

SKRIPSI

DESEMBER 2020

**KAJIAN SISTEMATIS PENGARUH PEMBERIAN
SOFOSBUVIR/VELPATASVIR TERHADAP *VIRAL LOAD* PENDERITA
HEPATITIS C KRONIK**



Oleh:

Jelvelerie Jaumi

C011171829

Pembimbing :

dr. Andi Rofian Sultan, D.MM., M.Sc

**DISUSUN SEBAGAI SALAH SATU SYARAT
UNTUK MENYELESAIKAN STUDI PADA
PROGRAM STUDI SARJANA KEDOKTERAN
FAKULTAS KEDOKTERAN
UNIVERSITAS HASANUDDIN
MAKASSAR**

2020

**KAJIAN SISTEMATIS PENGARUH PEMBERIAN SOFOSBUVIR/VELPATASVIR
TERHADAP VIRAL LOAD PENDERITA HEPATITIS C KRONIK**

**Diajukan Kepada Universitas Hasanuddin
Untuk Melengkapi Salah Satu Syarat
Mencapai Gelar Sarjana Kedokteran**

Jelvelerie Jaumi

C011171829

Pembimbing :

dr. Andi Rofian Sultan, D.MM., M.Sc

**UNIVERSITAS HASANUDDIN
FAKULTAS KEDOKTERAN MAKASSAR**

2020

HALAMAN PENGESAHAN

Telah disetujui untuk dibacakan pada semester akhir di bagian Departemen Mikrobiologi Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin dengan judul

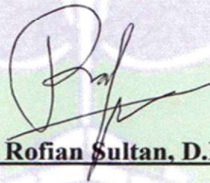
“KAJIAN SISTEMATIS PENGARUH PEMBERIAN SOFOSBUVIR/VELPATASVIR TERHADAP *VIRAL LOAD* PENDERITA HEPATITIS C KRONIK”

Hari/Tanggal : 01 Desember 2020

Waktu : 09.00 WITA-Selesai

Tempat : Zoom Meeting

Makassar, 01 Desember 2020



dr. Andi Rofian Sultan, D.MM., M.Sc

NIP. 19801007 200604 1 015

HALAMAN PENGESAHAN

SKRIPSI




“KAJIAN SISTEMATIS PENGARUH PEMBERIAN
SOFOSBUVIR/VELPATASVIR TERHADAP *VIRAL LOAD* PENDERITA
HEPATITIS C KRONIK”

Disusun dan Diajukan Oleh

Jelvelerie Jaumi
C011171829

Menyetujui

Panitia Penguji

No	Nama Penguji	Jabatan	Tanda Tangan
1.	dr. Andi Rofian Sultan, D.MM., M.Sc	Pembimbing	
2.	Prof. dr. Mochammad Hatta, Ph.D., Sp.MK(K)	Penguji 1	
3.	dr. Lisa Tenriesa, M., M.MedSc	Penguji 2	

Mengetahui :

Wakil Dekan
Bidang Akademik, Riset & Inovasi
Fakultas Kedokteran
Universitas Hasanuddin



