

ABSTRAK
(STUDI PUSTAKA)

Interferon Sebagai Terapi Terhadap Penderita Hepatitis C

Roni Aldiano, 2004. Pembimbing : dr. Fanny Rahardja, MSi.

Interferon (IFN) adalah salah satu jenis molekul sitokin yang dapat digunakan untuk terapi terhadap penderita Hepatitis C, yang pada saat ini ada sekitar 170 juta orang di dunia, dengan angka kematian sebesar 500.000 – 1.000.000 orang per tahunnya.

Karya tulis ini bertujuan untuk membahas peranan IFN sebagai terapi terhadap penderita Hepatitis C, baik bentuk terapi yang telah direkomendasikan maupun bentuk terapi yang sedang dikembangkan, sehingga diperoleh informasi tentang keefektifan berbagai bentuk terapi IFN untuk dijadikan acuan dalam memperbaiki penatalaksanaan pada penderita Hepatitis C.

IFN adalah salah satu kelas sitokin yang memiliki aktivitas modulasi pada sistem imun, diproduksi setelah terinduksi oleh berbagai macam rangsangan, dengan memiliki efek sebagai anti virus, anti proliferasi, dan imunomodulasi. Saat ini, IFN dapat digunakan untuk terapi berbagai macam penyakit. Terapi standar Hepatitis C bermula dengan penggunaan IFN α sebagai monoterapi, yang dilanjutkan dengan penggunaan terapi kombinasi IFN α dan ribavirin. Pengembangan yang sedang dilakukan untuk memperbaiki respon pengobatan interferon terhadap penderita Hepatitis C, meliputi *pegylated* IFN dan terapi kombinasi tiga obat.

Sebagai terapi pada penderita Hepatitis C, terapi kombinasi IFN α dan ribavirin menghasilkan efek terapi dua kali lebih besar dari pada monoterapi. Pengembangan yang sedang dilakukan untuk memperbaiki respon pengobatan pada penderita Hepatitis C meliputi penggunaan *pegylated* IFN dan terapi kombinasi tiga obat.

ABSTRACT
(LITERATURE STUDY)

Interferon as a Therapy for Hepatitis C Patients

Roni Aldiano, 2004. Tutor : dr. Fanny Rahardja, MSi.

Interferon (IFN) is one of the cytokines molecule that can be used as a therapy for Hepatitis C patients, that now can be found at about 170 millions people worldwide, with the mortality rate 500,000 – 1,000,000 people per year.

The purpose of the paper is to discuss IFN's role as a therapy for Hepatitis C patients, wether as a therapy that has been recomendated or as a therapy that still in further reasearch, so that we can get the information about the effectivity of various form of IFN's therapy as a reference in managing Hepatitis C patients.

IFN is one of the cytokine's class that have modulation activity at the imuned system, after induced by many kind of inducer, have the anti-virus effect, anti-proliferation effect, and immunomodulation effect. Now, IFN used as a therapy for many kind of disease. Standard therapy for Hepatitis C started with IFN alpha as monotherapy, continued with combination therapy of IFN alpha plus ribavirin. The development due to improve the efficacy of IFN for Hepatitis C patients, including pegylated IFN and the therapy with triple combination of drugs.

As a therapy for the Hepatitis C patients, combination therapy of IFN alpha and ribavirin produce therapeutic effect twice bigger than as a monotherapy. The development that now used to repair medication response for Hepatitis C patients including the usage of pegylated IFN and triple combination of drugs.

DAFTAR ISI

	halaman
LEMBAR PERSETUJUAN.....	ii
SURAT PERNYATAAN.....	iii
ABSTRAK.....	iv
ABSTRACT.....	v
PRAKATA.....	vi
DAFTAR ISI.....	viii
DAFTAR TABEL.....	xi
DAFTAR GAMBAR.....	xii
BAB I PENDAHULUAN	
1.1. Latar Belakang.....	1
1.2. Identifikasi Masalah.....	2
1.3. Maksud dan Tujuan.....	2
1.4. Metodologi.....	2
BAB II TINJAUAN PUSTAKA	
2.1. Pembahasan Hepatitis C.....	3
2.1.1. Tinjauan Umum Hepatitis.....	3
2.1.1.1. Hepatitis.....	3
2.1.1.2. Hepatitis virus.....	3
2.1.2. Virus Hepatitis C.....	6
2.1.3. Genotip Virus Hepatitis C.....	8
2.1.4. Aspek Epidemiologi Infeksi Virus Hepatitis C.....	11
2.1.5. Patogenesis dan Patologi pada Infeksi Virus Hepatitis C.....	13
2.1.6. Respon Immunologi dan Mekanisme Infeksi Virus Hepatitis C Persisten.....	16

