

Tesis

**KORELASI JUMLAH HBsAg KUANTITATIF DENGAN HBV DNA
PADA PASIEN HEPATITIS B KRONIK HBeAg POSITIF**



Oleh:
Febrita Joniarti
NIM:1750307206

Pembimbing I : Prof. Dr. Ellyza Nasrul, dr. SpPK (K)

Pembimbing II : Elfira Yusri, dr.SpPK (K), MMRS

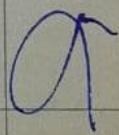
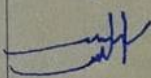
**PROGRAM STUDI PATOLOGI KLINIS PROGRAM SPESIALIS I
FAKULTAS KEDOKTERAN UNAND/RSUP. DR. M. DJAMIL
PADANG
2022**

**KORELASI JUMLAH HBsAg KUANTITATIF DENGAN HBV DNA
PADA PASIEN HEPATITIS B KRONIK HBeAg POSITIF**

Oleh:
Febrita Joniarti
NIM:1750307206

Tesis ini diajukan untuk memenuhi syarat guna memperoleh gelar Dokter
Spesialis Patologi Klinis Program Studi Patologi Klinis Program Spesialis I

Menyetujui:

Pembimbing 1	Prof. Dr. Ellyza Nasrul, dr. SpPK(K)	
Pembimbing 2	Elfira Yusri, dr. SpPK (K), MMRS	

**KORELASI JUMLAH HBsAg KUANTITATIF DENGAN HBV DNA
PADA PASIEN HEPATITIS B KRONIK HBeAg POSITIF**

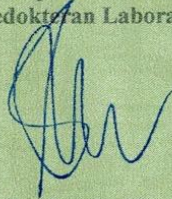
Oleh:
Febrita Joniarti
NBP. 1750307206

Tesis ini diajukan untuk memenuhi syarat guna memperoleh gelar Dokter
Spesialis Patologi Klinis Program Studi Patologi Klinis Program Spesialis I

Telah disetujui oleh Tim Pembimbing pada
Tanggal seperti tertera di bawah ini

Padang, 12 Agustus 2022
Menyetujui

Kepala Departemen Patologi Klinis
dan Kedokteran Laboratorium



Dr. Svofiaty Sp.PK
NIP: 19620517 199003 2 003

Ketua Program Studi Patologi Klinis

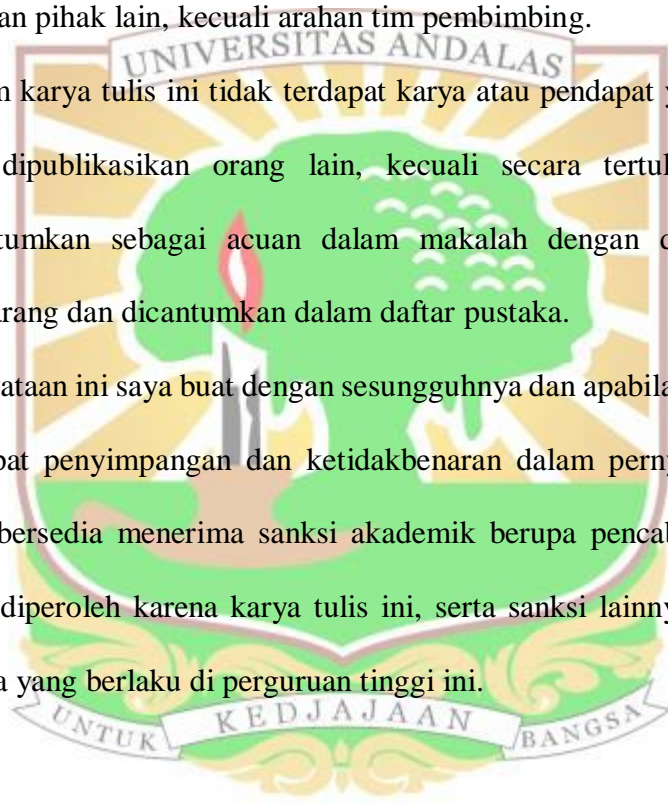


Dr. dr. Zelly Dia Rofinda, Sp PK(K)
NIP: 19721015 199903 2 002

PERNYATAAN

Dengan ini saya menyatakan bahwa:

1. Karya tulis ini adalah asli dan belum pernah diajukan untuk mendapatkan gelar akademik (sarjana, magister dan doktor), baik di Universitas Andalas maupun diperguruan tinggi lain.
2. Karya ini adalah murni gagasan, rumusan, dan penelitian saya sendiri, tanpa bantuan pihak lain, kecuali arahan tim pembimbing.
3. Dalam karya tulis ini tidak terdapat karya atau pendapat yang telah ditulis atau dipublikasikan orang lain, kecuali secara tertulis dengan jelas dicantumkan sebagai acuan dalam makalah dengan disebutkan nama pengarang dan dicantumkan dalam daftar pustaka.
4. Pernyataan ini saya buat dengan sesungguhnya dan apabila dikemudian hari terdapat penyimpangan dan ketidakbenaran dalam pernyataan ini, maka saya bersedia menerima sanksi akademik berupa pencabutan gelar yang telah diperoleh karena karya tulis ini, serta sanksi lainnya sesuai dengan norma yang berlaku di perguruan tinggi ini.



Padang, Agustus 2022

Yang membuat pernyataan,

Febrita Joniarti

KATA PENGANTAR

Bismillahirrahmanirrahiim

Assalamu'alaikum Warahmatullahi Wabarakatuh

Alhamdulillah *robbil 'alamiin*, puji syukur kehadiran Allah SWT, karena atas rahmat dan karunia-Nya, penulis dapat menyelesaikan tesis ini. Sholawat dan salam kepada Rasulullah Muhammad SAW yang telah menjadi tauladan bagi umatnya. Penulisan tesis ini dilakukan dalam rangka memenuhi salah satu syarat untuk mencapai gelar Dokter Spesialis Patologi Klinik di Fakultas Kedokteran Universitas Andalas. Penulis menyadari bahwa tesis ini hanya dapat diselesaikan dengan bantuan dan bimbingan dari berbagai pihak, untuk itu penulis sampaikan rasa hormat yang tulus dan ucapan terima kasih kepada:

Rektor Universitas Andalas yang terdahulu, Prof. Dr. Tafdil Husni, SE, MBA dan Rektor Universitas Andalas Prof. Dr. Yuliandri, SH, MH. Dekan Fakultas Kedokteran Universitas Andalas yang terdahulu, Prof. Dr. Wirisma Arif Harahap, dr., Sp.B(Onk), Dr. Rika Susanti, dr., Sp.FM(K), dan Dekan Fakultas Kedokteran Universitas Andalas Dr. Afriwardi, dr., SH, Sp.KO, MA, atas kesempatan yang diberikan kepada penulis untuk mengikuti Program Studi Patologi Klinik Program Spesialis I Universitas Andalas.

Kepada Direktur Utama RSUP Dr. M. Djamil Padang, Dr. Yusirwan Yusuf, dr., MARS, Sp.B, Sp.BA(K) atas kesempatan yang diberikan dalam menggunakan fasilitas rumah sakit selama menjadi peserta Program Pendidikan Dokter Spesialis Program Studi Patologi Klinik Program Spesialis I. Ketua Tim Koordinasi Pelaksana PPDS Fakultas Kedokteran Universitas Andalas terdahulu, Prof. Dr. Eva Decroli, dr., Sp.PD(KEMD), FINASIM, dan Ketua Tim Koordinasi Pelaksana

PPDS, Irvan Medison, dr., Sp.P(K), FISR atas kesempatan yang diberikan kepada penulis untuk menjadi PPDS Program Studi Patologi Klinik Program Spesialis I Fakultas Kedokteran Universitas Andalas.

Kepada yang terhormat Dr. Efrida, dr., Sp.PK(K), M.Kes, Ketua Bagian Patologi Klinik terdahulu, Konsultan Patologi Klinik, dan Wakil Dekan I Fakultas Kedokteran Universitas Andalas. Terima kasih atas kesempatan yang diberikan kepada penulis untuk mengikuti Program Pendidikan Dokter Spesialis Program Studi Patologi Klinik Program Spesialis I. Terima kasih telah meluangkan waktu untuk memberikan bimbingan, arahan, dorongan semangat, dan ide-ide selama penulis menjalani pendidikan.

Kepada yang terhormat Syofiati, dr., Sp.PK sebagai Kepala Departemen Patologi Klinik dan Kedokteran Laboratorium. Terima kasih atas kesempatan yang diberikan kepada penulis untuk mengikuti Program Pendidikan Dokter Spesialis Program Studi Patologi Klinik Program Spesialis I. Terima kasih atas bimbingan, arahan, dan dorongan semangat selama penulis menjalani pendidikan.

Kepada yang terhormat Dr. Zelly Dia Rofinda, dr., Sp.PK(K) sebagai Ketua Program Studi Patologi Klinik dan Konsultan Patologi Klinik. Terima kasih atas kesempatan yang diberikan kepada penulis untuk mengikuti Program Pendidikan Dokter Spesialis Program Studi Patologi Klinik Program Spesialis I. Terima kasih atas ilmu, bimbingan, arahan, nasehat, dan dorongan semangat selama penulis menjalani pendidikan.

Kepada yang terhormat Prof. Dr. Ellyza Nasrul, dr., Sp.PK(K) sebagai Guru Besar dan Konsultan Patologi Klinik serta Pembimbing I tesis ini. Terima kasih atas kesempatan yang diberikan kepada penulis untuk mengikuti Program Pendidikan

Dokter Spesialis Program Studi Patologi Klinis Program Spesialis I. Terima kasih atas bimbingan, arahan, dorongan semangat, dan ide-ide selama penulis menjalani pendidikan hingga tesis ini dapat diselesaikan.

Kepada yang terhormat Prof. Rismawati Yaswir, dr., Sp.PK(K) sebagai Guru Besar dan Konsultan Patologi Klinik. Terima kasih atas kesempatan yang diberikan kepada penulis untuk mengikuti Program Pendidikan Dokter Spesialis Program Studi Patologi Klinis Program Spesialis I. Terima kasih telah meluangkan waktu untuk memberikan bimbingan, arahan, dorongan semangat, dan ide-ide selama penulis menjalani pendidikan.

Kepada yang terhormat Prof. Hanifah Maani, dr., Sp.PK(K) sebagai Guru Besar dan Konsultan Patologi Klinik, terima kasih atas kesempatan yang diberikan kepada penulis untuk mengikuti Program Pendidikan Dokter Spesialis Program Studi Patologi Klinis Program Spesialis I. Terima kasih atas ilmu, bimbingan, arahan, nasehat, dan dorongan semangat selama penulis menjalani pendidikan.

Kepada yang terhormat H. Lillah, dr., Sp.PK(K) (alm) sebagai staf pengajar dan Konsultan Patologi Klinik. Terima kasih atas kesempatan yang diberikan kepada penulis untuk mengikuti Program Pendidikan Dokter Spesialis Program Studi Patologi Klinis Program Spesialis I. Terima kasih atas ilmu, bimbingan, arahan, nasehat, dan dorongan semangat selama penulis menjalani pendidikan.

Kepada yang terhormat Desywar, dr., Sp.PK, MARS sebagai Sekretaris Program Studi Patologi Klinik dan staf pengajar Patologi Klinik. Terima kasih atas kesempatan yang diberikan kepada penulis untuk mengikuti Program Pendidikan Dokter Spesialis Program Studi Patologi Klinis Program Spesialis I. Terima kasih

telah meluangkan waktu untuk memberikan bimbingan, arahan, dorongan semangat selama penulis menjalani pendidikan

Kepada yang terhormat Deswita Sari, dr., Sp.PK sebagai Kepala Instalasi Laboratorium Sentral yang telah membantu, memberikan saran dan menyediakan fasilitas yang dibutuhkan kepada penulis selama melakukan penelitian. Terima kasih untuk motivasi, saran, arahan, dan dukungan selama penulis menjalani pendidikan.

Kepada yang terhormat Husni, dr., Sp.PK(K) sebagai Sekretaris Program Studi Patologi Klinik yang terdahulu dan Konsultan Patologi Klinik. Terima kasih atas bimbingan akademik, ilmu, motivasi, dan dorongan semangat selama penulis menjalani Program Pendidikan Dokter Spesialis Program Studi Patologi Klinis Program Spesialis I.

Kepada yang terhormat Dr. Rikarni, dr., Sp.PK(K) sebagai staf pengajar dan Konsultan Patologi Klinik. Terima kasih atas ilmu, bimbingan, nasehat, dan motivasi selama penulis menjalani Program Pendidikan Dokter Spesialis Program Studi Patologi Klinis Program Spesialis I.

Kepada yang terhormat dr. Sp.PK, Elfira Yusri, MMRS sebagai staf pengajar Patologi Klinik serta Pembimbing II tesis ini. Terima kasih telah meluangkan waktu untuk memberikan bimbingan, arahan, dorongan semangat, dan ide-ide selama penulis menjalani Program Pendidikan Dokter Spesialis Program Studi Patologi Klinis Program Spesialis I hingga tesis ini dapat diselesaikan

Penghargaan, rasa hormat dan ucapan terima kasih kepada semua guru penulis di Bagian Patologi Klinik yaitu Tuty Prihandani, dr., Sp.PK, Desiekawati, dr., Sp.PK, Dr. Dwi Yulia, dr., Sp.PK(K), Yoshie Anto Chicamy, dr., Sp.PK, Nanda

Oktavia, dr., SpPK, Dr. Almurdi, DMM, M.Kes, dan Dra. Dian Pertiwi, MS atas keikhlasan meluangkan waktu memberikan ilmu dan bimbingan dalam mempelajari ilmu Patologi Klinik. Penghargaan, rasa hormat dan ucapan terima kasih kepada Eugeny Alia, dr., Sp.PK, dan Aziz Djamal, dr., MSc, DTM&H, Sp.MK terima kasih atas bimbingannya terutama dalam mempelajari mikrobiologi. Terima kasih atas ilmu dan bimbingan selama penulis menjalani pendidikan. Terima kasih atas kesediaannya meluangkan waktu untuk memberikan ilmu ditengah kesibukan Ibu dan Bapak.

Penghargaan dan ucapan terima kasih kepada Raveinal, dr., Sp.PD-KAI sebagai Ketua Program Studi Ilmu Penyakit Dalam Fakultas Kedokteran Universitas Andalas, Arnelis, dr., Sp.PD-KGEH sebagai pembimbing selama penulis menjalani stase Ilmu Penyakit Dalam, dan seluruh staf pengajar Ilmu Penyakit Dalam atas kesempatan dan bimbingannya selama menjalani stase Ilmu Penyakit Dalam.

Penghargaan dan ucapan terima kasih kepada Widyawarman., dr., sebagai Kepala Unit Transfusi Darah PMI Kota Padang beserta seluruh staf atas bimbingannya selama penulis menjalani stase di Palang Merah Indonesia Kota Padang. Terima kasih kepada Dr. Ricvan Dana Nindrea, SKM. M.Kes sebagai pembimbing statistik yang telah membantu metodologi dan statistik penelitian ini. Terima kasih kepada seluruh analis kesehatan dan karyawan/wati Instalasi Laboratorium Sentral RSUP Dr. M. Djamil Padang atas bantuan dan kerjasamanya selama penulis menjalani pendidikan ini.

Kepada suami tercinta, Riko Jamal, ST yang setia mendampingi dalam suka dan duka. Suami, sahabat, dan penyemangat terbaik yang selalu bersedia

mendengarkan segala keluh kesah, terima kasih atas segala cinta, pengertian, kekuatan, kesabaran, dan pengorbanan tiada batas yang telah diberikan. Mohon maaf atas segala kewajiban yang belum terpenuhi seutuhnya. Kepada tiga anaku tersayang Gelvio Rayland Alrjata, Gwenshareena Zeaquinn Aprajta dan Ghania Auristeladipti Aprajta sebagai penyemangat terbesar dalam menyelesaikan pendidikan ini. Terima kasih atas pengertian dan kesabaran dan senyuman yang selalu diberikan kepada mami nak. Peluk cium dan maaf untuk semua perhatian dan waktu yang terabaikan selama menjalani pendidikan ini.

Kepada Ayah Djonaidi, SE dan Mama Zuriati serta papa Jamaludin dan mama Sumarni, terima kasih atas segala doa, dukungan, pengorbanan, dorongan semangat, bantuan moril dan materil yang tak pernah putus sehingga menjadi kekuatan terbesar ananda dalam menjalani pendidikan ini. Semoga Allah SWT membalas segala kebaikan yang telah mama, ayah, mama dan papa berikan. Terima kasih kepada adik, kakak dan adik ipar dan seluruh keluarga atas segala do'a dan dukungan moril serta materil sehingga penulis dapat menjalani dan menyelesaikan pendidikan ini.

Ucapan terima kasih kepada rekan-rekan PPDS Patologi Klinik Fakultas Kedokteran Universitas Andalas, terkhusus kepada saudari seangkatan Januari 2018 Syarifah Tridani Fitria, dr., Sp.PK, Jesi Anggraini, dr., Sp.PK, Dian Jenova., dr. yang telah menjadi teman dalam suka dan duka selama menjalani masa pendidikan. Terima kasih telah berkenan menjadi tempat berkeluh kesah, tempat bertukar pikiran, memberi semangat dan dukungan, tidak hanya sebagai teman tetapi juga sebagai saudara selama penulis menjalani pendidikan ini

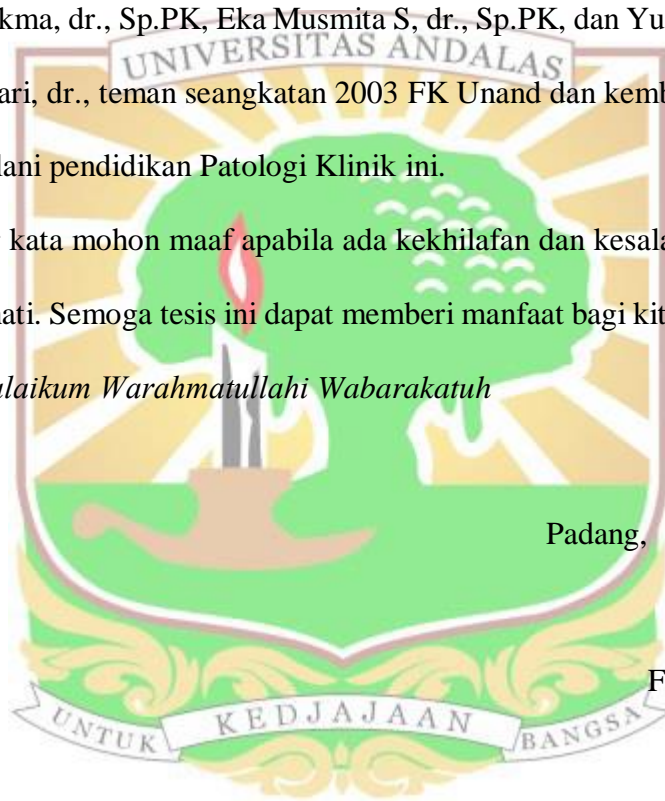
Terima kasih kepada Hevrina Yuvani, dr., teman rasa saudara yang telah menjadi penyemangat, tempat bertukar pikiran, memberi semangat dan dukungan selama penulis menjalani pendidikan dan disaat menghadapi ujian OSCE dan ujian nasional. Terima kasih kepada Yumi Oktaviani, dr., sebagai *chief* residen dan Umar Syarif, dr., sebagai wakil *chief* residen serta kakak, adik dan seluruh teman-teman PPDS Patologi Klinik yang telah membantu penulis dan memberikan beragam kenangan selama penulis menjalani pendidikan. Terima kasih atas bantuan Isphandra Bakma, dr., Sp.PK, Eka Musmita S, dr., Sp.PK, dan Yumi Oktaviani, dr., Tri Amelia Sari, dr., teman seangkatan 2003 FK Unand dan kembali dipertemukan ketika menjalani pendidikan Patologi Klinik ini.

Akhir kata mohon maaf apabila ada kekhilafan dan kesalahan yang kurang berkenan di hati. Semoga tesis ini dapat memberi manfaat bagi kita semua. Aamiin.

Wassalamu'alaikum Warahmatullahi Wabarakatuh

Padang, Agustus 2022

Febrita Joniarti



KORELASI JUMLAH HBsAg KUANTITATIF DENGAN HBV DNA PADA PASIEN HEPATITIS B KRONIK HBeAg POSITIF

ABSTRAK

Latar Belakang: Infeksi hepatitis B kronik ditandai dengan terdeteksinya HBsAg reaktif lebih dari 6 bulan. Pasien dengan infeksi hepatitis B kronik HBeAg positif menunjukkan adanya replikasi virus hepatitis B aktif sehingga didapatkan *viral load* yang tinggi. *Convalently closed circular DNA* (cccDNA) 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* HBV terintegrasi dapat menghasilkan RNA dan protein virus termasuk HBsAg. Jumlah HBsAg kuantitatif dapat mencerminkan *viral load* dan aktivitas transkripsi cccDNA. Tujuan penelitian ini adalah untuk mengetahui korelasi HBsAg kuantitatif dengan HBV DNA pada pasien hepatitis B kronik HBeAg positif.

Metode: Penelitian ini adalah penelitian analitik dengan rancangan potong lintang terhadap 18 orang pasien hepatitis B kronik HBeAg positif yang memenuhi kriteria inklusi dan eksklusi serta melakukan pemeriksaan darah di Laboratorium Sentral RSUP Dr M. Djamil Padang. Penelitian ini dilakukan mulai bulan Juli 2021 sampai Juli 2022. Pemeriksaan jumlah HBsAg kuantitatif dilakukan dengan metode *chemiluminescent microparticle immunoassay* dan jumlah HBV DNA dengan *polymerase chain reaction*. Data dianalisis dengan uji korelasi Pearson, bermakna jika $p < 0,05$.

Hasil: Median jumlah HBsAg kuantitatif subjek penelitian adalah 1.635,31 (8,44 - 82.222,98) IU/mL. Median jumlah HBV DNA subjek penelitian adalah $17,35 \times 10^5$ ($10,6 \times 10^4 - 10,8 \times 10^7$). Uji korelasi Pearson menunjukkan korelasi positif sedang jumlah HBsAg kuantitatif dengan HBV DNA dengan $r = 0,479$ dan nilai $p < 0,05$

Simpulan: Terdapat korelasi positif sedang antara jumlah HBsAg kuantitatif dengan HBV DNA pada pasien hepatitis B kronik HBeAg positif.

Kata Kunci: HBeAg, HBsAg kuantitatif, HBV DNA, Hepatitis B kronik

CORRELATION OF QUANTITATIVE HBsAg LEVEL WITH HBV DNA IN HBeAg POSITIVE CHRONIC HEPATITIS B PATIENTS

ABSTRACT

Background: Chronic hepatitis B infection is characterized by the detection of reactive HBsAg for more than 6 months. Chronic hepatitis B infection with HBeAg positive show active HBV replication and high viral load result. Convalently closed circular DNA (cccDNA) acts as a minichromosome for the viral gene transcription template. Deoxyribonucleic acid hepatitis B virus which is integrated into the host DNA can persist for a long time in the hepatocyte nucleus. Integrated HBV deoxyribonucleic acid can produce viral RNA and proteins including HBsAg. Level of quantitative HBsAg can reflect viral load and cccDNA transcriptional activity. The purpose of this study was to determine the correlation of quantitative HBsAg with HBV DNA in HBeAg positive chronic hepatitis B patients.

Methods: This study was an analytical study with a cross-sectional design with 18 people with HBeAg positive chronic hepatitis B and patients who met the inclusion and exclusion criteria and conducted blood tests at the Central Laboratory of Dr M. Djamil Padang Hospital. The study was conducted from July 2021 to July 2022. Quantitative HBsAg was performed by chemiluminescent microparticle immunoassay method, and HBV DNA was performed by polymerase chain reaction method. Data were analyzed by Pearson correlation test, significant if $p < 0.05$.

