

# Pencegahan Transmisi Vertikal Hepatitis B: Fokus pada Penggunaan Antivirus Antenatal

## *Prevention of Hepatitis B Vertical Transmission: Focus on Antenatal Antiviral Administration*

Anandhara Indriani Khumaedi<sup>1</sup>, Rino Alvani Gani<sup>2</sup>, Irsan Hasan<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Departemen Ilmu Penyakit Dalam, Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia/Rumah Sakit dr. Cipto Mangunkusumo, Jakarta

<sup>2</sup>Divisi Hepatobilier, Departemen Ilmu Penyakit Dalam, Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia/Rumah Sakit dr. Cipto Mangunkusumo, Jakarta

### Korespondensi:

Rino Alvani Gani, Divisi Hepatobilier, Departemen Ilmu Penyakit Dalam, Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia/Rumah Sakit dr. Cipto Mangunkusumo, Jln. Pangeran Diponegoro 71, Jakarta 10430, Indonesia. email: personaly@yahoo.com

### ABSTRAK

Hepatitis B merupakan penyebab utama penyakit hati kronik dan dapat menyebabkan sirosis, gagal hati dan karsinoma hepatoselular pada 15-40% populasi. Terhitung sebanyak dua miliar penduduk dunia terinfeksi hepatitis B. Sebanyak 240 juta diantaranya mengidap hepatitis B kronik dan 780.000 jiwa meninggal karena komplikasi akut dan kronik hepatitis B. Transmisi hepatitis B berbeda di berbagai belahan dunia. Pada negara maju, transmisi hepatitis B sebagian besar melalui transmisi horizontal, sedangkan pada negara berkembang transmisi hepatitis B 90% melalui transmisi vertikal. Upaya pencegahan transmisi vertikal berupa pemberian imunoglobulin mencapai tingkat keberhasilan hingga 95%, namun menyisakan sebagian kecil populasi yang mengalami kegagalan imunoprofilaksis yang berisiko untuk berkembang menjadi hepatitis B kronik. Pemberian antivirus pada saat antenatal berperan dalam mencegah transmisi vertikal pada populasi yang berisiko mengalami kegagalan imunoprofilaksis.

**Kata Kunci:** analog nukleos(t)ida, hepatitis B, kegagalan imunoprofilaksis, transmisi vertikal

### ABSTRACT

Hepatitis B is one of the main cause of chronic liver disease, and potentially cause cirrhosis, liver failure and hepatocellular carcinoma in 15-40% population. Globally, 2 billion people are infected by Hepatitis B. Two hundred and forty million people are suffering from chronic hepatitis B, and more than 780 000 people are dying from both acute and chronic complication of hepatitis B. In developed countries, horizontal transmission is the main mode of virus transmission, while in developing countries vertical transmission occurred in 90% population with hepatitis B. Immunoglobulin administration as a prevention strategy for vertical transmission has 95% success rate, but it left 5-10% of those who has immunoprophylaxis failure to be at risk to develop chronic hepatitis B. Antiviral administration during pregnancy is considered to prevent hepatitis B vertical transmission in population at risk on developing immunoprophylaxis failure.

**Keywords:** hepatitis B, immunoprophylaxis failure, nucleos(t)ide analog, vertical transmission

### PENDAHULUAN

Pola transmisi hepatitis B bervariasi menurut prevalensi karier. Pada daerah endemis seperti Asia Tenggara, Asia Timur dan Subsahara Afrika, metode transmisi yang paling umum ditemukan adalah transmisi dari ibu ke bayi. Pada daerah endemis ini, transmisi ibu ke bayi mencapai 25-30% dengan risiko infeksi mencapai 60% selama kehidupan.<sup>1</sup>

Salah satu strategi pencegahan transmisi hepatitis B dari ibu ke bayi adalah imunoprofilaksis menggunakan

imunoglobulin hepatitis B (HBIG) dan vaksinasi hepatitis B. Keberhasilan dari protokol imunoprofilaksis ini sangat baik, yaitu mencapai 95%. Namun, sekitar lima persen sisanya akan mengalami kegagalan imunoprofilaksis dan akan menambah populasi hepatitis B kronik di Asia.<sup>1</sup> Dengan demikian, usaha-usaha yang bertujuan menurunkan jumlah virus hepatitis B ibu sebelum melahirkan perlu dilakukan untuk mencegah transmisi vertikal hepatitis B terutama pada populasi yang rentan terhadap kegagalan imunoprofilaksis.

## PREVALENSI DAN MEKANISME TRANSMISI VERTIKAL HEPATITIS B

Cheung, dkk.<sup>2</sup> membagi mekanisme transmisi vertikal hepatitis B dalam tiga masa kehamilan, yaitu: 1) saat konsepsi yang mana terjadi infeksi *germ-line*; 2) saat kehamilan melalui kontaminasi darah materna maupun transmisi transplasenta; dan 3) saat kelahiran melalui ruptur membran dan persalinan per vagina. Tingkat transmisi melalui ketiga mekanisme tersebut berkaitan dengan status HBeAg positif dan kadar *Hepatitis B Virus* (HBV) DNA yang tinggi.

