

TESIS

**HUBUNGAN UMUR, JENIS KELAMIN, DAN INDEKS MASSA
TUBUH DENGAN RESPON VIROLOGI PADA PASIEN
HEPATITIS C YANG MENDAPATKAN TERAPI *DIRECT
ACTING ANTIVIRAL***

*CORRELATION OF AGE, GENDER, AND BODY MASS INDEX
WITH VIROLOGICAL RESPONSE IN HEPATITIS C PATIENTS
WITH DIRECT ACTING ANTIVIRAL TREATMENT*

Disusun dan diajukan oleh

RESHA DERMAWANSYAH RUSMAN

C015172007



PROGRAM PENDIDIKAN DOKTER SPESIALIS-1 (Sp-1)

PROGRAM STUDI ILMU PENYAKIT DALAM

FAKULTAS KEDOKTERAN

UNIVERSITAS HASANUDDIN

MAKASSAR

2021

**HUBUNGAN UMUR, JENIS KELAMIN, DAN INDEKS MASSA TUBUH
DENGAN RESPON VIROLOGI PADA PASIEN HEPATITIS C YANG
MENDAPATKAN TERAPI *DIRECT ACTING ANTIVIRAL***

*CORRELATION OF AGE, GENDER, AND BODY MASS INDEX WITH
VIROLOGICAL RESPONSE IN HEPATITIS C PATIENTS WITH DIRECT
ACTING ANTIVIRAL TREATMENT*

TESIS

Sebagai salah satu syarat untuk mencapai gelar Dokter Spesialis-1 (Sp-1)

Program Studi

Ilmu Penyakit Dalam

Disusun dan diajukan oleh:

RESHA DERMAWANSYAH RUSMAN

C015172007

Kepada:

PROGRAM PENDIDIKAN DOKTER SPESIALIS-1 (Sp-1)

PROGRAM STUDI ILMU PENYAKIT DALAM

FAKULTAS KEDOKTERAN

UNIVERSITAS HASANUDDIN

MAKASSAR

2021

LEMBAR PENGESAHAN TESIS

**HUBUNGAN UMUR, JENIS KELAMIN, DAN INDEKS MASSA TUBUH DENGAN
RESPON VIROLOGY PADA PASIEN HEPATITIS C YANG MENDAPATKAN
TERAPI *DIRECT ACTING ANTIVIRAL***

**CORRELATION OF AGE, GENDER, AND BODY MASS INDEX WITH
VIROLOGICAL RESPONSE IN HEPATITIS C PATIENTS WITH
DIRECT ACTING ANTIVIRAL TREATMENT**

Disusun dan diajukan oleh :

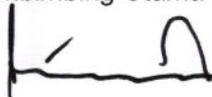
RESHA DERMAWANSYAH RUSMAN

Nomor Pokok : C015172007

Telah dipertahankan di depan Panitia Ujian yang dibentuk dalam rangka
Penyelesaian Studi Program Magister Program Studi Ilmu Penyakit Dalam
Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin
Pada tanggal 11 November 2021
dan dinyatakan telah memenuhi syarat kelulusan

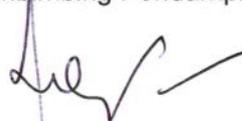
Menyetujui

Pembimbing Utama



Dr. dr. Nu'man AS Daud, Sp. PD, K-GEH
NIP. 197111212000031004

Pembimbing Pendamping



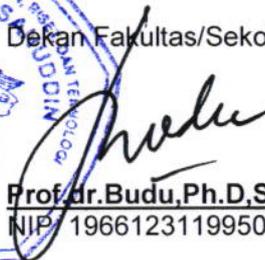
Dr. dr. A. M. Luthfi Parewangi, Sp. PD, K-GEH
NIP. 197012021005021002

Ketua Program Studi



Dr. dr. M. Harun Iskandar, Sp. P, Sp. PD-KP
NIP. 197506132008121002

Dekan Fakultas/Sekolah Pascasarjana



Prof. dr. Budu, Ph. D, Sp. M(K), M. MedEd
NIP. 196612311995031009



PERNYATAAN KEASLIAN TESIS

Yang bertanda-tangan dibawah ini:

Nama : dr. Resha Dermawansyah Rusman

NIM : C015172007

Program studi : Ilmu Penyakit Dalam

Menyatakan dengan ini bahwa Tesis dengan judul: “Hubungan Umur, Jenis Kelamin, dan Indeks Massa Tubuh dengan Respon Virologi pada Pasien Hepatitis C yang mendapatkan Terapi *Direct Acting Antiviral*” adalah karya saya sendiri dan tidak melanggar hak cipta pihak lain. Apabila di kemudian hari Tesis karya saya ini terbukti bahwa sebagian atau keseluruhannya adalah hasil karya orang lain yang saya pergunakan dengan cara melanggar hak cipta pihak lain, maka saya bersedia menerima sanksi.

Makassar, November 2021



Yang menyatakan,

dr. Resha Dermawansyah Rusman

KATA PENGANTAR

Puji syukur saya panjatkan kehadiran Tuhan Yang Maha Esa atas segala rahmat dan karunia yang dilimpahkan-Nya sehingga saya dapat menyelesaikan penelitian dan penyusunan karya akhir untuk melengkapi persyaratan menyelesaikan pendidikan keahlian pada Departemen Ilmu Penyakit Dalam Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin Makassar.

Pada kesempatan ini, saya ingin menghaturkan terima kasih dan penghargaan setinggi-tingginya kepada:

1. **Prof. Dr. Dwia A. Tina Palubuhu, MA** Rektor Universitas Hasanuddin atas kesempatan yang diberikan kepada saya untuk mengikuti Pendidikan Dokter Spesialis di Universitas Hasanuddin.
2. **Prof. dr. Budu, Ph.D, Sp.M(K), M.MED.ED** Dekan Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin atas kesempatan yang diberikan untuk mengikuti Program Pendidikan Dokter Spesialis di bidang Ilmu Penyakit Dalam.
3. **dr. Uleng Bahrun, Sp.PK(K), Ph.D** Koordinator PPDS Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin bersama staf yang senantiasa memantau kelancaran Program Pendidikan Dokter Spesialis Ilmu Penyakit Dalam.
4. **Prof. Dr. dr. Syakib Bakri, Sp.PD, K-GH** selaku Mantan Ketua Departemen Ilmu Penyakit Dalam Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin dan Pembimbing Akademik yang senantiasa memberikan motivasi, mendidik, membimbing, dan mengawasi kelancaran proses pendidikan selama saya mengikuti Program Pendidikan Dokter Spesialis Penyakit Dalam. Terima kasih karena telah menjadi orang tua, guru, dan suri

tauladan untuk saya selama ini.

