

TESIS

**KORELASI ANTARA VITAMIN D DAN VIRULENSI HEPATITIS B
PADA IBU HAMIL**

**CORRELATION BETWEEN VITAMIN D AND HEPATITIS B
VIRULENCY IN PREGNANT WOMEN**

JULIUS CALVIN HERJANTO

C 055172008



**PROGRAM PENDIDIKAN DOKTER SPESIALIS
BIDANG ILMU OBSTETRI DAN GINEKOLOGI
FAKULTAS KEDOKTERAN
UNIVERSITAS HASANUDDIN
MAKASSAR
2021**

**KORELASI ANTARA VITAMIN D DAN VIRULENSI HEPATITIS B
PADA IBU HAMIL**

Tesis

Sebagai Salah Satu Syarat untuk Mencapai Gelar Dokter Spesialis

Program Studi

Pendidikan Dokter Spesialis Bidang Ilmu Obstetri dan Ginekologi

Disusun dan diajukan oleh

Julius Calvin Herjanto

kepada

**PROGRAM PENDIDIKAN DOKTER SPESIALIS
BIDANG ILMU OBSTETRI DAN GINEKOLOGI
FAKULTAS KEDOKTERAN
UNIVERSITAS HASANUDDIN
MAKASSAR
2021**

TESIS**KORELASI ANTARA VITAMIN D DAN VIRULENSI HEPATITIS B
PADA IBU HAMIL**

Disusun dan diajukan oleh

JULIUS CALVIN HERJANTO

Nomor Pokok C055172008

Telah dipertahankan di depan Panitia Ujian Tesis

pada tanggal 10 Desember 2021

dan dinyatakan telah memenuhi syarat

Menyetujui

Komisi Penasihat,

Dr. dr. Isharyah Sunarno, Sp. OG(K)

Ketua

Dr. dr. St. Maisuri T. Chalid, Sp. OG(K)

Anggota

Ketua Program Studi Pendidikan
Dokter Spesialis-1 (PPDS-1)
Departemen Obstetri dan Ginekologi
Universitas Hasanuddin



Dr. dr. Nugraha U.P., Sp. OG(K)

Dekan Fakultas Kedokteran
Universitas Hasanuddin



Prof. dr. Budu, Ph.D., Sp.M (K), M.Med.ED

PERNYATAAN KEASLIAN TESIS

Yang bertanda tangan di bawah ini

Nama : Julius Calvin Herjanto

Nomor mahasiswa : C055172008

Program studi : Pendidikan Dokter Spesialis Obstetri dan
Ginekologi

Menyatakan dengan sebenarnya bahwa tesis yang saya tulis ini benar-benar merupakan hasil karya saya sendiri, bukan merupakan pengambilalihan tulisan atau pemikiran orang lain. Apabila di kemudian hari terbukti atau dapat dibuktikan bahwa sebagian atau keseluruhan tesis ini hasil karya orang lain, saya bersedia menerima sanksi atas perbuatan tersebut.

Makassar, 25 Oktober 2021

Yang menyatakan,



Julius Calvin Herjanto

PRAKATA

Segala puji dan syukur penulis panjatkan kepada Tuhan Yang Maha Esa atas berkat dan limpahan kasih karunianya sehingga penulis dapat menyelesaikan tesis yang berjudul ” **KORELASI ANTARA VITAMIN D DAN VIRULENSI HEPATITIS B PADA IBU HAMIL** ” sebagai salah satu persyaratan yang harus dipenuhi dalam Pendidikan Dokter Spesialis Obstetri dan Ginekologi. Penulis menyadari bahwa tesis ini masih belum sempurna dan masih memiliki banyak kekurangan. Oleh sebab itu, penulis dengan segala kerendahan hati sangat mengharapkan masukan dan koreksi dari berbagai pihak. Penulis juga menyadari bahwa tesis ini dapat terselesaikan karena adanya bantuan dan partisipasi dari berbagai pihak. Pada kesempatan ini penulis ingin menyampaikan rasa terima kasih yang sebesar – besarnya kepada Dr. dr. Isharyah Sunarno, Sp.OG(K) selaku Pembimbing Utama dan Dr.dr. St. Maisuri T. Chalid, Sp.OG(K) sebagai Pembimbing Anggota sekaligus Pembimbing Metode Penelitian dan Statistik, Dr. dr. Nugraha U.P, Sp.OG(K) dan Dr. dr. Masita Fujiko, Sp.OG(K) sebagai Anggota Tim Penilai, yang telah banyak memberikan saran dan bimbingan sejak masa penelitian hingga seminar hasil penelitian ini terlaksana.

Penulis juga hendak menyampaikan rasa terima kasih yang sebesar – besarnya kepada:

1. Ketua Departemen Ilmu Obstetri dan Ginekologi, Prof. Dr. dr. Syahrul Rauf, Sp.OG(K), guru kami yang telah membimbing, mengajar, dan memberikan ilmu yang tidak ternilai dengan penuh ketulusan hati.

2. Ketua Program Studi Ilmu Obstetri dan Ginekologi, Dr. dr. Nugraha U.P, Sp.OG(K), guru kami yang senantiasa memberi bimbingan, nasehat, dan semangat kepada penulis untuk menyelesaikan penelitian ini.
3. Penasehat Akademik penulis, , Prof. Dr. dr. Syahrul Rauf, Sp.OG(K), guru yang senantiasa memberi ilmu, arahan, masukan, dan semangat kepada penulis dalam menjalani pendidikan dokter spesialis obstetri & ginekologi.
4. Staf pengajar di Departemen Obstetri dan Ginekologi yang senantiasa memberikan bimbingan dan saran selama penulis menjalani pendidikan sampai pada penyusunan tesis ini.
5. Seluruh responden yang telah bersedia menjadi subjek penelitian ini, penulis mengucapkan rasa terima kasih yang sebesar – besarnya.
6. Teman – teman sejawat PPDS Program Studi Ilmu Obstetri dan Ginekologi, yang telah banyak berbagi suka dan duka selama masa pendidikan penulis, serta banyak memberikan bantuan, motivasi, dukungan, dan semangat selama masa pendidikan dan penyelesaian tesis ini. Kebersamaan dan persaudaraan merupakan hal yang sangat berharga selama masa pendidikan penulis dan semoga rasa persaudaraan tersebut dapat terus terjaga.
7. Seluruh pihak yang tidak dapat penulis tulis satu persatu yang telah memberikan dukungan yang sangat berarti kepada penulis.

Akhirnya ucapan terima kasih dan penghargaan yang setinggi – tingginya kepada kedua orang tua saya tercinta, Alm. Ayahanda Jusuf H. Halim dan Ibunda Maria H. Taolin atas kasih sayang, kesabaran, jerih payah, dan dukungan kepada penulis. Terima kasih kepada saudara – saudara dan serta seluruh keluarga besar atas kasih sayang dan doa yang tulus sehingga penulis dapat menyelesaikan setiap tahap proses pendidikan ini dengan baik.

Terima kasih khusus juga penulis sampaikan kepada alm. dr. Vinesa Celsiana Tranggana yang selalu mendukung serta memberikan semangat kepada penulis selama proses pendidikan mulai dari awal sampai pada tahap ini.

Akhir kata tak lupa penulis menyampaikan permohonan maaf yang sebesar – besarnya kepada semua pihak terutama guru – guru kami dan teman – teman residen selama penulis menjalani masa pendidikan. Penulis berharap karya akhir ini dapat memberi sumbangsih bagi perkembangan ilmu pengetahuan terutama di bidang Ilmu Obstetri dan Ginekologi dimasa yang akan datang. Semoga Tuhan Yang Maha Kuasa senantiasa menyertai setiap langkah pengabdian dan ketulusan kita. Amin.

Makassar, 25 Oktober 2021



Julius Calvin Herjanto

ABSTRAK

JULIUS CALVIN HERJANTO. *Korelasi antara Vitamin D dan Virulensi Hepatitis B pada Ibu Hamil (dibimbing oleh Isharyah Sunarno, Malsuri T. Calid, Nugraha U. P, Masita F. Fujiko).*

Vitamin D memiliki beragam manfaat terhadap ibu hamil, salah satunya sebagai modulator kekebalan tubuh *innate* dan adaptif tubuh terhadap infeksi virus seperti infeksi hepatitis B. Penelitian ini menganalisis korelasi antara kadar vitamin D dengan tingkat virulensi hepatitis B pada ibu hamil.

Penelitian ini merupakan penelitian analitik korelasi dengan desain potong lintang. Sampel di ambil dari ibu hamil di Rumah Sakit Bersalin St. Fatimah, Rumah Sakit St. Khadijah I, Rumah Sakit St. Khadijah III, Rumah Sakit Dr Wahidin Sudirohusodo, dan Rumah Sakit Universitas Hasanuddin pada bulan Februari sampai Juli 2020 dengan total sampel 52 orang. Analisis statistik menggunakan chi square dan fisher exact untuk uji karakteristik sampel sebagai faktor risiko. Uji korelasi *Spearman* digunakan untuk uji korelasi antara kadar vitamin D dan virulensi hepatitis B pada ibu hamil.

Nilai *p* yang didapatkan pada semua uji karakteristik sampel ditemukan tidak bermakna ($p > 0,05$). Didapatkan nilai *p* pada uji korelasi *Spearman* sebesar $p = 0,028$ ($p < 0,05$) dengan nilai $r = -0,322$. Tidak ditemukan hubungan yang bermakna antara karakteristik sampel sebagai faktor risiko terhadap tingkat virulensi hepatitis B pada ibu hamil. Terdapat korelasi meгатif lemah yang bermakna antara kadar vitamin D dengan kadar *viral load* DNA VHB pada ibu hamil dengan HBsAg positif.

Kata kunci: *Vitamin D, Virulensi Hepatitis B, Hepatitis B, Ibu Hamil.*



ABSTRACT

JULIUS CALVIN HERJANTO. *Correlation between Vitamin D and Hepatitis B Virulence in Pregnant Women* (supervised by Isharyah Sunarno, Maisuri T. Chalid, Nugraha U. P, Masita Fujiko).

Calcidiol has a variety of benefits for pregnant women, one of which is that it is an internal immune modulator and adaptive to virus infections such as hepatitis B infection of the body.. This study analyzed the correlation between calcidiol levels and hepatitis B virulence levels in pregnant women.

This study is a correlation analytic study with a cross-sectional design. Samples were taken from pregnant women at the network hospital of the Department of Obstetrics and Gynecology, Faculty of Medicine, Hasanuddin University Makassar from February to July 2020 with a total sample of 52 people. Statistical analysis using chi square and fisher exact to test the sample characteristics as a risk factor. Spearman correlation test was used to test the correlation between calcidiol levels and hepatitis B virulence in pregnant women.

The p value obtained in all sample characteristic tests was found to be insignificant ($p > 0.05$). The p value of the Spearman correlation test was obtained at $p = 0.028$ ($p < 0.05$) with a value of $r = -.322$. There was no significant relationship between sample characteristics as a risk factor for hepatitis B virulence levels in pregnant women. There is a significant weak negative correlation between calcidiol levels and HBV DNA viral load levels in pregnant women who are HBsAg positive.

Keywords: *Vitamin D, Hepatitis B Virulency, Hepatitis B, Pregnant Woman.*



DAFTAR ISI

	Halaman
SAMPUL / JUDUL	i
HALAMAN PENGANTAR	ii
HALAMAN PENGESAHAN	iii
PERNYATAAN KEASLIAN TESIS	iv
PRAKATA	v
ABSTRAK	viii
ABSTRACT	ix
DAFTAR ISI	x
DAFTAR TABEL	xiii
DAFTAR GAMBAR	xiv
DAFTAR LAMPIRAN	xv
DAFTAR ARTI LAMBANG DAN SINGKATAN	xvi
I. PENDAHULUAN	1
A. Latar Belakang	1
B. Rumusan Masalah	7
C. Tujuan Penelitian	7
A. Tujuan umum	7
B. Tujuan khusus	7
D. Manfaat Penelitian	8
A. Manfaat akademik	8
B. Manfaat bagi pelayanan	8
C. Manfaat bagi penelitian	8
II. TINJAUAN PUSTAKA	9
A. Hepatitis B	9

A. Karakteristik Virus	9
B. Jalur Transmisi	14
C. Patogenesis Infeksi Hepatitis B	15
D. Gambaran Klinis dan Diagnosis	18
B. Vitamin D	20
A. Struktur Kimia	20
B. Metabolisme dan Faktor yang mempengaruhi	22
C. Kadar Vitamin D dan Infeksi Hepatitis B	29
A. Patogenesis HBV	29
B. Peran Toll Like Receptors (TLRs)	31
C. Perkembangan Infeksi HBV	32
D. Respon Immunomodulator terhadap HBV	33
E. Mekanisme kerja vitamin D	35
F. Pengaruh defisiensi dan suplementasi vitamin D pada Hepatitis	37
D. Kerangka Teori	38
E. Kerangka Konsep	39
F. Hipotesis	39
G. Definisi Operasional	40
III. METODE PENELITIAN	42
A. Rancangan Penelitian	42
B. Lokasi dan Waktu Penelitian	42
C. Populasi Penelitian	42
D. Sampel dan Cara Pengambilan Sampel	42
A. Besar Sampel	43