Kejadian transmisi perinatal mencapai 70-90% pada ibu dengan HBsAg positif dan HBeAg positif tanpa adanya imunoprolifaksis.<sup>3,4</sup> Transmisi ini terjadi melalui proses kelahiran, yaitu ketika terjadi mikrotransfusi atau terdapat kontak antara darah ibu dan mukosa bayi saat kontraksi. Korioamnionitis, ancaman persalinan preterm dan penggunaan alat bantu persalinan juga dapat meningkatkan risiko transmisi hepatitis B.<sup>2</sup> Sementara itu, transmisi transplasenta jarang terjadi dan diperkirakan hanya berkisar 5-15% dari seluruh kehamilan dengan hepatitis B. *Hepatitis B e antigen* (HBeAg) merupakan struktur virus hepatitis B satu-satunya yang dapat menembus sawar darah plasenta karena memiliki berat molekul yang kecil. Oleh karena terdapat reaksi silang terhadap antigen e dan antigen c dalam pengenalan antigen, maka transfer HBeAg melalui plasenta akan menyebabkan imunotoleransi fetus terhadap *Hepatitis B core Antigen* (HbcAg). Hal inilah yang dapat menyebabkan infeksi hepatitis B kronik setelah kelahiran.<sup>2</sup>

Infeksi *germ-line* terjadi pada oosit atau spermatozoa yang terinfeksi dengan hepatitis B. Virus hepatitis B dapat menembus sawar darah testis dan menyebabkan mutagenesis dari sperma, namun tidak terjadi pada seluruh sperma. Sperma mutagenik ini ditemukan pada 14,3% pria yang terinfeksi hepatitis B.<sup>5</sup> *Hepatitis B surface Antigen* (HbsAg) juga dapat ditemukan pada 21% oosit dan embrio ibu dengan HBsAg positif. Virus hepatitis B dapat ditemukan pada nukleus dan sitoplasma oosit dan embrio ibu yang terinfeksi, dan akan bereplikasi seiring dengan pertumbuhan embrio. Kedua hal tersebut menunjukkan bahwa salah satu transmisi hepatitis B dapat disebabkan oleh infeksi *germ-line*. Faktor prediktor infeksi *germ-line* ini adalah HBeAg positif dan HBV DNA lebih dari  $10^6$  kopi/mL ( $2 \times 10^5$  IU/mL).<sup>6</sup>

Status HBeAg dan kadar HBV DNA merupakan faktor utama yang berperan dalam transmisi perinatal. HBeAg merupakan salah satu penanda serum virus hepatitis B yang berkaitan dengan status infektifitas yang tinggi.<sup>7</sup> Transmisi perinatal hepatitis B dapat terjadi pada 70-90%

ibu dengan HBeAg positif, 25% pada ibu dengan HBeAg negatif dan 10-15% pada ibu dengan HBeAg negatif/anti-Hbe positif.<sup>4,8,9</sup> Presentasi *breakthrough infection* (anti-HBc positif selama 24 minggu) secara signifikan juga lebih besar pada anak yang lahir dari ibu dengan HBeAg positif dibandingkan dengan anak dari ibu dengan HBeAg negatif (16,76% vs 1,58%,  $p = 0,0001$ ). Anak yang lahir dari ibu dengan HBeAg positif juga lebih berisiko untuk berkembang menjadi hepatitis kronik dibandingkan dengan anak dari ibu dengan HBeAg negatif (OR= 5,46,  $p < 0,01$ ).<sup>10</sup> Kadar HBV DNA yang tinggi juga merupakan faktor prediktor terjadinya transmisi perinatal. Rasio prediktif terjadinya transmisi vertikal sebesar 0,9% (IK 95% 0,9–2,7%;  $p = 0,334$ ) pada  $5 \log_{10}$  kopi/mL; 2,6% (IK 95% 1,1–6,2%;  $p = 0,165$ )  $6 \log_{10}$  kopi/mL ( $2 \times 10^6$  IU/mL); 6,6% (IK 95% 0,5–12,6%;  $p = 0,033$ )  $7 \log_{10}$  kopi/mL ( $2 \times 10^7$  IU/mL); 14,6% (IK 95% 5,6–23,6%;  $p = 0,001$ )  $8 \log_{10}$  kopi/mL ( $2 \times 10^8$  IU/mL); dan 27,7% (IK 95% 13,1–42,4%;  $p < 0,001$ )  $9 \log_{10}$  kopi/mL ( $2 \times 10^9$  IU/mL).<sup>11</sup>

Transmisi transplasental (*in utero*) dapat terjadi pada 3,7% ibu dengan HBsAg positif dan 9,8% di antaranya menunjukkan HBeAg positif. Pada analisis multivariat menunjukkan faktor yang berperan dalam transmisi intrauterin antara lain adalah status HBeAg positif (OR= 17,07;  $p = 0,0006$ ) dan adanya ancaman persalinan preterm. Ancaman persalinan preterm menyebabkan kebocoran plasenta yang dapat mencampur darah perifer fetus dengan darah ibu, meningkatkan risiko transmisi vertikal. Serum maternal HBV DNA juga menunjukkan korelasi linear terhadap kadar HBV DNA maternal. Rasio transmisi ini mencapai 22,2% pada ibu dengan serum HBV DNA  $> 3,0 \times 10^8$  IU/mL. Pada penelitian yang sama, kadar HBV DNA yang tinggi juga berkaitan dengan infeksi transplasenta yang terlihat dengan HBsAg, HBeAg dan HBxAg yang positif pada *villous capillary endothelial cells* (VCEC).<sup>2,12</sup>

