien. Sedangkan pada kondisi kronis, tujuan terapinya adalah untuk mengurangi risiko sirosis, kanker hati, dan meningkatkan kelangsungan hidup jangka panjang (WHO, 2023).

Regimen terapi yang digunakan pada pengobatan hepatitis B kronis adalah interferon alfa, entecavir (menghambat replikasi HBV), tenofovir (lini pertama pengobatan HBV), lamivudine (memiliki aktivitas antivirus terhadap HIV dan HBV), adefovir (menghambat transkriptase terbalik dan DNA polymerase), dan telbivudine (menghambat sintesis DNA HBV) (Dipiro *et al.*, 2021).

Tatalaksana terapi hepatitis B di Indonesia ditentukan berdasarkan empat kriteria, yaitu (1) nilai serum DNA HBV, (2) Status HBeAg, (3) nilai ALT, dan (4) gambaran histologis hati. Berdasarkan Kemenkes 2019, terdapat dua jenis golongan terapi hepatitis B yang ada di Indonesia, yaitu interferon a-2a dengan dosis 90-180 ug/minggu dan interferon a-2b dengan dosis 1-1,5 ug/kg per minggu dengan jangka waktu penggunaan maksimal 48 minggu, dan golongan analog nukleos(t)ida terdiri dari lamivudin 100 mg, adefovir 10 mg, entecavir 0,5 mg, telbivudin 100 mg, dan tenofovir 300 mg.

Berdasarkan hasil tinjauan pustaka, obat hepatitis B terdiri dari 3 golongan, yaitu analog nukleosida, analog nukleotida, dan interferon.

Analog Nukleosida Lamivudin

Lamivudin adalah analog nukleosida pertama yang digunakan untuk melawan hepatitis B. Lamivudin disetujui di Amerika Serikat pada tahun 1998, digunakan untuk menggantikan interferon karena lamivudin memiliki efek samping yang lebih sedikit (Roediger *et al.*, 2022). Lamivudin menghambat replikasi virus dalam sel manusia dengan mengganggu enzim DNA polimerase HBV dan bertindak sebagai terminator rantai sintesis DNA. Ketika analog nukleosida dimasukkan ke dalam rantai DNA, maka tidak terbentuk ikatan fosfodiester 5' ke 3' yang berperan dalam pemanjangan rantai DNA, sehingga pertumbuhan DNA virus terhenti (Stinco *et al.*, 2021).

Pemberian lamivudin secara oral untuk dewasa adalah 100 mg per hari dan untuk anak-anak usia 2 tahun ke atas diberikan 3 mg/kg BB dengan dosis maksimum 100 mg per hari (Wilkins *et al.*, 2019). Berdasarkan penelitian Eun *et al.*, (2010) dalam Prifti *et al.*, (2021), pemberian lamivudin jangka panjang mempunyai dampak yang menguntungkan pada risiko *Hepatocellular Carcinoma* (HCC). Terapi lamivudin dapat mengurangi mortalitas pada pasien HBV dan pasien koinfeksi HIV terutama bersamaan dengan analog nukleosida lainnya sebagai terapi kombinasi (Prifti *et al.*, 2021).

Meskipun lamivudin obat yang aman, namun memiliki hambatan resistensi yang rendah. Pada penggunaan lamivudin yang berkepanjangan, setelah lamivudin dihentikan virus kembali ke tingkat replikasi awal disertai dengan peningkatan *alanine transaminase* (ALT). Hal ini

menunjukkan bahwa resistensi terhadap lamivudin tidak dapat dihindari. Resistensi terhadap lamivudin terjadi dengan mutasi pada rtM204V/I dimana isoleusin atau valin menggantikan metionin dalam kodon 204 DNA polimerase HBV. Mutasi tersebut mengubah tempat pengikatan nukleosida pada DNA polimerase sehingga lamivudin tidak dapat berikatan (Roediger et al., 2022).

Telbivudin

Telbivudin merupakan agen terapi Hepatitis B yang lebih ampuh jika dibandingkan dengan lamivudine. Mekanisme kerja dari telbivudine yaitu menghambat transcriptase analog L-nukleosida Thymidine sintetis sehingga menghambat HBV polimerase dan replikasi dari HBV akan terhambat. Meskipun aktivitas telbivudine lebih baik daripada lamivudine, namun telbivudine memiliki tingkat resistensi yang masih tinggi dengan mekanisme resistensi yaitu terjadi mutasi yang menyebabkan resistensi primer terhadap telbivudine (Fitriani & Yulianti, 2022).

