

Penatalaksanaan Hepatitis B pada Populasi Khusus Management of Hepatitis B in Special Population

Filya A. Hunou,¹ Bradley J. Waleleng,² Linda W. A. Rotty²

¹Program Studi Pendidikan Dokter Fakultas Kedokteran Universitas Sam Ratulangi, Manado, Indonesia

²Bagian Ilmu Penyakit Dalam Fakultas Kedokteran Universitas Sam Ratulangi - RSUP Prof. Dr. R.D. Kandou Manado, Indonesia

Email: filyaaulia8@gmail.com

Received: December 21, 2022; Accepted: December 28, 2022; Published online: December 31, 2022

Abstract: Hepatitis B virus infection is still a big problem in public health worldwide. Hepatitis B contributes 80% to the cause of primary hepatocellular carcinoma and is also the second most common cause of cancer after smoking. In special populations, the management given is different from the management of hepatitis B patients who are not included in special populations. This is because in special populations there have been changes in the natural history of the disease, the risk of complications related to the liver, recommendations for VHB drugs to be used, and the duration of therapy. This study aimed to obtain the management of hepatitis B in special populations. This was a literature review study using 10 literatures searched by using three data bases namely ProQuest, Pubmed, and ClinicalKey. Journals were selected based on inclusion and exclusion criteria. The results showed that the management of hepatitis B in special populations adjusted to the conditions of each population. In conclusion, the management of hepatitis B in special populations has a variety of treatments that are made according to the condition of each population, including the treatment strategy, drug selection, duration of administration, and monitoring needed during the therapy.

Keywords: management of hepatitis B; special population

Abstrak: Infeksi virus hepatitis B merupakan masalah besar pada kesehatan masyarakat di dunia. Penyakit hepatitis B menjadi penyumbang sebesar 80% pada penyebab terjadinya karsinoma hepatoseluler primer dan juga menjadi penyebab kanker kedua terbanyak setelah rokok. Pada populasi khusus penatalaksanaan yang diberikan berbeda dari penatalaksanaan pada pasien hepatitis B yang tidak termasuk pada populasi khusus. Hal ini disebabkan pada populasi khusus telah terjadi perubahan riwayat alamiah penyakit, risiko komplikasi terkait hati, rekomendasi obat VHB yang akan digunakan, serta durasi terapi. Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui penatalaksanaan hepatitis B pada populasi khusus. Jenis penelitian ialah suatu *literature review* dengan pencarian literatur menggunakan tiga data base yaitu ProQuest, Pubmed, dan ClinicalKey. Hasil penelitian mendapatkan bahwa kesepuluh literatur menjelaskan penatalaksanaan hepatitis B pada populasi khusus disesuaikan dengan kondisi masing-masing populasi. Simpulan penelitian ini ialah penatalaksanaan hepatitis B pada populasi khusus memiliki beragam penatalaksanaan yang dibuat menyesuaikan dengan kondisi masing-masing populasi, mulai dari strategi pengobatan yang diberikan, pemilihan obat, durasi pemberian, serta pemantauan yang perlu dilakukan dalam terapi.

Kata kunci: penatalaksanaan hepatitis B; populasi khusus

PENDAHULUAN

Infeksi virus hepatitis B masih merupakan masalah yang besar pada kesehatan masyarakat didunia. Penyakit hepatitis B menjadi penyumbang sebesar 80% pada penyebab terjadinya karsinoma hepatoseluler primer dan juga menjadi penyebab kanker kedua terbanyak setelah rokok.¹ Terdapat sekitar 2 miliar orang di dunia yang telah terinfeksi virus ini, 240 juta orang diantaranya kronik dengan risiko berkembang menjadi penyakit hati progresif, seperti sirosis hati, gagal hati, dan karsinoma hepatoseluler. Infeksi hepatitis B menyebabkan kematian lebih dari 780,000 orang per tahun.² Infeksi virus hepatitis B masih menjadi beban yang berarti untuk kesehatan masyarakat di seluruh dunia. Diperkirakan dari populasi global terdapat sekitar sepertiga orang telah terpapar oleh virus hepatitis B dengan endemisitas tertinggi berada di wilayah Afrika dan Pasifik Barat.³ Indonesia menjadi negara kedua tertinggi dengan prevalensi hepatitis B di Asia Tenggara setelah Vietnam. Prevalensi hepatitis di Indonesia menurut Pusat Data dan Informasi Kementerian Kesehatan Republik Indonesia tahun 2017 menyatakan bahwa jenis hepatitis terbanyak yang menginfeksi penduduk Indonesia ialah hepatitis B yaitu dengan persentasi sebesar 21,8%.⁴ Menurut riset kesehatan dasar oleh Kementerian Kesehatan Republik Indonesia yang dilakukan melalui studi di PMI didapatkan dari 100 orang Indonesia 10 di antaranya telah terinfeksi hepatitis B atau C.⁵

Di negara dengan prevalensi virus hepatitis B yang tinggi biasanya infeksi terjadi pada awal kehidupan yang menyebabkan pengidapnya menjadi infeksi kronis dan juga menjadi pembawa virus, sedangkan infeksi yang bukan di awal kehidupan biasanya menyebabkan infeksi akut yang dapat sembuh diikuti dengan pembersihan virus atau gagal hati pada kasus fulminan yang jarang. Jalur penularan virus hepatitis B dapat melalui transmisi dari ibu ke anak, seksual, parenteral, terutama melalui darah dan cairan tubuh.⁶

Pada penatalaksanaan hepatitis B awalnya terapi yang diberikan ialah interferon, selanjutnya hadir nukleosida analog (NA) oral yaitu lamivudin yang merupakan obat golongan baru, kemudian seiring perkembangannya ditemukan pengobatan yang lebih baru yang diizinkan untuk digunakan pada terapi hepatitis B seperti adefovir, entecavir, Peg-IFN, telbivudine, dan tenofovir.⁵ Namun, pada populasi khusus penatalaksanaan yang diberikan berbeda dari penatalaksanaan pada pasien hepatitis B yang tidak termasuk pada populasi khusus. Hal ini disebabkan pada populasi khusus telah terjadi perubahan riwayat alamiah penyakit, risiko komplikasi terkait hati, rekomendasi obat VHB yang akan digunakan, serta durasi terapi.⁷

Menurut Perhimpunan Peneliti Hati Indonesia populasi khusus pada pasien yang terinfeksi hepatitis B terdiri dari pasien hepatitis B koinfeksi dengan virus hepatitis C (VHC) atau virus hepatitis D (VHD), hepatitis B koinfeksi dengan *human immunodeficiency virus* (HIV), wanita hamil, pasien dengan terapi immunosupresi, petugas kesehatan, pasien transplantasi hati, pasien dialisis dan transplantasi ginjal, serta hepatitis akut.⁸