## UPAYA PENCEGAHAN TRANSMISI VERTIKAL

### *Pre-embryonic dan Assisted Reproductive Therapy*

Pada pasangan serodiskordan, pasangan dengan HBsAg seronegatif harus diberikan vaksin hepatitis B. Fertilisasi diinisiasi saat titer anti-HBs sudah terdeteksi dalam jumlah yang cukup. Upaya untuk mengurangi kadar HBV DNA dengan mencuci sperma tidak dibutuhkan bila pasangan sudah memiliki antibodi terhadap hepatitis B. Bila wanita dengan HBsAg positif, maka neonatus harus menjalani protokol imunoprolifaksis yang terdiri dari imunoglobulin hepatitis B yang diikuti vaksinasi hepatitis B.<sup>13</sup>

Sekuens DNA hepatitis B dapat ditemukan pada sel spermatogoni, spermatisit, spermatid dan sel sertoli. DNA virus juga dapat ditemukan pada cairan ejakulat, baik dalam plasma atau sebagai DNA yang terintegrasi oleh leukosit yang ditemukan dalam ejakulat. Hal ini masih memungkinkan terjadinya transmisi paternofetal hepatitis B walaupun fertilisasi dilakukan dengan *assisted procreation*.<sup>14</sup>

### Seksio Sesaria

Beberapa bukti menunjukkan kesimpulan yang kontradiktif mengenai efektifitas dari seksio sesaria elektif sebagai upaya untuk pencegahan transmisi vertikal hepatitis B. Hu, dkk.<sup>15</sup> menyebutkan tidak ada perbedaan bermakna antara risiko transmisi hepatitis B dari ibu dengan HBsAg dan HBeAg positif yang menjalani seksio sesaria elektif dibandingkan dengan persalinan pervaginam, setelah pemberian imunoprofilaksis (10,3% vs 8,7%;  $p = 0,750$ ). Studi ini didukung oleh publikasi lain yang menyebutkan bahwa tidak ada perbedaan bermakna antara seksio cesaria elektif dengan persalinan pervaginam untuk pencegahan perinatal hepatitis B. Selain itu studi juga menilai bahwa keputusan untuk melakukan seksio sesaria elektif harus melalui pertimbangan yang matang.<sup>16</sup>

Sementara itu, studi retrospektif yang dilakukan oleh Pan, dkk.<sup>17</sup> menunjukkan hasil sebaliknya. Studi ini menunjukkan bahwa seksio sesaria elektif berhasil menurunkan transmisi hepatitis B hingga setengah dari transmisi persalinan pervaginam atau seksio sesaria emergensi secara berurutan yaitu 1,4% vs 3,4%;  $p = 0,032$ ; atau vs 4,2%;  $p < 0,020$  pada ibu hamil dengan HBV DNA lebih dari  $10^6$  IU/mL. Pemilihan metode persalinan pada pasien hepatitis B harus dipertimbangkan dengan baik, mengingat morbiditas ibu dan anak yang terjadi pada seksio sesaria elektif. Hal tersebut telah diantisipasi di Amerika Serikat melalui kebijakan yang tidak merekomendasikan seksio sesaria pada pasien hepatitis B dengan tujuan menurunkan transmisi.<sup>18</sup>

### Imunoprofilaksis

Imunoprofilaksis merupakan bagian terpenting dalam pencegahan transmisi vertikal hepatitis B dan konsekuensinya. Imunoprofilaksis sudah menjadi salah satu bagian dari strategi komprehensif dalam eradikasi infeksi hepatitis B di dunia. Keberhasilan imunoprofilaksis ini sangat baik, dapat mencegah hingga 95% transmisi vertikal pada bayi dengan ibu hepatitis B. Secara umum, vaksinasi sendiri (baik *plasma derived* maupun rekombinan) dapat menurunkan rasio transmisi vertikal

hepatitis B (RR= 0,28; IK 95% 0,20–0,40) dibandingkan plasebo maupun tanpa intervensi.<sup>3</sup>

Status HBeAg ibu dan jumlah serta jadwal pemberian vaksinasi (bulan 1, 2 dan 6 atau 1, 2, 6 dan 12) tidak memberikan perbedaan signifikan terhadap efek protektif hepatitis B. Namun, penambahan hepatitis B imunoglobulin akan menurunkan angka transmisi vertikal yang lebih baik dibandingkan dengan pemberian vaksinasi saja.<sup>19</sup> Kombinasi HBIG dengan vaksinasi menunjukkan penurunan transmisi vertikal hepatitis B bila dibandingkan dengan plasebo atau tanpa intervensi (RR= 0,50; IK 95% 0,41–0,60;  $p < 0,0001$ ) dan bila dibandingkan dengan vaksinasi saja, baik vaksin *plasma derived* (RR= 0,49; IK 95% 0,32–0,74;  $p = 0,0007$ ) maupun vaksin rekombinan (RR= 0,50; IK 95%:0,44 – 0,62;  $p < 0,0001$ ). Tidak ada perbedaan signifikan antara jumlah suntik imunoglobulin dan status HBeAg ibu terhadap efek proteksi transmisi vertikal.<sup>19</sup>