5. **Dr. dr. A. Makbul Aman, Sp.PD, K-EMD** selaku Ketua Departemen Ilmu Penyakit Dalam Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin, atas kesediaan beliau untuk menerima, mendidik, membimbing dan selalu memberi nasihat-nasihat selama saya menjadi peserta didik di Departemen Ilmu Penyakit Dalam. Terima kasih karena telah menjadi guru, orang tua, dan suri tauladan untuk saya selama ini.
6. **Dr. dr. Hasyim Kasim, Sp.PD, K-GH dan Dr. dr. Harun Iskandar, Sp.PD, K-P, Sp.P** selaku Mantan Ketua Program Studi Sp-I dan Ketua Program Studi Sp-1 terpilih Departemen Ilmu Penyakit Dalam FK Unhas yang senantiasa memberikan motivasi, membimbing dan mengawasi kelancaran proses pendidikan selama saya mengikuti Program Pendidikan Dokter Spesialis Penyakit Dalam.
7. **Prof. Dr. dr. Haerani Rasyid, M.Kes, Sp.PD, K-GH, Sp.GK** selaku Sekretaris Program Studi Departemen Ilmu Penyakit Dalam sekaligus guru dan orang tua saya selama menjalani pendidikan sejak masuk hingga saat ini. Terima kasih karena senantiasa membimbing, mengarahkan, mengayomi, dan selalu membantu saya dalam melaksanakan pendidikan selama ini, serta selalu memberikan jalan keluar disaat saya menemukan kesulitan selama menjalani proses pendidikan di Departemen Ilmu Penyakit Dalam.
8. **Dr. dr. Nu'man AS Daud, SpPD, K-GEH dan Dr. dr. A.M. Luthfi Parewangi, SpPD, K-GEH** selaku Pembimbing 1 Penelitian dan Pembimbing 2 Penelitian yang senantiasa memberikan motivasi, masukan,

dan selalu sabar dalam membimbing saya selama proses pembuatan tesis ini. Terima kasih karena telah menjadi sosok guru yang berharga dan senantiasa selalu mencurahkan ilmunya kepada saya.

9. Seluruh Guru Besar, Konsultan, dan Staf Pengajar di Departemen Ilmu Penyakit Dalam Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin, tanpa bimbingan mereka mustahil bagi saya mendapat ilmu dan menimba pengalaman di Departemen Ilmu Penyakit Dalam Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin.
10. **Dr. dr. Arifin Seweng, MPH** selaku konsultan statistik atas kesediaannya membimbing dan mengarahkan saya dalam proses penyusunan karya akhir ini.
11. Para penguji: **Prof. Dr. dr. Syakib Bakri, Sp.PD, K-GH; Prof. Dr. dr. Haerani Rasyid, M.Kes, Sp.PD, K-GH, Sp.GK; dan Dr. dr. A. Makbul Aman, Sp.PD, K-EMD.**
12. **dr. Eliana Muis, Sp.PD, K-P; dr. St. Rabiul Zatalia, SpPD, K-GH; dr. Nasrum Machmud, SpPD, K-GH dan dr. Akhyar Albaar, SpPD, K-GH** yang selalu saya reportkan selama ini dan memberikan nasehat-nasehat kepada saya selama saya menjadi PPDS Ilmu Penyakit Dalam. Terima kasih banyak dok.
13. Para Direktur dan Staf RSUP Dr. Wahidin Sudirohusodo, RS UNHAS, RS Akademis, RS Ibnu Sina, RSI Faisal, RS Stella Maris atas segala bantuan fasilitas dan kerjasamanya selama ini.
14. Para pegawai Departemen Ilmu Penyakit Dalam FK Unhas yang saya cintai

dan selalu repotkan selama saya menjalani proses pendidikan sejak saya semester satu hingga sekarang. Kepada **Pak Udin, Kak Tri, Kak Maya, Kak Yayuk, Kak Hari, Ibu Fira, serta Pak Razak**, terima kasih sudah sabar direpotkan oleh saya dan terima kasih bantuannya selama ini.

15. Kepada teman-teman angkatan saya tercinta dan terbaik, **Angkatan Januari 2018**. Berkat kalian semua, saya bisa menjadi saya yang sekarang, menjadi pribadi yang lebih baik. Terima kasih karena telah percaya dan telah menjadi saudara saya selama ini, menjadi keluarga yang selalu mendukung saya. Terima kasih **dr. Akbar, dr. Achmad Fikry, dr. Muh. Wahdiyati, dr. Sheila Nurul Najmi, dr. A. Arny Megawaty, dr. Desvita Gleditsia Amiruddin, dr. Sudarman, dr. Andi Nadya Febriama, dr. Fahrul Abdul Azis, dr. Rizky Nur Harun, dr. Abdul Mubdi Ardiansar, dr. Febriyani, dr. San Rio Neuro Tonapa, dr. Jorianto Muntari, dan dr. Ronald Ariyanto Wiradirnata**. Kalian luar biasa, dan kita sudah sampai di titik mengenal satu sama lain hingga berakhir menjadi keluarga.
16. Kepada sahabat-sahabatku Genk Avengers, **dr. Dwi Putri Baso, dr. Achmad Fausan Adiatma Umar, dr. Akbar Iskandar**. Terima kasih sudah menjadi sahabat baik saya dan terima kasih atas semua dukungan selama ini.
17. Kepada **dr. Abdul Mubdi**, terima kasih telah menjadi teman diskusi selama penelitian.
18. Kepada seluruh teman sejawat para peserta PPDS Ilmu Penyakit Dalam Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin atas bantuan, jalinan persaudaraan, dan kerjasamanya selama ini.

