

BAB 1

PENDAHULUAN

1.1 Latar Belakang

Hepatitis B virus (HBV) kronik adalah penyakit hati akibat infeksi virus hepatitis B dimana peradangan dan nekrosis hati terjadi minimal 6 bulan. Infeksi hepatitis B dikatakan kronik jika didapatkan HBsAg yang positif \geq 6 bulan. ⁽¹⁾ Virus Hepatitis B pertama kali ditemukan oleh Baruch Blumberg pada tahun 1967 yang menyatakan bahwa antigen Au adalah antigen virus hepatitis B. Saat ini antigen tersebut dikenal sebagai *hepatitis B surface antigen* (HBsAg). ⁽²⁾

Hepatitis B virus (HBV) merupakan masalah kesehatan utama di seluruh dunia. Diperkirakan bahwa sepertiga dari seluruh populasi dunia terbukti secara serologis pernah atau sedang terinfeksi HBV dan sekitar 350-400 juta diantaranya merupakan pengidap hepatitis B virus. ⁽³⁾ Prevalensi infeksi HBV bervariasi di berbagai wilayah di dunia, dengan tingkat HBsAg mulai dari 15% di daerah yang sangat endemik seperti sub-Sahara Afrika, Asia (kecuali Jepang), bagian dari Timur Tengah, dan Basin Amazon. ⁽⁴⁾

Prevalensi infeksi HBV tertinggi terdapat di wilayah Asia-Pasifik, dengan perkiraan 5-20% populasi memiliki HBsAg positif. Prevalensi yang lebih tinggi didapatkan di negara berkembang, termasuk di Indonesia. ⁽³⁾ ⁽⁵⁾ Karakteristik pasien hepatitis B kronik di Indonesia tidak jauh berbeda dari yang dilaporkan dalam berbagai publikasi internasional. Dari data yang dikumpulkan di Jakarta (RS Medistra dan

RSCM tahun 2007-2010) tercatat ada 176 orang pasien dengan rincian 56,3% laki-laki dan 43,8% perempuan. Berdasarkan status HBeAg, diketahui bahwa pasien HBeAg negatif lebih banyak (55,7%) dibandingkan HBeAg positif (44,3%). Usia pasien dengan HBeAg positif secara bermakna lebih muda dibandingkan HBeAg negatif. ⁽²⁾

Status HBeAg pasien telah diketahui memiliki peran penting dalam prognosis pasien dengan hepatitis B kronik. Pasien dengan HBeAg positif diketahui memiliki risiko morbiditas dan mortalitas yang lebih tinggi. Namun pada pasien dengan HBeAg negatif, respon terapi jangka panjang seringkali lebih sulit diprediksi dan relaps lebih sering dijumpai. ⁽⁶⁾

Infeksi HBV persisten sering dikaitkan dengan penyakit hati kronis yang dapat berkembang menjadi sirosis hati dan karsinoma hepatoseluler (KHS). Setiap tahun 500.000 sampai 1,2 juta orang meninggal karena sirosis hati dan KHS yang dikaitkan dengan infeksi HBV. ^{(2) (7)} Risiko untuk terjadinya KHS meningkat 100-200 kali lipat pada penderita hepatitis B kronis dibanding dengan orang sehat. ⁽⁸⁾

Hepatitis B merupakan virus yang unik. Keunikan HBV terutama terdapat pada dua hal, pertama adalah adanya stadium RNA. Oleh karena itu diperlukan mekanisme transkripsi balik menjadi bentuk DNA. Hal lain adalah kemampuan mempertahankan infeksi dengan adanya bentuk DNA *covalently closed circular* (cccDNA) yang menetap dalam inti hepatosit sebagai cetakan pembentukan virus baru. Sampai saat ini belum ditemukan obat yang bekerja pada cccDNA ini, sehingga mengakibatkan diperlukannya pengobatan jangka panjang dalam mengobati hepatitis B kronis. ⁽⁸⁾

Penatalaksanaan hepatitis B secara umum memiliki tujuan untuk supresi jangka panjang infeksi virus hepatitis B melalui terapi, dan pencegahan transmisi dengan

vaksinasi, sehingga dapat meningkatkan kualitas hidup dan kesintasan pasien yang terinfeksi. Terapi juga diberikan untuk mencegah perkembangan penyakit, progresi penyakit menjadi sirosis, penyakit hati lanjut, karsinoma hepatoselular, dan kematian.⁽⁹⁾

Sampai saat ini terdapat 2 jenis obat hepatitis B yang diterima secara luas, yaitu golongan nukleos(t)ida analog (NA) dan golongan interferon. Golongan NA yang digunakan saat ini terdiri atas lamivudine, adefovir, entecavir, telbivudin, dan tenofovir.

