

BAB I PENDAHULUAN

1.1. Latar Belakang

Infeksi virus hepatitis B (Hepatitis B Virus/HBV) masih menjadi masalah kesehatan global yang signifikan, dengan lebih dari 250 juta orang diperkirakan hidup dengan infeksi kronis di seluruh dunia. Meskipun program vaksinasi dan skrining telah menurunkan prevalensi *Hepatitis B Surface Antigen* (HBsAg) reaktif di berbagai negara, termasuk negara berkembang, masih terdapat kelompok pasien dengan HBsAg non reaktif namun *Antibody to Hepatitis B Core Antigen* (anti-HBc) reaktif yang berpotensi menyimpan HBV laten (Raimondo et al., 2022). Kondisi ini dikenal sebagai *occult hepatitis B infection* (OBI), yang ditandai dengan keberadaan *Hepatitis B Virus Deoxyribonucleic Acid* (HBV DNA) dalam serum atau jaringan hati pada kadar sangat rendah. OBI memiliki implikasi klinis penting karena dapat berperan dalam progresivitas penyakit hati, reaktivasi virus pada kondisi immunosupresi, serta karsinogenesis hepatoseluler (Im et al., 2022).

Status HBsAg sering dijadikan penanda utama dalam skrining dan evaluasi infeksi HBV. Namun, pada pasien dengan HBsAg non reaktif dan anti-HBc reaktif, pendekatan ini menjadi terbatas karena replikasi virus tetap dapat berlangsung pada tingkat rendah tanpa terdeteksi oleh pemeriksaan serologis konvensional (Saitta et al., 2022). Sejumlah studi menunjukkan bahwa HBV DNA dapat tetap terdeteksi pada kelompok ini, meskipun dengan viral load yang rendah dan fluktuatif, sehingga berpotensi luput dari pemantauan rutin. Oleh karena itu, analisis jumlah HBV DNA menjadi penting untuk memahami aktivitas virologis yang tersisa pada pasien hepatitis B kronis dengan profil serologi tersebut (Wang et al., 2023).

Studi oleh Saitta et al (2022) menunjukkan bahwa meskipun jumlah HBV DNA pada OBI umumnya rendah, virus tetap dapat bertahan dalam bentuk *covalently closed circular DNA* (cccDNA) di dalam hepatosit dan berpotensi mengalami reaktivasi, terutama pada kondisi immunosupresi atau penyakit penyerta (Saitta et al., 2022). Selain itu, infeksi HBV laten juga diduga berperan dalam progresivitas fibrosis hati dan karsinogenesis hepatoseluler melalui mekanisme inflamasi kronik dan integrasi genom virus, terlepas dari rendahnya viral load serum (Boonstra & Sari, 2025).

Pemeriksaan laboratorium biokimia hati seperti Aspartate Aminotransferase (AST) dan Alanine Aminotransferase (ALT) masih menjadi bagian integral dalam evaluasi klinis pasien hepatitis B kronis. AST dan ALT merupakan penanda nekroinflamasi hepatosit yang mencerminkan respons imun inang terhadap infeksi virus. Namun, sejumlah penelitian menunjukkan bahwa kadar AST dan ALT tidak selalu sejalan dengan tingkat replikasi HBV (Burra et al., 2025). Pada fase tertentu, termasuk fase toleransi imun atau fase inaktif, HBV DNA dapat tetap terdeteksi meskipun kadar transaminase berada dalam batas normal. Sebaliknya, peningkatan AST dan ALT dapat terjadi akibat proses inflamasi atau faktor non-virologis tanpa disertai peningkatan viral load yang signifikan (WHO, 2024).

Studi sebelumnya melaporkan bahwa pada infeksi HBV laten, aktivitas nekroinflamasi hati lebih dipengaruhi oleh persistensi cccDNA, respons imun tingkat rendah, serta faktor komorbid, dibandingkan jumlah HBV DNA serum yang terukur (Raimondo et al., 2022). Hal ini menyebabkan hubungan antara HBV DNA dengan AST dan ALT seringkali lemah atau tidak konsisten, sehingga menimbulkan tantangan dalam interpretasi parameter laboratorium konvensional pada pasien dengan HBsAg non reaktif (Wang et al., 2023).

Jumlah trombosit merupakan parameter hematologi yang sering digunakan sebagai indikator tidak langsung derajat fibrosis hati dan hipertensi portal pada penyakit hati kronik. Trombositopenia pada pasien hepatitis B kronis berkaitan dengan penurunan produksi trombopoietin oleh hati, hipersplenisme, serta gangguan hematopoiesis akibat inflamasi kronik (Podrug et al., 2022). Namun, beberapa penelitian menunjukkan bahwa perubahan jumlah trombosit tidak selalu berkorelasi langsung dengan tingkat replikasi virus, khususnya pada pasien dengan viral load rendah atau infeksi laten. Oleh karena itu, hubungan antara HBV DNA dan trombosit pada pasien dengan HBsAg non reaktif masih memerlukan kajian lebih lanjut (Chen et al., 2025).

Faktor demografis seperti usia dan jenis kelamin juga berperan dalam perjalanan hepatitis B kronis. Usia merupakan salah satu faktor penting dalam perjalanan infeksi hepatitis B kronis. Beberapa penelitian melaporkan bahwa durasi infeksi yang lebih panjang, yang sering berkorelasi dengan usia yang lebih tua, berkontribusi terhadap peningkatan risiko fibrosis lanjut, sirosis, dan HCC. Namun, hubungan antara usia dan jumlah HBV DNA pada pasien dengan HBsAg non reaktif masih belum jelas (Feld et al., 2023). Studi oleh Kamvis et al (2022) menunjukkan bahwa tingkat replikasi virus tidak selalu meningkat seiring

bertambahnya usia, melainkan lebih dipengaruhi oleh fase infeksi dan respons imun inang, sehingga diperlukan kajian lebih lanjut mengenai peran usia terhadap aktivitas virologis pada kondisi ini (Kramvis et al., 2022).

Jenis kelamin juga diketahui mempengaruhi perjalanan penyakit hepatitis B. Laki-laki secara konsisten dilaporkan memiliki risiko lebih tinggi terhadap progresi penyakit hati dan HCC dibandingkan perempuan, yang sebagian dikaitkan dengan pengaruh hormon seks terhadap replikasi virus dan respons imun (Chau et al., 2024). Namun, beberapa studi terbaru menunjukkan bahwa perbedaan jumlah HBV DNA antara laki-laki dan perempuan tidak selalu konsisten, terutama pada pasien dengan replikasi virus rendah atau fase laten. Hal ini menunjukkan bahwa pengaruh jenis kelamin terhadap jumlah HBV DNA pada pasien dengan HBsAg non reaktif dan anti-HBc reaktif masih memerlukan penelitian lebih lanjut (De Francesco et al., 2025).

Hubungan antara infeksi HBV laten dan karsinoma hepatoseluler juga menjadi perhatian penting. Sejumlah penelitian menunjukkan bahwa pasien dengan HBsAg non reaktif tetap memiliki risiko HCC, terutama pada mereka dengan anti-HBc reaktif, yang mengindikasikan paparan HBV sebelumnya (Abdelhamed & El-Kassas, 2024). Mekanisme karsinogenesis pada kondisi ini tidak selalu bergantung pada tingginya viral load, melainkan pada efek jangka panjang dari integrasi HBV DNA, instabilitas genom, dan inflamasi kronik. Oleh karena itu, evaluasi HBV DNA pada pasien dengan diagnosis HCC maupun non-HCC menjadi relevan untuk memahami kontribusi infeksi laten terhadap keganasan hati (EASL, 2025).

Berdasarkan uraian tersebut, masih terdapat kesenjangan pengetahuan mengenai karakteristik jumlah HBV DNA pada pasien hepatitis B kronis dengan HBsAg non reaktif dan anti-HBc reaktif serta hubungannya dengan parameter laboratorium AST, ALT, dan trombosit, selain faktor usia, jenis kelamin, dan diagnosis HCC maupun non-HCC. Oleh karena itu, penelitian ini dilakukan untuk menganalisis jumlah HBV DNA dan keterkaitannya dengan berbagai parameter klinis dan laboratorik tersebut guna memberikan pemahaman yang lebih komprehensif mengenai aktivitas virologis laten pada hepatitis B kronis.

1.2. Perumusan Masalah

Rumusan masalah dalam penelitian ini adalah apakah jumlah HBV DNA pada pasien hepatitis B kronis dengan HBsAg non reaktif dan anti-HBc reaktif memiliki perbedaan dan hubungan dengan karakteristik demografis serta

parameter klinis dan laboratorik. Hipotesis penelitian ini adalah terdapat perbedaan antara jumlah HBV DNA dengan usia, jenis kelamin, dan diagnosis HCC serta non-HCC, serta terdapat hubungan antara jumlah HBV DNA dengan kadar AST, ALT, dan jumlah trombosit pada pasien hepatitis B kronis dengan HBsAg non reaktif dan anti-HBc reaktif.

1.3. Tujuan

1.3.1 Tujuan Umum

Mengetahui dan menganalisis jumlah HBV DNA pada pasien hepatitis B kronis dengan HBsAg non reaktif dan anti-HBc reaktif serta keterkaitannya dengan karakteristik demografis, diagnosis klinis, dan parameter laboratorium.

1.3.2 Tujuan Khusus

- 1) Menganalisis jumlah HBV DNA pada pasien hepatitis B kronis dengan HBsAg non reaktif dan anti-HBc reaktif.
- 2) Menganalisis perbedaan jumlah HBV DNA berdasarkan kelompok usia pada pasien hepatitis B kronis dengan HBsAg non reaktif dan anti-HBc reaktif.
- 3) Menganalisis perbedaan jumlah HBV DNA berdasarkan jenis kelamin pada pasien hepatitis B kronis dengan HBsAg non reaktif dan anti-HBc reaktif.
- 4) Menganalisis perbedaan jumlah HBV DNA berdasarkan diagnosis karsinoma hepatoseluler (HCC) dan non-HCC pada pasien hepatitis B kronis dengan HBsAg non reaktif dan anti-HBc reaktif.
- 5) Menganalisis hubungan antara jumlah HBV DNA dengan usia pada pasien hepatitis B kronis dengan HBsAg non reaktif dan anti-HBc reaktif.
- 6) Menganalisis hubungan antara jumlah HBV DNA dengan kadar enzim hati AST dan ALT pada pasien hepatitis B kronis dengan HBsAg non reaktif dan anti-HBc reaktif.
- 7) Menganalisis hubungan antara jumlah HBV DNA dengan jumlah trombosit pada pasien hepatitis B kronis dengan HBsAg non reaktif dan anti-HBc reaktif.