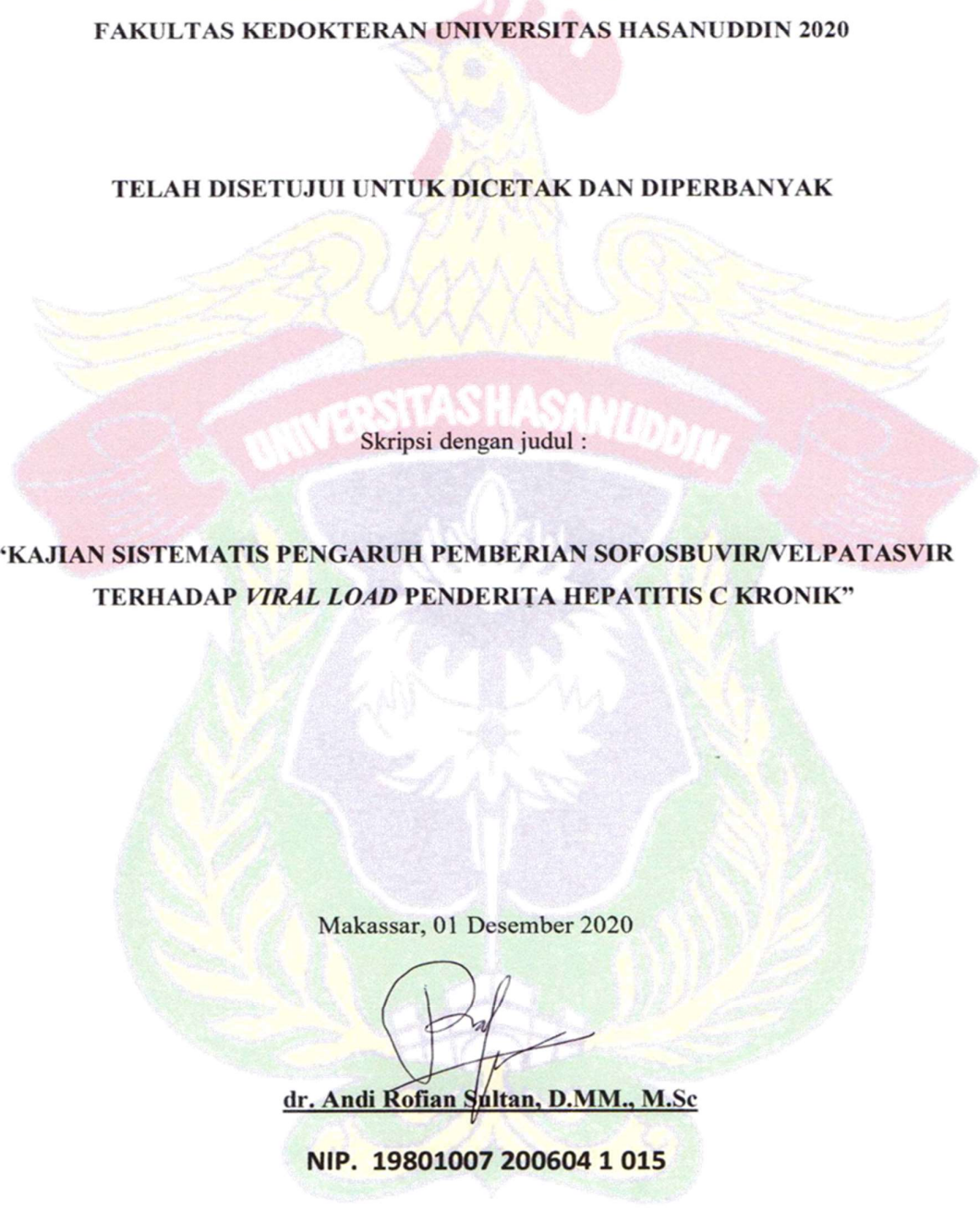
Dr. dr. Irfanldris, M.Kes.
NIP. 196711031998021001

Ketua Program Studi
Sarjana Kedokteran
Fakultas Kedokteran
Universitas Hasanuddin

Dr. dr. Sitti Rafiah, M.Si
NIP. 196805301997032001

DEPARTEMEN MIKROBIOLOGI
FAKULTAS KEDOKTERAN UNIVERSITAS HASANUDDIN 2020

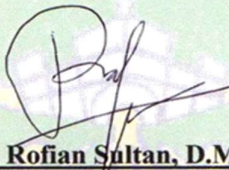
TELAH DISETUJUI UNTUK DICETAK DAN DIPERBANYAK



Skripsi dengan judul :

**“KAJIAN SISTEMATIS PENGARUH PEMBERIAN SOFOSBUVIR/VELPATASVIR
TERHADAP *VIRAL LOAD* PENDERITA HEPATITIS C KRONIK”**

Makassar, 01 Desember 2020



dr. Andi Rofian Sultan, D.MM., M.Sc

NIP. 19801007 200604 1 015

LEMBAR PERNYATAAN ORISINALITAS KARYA

Yang bertandatangan dibawah ini, saya:

