

# BAB 1

## PENDAHULUAN

### 1.1 Latar Belakang Penelitian

Infeksi virus hepatitis B menyebabkan spektrum penyakit hepar yang luas mulai dari hepatitis akut hingga kronik, sirosis, dan karsinoma hepatoselular (KHS) (Alghamdi *et al.*, 2021). Usia saat terjadinya infeksi memengaruhi kronisitas penyakit. Risiko pasien yang terinfeksi hepatitis B akut akan berkembang menjadi hepatitis B kronik pada bayi yang lahir dari ibu HBsAg reaktif dan HBeAg positif sekitar 90%, pada anak sekitar 30% dan dewasa sekitar 5% (Gish *et al.*, 2020).

Virus hepatitis B merupakan masalah kesehatan masyarakat yang serius. Estimasi WHO 2020 bahwa sekitar 260 juta orang di dunia telah terinfeksi virus hepatitis B. Menurut penelitian Vachon dan Osiowy 2021 sekitar 880.000 kematian pertahun akibat dari hepatitis B yang berlanjut menjadi sirosis hepatis dan karsinoma hepatoselular. Penyebaran virus hepatitis B menjadi perhatian khusus di Indonesia karena masyarakat Indonesia yang telah terinfeksi hepatitis B sekitar 7,1% (Kemenkes RI, 2018).

Infeksi hepatitis B kronik ditandai dengan terdeteksinya HBsAg reaktif lebih dari 6 bulan. Pasien dengan infeksi hepatitis B kronik dengan HBeAg positif bisa menunjukkan adanya replikasi VHB aktif sehingga menyebabkan *viral load* yang tinggi (Konerman and Lok, 2018). Pemeriksaan HBeAg juga dapat digunakan untuk memantau pengobatan, apabila sudah terbentuk anti-HBe dengan *viral load deoxyribonucleic acid* virus hepatitis B (HBV DNA) yang tidak terdeteksi dapat dianggap sebagai patokan penghentian pengobatan yang potensial. Jumlah HBsAg

lebih tinggi pada HBeAg positif dibandingkan dengan HBeAg negatif (Primadharsini *et al.*, 2013; WHO, 2015).

Virus hepatitis B memasuki hepatosit melalui reseptor *sodium taurocholate cotransporting polypeptide* (NTCP). Nukleokapsid virus hepatitis B yang mengandung *relaxed circular DNA* (rcDNA) atau genom *double-stranded linear DNA* (dsIDNA) dilepaskan ke dalam sitoplasma dan dibawa ke nukleus. *Deoxyribonucleic acid* HBV intranukleus diubah oleh protein perbaikan DNA menjadi *covalently closed circular DNA* (cccDNA) yang stabil (Tu *et al.*, 2021). *Covalently closed circular DNA* bertindak sebagai minikromosom untuk *template* transkripsi gen virus. *Deoxyribonucleic acid* virus hepatitis B yang diintegrasikan kedalam DNA *host* dapat bertahan lama dalam inti hepatosit. *Deoxyribonucleic acid* virus hepatitis B terintegrasikan dapat menghasilkan RNA dan protein virus termasuk HBsAg. Proses integrasi ini terjadi melalui mekanisme rekombinasi menggunakan enzim *host* dari *double-stranded linear DNA* (dsIDNA) (Tang *et al.*, 2018; Pollicino and Caminiti, 2021).

Kuantifikasi cccDNA intrahepatik merupakan baku emas untuk mengetahui aktivitas replikasi dan transkripsi VHB. Prosedur ini invasif dan kurang terstandarisasi sehingga sulit untuk menjadi prognostik rutin *biomarker* virus hepatitis B (Vachon dan Osiowy, 2021). Infeksi virus aktif bereplikasi dapat dideteksi dengan pemeriksaan kadar HBV DNA serum (Primadharsini *et al.*, 2013). Pengujian HBV DNA serum secara rutin digunakan untuk memprediksi hasil jangka panjang, untuk pengobatan, dan menilai respons terhadap terapi antivirus (Alghamdi *et al.*, 2021).

Jumlah HBsAg kuantitatif dapat mencerminkan *viral load* dan aktivitas transkripsi cccDNA. Pemeriksaan HBsAg kuantitatif juga dilaporkan berkorelasi dengan HBV DNA dan cccDNA (Khanan *et al.*, 2021). Uji ini dapat digunakan sebagai *biomarker* untuk mengevaluasi respons pengobatan infeksi pada hepatitis B kronik (Zhao *et al.*, 2020; Puspitasari *et al.*, 2021).

Kolassery, (2017) melakukan penelitian terhadap 38 pasien hepatitis B kronik mendapatkan korelasi yang signifikan antara jumlah HBsAg kuantitatif dan jumlah HBV DNA pada pasien HBeAg positif dengan hepatitis B kronik tetapi tidak pada pasien HBeAg negatif di India. Yang *et al.*, (2018) juga meneliti jumlah HBsAg kuantitatif dan HBV DNA pada 173 kasus hepatitis B kronik di China. Penelitian tersebut mendapatkan korelasi positif antara HBsAg kuantitatif dengan jumlah HBV DNA pada pasien HBeAg positif dan korelasi rendah pada pasien HBeAg negatif.