1.4. Manfaat Penelitian

1.4.1 Manfaat Teoritis

- 1) Memberikan kontribusi terhadap pengembangan ilmu pengetahuan di bidang hepatologi dan virologi klinik, khususnya terkait karakteristik jumlah HBV DNA pada pasien hepatitis B kronis dengan HBsAg non reaktif dan anti-HBc reaktif.
- 2) Menambah bukti ilmiah mengenai dinamika replikasi virus hepatitis B pada kondisi OBI, yang tidak dapat teridentifikasi melalui pemeriksaan serologis konvensional.
- 3) Memperluas pemahaman mengenai hubungan antara parameter virologis (HBV DNA) dengan faktor demografis pada pasien hepatitis B kronis dengan replikasi virus rendah.
- 4) Memberikan landasan teoretis mengenai keterkaitan antara jumlah HBV DNA dengan parameter laboratorik AST, ALT, dan trombosit pada kondisi HBsAg non reaktif, sehingga memperkaya konsep interpretasi biomarker hati pada infeksi HBV laten.
- 5) Menjadi referensi ilmiah bagi penelitian selanjutnya yang berkaitan dengan peran HBV DNA dalam progresivitas penyakit hati, termasuk risiko karsinoma hepatoseluler pada pasien dengan HBsAg non reaktif dan anti-HBc reaktif.

1.4.2 Manfaat Praktis

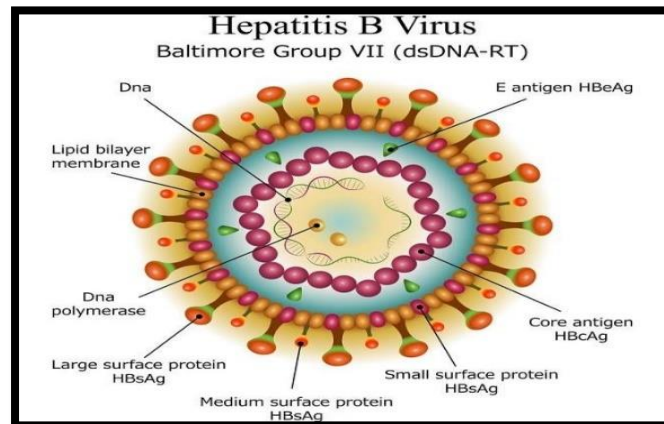
- 1) Memberikan informasi tambahan bagi klinisi dalam memahami bahwa pasien dengan HBsAg non reaktif dan anti-HBc reaktif tetap berpotensi memiliki HBV DNA terdeteksi, sehingga memerlukan pertimbangan evaluasi virologis lanjutan.
- 2) Menjadi dasar pertimbangan dalam praktik klinis untuk memasukkan pemeriksaan HBV DNA sebagai bagian dari evaluasi pasien hepatitis B kronis dengan profil serologi non konvensional, terutama pada kelompok berisiko.
- 3) Membantu tenaga kesehatan laboratorium dalam meningkatkan kewaspadaan dan interpretasi hasil pemeriksaan HBV DNA, AST, ALT, dan trombosit secara komprehensif, tidak hanya berdasarkan satu parameter tunggal.

- 4) Menjadi bahan pertimbangan bagi pelayanan kesehatan dalam menyusun strategi skrining dan pemantauan pasien dengan risiko infeksi HBV laten, termasuk pasien dengan penyakit hati kronis dan keganasan hati.

1.5. Hepatitis B

1.5.1 Definisi

Hepatitis B adalah suatu infeksi virus yang disebabkan oleh hepatitis B virus yang termasuk dalam keluarga virus *Hepadnaviridae*. Struktur Hepatitis B virus terdiri dari elemen-elemen seperti DNA, protein permukaan besar, protein permukaan sedang, protein permukaan kecil, membran lipid bilayer, antigen E (HBeAg), antigen inti (HBcAg), dan DNA polimerase (Gambar 1). Virus ini menyerang hati dan dapat menyebabkan peradangan akut maupun kronis pada organ tersebut (Liang 2009). Secara klinis, infeksi HBV dapat bervariasi mulai dari kondisi asimtomatik hingga penyakit berat seperti sirosis hati dan karsinoma hepatoselular. Hepatitis B virus ditularkan melalui kontak dengan darah atau cairan tubuh yang terinfeksi, seperti hubungan seksual, penggunaan jarum suntik yang tidak steril, atau dari ibu kepada bayi selama proses persalinan (Tripathi dan Mousa. 2023).



Gambar 1 Struktur Virus Hepatitis B (Liang,2009)

Infeksi akut hepatitis B seringkali bersifat subklinis, tetapi dalam beberapa kasus, pasien dapat menunjukkan gejala seperti malaise, anoreksia, mual, muntah, ikterus, dan nyeri perut. Hepatitis B akut biasanya sembuh sendiri pada individu dengan sistem imun yang baik, namun pada sebagian kasus, terutama pada bayi dan anak-anak, infeksi dapat berlanjut menjadi kronis (Guvenir dan Arikan 2020). Hepatitis B kronis ditandai dengan keberlanjutan replikasi virus dalam waktu lama yang dapat mengarah pada kerusakan hati progresif,

termasuk fibrosis dan sirosis. Pasien dengan hepatitis B kronis juga berisiko lebih tinggi menjadi karsinoma hepatoselular (NICE Clinical Guidelines 2018).

Diagnosis hepatitis B ditegakkan melalui pemeriksaan serologis yang mendeteksi antigen virus seperti HBsAg dan antibodi spesifik terhadap HBV (Krajden, McNabb, dan Petric 2005). Terapi untuk hepatitis B kronis melibatkan penggunaan agen antivirus seperti tenofovir atau entecavir, yang bertujuan untuk menekan replikasi virus dan memperlambat kerusakan hati. Pencegahan hepatitis B terutama dilakukan melalui vaksinasi yang sangat efektif dan tersedia secara luas, terutama dianjurkan untuk kelompok berisiko tinggi, termasuk tenaga kesehatan dan bayi baru lahir (Guvenir dan Arian 2020).

1.5.2 Epidemiologi

Epidemiologi global hepatitis B menunjukkan bahwa infeksi ini merupakan salah satu masalah kesehatan masyarakat di seluruh dunia. Diperkirakan lebih dari 296 juta orang hidup dengan infeksi hepatitis B kronis pada tahun 2019, dengan sekitar 1,5 juta kasus baru setiap tahunnya (Zhang et al. 2022). Hepatitis B juga merupakan penyebab utama dari 820.000 kematian per tahun akibat komplikasi seperti sirosis hati dan karsinoma hepatoselular (Abdelhamed dan El-Kassas 2024). Distribusi hepatitis B bervariasi di seluruh dunia, dengan prevalensi tertinggi ditemukan di wilayah Afrika Sub-Sahara dan Asia Timur. Di wilayah dengan prevalensi tinggi ini, lebih dari 8% populasi hidup dengan infeksi hepatitis B kronis (MacLachlan dan Cowie 2015). Di Indonesia, berdasarkan data Kementerian Kesehatan RI pada tahun 2013, prevalensi hepatitis B di Indonesia mencapai sekitar 7,1% dari populasi, yang setara dengan lebih dari 18 juta orang yang hidup dengan infeksi kronis dan selama 10 tahun terakhir turun menjadi 2,4% pada tahun 2023 (Kemenkes 2024).

1.5.3 Serologi Hepatitis B

Serologi hepatitis B merupakan serangkaian pemeriksaan laboratorium yang digunakan untuk mendeteksi antigen dan antibodi yang berkaitan dengan hepatitis B virus (HBV) (Tabel1) (Pattyn et al. 2021). Pemeriksaan ini penting untuk mendiagnosis tahap infeksi, menilai apakah infeksi akut atau kronis, serta menentukan status imunitas seseorang terhadap hepatitis B. Ada beberapa marker serologis utama yang digunakan dalam evaluasi hepatitis B, yang masing-masing memiliki peran dan interpretasi yang berbeda.

	Acute HBV	Chronic HBV	Cleared HBV	Vaccination
HBcAb IgM	+	–	–	–
HBcAb IgG	+	+	+	–
HBsAg	+	+	–	–
Anti-HBs	–	–	+	+
HBeAg	+	+/-	–	–
Anti-HBe	–	+/-	+/-	–
HBV DNA	High/low	Low/high	–	–

Abbreviations: HBcAb IgG, hepatitis B core antibody immunoglobulin G; HBcAb IgM, hepatitis B core antibody immunoglobulin M; HBeAg, hepatitis B e antigen; HBsAg, hepatitis B surface antigen; HBV, hepatitis B virus.

Tabel 1 Interpretasi Hasil Tes Serologi Pasien Hepatitis B (Pattyn et.al, (2021)

- 1) **HBsAg (*Hepatitis B surface antigen*)**: Ini adalah antigen permukaan hepatitis B virus yang merupakan penanda utama adanya infeksi aktif. Kehadiran HBsAg dalam darah menunjukkan bahwa seseorang terinfeksi HBV. HBsAg biasanya terdeteksi dalam 1 hingga 10 minggu setelah paparan awal, baik pada infeksi akut maupun kronis. Jika HBsAg tetap reaktif selama lebih dari 6 bulan, hal ini menandakan infeksi kronis (Sonneveld et al. 2022).
- 2) **Anti-HBs (Antibodi terhadap HBsAg)**: Anti-HBs menunjukkan imunitas terhadap hepatitis B, baik akibat pemulihan dari infeksi sebelumnya atau setelah vaksinasi. Kehadiran anti-HBs tanpa HBsAg menunjukkan bahwa orang tersebut telah sembuh dari infeksi atau telah divaksinasi dan memiliki kekebalan terhadap infeksi di masa mendatang (Huang et al. 2023).
- 3) **HBeAg (Hepatitis B e antigen)**: HBeAg merupakan penanda replikasi virus dan menunjukkan tingkat infektivitas yang tinggi. Kehadiran HBeAg biasanya terjadi pada fase awal infeksi akut dan pada sebagian pasien

dengan infeksi kronis yang aktif. Jika HBeAg tetap reaktif dalam infeksi kronis, ini menunjukkan replikasi virus yang berkelanjutan dan potensi kerusakan hati yang lebih besar. Konversi dari HBeAg ke anti-HBe (serokonversi) menunjukkan penurunan replikasi virus dan berkurangnya tingkat infektivitas (Segeral et al. 2020).

