

A REVIEW ARTICLE : PENATALAKSANAAN TERAPI HCV YANG EFEKTIF DAN AMAN

Lalu Denendra Praditama^{1*}, Baiq Putri Maharani Bine Inggit², Weny Syafitri Utari³, Dhea Rizma Demula Putri⁴, Laili Aurelia⁵, Siti Rahmatul Aini⁶, Nurhidayati⁷

Fakultas Kedokteran dan Ilmu Kesehatan Universitas Mataram^{1,2,3,4,5,6,7}

*Corresponding Author : laludenendra8@gmail.com

ABSTRAK

Virus Hepatitis C (HCV) adalah patogen yang umumnya ditularkan melalui darah, terutama melalui penggunaan narkoba suntik. Tinjauan pustaka ini ditulis untuk menelaah manajemen terapi yang efektif dan aman bagi penderita HCV. Penelusuran dan pencarian artikel ulasan dilakukan melalui laman Proquest, Google Scholar, Kementerian Kesehatan, Pubmed, dan ScienceDirect. Kata kunci yang digunakan adalah “Manajemen Terapi”, “Virus Hepatitis C (HCV)”, “*Management Therapy*”, dan “Tatalaksana”, dengan hasil terdapat 13 artikel ulasan yang digunakan dalam periode waktu 2018-2023. Penatalaksanaan terapi HCV melibatkan golongan obat DAA dengan tiga kelas obat utama, yaitu *inhibitor protease* NS3/4A, *inhibitor protein* NS5A, dan *analog inhibitor polimerase* NS5B. Sinergi Metformin dan DAA efektif dalam mengurangi manifestasi infeksi HCV kronis. Kombinasi Glecaprevir/Pibrentasvir pada pasien dengan gangguan ginjal berat menunjukkan tingkat efikasi tinggi dan toleransi yang baik. Beberapa kombinasi DAA juga memperlihatkan efektivitas, keamanan, dan tolerabilitas yang baik pada kelompok lansia dan anak-anak. Meskipun, DAA efektif (95% menyembuhkan), namun potensi kegagalan terapi (3-5%) juga dapat terjadi. Hal ini dapat disebabkan oleh tingkat kepatuhan pasien dalam menjalani terapi, ketidaktepatan pemilihan rejimen obat, dan resistensi virus akibat mutasi. Dibutuhkan strategi lebih, dalam manajemen terapi infeksi HCV untuk memaksimalkan keberhasilan terapi yang efektif dan aman, serta upaya evaluasi secara berkala pada varian mutasi HCV untuk meningkatkan pemilihan rejimen obat DAA yang tepat.

Kata kunci : efektivitas, hcv, keamanan, terapi, virus hepatitis c

ABSTRACT

Hepatitis C virus (HCV) is a pathogen that is commonly transmitted through blood, especially through injecting drug use. This literature review was written to examine effective and safe therapeutic management for people with HCV. Searches for review articles were conducted through Proquest, Google Scholar, Ministry of Health, Pubmed, and ScienceDirect. The keywords used were “Therapy Management”, “Hepatitis C Virus (HCV)”, “*Management Therapy*”, and “*Management*”, with the results of 13 review articles used in the 2018-2023 time period. HCV therapy management involves the DAA drug class with three main drug classes, namely NS3/4A protease inhibitors, NS5A protein inhibitors, and NS5B polymerase inhibitor analogs. Metformin and DAA synergy is effective in reducing the manifestations of chronic HCV infection. Glecaprevir/Pibrentasvir combination in patients with severe renal impairment showed high efficacy and good tolerance. Several DAA combinations also showed good efficacy, safety and tolerability in the elderly and children. Although, DAAs are effective (95% cure), potential therapeutic failure (3-5%) can also occur. This can be caused by the level of patient compliance in undergoing therapy, inappropriate selection of drug regimens, and viral resistance due to mutations. More strategies are needed in the therapeutic management of HCV infection to maximize the success of effective and safe therapy, as well as efforts to evaluate the effectiveness of DAA.

Keywords : effectiveness, hcv, safety, therapy, hepatitis c virus

PENDAHULUAN

Hepatitis C atau Hepatitis C Virus (HCV) adalah patogen yang paling umum ditularkan melalui darah dan paling sering ditularkan melalui penggunaan narkoba suntikan. Penularan

dapat terjadi melalui kontak seksual, hemodialisis, paparan rumah tangga, pekerjaan atau perinatal. Secara seksual, berganti-ganti pasangan seksual dan infeksi penyakit menular seksual termasuk HIV, dapat meningkatkan risiko penularan HCV (Dipiro *et al.*, 2020). HCV dikenal sebagai hepatotropik karena memiliki afinitas yang lebih besar terhadap hepatosit di hati dibandingkan sel lain di tubuh. Meskipun hepatosit merupakan tempat paling sering terjadinya replikasi HCV, namun sel imun seperti sel B, sel T, monosit, dan sel dendritik juga merupakan inang bagi replikasi HCV. Awalnya, HCV berikatan dengan sel inang dan membentuk kompleks reseptor melalui interaksi dengan 4 protein membran sel inang yaitu, *Scavenger Receptor Class B tipe 1* (SRB1), *Cluster of Differential 81* (CD81), *Claudin 1* (CLDN1), dan *Occludin* (OCLN).

Pertama, pembentukan kompleks reseptor memungkinkan HCV memasuki sel inang melalui endositosis yang dimediasi reseptor. Selanjutnya, genom RNA virus dilepaskan ke sitoplasma dan diubah di Retikulum Endoplasma kasar (RE) menjadi protein virus yang matang. Protein tersebut bersama dengan faktor sel inang, merangsang pembentukan jaringan membran yang terdiri dari vesikel serta tetesan lipid. Sintesis lipoprotein di RE bertujuan untuk memproduksi lipid yang membentuk selubung HCV. HCV yang dikemas dalam lipid ini diperkirakan dilepaskan melalui jalur sekretori. Terakhir, HCV yang dihasilkan menyebar melalui aliran darah dan menginfeksi sel inang lainnya dengan berikatan dengan reseptor lipoprotein densitas rendah yang ditemukan pada SRB1 (Hopkins *et al.*, 2020).