Results: The median level of quantitative HBsAg in patients with chronic hepatitis B was 1635.31 (8.44 – 82222.98) IU/mL. The median level of HBV DNA in patients with chronic hepatitis B was 17.35×10^5 (10.6×10^4 – 10.8×10^7) IU/mL. The Pearson correlation test showed a moderate positive correlation between quantitative HBsAg level with HBV DNA with $r = 0.479$ and $p < 0.05$.

Conclusion: There is a moderate positive correlation between quantitative HBsAg level with HBV DNA in HBeAg positive chronic hepatitis B patients.

Keywords: chronic hepatitis B, HBeAg, HBV DNA, quantitative HBsAg

DAFTAR ISI

	Halaman
HALAMAN JUDUL	i
LEMBAR PERSETUJUAN	ii
LEMBAR PERNYATAAN	iv
KATA PENGANTAR	v
ABSTRAK	xii
ABSTRAC	xiii
DAFTAR ISI	xiv
DAFTAR GAMBAR	xvi
DAFTAR TABEL	xvii
DAFTAR SINGKATAN	xviii
DAFTAR LAMPIRAN	xx
BAB 1 PENDAHULUAN	1
1.1 Latar Belakang Penelitian.....	1
1.2 Rumusan Masalah	5
1.3 Tujuan Penelitian.....	5
1.3.1 Tujuan Umum.....	5
1.3.2 Tujuan Khusus.....	5
1.4 Manfaat Penelitian.....	6
BAB 2 TINJAUAN PUSTAKA	7
2.1 Hepatitis B Kronik	7
2.1.1 Definisi.....	7
2.1.2 Epidemiologi	7
2.1.3 Etiologi.....	9
2.1.3.1 Struktur Virus Hepatitis B	9
2.1.3.2 Transmisi Virus Hepatitis B	11
2.1.4 Siklus Hidup Virus Hepatitis B	11
2.1.5 Imunopatogenesis Hepatitis B Kronik.....	13
2.1.6 Manifestasi Klinis.....	15
2.1.7 Diagnosis Hepatitis B Kronik	18
2.1.7.1 Pemeriksaan Biokimia	21
2.1.7.1.1 Penanda Kerusakan Hepar	21
2.1.7.1.2 Penanda Fungsi Sintesis Hepar	23
2.1.7.1.3 Bilirubin	24
2.1.7.2 Pemeriksaan Penanda Serologi.....	25
2.1.7.3 Pemeriksaan Molekuler.....	26
2.1.7.4 Pemeriksaan Genotipe.....	28
2.1.8 Prognosis	29
2.2 Hepatitis B <i>Surface</i> Antigen (HBsAg) Kuantitatif.....	30
2.3 <i>Deoxyribonucleid Acid</i> Virus Hepatitis B	31
2.4 Hepatitis B <i>Envelope</i> Antigen (HBeAg)	32
2.4 Korelasi HBsAg Kuantitatif dengan HBV DNA Hepatitis B kronik.....	32
BAB 3 KERANGKA KONSEPTUAL PENELITIAN	34
3.1 Kerangka Konseptual Penelitian.....	34
3.2 Penjelasan Kerangka Konseptual.....	35

3.3 Hipotesis Penelitian.....	35
BAB 4 METODE PENELITIAN.....	36
4.1 Desain Penelitian.....	36
4.2 Tempat dan Waktu Penelitian.....	36
4.3 Populasi dan Sampel Penelitian.....	36
4.3.1 Populasi Penelitian.....	36
4.3.2 Sampel Penelitian.....	36
4.3.3 Besar Sampel.....	37
4.4 Alur Penelitian.....	37
4.5 Definisi Operasional.....	38
4.6 Prosedur Kerja.....	39
4.6.1 Pemeriksaan Pendahuluan.....	39
4.6.2 Pemeriksaan HBsAg Kuantitatif.....	39
4.6.2.1 Prinsip Pemeriksaan.....	39
4.6.2.2 Pranalitik.....	40
4.6.2.3 Analitik.....	40
4.6.2.4 Hasil dan Interpretasi Hasil.....	41
4.6.3 Pemeriksaan HBV DNA.....	41
4.6.3.1 Prinsip Pemeriksaan.....	41
4.6.3.2 Pranalitik.....	41
4.6.3.3 Analitik.....	41
4.6.3.4 Hasil dan Interpretasi Hasil.....	43
4.7 Pengolahan dan Analisis Data.....	44
BAB 5 HASIL PENELITIAN.....	45
5.1 Karakteristik Dasar Subjek Penelitian.....	45
5.2 Jumlah HBsAg Kuantitatif dan HBV DNA pada Pasien Hepatitis B Kronik HBeAg Positif.....	45
5.3 Korelasi Jumlah HBsAg Kuantitatif dengan HBV DNA pada Pasien Hepatitis B Kronik HBeAg Positif.....	46
BAB 6 PEMBAHASAN.....	48
6.1 Karakteristik Dasar Subjek Penelitian.....	48
6.2 Jumlah HBsAg Kuantitatif dan HBV DNA.....	49
6.3 Korelasi Jumlah HBsAg Kuantitatif dan HBV DNA pada Pasien Hepatitis B kronik HBeAg Positif.....	52
6.4 Keterbatasan Penelitian.....	53
BAB 7 SIMPULAN DAN SARAN.....	54
7.1 Simpulan.....	54
7.2 Saran.....	54
DAFTAR PUSTAKA	
LAMPIRAN	

DAFTAR GAMBAR

	Halaman
Gambar 2.1	Prevalensi Global Infeksi VHB 8
Gambar 2.2	Protein Virus Hepatitis B, <i>Open Reading Frames</i> dan Partikel <i>Subviral</i> Virus Hepatitis B..... 10
Gambar 2.3	Siklus Hidup Virus Hepatitis B 12
Gambar 2.4	Imunopatogenesis Infeksi Virus Hepatitis B 14
Gambar 2.5	Fase Infeksi Hepatitis B kronik 16
Gambar 2.6	Algoritma Diagnosis dan Tatalaksana Hepatitis B kronik 19
Gambar 2.7	Gambaran Serologis Hepatitis Akut dan Hepatitis Kronik 20
Gambar 3.1	Kerangka Konseptual Penelitian..... 34
Gambar 4.1	Alur Penelitian 37
Gambar 5.1	Korelasi Jumlah HBsAg Kuantitatif dengan HBV DNA pada Pasien Hepatitis B Kronik HBeAg Positif..... 47




DAFTAR TABEL

	Halaman
Tabel 2.1 Kriteria Diagnosis Infeksi Hepatitis B Kronik.....	21
Tabel 2.2 Interpretasi Profil Serologis Virus Hepatitis B	26
Tabel 2.3 Cara Pelaporan Hasil Pemeriksaan Molekuler Hepatitis B	28
Tabel 2.4 Distribusi dan Klinis Berdasarkan Perbandingan Genotipe	29
Tabel 4.1 Interpretasi Hasil PCR HBV DNA.....	43
Tabel 5.1 Karakteristik Dasar Subjek Penelitian.....	45
Tabel 5.2 Hasil Pemeriksaan Jumlah HBsAg kuantitatif dan HBV DNA pada Pasien Hepatitis B kronik HBeAg Positif.....	46
Tabel 5.3 Korelasi Jumlah HBsAg Kuantitatif Dengan HBV DNA Pada Pasien Hepatitis B Kronik HBeAg Positif.....	46



DAFTAR SINGKATAN



ALP	: alkali fosfatase
ALT	: alanine aminotransferase
Anti-HBc	: hepatitis B core antibody
Anti-HBe	: hepatitis B envelope antibody
Anti-HBs	: hepatitis B surface antibody
AST	: aspartate aminotransferase
cccDNA	: covalently closed circular deoxyribonucleic acid
CD 4+	: clustered of differentiation
CS	: reagen cassette
CTLA-4	: cytotoxic T lymphocyte antigen 4
CTM	: cobas taqman negatif human plasma
DNA	: deoxyribonucleic acid
DR-1	: direct repeat regions-1
DR-2	: direct repeat regions-2
dsIDNA	: double-stranded linear deoxyribonucleic acid
EDTA	: ethylene diamine tetra-acetic acid
ELFA	: enzyme linked fluorecent imunoassay
HBcAg	: hepatitis B core antigen
HBeAg	: hepatitis B envelope antigen
HBsAg	: hepatitis B surface antigen
HBV	: hepatitis B virus
HBx	: hepatitis b virus x protein
HIV	: human immunodeficiency virus
HRP	: horsedish peroksidase
IFN- γ	: interferon gamma
IL-2	: interleukin-2
KHS	: karsinoma hepatoselular
KV	: koevisien variasi
LAG-3	: lymphocyte activation gene-3
mRNA	: messenger ribonucleic acid
NA	: nucleos(t)ida analogues
NK	: natural killer
NTCP	: sodium taurocholate contrasporting peptide
ORF	: open reading frame
PCR	: polymerase chain reaction
PD-1	: programmed cell death 1
pgRNA	: pregenomik ribonucleic acid
POL	: polimerase
rcDNA	: relaxed circular deoxyribonucleic acid
RNA	: ribonucleic acid
SHBs	: small hepatitis B antigen surface
SPR	: solid phase receptacle
SVR	: sustained virologic response
TIGIT	: t-cell immunoreceptor with Ig and ITIM domains

TIM-3 : *t-cell immunoglobulin domain and mucin domain*
TGF : *transforming growth factor*
TNF- α : *tumour necrosis factor alpha*
VHB : *virus hepatitis B*
WHO : World Health Organization



DAFTAR LAMPIRAN

- Lampiran 1 Keterangan Lolos Kaji Etik
- Lampiran 2 Persetujuan Ikut Penelitian
- Lampiran 3 Uji Ketelitian Pemeriksaan HBeAg HBsAg
- Lampiran 4 Hasil Statistik
- Lampiran 5 Organisasi Penelitian
- Lampiran 6 Surat Pernyataan
- Lampiran 7 Data Penelitian
- Lampiran 8 Jadwal Penelitian
- Lampiran 9 *Curriculum Vitae*



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 IU/mL dengan HBV DNA $1,01 \times 10^8 \text{ IU/mL}$ yang berkorelasi kuat pada fase *immuno tolerance*, HBsAg kuantitatif 7542 IU/mL dengan HBV DNA $5,88 \times 10^6 \text{ IU/mL}$ yang berkorelasi kuat pada fase *immuno clearance*, HBsAg kuantitatif 569 IU/mL dengan HBV DNA 200 IU/mL yang berkorelasi sedang pada fase karier inaktif dan HBsAg kuantitatif 871 IU/mL dengan HBV DNA 12194 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



BAB 2

TINJAUAN PUSTAKA

2.1 Hepatitis B Kronik

2.1.1 Definisi

Hepatitis B kronik berkembang dari hepatitis B akut. Infeksi hepatitis B kronik didefinisikan sebagai hepatitis B *surface* antigen (HBsAg) terdeteksi selama lebih dari 6 bulan setelah paparan awal virus, dengan atau tanpa adanya replikasi virus yang aktif (WHO, 2017; Gish *et al.*, 2020).

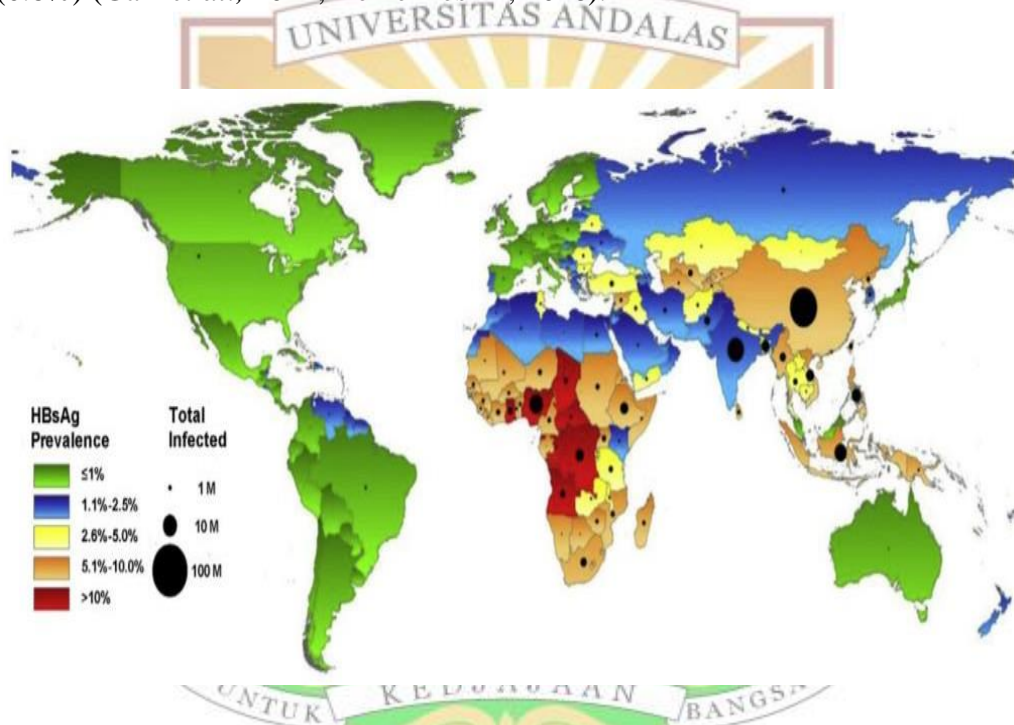
2.1.2 Epidemiologi

Virus Hepatitis B telah menginfeksi sekitar 2 milyar orang atau satu pertiga populasi di dunia. Sekitar 250 juta orang diantaranya menjadi pengidap hepatitis B kronik. *Carriers* kronik dengan HBsAg reaktif terdapat sekitar 350 juta (Ghany and Gara, 2018; Khan, 2020). Pasien yang terinfeksi hepatitis B kronik akan menjadi sirosis dan kanker hepar sekitar 25%-40% (Yuen *et al.*, 2018). Sebanyak 887.000 orang diperkirakan meninggal setiap tahun karena infeksi virus hepatitis B kronik dan komplikasinya (Revil *et al.*, 2019).

Endemisitas virus hepatitis B dibagi menjadi tiga kategori berdasarkan prevalensi HBsAg yaitu tinggi, menengah dan rendah. Cina, Asia Tenggara, Indonesia, dan Afrika sub-Sahara dianggap sebagai daerah sangat endemik karena infeksi virus hepatitis B kronik yang terjadi dilaporkan lebih dari 8% populasi. Regional kategori menengah menunjukkan tingkat infeksi virus hepatitis B kronik pada 2% - 7% dari populasi termasuk Amerika Selatan, Asia Barat Daya, Eropa Timur dan Selatan. Negara maju seperti Amerika Utara dan Eropa Barat

dikelompokkan sebagai daerah endemik rendah karena tingkat prevalensi virus hepatitis B berkisar antara 0,5% - 2% (Song and Kim, 2016).

Prevalensi yang lebih tinggi didapatkan di negara berkembang, termasuk Indonesia. Angka pengidap hepatitis B pada populasi sehat diperkirakan mencapai 4,0%-20,3% di Indonesia dengan proporsi pengidap di luar Pulau Jawa lebih tinggi daripada di Pulau Jawa. Virus hepatitis B di Indonesia secara genotipe terbanyak merupakan virus dengan genotipe B (66%), diikuti oleh C (26%), D (7%) dan A (0.8%) (Gani *et al.*, 2012; Kemenkes RI, 2018).



Gambar 2.1 Prevalensi Global Infeksi Virus Hepatitis B pada Anak dan Dewasa (Balan *et al.*, 2020).

Penelitian Lovena *et al.*, (2017) mendapatkan sebanyak 304 orang pasien sirosis hepatis yang dirawat di RSUP Dr. M Djamil Padang dari Januari 2011 sampai Desember 2013. Penelitian tersebut mendapatkan sekitar 51% kasus sirosis tersebut disebabkan oleh hepatitis B.

2.1.3 Etiologi

Hepatitis B disebabkan oleh virus hepatitis B yang merupakan virus DNA hepatotropik. Hepatitis Virus B termasuk virus famili *Hepadnaviridae* dan genus *Orthohepadnavirus* yaitu DNA yang secara spesifik menyerang hepar. Virus hepatitis B terdiri dari beberapa genotipe yang terkait dengan derajat beratnya hepatitis dan respons terhadap terapi (Janssen and Fung, 2020).

2.1.3.1 Struktur Virus Hepatitis B

Ciri-ciri virus hepatitis B utuh adalah suatu virus DNA untai ganda (*double stranded*) dengan diameter 42 nm. Bagian luar virus ini terdiri dari HBsAg sedangkan bagian dalam adalah nukleokapsid yang terdiri dari HBcAg dan dalam nukleokapsid didapatkan kode genetik virus hepatitis B yang terdiri dari *partially double-stranded relaxed circular* DNA (rcDNA) dengan panjang 3200 nukleotida (Sembiring dan Silitonga, 2018; Seto *et al.*, 2018).

Partikel virus hepatitis B yang dikenal partikel Dane merupakan struktur yang mengandung lipid berbentuk sferis. Cangkang dalam virus terdiri dari nukleokapsid ikosahedral yang terdiri dari 120 dimer protein inti. Nukleokapsid ditutupi oleh membran yang mengandung tiga bentuk protein *envelope* virus yaitu *large surface protein* (L), *middle surface protein* (M) dan *small surface protein* (S). Tiga protein permukaan dikenal sebagai hepatitis B *surface* antigen. Infeksi virus hepatitis B juga menyebabkan sekresi partikel subviral selain partikel Dane yang terdiri dari *envelope* virus kosong dengan bentuk filamen atau sferis dan virion kosong yang mengandung *envelope* serta kapsid tetapi tidak ada genom virus (Bertoletti *et al.*, 2018).

Gambar 2.2. Protein Virus Hepatitis B, Open Reading Frame dan Partikel Subviral Virus Hepatitis B (Bertoletti *et al.*, 2018).



Kapsid virus mengandung genom virus dan DNA polimerase yang memiliki aktivitas *reverse transcriptase*. Genom virus hepatitis B terdiri dari DNA *circular, partly double-stranded* DNA dan memiliki empat *open reading frames*: (I) S yang mengodekan protein *surface* (HBsAg); (II) pre-C/C untuk mengodekan antigen e hepatitis B (HBeAg) dan protein *core* (HBcAg); (III) P untuk polimerase termasuk *reverse transcriptase*; (IV) X yang mengodekan faktor transaktivator transkripsi (HBxAg). *Covalently closed circular DNA* (cccDNA) merupakan *template* transkripsi virus hepatitis B dan tetap berada di dalam inti hepatosit sebagai minikromosom. *Reverse transcriptase* yang terlibat dalam replikasi virus hepatitis B rentan terhadap kesalahan, sehingga tingkat mutasinya tinggi (Song and Kim, 2016).

Keempat ORF mengarahkan transkripsi dan translasi protein virus hepatitis B dengan menggunakan kodon *start* yang berbeda sehingga genom virus hepatitis B mampu menghasilkan tujuh protein berbeda yaitu protein polimerase (POL gen), antigen *core*, antigen e, *large, medium, dan small surface antigen proteins* and protein X (Balan *et al.*, 2016).

2.1.3.2 Transmisi Virus Hepatitis B

Hepatitis B virus mempunyai dua cara penularan yaitu transmisi vertikal dan horizontal. Transmisi vertikal adalah penularan dari ibu kepada bayi saat persalinan. Transmisi horizontal adalah penularan yang diakibatkan kontak erat dengan penderita infeksi. Penularan virus hepatitis B terutama melalui paparan darah dan cairan tubuh. Titer virus paling tinggi di darah dan serum kemudian dalam jumlah *intermediate* terdapat dalam air mani, cairan vagina, air liur dan terdapat sedikit dalam urin, feses, dan ASI. Penularan perinatal, perkutan, dan seksual menjadi penyebab sebagian besar kasus infeksi virus hepatitis B akut dan kronik. Transmisi ibu terinfeksi virus hepatitis B kepada bayi dapat terjadi saat *prenatal*, *perinatal*, dan *postnatal*. Terdapat 3%-50% bayi yang lahir dari ibu dengan HBsAg seropositif mendapatkan infeksi hepatitis B melalui transmisi vertikal (WHO, 2015; Ghany and Gara, 2018).

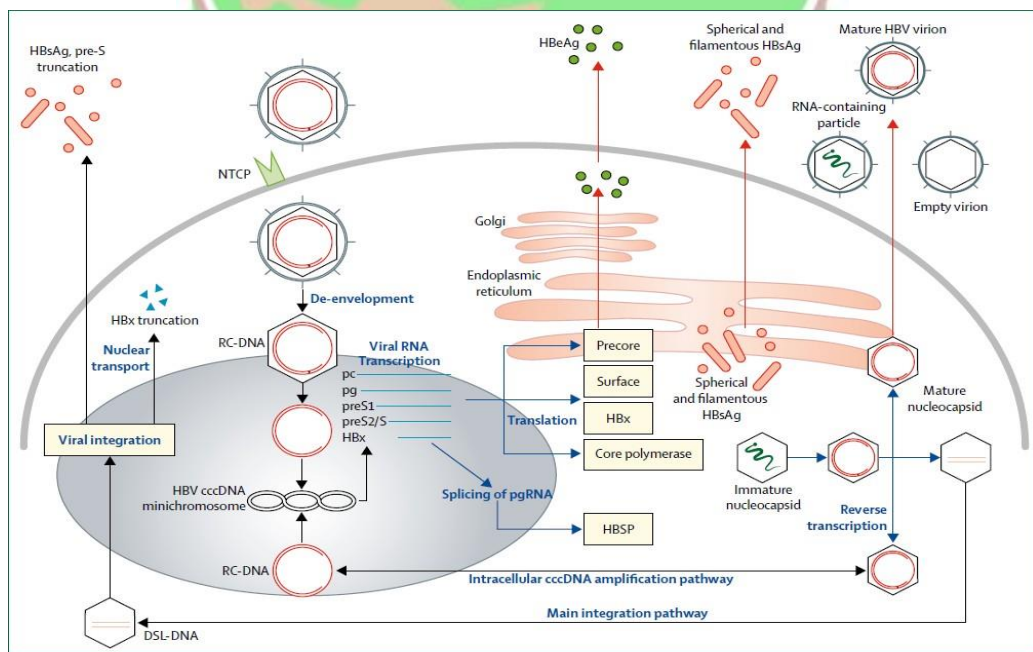
2.1.4 Siklus Hidup Virus Hepatitis B

Virus hepatitis B masuk melalui pengikatan domain preS1 ke reseptor *sodium-taurocholate co-transporting polypeptide* (NTCP) pada membran plasma hepatosit. Virus dan membran sel bergabung dan kemudian melepaskan nukleokapsid (Seto *et al.*, 2018). Nukleokapsid bergerak dan masuk ke dalam inti sel melalui *nuclear pore complex* dan melepaskan genom virus. Genom virus yang dilepaskan dari kapsid akan diubah menjadi cccDNA. *Covalently closed circular* DNA berfungsi sebagai cetakan untuk transkripsi pembuatan pre-genom RNA dan beberapa subgenom RNA (Inan and Tabak, 2015; Revill *et al.*, 2019).

Enzim RNA polimerase II *host* akan menyalin cccDNA ke salinan RNA *messenger* virus (*messenger* RNA / mRNA) yang mengandung *pregenomic* RNA

(pgRNA) yang dikeluarkan kembali ke sitoplasma sel *host* untuk translasi protein virus (Lim *et al.*, 2020). Partikel pgRNA dibungkus oleh protein *core* beserta protein polimerase dan genom virus, direplikasi melalui proses *reverse transcription* dari pgRNA membentuk (-) *strand*, diikuti sintesis sebagian (+) *strand*, mengalami pemanjangan rantai oleh enzim virus hepatitis B polimerase atau melalui aktivitas perbaikan protein *host*, dan cccDNA dibentuk sebagai mini kromosom terikat nukleosom dalam inti sel (Lamontagne *et al.*, 2016).