2.1.7. Gejala dan Tanda Klinik.....	16
2.1.8. Perjalanan Penyakit Hepatitis C.....	17
2.1.9. Tes Penyaring (<i>Screening Test</i>).....	20
2.1.10. Diagnosis Infeksi Virus Hepatitis C.....	21
2.1.11. Diagnosis gangguan hepar pada penderita Hepatitis C.....	24
2.2. Pembahasan Interferon.....	28
2.2.1. Tinjauan Umum Interferon.....	28
2.2.1.1. Definisi.....	28
2.2.1.2. Sejarah Interferon.....	28
2.2.1.3. Struktur Interferon.....	29
2.2.1.4. Induksi dan Produksi Interferon.....	30
2.2.1.4.1. Mekanisme Umum Induksi dan Produksi Interferon.....	30
2.2.1.4.2. Faktor-Faktor dan Mekanisme Molekular yang Terlibat dalam Proses Induksi dan Produksi Interferon....	32
2.2.1.5. Mekanisme Kerja Interferon.....	34
2.2.1.6. Mekanisme Intraselular pada Sel yang Diinduksi Interferon....	38
2.2.1.6.1. Reseptor Interferon.....	38
2.2.1.6.2. Sinyal Intraselular yang Dibentuk oleh Ikatan Interferon Reseptor.....	40
2.2.1.6.3. Ekspresi Gen oleh Sinyal yang tidak tergantung Interferon (<i>Interferon-Independent Signal</i>) pada Sel yang terinfeksi Virus.....	43
2.2.1.7. Produk Protein dari Gen yang Terinduksi Interferon.....	44
2.2.1.7.1. Protein yang terinduksi Interferon.....	44
2.2.1.7.2. Enzim yang Tergantung Pada ds-RNA.....	46
2.2.1.7.3. Protein Mx dan GBP.....	49
2.2.1.7.4. Ekspresi <i>Major Histocompatibility Complex</i> (MHC).....	49
2.2.1.7.5. Keluarga Gen ISG56.....	50
2.2.2. Bentuk Interferon yang digunakan dalam Klinik.....	51
2.2.2.1. Interferon Alamiah (natural interferons).....	51
2.2.2.2. Interferon Rekombinan (r-IFNs).....	51

2.2.2.3. Pegylated Interferon (Peg-interferon).....	52
2.2.3. Penerapan Interferon dalam Klinik.....	53
2.2.4. Efek Samping Interferon.....	54
2.3. Interferon sebagai Terapi terhadap penderita Hepatitis C.....	55
2.3.1. Terapi Hepatitis C Kronik.....	55
2.3.2. Tujuan Terapi pada Penderita Hepatitis C Kronik.....	56
2.3.3. Indikasi dan kontraindikasi Pengobatan Antivirus pada Penderita Hepatitis C.....	56
2.3.4. Respon Penderita Hepatitis C kronik terhadap Terapi Interferon.....	60
2.3.5. Interferon sebagai Standar Pengobatan Hepatitis C Kronik.....	64
2.3.6. Perkembangan Bentuk Terapi Interferon terhadap Pasien Hepatitis C Kronik.....	71
2.3.6.1. Pegylated Interferon (Peg-interferon) sebagai Terapi pada Pasien Hepatitis C Kronik.....	71
2.3.6.2. Bentuk Terapi Kombinasi Tiga sebagai terapi pada Pasien Hepatitis C Kronik.....	74
 BAB III RINGKASAN.....	 76
 BAB IV KESIMPULAN DAN SARAN	
4.1. Kesimpulan.....	81
4.2. Saran.....	81
 DAFTAR PUSTAKA.....	 82
 RIWAYAT HIDUP.....	 86