Walaupun dengan hasil yang sangat baik, namun protokol imunoprofilaksis ini masih menunjukkan kegagalan pada sebagian kecil populasi. Sebanyak 5–10% bayi yang lahir dari ibu dengan hepatitis B menunjukkan HBsAg seropositif pada 24 minggu kehidupan.<sup>10,20</sup> Faktor risiko terjadinya kegagalan imunoprofilaksis antara lain status HBeAg ibu yang positif dan kadar HBV DNA ibu lebih dari  $10^6$  kopi/mL dengan risiko relatif secara berturut-turut yaitu 31,74 (IK 95% 3,88–259,38) dan 22,58 (IK 95% 4,75–107,40).<sup>21–23</sup>

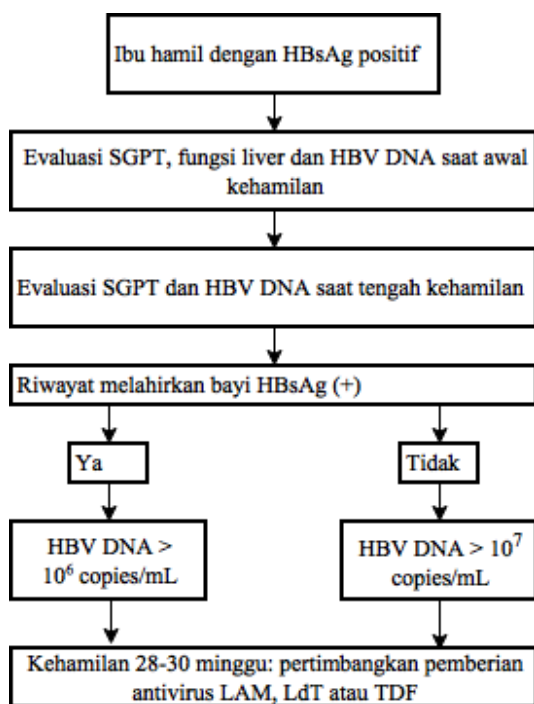
Zou, dkk.<sup>24</sup> dalam penelitiannya menstratifikasi rasio kegagalan imunologis pada pasien yang mendapatkan imunoprofilaksis berdasarkan kadar HBV DNA materna prenatal. Stratifikasi diikuti dengan rasio kegagalan imunologis adalah sebagai berikut: HBV DNA  $< 6 \log_{10}$ ; 6,6–9  $\log_{10}$ ; 7–7,9  $\log_{10}$  dan  $> 8 \log_{10}$  dengan rasio kegagalan 0%; 3,2%; 6,7%; dan 7,6% secara berurutan ( $p < 0,0001$ ). Hasil analisis multivariat pada penelitian tersebut menunjukkan bahwa kadar HBV DNA materna dan HBV DNA pada darah tali pusat merupakan faktor independen terjadinya kegagalan imunoprofilaksis dengan nilai OR secara berturut-turut yaitu 1,8 (IK 95% 1,07–3,30) dan 39,67 (IK 95% 14,22–110,64).

## PERAN ANTIVIRUS DALAM PENCEGAHAN TRANSMISI VERTIKAL

Pedoman *European Association for the Study of the Liver (EASL)*<sup>25</sup> menyebutkan bahwa pencegahan transmisi vertikal ditujukan terutama pada ibu hamil dengan HBeAg atau dengan kadar HBV DNA sangat tinggi. EASL merekomendasikan penggunaan lamivudin, tenofovir dan telbivudin pada trimester ketiga dan dihentikan pada

tiga bulan post partum. *The Asian Pacific Association for the Study of the Liver (APASL)*<sup>26</sup> merekomendasikan lamivudin dan telbivudin pada trimester ketiga kehamilan untuk mencegah transmisi vertikal hepatitis B pada ibu hamil dengan serum HBV DNA tinggi. Pada konsensus penatalaksanaan hepatitis B yang diterbitkan oleh Perhimpunan Peneliti Hati Indonesia (PPHI)<sup>27</sup> disebutkan bahwa penggunaan antivirus pada wanita hamil harus mempertimbangkan keuntungan dan kerugian dari terapi tersebut. PPHI merekomendasikan pemberian antivirus pada ibu hamil dengan serum HBV DNA lebih dari  $10^6$  IU/mL pada trimester ketiga untuk mencegah transmisi vertikal atau pada kondisi dekompensasi hati berat.

Secara umum, modalitas terapi hepatitis B yang tersedia saat ini adalah interferon dan analog nukleos(t)ida. Interferon itu sendiri merupakan kontraindikasi kehamilan. Lamivudin, adefovir dan entecavir termasuk dalam kategori C bila digunakan selama kehamilan, sedangkan telbivudin dan tenofovir merupakan kategori B.<sup>27</sup>



Gambar 1. Algoritma penatalaksanaan hepatitis B kronik pada kehamilan. Diadaptasi dari: Han, dkk.<sup>28</sup>

### 1. Lamivudin

Bukti-bukti efektivitas lamivudin dalam mencegah transmisi vertikal cukup banyak dan menunjukkan hasil yang memuaskan. Studi *randomized control trial* (RCT) multisenter yang dilakukan oleh Xu, dkk.<sup>29</sup> menunjukkan bahwa pemberian lamivudin minggu 32 kehamilan hingga 4 minggu post partum akan menurunkan serum HBV DNA sebanyak  $2 \log_{10}$  sebelum persalinan. Lamivudin juga dapat

menurunkan transmisi vertikal hingga 17% dibandingkan dengan imunoprofilaksis saja 39% ( $p=0,014$ ) yang dilihat dari seropositif HBeAg. Pemberian lamivudin pada trimester ketiga juga akan menurunkan kemungkinan terjadinya infeksi intrauterin bila dibandingkan dengan kelompok imunoprofilaksis saja (13% vs 41%;  $p=0,0001$ ).