Pada saat yang berbahagia ini, tidak lupa saya ingin menyampaikan rasa cinta, terima kasih, dan penghargaan setinggi-tingginya kepada istri tercinta **dr. Akiko Syawalidhany Tahir** yang selalu sabar menemani, mendampingi, dan memberikan dukungan selama pendidikan di Departemen Ilmu Penyakit Dalam, dan anak saya tercinta **Ryuji Abqary Resha** yang selalu menjadi motivasi untuk saya menyelesaikan pendidikan, terima kasih telah hadir dan memberi cinta di dalam kehidupan saya.

Orang tua yang saya sayangi – **dr. Rusman, Sp.PD dan Sofia Irawati** serta **Alm. Prof. dr. Hamid Tahir, Ph.D, Sp.PD - dr. Sutriani Syamsuddin, Sp.A**, yang tidak henti-hentinya memberikan cinta, doa, dan dukungannya selama ini, juga kepada saudara-saudara saya, **dr. Fira Permata Rusman - dr. Iksan Ramadhan, dr. Sharifa Mutiara Rusman, Akino Midhany Tahir S.T., M.T., Ph.D - Cahyo D. Martosudirjo, MBA, dr. Akima Ramadhany Tahir, Sp.A - dr. M. Jabal Nur, Sp.PD, dr. Akina Maulidhany Tahir - dr. M. Yusuf Sidang, Sp.An** serta keluarga besar atas dukungan moril dan materil serta dengan tulus mendukung, mendoakan dan memberi motivasi selama saya menjalani pendidikan ini.

Akhir kata, semoga karya akhir ini dapat bermanfaat bagi kita semua dan kiranya Allah SWT selalu melimpahkan rahmat dan petunjuk-Nya kepada kita semua. Amin.

Makassar, November 2021

Resha Dermawansyah Rusman

DAFTAR ISI

KATA PENGANTAR.....	v
DAFTAR ISI.....	x
ABSTRAK	xii
DAFTAR TABEL.....	xiv
DAFTAR GAMBAR.....	xv
DAFTAR SINGKATAN.....	xvi
BAB I PENDAHULUAN	1
I.1. Latar Belakang.....	1
I.2. Rumusan Masalah	4
I.3. Tujuan Penelitian.....	5
I.4. Manfaat Penelitian.....	5
BAB II TINJAUAN PUSTAKA.....	6
II.1. Hepatitis C	6
II.2. Tata Laksana Hepatitis C	9
II.3. Hubungan Antara Karakteristik Klinis dengan Pencapaian Respon Virologi.....	10
II.4. Faktor-Faktor yang Berpengaruh Pada Tatalaksana	14
BAB III KERANGKA TEORI, KERANGKA KONSEP, VARIABEL PENELITIAN	15
III.1. Kerangka Teori.....	15
III.2. Kerangka Konsep	16
III.3. Variabel Penelitian	16
III.4. Hipotesis Penelitian	16

BAB IV METODOLOGI PENELITIAN.....	17
IV.1. Desain Penelitian	17
IV.2. Waktu dan Tempat Penelitian	17
IV.3. Populasi penelitian	17
IV.4. Jumlah Sampel Penelitian	18
IV.5. Metode Pengambilan Sampel.....	18
IV.6. Definisi Operasional dan Kriteria Objektif.....	18
IV.8. Analisis Data.....	20
IV.9. Etik Penelitian	20
IV.10. Alur Penelitian	21
BAB V HASIL PENELITIAN	22
V.1. Karakteristik Subjek Penelitian	22
V.2. Analisis Hubungan Umur dengan Respon Virologi	23
V.3. Analisis Hubungan Jenis Kelamin dengan Respon Virologi	24
V.4. Analisis Hubungan IMT dengan Respon Virologi.....	24
BAB VI PEMBAHASAN.....	26
VI.1. Analisis Respon Virologi 12 minggu setelah Terapi DAA	26
VI.2. Analisis Hubungan Umur dengan Respon Virologi	27
VI.3. Analisis Hubungan Jenis Kelamin dengan Respon Virologi.....	28
VI.4. Analisis Hubungan IMT dengan Respon Virologi	29
BAB VII PENUTUP.....	31
VII.1. Ringkasan	31
VII.2. Kesimpulan	31
VII.3. Saran	31
DAFTAR PUSTAKA	32

ABSTRAK

Resha Dermawansyah Rusman: Hubungan Umur, Jenis Kelamin, dan Indeks Massa Tubuh dengan Respon Virologi pada Pasien Hepatitis C yang mendapatkan *Direct Acting Antiviral* (dibimbing oleh Nu'man AS Daud dan A.M. Luthfi Parewangi)

Latar belakang: Infeksi Hepatitis C Virus (HCV) merupakan salah satu epidemi global abad ini yang menyebabkan hampir 100 juta orang terinfeksi dan sekarang menjadi penyebab utama kematian terkait hati dan transplantasi hati. Interferon (IFN)- α diperkenalkan sebagai terapi pertama untuk infeksi kronik hepatitis C, tetapi memiliki beberapa keterbatasan, antara lain faktor yang menyebabkan tidak respon terhadap terapi, yaitu faktor *viral* dan faktor *host*. Ketersediaan agen antivirus non-interferon, yaitu *direct-acting antiviral* (DAA) telah menyebabkan perubahan paradigma utama dalam pengobatan infeksi HCV. Terapi ini terbukti mencapai tingkat kesembuhan yang lebih tinggi dan profil efek samping yang minimal dalam uji klinis. Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui hubungan Umur, Jenis Kelamin, dan Indeks Massa Tubuh Terhadap Respon Virologi Pada Pasien Hepatitis C.

Metode: Penelitian observasional dengan pendekatan retrospektif cohort di Rumah Sakit Wahidin Sudirohusodo Makassar sejak April 2020 hingga jumlah sampel tercapai. Subjek adalah pasien Hepatitis C kronik yang memenuhi kriteria inklusi. Respon virologi dinilai dengan menggunakan pemeriksaan HCV-RNA dan SVR12. Uji statistik menggunakan uji *Chi Square*, dimana hasil uji statistik signifikan bila nilai $p < 0.05$.