HCV memiliki 8 genotipe yang telah diidentifikasi lebih dari 50 subtype dan jutaan kuasispesies (Douglas *et al.*, 2019 dalam Bhattacharjee *et al.*, 2021). Secara global, HCV-1 merupakan genotipe yang paling umum ditemukan (49,1%), diikuti HCV-3 (17,9%), HCV-4 (16,8%) dan HCV-2 (11%). HCV-5 dan HCV-6 terdiri < 5% dari total individu yang terinfeksi. Genotipe HCV-1, -2 dan -3 cenderung terdistribusi lebih luas secara global, tetapi yang lainnya meliputi -4, -5, -6 dan -7 bervariasi dari satu wilayah geografis ke wilayah geografis lainnya (Petruzziello *et al.*, 2016 dalam Bhattacharjee *et al.*, 2021). Menurut *World Health Organization* (WHO, 2023), penyebaran HCV secara global mencapai 58 juta jiwa dalam satu tahun. Setiap tahunnya terjadi penambahan 1,5 juta kasus baru terkait infeksi HCV. Umumnya infeksi HCV terjadi pada usia produktif dan diperkirakan sekitar 3,2 juta remaja serta anak-anak terinfeksi HCV kronis.

Pada tahun 2019 sekitar 290.000 individu meninggal akibat terinfeksi HCV dengan prognosis komplikasi menjadi sirosis dan kanker hati, yang dapat berpotensi memberatkan kondisi pasien dan berdampak pada peningkatan morbiditas dan mortalitas akibat infeksi HCV. Kasus infeksi HCV di Amerika Serikat mencapai sekitar 3,2 juta jiwa dengan jumlah individu yang terinfeksi secara kronis lebih tinggi (Dipiro *et al.*, 2020). Sekitar 80% individu dengan kondisi terinfeksi HCV secara akut, akan bertahan dan berkembang menjadi HCV kronik. Penegakan diagnosis HCV kronik dapat dilakukan melalui pemeriksaan anti-HCV dan RNA-HCV yang seterusnya terdeteksi hingga berlangsung selama > 6 bulan sejak terinfeksi dengan/tanpa gejala (Abubakarr *et al.*, 2023). Prevalensi kasus infeksi HCV lebih sering ditemukan pada individu berjenis kelamin laki-laki dewasa. Hal ini dapat disebabkan oleh banyak faktor yang dapat berimplikasi terhadap kehidupan individu seperti aspek lingkungan, pekerjaan, sosial, budaya, dan kultur, terutama pada populasi marginal atau berasal dari daerah terpinggirkan yang terkait dengan indikasi penggunaan injeksi narkoba secara bergantian, seni tato, penggunaan bersama alat cukur dan sikat gigi, bekam (*hijama*), hubungan seksual dengan bebas/ilegal, dan darurat donor darah (Abdel-Gawad *et al.*, 2023).

Prevalensi umum anti-HCV yaitu 1%. Berdasarkan data Riset Kesehatan Dasar di Indonesia persebaran infeksi HCV pada tahun 2018 sekitar 0,37 hingga 0,41 %. Jumlah infeksi HCV pada laki-laki lebih tinggi dibandingkan pada perempuan dengan persentase 0,40% pada laki-laki dan 0,39% pada perempuan. Angka kejadian tertinggi yaitu pada usia 45 hingga 54 tahun dengan persentase 0,46% (Kementerian Kesehatan RI, 2018). Menurut

Keputusan Menteri Kesehatan Republik Indonesia Nomor HK.01.07/MENKES/681/2019, beberapa obat yang dapat digunakan untuk menangani hepatitis C di Indonesia adalah dengan golongan obat *direct acting antiviral* (DAA). DAA memiliki banyak jenis dengan tiga mekanisme kerja utama.

Kelompok pertama yaitu NS3/4A *Protease Inhibitor* (berakhiran–previr). Kelompok ini terdiri atas dua generasi yaitu boceprevir dan telaprevir (generasi pertama) dan faldaprevir, simeprevir, asunaprevir, vaniprevir, paritaprevir, grazoprevir, dan sovalprevir (generasi kedua). Kelompok kedua adalah NS5A *Protein Inhibitor* (berakhiran– asvir), kelompok ini terbagi menjadi dua generasi yaitu daclatasvir, ledipasvir, dan ombitasvir (generasi pertama) dan elbasvir, velpatasvir, dan odalasvir (generasi kedua). Kelompok terakhir yaitu analog NS5B *Polymerase Inhibitor* (berakhiran–buvir) dengan contoh obat seperti sofosbuvir, yang juga termasuk ke dalam golongan nukleotida/inhibitor kompetitif dengan aktivitas genotipik luas dan *barrier* resistensi yang tinggi (Kemenkes, 2019).

Penelitian berbasis peninjauan pustaka ditujukan untuk menelusuri, mencari, dan menelaah kembali terkait keefektifan dan keamanan penatalaksanaan terapi yang berhubungan dengan penyakit infeksi HCV.

METODE

Sumber penelusuran dan pencarian referensi yang digunakan dalam mencari artikel ulasan diantaranya melalui Proquest, Google Scholar, Kemenkes, Pubmed dan Sciencedirect. Kata kunci yang digunakan dalam pencarian referensi adalah “Manajemen Terapi”, “Hepatitis Virus (HCV)”, “*Management Therapy*” dan “Tatalaksana”. Total Referensi yang digunakan sebanyak 28 referensi memuat 13 artikel ulasan dengan kriteria 5 tahun terakhir yaitu dalam interval tahun 2018-2023.

HASIL

Temuan hasil penelusuran dan pencarian beberapa artikel ulasan yang memuat pembahasan tentang tatalaksana terapi HCV disajikan pada tabel 1.

