

BAB II

TINJAUAN PUSTAKA

II.1 Hepatitis B

II.1.1 Definisi Hepatitis B

Hepatitis adalah penyakit peradangan hati yang disebabkan oleh berbagai virus menular dan agen tidak menular yang menyebabkan masalah kesehatan, beberapa diantara bisa berakibat fatal.⁽¹⁷⁾ Hati berfungsi sebagai tempat penyaringan dan penyimpanan darah; metabolisme karbohidrat, protein, lemak, hormon, dan zat kimia asing; pembentukan empedu; penyimpanan vitamin dan besi; dan pembentukan faktor-faktor koagulasi.⁽¹⁸⁾ Bila hati meradang atau rusak, fungsinya dapat terganggu. Berdasarkan jenis penyebab terjadinya hepatitis dibagi menjadi 2 jenis yaitu hepatitis infeksi dan hepatitis non infeksi. Hepatitis infeksi disebabkan oleh virus hepatitis yang terdiri dari lima jenis virus hepatitis yaitu hepatitis tipe A, B, C, D, dan E. Semua jenis hepatitis menyebabkan penyakit hati dan masing-masing memiliki cara penularan, tingkat keparahan penyakit, distribusi geografis, dan pencegahan yang berbeda-beda. Secara khusus, tipe B dan C menyebabkan penyakit kronis pada ratusan juta orang dan sama-sama menjadi penyebab paling umum penyakit sirosis hati, kanker hati, dan kematian akibat virus hepatitis.⁽¹⁷⁾ Pada hepatitis non infeksi terjadi adanya radang pada hati yang diakibatkan oleh bukan dari sumber infeksi seperti bahan kimia, minuman alkohol, dan penyalahgunaan obat-obatan.⁽¹⁹⁾

Hepatitis B adalah infeksi hati yang disebabkan oleh virus hepatitis B (HVB). Hepatitis B merupakan sindrom klinis yang ditandai oleh berbagai tingkat

peradangan dan nekrosis pada hati. Infeksi dapat berlangsung akut dan kronis terus menerus tanpa penyembuhan paling sedikit enam bulan.⁽¹⁹⁾ Infeksi VHB dapat bersifat akut dan kronis, dan penyakit berkaitan dengan tingkat keparahan penyakit berkisar dari asimtomatik hingga simtomatik penyakit progresif.⁽¹⁷⁾ Hepatitis B akut mengacu pada infeksi jangka pendek yang terjadi dalam 6 bulan pertama setelah seseorang terinfeksi virus.⁽²⁰⁾ Hepatitis B kronis didefinisikan sebagai persistensi Hepatitis B *surface* antigen (HBsAg) selama enam bulan atau lebih.⁽¹⁷⁾

II.1.2 Etiologi

Penyakit ini disebabkan oleh virus hepatitis B (HBV) yang berukuran sekitar 42 nm. HBV mempunyai lapisan luar (selaput) yang berfungsi sebagai antigen HBsAg. Virus mempunyai bagian inti dengan partikel HBsAg dan HBeAg.⁽²¹⁾ Masa inkubasi virus ini berkisar antara 15-180 hari dengan rata-rata 60-90 hari.⁽²²⁾ Perubahan dalam tubuh penderita akibat infeksi virus hepatitis B terus berkembang. Infeksi akut dapat berubah menjadi infeksi kronis sesuai umur penderita. Semakin tua umur penderita, semakin besar kemungkinan menjadi kronis dan berlanjut menjadi pengkerutan jaringan hati yang disebut sirosis hati. Bila umur masih berlanjut keadaan itu akan berubah menjadi karsinoma hepatoseluler.⁽²³⁾

II.1.3 Epidemiologi

Hepatitis B virus telah menginfeksi kurang lebih 300 juta orang di dunia. Sekitar 170 juta orang bermukim di Asia pasifik. Hepatitis seperti sebuah fenomena gunung es, dimana penderita yang tercatat atau datang ke layanan kesehatan lebih sedikit dari jumlah penderita sesungguhnya. Penyakit ini bersifat kronis yang menahun, jika seseorang terinfeksi akan menunjukkan kondisi yang sehat, belum

menunjukkan gejala dan tanda yang khas, tetapi penularan terus berjalan. Indonesia adalah negara dengan endemisitas tinggi Hepatitis B terbesar kedua di negara *South East Asian Region* (SEAR) setelah Myanmar. Hal ini akan berdampak sangat besar terhadap masalah kesehatan masyarakat, produktivitas, umur harapan hidup, dan dampak sosial ekonomi lainnya.⁽²⁴⁾

Prevalensi HBV di Indonesia lebih tinggi dari hepatitis C (2%) dengan tingkat tertinggi dilaporkan 7,1% di Pulau Sulawesi dan yang terendah 4% di Jakarta.⁽²⁵⁾ Menurut hasil Riskesdas tahun 2018, Prevalensi Hepatitis B berdasarkan riwayat diagnosis dokter di Indonesia tahun 2013-2018 sebesar 0,2-0,4%, berdasarkan provinsi tertinggi dengan prevalensi hepatitis yaitu Papua (0,7%), NTB (0,6%), Sulteng (0,6%), Gorontalo (0,6%), dan Sulbat (0,6%).⁽⁴⁾ Berdasarkan kabupaten atau kota di Kalimantan Barat, prevalensi hepatitis B yaitu Sanggau (0,09%), Sekadau (0,10%), Ketapang (0,13%), Sambas (0,16%), Kubu Raya (0,17%), Sintang (0,18%), Landak (0,24%), Kayong Utara (0,33%), Kota Pontianak (0,36%), Bengkayang (0,49%), Mempawah (0,58%), Kapuas Hulu (0,605), Kota Singkawang (0,67%), dan Melawi (0,67%).⁽⁵⁾