- 4) Anti-HBe (Antibodi terhadap HBeAg): Anti-HBe muncul setelah HBeAg menghilang, baik pada infeksi akut maupun kronis, dan menunjukkan fase infeksi yang lebih tidak aktif. Pada infeksi kronis, kehadiran anti-HBe umumnya mengindikasikan penurunan replikasi virus dan risiko yang lebih rendah untuk kerusakan hati, meskipun pasien masih mungkin terinfeksi (Y. Liu et al. 2021).
- 5) HBcAg (Hepatitis B core antigen): HBcAg tidak terdeteksi di dalam serum, karena antigen ini terdapat di dalam inti virus dan hanya ditemukan pada jaringan hati. Namun, antibodi terhadap HBcAg, yaitu anti-HBc, dapat dideteksi dalam darah dan terdiri dari dua jenis, yaitu IgM anti-HBc dan IgG anti-HBc (Raihan et al. 2015).
 - a. IgM anti-HBc: Penanda utama untuk infeksi hepatitis B akut. IgM anti-HBc terdeteksi selama infeksi akut dan kadang-kadang pada fase awal infeksi kronis. Kehadirannya sangat berguna dalam mendiagnosis infeksi akut HBV, terutama saat HBsAg belum muncul (Moretto et al. 2020).
 - b. IgG anti-HBc: Muncul setelah infeksi akut berakhir dan tetap ada seumur hidup, baik pada infeksi kronis maupun orang yang telah sembuh dari infeksi HBV. IgG anti-HBc tidak muncul akibat vaksinasi dan karenanya digunakan untuk membedakan antara imunitas akibat infeksi alami dan vaksinasi (Moretto et al. 2020).
- 6) HBV DNA: Ini merupakan pengukuran langsung dari materi genetik virus di dalam darah, dan digunakan untuk menilai tingkat replikasi virus. Pemeriksaan HBV DNA penting untuk menentukan viral load, yang berguna dalam memantau respons terhadap terapi antivirus pada hepatitis B kronis. Semakin tinggi jumlah HBV DNA, semakin aktif replikasi virus, dan semakin tinggi risiko kerusakan hati serta transmisi (Matthews et al. 2020).

Secara keseluruhan, panel serologi hepatitis B membantu menentukan apakah seseorang sedang mengalami infeksi akut, infeksi kronis, dalam fase

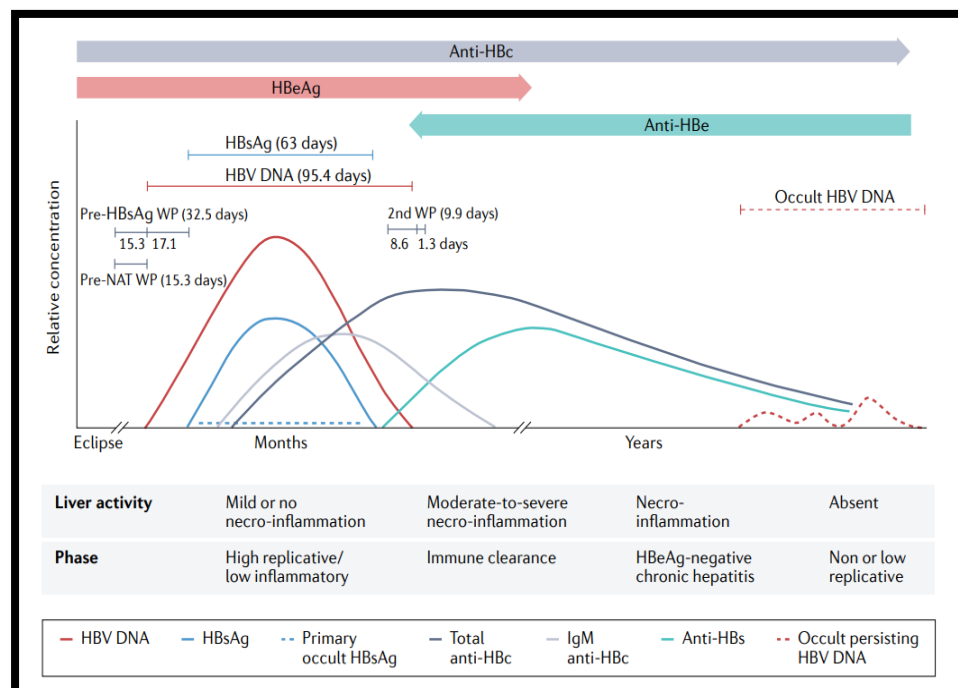
pemulihan, atau sudah memiliki imunitas. Kombinasi hasil dari berbagai tes serologis ini memberikan gambaran komprehensif mengenai status infeksi dan tingkat infektivitas seseorang, serta menjadi panduan penting dalam penatalaksanaan pasien dengan hepatitis B.

1.5.4 Kurva Serologi

Dinamika serologi dari infeksi HBV menggambarkan perkembangan biomarker spesifik serta aktivitas hati pada berbagai fase infeksi. Sumbu x pada grafik menunjukkan perkembangan temporal dari infeksi, dimulai dari fase awal (periode *eclipse*) hingga beberapa tahun setelah infeksi. Sumbu y mengilustrasikan konsentrasi relatif dari biomarker yang digunakan untuk mendeteksi dan memantau perkembangan infeksi. Marker utama yang terlibat dalam infeksi HBV meliputi HBV DNA, HBsAg (antigen permukaan Hepatitis B), anti-HBc (antibodi terhadap antigen inti Hepatitis B), HBeAg (antigen e Hepatitis B), dan anti-HBs (antibodi terhadap HBsAg). Grafik ini juga membagi fase aktivitas hati menjadi berbagai tingkat, mulai dari inflamasi ringan hingga berat, serta mencakup perubahan dalam replikasi virus dan respons imun tubuh. (Kramvis et al. 2022)

Pada fase awal infeksi, HBV DNA (ditandai dengan kurva merah) adalah biomarker pertama yang muncul, menunjukkan fase replikasi aktif virus sebelum marker serologis lainnya dapat dideteksi. Jumlah HBV DNA memuncak selama beberapa minggu pertama, kemudian mengalami penurunan bertahap seiring dengan perkembangan infeksi dan intervensi imunologis. Setelah HBV DNA terdeteksi, HBsAg (ditandai dengan kurva biru) muncul sebagai penanda serologis pertama, yang menandakan infeksi aktif dengan konsentrasi yang memuncak dalam dua bulan pertama. Secara bersamaan, imunoglobulin spesifik seperti total anti-HBc dan IgM anti-HBc (kurva abu-abu) mulai terdeteksi, yang mengindikasikan respons imun awal terhadap antigen inti virus. Keberadaan anti-HBc yang persisten dapat menjadi indikator infeksi kronis atau kekebalan jangka panjang. (Kramvis et al. 2022)

Seiring berjalannya waktu, pada infeksi fase kronis yaitu terjadi perubahan signifikan dalam dinamika biomarker. Anti-HBe (kurva hijau muda) mulai terdeteksi sebagai hasil dari pembersihan HBeAg oleh sistem imun, yang menandakan peralihan dari fase replikasi tinggi menuju fase dengan tingkat replikasi yang lebih rendah. Pada fase ini, jumlah HBV DNA berangsur menurun, sementara antibodi anti-HBs mulai terbentuk, yang mengindikasikan pemulihan atau perkembangan kekebalan terhadap virus. Meski demikian, HBV DNA tersembunyi (kurva merah putus-putus) dapat tetap ada bahkan saat HBsAg sudah tidak terdeteksi, yang menimbulkan potensi risiko reaktivasi infeksi di masa depan. Aktivitas inflamasi hati selama fase ini bervariasi, dengan fase inflamasi sedang hingga berat, diikuti oleh fase aktivitas rendah pada infeksi kronis. (Kramvis et al. 2022)

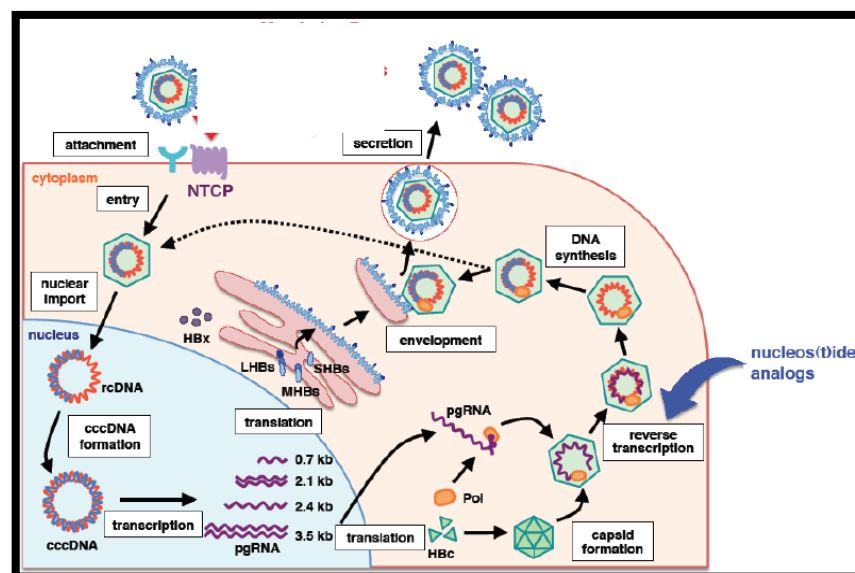


Gambar 2 Kurva Serologis Biomarker Hepatitis B (Kramvis et.al,2022)

1.6. HBV DNA

1.6.1 Replikasi Virus

Replikasi HBV berlangsung di dalam hepatosit (sel-sel hati) dan memiliki siklus replikasi yang kompleks (Gambar 3). Setelah HBV memasuki sel hati, virus mengikat reseptor spesifik pada permukaan sel, yang memungkinkan virus untuk masuk ke dalam sitoplasma. Di dalam nukleus, DNA HBV berubah menjadi bentuk yang lebih stabil yang disebut *covalently closed circular DNA* (cccDNA). cccDNA inilah yang berfungsi sebagai cetakan untuk produksi RNA virus, termasuk RNA pragenom, yang akan digunakan untuk replikasi lebih lanjut. RNA pragenom kemudian ditranslasi untuk membentuk protein virus dan juga direplikasi menjadi HBV DNA baru (Watashi et al. 2014).



Gambar 3 Siklus hidup HBV dari masuknya virus ke sel inang hingga pembentukan dan pelepasan partikel baru. (Watashi et.al, 2014)

Replikasi HBV dapat dibedakan menjadi fase-fase yang berbeda berdasarkan aktivitas replikasi dan respons imun tubuh. Pada fase infeksi kronis, replikasi virus sering kali tetap aktif tanpa gejala klinis yang jelas, meskipun secara mikroskopis, terjadi peradangan dan kerusakan hati. Kehadiran HBeAg sering kali menandakan replikasi aktif, tetapi pada kasus tertentu, virus dapat bermutasi dan bereplikasi meskipun HBeAg non reaktif. Pasien dalam fase replikasi aktif, terutama dengan jumlah HBV DNA yang tinggi, lebih berisiko mengalami progresi penyakit hati yang berat, seperti sirosis

dan kanker hati, sehingga menekankan pentingnya pengendalian replikasi virus melalui terapi antiviral (Zheng, Dou, dan Wang 2023).