Tabel 1. Hasil Tinjauan Pustaka Penatalaksanaan Terapi Infeksi HCV

Referensi	Temuan	Hasil
Yen <i>et al.</i> , 2021	Sofosbuvir, ledipasvir, glecaprevir, pibrentasvir, ombitasvir, paritaprevir, ritonavir, dasabuvir	Berdasarkan hasil penelitian yang telah dilakukan, diperoleh bahwa obat-obat DAA sangat efektif bagi pasien geriatri
Abubakar <i>et al.</i> , 2022	Tatalaksana pengobatan kombinasi Sofosbuvir dan Daclatasvir pada pasien dengan anti HCV positif, terdeteksi HCV RNA, dan kondisi fibrosis hati	Dosis obat Sofosbuvir dan Daclatasvir masing-masing ialah 400 mg dan 60 mg, dengan durasi terapi selama 12 minggu. Diketahui sebanyak 38 dari 5002 (0,76%) pasien terdeteksi positif anti - HCV dan RNA HCV. Kemudian, diseleksi kembali menunjukkan 15 dari 38 (50%) pasien positif HCV tidak memenuhi syarat alur terapi pengobatan, sedangkan 7 dari 15 (46,7%) pasien telah menyelesaikan atau memenuhi syarat pengobatan terapi DAA. Prognosis terapi menunjukkan hasil deteksi RNA HCV menjadi negatif, mengalami perbaikan pada kondisi fibrosis dengan turunnya skor <i>aspartate aminotransferase-platelet ratio index</i> (APRI). Sehingga, dari narasi tersebut memperlihatkan hasil berupa terjadi perbaikan dari fibrosis hati yang cukup signifikan dan tidak terdeteksi kembali RNA HCV pada pasien yang patuh dalam menjalani pengobatan terapi penyakit

HCV		
Yap <i>et al.</i> , 2020	Regimen terapi kombinasi glecaprevir (GLE) dan pibrentasvir (PIB) pada pasien dengan kronis infeksi virus hepatitis C dan gangguan ginjal berat	Penggunaan kombinasi obat GLE/PIB pada penderita HCV, menunjukkan hasil stigma yang positif, dimana pengobatan dengan GLE/PIB memiliki tingkat toleransi yang tinggi terhadap kondisi pasien dengan gagal ginjal berat, serta memperoleh nilai tingkat efikasi obat yang signifikan
Jhaveri <i>et al.</i> , 2018	Sofosbuvir, ledipasvir, Paritaprevir /Ritonavir/Ombitasvir + Dasabuvir (tiga regimen terapi), Elbasvir/Grazoprevir, velpatasvir, voxilaprevir, Glecaprevir, Pibrentasvir	Obat-obat dinyatakan aman digunakan untuk lansia (usia > 65 tahun)
Pawlotsky, <i>et al.</i> , 2020	Berdasarkan pedoman, obat dan dosis yang dapat digunakan adalah sebagai berikut: Sofosbuvir: tablet: 400 mg (1x1); tablet dengan setengah kekuatan: 200 mg (1 x1) Sofosbuvir/velpatasvir: Tablet mengandung 400 mg sofosbuvir dan 100 mg velpatasvir (1x1); Tablet setengah kekuatan 200 mg Sofosbuvir dan 50 mg velpatasvir (1x1); Granul mengandung 50 mg Sofosbuvir dan 12,5 mg velpatasvir (Tiga atau empat granul sekali harian, sesuai dengan berat badan) Sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir: Tablet yang mengandung 400 mg sofosbuvir, 100 mg velpatasvir dan 100 mg Voxilaprevir (Satu tablet sekali sehari dengan makanan) Glecaprevir/pibrentasvir: Tablet yang mengandung 100 mg glecaprevir dan 40 mg pibrentasvir (Tiga tablet sekali sehari dengan makanan); Film-coated granules mengandung mengandung 50 mg glecaprevir dan 20 mg pibrentasvir dicampur bersama dalam jumlah kecil dari makanan (Tiga sampai lima sachet sekali sehari, Menurut berat badan) Grazoprevir/ elbasvir: Tablet yang mengandung 100 mg grazoprevir dan 50 mg elbasvir (Satu tablet sekali sehari)	-
Droc <i>et al.</i> , 2022	Interferon, kombinasi ledipasvir/sofosbuvir, kombinasi ombitasvir/paritaprevir/ritonavir, elbasvir plus, kombinasi glecaprevir/pibrentasvir	Menunjukkan terapi pengobatan HCV menggunakan kombinasi obat antiviral ombitasvir/paritaprevir/ritonavir dan dasabuvir aman dan efisien digunakan pada pasien yang sedang menjalankan terapi hemodialisis
Dultz <i>et al.</i> , 2018	PegIFN+ribavirin, sofosbuvir, simeprevir, daclatasvir, ledipasvir, ombitasvir, paritaprevir, ritonavir, dasabuvir	Berdasarkan hasil pemeriksaan SVR12 / <i>Sustained Virologic Response</i> (negatif RNA HCV atau kadar RNA HCV ≤ 25 IU/mL) secara standar uji virologi serta uji keamanan dari hasil data laboratorium

		abnormalitas, menunjukkan terapi pengobatan HCV dengan golongan obat DAA aman untuk digunakan dan dapat ditoleransi pada pasien lansia tanpa komorbid diatas usia 70 tahun
Kamel <i>et al.</i> , 2021	Sofosbuvir, ribavirin	Berdasarkan hasil penelitian, usia tidak mempengaruhi keberhasilan pengobatan DAA dan bahwa semua rejimen DAA ditoleransi dengan baik, aman, dan sangat berkhasiat, bahkan untuk pasien yang berusia 75 tahun
Papic <i>et al.</i> , 2018	Identifikasi nilai efikasi dan keamanan terapi HCV dengan kombinasi obat golongan PEG-IFN α /Ribavirin pada target pasien lansia yang memiliki <i>hepatocellular carcinoma</i> (HCC) dan perkembangan kondisi penyakit hati	Hasil dari studi penelitian tersebut adalah menunjukkan ketidakamanan terapi HCV menggunakan kombinasi obat berupa PEG-IFN α /Ribavirin pada pasien lansia dengan tanda meliputi aktivitas fibrosis HCC yang cepat dan meningkat serta penurunan kualitas hidup pasien
Fatimah <i>et al.</i> , 2021	Kombinasi sofosbuvir dan daclatasvir, kombinasi sofosbuvir dan simeprevir	Kombinasi sofosbuvir dan daclatasvir lebih direkomendasikan sebagai pilihan untuk terapi HCV terutama pada genotipe 1
Khosa <i>et al.</i> , 2021	Kombinasi interferon pegilasi α -2a atau α -2b HCV yang umum digunakan pada anak-anak. Penelitian ini, ingin membuktikan kemanjuran kombinasi sofosbuvir dan ribavirin bagi anak-anak	Rejimen terapi kombinasi sofosbuvir/ribavirin tercatat memiliki kemanjuran yang sangat baik di antara anak-anak dengan infeksi HCV
Hayes <i>et al.</i> , 2021	Kombinasi glecaprevir/pibrentasvir, sofosbuvir/velpatasvir, Ledipasvir/sofosbuvir. Elbasvir/grazoprevir untuk pasien tanpa sirosis. Kemudian kombinasi (Sofosbuvir/velpatasvir plus ribavirin) dan (Sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir) untuk pasien dengan sirosis	Terapi kombinasi DAA berkembang pesat, akhirnya menjadi efektif terhadap berbagai genotipe
Butt <i>et al.</i> , 2019	Kombinasi beberapa obat DAA yang aman dan dengan resiko rendah mengalami <i>Cardiovascular Disease</i> CVD	DAA merupakan terapi HCV dengan resiko CVD yang cenderung rendah