Pasien hepatitis B yang koinfeksi dengan VHC cenderung memiliki cedera hati yang lebih serius dan memiliki kemungkinan besar untuk berkembang menjadi sirosis hati, sirosis hati dekompensasi dan kanker hati daripada pasien yang mengalami hepatitis B saja (monoinfeksi), sedangkan hepatitis B yang juga koinfeksi dengan hepatitis D menyebabkan peningkatan kronisitas yang tinggi, termasuk kejadian sirosis hati. Keadaan koinfeksi ini memiliki progresif penyakit dan juga perjalanan penyakit yang lebih parah daripada monoinfeksi VHB. Koinfeksi hepatitis B dengan HIV juga memiliki peran dalam perburukan ataupun morbiditas tambahan seperti kemungkinan kronisitas infeksi VHB yang lebih besar, percepatan perkembangan menjadi fibrosis atau sirosis yang membawa risiko terjadinya karsinoma hepatoseluler atau kanker hati. Defisiensi imun yang disebabkan oleh adanya HIV dapat memperburuk keadaan pada mereka dengan replikasi VHB aktif.⁹ Pada populasi khusus lain seperti wanita hamil dengan hepatitis B juga merupakan masalah, karena memiliki potensi bahaya untuk ibu dan janin yang harus diperhatikan; oleh karena itu dalam pengobatannya pasien wanita hamil harus dipertimbangkan kesehatan ibu dan keselamatan janin. Masalah utama lainnya ialah terjadinya penularan VHB dari ibu ke janin dalam kandungan dan ke bayi baru lahir yang terjadi selama persalinan. Petugas

kesehatan dengan hepatitis B yang merupakan bagian dari populasi khusus juga perlu diperhatikan dalam penerapan terapi yang diberikan. Petugas kesehatan dengan hepatitis B memerlukan prosedur khusus pada terapi antivirusnya sehingga mengurangi penularan langsung ke pasien selama melakukan perawatan terhadap pasien pada prosedur rawan paparan.¹⁰ Pasien hepatitis B kronik dengan terapi immunosupresi memiliki risiko tinggi untuk terjadinya reaktivasi replikasi VHB.⁸ Masalah lain terdapat pada pasien hepatitis B dengan transplantasi hati yang dalam pengobatannya memerlukan pemantauan khusus, karena dapat terjadi rekurensi infeksi VHB. Sama halnya untuk pasien hepatitis B dengan dialisis dan pasien hepatitis B dengan transplantasi ginjal juga dapat menyebabkan morbiditas dan mortalitas yang bermakna. Pasien dengan hepatitis B akut yang juga menjadi bagian dari populasi khusus mendapat perhatian khusus karena penting untuk menurunkan risiko kronisitas penyakit.¹¹

Berdasarkan latar belakang yang telah dipaparkan, maka penatalaksanaan hepatitis B pada populasi khusus perlu mendapatkan perhatian yang lebih dalam. Hal ini perlu dilakukan karena pada populasi ini dapat mengalami perburukan kondisi akibat komplikasi jangka panjang serius yang dapat timbul akibat hepatitis B yang tidak ditangani dengan baik.

METODE PENELITIAN

Penelitian ini berbentuk suatu *literature review* yaitu metode penulisan yang dilakukan dengan mengidentifikasi dan melakukan evaluasi mendalam dan kritis pada literatur yang diambil mengenai suatu topik. Dalam penelitian ini dilakukan *review* pada 10 literatur, yaitu satu buku terbitan 10 tahun terakhir dan sembilan jurnal terbitan 5 tahun terakhir yang dapat diakses *fulltext*. Pencarian jurnal menggunakan tiga *database* dengan kriteria yang sudah ditentukan yaitu *PubMed*, *ClinicalKey*, dan *Google Scholar*. Jurnal yang sesuai dengan kriteria inklusi dan eksklusi diambil kemudian selanjutnya dilakukan analisis.

HASIL PENELITIAN

Berdasarkan hasil penelusuran pada tiga database ditemukan sebanyak 257 jurnal yang sesuai dengan kata kunci, kemudian dilakukan skrining dan penilaian kelayakan sesuai kriteria inklusi dan eksklusi sehingga didapatkan sembilan jurnal *fulltext* yang dilakukan *review*. Literatur lain selain jurnal yang dilakukan *review* ialah dari buku terbitan 10 tahun terakhir. Total literatur yang dipakai sebanyak 10 buah yaitu sembilan jurnal dan satu buku. Buku yang diambil ialah buku yang dikeluarkan oleh Perhimpunan Dokter Spesialis Penyakit Dalam (PAPDI) edisi keenam. Didapatkan bahwa setiap literatur yang diambil memiliki perbedaan dalam bahasan mengenai siapa saja yang masuk dalam populasi khusus pada hepatitis B, sehingga tidak semua yang masuk dalam populasi khusus menurut Perhimpunan Peneliti Hati Indonesia dibahas pada 10 literatur yang di-*review*.

BAHASAN

Hasil *review* yang dilakukan pada 10 literatur yaitu satu buku dan sembilan jurnal menunjukkan bahwa 10 literatur ini menguraikan penatalaksanaan hepatitis B pada populasi khusus, tetapi hanya pada beberapa populasi saja. Tidak semua populasi khusus dibahas pada setiap literatur tersebut.

Penatalaksanaan hepatitis B koinfeksi VHC

Pada penatalaksanaan hepatitis B menurut 10 literatur yang di-*review*, terdapat satu literatur yang disusun oleh Coffin et al¹² yang merekomendasikan untuk semua pasien VHC harus melakukan pemeriksaan HBsAg sebelum terapi DAA untuk infeksi VHC dimulai. Strategi pengobatan untuk VHB menurut Yim et al¹³ yaitu pasien hepatitis B kronik dengan koinfeksi VHC dapat menjalani satu pengobatan sesuai dengan strategi pengobatan masing-masing. Pernyataan dari Yim et al¹³ didukung oleh literatur lain yang disusun oleh Tong et al¹⁴ yaitu strategi pengobatan pada pasien hepatitis B koinfeksi dengan VHC harus diarahkan pada virus yang

bereplikasi dominan dan mereka menambahkan bahwa harus memulai pengobatan VHB sebelum memulai terapi DAA untuk VHC demi mencegah reaktivasi VHB. Abaalkhail et al¹⁵ juga memberikan rekomendasi pada pasien yang memenuhi kriteria pengobatan untuk infeksi VHB harus diobati bersamaan atau sebelum inisiasi DAA. Berbeda dengan rekomendasi yang diberikan oleh Coffin et al¹² untuk pasien koinfeksi VHB-VHC yaitu terapi antivirus VHB harus segera dimulai untuk pasien dengan peningkatan ALT dan DNA VHB (>1 log IU/mL) selama dan setelah menyelesaikan terapi DAA.