B. Teknik Sampling	44
E. Kriteria Inklusi dan Eksklusi	44
A. Kriteria Inklusi	44
B. Kriteria Eksklusi	44
F. Alat dan Bahan	45
G. Cara Kerja	45
H. Alur Penelitian	46
I. Pengelolahan dan Penyajian Data	47
J. Aspek Etis	47
K. Personalia Penelitian	48
L. Anggaran Penelitian	48
IV. HASIL DAN PEMBAHASAN	49
A. Hasil	49
B. Pembahasan	55
V. SIMPULAN DAN SARAN	76
A. Simpulan	76
B. Saran	76
DAFTAR PUSTAKA	78
LAMPIRAN	88

DAFTAR TABEL

Nomor	Halaman
1. Definisi operasional penelitian	40
2. Karakteristik sampel	49
3. Hubungan karakteristik sampel dengan kadar vitamin D	53
4. Hubungan karakteristik sampel dengan kadar <i>viral load</i> DNA VHB pada wanita hamil dengan HBsAg positif	53

DAFTAR GAMBAR

Nomor	Halaman
1. ORF HBV pre-S/S	10
2. ORF HBC precure/core	11
3. Siklus Replikasi HBV	13
4. Patogenesis HBV	31
5. Mekanisme Kerja Vitamin D	36
6. Kerangka Teori	38
7. Kerangka Konsep	39
8. Alur Penelitian	46
9. Korelasi antara kadar vitamin D dan viral load HBV DNA	55

DAFTAR LAMPIRAN

Nomor	Halaman
1. Rekomendasi Persetujuan Etik	91
2. Naskah Penjelasan Responden	92
3. Formulir Persetujuan Mengikuti Penelitian Setelah Mendapat Penjelasan	94
4. Kuesioner Penelitian	95
5. Data Penelitian	97

DAFTAR ARTI LAMBANG DAN SINGKATAN

Lambang / Singkatan	Arti dan Keterangan
1,25(OH)D	<i>1,25-dihydroxyvitamin D / Calcitriol</i>
25(OH)D	<i>25-hydroxyvitamin D / calcidiol / calcifediol</i>
ALT	<i>Alanine Aminotransferase</i>
APC	<i>Antigen Presenting Cells</i>
CD	<i>Cluster of Differentiation</i>
CYP27B1	<i>1 Alfa-Hidroksilase</i>
DNA	<i>Deoxyribonucleic Acid</i>
ELISA	<i>Enzyme Linked Immunoabsorbent Assay</i>
HBcAg	<i>Hepatitis B Core Antigen</i>
HBeAg	<i>Hepatitis B Envelope Antigen</i>
HBsAg	<i>Hepatitis B Surface Antigen</i>
HBV	<i>Hepatitis B Virus</i>
HCC	<i>Hepatocellular Carcinoma</i>
HCV	<i>Hepatitis C Virus</i>
IFN- γ	<i>Interferon Gamma</i>
IL	<i>Interleukin</i>
Kg	<i>Kilogram</i>
M	<i>Meter</i>
MHC	<i>Major Histocompatibility Complex</i>
mRNA	<i>Messenger Ribonucleic Acid</i>
NTCP	<i>Sodium Taurocholate Cotransporting Polypeptide</i>
ORF	<i>Overlapping Reading Frame</i>
PCR	<i>Polymerase Chain Reaction</i>
Pro-vitamin D3	<i>7-dehydrocholesterol</i>
PTH	<i>Parathyroid Hormone</i>

RNA	<i>Ribonucleic Acid</i>
RXR	Reseptor X Retionoid
Tc	<i>T Cytotoxic Cells</i>
TH	<i>T Helper</i>
TLR-2	<i>Toll Like Receptor-2</i>
TNF	<i>Tumor Necrotizing Factor</i>
Treg	<i>T Regulatory Cells</i>
UV	Ultra Violet
UV A	Ultra Violet A
UV B	Ultra Violet B
UV C	Ultra Violet C
VDR	<i>Vitamin D Receptor</i>
VDRE	Elemen Respons Vitamin D
TGF	<i>Transforming Growth Factor</i>
VHB	Virus Hepatitis B
Vitamin D	Calciferol
Vitamin D2	<i>Ergocalciferol</i>
Vitamin D3	<i>Cholecalciferol</i>
WHO	<i>World Health Organizer</i>

BAB I

PENDAHULUAN

A. Latar Belakang

Infeksi Virus Hepatitis B (VHB) adalah suatu masalah kesehatan utama di dunia dan merupakan penyebab utama terjadinya penyakit hati kronik, sirosis hepatis, dan karsinoma hepatoseluler. Diperkirakan bahwa 257 juta penduduk dunia merupakan pengidap hepatitis B (Aslam et al., 2018). Prevalensi yang lebih tinggi didapatkan di negara berkembang, termasuk Indonesia (Gani et al., 2012) . Di Indonesia, ibu hamil yang mengidap hepatitis B berkisar 2 – 8% dan Provinsi Sulawesi Selatan termasuk dalam peringkat 10 besar ibu hamil dengan hepatitis B sebanyak 3.01% (Kemenkes, 2018). Di makassar sendiri didapatkan dari ibu hamil yang melakukan pemeriksaan antenatal, sebanyak 6,8% menderita hepatitis B (Fujiko et al., 2015). Populasi ibu hamil yang mengidap hepatitis B menjadi penting karena penularan hepatitis B 90% terjadi secara vertikal yaitu dari ibu yang hepatitis B *surface* antigen (HBsAg) positif dan hepatitis B *envelope* antigen (HBeAg) positif ke anak yang dilahirkannya (Kemenkes, 2018).

Transmisi ini terjadi melalui proses kelahiran, yaitu ketika terjadi mikrotransfusi atau terdapat kontak antara darah ibu dan mukosa bayi saat

kontraksi. Korioamnionitis, ancaman persalinan preterm dan penggunaan alat bantu persalinan juga dapat meningkatkan risiko transmisi hepatitis B. Selain itu mekanisme penularan lain yang mungkin terjadi adalah melalui transmisi transplasenta (5-15%) atau yang lebih jarang adalah infeksi germ-line pada oosit atau spermatozoa yang terinfeksi dengan hepatitis B (Khumaedi et al., 2016). Infeksi Hepatitis B tergantung dari respon imun *host*. Pada orang dengan imunitas yang baik maka akan terjadi infeksi hepatitis yang akut dan self-limiting dan menyebabkan memori perlindungan sistem imun melalui pembentukan antibodi. Hanya 1-5% orang yang akan menjadi infeksi kronik setelah infeksi HBV akut. Faktor lainnya yg mempengaruhi infeksi HBV seperti faktor genetik, lingkungan (higienitas, nutrisi, terapi, vaksinasi), patogen (*viral load*, genotip virus) serta geografik (Baig et al., 2015).

Vitamin D merupakan vitamin larut lipid. Selain untuk metabolisme tulang, vitamin D memiliki banyak peran dalam tubuh, termasuk modulasi pertumbuhan sel, fungsi neuromuskuler dan respon imun, serta mengurangi peradangan. Vitamin D diproduksi ketika kulit terpapar sinar matahari UV B (ultra violet B) yang kemudian membuat pro-vitamin D3 (*7-dehydrocholesterol*), suatu prekursor di jalur biosintesis kolesterol di dalam membran plasma sel - sel epidermis untuk membentuk pre-vitamin D3. Pre-vitamin D3 dengan cepat diubah menjadi vitamin D3 (*cholecalciferol*) dan berpindah ke ruang ekstraseluler dan akan berikatan dengan protein pengikat vitamin D. Selanjutnya vitamin D3 bersama vitamin D2

(*ergocalciferol*) yang berasal dari makanan dan diserap dalam usus kecil, akan di transportasikan ke hepar dan mengalami hidroksilasi menjadi 25-hydroxyvitamin D ($25(\text{OH})\text{D}_2$, *calcidiol*) dan akan berikatan dengan VDR (Vitamin D *receptor*) lalu menuju ke ginjal dan berubah menjadi bentuk vitamin D yang paling aktif yaitu 1,25 -hydroxyvitamin D ($1,25(\text{OH})\text{D}_3$, *calcitriol*) dengan bantuan enzim CYP27B1 (1α -hydroxylase) yang distimulasi oleh hormon paratiroid dan aktivasi makrofag oleh pengenalan patogen yang masuk ke dalam tubuh melalui TLR-2 (*toll like receptor-2*) (Baig, 2015). Indikator status vitamin D yang terbaik dengan menilai kadar serum $25(\text{OH})\text{D}_2$ yang merupakan bentuk utama sirkulasi vitamin D dan memiliki waktu paruh lebih lama yaitu 2 hingga 3 minggu dibandingkan dengan $1,25(\text{OH})\text{D}_3$ yang memiliki waktu paruh lebih pendek yaitu 4 jam. Namun pada kondisi penyakit ginjal kronik, kelainan genetik $25(\text{OH})\text{D}_2$ dan gangguan metabolisme fosfat maka perlu pengukuran $25(\text{OH})\text{D}_2$ dan $1,25(\text{OH})\text{D}_3$ (Pfothenauer and Shubrook, 2017). Defisiensi vitamin D adalah masalah umum pada wanita usia reproduksi di negara – negara industri dan prevalensinya mungkin meningkat. Kelompok risiko tinggi tertentu untuk kekurangan vitamin D dalam kehamilan telah diidentifikasi, termasuk vegetarian, wanita dengan paparan sinar matahari terbatas (misalnya, mereka yang tinggal di iklim dingin, garis lintang utara, atau memakai pakaian pelindung matahari dan musim dingin), etnis minoritas, terutama mereka dengan kulit lebih gelap, serta berat badan berlebih (Flood-nichols et al., 2015). Defisiensi vitamin D (kadar $25(\text{OH})\text{D}_2$ dibawah 20 ng/mL) dan

insufisiensi vitamin D (kadar 25(OH)D₂ sebesar 21 - 29 ng/mL) (WHO, 2012). Defisiensi vitamin D terdapat pada hampir 1 miliar orang di seluruh dunia . Selama kehamilan, defisiensi vitamin D ibu yang parah, didefinisikan sebagai konsentrasi serum 25(OH)D₂ kurang dari 5 ng/mL, telah dikaitkan dengan gangguan homeostasis tulang, rakhitis kongenital, dan fraktur pada bayi baru lahir (Karras et al., 2016).

Status HBeAg dan kadar *viral load* DNA VHB merupakan faktor utama virulensi hepatitis B yang berperan dalam transmisi perinatal. HBeAg merupakan salah satu penanda serum virus hepatitis B yang berkaitan dengan tingkat replikasi dan status infektifitas yang tinggi. HBeAg pertama kali terdeteksi pada fase awal infeksi virus hepatitis B, setelah munculnya HbsAg. Titer kedua HbeAg meningkat dengan cepat selama periode replikasi virus pada infeksi akut. Serokonversi dari HBeAg ke anti-HBe selama infeksi hepatitis B akut biasanya menunjukkan resolusi infeksi dan penurunan tingkat infektivitas. HbeAg negatif dapat didefinisikan sebagai infeksi akut dini sebelum puncak replikasi virus atau sudah terjadi pemulihan dini dan muncul anti-Hbe. Anak yang lahir dari ibu dengan HBeAg positif juga lebih berisiko untuk berkembang menjadi hepatitis kronik dibandingkan dengan anak dari ibu dengan HBeAg negatif (OR= 5,46, p <0,01) (Khumaedi et al., 2016). *Viral load* DNA VHB adalah penanda virologi kuantitatif yang mencerminkan tingkat replikasi HBV. Sejumlah penelitian telah menemukan bahwa kadar *viral load* DNA VHB terkait dengan tingkat kerusakan hati dan keparahan fibrosis hati, serta dapat

digunakan sebagai faktor independen yang memprediksi respon terhadap pengobatan antivirus (Chen et al., 2017). Peningkatan *Viral Load* DNA VHB didefinisikan sebagai peningkatan kadar > 20.000 IU/ml untuk pasien dengan HbeAg positif dan > 2.000 IU/ml untuk pasien dengan HbeAg negatif (Aslam et al., 2018). Rasio prediktif terjadinya transmisi vertikal sebesar 0,9% pada $5 \log_{10}$ kopi/mL; 2,6% pada $6 \log_{10}$ kopi/mL; 6,6% pada $7 \log_{10}$ kopi/mL; 14,6% pada $8 \log_{10}$ kopi/mL; dan 27,7% pada $9 \log_{10}$ kopi/mL (Khumaedi et al., 2016). Namun sebuah penelitian terbaru yang ditulis oleh Wang dkk menyatakan terdapat perubahan definisi dari peningkatan *Viral Load* DNA VHB dari WHO, menurut WHO seseorang dapat dikatakan menderita Hepatitis B ketika terjadi peningkatan kadar $\geq 5,3 \log_{10}$ IU/ml saat dilakukan pemeriksaan *Viral Load* DNA VHB pada serum atau plasma darah orang tersebut (Wang et al., 2020; World Health Organization, 2017).