Studi oleh Yu, dkk.<sup>30</sup> menunjukkan efek proteksi lamivudin (pada pemberian trimester kedua dan ketiga kehamilan) yang lebih baik dibandingkan dengan kelompok imunoprofilaksis (100% vs 92,31%;  $p<0,05$ ). Lamivudin dapat menurunkan HBV DNA materna hingga  $4,56 \log_{10}$  ( $\pm 1,52 \log_{10}$ ) dan semakin berkurang  $3,57 \log_{10}$  ( $\pm 1,59 \log_{10}$ ). Pada studi tersebut juga menunjukkan keberhasilan lamivudin untuk menginduksi serokonversi HBV DNA sebelum persalinan mencapai 30,85%. Penelitian ini juga dapat menekan rasio transmisi intrauterin hingga 9,57%. Pemberian lamivudin pada kehamilan juga tidak menimbulkan efek teratogenik atau malformasi genetik, sehingga cukup aman digunakan selama kehamilan.<sup>30</sup>

Salah satu isu yang berkembang dalam penggunaan lamivudin pada pasien dengan hepatitis B adalah resistensi yang timbul setelah pemakaian jangka lama. Karena enzim polimerase hepatitis B virus tidak mempunyai mekanisme *proofreading*, maka saat replikasi mudah terjadi mutasi. Pemberian lamivudin jangka panjang akan menyebabkan mutasi dengan motif YMDD (tirosin, metionin dan aspartat) pada residu 552 asam amino enzim polimerase yang akan menurunkan efektivitas lamivudin. Namun, mutasi ini jarang terjadi pada pemberian lamivudin dengan durasi kurang dari 36 minggu. Mutasi ini dapat terdeteksi sebanyak 24% setelah pemakaian selama 52 minggu.<sup>31</sup> Hal ini mendasari penggunaan lamivudin dalam trimester ketiga karena dikhawatirkan terjadi mutasi dan resistensi terhadap lamivudin selama kehamilan.

### 2. Telbivudin

Terdapat beberapa studi yang meneliti pemberian telbivudin pada ibu hamil dengan hepatitis B dan semua studi tersebut menunjukkan hasil yang memuaskan. Studi prospektif yang dilakukan Wu, dkk.<sup>32</sup> pada 450 ibu hamil dengan HBeAg dan HBsAg positif menunjukkan bahwa pemberian telbivudin pada trimester kedua dan ketiga menurunkan angka transmisi vertikal (yang ditandai oleh HBsAg positif setelah 6 bulan post partum) pada grup telbivudin dibandingkan dengan 14,7% pada grup imunoprofilaksis saja (0% vs 14,7%;  $p < 0,0001$ ). Kadar HBV DNA juga tidak terdeteksi pada sebagian besar darah tali pusat bayi baru lahir dari ibu yang diobati dengan telbivudin, apabila dibandingkan dengan kelompok

imunoprofilaksis saja (99,1% vs 61,5%;  $p < 0,001$ ). Hasil tersebut juga didukung oleh studi yang lain seperti studi yang dilakukan oleh Pan, dkk.<sup>33</sup> yang meneliti pemberian telbivudin pada usia kehamilan 12-30 minggu.

Sebuah studi menunjukkan bahwa telbivudin memiliki superioritas dalam menekan rasio transmisi vertikal dibandingkan dengan imunoprofilaksis saja (1,9% vs 17%, *intention to treat*;  $p = 0,03$ ). Telbivudin juga efektif dalam menurunkan serum HBV DNA sebanyak lebih dari  $4\log_{10}$  sebelum persalinan. Namun demikian, pada studi tersebut tidak didapatkan perbedaan yang bermakna secara statistik antara kelompok telbivudin dan imunoprofilaksis dalam hal usia gestasi maupun efek samping.<sup>33</sup>

Studi prospektif Han, dkk.<sup>34</sup> juga menunjukkan telbivudin dapat menurunkan risiko transmisi vertikal dibandingkan dengan imunoprofilaksis (0% vs 9,3%;  $p < 0,0001$ ), baik pada pemberian trimester kedua atau ketiga kehamilan. Pada studi ini juga dikatakan bahwa tidak ada perbedaan antara usia gestasi dan rasio seksio sesaria. Telbivudin dalam penelitian ini tidak menunjukkan efek, baik teratogenik dan mutagenik.<sup>34</sup>

Dari ketiga penelitian diatas, subjek penelitian tidak diperbolehkan untuk menyusui anaknya. Sebab, keamanan telbivudin selama menyusui tidak dapat dinilai.

### 3. Tenofovir

Tenofovir mempunyai potensi eradikasi virus dan barrier resistensi yang lebih baik dibandingkan dengan telbivudin dan lamivudin. Namun, studi mengenai penggunaan tenofovir dalam pencegahan transmisi hepatitis B masih terbatas. Beberapa laporan sebelumnya hanya berupa seri kasus.