Nama : Jelvelerie Jaumi
NIM : C011171829
Tempat & tanggal lahir : Malaysia, 18 Januari 1998
Alamat Tempat Tinggal : Rusunawa 1 UNHAS
Alamat email : jelveleriejaumi@gmail.com
NomorHP : 087819466118

Dengan ini menyatakan bahwa Skripsi dengan judul "Kajian Sistematis Pengaruh Pemberian Sofosbuvir/Velpatasvir terhadap *Viral Load* Penderita Hepatitis C Kronik" adalah hasil karya saya. Apabila ada kutipan atau pemakaian dari hasil karya orang lain baik berupa tulisan, data, gambar, atau ilustrasi baik yang telah dipublikasi atau belum dipublikasi, telah direferensi sesuai dengan ketentuan akademis.

Saya menyadari plagiarisme adalah kejahatan akademik, dan melakukannya akan menyebabkan sanksi yang berat berupa pembatalan skripsi dan sanksi akademik lainnya. Pernyataan ini saya buat dengan sebenar-benarnya

Makassar, 01 Desember 2020

Yang Menyatakan,



Jelvelerie Jaumi

C011171829

KATA PENGANTAR

Segala puji dan syukur sebesar-besarnya kepada Tuhan Yang Maha Esa atas berkatnya sehingga penulis dapat menyelesaikan skripsi yang berjudul “ Kajian Sistematis Pengaruh Pemberian Sofosbuvir/Velpatasvir terhadap *Viral Load* penderita Hepatitis C Kronik. Skripsi ini dibuat sebagai salah satu syarat mencapai gelar Sarjana Kedokteran.

Penulis menyadari bahwa skripsi ini tidak dapat terselesaikan dengan baik tanpa adanya doa, bantuan, dan motivasi dari berbagai pihak. Oleh karena itu, pada kesempatan ini penulis ingin menyampaikan ucapan terima kasih banyak kepada:

1. Tuhan YME atas berkat, rahmat, dan karunia-Nya sehingga skripsi ini dapat saya selesaikan.
2. Kedua OrangTua saya, Bapak Jaumi Kumparang dan Ibu Dariah Sikoi yang telah memberikan banyak pengorbanan dan selalu memberi kasih sayang, doa, motivasi dan semangat. Saudara-saudara saya, Jeivelia, Joerebore, Jeinnive, Jelveina dan Jakrry serta seluruh keluarga yang selalu memberikan bantuan, motivasi dan dorongan terutama dalam penyusunan skripsi ini.
3. dr. Andi Rofian Sultan, D.MM., M.Sc selaku pembimbing skripsi dan pembimbing akademis yang selalu meluangkan waktu, tenaga, dan memberikan bimbingan sehingga skripsi ini dapat diselesaikan dengan baik dan berjalan dengan lancar.
4. Prof. dr. Mochammad Hatta, Ph.D., Sp.MK(K) dan dr. Lisa Tenriesa, M., M.MedSc selaku dosen penguji yang telah meluangkan waktunya untuk memberikan bimbingan dan saran membangun dalam penyusunan skripsi ini.
5. Teman-teman Troezianz terutama sekali Wan Nuralieya Erissha binti Wan Hassan Basri, Farah Amira Natasya binti Hafez Amri dan Nurin Afrina binti Mohamad Nasir yang sentiasa meluangkan waktu untuk membantu penulis selama menyusun skripsi ini.
6. Teman-teman Kelas Internasional Angkatan 2017 atas dukungan, kebersamaan, persahabatan yang terus diberikan kepada penulis selama menyelesaikan skripsi ini.

7. Teman-teman V17REOUS terutama sekali Ahmad Taufik Fadillah Zainal yang sudi meluangkan waktu untuk berkongsi ilmu terkait cara melakukan penelitian dengan *systematic review* yang baru pertama kali dilakukan oleh penulis.
8. Semua pihak yang telah membantu dalam menyelesaikan skripsi ini yang tidak dapat penulis sebutkan satu per satu

Penulis menyadari bahwa skripsi ini masih sangat jauh dari kesempurnaan. Oleh karena itu, penulis mengharaplan kritik serta saran yang membangun dari semua pihak demi penyempurnaan skripsi ini. Akhir kata, penulis berharap agar skripsi ini bermanfaat baik bagi penulis maupun orang lain.