Hasil: Penelitian ini mencakup 86 subjek dengan distribusi pria 57 dan wanita 29 orang, rerata umur 48.69 ± 13.94 tahun, rerata IMT $23,17 \pm 3,71$ kg/m², dan secara keseluruhan pencapaian respon virologi SVR12 90,7%. Hasil analisa tidak didapatkan korelasi yang signifikan antara Umur, Jenis Kelamin, dan IMT dengan Respon Virologi SVR12 setelah terapi DAA ($p > 0.05$).

Kesimpulan : Respon virologi SVR12 dengan terapi DAA pada Pasien Hepatitis C Kronik tidak dipengaruhi oleh umur, jenis kelamin, dan indeks massa tubuh.

Kata kunci : Hepatitis C Kronik; *Direct Acting Antiviral*; Umur; Jenis Kelamin; Indeks Massa Tubuh

ABSTRACT

Resha Dermawansyah Rusman: *Correlation of Age, Gender, and Body Mass Index with Virological Response in Hepatitis C Patients with Direct Acting Antiviral Treatment (supervised by Nu'man AS Daud and A.M. Luthfi Parewangi)*

Background : *Hepatitis C virus (HCV) infection is the global epidemic of this century, affecting almost 100 million people, and it is now the leading cause of liver-related mortality and liver transplantation. Interferon (IFN)- α was introduced as first treatment for chronic hepatitis C, but had several limitations, including factors that cause unresponsiveness to therapy, viral factors and host factors. The availability of non-interferon antiviral agents, direct-acting antivirals (DAAs) has led to a major paradigm shift in the treatment of HCV infection. This therapy has been shown to achieve higher cure rates and minimal side effect profiles in clinical trials. Research purpose is to determine the correlation between Age, Gender, and Body Mass Index with 12-weeks Virological Response in Hepatitis C Patients with DAA Treatment.*

Method: *Observational research with retrospective cohort approach at Wahidin Sudirohusodo Hospital Makassar from April 2021. Subject is Chronic Hepatitis C patients which meet inclusion criteria. Virological response assessed using HCV-RNA and SVR12. Statistical analysis using Chi Square test. Statistical results are considered significant if p value < 0.05 .*

Result : *Research conducted on 86 subjects which consists of 57 men and 29 women, mean age of 48.69 ± 13.94 years, mean BMI $23,17 \pm 3,71$ kg/m², and the overall achievement of SVR12 virological response was 90.7%. Study analysis did not find significant correlation between Age, Gender, and BMI, with Virological Response SVR12 of Chronic Hepatitis C Patient with Direct Acting Antiviral ($p > 0.05$).*

Conclusion : *The virological response of SVR12 with DAA therapy in Chronic Hepatitis C Patients was not influenced by age, gender, and body mass index.*

Key Words : *Chronic Hepatitis C; Direct Acting Antiviral; Age; Gender; Body Mass Index*

DAFTAR TABEL

Tabel 1. Interpretasi hasil anti-HCV dan HCV RNA	8
Tabel 2. Indikasi terapi infeksi HCV	9
Tabel 3. Karakteristik Subjek Penelitian.....	21
Tabel 4. Nilai Deskriptif Umur, IMT, dan HCV-RNA Awal	22
Tabel 5. Analisis Hubungan Umur dengan Respon Virologi	22
Tabel 6. Analisis Hubungan Jenis Kelamin dengan Respon Virologi.....	23
Tabel 7. Analisis Hubungan IMT dengan Respon Virologi	24

DAFTAR GAMBAR

Gambar 1. Perjalanan alamiah infeksi hepatitis C virus.	8
--	---

DAFTAR SINGKATAN

HCV	: Hepatitis C Virus
RNA	: <i>Ribonucleic Acid</i>
LDL	: <i>Low-density Lipoprotein</i>
IFN	: Interferon
TLR7	: Toll Like Receptor 7
IMT	: Indeks Massa Tubuh
DAA	: <i>Direct Acting Antiviral</i>
SVR	: <i>Sustained Virological Response</i>
PMI	: Palang Merah Indonesia
NAT	: <i>Nucleid Acid Testing</i>
HIV	: <i>Human Immunodeficiency Virus</i>
DM	: Diabetes Mellitus
VR	: <i>Virological Response</i>
HBV	: Hepatitis B Virus
ELISA	: <i>Enzyme Linkage Immunosorbent Assay</i>

BAB I

PENDAHULUAN

I.1. Latar Belakang

Infeksi Hepatitis C Virus (HCV) merupakan salah satu epidemi global abad ini yang menyebabkan hampir 100 juta orang terinfeksi dan sekarang menjadi penyebab utama kematian terkait hati dan transplantasi hati.¹

Virus Hepatitis C adalah virus *Ribonucleic Acid* (RNA) yang digolongkan dalam Flavivirus, umumnya masuk ke dalam darah melalui transfusi atau langsung terpapar dengan sirkulasi darah.² Target utama HCV adalah sel-sel hati dan limfosit B melalui reseptor yang serupa dengan CD81 yang terdapat pada sel-sel hati maupun limfosit B atau reseptor *Low-density Lipoprotein* (LDL).³

Hepatitis C adalah salah satu penyakit peradangan hati yang masih menjadi masalah kesehatan di dunia, termasuk di Indonesia. Hepatitis C banyak dijumpai pada kelompok populasi pengguna narkoba suntik (penasun) dan pasien yang menjalani hemodialisis.⁴ Transmisi HCV terutama melalui paparan media darah dan cairan tubuh yang terkontaminasi virus hepatitis C, termasuk di jaman sebelum penggunaan jarum suntik sekali pakai atau *disposable needles*.^{5,6}

Sejak ditemukan pertama kali di tahun 1989, terapi hepatitis C telah mengalami perkembangan yang cukup pesat. Interferon (IFN)- α diperkenalkan sebagai terapi pertama untuk infeksi kronik hepatitis C, kemudian ditingkatkan dengan proses pegilasi dan penambahan ribavirin, sehingga menghasilkan peningkatan respon virologi.⁷

