

# ART bukan penyebab penyakit hati kriptogenik pada pasien HIV tanpa koinfeksi HCV

Oleh: Liz Highleyman, hivandhepatitis.com, 2 Juni 2009

Karena penyakit dan kematian akibat infeksi oportunistik telah menurun secara bermakna di era terapi antiretroviral (ART), penyakit hati telah menjadi salah satu penyebab utama kesakitan dan kematian pada Odha. Pada banyak kasus, hal itu dihubungkan dengan koinfeksi virus hepatitis B atau virus C (HBV, HCV) yang kronis atau konsumsi alkohol secara berlebihan, tetapi beberapa orang memiliki penyakit hati yang tidak dapat dijelaskan atau “kriptogenik”.

Penyebab masalah hati yang lain yang mungkin pada Odha adalah efek samping hepatotoksik ART. Namun sebuah penelitian baru yang dilakukan oleh para peneliti di Rumah Sakit Chelsea and Westminster, Inggris tidak mengamati hubungan tersebut. Hal itu berdasarkan surat pembaca dalam *Journal of Acquired Immune Deficiency Syndromes* edisi April 2009.

Hingga saat ini penelitian tentang hubungan antara ART dan penyakit hati telah menghasilkan hasil yang beragam. Beberapa penelitian menunjukkan bahwa ART secara keseluruhan, atau penggunaan obat antiretroviral (ARV) tertentu – misalnya nevirapine, ddI, atau d4T – dapat menyebabkan toksisitas hati, khususnya pada orang yang sudah koinfeksi dengan virus hepatitis; tetapi, penelitian lain belum menemukan dampak tersebut.

Dalam penelitian ini, para peneliti meneliti penyakit hati kriptogenik – didefinisikan sebagai peningkatan transaminase (enzim hati) tanpa adanya infeksi HBV atau HCV aktif atau penyebab umum lain terhadap penyakit hati kronis – pada Odha yang cukup lama memakai ART. Peningkatan enzim hati (ALT atau AST) adalah tanda peradangan hati, dan mungkin merupakan peringatan terhadap pengembangan penyakit hati termasuk sirosis.

Para peneliti menentukan 90 orang dari kohort berjumlah 4.500 pasien HIV-positif di Rumah Sakit Chelsea and Westminster yang melakukan biopsi hati antara Januari 2004 dan Juli 2007. Pasien tersebut mengalami peningkatan ALT secara tetap selama lebih dari enam bulan, tetapi sebelum mulai ART tingkat ALT-nya normal..

Para peneliti menilai secara retrospektif rekam medis pasien untuk menentukan riwayat ART dan hasil tes laboratorium serta menyingkirkan penyebab penyakit hati kronis termasuk hepatitis otoimun, penyakit Wilson, kekurangan antitripsin alfa-1 dan sifilis.

Sejumlah 13 pasien dengan penyakit hati kriptogenik dipasangkan dengan pasien HIV-positif yang tidak memiliki penyakit hati sebagai pasangan kontrol berdasarkan jenis kelamin, ras/etnisitas, jangka waktu sejak diagnosis HIV, dan jumlah CD4. Sebagian besar (77%) adalah laki-laki, usia rata-rata adalah 45 tahun (kisaran 39-65 tahun), median jumlah CD4 saat biopsi adalah 187, dan semuanya memiliki viral load HIV tidak terdeteksi (atau dalam satu kasus viral loadnya sangat rendah).

Pasien dalam penelitian kasus semuanya negatif terhadap antigen permukaan HBV, DNA HBV, antibodi HCV, viral load HCV, sifilis, otoantibodi hati, antibodi antinuklear, dan otoantibodi mikrosomal hati-ginjal tipe 1 (LKM-1). Tingkat antitripsin alfa-1, zat tembaga dan zat besi (ferritin) adalah normal. Hanya satu yang memiliki riwayat penggunaan alkohol secara berlebihan, tetapi sudah puasa alkohol selama lebih dari setahun sebelum biopsi hati.

