

# BAB 1

## PENDAHULUAN

### 1.1. Latar Belakang

Hepatitis B merupakan masalah kesehatan utama yang menginfeksi hampir 2 miliar orang di dunia dan menyebabkan 1 juta kematian setiap tahunnya. Populasi penyakit Hepatitis B di negara ekonomi berkembang sebanyak 45% terutama di Asia (Datta *et al.*, 2012). Infeksi Hepatitis B termasuk ke dalam 10 penyakit utama yang menyebabkan kematian di dunia (Rashmi *et al.*, 2015). Hepatitis B merupakan salah satu penyakit menular yang paling umum di dunia. (Hou *et al.*, 2005). Diperkirakan terdapat lebih dari 11 juta orang pengidap Hepatitis B di Indonesia (Kusumawati dkk., 2007). Penyakit ini disebabkan oleh virus Hepatitis B. Virus Hepatitis B dapat menyebabkan infeksi akut dan kronis dan merupakan salah satu penyebab utama karsinoma hepatoseluler (Visvanathan *et al.*, 2007).

Penyebaran virus Hepatitis B dihambat terutama oleh imunitas seluler yang diperankan terutama oleh sel T Sitotoksik. Reseptor sel T diaktifkan oleh kompleks HLA kelas I atau II dan protein virus, dimana sel T CD4+ dan CD8+ berperan. Sel T Sitotoksik menyebabkan sitolisis, apoptosis atau sekresi sitokin. Salah satu sitokin yang berperan dalam infeksi Hepatitis B adalah Tumor Necrosis Faktor Alpha (TNF- $\alpha$ ) (Akpolat *et al.*, 2005).

Tumor necrosis factor alpha adalah sitokin proinflamasi yang dihasilkan terutama oleh aktivasi makrofag atau monosit dan memainkan peranan penting dalam respon imun seluler seperti produksi sitokin lain, proliferasi dan diferensiasi sel serta apoptosis (Liu, 2001). TNF- $\alpha$  juga berperan dalam pembersihan virus dengan menekan produksi virus yang dapat mengakibatkan infeksi persisten karena stimulasi kekebalan yang tidak memadai. Adanya TNF- $\alpha$  berhubungan dengan perkembangan infeksi HBV kronis (Nobili *et al.*, 2014). Kadar TNF- $\alpha$  yang meningkat pada pasien Hepatitis B menunjukkan bahwa TNF- $\alpha$  dapat menghambat replikasi virus dan selanjutnya menyebabkan eliminasi virus Hepatitis B. Tingginya kadar TNF- $\alpha$  sebagai mediator utama dalam banyak proses

inflamasi, telah terdeteksi dalam kerusakan hati dan Hepatitis B kronik (Akpolat *et al.*, 2005) .

TNF- $\alpha$  dapat mengaktifkan nuklear faktor kappa B (NF-kB) yang merupakan sebuah faktor transkripsi, dimana NF-kB dapat mengganggu kematian sel yang dimediasi oleh TNF- $\alpha$ . Aktivasi NF-kB menghambat pembentukan sitoplasma kapsid virus dimana replikasi HBV terjadi (Biemer, 2003). Penelitian yang dilakukan oleh Bozkaya pada tahun 2000 dari 72 pasien Hepatitis B ditemukan peningkatan kadar TNF- $\alpha$  sebanyak 64% (Bozkaya *et al.*, 2000).

Virus Hepatitis B termasuk jenis virus DNA berukuran 42 nm dan tergolong virus Hepadnaviridae (Nobili *et al.*, 2014). Genom Virus Hepatitis B mengandung tujuh protein : HBX, core, polimerase, L, M dan S-HBsAg serta precore/HBeAg. HBeAg adalah hasil akhir dari proses pasca translasi precore. Fungsi HBeAg adalah menekan respon imun terhadap protein core VHB dengan mengalihkan respon imun dari sel yang terinfeksi virus. HBeAg merupakan penanda replikasi VHB dan kadar HBeAg berkorelasi dengan titer virus (Saeed, 2014). HBeAg positif merupakan indikator viremia. Pada saat viremia virus dalam fase replikasi aktif dan pengidap dalam keadaan infeksius. Perubahan HBeAg menjadi negatif dan timbulnya anti-HBe positif merupakan pertanda bahwa perjalanan Hepatitis B telah memasuki tahap non replikatif (Muljono, 2012). HBeAg (hepatitis B e antigen) merupakan penanda resiko tinggi terjadinya penularan penyakit (Tong *et al.*, 2005).