Berdasarkan sedikit bukti yang tersedia, tenofovir menunjukkan hasil baik dan cukup aman digunakan. Celen, dkk.<sup>35</sup> telah melakukan studi retrospektif mengenai efektivitas tenofovir dalam pencegahan transmisi vertikal hepatitis B pada 52 wanita hamil. Pada penelitian ini, pemberian tenofovir pada minggu ke-18 hingga 27 kehamilan disertai dengan pemberian protokol imunoprofilaksis dapat mencegah transmisi vertikal hepatitis B dengan tingkat keberhasilan 100% dibandingkan dengan imunoprofilaksis saja sebesar 917% ( $p = 0,022$ ). Penelitian ini juga menunjukkan bahwa tenofovir dapat menurunkan kadar HBV DNA ibu hingga kurang dari 50 IU/mL pada minggu ke-28 postpartum dibandingkan kelompok kontrol (62% vs 0%,  $p < 0,001$ ). Dalam penelitian tersebut juga disebutkan tenofovir cukup aman digunakan selama kehamilan.

Studi kedua dilakukan oleh Greenup, dkk.<sup>36</sup> yang meneliti efikasi dan keamanan tenofovir dibandingkan dengan lamivudin dan protokol imunoprofilaksis. Pada studi tersebut, antivirus diberikan pada minggu ke-32 kehamilan hingga 12 minggu post partum. Dilaporkan bahwa tenofovir dan lamivudin menunjukkan hasil yang memuaskan. Pada 120 ibu hamil, kelompok yang diberikan lamivudin memperlihatkan tidak ada transmisi vertikal yang terjadi, sedangkan dari grup tenofovir hanya ada 1 bayi dengan HbsAg yang menunjukkan hasil positif pada bulan ke sembilan kehidupan. Sementara itu, pada grup imunisasi didapatkan rasio transmisi vertikal terjadi sebanyak 50%. Transmisi vertikal tersebut disebabkan oleh HBV DNA yang sangat tinggi sebelum kelahiran. Selain itu, pada penelitian tersebut juga tidak menunjukkan perbedaan bermakna antara defek kongenital dan keluaran klinis obstetri pada subjek penelitian.

### Masa Laktasi

Lamivudin dapat melalui sawar darah plasenta dan diekskresikan melalui ASI. Kadar lamivudin saat persalinan mencapai 67 ng/mL dan konsentrasi ini akan turun pada 6-24 minggu post partum hingga kadar tidak terdeteksi. Dengan data tersebut, kadar lamivudin per hari yang dikonsumsi oleh neonatus melalui ASI hanya mencapai 2% dari dosis lamivudin pada neonatus untuk HIV. Sama halnya seperti lamivudin, tenofovir juga dapat melalui sawar darah plasenta. Kadarnya dalam ASI sangat sedikit, maksimal hanya 14 ng/mL dan jumlah ini sangat sedikit dibandingkan dengan konsentrasinya dalam darah plasenta maupun serum ibu. Dosis harian yang dapat dikonsumsi oleh neonatus melalui ASI juga hanya mencapai 3% dari dosis neonatus tenofovir yang direkomendasikan untuk infeksi HIV.<sup>37</sup> Kedua obat ini sudah diterima sebagai pengobatan pencegahan transmisi vertikal HIV dan dinyatakan aman digunakan saat menyusui. Namun, belum ada pernyataan mengenai rekomendasi penggunaan lamivudin dan tenofovir pada masa menyusui pada infeksi hepatitis B.

### Post Partum Flare

Ibu hamil mempunyai mekanisme untuk mencegah penolakan sistem imun ibu terhadap bayi. Pada ibu hamil terjadi toleransi sistem imun terhadap antigen paternal berupa supresi terhadap imunitas seluler walaupun dalam waktu yang sama mempunyai imunitas humoral yang meningkat. Beberapa mekanisme mendasari toleransi imun ini antara lain adalah *shifting* Th1-Th2 oleh makrofag pada *maternal-fetal interface* (membran fetus dan plasenta



yang terekspos dengan sistem imun materna). Mekanisme *shifting* ini berperan dalam menekan respons imun seluler terhadap fetus. Imunosupresi yang terjadi ini yang diikuti oleh pemulihan sistem imun post partum diduga mendasari terjadinya *post partum flare*. Hal ini menyerupai sindroma rekonstitusi imun pada koinfeksi HIV-HBV pada saat awal inisiasi antiretroviral. Teori tersebut mempunyai 2 implikasi, yaitu: 1) terdapat kemungkinan terjadinya reaktivasi sistem imun dan akselerasi dari progresivitas sirosis maupun dekompensasi hati pasca kelahiran; dan 2) fenomena *postpartum flare* ini dapat dijadikan sebagai peluang untuk meningkatkan efektivitas antivirus atau bahkan mencetuskan serokonversi spontan.<sup>38</sup>

Ibu hamil yang mendapatkan terapi antivirus selama kehamilan mempunyai risiko yang lebih tinggi untuk terjadi *post partum flare* (62% vs 36%).<sup>39</sup> *Post partum flare* umumnya ringan dan akan terjadi perbaikan secara spontan. Penggunaan antivirus yang diperpanjang hingga 12 minggu postpartum tidak melindungi pasien terhadap kejadian *post partum flare*, namun fenomena ini lebih banyak terjadi pada penghentian antivirus postpartum kurang dari 4 minggu dibandingkan dengan 12 minggu (50% vs 40%;  $p < 0,01$ ).<sup>40</sup> Oleh karena itu, perlu dilakukan *follow up* secara ketat selama 6 bulan post partum terutama pada pasien dengan HBeAg positif dan pasien yang sudah secara dini terapi antivirusnya dihentikan. Manajemen *flare* pada hepatitis B harus disesuaikan dengan panduan tatalaksana hepatitis B yang ada.