II.1.4 Patofisiologi

Sel hati merupakan target organ bagi virus hepatitis B. Virus hepatitis B mula-mula melekat pada reseptor spesifik di membran sel hepar kemudian mengalami penetrasi ke dalam sitoplasma sel hepar. Virus melepaskan mantelnya di dalam sitoplasma dan melepaskan nukleokapsid yang akan menembus sel dinding hati. Asam nukleat VHB akan keluar dari nukleokapsid dan akan menempel pada DNA hospes dan berintegrasi pada DNA tersebut. Proses selanjutnya adalah

DNA VHB memerintahkan sel hati untuk membentuk protein bagi virus baru. Virus hepatitis B dilepaskan ke peredaran darah dan terjadi mekanisme kerusakan hati yang kronis disebabkan karena respon imunologik penderita terhadap infeksi.⁽²⁶⁾ Virus hepatitis B bukan merupakan virus sitopatik. Kelainan sel hati yang diakibatkan oleh infeksi HBV disebabkan oleh reaksi imun tubuh terhadap hepatosit yang terinfeksi VHB dengan tujuan akhir mengeliminasi virus tersebut.⁽⁷⁾ Apabila eliminasi virus hepatitis B dapat berlangsung dengan efisien, maka infeksi VHB dapat diakhiri, namun apabila proses tersebut kurang efisien maka akan terjadi infeksi VHB yang menetap.⁽²⁷⁾

II. 1.5 Tanda dan Gejala

Gejala biasanya timbul dalam empat sampai enam minggu setelah terinfeksi, dan dapat berlangsung dari beberapa hari sampai beberapa bulan. Tidak semua orang terinfeksi mengalami gejala hepatitis. Sekitar 30-40% orang yang terinfeksi virus hepatitis B tidak mengalami gejala apapun. Gejala hepatitis B akut pada umumnya yaitu *icterus* (kulit dan bagian putih mata menjadi kuning), kelelahan, sakit perut kanan atas, hilang nafsu makan, berat badan menurun, demam, mual, muncet atau diare, muntah, air seni seperti teh atau kotoran berwarna dempul dan sakit sendi. Beberapa orang yang terinfeksi hepatitis B akan merasakan sakit dan kelelahan sehingga mereka tidak dapat melakukan apa-apa selama beberapa minggu atau sebulan. Bila sistem kekebalan tubuh tidak mampu mengendalikan infeksi HBV dalam enam bulan, gejala hepatitis B kronis dapat muncul. Tidak semua orang dengan hepatitis B kronis mengalami gejala. Gejala Hepatitis B kronik dapat serupa dengan yang dialami dengan hepatitis B akut.

Gejala tambahan dapat terjadi pada orang yang sudah lama terkena hepatitis B kronis. Gejala yang ditimbulkan seperti⁽²⁸⁾ :

- a. Ruam.
- b. Biduran (reaksi alergi ditandai rasa gatal, bintik merah dan bengkak).
- c. Arthritis (peradangan sendi).
- d. Polineuropati (semutan atau rasa terbakar pada lengan dan kaki).

II.1.6 Diagnosis

Langkah-langkah evaluasi sebelum terapi pada infeksi hepatitis B kronik bertujuan untuk⁽²⁹⁾ : (1) menemukan hubungan kausal infeksi kronik VHB dengan penyakit hati, (2) melakukan penilaian derajat kerusakan sel hati, (3) menemukan adanya penyakit komorbid atau koinfeksi dan (4) menentukan waktu dimulainya terapi.

- a. Hubungan kausal penyakit hati dengan infeksi kronik VHB
- b. Penilaian derajat kerusakan hati dilakukan dengan pemeriksaan penanda biokimia antara lain : ALT, GGT, alkali fosfatase, bilirubin, albumin dan globulin serum, darah lengkap, PT, dan USG hati. Pada umumnya, ALT akan lebih tinggi dari AST, namun seiring dengan progresifitas penyakit maka akan tampak penurunan progresif dari albumin, peningkatan globulin dan pemanjangan waktu protrombin yang disertai dengan penurunan jumlah trombosit.
- c. Penyebab penyakit hati lain harus dievaluasi, termasuk diantaranya kemungkinan ko-infeksi dengan virus hepatitis C dan/atau HIV. Penyakit

komorbid lain seperti penyakit hati metabolik, autoimun, serta alkoholik dengan atau tanpa steatosis atau steatohepatitis juga perlu dievaluasi.

- d. Indikasi terapi pada infeksi VHB kronik ditentukan oleh nilai DNA VHB, ALT serum dan gambaran histologi hati.

Kriteria diagnosis infeksi VHB dapat dilihat pada tabel berikut ini :

Tabel 1. Kriteria Diagnosis Infeksi VHB⁽²⁹⁾

Kriteria Diagnosis Infeksi VHB	
<i>Hepatitis B Kronik</i>	
1.	HBsAg seropositif > 6 bulan.
2.	DNA VHB serum > 20.000 IU/mL (nilai yang lebih rendah 2000-20.000 IU/mL ditemukan pada HBeAg negatif).
3.	Peningkatan ALT yang persisten maupun intermiten.
4.	Biopsi hati yang menunjukkan hepatitis B kronik dengan derajat nekroinflamasi sedang sampai berat.
<i>Pengidap Inaktif</i>	
1.	HBsAg seropositif > 6 bulan.
2.	HBeAg (-), anti HBe (+).
3.	ALT serum dalam batas normal.
4.	DNA VHB <2000-20000 IU/mL.
5.	Biopsi hati yang tidak menunjukkan inflamasi yang dominan.
<i>Riwayat Hepatitis Infection</i>	
1.	Riwayat infeksi Hepatitis B atau adanya anti-HBc dalam darah.
2.	HBsAg (-).
3.	DNA VHB serum yang tidak terdeteksi.
4.	ALT serum dalam batas normal.

