

BAB 1

PENDAHULUAN

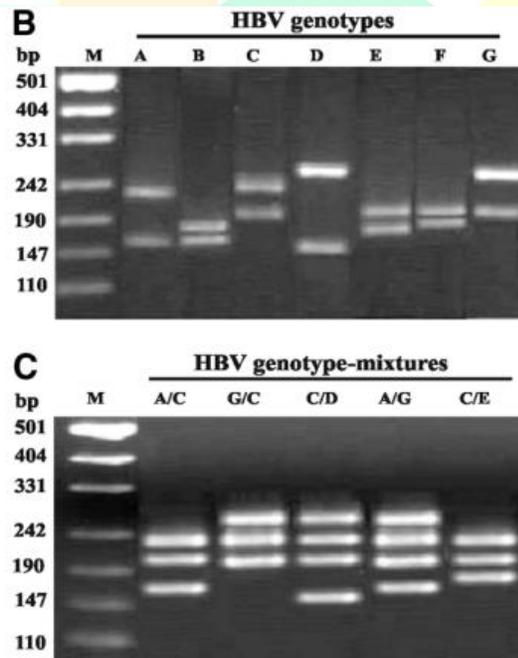
1.1. Latar Belakang

Hepatitis merupakan penyakit sistemik yang disebabkan oleh virus yang menyebabkan peradangan pada hati. Virus hepatitis terbagi menjadi beberapa jenis yaitu virus hepatitis A (HAV), virus hepatitis B (HBV), virus hepatitis C (HCV), virus hepatitis D (HDV) dan virus hepatitis E (HEV). Virus hepatitis G dan virus TT juga berhasil diidentifikasi yang penularannya terjadi pada pascatransfusi (Tahir and Santoso, 2022). Diantara jenis virus tersebut, virus hepatitis B memiliki kasus terbanyak di dunia diantara jenis virus hepatitis lainnya. Hepatitis B merupakan virus hepatitis yang paling mematikan yang dapat menyebabkan penyakit akut dan kronis (WHO, 2023).

Berdasarkan laporan dari *World Health Organization (WHO)* pada tahun 2024, sekitar 325 juta orang di seluruh dunia menderita hepatitis B atau C dan kematian akibat virus hepatitis melebihi kematian akibat HIV/AIDS (WHO, 2024). Kasus tersebut tersebar hampir di seluruh dunia dengan infeksi terbesar terjadi di Wilayah Pasifik Barat dan Afrika lalu diikuti Asia Tenggara, Mediterania Timur, Eropa, dan Amerika. Indonesia termasuk ke dalam 10 negara penyumbang kasus Hepatitis tertinggi di dunia dengan 7,1% penduduk menderita hepatitis B (WHO, 2024). Pada tahun 2016 terdapat kurang lebih 20 juta orang menderita hepatitis. Hepatitis B merupakan jenis yang paling mendominasi diantara jenis hepatitis lainnya yaitu mencapai 51.100 kematian setiap tahunnya di Indonesia (Kemenkes, 2023). Dinas Kesehatan Provinsi Sumatera Barat tahun 2018 juga melaporkan peningkatan kasus hepatitis B dengan angka kejadian 2,4% dari tahun sebelumnya hanya 1,8%. Kota Padang menduduki peringkat pertama di Sumatera Barat dalam kasus hepatitis B dengan angka kejadian 1,2% (Dinkes Provinsi Sumbar, 2017).

Genotyping hepatitis merupakan proses identifikasi jenis genetik dari virus hepatitis B yang menginfeksi suatu individu. Selain manusia, virus juga memiliki jenis genetik yang bermacam-macam yang biasa disebut dengan genotipe. *Genotyping*

hepatitis B sangat diperlukan untuk mengetahui genotipe virus yang menyerang pasien. Genotipe ini penting untuk melihat karakterisasi pasien yang dibutuhkan untuk mengetahui pola penyakit yang dialami dan respons terhadap pengobatan (Sunbul, 2014). Data genotipe ini juga berperan penting dalam desain vaksin di masa depan. Data genotipe tersebut bisa digunakan untuk menentukan genotipe yang dominan pada suatu wilayah agar vaksin yang dibuat dapat kebal dan spesifik terhadap genotipe yang paling umum menyerang pasien pada daerah tersebut. Dalam riset yang telah dilakukan sebelumnya ditemukan 10 jenis genotipe dari virus hepatitis B yaitu A-J. Untuk genotipe I dan J spesifik hanya terdapat di wilayah Laos dan Jepang. Lalu juga ditemukan *subgenotype* yang terdiri dari genotipe A (A1-A4), B (B1-B8), C (C1-C7), dan D (D1-D6) (Thedja *dkk.*, 2011). Diantara banyaknya jenis genotipe dan *subgenotype* tersebut sebagian besar penduduk Indonesia memiliki *subgenotype* B3. Sedangkan untuk *subgenotype* B7 dan B8 dimiliki oleh sebagian besar penduduk di wilayah Nusa Tenggara (Narita *et al.*, 2013). Pada penelitian yang dilakukan oleh (Rulistiana *et al.*, 2008) didapatkan hasil *subgenotype* B3 dan C6 merupakan genotipe yang paling banyak di Indonesia. Berdasarkan penelitian sebelumnya menunjukkan keberagaman genotipe hepatitis B yang ada di Indonesia.