Terdapat empat literatur yang disusun oleh Vlachogiannakos dan Papatheodoridis,¹⁰ Elbadrawy et al,¹⁶ Wang et al,¹⁷ serta Kulkarni dan Duvvuru¹⁸ yang merekomendasikan untuk memberikan nukleosida analog sebagai pengobatan untuk infeksi VHB. Nukleosida analog diberikan bukan hanya pada pasien dengan indikasi pengobatan infeksi VHB, namun diberikan pada semua pasien dengan HBsAg positif. Pemberian nukleosida analog diberikan selama terapi DAA dan sampai 12 minggu setelah berakhirnya terapi DAA. Pada saat terapi menggunakan DAA untuk VHC, terdapat tiga literatur yaitu oleh Coffin et al,¹² Yim et al,¹³ dan Abaalkhail et al¹⁵ yang merekomendasikan untuk melakukan pemeriksaan atau pemantauan yang cermat pada DNA VHB. Coffin et al¹² dan Abaalkhail et al¹⁵ juga menambahkan untuk melakukan pemantauan setiap tiga bulan untuk DNA VHB dan pemeriksaan ALT bulanan. Coffin et al¹² menambahkan pemantauan dilakukan hingga 24 minggu setelah pengobatan.

Terdapat lima literatur yaitu oleh Vlachogiannakos dan Papatheodoridis,¹⁰ Coffin et al,¹² Elbadrawy et al,¹⁶ Wang et al,¹⁷ Zhu et al¹⁹ yang mengatakan bahwa pada pasien dengan HBsAg negatif dan anti-HBc positif dengan adanya peningkatan ALT harus dilakukan pemantauan dan diuji untuk reaktivasi VHB. Coffin et al¹² menambahkan pemantauan ALT pada pasien dengan HBsAg negatif dan anti-HBc positif dengan atau tanpa anti-HBs saat menggunakan terapi DAA untuk VHC dilakukan hingga 24 minggu setelah pengobatan. Menurut Zhu et al,¹⁹ rekomendasi pemantauan yang dilakukan ialah pemantauan kadar serum HBsAg dan DNA VHB yang dilakukan setiap bulan. Wang et al¹⁷ menyatakan bahwa jika terjadi seroreversi HBsAg, maka terapi nukleosida analog dianjurkan untuk diberikan.

Berbeda dengan literatur lain, Setiati et al¹ dalam Buku Ajar Ilmu Penyakit Dalam merekomendasikan untuk pasien hepatitis B koinfeksi dengan VHC hanya perlu diberikan interferon untuk VHC saja sudah mencukupi untuk terapi VHB dan tidak memerlukan nukleosida analog. Interferon yang diberikan ialah interferon alfa yang konvensional atau Peg-interferon (interferon yang telah diikat dengan poly-ethylen glycol (PEG)). Interferon alfa yang konvensional diberikan 3 kali seminggu atau 2 hari sekali dengan dosis 3 juta unit subkutan pada setiap pemberian. Peg-interferon diberikan setiap minggu dengan dosis 1,5 ug/kg BB/ kali (untuk Peg-interferon 12 KD) atau 180 ug (untuk Peg-interferon 40 KD).

Terapi menggunakan Peg-IFN ini didukung oleh Mavilia dan Wu,²⁰ yaitu pemberian terapi menggunakan Peg-IFN memiliki beberapa aktivitas antivirus terhadap VHB dan VHC. Peg-IFN 35% efektif pada VHB dan 50-60% efektif pada VHC jika dikombinasikan dengan ribavirin.

Strategi pengobatan pada virus yang dominan dan pemilihan nukleosida analog sebagai terapi dan juga profilaksis untuk VHB selama pemberian DAA untuk infeksi VHC sesuai dengan rekomendasi yang tercantum dalam Keputusan Menteri Kesehatan Republik Indonesia Nomor Hk.01.07/Menkes/322/2019 tentang Pedoman Nasional Pelayanan Kedokteran Tata Laksana Hepatitis B.²¹

Penatalaksanaan hepatitis B koinfeksi VHD

Menurut lima literatur yaitu oleh Vlachogiannakos dan Papatheodoridis,¹⁰ Tong et al,¹⁴ Coffin et al,¹² Yim et al,¹³ dan Elbadrawy et al¹⁶ pasien koinfeksi VHB dan VHD diberikan pengobatan interferon untuk infeksi VHB. Interferon yang diberikan adalah Peg-IFN dan diberikan selama 12 – 18 bulan. Coffin et al¹² juga menambahkan bahwa interferon diberikan 180 µg sekali seminggu. Selama terapi menggunakan Peg-IFN, VHB harus dipantau. Elbadrawy et al¹⁶ juga menambahkan bahwa pada pasien dengan peningkatan ALT, penting dilakukan pengukuran

DNA VHB dan RNA VHD untuk menentukan kebutuhan terapi. Terapi terdapat tiga pilihan yaitu pemberian dengan nukleosida analog saja, Peg-IFN saja, atau kombinasi keduanya. Pemberian nukleosida analog juga didukung oleh tiga literatur yaitu oleh Yim et al,¹³ Coffin et al,¹² serta Vlachogiannakos dan Papatheodoridis¹⁰. Yim et al¹³ dan Coffin et al¹² menyatakan bahwa nukleosida analog dapat dipertimbangkan diberikan untuk memblokir sisa replikasi virus, terutama pada pasien sirosis dan risiko perkembangan penyakit yang lebih agresif. Berbeda dengan tanggapan sebelumnya, menurut Vlachogiannakos dan Papatheodoridis,¹⁰ terapi menggunakan nukleosida analog diberikan saat replikasi DNA VHB yang sedang berlangsung dan DNA VHB serum >2000 IU/mL. Pemilihan nukleosida analog menurut Elbadrawy et al¹⁶ yaitu dapat dipilih entecavir, TDF, TAF, jika tingkat DNA VHB meningkat. Hal ini tidak didukung oleh pernyataan oleh Setiati¹ pada Buku Ajar Ilmu Penyakit Dalam yang menyatakan bahwa pada sebagian pasien antivirus sintetik tidak bermanfaat untuk virus hepatitis B, ini terjadi karena pada sebagian pasien yang terinfeksi VHD yang mempunyai virus hepatitis B secara spontan mengalami represi.