Makassar, 01 Desember 2020



Jelvelerie Jaumi

Jelvelerie Jaumi (C011171829)

dr. Andi Rofian Sultan, D.MM., M.Sc

Kajian sistematis pengaruh pemberian sofosbuvir/velpatasvir terhadap *viral load* penderita hepatitis C kronik

ABSTRAK

Latar belakang: Infeksi hepatitis C kronik adalah antara penyebab mayor yang menyebabkan sirosis, karsinoma hepatoselular dan transplantasi hati. Berdasarkan data World Health Organization (WHO, 2015) diperkirakan sebanyak 71 juta orang menderita hepatitis C kronik secara global. Penyakit ini disebabkan oleh virus hepatitis C yaitu *blood-borne virus* yang dapat ditularkan melalui darah dari orang yang terinfeksi. *Direct acting antiviral* mempunyai efektivitas yang tinggi dalam menangani penyakit ini karena bertindak langsung dengan menghambat replikasi virus. Sofosbuvir/Velpatasvir (SOF/VEL) adalah rejimen DAA yang masih baru dan menurut beberapa studi melaporkan bahwa rejimen ini mempunyai efektivitas yang tinggi dalam pengobatan penyakit hepatitis C kronik. Oleh karena itu, kajian sistematis ini bertujuan untuk mengetahui apakah rejimen ini mempunyai pengaruh terhadap *viral load* penderita hepatitis C kronik.

Metode: Pada literatur ini dilakukan pencarian studi literatur menggunakan kata kunci yang sesuai topik, kemudian dilakukan penyaringan dengan kriteria yang telah ditentukan.

Hasil: Dari 242 studi yang diperoleh, 5 studi yang sesuai kriteria kemudian dilakukan analisis kualitatif berdasarkan data dari studi yang diinklusi. Hasilnya menunjukkan jumlah pasien dengan *viral load* <15 IU/ml bertambah seiring berjalannya waktu pengobatan. Jumlah pasien pada minggu ke-2 adalah 76/134 (*genotype 2*) dan 171/277 (*genotype 3*) menjadi 133/134 dan 264/277 pada minggu ke-12. Pasien tanpa sirosis 95/95, dengan *compensated cirrhosis* 23/25 dan 35/38 serta pasien dengan komorbid yaitu ESRD 59/59 pada minggu ke-12. Ini menunjukkan bahwa ada pengaruh sofosbuvir/velpatasvir terhadap *viral load* penderita hepatitis C kronik.

Kesimpulan: Pemberian sofosbuvir/velpatasvir kepada penderita hepatitis C kronik mempunyai pengaruh terhadap *viral load* penderita namun kondisi ini bergantung pada *genotype* VHC dan derajat penyakit hati penderita. Pengaruh yang terjadi yaitu penurunan *viral load* penderita merupakan hal yang positif karena dapat mengurangi risiko terjadinya karsinoma hepatoselular pada pasien.

Kata kunci: Sofosbuvir/Velpatasvir, *viral load*, *chronic hepatitis C*

Jelvelerie Jaumi (C011171829)

dr. Andi Rofian Sultan, D.MM., M.Sc

The influence of sofosbuvir/velpatasvir on viral load in chronic hepatitis C: A

Systematic Review

ABSTRACT

Background: Chronic hepatitis C virus infection is one of the major causes of cirrhosis, hepatocellular carcinoma and liver transplantation . Based on the data from World Health Organization (WHO, 2015), globally an estimated 71 million people diagnosed with chronic hepatitis C. This virus is a bloodborne virus which is the most common modes of infection are through exposure to a small quantities of infected blood. Direct-acting antiviral (DAA) agents showed high efficacy in treating the disease as it inhibit directly in virus replication. One of the DAA is sofosbuvir/velpatasvir (SOF/VEL), a new regimen that reported by several studies that it is highly effective in treating chronic hepatic C. Therefore, this systematic review aims to explore the influence of sofosbuvir/velpatasvir on viral load in chronic hepatitis c patient.

Methods: In this literature, searching for literature studies is carried out using keywords that match the topic, then filtering it with predetermined criteria.