Hepatitis B virus (HBV) dan hepatitis C virus (HCV) memiliki mekanisme replikasi dan ekspresi protein yang sangat berbeda. HBV menggunakan jalur transkripsi balik (*reverse transcription*) untuk mengonversi RNA menjadi DNA dalam siklus hidupnya, sementara HCV sebagai virus RNA, hanya melalui replikasi RNA tanpa transkripsi balik. Ketika penelitian difokuskan pada HBV DNA, kehadiran HCV dapat mempengaruhi sistem ekspresi dan transkripsi gen dalam sel inang. Kehadiran HCV dapat meningkatkan risiko kontaminasi silang dan reaktivitas silang (*cross-reactivity*) dalam proses deteksi molekuler. Meskipun HCV tidak akan menghasilkan HBV DNA, kehadiran virus RNA dalam sampel dapat mempengaruhi reaksi biokimia dalam beberapa metode uji yang mungkin tidak sepenuhnya spesifik untuk DNA, terutama jika metode amplifikasi ganda digunakan. Dengan mengeksklusi HCV, risiko hasil positif palsu atau data yang sulit diinterpretasikan berkurang. (Saraceni dan Birk 2021)

1.6.2 Peran HBV DNA

Hepatitis B virus DNA adalah materi genetik hepatitis B virus yang dapat diukur secara kuantitatif dalam darah pasien. Deteksi HBV DNA digunakan sebagai penanda replikasi virus yang lebih sensitif dibandingkan dengan serologi antigen seperti HBeAg. Pengukuran viral load atau jumlah HBV DNA di dalam darah untuk memantau tingkat aktivitas virus, menentukan prognosis, dan mengevaluasi respons terhadap terapi antiviral. Pasien dengan jumlah HBV DNA yang tinggi memiliki risiko lebih besar untuk mengalami komplikasi serius seperti sirosis hati dan karsinoma hepatoselular (Watanabe, Toyoda, dan Kawabata 2023).

Peran pentingnya tidak hanya terlihat dalam mendeteksi dan memantau infeksi aktif, tetapi juga dalam mendeteksi OBI. Pada kondisi ini, pasien tampaknya tidak menunjukkan keberadaan virus secara serologis karena hasil pemeriksaan HBsAg non reaktif, tetapi virus masih ada di dalam tubuh. HBV DNA dapat ditemukan dalam darah atau jaringan hati meskipun HBsAg tidak terdeteksi. Situasi ini sangat penting pada transfusi darah, transplantasi organ, dan penilaian risiko reaktivasi virus pada pasien yang menerima imunosupresi atau kemoterapi. Pengukuran HBV DNA pada pasien OBI sangat penting untuk mengidentifikasi potensi infektivitas, meskipun hasil tes HBsAg non reaktif (Wang et al. 2023).

1.6.3 Metode Deteksi HBV DNA

Deteksi dan kuantifikasi Hepatitis B Virus DNA (HBV DNA) merupakan komponen dalam evaluasi aktivitas replikasi virus, penentuan prognosis, serta pemantauan perjalanan penyakit hepatitis B. Metode yang paling banyak digunakan dan direkomendasikan saat ini untuk pemeriksaan HBV DNA adalah Real-Time Polymerase Chain Reaction (Real-Time PCR atau qPCR) karena memiliki sensitivitas dan spesifisitas yang tinggi, serta mampu memberikan hasil kuantitatif. (Cosentino et al. 2012).

Real-Time PCR bekerja dengan prinsip amplifikasi spesifik DNA virus hepatitis B secara eksponensial melalui siklus denaturasi, annealing, dan elongasi. Pada metode ini, proses amplifikasi dipantau secara langsung (real-time) menggunakan sinyal fluoresensi yang dihasilkan oleh probe atau pewarna fluoresen yang berikatan dengan DNA target selama proses PCR berlangsung. Intensitas sinyal fluoresensi yang terbentuk sebanding dengan jumlah HBV DNA dalam sampel, sehingga memungkinkan pengukuran viral load secara kuantitatif. Hasil pemeriksaan Real-Time PCR dinyatakan dalam satuan International Units per milliliter (IU/mL), yang memungkinkan standardisasi hasil antar laboratorium dan mempermudah interpretasi klinis (Bag et al. 2023).

Keunggulan utama Real-Time PCR dibandingkan metode konvensional adalah kemampuannya mendeteksi HBV DNA pada jumlah yang sangat rendah, bahkan di bawah batas deteksi metode serologis seperti HBsAg. Hal ini menjadikan Real-Time PCR sangat penting dalam mendeteksi OBI (Raimondo et al., 2019).

1.6.4 Penggolongan HBV DNA Berdasarkan Kadar Viral Load

Kadar HBV DNA dikategorikan dalam beberapa tingkatan berdasarkan jumlah IU/mL untuk menunjukkan tingkat replikasi virus yang berbeda. Kategori tersebut umumnya meliputi HBV DNA rendah, sedang, dan tinggi, yang masing-masing menggambarkan aktivitas virus dari yang minimal hingga sangat aktif. Pada penelitian observasional yang dipublikasikan di *Gastroenterology Insights*, kadar HBV viral load diklasifikasikan sebagai rendah bila berada di bawah 2.000 IU/mL, sedang bila berada dalam rentang 2.000–200.000 IU/mL, dan tinggi bila di atas 200.000 IU/mL (Negi A et.al, 2025).

Viral load tinggi umumnya menunjukkan replikasi virus yang agresif dan sering kali berkaitan dengan peningkatan risiko komplikasi hati seperti sirosis dan karsinoma hepatoseluler, serta menjadi indikator perlunya intervensi terapi

antivirus. Sebaliknya, HBV DNA rendah menunjukkan aktivitas virus minimal atau fase inaktif dari infeksi hepatitis B kronis, di mana risiko kerusakan hati lebih rendah meskipun tetap memerlukan pemantauan (Negi A et.al, 2025).

1.7. HBsAg Non Reaktif

1.7.1 Definisi

Hepatitis B surface Antigen non reaktif adalah hasil dari tes serologis yang menunjukkan bahwa antigen permukaan hepatitis B virus (HBsAg) tidak terdeteksi dalam darah. HBsAg merupakan penanda utama adanya infeksi hepatitis B aktif, baik akut maupun kronis. Oleh karena itu, hasil HBsAg non reaktif umumnya menandakan bahwa seseorang tidak sedang terinfeksi hepatitis B virus pada saat pemeriksaan dilakukan. Hasil ini bisa terjadi pada individu yang belum pernah terpapar virus, telah sembuh sepenuhnya dari infeksi sebelumnya, atau telah divaksinasi dan memiliki kekebalan terhadap virus tanpa infeksi aktif (Sharma, Saini, dan Chwla 2005).

Hasil HBsAg non reaktif tidak selalu berarti bahwa tidak ada infeksi hepatitis B sama sekali. Pada beberapa kasus khusus misalnya OBI, HBsAg kemungkinan tidak terdeteksi meskipun virus masih ada di tubuh dan dapat terus bereplikasi pada tingkat yang rendah. Selain itu, pada *window period* dari infeksi akut hepatitis B, HBsAg tidak terdeteksi dan anti-HBs belum terbentuk, sehingga hasil non reaktif dapat muncul meskipun infeksi masih berlangsung (Matthews et al. 2020).

1.7.2 Hasil HBV DNA Pada HBsAg Non Reaktif

Pada pasien dengan HBsAg non reaktif, hasil HBV DNA dapat memberikan informasi tambahan yang sangat penting dalam mengevaluasi status infeksi hepatitis B. HBsAg non reaktif biasanya menunjukkan bahwa tidak ada infeksi aktif, tetapi dalam beberapa kasus, HBV DNA masih dapat terdeteksi dalam darah. Hal ini menunjukkan adanya replikasi virus meskipun antigen permukaan tidak terdeteksi. Kondisi ini dikenal sebagai OBI. Meskipun HBsAg tidak terdeteksi, pasien masih dapat membawa virus dan berpotensi menularkannya kepada orang lain, terutama dalam situasi seperti transfusi darah atau transplantasi organ (Ayatollahi et al. 2019).

Pemeriksaan HBV DNA positif meskipun HBsAg non reaktif menunjukkan bahwa hepatitis B virus masih aktif di dalam tubuh, meskipun pada tingkat yang sangat rendah. Ini sering ditemukan pada individu dengan imunosupresi atau

pada pasien yang sebelumnya terinfeksi hepatitis B dan tampaknya telah pulih. HBV DNA juga dapat mendeteksi infeksi yang sangat rendah ketika HBsAg berada di bawah ambang batas deteksi tes serologis (Ayatollahi et al. 2019).

1.7.3 Metode Pemeriksaan HBsAg

Empat metode utama yang digunakan untuk mendeteksi HBsAg, masing-masing dengan prinsip kerjanya. *Chemiluminescent Microparticle Immunoassay* (CMIA) menggunakan partikel *chemiluminescent* untuk mendeteksi antigen HBsAg. Metode ini, partikel kecil berluminesensi dan bereaksi terhadap HBsAg yang ada dalam sampel yang kemudian menghasilkan sinyal cahaya sebagai indikator keberadaan antigen. CMIA memiliki sensitivitas dan spesifisitas yang sangat tinggi, menjadikannya sangat berguna dalam pengujian kuantitatif otomatis di laboratorium klinis yang membutuhkan hasil cepat dan akurat. (C. Liu et al. 2014)

Electrochemiluminescent Immunoassay (ECLIA) adalah metode serupa dengan CMIA, namun menggunakan prinsip elektro-kemiluminesen, yaitu sinyal kemiluminesen dihasilkan oleh reaksi elektrokimia. Metode ini memiliki keuntungan yang sama dalam hal sensitivitas dan spesifisitas, dan dapat digunakan baik untuk pengujian kualitatif maupun kuantitatif HBsAg. Kedua metode, CMIA dan ECLIA, sering digunakan dalam sistem otomatis yang memungkinkan deteksi yang akurat dan berulang pada berbagai tingkat konsentrasi antigen, menjadikannya pilihan utama untuk pengukuran kadar HBsAg. (C. Liu et al. 2014)

Enzyme-Linked Immunosorbent Assay (ELISA) dan *Immunochromatographic Test* (ICT) lebih sering digunakan untuk penyaringan kualitatif. ELISA memanfaatkan reaksi enzimatik yang menghasilkan perubahan warna untuk menunjukkan adanya HBsAg dalam sampel. Meskipun kurang sensitif dibandingkan CMIA dan ECLIA, metode ini sederhana, efisien dalam biaya, dan ideal untuk digunakan di laboratorium dengan volume sampel besar. Di sisi lain, ICT merupakan metode yang lebih cepat namun dengan sensitivitas yang lebih rendah. ICT biasanya digunakan sebagai tes skrining untuk mendeteksi HBsAg dengan cepat, tetapi hasil negatif perlu diverifikasi lebih lanjut dengan metode yang lebih sensitif seperti ELISA atau CMIA. (C. Liu et al. 2014)

1.7.4 Mutasi Gen Hepatitis B Virus dalam Ketidakterdeteksian HBsAg

Mutasi yang terjadi pada gen S, khususnya dalam wilayah *major hydrophilic region* (MHR) dan determinan “a” dari protein permukaan HBV, dapat mengubah konformasi epitop antigen sehingga antibodi yang digunakan dalam tes HBsAg tidak mampu mengenalinya, yang mengakibatkan hasil negatif palsu pada pemeriksaan imunoserologi. (Pondé and Amorim, 2024). Penelitian molekuler oleh He C. et.al (2024) menunjukkan bahwa variasi spesifik seperti substitusi pada posisi 122, 126 dan 162 dalam gen S secara signifikan meningkatkan laju mutasi pada penderita yang tidak terdeteksi HBsAg, yang merupakan salah satu mekanisme penyebab terjadinya OBI yakni HBV DNA masih terdeteksi namun HBsAg tetap negatif (He C et.al, 2024).