Pemberian terapi menggunakan Peg-IFN adalah sesuai dengan pedoman penatalaksanaan hepatitis B yang dikeluarkan melalui Keputusan Menteri kesehatan Republik Indonesia. Peg-IFN sendiri melalui beberapa penelitian menunjukkan hasil yang cukup baik untuk infeksi VHD. Namun, untuk infeksi VHB penggunaan IFN konvensional untuk infeksi VHD masih menyisakan risiko relaps yang tinggi dan efikasinya bergantung pada dosis dan lama diberikannya.²¹

Penatalaksanaan hepatitis B koinfeksi HIV

Penatalaksanaan hepatitis B koinfeksi dengan HIV menurut tujuh literatur yaitu literatur yang disusun oleh Vlachogiannakos dan Papatheodoridis,¹⁰ Coffin et al,¹² Elbadrawy et al,¹⁶ Abaalkhail,¹⁵ Wang et al,¹⁷ Kulkarni dan Duvvuru,¹⁸ serta Zhu et al¹⁹ yaitu semua pasien harus memulai terapi antiretroviral (ART) untuk HIV berapapun jumlah CD4-nya. Menurut Tong et al,¹⁴ pengobatan VHB pada pasien koinfeksi VHB-HIV harus mempertimbangkan kedua jenis virus tersebut. Inisiasi pemberian pengobatan pada infeksi VHB yaitu berdasarkan adanya fibrosis bermakna atau memenuhi kriteria pengobatan VHB. Menurut Setiati et al,¹ pada pasien yang memiliki kadar CD4⁺ rendah dan juga memiliki penyakit hati yang aktif direkomendasikan untuk mengobati VHB duluan untuk menghindari terjadinya *immune reconstitution inflammatory syndrome*.

Immune Reconstitution Inflammatory Syndrome (IRIS) sendiri merupakan keadaan respon hiperinflamasi yang biasanya terjadi pada enam bulan pertama pengobatan pasien HIV/AIDS. Keadaan IRIS merupakan potensi komplikasi dari penggunaan terapi antiretroviral (ART) yang sangat aktif.²²

Pemilihan obat untuk koinfeksi VHB-HIV sendiri menurut empat literatur, yaitu literatur yang disusun oleh Vlachogiannakos dan Papatheodoridis,¹⁰ Yim et al,¹³ Abaalkhail et al,¹⁵ Kulkarni dan Duvvuru¹⁸ yang menyatakan bahwa ART yang diberikan harus mengandung tenofovir. Menurut Kulkarni dan Duvvuru,¹⁸ direkomendasikan pada semua pasien HBsAg harus di-skrining untuk infeksi HIV sebelum pemberian terapi berbasis tenofovir untuk mencegah resistensi dan pasien yang terinfeksi HIV harus diskriming untuk HBsAg sebelum memulai ART. Pada pasien dengan HBsAg negatif, dianjurkan untuk melakukan vaksinasi individu untuk mencapai anti-HBs 10 mIU/mL. Berbeda dengan lima literatur yang disusun oleh Coffin et al,¹² Yim et al,¹³ Elbadrawy et al,¹⁶ Wang et al,¹⁷ Zhu et al¹⁹ yang merekomendasikan landasan terapi pada pasien koinfeksi VHB-HIV ialah *nucleoside/nucleotide reverse transcriptase inhibitor* (NRTI) oral dengan efek antivirus ganda untuk VHB dan HIV. Obat yang termasuk NRTI yang memiliki efek antivirus ganda VHB dan HIV antara lain yaitu tenofovir disoproxil fumarate atau tenofovir alafenamide (TAF), dengan emtricitabine (FTC) atau lamivudin. Menurut Wang et al,¹⁷ dapat dipilih TDF/TAF + LAM/emtricitabine (FTC) (TDF + FTC dan TAF + FTC tersedia sebagai campuran). Sedikit berbeda dengan pernyataan Kulkarni dan Duvvuru¹⁸ yang memberikan rekomendasi untuk memberikan Lamivudine + emtricitabine dan tenofovir (TDF atau TAF) dan

juga menyatakan bahwa TDF + lamivudine + efavirenz atau kombinasi nevirapine memiliki keterkaitan dengan tingkat kematian yang lebih rendah pada pasien koinfeksi VHB-HIV. Hal ini berbeda dengan rekomendasi oleh Setiati et al¹ dan Tong et al¹⁴ yang membagi pemilihan obat berdasarkan status CD4 pasien koinfeksi VHB-HIV. Mereka menyatakan bahwa pasien yang tidak masuk dalam indikasi terapi HIV pada pasien koinfeksi VHB-HIV atau pasien hepatitis B koinfeksi dengan HIV yang memiliki CD4⁺ >500 sel/ μ l diberikan terapi IFN (interferon pegilasi α -2a/2b) dan obat golongan *polymerase inhibitor* (adefovir/telbivudin) selama 48 hari serta disarankan untuk menghindari obat golongan *polymerase inhibitor* yang memiliki efek antivirus terhadap HIV (emtricitabin, lamivudine, tenofovir, dan entecavir). Tong et al,¹⁴ menganjurkan untuk menerima monoterapi interferon pegilasi atau adefovir dalam kombinasi dengan telbivudine. Berbeda dengan pasien yang membutuhkan terapi VHB dan HIV/pada pasien dengan CD4 rendah yang membutuhkan ART, menurut Setiati et al¹ pada pasien ini dapat diberikan lamivudine atau tenofovir kombinasi dengan ARV. Menurut Tong et al,¹⁴ pada pasien yang membutuhkan terapi VHB dan HIV/pada pasien dengan CD4 rendah yang membutuhkan ART harus memulai terapi TDF dan emtricitabine atau rejimen berbasis TDF lainnya. Pemilihan pemberian pengobatan untuk hepatitis B yang hanya mengandung satu nukleosida analog tidak dianjurkan.¹⁷

Wang et al¹⁷ menyatakan bahwa dalam proses pengobatan perlu pemantauan terkait yaitu pemantauan pada DNA VHB, indikator biokimia hati, dan pencitraan hati.

Rekomendasi mengenai semua orang dengan koinfeksi HIV dan hepatitis B harus menggunakan terapi antiretroviral kombinasi yang mengandung TDF atau TAF ditambah lamivudine atau emtricitabine serta ART harus dimulai sesegera mungkin, terlepas dari jumlah CD4 dan tingkat DNA VHB adalah sesuai dengan pengkajian yang dilakukan oleh Fasano et al.²³ Mereka juga memberikan data melalui penelitian kohort HIV/VHB besar yang dilakukan di Zambia. Pada 29/284 (10,2%) pasien koinfeksi HIV/HBV mencapai kehilangan HBsAg (penyembuhan fungsional) dalam waktu 2 tahun menggunakan ART berbasis tenofovir.²³

Penatalaksanaan hepatitis B pada wanita hamil

Menurut dua literatur yang disusun oleh Abaalkhail et al¹⁵ serta Kulkarni dan Duvvuru¹⁸ pada trimester pertama semua wanita hamil perlu diskriming untuk VHB. Pada trimester kedua menurut Kulkarni dan Duvvuru¹⁸ pengujian kadar HBeAg, HBeAb, dan DNA merupakan tindakan yang bijaksana.