Peran vitamin D dalam hepatitis B pertama kali dikemukakan oleh Luong dan Nguyen pada tahun 2012. Setahun kemudian, Mahamid dkk menyimpulkan bahwa kadar serum vitamin D normal berhubungan dengan dengan eliminasi spontan HBsAg pada pasien hepatitis B kronis yang tidak aktif. Pada tahun yang sama, ditemukan bahwa kadar vitamin D lebih rendah pada pasien dengan hepatitis B kronis. Dalam penelitian lain ditemukan adanya hubungan antara kadar vitamin D dengan replikasi virus hepatitis B pada pasien hepatitis B kronis dan hanya 19% pasien dengan hepatitis B kronis yang memiliki kadar serum vitamin D memadai. Dari

seluruh sampel penelitian, 81% kekurangan vitamin D berat. Kadar vitamin D (serum 25(OH)D₂) yang lebih rendah pada pasien dengan hepatitis B terbukti mempengaruhi risiko kematian pada pasien dengan infeksi virus hepatitis. Defisiensi vitamin D telah dikonfirmasi di antara pasien dengan hepatitis B kronis dalam penelitian lain.

Beberapa penelitian juga telah melaporkan adanya hubungan kuat antara kadar vitamin D dengan *viral load* DNA VHB. Defisiensi vitamin D diketahui menggagalkan upaya supresi virus hepatitis. Vitamin D telah diidentifikasi sebagai modulator kekebalan tubuh innate dan adaptif selama beberapa dekade terakhir (Hoan et al., 2018). Mekanisme imun innate memiliki peranan penting dalam klirens virus hepatitis B melalui produksi sitokin inflamasi dan selanjutnya akan mengaktifasi mekanisme imun adaptif berupa aktivasi sel T dan pembentukan antibodi oleh sel B. Sehingga defisiensi vitamin D telah diketahui berkaitan dengan respon imun yang tidak adekuat berupa berkurangnya kemampuan makrofag dalam menghasilkan peptida antimikrobal (Cathelicidin dan Defensin) yang akan meningkatkan replikasi virus hepatitis B. Prognosis yang lebih buruk juga terjadi pada penderita hepatitis B dengan defisiensi vitamin D akibat berkurangnya peran vitamin D dalam mencegah nekroinflamasi dan fibrosis hepar yang mengarah ke infeksi hepatitis B kronik dan proses karsinogenesis (Baig et al., 2015).

Mempertimbangkan semua telaah tersebut diatas, peneliti tertarik untuk melakukan penelitian dengan judul “Korelasi Kadar Vitamin D dan Virulensi Hepatitis B pada Ibu Hamil”.

B. Rumusan Masalah

Apakah ada korelasi antara kadar vitamin D dan virulensi hepatitis B pada ibu hamil?

C. Tujuan Penelitian

a. Tujuan Umum

Mengetahui korelasi antara kadar vitamin D dan virulensi hepatitis B pada ibu hamil.

b. Tujuan Khusus

1. Mengetahui kadar vitamin D pada ibu hamil dengan hepatitis B.
2. Mengetahui virulensi hepatitis B pada ibu hamil dengan hepatitis B.
3. Menganalisa korelasi antara kadar vitamin D dan virulensi hepatitis B pada ibu hamil.

D. Manfaat Penelitian

1. Manfaat akademik

- Memberikan informasi ilmiah tentang korelasi antara status vitamin D dan virulensi hepatitis B pada ibu hamil.
- Menjadi data dasar bagi penelitian selanjutnya dalam memahami korelasi antara vitamin D dan virulensi hepatitis B pada ibu hamil.

2. Manfaat bagi pelayanan

Memberikan informasi ilmiah dalam upaya penanganan hepatitis B dalam kehamilan dan upaya pencegahan transmisi vertikal hepatitis B dari ibu ke janin.

3. Manfaat bagi penelitian

- Dapat menjadi referensi studi ilmiah tentang hubungan antara status vitamin D terhadap virulensi ibu hamil dengan infeksi hepatitis B.
- Dapat menjadi acuan untuk penelitian selanjutnya terkait pemberian vitamin D pada ibu hamil dengan hepatitis B untuk pencegahan transmisi vertikal intrauterin.

BAB II

TINJAUAN PUSTAKA

A. Hepatitis B

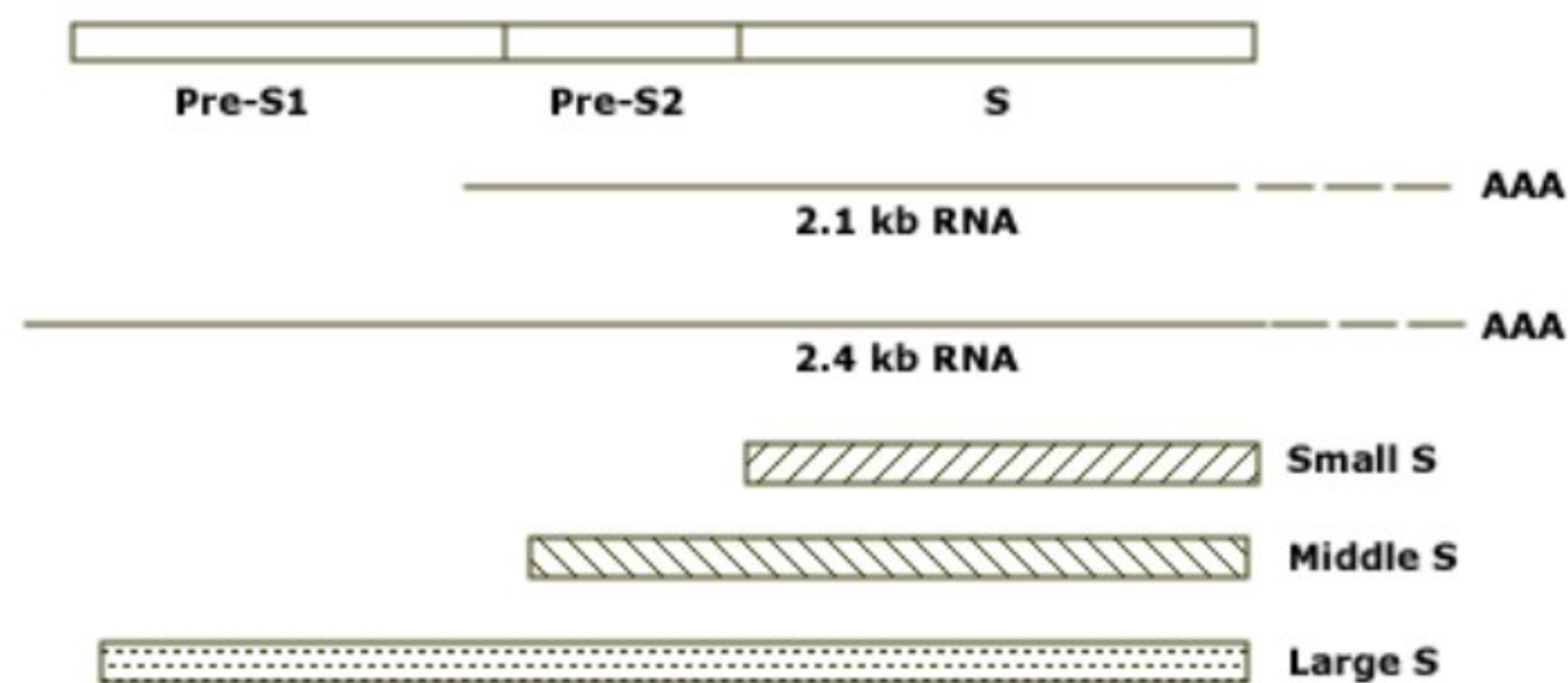
1. Karakteristik Virus

Virus hepatitis B termasuk dalam keluarga virus hepadna, yang meliputi virus hepatitis pada bebek, virus hepatitis pada woodchuck, dan virus hepatitis. Total virion atau partikel Dane berdiameter 42 nm. Terdiri dari:

- a. Sebuah selubung luar yang terdiri dari protein yang dikodekan oleh virus dan komponen lipid yang diturunkan oleh inang.
- b. Sebuah partikel inti yang terdiri dari protein nukleokapsid, genom virus, dan protein polimerase

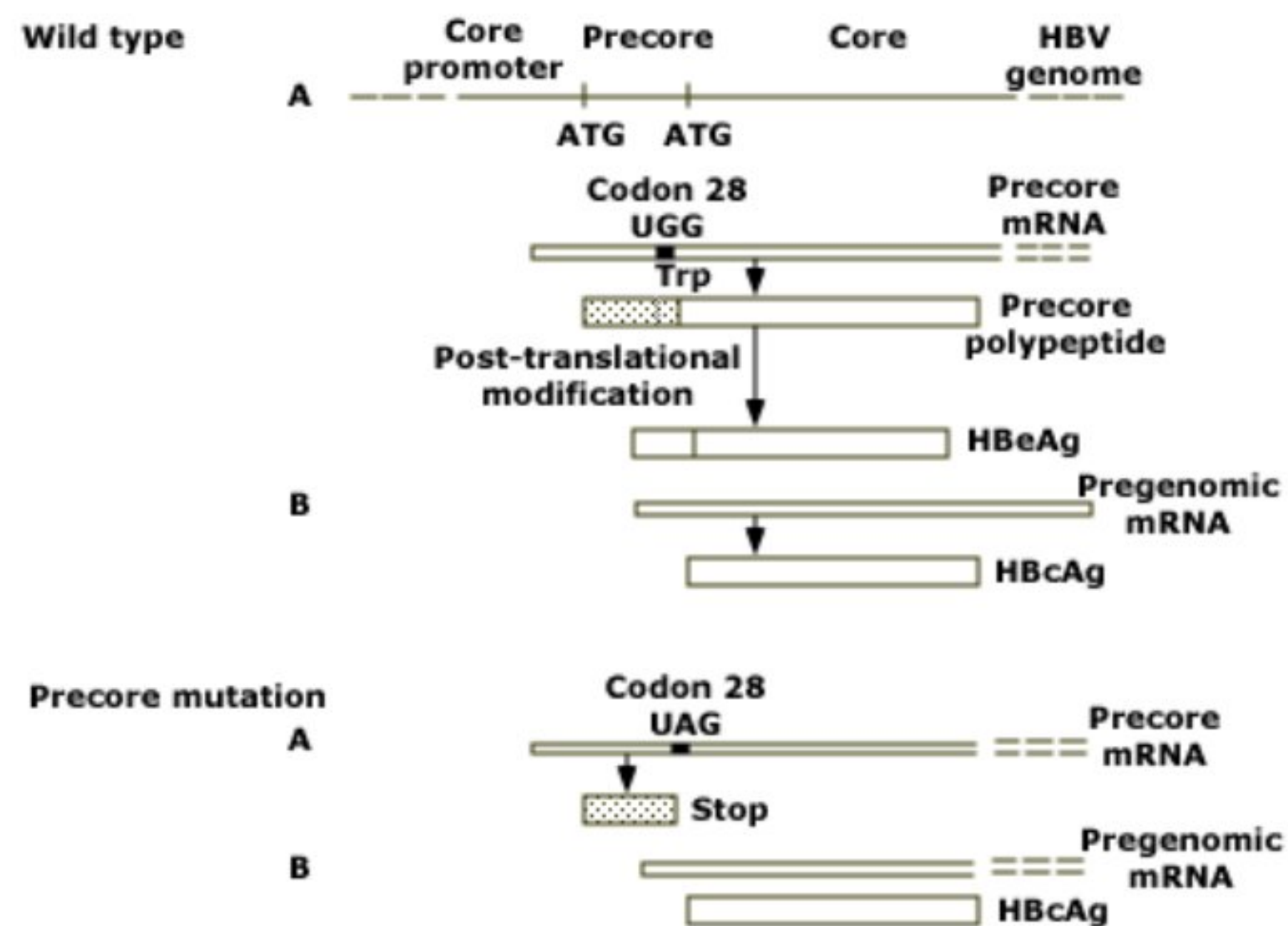
HBV juga menghasilkan partikel subviral 22 nm dalam bentuk filamen dan bulatan yang hanya terdiri dari selubung protein. Partikel-partikel subviral ini tidak mengandung genom HBV dan karenanya tidak menular (Lok AS, 2018). Genom HBV adalah sirkuler, DNA untai ganda parsial dengan panjang sekitar 3.200 base pairs. Ada empat overlapping reading frame (ORF) yang masing – masing mengkode selubung (pre-S/S), inti (precore / inti), polimerase, dan protein X.

ORF pra-S/S terdiri dari tiga kodon in-phase dan kodon stop yang membagi gen menjadi daerah pra-S1, pra-S2, dan S yang mengkode masing – masing selubung protein besar (L), menengah (M), dan kecil (S) (gambar 1). Protein selubung M dan S ditemukan dalam semua bentuk partikel virus dan subvirus sementara protein selubung L sebagian besar ditemukan pada virion lengkap (Lok AS, 2018).



Gambar 1. ORF HBV pre-S/S (Lok AS, 2018)

ORF precore/inti terdiri dari dua kodon start in-phase (gambar 2). Translasi kodon start precore menghasilkan polipeptida precore yang dimodifikasi secara posttranslasi menjadi protein larut, antigen hepatitis B (HBeAg). Translasi dari kodon start kedua menghasilkan protein inti (HBcAg).