II.1.7 Cara Penularan

Tiga cara penularan utama yang berlaku yaitu⁽³⁰⁾ :

- a. Daerah endemisitas tinggi, infeksi virus ditularkan sebagian besar secara perinatal dari ibu yang terinfeksi ke neonatus.
 - b. Daerah endemisitas rendah, penularan melalui seksual lebih dominan.
- Risiko infeksi lebih tinggi pada orang dengan jumlah pasangan seksual yang

tinggi, pria yang berhubungan seks dengan pria, dan orang dengan riwayat infeksi menular seksual lainnya.

- c. Infeksi dari suntikan yang tidak steril, transfusi darah, dan dialisis. Meskipun skrining produk darah secara substansial telah mengurangi infeksi HBV terkait transfusi, infeksi dengan cara ini masih sering terjadi di negara berkembang.

II.1.8 Komplikasi

Berbeda dengan hepatitis A dan hepatitis E yang tidak memiliki keadaan kronis, infeksi HBV berpotensi berkembang menjadi keadaan kronis.⁽³¹⁾ Setiap keadaan hepatitis B kronik pada tingkat probabilitas yang telah ditentukan, dapat berkembang menjadi sirosis dan karsinoma hepatoseluler. Selama hidup mereka, 15-40% orang dengan infeksi HBV kronis dapat mengalami komplikasi. Gagal hati fulminan akibat infeksi HBV memerlukan evaluasi transplantasi karsinoma hepatoselular (HCC) hingga kematian akibat HBV.⁽³²⁾ Dengan demikian, pasien dengan infeksi HBV harus dipantau secara ketat, dan rujukan ke spesialis hati sangat dianjurkan hati darurat di pusat transplantasi hati.⁽³¹⁾

II.2 Tata Laksana Hepatitis B Kronik

Indikasi terapi pada infeksi Hepatitis B ditentukan berdasarkan kombinasi dari empat kriteria, antara lain:

- a. Nilai DNA VHB Serum

Nilai DNA VHB merupakan salah satu indikator mortalitas dan morbiditas yang paling kuat untuk hepatitis B. Kadar DNA VHB basal merupakan prediktor sirosis dan karsinoma hepatoselular yang paling kuat

baik pada pasien dengan HBeAg positif maupun negatif. Pasien dengan kadar DNA VHB antara 300-1000 kopi/mL memiliki risiko relatif 1.4 kali lebih tinggi untuk terjadinya sirosis pada 11.4 tahun bila dibandingkan dengan pasien dengan DNA VHB tak terdeteksi. Pasien yang memiliki kadar DNA VHB > 10 kopi/mL juga memiliki risiko KHS 3- 15 kali lipat lebih tinggi daripada mereka yang memiliki kadar DNA VHB. Merujuk pada uraian tersebut, maka level DNA VHB dapat dijadikan sebagai indikator memulai terapi dan indikator respon terapi.⁽²⁹⁾

b. Status HBeAg

Status HBeAg pasien telah diketahui memiliki peran penting dalam prognosis pasien dengan hepatitis B kronik. Pasien dengan HBeAg positif diketahui memiliki risiko morbiditas dan mortalitas yang lebih tinggi. Namun, pada pasien dengan HBeAg negatif, respon terapi jangka panjang seringkali lebih sulit diprediksi dan relaps lebih sering dijumpai.⁽²⁹⁾ Terdapat beberapa indikasi terapi berdasarkan status HbeAg. Pada pasien yang tidak termasuk dalam indikasi terapi, maka pemantauan harus dilakukan tiap 3 bulan bila HBeAg positif dan tiap 6 bulan bila HBeAg negatif.⁽⁹⁾

1. Indikasi terapi pada pasien dengan HbeAg positif adalah sebagai berikut⁽⁹⁾ :

- a) HBV DNA > 2×10^4 IU/mL dengan kadar ALT >2x batas atas nilai normal / ULN: dapat dilakukan observasi selama 3 bulan apabila tidak terdapat risiko kondisi dekompensasi, terapi dapat dimulai apabila tidak terjadi serokonversi.

- b) HBV DNA $> 2 \times 10^4$ IU/mL dengan kadar ALT normal atau 1-2x batas atas nilai normal / ULN: observasi setiap 3 bulan, terapi dapat dimulai apabila ditemukan inflamasi sedang – berat atau fibrosis signifikan.
 - c) HBV DNA $< 2 \times 10^4$ IU/mL dengan kadar ALT berapapun: observasi setiap 3 bulan, terapi dimulai apabila ditemukan inflamasi sedang – berat atau fibrosis signifikan, eksklusi penyebab lain apabila ditemukan peningkatan kadar ALT.
2. Indikasi terapi pada pasien HBeAg negatif adalah sebagai berikut⁽⁹⁾:
- a) HBV DNA $> 2 \times 10^3$ IU/mL dengan kadar ALT > 2 x batas atas nilai normal / ULN: dapat dilakukan observasi selama 3 bulan apabila tidak terdapat risiko kondisi dekompensasi, terapi dapat dimulai apabila tidak terjadi serokonversi.
 - b) HBV DNA $> 2 \times 10^3$ IU/mL dengan kadar ALT normal atau 1-2x batas atas nilai normal / ULN: terapi dapat dimulai apabila ditemukan inflamasi sedang – berat atau fibrosis signifikan.
 - c) HBV DNA $< 2 \times 10^3$ IU/mL dengan kadar ALT lebih dari normal: observasi setiap 3 bulan, terapi dimulai apabila ditemukan inflamasi sedang – berat atau fibrosis signifikan, eksklusi penyebab lain apabila ditemukan peningkatan kadar ALT.
 - d) HBV DNA $< 2 \times 10^3$ IU/mL dengan kadar ALT persisten normal: monitor kadar ALT setiap 3-6 bulan dan HBV DNA

setiap 6-12 bulan, terapi dimulai apabila ditemukan inflamasi sedang – berat atau fibrosis signifikan.