Meskipun demikian, terapi interferon memiliki beberapa keterbatasan, antara lain faktor yang menyebabkan tidak respon terhadap terapi, yaitu faktor *viral* dan faktor *host*. Faktor *viral* yang mempengaruhi antara lain genotip virus dan kadar virus/*viral load*, sedangkan faktor *host* seperti usia lanjut, jenis kelamin, dan juga obesitas.⁸⁻¹⁰

Perkembangan signifikan terhadap molekular dan struktural dari virologi, siklus hidup, dan patogenesis dari HCV mengarahkan penemuan dari terapi baru, yaitu *direct-acting antiviral* (DAA), yang disetujui secara resmi sebagai terapi hepatitis C kronik pada tahun 2011.¹¹ Ketersediaan agen antivirus non-interferon, yaitu *direct-acting antiviral* (DAA) telah menyebabkan perubahan paradigma utama dalam pengobatan infeksi HCV. Terapi ini terbukti mencapai tingkat kesembuhan yang lebih tinggi dan profil efek samping yang minimal dalam uji klinis. Namun, karena karakteristik klinis yang berbeda serta adanya efek samping dan komorbiditas, pengobatan antivirus pada pasien usia lanjut, laki-laki, dan obesitas dengan infeksi HCV tetap menjadi tantangan di masa sekarang.^{1,6,8,12}

Pasien dengan infeksi HCV kronik di Amerika Serikat dalam proporsi yang besar berada dalam rentang usia 50 – 70 tahun dan telah hidup dengan infeksi HCV selama 25 – 45 tahun. Peningkatan durasi dari infeksi HCV meningkatkan insidensi dari penyakit hati dan sequele yang berkaitan. Beberapa teori yang dipikirkan terkait usia lanjut termasuk kerentanan terhadap faktor lingkungan seperti stres oksidatif dengan bertambahnya usia, penurunan laju aliran hati, penurunan kapasitas mitokondria, gangguan kekebalan, dan peningkatan potensi karsinogenik karena berkurangnya kemampuan untuk memperbaiki DNA.¹³ Penggunaan

interferon pegilasi/ribavirin pada pasien usia lanjut memiliki beberapa keterbatasan. Berbagai komorbid, efek samping, dan tolerabilitas yang buruk meningkat seiring bertambahnya usia pada pasien. Oleh karena itu, pada pasien lanjut usia sering menimbulkan perdebatan untuk memulai pengobatan dengan interferon pegilasi/ribavirin.¹²

Berbagai penelitian dengan menggunakan terapi DAA pada usia lanjut menunjukkan respon virologi yang lebih baik. Penelitian oleh Sherigar dkk¹⁴ di Amerika Serikat dan Kamel dkk¹⁵ di Mesir melaporkan penggunaan terapi DAA tidak dipengaruhi oleh usia pasien, dimana tidak mempengaruhi tingkat respon virologi secara signifikan.

Infeksi virus hepatitis C secara umum lebih banyak mempengaruhi laki-laki daripada perempuan, sebab pada perempuan lebih mungkin untuk terjadi penyembuhan virus secara spontan setelah infeksi HCV awal.¹⁶ Faktor risiko seperti konsumsi alkohol pada laki-laki yang menyebabkan peningkatan dua kali lipat progresivitas kejadian fibrosis dari infeksi HCV dibandingkan perempuan.¹⁷ Beberapa teori seperti *Toll like receptor 7* (TLR7) yang berperan dalam respon imun pada infeksi HCV, dimana gen dari TLR7 terletak di kromosom X sehingga hal ini mungkin menjelaskan perbedaan jenis kelamin terhadap infeksi HCV.¹⁸

Dari berbagai penelitian didapatkan bahwa perempuan muda memiliki respon yang lebih baik terhadap terapi interferon dibandingkan laki-laki.¹⁹⁻²¹ Hal ini dipikirkan akibat dari peran estrogen yang dapat menekan fibrosis hati melalui efek antifibrotik yang bergantung pada reseptor jaringan hati dan meningkatkan respon terapi antivirus.^{20,21}

Sedangkan dengan terapi DAA, Penelitian oleh Kanwal dkk²² di Amerika Serikat dan Yuniastuti dkk²³ di Jakarta, Indonesia mendapatkan tidak ada perbedaan signifikan respon virologi dengan jenis kelamin, baik laki-laki ataupun perempuan yang mendapatkan terapi DAA.

Pasien dengan infeksi HCV kronik dengan Indeks Massa Tubuh (IMT) yang tinggi berhubungan erat dengan kejadian steatosis, peningkatan progresivitas dari fibrosis, dan berkurangnya responsivitas dari terapi antivirus. Mekanisme pasti dari obesitas yang mengurangi efikasi dari terapi antivirus ini masih belum jelas. Salah satu hipotesis adalah IMT yang tinggi menginduksi kejadian sindrom metabolik yang mengakibatkan resistensi insulin, steatosis hepatitis, dan jumlah *viral load* awal yang tinggi. Selain itu, obesitas juga menyebabkan gangguan dari pensinyalan sitokin yang bermanifestasi dalam peningkatan kadar leptin, adiponektin, dan resistin.²⁴

Dengan terapi interferon, Alsio dkk²⁴ di Amerika Serikat mendapatkan pasien Hepatitis C Kronik dengan IMT ≥ 30 kg/m² dengan respon virologi hanya mencapai 62%. Sedangkan dengan terapi DAA, penelitian Tran dkk⁹ di Amerika Serikat dan Hsu dkk²⁵ di Taiwan mendapatkan bahwa indeks massa tubuh tidak mempengaruhi respon virologi secara negatif.

I.2. Rumusan Masalah

Berdasarkan uraian dalam latar belakang masalah di atas, dapat dirumuskan pertanyaan sebagai berikut :

Apakah Umur, Jenis Kelamin, dan Indeks Massa Tubuh mempengaruhi pencapaian

respon virologi pada penderita hepatitis C yang mendapatkan terapi DAA?

I.3. Tujuan Penelitian

Mengetahui hubungan Umur, Jenis Kelamin, dan Indeks Massa Tubuh terhadap pencapaian respon virologi pada penderita hepatitis C yang mendapatkan terapi DAA.