Proses berikutnya terjadi *coating* partikel *core* yang telah mengalami maturasi genom oleh protein HBsAg yang terjadi dalam retikulum endoplasma, dan juga terjadi sintesa partikel virus hepatitis B lainnya berupa partikel tubular dan sferis yang hanya mengandung *large hepatitis B surface* (LHBs), *medium hepatitis B surface* (MHBs) dan *small hepatitis B surface* (SHBs) yang tidak mengandung partikel *core*. Partikel-partikel tersebut disekresikan dari sel *host* melalui aparatus golgi (Inan and Tabak, 2015; Tsai *et al.*, 2017; Wei and Ploss, 2021).



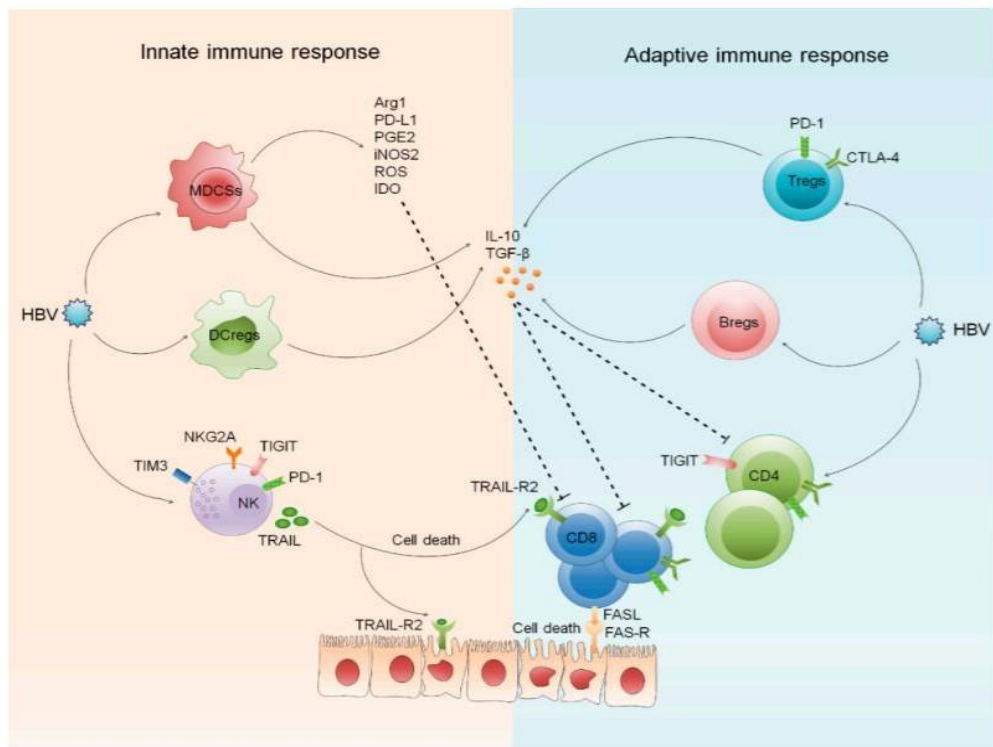
Gambar 2.3. Siklus Hidup Virus Hepatitis B (Revill *et al.*, 2019).

2.1.5 Immunopatogenesis Hepatitis B

Virus hepatitis B masuk ke dalam tubuh secara parenteral. Virus masuk ke dalam tubuh kemudian masuk ke dalam peredaran darah. Partikel Dane masuk ke dalam hepar, selanjutnya terjadi proses replikasi virus di dalam sel hepar. Sel hepar akan memproduksi dan menyekresi partikel Dane utuh serta partikel HBsAg berbentuk sferis dan tubuler yang tidak ikut membentuk partikel virus (Sembiring dan Silitonga, 2018).

Virus hepatitis B yang masuk sirkulasi pembuluh darah melalui transmisi vertikal, perinatal, dan seksual akan berikatan dengan reseptor *sodium turocholate contrasporting polypeptide* (NTCP) untuk memasuki hepatosit. Infeksi hepatitis B akut akan mengaktifasi respons imun sel kupfer, sel natural killer (NK), sel CD4/CD8, Interleukin-2 (IL-2), Interferon gamma (IFN- γ), dan *tumour necrosis factor alpha* (TNF- α) (Lokhande *et al.*, 2011; Kgatele and Setshedi, 2016).

Individu dengan respons imun yang gagal mengeliminasi virus hepatitis B akan berkembang menjadi hepatitis B kronik. Respons imun yang bermacam-macam berhubungan dengan sel dendritik dan netrofil imatur, gangguan produksi sitokin (IFN- γ), IL-2, dan TNF- α), dan gangguan fungsi sel T (CD4/CD8). Anomali ini berkaitan dengan regulasi abnormal yang dimediasi virus hepatitis B dari *lymphocyte activation gene-3* (Lag-3), *cytotoxic T lymphocyte antigen 4* (CTLA-4), *T cell immunoglobulin domain and mucin domain* (TIM-3), reseptor *programmed cell death 1* (PD-1), CD244/2B4, CD160, dan *T cell immunoreceptor with Ig and ITIM domains* (TIGIT) (Gambar 2.4) (Kgatele and Setshedi, 2016; Khanam *et al.*, 2021).



Gambar 2.4. Immunopatogenesis Infeksi Virus Hepatitis B
(Khanam *et al.*, 2021).

Reseptor permukaan sel inhibitor dan imunoregulator diekspresikan oleh sel B, sel T, dan sel kanker. Protein PD-1 berperan meminimalkan aktivitas sel T pada jaringan perifer ketika terjadi respons inflamasi akibat infeksi VHB. Peningkatan PD-1 diketahui pada saat terjadi peningkatan HBV DNA dan kadar *alanine aminotransferase* (ALT), berhubungan dengan peningkatan replikasi virus dan penyakit hepar aktif (Kgatle and Setshedi, 2016).

Infeksi kronik virus hepatitis B terdiri dari empat fase yaitu fase *immuno tolerance*, fase imun aktif, fase karier inaktif, dan fase reaktivasi. Fase *immuno tolerance* terjadi respons terhadap aktivasi sel Th2 berupa produksi sitokin anti inflamasi IL-4, IL-5, dan IL-10. Fase kedua (imun aktif) ditandai dengan tingginya kadar HBV DNA dan ALT, berhubungan dengan aktivitas nekroinflamasi yang terjadi di hepar, dimediasi oleh sekresi sitokin pro inflamasi seperti TNF- α , IFN- γ ,

dan IL-20 dan peningkatan sel T CD8. Fase ketiga (karier inaktif) terjadi peningkatan risiko fibrosis hepar karena virus dapat menghindar dari sistem imun. Fase keempat (reaktivasi imun) terjadi tanpa atau dengan ekspresi gen HBeAg, dengan karakteristik peningkatan HBV DNA, dan fluktuasi kadar ALT. Hal ini berhubungan dengan peningkatan risiko kerusakan hepar yang berat (Bhopale, 2016; Kgatele and Setshedi, 2016).

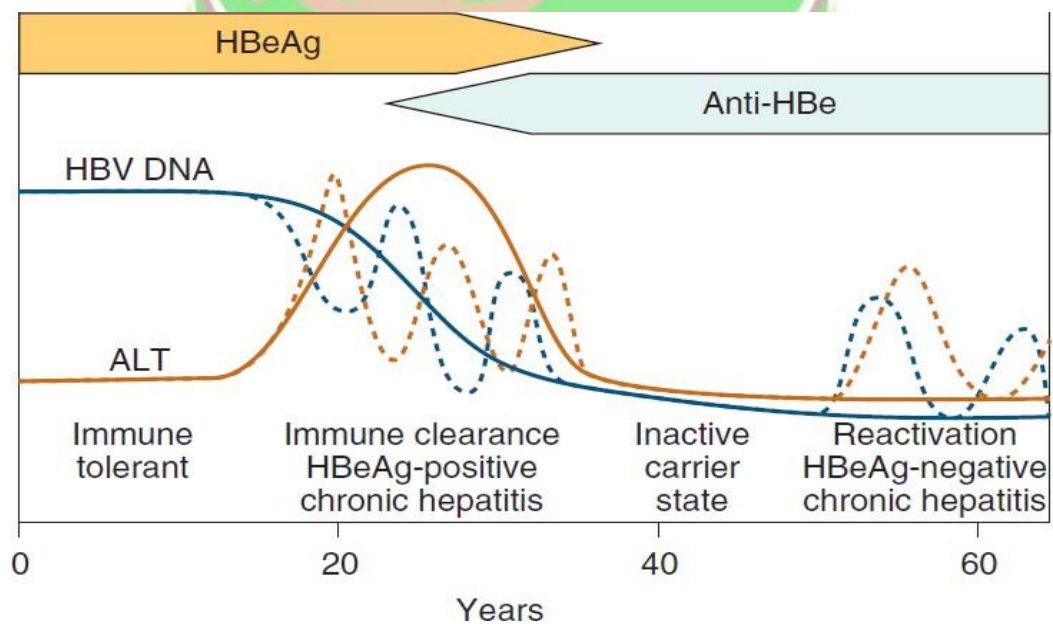
Virus hepatitis B tidak memiliki sifat sitopatik langsung. Patogenesis dan kerusakan hepar pada infeksi virus hepatitis B merupakan hasil dari interaksi antara virus dan sistem kekebalan tubuh inang. Sistem kekebalan akan menyerang virus hepatitis B dan mengakibatkan kerusakan hepar sebagai akibat dari reaksi imunologis saat diaktifkannya limfosit CD4+ dan CD8+ setelah mengenali berbagai peptida virus hepatitis B pada permukaan hepatosit. Reaksi kekebalan yang terganggu atau status kekebalan yang relatif toleran akan menimbulkan terjadinya hepatitis kronik. Kondisi lanjut akibat infeksi virus hepatitis B adalah sirosis. Penyakit pasien juga bisa berkembang menjadi KHS dengan atau tanpa sirosis (Doo and Ghany, 2010; Lok, 2011; Sumoharjo dan Gunawan, 2014).

2.1.6 Manifestasi Klinis

Gambaran klinis pada penderita asimtomatik tidak memberikan gambaran yang khas. Masa inkubasi hepatitis B akut bervariasi dari beberapa minggu hingga 6 bulan. Gejala klinis dan ikterus umumnya hilang setelah 1 sampai 3 bulan. peningkatan kadar ALT serum dan titer HBsAg serum menurun dan menghilang bersama-sama, HBsAg menghilang 12 minggu setelah onset penyakit. Persistensi HBsAg setelah 6 bulan menunjukkan perkembangan menjadi infeksi hepatitis B kronik (Janseen and Fung, 2020).

Pasien dengan infeksi virus hepatitis B kronik sebagian besar tidak menunjukkan gejala hingga mengalami sirosis lanjut. Gejala nonspesifik seperti kelelahan atau nyeri ringan pada kuadran kanan atas epigastrium dapat muncul. Infeksi virus hepatitis B kronik didahului oleh riwayat hepatitis akut di daerah prevalensi sedang atau rendah sedangkan di daerah prevalensi tinggi tidak menunjukkan gejala (Konerman and Lok, 2018).

Perjalanan infeksi virus hepatitis B kronik ditandai dengan fluktuasi tingkat replikasi virus hepatitis B dan aktivitas penyakit hepar. Perjalanan klinis infeksi virus hepatitis B kronik dikategorikan menjadi empat fase yaitu *immune-tolerant*, *immune-clearance* (hepatitis kronik HBeAg-positif atau hepatitis B kronik klasik), replikasi tidak ada atau rendah (*inactive carrier stage*), dan fase reaktivasi (hepatitis kronik HBeAg-negatif). Pasien dapat berkembang dari satu fase ke fase berikutnya, meskipun tidak setiap pasien melewati setiap fase dan pemulihan ke fase sebelumnya dapat terjadi (Balan *et al.*, 2016).



Gambar 2.5 Fase Infeksi Hepatitis B Kronik (Konerman and Lok, 2018).

Fase *immune-tolerant* ditandai HBeAg positif, kadar HBV DNA serum yang tinggi (10^6 - 10^{12} IU/mL) dan jumlah ALT normal. Pasien biasanya asimtomatik yang sering mengenai anak muda Asia selama perinatal atau masa kanak-kanak (WHO, 2015). Fase imun-toleran dan fase imun aktif menunjukkan perbedaannya terletak pada intensitas respons inflamasi. Tingkat serokonversi HBeAg spontan sangat rendah sekitar 2% selama 3 tahun pertama dan 15% setelah 20 tahun infeksi. Jumlah HBeAg positif dengan *viral load* tinggi banyak didapatkan pada wanita usia reproduktif di negara prevalensi tinggi sehingga mengakibatkan tingkat penularan perinatal tinggi. Sebagian besar pasien fase *immune-tolerant* memiliki cedera hepar minimal dan prognosis baik terutama yang terjadi serokonversi HBeAg spontan sebelum usia 40 tahun (Konerman and Lok, 2018).

Fase *immune clearance* ditandai adanya HBeAg, kadar HBV DNA serum yang tinggi atau berfluktuasi dan kadar serum aminotransferase yang tinggi atau berfluktuasi serta inflamasi aktif dan seringkali fibrosis pada histologi hepar. Sebagian besar pasien dalam fase ini tetap asimtomatik, meskipun beberapa dengan gejala hepatitis yang mirip dengan hepatitis akut. Pasien yang tidak mengalami serokonversi dan HBeAg tetap positif maka akan berisiko mengalami penyakit hepar progresif yang dapat menyebabkan sirosis dan dekompensasi hepar, tergantung pada durasi hepatitis kronik dan frekuensi serta keparahan *flare*. Positif HBeAg persisten pada pasien yang lebih tua (>35 tahun) dikaitkan dengan peningkatan risiko KHS (Balan *et al.*, 2016).

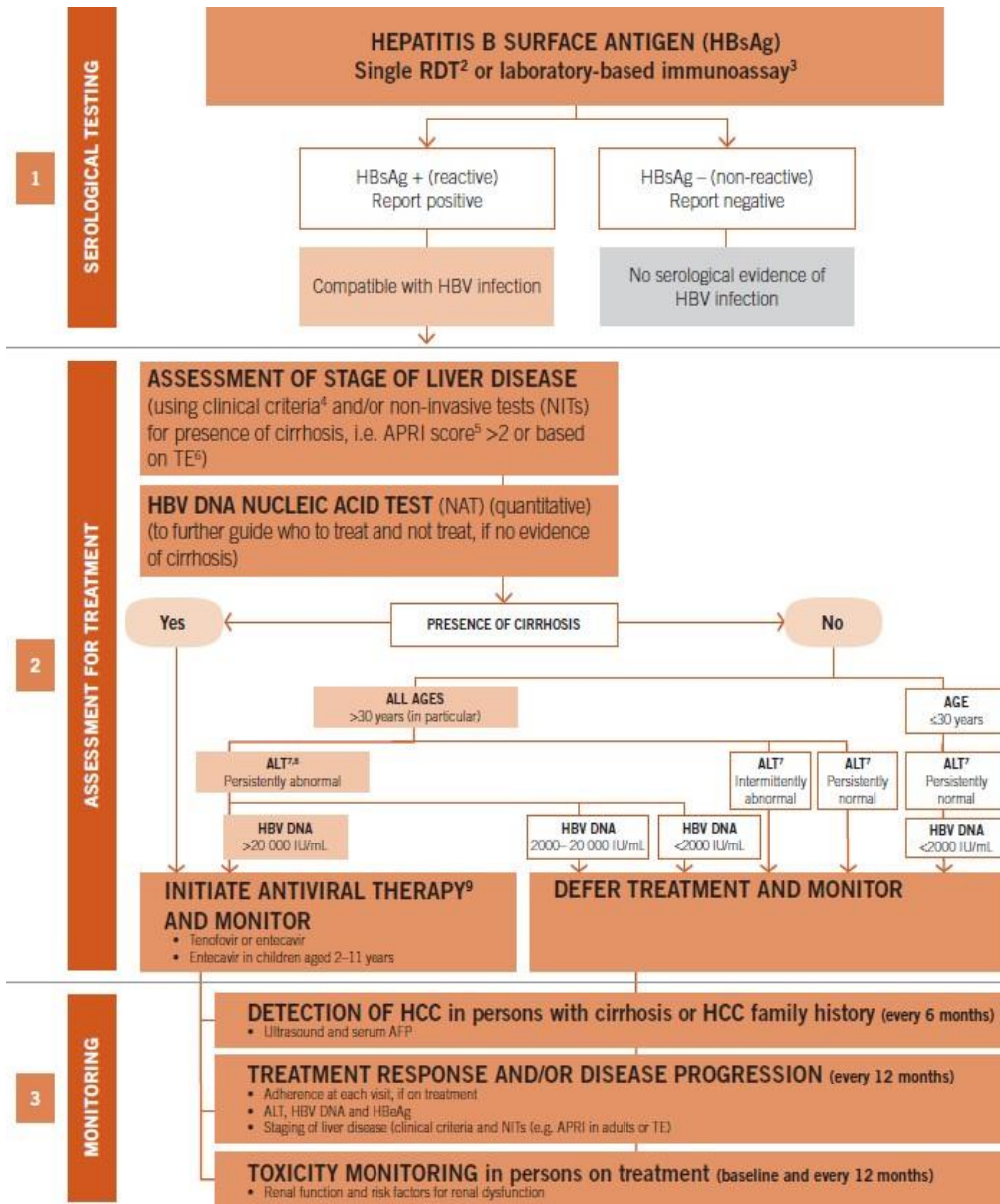
Fase *inactive carrier* dimana serokonversi HBeAg menjadi anti-HBe telah berhasil sehingga didapatkan HBeAg negatif, anti-HBe positif, jumlah HBV DNA rendah (<200 IU/mL) atau tidak terdeteksi dan jumlah HBsAg sangat rendah.

Jumlah ALT yang kembali normal menandakan fibrosis yang minimal (Croagh and Lubel, 2014).

Fase reaktivasi hepatitis ini dapat terjadi dengan atau tanpa HBeAg positif. Hepatitis yang aktif muncul kembali dengan HBeAg negatif dan anti-HBe positif sehingga digambarkan sebagai hepatitis B kronik HBeAg negatif. Hal ini dikaitkan dengan mutasi pada genom virus yang memungkinkan replikasi virus tanpa mengekspresikan HBeAg. Pasien ini berisiko terkena penyakit hepar progresif. Sebagian besar pasien ini telah melewati fase hepatitis kronik HBeAg-positif, sudah terdapat berbagai derajat fibrosis hepar hingga sirosis (Balan *et al.*, 2016).

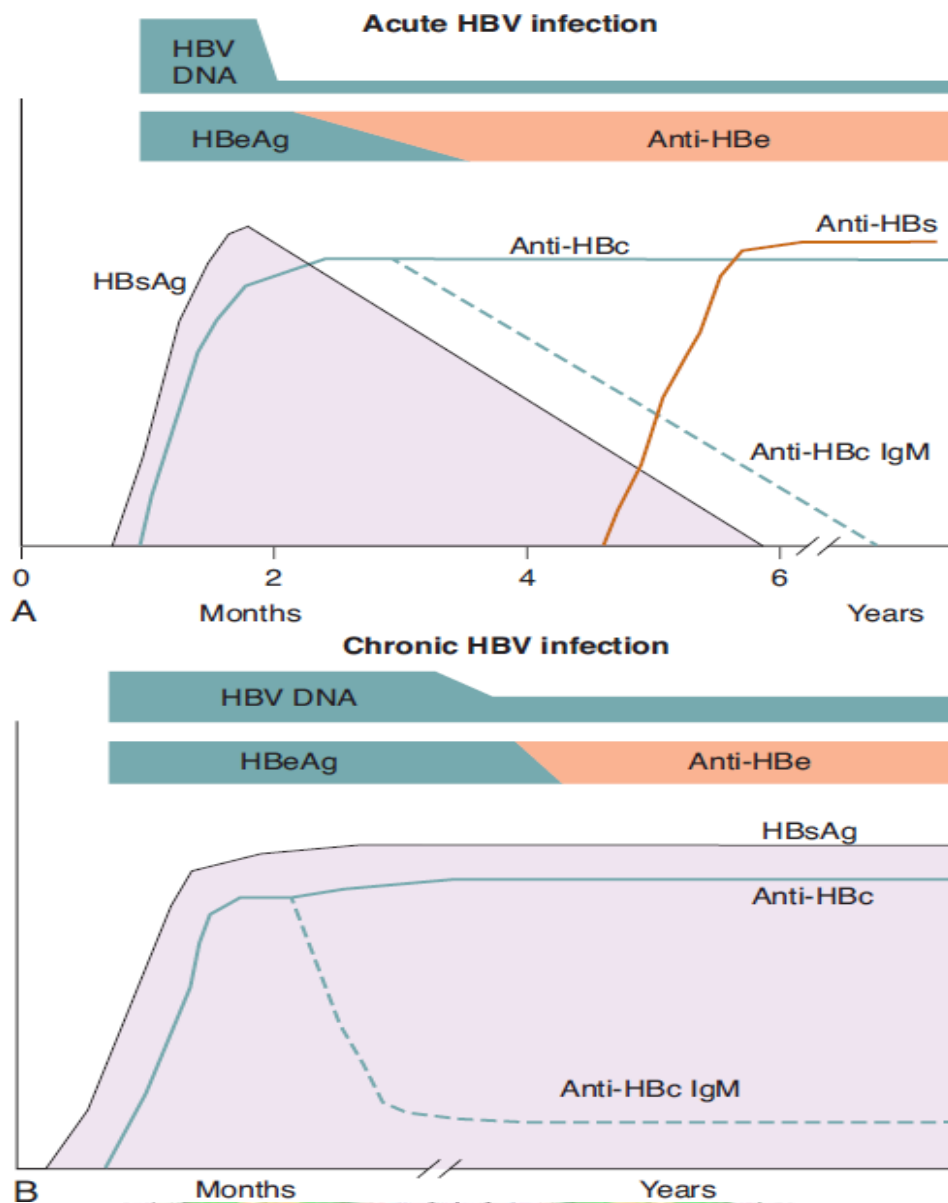
2.1.7 Diagnosis Hepatitis B Kronik

Diagnosis hepatitis B memerlukan pemeriksaan laboratorium darah pasien untuk HBsAg, anti-HBs, dan anti-HBc. Diagnosis hepatitis B berdasarkan pada penilaian klinis dan pemeriksaan laboratorium. Penanda serologis virus hepatitis B dan jumlah HBV DNA serum sangat penting untuk konfirmasi diagnosis infeksi virus hepatitis B dan untuk menentukan stadium infeksi. Pasien dengan infeksi virus hepatitis B kronik tidak memiliki gejala sampai penyakit hepar berada pada stadium lanjut sehingga skrining orang yang berisiko sangat penting dalam diagnosis dini. Gambar 2.6 merupakan algoritma diagnosis dan tatalaksan hepatitis B kronik (Lok, 2011; WHO, 2017; Janssen and Fung, 2021).



Gambar 2.6 Algoritma Diagnosis dan Tatalaksan Hepatitis B Kronik (WHO, 2017).

Pasien dengan HBsAg reaktif mengindikasikan bahwa pasien tersebut infeksius. Orang yang sembuh infeksi virus hepatitis B dapat ditemukan anti-HBs. Pemeriksaan IgM anti-HBc dapat dilakukan untuk memberikan informasi infeksi hepatitis B akut (WHO, 2015).



Gambar 2.7 Gambaran Serologi Hepatitis Akut (A) dan Hepatitis Kronik (B) (Konerman and Lok, 2018).

Deteksi dan pengukuran DNA virus hepatitis B dengan menggunakan PCR dapat menjadi salah satu alat diagnosis, tolak ukur memulai terapi dan pemantauan kondisi pasien. Pemeriksaan ini mempunyai sensitivitas dan spesifisitas yang tinggi, sehingga dijadikan sebagai standar internasional untuk normalisasi konsentrasi HBV DNA (WHO, 2015).