c. Nilai ALT

Kadar ALT serum telah lama dikenal sebagai penanda kerusakan hati, namun kadar ALT yang rendah juga menunjukkan bahwa pasien berada pada fase *immune tolerant* dan akan mengalami penurunan respon terapi. Adanya tingkat kerusakan histologis yang tinggi juga merupakan prediktor respon yang baik pada pasien dengan hepatitis B.⁽²⁹⁾ Batasan nilai ALT ditentukan berdasarkan kadar batas atas nilai normal / *upper limit normal* (ULN), bukan nilai absolut, mengingat tidak semua laboratorium di Indonesia menggunakan reagen yang sama, disamping nilai ini juga dipengaruhi oleh suhu pemeriksaan.⁽⁹⁾

d. Pemeriksaan Histologis Hati

Pemeriksaan histologis hati pada pasien hepatitis B kronik tidak dilakukan secara rutin. Namun, pemeriksaan ini mempunyai peranan penting karena penilaian fibrosis hati merupakan faktor prognostik pada infeksi hepatitis B kronik. Indikasi dilakukannya pemeriksaan histologis hati adalah pasien yang tidak memenuhi kriteria pengobatan dan berumur > 30 tahun atau < 30 tahun dengan riwayat KHS dan sirosis dalam keluarga. Pengambilan angka 30 tahun sebagai batasan didasarkan pada studi yang menunjukkan bahwa rata-rata umur kejadian sirosis di Indonesia adalah 40 tahun, sehingga pengambilan batas 30 tahun dirasa cukup memberikan waktu untuk deteksi dini sirosis.⁽²⁹⁾ Secara umum terapi dapat dimulai

apabila ditemukan inflamasi sedang – berat (ditandai dengan hasil biopsi skor aktivitas Ishak $>3/18$ atau skor METAVIR A2–A3) atau fibrosis signifikan (ditandai dengan hasil biopsi skor fibrosis METAVIR $\geq F2$ atau Ishak ≥ 3 , hasil *liver stiffness* berdasarkan pemeriksaan *transient elastography* ≥ 8 kPa, atau skor APRI $\geq 1,5$), terlepas dari hasil pemeriksaan penunjang lainnya.⁽⁹⁾

II.2.1 Terapi Spesifik

Terdapat 2 jenis obat hepatitis B yang diterima secara luas yaitu golongan interferon (baik interferon konvensional, pegylated interferon α -2a, dan pegylated interferon α -2b) dan golongan analog nukleosida. Golongan analog nukleosida terdiri dari lamivudine, adefovir, entecavir, telbivudine, dan tenofovir. Semua jenis obat beredar di Indonesia. Interferon dan analog nukleosida memiliki kekurangan dan kelebihan masing-masing.⁽²⁹⁾ Perbedaan kedua golongan obat ini dapat dilihat pada berikut ini :

Tabel 2. Perbandingan Karakteristik Interferon dan Analog Nukleosida⁽²⁹⁾

	Interferon	Analog Nukleosida
Durasi terapi	Dibatasi (maksimal 48 minggu)	Jangka panjang (seumur hidup)
Cara pemberian	Injeksi subkutan	Oral 1 kali per hari
Dapat digunakan pada sirosis dekompensata	Tidak	Ya
Efek samping	Banyak	Minimal
Kemampuan menekan DNA VHB dalam 1 tahun	Sedikit lebih rendah	Sedikit lebih tinggi, pemakaian lebih dari 1 tahun akan meningkatkan angka ini lebih jauh
Kemampuan serokonversi HBeAg dalam 1 tahun (pada HBeAg positif)	Sedikit lebih rendah	Sedikit lebih tinggi, pemakaian lebih dari 1 tahun akan meningkatkan angka ini lebih jauh
Kemampuan serokonversi HBsAg dalam 1 tahun	Lebih tinggi	Lebih rendah, dapat menyamai IFN pada pemakaian lebih dari 1 tahun
Respon biokimia	Seimbang	Seimbang
Respon hispatologis	Seimbang	Seimbang
Resistensi	Tidak ditemukan	Cukup tinggi pada beberapa jenis
Respon jangka panjang	Cenderung membaik bila target terapi tercapai	Cukup sering kambuh bila terapi tidak dilanjutkan jangka panjang

Terdapat dua jenis strategi pengobatan hepatitis B, yaitu terapi durasi terbatas atau terapi jangka panjang. Terapi dengan analog nukleosida dapat diberikan seumur hidup atau hanya dalam waktu terbatas, sementara interferon hanya diberikan dalam waktu terbatas karena mengingat beratnya efek samping pengobatan. Rekomendasi lini pertama untuk terapi hepatitis B kronik adalah Peg-interferon, tenofovir 300 mg per hari atau entecavir 0,5 mg per hari. Jika kedua obat golongan nukleosida tidak tersedia maka dapat diberikan terapi lini kedua, yaitu lamivudine 100 mg per hari, adefovir 10 mg per hari, atau telbivudine 600 mg per hari.⁽⁹⁾