⁽⁹⁾ Respon terapi yang menjadi tujuan utama terapi antiviral oral adalah serokonversi HBeAg, penurunan HBV-DNA sampai kadar yang tidak terdeteksi serta seroklirens HBsAg.⁽²⁾

Terapi NA selama 1 tahun pada pasien HBeAg-positif dapat menghasilkan penekanan HBV-DNA sampai kadar tidak terdeteksi pada 21-76% pasien, normalisasi ALT serum pada 41-77% pasien, serokonversi HBeAg pada 12-22% pasien, dan hilangnya HBsAg pada 0-3% pasien. Peranan obat antivirus NA untuk eradikasi virus masih jauh dari harapan, pasien yang telah mendapatkan terapi NA memiliki kekurangan disebabkan oleh durasi optimum tidak jelas dan kebutuhan terapi jangka panjang.⁽²⁾

Nukleos(t)ida analog menghambat replikasi HBV secara kuat dan memiliki lebih sedikit efek samping dibandingkan terapi berbasis interferon, tetapi biasanya NA tidak mencapai penekanan virus berkelanjutan. Kegagalan ini tercerminkan oleh kegigihan cccDNA yang tak tersentuh oleh *reverse transcriptase inhibitor*. Eliminasi cccDNA membutuhkan pergantian hepatosit terinfeksi, sehingga dengan menginduksi sel T CD8+ spesifik-HBV fungsional secara khusus dapat membunuh hepatosit yang terinfeksi virus. Hal ini menjadi pendekatan yang menjanjikan untuk menyembuhkan infeksi HBV kronis.⁽⁷⁾⁽¹⁰⁾

Infeksi virus akan merangsang tubuh membentuk respon imun alamiah dan adaptif. Pasien dengan hepatitis B virus kronik gagal dalam meningkatkan efisiensi respon imun alamiah dan respon imun adaptif terhadap virus, khususnya terhadap sel T sitotoksik spesifik HBV dan menjadi hiporesponsif terhadap infeksi HBV. ⁽¹¹⁾ Peran respon imun adaptif dalam mengontrol infeksi HBV sudah diketahui dan diterima secara luas dengan peran penting dari respon sel T spesifik HBV terhadap penghancuran infeksi HBV tersebut. ⁽¹²⁾

Respon sel T CD8⁺ merupakan respon imun adaptif yang bertanggung-jawab dalam proses klirens virus dan patogenesis penyakit selama infeksi HBV. ⁽⁷⁾ Sekali infeksi kronis terjadi, sel T CD8⁺ spesifik HBV segera berperan kuat dalam mekanisme immunoregulasi di hati sedangkan Sel T CD4⁺ berperan sebagai regulator utama dari respon imun adaptif terhadap HBV. Bukti menunjukkan bahwa HBV secara aktif menekan respon imun adaptif, terutama terhadap respon sel T CD8⁺ spesifik HBV. Respon limfosit sel T sitotoksik pada pasien dengan infeksi HBV kronis umumnya lemah atau sama sekali tidak terdeteksi. Sehingga sel T CD8⁺ hiporesponsif pada pasien infeksi kronis HBV. Hal ini menunjukkan bahwa terdapat sel T, namun mengalami penekanan oleh jumlah virus yang banyak. ^{(12) (13)}

Pada analisis sel T CD8⁺ dimana selama infeksi virus persisten sel T CD8⁺ kehilangan kemampuan dalam melisis, proliferasi dan menghasilkan beberapa sitokin (TNF alfa dan IL-2) dan hanya sebagian yang masih mampu menghasilkan IFN gamma (IFN- γ). Kondisi disfungsi atau kelelahan sel T CD8⁺ ditandai dengan *overekspresi* pada reseptor penghambat (PD-1, Lag-3, dan CTLA-4) dan perubahan utama pada

reseptor sel T dan jalur signaling sitokin dan mengubah ekspresi gene yang terlibat pada adhesi dan migrasi. ⁽¹⁴⁾

Menurut Shimizu *et al*, *programmed death-1* (PD-1) adalah reseptor permukaan yang penting dalam pengaturan fungsi sel T. PD-1 berikatan melalui ligan PD-L1 dan PD-L2 yang mengakibatkan inhibisi proliferasi sel T spesifik antigen, produksi sitokin dan fungsi sitolitik yang dapat menyebabkan kelelahan sel T. ^{(15) (16)} Di dalam hepar, PD-1 diekspresikan pada limfosit, sedangkan PD-L1 diekspresikan pada limfosit, hepatosit dan sel-sel endotel sinusoidal. PD-L2 diekspresikan pada sel-sel kupffer dan *denrit cells* (DC). ⁽¹⁷⁾