Penyebab lain dari penyakit hepar kronik harus dicari secara sistematis, termasuk ko-infeksi dengan virus hepatitis, D, C atau HIV. Komorbid juga dinilai termasuk penyakit hepar alkoholik, autoimun dan metabolik dengan steatosis (EASL, 2017).

Tabel 2.1 Kriteria Diagnosis Infeksi Hepatitis B Kronik

Kriteria Diagnosis Infeksi virus Hepatitis B

Hepatitis B Kronik

1. HBsAg seropositif > 6 bulan
2. HBV DNA serum > 20.000 IU/mL (nilai yang lebih rendah 2000-20.000 IU/mL ditemukan pada HBeAg negatif)
3. Peningkatan ALT yang persisten maupun intermiten
4. Biopsi hepar yang menunjukkan hepatitis kronik dengan derajat nekroinflamasi sedang sampai berat

Pengidap Inaktif

1. HBsAg seropositif > 6 bulan
2. HBeAg (-), antiHBe (+)
3. ALT serum dalam batas normal
4. HBV DNA < 2000 - 20000 IU/mL
5. Biopsi hepar yang tidak menunjukkan inflamasi yang dominan

Resolved Hepatitis Infection

1. Riwayat infeksi hepatitis B, atau adanya anti-HBc dalam darah
2. HBsAg (-)
3. HBV DNA serum yang tidak terdeteksi
4. ALT serum dalam batas normal

(PPI, 2017)

2.1.7.1 Pemeriksaan Biokimia

2.1.7.1.1 Penanda Kerusakan Hepar

Biomarker yang paling sering digunakan pada penyakit hepar adalah penanda yang berkaitan dengan enzim hepar yang ditemukan di sirkulasi sistemik. Enzim yang berkaitan dengan kerusakan hepar adalah aminotransferase. Nilai perbandingan kasus hepatitis kronik didapatkan rasio AST/ALT < 1, kemudian seiring dengan progresivitas penyakit yang mengarah ke sirosis maka rasio

AST/ALT akan berkebalikan. Peningkatan ALT lebih berkorelasi terhadap proses inflamasi daripada fibrosis (Marzinke and Dufour, 2020).

Aminotransferase mengkatalisis transfer gugus α -amino alanin dan aspartat ke gugus α -keto asam ketoglutarat, menghasilkan pembentukan asam piruvat dan asam oksaloasetat. Alanine aminotransferase (ALT) terletak di sitosol, sedangkan 20% AST ada di sitosol dan 80% di mitokondria. Alanine aminotransferase terutama diekspresikan di hepar, sedangkan AST terdapat di berbagai jaringan, termasuk hepar, jantung, otot rangka, ginjal, otak, pankreas, paru-paru, leukosit, dan eritrosit. Kedua enzim ALT dan AST terikat pada piridoksal 5'-fosfat dalam serum sebagai apoenzim atau holoenzim. Peningkatan enzim ini dapat mencerminkan luasnya nekrosis hepatoselular tetapi tidak berkorelasi dengan luaran pasien. Tingkat ALT dan AST yang cukup tinggi (3 - 20 kali lipat dari batas normal atas) diamati pada hepatotoksitas obat, hepatitis autoimun, hepatitis virus akut dan kronik. Tingkat transaminase serum berguna dalam skrining pasien tanpa gejala pada penyakit hepar (Habib and Shaik, 2018).

Kadar aminotransferase dapat berfluktuasi seiring waktu pada hepatitis B kronik. Pemeriksaan tunggal ALT dan AST tidak dapat menunjukkan stadium penyakit. Konsentrasi ALT lebih tinggi daripada AST, tetapi dengan perkembangan penyakit menjadi sirosis rasio AST/ALT dapat terbalik. Penanda kerusakan hepar dianggap memiliki sensitivitas dan spesifisitas klinis yang lebih baik. *Biomarker* kerusakan hepar dapat membantu mengenali gangguan pada hepar (WHO, 2015; Marzinke and Dufour, 2020).

2.1.7.1.2 Penanda Fungsi Sintesis Hepar

Hepar juga merupakan tempat produksi protein plasma. Setiap protein memiliki waktu paruh yang bervariasi, sehingga perubahan kadar protein di serum maupun plasma dapat memberikan informasi durasi dari suatu keadaan patologis. Albumin hanya dihasilkan oleh hepar dan memiliki waktu paruh selama 21 hari, sehingga jika didapatkan kondisi hipoalbuminemia maka penyakit kronik seperti sirosis dapat menjadi dugaan utama (Marzinke and Dufour, 2020; Sharma and John, 2021).

Kadar albumin serum dapat normal, tetapi pada kasus berat kadar albumin akan menurun karena proses fibrosis hepar mengakibatkan penurunan fungsi hepar dalam sintesis albumin (Soemohardjo & Gunawan, 2014). Perubahan kadar protein plasma menandakan adanya gangguan fungsi sintesis hepar. Penurunan albumin terjadi pada kerusakan hepatosit yang luas dan kronik. Penurunan albumin akan menyebabkan penurunan tekanan onkotik pembuluh darah sehingga cairan akan mengalir dari pembuluh darah ke ekstraseluler dan menyebabkan edema dan asites (Guyton and Hall, 2011; Mels and Alexander, 2018).

Sebagian besar faktor koagulasi diproduksi di hepar, kecuali faktor VIII yang juga dilepaskan oleh sel endotel. Keadaan berkurangnya sel hepar baik secara akut atau kronik, produksi faktor koagulasi juga akan menurun (Arnell and Fischler, 2019). Nilai Prothrombin Time (PT) secara kolektif mengukur faktor I, II, V, VII, X, dan diikuti oleh polimerisasi fibrinogen oleh trombin membentuk fibrin (Mells and Alexander, 2018; Rosenberg *et al.*, 2018). Faktor VII memiliki waktu paruh 6 jam, sehingga merupakan penanda yang baik perubahan akut fungsi sintesis hepar. Faktor VII dinilai dengan memeriksa PT. Pemanjangan nilai PT ditemukan pada

cedera hepatoseluler, kolestasis intrahepatal, dan obstruksi bilier kronik (Pratt, 2021; Lidofsky, 2021).

2.1.7.1.3 Bilirubin

Bilirubin merupakan hasil dari ekskresi heme yang berasal dari lisis eritrosit. Heme kemudian dimetabolisme menjadi biliverdin melalui heme oxygenase, kemudian biliverdin akan menyusun bilirubin tak terkonjugasi melalui biliverdin reduktase. Bilirubin tak terkonjugasi akan menempel pada albumin karena sifat hidrofobiknya saat memasuki aliran darah. Bilirubin tak terkonjugasi kemudian akan diambil oleh hepatosit secara *receptor-mediated* dan memperoleh dua tambahan asam glukoronik oleh enzim *uridine diphosphate glucuronosyltransferase* (UGT) sehingga menjadi bilirubin terkonjugasi (Habib and Shaik, 2018). Bilirubin terkonjugasi kemudian akan diekskresikan melalui duktulus biliaris. Seseorang yang sehat terdapat jumlah bilirubin hanya sedikit di aliran darah. Bilirubin terkonjugasi kemudian akan memasuki sistem gastrointestinal (GI) dan diubah menjadi urobilinogen oleh bakteri anaerobik. Urobilinogen kemudian akan direabsorpsi melalui sirkulasi enterohepatik atau akan mengalami oksidasi di traktus GI sebelum dikeluarkan bersama feses (Marzinke and Dufour, 2020).

Kadar bilirubin yang meningkat akan memberikan warna kuning pada kulit, sklera dan membran mukosa yang dikenal dengan istilah ikterus. Ikterus mulai terlihat pada kadar bilirubin 2 mg/dl dan tampak nyata jika kadarnya melebihi 7 mg/dl (Sulaiman, 2014). Kerusakan dan inflamasi hepatoseluler akan menyebabkan terjadinya pembengkakan sel hepar yang menyebabkan penyempitan kanalikuli sehingga ekskresi bilirubin direk melalui kanalikuli terganggu. Inflamasi

hepar juga mengakibatkan pelebaran pembuluh darah sehingga terjadi refluk bilirubin kembali ke sirkulasi sehingga kadar bilirubin di sirkulasi meningkat dan kemudian diekskresikan melalui urin. Bilirubin direk yang sampai ke usus berkurang sehingga kadar sterkobilin juga berkurang dan menyebabkan feses menjadi pucat (McDaniel, 2019).

2.1.7.2 Pemeriksaan Penanda Serologi

Hepatitis B *surface* antigen adalah penanda serologis utama dari infeksi virus hepatitis B. Protein HBsAg diproduksi dalam jumlah besar pada sel hepar. Produksi HBsAg di hepar tidak hanya dihubungkan dengan pembentukan virus tetapi juga disekresi ke dalam serum sebagai bentuk filamen atau sferis yang tidak infeksius. HBsAg pada infeksi akut akan menghilang dari darah dalam waktu 3-6 bulan disusul oleh terbentuknya anti-HBs. Munculnya anti-HBs dihubungkan dengan kesembuhan dan imun terhadap virus hepatitis B dan bertahan dalam waktu bertahun-tahun bahkan seumur hidup. Respon antibodi akibat vaksin yang dianggap protektif adalah jika kadar anti-HBs dalam darah >10 IU/mL. Infeksi kronik hepatitis B maka HBsAg tetap bertahan dalam darah selama >6 bulan dan tidak terjadi pembentukan anti-HBs (Lok, 2011; Fatmawati, 2013).

Penanda serologis virus hepatitis B lainnya berguna secara klinis pada infeksi virus hepatitis B. Penanda hepatitis B *core* antigen (HBcAg) tidak terdeteksi dalam serum, yang bisa terdeteksi immunoglobulin dari HBcAg. Antibodi IgM anti-HBc umumnya akan muncul 2 minggu setelah HBsAg terdeteksi (Soemohardjo dan Gunawan, 2014; WHO, 2017; Yuen *et al.*, 2018). Hepatitis B *core* antigen (HBcAg) merupakan antigen intraselular yang diekspresikan di dalam hepatosit yang terinfeksi. Penanda anti-HBc yang dominan selama infeksi akut

adalah IgM. Penanda anti-HBc IgM adalah penanda infeksi virus hepatitis B yang positif selama *window periode* dan bertahan selama 4-6 bulan. Penanda anti-HBc IgG akan menetap bersama anti-HBs selama bertahun-tahun setelah sembuh dari infeksi akut. Penderita hepatitis B akut progresif yang menjadi kronik maka anti-HBc IgG akan menetap bersama dengan HBsAg (Janssen and Fung, 2021).

Antigen *envelope* hepatitis B (HBeAg) muncul setelah HBsAg terdeteksi dalam serum. Hal ini menandakan sedang terjadi replikasi aktif virus dan infeksius tinggi. Antibodi terhadap HBeAg (anti-HBe) muncul mengindikasikan rendahnya replikasi virus yang terjadi dan tingkat infeksius yang rendah. Pasien yang terinfeksi virus hepatitis B dengan HBeAg negatif dan anti-HBe positif merupakan suatu pengecualian akibat mutasi *precore* dan *core* (Shroff and Melman, 2012).

Tabel 2.2 Interpretasi Profil Serologis Virus Hepatitis B

HBsAg	Anti-HBc IgM	Anti-HBc IgG	Anti-HBs	HBeAg	Anti-HBe	VHB DNA	Diagnosis
+	+	-	-	+	-	+++	VHB Akut
+	-	+	-	+	-	+++	VHB Kronik HBeAg(+)
+	-	+	-	-	+	++	VHB Kronik HBeAg(-)
+	-	+	-	-	+	+/-	Carrier inaktif
-	-	-	-	-	+/-	+	Occult infection
+	-	+	-	+/-	+/-	+++	Flare of hepatitis B
-	-	+	+/-	-	+	-	Resolved infection
-	-	-	+	-	-	-	Post Vaksin

(Kubiliun and Marrero, 2018)

2.1.7.3 Pemeriksaan Molekuler

Pemeriksaan DNA virus hepatitis B merupakan pengukuran langsung dari *viral load* yang diperlukan sebagai pertanda yang paling sensitif terhadap replikasi virus serta menunjukkan derajat penularan yang tinggi. *Deoxyribonucleic acid* virus hepatitis B sebagai indikator yang baik untuk kadar viremia dan pada beberapa

penelitian berkorelasi dengan kadar transaminase serum serta paralel dengan HBsAg (Yang *et al.*, 2018).

Pemeriksaan HBV DNA terdeteksi awal infeksi akut pada waktu 1 bulan setelah infeksi virus hepatitis B dan meningkat hingga tingkat puncak lebih dari 10^8 kopi/mL sekitar 3 bulan setelah terpapar virus hepatitis B dan kemudian berfluktuasi pada infeksi kronik atau menghilang pada pemulihan dari infeksi virus hepatitis B. Pemeriksaan HBV DNA digunakan dalam pemeriksaan klinis rutin untuk menentukan pasien yang membutuhkan terapi antivirus dan memantau pengobatan yang sesuai. Jumlah HBV DNA yang lebih tinggi terkait dengan perkembangan penyakit yang lebih cepat dan insiden KHS yang lebih tinggi (Song and Kim, 2016).

Dua prinsip teknik untuk mengidentifikasi dan mengukur HBV DNA yaitu amplifikasi sinyal seperti teknologi *hibrid capture* dan *branched DNA*, amplifikasi seperti *polymerase chain reaction* (PCR). Pemeriksaan *real time* PCR dapat mendeteksi *viral load* dengan rentang dinamis yang luas (rentang bawah, 10-15 IU/mL; rentang atas, 10^7 - 10^8 IU/mL), sehingga telah menjadi metode standar untuk mendeteksi dan mengukur HBV DNA dalam pengaturan klinis (Song and Kim, 2016). Beberapa pasien dengan hepatitis B kronik memiliki fluktuasi kadar HBV DNA yang mungkin berbeda dari tidak terdeteksi hingga $>2.000.000$ IU/mL, sehingga pemeriksaan secara serial kadar HBV DNA lebih penting daripada nilai *cut-off* tunggal sewaktu dan dalam menentukan kebutuhan pengobatan (Huang *et al.*, 2017).

Hasil pemeriksaan molekuler hepatitis mempunyai standarisasi pelaporannya menggunakan metode *real time* PCR kuantitatif. Perhimpunan

Dokter Spesialis Patologi Klinik dan Kedokteran Laboratorium (PDS-PatKLin) Bersama dengan Perhimpunan Peneliti Hati Indonesia (PPHI) menyepakati keseragaman cara pelaporan hasil pemeriksaan molekuler hepatitis seperti pada Tabel 2.2 (Lawuredja, 2019).

Tabel 2.3 Cara Pelaporan Hasil Pemeriksaan Molekuler Hepatitis

Hasil yang dilaporkan oleh instrumen	Cara Pelaporan
Target tidak terdeteksi <LOD	Tidak terdeteksi Tidak terdeteksi** **Jika ada dokter memerlukan data lebih detail, dapat diberikan sesuai permintaan
Terdeteksi diantara LOD dan LOQ (>LOD - <LOQ)	Terdeteksi (kurang dari angka batas LOQ masing-masing)
Terdeteksi >LOQ	Terdeteksi (sesuai dengan angka yang keluar dari alat)

(Lawuredja, 2019)

2.1.7.4 Pemeriksaan Genotipe

Virus hepatitis B dapat diklasifikasikan menjadi 10 genotipe (A-J) yang berbeda secara geografis dan empat serotipe utama (adw, adr, ayw, dan ayr). Pemeriksaan genotipe virus hepatitis B dalam praktek klinis tidak rutin dilakukan (Fatmawati, 2013; Konerman and Lok, 2018).

Tampilan klinis yang muncul terkait dengan berbagai genotipe. Hubungan klinis paling terlihat yaitu pada serokonversi HBeAg terjadi lebih awal pada pasien dengan VHB genotipe B dibandingkan dengan genotipe C, dan respon terapi dengan interferon (IFN) lebih baik dengan genotipe A dan B dibandingkan dengan C dan D. Genotipe virus juga berimplikasi pada frekuensi mutasi *precore* dan *core* serta berpengaruh pada frekuensi KHS. Pengujian genotipe memiliki nilai klinis terhadap genotipe A dan B dikaitkan dengan respons virus dan pembersihan HBsAg yang lebih tinggi. Bukti genotipe mempengaruhi respon HBV DNA terhadap

analog nukleosida belum jelas. Hubungan klinis dengan berbagai genotipe menjadi semakin jelas tetapi belum mengarah pada rekomendasi khusus untuk pengujian rutin karena klasifikasi genotipe umumnya tidak mengarah pada perbedaan dalam pengelolaan (Janssen and Fung, 2021).

Tabel 2.4 Distribusi dan Klinis Berdasarkan Perbandingan Genotipe

Distribusi Geografis dan Klinis Genotipe Virus Hepatitis B (A-J)

Distribusi Geografis

- A: Eropa Barat Laut, Amerika Utara, Afrika Tengah
- B: Asia Tenggara, termasuk China, Jepang, dan Taiwan (prevalensi meningkat di Amerika Utara)
- C: Asia Tenggara (prevalensi meningkat di Amerika Utara)
- D: Eropa Selatan, Timur Tengah, India
- E: Afrika Barat
- F: Amerika Tengah dan Selatan, AS (penduduk asli Amerika), Polinesia
- G: AS, Prancis, Jerman
- H: Amerika Tengah dan Selatan
- I: Vietnam dan Laos
- J: Ryuku, Jepang

Tampilan Klinis

1. Waktu yang lebih singkat untuk serokonversi HBeAg dan probabilitas yang lebih tinggi kehilangan HBsAg: B > C
2. Respons terhadap pengobatan dengan interferon- α : A > B C > D
3. Frekuensi mutasi promotor *precore/core*: B dan D > A dan C
4. Aktivitas penyakit hepar aktif dan risiko perkembangan: C > B
5. Evolusi menjadi penyakit hepar kronik: non-A > A
6. Risiko KHS: B > C pada kelompok usia yang lebih muda di Taiwan, tetapi C > B pada yang lebih tua kelompok umur di Jepang

(Janssen and Fung, 2021)

2.1.8 Prognosis

Pengobatan antivirus dan pengawasan jangka panjang pasien infeksi virus hepatitis B adalah kunci penting untuk prognosis lebih baik. Pasien dengan serokonversi anti-HBe dan tidak terdeteksi HBV DNA memiliki luaran yang lebih baik dengan angka progresifitas penyakit yang lebih lambat. Pasien infeksi virus hepatitis B kronik yang tidak diterapi menunjukkan jumlah HBV-DNA yang tinggi

dan risiko berkembang menjadi sirosis hepatis dan karsinoma hepatoselular (Lee *et al.*, 2019; Wang *et al.*, 2022).

2.2 Hepatitis B Surface Antigen (HBsAg) Kuantitatif

Genom DNA virus memiliki konfigurasi *relaxed circular*, beruntai ganda sebagian, dan terdiri dari empat ORF. Empat komponen gen virus termasuk *core*, *surface*, X, dan gen polimerase. *PreS1* mRNA dan *preS2/S* mRNA mengodekan tiga protein HBsAg yaitu protein permukaan besar, sedang, dan kecil (Li *et al.*, 2020). Protein *surface* disintesis di retikulum endoplasma, dan mengalami glikosilasi di retikulum endoplasma dan aparatus golgi. Hal ini dapat disekresikan sebagai partikel *subviral* yang tidak infeksius (bentuk bulat dan filamen HBsAg), dan sebagai virion matang yang infeksius yaitu partikel Dane. Partikel *subviral* ini melebihi jumlah partikel Dane dengan faktor variabel 100 - 100.000, dan dapat terakumulasi hingga konsentrasi beberapa ratus mikrogram per mililiter serum (Bertoletti *et al.*, 2018; Mak *et al.*, 2019; Vachon and Osiowy, 2021).

Ekspresi HBsAg bervariasi dengan perbedaan genotipe, ekspresi HBsAg tertinggi di antara genotipe A2/Ae, diikuti oleh A1/Aa dan B2/Ba, B1/Bj dan C, dan D dalam urutan menurun pada model *in vitro*. Tes kuantifikasi HBsAg dapat mendeteksi semua bentuk HBsAg (partikel Dane, dan HBsAg berbentuk tubular dan filamen), dan dari semua sumber termasuk cccDNA dan HBV DNA terintegrasi (Mak *et al.*, 2019). Jumlah HBsAg yang sangat rendah <100 IU/mL dikaitkan dengan hilangnya HBsAg dan akan terbentuk anti-HBs (Kim *et al.*, 2020).

HBsAg kuantitatif (qHBsAg) mencerminkan aktivitas cccDNA dan jumlah DNA intrahepatik. Jumlah ini juga mencerminkan HBsAg dari DNA

terintergarsi. Pengukuran ini juga bermanfaat untuk memprediksi respons terhadap terapi interferon (Li *et al.*, 2019).

2.3 Deoxyribonucleic Acid Virus Hepatitis B

Gen polimerase mengodekan enzim DNA polimerase yang diperlukan untuk enkapsidasi RNA virus menjadi partikel *core* dan konversi *pregenomik* RNA virus menjadi untai negatif DNA virus (*reverse transcriptase*), serta konversi untai HBV DNA pertama menjadi untai DNA kedua dari polaritas positif (Janssen and Fung, 2021). *Deoxyribonucleic acid* virus hepatitis B yang terdeteksi dalam serum menunjukkan adanya partikel virus hepatitis B utuh (Partikel Dane) dalam tubuh pasien. *Deoxyribonucleic acid* virus hepatitis B berperan untuk menilai replikasi virus hepatitis B, menentukan indikasi terapi dan menilai hasil terapi (Sembiring dan Silitonga, 2018).

Pendekatan molekuler menjadi standar pendekatan secara laboratorium untuk mendeteksi adanya HBV DNA dalam serum atau plasma. Pasien hepatitis B kronik dapat ditemukan HBV DNA >20.000 IU/mL pada HBeAg positif, dan lebih rendah (2.000-20.000 IU/mL) pada HBeAg negatif. Pasien dengan ALT serum yang normal atau rendah (<2.000 IU/mL) atau HBV DNA yang tidak terdeteksi merupakan pasien karier inaktif yang mempunyai prognosis yang baik dan tidak memerlukan terapi antivirus. Pasien dengan HBeAg negatif dan *viral load* HBV DNA tinggi merupakan indikasi terapi antivirus (Soemohardjo dan Gunawan, 2014; WHO, 2017; Petersen, 2018).

Kuantifikasi HBV DNA serum sangat penting dalam evaluasi pasien dengan hepatitis B kronik dan penilaian efektifitas pengobatan antivirus. Hal ini diperlukan untuk monitor pasien, menentukan kebutuhan terapi, memantau respons

terhadap terapi antivirus, diagnosis reaktivasi virus hepatitis B. Jumlah HBV DNA dapat dideteksi dalam serum 2-4 minggu sebelum munculnya HBsAg dengan tes berbasis PCR (Ghany and Gara, 2018).

2.4 Hepatitis B *Envelope* Antigen (HBeAg)

Protein HBeAg adalah protein virus yang mulai ditemukan pada awal infeksi virus hepatitis B akut. Temuan HBeAg dalam serum dengan HBsAg positif menunjukkan tingkat replikasi virus yang tinggi. Pasien dengan hepatitis B kronik HBeAg positif memiliki jumlah HBV DNA serum di atas 20.000 IU/mL hampir 90%. Jumlah HBV DNA serum dapat mencapai 10¹² - 10¹³ IU/mL selama infeksi kronik HBeAg positif. Serokonversi HBeAg menjadi anti-HBe dihubungkan dengan penurunan jumlah HBV DNA serum dan remisi penyakit hepar (Janseen and Fung, 2020).