Beberapa penelitian telah menunjukkan bahwa HBeAg adalah biomarker proliferasi virus aktif dalam hepatosit, infektivitas, dan transmisi dan berhubungan dengan peningkatan risiko karsinoma hepatoseluler (Forbi *et al.*, 2012). Penelitian yang dilakukan oleh Meher Rizvi di India tahun 2011 dari 76 pasien Hepatitis B didapatkan kadar TNF alpha rata-rata 176,32 pg/mL ( Rizvi *et al.* , 2013).

Tahun 2012 Kittiyod Poovorawan di Thailand melakukan penelitian pada 64 pasien Hepatitis B kronik dimana didapatkan hasil kadar TNF alpha rata-rata 5.446 pg/mL pada kelompok HBeAg positif dan 5.196 pg/mL pada kelompok HBeAg negatif (Poovorawan *et al.*, 2013). Hasil penelitian dari Visvanathan *et al.*, menyatakan pada HBeAg positif terjadi penurunan ekspresi *Toll Like*

*Receptor* (TLR) pada hepatosit, yang dikaitkan dengan penurunan fungsional dalam produksi sitokin proinflamasi TNF alpha, sebaliknya pada HBeAg negatif ekspresi TLR meningkat secara signifikan (Visvanathan *et al.*, 2007).

HBeAg positif merupakan prediktor kuat untuk karsinoma hepatoseluler (Walsh, 2012). Berdasarkan penelitian yang dilakukan oleh Koyuncuer tahun 2014 di Turki dari 96 pasien HBsAg positif, ditemukan 88 (91,7%) HBeAg negatif dan 8 (8.3%) HBeAg positif (Koyuncuer, 2014).

Beberapa data telah menunjukkan bahwa profil sitokin yang beredar dalam hepatitis B berhubungan dengan status HBeAg, replikasi virus, dan tahap penyakit hati. HBeAg merupakan salah satu sasaran respon imun pada Hepatitis B dimana pembersihan virus Hepatitis B diperantarai oleh sitokin TNF- $\alpha$ . (Akpolat *et al.*, 2005).

TNF- $\alpha$  merupakan mediator imun utama dalam pertahanan tuan rumah terhadap infeksi virus hepatitis B yang dapat menginduksi apoptosis sel-sel hati pada HBV. TNF- $\alpha$  berperan dalam respon antivirus bawaan dengan target nukleokapsid virus hepatitis B (Poovorawan *et al.*, 2013). Kadar TNF- $\alpha$  meningkat pada pasien Hepatitis B yang menunjukkan bahwa TNF- $\alpha$  dapat menghambat replikasi virus dan selanjutnya menyebabkan eliminasi virus Hepatitis B (Akpolat *et al.*, 2005).

Hasil klinis infeksi Virus Hepatitis B dipengaruhi oleh berbagai faktor seperti virus dan kekebalan tubuh termasuk genotipe HBV, rute infeksi, usia saat infeksi dan jenis kelamin (Walsh, 2012). Berdasarkan hal tersebut kemungkinan didapatkan hasil yang berbeda dari hasil penelitian sebelumnya membuat penulis ingin melakukan penelitian tentang Perbedaan Kadar Tumor Necrosis Factor alpha antara HBeAg positif dengan HBeAg negatif pada penderita Hepatitis B ini.

## **1.2 Rumusan Masalah**

Apakah terdapat perbedaan kadar TNF- $\alpha$  antara HBeAg positif dengan HBeAg negatif pada penderita Hepatitis B

### **1.3 Tujuan Penelitian**

#### **1.3.1 Tujuan Umum**

Menganalisis perbedaan kadar TNF- $\alpha$  antara HBeAg positif dengan HBeAg negatif pada penderita Hepatitis B

#### **1.3.2 Tujuan Khusus**

- a. Mengetahui kadar TNF- $\alpha$  pada HBeAg positif penderita Hepatitis B
- b. Mengetahui kadar TNF- $\alpha$  pada HBeAg Negatif penderita Hepatitis B
- c. Menganalisis perbedaan kadar TNF- $\alpha$  antara HBeAg positif dengan HBeAg negatif pada penderita Hepatitis B

#### **1.4 Manfaat Penelitian.**

Penelitian ini diharapkan dapat memberikan manfaat antara lain :

- a. Pengukuran kadar TNF- $\alpha$  dapat digunakan sebagai biomarker untuk memahami dan memprediksi perkembangan penyakit Hepatitis B
- b. Bagi klinisi hasil penelitian ini dapat digunakan untuk penatalaksanaan penderita Hepatitis B.

