

BAB I

PENDAHULUAN

1.1 Latar Belakang

Hepatitis B adalah suatu penyakit hati yang disebabkan oleh virus hepatitis B, merupakan family hepadnaviridae yang dapat menyebabkan peradangan hati akut atau kronis dan dapat berlanjut menjadi sirosis hati atau kanker hati. Diperkirakan sepertiga populasi dunia pernah terpajan virus ini dan 350-400 juta diantaranya merupakan pengidap hepatitis B. Prevalensi hepatitis B bervariasi dari 0,1%-20 % dan setiap tahun sekitar 1 juta orang meninggal karena penyakit yang berhubungan dengan hepatitis B. Sekitar 10-30% pasien hepatitis B kronik memiliki resiko yang lebih tinggi berkembang menjadi penyakit hati kronik yang progresif bersamaan dengan fibrosis dan sirosis hepatis. Satu dari 4 pasien yang mengalami sirosis hepatis karena infeksi hepatitis B dan dalam 5 tahun akan mengalami sirosis hepatis dekompensata dimana 5-10% berkembang menjadi hepatoseluler karsinoma. Pasien sirosis hepatis yang tidak diterapi akan mengalami kematian sekitar 15% dalam 5 tahun. 1,2

Di Indonesia, pengidap hepatitis B pada populasi sehat diperkirakan mencapai 4.0-20.3%, dengan proporsi pengidap di luar Pulau Jawa lebih tinggi daripada di Pulau Jawa. Secara genotipe, virus hepatitis B di Indonesia kebanyakan merupakan virus dengan genotipe B (66%), diikuti oleh C (26%), D (7%) dan A (0.8%). Tedja dkk

(2012) menemukan bahwa virus hepatitis B dengan genotipe B dan subgenotipe B3 dominan di Sumatera (74,6%) kecuali pada etnik Minang dimana yang dominan adalah genotipe C dan subgenotipe C1 (58,3%). Julius dkk (2007) pada populasi umum di Sumatera Barat mendapatkan genotipe C sebesar 82,1% dengan dominasi *serotype* adrq⁺ (75%). Arnelis dkk (2009) menemukan dominasi yang lebih besar dari genotipe C/subgenotipe C1 yaitu 82,6%.^{2,3,4}

Hepatitis B merupakan virus dengan diameter 42 nm yang mengandung genom virus hepatitis B sebagian beruntai ganda (*partially double stranded*), dengan bentuk sirkular dan panjang 32kb. Genom hepatitis B terdiri dari lebih kurang 3200 pasangan basa dengan 4 *open reading frame* (ORF) yang *overlapping*. Keempat ORF itu adalah S untuk gen S (*surface*), C untuk gen C (*core*), P untuk gen P (*polymerase*), X untuk gen X.⁵

Virus Hepatitis B adalah virus dengan *deoxyribonucleic acid* (DNA) kecil yang dapat menginfeksi hepatosit yang merupakan sel utama di hepar dan bereplikasi melalui perantara *ribonucleic acid* (RNA) dengan *reverse transcriptase* (RT). Pada saat menginfeksi hepatosit, *partially double stranded* virion DNA dikonversi pada nukleus menjadi *covalently closed circular* (cccDNA) yang bertindak sebagai reservoir replikasi virus, cetakan untuk sintesis RNA virus. Infeksi pada hepatosit ini bersifat non sitopatik. Infeksi ini dapat bersifat transien (<6 bulan) atau kronik sepanjang hidup tergantung pada kemampuan respon imun pejamu untuk mengatasi infeksi.^{5,6}

Infeksi hepatosit oleh virus akan menyebabkan kerusakan sel hepatosit yang pada akhirnya akan menyebabkan nekrosis sel hati sehingga dilepaskan enzim pada mitokondria yang dapat dideteksi dalam darah. Pada kondisi normal, enzim ini diproduksi di hati dan dilepaskan dalam jumlah normal. Peningkatan enzim hati

merupakan biomarker yang sensitif terhadap kerusakan hati. Kadar serum *Aspartate aminotransferase* (AST) dan *Alanine aminotransferase* (ALT) paling sering digunakan sebagai indikator mengevaluasi kerusakan hati karena enzim ini secara drastis akan meningkat apabila terjadi kerusakan hati.^{7,8}