2.5 Korelasi HBsAg Kuantitatif dengan HBV DNA pada Hepatitis B Kronik

Virus hepatitis B yang masuk kedalam sel hepatosit dalam bentuk *partially double-stranded* genom virus hepatitis B kemudian menjadi cccDNA dalam inti hepatosit (Tu *et al.*, 2021). Transkripsi dari minikromosom cccDNA menghasilkan semua protein pgRNA dan mRNA yang dibutuhkan untuk replikasi virus hepatitis B. *Convalently closed circular* DNA bertindak sebagai *template* untuk transkripsi gen virus. *Deoxyribonucleat acid* kemudian disintesis melalui *reverse transcriptase*. *Convalently closed circular* DNA yang merupakan bentuk replikasi HBV DNA adalah molekul perantara yang penting dalam siklus hidup virus hepatitis B (Nurhardini dan Yusra, 2020).

Kuantifikasi serum HBsAg mencerminkan HBV DNA dan juga cccDNA di hepar yang berfungsi sebagai *template* untuk replikasi virus di dalam hepatosit.

Mekanisme ini disebabkan oleh dua jalur sintesis HBsAg dan HBV DNA yang berbeda (Zhao *et al.*, 2020; Puspitasari *et al.*, 2021). Sejumlah HBsAg disekresikan dalam serum sebagai partikel Dane dan partikel subviral filamentous atau sferis yang tidak infeksius yang berasal dari *open reading frame* yang berbeda dari cccDNA (Konerman and Lok, 2018).

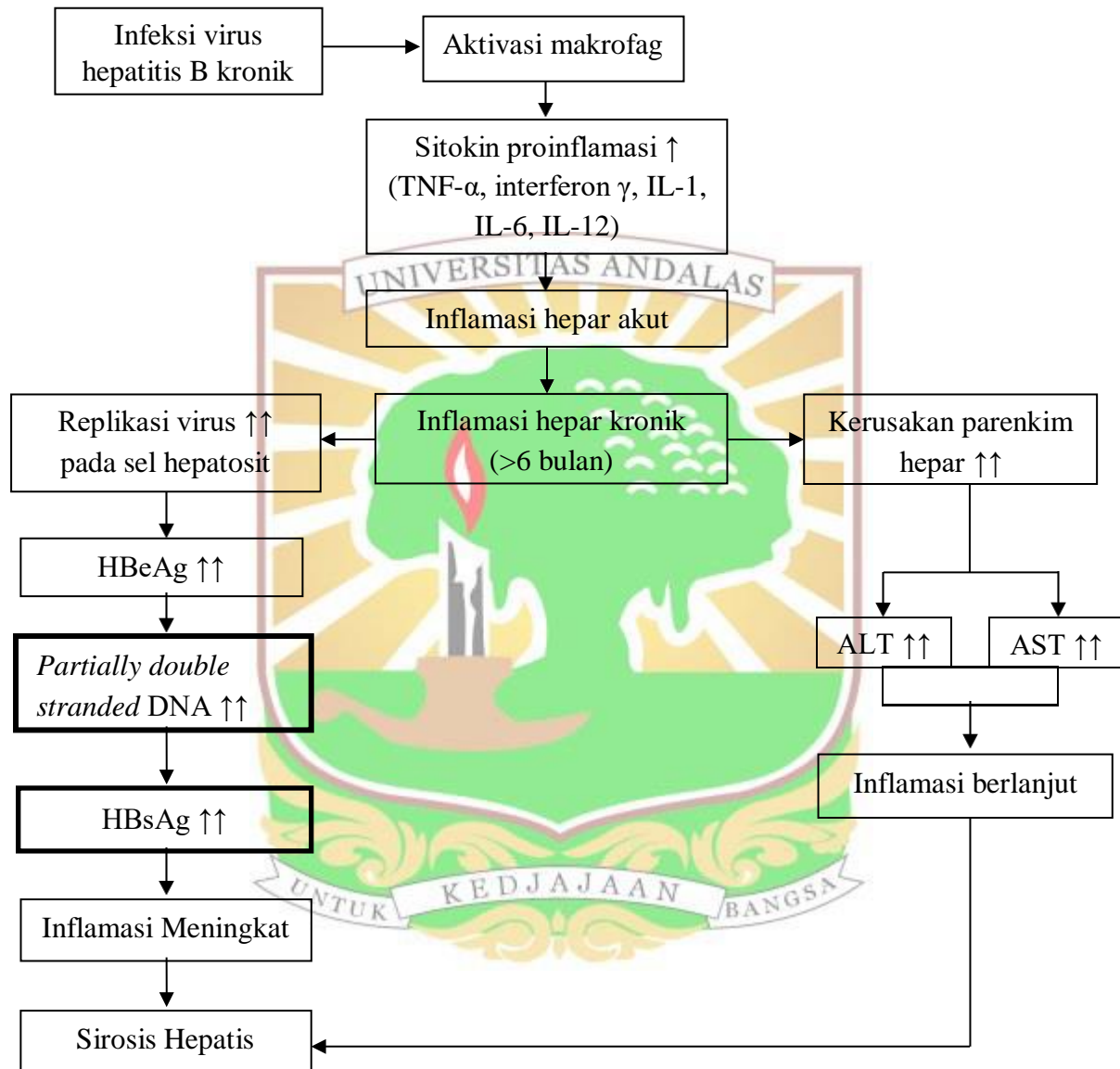
Hepatitis B *surface* antigen juga diproduksi dari HBV DNA yang terintegrasi kedalam genom *host* melalui mekanisme rekombinasi menggunakan enzim *host* yang bekerja dalam bentuk dsDNA virus hepatitis B. Daerah DR-1/DR-2 genom virus merupakan tempat untuk integrasi, tetapi sequens terintegrasi tidak dapat menjadi *template* untuk replikasi virus karena genom tidak lengkap. *Open reading frames* dari gen S utuh masih terdapat dalam sequens terintegrasi sehingga HBsAg dapat diproduksi (Comberg *et al.*, 2017). Jumlah HBsAg bervariasi secara signifikan dalam fase penyakit yang berbeda, jumlah HBsAg tertinggi ditemukan pada pasien infeksi virus hepatitis B kronik HBeAg positif (Mak *et al.*, 2019).

Protein HBeAg merupakan produk akhir dari proses pasca translasi ORF *pre core*. Jumlah HBeAg mencerminkan derajat transkripsi dan translasi mRNA virus hepatitis B atau produksi virion DNA strand negatif virus hepatitis B (Choi *et al.*, 2019).

BAB 3

KERANGKA KONSEPTUAL PENELITIAN

3.1 Kerangka Konseptual Penelitian



Gambar 3.1 Kerangka Konseptual Penelitian

Keterangan : : Variabel yang diteliti

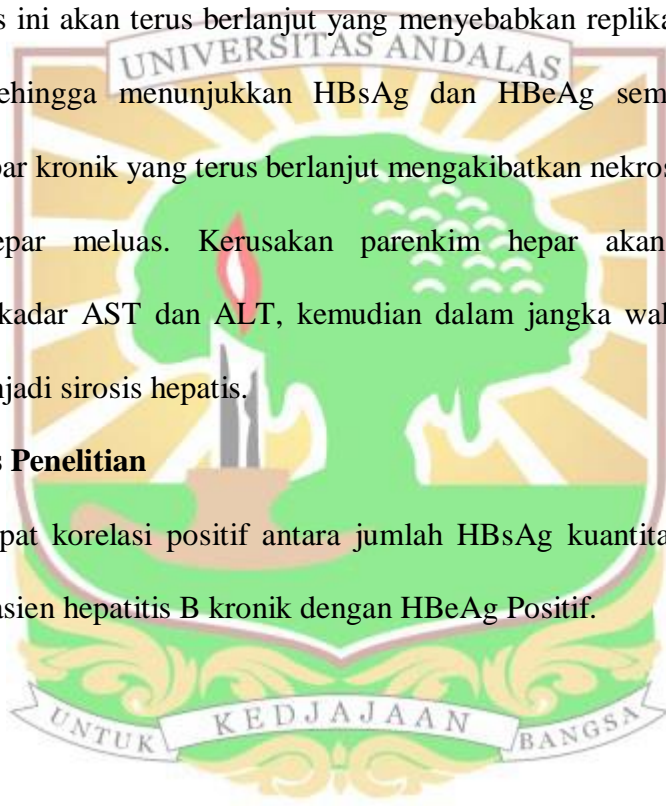
3.2 Penjelasan Kerangka Konseptual

Virus hepatitis B menginfeksi sel hepatosit dan akan bereplikasi. Bersamaan dengan itu akan terjadi aktivasi makrofag yang menghasilkan sitokin pro inflamasi seperti TNF- α , interferon γ , IL-1, IL-6, dan IL-12. Pelepasan sitokin pro inflamasi akan menyebabkan terjadinya proses inflamasi di hepar, dapat berlangsung akut dan bisa berlanjut menjadi kronik. Hepatitis kronik apabila proses inflamasi hepar terjadi lebih dari 6 bulan.

Proses ini akan terus berlanjut yang menyebabkan replikasi virus semakin meningkat sehingga menunjukkan HBsAg dan HBeAg semakin meningkat. Inflamasi hepar kronik yang terus berlanjut mengakibatkan nekrosis dan kerusakan parenkim hepar meluas. Kerusakan parenkim hepar akan mengakibatkan peningkatan kadar AST dan ALT, kemudian dalam jangka waktu tertentu akan berlanjut menjadi sirosis hepatis.

3.3 Hipotesis Penelitian

Terdapat korelasi positif antara jumlah HBsAg kuantitatif dengan HBV DNA pada pasien hepatitis B kronik dengan HBeAg Positif.



BAB 4

METODE PENELITIAN

4.1 Desain Penelitian

Penelitian ini adalah penelitian analitik dengan rancangan potong lintang.

4.2 Tempat dan Waktu Penelitian

Penelitian dilakukan di Instalasi Laboratorium Sentral dan Instalasi Rekam Medis RSUP Dr. M. Djamil Padang serta Laboratorium Prodia. Penelitian dilakukan mulai bulan Juli 2021 sampai Juli 2022.

4.3 Populasi dan Sampel Penelitian

4.3.1 Populasi Penelitian

Populasi adalah semua pasien hepatitis B kronik rawat jalan dan rawat inap bagian penyakit dalam dengan HBeAg positif.

4.3.2 Sampel Penelitian

Sampel penelitian adalah bagian dari populasi yang memenuhi kriteria inklusi dan eksklusi. Teknik pengambilan sampel dilakukan dengan teknik *consecutive sampling*.

Kriteria Inklusi :

- usia \geq 18 tahun
- Telah melakukan *general inform consent*

Kriteria Eksklusi :

- Hepatoma
- Sirosis hepatis
- HIV

- Hepatitis C

4.3.3 Besar Sampel

Besar sampel ditentukan berdasarkan rumus:

$$n = \frac{Z\alpha + Z\beta}{0,5 \ln (1+r)/(1-r)}^2 + 3 \quad \left[\quad \right]$$

Keterangan:

n = besar sampel

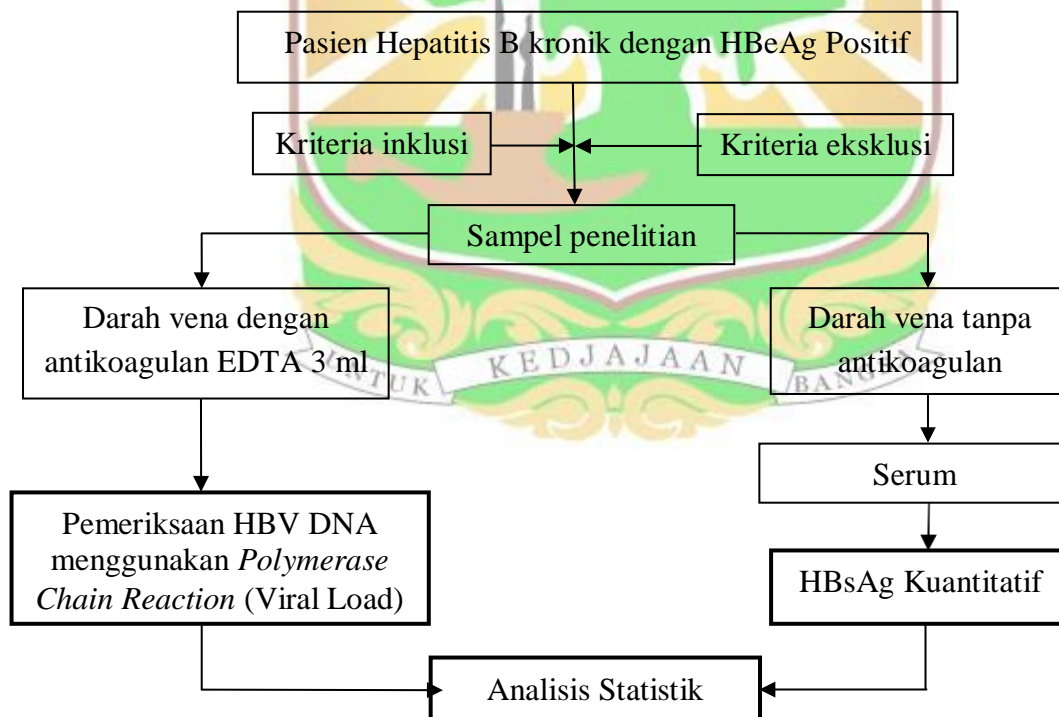
Z α = tingkat kemaknaan α 0,01 = 2,576

Z β = power 95 % = 1,645

r = perkiraan koefisien korelasi = 0.87 (Samant *et al.*, 2016)

Dengan rumus di atas didapatkan sampel minimal adalah 13.

4.4 Alur Penelitian



Gambar 4.1 Alur Penelitian

4.5 Definisi Operasional

1. Hepatitis B *Surface* Antigen (HBsAg)

Definisi : Protein selubung virus hepatitis B dari virion utuh dan partikel subviral dalam serum yang terdeteksi >6 bulan dalam darah pada infeksi hepatitis B kronik

Cara Ukur : *Chemiluminescent microparticle Immunoassay* (CMIA), metode kuantitatif

Alat Ukur : Immunoassay

Hasil Ukur : IU/mL

Skala Ukur : Rasio

2. *Deoxyribonucleic Acid*-Virus Hepatitis B (HBV DNA)

Definisi : Konsentrasi DNA virus hepatitis B yang ada di dalam darah untuk mengetahui tingkat replikasi virus hepatitis B

Cara Ukur : *Polymerase Chain Reaction*

Alat Ukur : *Real Time Polymerase Chain Reaction*

Hasil Ukur : IU/mL

Skala Ukur : Rasio

3. Hepatitis B *Envelope* Antigen (HBeAg)

Definisi : Produk akhir dari pemrosesan pasca-translasi dari ORF *pre-core*

Cara Ukur : *Enzyme Linked Fluorecent Immunoassay* (ELFA)

Alat Ukur : Immunoassay

Hasil Ukur : IU/mL

Skala Ukur : Rasio



4.6 Prosedur Kerja

4.6.1 Pemeriksaan Pendahuluan

- Kontrol kualitas dilakukan terhadap pemeriksaan HBsAg kuantitatif pada alat *immunoassay* (Architech i2000-3, Abbot) sebelum melakukan pemeriksaan sampel.
- Kontrol kualitas dilakukan terhadap pemeriksaan *Polymerase Chain Reaction* pada alat AmpliPrep/COBAS TaqMan HBV sebelum melakukan pemeriksaan sampel.
- Uji ketelitian dilakukan secara *within run* dan *between day* untuk mendapatkan koefisien variasi (KV) sebelum melakukan penelitian.

4.6.2 Pemeriksaan Jumlah HBsAg Kuantitatif (Abbot, 2019)

4.6.2.1 Prinsip Pemeriksaan

Sampel dan mikropartikel *paramagnetic* berlapis anti-HBs diadungkan. HBsAg yang ada pada sampel berikatan dengan mikropartikel yang dilapisi antiHBS. Konjugat berlabel antiHBs acridinium ditambahkan untuk membuat campuran reaksi setelah dicuci. Reaksi chemiluminescent yang dihasilkan diukur sebagai *relative light units* (RLU), terdapat hubungan langsung antara jumlah HBsAg dalam sampel dan RLU yang dideteksi oleh optik ARCHITECT iSystem. Konsentrasi HBsAg dalam spesimen ditentukan menggunakan kurva kalibrasi ARCHITECT HBsAg yang telah dibuat sebelumnya.

4.6.2.2 Pra Analitik

Darah tanpa antikoagulan disentrifus dengan kecepatan 3500 rpm selama 15 menit. Serum yang akan diperiksa disimpan pada suhu $-20 \pm 6^{\circ}\text{C}$ selama 2 bulan atau lebih.

4.6.2.3 Analitik

- Reagen yang diperlukan dikeluarkan dari refrigerator dan dibiarkan pada suhu ruangan minimal 30 menit
- Data identitas pasien diinput dengan cara pembacaan *barcode* atau manual dan dicocokkan dengan identitas yang terdapat pada tabung
- Botol mikropartikel memerlukan pencampuran untuk mensuspensikan kembali mikropartikel yang telah mengendap selama pengiriman sebelum memuat kit reagen pada sistem untuk pertama kalinya, bolak balik mikropartikel sebanyak 30 kali
- Lakukan pemuatan kit reagen pada ARCHITECT iSystem
- Volume cup sampel minimum yang diperlukan untuk melakukan tes HBsAg pada ARCHITECT iSystem adalah 150 μ L untuk tes HBsAg pertama ditambah 75 μ L untuk setiap tes HBsAg tambahan dari cup sampel yang sama. Volume cup sampel minimum dihitung oleh sistem dan ditampilkan pada layar order pasien, kalibrator, dan kontrol serta pada laporan daftar order
- Siapkan kalibrator dan kontrol ARCHITECT HBsAg.
- Campur kalibrator dan kontrol dengan membolak-balikan sebelum digunakan.
- Pegang botol secara vertikal dan keluarkan volume yang direkomendasikan ke masing-masing cup sampel.
- Kontrol positif diidentifikasi sebagai C1 dan C2 dan kontrol negatif
- Lakukan pemuatan sampel
- Tekan run

4.6.2.4 Hasil dan Interpretasi Hasil

Interpretasi hasil :

- $<0,05$ IU/mL: Non Reaktif
- $\geq 0,05$ IU/mL: Reaktif

4.6.3 Pemeriksaan HBV DNA (Rhoce, 2016)

4.6.3.1 Prinsip Pemeriksaan

Deteksi HBV DNA dalam serum menggunakan PCR dimulai dari ekstraksi DNA virus dari partikel virus, mempersiapkan PCR dan deteksi hasil PCR. Molekul DNA virus dilapisi oleh HBcAg dan HBsAg sehingga untuk pemeriksaan harus dihilangkan dulu dengan pemberian deterjen, alkali atau pemanasan. Persiapan PCR diawali dengan pemilihan primer. Primer yang digunakan ada dua set, satu set berasal dari antigen *surface* dan satu set lagi dari *core*. Pemeriksaan PCR digunakan dua kali dengan menggunakan dua set primer yang berbeda.

4.6.3.2 Pra Analitik

Persiapan sampel darah vena dengan antikoagulan EDTA sebanyak 3 mL dengan jumlah 3 tabung vacutainer. Plasma stabil disimpan pada $2^{\circ} - 8^{\circ}$ C selama 3 hari untuk dilakukan pemeriksaan.

4.6.3.3 Analitik

- Data identitas pasien diinput dengan cara pembacaan *barcode* atau manual dan dicocokkan dengan identitas yang terdapat pada tabung EDTA.
- Pisahkan plasma atau serum dari darah dengan sentrifugasi pada 800-1600xg selama 20 mneit pada suhu ruang. Pindahkan plasma atu serum ke tabung polipropilen steril.
- Plasma beku ditempatkan pada suhu kamar sampai cair sebelum digunakan.

- Kontrol positif tinggi, positif rendah dan negatif dikeluarkan dari penyimpanan 2° - 8°C dan diletakkan pada suhu kamar sebelum digunakan.
- Semua kaset reagen dikeluarkan dari penyimpanan 2° - 8°C dan segera dimuat ke Instrumen AmpliPrep COBAS dan dibiarkan menyeimbangi suhu sekitar pada instrumen selama 30 menit sebelum spesimen pertama diproses.
- Tempatkan HBV2 CS1 ke suatu rak reagen, tempatkan HBV2 CS2, HBV2 CS3 dan HBV2 CS4 ke rak reagen yang terpisah sesuai dengan posisi rak masing-masing
- Masukkan jumlah *reagent cassette rack*, sampel rak dengan *S-tube Input*, *SPU rack*, *K-tip rack*, *K-tube rack* dan *K-carrier* pada *K-carrier rack* yang sesuai ke posisi rak masing-masing pada instrumen COBAS AmpliPrep.
- Siapkan rak sampel sebagai berikut : lekatkan sebuah klip label *barcode* pada setiap posisi rak sampel dimana suatu spesimen (*S-tube*) akan ditempatkan. Lekatkan satu dari klip label *barcode* spesifik untuk kontrol [CTM (-) C, HBV L (+) C, v2.0 dan HBV H (+) C, v2.0] ke setiap posisi rak sampel dimana kontrol (*S-tube*) akan ditempatkan. CTM (-) C harus ditempatkan diposisi rak sampel setelah spesimen klinis atau kontrol positif [HBV L(+) C,v2.0 atau HBV H(+)C, v2.0] terakhir disetiap batch berisi 12 hingga 24 tes. Klip berlabel *barcode* untuk kontrol harus memiliki nomor lot kontrol yang sama dengan nomor lot pada vial kontrol di kit. Heper-hepar dalam menempatkan kontrol yang benar ke posisi dengan klip *barcode* kontrol yang sesuai. Tempatkan satu *S-tube input* ke setiap posisi yang mengandung klip label *barcode*.

- Perangkat lunak Amplilink digunakan untuk membuat *order* spesimen untuk setiap spesimen dan kontrol di jendela *order* berkas rak sampel. Nomor rak sampel harus sesuai dengan rak yang disiapkan pada tahap sebelumnya.
- Cetak laporan rak sampel order untuk digunakan sebagai lembar kerja
- Siapkan rak spesimen dan kontrol di daerah yang ditentukan untuk penambahan spesimen dan kontrol sebagai berikut: spesimen dan kontrol divortex selama 5 detik dan ditambahkan ke dalam *S-tube*. Tabung kemudian dimasukkan ke dalam rak sampel dan dimuat ke Ampliprep.
- Perangkat lunak Amplilink digunakan untuk memulai COBAS Ampliprep.
- Setelah menjalankan COBAS TaqMan Analyzer, laporan hasil divalidasi dan dicetak

4.6.3.4 Hasil dan Interpretasi Hasil

Tabel 4.1 Interpretasi hasil PCR HBV DNA

Hasil Titer	Interpretasi
Target Not Detected / Target tidak terdeteksi	Laporkan hasil sebagai HBV DNA tidak terdeteksi
$<2,0 \times 10 \text{ IU/mL}$	IU/mL yang terkalkulasi berada dibawah batas deteksi dari pengujian. Laporkan hasil sebagai HBV DNA terdeteksi, kurang dari 20 IU/mL HBV DNA
$\geq 2,0 \times 10 \text{ IU/mL}$ dan $\leq 1,70 \times 10^8 \text{ IU/mL}$	Hasil yang terkalkulasi lebih besar atau sama dengan 20 IU/mL dan kurang dari atau sama dengan $1,70 \times 10^8 \text{ IU/mL}$ adalah rentang linier pengujian
$>1,70 \times 10^8 \text{ IU/mL}$	IU/mL yang terkalkulasi berada diatas rentang pengujian. Laporkan hasil sebagai lebih dari $1,70 \times 10^8 \text{ IU/mL}$ HBV DNA. jika hasil kuantitatif diinginkan, spesimen asal harus diencerkan dengan serum atau plasma EDTA manusia negatif virus hepatitis B, bergantung pada matriks asal spesimen dan pemeriksaan diulang. kalikan hasil yang dilaporkan dengan faktor pengenceran.

(Roche, 2016)

4.7 Pengolahan dan Analisis Data

Data penelitian ditampilkan dalam bentuk tabel distribusi frekuensi dan diagram. Data dianalisis dengan metode statistik uji korelasi Pearson jika distribusi data normal atau dengan uji korelasi Spearman jika distribusi data tidak normal. Hasil penelitian dianggap mempunyai korelasi yang baik apabila nilai mendekati 1. Data dianalisis menggunakan program komputer.