I.4. Manfaat Penelitian

I.4.1. Manfaat Akademik

Memberikan informasi mengenai pengaruh Umur, Jenis Kelamin, dan Indeks Massa Tubuh terhadap pencapaian respon virologi pada penderita hepatitis C yang mendapatkan terapi DAA, serta faktor-faktor yang mempengaruhi pencapaian respon virologi agar dapat menjadi acuan untuk penelitian lebih lanjut.

I.4.2. Manfaat Klinis

Dengan mengetahui hubungan Umur, Jenis Kelamin, dan Indeks Massa Tubuh terhadap pencapaian respon virologi pada penderita hepatitis C yang mendapatkan terapi DAA, dan faktor-faktor yang mempengaruhi pencapaian respon virologi tersebut, diharapkan dapat menjadi referensi dalam meningkatkan modalitas terapi dan meningkatkan kualitas hidup para pasien hepatitis C.

BAB II

TINJAUAN PUSTAKA

II.1. Hepatitis C

Hepatitis C Virus (HCV) ditemukan pada tahun 1989 dan menjadi salah satu penyebab utama penyakit hati kronik di seluruh dunia, berhubungan dengan meningkatnya morbiditas dan mortalitas terkait kejadian sirosis dekompensata dan karsinoma hepatoselular.⁶

Virus hepatitis C adalah virus RNA dari keluarga Flaviviridae. Genom HCV terdiri dari protein struktural (C, E1, dan E2) dan protein non-struktural (NS1, NS2, NS3, NS4A, NS4B, NS5A dan NS5B) yang terletak di dalam poliprotein 5'NTR dan 3'NTR. Protein non-struktural dan RNA virus hepatitis C telah terbukti ditemukan pada hati pasien yang terinfeksi HCV sehingga membuktikan bahwa hati adalah tempat replikasi virus hepatitis C.⁴

Biologi molekular HCV memiliki perbedaan komponen struktural dengan beragam fungsi. Komponen protein non-struktural HCV, yaitu HCV *core protein* memiliki peranan penting dalam patogenesis HCV. Efek biologis dari HCV *core protein* adalah aktivitasnya pada regulasi transkripsi, transduksi sinyal dan regulasi siklus sel virus. *Core protein* merupakan protein nukleokapsid virus yang berikatan dan membungkus RNA virus.²⁶ Transmisi HCV terutama melalui paparan media darah dan cairan tubuh yang terkontaminasi HCV. Risiko tinggi pada pengguna narkoba suntik, transfusi darah, transmisi perinatal dari ibu ke bayi, transplantasi organ, homoseksual, tertusuk jarum, serta pada pasien hemodialisa.⁶

Berdasarkan *WHO's Global Database of Blood Safety* diperkirakan 43% produk darah di negara berkembang tidak mendapatkan penapisan HCV yang adekuat. Untuk meminimalkan risiko penularan HCV melalui donor darah maka Palang Merah Indonesia (PMI) melakukan penapisan terhadap darah donor menggunakan *Nucleic Acid Testing* (NAT) dengan kemampuannya mendeteksi keberadaan HCV RNA pada masa *window period* (sejak terinfeksi sampai anti-HCV positif di dalam darah \approx 60 hari).⁴

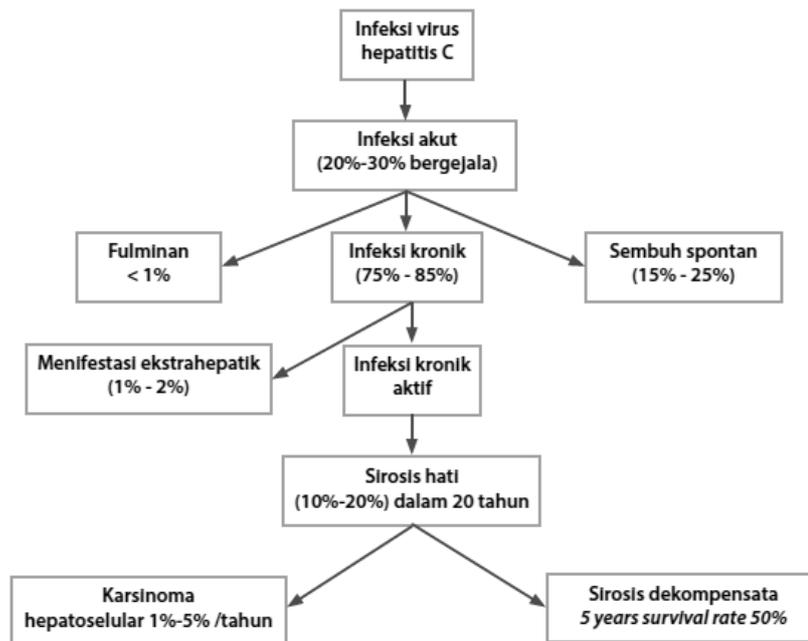
Diperkirakan sekitar 1,6% dari populasi dunia terinfeksi HCV, yang setara dengan sekitar 80 juta orang di seluruh dunia. Di Amerika Serikat diperkirakan sekitar 4,1 juta orang telah terpapar HCV. Sedangkan di Indonesia berdasarkan data Riset Kesehatan Dasar Balitbangkes tahun 2013 sebesar 1% dengan mayoritas pasien berusia 20-29 tahun.^{4,6,13,27}

Saat ini prevalensi genotipe HCV di Indonesia adalah genotipe 1a (6,7%), genotipe 1b (47,3%), genotipe 1c (18,7%), genotipe 2a (10%), genotipe 2e (0,7%), genotipe 2f (0,7%), genotipe 3a (0,7%), genotipe 3k (10,7%).⁴

Sekitar 80% pasien HCV akut menetap menjadi HCV kronik. Faktor yang meningkatkan risiko kronisitas meliputi jenis kelamin laki-laki, usia >25 tahun saat mengalami infeksi, asimtomatik, koinfeksi dengan *Human Immunodeficiency Virus* (HIV), kondisi immunosupresi, konsumsi alkohol berat, obesitas, adanya resistensi insulin dan Diabetes Mellitus (DM) tipe 2.⁶