Dosis telbivudine yang diberikan sesuai dengan jumlah creatinin clearance jika memiliki penyakit penyerta gagal ginjal. Creatinine clearance lebih atau sama dengan 50 mL/min digunakan telbivudine 600 mg/hari, creatinine clearance 30-49 mL/min maka dosis telbivudine 600 mg/2 hari, creatinin clearance 15-29 mL/min maka dosis telbivudine 600 mg/3 hari, creatinine clearance 5-14 mL/min maka dosis telbivudine 600 mg/3 hari, creatinine clearance 15-29 mL/min maka dosis telbivudine 600 mg/4 hari (Soi et al., 2019).

Entecavir

Entecavir merupakan analog nukleosida (analog dengan deoksiganosin) yang dapat tesforfolirasi menjadi bentuk 50-trifosfat yang aktif. Metabolit aktif entecavir bersaing dengan dengan substrat alami yaitu deoksiganin trifosfat dari HBV polimerase dan menghambat replikasi HBV. Entecavir telah disetujui oleh FDA dan EMA sebagai terapi pengobatan bagi anak-anak dan remaja dengan usia 2 tahun ke atas. Dosis yang dianjurkan adalah 0,015 mg/kg setiap hari dan dosis maksimum 0,5 mg per hari dengan berat badan lebih dari 30 kg (Stinco et al., 2021). Pasien yang memiliki penyakit penyerta gagal ginjal maka dosis entecavir yang diberikan harus disesuaikan dengan jumlah creatinin clearance. Creatinine clearance lebih atau sama dengan 50 mL/min digunakan entecavir 0,5 mg/hari, creatinine clearance 30-49 mL/min maka dosis entecavir 0,5 mg/hari, creatinine clearance 15-29 mL/min maka dosis entecavir 0,15 mg/hari, creatinine clearance 5-14 mL/min maka dosis entecavir 0,05 mg/3 hari, creatinine clearance <5 mL/min maka dosis entecavir 0,5 mg/minggu (Soi et al., 2019).

Analog Nukleotida

Tenofovir Disoproxil Fumarate (TDF)

Tenofovir merupakan agen paling efektif dalam penekanan virus pada pasien Hepatitis B e antigen (HBeAg) positif dan negatif. Namun tingkat kekambuhan tetap tinggi, sehingga diperlukan pengobatan jangka panjang (Wong et al., 2019). Tenofovir dapat digunakan pada wanita hamil karena memiliki profil resistensi yang lebih baik dan terdapat lebih banyak data keamanan pada wanita hamil dengan hepatitis B (Wilkins et al., 2019).

Tenofovir Disoproxil Fumarate (TDF) merupakan antivirus lini pertama pada pengobatan hepatitis B. TDF menjadi salah satu nucleotide reverse transcriptase inhibitor (NtRTI), yang dapat menghambat sintesis DNA polimerase dengan menghambat enzim reverse transcriptase yang digunakan virus HBV untuk bereplikasi (Ohsaki et al., 2021). Dosis TDF untuk pengobatan hepatitis B yaitu 300 mg per oral, dapat digunakan untuk anak di atas 12 tahun serta memiliki kategori B untuk keamanan kehamilan (Thomas et al., 2022). Selaras dengan Wilkins et al., (2019), dosis TDF pada dewasa dan anak di atas 12 tahun dengan berat badan di atas 35 kg yaitu 300 mg per oral, sekali sehari. Menurut Stinco et al., (2021), anak di atas 2 tahun dapat

diberikan TDF 8 mg/kg per hari (maksimum 300 mg) dan 300 mg per hari untuk usia diatas 12 tahun.

Tenofovir Alafenamide (TAF)

TAF merupakan obat baru dari tenofovir yang memiliki profil keamanan lebih baik dibandingkan dengan TDF sehubungan dengan fungsi ginjal dan kepadatan mineral tulang. TAF dapat dengan cepat di konversi menjadi metabolit aktif secara intraseluler. Dengan berkurangnya paparan sistemik terhadap metabolit aktif, maka paparan terhadap ginjal dan tulang yang tidak sesuai target dapat berkurang (Wong et al., 2019). Adapun menurut Suk-Fong Lok, (2019), TAF dalam dosis 25 mg memiliki aktivitas antivirus yang serupa dengan TDF dalam dosis 300 mg. TAF dosis 25 mg telah menunjukkan lebih dari konsentrasi tenofovir sistemik 90% lebih rendah dan konsentrasi intraseluler lebih tinggi selama studi farmakokinetik.

Adefovir

Adefovir jarang menyebabkan resistensi dibandingkan dengan lamivudine yaitu dengan cara menghambat replikasi virus yang hampir sempurna sehingga virus tidak dapat bereplikasi untuk menyebabkan mutasi yang adaptif. Struktur adefovir lebih fleksibel dibandingkan dengan lamivudine sehingga mampu mengubah konfigurasi sehingga sesuai dengan polimerase yang bermutasi (Roediger et al., 2022).