Variabel penelitian numerik disajikan dalam bentuk tendensi sentral (mean, standar deviasi atau median, minimal-maksimal), sedangkan variabel kategorik disajikan dalam bentuk frekuensi dan persentase. Analisis bivariat diawali dengan uji normalitas, yaitu Shapiro Wilk ($n < 50$). Uji korelasi Pearson digunakan untuk mengetahui korelasi HBsAg Kuantitatif dengan HBV DNA apabila data terdistribusi normal, sedangkan korelasi Spearman digunakan jika data tidak terdistribusi normal.

Korelasi dinyatakan bermakna jika didapatkan nilai $p < 0,05$. Interpretasi kekuatan korelasi dinyatakan dalam r . Arah korelasi positif menunjukkan semakin besar nilai suatu variabel dependen, semakin besar pula nilai variabel independennya, sedangkan korelasi negatif menunjukkan semakin besar nilai suatu variabel dependen, semakin kecil nilai variabel independen.

BAB 5

HASIL PENELITIAN

Penelitian ini dilakukan secara potong lintang terhadap 18 orang pasien yang didiagnosis hepatitis B kronik dengan HBeAg positif yang datang untuk pemeriksaan darah ke laboratorium sentral RSUP Dr. M. Djamil Padang. Subjek penelitian dipilih secara *consecutive random sampling* yang memenuhi kriteria inklusi dan eksklusi. Parameter yang diperiksa adalah jumlah HBsAg kuantitatif dan HBV DNA. Data yang didapat dianalisis menggunakan program komputer.

5.1 Karakteristik Dasar Subjek Penelitian

Subjek penelitian terdiri dari 18 sampel dengan gambaran karakteristik dasar yang dapat dilihat pada Tabel 5.1.

Tabel 5.1 Karakteristik Dasar Subjek Penelitian

Variabel	f (%)	Rerata (SD)
Jenis Kelamin		
Laki-laki	11 (61,1)	
Perempuan	7 (38,9)	
Umur (tahun)		41,9 (13,3)
HBeAg (IU/mL)		3,8 (2,4)

Sebagian besar (61,1%) subjek penelitian berjenis kelamin laki-laki. Rerata umur subjek yaitu 41,9 (13,3) tahun. Subjek penelitian memiliki rerata HBeAg yaitu 3,8 (2,4) IU/mL.

5.2 Jumlah HBsAg Kuantitatif dan HBV DNA pada Pasien Hepatitis B Kronik HBeAg Positif

Berdasarkan hasil uji normalitas data dengan menggunakan uji Shapiro-wilk ($n < 50$) berdasarkan hasil pemeriksaan jumlah HBsAg kuantitatif dan HBV DNA pada pasien hepatitis B kronik HBeAg positif diketahui tidak terdistribusi normal, dan berdasarkan hasil transformasi data dengan menggunakan Log₁₀ didapatkan data terdistribusi normal, sehingga hasil pemeriksaan jumlah HBsAg

kuantitatif dan HBV DNA pada pasien hepatitis B kronik HBeAg positif dapat dilihat sebagai berikut.

Tabel 5.2 Hasil Pemeriksaan Jumlah HBsAg kuantitatif dan HBV DNA pada Pasien Hepatitis B kronik HBeAg Positif

Variabel	Median (min-maks)
HBsAg kuantitatif (IU/mL)	1.635,31 (8,44 - 82.222,98)
HBV DNA (IU/mL)	1.735.000 (106.000 - 108.000.000)

Median jumlah HBsAg kuantitatif yaitu 1.635,31 IU/mL (8,44 IU/mL - 82.222,98 IU/mL). Median HBV DNA yaitu 1.735.000 IU/mL (106.000 IU/mL - 108.000.000 IU/mL).

5.3 Korelasi Jumlah HBsAg Kuantitatif dengan HBV DNA pada Pasien Hepatitis B Kronik HBeAg Positif

Korelasi jumlah HBsAg kuantitatif dengan HBV DNA pada pasien hepatitis B kronik HBeAg positif dilakukan dengan menggunakan uji korelasi Pearson dikarenakan hasil transformasi data untuk jumlah HBsAg kuantitatif dengan HBV DNA pada pasien hepatitis B kronik HBeAg positif terdistribusi normal. Penyajian data dapat dilihat sebagai berikut.

Tabel 5.3 Korelasi Jumlah HBsAg Kuantitatif Dengan HBV DNA Pada Pasien Hepatitis B Kronik HBeAg Positif

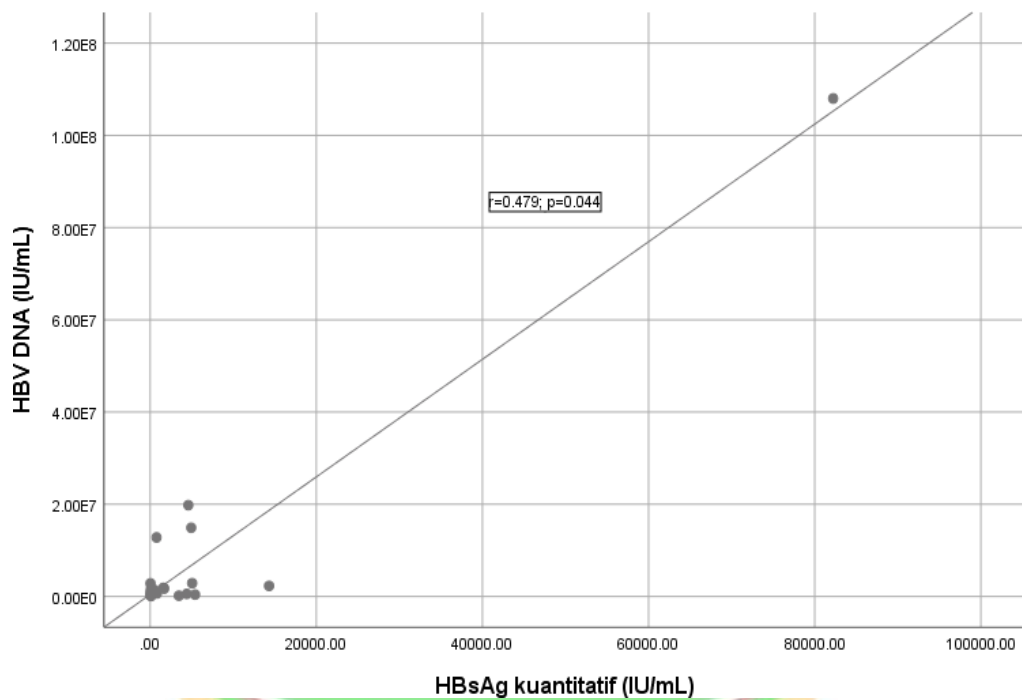
Variabel	r	p
HBsAg kuantitatif (IU/mL)	0,479	0,044*
DNA HBV (IU/mL)		

*Uji korelasi pearson

Tabel 5.3 diketahui terdapat korelasi positif jumlah HBsAg kuantitatif dengan HBV DNA pada pasien hepatitis B kronik HBeAg positif ($p < 0,05$).

Korelasi jumlah HBsAg kuantitatif dengan HBV DNA pada pasien hepatitis B kronik HBeAg positif memiliki kekuatan hubungan sedang ($r=0,479$).

Gambar 5.1 memperlihatkan korelasi positif antara jumlah HBsAg kuantitatif dengan HBV DNA pada pasien hepatitis B kronik HBeAg positif yaitu semakin tinggi jumlah HBsAg kuantitatif semakin tinggi jumlah HBV DNA.



Gambar 5.1 Korelasi Jumlah HBsAg Kuantitatif dengan HBV DNA pada Pasien Hepatitis B Kronik HBeAg Positif



BAB 6

PEMBAHASAN

6.1 Karakteristik Dasar Subjek Penelitian

Subjek penelitian berjumlah 18 orang pasien hepatitis B kronik dengan HBeAg positif dengan jenis kelamin laki-laki (61,1%) lebih banyak dibanding perempuan (38,9%). Hasil ini hampir sama dengan penelitian Yang *et al.*, (2018) yang meneliti korelasi jumlah HBsAg kuantitatif dan HBV DNA pada 82 pasien hepatitis B kronik HBeAg positif di Cina dan mendapatkan laki-laki 48 (59%) lebih banyak daripada perempuan 34 (41%). Penelitian yang dilakukan oleh Matthews *et al.*, (2013) mendapatkan dari 27 pasien hepatitis B kronik HBeAg positif yang diteliti 17 (63%) pasien diantaranya adalah laki-laki dan 10 (37%) lainnya adalah perempuan. Hal ini disebabkan karena laki-laki lebih rentan terhadap faktor risiko dan perilaku hubungan seksual, penggunaan narkoba suntikan yang menjadi predisposisi terhadap infeksi virus hepatitis B (Obiomah *et al.*, 2020).

Distribusi jenis kelamin subjek penelitian pada penelitian ini berbeda dengan penelitian yang dilakukan oleh Desmond *et al.*, (2020) mengenai jumlah HBsAg positif pada HBV DNA terdeteksi pada bulan Februari 2017 – April 2018 di Nigeria. Desmond *et al.*, mendapatkan 69 subjek penelitian yang positif HBsAg dan HBV DNA semuanya perempuan. Perbedaan distribusi penderita hepatitis B kronik dengan penelitian yang dilakukan oleh Desmond *et al.*, dapat disebabkan oleh karena kurangnya kesadaran terhadap risiko penularan infeksi hepatitis B pada wanita subur yang aktif secara seksual, cakupan program vaksinasi hepatitis B yang rendah di Nigeria, faktor risiko lain yang dapat menyebabkan peningkatan penyebaran infeksi seperti kecenderungan variasi genetik virus hepatitis B yang

menyebabkan virus hepatitis B persisten terhadap analog nukleosida yang akan meningkatkan prevalensi infeksi HBV dan mutasi.

Karakteristik pasien berdasarkan umur didapatkan rerata umur (SD) subjek penelitian pasien hepatitis B kronik HBeAg positif adalah 41,9 (13,3) tahun. Hasil ini hampir serupa dengan penelitian yang dilakukan oleh Peng *et al.*, (2017) yang mendapatkan rerata umur pasien hepatitis B kronik HBeAg positif adalah 42 (13) tahun dan penelitian yang dilakukan oleh Choi *et al.*, (2019) yang mendapatkan rerata umur 42,7 (10,7) tahun. Rerata umur yang didapatkan pada penelitian ini dan penelitian lainnya menunjukkan bahwa infeksi hepatitis B paling banyak terjadi pada usia pra-pensiun atau umur dewasa produktif (Kemenkes RI, 2018). Umur juga memengaruhi terhadap jumlah HBsAg yang cenderung turun secara bertahap dengan seiring dengan bertambahnya usia, beberapa pasien akan kehilangan HBsAg tetapi beberapa pasien lain berkembang menjadi penyakit hepar lebih lanjut dengan bertambahnya usia (Jang *et al.*, 2011).

Rerata jumlah HBeAg subjek penelitian adalah 3,8 (2,4) mg/dL. Hasil ini hampir sama dengan penelitian Hudu *et al.*, (2018) mengenai korelasi HBV DNA dengan HBsAg kuantitatif dan HBeAg positif di Malaysia yang mendapatkan rerata jumlah HBeAg 4,74 (4,2) IU/mL dan Wagner *et al.*, (2021) yang mendapatkan rerata HBeAg kuantitatif dengan rerata 3,09 (0,73) IU/mL. Jumlah HBeAg yang positif akan didapatkan jumlah HBsAg kuantitatif dan DNA VHB yang lebih tinggi daripada HBeAg negatif (Gupta *et al.*, 2012).

6.2 Jumlah HBsAg Kuantitatif dan HBV DNA

Median jumlah HBsAg kuantitatif pada HBeAg positif subjek penelitian yang didapatkan pada penelitian ini adalah 1.635,31 IU/mL dengan nilai terendah

8,44 IU/mL dan nilai tertinggi 82.222,98 IU/mL. Penelitian ini hampir sama dengan penelitian Obiomah *et al.*, (2020) yang mendapatkan median jumlah HBsAg kuantitatif pada pasien HBeAg positif 1350,5 IU/mL di Nigeria. Hasil ini lebih rendah dari penelitian yang dilakukan oleh Samant *et al.*, (2016) yang meneliti korelasi jumlah HBsAg kuantitatif dan HBV DNA pada berbagai fase hepatitis B kronik mendapatkan median jumlah HBsAg kuantitatif populasi secara keseluruhan 5512 IU/mL (3,74 log₁₀ IU/mL) dan pada HBeAg positif didapatkan median jumlah HBsAg kuantitatif 2900 IU/mL di India. Hasil ini hampir sama dengan penelitian Gupta *et al.*, (2012) yang mendapatkan median (IQR) jumlah HBsAg kuantitatif pada HBeAg positif 1535 IU/ml pada kelompok yang telah mendapat terapi sementara pada kelompok pasien HBeAg positif yang belum mendapat terapi didapatkan 16208 IU/mL.

Perbedaan jumlah HBsAg kuantitatif dengan penelitian lain dapat disebabkan oleh perbedaan subjek penelitian. Samant *et al.*, mendapatkan jumlah HBsAg kuantitatif dari semua subjek penelitian yang berasal dari berbagai fase infeksi hepatitis B kronik dan lebih dari sebagian subjek penelitian adalah pasien fase imun aktif dan imun toleran dibandingkan fase *inactive carrier* dan replikasi. Gupta *et al.*, membagi kelompok pasien berdasarkan yang telah diterapi dan belum mendapat terapi.

Penerapan dan kegunaan pengukuran jumlah HBsAg kuantitatif dan HBeAg semakin meningkat pada terapi virus hepatitis B. Jumlah HBsAg kuantitatif menggambarkan tingkat replikasi pada HBV DNA intrahepatik atau cccDNA. Pemeriksaan HBsAg kuantitatif juga memiliki peran klinis dalam memprediksi respon terapi antivirus sebagai penanda potensial dalam keberhasilan terapi PEG-

IFN. Penurunan 1 log IU/mL pada HBsAg kuantitatif pada minggu ke-24 terapi ditunjukkan untuk memprediksi *sustained virologic response* (SVR) dan jumlah HBsAg kuantitatif yang rendah pada minggu ke-48 dengan penurunan selama pengobatan >1 log IU/mL terbukti terkait dengan HBsAg *clearance* yang berkelanjutan (Lee *et al.*, 2011).

Jumlah HBsAg yang lebih rendah pada *baseline* dapat memprediksi HBeAg akan serokonversi menjadi antiHBe berikutnya. Pengukuran HBsAg serial selama terapi setelah tahun pertama terapi juga berpotensi untuk memprediksi respon perubahan HBV DNA (Su *et al.*, 2011; Matthews *et al.*, 2013).

Median (IQR) jumlah HBV DNA yang didapatkan pada penelitian ini 1.735.000 (106.000 – 108.000.000) IU/mL. Hasil ini lebih rendah jika dibandingkan dengan penelitian yang dilakukan Zhang *et al.*, (2021) yang meneliti HBsAg kuantitatif dan HBV DNA dalam memprediksi aktivitas hepatitis dari infeksi HBV Kronis HBeAg positif di China mendapatkan median HBV DNA 21.300.000 IU/mL pada pasien dengan HBeAg positif dan Peng *et al.*, (2017) pada pasien hepatitis B kronik HBeAg positif juga mendapatkan median HBV DNA 10.964.782 IU/mL.

Jumlah HBV DNA yang rendah pada penelitian ini dibandingkan dengan penelitian lain karena pada penelitian ini pasien telah mendapat terapi dalam jangka waktu lebih lama dibandingkan dengan penelitian Zhang *et al.*, dan Peng *et al.*, pasien baru mendapatkan terapi analog nukleosida (nucleot(s)ida analogues/NA) selama 24 minggu dan juga 48 minggu. Jumlah HBV DNA menurun secara signifikan karena NA secara efektif menekan transkripsi balik RNA pregenomik HBV menjadi HBV DNA sehingga jumlah HBV DNA berkurang, hal ini juga

memengaruhi proses translasi virion HBV yang merupakan nukleokapsid virus dan permukaannya diselubungi oleh glikoprotein permukaan virus seperti HBsAg menjadi berkurang selama terapi NA (Zhang *et al.*, 2021).

6.3 Korelasi Jumlah HBsAg Kuantitatif dan HBV DNA pada Pasien Hepatitis B kronik HBeAg Positif

Penelitian ini mendapatkan hasil korelasi positif sedang yang bermakna secara statistik ($r= 0,479$ dan $p= 0,044$) antara jumlah HBsAg kuantitatif serum dengan HBV DNA pada pasien hepatitis B kronik HBeAg positif. Penelitian lain yang dilakukan oleh Samant *et al.*, (2016) mengenai korelasi jumlah HBsAg kuantitatif dengan HBV DNA pada HBeAg positif pasien hepatitis B kronik dalam pengobatan yang mengelompokkan sebanyak 120 pasien menjadi dua group berdasarkan HBeAg positif (11 pasien) dan HBeAg negatif (109 pasien) serta membagi menjadi fase pasien hepatitis B kronik mendapatkan $r= 0,87$ dan $p < 0,005$. Hal ini menunjukkan peningkatan HBsAg kuantitatif serum menggambarkan peningkatan replikasi HBV DNA intrahepatik.

Jumlah HBsAg kuantitatif yang berkorelasi dengan HBV DNA didapatkan tinggi pada kelompok HBeAg positif dengan jumlah HBsAg yang bervariasi pada berbagai fase. Mekanisme ini kemungkinan disebabkan oleh dua jalur sintesis regulasi yang berbeda pada HBsAg dan HBV DNA. Sejumlah HBsAg disekresikan dalam serum sebagai partikel Dane dan partikel virus sferis dan filamen yang tidak infeksius yang dihasilkan dari *open reading frames* yang berbeda pada cccDNA, dan dapat juga diproduksi dari HBV DNA yang berintegrasi dengan genom host (Puspitasri *et al.*, 2021).

Korelasi positif antara jumlah HBsAg kuantitatif dan HBV DNA pasien hepatitis B kronik HBeAg positif memang biasanya terjadi, namun tampilan seperti

ini tidak selalu absolut. Individu dengan HBsAg kuantitatif yang tinggi dapat memiliki HBV DNA yang juga rendah pada infeksi virus hepatitis B dengan genotip virus hepatitis B yang terlibat, perbedaan stadium penyakit, status HBeAg, dan jenis serta fase pengobatan (Samant *et al.*, 2016; Mathai *et al.*, 2017).

Penelitian Ganji *et al.*, (2011) yang meneliti korelasi jumlah HBsAg kuantitatif dan HBV DNA pada 97 pasien hepatitis B kronik yang terdiri dari 85 pasien HBeAg negatif (87%) dan 12 pasien HBeAg positif (13%) dan membagi pasien menjadi virus hepatitis B kronik aktif dan tidak aktif (berdasarkan ALT > 50 U/L dan DNA HBV > 2000 IU/mL) mendapatkan tidak ada perbedaan yang signifikan antara hepatitis B kronik aktif dan tidak aktif yang kemungkinan disebabkan karena ukuran sampel yang kecil.

6.4 Keterbatasan Penelitian

1. Penelitian ini tidak mempertimbangkan berbagai tahapan penyakit. Korelasi dapat bervariasi tergantung pada apakah penyakit berada dalam fase toleran imun, fase *clearance* imun, fase *inactive carrier* atau fase reaktivasi.
2. Jenis pengobatan tidak ditentukan dalam penelitian ini dan peneliti tidak dapat mengesampingkan perihal tersebut dalam kelemahan keseluruhan atau kurangnya korelasi jumlah HBsAg kuantitatif dan HBV DNA pada seluruh populasi.

BAB 7

SIMPULAN DAN SARAN

7.1 Simpulan

1. Median jumlah HBsAg kuantitatif pada pasien hepatitis B kronik HBeAg positif di RSUP Dr. M. Djamil Padang adalah 1.635,31 IU/mL.
2. Median jumlah HBV DNA pada pasien hepatitis B kronik HBeAg positif di RSUP Dr. M. Djamil Padang adalah 1.735.000 IU/mL.
3. Jumlah HBsAg kuantitatif memiliki korelasi positif sedang dengan HBV DNA pada pasien hepatitis B kronik HBeAg positif.

7.2 Saran

1. Diperlukan penelitian lebih lanjut untuk melihat korelasi jumlah HBsAg kuantitatif dengan HBV DNA dengan melibatkan fase atau stadium klinis penyakit hepatitis B kronik agar pengambilan keputusan dalam memberikan dan menghentikan terapi dapat lebih tepat sehingga lebih bermanfaat untuk pasien dan kesehatan masyarakat.
2. Diperlukan penelitian lebih lanjut dengan melibatkan jenis pengobatan yang diterima pasien.

DAFTAR PUSTAKA

- Abdalla HIA, Abdo A, Mudawi H, Ali S, Osman Y, 2017. Correlation Between Serum Hepatitis B Surface Antigen Quantification and Serum Hepatitis B DNA Levels in Sudanese Patients with Chronic Hepatitis B Virus Infection, In *American Journal of Gastroenterology*, p1-8.
- Abbot, 2019. Architech iSystem HBsAg, p1-7.
- Alghamdi M, Alghamdi AS, Aljedai A, Khathlan AA, Masri NA, Qutub A, *et al.*, 2021. Revealing Hepatitis B Virus as a Silent Killer: A Call-to-Action for Saudi Arabia, In *Cureus*; 13(5): e14811-23.
- Alghamdi A, Aref N, El-Hazmi M, Al-Hamoudi W, Alswat K, Helmy A, *et al.*, 2013. Correlation Between Hepatitis B Surface Antigen Titers and HBV DNA Levels, In *The Saudi Journal of Gastroenterology*; 19(6): 252-7.
- Arnell H, Fischler B, 2019. Laboratory Evaluation of Hepatobiliary Disease, In: D'Antiga L, Editor: *Pediatric Hepatology and Liver Transplantation*, Switzerland, Springer Nature, p57-67.
- Balan V, Rakela J, Corey R, 2016. Chronic Hepatitis B and D: Practical gastroenterology and hepatology board review toolkit, 2nd ED, Chapter 76th, Wiley Blackwell, p 473-79.
- Bertoletti A, Lucifora J, Zoulim F, 2018. Virology and Pathogenesis of Hepatitis B: Zakim an Boyer's Hepatology A Textbook of Liver Disease, ED 7th, Philadelphia, Elsevier, p464-73.
- Bhopale G, 2016. Pathogenesis of Hepatitis B Virus, In *International Journal of Current Microbiology and Applied Sciences*; 5(6): 619-626.
- Biomerieux, 2016. VIDAS®Hbe/Anti-Hbe, p1-7.
- Choi EJ, Kim JH, Han MS, 2019. Result Patterns and Characteristics of HBeAg and HBV DNA in Patients with Chronic Hepatitis B, In *Laboratory Medicine Online (LMO)*; 9(4): 210-217.
- Cornberg M, Wong VW, Locarnini S, Brunetto M, Janssen HL, Chan HL, 2017. The role of quantitative hepatitis b surface antigen revisited, In *Journal of Hepatology*; 1-34.
- Croagh CM, Lubel JS, 2014. Natural History of Chronic Hepatitis B: Phase in A Complex Relation, In *World Journal Gastroenterology*; 1365-401.
- Desmond AU, Tola OO, Isaac A, Mercy Y, 2020. Hepatitis B Surface Antigen and Viral DNA Detection and Prevalence in Nigeria, In *Makara Journal of Science*; 24(3); 134-140.
- Doo, E, Ghany, MG, 2010. Hepatitis B Virology for Clinicians. In: Chronic Hepatitis B: An Update, In *Clinics in Liver Disease*; 14(3): 397-408.
- European Association for the Study of the Liver, 2017. EASL 2017 Clinical Practice Guidelines on the management of hepatitis B virus infection, In *Journal of Hepatology*; 67:370-398.
- Fatmawati, 2013. Detection of Hepatitis B and Hepatitis B mutant In: Continuing Medical Education of Clinical Pathology, Sumbagut II, Padang, p22-38.
- Gani RA, Hasan I, Djumhana A, Setiawan PB, 2012. Konsensus Nasional Penatalaksanaan Hepatitis B, Perhimpunan Peneliti Hati Indonesia, p1-56.
- Ghany M, Gara N, 2018. Hepatitis B and D: Schiff's Diseases of the Liver Chapter 24th, 12nd ED, Wiley Blackwell, p584-621.