Results: From 242 studies obtained, there were 5 studies that matched the criteria and had been conducted a qualitative analysis. The result showed that a total number of patients with viral load <15 IU/ml increases with time during treatment. The number of patients at week-2 are 76/134 (genotype 2) and 171/277 (genotype 3) becomes 133/134 and 264/277 at week-12. Non-cirrhotic patients are 95/95, patients with compensated cirrhosis are 23/25 and 35/38 also the patients with comorbid (ESRD) 59/59 at week 12. The data showed that, the combination of sofosbuvir and velpatasvir does have influence on patient's viral load.

Conclusion: Patients with chronic hepatitis C infection that is treated with sofosbuvir/velpatasvir show changes of their viral load but this also depends on HCV genotype and advanced liver diseases. This is a positive impact as it decreases the risk of patients developing hepatocellular carcinoma.

Keyword: *Sofosbuvir/Velpatasvir, viral load, chronic hepatitis C*

DAFTAR ISI

HALAMAN SAMPUL.....	i
HALAMAN PENGESAHAN.....	iii
LEMBAR PERNYATAAN ORISINALITAS KARYA.....	vi
KATA PENGANTAR.....	vii
ABSTRAK.....	ix
ABSTRACT.....	x
DAFTAR ISI.....	xi
DAFTAR LAMPIRAN.....	xii
BAB 1 PENDAHULUAN.....	1
BAB 2 METODE.....	3
2.1 Pencarian Studi Literatur.....	3
2.2 Kriteria Eligibilitas dan Penyaringan Studi.....	3
2.3 Pengumpulan Data.....	3
BAB 3 HASIL.....	4
3.1 Hasil Pencarian dan Penyaringan Studi Literatur.....	4
3.2 Karakteristik Studi Inklusi.....	4
BAB 4 PEMBAHASAN.....	11
BAB 5 Kesimpulan dan Saran.....	13
Daftar Pustaka.....	14

DAFTAR LAMPIRAN

Lampiran 1 Biodata Penulis.....	17
---------------------------------	----

PENDAHULUAN

Hepatitis C adalah penyakit yang mempunyai dampak yang besar terhadap *public health* karena dapat menyebabkan sirosis, karsinoma hepatoselular dan kematian di seluruh dunia. Sebanyak 71 juta penderita infeksi virus hepatitis C menderita infeksi kronik secara global pada tahun 2015⁽¹⁾. Hepatitis C adalah peradangan hati yang disebabkan oleh Virus Hepatitis C (VHC). Virus ini bergenom RNA untai tunggal dan dikategorikan dalam keluarga *flaviridae*⁽²⁾. VHC dapat menyebabkan penyakit hati akut atau kronis dengan berinteraksi secara kompleks terhadap sistem kekebalan tubuh manusia⁽³⁾.

VHC yang masuk ke dalam darah baik secara inokulasi jarum, transfusi darah yang terkontaminasi atau secara tidak sengaja melalui kerusakan barrier percutan seperti transmisi perinatal atau seksual akan memasuki hepatosit dan sel limfosit B. Didalam hepatosit, selaput virus melarut dalam sitoplasma dan melepaskan genom atau RNA untuk memulakan replikasi. Proses ini berlangsung terus sehingga menyebabkan terjadinya mutasi genetik yang menghasilkan RNA untuk strain baru virus dan subtipe virus hepatitis C⁽⁴⁾. Hepatitis C akut secara klinis ringan dan sering tidak dapat dideteksi. Manifestasi klinis yang lebih spesifik seperti jaundice, urin hitam, nafsu makan menurun dan *abdominal discomfort* dapat ditemukan namun hanya sebagian kecil orang saja. Sekitar 55-85% orang yang terinfeksi VHC akan berlanjut ke infeksi kronis dan tidak mempunyai gejala atau asimtomatik walaupun proses kerusakan hati telah berlangsung lama⁽⁵⁾.