Pemilihan obat untuk pasien hepatitis B pada wanita hamil diperoleh pada tujuh literatur yang disusun oleh Vlachogiannakos dan Papatheodoridis,¹⁰ Tong et al,¹⁴ Coffin et al,¹² Yim et al,¹³ Elbadrawy et al,¹⁶ Kulkarni dan Duvvuru,¹⁸ serta Zhu et al.¹⁹ Pengobatan awal dimulai pada trimester kedua atau ketiga kehamilan yaitu sekitar 24-32 minggu kehamilan terutama untuk DNA VHB yang lebih dari 200.000 IU/ mL untuk mengurangi risiko penularan vertikal dengan obat yang dipilih adalah TDF dan untuk penghentian obat rata-rata literatur menganjurkan untuk berhenti pada minggu ke-12 setelah melahirkan. Tong et al¹⁴ menambahkan bahwa telbivudin dapat menjadi lini kedua, sedangkan pemilihan lamivudine harus dibatasi pada akhir semester kedua atau pengobatan trimester ketiga untuk pasien dengan DNA VHB antara 6 dan 9 log 10 karena potensi resistensi dan memiliki potensi yang rendah.

Menurut Yim et al,¹³ Abaalkhail et al,¹⁵ Wang,¹⁷ serta Kulkarni dan Duvvuru,¹⁸ jika seorang wanita dengan hepatitis B dan sudah menjalani pengobatan dengan antivirus sebelumnya maka pengobatan harus dilanjutkan, tetapi apabila pasien memakai nukleosida analog lain selain tenofovir DF, disarankan untuk mengganti obat ke tenofovir DF. Abaalkhail et al¹⁵ menambahkan dapat memberikan TDF atau TAF, tetapi menurut Kulkarni dan Duvvuru¹⁸ belum ada data pendukung dalam penggunaan TAF. Terdapat tiga literatur yang disusun oleh Vlachogiannakos dan Papatheodoridis,¹⁰ Yim et al,¹³ Elbadrawy,¹⁶ yang menyatakan bahwa Peg-IFN alfa dikontraindikasi selama kehamilan tetapi menjadi pilihan lini pertama pada wanita usia subur dengan fibrosis lanjut yang merencanakan kehamilan.

Pemberian TDF pada wanita hamil didukung oleh pengkajian yang dilakukan oleh Bartholomew dan Lee²⁴ yang menyatakan bahwa secara retrospektif, TDF (300 mg per oral sekali sehari, median mulai pada usia kehamilan 31 minggu) telah terbukti mengurangi tingkat DNA VHB dengan aman pada wanita hamil yang terinfeksi mono dan sangat viremia ($\geq 6 \log_{10}$ kopi/mL). Dalam uji coba terkontrol secara acak tahun 2016 terhadap 200 wanita hamil yang terinfeksi secara kronis (DNA VHB 20.000 IU/mL dan HBeAg positif), pengobatan TDF (300 mg per oral sekali sehari dari 30 hingga 32 minggu hingga 4 minggu pasca persalinan) tidak hanya mengurangi *viral load* VHB, tetapi menurunkan transmisi kepada bayi.²⁴

Penatalaksanaan hepatitis B pada petugas kesehatan

Menurut dua literatur yang disusun oleh Vlachogiannakos dan Papatheodoridis¹⁰ serta Kulkarni dan Duvvuru,¹⁸ petugas kesehatan, termasuk ahli bedah, ginekolog dan dokter gigi, dengan HBsAg positif dengan DNA VHB > 200 IU/mL perlu untuk diberikan perawatan dan diobati dengan nukleosida analog untuk mendapatkan kadar DNA VHB yang tidak terdeteksi atau setidaknya < 200 IU/mL.

Coffin et al¹² menyatakan bahwa semua petugas kesehatan yang melakukan prosedur rawan paparan wajib untuk mengetahui status VHB mereka. Semua petugas kesehatan yang rentan, termasuk pelajar, harus diimunisasi untuk VHB. Mereka juga mengatakan petugas kesehatan yang terinfeksi dengan VHB yang melakukan prosedur rawan paparan perlu dipertimbangkan untuk diberikan pengobatan untuk setiap viral load. Mereka juga merekomendasikan untuk petugas kesehatan yang terinfeksi dengan VHB yang melakukan prosedur rawan paparan harus memiliki DNA VHB yang dipantau setiap 3-6 bulan terlepas dari apakah mereka menggunakan antivirus atau tidak.

Terdapat dua literatur yaitu literatur yang disusun oleh Coffin et al¹² serta Kulkarni dan Duvvuru¹⁸ yang mengemukakan bahwa petugas kesehatan dengan DNA > 1000 IU/mL direkomendasikan untuk dilarang melakukan prosedur rawan paparan.

Perizinan dengan beberapa syarat untuk petugas kesehatan yang telah terinfeksi VHB untuk melakukan prosedur rawan paparan adalah sesuai dengan pedoman yang dikeluarkan melalui Keputusan Menteri kesehatan Republik Indonesia, yaitu Petugas kesehatan yang terinfeksi VHB dapat tetap mengerjakan prosedur berisiko apabila memiliki kadar DNA VHB rendah (< 1000 IU/mL) atau tidak terdeteksi, dibuktikan dengan pemeriksaan tiap 6 bulan.²¹

Penatalaksanaan hepatitis B pada pasien dengan terapi immunosupresi

Pemeriksaan skrining yang perlu dilakukan pada pasien dengan terapi immunosupresi terdapat pada dua literatur yaitu oleh Vlachogiannakos dan Papatheodoridis¹⁰ serta Coffin et al¹² yang menyatakan bahwa semua pasien yang akan memulai terapi immunosupresi harus dilakukan skrining untuk HBsAg, anti-HBs, dan anti-HBc. Hal ini sedikit berbeda dengan yang direkomendasikan oleh Yim et al,¹³ Elbadrawy,¹⁶ dan Wang et al¹⁷ yang merekomendasikan untuk semua pasien yang akan memulai terapi immunosupresi hanya perlu melakukan skrining pada HBsAg, dan anti-HBc. Juga berbeda sedikit dengan yang dikemukakan oleh Zhu et al¹⁹ yaitu semua pasien yang akan memulai terapi immunosupresi perlu melakukan skrining HBsAg.