Temuan pada biopsi hati menunjukkan bahwa sembilan pasien (69%) memiliki fibrosis portal, 2 (15%) memiliki kolangiopati, 1 (7,7%) memiliki kolangitis sklerosis, dan 1 (7,7%) memiliki sirosis Ishak stadium 5. Biopsi dari dua pasien dengan fibrosis portal ringan juga memberi kesan hiperplasia nodular regeneratif (NRH).

Semua pasien berpengalaman dengan tiga golongan ARV lini pertama. Jumlah penyakit hati kriptogenik dan masa pajanan terhadap ARV tertentu adalah sebagai berikut:

- NRTI:
  - 10 pasien memakai ddI, 62 bulan;
  - 6 pasien memakai tenofovir, 47,5 bulan;

## ART bukan penyebab penyakit hati kriptogenik pada pasien HIV tanpa koinfeksi HCV

- 8 memakai AZT, 43 bulan;
- 8 memakai 3TC, 29 bulan;
- 6 memakai d4T, 35,5 bulan;
- 4 memakai abacavir, 11 bulan;
- 4 memakai emtricitabine, 3 bulan.
- NNRTI:
  - 6 pasien memakai efavirenz, 59 bulan;
  - 5 memakai nevirapine, 39 bulan.
- P I:
  - 6 memakai ritonavir dengan takaran yang ditingkatkan, 18,5 bulan;
  - 2 memakai nelfinavir, 52 bulan;
  - 3 memakai fosamprenavir, 13 bulan;
  - 5 memakai atazanavir, 14 bulan;
  - 3 memakai lopinavir/ritonavir (Kaletra), 8 bulan;
  - 4 memakai saquinavir, 8,5 bulan;
  - 1 memakai indinavir, 5 bulan.

Dalam kohort itu, 13 di antara 90 biopsi hati, dari populasi yang lebih besar sejumlah 4.500, adalah sesuai dengan diagnosis penyakit hati kriptogenik. Angka itu sebanding dengan tingkat di masyarakat umum yaitu 0,01%, dan 5-30% pada seluruh pasien dengan sirosis.

Tiga pasien (23%) mengembangkan penyumbatan pada pembuluh darah portal, empat (31%) mengembangkan peristiwa dekompensasi hepatic dengan asites (penumpukan cairan di perut), dan dua (15%) mengembangkan hipertensi portal. Satu akhirnya meninggal akibat perdarahan pada pembuluh darah esofageal.

Semua kecuali satu di antara 13 pasien dengan penyakit hati kriptogenik memiliki viral load HIV tidak terdeteksi, mengarahkan penulis untuk menyimpulkan bahwa “HIV saja kemungkinan bukan penyebab disfungsi hepatic.”

Analisis terkontrol kasus mengungkapkan hubungan yang tidak bermakna antara ART dan pengembangan penyakit hati kriptogenik. Secara khusus, tidak ada hubungan dengan ddI, walaupun ddI adalah yang paling sering dan paling lama dipakai. Hal itu bertentangan dengan penelitian terkontrol kasus sebelumnya dengan satu-satunya prediktor independen terhadap penyakit hati kriptogenik adalah pajanan jangka panjang terhadap ddI, dan sebuah penelitian lain yang menunjukkan tingkat enzim yang membaik setelah menghentikan ddI. Beberapa ahli berpendapat bahwa toksisitas hati yang dikaitkan dengan ddI adalah akibat kerusakan mitokondria.

Dua pasien dalam penelitian ini telah membuktikan NRH, yang dicirikan oleh nodul regeneratif berukuran kecil yang menyebar di hati tanpa fibrosis yang bermakna. Kedua pasien sudah terpajan pada ddI (selama 59 bulan dan 102 bulan) dan juga berpengalaman dengan nevirapine.

Dalam kesimpulan, para penulis menulis, “penelitian kami tidak mengonfirmasi hubungan antara pengembangan penyakit hati kriptogenik dan penggunaan ARV yang semakin lama.”

Ringkasan: [Antiretroviral Therapy Is Not Responsible for Unexplained Liver Disease in HIV Patients without Viral Hepatitis Coinfection](#)

Sumber: M Bower, M Nelson, J Stebbing, and others. The Relationship between Prolonged Antiretroviral Therapy and Cryptogenic Liver Disease. *Journal of Acquired Immune Deficiency Syndromes* 50(5): 554-556. April 2009.