Masa inkubasi HCV antara 14-180 hari (\pm 45 hari). Manifestasi klinis infeksi HCV bervariasi mulai dari asimtomatik (80%) hingga bergejala (20%) baik ringan maupun berat. Gejala klinik yang sering dijumpai adalah malaise, letih,

anoreksia, ikterik, hepatomegali dan peningkatan kadar enzim alanine aminotransferase. Apabila setelah 6 bulan pasca paparan, anti-HCV dan HCV RNA masih terdeteksi di dalam darah maka dapat didiagnosis sebagai hepatitis C kronik.⁴



Gambar 1. Perjalanan alamiah infeksi hepatitis C virus.⁴

Tabel 1. Interpretasi hasil anti-HCV dan HCV RNA⁴

Anti-HCV	HCV RNA	Interpretasi
Positif	Positif	Akut atau kronik bergantung pada gejala klinis
Positif	Negatif	Status infeksi tidak dapat ditentukan (mungkin dalam status <i>intermittent viremia</i>)
Negatif	Positif	Infeksi HCV akut awal; HCV kronik pada pasien dengan status immunosupresi
Negatif	Negatif	Tidak terinfeksi HCV

Diagnosis HCV kronik dapat ditegakkan apabila anti-HCV dan HCV RNA tetap terdeteksi lebih dari 6 bulan sejak terinfeksi disertai gejala penyakit hati kronik.⁴

II.2. Tata Laksana Hepatitis C

Tujuan pemberian antivirus adalah eradikasi virus hepatitis C dengan harapan mencegah komplikasi bahkan kematian.⁶ Selama beberapa dekade terakhir, standar terapi HCV adalah terapi interferon pegilasi dan ribavirin. Ketersediaan agen anti-virus noninterferon, *direct acting antiviral* (DAA) memberikan perubahan paradigma utama dalam pengobatan infeksi HCV. Terapi ini berdasarkan uji klinis telah terbukti untuk mencapai tingkat kesembuhan yang lebih tinggi dan profil efek samping yang lebih baik.¹²

Tabel 2. Indikasi terapi infeksi HCV kronik⁶

Prioritas Terapi	Kelompok Pasien
Terapi diindikasikan	Seluruh pasien naïve dan gagal terapi dengan penyakit hati kompensata dan dekompensata
Terapi diprioritaskan	<ul style="list-style-type: none">• Fibrosis berat (METAVIR skor F3-F4)• Koinfeksi HIV dan Hepatitis B Virus (HBV)• Kandidat transplantasi organ yang membutuhkan terapi immunosupresan, rekurensi HCV pasca transplantasi• Sindrom metabolik, manifestasi ekstrahepatik, bukti kerusakan organ• Risiko tinggi menularkan virus
Terapi dipertimbangkan	Fibrosis sedang (METAVIR skor F2)
Terapi dapat ditunda	Tidak ditemukan fibrosis/hanya ditemukan fibrosis ringan (F0-F1)
Terapi tidak direkomendasikan	Komorbiditas berat lain yang dapat mempengaruhi kesintasan hidup

Terapi DAA yang pertama kali digunakan di Indonesia adalah boceprevir, kelompok generasi pertama. Seiring perkembangan DAA, muncul kelompok generasi baru, yaitu simeprevir, sofosbuvir, ledipasvir, daclatasvir, elbasvir, dan grazoprevir.⁶

Secara umum terapi DAA dibagi dalam tiga mekanisme kerja utama, yaitu NS3/4A *protease inhibitor* (~previr), NS5A *protein inhibitor* (~asvir), dan analog NS5B *polymerase inhibitor* (~buvir). Obat-obatan ini berbeda dalam mekanisme aksinya terhadap virus Hepatitis C dengan genotip yang berbeda dan kombinasinya memungkinkan mencegah terjadinya resistensi antivirus.^{6,7}

Target terapi antivirus dengan DAA adalah pencapaian respon virologi yang dievaluasi melalui pemeriksaan HCV RNA, dimana diharapkan terjadi *Sustained virological response* (SVR) selama 12 minggu dan 24 minggu setelah terapi, atau dikenal dengan istilah SVR12 dan SVR24. Teknik *real time*-PCR dengan nilai deteksi terendah adalah <15 IU/mL, dimana monitoring kadar HCV RNA hanya perlu dilakukan pada awal terapi dan setelah terapi.^{4,6}

II.3. Hubungan Antara Karakteristik Klinis dengan Pencapaian Respon Virologi

Identifikasi dari *viral factor* dan *host factor* yang mempengaruhi perkembangan penyakit dapat membantu pemahaman tentang mekanisme yang mendasari infeksi HCV kronik.¹⁸ Perbedaan umur, jenis kelamin, dan indeks massa tubuh terkadang memberikan hasil yang berbeda dari teknologi medis baru yang inovatif. Sehubungan dengan infeksi HCV kronik, penelitian sebelumnya telah

menunjukkan perbedaan dalam terapi berbasis interferon sebelumnya berdasarkan umur, jenis kelamin, dan indeks massa tubuh.^{8-10,22}

Tingkat respon virologi SVR pada pasien dengan HCV genotipe 1 dengan usia 60 tahun dan lebih hanya mencapai 10% dengan monoterapi interferon (IFN). Namun, tingkat SVR dari terapi kombinasi IFN dan ribavirin secara signifikan meningkat lebih dari 20%. Munculnya terapi *direct-acting antiviral* meningkatkan SVR menjadi lebih dari 90% dan efek samping pengobatan berkurang secara dramatis dibandingkan dengan terapi berbasis IFN. Regimen bebas ribavirin juga bermanfaat bagi pasien usia lanjut karena menghindari anemia yang diinduksi oleh ribavirin.²⁸

Selain itu, komorbiditas seperti penyakit jantung koroner dan diabetes merupakan faktor risiko yang tidak menguntungkan untuk respon pengobatan dengan interferon pegilasi/ribavirin. Efek samping dan tolerabilitas yang buruk juga meningkat seiring bertambahnya usia pada pasien. Oleh karena itu, pada pasien lanjut usia sering menimbulkan perdebatan untuk memulai pengobatan dengan interferon pegilasi/ribavirin.¹²

Penelitian oleh Sherigar dkk¹⁴ di Amerika Serikat melaporkan penggunaan terapi DAA tidak dipengaruhi oleh usia pasien, dimana tidak mempengaruhi tingkat respon virologi secara signifikan. Hal ini sama seperti yang dilaporkan oleh Nelson²⁹ dkk di Amerika Serikat dan Kamel dkk¹⁵ di Mesir bahwa usia tidak berhubungan terhadap respon virologi pada pasien yang mendapatkan terapi DAA. Hasil yang sama juga didapatkan oleh Foster dkk³⁰ tahun 2019 di Amerika Serikat dengan tidak ada perbedaan signifikan pada SVR12 pada kelompok umur >65

tahun dan <65 tahun dengan penggunaan *pangenotypic* DAA. Sedangkan Machado dkk³¹ di Brazil melaporkan hal sebaliknya, dimana usia > 50 tahun sebagai prediktor dari kegagalan terapi DAA dan tidak berhasil mencapai SVR12.