Studi genetik tingkat lanjut juga menemukan bahwa mutasi dalam gen S tidak hanya mempengaruhi antigenisitas HBsAg, tetapi dapat menghambat sekresi antigen ke dalam sirkulasi atau menurunkan ekspresinya di bawah ambang deteksi alat diagnostik konvensional, sehingga penyebaran varian mutan ini dapat berbeda antar kelompok populasi tergantung pada tekanan selektif imun dan penggunaan vaksin atau terapi antivirus (Liu H et.al, 2024). Perbedaan frekuensi dan spektrum mutasi HBsAg di berbagai populasi epidemiologis menunjukkan bahwa faktor geografis, genotip virus yang dominan, dan sejarah imunisasi serta terapi berperan dalam keragaman prevalensi varian mutan, yang akhirnya berdampak pada sensitivitas deteksi HBsAg dan integritas program skrining hepatitis B.

1.8. Anti HBc Reaktif

1.8.1 Definisi

Antibodies Hepatitis B Core reaktif adalah hasil dari tes serologi yang menunjukkan bahwa antibodi terhadap antigen inti hepatitis B virus (HBcAg) terdeteksi dalam darah. Anti-HBc terbagi menjadi dua jenis, yaitu IgM anti-HBc dan IgG anti-HBc. IgM anti-HBc biasanya muncul pada fase awal infeksi akut, menandakan adanya infeksi hepatitis B baru-baru ini. Sedangkan IgG anti-HBc tetap ada seumur hidup setelah infeksi akut berlalu, baik pada individu yang sembuh dari infeksi atau yang menjadi pembawa kronis (*carrier*). Oleh karena itu, hasil anti-HBc reaktif menunjukkan bahwa seseorang pernah terpapar hepatitis B virus, baik saat ini atau di masa lalu (Liao et al. 2019).

Hasil anti-HBc reaktif tidak dapat membedakan antara infeksi aktif dan yang sudah sembuh tanpa pemeriksaan tambahan. Hasil ini hanya

menunjukkan paparan terhadap virus, tetapi untuk menentukan status infeksi yang lebih spesifik (apakah masih aktif atau sudah sembuh), tes lain seperti HBsAg, anti-HBs, dan HBV DNA perlu dilakukan. Pada pasien yang hasil HBsAg non reaktif dan anti-HBs non reaktif, anti-HBc reaktif dapat mengindikasikan adanya infeksi okultisme hepatitis B, terutama jika HBV DNA positif (Liao et al. 2019).

1.8.2 Korelasi Anti-HBc Reaktif dengan HBV DNA

Hasil anti-HBc reaktif menunjukkan bahwa seseorang pernah terpapar hepatitis B virus, tetapi tidak selalu menunjukkan apakah infeksi itu masih aktif. Di sinilah pengukuran HBV DNA menjadi sangat berguna, karena HBV DNA dapat memberikan bukti langsung apakah virus masih bereplikasi di dalam tubuh. Pada beberapa pasien, terutama pada OBI, anti-HBc dapat tetap reaktif sementara HBsAg non reaktif, namun HBV DNA tetap terdeteksi, yang menunjukkan bahwa virus masih ada meskipun pada tingkat yang rendah (Raimondo et al. 2019).

Antibodies Hepatitis B Core sering kali menjadi satu-satunya penanda serologis yang reaktif ketika HBsAg sudah tidak terdeteksi pada kasus OBI. Meskipun anti-HBs mungkin juga tidak terdeteksi dalam beberapa kasus, pengukuran HBV DNA membantu mengkonfirmasi keberadaan infeksi. Individu dengan anti-HBc reaktif dan HBV DNA positif mungkin tidak menunjukkan gejala atau hanya memiliki gejala minimal, tetapi mereka tetap berisiko mengalami kerusakan hati jangka panjang, seperti sirosis atau kanker hati, terutama jika infeksi berlangsung dalam jangka waktu yang lama (Raimondo et al. 2019).

Pasien yang memiliki anti-HBc reaktif tetapi HBV DNA negatif, kondisi tersebut menandakan bahwa pasien telah terpapar virus di masa lalu tetapi virus tidak lagi aktif bereplikasi. Ini sering terjadi pada individu yang telah sembuh dari infeksi akut atau pada mereka yang telah berhasil mengendalikan infeksi kronis melalui respons imun alami (Zheng, Dou, dan Wang 2023).

1.8.3 Metode Pemeriksaan Anti-HBc

Metode yang digunakan untuk mendeteksi anti-HBc antara lain ELISA, ECLIA, dan CMIA. Metode-metode ini bekerja dengan mendeteksi antibodi yang spesifik terhadap antigen inti hepatitis B. Tes anti-HBc sering dikombinasikan dengan tes lain, seperti anti-HBs (antibodi terhadap antigen

permukaan Hepatitis B) dan HBV DNA, untuk mengevaluasi status infeksi virus hepatitis B secara keseluruhan serta meningkatkan akurasi diagnostik. Tes ini berguna pada transfusi darah untuk memastikan bahwa donor darah tidak berpotensi menularkan virus meskipun hasil pemeriksaan HBsAg non reaktif. (Schmidt et al. 2006)

1.9. Enzim Hati (Aspartate Aminotransferase (AST) dan Alanine Aminotransferase (ALT))

1.9.1 Aspartate Aminotransferase

Aspartate Aminotransferase adalah sebuah enzim transaminase yang berperan dalam metabolisme asam amino, yaitu proses gugus amino dari asam aspartat dipindahkan ke α -ketoglutarat untuk membentuk oksaloasetat dan glutamat, sebuah reaksi penting dalam siklus metabolik tubuh. AST berada di dalam sel hati, jantung, otot rangka, ginjal, dan organ lain, sehingga meskipun sering diukur sebagai fungsi hati, AST bukanlah penanda yang spesifik hanya untuk hati saja (Tember, S et.al, 2023).

Aspartate Aminotransferase dikenal juga dengan nama SGOT (Serum Glutamic-Oxaloacetic Transaminase). Pada kondisi normal, kadar AST di dalam darah tergolong rendah. Namun ketika terjadi kerusakan sel pada organ seperti hati (hepatitis atau sirosis), jantung (infark miokard), atau otot (rabdomiolisis), AST dilepaskan ke dalam aliran darah dan kadarnya meningkat secara bermakna. Peningkatan kadar AST dalam darah sering digunakan sebagai indikator adanya kerusakan jaringan; oleh karena itu, tes AST sering dikombinasikan dengan tes lain seperti ALT (alanine aminotransferase) untuk menentukan apakah sumber kerusakan lebih mungkin berasal dari hati atau dari jaringan lain (Tember, S et.al, 2023).

Nilai AST yang tinggi dapat ditemukan pada berbagai kondisi seperti hepatitis akut atau kronis, kerusakan hati karena alkohol, penyakit hati berlemak, serta cedera otot atau jantung, dan interpretasi hasil tes harus mempertimbangkan konteks klinis serta pemeriksaan tambahan. Rentang normal AST di serum bervariasi tergantung laboratorium, namun secara umum berada pada kisaran sekitar 6–40 unit per liter (U/L) pada orang dewasa (Tember, S et.al, 2023).

1.9.2 Alanine Aminotransferas (ALT)

Alanine Aminotransferase (ALT) adalah sebuah enzim transaminase yang terutama ditemukan dalam sel-sel hati, dan dalam jumlah lebih kecil juga terdapat di ginjal, otot, jantung, dan pankreas. Fungsinya adalah membantu dalam metabolisme asam amino dan produksi energi sel melalui transaminasi alanin menjadi piruvat, yang selanjutnya masuk ke jalur energi tubuh (Tember, S et.al, 2023).

Alanine Aminotransferase sering disebut juga serum glutamic-pyruvic transaminase (SGPT) dan diukur melalui tes darah ALT sebagai bagian dari panel fungsi hati, untuk menilai kesehatan hati dan mendeteksi adanya kerusakan hepatosit sebelum gejala klinis muncul. Dalam kondisi normal, kadar ALT di dalam darah relatif rendah karena sebagian besar enzim ini tersimpan di dalam sel hati. Namun ketika sel hati mengalami kerusakan atau peradangan, misalnya akibat hepatitis virus, penyakit hati berlemak, atau toksisitas obat, ALT dilepaskan ke dalam aliran darah sehingga menyebabkan peningkatan kadar serum yang dapat dideteksi pada pemeriksaan laboratorium (Tember, S et.al, 2023).

Peningkatan kadar ALT umumnya dianggap sebagai indikator kerusakan hepatoseluler yang lebih spesifik untuk hati dibandingkan AST, karena ALT memiliki distribusi yang jauh lebih tinggi di hati daripada di jaringan lain, sehingga perubahan konsentrasinya sering lebih mencerminkan gangguan fungsi hati. Nilai normal ALT umumnya berada pada kisaran tertentu (misalnya sekitar 7–56 U/L), karena ALT adalah marker yang sensitif dan relatif spesifik untuk kerusakan hati, tes ini sering digunakan bukan hanya untuk skrining awal penyakit hati tetapi juga untuk memantau progresi penyakit kronik hati dan respons terhadap terapi (Tember, S et.al, 2023).