Penghentian pengobatan pada terapi analog nukleosida terdiri : (1) kadar DNA VHB tidak terdeteksi minimal 1 tahun (lebih baik 3 tahun) pada pasien dengan status HBeAg positif tanpa sirosis, (2) Penghentian terapi pasien status HBeAg positif dengan sirosis harus dilakukan monitoring ketat selama 6 bulan pertama dan dilanjutkan setiap bulan untuk mendeteksi rekurensi, flare ALT, seroreversi, dan dekompensasi klinis, (3) pasien dengan HBeAg negatif, dengan atau tanpa sirosis, umumnya perlu melanjutkan terapi analog nukleosida seumur hidup. Penghentian terapi terlebih pada pasien sirosis tidak direkomendasikan karena potensi sirosis dekompensata dan kematian. Adapun penghentian terapi dapat dipertimbangkan bila telah tercapai hilangnya HBsAg.⁽⁹⁾

a. Interferon (IFN)

Interferon (IFN) adalah mediator inflamasi fisiologis dari tubuh berfungsi dalam pertahanan terhadap virus. IFN- α konvensional adalah obat pertama yang diakui sebagai terapi hepatitis B kronik sejak lebih dari 20 tahun yang lalu. Senyawa ini memiliki efek antiviral, immunomodulator, dan antiproliferatif.⁽³³⁾ Interferon akan mengaktifkan sel T sitotoksik, sel natural killer, dan makrofag. Selain itu, interferon juga akan merangsang produksi protein kinase spesifik yang berfungsi mencegah sintesis protein sehingga menghambat replikasi virus. Protein kinase ini juga akan merangsang apoptosis sel yang terinfeksi virus. Waktu paruh interferon di darah sangatlah singkat, yaitu sekitar 3- 8 jam.⁽³⁴⁾ Pengikatan interferon pada molekul *polyethylene glycol* (disebut dengan pegylation) akan memperlambat absorpsi, pembersihan, dan mempertahankan kadar dalam

serum dalam waktu yang lebih lama sehingga memungkinkan pemberian mingguan.⁽³³⁾ Saat ini tersedia 2 jenis pegylated interferon, yaitu pegylated-interferon α -2a (Peg-IFN α -2a) dan pegylated-interferon α -2b (Peg-IFN α -2b). IFN konvensional diberikan dalam dosis 5 MU per hari atau 10 MU sebanyak 3 kali per minggu, sementara Peg-IFN α 2a diberikan sebesar 180 μ g/minggu, dan Peg-IFN α 2b diberikan pada dosis 1-1.5 μ g/kg/minggu.⁽²⁹⁾

b. Golongan Nukleosida

1. Lamivudin

Analog nukleosida atau nukleotida, dan menterminasi pemanjangan rantai DNA. Lamivudin (2, 3'-dideoxy-3- thiacytidine) adalah analog nukleosida pertama yang pada tahun 1998 diakui sebagai obat hepatitis B. Obat ini berkompetisi dengan dCTP untuk berikatan dengan rantai DNA virus yang akan menterminasi pemanjangan rantai tersebut. Lamivudin (LAM) diminum secara oral dengan dosis optimal 100 mg/hari. Pemberian satu kali sehari dimungkinkan mengingat waktu paruhnya yang mencapai 17-19 jam di dalam sel yang terinfeksi.⁽²⁹⁾

2. Adefovir Dipivoxil

Adefovir dipivoxil (ADV) adalah analog adenosine monophosphate yang bekerja dengan berkompetisi dengan nukleotida cAMP untuk berikatan dengan DNA virus dan menghambat polimerase dan *reverse transcriptase* sehingga memutus rantai DNA VHB. Obat ini mulai diproduksi sejak tahun 2002 dan diberikan secara oral sebanyak 10 mg per hari.⁽²⁹⁾ Obat ini memiliki efek samping berupa gangguan fungsi

ginjal (azotemia, hipofosfatemia, asidosis, glicosuria, dan proteinuria) yang bersifat dose-dependent dan reversibel. Efek samping ini juga jarang sekali muncul pada dosis 10 mg/hari yang biasa digunakan, namun hendaknya dilakukan pemantauan rutin kadar kreatinin selama menjalani terapi.⁽³⁴⁾

3. Entecavir

Entecavir (ETV) adalah analog 2-deoxyguanosine. Obat ini bekerja dengan menghambat priming DNA polimerase virus, reverse transcription dari rantai negatif DNA, dan sintesis rantai positif DNA. Penelitian in vitro menunjukkan bahwa obat ini lebih poten daripada lamivudin maupun adefovir dan masih efektif pada pasien dengan resistensi lamivudin walaupun potensinya tidak sebaik pada pasien naif. Entecavir diberikan secara oral dengan dosis 0.5 mg/ hari untuk pasien naif dan 1 mg/hari untuk pasien yang mengalami resistensi lamivudin. Profil keamanan entecavir cukup baik dengan barrier resistensi yang tinggi. Penelitian jangka panjang pada hewan menunjukkan peningkatan risiko beberapa jenis kanker, namun diduga kanker-kanker ini bersifat spesifik spesies dan tidak akan terjadi pada manusia.⁽²⁹⁾