DAFTAR TABEL

	halaman
Tabel 2.1 Perbedaan Sifat Virus Hepatitis.....	6
Tabel 2.2 Genotipe Virus Hepatitis C.....	10
Tabel 2.3 Genotipe HCV dan Distribusi Geografik.....	11
Tabel 2.4 Individu yang direkomendasikan untuk Tes Rutin HCV.....	20
Tabel 2.5 Indeks Aktifitas Histologi.....	26
Tabel 2.6 Klasifikasi Child-Pugh untuk Sirosis.....	27
Tabel 2.7 Perbedaan Sifat Interferon Alfa, Beta, dan Gama.....	30
Tabel 2.8 Beberapa penyakit yang dapat diobati oleh interferon.....	53
Tabel 2.9 Efek Samping Interferon.....	55
Tabel 2.10 Indikasi dan Rekomendasi penggunaan Terapi Antivirus pada Hepatitis C Kronik.....	59
Tabel 2.11 Respon Monoterapi Interferon Alfa pada Penderita Hepatitis C Kronik Naive.....	66
Tabel 2.12 Respon Pengobatan Monoterapi Interferon Alfa pada Penderita Hepatitis Kronik Relapsers dan Non-responders.....	66
Tabel 2.13 Respon Terapi Kombinasi (Interferon alfa dan ribavirin) pada Penderita Hepatitis C Kronik Naive.....	67
Tabel 2.14 Perbedaan Respon Monoterapi Interferon alfa dan Monoterapi Peginterferon pada Penderita Hepatitis C Kronik Naive.....	73
Tabel 2.15 Respon Berbagai Bentuk Terapi Interferon pada Penderita Hepatitis C Kronik Naive.....	73
Tabel 2.16 Respon Berbagai Bentuk Terapi Interferon pada Penderita Hepatitis C Kronik Naive.....	74
Tabel 2.17 Respon Terapi Tiga Macam Obat pada Penderita Hepatitis C non-responders.....	75

DAFTAR GAMBAR

	halaman
Gambar 2.1 Struktur Virus Hepatitis C.....	8
Gambar 2.2 Genom Virus Hepatitis C.....	8
Gambar 2.3 Gambaran Skematis Genom Virus Hepatitis C dan Produk Translasinya.....	9
Gambar 2.4 Penyebaran Penderita Hepatitis C Kronik di Dunia.....	13
Gambar 2.5 Gambaran Makroskopis Potongan Melintang Hepar yang Mengalami Hepatitis C.....	14
Gambar 2.6 Gambaran Mikroskopis Hati yang Mengalami Hepatitis C Akut dengan bengkak keruh dan steatosis.....	15
Gambar 2.7 Gambaran Mikroskopis Hati yang Mengalami Hepatitis C Kronik yang ditandai dengan adanya fibrosis.....	16
Gambar 2.8 Grafik Perubahan Kadar HCV-RNA, Anti-HCV, dan ALT pada Hepatitis Akut yang menjadi Sembuh.....	18
Gambar 2.9 Grafik Perubahan Kadar HCV-RNA, Anti-HCV, dan ALT pada Hepatitis Akut yang menjadi Hepatitis Kronik.....	18
Gambar 2.10 Skema Perjalanan Penyakit Hepatitis C.....	19
Gambar 2.11 Antigen HCV yang Dipergunakan dalam Pemeriksaan Antibodi.....	23
Gambar 2.12 Skema hasil Tes Laboratorium Hepatitis C Akut yang berkembang menjadi Kronik.....	24
Gambar 2.13 Produksi Interferon, virus, dan antibodi selama infeksi oleh virus Influenza.....	31
Gambar 2.14 Penyebaran Aksi Interferon sebagai Anti Virus.....	36
Gambar 2.15 Mekanisme kerja Interferon sebagai Antivirus pada sel yang terinfeksi virus.....	37

Gambar 2.16 Jalur signaling Interferon.....	42
Gambar 2.17 Beberapa Jalur Biokimia Produk Interferon yang mempengaruhi pertumbuhan dan Metabolisme Sel.....	45
Gambar 2.18 Grafik Respon Penderita Hepatitis C kronik yang berhasil (<i>Sustained Responders</i>) terhadap Terapi Interferon.....	62
Gambar 2.19 Grafik Respon Penderita Hepatitis C kronik yang Gagal (<i>non-reponders</i>) terhadap Terapi Interferon.....	62
Gambar 2.20 Grafik Respon Penderita Hepatitis C kronik yang Relaps terhadap Terapi Interferon.....	63
Gambar 2.21 Grafik Respon Penderita Hepatitis C kronik yang mengalami Rebound terhadap Terapi Interferon.....	63
Gambar 2.22 Terapi Ulang Kombinasi Terapi IFN dengan Ribavirin pada pasien Hepatitis C relaps selama enam bulan.....	68
Gambar 2.23 Terapi Ulang Kombinasi Terapi IFN dengan Ribavirin pada pasien Hepatitis C non-responders selama enam bulan.....	68
Gambar 2.24 Algoritma Penatalaksanaan Pasien Hepatitis C Kronik.....	70
Gambar 2.25 Perbedaan Peg-interferon alfa dengan Interferon alfa standar sebagai terapi terhadap Penderita Hepatitis C kronik.....	72