

BAB I

PENDAHULUAN

1.1 Latar Belakang

Saat ini hepatitis B masih menjadi masalah besar di dunia, dimana diperkirakan terdapat lebih dari 350 juta penduduk dunia menjadi karier kronis (sekitar 5% populasi dunia) (Kasper *et al.*, 2005). Data dari Departemen Kesehatan Indonesia menyebutkan bahwa 14-16 juta penduduk Indonesia telah terinfeksi HBV dan 200.000 penduduk meninggal setiap tahunnya (Achmadi, 2002; Akbar *et al.*, 2004). Infeksi virus hepatitis B (HBV) dapat menyebabkan hepatitis akut (25%) dengan persentase kesembuhan 99%; hepatitis fulminan dengan angka kematian tinggi; hepatitis kronik (5-10%) yang berpotensi menjadi sirosis hepatis dan karsinoma hepar; kondisi tidak bergejala (65%) dengan atau tanpa progresifitas penyakit dan gagal hati. Akibat dari komplikasi yang disebabkan oleh virus hepatitis B ini, angka kematian mencapai 2 juta penduduk dunia setiap tahunnya (Tse-Ling, 2006).

Walaupun sudah terdapat vaksin yang efektif, belum ada terapi antivirus yang benar-benar efektif untuk menyembuhkan pasien hepatitis B kronis (Ono-Nita *et al.*, 1999). Terapi untuk mengatasi hepatitis B kronis diantaranya menggunakan interferon- α , analog nukleosida seperti lamivudine dan analog nukleotida adefovir dipivoxil (Kasper *et al.*, 2005).

Lamivudine sekarang ini banyak dipergunakan sebagai terapi primer untuk pengobatan virus hepatitis B kronis. Lamivudine, analog dideoksicitidin, dengan bentuk aktif lamivudine trifosfat berkompetisi dengan nukleotida alami untuk memperoleh tempat ikatan pada enzim *reverse transcriptase* HBV, untuk mencegah penambahan nukleotida lebih lanjut sehingga sintesis rantai DNA berhenti (Rosenberg & Dienstag., 1999). Pemakaian lamivudine akan memperlihatkan respon klinik awal yaitu menurunnya level serum DNA HBV, kadar alanine aminotransferase (ALT) yang berangsur normal, dan tidak terdeteksinya HBeAg serum. Penggunaan lamivudine secara teratur dapat

menghambat progresifitas klinis hepatitis B kronis, meringankan fibrosis atau sirosis dengan mengurangi insidensi decompensasi hepar dan resiko karsinoma hepar (Liu *et al.*, 2005).

Terdapat pula analog nukleotida yaitu adefovir dipivoxil, dengan bentuk aktif adefovir difosfat, yang bekerja menghambat aktivitas enzim *reverse transcriptase* pada DNA polimerase HBV dengan cara berkompetisi dengan substrat deoxyadenosine trifosfat alami dan menghancurkan rantai DNA setelah bergabung ke dalam DNA virus (Glaxosmithkline, 2001).

Namun lebih dari satu dasawarsa terakhir, diketahui adanya kontribusi variasi galur HBV terhadap infeksi akut maupun kronis (Hunt *et al.*, 2000). Meskipun HBV merupakan virus DNA, replikasinya terjadi melalui RNA yang memerlukan enzim *reverse transcriptase*. *Reverse transcriptase* diketahui memiliki kekurangan fungsi 'proofreading' yang umum terdapat pada polimerase lainnya. Akibatnya, HBV memiliki kecepatan mutasi 10 kali lebih besar dibandingkan virus DNA lainnya dan diestimasikan rata-rata mutasinya adalah 1 nukleotida/10.000 basa/tahun infeksi (Blum *et al.*, 1995). Mutan HBV dapat memiliki kenaikan virulensi, yang antara lain ditunjukkan dengan adanya kenaikan replikasi HBV dan atau resistensi terhadap terapi antivirus (Hunt *et al.*, 2000).

Adanya mutan HBV juga berpengaruh pada responnya terhadap penggunaan lamivudine. Penggunaan lamivudine dalam waktu singkat tidak dapat mengeliminasi virus hepatitis B ini secara sempurna. Terapi jangka panjang yang diperlukan untuk mengeliminasi virus hepatitis B ternyata menimbulkan terdeteksinya mutasi pada DNA polimerase. Bersamaan dengan terdeteksinya mutasi ini, terlihat juga adanya peningkatan ALT, DNA HBV dan histologi yang memburuk pada beberapa pasien (Nakanishi *et al.*, 2005).

Resistensi terhadap lamivudine berhubungan erat dengan terjadinya mutasi asam amino pada domain B dan C gen DNA polimerase. Dua mutasi yang sering ditemukan yaitu mutasi leusin menjadi metionin pada kodon 180 domain B dan mutasi dari motif tirosin-metionin-aspartat-aspartat (YMDD) dimana terjadi substitusi metionin menjadi isoleusin atau valine pada kodon 204 domain C DNA polimerase HBV (Nakanishi *et al.*, 2005).

Oleh karena adanya kemungkinan mutasi akibat pengobatan ini, menjadi penting untuk mengetahui mutasi yang dapat terjadi pada DNA polimerase HBV pada pasien di Indonesia. Dengan diketahuinya pola mutasi pada pasien penderita HBV di Indonesia, membuka kemungkinan untuk mengembangkan suatu metode deteksi yang dapat digunakan selama pengobatan pasien HBV di Indonesia. Hal ini akan membantu dalam mencari tahap-tahap pengobatan yang lebih tepat. Namun, oleh karena adanya keterbatasan data klinis dari sampel penderita HBV, dicoba untuk mendeteksi sampel yang ada dan mengelompokkannya berdasarkan jumlah titer. Dalam penelitian ini, sampel dikelompokkan dalam titer rendah, dengan kisaran IU antara 10^4 - 10^5 .

1.2 Identifikasi Masalah

Bagaimana pola mutasi gen pengeksresi domain B dan C DNA polimerase HBV di Indonesia? Pola mutasi ini diperlukan untuk pengembangan metode deteksi keberhasilan pada pengobatan hepatitis B.

1.3 Maksud dan Tujuan

1.3.1 Maksud dari karya tulis ilmiah ini adalah untuk mengetahui adanya mutasi gen pengeksresi domain B dan C DNA polimerase HBV pada pasien di Indonesia.

1.3.2 Tujuan dari karya tulis ilmiah ini adalah untuk mendeteksi mutasi gen pengeksresi domain B dan C DNA polimerase HBV pada pasien dengan titer virus rendah pada pasien HBV di Indonesia.

1.4 Manfaat Karya Tulis Ilmiah

Manfaat dari karya tulis ilmiah ini adalah sebagai langkah awal untuk mengembangkan metode pendeteksi mutasi yang dapat digunakan selama

pengobatan. Diharapkan metode yang dikembangkan ini dapat diterapkan selama pengobatan untuk memperoleh pengobatan yang lebih tepat.

1.5 Metode Penelitian

1. Amplifikasi gen DNA polimerase HBV menggunakan PCR
2. Pemurnian
3. Sekuensing gen DNA polimerase
4. Deteksi mutasi

1.6 Lokasi dan Waktu Penelitian

Karya tulis ini dibuat melalui kolaborasi dengan kelompok riset Dr. Debbie S. Retnoningrum dari Sekolah Farmasi ITB dan Laboratorium Klinik Pramita. Penelitian dilakukan selama bulan April-Desember 2006 di:

- LP2IKD dan Laboratorium Mikrobiologi Fakultas Kedokteran Universitas Kristen Maranatha.
- Pusat Ilmu Hayati ITB