4. Telbivudin

Telbivudin (LdT) adalah analog L-nukleosida thymidine yang efektif melawan replikasi VHB. Obat ini diberikan secara oral dengan dosis optimal 600 mg/hari.⁽³⁴⁾ Salah satu penelitian terbesar tentang telbivudin adalah studi GLOBE yang membandingkan efektivitas terapi

telbivudin dengan lamivudin pada 921 pasien hepatitis B HBeAg positif dan 446 pasien HBeAg negatif. Terapi dengan telbivudin selama 52 minggu pada pasien hepatitis B kronik dengan HBeAg positif memberikan hasil DNA VHB tak terdeteksi pada 60% pasien dibandingkan dengan 40.4% pada pasien yang diberikan lamivudin. Waktu rata-rata yang dibutuhkan untuk membuat DNA VHB menjadi tak terdeteksi juga lebih rendah pada kelompok telbivudin. Dalam hal serokonversi HBeAg, serokonversi HBsAg, normalisasi ALT, dan perbaikan histopatologis, telbivudin memiliki efektivitas yang sebanding dengan lamivudin.⁽²⁹⁾

5. Tenofovir Disoproxil Fumarate

Tenofovir disoproxil fumarate (TDF) adalah prekursor tenofovir, sebuah analog nukleotida yang efektif untuk hepadnavirus dan retrovirus. Obat ini awalnya digunakan sebagai terapi HIV, namun penelitian-penelitian menunjukkan efektivitasnya sangat baik untuk mengatasi hepatitis B. Tenofovir diberikan secara oral pada dosis 300 mg/hari. Sampai saat ini masih belum ditemukan efek samping tenofovir yang berat. Namun telah dilaporkan adanya gangguan ginjal pada pasien dengan koinfeksi VHB dan HIV.⁽²⁹⁾

II.4 Farmakoekonomi

II.4.1 Pengertian Farmakoekonomi

Farmakoekonomi adalah ilmu multidisiplin yang mencakup ilmu ekonomi dan kesehatan yang bertujuan untuk meningkatkan tingkat kesehatan dan meningkatkan efisiensi perawatan kesehatan. Pemahaman tentang konsep farmakoekonomi sangat penting bagi banyak pihak seperti industri farmasi, farmasi klinik dan pembuat kebijakan. Memahami farmakoekonomi dapat membantu apoteker membandingkan input (biaya produk dan layanan farmasi) dan output (hasil pengobatan). Analisis farmakoekonomi memungkinkan apoteker membuat keputusan penting terkait formularium, manajemen penyakit dan evaluasi pengobatan.⁽³⁵⁾ Farmakoekonomi juga dapat membantu pembuat kebijakan dan penyedia layanan kesehatan membuat keputusan dan menilai keterjangkauan dan akses ke penggunaan obat yang rasional. Kunci studi farmakoekonomi adalah efisiensi dengan berbagai strategi yang dapat dilakukan untuk mendapatkan manfaat semaksimal mungkin dengan sumber daya yang digunakan.⁽³⁶⁾

Perspektif dalam farmakoekonomi harus dipertimbangkan karena akan menentukan faktor biaya yang harus dimasukkan. Pada pelayanan suatu kesehatan terdapat empat perspektif yaitu⁽³⁷⁾ :

- a. Perspektif pasien adalah pasien yang mendapatkan pelayanan kesehatan dengan biaya murah.
- b. Perspektif penyedia layanan kesehatan adalah pihak yang menyediakan pelayanan kesehatan yang diperlukan masyarakat.

- c. Perspektif pembayar adalah pihak yang membayarkan biaya yang berkaitan dengan pelayanan kesehatan para peserta asuransi.
- d. Perspektif masyarakat adalah pihak dari masyarakat yang menggunakan pelayanan kesehatan.

II.4.2. Tipe Studi Farmakoekonomi

Tipe studi farmakoeonomoni terdiri dari lima jenis utama, yaitu *Cost Of Illnes* (COI), *Cost Effectiveness Analysis* (CEA); *Cost Minimization Analysis* (CMA); *Cost Utility Analysis* (CUA) dan *Cost Benefit Analysis* (CBA).⁽³⁸⁾

a. *A Cost of Illness* (COI)

COI merupakan evaluasi biaya penyakit dengan mengidentifikasi dan memperkirakan biaya keseluruhan penyakit tertentu untuk populasi tertentu. Metode evaluasi ini sering disebut sebagai beban penyakit dan melibatkan pengukuran biaya langsung dan biaya tidak langsung yang disebabkan oleh penyakit tertentu.⁽³⁹⁾

b. *Cost Effectiveness Analysis* (CEA)

CEA merupakan analisis yang digunakan untuk memilih dan mengevaluasi program kesehatan yang memiliki tujuan pengobatan yang sama. CEA mengubah biaya dan efektivitas secara proporsional.⁽³⁷⁾ CEA dapat dilakukan dengan membandingkan dua atau lebih alternatif pengobatan.⁽⁴⁰⁾ Diperlukan data tentang biaya pengobatan dan parameter efektivitas dari pengobatan atau outcome pengobatan untuk melakukan analisis CEA.⁽⁴¹⁾ Pada kajian CEA hasil digambarkan dalam rasio ACER

(*Average Cost Effectiveness Ratio*) atau sebagai ICER (*Incremental Cost Effectiveness Ratio*).