Gambar 2. ORF HBV precore/core (Lok AS, 2018)

ORF polimerase tumpang tindih dengan ORF inti, selubung, dan X. Protein polimerase terdiri dari protein primer, spacer, reverse transcriptase/DNA polimerase, dan domain RNAase H (Lok AS, 2018).

Protein X adalah transaktivator transkripsional kuat dari banyak promotor termasuk HBV dan onkogen seluler. Protein HBx terlibat dalam hepatokarsinogenesis. Studi juga menunjukkan bahwa HBx berperan dalam memodulasi aktivitas transkripsional DNA sirkular tertutup (ccc), dan mungkin menjadi target terapi antivirus (Lok AS, 2018).

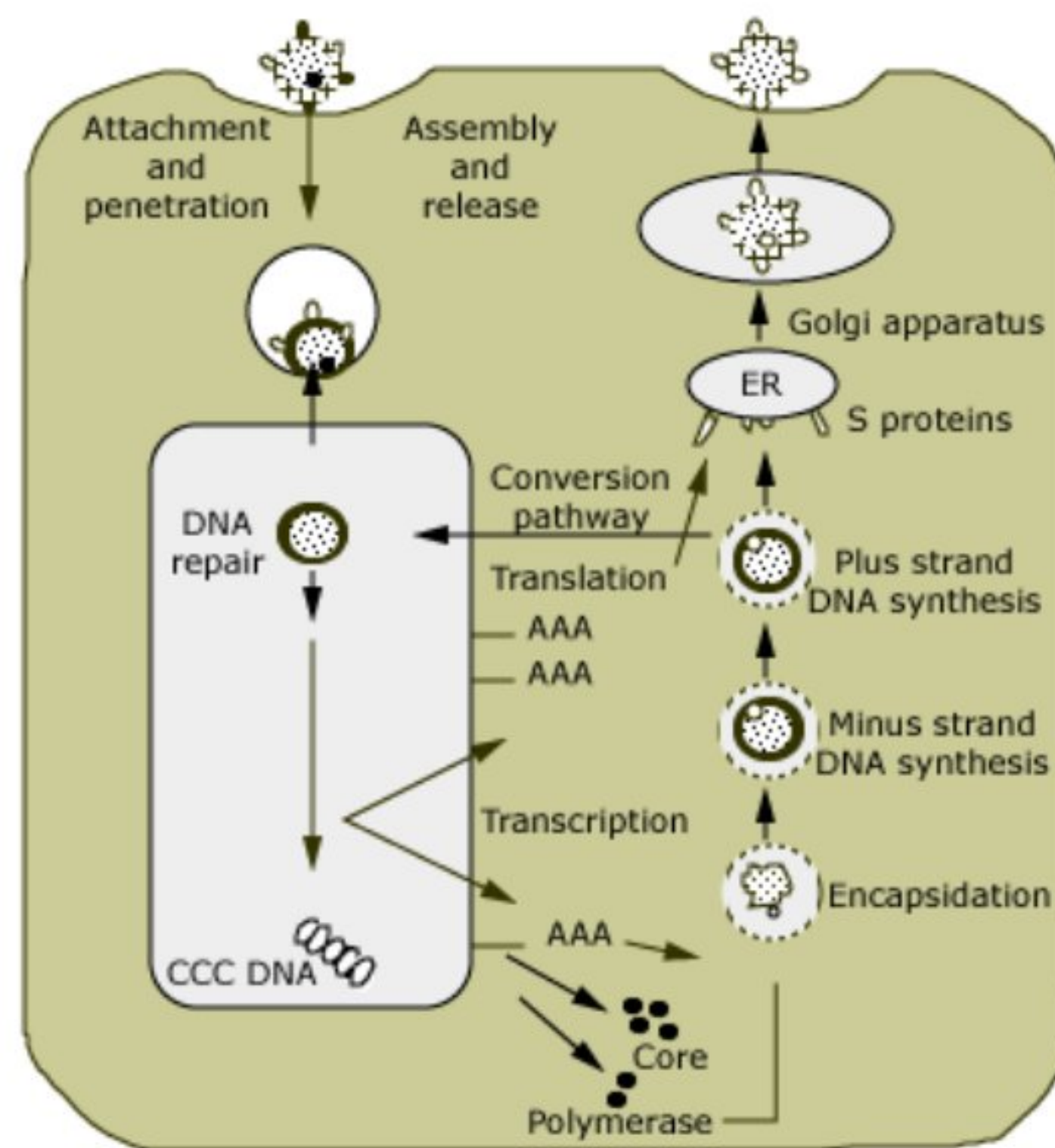
Terbentuk dua transkrip utama (3.5 dan 2.1 kb). RNA 3,5 kb memiliki 5'-end yang heterogen (Lok AS, 2018):

- mRNA precore sedikit lebih lama dan dimulai di bagian hulu dari kodon precore start. Ini ditranslasi ke dalam prekursor polipeptida,

yang kemudian diproses di terminal N dan C menjadi protein yang lebih kecil, HBeAg (gambar 2).

- b. RNA pregenomik dimulai di dalam wilayah precore. Berfungsi sebagai perantara replikasi dan secara terbalik ditranskripsi menjadi HBV DNA (gambar 2). Selain itu, berfungsi sebagai kurir RNA untuk translasi ke dalam protein nukleokapsid dan polimerase.

RNA 2,1 kb diinisiasi dalam wilayah pra-S1 dan ditranslasi menjadi protein S menengah dan kecil (gambar 1). Tersedia juga dua transkrip minor: RNA 2,4 kb, yang ditranslasikan ke dalam protein S besar (gambar 1), dan RNA yang lebih kecil, yang diterjemahkan ke dalam protein X. HBV telah diklasifikasikan ke dalam 10 genotipe (A sampai J) berdasarkan pada perbedaan kelompok urutan nukleotida lengkap. Genotipe HBV telah dikaitkan dengan risiko pengembangan hepatocellular carcinoma (HCC) dan respons terhadap terapi interferon. Siklus replikasi HBV dimulai dengan perlekatan virion ke membran hepatosit (gambar 3). Reseptor untuk HBV (dan virus hepatitis D) telah diidentifikasi sebagai transporter garam empedu, sodium taurocholate cotransporting polypeptide (NTCP), yang berikatan ke daerah pra-S1 dari selubung HBV. Lapisan virion dilepaskan dalam sitoplasma hepatosit dan genom virus memasuki nukleus hepatosit (Lok AS, 2018).



Gambar 3. Siklus Replikasi HBV (Lok AS, 2018)

Di dalam nukleus hepatosit, sintesis DNA HBV selesai dan genom virus diubah menjadi DNA sirkuler closed kovalen (DNA ccc). Genom HBV bereplikasi dengan secara transkripsi terbalik melalui perantara RNA, RNA pregenomik. Protein RNA, nukleokapsid, dan polimerase pregenomik dienkapsulasi dalam partikel inti virus di tempat transkripsi terbalik berlangsung. RNA pregenomik adalah satu-satunya transkrip RNA yang dienkapsulasi. Enkapsulasi diatur oleh urutan enkapsulasi pregenome (e) yang terletak di daerah inti precore dan proksimal (Lok AS, 2018).

DNA HBV minus strand baru diproduksi diikuti oleh sintesis DNA HBV plus strand baru. Nukleokapsid dengan DNA HBV untai ganda sebagian dapat memasuki kembali inti hepatosit untuk menghasilkan lebih banyak DNA ccc atau disekresikan sebagai virion lengkap setelah dilapisi dengan protein selubung. DNA ccc tampaknya memiliki waktu paruh yang lama dan tidak dihambat oleh terapi analog nukleos (t) dan diketahui berperan menyulitkan pembersihan virus selama pengobatan hepatitis B kronis (Lok AS, 2018).

2. Jalur transmisi

HBV dapat dideteksi dalam serum, urin, saliva, sekresi nasofaring, urine, air mata, sekresi vagina, darah menstruasi, dan sperma. Karena itu, virus dapat ditularkan melalui jalur perinatal, perkutan, atau seksual, atau melalui kontak orang-ke-orang ketika ada luka terbuka dan luka mikro. Metode penularan yang paling umum adalah infeksi perinatal (Burn and Thompson, 2014).

Cara penularan infeksi HBV bervariasi secara geografis. Di daerah dengan prevalensi tinggi, seperti Asia Tenggara dan Cina, transmisi perinatal dan horizontal anak usia dini adalah jalur paling umum, menghasilkan tingkat hepatitis B kronis yang tinggi (95% perinatal, 30% sebelum 5 tahun).

Penularan perinatal kemungkinan terjadi saat lahir atau pada periode neonatal. Penentu utama transmisi vertikal adalah status HbeAg dan

tingkat DNA HBV. Tingkat transmisi pada wanita HBeAg-positif adalah 90% tanpa vaksinasi, dibandingkan dengan 32% untuk wanita HBeAg-negatif (Burn and Thompson, 2014).

Di daerah prevalensi rendah, jalur utama adalah penularan seksual dan perkutan (terutama penggunaan narkoba suntikan). Infeksi HBV biasanya bermanifestasi sebagai hepatitis akut yang didapat di masa dewasa. Perkembangan menjadi hepatitis kronis jarang terjadi pada orang dewasa yang imunokompeten, hanya terjadi dalam 1% individu. Pasien yang sudah terinfeksi HIV atau yang memiliki inkompetensi imun karena penyebab lain juga memiliki peningkatan risiko infeksi hepatitis B kronis setelah infeksi akut (Burn and Thompson, 2014).

3. Patogenesis infeksi hepatitis B

Virus hepatitis B (VHB) masuk ke dalam tubuh secara parenteral. Dari peredaran darah, partikel Dane masuk ke dalam hati dan terjadi proses replikasi virus. Selanjutnya sel-sel hati akan memproduksi dan mensekresi partikel Dane utuh, partikel HBeAg berbentuk bulat dan tubuler dan HBeAg yang tidak ikut membentuk partikel virus. VHB merangsang respon imun tubuh, yang pertama kali di rangsang adalah respon imun non spesifik (innate immune response) karena dapat merangsang dalam jangka waktu pendek, dalam beberapa menit sampai beberapa jam. Proses eliminasi nonspesifik ini terjadi tanpa

restriksi HLA, yaitu dengan memanfaatkan sel-sel NK dan NK-T (Sudoyo AW et al, 2014).

Untuk proses eradikasi VHB lebih lanjut diperlukan respon imun spesifik, yaitu dengan mengaktivasi sel limfosit T dan sel limfosit B. Aktivasi sel T CD 8+ terjadi setelah kontak reseptor sel t tersebut dengan kompleks peptida VHB-MHC kelas 1 yang ada pada permukaan dinding sel hati dan permukaan dinding antigen presenting cell (APC) dan dibantu rangsangan sel T CD4+ yang sebelumnya sudah mengalami kontak dengan kompleks peptida VHB-MHC kelas II pada dinding APC. Peptida VHB yang ditampilkan pada permukaan dinding sel hati dan menjadi antigen sasaran respon imun adalah peptida kapsid yaitu HBcAg atau HBeAg. Sel T CD8+ selanjutnya akan mengeliminasi virus yang ada di dalam sel hati yang terinfeksi. Proses eliminasi tersebut biasanya terjadi dalam bentuk nekrosis sel hati yang akan menyebabkan meningkatnya ALT atau mekanisme sitolitik. Disamping itu dapat juga terjadi eliminasi virus intrasel tanpa kerusakan sel hati yang terinfeksi melalui aktivitas interferon-gamma dan tissue nekrosis faktor (TNF) Alfa yang dihasilkan oleh sel CD8+ (mekanisme non sitolitik) (Sudoyo AW et al, 2014).

Aktivasi sel limfosit B dengan bantuan sel CD4+ akan menyebabkan produksi antibodi antara lain anti-Hbs, anti-Hbc, dan anti-Hbe. Fungsi anti Hbs adalah netralisasi partikel VHB bebas dan mencegah masuknya virus ke dalam sel. Dengan demikian anti Hbs akan

mencegah penyebaran virus dari sel ke sel. Infeksi kronik VHB bukan disebabkan gangguan produksi anti Hbs. Buktinya pada pasien hepatitis B kronik ternyata dapat ditemukan adanya anti Hbs yang tidak bisa dideteksi dengan metode pemeriksaan biasa. Karena anti hbs bersembunyi di dalam kompleks dengan HbsAg (Sudoyo AW et al, 2014).

Bila proses eliminasi virus berlangsung efisien maka infeksi VHB dapat diakhiri, sedangkan bila proses tersebut kurang efisien maka terjadi infeksi VHB yang menetap. Proses eliminasi VHB oleh respon imun yang tidak efisien dapat disebabkan oleh faktor virus maupun faktor pejamu. Faktor virus antara lain: terjadinya imunotoleransi terhadap produk VHB, hambatan terhadap CTL yang berfungsi melakukan lisis sel sel terinfeksi, terjadinya mutan VHB yang tidak memproduksi HBeAg, integrasi genom VHB dalam genom sel hati (Sudoyo AW et al, 2014).