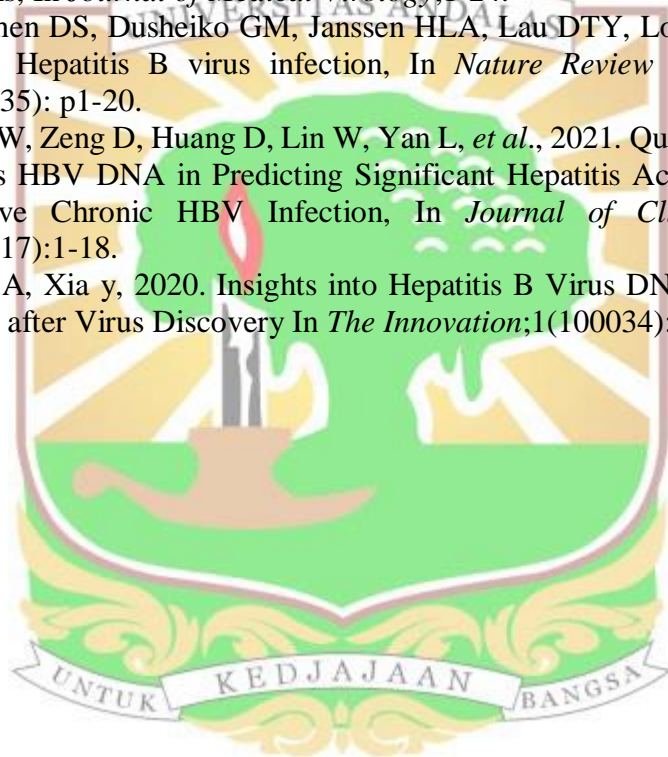
- Gish RG, Basit SA, Ryan J, Dawood A, Protzer U, 2020. Hepatitis B Core Antibody: Role in Clinical Practice in 2020, In *Current Hepatology Reports*, 19:254–265.
- Gupta E, Kumar A, Choudhary A, Kumar M, Sarin SK, 2012. Serum hepatitis B surface antigen levels correlate with high serum HBV DNA levels in patients with chronic hepatitis B: A cross-sectional study, In *Indian Journal of Medical Microbiology*; 30(2): 150-4.
- Guyton AC, Hall JE, 2011. Buku Ajar Fisiologi Kedokteran, Edisi 12, EGC, Jakarta, p837-42.
- Habib S, Shaik OS, 2018. Approach to Jaundice and Abnormal Liver Function Test Results In: Zakim and Boyer's Hepatology: A Textbook of Liver Disease ,7th Ed, Chapter 7, Elsevier, p99-116.
- Huang YJ, Chang CS, Peng YC, Yeh HZ, Yan SS, 2017. On Treatment HBV DNA Level Could Predict HbeAg Seroclearance in Patient with HbeAg Positive Chronic Hepatitis B with Entecavir Therapy, In *Journal Chinese Medical Association*: 80(6); 341-6.
- Hudu SA, Niazlin MT, Nordin SA, Saeed MI, Tan SS, Omar H, *et al.*, 2018. Quantitative Hepatitis B e Antigen: A Better Predictor of Hepatitis B Virus DNA than Quantitative Hepatitis B Surface Antigen, In *Clinical Laboratory*; 64(4): 443-449.
- Inan N, Tabak F, 2015. Hepatitis B virus: Biology and Life Cycle, In *Viral Hepatitis Journal*: 21(1): 1-7.
- Jang JW, Yoo SH, Kwon JH, You CR, Lee S, Lee JH, Chung KW, 2011. Serum hepatitis B surface antigen levels in the natural history of chronic hepatitis B infection, In *Alimentary Pharmacology and Therapeutics*; 34: 1337–1346.
- Janseen HL, Fung S, 2020. Hepatitis B in Sleisenger and Fordtran's Gastrointestinal and Liver Disease, 11th ED, Chapter 79, Elsevier, p1216-42.
- Karra VK, Chowdhury SJ, Ruttala R, Polipalli SK, Kar P, 2016. Clinical Significance of Quantitative HBsAg Titres and its Correlation with HBV DNA Levels in the Natural History of Hepatitis B Virus Infection, In *J Clin Exp Hepatol*; 6(3):209-215.
- Kementrian Kesehatan RI, 2018. Riset Kesehatan Dasar 2018, Badan Penelitian dan Pengembangan Kementerian Kesehatan RI, Jakarta, p1-220.
- Kgatle MM, Setshedi M, 2016. Immunopathogenesis of Hepatitis B Virus Infection and Related Complications, In *European Medical Journal Hepatology*; 4(1): 84-92.
- Khanam A, Chua JV, Kottlilil S, 2021. Immunopathology of Chronic Hepatitis B Infection: Role of Innate and Adaptive Immune Response in Disease Progression, In *International Journal of Molecular Sciences MDPI*; 22(5497):1-22.
- Khan J, 2020. Molecular Variants for HBsAg: Surface and Subtype, Hepatitis B and C, In *IntechOpen*, 1-22.
- Kim JH, Ghosh A, Ayithan N, Romani S, Khanam A, Park JJ *et al.*, 2020. Circulating serum HBsAg level is a biomarker for HBV-specific T and B cell responses in chronic hepatitis B patients, In *Scientific Reports Nature Research*; 10(1835): 1-12.

- Kolassery S, 2017. Correlation Of Hbsag Quantitation by ELISA With Serum Hepatitis B Virus DNA Quantitative PCR In Chronic Hepatitis B Patients, In *International Journal of Research in Medical Sciences*; 5(6): 2422-2425.
- Konerman MA, Lok AS, 2018. Epidemiology, Diagnosis, and Natural History of Hepatitis B: Zakim an Boyer's Hepatology A Textbook of Liver Disease, ED 7th, Philadelphia , Elsevier, p474-84.
- Kubiliun M, Marrero JA, 2018. Hepatocellular Carcinoma: Schiff's Diseases of the Liver, Chapter 36, 12nd Edition, Wiley Blackwell, p977-88.
- Lamontagne RJ, Bagga S, Bouchard MJ, 2016. Hepatitis B Virus Molecular Biology and Pathogenesis, In *Hepatoma Research*; 2:163-186.
- Lawuredja AT, 2019. Interpretasi Hasil Pemeriksaan Laboratorium Hepatitis dalam : Bunga Rampai Interpretasi Hasil Pemeriksaan Laboratorium, Departemen Patologi Klinik Universitas Padjajaran, Bandung, p83-98.
- Lee JM, Ahn SH, Kim HS, Park H, Chang HY, Kim DY, *et al.*, 2011. Quantitative Hepatitis B Surface Antigen and Hepatitis B e Antigen Titers in Prediction of Treatment Response to Entecavir, In *American Association for the Study of Liver Diseases*; 53(5): 1486-93.
- Lee, HW, Kim SU, Park JY, Baatarkhuu O, Kim DY, MD, Ahn SH, *et al.*, 2019. Prognosis of Untreated Minimally Active Chronic Hepatitis B Patients in Comparison with Virological Responders by Antivirals, In *Clinical and Translational Gastroenterology*;10: e-00036.
- Li H, Yan L, Shi Y, Lv D, Shang J, Bai L, Tang H, 2020. Hepatitis B Virus Infection Overview: Hepatitis B Virus Infection Molecular Virology to Antiviral Drugs, Chapter 1, Springer, p1-16.
- Lidofsky SD, 2021. Jaundice In Feldman M, Friedman LS, Brandt LJ, Chung RT, Rubin DT, and Wilcox CM, Editors. Sleisenger and Fordtrand's Gastrointestinal and Liver Disease: Pathophysiology, Diagnosis, Management 11th Ed, Canada, Elsevier, p313-23.
- Lim HK, Jeffrey GP, Ramm GA, Soekmadji C, 2020. Pathogenesis of Viral Hepatitis Induced Chronic Liver Disease: Role of Extracellular Vesicles, In *Frontiers in Cellular and Infection Microbiology*; 10 (587628):1-11.
- Liu X, Chen JM, Lou JL, Huang YX, Yan Y, Sun GZ *et al.*, 2016. Correlation between hepatitis B virus DNA levels and diagnostic tests for HBsAg, HbeAg, and PreS1-Ag in chronic hepatitis B, In *Genetics and Molecular Research*; 15(2): 1-9.
- Li X, Zhou L, Gu Y, Chen L, Gu L, Huang Y, 2019. Quantitative HBsAg Level Correlate Dendritic Cells Maturation in Chronic Hepatitis B Patients, In *Clinics and Research in Hepatology and Gastroenterology*; 44(3): 321-328.
- Lok A, 2011. Hepatitis B. In: Dooley J, Lok A, Burroughs A, eds. Sherlock's Diseases of the Liver and Biliary System. 12th ed. Blackwell, p386-392.
- Lokhande MU, Miquel J, Benito S, Larrubia JR, 2011. HBV & HCV Immunopathogenesis In: Viral Hepatitis Selected Issue of Phatogenesis and Diagnostic, In *Intechopen*, p1-42.
- Lovena A, Miro S, Efrida, 2017. Karakteristik Pasien Sirosis Hepatis di RSUP Dr. M. Djamil Padang, *Jurnal Kesehatan Andalas*; 6 (1): 5-13.
- Mak LY, Seto WK, Fung J, Yuen MF, 2019. Use of HBsAg quantification in the natural history and treatment of chronic hepatitis B, Hepatology International, In *Asian Pacific Association for the Study of the Liver*, p1-12.

- Marzinke MA, Dufour DR, 2020. Laboratory Diagnosis of Liver Disease In: Contemporary Practice in Clinical Chemistry, 4th ed, Chapter 31, Academic Press, Cambridge, p545-559.
- Mathai F, Ngayo MO, Karanja SM, Kalebi A, Lihana R, 2017. Correlation of Quantitative Assay of HBsAg and Hepatitis B Virus DNA Levels Among Chronic HBV Patients Attending Pathologist Lancet Laboratory in Nairobi Kenya, In *Arch Clin Infect Dis*; 12(4): e13306.
- Matthews GV, Ali RJ, Avihingsanon A, Amin J, Hammond R, Bowden S, *et al.*, 2013. Quantitative HBsAg and HbeAg Predict Hepatitis B Seroconversion after Initiation of HAART in HIV-HBV Coinfected Individuals. *PloS ONE* 8(4): e61297.
- McDaniel MJ, 2019. Hepatic Function Testing: the ABC's of the Liver Function Test in Physician Assistant Clin 4, Elsevier, USA, p541-50.
- Mells G, Alexander G, 2018. Liver Function in Health and Disease: Clinical Application of Liver Test in Sherlocks Disease of the Liver and Biliary System, 13 ED, Willey Blackwell, p20-36.
- Nurhardini T, Yusra, 2020. Pemeriksaan Hepatitis B dalam Buku Ajar Patologi Klinik Hepatogastroenterology, Jakarta, Departemen Patologi Klinik Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia, p278-86.
- Obiomah C, Amilo G, Ndulue I, 2020. Evaluation of HBsAg Quantification as Surrogate to HBV DNA Viral Load in Hepatitis B Infected Patients in Anambra State Nigeria, In *American Journal of Molecular Biology*; 10: 129-140.
- Peng CY, Lai HC, Su WP, Lin CH, Chuang PH, Chen SH, *et al.*, 2017. Early hepatitis B surface antigen decline predicts treatment response to entecavir in patients with chronic hepatitis B, In *Scientific Reports*; 7(42879):1-10.
- Perhimpunan Peneliti Hati Indonesia (PPHI), 2017. Konsensus Nasional Penatalaksanaan Hepatitis B di Indonesia, Jakarta, p1-81.
- Pollicino T, Caminiti G, 2021. HBV-Integration Studies in the Clinic: Role in the Natural History of Infection, In *Viruses MDPI*; 13(368): 1-21.
- Pratt DS, 2021. Liver Chemistry and Function Tests. In Feldman M, Friedman LS, Brandt LJ, Chung RT, Rubin DT, and Wilcox CM, Editors. Sleisenger and Fordtrand's Gastrointestinal and Liver Disease: Pathophysiology, Diagnosis, Management 11th Ed, Canada, Elsevier, p1154-63.
- Primadharsini PP, Wibawa DN, 2013, Correlation between Quantitative HBsAg and VHB-DNA in Chronic Hepatitis B Infection, In *The Indonesian Journal of Gastroenterology, Hepatology and Digestive Endoscopy*; 4(1);9(12).
- Puspitasari Y, Wardhani P, Fitriyah M, Hasudungan E, Atika, Maimunah U *et al.*, 2021. Profile Quantitative Hepatitis B Surface Antigen (qHBsAg) of Chronic Naïve Hepatitis B Patients in Dr. Soetomo Hospital, Surabaya, Indonesia, In *Indian Journal of Forensic Medicine & Toxicology*: 15(2); 3646-52.
- Revill PA, Chisari FV, Block JM, Dandri M, Gehring AJ, Guo H *et al.*, 2019. A Global Scientific Strategy to Cure Hepatitis B, In *Lancet Gastroenterology Hepatology*, p2-14.
- Rhoce, 2016. Cobas® Ampliprep/Cobas® Taqman® HBV Test, V2.0, p1-9.
- Rosenberg WMC, Badrick T, Lo SF, Tanwar S, 2018. Liver Disease In: Tietz Textbook of Laboratory Medicine, 7th ED, Chapter 51, Elsevier, 701-765.

- Salpinia R, Battistib A, Piermattea L, Cariotia L, Anastasiouc OE, Gill US, *et al.*, 2020. Key Mutations In The C-Terminus Of The HBV Surface Glycoprotein Correlate With Lower Hbsag Levels In Vivo, Hinder HBsAg Secretion In Vitro and Reduce HBsAg Structural Stability In The Setting of HBeAg-Negative Chronic HBV Genotype-D Infection, In *Emerging Microbes & Infections*; 9:1: 928-939.
- Samant H, Joshi A, Abraham P, Desai D, Gupta T, Deshpande, 2016. Correlation Of Quantitative HBSAG With Quantitative HBV DNA In Different Phases of Chronic Hepatitis B (CHB) Patients, In *Journal of Liver Research, Disorders & Therapy*; 1(3): 71-74.
- Sembiring BD, Silitonga HA, 2018. Imunopatogenesis dan Marker Virus Hepatitis B, *Jurnal Ilmiah Methoda*; 8(2): p31-35.
- Seto WK, Lo YR, Pawlotsky JM, Yuen MF, 2018. Chronic Hepatitis B Virus Infection, In *Lancet*; 392: 2313-24.
- Sharma B, John S, 2021. Hepatic Cirrhosis In: StatPearls, In *Treasure Island (FL) StatPearls Publishing*; 1-25.
- Shroff J, Melman ML, 2012. Chronic Liver Disease: Gastroenterology Subspecialty Consult, 3th ED, Lipincot William & Wilkins, p344-355.
- Soemohardjo S, Gunawan S, 2014. Hepatitis B Kronik. Dalam: Buku Ajar Ilmu Penyakit Dalam Edisi VI Jilid II. Editor: Setiati S, Alwi I, Sudoyo A, Simadibrata M, Setyohadi B, Syam AF. Interna Publishing, Jakarta Pusat: p1963-1971.
- Song JE, Kim DY, 2016. Diagnosis of Hepatitis B In: Review Articles on Treatment for Hepatitis B, In *Annals of Translational Medicine*; 4(18):338.
- Sulaiman A, 2014. Pendekatan Klinis Pada Pasien Ikterus. Dalam: Buku Ajar Ilmu Penyakit Dalam Edisi VI Jilid II. Editor: Setiati S, Alwi I, Sudoyo A, Simadibrata M, Setyohadi B, Syam AF. Interna Publishing, Jakarta Pusat. Halaman:1935-1940.
- Su TH, Hsu CS, Kao JH, 2011. Serum hepatitis B surface antigen concentration correlates with HBV DNA level in patients with chronic hepatitis B, In *Antiviral Therapy*; 15:1133-1139.
- Tang LSY, Covert E, Wilson E, Kottlil S, 2018. Chronic Hepatitis B Infection A Review, In *Journal of the American Medical Association*; 317(17):1802-13.
- Tu T, Zhang H, Urban S, 2021. Hepatitis B Virus DNA Integration: In Vitro Models for Investigating Viral Pathogenesis and Persistence, In *Viruses MDPI*; 13(180): 1-16.
- Tsai K, Kuo C, James J, 2017. Mechanisms of Hepatitis B Virus Persistence, In *Trends in Microbiology*; 1488;1-10.
- Vachon A, Osiowy C, 2021. Novel Biomarkers of Hepatitis B Virus and Their Use in Chronic Hepatitis B Patient Management, In *Viruses*; 13(6):951-64.
- Wagner J, Yuen L, Littlejohn M, Sozzi V, Jackson K, Suri V, *et al.*, 2021. Analysis of Hepatitis B Virus Haplotype Diversity Detect Striking Sequence Conservation Across Genotypes and Chronic Disease Phase, In *American Association for The Study of Liver Diseases*; 73(5):1652-70.
- Wang L, Xu W, Li X, Chen D, Zhang Y, Chen Y, *et al.*, 2022. Long-Term Prognosis of Patients with Hepatitis B Virus-Related Acute-On-Chronic Liver Failure: A Retrospective Study, In *BMC Gastroenterology*; 22(162): 1-9.

- Wei L, Ploss A, 2021. Mechanism of Hepatitis B Virus cccDNA Formation, In *Viruses*: 13(1463); 1-19.
- World Health Organization, 2015. Guidelines for the Prevention, Care and Treatment of Persons with Chronic Hepatitis B Infection, p1-134.
- World Health Organization, 2017. Guidelines on Hepatitis B dan C Testing, p1-204.
- World Health Organization, 2020. Prevention Of Mother-To-Child Transmission of Hepatitis B Virus: Guidelines on antiviral prophylaxis in pregnancy: Web Annex B. Systematic review of the performance of hepatitis B e antigen test, as an alternative to VHB DNA, to assess eligibility for initiating antiviral therapy during pregnancy, World Health Organization, p1-166.
- Yang L, Ye S, Zhao X, Ji L, Zhang Y, Zhou P, *et al.*, 2018. Molecular Characterization of HBV DNA Integration in Patients with Hepatitis and Hepatocellular Carcinoma, In *Journal of Cancer*; 9(18): 3225-35.
- Yang N, Feng J, Zhou T, Li Z, Chen Z, Ming K, *et al.*, 2018. Relationship Between Serum Quantitative HBsAg and HBV DNA Level in Chronic Hepatitis B Patiens, In *Journal of Medical Virology*;1-24.
- Yuen MF, Chen DS, Dusheiko GM, Janssen HLA, Lau DTY, Locarnini SA *et al*, 2018. Hepatitis B virus infection, In *Nature Review Disease Primer*; 4(18035): p1-20.
- Zhang Z, Lu W, Zeng D, Huang D, Lin W, Yan L, *et al.*, 2021. Quantitative HBsAg versus HBV DNA in Predicting Significant Hepatitis Activity of HbeAg-Positive Chronic HBV Infection, In *Journal of Clinical Medicine*; 10(5617):1-18.
- Zhao K, Liu A, Xia y, 2020. Insights into Hepatitis B Virus DNA Integration-55 Years after Virus Discovery In *The Innovation*;1(100034):1-10.



Lampiran 1



HEALTH RESEARCH ETHICS COMMITTEE
RSUP Dr. M. DJAMIL PADANG

KETERANGAN LOLOS KAJI ETIK
DESCRIPTION OF ETHICAL APPROVAL
"ETHICAL APPROVAL"

Nomor : LB.02.02/5.7/225/2022

Protokol penelitian yang diusulkan oleh :
The research protocol proposed by

Peneliti utama : **dr. Febrita Joniarti**
Principal In Investigator

Nama Institusi : **PPDS Patologi Klinik Fakultas Kedokteran**
Name of the Institution **Universitas Andalas**

Dengan Judul :
Title

"Korelasi Jumlah HBsAg Kuantitatif Dengan HBV DNA Pada Pasien Hepatitis B Kronik HBeAg Positif"

Dinyatakan layak etik sesuai 7 (tujuh) Standar WHO 2011, yaitu 1) Nilai Sosial, 2) Nilai Ilmiah, 3) Pemerataan Beban dan Manfaat, 4) Risiko, 5) Bujukan/Eksploitasi, 6) Kerahasiaan dan Privacy, dan 7) Persetujuan Setelah Penjelasan, yang merujuk pada Pedoman CIOMS 2016. Hal ini seperti yang ditunjukkan oleh terpenuhinya indikator setiap standar.

Declared to be ethically appropriate in accordance to 7 (seven) WHO 2011 Standards, 1) Social Values, 2) Scientific Values, 3) Equitable Assessment and Benefits, 4) Risks, 5) Persuasion/Exploitation, 6) Confidentiality and Privacy, and 7) Informed Consent, referring to the 2016 CIOMS Guidelines. This is as indicated by the fulfillment of the indicators of each standard.

Pernyataan Laik Etik ini berlaku selama kurun waktu Juni 2022 sampai dengan Juni 2023

This declaration of ethics applies during the period June 2022 until June 2023

Padang, 13 Juni 2022
Chairperson

RSUP DR. M. DJAMIL PADANG
KOMITE ETIK PENELITIAN & KESEHATAN
Dr. dr. Qaila Anum, SpKK(K), FINSDV FAADV
NIP. 19681126 200801 2 014

Lampiran 2



Nama :
 MR :
 Tanggal Lahir :
 (Mohon diisi atau tempelkan striker jika

RSUP DR. M. DJAMIL
 Jl. Perintis Kemerdekaan Padang – 25127
 Telp: (0751) 32371, 810253, 810254 Fax: (0751)

**FORMAT PERSETUJUAN IKUT DALAM
 PENELITIAN (INFORMED
 CONSENT)**

PENELITIAN		PEMBERIAN DALAS INFORMASI	
Peneliti Utama		Nama : dr Febrita Joniarti Alamat : RSUP DR. M.Djamil Padang Kantor Nomor : 085263929769 kontak	
Pemberi informasi		dr. Febrita Joniarti	
Penerima informasi/Pemberi persetujuan			
JENIS INFORMASI		ISI INFORMASI	TANDA (√)
1	Tujuan Penelitian	Tujuan Umum: Mengetahui korelasi jumlah HBsAg Kuantitatif dengan HBV DNA pada pasien hepatitis B kronik HBeAg Positif di RSUP Dr. M. Djamil Padang. 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	
2	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	
3	Tindakan	Flebotomi untuk Pengambilan Sampel darah tabung EDTA dan tabung kimia Klinik untuk pemeriksaan HBV DNA, HBeAg Dan HBsAg Kuantitatif	
4	Tata cara	-Pasien diposisikan senyaman mungkin untuk dilakukan pengambilan darah - Pasang tourniquet -Area daerah vena yang akan dilakukan flebotomi dlm keadaan aseptik dengan kapas alkhohol -tusukkan jarum untuk pengambilan sampel darah pada vena lalu diambil darah sebanyak yang dibutuhkan lalu masukkan kedalam tabung EDTA dan Tabung Kimia Klinik	
5	Risiko	Nyeri	
6	Komplikasi	-	
7	Tindakan atasi Komplikasi	-	
8	Alternatif	-	
9	LAIN-LAIN	-	



RSUP DR. M. DJAMIL

Jl. Perintis Kemerdekaan Padang – 25127

Telp: (0751) 32371, 810253, 810254 Fax: (0751) 32371

Nama :
MR :
Tanggal Lahir :
(Mohon diisi atau tempelkan striker)

Dengan ini menyatakan bahwa saya telah menerangkan hal-hal di atas secara benar dan jelas dan memberikan kesempatan untuk bertanya dan / atau berdiskusi	Tanda Tangan
--	--------------

Dengan ini menyatakan bahwa saya telah menerima informasi sebagaimana di atas yang saya beri tanda/paraf di kolom kanannya, dan telah memahaminya	Tanda Tangan
---	--------------

*Bila subjek penelitian tidak kompeten atau tidak mau menerima informasi, maka penerima informasi adalah wali atau keluarga terdekat.