$$\text{ACER} = \frac{\text{Rata-rata biaya}}{\text{Efektivitas Terapi}}$$

$$\text{ICER} = \frac{\text{Biaya}}{\text{Outcome}}$$

c. *Cost Minimization Analysis (CMA)*

CMA adalah analisis yang dilakukan dengan membandingkan biaya yang diperlukan dari dua atau lebih rencana pengobatan atau perawatan kesehatan untuk menemukan dan menentukan pengobatan yang paling murah dengan hasil yang sama.⁽⁴²⁾ CMA juga meningkatkan efisiensi, mengontrol kualitas, dan mengontrol biaya. CMA merupakan metode farmakoekonomi yang paling sederhana, sehingga hal ini menjadi keunggulan tersendiri dari CMA dibandingkan dengan penelitian farmakoekonomi lainnya.⁽⁴³⁾ Perhitungan CMA diperoleh dengan menghitung rata-rata biaya total pengobatan, lalu dibandingkan rata-rata biaya total antara pengobatan satu dengan pengobatan alternatif lainnya.⁽⁴⁴⁾

d. *Cost Utility Analysis (CUA)*

CUA adalah metode analitik dalam farmakoekonomi yang membandingkan biaya pengobatan dengan kualitas hidup yang diperoleh dari pengobatan yang dilakukan. CUA merupakan metode CEA yang disempurnakan. CUA adalah satu-satunya metode analitik di farmakoekonomi yang menggunakan kualitas hidup dalam perhitungannya, nilai ini yang menjadikan metode CUA unggul. Namun kurangnya

standarisasi dalam metode ini dapat menyebabkan ketidakkonsistenan dalam penyajian data.⁽⁴⁵⁾ Pada kajian CUA dicari terlebih dahulu *life years* (LY) dan utilitas untuk mendapatkan nilai *quality adjusted life years* (QALY). Hasil CUA digambarkan dalam *Cost Utility Ratio* dan *Incremental Cost Utility Ratio* (ICUR)

$$\text{QALY} = \text{LY} \times \text{utilitas}^{(46)}$$

$$\text{Cost Utility Ratio} = \frac{\text{Biaya}}{\text{QALY}}^{(47)}$$

$$\text{ICUR} = \frac{\text{Biaya}}{\text{QALY}}^{(47)}$$

e. *Cost Benefit Analysis* (CBA)

CBA adalah analisis farmakoekonomi yang membandingkan manfaat yang dihasilkan dari pengobatan dengan biaya yang terkait dengan pemberian pengobatan. CBA dapat digunakan untuk penggunaan sumber daya yang efisien.⁽⁴⁸⁾ CBA dapat dilakukan dengan membandingkan dua atau lebih produk farmasi atau jasa farmasi yang tidak berkaitan dan memiliki hasil yang berbeda, hal ini menjadi keunggulan CBA tersendiri dibanding studi farmakoekonomi lainnya. Selain itu, CBA juga memiliki kekurangan dimana sulitnya menentukan nilai moneter dari manfaat yang diberikan terutama manfaat yang dirasakan oleh penerima pengobatan. Pada kajian CBA dapat dilakukan perhitungan manfaat bersih dan *Cost Benefit Ratio*.⁽⁴⁵⁾

$$\text{Manfaat Bersih} = \text{Manfaat} - \text{Biaya}$$

$$\text{Cost Benefit Ratio} = \frac{\text{Manfaat}}{\text{Biaya}}$$

II.4.3 Biaya Pada Farmakoekonomi

Biaya dalam ilmu farmakoekonomi tidak selalu berkaitan dengan uang melainkan biaya kesehatan yang melingkupi biaya pelayanan kesehatan dan biaya yang diperlukan untuk pasien itu sendiri. Secara umum, biaya yang terkait dengan perawatan kesehatan dapat dibedakan sebagai berikut⁽⁴⁹⁾ :

- a. Biaya Langsung adalah biaya yang dikeluarkan terkait dengan perawatan baik biaya medis seperti biaya obat, konsultasi dokter, biaya jasa perawat, penggunaan fasilitas rumah sakit, biaya laboratorium ataupun biaya non medis seperti biaya ambulan atau biaya transportasi pasien.
- b. Biaya Tidak Langsung adalah sejumlah biaya yang dikeluarkan terkait hilangnya produktivitas akibat menderita suatu penyakit tertentu.
- c. Biaya Nirwujud (*Intangible Cost*) adalah biaya-biaya yang sulit diukur dalam unit moneter, namun seringkali terlihat dalam pengukuran kualitas hidup. Misalnya rasa sakit dan rasa cemas yang diderita pasien dan/atau keluarganya.

II.4.4 Biaya Medis Langsung (*Direct Medical Cost*)

Biaya medis langsung adalah biaya yang paling sering diukur, merupakan input yang digunakan secara langsung untuk memberikan terapi.⁽⁵⁰⁾ Biaya medis langsung adalah biaya yang dikeluarkan oleh pasien terkait jasa pelayanan medis yang digunakan untuk mencegah atau mendeteksi suatu penyakit seperti kunjungan pasien, obat-obatan yang diresepkan, dan lama perawatan. Kategori biaya medis langsung antara lain yaitu pengobatan, pelayanan untuk mengobati efek samping, pelayanan pencegahan dan penanganan.⁽³⁶⁾ Biaya medis adalah biaya yang terjadi

pada suatu penggunaan dan terjadi karena adanya penggunaan tersebut. Biaya ini dapat ditelusuri dengan jelas dan nyata ke bagian penggunaan tertentu yang akan dianalisis.⁽⁵¹⁾