Faktor pejamu lain, yaitu jenis kelamin, dimana di era interferon dari berbagai penelitian didapatkan bahwa perempuan muda memiliki respon yang lebih baik terhadap terapi interferon dibandingkan laki-laki.¹⁹⁻²¹ Sehingga pada laki-laki sering tidak berhasil mencapai respon virologi yang bertahan, dimana hal ini dipikirkan akibat dari peran estrogen yang dapat menekan fibrosis hati melalui efek antifibrotik yang bergantung pada reseptor jaringan hati dan meningkatkan respon terapi antivirus.^{20,21} Sehingga kondisi menopause yang terjadi pada perempuan usia lanjut mengurangi efek ini.³²

Di Brazil, Schiavon dkk³³ tahun 2010 melaporkan pada penggunaan interferon-pegilasi plus ribavirin terdapat perbedaan dari *adverse effect* berdasarkan jenis kelamin, tetapi tidak mempengaruhi respon dari SVR12.

Kemudian dengan penggunaan DAA, pada penelitian oleh Kanwal dkk²² di Amerika Serikat melaporkan dari 145.596 total sampel, hanya 4.824 sampel perempuan, dimana tidak ada perbedaan signifikan dari respon virologi antara laki-laki dan perempuan secara keseluruhan. Hasil yang sama juga dilaporkan oleh Yuniastuti²³ dkk di Jakarta, Indonesia, dimana tidak ada perbedaan signifikan respon virologi dari terapi DAA antara jenis kelamin. Tetapi, Machado dkk³¹ di Brazil melaporkan jenis kelamin perempuan sebagai prediktor dari kegagalan terapi DAA dan tidak berhasil mencapai SVR12 ($P = 0.04$). Pham dkk³⁴ di Amerika

Serikat melaporkan hal sebaliknya, dimana jenis kelamin laki-laki lebih berisiko tinggi terhadap kegagalan terapi ($P < 0.05$).

Faktor Pejamu atau Faktor *Host* lain yang dipikirkan mempengaruhi respon virologi adalah indeks massa tubuh, dimana pada era terapi interferon, terdapat hipotesis lain dimana obesitas dapat mempengaruhi farmakokinetik dari interferon pegilasi, dimana absorpsi interferon secara dominan terjadi melalui sirkulasi limfatik. Tetapi pada pasien dengan obesitas diketahui memiliki sirkulasi limfatik yang buruk sehingga dapat menyebabkan kadar serum interferon pegilasi yang rendah akibat absorpsi yang rendah.³⁵ Sehingga secara umum dikatakan bahwa obesitas adalah salah satu faktor prediktor negatif terhadap responsivitas dari terapi interferon pegilasi/ribavirin.³⁶

Sedangkan di era terapi DAA, Hsu dkk²⁵ di Taiwan melaporkan tidak ada hubungan karakteristik klinis pada pasien dengan terapi DAA yang berhubungan dengan respon SVR12, dalam hal ini termasuk indeks massa tubuh (IMT). Hal yang sama juga dilaporkan oleh Tran dkk⁹ di Amerika Serikat, dimana pasien obesitas yang mendapatkan terapi DAA tidak mempengaruhi respon virologi secara negatif.

Secara umum, di Asia Selatan, seperti India dan Pakistan, Gupta dkk³⁷ tahun 2015 melaporkan hanya 70% pasien dengan terapi interferon-pegilasi dan ribavirin yang berhasil mencapai SVR12, dengan rata-rata usia 49 tahun, mayoritas laki-laki dengan presentasi 69%, dan IMT rata-rata 24,5kg/m². Sedangkan, Azis dkk¹⁰ tahun 2018 melaporkan 310 pasien yang mendapat terapi DAA, dengan rata-rata umur 41 tahun dan IMT 25kg/m², didapatkan tidak ada perbedaan signifikan antara jenis kelamin, umur, dan indeks massa tubuh.

Sementara di Asia Timur, seperti Cina dan Taiwan, Wang dkk³⁸ tahun 2019 melaporkan tidak ada perbedaan signifikan antara 2 kelompok pasien dengan pemberian DAA dan interferon-pegilasi plus ribavirin berdasarkan umur dan jenis kelamin. Di Asia Tenggara, khususnya Indonesia, belum ada penelitian atau referensi tentang perbandingan antara umur, jenis kelamin, dan indeks massa tubuh terhadap respon virologi pada pasien yang mendapatkan terapi DAA.

II.4. Faktor-Faktor yang Berpengaruh Pada Tatalaksana

Faktor yang berperan dalam tatalaksana dan keberhasilan terapi diantaranya:⁶

1. Kepatuhan pasien dalam menjalankan terapi antivirus, rutin kontrol untuk pemantauan efek samping obat dan mencegah putus obat.
2. Berat Badan dimana pasien dengan obesitas dapat mempengaruhi respons terhadap interferon-pegilasi plus ribavirin.
3. Metabolisme lipid yang sangat berhubungan dengan siklus hidup virus hepatitis C, dimana beberapa obat penurunan kolesterol memiliki efek inhibisi terhadap replikasi virus hepatitis C dan meningkatkan respon terapi antiviral.
4. Sindrom metabolik dikarenakan resistensi insulin menurunkan respon tubuh terhadap terapi antivirus.
5. Genotipe virus memiliki peranan untuk menentukan regimen terapi, durasi terapi, dan memprediksi respon terapi.