Faktor pejamu antara lain: faktor genetik, kurangnya produksi IFN, adanya antibodi terhadap antigen nukleokapsid, kelainan fungsi limfosit, respon antidiotipe, faktor kelamin atau hormonal. Salah satu contoh peran imunotoleransi terhadap produk VHB dalam persistensi VHB adalah mekanisme persistensi infeksi VHB pada neonatus yang dilahirkan oleh ibu HBsAg dan HBeAg positif. diduga persistensi tersebut disebabkan adanya imunotoleransi terhadap HBeAg yang masuk ke dalam tubuh janin mendahului invasi VHB, sedangkan

persistensi pada usia dewasa diduga disebabkan oleh kelelahan sel T karena tingginya konsentrasi partikel virus. persistensi infeksi VHB dapat disebabkan karena mutasi pada daerah pre-core dari DNA yang menyebabkan tidak dapat diproduksi HBeAg. Tidak adanya HBeAg pada muatan tersebut akan menghambat eliminasi sel yang terinfeksi VHB (Sudoyo AW et al, 2014).

4. Gambaran Klinis dan Diagnosis

Gambaran klinis hepatitis B kronik sangat bervariasi. pada banyak kasus tidak didapatkan keluhan maupun gejala dan pemeriksaan tes faal hati hasilnya normal. pada sebagian lagi didapatkan hepatomegali atau bahkan splenomegali atau tanda-tanda penyakit hati kronis lainnya, misalnya eritema palmaris dan spider nevi, serta pada pemeriksaan laboratorium sering didapatkan kenaikan konsentrasi alt meskipun tidak selalu didapatkan. Pada umumnya didapatkan konsentrasi bilirubin yang normal. Konsentrasi albumin serum umumnya masih normal kecuali pada kasus-kasus yang parah (Sudoyo AW et al, 2014).

Data terbaru dunia menunjukkan beberapa variasi persentase wanita hamil penderita hepatitis B yang nilainya berkisar dari 4,4% hingga 15% sedangkan pada wilayah endemic berkisar 8% (Bittaye et al., 2019; Kwadzokpui et al., 2020; Ruiz-Extremera et al., 2020). Hasil yang serupa juga terlihat pada penelitian terbaru di Indonesia, saat ini Indonesia telah bergeser dari negara dengan hepatitis B sebagai penyakit endemis

tingkat berat menjadi tingkat sedang dengan nilai 7,1% yang masih masuk ke dalam kategori negara endemis menurut data dunia (H Muljono, 2017). Secara spesifik persentase wanita hamil dengan HBsAG positif di wilayah Sulawesi masing – masing bernilai 1,08% pada Sulawesi Utara, 3,01% pada Sulawesi Selatan, 2,42% pada Sulawesi Tengah, 3,2% pada Sulawesi Barat, dan 3,34% pada Sulawesi Tenggara (InfoDATIN, 2018). Di makassar sendiri didapatkan dari ibu hamil yang melakukan pemeriksaan antenatal, sebanyak 6,8% menderita hepatitis B (Fujiko *et al.*, 2015).

Secara sederhana manifestasi klinis hepatitis B kronis dapat dikelompokkan menjadi dua yaitu:

- a. Hepatitis b kronik yang masih aktif (hepatitis B kronis aktif). HBsAg positif dengan hbv DNA lebih dari 105 kopi/ml, didapatkan kenaikan alt yang menetap atau intermiten. Pada pasien sering didapatkan tanda-tanda penyakit hati kronis. Pada biopsi hati didapatkan gambaran peradangan yang aktif. Menurut status HBeAg pasien dikelompokkan menjadi hepatitis B kronik HBeAg positif dan hepatitis B kronik HBeAg negatif.
- b. Karier virus hepatitis B inaktif (in active HBV carriers state). pada kelompok ini HBsAg positif dengan titer HBV DNA yang rendah yaitu kurang dari 105 kopi/ml. Pasien menunjukkan konsentrasi ALT normal dan tidak didapatkan keluhan. pada pemeriksaan hitung histologis di dapatkan kelainan jaringan yang minimal. Sering sulit

membedakan hepatitis B kronik HBV negatif dengan pasien carrier HBV in aktif karena pemeriksaan DNA kuantitatif masih jarang dilakukan secara rutin. Dengan demikian perlu dilakukan pemeriksaan alt berulang kali untuk waktu yang cukup lama.

Pemeriksaan biopsi untuk pasien hepatitis B kronis sangat penting terutama untuk pasien dengan HBsAg positif dengan konsentrasi ALT 2 kali nilai normal tertinggi atau lebih. biopsi hati diperlukan untuk menegakkan diagnosis pasti dan untuk meramalkan prognosis serta kemungkinan keberhasilan terapi (respon histologis). sejak lama diketahui bahwa pasien hepatitis B kronis dengan peradangan hati yang aktif mempunyai risiko tinggi untuk mengalami progresi, tetapi gambaran histologis yang aktif juga dapat meramalkan respon yang baik terhadap terapi imunomodulator atau antivirus (Sudoyo AW et al, 2014).

B. Vitamin D

1. Struktur Kimia

Vitamin D tergolong vitamin yang mudah larut dalam lemak dan merupakan prohormon jenis sterol. Vitamin D merupakan kelompok senyawa sterol yang terdapat di alam, terutama pada hewan, tetapi juga ditemukan di tumbuhan maupun ragi. Vitamin D terdiri dari dua jenis, yaitu vitamin D2 (ergokalsiferol) dan vitamin D3 (kholekalsiferol). Ergokalsiferol biasanya terdapat dalam steroid tanaman, sedangkan

kholekalsiferol terdapat pada hewan. Kedua jenis vitamin D tersebut memiliki struktur kimia berbeda, namun fungsinya identik (Dusso dkk, 2005).

Mula-mula disangka hanya terdapat satu ikatan kimia dengan aktivitas vitamin D, tetapi ternyata kemudian ternyata kemudian terdapat beberapa ikatan organik yang mempunyai kegiatan vitamin D ini. Berbagai jenis vitamin D ini terdapat dari hasil penyinaran beberapa jenis kolesterol dengan sinar ultraviolet antara lain: (Dusso dkk, 2005)

- a. Vitamin D1 terdapat pada penyinaran ergosterol dari bahan tumbuhan. Kemudian ditemukan bahwa vitamin D1 adalah campuran dari dua jenis vitamin, yang diberi nama Vitamin D2 dan vitamin D3, sedangkan struktur molekuler vitamin D1 sendiri sebenarnya tidak ada.
- b. Vitamin D3 didapat dari bahan hewani, 7-dehidrokolesterol, suatu minyak yang terdapat dibawah kulit. Pada manusia pun vitamin D3 terbentuk di bawah kulit dari 7-dehidrokolesterol tersebut dengan penyinaran ultraviolet yang berasal dari sinar matahari vitamin D3 disebut juga kolekalsiferol.
- c. Vitamin D yang dihasilkan dari penyinaran ergosterol kemudian diberi nama vitamin D2 atau ergokalsiferol. Ergokalsiferol yang dilarutkan di dalam minyak terdapat di pasaran dengan nama viosterol.

- d. Ada lagi vitamin D4 yang berasal dari minyak nabati yang mengandung 22-dehidrokolesterol, setelah disinari ultraviolet.
- e. Vitamin D termasuk dalam grup sterol. Nama vitamin D adalah nama umum dari semua steroid yang secara kualitatif memperlihatkan aktivitas kholekalsiferol.

Kholekalsiferol tidak larut dalam air, larut dalam larutan organik dan minyak tumbuh-tumbuhan. Cairan aseton akan menyebabkan Kholekalsiferol berbentuk kristal halus putih. Kholekalsiferol dirusak oleh sinar ultraviolet yang berlebihan dan oleh peroksida dengan adanya asam lemak tidak jenuh yang tinggi. Bahan pangan campuran yang cukup kandungan vitamin E dan antioksidan bisa melindungi rusaknya vitamin D (Dusso dkk, 2005).

Walaupun vitamin D sangat berpengaruh dan dibutuhkan oleh wanita hamil namun sekitar 4 – 60% wanita hamil di dunia mengalami defisiensi vitamin D dalam bentuk vitamin D (Özdemir et al., 2018). Belum ada penelitian yang secara spesifik menyatakan persentas wanita hamil yang mengalami defisiensi vitamin D di Sulawesi maupun kota Makassar akan tetapi di Indonesia secara menyeluruh sekitar 20% wanita hamil mengalami defisiensi vitamin D (Oktaria et al., 2020).

2. Metabolisme dan Faktor yang mempengaruhi

Vitamin D yang dibentuk di kulit atau yang diresorpsi melalui usus akan dirubah oleh hati menjadi *25-hydroxycholecalciferol*, yang

kemudian oleh ginjal akan dirubah menjadi 1,25 *dihydroxycholecalciferol* (1,25 *dihydroxy* vitamin D3 = 1,25 DHCC) yang merupakan suatu hormon (bukan vitamin) dan berperan pada metabolisme tulang (Achkar dkk, 2015; Robinson dkk, 2010).

Peran utama dari 1,25 *dihydroxy* vitamin D3 adalah dalam hal meningkatkan penyerapan kalsium dan fosfat dari usus untuk kebutuhan mineral tersebut pada pembentukan tulang. Selain itu sama halnya dengan PTH, 1,25 *dihydroxyvitamin* D3 merupakan perangsang kuat pembentukan osteoklast (Achkar dkk, 2015; Robinson dkk, 2010).

Vitamin D lebih tepat disebut sebagai hormon. Vitamin D adalah hormon secosterol yang merupakan derivate *7-dehydrocholesterol* (provitamin D), prekursor langsung kolesterol. Di dalam tubuh vitamin D didapatkan dalam bentuk vitamin D endogen (vitamin D3) dan eksogen (vitamin D2). Kedua bentuk tersebut untuk menjadi vitamin D yang aktif memerlukan metabolisme lebih lanjut. Vitamin D larut dalam lemak, dan oleh sebab itu untuk dapat ditransportasi dalam darah membutuhkan vitamin D-binding protein yang spesifik (Achkar dkk, 2015; Robinson dkk, 2010).

Bentuk vitamin D endogen, *Cholecalciferol*, disintesis di dalam hati di bawah pengaruh radiasi ultraviolet (UV), dari metabolit kolesterol (*7-dehydrocholesterol*), sedangkan bentuk eksogen vitamin didapatkan lewat konsumsi. Ketika kulit terpapar oleh sinar matahari atau sinar artificial tertentu, radiasi UV memasuki epidermis dan menyebabkan

transformasi 7-dehydrocholesterol menjadi vitamin D₃. Dengan paparan sinar matahari yang cukup suplementasi vitamin tidak diperlukan. Ketika tubuh terpapar sinar matahari yang cukup (sampai menimbulkan sedikit eritema pada kulit) kadar vitamin D di dalam darah meningkat setara dengan mengonsumsi vitamin D 10.000 – 25.000 IU peroral. Suplementasi vitamin D diperlukan apabila irradiasi sinar matahari tidak cukup. Produksi vitamin D₃ yang berlebihan akibat paparan sinar matahari yang terus menerus dapat dicegah dengan isomerisasi fotokimiawi provitamin D₃ dan vitamin D₃ menjadi produk yang secara biologis inert (Achkar dkk, 2015; Robinson dkk, 2010).

Di dalam hati, *cholecalcitriol* oleh enzim hidrolase (mitokondria dan mikrosom) diubah menjadi *25-hydroxyvitamin D* (25-(OH)D), bentuk utama fat storage vitamin D. Oleh sebab itu, *25-hydroxyvitamin D* merupakan ukuran terbaik status overall vitamin D. Kadar normal berkisar 15–50 ng/dl (25–125 nmol/ml), tetapi kadar < 15 ng/ml sudah menjerus ke defisiensi vitamin D. Di tubulus proksimal ginjal, *25-hydroxyvitamin D* mengalami hidroksilasi menjadi bentuk 1,25 *hydroxyvitamin D*, bentuk vitamin D yang paling aktif, dan dikenal sebagai 1,25 *dihydrocholecalciferol*. Langkah hidroksilasi tersebut dikendalikan oleh berbagai faktor, beberapa yang paling penting adalah PTH, fosfor, kalsium serum, dan 1,25 *dihydrocholecalciferol* itu sendiri. Enzim *1 α -hydroxylase* yang memediasi konversi di ginjal juga dibentuk di plasenta dan keratinosit. Pada berbagai keadaan, makrofag dan

limfosit mengekspresikan 1 α -hidroksilase secara berlebih dan menyebabkan kalsifikasi (Achkar dkk, 2015; Robinson dkk, 2010).

Konsentrasi 1,25 *dihydrocholecalciferol* D yang normal didalam serum adalah 20-60 pg/ml (50-150 pmol/L). Ginjal juga dapat mengkonversi 25-dihydroxyvitamin D menjadi 24,25-dihydroxyvitamin. Walaupun di sirkulasi metabolit tersebut kadarnya 100 kali lebih tinggi dibandingkan dengan kadar 1,25 dihydroxyvitamin, peran biologisnya sampai saat ini masih belum jelas. Berbagai studi menunjukkan bahwa metabolit tersebut merupakan produk degradasi yang tidak mempunyai efek biologis. Peneliti lain menduga adanya peran penting 24,25-*dihydroxyvitamin* dalam pembentukan tulang dan chondrogenesis. Vitamin D dan metabolitnya di nonaktifkan di hati dengan cara konjugasi dengan golongan glukoronid dan sulfat serta oksidasi *side-chain*-nya.