Gambar 1. 1 Gambaran *mix-genotype* pada gel agarosa (Toan *et al.*, 2006)

Virus hepatitis B yang menyerang suatu individu tidak menutup kemungkinan untuk memiliki lebih dari 1 jenis genotipe yang disebut dengan *mix genotype* atau genotipe campuran. Campuran genotipe HBV dapat diidentifikasi dengan menemukan dua atau lebih produk dalam gel agarosa seperti yang terlihat pada Gambar 1.1. Ukuran pita DNA yang teramplifikasi menentukan genotipenya.

Hal ini dapat terjadi disebabkan oleh beberapa faktor seperti koinfeksi, reinfeksi, dan rekombinasi. Koinfeksi terjadi ketika seseorang terinfeksi oleh dua atau lebih *strain* virus hepatitis B yang berbeda pada waktu yang bersamaan. Koinfeksi Hepatitis B mengakibatkan menurunnya tingkat *seroconversion* HBeAg dan HBsAg sehingga menyebabkan kadar HBeAg-positif lebih tinggi (Fix OK, Locarnini SA, 2007). Reinfeksi juga menjadi salah satu faktor terjadinya genotipe campuran. Seseorang yang telah sembuh dari infeksi hepatitis B kemudian terinfeksi kembali oleh *strain* virus yang berbeda akan meningkatkan risiko sirosis, gagal hati, dan karsinoma hepatoseluler (HCC) (Manne *et al.*, 2014). Terjadi pertukaran materi genetik antara dua *strain* virus yang berbeda, menghasilkan *strain* virus baru yang merupakan campuran dari kedua *strain* disebut dengan rekombinasi. Genotipe I menjadi genotipe yang lahir dari proses rekombinasi yang tersusun dari genotipe A, C, dan G (Phung, T. B *et al.*, 2010). Salah satu penelitian dengan mengidentifikasi genotipe dari 375 orang dari Vietnam berhasil mengidentifikasi genotipe campuran dengan rincian 29,8% berasal dari Afrika, 15,7% dari Asia, dan 13,2% berasal dari Eropa (Toan *et al.*, 2006). Genotipe campuran umumnya tersusun atas kombinasi dari genotipe (A/C, A/D, A/G, C/D, C/G, dan D/G serta 9 campuran lainnya seperti pada Gambar 1.1. Genotipe campuran ini akan mengakibatkan perbedaan implikasi klinis pada pasien dan respon terhadap pengobatan yang diberikan.

Saat ini telah banyak metode-metode yang bisa digunakan untuk menentukan genotipe virus hepatitis B, mulai dari *Oligonucleotide microarray chips*, *Restriction Fragment Length Polymorphism (RFLP)*, *sequencing*, dan *real-time polymerase chain reaction* (PCR). Setiap metode tentu memiliki kelebihan dan kekurangan masing-masing. Untuk *Oligonucleotide microarray chips* walaupun memiliki sensitivitas yang tinggi, dana yang dibutuhkan tergolong mahal dari metode lainnya (Wang *dkk*, 2007).

Restriction Fragment Length Polymorphism (RFLP) dapat digunakan untuk sampel yang besar akan tetapi memiliki tingkat akurasi yang rendah (Sánchez-Tapias *dkk*, 2002). *Sequencing* yang dianggap “*gold standard*” kurang efektif untuk mendeteksi *mix-genotype*, mahal, dan membutuhkan tenaga ahli di bidangnya (Pas *dkk*, 2008). Oleh karena itu dibutuhkan metode yang cepat, murah dan memiliki sensitivitas serta spesifisitas yang tinggi.

Metode berbasis molekuler yaitu *nested* PCR dapat digunakan untuk menentukan genotipe dari virus hepatitis B. Metode ini memiliki sensitivitas yang sangat tinggi yaitu 100% setingkat dengan *realtime* PCR dan lebih tinggi dari *microscopy* (Wang *et al.*, 2014). Keberhasilan dari *nested* PCR sangat ditentukan oleh primer yang digunakan. Primer yang digunakan dalam *nested* PCR terdiri dari 2 pasang primer. Primer pertama bersifat universal dan hasilnya akan digunakan sebagai templat untuk reaksi PCR selanjutnya menggunakan primer yang lebih spesifik. Penggunaan 2 pasang primer inilah yang memberikan sensitivitas dan spesifisitas yang tinggi dalam *nested* PCR dibandingkan metode lainnya (Green, M. R. & Sambrook, 2019).