II.5 Landasan Teori

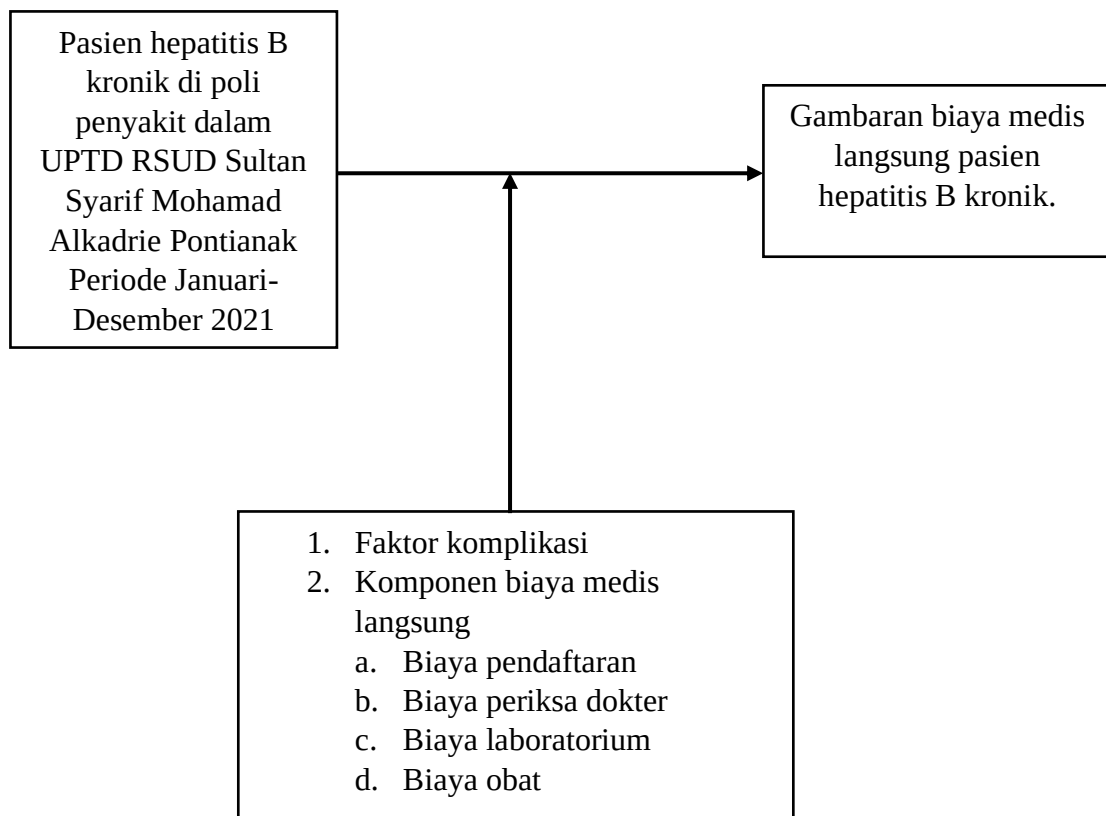
Total biaya medis langsung tahunan CHB di Mesir sebesar 21,3 Miliar LE (pound mesir) untuk pengobatan sekitar 1.420.700 pasien CHB dan untuk biaya rawat jalan rata-rata per pasien sebesar 58,7 \$ per tahun atau sebesar Rp. 918.135.51.⁽⁵²⁾ Sebuah penelitian tentang beban ekonomi CHB di Vietnam tahun 2012 menyatakan biaya medis langsung tahunan mencapai 4,0 miliar \$ untuk perkiraan 8.651.497 pasien atau dikalkulasikan ke dalam rupiah sebesar Rp.7.200.372.37 untuk biaya per pasien.⁽⁵³⁾ Studi di Jepang melakukan perhitungan biaya langsung tahunan menurut tahapan penyakit terkait CHB untuk 11.125 pasien. Biaya yang dikeluarkan sebesar 18.093 Int\$ – 18.587 Int\$ – 58.493 Ints\$ - 72.973 Int\$ untuk CHB, sirosis kompensasi, sirosis dekompensasi, dan HCC.⁽⁵⁴⁾

Rata-rata biaya medis langsung tahunan di Guangzhou, China pada pasien rawat jalan adalah 3731.05 RMB (Yuan) atau sebesar Rp. 8.066.567,41 per tahunnya. Selain itu, biaya medis langsung pasien CHB dengan komplikasi seperti sirosis hati memiliki biaya rata-rata sebesar 5871.55 RMB atau Rp. 13.135.185,82 dan HCC sebesar 3734.82 RMB atau Rp. 8.355.128.50. Biaya medis langsung pasien CHB meningkat seiring waktu dan penggunaan obat antivirus menyumbang 54,61% dari total biaya medis langsung untuk pasien rawat jalan.⁽¹³⁾ Biaya tahunan per pasien meningkat dua kali lipat sesuai perkembangan penyakit hepatitis B kronik.⁽⁵²⁾ Biaya medis langsung pasien hepatitis B rawat jalan di RS PKU

Muhammadiyah Gamping Yogyakarta dilaporkan sebesar Rp. 280.387,92 ± 217.661,88 untuk biaya satu kali kunjungan. Biaya obat merupakan komponen biaya dengan persentase paling tinggi dalam total biaya medis langsung pasien Hepatitis B rawat jalan yaitu sebesar 49,0%. Persentase paling rendah adalah komponen biaya pendaftaran yaitu 8,0%.⁽¹⁵⁾ Perbedaan biaya ini disebabkan adanya perbedaan tarif medis di berbagai negara.

II.6 Kerangka Konsep Penelitian

Berdasarkan landasan teori diatas, maka kerangka konsep penelitian sebagai berikut :



Gambar 1. Kerangka Konsep Penelitian

II.7 Hipotesis

Berdasarkan uraian yang telah dikemukakan sebelumnya, diduga bahwa :

- a. Rata-rata biaya medis langsung yang dikeluarkan untuk pengobatan hepatitis B kronik $< \text{Rp. } 500.000$, sedangkan biaya medis langsung pada pasien yang mengalami komplikasi $\geq \text{Rp. } 500.000$.
- b. Komponen yang menjadi faktor penyebab besarnya biaya medis langsung adalah biaya obat ($\pm 50\%$).