

BAB I

PENDAHULUAN

1.1 Latar Belakang

Di zaman modern ini tentu kita sudah tidak asing lagi dengan penyakit hepatitis B. Penyakit ini disebabkan oleh virus hepatitis B. Infeksi virus hepatitis B dapat menyebabkan penyakit hepatitis akut dan kronis, termasuk hepatitis fulminan, sirosis, dan kanker sel hati (Ono-Nita *et al.*, 1998).

Prevalensi penyakit hepatitis B di dunia diperkirakan 350 juta kronik karier, dengan prevalensi yang berbeda-beda di tiap negara. Sedangkan di Indonesia menunjukkan 14-16 juta orang Indonesia terinfeksi tiap tahunnya dan 200.000 meninggal setiap tahunnya (Achmadi, 2002; Akbar *et al.*, 2004).

Sekarang telah banyak obat-obat antivirus yang dapat digunakan, antara lain: interferon- α , lamivudine, dan adefovir dipivoxil (Kasper *et al.*, 2005), tetapi sampai sekarang masih belum ada pengobatan antivirus yang efektif pada pasien dengan infeksi HBV kronik. Meskipun terapi interferon banyak memberi keuntungan pada pasien, tetapi respon keseluruhan kurang dari 40% dan interferon juga mempunyai efek samping yang berhubungan dengan dosis. Karena replikasi DNA HBV terjadi melalui *reverse transcriptase* dari pregenom RNA intermediet, penggunaan *reverse transcriptase inhibitor* sebagai antivirus untuk hepatitis B menjadi pilihan menarik (Ono-Nita *et al.*, 1998).

Lamivudine atau (-)- β -L-2,3-dideoxy-3-thiacytidine (3TC), merupakan salah satu dari obat yang dapat menghambat proses reverse transkripsi dan mempunyai aktivitas antivirus melawan HIV dan HBV (Ono-Nita *et al.*, 1998). Analog nukleosida ini sekarang banyak digunakan secara luas sebagai terapi pilihan pertama pada infeksi hepatitis B kronik. Respon klinik awal sangat memuaskan, dengan kecepatan tinggi dalam menekan HBV, normalisasi serum alanine transaminase (ALT), dan hilangnya serum HBeAg yang terdeteksi sebelumnya.

Terapi jangka panjang diperlukan pada mayoritas untuk menjaga efek supresif dari lamivudine. Sementara itu, terapi jangka panjang pada kebanyakan pasien dapat menyebabkan menurunnya respon secara bertahap berhubungan dengan timbulnya *drugs resistant* HBV (Nakanishi *et al.*, 2005). Hal ini dimungkinkan karena timbulnya resistensi akibat dari replikasi HBV yang mengalami mutasi. HBV mereplikasi genomnya melalui *reverse transcriptase* dan kesalahan yang terjadi secara spontan pada *reverse transcriptase* dapat menghasilkan produksi mutasi yang dapat terjadi selama infeksi (Seigner *et al.*, 2000). *Reverse transcriptase* diketahui memiliki kekurangan fungsi *proofreading* yang umum terdapat pada polimerase lainnya. Akibatnya, HBV memiliki kecepatan mutasi 10 kali lebih besar dari virus DNA lainnya, dan diperkirakan rata-rata mutasinya adalah 1 nukleotida/10.000 basa/tahun infeksi (Blum *et al.*, 1995). Mutan HBV dapat menunjukkan kenaikan virulensi, yang antara lain ditunjukkan dengan adanya resistensi terhadap antivirus (Hunt *et al.*, 2000). HBV yang resisten terhadap lamivudine telah dilaporkan terjadi substitusi YMDD motif (tirosin-metionin-aspartat-aspartat) pada *RNA-dependent* DNA polimerase (Ono-Nita *et al.*, 1998).

Timbulnya mutasi pada DNA polimerase HBV membuat penulis ingin mengetahui apakah ada pola mutasi lain pada domain B dan C dari DNA polimerase virus hepatitis B pada pasien di Indonesia dengan titer DNA HBV sampai 10^6 - 10^7 IU/mL.

1.2 Identifikasi Masalah

Apakah terdapat mutasi gen DNA polimerase virus pada pasien dengan titer DNA HBV antara 10^6 - 10^7 IU/mL?

1.3 Maksud dan Tujuan

Maksud: Melihat pola mutasi DNA polimerase HBV pada pasien di Indonesia untuk mengembangkan metode deteksi yang berguna untuk melihat kemungkinan adanya resistensi.

Tujuan: Mendeteksi adanya mutasi DNA polimerase domain B dan C dari HBV pada pasien dengan titer DNA HBV antara 10^6 - 10^7 IU/mL.

1.4 Manfaat Penelitian

Penelitian ini akan berguna untuk melihat pola mutasi pada DNA polimerase HBV, yang dalam jangka panjang akan digunakan untuk mengembangkan suatu metode deteksi HBV untuk memantau adanya resistensi pengobatan.

1.5 Metode Penelitian

Strategi yang digunakan untuk mendapatkan informasi urutan nukleotida pada domain B dan C DNA polimerase HBV, meliputi beberapa tahapan, yaitu: (1) PCR polimerase HBV pada domain B dan C, (2) pemurnian hasil PCR untuk mendapatkan DNA yang murni dan bebas kontaminan dari reagen PCR, (3) sekuensing untuk mendeteksi urutan nukleotidanya, dan (4) analisis hasil sekuensing.

1.6 Lokasi dan Waktu

Penelitian ini dilaksanakan di:

1. LP2IKD dan Laboratorium Mikrobiologi FK UKM
2. Pusat Ilmu Hayati ITB dengan kolaborasi dengan grup HBV-Debbie S. Retnoningrum.

Pada bulan April 2006 hingga bulan Desember 2006.