Adefovir bekerja dengan menghambat replikasi virus. Adefovir difosforilasi menjadi metabolit aktifnya, yaitu adefovir difosfat, yang menghambat DNA polimerase HBV sehingga menghambat replikasi virus. Dosis adefovir untuk pengobatan hepatitis B yaitu 10 mg per oral sehari, dapat digunakan untuk anak diatas 12 tahun serta memiliki kategori C untuk keamanan kehamilan (Thomas et al., 2022).

Interferon

Secara umum, interferon bekerja melalui aktivasi gen spesifik yang memicu pertumbuhan dan pembelahan sel, serta memodulasi aktivitas sistem imun. Interferon alfa menghambat replikasi HBV dengan menurunkan transkripsi RNA, terjadi penutupan kovalen DNA sirkuler (cccDNA). Interferon menghasilkan hipoasetilasi histone terikat cccDNA dan rekrutmen aktif ko-repressor transkripsional cccDNA (Stinco et al., 2021). Berdasarkan Thomas et al., (2022), dosis *pegylated interferon alpha 2a* yang digunakan adalah 180 ug/minggu via subkutan dengan kategori kehamilan yaitu C. *Pegylated interferon* lebih dipilih dikarenakan tingkat respons bertahan lama yang sedikit lebih tinggi dibandingkan dengan obat oral, akan tetapi sering dihindari karena efek toksisitasnya(Thomas et al., 2022).

Ketika dikombinasikan dengan NRTI (*Nucleos(t)ide Reverse Transcriptase Inhibitors*) secara berurutan selama 1 atau 2 tahun selama 48 atau 60 minggu, terdapat penurunan HBsAg sebesar 36% pada pasien yang mengalami hepatitis B kronik. Sedangkan, pada pasien yang hanya diberikan kombinasi NRTI saja hanya menunjukkan penurunan HBsAg sebesar 4,3%. Pemberian terapi kombinasi simultan, sekuensial, atau tambahan menggunakan entecavir (ETV) atau tenofovir disoproksil fumarat (TDF) dengan *pegylated interferon* memberikan hasil terapi yang lebih efektif, akan tetapi penggunaan terapi kombinasi harus dilakukan secara hati-hati untuk setiap pasien, dikarenakan efek samping pada setiap individu berbeda-beda (Ohsaki et al., 2021).

KESIMPULAN

Terapi farmakologi yang digunakan pada hepatitis B selama lima tahun terakhir yaitu golongan analog nukleosida, analog nukleotida dan interferon. Golongan analog nukleosida

terdiri dari lamivudin, telbivudin, dan entecavir. Sedangkan golongan analog nukleotida terdiri dari tenofovir disoproxil fumarate, tenofovir alafenamid, dan adefovir.

UCAPAN TERIMA KASIH

Penulis mengucapkan terimakasih kepada dosen pembimbing dan semua pihak yang terlibat dalam penyusunan artikel ini.