Vitamin D dari diet dan atau hasil konversi dari prekursor di kulit dengan bantuan radiasi matahari menyediakan substrat untuk aktivasi metabolik. Di dalam tubuh manusia kedua jalur aktivasi metabolik yaitu, jalur endogen (cholecalciferol= Vit D3 yang berasal dari hewan) dan jalur eksogen dalam bentuk vitamin D2 (ergocalciferol) didapatkan rasio 2 : 1 (Achkar dkk, 2015; Robinson dkk, 2010).

Ginjal mempunyai peran penting dalam metabolisme vitamin 25(OH) menjadi metabolit yang lebih aktif. Sesudah di bentuk di hati, 25(OH)D atau vitamin D diikat oleh vitamin-D binding protein dan dibawa ke ginjal. Di ginjal (mitokondria), 25(OH)D dengan bantuan enzim

25(OH)D-1-*hydroxylase* menjadi 1,25(OH)₂D. Hipokalsemia meningkatkan konversi 25(OH) menjadi 1,25(OH)₂D. Di ginjal 25(OH)D juga dikonversi menjadi metabolit 24-*hydroxylase* yang mungkin mempunyai pengaruh yang unik pada chondrogenesis dan osifikasi intramembran (Achkar dkk, 2015; Robinson dkk, 2010).

Vitamin D meningkatkan absorpsi kalsium khususnya di jejunum dan ileum, terutama dengan meningkatkan ambilan kalsium melalui brush border dinding enterosit. Kalsium menginduksi kalsium-binding calbindins yang berperan dalam transportasi kalsium melintasi sel serta meningkatkan kalsium efflux dari sisi basolateral enterosit ke dalam sirkulasi. Efflux tersebut dimediasi oleh TP-derived vitamin D-sensitive pump dan oleh Na⁺-Ca²⁺ exchanger yang digerakkan oleh perbedaan konsentrasi Na⁺ (Na⁺ gradient). Pengaruh awal vitamin D pada absorpsi kalsium di intestinum terjadi dalam beberapa menit. Oleh sebab itu, aksi vitamin D pada transportasi kalsium intestinal mungkin dimediasi oleh reseptor membran nongenomik. Selain itu vitamin D juga meningkatkan absorpsi fosfat. Dengan meningkat proses absorpsi kalsium dan fosfat maka akan terjadi peningkatan konsentrasi kalsium dan fosfat dalam plasma (Achkar dkk, 2015; Robinson dkk, 2010).

Terdapat beberapa faktor yang turut mempengaruhi kadar kalsidol dalam tubuh. Faktor – faktor tersebut antara lain variasi dalam paparan sinar matahari, waktu, pakaian, penggunaan tabir surya, pigmentasi kulit, serta usia, obesitas dan kejadian beberapa penyakit kronis

(Mazahery and von Hurst, 2015; Tønnesen et al., 2016; Tsiaras and Weinstock, 2011).

Paparan sinar matahari berdasarkan CDC dibagi menjadi tiga yaitu sinar UV A, UV B, dan UV C dengan masing – masing memiliki panjang gelombang 315 – 399 nm, 280 – 314 nm, dan 100 – 279 nm. Diantara ketiganya jenis paparan sinar matahari tersebut hanya UV A dan UV B yang masuk ke bumi dan bisa diserap kulit manusia. Walaupun keduanya masih bisa diserap kulit manusia, hanya UV B yang mampu membantu proses aktivasi vitamin D yang diproduksi dalam tubuh sehingga mencapai kadar yang adekuat untuk digunakan oleh tubuh (CDC, 2021).

Berdasarkan waktu paparan sinar matahari maka diperkirakan pagi menjelang siang atau pukul sembilan pagi hingga dua belas siang merupakan waktu yang paling baik untuk berjemur dibawah sinar matahari (Rhodes et al., 2010). Menurut Rhodes dkk dan Cicarma dkk berjemur pada waktu pagi menjelang siang selama 15 – 30 menit sebanyak tiga kali seminggu setara dengan mengkonsumsi 10.000 – 20.000 IU vitamin D (Cicarma et al., 2009; Rhodes et al., 2010). Walaupun pagi menjelang siang merupakan waktu yang terbaik, berjemur di siang hari atau pukul dua belas hingga dua siang dengan waktu yang lebih cepat juga memberikan efek yang sama baiknya dengan berjemur pada pukul sembilan pagi hingga dua belas siang (Alshahrani et al., 2013; Harinarayan et al., 2013).

Pakaian yang lebih banyak menutupi permukaan kulit akan menyebabkan seseorang membutuhkan waktu lebih lama dibawah paparan sinar matahari atau perlu mengkonsumsi suplemen vitamin D tambahan agar dapat mencukupi kebutuhan vitamin D dalam tubuh dibandingkan dengan pakaian yang lebih banyak area terbuka nya (Tsiaras and Weinstock, 2011).

Hal serupa juga berlaku pada penggunaan tabir surya, tabir surya berfungsi untuk menghalangi penyerapan sinar UV B pada kulit sehingga proses sintesis vitamin D3 menjadi terganggu (Tønnesen et al., 2016; Tsiaras and Weinstock, 2011).

Pigmen pada kulit berfungsi untuk mengurangi intensitas paparan sinar matahari yang masuk ke dalam kulit sehingga orang dengan pigmentasi kulit yang lebih gelap memerlukan waktu yang lebih lama dibandingkan dengan kulit yang lebih sedikit kadar pigmen nya untuk mencapai kebutuhan vitamin D yang adekuat (Tsiaras and Weinstock, 2011).

Usia yang lebih dewasa atau penuaan menyebabkan menurun nya efektivitas pada kulit dalam mensintesis vitamin D sehingga seringkali diperlukan asupan vitamin D tambahan agar mencapai kebutuhan yang adekuat (Mazahery and von Hurst, 2015).

Kejadian obesitas turut mempengaruhi kadar vitamin D dalam tubuh karena pada orang obesitas banyak terjadi penumpukan lemak dalam tubuh sedangkan vitamin D merupakan vitamin yang larut dalam lemak

sehingga semakin banyak lemak yang disimpan dalam tubuh maka semakin banyak kadar vitamin D yang tersimpan dalam lemak dan tidak dapat langsung digunakan oleh tubuh (Mazahery and von Hurst, 2015).

Penyakit kronis yang turut memberikan pengaruh terhadap kadar vitamin D adalah penyakit kronis yang mampu mengganggu absorpsi lemak dalam saluran pencernaan atau mengganggu absorpsi vitamin D yang didapatkan lewat suplemen tambahan (Mazahery and von Hurst, 2015; Tsiaras and Weinstock, 2011).

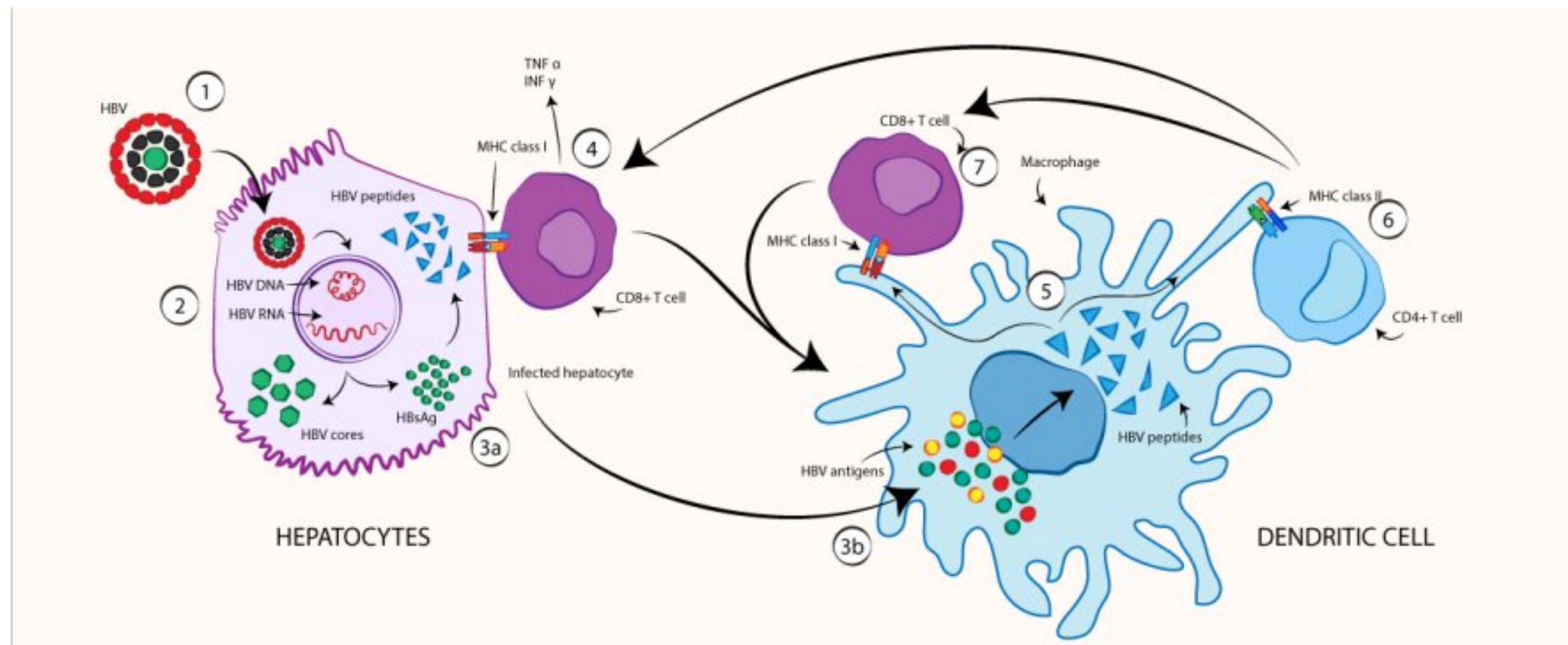
C. Kadar Vitamin D dan Infeksi Hepatitis B

Vitamin D (1, 25 (OH) D₃) dengan fungsi autokrin, intrakrin, dan endokrinnya, merupakan pengatur penting fungsi kekebalan tubuh, yang memengaruhi kekebalan bawaan dan adaptif. Sel T kaya dengan reseptor vitamin D (VDR) dan telah terbukti memainkan peran penting dalam patogenesis virus. Tol like reseptor (TLR-2) yang diaktifkan oleh serangan HBV, merangsang enzim CYP27B1 (1 α -hydroxylase) dalam makrofag untuk mengubah vitamin 25 (OH) D₂ menjadi 1,25 (OH) D₃ yang meningkatkan sel T regulatori dan meningkatkan sekresi IL-10, dan mengurangi pelepasan IL-2 dari sel dendritik. Selain itu transkrip mRNA untuk sintesis protein antimikroba membantu fagositosis patogen HBV.

1. Patogenesis HBV

Setelah masuknya HBV, tubuh merespons dengan mengkoordinasikan reaksi bawaan dan adaptif, serta mengaktifkan sistem kekebalan humoral dan seluler. Rute klinis HBV ditentukan oleh interaksi antara replikasi virus dan respons imun host. HBV memasuki hepatosit dan menggunakan mesin transkripsi hepatosit untuk mensintesis mRNA untuk DNA dan protein pembungkusnya. Partikel dan virion HBsAg yang dihasilkan oleh transkripsi terbalik dalam hepatosit ditemukan pada permukaan sel dalam hubungan langsung dengan MHC kelas I. Sel-sel yang terinfeksi dihancurkan dan diambil oleh makrofag yang menyajikan peptida ini dalam hubungan dengan molekul MHC kelas I dan kelas II. Sel dendritik (DC) yang merupakan sel antigen-presenting (APC) yang kuat dan merupakan modulator kunci dari proses respons imun peptida virus dari sel yang terinfeksi dan bertindak dalam hubungan dengan molekul MHC kelas I dan II. DC menunjukkan adanya sinyal, yang diintegrasikan oleh sel T dan menentukan hasil akhir dari aktivasi sel T. Antigen HBV diproses oleh APC dan ditemukan dalam sel T naif oleh major histocompatibility complex (MHC) yang memberikan sinyal utama untuk memulai aktivasi sel T dengan melibatkan reseptor sel / kompleks CD3 dengan antigen asing yang terkait dengan molekul MHC. Sel CD8-T mengenali sel yang menyajikan protein virus dan terinfeksi, melepaskan sitokin TNF- α dan IFN- γ untuk menghambat replikasi virus. Sel CD4-T berikatan dengan molekul MHC kelas II dan mengaktifkan sel CD8-T yang berikatan

dengan molekul kelas I MHC dan melepaskan IFN- γ dan TNF- α Gambar 4 (Baig, 2015).