Penyakit hepatitis C kronik ini dapat dirawat malah disembuhkan menggunakan *direct-acting antiviral (DAA)* karena dari studi yang telah dilakukan melaporkan bahwa obat ini mempunyai efektivitas yang tinggi karena *sustained virological response (SVR)* yang mencapai 98%⁽⁶⁾. Sofosbuvir/velpatasvir (SOF/VEL) (400/100 mg) adalah antara DAA yang telah disetujui oleh FDA pada tahun 2016 untuk digunakan pada penderita hepatitis C kronik⁽⁷⁾. Sofosbuvir adalah *nucleotide analog* yang poten, *pangenotypic* dan *NS5B polymerase inhibitor* yang

selektif, dan velpatasvir adalah *pangenotypic, next-generation HCV NS5A inhibitor* (8). Rejimen ini juga disetujui di US, European Union dan di tempat lain untuk perawatan infeksi virus hepatitis C kronik dengan *genotype* 1-6 dengan atau tanpa *compensated cirrhosis* serta digunakan bersama ribavirin pada pasien dengan *decompensated cirrhosis*(9).

WHO merekomendasikan penggunaan rejimen yang baru ini untuk merawat dan mengeliminasi virus hepatitis C (VHC) pada penderita(10). Hasil studi yang telah dilakukan membuktikan bahwa *fixed-dose combination* ini mempunyai pengaruh terhadap *viral load* penderita hepatitis c kronik. Perawatan hepatitis C kronik juga dikatakan berhasil dengan mencapai SVR yang didefinisikan sebagai RNA VHC tidak terdeteksi 12 minggu setelah perawatan selesai. Dengan mencapai SVR, penderita tersebut mempunyai risiko yang rendah mengalami komplikasi dan mortalitas yang dapat disebabkan oleh hepatitis C(11). Beberapa studi melaporkan bahwa pengaruh sofosbuvir/velpatasvir terhadap *viral load* dan SVR penderita ini turut dipengaruhi oleh *genotype* VHC dan progresifitas penyakit hati penderita seperti *compensated* atau *decompensated cirrhosis*. Oleh itu, kajian sistematis ini bertujuan untuk menggali apakah pemberian sofosbuvir/velpatasvir berpengaruh terhadap viral load penderita hepatitis C kronik dan hal-hal lain yang turut berperan.

METODE

2.1 Pencarian Studi Literatur

Pada kajian sistematis ini, akan dilakukan pencarian studi literatur pada tanggal 23 Oktober 2020 dari berbagai database yaitu PUBMED, MEDLINE, dan Cochrane dengan menggunakan kata kunci (((*Epclusa*®) OR (Sofosbuvir/Velpatasvir)) AND (*viral load*)). Selain itu, beberapa studi valid di luar dari database tersebut akan dimasukkan jika sesuai dengan kriteria.

2.2 Kriteria Eligibilitas dan Penyaringan Studi

Adapun kriteria studi yang akan diinklusi dalam kajian sistematis ini yaitu: 1) Publikasi 5 tahun terakhir; 2) Bahasa yang digunakan berupa Bahasa Indonesia atau Bahasa Inggris; 3) *Exposure* berupa pemberian *Epclusa*® (Sofosbuvir/Velpatasvir); 4) *Outcome* berupa *viral load*; 5) populasi subjek adalah pasien yang menderita hepatitis c kronik dengan atau tanpa sirosis; 6) Abstrak tersedia.

Setelah dilakukan pencarian, terlebih dahulu akan diidentifikasi studi yang duplikat dari berbagai sumber lalu dieksklusi, kemudian dilakukan penyaringan studi literatur dengan membaca judul dan abstrak dari seluruh studi yang didapatkan dari pencarian. Studi literatur yang sesuai dengan kriteria eligibilitas akan diinklusi sedangkan yang tidak sesuai dengan kriteria akan dieksklusi dengan alasan. Hasil penyaringan studi literatur nantinya akan dilaporkan menggunakan kaidah *Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-analyses* (PRISMA) pada gambar 1.

2.3 Pengumpulan Data

Pengumpulan data akan dilakukan pada seluruh studi yang terinklusi. Adapun data yang akan dikumpulkan antara lain: 1) Penulis utama; 2) Tahun publikasi; 3) Tempat dilakukannya penelitian; 4) Desain penelitian; 5) Jumlah sampel; 6) populasi sampel; 7) *study arms*