## SIMPULAN

Pada daerah endemis diantaranya Asia Tenggara, transmisi hepatitis B dari ibu ke bayi mencapai 25-30% dengan risiko infeksi mencapai 60% selama kehidupan. Dengan demikian, diperlukan upaya pencegahan transmisi tersebut dengan memperhatikan kemungkinan kegagalan imunoprofilaksis. Imunoprofilaksis dinilai sebagai bagian terpenting dalam pencegahan transmisi vertikal hepatitis B dan konsekuensinya. Beberapa antivirus yang dapat digunakan dalam upaya pencegahan tersebut diantaranya yaitu lamivudin, telbivudin dan tenofovir.

## DAFTAR PUSTAKA

- Patton H, Tran TT. Management of hepatitis B during pregnancy. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2014;11(7):402-9.
- Cheung KW, Seto MT, Wong SF. Towards complete eradication of hepatitis B infection from perinatal transmission: review of the mechanisms of in utero infection and the use of antiviral treatment during pregnancy. *Eur J Obstetr Gynecol Reprod Biol*. 2013;169(1):17-23.
- Mast EE, Weinbaum CM, Fiore AE, Alter MJ, Bell BP, Finelli L, et al. A comprehensive immunization strategy to eliminate transmission of hepatitis B virus infection in the United States: recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP) Part II: immunization of adults. *MMWR Recomm Rep*. 2006;55(16):1-33.
- Okada K, Kamiyama I, Inomata M, Imai M, Miyakawa Y. e antigen and anti-e in the serum of asymptomatic carrier mothers as indicators of positive and negative transmission of hepatitis B virus to their infants. *N Engl J Med*. 1976;294(14):746-9.
- Huang JM, Huang TH, Qiu HY, Fang XW, Zhuang TG, Qiu JW. Studies on the integration of hepatitis B virus DNA sequence in human sperm chromosomes. *Asian J Androl*. 2002;4(3):209-12.
- Nie R, Jin L, Zhang H, Xu B, Chen W, Zhu G. Presence of hepatitis B virus in oocytes and embryos: a risk of hepatitis B virus transmission during in vitro fertilization. *Fertil Steril*. 2011;95(5):1667-71.
- Alter HJ, Seeff LB, Kaplan PM, McAuliffe VJ, Wright EC, Gerin JL, et al. Type B hepatitis: the infectivity of blood positive for e antigen and DNA polymerase after accidental needlestick exposure. *N Engl J Med*. 1976;295(17):909-13.
- Lu LL, Chen BX, Wang J, Wang D, Ji Y, Yi HG, et al. Maternal transmission risk and antibody levels against hepatitis B virus e antigen in pregnant women. *Int J Infect Dis*. 2014;28:41-4.
- Schaefer E, Koeppen H, Wirth S. Low level virus replication in infants with vertically transmitted fulminant hepatitis and their anti-HBe positive mothers. *Euro J Pediatr*. 1993;152(7):581-4.
- Chen HL, Lin LH, Hu FC, Lee JT, Lin WT, Yang YJ, et al. Effects of maternal screening and universal immunization to prevent mother-to-infant transmission of HBV. *Gastroenterology*. 2012;142(4):773-81.
- Wen WH, Chang MH, Zhao LL, Ni YH, Hsu HY, Wu JF, et al. Mother-to-infant transmission of hepatitis B virus infection: significance of maternal viral load and strategies for intervention. *J Hepatol*. 2013;59(1):24-30.
- Xu DZ, Yan YP, Choi BC, Xu JQ, Men K, Zhang JX, et al. Risk factors and mechanism of transplacental transmission of hepatitis B virus: a case-control study. *J Med Virol*. 2002;67(1):20-6.
- Practice Committee of American Society for Reproductive M. Recommendations for reducing the risk of viral transmission during fertility treatment with the use of autologous gametes: a committee opinion. *Fertil Steril*. 2013;99(2):340-6.
- Honeck P, Weigel M, Kwon ST, Alken P, Bross S. Assisted procreation in cases of hepatitis B, hepatitis C or human immunodeficiency virus infection of the male partner. *Hum Reprod*. 2006;21(5):1117-21.
- Hu Y, Chen J, Wen J, Xu C, Zhang S, Xu B, et al. Effect of elective cesarean section on the risk of mother-to-child transmission of hepatitis B virus. *BMC Pregnancy Childbirth*. 2013;13:119.
- Yang J, Zeng XM, Men YL, Zhao LS. Elective caesarean section versus vaginal delivery for preventing mother to child transmission of hepatitis B virus--a systematic review. *Virol J*. 2008;5:100.
- Pan CQ, Zou HB, Chen Y, Zhang X, Zhang H, Li J, et al. Cesarean section reduces perinatal transmission of hepatitis B virus infection from hepatitis B surface antigen-positive women to their infants. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2013;11(10):1349-55.
- Nelson NP, Jamieson DJ, Murphy TV. Prevention of Perinatal Hepatitis B Virus Transmission. *J Ped Infect Dis*. 2014;3(Suppl 1):S7-12.
- Shi Z, Li X, Ma L, Yang Y. Hepatitis B immunoglobulin injection in pregnancy to interrupt hepatitis B virus mother-to-child transmission-a meta-analysis. *Int J Infect Dis*. 2010;14(7):e622-34.
- Lin X, Guo Y, Zhou A, Zhang Y, Cao J, Yang M, et al. Immunoprophylaxis failure against vertical transmission of hepatitis B virus in the Chinese population: a hospital-based study and a meta-analysis. *Ped Infect Dis J*. 2014;33(9):897-903.
- Yin YZ, Zhou J, Zhang PZ, Hou HY. Identification of risk factors related to the failure of immunization to interrupt hepatitis B virus perinatal transmission. *Zhonghua Gan Zang Bing Za Zhi*. 2013;21(2):105-10.
- Kang W, Ding Z, Shen L, Zhao Z, Huang G, Zhang J, et al. Risk factors associated with immunoprophylaxis failure against mother to child transmission of hepatitis B virus and hepatitis B vaccination status in Yunnan province, China. *Vaccine*. 2014;32(27):3362-6.
- Zhang L, Gui X, Wang B, Ji H, Yisilafu R, Li F, et al. A study of immunoprophylaxis failure and risk factors of hepatitis B virus mother-to-infant transmission. *Eur J Pediatr*. 2014;173(9):1161-8.