Menurut Vlachogiannakos dan Papatheodoridis,¹⁰ pada pasien dengan VHB seronegatif harus divaksinasi, pada pasien dengan HBsAg positif harus dilakukan evaluasi untuk menentukan fase infeksi VHB. Yim et al¹³ menyatakan bahwa pada pasien yang saat skrining positif HBsAg atau anti-HBc positif perlu dilakukan pemeriksaan DNA VHB, dan jika terdeteksi DNA VHB maka profilaksis harus dimulai sebelum atau pada awal immunosupresi/kemoterapi. Hal ini sejalan dengan yang dikemukakan oleh Wang et al¹⁷ dan Zhu et al¹⁹ yaitu pasien dengan HBsAg positif harus menerima profilaksis yaitu terapi antiviral diberikan 1 minggu sebelum atau ketika mereka mulai menerima terapi immunosupresif atau kemoterapi.

Terdapat satu literatur yang disusun oleh Tong et al¹⁴ yang menyatakan untuk pasien yang memerlukan terapi kortikosteroid jangka panjang atau dalam kombinasi dengan obat

imunosupresif atau anti-neoplastik lainnya, harus menerima obat VHB antivirus oral secara bersamaan.

Pemilihan obat untuk pengobatan atau untuk profilaksis yaitu terdapat pada enam literatur yang disusun oleh Vlachogiannakos dan Papatheodoridis,¹⁰ Coffin et al,¹² Elbadrawy et al,¹⁶ Abaalkhail et al,¹⁵ Wang et al,¹⁷ serta Kulkarni dan Duvvuru¹⁸ yang mengemukakan bahwa pasien dengan HBsAg positif direkomendasikan untuk diberikan nukleosida analog kuat seperti entecavir, dan TDF atau tenofovir alafenamide untuk pengobatan atau profilaksis. Pemberian lamivudin sendiri menurut Tong et al¹⁴ dan Coffin et al¹² dapat mencegah reaktivasi VHB selama kemoterapi dan merupakan alternatif terutama untuk kasus HBsAg negatif dan anti-HBc positif. Menurut Yim et al¹³ pemilihan antivirus harus didasarkan pada pertimbangan komprehensif kadar DNA VHB serum, intensitas dan durasi imunosupresi atau kemoterapi, dan biaya.

Pemberian profilaksis menurut Vlachogiannakos dan Papatheodoridis¹⁰ serta Coffin et al¹² ialah setelah pengobatan imunosupresi pemberian nukleosida analog ini direkomendasikan untuk tetap dilanjutkan setidaknya 12 bulan atau 18 bulan dengan rejimen berbasis rituximab. Berbeda dengan literatur sebelumnya oleh Yim et al¹³ dan Elbadrawy et al¹⁶ yang mengatakan bahwa terapi antivirus profilaksis diberikan setidaknya 6 bulan setelah penghentian imunosupresi atau kemoterapi dan setidaknya 12 bulan setelah penghentian terapi jika rituximab disertakan. Elbadrawy et al¹⁶ juga menambahkan bahwa terapi profilaksis hanya dihentikan apabila penyakit yang mendasarinya dalam remisi. Pada pasien yang menerima transplantasi sel induk hematopoietik, walaupun terjadi remisi tetap diberikan.

Vlachogiannakos dan Papatheodoridis,¹⁰ Coffin et al,¹² Yim et al,¹³ serta Abaalkhail¹⁵ menyatakan bahwa pada pasien dengan HBsAg negatif dan anti-HBc positif perlu diberikan profilaksis ketika mereka perlu menerima terapi dengan rituximab atau yang menjalani transplantasi sel induk. Kelompok ini membutuhkan pemantauan untuk serum HBsAg selama imunosupresi/kemoterapi dan terapi diberikan ketika terjadi reaktivasi VHB. Coffin et al¹² juga menyatakan bahwa pada pasien HBsAg negatif dan anti-HBc positif pemantauan dilakukan jika memiliki titer anti-HBs yang tinggi yaitu >100-1000 IU/L. Vlachogiannakos dan Papatheodoridis¹⁰ juga mengemukakan bahwa pengobatan sendiri didasari pada pemantauan pada HBsAg dan/atau DNA VHB yang dilakukan setiap 1-3 bulan selama dan setelah imunosupresi, serta memulai pengobatan apabila terdeteksi DNA VHB atau terjadi seroreversi HBsAg.

Menurut Vlachogiannakos dan Papatheodoridis,¹⁰ pemantauan dilakukan selama pengobatan profilaksis yaitu setiap 3-6 bulan dan setidaknya 12 bulan setelah penghentian nukleosida analog. Pemantauan 12 bulan setelah penghentian nukleosida analog dilakukan karena sebagian besar reaktivasi VHB berkembang setelah nukleosida analog dihentikan.

Penatalaksanaan hepatitis B pada pasien transplantasi hati

Menurut Wang,¹⁷ tes kuantifikasi DNA VHB negatif sebelum transplantasi menunjukkan risiko infeksi ulang yang rendah, sedangkan pada pasien dengan tes DNA VHB positif sebelum transplantasi menunjukkan risiko infeksi berulang yang tinggi.

Pada tiga literatur yang disusun oleh Vlachogiannakos dan Papatheodoridis,¹⁰ Elbadrawy et al,¹⁶ dan Wang et al¹⁷ dikemukakan bahwa terapi sebelum transplantasi hati pada pasien kandidat transplantasi hati dengan HBsAg positif yaitu diberikan terapi dengan nukleosida analog untuk membuat DNA VHB tidak terdeteksi. Wang et al¹⁷ juga menambahkan bahwa nukleosida analog yang digunakan ialah nukleosida analog dengan potensi tinggi dan resistensi minimal yaitu ETV, TDF, atau TAF.

Terdapat tujuh literatur yang disusun oleh Setiati et al,¹ Vlachogiannakos dan Papatheodoridis,¹⁰ Coffin et al,¹² Yim et al,¹³ Elbadrawy et al,¹⁶ Wang et al,¹⁷ dan Zhu et al¹⁹ yang menyatakan bahwa terapi nukleosida analog diberikan juga setelah transplantasi dan dikombinasi dengan immunoglobulin VHB (HBIG) untuk mencegah infeksi cangkok. Menurut Setiati et al¹ serta Vlachogiannakos dan Papatheodoridis,¹⁰ nukleosida analog yang digunakan ialah lami-

vudine. Vlachogiannakos dan Papatheodoridis¹⁰ menambahkan bahwa lamivudine diberikan sebagai profilaksis seumur hidup pada penerima transplantasi organ hati dengan HBsAg negatif dari donor anti-HBc positif. Hal ini berbeda dengan rekomendasi oleh Coffin et al¹² dan Yim et al¹³ yaitu nukleosida analog yang digunakan ialah entecavir atau tenofovir DF. Wang et al¹⁷ juga menyatakan bahwa setelah operasi, HBIG dosis rendah harus digunakan dalam kombinasi dengan nukleosida analog selama 0,5-1 tahun, diikuti dengan penggunaan nukleosida analog saja.