1.9.3 Patofisiologi Peningkatan AST dan ALT

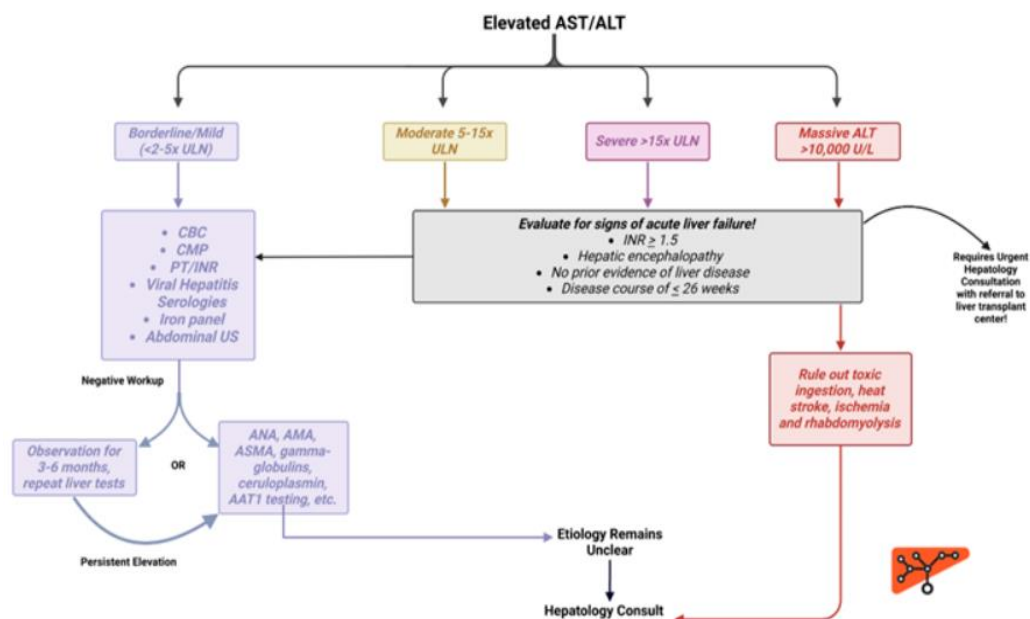
Stres oksidatif, gangguan fungsi mitokondria, dan perubahan permeabilitas membran sel dapat menyebabkan kebocoran AST dan ALT ke sirkulasi. Pada tahap awal penyakit hati, terutama pada hepatitis virus kronik atau penyakit hati metabolik, peningkatan ALT sering lebih dominan dibandingkan AST karena kerusakan awal terutama melibatkan sitosol hepatosit. Hal ini menjadikan ALT sebagai penanda paling sensitif untuk mendeteksi kerusakan hati dini, bahkan sebelum terjadi perubahan struktural yang nyata pada jaringan hati (Burra P et.al, 2025).

Pada kondisi cedera hati yang lebih berat, seperti hepatitis iskemik, drug-induced liver injury (DILI), atau hepatitis alkoholik berat, terjadi kerusakan mitokondria hepatosit. Keadaan ini menyebabkan pelepasan AST mitokondrial dalam jumlah besar sehingga kadar AST meningkat lebih tinggi dibandingkan ALT. Fenomena ini menjelaskan mengapa rasio AST/ALT meningkat pada kondisi nekrosis hepatosit yang luas dan sering dikaitkan dengan prognosis yang lebih buruk. Peningkatan AST yang dominan mencerminkan kedalaman kerusakan sel dan keterlibatan mitokondria sebagai pusat metabolisme energi hepatosit (Rosario D, 2025).

Pada penyakit hati metabolik seperti *Metabolic Dysfunction–Associated Steatotic Liver Disease* (MASLD), akumulasi lipid di dalam hepatosit memicu lipotoksisitas, stres retikulum endoplasma, dan aktivasi jalur inflamasi. Proses ini menyebabkan pelepasan ALT secara persisten, bahkan pada derajat yang ringan atau berada di batas atas normal. Peningkatan ALT yang kronis mencerminkan inflamasi tingkat rendah yang berlangsung lama dan berkontribusi terhadap progresi fibrosis hati. Namun, pada sebagian pasien dengan fibrosis lanjut, kadar ALT dapat kembali normal akibat berkurangnya massa hepatosit fungsional, sehingga peningkatan ALT tidak selalu sebanding dengan derajat keparahan histologis (Burra P et.al, 2025).

Faktor non-hepatik juga memengaruhi interpretasi AST dan ALT. Karena AST terdapat di berbagai jaringan, peningkatannya dapat berasal dari kerusakan otot, hemolisis, atau aktivitas fisik berat, tanpa keterlibatan hati. Sebaliknya, ALT yang lebih spesifik hati menjadikannya indikator yang lebih andal untuk cedera hepatoseluler murni (Burra P et.al, 2025).

Peningkatan enzim hati AST dan ALT secara sistematis diukur berdasarkan berapa kali kenaikan dari nilai batas normalnya (Gambar 4). Proses dimulai dengan mengelompokkan derajat kenaikan enzim, mulai dari ringan, sedang, berat, hingga sangat tinggi, karena setiap tingkat kenaikan memiliki pendekatan yang berbeda. Pada peningkatan ringan, dokter melakukan pemeriksaan laboratorium dasar dan pencitraan untuk mencari penyebab umum, kemudian pasien dapat diobservasi dengan pemeriksaan ulang bila hasil awal normal. Jika peningkatan menetap, pemeriksaan lanjutan untuk penyakit autoimun atau metabolik dilakukan. Pada peningkatan yang lebih tinggi, fokus evaluasi beralih ke kemungkinan gagal hati akut dengan menilai fungsi pembekuan darah, adanya ensefalopati, serta memastikan tidak ada penyakit hati kronik sebelumnya. Bila kadar enzim sangat tinggi, penyebab serius seperti keracunan obat, iskemia hati, heat stroke, atau rhabdomyolisis harus segera dipertimbangkan (Altaihani M et.al, 2024).



Gambar 4 Algoritme evaluasi peningkatan enzim hati AST/ALT (Attaihani M et.al,2024)

1.9.4 Hubungan Kadar HBV DNA dengan Enzim Hati

Jumlah HBV DNA merupakan indikator utama aktivitas replikasi virus hepatitis B di dalam tubuh dan berperan penting dalam menentukan derajat kerusakan hati. Peningkatan replikasi virus akan memicu respons imun hepatosit yang berujung pada kerusakan sel hati. Kerusakan ini tercermin melalui peningkatan enzim transaminase, terutama AST dan ALT, yang

dilepaskan ke dalam sirkulasi darah saat sel hati mengalami nekrosis atau inflamasi (Negi A et.al, 2025).

Studi Negi et.al (2025). menunjukkan adanya hubungan yang bermakna secara statistik antara jumlah HBV DNA dengan peningkatan AST dan ALT. Pasien dengan viral load sedang hingga tinggi memperlihatkan enzim hati abnormal yang jauh lebih besar dibandingkan pasien dengan viral load rendah atau tidak terdeteksi. Secara khusus, peningkatan AST memiliki hubungan yang lebih kuat dibandingkan ALT, menunjukkan bahwa AST dapat menjadi penanda yang lebih sensitif terhadap kerusakan hati pada kondisi replikasi HBV yang aktif. Temuan ini mengindikasikan bahwa semakin tinggi jumlah HBV DNA, semakin besar pula derajat gangguan fungsi hepatoseluler (Negi A et.al, 2025).

Hasil yang konsisten juga ditemukan pada penelitian Özdemir dkk. yang mengevaluasi pasien hepatitis B kronik HBeAg-negatif dengan pendekatan histopatologi hati. Penelitian ini menunjukkan korelasi positif yang signifikan antara jumlah HBV DNA dengan ALT dan AST. Selain itu, peningkatan ALT dan AST juga berkorelasi dengan skor Histological Activity Index (HAI), yang mencerminkan derajat inflamasi jaringan hati. Hal ini menegaskan bahwa peningkatan enzim transaminase tidak hanya mencerminkan aktivitas biokimia, tetapi juga sejalan dengan temuan kerusakan jaringan hati secara histologis (Özdemir et.al, 2023).

1.10. Trombosit

1.10.1 Definisi dan Fungsi

Trombosit merupakan sel darah kecil yang tidak berinti dan berasal dari sel megakariosit di sumsum tulang. Ukurannya relatif kecil, sekitar 2–4 μm , dengan masa hidup rata-rata 8–10 hari di dalam sirkulasi darah. Meskipun tidak memiliki inti sel, trombosit masih mengandung organel seperti mitokondria, retikulum endoplasma, dan aparatus Golgi, sehingga mampu menjalankan berbagai fungsi biologis penting. Dalam kondisi normal, trombosit beredar dalam bentuk tidak aktif (discoid) dan terus memantau lingkungan vaskular melalui berbagai reseptor permukaan yang dimilikinya (Scridon A, 2022).

Fungsi utama trombosit adalah mempertahankan hemostasis, yaitu proses fisiologis untuk menghentikan perdarahan ketika terjadi cedera pembuluh darah. Saat dinding pembuluh darah mengalami kerusakan, trombosit dengan cepat beradhesi pada matriks subendotel yang terpapar, terutama kolagen dan faktor von Willebrand (vWF). Adhesi ini diikuti oleh aktivasi trombosit,

perubahan bentuk sel, serta pelepasan isi granula yang mengandung berbagai mediator kimia. Proses tersebut memungkinkan trombosit saling beragregasi dan membentuk *platelet plug* yang berfungsi sebagai penutup awal luka pembuluh darah sebelum diperkuat oleh fibrin dari sistem koagulasi (Chaudhary P et.al, 2022).

Selain perannya dalam hemostasis primer, trombosit juga berfungsi sebagai pengatur utama pembekuan darah (trombosis) melalui interaksinya dengan sistem koagulasi. Permukaan trombosit yang teraktivasi menyediakan tempat bagi aktivasi faktor-faktor koagulasi sehingga mempercepat pembentukan trombin dan fibrin (Scridon A, 2022).

Trombosit menyimpan dan melepaskan berbagai faktor pertumbuhan, sitokin, dan kemokin dari granula alfa dan granula densanya. Zat-zat ini berperan dalam proses inflamasi, angiogenesis, penyembuhan luka, dan regenerasi jaringan. Melalui pelepasan mediator tersebut, trombosit dapat memengaruhi aktivitas sel endotel, leukosit, fibroblas, dan sel punca, sehingga berkontribusi dalam perbaikan jaringan yang rusak (Chaudhary P et.al, 2022).

Trombosit mampu berinteraksi dengan sel imun dan mikroorganisme melalui reseptor tertentu, serta melepaskan molekul antimikroba dan mediator imun. Peran ini menjadikan trombosit sebagai penghubung antara proses hemostasis dan respons imun. Namun, aktivasi trombosit yang berlebihan juga dapat memperburuk kondisi patologis seperti aterosklerosis, sepsis, dan penyakit inflamasi kronis, sehingga menunjukkan bahwa fungsi trombosit harus berada dalam keseimbangan yang tepat (Scridon A, 2022).

1.10.2 Patofisiologi Perubahan Trombosit Pada Peningkatan Jumlah HBV DNA

Peningkatan jumlah HBV DNA mencerminkan replikasi virus yang aktif dan berkelanjutan yang berperan penting dalam terjadinya perubahan jumlah dan fungsi trombosit. Pada kondisi ini, virus hepatitis B tidak hanya terbatas menginfeksi hepatosit, tetapi juga dapat menginvasi jaringan ekstrahepatik seperti sumsum tulang. HBV yang bereplikasi aktif mampu menginfeksi sel punca hematopoietik dan sel progenitor megakariosit, sehingga menghambat proses megakariopoiesis sejak tahap awal diferensiasi. Akibatnya, pembentukan megakariosit matur dan produksi trombosit menurun secara signifikan, bahkan pada pasien yang belum mengalami sirosis atau splenomegali (Jiang H et.al, 2022).