DAFTAR PUSTAKA

- Alexopoulou, A., Vasilieva, L., & Karayiannis, P. (2020). New approaches to the treatment of chronic hepatitis B. *Journal of Clinical Medicine*, 9(10), 1–23. <https://doi.org/10.3390/jcm9103187>
- Broquetas, T., & Carrión, J. A. (2022). Current Perspectives on Nucleos(t)ide Analogue Therapy for the Long-Term Treatment of Hepatitis B Virus. *Hepatic Medicine: Evidence and Research*, Volume 14(July), 87–100. <https://doi.org/10.2147/hmer.s291976>
- Chien, R. N., & Liaw, Y. F. (2022). Current Trend in Antiviral Therapy for Chronic Hepatitis B. *Viruses*, 14(2). <https://doi.org/10.3390/v14020434>
- Chuang, W. L., Jia, J., Chan, H. L. Y., Han, K. H., Tanwandee, T., Tan, D., Chen, X., Gane, E., Piratvisuth, T., Chen, L., Xie, Q., Sung, J. J. Y., Messinger, D., Wat, C., Bakalos, G., & Liaw, Y. F. (2018). Responses are durable for up to 5 years after completion of peginterferon alfa-2a treatment in hepatitis B e antigen-positive patients. *Alimentary Pharmacology and Therapeutics*, 47(9), 1306–1316. <https://doi.org/10.1111/apt.14595>
- DiPiro, T. J., Yee, C. G., Posey, M. L., Haines, T. S., Nolin, D. T., Ellingrod, V. (2021). *Pharmacotherapy: A Pathophysiologic Approach* 11th Edition. McGraw-Hill: New York.
- Fitriani, K. E., & Yulianti, T. (2022). EVALUASI TERAPI ANTIVIRAL PADA PASIEN HEPATITIS B KRONIS DI INSTALASI RAWAT INAP RSUD Dr. MOEWARDI SURAKARTA PERIODE JUNI TAHUN 2018-JUNI TAHUN 2019. *Usadha Journal of Pharmacy*, 123–137. <https://doi.org/10.23917/ujp.v1i1.132>
- Gozali, A. P. (2020). Diagnosis, Tatalaksana dan Pencegahan Hepatitis B dalam Kehamilan. *Cermin Dunia Kedokteran*, 47(7), 354. <https://doi.org/10.55175/cdk.v47i7.598>
- GUVENIR, M., & ARIKAN, A. (2020). Hepatitis b virus: From diagnosis to treatment. *Polish Journal of Microbiology*, 69(4), 391–399. <https://doi.org/10.33073/PJM-2020-044>
- Hunou, F. A., Waleleng, B. J., & Rotty, L. W. A. (2022). Penatalaksanaan Hepatitis B pada Populasi Khusus. *Medical Scope Journal*, 4(1), 29–39. <https://doi.org/10.35790/msj.v4i1.44645>
- Kurniawan, J. (2021). Perkembangan Terapi Hepatitis B Kronis di Indonesia. *Jurnal Penyakit Dalam Indonesia*, 8(3), 110. <https://doi.org/10.7454/jpdi.v8i3.632>
- Moghadam, A. D., Eslami, P., Beirami, A. D., Irvani, S., Farokhi, E., Mansour-Ghanaei, A., Hashemi, M. R., Pasha, M. A., Mehrvar, A., & Nassiri-Toosi, M. (2021). An overview of the current hepatitis B treatment strategies after liver transplantation. *Middle East Journal of Digestive Diseases*, 13(1), 5–14. <https://doi.org/10.34172/mejdd.2021.197>
- Nur Hidayah, A., & Afridah, W. (2023). Literature Review: Faktor Penyebab Hepatitis B Pada Ibu Hamil. *Jurnal Multidisiplin Indonesia*, 2(3), 443–450. <https://doi.org/10.58344/jmi.v2i3.180>
- Ohsaki, E., Suwanmanee, Y., & Ueda, K. (2021). Chronic hepatitis b treatment strategies using polymerase inhibitor-based combination therapy. *Viruses*, 13(9). <https://doi.org/10.3390/v13091691>
- Prifti, G. M., Moianos, D., Zoidis, G., Giannakopoulou, E., Pardali, V., & Tavis, J. E. (2021). Recent advances in hepatitis b treatment. *Pharmaceuticals*, 14(5), 1–27.

- <https://doi.org/10.3390/ph14050417>
- Roediger, R., Smyth, E. K., & Dieterich, D. (2022). Adefovir for lamivudine-resistant hepatitis B. *Antiviral Therapy*, 27(1), 1–8. <https://doi.org/10.1177/13596535211067605>
- Soi, V., Daifi, C., Yee, J., & Adams, E. (2019). Pathophysiology and Treatment of Hepatitis B and C Infections in Patients With End-Stage Renal Disease. *Advances in Chronic Kidney Disease*, 26(1), 41–50. <https://doi.org/10.1053/j.ackd.2018.10.004>
- Stinco, M., Rubino, C., Trapani, S., Indolfi, G., & ORCID. (2021). Contents. *World Journal of Gastroenterology*, 9327(36).
- Suk-Fong Lok, A. (2019). Hepatitis B Treatment: What We Know Now and What Remains to Be Researched. *Hepatology Communications*, 3(1), 8–19. <https://doi.org/10.1002/hep4.1281>
- Thad Wilkins, Richard Sams, & Mary Carpenter. (2019). Hepatitis B: Screening, Prevention, Diagnosis, and Treatment. *American Family Physician*, 99(5), 314–323.
- Thomas, D. L., Kiser, J. J., & Baum, M. M. (2022). Long-Acting Treatments for Hepatitis B. *Clinical Infectious Diseases*, 75(4 Supplement), S517–S524. <https://doi.org/10.1093/cid/ciac718>
- Wikan Trisnaningtyas, R. (2017). Evaluasi Terapi Pada Pasien Hepatitis B Di Rsup Dr. Sardjito Yogyakarta. *Jurnal Ilmiah Farmasi*, 13(1), 27–33. <https://doi.org/10.20885/jif.vol13.iss1.art5>
- Wong, W. W. L., Pechivanoglou, P., Wong, J., Bielecki, J. M., Haines, A., Erman, A., Saeed, Y., Phoon, A., Tadrous, M., Younis, M., Rayad, N. Z., Rac, V., Janssen, H. L. A., & Krahn, M. D. (2019). Antiviral treatment for treatment-naïve chronic hepatitis B: Systematic review and network meta-analysis of randomized controlled trials. *Systematic Reviews*, 8(1), 1–15. <https://doi.org/10.1186/s13643-019-1126-1>