Menurut Vlachogiannakos dan Papatheodoridis,¹⁰ Coffin et al,¹² serta Elbadrawy et al,¹⁶ pada pasien tertentu dengan risiko rendah VHB berulang dapat dipertimbangkan untuk diberikan HBIG jangka pendek atau profilaksis dengan nukleosida analog saja. Kombinasi seumur hidup nukleosida analog dan HBIG harus diberikan pada pasien yang DNA VHB positif pada transplantasi hati. Coffin et al¹² menambahkan bahwa pada pasien dengan risiko kekambuhan yang rendah, HBIG dapat dihentikan 6-12 bulan setelah transplantasi. Yim et al¹³ juga menambahkan jika penerima HBsAg negatif dan donor anti-HBc positif, maka pemberian nukleosida analog dianjurkan setelah transplantasi hati. Namun, jika nukleosida analog tidak dapat diberikan, monoterapi HBIG dapat dipertimbangkan. Menurut Wang et al¹⁷ pada pasien dengan tes kuantifikasi DNA VHB negatif diberikan nukleosida analog sedini mungkin sebelum operasi dengan potensi tinggi dengan resistensi minimal untuk mencegah reaktivasi VHB dan tidak perlu menggunakan HBIG setelah operasi.

Penatalaksanaan hepatitis B pada pasien dialisis

Menurut literatur yang disusun oleh Kulkarni dan Duvvuru,¹⁸ pengobatan dimulai pada individu dengan DNA VHB >2000 IU/mL terlepas dari kadar ALT, dan direkomendasikan terutama jika fibrosis >f1. Mereka juga merekomendasikan vaksinasi untuk pasien gagal ginjal kronik dan hemodialisis.

Terdapat dua literatur yang disusun oleh Coffin et al¹² dan Wang et al¹⁷ yang menyatakan bahwa fungsi ginjal harus dipantau selama pasien menjalani terapi nukleosida analog. Coffin et al¹² menambahkan bahwa fungsi ginjal dipantau setiap 6-12 bulan.

Pemilihan obat terdapat pada empat literatur yang disusun oleh Yim et al,¹³ Elbadrawy et al,¹⁶ Wang et al,¹⁷ serta Kulkarni dan Duvvuru (2021).¹⁸ Kesemuanya merekomendasikan nukleosida analog seperti entecavir, tenofovir AF. Yim et al¹³ juga menambahkan bahwa besifovir juga dapat digunakan dan lebih disukai pada pasien hepatitis B kronis yang berisiko mengalami disfungsi ginjal dari pada tenofovir DF. Elbadrawy et al¹⁶ dan Wang et al¹⁷ juga menambahkan bahwa pada pasien dengan gagal ginjal kronik ETV dianggap sebagai pilihan pertama terlepas dari viremia, telbivudin adalah pilihan terbaik ketika klirens kreatinin pasien rendah dan tingkat viremia rendah, dan TDF merupakan pilihan terbaik selama resistensi lamivudin. Menurut Yim et al¹³ tenofovir AF tidak direkomendasikan untuk pasien hepatitis B kronik dengan klirens kreatinin <15 mL/menit. Besifovir tidak direkomendasikan untuk pasien dengan klirens kreatinin <20 mL/menit. Tenofovir DF tidak direkomendasikan untuk pasien dengan klirens kreatinin <10 mL/menit tanpa terapi pengganti ginjal. Menurut Wang et al¹⁷ ketika menggunakan TAF pada pasien tanpa koinfeksi HIV maka penyesuaian dosis tidak diperlukan ketika eLFG \geq 15 mL/menit, namun jika menggunakan nukleosida analog dosis perlu disesuaikan bila eLFG < 50 mL/menit. Kulkarni dan Duvvuru¹⁸ merekomendasikan TDF karena memiliki risiko resistensi rendah dan efikasi yang tinggi pada pasien gagal ginjal kronik. Lamivudin, telbivudin, dan adefovir kurang efektif, nefrotoksik, dan berhubungan dengan risiko resistensi. Pemberian interferon α kurang dapat ditoleransi. IFN- α dapat digunakan pada pasien muda tanpa sirosis, psikosis, atau penyakit autoimun dan eLFG >30 mL/menit/1,73m².

Dalam penggunaan TDF harus tetap waspada mengenai perburukan fungsi ginjal. Menurut Elbadrawy et al¹⁶ jika menggunakan TDF harus dilakukan pemantauan secara ketat, terutama bila klirens kreatinin dibawah 50 mL/menit. Coffin et al¹² dan Wang et al¹⁷ juga merekomendasikan pada pasien yang terjadi perburukan fungsi ginjal (penurunan laju filtrasi glomerulus) saat menjalani terapi menggunakan TDF, direkomendasikan untuk beralih ke ETV atau TAF.

Menurut Wang et al,¹⁷ jika yang digunakan ialah ADV atau TDF diharuskan untuk melakukan pemantauan kreatinin serum dan fosfor darah terlepas dari ada tidaknya faktor risiko tinggi untuk cedera ginjal.

Penatalaksanaan hepatitis B pada pasien transplantasi ginjal

Menurut literatur yang disusun oleh Elbadrawy et al,¹⁶ direkomendasikan untuk semua pasien penerima transplantasi organ ekstrahepatik harus dilakukan evaluasi untuk infeksi VHB dan kekebalan dengan melakukan pemeriksaan HBsAg, anti-HBc, dan anti-HBs. Semua pasien penerima transplantasi organ dengan HBsAg positif harus menerima terapi antivirus seumur hidup untuk mencegah atau mengobati reaktivasi VHB setelah transplantasi.

Pemilihan obat yang digunakan menurut Elbadrawy et al¹⁶ dan Wang et al¹⁷ ialah entecavir atau TAF. Elbadrawy et al¹⁶ menambahkan juga TDF karena tingkat resistensi yang rendah dengan penggunaan jangka panjang.

Menurut Elbadrawy et al,¹⁶ pada pasien penerima non hati dengan HBsAg negatif dan anti-HBc positif harus dipantau untuk reaktivasi. Pemantauan dilakukan dengan melakukan pemeriksaan ALT dan DNA VHB setiap 3 bulan untuk tahun pertama pasca transplantasi.

Penatalaksanaan hepatitis B akut

Menurut Setiati et al¹ dan Coffin et al¹² penatalaksanaan hepatitis B akut yaitu pemberian terapi suportif dan simptomatik pada pasien yang tidak membutuhkan terapi antiviral. Lebih dari 90%-95% orang dewasa imunokompeten dengan hepatitis B akut tidak memerlukan pengobatan khusus karena mereka akan pulih sepenuhnya secara spontan.