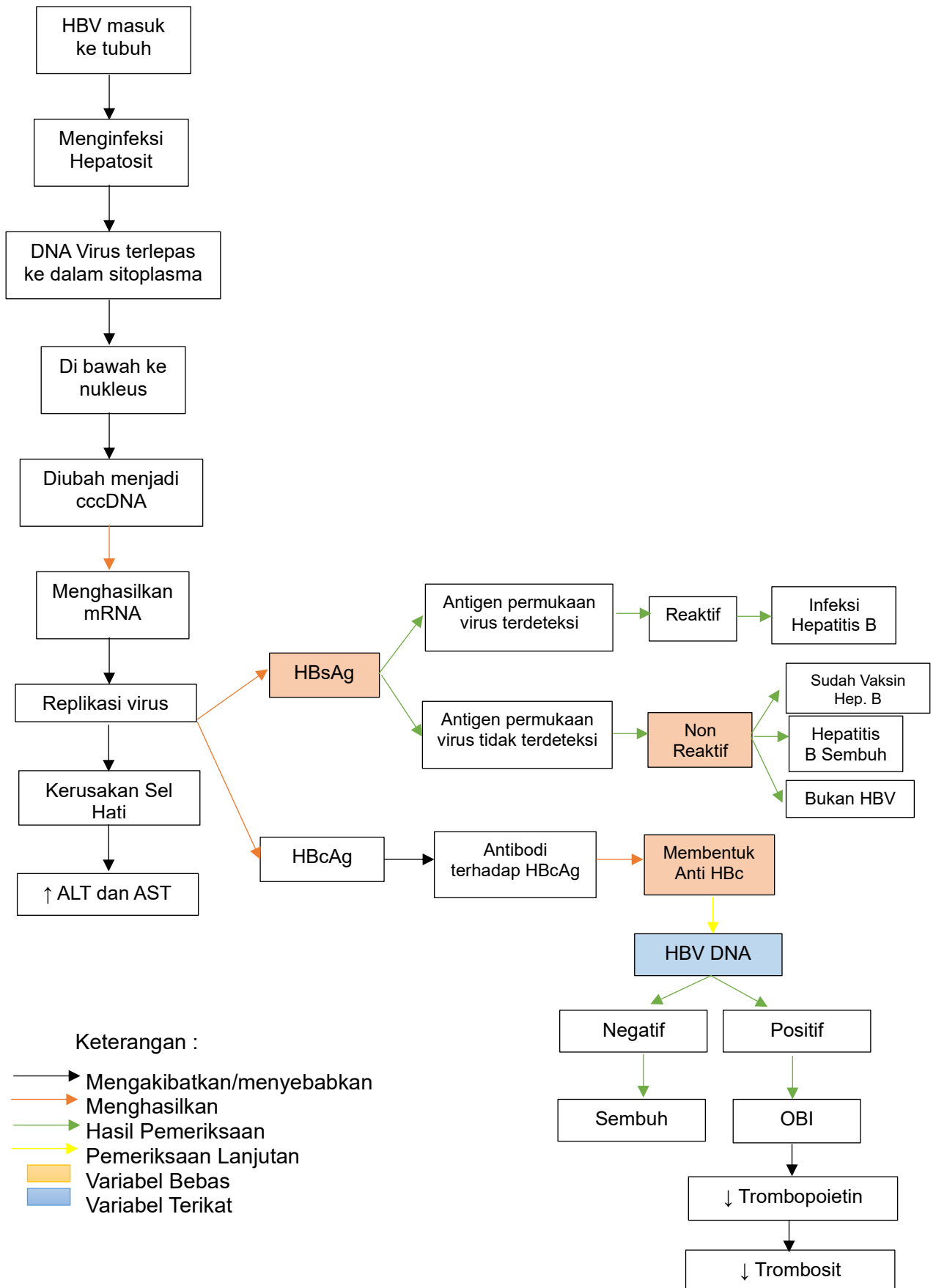
Peningkatan HBV DNA juga berdampak pada fungsi hati sebagai organ utama sintesis trombopoietin (TPO). Replikasi virus yang tinggi memicu inflamasi hepatoseluler dan kerusakan sel hati, yang ditandai dengan peningkatan enzim hati seperti ALT. Kerusakan ini menurunkan kapasitas hepatosit dalam memproduksi TPO, suatu hormon yang mengatur proliferasi dan pematangan megakariosit. Penurunan kadar TPO menyebabkan stimulasi megakariosit menjadi tidak adekuat, sehingga jumlah trombosit yang dilepaskan ke sirkulasi perifer semakin berkurang (Chen et.al, 2022).

Peningkatan jumlah HBV DNA menyebabkan proinflamasi sistemik. Aktivasi sel imun dan pelepasan sitokin inflamasi menyebabkan trombosit mengalami aktivasi berlebihan, perubahan struktur membran, serta pemendekan usia hidup. HBV juga dapat memicu pembentukan antibodi antitrombosit yang berikatan dengan glikoprotein membran trombosit. Trombosit ini kemudian dikenali dan dihancurkan oleh sistem retikuloendotelial, terutama di hati dan limpa, sehingga mempercepat destruksi trombosit di sirkulasi (Jiang H et.al, 2022).

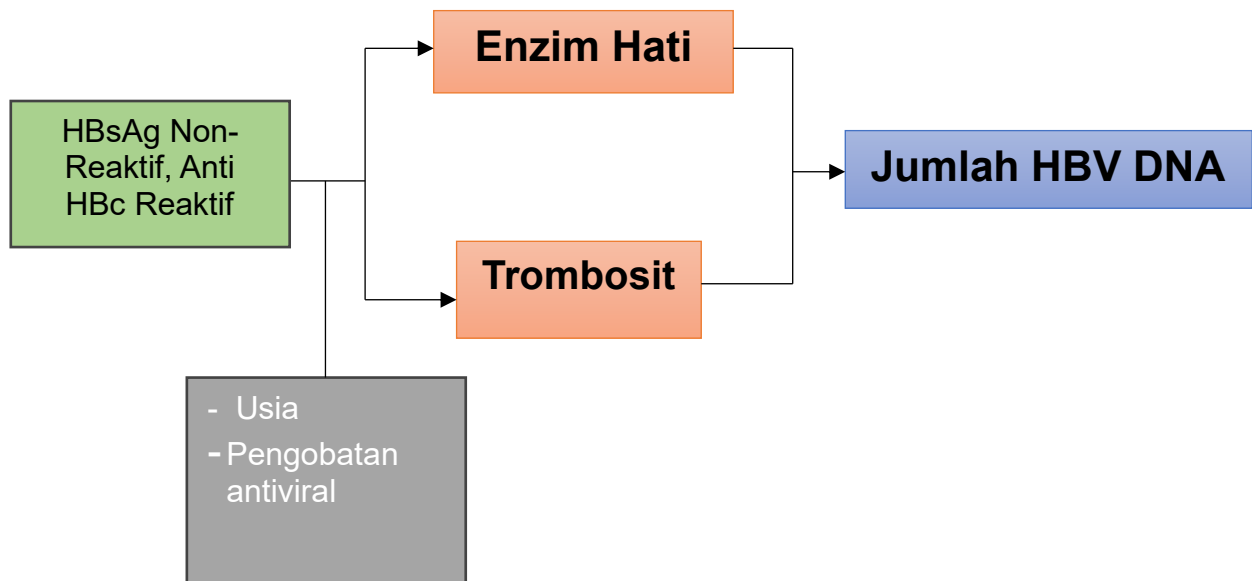
Pada infeksi HBV kronik dengan viral load tinggi, progresivitas penyakit hati turut memperberat gangguan trombosit. Disfungsi hati berhubungan dengan peningkatan bilirubin, penurunan albumin, serta peningkatan ALT dan ALP. Studi klinis dan analisis kausal menunjukkan bahwa peningkatan ALT, sebagai indikator cedera hepatoseluler akibat replikasi HBV aktif, memiliki hubungan kausal dengan penurunan jumlah trombosit, bahkan pada tahap awal infeksi sebelum terjadinya sirosis. Hal ini menunjukkan bahwa kerusakan hati akibat HBV DNA tinggi berkontribusi langsung terhadap trombositopenia melalui mekanisme penurunan TPO dan peningkatan stres oksidatif yang mempercepat apoptosis trombosit (Chen et.al, 2022).

Pada fase lanjut infeksi dengan replikasi virus yang persisten, dapat terjadi hipertensi portal yang berujung pada splenomegali dan hipersplenisme. Limpa yang membesar akan menahan dan menghancurkan trombosit secara berlebihan, sehingga sebagian besar trombosit terperangkap di limpa dan tidak beredar secara efektif. Mekanisme ini memperburuk trombositopenia yang telah terjadi akibat gangguan produksi dan peningkatan destruksi trombosit sebelumnya (Jiang H et.al, 2022).

1.11. Kerangka Teori



1.12. Kerangka Konsep



Keterangan :

- Variabel Bebas
- Variabel Terikat
- Variabel Perancu
- Kondisi dasar Subjek

BAB II

METODE PENELITIAN

2.1. Desain Penelitian

Penelitian ini merupakan penelitian observasional analitik dengan desain *cross-sectional*. Bertujuan untuk mengevaluasi jumlah HBV DNA pada pasien dengan HBsAg non reaktif yang disertai dengan anti-HBc reaktif pada satu titik waktu tertentu.

2.2. Tempat dan Waktu Penelitian

2.2.1 Tempat Penelitian

2.2.1.1 Instalasi Laboratorium RS Wahidin Sudirohusodo untuk pengambilan sampel dan data penelitian.

2.2.1.2 Hasanuddin University Medical Research Center (HUM-RC) untuk pemeriksaan spesimen.

2.2.2 Waktu Penelitian

Penelitian ini dilaksanakan mulai bulan Juni 2025 hingga November 2025.

2.3. Populasi Penelitian

Populasi penelitian adalah seluruh pasien hepatitis kronis di RS Wahidin Sudirohusodo yang diagnosisnya ditegakkan berdasarkan pemeriksaan klinis dan penunjang berupa radiologi, parameter laboratorium, dan pemeriksaan Fibroscan, serta memenuhi kriteria inklusi penelitian.

2.4. Sampel Penelitian

Sampel penelitian diambil dari populasi dengan menggunakan metode *purposive* sampling yang mencakup pasien-pasien dengan hasil pemeriksaan HBsAg non reaktif yang disertai anti-HBc reaktif.