PERSETUJUAN IKUT DALAM PENELITIAN

Yang bertanda tangan di bawah ini, saya, nama

_____, umur _____ tahun, laki-laki/perempuan*, alamat _____

_____, dengan ini menyatakan persetujuan untuk menjadi subjek penelitian terhadap saya/_____ saya*

bernama _____, umur _____ tahun, laki-perempuan*, alamat _____

Saya memahami perlunya dan manfaat penelitian tersebut sebagaimana telah dijelaskan seperti di atas kepada saya, termasuk risiko dan komplikasi yang mungkin timbul. Jika terjadi komplikasi, maka peneliti akan memberikan pengobatan/tindakan yang akan ditanggung oleh peneliti. Partisipasi saya untuk ikut serta dalam penelitian ini sepenuhnya bersifat sukarela. Jika saya menolak berpartisipasi, hal ini tidak akan mengganggu hubungan saya dengan dokter yang meneliti, tetap dilayani dan mendapat pengobatan sebagaimana mestinya. Semua data pribadi dan hasil pemeriksaan saya akan dijaga kerahasiaannya. Informasi penelitian ini akan disimpan oleh peneliti dan diperlakukan sebagai data rekam medis yang dijaga kerahasiaannya. Dan saya/keluarga telah diberi informasi cara mendapatkan akses ke penelitian yang relevan dengan kebutuhan pengobatan saya.

_____, tanggal _____ pukul _____

Yang
Il menyatakan*

Peneliti

Saksi I

Saksi

(_____) (_____) (_____) (_____)
(_____) (_____) (_____) (_____)

Lampiran 3

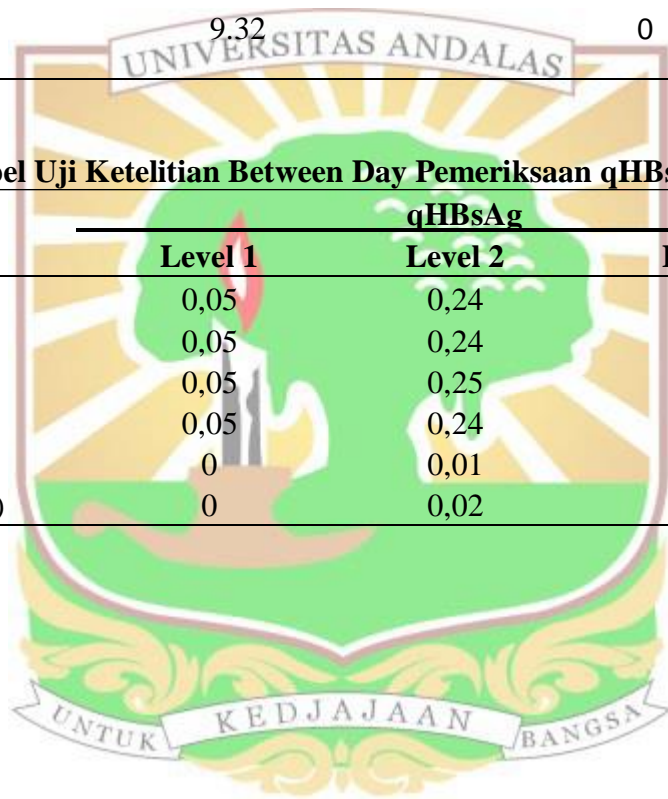
UJI KETELITIAN PEMERIKSAAN HBeAg, HBsAg dan DNA VHB

Tabel 1. Tabel Uji Ketelitian *Between Day* Pemeriksaan HBeAg

No	HBeAg	
	C1	C2
1	0.48	0.01
2	0.4	0.01
3	0.46	0.01
Rerat a	0.45	0.01
SD	0.04	0
CV (%)	9.32	0

Tabel 2. Tabel Uji Ketelitian *Between Day* Pemeriksaan qHBsAg

No	qHBsAg		
	Level 1	Level 2	Level 3
1	0,05	0,24	181,21
2	0,05	0,24	174,23
3	0,05	0,25	180,53
Rerata	0,05	0,24	178,66
SD	0	0,01	3,85
CV (%)	0	0,02	0,02



Lampiran 4

Hasil Statistik Penelitian

1. Karakteristik subjek

Jenis Kelamin

		Frequency	Percent	Valid Percent	Cumulative Percent
Valid	Laki-laki	11	61.1	61.1	61.1
	Perempuan	7	38.9	38.9	100.0
Total		18	100.0	100.0	

Statistics

Usia

N	Valid	18
	Missing	0
Mean		41.89
Median		39.50
Mode		35 ^a
Std. Deviation		13.337
Minimum		19
Maximum		61

a. Multiple modes exist. The smallest value is shown

Descriptives

		Statistic	Std. Error	
HBeAg	Mean	3.7711	.56350	
	95% Confidence Interval for Mean	Lower Bound	2.5822	
		Upper Bound	4.9600	
	5% Trimmed Mean	3.7718		
	Median	3.7500		
	Variance	5.716		
	Std. Deviation	2.39073		
	Minimum	.10		
	Maximum	7.43		
	Range	7.33		
	Interquartile Range	4.00		
	Skewness	-.015	.536	
	Kurtosis	-1.283	1.038	

Tests of Normality

	Kolmogorov-Smirnov ^a			Shapiro-Wilk		
	Statistic	df	Sig.	Statistic	df	Sig.
HBeAg	.142	18	.200*	.943	18	.325

*. This is a lower bound of the true significance.

a. Lilliefors Significance Correction

2. HBV DNA dan HBsAg kuantitatif

a. Sebelum transformasi

Descriptives

		Statistic	Std. Error	
HBVDNA	Mean	9636222.2222	5942436.71635	
	95% Confidence Interval for Mean	Lower Bound	-2901223.3322	
		Upper Bound	22173667.7767	
	5% Trimmed Mean	4701024.6914		
	Median	1735000.0000		
	Variance		6356259743006	
			53.600	
	Std. Deviation		25211623.7934	
			1	
	Minimum	106000.00		
	Maximum	1.08E+8		
	Range	107894000.00		
	Interquartile Range	4837500.00		
	Skewness	3.900	.536	
Kurtosis	15.827	1.038		
HBsAg	Mean	7224.1072	4488.34876	
	95% Confidence Interval for Mean	Lower Bound	-2245.4809	
		Upper Bound	16693.6953	
	5% Trimmed Mean	3458.3736		
	Median	1635.3100		
	Variance		362614942.188	
			19042.45106	
	Std. Deviation		8.44	
			82222.98	
	Range	82214.54		
	Interquartile Range	4855.63		
	Skewness	4.016	.536	
	Kurtosis	16.572	1.038	

Tests of Normality

	Kolmogorov-Smirnov ^a			Shapiro-Wilk		
	Statistic	df	Sig.	Statistic	df	Sig.
HBVDNA	.383	18	.000	.404	18	.000
HBsAg	.427	18	.000	.388	18	.000

a. Lilliefors Significance Correction

b. Sesudah transformasi

Descriptives

		Statistic	Std. Error	
Log10HBVDNA	Mean	6.2583	.18171	
	95% Confidence Interval for Mean	Lower Bound	5.8750	
		Upper Bound	6.6417	
	5% Trimmed Mean	6.2282		
	Median	6.2393		
	Variance	.594		
	Std. Deviation	.77092		
	Minimum	5.03		
	Maximum	8.03		
	Range	3.01		
	Interquartile Range	.91		
	Skewness	.583	.536	
	Kurtosis	.316	1.038	
	Log10HBsAg	Mean	2.9921	.24854
95% Confidence Interval for Mean		Lower Bound	2.4677	
		Upper Bound	3.5164	
5% Trimmed Mean		3.0000		
Median		3.2133		
Variance		1.112		
Std. Deviation		1.05448		
Minimum		.93		
Maximum		4.91		
Range		3.99		
Interquartile Range		1.65		
Skewness		-.429	.536	
Kurtosis		-.318	1.038	

Tests of Normality

	Kolmogorov-Smirnov ^a			Shapiro-Wilk		
	Statistic	df	Sig.	Statistic	df	Sig.
Log10HBVDNA	.175	18	.151	.962	18	.639
Log10HBsAg	.142	18	.200*	.950	18	.418

*. This is a lower bound of the true significance.

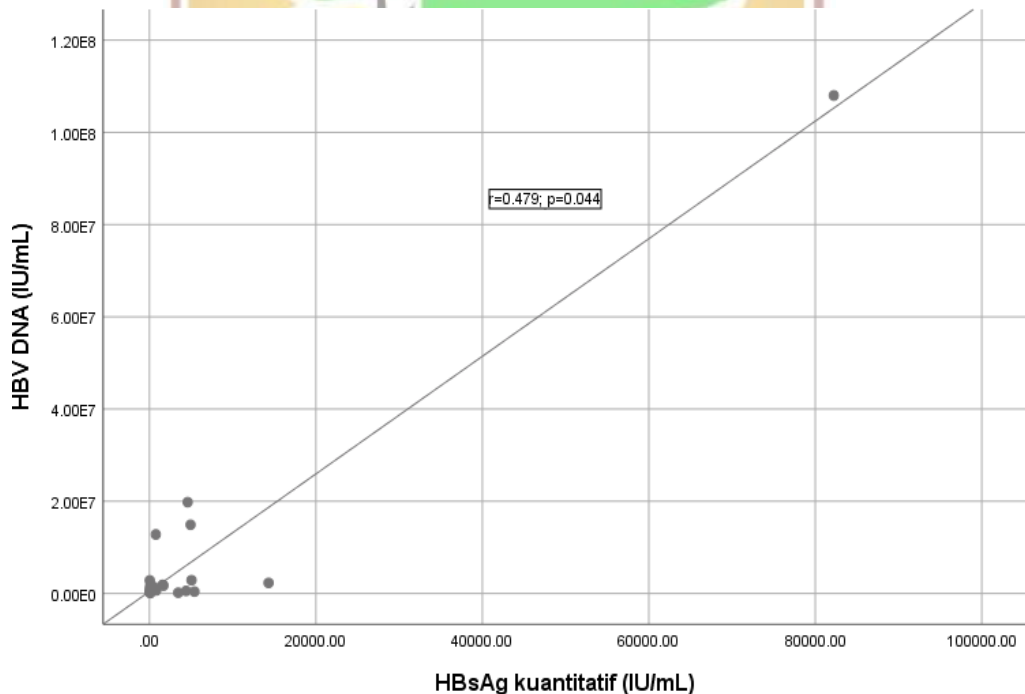
a. Lilliefors Significance Correction

3. Korelasi jumlah HBsAg kuantitatif dengan HBV DNA pada pasien hepatitis B kronik HBeAg positif

Correlations

		Log10HBVDNA	Log10HBsAg
Log10HBVDNA	Pearson Correlation	1	.479*
	Sig. (2-tailed)		.044
	N	18	18
Log10HBsAg	Pearson Correlation	.479*	1
	Sig. (2-tailed)	.044	
	N	18	18

*. Correlation is significant at the 0.05 level (2-tailed).



Lampiran 5

ORGANISASI PENELITIAN

PELINDUNG : Dr. Afriwardi, dr, SH, Sp.KO, MA

Syofiati, dr., Sp.PK

Dr. Zelly Dia Rofinda, dr., Sp.PK (K)

PEMBIMBING : Prof. Dr. Ellyza Nasrul, dr., Sp.PK(K)

Elfira Yusri, dr, MMRS, Sp.PK (K)

PENELITI UTAMA : Febrita Joniarti, dr



Lampiran 6

SURAT PERNYATAAN

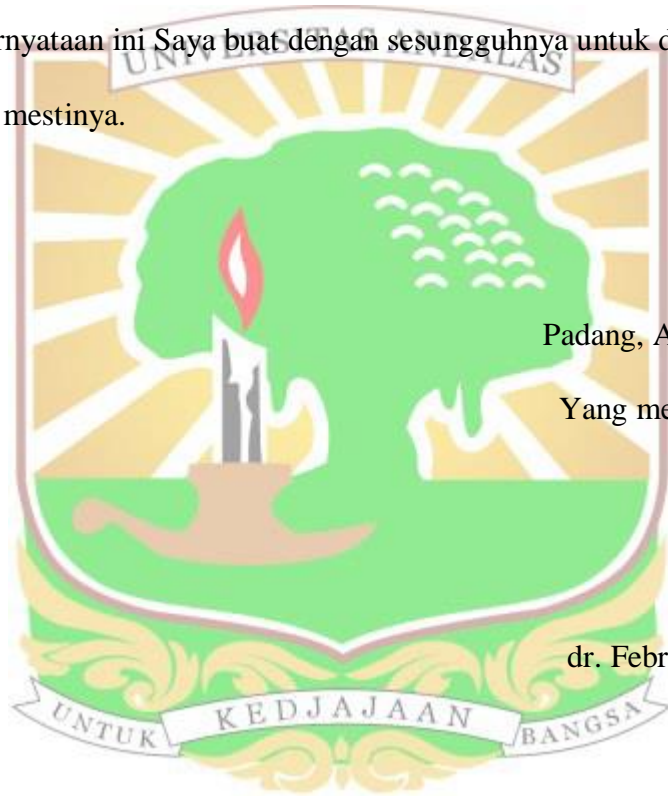
Saya yang bertanda tangan di bawah ini:

Nama : dr. Febrita Joniarti

Status : Peserta PPDS Patologi Klinik FK Unand/RSUP Dr. M Djamil Padang

Menyatakan bahwa Saya bersedia menyerahkan hasil penelitian Saya kepada Komite Etik RSUP Dr. M Djamil Padang setelah penelitian Saya selesai.

Demikian pernyataan ini Saya buat dengan sesungguhnya untuk dapat digunakan sebagaimana mestinya.



Padang, Agustus 2022

Yang menyatakan,

dr. Febrita Joniarti

Lampiran 7

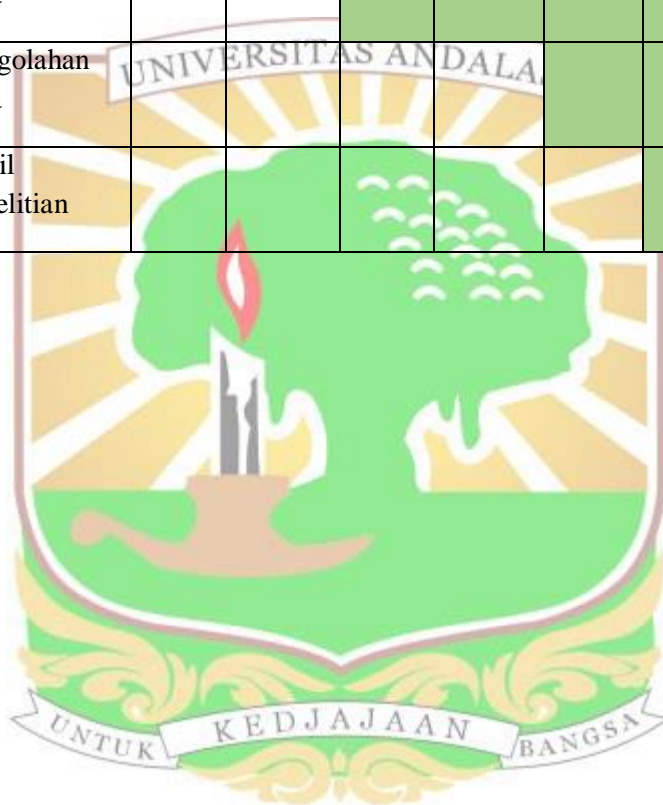
Data Penelitian

No	Umur	Sex	MR	HBV DNA (IU/mL)	HBV DNA (IU/mL)	HBeAg (IU/mL)	Interpretasi HBeAg	HBsAg Kuantitatif (IU/mL)
1	36	perempuan	1092704	2.88 * 10 ⁶	2,880,000.00	0.23	Positif	5,052.89
2	43	laki-laki	1107798	2.30 * 10 ⁶	2,300,000.00	2.43	Positif	14,308.93
3	31	laki-laki	1107030	5.61 * 10 ⁵	561,000.00	0.66	Positif	4,406.14
4	47	laki-laki	1109978	6.95 * 10 ⁵	695,000.00	4.70	Positif	829.99
5	32	perempuan	1108159	1.06 * 10 ⁵	106,000.00	3.47	Positif	115.96
6	59	perempuan	1109674	2.68 * 10 ⁵	268,000.00	2.11	Positif	8.44
7	19	laki-laki	1108923	1.65 * 10 ⁵	165,000.00	0.10	Positif	3,457.33
8	61	laki-laki	1110497	1.75 * 10 ⁶	1,750,000.00	4.03	Positif	100.48
9	35	perempuan	718687	1.72 * 10 ⁶	1,720,000.00	6.52	Positif	1,691.05
10	35	laki-laki	1100891	1.08 * 10 ⁸	108,000,000.00	7.05	Positif	82,222.98
11	29	laki-laki	1117205	2.84 * 10 ⁶	2,840,000.00	1.66	Positif	36.18
12	44	laki-laki	1055434	1.98 * 10 ⁷	19,800,000.00	6.38	Positif	4,586.90
13	60	laki-laki	1121717	1.87 * 10 ⁶	1,870,000.00	2.28	Positif	1,579.57
14	34	laki-laki	1016740	4.07 * 10 ⁵	407,000.00	5.87	Positif	5,405.94
15	24	perempuan	1126444	1.49 * 10 ⁷	14,900,000.00	2.59	Positif	4,939.33
16	55	laki-laki	1052013	1.39 * 10 ⁶	1,390,000.00	4.51	Positif	506.20
17	49	perempuan	1123990	1.00 * 10 ⁶	1,000,000.00	5.86	Positif	21.26
18	61	perempuan	1128569	1.28 * 10 ⁷	12,800,000.00	7.43	Positif	764.36
19	63	laki-laki	412765	4.36 * 10 ⁶	4,360,000.00	0.07	Negatif	
20	61	laki-laki	838866	3.48 * 10 ³	3,480.00	0	Negatif	
21	35	perempuan	1106506	3.80 * 10 ²	380.00	0	Negatif	
22	68	perempuan	1105618	1.09 * 10 ³	1,090.00	0	Negatif	
23	40	laki-laki	1041262	8.26 * 10 ²	826.00	0	Negatif	
24	49	laki-laki	1005935	1.81 * 10 ⁶	1,810,000.00	0	Negatif	
25	45	laki-laki	1064712	1.19 * 10 ⁴	11,900.00	0	Negatif	
26	64	laki-laki	1112168	3.07 * 10 ⁶	3,070,000.00	0.01	Negatif	
27	41	laki-laki	873662	3.14 * 10 ¹	31.40	0	Negatif	
28	68	perempuan	945748	8.68 * 10 ¹	86.80	0	Negatif	
29	20	laki-laki	1108932	2.76 * 10 ⁵	276,000.00	0.09	Negatif	
30	42	perempuan	1055777	3.55 * 10 ²	355.00	0	Negatif	
31	43	laki-laki	1112323	2.29 * 10 ⁴	22,900.00	0	Negatif	
32	33	perempuan	1071309	1.32 * 10 ²	132.00	0	Negatif	
33	59	laki-laki	926793	6.70 * 10 ³	6,700.00	0	Negatif	
34	43	perempuan	1109656	1.89 * 10 ⁵	189,000.00	0.01	Negatif	
35	27	perempuan	1116159	3.73 * 10 ³	3,730.00	0	Negatif	
36	47	laki-laki	1112264	2.83 * 10 ⁵	283,000.00	0.01	Negatif	
37	36	laki-laki	998045	5.54 * 10 ⁴	55,400.00	0	Negatif	
38	39	laki-laki	1112835	1.05 * 10 ³	1,050.00	0.02	Negatif	
39	66	perempuan	931656	4.07 * 10 ⁶	4,070,000.00	0	Negatif	
40	42	laki-laki	871040	2.45 * 10 ¹	24.50	0	Negatif	
41	43	perempuan	1104817	1.43 * 10 ⁴	14,300.00	0	Negatif	
42	65	laki-laki	1121573	2.36 * 10 ⁵	236,000.00	0	Negatif	
43	50	perempuan	1005933	1.21 * 10 ⁴	12,100.00	0	Negatif	
44	53	laki-laki	1119053	4.53 * 10 ⁴	45,300.00	0	Negatif	
45	32	perempuan	1115962	1.21 * 10 ⁴	12,100.00	0	Negatif	
46	25	perempuan	1123368	3.32 * 10 ¹	33.20	0	Negatif	
47	47	laki-laki	1123069	1.30 * 10 ³	1,300.00	0	Negatif	
48	37	perempuan	1046832	2.36 * 10 ⁷	23,600,000.00	0	Negatif	
49	63	perempuan	797462	6.16 * 10 ⁶	6,160,000.00	0	Negatif	
50	48	perempuan	1017356	8.09 * 10 ¹	80.90	0.01	Negatif	
51	66	perempuan	1125703	3.08 * 10 ⁶	3,080,000.00	0.01	Negatif	
52	23	laki-laki	1133330	9.89 * 10 ⁵	989,000.00	0	Negatif	
53	68	perempuan	1132192	5.35 * 10 ⁴	53,500.00	0	Negatif	
54	37	laki-laki	1134039	2.37 * 10 ¹	23.70	0	Negatif	
55	52	laki-laki	940764	9.76 * 10 ¹	97.60	0.01	Negatif	
56	26	laki-laki	937134	5.12 * 10 ¹	51.20	0	Negatif	
57	42	laki-laki	1069452	2.05 * 10 ¹	20.50	0	Negatif	
58	43	laki-laki	1067996	2.33 * 10 ¹	23.30	0	Negatif	
59	45	laki-laki	1109987	2.17 * 10 ¹	21.70	0	Negatif	
60	60	laki-laki	1133513	4.6 * 10 ⁵	460,000.00	0	Negatif	

Lampiran 8

JADWAL PENELITIAN
Bulan Juli 2021 – Juli 2022

No	Kegiatan	Waktu (Bulan ke)									
		I-11	III- IV	V-VI	VII	VIII	IX	X	XI	XII	
1	Studi kepustakaan										
2	Pembuatan proposal										
3	Pengumpulan data										
4	Pengolahan data										
5	Hasil penelitian										



Lampiran 9

CURRICULUM VITAE

Nama : dr. Febrita Joniarti

Jenis Kelamin : Perempuan

Tempat/tanggal lahir : Pariaman, 20 Februari 1985

Alamat : Jln. Perintis Kemerdekaan, Kel. Sawahan Dalam RT 5/RW
1, Kec. Padang Timur, Padang

Agama : Islam

Negeri asal : Pariaman

Status perkawinan : Kawin

Nama suami : Riko Jamal, ST

Nama anak : Gelvio Rayland Alrajta

Gwenshareena Zeaquinn Aprajta

Ghania Auristeladipti Aprajta

Nama orangtua : Djoniadi, SE

Zuriati

Riwayat Pendidikan :

- SDN 04 Rawang Pariaman (1991-1997)
- MTsN Padusunan Pariaman (1997-2000)
- SMUN 1 Pariaman (2000-2003)
- Fakultas Kedokteran Universitas Andalas Padang (2003-2009)
- PPDS Patologi Klinik FK Unand Padang (Januari 2018-Sekarang)

Riwayat Pekerjaan :

- Dokter PTT RSUD Dekai Yahukimo Papua (2011-2012)
- Dokter Umum Semen Padang Hospital (2012 – 2018)