Vlachogiannakos dan Papatheodoridis,¹⁰ Coffin et al,¹² Yim et al,¹³ serta Elbadrawy et al¹⁶ merekomendasikan terapi antivirus dini dengan nukleosida analog yang sangat kuat dapat mencegah perkembangan gagal hati akut dan transplantasi atau kematian. Terapi diberikan hanya pada pasien dengan hepatitis B akut yang parah yang ditandai dengan adanya koagulopati atau perjalanan yang berkepanjangan yaitu adanya gejala persisten atau ikterus > 4 minggu atau pada tanda-tanda gagal hati akut yang harus diberikan nukleosida analog dan dipertimbangkan untuk transplantasi hati.

SIMPULAN

Penatalaksanaan hepatitis B pada populasi khusus memiliki beragam penatalaksanaan yang dibuat menyesuaikan dengan kondisi dari masing-masing populasi, mulai dari strategi pengobatan yang diberikan, pemilihan obat, durasi pemberian, serta pemantauan yang perlu dilakukan dalam terapi. Hal ini bertujuan untuk mengurangi perburukan kondisi akibat komplikasi jangka panjang serius yang dapat timbul akibat penanganan penyakit hepatitis B yang kurang baik.

Konflik Kepentingan

Penulis menyatakan tidak terdapat konflik kepentingan dalam studi ini.

DAFTAR PUSTAKA

1. Setiati S, Alwi I, Sudoyo AW, K MS, Setiyohadi B, Syam AF. Buku Ajar Ilmu Penyakit Dalam Jilid I (6th ed). Jakarta: Interna Publishing; 2014. p. 1947–72.
2. Muljono DH. Epidemiology of hepatitis B and C in Republic of Indonesia. *Euroasian J Hepato-Gastroenterology* [Internet]. 2017;7(1):55–9. Available from: <https://www.ejohg.com/doi/10.5005/jp-journals-10018-1212>
3. Huang SC, Yang HC, Kao JH. Hepatitis B reactivation: diagnosis and management. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol* [Internet]. 2020;14(7):565–78. Available from: <https://doi.org/10.1080/17474124.2020.1774364>
4. Infodatin Kemenkes. Situasi Penyakit Hepatitis B di Indonesia Tahun 2017. *J Chem Inf Model*.

- 2017;53(9):1689–99.
5. Kurniawan J. Perkembangan terapi hepatitis B kronis di Indonesia. *J Penyakit Dalam Indones*. 2021; 8(3):110.
 6. Yuen MF, Chen DS, Dusheiko GM, Janssen HLA, Lau DTY, Locarnini SA, et al. Hepatitis B virus infection. *Nat Rev Dis Prim* [Internet]. 2018;4:1–21. Available from: <http://dx.doi.org/10.1038/nrdp.2018.35>
 7. Zhou K, Terrault N. Management of hepatitis B in special populations. *Best Pract Res Clin Gastroenterol*. 2017;31(3):311–20.
 8. Konsensus Nasional penatalaksanaan hepatitis B di Indonesia [Internet]. Perhimpunan Peneliti Hati Indonesia (PPHI); 2017. p. 70-80. Available from: <https://caiherang.com/wp-content/uploads/2019/10/Konsensus-Nasional-Penatalaksanaan-Hepatitis-B-di-Indonesia-2012.pdf>
 9. Nguyen MH, Wong G, Gane E, Kao JH, Dusheiko G. Hepatitis B Virus: advances in prevention, diagnosis, and therapy. *Clin Microbiol Rev*. 2020;33(2):e00046-19. Doi: 10.1128/CMR.00046-19
 10. Vlachogiannakos J, Papatheodoridis G V. Hepatitis B: Who and when to treat? *Liver Int*. 2018;38 (November 2017):71–8.
 11. Lampertico P, Agarwal K, Berg T, Buti M, Janssen HLA, Papatheodoridis G, et al. EASL 2017 Clinical Practice Guidelines on the management of hepatitis B virus infection. *J Hepatol*. 2017;67(2):370–98.
 12. Coffin CS, Fung SK, Alvarez F, Cooper CL, Doucette KE, Fournier C, et al. Management of hepatitis b virus infection: 2018 guidelines from the canadian association for the study of liver disease and association of medical microbiology and infectious disease Canada. *Can Liver J*. 2018;1(4):156–217.
 13. Yim HJ, Kim JH, Park JY, Yoon EL, Park H, Kwon JH, et al. KASL clinical practice guidelines for management of chronic hepatitis B. *Clin Mol Hepatol*. 2019;28(2):276–331.
 14. Tong MJ, Pan CQ, Han SHB, Lu DSK, Raman S, Hu KQ, et al. An expert consensus for the management of chronic hepatitis B in Asian Americans. *Aliment Pharmacol Ther*. 2018;47(8):1181–200.
 15. Abaalkhail F, Al-Hamoudi W, Khathlan A, Alghamdi S, Alghamdi M, Alqahtani S, et al. SASLT practice guidelines for the management of Hepatitis B virus - An update. *Saudi J Gastroenterol*. 2021; 27(3):115–26.
 16. Elbadrawy E, Zaher T, Mousa E, Elshenaway M, Ahmed, Alhawarey, et al. Management of chronic hepatitis B in special populations. *Med J Viral Hepat*. 2020;4(2):63–8.
 17. Wang G, Duan Z. Guidelines for prevention and treatment of chronic hepatitis b. *J Clin Transl Hepatol*. 2021;9(5):769–91.
 18. Kulkarni A V, Duvvuru NR. Management of hepatitis B and C in special population. *World J Gastroenterol*. 2021;27(40):6861–73.
 19. Zhu M, Wang H, Lou T, Xiong P, Zhang J, Li L, et al. Current treatment of chronic hepatitis B: Clinical aspects and future directions. *Front Microbiol*. 2022;13(September):1–10.
 20. Mavilia MG, Wu GY. Hbv-hcv coinfection: viral interactions, management, and viral reactivation. *J Clin Transl Hepatol*. 2018;6(3):296–305.
 21. Menteri Kesehatan Republik Indonesia. Pedoman Nasional Pelayanan Kedokteran Tata Laksana Hepatitis B. Kementerian Kesehatan Republik Indonesia Indonesia; 2019.
 22. Sushma T, Shrestha U. Immune Reconstitution Inflammatory Syndrome [Internet]. StatPearls Publishing. 2022. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK567803/>
 23. Fasano M, Polisenio MC, Fiore JR, Lo Caputo S, D’Arminio Monforte A, Santantonio TA. Management of chronic hepatitis B in HIV-coinfected patients. *Viruses* [Internet]. 2022;14(9):2022. Available from: <https://www.mdpi.com/1999-4915/14/9/2022>
 24. Bartholomew ML, Lee MJ. Management of hepatitis B infection in pregnancy. *Clin Obstet Gynecol*. 2018;61(1):137–45.