Berdasarkan hasil telaah dari beberapa artikel ulasan yang terangkum pada tabel 1, ditemukan bahwa golongan obat DAA menjadi pilihan utama dalam penatalaksanaan HCV, baik sebagai monoterapi maupun dalam bentuk kombinasi dengan jenis obat lainnya. Penelitian yang dilakukan oleh Yen *et al.* (2021), menunjukkan bahwa berbagai regimen DAA seperti sofosbuvir, ledipasvir, glecaprevir, pibrentasvir, ombitasvir, paritaprevir, ritonavir, dan dasabuvir terbukti efektif digunakan pada pasien geriatri. Hal ini menegaskan bahwa kelompok lansia dapat tetap memperoleh manfaat klinis signifikan dari terapi DAA. Selanjutnya, berasal dari penelitian Abubakar *et al.* (2022), yang menyoroti efektivitas kombinasi sofosbuvir/daclatasvir pada pasien dengan fibrosis hati. Dosis standar (400 mg

sofosbuvir dan 60 mg daclatasvir selama 12 minggu) menghasilkan perbaikan bermakna berdasarkan parameter skor fibrosis dan eliminasi RNA-HCV, khususnya pada pasien yang patuh menjalani terapi.

Tingkat efikasi tinggi dan tolerabilitas yang baik juga ditunjukkan dalam penelitian Yap *et al.* (2020), melalui evaluasi dari kombinasi glecaprevir/pibrentasvir (GLE/PIB) pada pasien dengan gangguan ginjal berat. Hasil menunjukkan bahwa regimen ini aman digunakan bahkan pada pasien dengan kondisi komorbid yang kompleks. Sementara itu, dalam penelitian Jhaveri *et al.* (2018) serta Dultz *et al.* (2018), menekankan keamanan DAA pada populasi lansia, termasuk di atas usia 70 tahun, dengan tingkat *Sustained Virologic Response* (SVR12) yang tinggi dan profil keamanan laboratorium yang baik. Temuan lain dari Kamel *et al.* (2021), mengonfirmasi bahwa kelompok lansia, bahkan hingga berusia 75 tahun, tidak memengaruhi keberhasilan terapi DAA. Namun, terdapat perbedaan hasil pada penelitian Papic *et al.* (2018), yang melaporkan bahwa penggunaan peginterferon dan ribavirin tidak aman bagi pasien lansia dengan hepatoseluler karsinoma, karena dapat memperburuk progresivitas fibrosis serta menurunkan kualitas hidup pasien.

Pedoman rejimen terapi yang diambil dari Pawlotsky *et al.* (2020), menyajikan variasi dosis dan bentuk sediaan DAA seperti sofosbuvir, sofosbuvir/velpatasvir, sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir, dan glecaprevir/pibrentasvir, yang memungkinkan fleksibilitas dalam pemilihan terapi berdasarkan kondisi klinis pasien. Pada pasien yang menjalani hemodialisis, penelitian yang bersumber dari Droc *et al.* (2022), membuktikan bahwa kombinasi ombitasvir/paritaprevir/ritonavir dengan dasabuvir aman dan efisien. Hal ini sangat relevan bagi kelompok pasien dengan komplikasi gagal ginjal kronis. Pada penelitian Fatimah *et al.* (2021), menunjukkan bahwa kombinasi sofosbuvir/daclatasvir lebih direkomendasikan dibandingkan regimen lain, khususnya untuk genotipe 1.

Pada kelompok anak-anak, berdasarkan penelitian Khosa *et al.* (2021), menemukan bahwa kombinasi sofosbuvir/ribavirin memiliki tingkat efikasi yang tinggi dalam mengeradikasi HCV. Kombinasi DAA lainnya seperti glecaprevir/pibrentasvir, sofosbuvir/velpatasvir, serta ledipasvir/sofosbuvir, terbukti memiliki efektivitas yang baik pada pasien dengan maupun tanpa sirosis, sebagaimana dijelaskan pada penelitian Hayes *et al.* (2021). Bahkan, penggunaan kombinasi dengan ribavirin atau voxilaprevir tetap menunjukkan hasil yang menjanjikan. Terakhir, pada penelitian Butt *et al.* (2019), menggarisbawahi bahwa terapi DAA tidak hanya efektif dalam mengeradikasi HCV, tetapi juga berasosiasi dengan penurunan risiko penyakit kardiovaskular, sehingga menambah nilai manfaatnya dalam praktik klinis.