Samant *et al.*, (2016) mendapatkan jumlah HBsAg berkorelasi kuat dengan HBV DNA pasien hepatitis B kronik pada kelompok HBeAg positif dengan  $r=0,87$  dan  $p < 0,05$  dengan median HBsAg kuantitatif  $3,74 \log_{10} \text{ IU/mL}$ . Penelitian Karra *et al.*, (2016) mendapatkan median jumlah HBsAg kuantitatif  $41.976 \text{ IU/mL}$  dengan HBV DNA  $1,01 \times 10^8 \text{ IU/mL}$  yang berkorelasi kuat pada fase *immuno tolerance*, HBsAg kuantitatif  $7542 \text{ IU/mL}$  dengan HBV DNA  $5,88 \times 10^6 \text{ IU/mL}$  yang berkorelasi kuat pada fase *immuno clearance*, HBsAg kuantitatif  $569 \text{ IU/mL}$  dengan HBV DNA  $200 \text{ IU/mL}$  yang berkorelasi sedang pada fase karier inaktif dan HBsAg kuantitatif  $871 \text{ IU/mL}$  dengan HBV DNA  $12194 \text{ IU/mL}$  yang berkorelasi sedang pada fase reaktivasi imun.

Zhu dan Zhang, (2016) mendapatkan jumlah HBsAg serum secara signifikan lebih tinggi pada kelompok dengan viral load HBV DNA  $>1 \times 10^3$  kopi/mL di China. Kombinasi penilaian jumlah HBV DNA dan pengukuran jumlah HBsAg kuantitatif dapat secara akurat menentukan kondisi infeksi virus hepatitis B, membantu pemilihan terapi yang optimal dan memprediksi prognosis.

Liu *et al.*, (2016) melakukan penelitian terhadap 1000 pasien hepatitis B kronik yang direkrut dari rumah sakit Beijing mendapatkan korelasi lemah antara HBsAg dan HBV DNA dengan  $r=0,172$  di China. Serum HBsAg bukan penanda yang tepat untuk prediksi replikasi HBV, tetapi pemeriksaan HBsAg kuantitatif yang digabungkan dengan HBeAg dan PreS1-Ag dapat memprediksi replikasi HBV DNA dengan lebih baik sehingga dapat digunakan untuk diagnosis klinis dan pengobatan VHB. Penelitian Abdalla *et al.*, 2017 pada 42 pasien hepatitis B kronik mendapatkan korelasi lemah antara jumlah HBsAg kuantitatif dengan HBV DNA di Sudan. Pemeriksaan HBsAg kuantitatif tidak dapat menggantikan pemeriksaan HBV DNA untuk menentukan tindak lanjut pengobatan tetapi membantu mengurangi intervensi invasif seperti biopsi.

Berbeda dengan Alghamdi *et al.*, (2013) melakukan penelitian terhadap 106 pasien hepatitis B kronik yang telah diterapi di Saudi Arabia mendapatkan korelasi negatif antara HBsAg kuantitatif dengan HBV DNA pada HBeAg positif dan korelasi positif didapatkan pada HBeAg negatif. Hal ini disebabkan oleh strain virus hepatitis B yang tidak dapat menghasilkan hepatitis B *envelop* antigen (HBeAg) karena terjadi mutasi pada daerah *pre core* atau *promotor basal core*. Penelitian ini juga mendapatkan jumlah HBsAg yang rendah yang disebabkan oleh karena populasi sampel hepatitis B kronik dengan genotipe D yang mempunyai



karakteristik pada daerah HBsAg C-terminus terjadi mutasi sehingga jumlah HBsAg yang dihasilkan lebih rendah dan strukturnya tidak stabil (Salpinia *et al.*, 2020).

Berdasarkan latar belakang di atas, maka peneliti tertarik untuk mengetahui apakah ada korelasi jumlah HBsAg kuantitatif dengan HBV DNA pada pasien hepatitis B kronik dengan HBeAg Positif di RSUP Dr. M. Djamil Padang.

## 1.2 Rumusan Masalah

Berdasarkan latar belakang di atas, dapat dirumuskan masalah penelitian sebagai berikut:

1. Berapakah jumlah HBsAg kuantitatif pada pasien hepatitis B kronik HBeAg positif?
2. Berapakah jumlah HBV DNA pada pasien hepatitis B kronik HBeAg positif?
3. Apakah terdapat korelasi jumlah HBsAg kuantitatif dengan HBV DNA pada pasien hepatitis B kronik HBeAg positif ?

## 1.3 Tujuan Penelitian

### 1.3.1 Tujuan Umum

Mengetahui korelasi jumlah HBsAg Kuantitatif dengan HBV DNA pada pasien hepatitis B kronik HBeAg Positif di RSUP Dr. M. Djamil Padang.

### 1.3.2 Tujuan Khusus

- 1 Mengetahui jumlah HBsAg kuantitatif pada pasien hepatitis B kronik HBeAg positif
- 2 Mengetahui jumlah HBV DNA pada pasien hepatitis B kronik HBeAg positif

- 3 Mengetahui korelasi jumlah HBsAg kuantitatif dengan HBV DNA pada pasien hepatitis B kronik HBeAg positif

#### 1.4 Manfaat Penelitian

1. Untuk ilmu pengetahuan dapat menambah wawasan mengenai jumlah HBsAg kuantitatif dengan HBV DNA pada pasien hepatitis B kronik HBeAg Positif
2. Untuk klinisi diharapkan hasil penelitian ini dapat membantu dalam manajemen penatalaksanaan pasien hepatitis B kronik