Aspartate aminotransferase (AST) dapat meningkat pada kerusakan jantung, otot, ginjal, otak dan sel darah merah sedangkan ALT lebih spesifik terhadap kerusakan hati dan hanya sedikit meningkat pada kerusakan jantung dan otot. Pada sel hepatosit, ALT terdapat pada sitoplasma sedangkan AST terutama (80%) pada mitokondria.⁹

Alanine aminotransferase (ALT) merupakan enzim spesifik terhadap hati dan sebagian besar ditemukan di hati. Serum ALT yang tinggi berhubungan dengan kerusakan baik yang reversibel maupun non reversibel membran hepatosit. Serum ALT yang tinggi memiliki sensitifitas yang tinggi terhadap inflamasi, nekrosis, tumor primer dan *vacuolar hepatopathy* (80-100%). AST lebih sensitif tapi kurang spesifik dibandingkan ALT. AST adalah sebuah penanda tidak langsung dari kerusakan hepatoselular dan fibrosis, sehingga peningkatan AST paling mungkin terjadi hanya pada kerusakan hati dengan *severe* fibrosis. Terdapat beberapa penelitian yang menilai korelasi antara ALT and AST, dengan nekroinflamasi hati dan derajat fibrosis. Ozkara *et al* (2011) mendapatkan adanya hubungan antara serum ALT, AST dan histological Activity Index. Demir *et al* (2014) mendapatkan bahwa tingginya kadar ALT and AST dapat dijadikan indikator *advanced fibrosis*.^{10,11}

Dayan *et al* (2016) meneliti 65 pasien hepatitis kronis dengan berbagai derajat fibrosis mendapatkan bahwa pasien dengan *advanced* dan *severe* fibrosis memiliki ALT yang lebih tinggi dibandingkan pasien normal sampai fibrosis sedang secara histologi dan ini bermakna secara statistik ($p < 0,05$).¹²

Kirisci *et al* (2016) meneliti 172 pasien hepatitis B kronis dengan fibrosis ringan dan fibrosis berat mendapatkan AST dan ALT pada pasien dengan fibrosis berat lebih tinggi dibandingkan pada fibrosis ringan, pada analisa regresi untuk menilai faktor yang berpengaruh terhadap derajat fibrosis didapatkan peningkatan AST merupakan faktor resiko terjadinya fibrosis.¹³

Imunitas bawaan secara umum berperan sesegera mungkin setelah infeksi untuk mencegah penyebaran patogen dan menginisiasi respon imun bawaan. Respon imun bawaan selama fase awal infeksi virus terutama ditandai produksi interferon tipe 1 (IFN)- α/β dan aktivasi sel *natural killer* (NK). Produksi IFNs tipe 1 oleh *dendritic cells* (DCs) dipicu secara langsung oleh replikasi virus melalui mekanisme seluler yang mendeteksi adanya DNA virus, sedangkan sel NK diaktivasi antigen dan modulasi dari molekul *major histocompatibility complex* (MHC)-class I pada permukaan sel yang terinfeksi.¹⁴

Setelah respon imun bawaan, respon imun didapat penting untuk melawan protein virus secara spesifik. Dua sistem imun didapat yang utama yang berperan dalam infeksi virus hepatitis B adalah sistem imun humoral yang diperankan limfosit B untuk menghasilkan antibodi dan sistem imun seluler yang diperankan makrofag dan limfosit T.^{14,15}

Hepatitis B kronis berhubungan dengan gangguan proses proliferasi, produksi sitokin inflamasi dan gangguan fungsi sel T sitotoksik terhadap virus hepatitis B kombinasi dengan

gangguan imunitas humoral. Pada kondisi ini sel T regulator berperan dalam menekan respon inflamasi sel T efektor (T helper/Th) agar terjadi keseimbangan pro dan anti inflamasi.^{15,16}