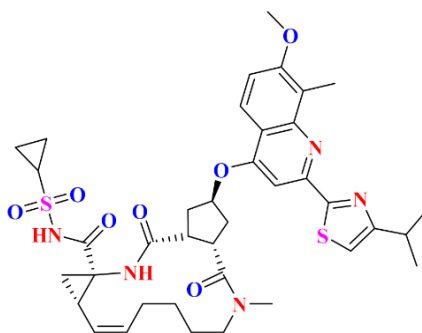
PEMBAHASAN

Terapi farmakologis dapat dijadikan sebagai pemilihan alternatif untuk menunjang, memulihkan dan memberikan perbaikan kualitas hidup pada pasien terinfeksi HCV. Salah satu rejimen terapi yang umum dan menjadi pilihan utama adalah menggunakan golongan obat *direct acting antiviral agents* (DAAs). Sistem penggunaan obat DAA dirancang sebagai agen yang bertindak untuk mengendalikan perkembangan virus yang menetap di dalam inang di beberapa jenis virion HCV yang berbeda. Konsep dari sistem DAA adalah menggunakan kombinasi obat yang minimal memiliki dua mekanisme kerja yang berbeda. Golongan obat interferon umum digunakan pada pasien HCV. Interferon dapat diproduksi secara alami oleh tubuh dengan berbagai macam stimulus yang berfungsi sebagai antivirus, antiproliferatif, dan imunomodulator. Terdapat tiga tipe interferon yakni alfa, beta, dan gamma. Jenis interferon alfa adalah bagian yang sering digunakan pada terapi klinis secara eksternal. Akan tetapi, dengan perkembangan virus yang tak terduga, dapat memanipulasi interferon menjadi tidak aktif dengan cara menghambat kerja protein tertentu yang diinduksi oleh interferon, sehingga

HCV menjadi resisten terhadap interferon. Oleh karena itu, terdapat upaya transformasi agar interferon dapat menjadi aktif kembali dan memiliki nilai efektivitas dua kali lipat dari generasi sebelumnya yakni hasil konjugasi interferon dengan polietilen glikol (PEG) menjadi PEG-IFN atau pegylated-IFN (Dipiro *et al.*, 2020).

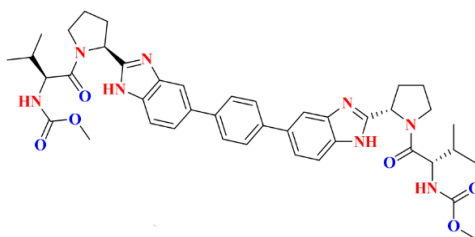
Kombinasi obat DAA memiliki kelebihan, kemampuan, dan kekurangannya masing-masing seperti contoh pada kombinasi sofosbuvir/velpatasvir; glecaprevir/pibrentasvir; dan sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir memiliki kelebihan serta kemampuan dapat berefek pada semua jenis genotipe HCV. Dari berbagai variasi kombinasi obat tersebut terdapat penggolongan dari masing-masing obat yang berbeda meliputi golongan obat NS3/4A *Protease Inhibitors* (suffix –previr); NS5A inhibitors (suffix –asvir); dan NS5B *Polymerase Inhibitors* (suffix –buvir). Rekomendasi durasi terapi HCV adalah sekitar 8 sampai 12 minggu (Dipiro *et al.*, 2020). Salah satu kombinasi obat yang cukup populer dikalangan terapi HCV adalah penggunaan pegylated-IFN dan ribavirin (RBV), akan tetapi menurut jurnal penelitian yang dilakukan oleh (Elbaz *et al.*, 2019), menyatakan bahwa penggunaan kombinasi obat peg-IFN/RBV dapat meningkatkan resiko terjadinya anemia pada pasien lanjut usia dengan berat badan ≤ 65 kg (4,4%) dan ≥ 65 kg (0,8%) (Elbaz *et al.*, 2019).

Salah satu pemilihan tatalaksana terapi HCV yang aman dan efektif untuk digunakan ialah obat DAA bersama tiga golongan obat dengan mekanisme aksi yang berbeda dalam dosis tunggal maupun kombinasi tergantung pada kondisi klinis pasien. Tiga golongan obat tersebut yaitu NS3/4A *Protease Inhibitor*, NS5A *Protein Inhibitor* dan analog NS5B *Polymerase Inhibitor*. Mekanisme kerja dari NS3/4A *Protease Inhibitor* adalah menghambat kerja enzim dan kofaktor sehingga akan menekan proses replikasi HCV (Kemenkes, 2019).



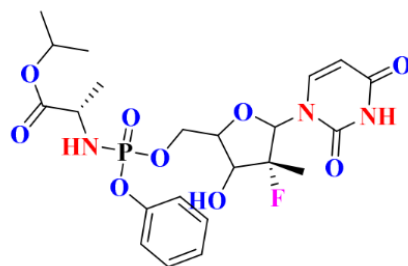
Gambar 1. Simprevir (NS3/4A *Protease Inhibitor*) (Ganta *et al.*, 2019)

NS5A *Protein Inhibitor* bekerja dengan cara mengganggu proses replikasi RNA HCV dengan mencegah pembentukan vesikel membran ganda yang merupakan pusat replikasi RNA HCV (Shanmugam, 2018).



Gambar 2. Daclastavir (NS5A *Protein Inhibitor*) (Ganta *et al.*, 2019)

Analog NS5B *Polymerase Inhibitor* bekerja dengan cara menghambat RNA polimerase NS5B yang menyebabkan pembentukan HCV mengalami degenerasi (Cho, 2019).

Gambar 3. Sofosbuvir (NS5B Polymerase Inhibitor) (Ganta *et al.*, 2019)

Perkembangan zaman tidak dapat dihindarkan dan akan selalu menghasilkan produk-produk baru yang inovatif dalam bidang kefarmasian. Selain itu, perkembangan manajemen terapi juga menjadi salah satu upaya untuk meningkatkan keamanan dan membantu menyelesaikan isu-isu kesehatan dengan berbagai variasi mutasi penyakit yang akan selalu berkembang. Seperti pada salah satu contoh penelitian yang dilakukan oleh Lin *et al.*, 2021, yakni dengan judul *Additional inhibition of wnt/ β -catenin signaling by metformin in daa treatments as a novel therapeutic strategy for hcv-infected patients*, memaparkan hasil mengenai sinergisitas antara interaksi obat golongan DAA dengan metformin sebagai agen antidiabetes dalam membantu menurunkan manifestasi klinis infeksi kronis HCV.

Penelitian tersebut menggunakan sel kronik yang terinfeksi HCV, dengan substansi Wnt/ β -catenin sebagai penghasil sinyal untuk mengaktivasi sel dalam membantu proliferasi serta pembentukan koloni yang aktif. Wnt/ β -catenin adalah senyawa yang berperan atau berkontribusi sebagai tumorigenesis pada banyak varian tipe tumor yang diinduksi oleh senyawa β -catenin. Sehingga, akumulasi β -catenin yang tinggi dapat menyebabkan proliferasi sel yang masif. Oleh sebab itu, metformin diketahui memiliki peran ganda dan simultan yaitu mampu menurunkan kadar β -catenin yang tinggi melalui reaksi fosforilasi oleh PKA/GSK-3 β -, sehingga dapat menghambat proses proliferasi, pembentukan koloni, dan meningkatkan proses apoptosis sel kronik yang terinfeksi HCV (Lin *et al.*, 2021).