Gambar 4. Patogenesis HBV (Baig, 2015)

2. Peran Toll like Receptor (TLRs)

Pattern recognition receptors (PRR) transmembran, seperti *Toll like receptor* (TLR) diekspresikan pada sel-sel imun (monosit, makrofag, dan sel polimorfonuklear). Reseptor ini berinteraksi dengan asam nukleat virus untuk mengaktifkan inflamasi (IL-6, IL-1b & TNF) atau respons imun (baik humoral & seluler) terhadap antigen HBV yang dapat mengarah pada pembersihan virus selama fase infeksi dan patogenesis HBV. Di antara semua jenis TLR, TLR2 diketahui mampu mengenali lipoprotein virus dan glukoprotein serta memicu aktivasi sel imun, TLR3 mengenali RNA untai ganda virus, TLR9 mendeteksi DNA virus sementara TLR7 dan TLR8 mengidentifikasi RNA untai tunggal virus. Major-histocompatibility-complex (MHC) kelas II-restricted, sel T helper CD4 + berkontribusi dalam pembentukan sel antibodi terhadap antigen

selubung virus yang membersihkan partikel virus dalam sirkulasi. MHC kelas I- *restricted*, limfosit T sitotoksik CD8 + menghilangkan respon antimikroba sel yang terinfeksi pada host. (Baig, 2015)

3. Perkembangan infeksi HBV

Hepatitis B bergantung pada respon imun host. Hepatitis akut akan sembuh dengan sendirinya pada individu dengan kekebalan tubuh yang kuat yang mengarah ke memori sel B protektif. Hanya 1-5% individu yang mengalami infeksi kronis setelah infeksi HBV akut. Sekitar 10% dari infeksi baru ditemukan pada pasien dengan gangguan sistem imun. Pada pasien ini HBsAg bertahan dalam serum selama lebih dari enam bulan dan terbentuk infeksi HBV kronis. Sekitar 5% dari individu imunokompeten dapat mengalami my penyakit hati necroinflammatory yang kemudian dapat menyebabkan sirosis dan kanker hati. Dengan demikian, HBV adalah virus non-sitopatik, yang berhasil lolos dari imunitas seluler untuk menyebabkan infeksi persisten. Sejumlah faktor lain, termasuk genetika host atau faktor lingkungan seperti kebersihan, nutrisi, pengobatan, vaksinasi, dan faktor patogen seperti viral load, genotipe, lokasi geografis dapat mempengaruhi hasil luaran infeksi HBV. penelitian faktor-faktor imun host mengungkapkan bahwa sitokin dan molekul regulatory memainkan peran penting dalam imunopatogenesis infeksi HBV. (Baig, 2015)

4. Respon Imunomodulator terhadap HBV

Peran utama dimainkan oleh sel-T yang tidak hanya menghancurkan hepatosit yang terinfeksi oleh HBV, tetapi juga mengendalikan replikasi atau pemberantasan HBV. Pada hepatitis akut, respons sel-T terhadap HBV bersifat dinamis, poliklonal, dan multispesifik, akhirnya mengarah pada pembersihan virus. Di sisi lain respon sel T yang lemah atau buruk memperburuk infeksi HBV dan dapat menyebabkan gangguan hati yang kompleks. Studi genome besar telah mengkonfirmasi bahwa varian genetik gen yang terlibat dalam respon imun adalah prediktor hasil infeksi virus hepatitis. (Baig, 2015)

a. Sitokin

Sitokin, kelompok utama molekul imun, merupakan pemain utama dalam inisiasi dan regulasi respon imun, serta dapat memengaruhi kerentanan alami terhadap infeksi HBV. Meskipun sitokin ditemukan dalam jumlah cukup besar, polimorfisme gen spesifik atau reseptor IL-1, IL-8, IL-10, IL-18, IL-28B, tumor necrosis factor- α (IFN- α), interferon- γ (IFN- γ), faktor pertumbuhan tumor- β 1, atau reseptor vitamin D dan reseptor kemokin mempengaruhi perjalanan klinis infeksi virus hepatitis B kronis (HBV). Sel dendritik dan sel yang terinfeksi HBV adalah sumber utama IFN- α / β , sedangkan, IFN tipe 1 dipicu langsung oleh kehadiran viral RNA atau DNA yang disintesis selama replikasi virus. (Baig, 2015)

Frekuensi sel gamma interferon (IFN- γ) CD8 + T positif dalam permukaan antigen HBV inaktif pada karier HBsAg menunjukkan bahwa adanya respon sel T sitotoksik core-protein-specific yang jauh lebih kuat dari infeksi kronis jenis lainnya. Limfosit T memori sangat penting dalam patogenesis imun infeksi HBV kronis. Dengan demikian, aktivasi komponen sistem kekebalan tubuh bawaan tampaknya menjadi elemen kunci dalam pengendalian ledakan jumlah HBV di awal penyakit. (Baig, 2015)

Sitokin proinflamasi, IL-1 bertahan melawan infeksi HBV dengan meningkatkan produksi IL-1 β yang meningkatkan produksi sitokin lain; IL-2, IL-6, dan TNF- α dan menstimulasi pemberantasan HBV. Namun, pada subyek dengan IL-1 β (-511) genotipe polimorfik CC memiliki risiko tinggi sirosis dan penyakit hati stadium akhir atau HCC karena genotipe ini terkait erat dengan replikasi HBVDNA dan merupakan indikator genetik perkembangan kanker hepatoseluler pada pasien yang terinfeksi HBV kronis. IL-6 adalah sitokin yang terlibat dalam proliferasi dan diferensiasi seluler. IL-6 diproduksi oleh berbagai sel seperti makrofag, sel B dan T dan fibroblas, dan dengan demikian memainkan peran penting dalam respon inflamasi terkait dengan perjalanan hepatitis kronis karena HBV. Sitokin lain dan genotipe polimorfiknya seperti IL-6, IL-8, IL-10, IL-18, IL-28B telah ditemukan mempengaruhi infeksi HBV. (Baig, 2015)

b. Vitamin D melawan infeksi

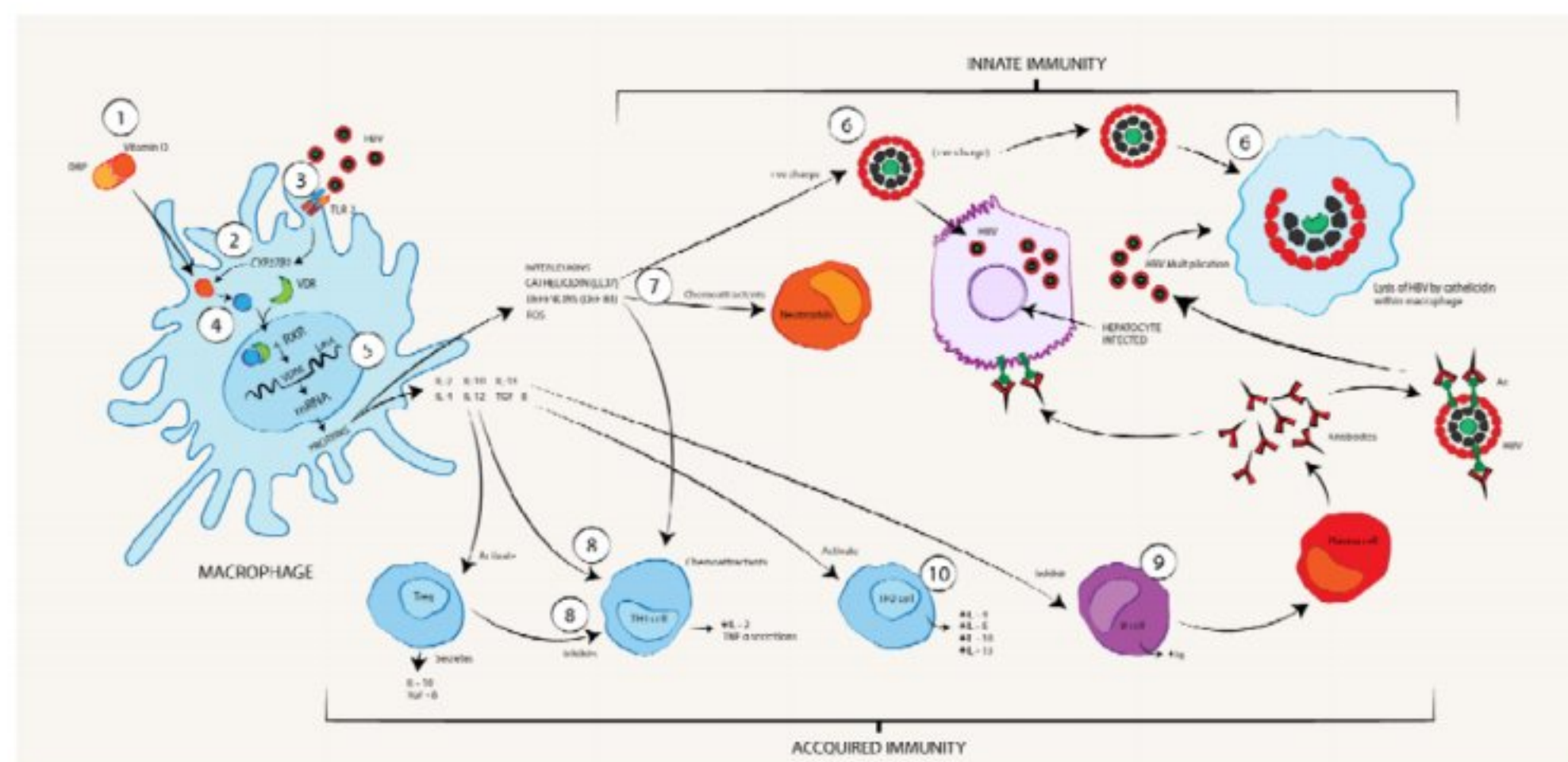
Vitamin D (1, 25 (OH) 2D) dengan autokrin, intrakrin dan fungsi endokrin, merupakan pengatur utama fungsi kekebalan tubuh, yang mempengaruhi imunitas bawaan dan adaptif (Gambar 5). Pada orang sehat, vitamin D disintesis dalam kulit atau didapat melalui diet. D3 aktif harus terhidroksilasi pada dua posisi, C1 dan C25. Hidroksilasi C25 vitamin D pertama terjadi di hati. Aktivasi hidroksilasi akhir terjadi di ginjal dan juga di lokasi lain termasuk prostat, payudara, usus besar, makrofag dll. (Baig, 2015)

Meskipun vitamin D telah dipelajari selama lebih dari 100 tahun (1922, Edward Mellanby), hubungan antara vitamin D dan imunitas baru dikenal selama tiga dekade. Sampai tahun 1980, vitamin D diakui sebagai vitamin untuk memicu homeostasis kalsium dan kesehatan tulang dengan meningkatkan penyerapan kalsium pada usus anak-anak, resorpsi dari tulang dan mengendalikan ekskresi di ginjal. Pada tahun 1983, reseptor vitamin D3 (1,25- (OH) 2D3) ditemukan pada sel darah tepi manusia yang diaktifkan monosit (sel T) dan membentuk limfosit malignan B, T, dan non-B, non-T, serta Limfosit T dan B pada manusia normal dan diaktivasi in vitro.

5. Mekanisme kerja vitamin D

Vitamin D diaktifkan oleh stimulasi TLR. Vitamin D ditemukan pada banyak sel termasuk makrofag, sel dendritik dan sel epitel. Pada manusia, TLR2/1 dan TLR4 jika dipicu, menghasilkan induksi

CYP27B1 (1 α -enzim hidroksilase). Ini mengubah 25OH-vitamin D menjadi vitamin D3 aktif (1, 25 (OH) D). 2D 1,25 (OH) berikatan dengan reseptor vitamin D bersama dengan reseptor X retinoid (RXR) yang kemudian mengikat elemen respons vitamin D (VDRE) membuka kunci DNA, menargetkan transkrip gen mRNA yang mengkode protein seperti sitokin (IL) Cathelicidin, defensin, dll. Cathelicidin bermuatan positif dan mengganggu selubung virus dengan cara yang menyerupai kerusakan bakteri dalam makrofag. (Baig, 2015)



Gambar 5. Mekanisme Kerja Vitamin D (Baig, 2015)

Defensin bertindak sebagai chemoattractants untuk sel T. TH-1 dihambat oleh sel T regulator (Treg) dan protein yang disintesis (IL-2 dan TNF α) dari makrofag melalui aktivasi VDR. Treg meningkatkan sekresi IL10 dan TGF- β yang menghambat sel TH-1. TH-1 mengurangi sekresi IL-2 yang menghambat respons seluler. Interleukin ini juga menghambat sel-B yang memproduksi