24. Zou H, Chen Y, Duan Z, Zhang H, Pan C. Virologic factors associated with failure to passive-active immunoprophylaxis in infants born to HBsAg-positive mothers. *J Viral Hepatitis*. 2012;19(2):e18-25.
25. European Association For The Study Of The L. EASL clinical practice guidelines: Management of chronic hepatitis B virus infection. *J Hepatol*. 2012;57(1):167-85.
26. Liaw YF, Leung N, Kao JH, Piratvisuth T, Gane E, Han KH, et al. Asian-Pacific consensus statement on the management of chronic hepatitis B: a 2012 update. *Hepatol Int*. 2012;6(3):531-61.
27. Gani RA, Hasan I, Djumhana A, Setiawan P. Konsensus nasional penatalaksanaan hepatitis B di Indonesia. Perhimpunan Peneliti Hati Indonesia; 2012.
28. Han G, Xu C, Zhao W, Yang Y. Management of chronic hepatitis B in pregnancy. *World J Gastroenterol*. 2012; 18(33): 4517-21
29. Xu WM, Cui YT, Wang L, Yang H, Liang ZQ, Li XM, et al. Lamivudine in late pregnancy to prevent perinatal transmission of hepatitis B virus infection: a multicentre, randomized, double-blind, placebo-controlled study. *J Viral Hepatitis*. 2009;16(2):94-103.
30. Yu M, Jiang Q, Ji Y, Jiang H, Wu K, Ju L, et al. The efficacy and safety of antiviral therapy with lamivudine to stop the vertical transmission of hepatitis B virus. *Euro J Clin Microbiol*. 2012;31(9):2211-8.
31. Lai C, Dienstag J, Schiff E, Leung NW, Atkins M, Hunt C, et al. Prevalence and clinical correlates of YMDD variants during lamivudine therapy for patients with chronic hepatitis B. *Clin Infect Dis*. 2005;36(6):687-96.
32. Wu Q, Huang H, Sun X, Pan M, He Y, Tan S, et al. Telbivudine Prevents Vertical Transmission of Hepatitis B Virus from Women High Viral Loads: A Prospective Long-term Study. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2015;13(6):1170-6.
33. Pan C, Han G, Jiang H, Zhao W, Cao M, Wang CM, et al. Telbivudine prevents vertical transmission from HBeAg-positive women with chronic hepatitis B. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2012;10(5):520-6.
34. Han G, Jiang H, Yue X, Ding Y, Wang C, Wang G, et al. Efficacy and safety of telbivudine treatment: an open-label, prospective study in pregnant women for the prevention of perinatal transmission of hepatitis B virus infection. *J Viral Hepatitis*. 2015;22(9):754-62.
35. Celen M, Mert D, Ay M, Dal T, Kaya S, Yildirim N, et al. Efficacy and safety of tenofovir disoproxil fumarate in pregnancy for the prevention of vertical transmission of HBV infection. *World J Gastroenterol*. 2013;19(48):9377-82.
36. Greenup AJ, Tan PK, Nguyen V, Glass A, Davison S, Chatterjee U, et al. Efficacy and safety of tenofovir disoproxil fumarate in pregnancy to prevent perinatal transmission of hepatitis B virus. *J Hepatol*. 2014;61(3):502-7.
37. Ehrhardt S, Xie C, Guo N, Nelson K, Thio CL. Breastfeeding while taking lamivudine or tenofovir disoproxil fumarate: a review of the evidence. *Clin Infect Dis*. 2015;15;60(2):275-8.
38. Giles M, Visvanathan K, Lewin S, Sasadeusz J. Chronic hepatitis B infection and pregnancy. *Obstetr Gynecol*. 2012;67(1):37-44.
39. ter Borg MJ, Leemans WF, de Man RA, Janssen HL. Exacerbation of chronic hepatitis B infection after delivery. *J Viral Hepatitis*. 2008;15(1):37-41.
40. Nguyen V, Tan PK, Greenup AJ, Glass A, Davison S, Samarasinghe D, et al. Anti-viral therapy for prevention of perinatal HBV transmission: extending therapy beyond birth does not protect against post-partum flare. *Aliment Pharmacol Ther*. 2014;39(10):1225-34.