Terapi HCV telah mengalami perkembangan yang signifikan dalam satu dekade terakhir, terutama dengan hadirnya *Direct-Acting Antivirals* (DAA) yang menawarkan tingkat efikasi dan pemulihan yang menjanjikan, serta profil keamanan yang lebih baik dibandingkan dengan terapi konvensional berbasis interferon. Hasil telaah dari beberapa penelitian menunjukkan adanya variasi efektivitas, keamanan, serta tolerabilitas dari regimen DAA, baik pada populasi umum, lansia, pasien dengan komorbid, maupun kelompok khusus seperti anak-anak dan penderita gangguan ginjal. Pada penelitian yang dilakukan oleh Yen *et al.* (2021) dan Jhaveri *et al.* (2018) secara konsisten menegaskan bahwa penggunaan DAA seperti sofosbuvir, ledipasvir, glecaprevir, pibrentasvir, hingga ombitasvir aman dan efektif pada pasien geriatri. Hal ini sejalan dengan temuan Dultz *et al.* (2018) yang melaporkan tingkat *Sustained Virologic Response* (SVR12) tinggi pada pasien usia lanjut (usia >70 tahun) dengan profil keamanan laboratorium yang baik. Namun demikian, hasil pada penelitian Papic *et al.* (2018) memberikan sudut pandang yang berbeda, yakni penggunaan kombinasi rejimen terapi peginterferon dan ribavirin pada pasien lansia dengan hepatoseluler karsinoma (HCC), justru meningkatkan progresivitas fibrosis dan menurunkan kualitas hidup pasien. Perbedaan ini menegaskan bahwa efektivitas terapi sangat ditentukan oleh jenis regimen yang digunakan, dimana terapi berbasis interferon memiliki keterbatasan signifikan dibandingkan DAA.

Di sisi lain, pada pasien yang memiliki gangguan fungsi ginjal, penelitian dari Yap *et al.* (2020) menemukan kombinasi GLE/PIB menunjukkan efikasi tinggi serta tolerabilitas yang baik bahkan pada pasien dengan gagal ginjal berat. Hasil ini sejalan juga dengan temuan Droc *et al.* (2022) yang menyatakan bahwa kombinasi ombitasvir/paritaprevir/ritonavir bersama dasabuvir aman digunakan pada pasien yang sedang menjalani terapi hemodialisis.

Kedua temuan ini memperlihatkan konsistensi bahwa kombinasi DAA tertentu tetap efektif dan aman meskipun digunakan pada populasi dengan komorbiditas berat, berbeda dengan rejimen interferon yang lebih berisiko pada kelompok yang sama.

Sementara itu, pada aspek pengaruh usia terhadap keberhasilan terapi, Kamel *et al.* (2021) menegaskan bahwa populasi lansia (hingga usia 75 tahun), tidak mempengaruhi atau mengurangi efektivitas maupun keamanan regimen DAA. Temuan ini memperkuat hasil penelitian Yen *et al.* (2021) yang menekankan efektivitas terapi pada kelompok geriatri. Perbandingan antara keduanya memperlihatkan kesamaan pandangan bahwa faktor usia bukan menjadi hambatan dalam keberhasilan terapi HCV ketika menggunakan DAA sebagai rejimen terapi. Dari segi pemilihan rejimen, Abubakar *et al.* (2022) melaporkan keberhasilan kombinasi sofosbuvir/daclatasvir yang ditandai dengan perbaikan fibrosis hati serta hilangnya RNA-HCV pada pasien yang patuh. Hal ini diperkuat oleh Fatimah *et al.* (2021) yang menyatakan bahwa kombinasi sofosbuvir/daclatasvir lebih direkomendasikan khususnya untuk pasien dengan genotipe 1. Sebaliknya, pada penelitian Hayes *et al.* (2021) menemukan efektivitas kombinasi lain seperti glecaprevir/pibrentasvir, sofosbuvir/velpatasvir, maupun ledipasvir/sofosbuvir yang terbukti berhasil pada pasien dengan/tanpa sirosis. Perbandingan ini menunjukkan bahwa meskipun kombinasi sofosbuvir/daclatasvir tetap menjadi pilihan utama untuk genotipe tertentu, kombinasi DAA lain memberikan fleksibilitas lebih luas terutama untuk mengatasi berbagai variasi genotipe HCV.

Pada kelompok anak-anak, pada penelitian Khosa *et al.* (2021) menemukan bahwa kombinasi sofosbuvir/ribavirin memiliki tingkat efikasi yang baik. Hal ini berbeda dengan hasil pada populasi dewasa, dimana ribavirin seringkali dikaitkan dengan efek samping hematologis. Perbedaan ini menegaskan pentingnya menyesuaikan regimen berdasarkan kelompok usia dan kondisi klinis pasien. Selain pembahasan terkait efektivitas dalam ruang lingkup virologis, beberapa penelitian juga menyoroti manfaat tambahan dari DAA. Pada penelitian Butt *et al.* (2019) menunjukkan bahwa penggunaan DAA berasosiasi dengan penurunan risiko penyakit kardiovaskular. Hasil ini memperluas spektrum manfaat terapi, tidak hanya terbatas pada eradikasi HCV tetapi juga pada perlindungan yang menargetkan organ lain. Secara umum, konsistensi hasil dari berbagai sumber referensi memperlihatkan bahwa DAA memiliki keunggulan dibandingkan regimen berbasis interferon, baik dari segi efektivitas, keamanan, maupun tolerabilitas pada bermacam karakteristik kelompok pasien. Namun, terdapat pula variasi hasil yang menunjukkan bahwa faktor usia, komorbiditas, jenis regimen, serta kepatuhan pasien tetap menjadi indikator penting untuk mencapai.