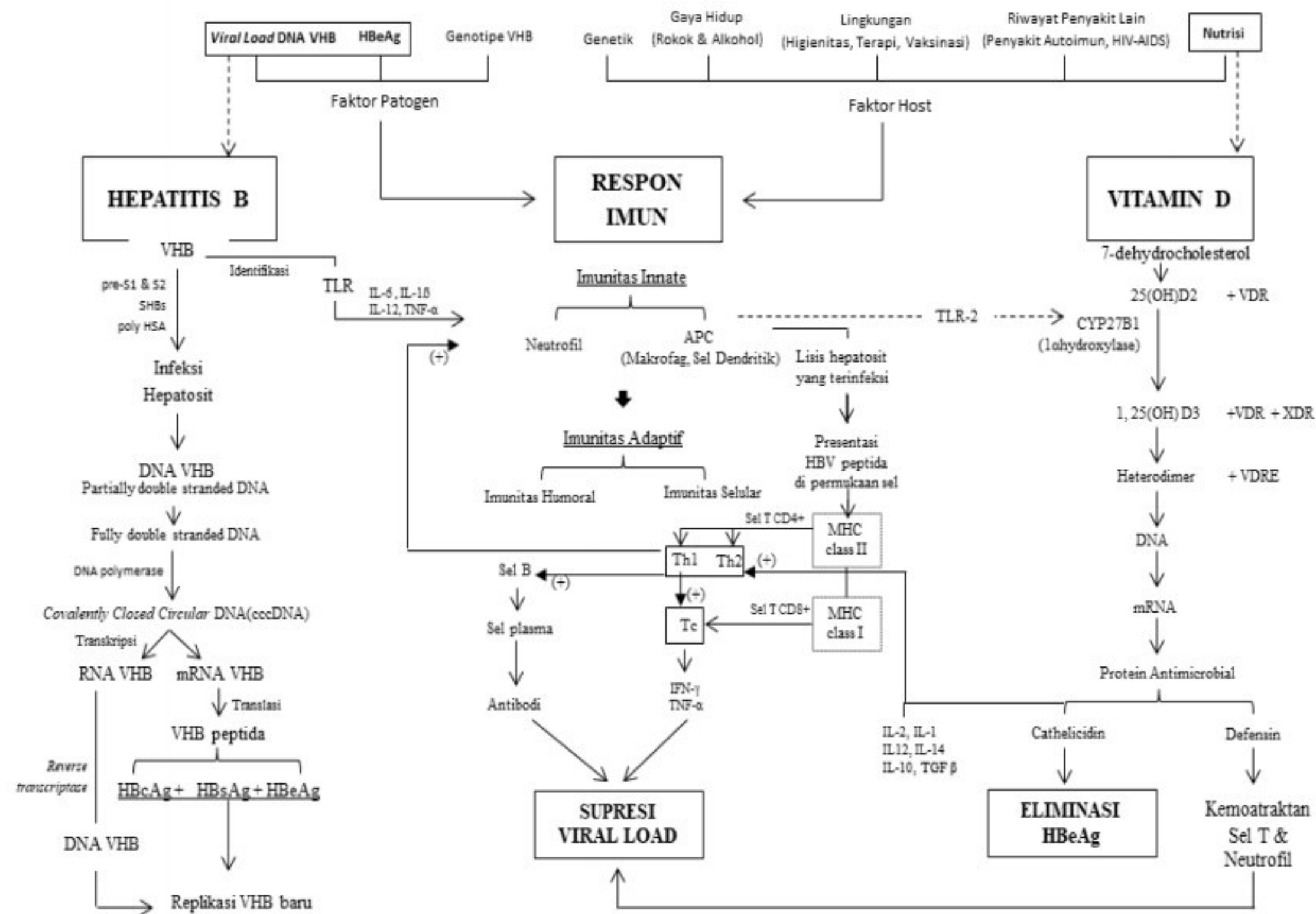
immunoglobulin dan mengaktifkan sel-sel TH-2 untuk meningkatkan sintesis IL4, 5, 10 dan 13. Fungsi ini menggeser respons dari tipe sel TH-1 ke TH-2. Antibodi yang disintesis oleh sel plasma mengikat antigen virus dan hepatosit yang terinfeksi dan memberikan sinyal untuk destruksi (Gambar 5). (Baig, 2015)

6. Pengaruh defisiensi dan suplementasi vitamin D pada Hepatitis

Defisiensi vitamin D dikaitkan dengan HBV akut dan kronis dan dapat menyebabkan stimulasi respon kekebalan antivirus. Pasien dengan sirosis hati diketahui memiliki defisiensi vitamin D dan defisiensi berbanding lurus dengan tingkat keparahan penyakit hati kronis. Vitamin D juga memiliki efek pencegahan pada nekroinflamasi dan fibrosis hati, karena itu dapat mempengaruhi jalur infeksi HBV. Bahkan dalam kondisi yang membutuhkan penggunaan obat HBV-aktif jangka panjang, seperti koinfeksi HIV-HBV, penilaian vitamin D rutin dan suplementasi vitamin D harus dipertimbangkan karena tingginya hipovitaminosis D bahkan pada pasien yang tinggal di daerah tropis. Kekurangan vitamin D dapat meningkatkan replikasi virus dan rendahnya tingkat 25-D3 menandakan prognosis yang buruk pada pasien yang terinfeksi oleh HBV. Abu-Mouch dan rekannya menemukan bahwa penambahan vitamin D ke dalam terapi Peg- α -2b / ribavirin konvensional dari pasien HCV genotipe 1

kronis secara signifikan meningkatkan respon virus dan harus menjadi praktik rutin untuk semua pasien hepatitis. (Baig, 2015)

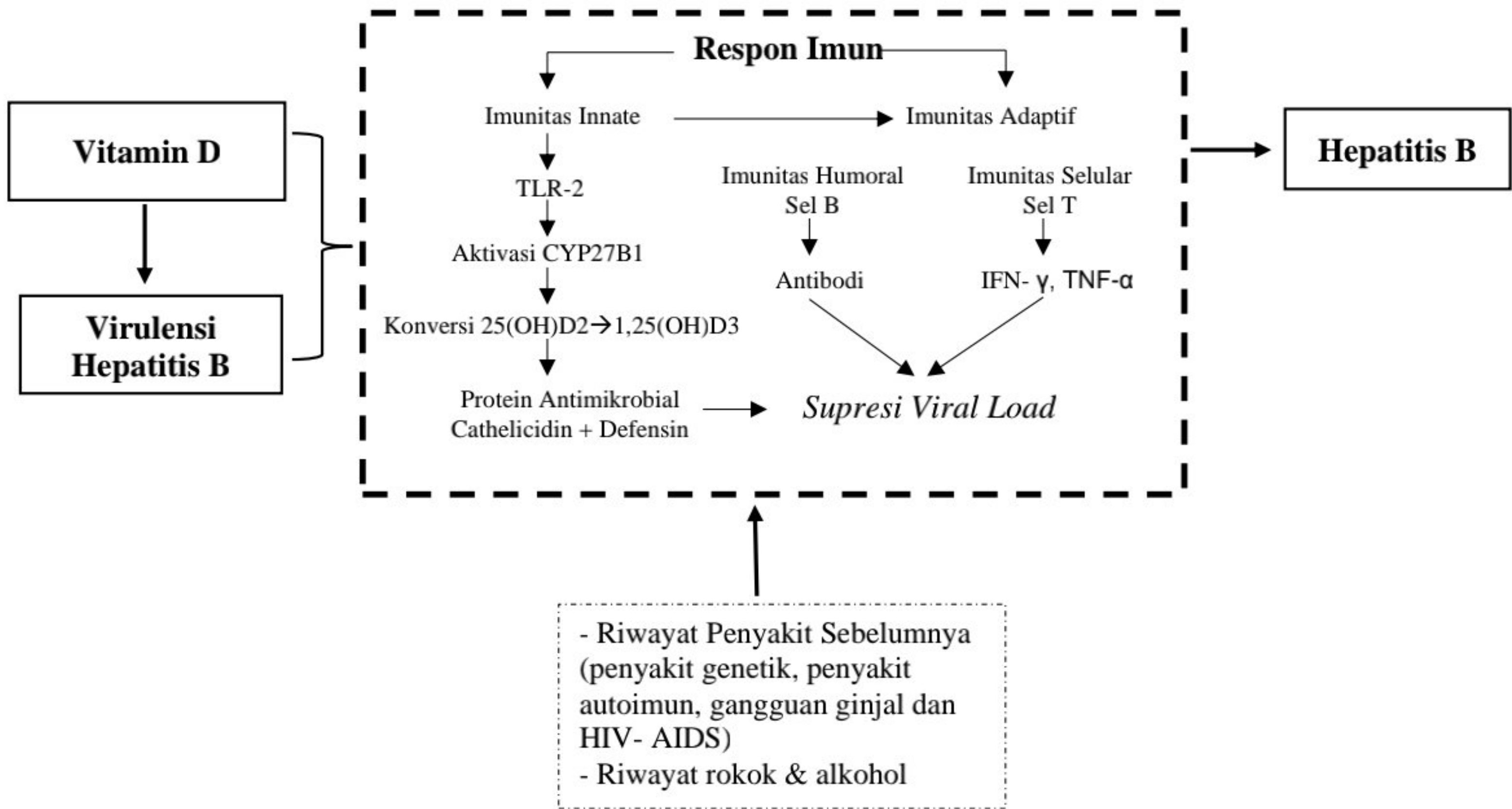
D. Kerangka Teori



Gambar 6. Kerangka Teori

VHB : Virus Hepatitis B; HBsAg : Hepatitis B *Surface Antigen*; HBeAg : Hepatitis B *Envelope Antigen*; DNA VHB : *Deoxyribonucleic Acid Virus Hepatitis B*; RNA VHB : *Ribonucleic Acid Virus Hepatitis B*; mRNA : *Messenger Ribonucleic Acid Virus Hepatitis B*; HBcAg : Hepatitis B *Core Antigen*; TLR : *Toll Like Receptor*; APC : *Antigen Presenting Cells*; MHC : *Major Histocompatibility Complex*; Tc : *T cytotoxic cells*; Th1 : *T helper cells-1*; Th2 : *T helper cells-2*; Treg : *T Regulatory cells*; CD4+ : *Cluster of Differentiation 4*; CD8+ : *Cluster of Differentiation 8*; IL-6 : *Interleukin-6*; IL-1 β : *Interleukin-1 Beta*; IL-12 : *Interleukin-12*; TNF- α : *Tumor Necrotizing Factor Alpha*; IFN- γ : *Interferon Gamma*; IL-2 : *Interleukin-2*; IL-4 : *Interleukin-4*; IL-5 : *Interleukin-5*; IL-10 : *Interleukin-10*; IL-13 : *Interleukin-13*; IL-1 : *Interleukin-1*; IL-14 : *Interleukin-14*; TGF- β : *Transforming Growth Factor Beta*; VDR : *Vitamin D Receptor*; RXR : *Retinoid X Receptor*; VDRE : *Vitamin D Response Element*.

E. Kerangka Konsep



Keterangan

- Variabel Terikat
- Variabel Bebas
- Variabel Antara
- Variabel Perancu

Gambar 7. Kerangka Konsep

F. Hipotesis

Vitamin D berkorelasi negatif terhadap virulensi Hepatitis B

G. DEFINISI OPERASIONAL

Tabel 1. Definisi Operasional Penelitian

Variabel	Definisi Operasional	Alat Ukur	Kategori
Kadar Vitamin D	Kadar <i>25-hydroxyvitamin D</i> dalam serum	Analisa serum atau plasma darah dengan <i>enzyme linked immunoabsorbent assay</i> (ELISA)	0 = Defisiensi (< 10 ng/mL) 1 = Insufisiensi (10 – 30 ng/mL) 2 = Cukup (31 – 100 ng/mL)
Virulensi hepatitis B	Jumlah virus hepatitis B dalam serum (<i>Viral load DNA HBV</i>)	Analisa serum atau plasma darah dengan <i>nested polymerase chain reaction</i> (PCR)	0 = $\geq 5,3 \log_{10}$ IU/ml 1 = $< 5,3 \log_{10}$ IU/ml
Usia	Lama hidup subjek penelitian dari sejak lahir sampai penelitian dilakukan	Kuesioner	0 = Risiko Rendah (20 – 35 tahun) 1 = Risiko Tinggi (< 20 tahun dan > 35 tahun)
Tingkat Pendidikan	Jenjang pendidikan terakhir yang dimana pasien telah menyelesaikannya dan mendapatkan ijazah kelulusan pada jenjang pendidikan tersebut	Kuesioner	0 = Pendidikan Rendah (SD, SMP) 1 = Pendidikan Tinggi (SMA, Perguruan Tinggi)
Status Pekerjaan	Aktivitas yang dilakukan oleh pasien untuk menunjang kehidupan pasien	Kuesioner	0 = Bekerja 1 = Tidak Bekerja
Paritas	Jumlah anak yang pernah dilahirkan	Kuesioner	0 = Multigravida 1 = Primigravida
Riwayat Hepatitis B	Pernah menderita hepatitis B yang telah ditegakan oleh dokter dan disertai pemeriksaan penunjang antigen, antibodi atau DNA VHB	Kuesioner	0 = Ya 1 = Tidak
Riwayat tinggal dengan penderita Hepatitis B	Anggota keluarga yang tinggal bersama dan sedang atau pernah menderita hepatitis B yang telah ditegakan oleh dokter dan disertai pemeriksaan penunjang antigen, antibodi atau DNA VHB	Kuesioner	0 = Ya 1 = Tidak

Jenis Pakaian	Pakaian sehari – hari yang sering di gunakan dalam beraktifitas di luar rumah	Kuesioner	0 = Pakaian tertutup 1 = Pakaian terbuka
Jenis Kendaraan	kendaraan yang di gunakan sehari – hari	Kuesioner	0 = Motor 1 = Mobil
Paparan Sinar Matahari	Lamanya paparan matahari	Kuesioner	0 = Jarang (< 30 menit) 1 = Sering (≥ 30 menit)
Indeks Massa Tubuh (IMT)	Nilai untuk menentukan kategori berat badan dengan membandingkan berat sebelum hamil dan tinggi badan	Kuesioner	0 = Normal (< 25,0) 1 = Obesitas (≥ 25,0)