Inflamasi kronis dan fibrosis hati adalah proses yang saling berhubungan. Interaksi antara sel efektor, fibroblas lokal dan makrofag jaringan pada daerah terbentuknya jaringan parut menentukan *outcome* kerusakan hati. Sel kupfer yang meliputi 14% dari total populasi sel di hati merupakan makrofag jaringan yang berasal dari monosit sirkulasi. Ketika sel kupfer teraktivasi oleh produk mikroba, sel Kupfer akan mensekresikan mediator proinflamasi dan mediator pro fibrogenik yang merupakan proses awal fibrogenesis. Mekanisme utama yang mendasari terjadinya fibrosis pada hepatitis B kronis adalah ketidakseimbangan antara deposit dan penghancuran matriks ekstraseluler. Sel stelata hati merupakan penghasil matriks ekstraseluler utama, aktivasi dan proliferasi sel stelata hati ini diinduksi oleh sitokin inflamasi selama proses inflamasi hati. Aktivasi sel stelata hati akan menyebabkan aktivasi miofibroblas yang menghasilkan *tissue inhibitor matrix proteinase* (TIMP) 1 dan TIMP-2 yang berperan menghambat penghancuran *matrix metalloproteinase* (MMP) sehingga terjadi akumulasi kolagen di hati yang berlanjut menjadi fibrosis hati.^{17,18}

Berbagai metode telah dikembangkan untuk menilai derajat fibrosis hati pada pasien hepatitis B diantaranya dengan biopsi hati, penilaian biomarker fibrosis pada serum, dan teknik pencitraan. Teknik pencitraan yang dapat digunakan yaitu *tansient elastography* (TE), *magnetic resonance elastography acoustic radiation force impulse* dan *Real Time Elastography* (RTE). Meskipun biopsi merupakan *gold standard*, namun pemeriksaan ini bersifat invasif sehingga pemeriksaan non invasif lebih dipilih untuk evaluasi derajat fibrosis.^{19,20,21}

Chon Y *et al* (2012), TE merupakan pemeriksaan non invasif yang baik untuk menilai fibrosis hati pada pasien hepatitis B kronis. Meta analisis terhadap 18 studi yang meliputi 2772

pasien hepatitis B didapatkan bahwa akurasi diagnostik TE dalam menilai fibrosis cukup tinggi dengan *Area Under the Receiver Operating Characteristic (AUROC)* 0,86.²²

Hepatitis B kronik ditegakkan jika *hepatitis B surface antigen (HBsAg)* persisten lebih dari 6 bulan setelah infeksi dengan atau tanpa kenaikan serum ALT yang dinilai dari HBsAg positif dan IgG anti HBc positif. Gejala hepatitis B sangat bervariasi. Pada awal infeksi dapat berupa demam, kelelahan, penurunan nafsu makan, mual dan apabila telah terjadi kegagalan fungsi hati gejala yang muncul bisa ikterik, udem, asites atau penurunan kesadaran.^{1,5}

Regulatory T cell (Treg) penting dalam pengaturan respon imun hepatitis B, Treg mencegah respon imun yang berlebihan dengan mengatur sinyal dari *antigen presenting cells (APC)* ataupun dari sel T efektor dalam respon terhadap virus. Studi terbaru menunjukkan bahwa pasien hepatitis B kronik memiliki peningkatan kadar Treg di perifer. Ekspansi Treg selama hepatitis virus berkontribusi terhadap respon imun yang inadekuat, sehingga menyebabkan infeksi virus yang persisten.^{223,24}

Sel Treg CD4⁺CD25⁺Foxp3⁺ merupakan regulator penting pada sebagian besar respon imun dan memiliki fungsi supresi dengan menghasilkan sitokin termasuk *Transforming growth factor beta (TGFβ)*, interleukin-10, dan interleukin-35. Foxp3⁺ merupakan faktor transkripsi utama yang penting dalam perkembangan dan mengidentifikasi sel T regulator CD4⁺ (Treg) yang menginduksi sel Treg natural. Sel Treg natural keluar dari timus, bersirkulasi dan bermigrasi ke jaringan limfoid sekunder termasuk jaringan yang mengalami inflamasi untuk menekan aktivitas inflamasi.^{15,25}