Kolaborasi penggunaan obat DAA telah memberikan manfaat yang besar dalam terapi penyakit infeksi HCV dengan total persentase kesembuhan pasien HCV sebesar 95%. Sekitar 3-5% kegagalan terapi terjadi pada pasien dengan beberapa faktor penyebab meliputi kepatuhan pasien dalam menjalani terapi, pilihan regimen obat yang kurang tepat atau optimal dalam menghasilkan efek, dan resistensi obat akibat mutasi virus. Hal tersebut dapat terjadi akibat replikasi virus yang masif dan menyebabkan banyaknya bermunculan gen variasi virus yang berbeda-beda, sehingga diperlukan strategi lebih untuk selalu mengevaluasi varian HCV serta memilih rejimen terapi DAA yang tepat, seperti melihat interaksi antar obat yang sama atau berbeda indikasi, penyakit lain (komorbid) yang dialami pasien, sasaran individu, dan mengambil lebih besar keuntungan obat dalam menghasilkan efek untuk mengeradikasi HCV (Stefano *et al.*, 2021; Jhaveri *et al.*, 2018).

KESIMPULAN

Penatalaksanaan terapi hepatitis C yang aman dan efektif, melibatkan DAA sebagai rejimen obat utama melalui penggunaan tiga golongan obat dengan mekanisme aksi yang berbeda meliputi NS3/4A *Protease Inhibitor* (Simeprevir), NS5A *Protein Inhibitor*

(Daclatasvir), dan analog NS5B *Polymerase Inhibitor* (Sofosbuvir). DAA mampu menghambat replikasi virus HCV dan memiliki efek sinergis jika digunakan bersama dengan metformin. Kombinasi GLE/PIB pada pasien dengan gangguan ginjal berat, menunjukkan tingkat efikasi tinggi dan toleransi yang baik. Kegagalan terapi juga dapat berpotensi terjadi akibat beberapa faktor seperti tingkat kepatuhan, ketepatan pemilihan rejimen obat, dan resistensi virus. Kolaborasi penggunaan obat DAA sebagai pilihan utama terapi HCV memiliki tingkat kesembuhan 95%, namun perlu strategi yang lebih cermat dalam mengevaluasi varian virus dan memilih obat DAA yang tepat mengingat potensi mutasi virus yang akan selalu berkembang.

UCAPAN TERIMA KASIH

Terimakasih saya ucapkan kepada teman-teman penulis yang telah membantu penulis utama dalam menyusun artikel penelitian ini dengan maksimal, serta dosen pengampu yang telah membimbing dan memberikan saran, arahan, dan nasihat kepada anggota penulis untuk mencapai penulisan artikel yang baik, berintegritas, dan maksimal.

DAFTAR PUSTAKA

- Abdel-Gawad, M., Nour, M., El-Raey, F., Nagdy, H., Almansoury, Y., & El-Kassas, M. (2023). *Gender differences in prevalence of hepatitis C virus infection in Egypt: a systematic review and meta-analysis*. *Scientific Reports*, 13(1), 1–10. <https://doi.org/10.1038/s41598-023-29262-z>
- Abubakarr, A., Gunawan, A., & Sari, J. (2023). Keberhasilan Tatalaksana Infeksi Virus Hepatitis C di Rumah Sakit Umum Daerah dr. Zainoel Abidin Banda Aceh. *Journal of Medical Science*, 3(2), 121–127. <https://doi.org/10.55572/jms.v3i2.87>
- Bhattacharjee, C., Singh, M., Das, D., Chaudhuri, S., & Mukhopadhyay, A. (2021). *Current therapeutics against HCV*. *Virus Disease*, 32(2), 228–243. <https://doi.org/10.1007/s13337-021-00697-0>
- Butt, A. A., Yan, P., Shuaib, A., Abou-Samra, A. B., Shaikh, O. S., & Freiberg, M. S. (2019). *Direct-Acting Antiviral Therapy for HCV Infection Is Associated With a Reduced Risk of Cardiovascular Disease Events*. *Gastroenterology*, 156(4), 987–996.e8. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2018.11.022>
- Cho, A. (2019). *Evolution of HCV NS5B Nucleoside and Nucleotide Inhibitors*. *Topics in Medicinal Chemistry*, 31, 117–139. https://doi.org/10.1007/7355_2018_36
- Dipiro, J. T., Yee, G. C., Posey, L. M., Haines, S. T., Nolin, T. D., & Ellingrod, V. (2020). *Pharmacotherapy A Pathophysiologic Approach 11th Edition*. In *Pharmacotherapy A Pathophysiologic Approach*.
- Di Stefano, M., Faleo, G., Farhan Mohamed, A. M., Morella, S., Bruno, S. R., Tundo, P., Fiore, J. R., & Santantonio, T. A. (2021). *Resistance associated mutations in HCV patients failing DAA treatment*. *New Microbiologica*, 44(1), 12–18.
- Dultz, G., Müller, T., Petersen, J., Mauss, S., Zimmermann, T., Muche, M., Simon, K. G., Berg, T., Zeuzem, S., Hüppe, D., Böker, K., Wedemeyer, H., Welzel, T. M., Günther, R., Hinrichsen, H., Heyne, R., Roth, J., Goeser, T., Ullrich, R., Schirmacher, P. (2018). *Effectiveness and Safety of Direct-Acting Antiviral Combination Therapies for Treatment of Hepatitis C Virus in Elderly Patients: Results from the German Hepatitis C Registry*. *Drugs and Aging*, 35(9), 843–857. <https://doi.org/10.1007/s40266-018-0572-0>
- Droc, G., Istrate, M., Mercan-Stanci, A., Dodot, M., Isac, T., Toma, L., Zgura, A., Trifan, A., Serbanica, A. N., Iliescu, L., & Micu, L. (2022). *Safety and Efficacy of Direct-acting*