Penelitian mengenai *genotyping* hepatitis B di Indonesia khususnya Sumatera Barat tergolong masih sedikit. Penelitian yang dilakukan oleh (Ave *et al.*, 2022) dengan menggunakan sampel pasien hepatitis B kronik yang didapat dari Palang Merah Indonesia wilayah Kota Padang. Penelitian tersebut menggunakan *nested* PCR dan elektroforesis untuk melihat pita DNA dari sampel. Lalu dilanjutkan dengan *sequencing* dan analisis filogenetik. Dari 38 sampel yang diperiksa menunjukkan genotipe C mendominasi dengan persentase 72,2% lalu diikuti oleh genotipe B dengan persentase 27,8%.

Berdasarkan masih sedikitnya penelitian mengenai *genotyping* hepatitis B di Wilayah Sumatera Barat, terutama di Kota Padang, Penelitian ini memiliki urgensi untuk mengetahui pola genotipe dan genotipe yang dominan dari virus hepatitis B dari isolat klinis yang diperiksa di Laboratorium Pusat Diagnostik dan Riset Penyakit Infeksi Fakultas Kedokteran Universitas Andalas. Berbeda dari penelitian sebelumnya, peneliti tertarik untuk menggunakan metode yang berbeda yaitu *nested* PCR dan elektroforesis untuk menentukan genotipe masing-masing isolat klinis yang diperiksa.

Metode tersebut dipilih karena memiliki tingkat sensitivitas dan spesifisitas yang tinggi serta memiliki kecepatan dalam pengerjaan. Penelitian ini diharapkan dapat memberikan kontribusi yang penting dalam pengembangan produk diagnostik, pengobatan, dan terapi hepatitis B di Indonesia terutama di Sumatera Barat.

1.2. Rumusan Masalah

Berdasarkan latar belakang di atas, rumusan masalah yang ingin dijawab dalam penelitian ini adalah:

- 1.2.1 Bagaimana persentase genotipe virus hepatitis B dari isolat klinis yang diperiksa di Laboratorium Pusat Diagnostik dan Riset Penyakit Infeksi Fakultas Kedokteran Universitas Andalas?
- 1.2.2 Bagaimana genotipe tunggal dan genotipe campuran (*mix genotype*) yang terdapat pada isolat klinis virus hepatitis B yang diperiksa di Laboratorium Pusat Diagnostik dan Riset Penyakit Infeksi Fakultas Kedokteran Universitas Andalas?

1.3. Tujuan Penelitian

1.3.1 Tujuan Umum

Tujuan umum dari penelitian ini adalah untuk mengetahui distribusi frekuensi genotipe virus hepatitis B dari isolat klinis yang diperiksa di Laboratorium Pusat Diagnostik dan Riset Penyakit Infeksi Fakultas Kedokteran Universitas Andalas.

1.3.2. Tujuan Khusus

1. Mengidentifikasi persentase masing-masing genotipe virus hepatitis B dari isolat klinis yang diperiksa di Laboratorium Pusat Diagnostik dan Riset Penyakit Infeksi Fakultas Kedokteran Universitas Andalas.
2. Mengidentifikasi genotipe tunggal dan genotipe campuran (*mix genotype*) dari isolat klinis yang diperiksa di Laboratorium Pusat Diagnostik dan Riset Penyakit Infeksi Fakultas Kedokteran Universitas Andalas.

1.4 Manfaat Penelitian

1.4.1 Manfaat Terhadap Peneliti

1. Memperoleh pengetahuan mengenai distribusi frekuensi virus hepatitis B yang diperiksa di Laboratorium Pusat Diagnostik dan Riset Penyakit Infeksi Fakultas Kedokteran Universitas Andalas.
2. Menambah pengetahuan, pengalaman, dan melatih kemampuan dalam melakukan penelitian di bidang virologi dan epidemiologi.

1.4.2 Manfaat Terhadap Masyarakat

Penelitian ini diharapkan dapat memberikan informasi mengenai genotipe hepatitis B yang mendominasi di Kota Padang, sehingga akan memberikan wawasan dalam pengendalian, pencegahan penyakit, pengembangan produk diagnostik, dan pengobatan hepatitis B.

1.4.3 Manfaat Terhadap Ilmu Pengetahuan

Memberikan kontribusi bagi ilmu pengetahuan tentang distribusi genotipe virus hepatitis B, sehingga dapat memberikan pemahaman yang lebih baik mengenai epidemiologi infeksi virus hepatitis B.