Sel T regulator berperan aktif pada hepatitis B kronik tidak hanya dalam modulasi respon imun tetapi juga mempengaruhi progresifitas penyakit. Stoop JN *et al* (2005), kadar

Foxp3⁺-Tregs pada hepar signifikan meningkat pada pasien hepatitis B kronik yang berat dibandingkan orang normal dan kadar dalam darah perifer berkorelasi dengan *viral load*.²⁴

Pada infeksi Treg memiliki dualisme fungsi yaitu fungsi melindungi *host* dari kerusakan yang disebabkan mekanisme imun dan menyebabkan inflamasi kronik melalui persisten virus dengan menekan sel T efektor sehingga menghambat *clearance* virus.²⁴

Langhans B *et al* (2013) Treg tinggi pada pasien dengan *advanced* fibrosis. Treg menstimulasi fibrosis melalui pelepasan TGF- β yang merupakan agen profibrotik. Li X *et al* (2017), persentase Treg signifikan lebih tinggi pada pasien hepatitis B dengan *advanced liver fibrosis* dibandingkan *early liver fibrosis* ($p=0,0309$).^{26,27}

Zhai S *et al* (2011) meneliti kadar sel T regulator pada pasien hepatitis B kronik dibandingkan dengan kontrol sehat, didapatkan sel T regulator lebih tinggi pada pasien *Acute on chronic liver disease* (ACLF) dibandingkan kelompok sehat dan hepatitis B tanpa ACLF.²⁸

Yu X *et al* (2014), penurunan rasio Treg/Th17 dan peningkatan rasio TGF β /IL-17 berhubungan dengan progresivitas penyakit pasien hepatitis B kronik dan rasio keduanya dapat dijadikan sebagai marker prognosis dan progresivitas penyakit.²⁹

Wang F *et al* (2012), Treg tinggi pada hepatitis B kronik dan meningkat bersamaan dengan progresivitas hepatitis B menjadi hepatoseluler karsinoma. Treg dapat dijadikan sebagai prediktor prognostik pada karsinoma hepatoseluler lanjut.³⁰

Berdasarkan latar belakang di atas, peneliti tertarik mengetahui perbedaan kadar sel T regulator, serum ALT dan AST antara pasien hepatitis B kronik dengan dan tanpa fibrosis hati.

1.2 Rumusan Masalah

Apakah terdapat perbedaan kadar sel T regulator, serum ALT dan AST antara pasien hepatitis B kronis dengan dan tanpa fibrosis hati.

1.3 Tujuan Penelitian

Tujuan Umum : Mengetahui perbedaan kadar sel T regulator, serum ALT dan ALT antara pasien hepatitis B kronis dengan dan tanpa fibrosis hati.

Tujuan Khusus :

1. Mengetahui kadar sel T regulator pada pasien Hepatitis B kronis dengan fibrosis hati.
2. Mengetahui kadar sel T regulator pada pasien hepatitis B kronis tanpa fibrosis hati.
3. Mengetahui kadar serum ALT dan AST pada pasien Hepatitis B kronis dengan fibrosis hati.
4. Mengetahui kadar serum ALT dan AST pada pasien hepatitis B kronis tanpa fibrosis hati.
5. Mengetahui perbedaan kadar sel T regulator antara pasien hepatitis B kronis dengan dan tanpa fibrosis hati
6. Mengetahui perbedaan kadar serum ALT dan AST antara pasien hepatitis B kronik dengan dan tanpa fibrosis hati



Manfaat Penelitian

- 1) Memberikan gambaran mengenai peran sel T regulator dalam terjadinya fibrosis pada pasien hepatitis B kronis
- 2) Penelitian ini diharapkan dapat digunakan sebagai dasar penelitian mengenai peranan sel T regulator, serum ALT dan AST dalam menilai prognostik hepatitis B kronis.