- Antiviral Therapies for Chronic HCV Infection in Hemodialysis Patients. In Vivo*, 36(6), 2918–2922. <https://doi.org/10.21873/invivo.13033>
- Elbaz, T., Abdo, M., Omar, H., Hassan, E. A., Zaghloul, A. M., Abdel-Samiee, M., Moustafa, A., Qawzae, A., Gamil, M., & Esmat, G. (2019). *Efficacy and safety of sofosbuvir and daclatasvir with or without ribavirin in elderly patients with chronic hepatitis C virus infection. Journal of Medical Virology*, 91(2), 272–277. <https://doi.org/10.1002/jmv.25287>
- Fatimah, A. T. S., L, D. R., & Afdhal, A. F. (2022). Efektivitas Terapi Dan Efisiensi Biaya Pasien Hepatitis C Dengan Antivirus DAA Di RSUD Jakarta Selatan. *Jurnal Endurance*, 6(3), 590–601. <https://doi.org/10.22216/jen.v6i3.602>
- Ganta, N. M., Gedda, G., Rathnakar, B., Satyanarayana, M., Yamajala, B., Ahsan, M. J., Jadav, S. S., & Balaraju, T. (2019). *A review on HCV inhibitors: Significance of non-structural polyproteins. European Journal of Medicinal Chemistry*, 164, 576–601. <https://doi.org/10.1016/j.ejmech.2018.12.045>
- Hayes, C. N., Imamura, M., Tanaka, J., & Chayama, K. (2022). *Road to elimination of HCV: Clinical challenges in HCV management. Liver International*, 42(9), 1935–1944. <https://doi.org/10.1111/liv.15150>
- Hopkins, L., Dunlap, T., & Cline, H. (2020). *Pharmacology Update for the Treatment of Hepatitis C Virus. Nursing Clinics of North America*, 55(3), 347–359. <https://doi.org/10.1016/j.cnur.2020.06.008>
- Health Research and Development Agency (2018) *Riskesmas National Report. Jakarta: Publishing Agency for Health Research and Development Agency.*
- Jhaveri, M. A., Manne, V., & Kowdley, K. V. (2018). *Chronic Hepatitis C in Elderly Patients: Current Evidence with Direct-Acting Antivirals. Drugs and Aging*, 35(2), 117–122. <https://doi.org/10.1007/s40266-017-0515-1>
- Kamel, S., Elessawy, H., Ashraf, O., Elbaz, A., Dabbous, H., El-Sayed, M., Ali, S., & Kamel, H. (2021). *Effectiveness of direct-acting antivirals in treatment of elderly Egyptian chronic hepatitis c patients. Gastroenterology Insights*, 12(3), 336–346. <https://doi.org/10.3390/GASTROENT12030031>
- Kemenkes RI. 2019. *Pedoman Nasional Pelayanan Kedokteran Tata Laksana Hepatitis C. Jakarta : Kementerian Kesehatan Republik Indonesia.*
- Khosa, G., Aziz, M. T., Suleman, H., Hussain, I., Abu-Talib, M., & Joya, S. J. (2021). *Risk Factors and Treatment Outcome of Children With Hcv Infection. Journal of Ayub Medical College*, 33(3), 403–407.
- Lin, D., Reddy, V., Osman, H., Lopez, A., Koksai, A. R., Rhadhi, S. M., Dash, S., & Aydin, Y. (2021). *Additional inhibition of wnt/ β -catenin signaling by metformin in daa treatments as a novel therapeutic strategy for hcv-infected patients. Cells*, 10(4), 1–16. <https://doi.org/10.3390/cells10040790>
- Papic, N., Budimir, J., Kurelac, I., Dušek, D., Jugović, D., Krajcar, N., & Vince, A. (2018). *Treatment of elderly patients with chronic hepatitis C: A retrospective cohort study. Acta Clinica Croatica*, 57(1), 61–70. <https://doi.org/10.20471/acc.2018.57.01.07>
- Pawlotsky, J. M., Negro, F., Aghemo, A., Berenguer, M., Dalgard, O., Dusheiko, G., Marra, F., Puoti, M., & Wedemeyer, H. (2020). *EASL recommendations on treatment of hepatitis C: Final update of the series. Journal of Hepatology*, 73(5), 1170–1218. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2020.08.018>
- Shanmugam, S., Nichols, A. K., Saravanabalaji, D., Welsch, C., & Yi, M. K. (2018). *HCV NS5A dimer interface residues regulate HCV replication by controlling its self-interaction, hyperphosphorylation, subcellular localization and interaction with cyclophilin A. In PLoS Pathogens*, 14 (7). <https://doi.org/10.1371/journal.ppat.1007177>

- Susilo, S. A., & Saputra, A. H. (2023). Terapi Kombinasi Sofosbuvir dan Daclatasvir Pada Pasien dengan Hepatitis C Kronik : Sebuah Tinjauan Literatur. *Health Information : Jurnal Penelitian Terapi*, 1–6.
- Toyoda, H., Atsukawa, M., Uojima, H., Nozaki, A., Tamai, H., Takaguchi, K., Fujioka, S., Nakamuta, M., Tada, T., Yasuda, S., Chuma, M., Senoh, T., Tsutsui, A., Yamashita, N., Hiraoka, A., Michitaka, K., Shima, T., Akahane, T., Itobayashi, E., Kumada, T. (2019). *Trends and efficacy of interferon-free anti-hepatitis C virus therapy in the region of high prevalence of elderly patients, cirrhosis, and hepatocellular carcinoma: A real-world, nationwide, multicenter study of 10 688 patients in Japan*. *Open Forum Infectious Diseases*, 6(5). <https://doi.org/10.1093/ofid/ofz185>
- WHO. Hepatitis C . *World Health Organization*. July 2023; [accessed 19 December 2023]. Available at: <http://www.who.int>.
- Yap, D. Y. H., Liu, K. S. H., Hsu, Y. C., Wong, G. L. H., Tsai, M. C., Chen, C. H., Hsu, C. S., Hui, Y. T., Li, M. K. K., Liu, C. H., Kan, Y. M., Yu, M. L., & Yuen, M. F. (2020). *Use of glecaprevir/pibrentasvir in patients with chronic hepatitis c virus infection and severe renal impairment*. *Clinical and Molecular Hepatology*, 26(4), 554–561. <https://doi.org/10.3350/cmh.2020.0058>
- Yen, H. H., Su, P. Y., Liu, I. L., Zeng, Y. Y., Huang, S. P., Hsu, Y. C., Yang, C. W., & Chen, Y. Y. (2021). *Direct-Acting antiviral treatment for Hepatitis C Virus in geriatric patients: A real-world retrospective comparison between early and late elderly patients*. *PeerJ*, 9, 1–15. <https://doi.org/10.7717/peerj.10944>