Pasien HBeAg-positif dengan peningkatan kadar HBV-DNA dalam serum menunjukkan peningkatan ekspresi PD-1 dan CTLA-4 pada sel T CD8+ spesifik HBV. ⁽¹⁸⁾ Ekspresi PD-1 pada sel T CD4+ berkorelasi positif dengan kadar HBV-DNA serum pada pasien HBV kronik. Sel T CD8+ spesifik HBV *intra hepatic* mengekspresikan kadar PD-1 yang lebih tinggi, sedangkan peningkatan dari PD-1 dan PD-L1 intrahepatik memiliki keterkaitan dengan inflamasi hepar dan peningkatan ALT. Inhibisi PD-1 dan PD-L1 dianggap memiliki potensi sebagai pendekatan terapeutik untuk mengontrol hepatitis B. ⁽¹⁵⁾

Ekspresi beberapa reseptor penghambat mungkin berkontribusi pada kelelahan sel T CD8+ pada pasien terinfeksi HBV kronis. Temuan signifikan pada pasien HBV kronik menunjukkan bahwa sirkulasi sel T CD8+ spesifik HBV sangat positif untuk PD-1. ⁽¹⁹⁾ Di antara semua reseptor penghambat yang diekspresikan pada kelelahan sel T, PD-1 dianggap sebagai reseptor penghambatan respon yang dominan. ⁽²⁰⁾

Ekspresi PD-1 meningkat pada sel T CD8+ spesifik HBV dalam sel mononuklear darah perifer (PBMC) yang diisolasi dari pasien HBV kronis. Studi oleh Boni C *et al* (2007) menghambat interaksi PD-1 dan PD-L1, ditemukan bahwa kemampuan ekspansi dan sekresi sitokin sel T CD8+ dan CD4+ sebagian bersifat reversibel pada blokade anti-PD-L1. Ini menunjukkan pentingnya jalur PD-1 dan PD-L1 dalam kelelahan sel T selama infeksi HBV kronis. ⁽¹⁹⁾

Evans A *et al* (2010) melakukan penelitian longitudinal kepada 18 pasien dengan hepatitis B e antigen (HBeAg) positif yang menjalani pengobatan *direct antiviral* (telbivudine atau lamivudine) untuk menentukan hubungan antara penurunan jumlah virus dalam darah (viremia) yang disebabkan obat dan serokonversi HBeAg sehubungan dengan kadar PD-1 dan reaktivitas sel T. Serokonversi HBeAg (pada 6 dari 18 pasien) mengakibatkan penurunan lebih lanjut dari PD-1 dengan pengurangan frekuensi PD-1 pada sel T CD8+ yang tidak terlihat pada pasien yang HBeAg yang tetap positif. Penurunan ekspresi PD-1 berhubungan dengan peningkatan IFN yang diakibatkan oleh peningkatan sel T CD8+. ⁽²¹⁾

Fiscaro *et al* (2010) menegaskan pentingnya jalur PD-1 dan PD-L1 pada kelelahan sel T pasien yang terinfeksi HBV kronis. Bukti-bukti tidak hanya menunjukkan penurunan fungsi efektor dan peningkatan PD-1 pada kelelahan sel T CD8+ tetapi juga memastikan blokade jalur PD-1 dan PD-L1 dapat mengakibatkan peningkatan proliferasi dan produksi IFN gamma dan IL-2 sel T CD8+ spesifik HBV. ⁽²²⁾

Tzeng HT *et al* (2012), menunjukkan bahwa pada sel T CD8+ intrahepatik menunjukkan peningkatan kadar PD-1 pada tikus dengan HBV persisten. Blokade interaksi PD-1 dan PD-L1 meningkatkan produksi HBcAg-specific interferon (IFN)

pada sel limfosit T intrahepatik. Hasil penelitian ini menunjukkan bahwa penghambatan PD-1 dapat memperbaiki fungsi sel T dan persistensi infeksi virus HBV pada model hewan tikus, hal ini menunjukkan bahwa anti-PD-1 mAb mungkin merupakan kandidat terapeutik yang baik untuk infeksi HBV kronis. ⁽²³⁾

Isogawa M *et al* (2013), mempelajari kemampuan ekspresi hepatoseluler HBV untuk mengaktifkan reseptor sel T CD8+ spesifik HBV secara imunologi setelah ditransfer ke tikus transgenik HBV. Proliferasi sel T gagal menginduksi produksi IFN gamma atau fungsi efektor sitolitik. Kelelahan sel T CD8+ yang diperantarai PD-1 dapat diperbaiki dengan aktivasi DC yang diperantai oleh α CD40. ⁽²⁴⁾

Penelitian yang dilakukan Liu J *et al* (2014), memeriksa apakah blokade *in vivo* jalur PD-1 meningkatkan imunitas sel T spesifik virus dan menyebabkan resolusi DNA infeksi virus hepatitis kronis pada woodchuck (Marmut Amerika Utara dengan tubuh berat dan kaki pendek). Menunjukkan bahwa ekspresi PD-1 pada sel T CD8+ berkorelasi dengan jumlah virus hepatitis pada woodchuck selama infeksi. ⁽²⁵⁾

Cheng *et al* (2014), melakukan studi pada 2903 pasien HBV kronis dengan PD-1 sebagai biomarker. Plasma PD-1 juga diuji pada 614 pasien yang baru didiagnosis dengan HCC terkait HBV kronis. Dari hasil penelitian ini disimpulkan bahwa plasma PD-1 dapat digunakan sebagai marker sistem imun yang penting dalam menilai aktivitas HBV dan risiko terjadinya KHS. ⁽²⁶⁾

Upaya untuk menemukan formula obat terbaru dalam rangka eradikasi HBV masih terus berlangsung, terutama dari segi imunoterapi. Berdasarkan latar belakang diatas penulis mencoba untuk melihat korelasi kadar PD-1 dengan jumlah sel T CD8+ dan kadar IFN-gamma pada pasien hepatitis B kronis dengan HBeAg positif.

1.2 Rumusan Masalah

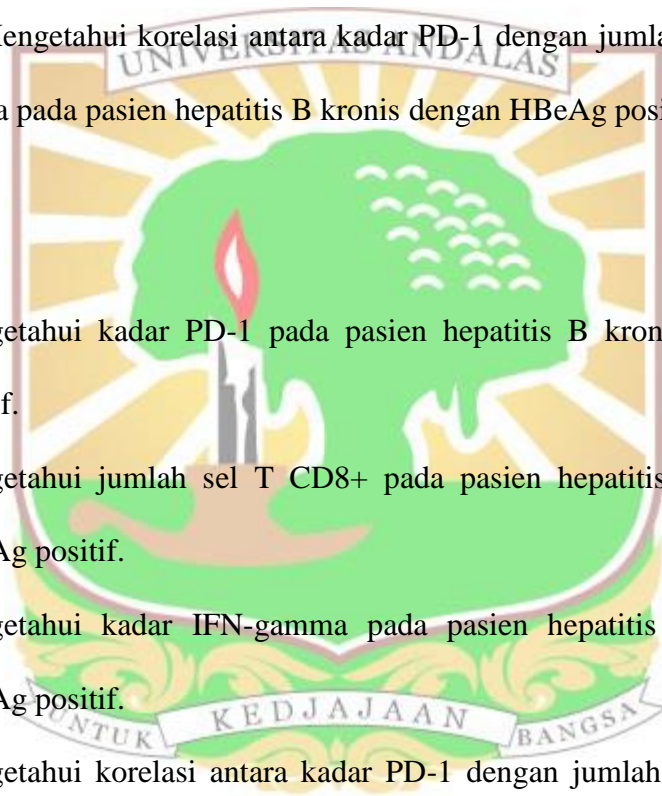
Apakah terdapat korelasi antara kadar PD-1 dengan jumlah sel T CD8+ dan kadar IFN-gamma pada pasien hepatitis B kronis dengan HBeAg positif?

1.3 Tujuan Penelitian

Tujuan umum: Mengetahui korelasi antara kadar PD-1 dengan jumlah sel T CD8+ dan kadar IFN-gamma pada pasien hepatitis B kronis dengan HBeAg positif.

Tujuan Khusus :

1. Mengetahui kadar PD-1 pada pasien hepatitis B kronis dengan HBeAg positif.
2. Mengetahui jumlah sel T CD8+ pada pasien hepatitis B kronis dengan HBeAg positif.
3. Mengetahui kadar IFN-gamma pada pasien hepatitis B kronis dengan HBeAg positif.
4. Mengetahui korelasi antara kadar PD-1 dengan jumlah sel T CD8+ pada pasien hepatitis B kronis dengan HBeAg positif.
5. Mengetahui korelasi antara kadar PD-1 dengan kadar IFN-gamma pada pasien hepatitis B kronis dengan HBeAg positif.



1.4 Manfaat Penelitian

1. Dalam ranah pengembangan ilmu pengetahuan, penelitian ini dapat menjadi sumbangan data perihal korelasi antara kadar PD-1 dengan jumlah sel T CD8+ dan kadar IFN-gamma pada pasien hepatitis B kronik dengan HBeAg positif.
2. Hasil penelitian diharapkan dapat digunakan sebagai pertimbangan untuk melakukan pemeriksaan perihal kadar PD-1, jumlah sel T CD8+ dan kadar IFN-gamma pada pasien hepatitis B kronik dengan HBeAg positif, dan membantu perkembangan strategi imunoterapi baru (anti PD-1 dan IFN-gamma) dalam pengobatan pasien hepatitis B kronis di Indonesia.