2.5. Perkiraan Besaran Sampel

Penentuan besaran sampel menggunakan rumus Lemeshow, dengan proporsi kejadian sebesar 2% ($P = 0.02$), tingkat kepercayaan 95% ($Z = 1.96$), dan margin of error 5% ($d = 0.05$), perkiraan besaran sampel yang dibutuhkan adalah 30 orang.

$$n = \frac{Z^2 \times P \times (1 - P)}{d^2}$$

$$n = \frac{1.96^2 \times 0,02 \times 0,98}{0,05^2}$$

$$n = \frac{3,84 \times 0,0196}{0,0025}$$

$$n = \frac{0,0753}{0,0025}$$

$$n \approx 30$$

Keterangan :

n= Jumlah sampel

Z=1.96 (tingkat kepercayaan 95%)

P=0.02 (proporsi kejadian 2%)

d=0.05 (margin of error 5%)

Dengan jumlah sampel minimal sebesar 30 subjek berdasarkan rumus Lemeshow dan mempertimbangkan kemungkinan drop out sebesar 10%, maka dilakukan penyesuaian besaran sampel penambahan 10% dari jumlah awal sehingga diperoleh kebutuhan minimal sampel sebanyak sebanyak 34 subjek penelitian dengan perhitungan sebagai berikut :

$$n' = n \times 1,1$$

$$n' = 33,3$$

$$n' \approx 34$$

2.6. Kriteria Inklusi dan Eksklusi

2.6.1 Kriteria inklusi:

- 1) Pasien dengan hasil HBsAg non reaktif berdasarkan pemeriksaan serologis.
- 2) Pasien dengan hasil anti-HBc reaktif berdasarkan pemeriksaan serologis.

2.6.2 Kriteria eksklusi:

Pasien dengan koinfeksi virus hepatitis C.

2.7. Izin Penelitian dan Kelayakan Etik

Dalam pelaksanaan penelitian ini, setiap tindakan dilakukan atas izin dan sepengetahuan subjek dan/atau keluarga yang dijadikan sampel penelitian melalui lembar *informed consent* dan dinyatakan memenuhi persyaratan etik untuk dilaksanakan dari Komisi Etik Penelitian Kesehatan (KEPK) Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin-Rumah Sakit Perguruan Tinggi Negeri UNHAS-RS Wahidin Sudirohusodo Makassar nomor: 348 A/UN4.6.4.5.31/PP36/2025.

2.8. Cara Kerja

2.8.1 Alokasi Subjek

Subjek penelitian dialokasikan berdasarkan kelompok yang sesuai dengan kriteria inklusi, yaitu pasien dengan hasil HBsAg non reaktif yang disertai anti-HBc reaktif

2.8.2 Cara Penelitian

1. Mengajukan izin etik ke Komite Etik RS Wahidin Sudirohusodo.
2. Merekrut subjek penelitian berdasarkan kriteria inklusi (HBsAg non reaktif yang disertai anti-HBc reaktif).
3. Mengambil sampel darah dari subjek yang telah memberikan persetujuan tertulis.
4. Melakukan pemeriksaan HBV DNA menggunakan metode Real-Time PCR di laboratorium.
5. Mengumpulkan data demografis dan riwayat kesehatan pasien.
6. Memasukkan hasil pemeriksaan Real-Time PCR dan data demografis ke dalam perangkat lunak statistik.
7. Analisis data

2.8.3 Prosedur Tes Laboratorium

2.8.3.1. Pemeriksaan Jumlah HBV DNA

1. Pra Analitik
 - a. Persiapan Pasien :
Tidak ada persiapan Khusus
 - b. Persiapan Sampel
 - 1) Sampel darah yang diambil yaitu sampel serum
 - 2) Volume minimal sampel untuk pengujian adalah 200 μ L.
 - c. Alat dan bahan :

Biosafety cabinet (BSC) kelas II, mikropipet dan tip filter, mikrosentrifus, vortex, incubator, kit ekstraksi DNA berbasis spin column (contoh: Quick-DNA™ Miniprep Plus Kit), reagen HBV DNA Real-Time PCR (master mix, primer, probe), kontrol positif, kontrol negatif, dan internal control

2. Analitik

a. Prinsip Tes

- 1) DNA virus HBV diekstraksi dari plasma/serum menggunakan metode adsorpsi pada membran silika
- 2) DNA hasil ekstraksi kemudian diamplifikasi menggunakan Real-Time PCR (qPCR) dengan target gen spesifik HBV.
- 3) Sinyal fluoresensi yang terbentuk sebanding dengan jumlah HBV DNA dalam sampel dan dikonversi menjadi IU/mL melalui kurva standar.

b. Prosedur Kerja

- 1) Tambahkan sampel hingga 200 µl ke dalam tabung mikrosentrifus dan tambahkan 200 µl BioFluid dan Cell Buffer 20 µl Proteinase K
- 2) Campur secara menyeluruh atau gunakan vortex selama 10-15 detik, lalu inkubasi tabung pada suhu 55°C selama 10 menit.
- 3) Tambahkan 1 volume Genomic Binding Buffer ke dalam sampel. Gunakan vortex selama 10-15 detik.
- 4) Pindahkan campuran ke Zymo-Spin™ IIC-XLR dan sentrifugasi pada >12000 selama 1 menit
- 5) Tambahkan 400 µl DNA Pre-Wash Buffer kemudian sentrifugasi pada >12000 selama 1 menit.
- 6) Tambahkan 700 µl g-DNA Wash Buffer kemudian sentrifugasi pada >12000 selama 1 menit.
- 7) Tambahkan 200 µl g-DNA Wash Buffer kemudian sentrifugasi pada >12000 selama 1 menit. Buang tabung pengumpul beserta cairan yang mengalir keluar.
- 8) Pindahkan kolom spin ke dalam tabung mikrosentrifus yang bersih. Tambahkan 50 µl DNA Elution Buffer ke dalam matriks. Inkubasi selama 5 menit pada suhu ruang, kemudian sentrifugasi dengan kecepatan maksimum selama 1 menit

untuk mengelusi DNA. DNA yang telah dielusi dapat langsung digunakan untuk PCR

9) Amplifikasi dan Deteksi HBV DNA (Real-Time PCR)

- a) Siapkan PCR master mix sesuai kit diagnostik HBV DNA
- b) Tambahkan DNA hasil ekstraksi
- c) Sertakan: Kontrol positif, Kontrol negatif dan Internal control
- d) Jalankan PCR sesuai parameter alat
- e) Hasil dibaca otomatis sebagai Ct value dan dikonversi ke IU/mL

3. Pasca Analitik

HBV DNA Positif menandakan terdeteksinya virus

2.8.3.2. Pemeriksaan AST dan ALT

1. Pra Analitik

a. Persiapan Pasien :

Tidak ada persiapan khusus

b. Persiapan Sampel :

- 1) Sampel darah yang diambil yaitu sampel serum
- 2) Volume minimal sampel untuk pengujian adalah 200 μ L.

c. Alat dan bahan :

Architect c4000, sentrifus, mikropipet dan tip, reagen AST (Abbott), reagen ALT (Abbott), aquabidest

2. Analitik

a. Prinsip Tes

Pemeriksaan AST dan ALT menggunakan metode enzimatik kinetik UV berdasarkan rekomendasi IFCC.

1) AST mengkatalisis reaksi:

Aspartat + α -ketoglutarat $\rightarrow$ Oksaloasetat + Glutamat

2) ALT mengkatalisis reaksi:

Alanin + α -ketoglutarat $\rightarrow$ Piruvat + Glutamat

Oksaloasetat/piruvat akan bereaksi dengan NADH (dibantu enzim indikator), sehingga terjadi penurunan absorbansi NADH

pada panjang gelombang 340 nm, yang sebanding dengan aktivitas enzim AST/ALT dalam sampel.

b. Prosedur Kerja

- 1) Nyalakan Architect c4000 dan lakukan daily maintenance.
- 2) Pastikan reagen terpasang dan dalam kondisi valid serta kalibrasi masih berlaku
- 3) Jalankan kontrol kualitas (QC) sebelum sampel pasien.
- 4) Masukkan sampel ke rak sampel dan input identitas pasien.
- 5) Pilih parameter: AST dan ALT
- 6) Analyzer akan mengambil sampel otomatis, mencampur dengan reagen dan mengukur absorbansi secara kinetik
- 7) Hasil akan tampil otomatis di monitor komputer
- 8) Validasi hasil

3. Pasca Analitik

Nilai Rujukan :

- a. AST : 0 – 35 U/L
- b. ALT : 4 – 36 U/L

2.8.3.3. Pemeriksaan Trombosit

1. Pra Analitik

a. Persiapan Pasien :

Tidak ada persiapan khusus

b. Persiapan Sampel

Sampel darah yang diambil yaitu sampel whole blood dalam tabung EDTA tidak lisis dan tidak ada bekuan. Volume minimal sampel untuk pengujian adalah 2 ml

c. Alat dan bahan :

Hematology Analyzer Mindray BC-6800Plus, tabung darah EDTA, reagen Mindray (Diluent, Lyse, Cleaner sesuai spesifikasi alat)

2. Analitik

a. Prinsip Tes

Pemeriksaan trombosit pada Mindray BC-6800Plus menggunakan kombinasi:

- 1) Metode impedansi listrik (Electrical Impedance) untuk menghitung jumlah sel berdasarkan perubahan resistensi.

- 2) Metode optik fluoresensi (PLT-O) untuk meningkatkan akurasi pada kondisi trombosit kecil, trombosit raksasa, atau interferensi fragmen eritrosit.
- b. Prosedur Kerja
 - 1) Nyalakan alat Mindray BC-6800Plus dan pastikan alat dalam kondisi READY, reagen mencukupi, *Quality Control* harian sudah dilakukan dan hasil valid.
 - 2) Pilih mode pemeriksaan: CBC + DIFF
 - 3) Masukkan data pasien:
 - 4) Campur kembali sampel darah EDTA dengan membolak-balik perlahan.
 - 5) Letakkan tabung sampel pada autosampler atau mode open/closed tube sesuai prosedur.
 - 6) Jalankan pemeriksaan dengan menekan tombol START.
 - 7) Tunggu proses analisis hingga hasil muncul di layar.
 - 8) Periksa hasil trombosit:
3. Pasca Analitik

Nilai Rujukan : 150.000 – 450.000 / μ l

2.9. Definisi Operasional dan Kriteria Objektif

- a. Jumlah HBV DNA : Jumlah HBV DNA adalah kuantitas materi genetik virus hepatitis B yang terdeteksi di dalam serum pasien sebagai indikator langsung adanya replikasi virus. Dalam penelitian ini, jumlah HBV DNA diperiksa menggunakan metode Real-Time Polymerase Chain Reaction setelah melalui proses ekstraksi DNA virus dari sampel serum dengan metode spin column berbasis adsorpsi membran silika. DNA hasil ekstraksi kemudian diamplifikasi menggunakan primer dan probe spesifik gen HBV, ketika sinyal fluoresensi yang terbentuk selama proses amplifikasi sebanding dengan jumlah HBV DNA dalam sampel dan dikonversi menjadi nilai kuantitatif melalui kurva standar. Hasil pemeriksaan dinyatakan dalam satuan International Units per milliliter (IU/mL), dan dikategorikan positif apabila HBV DNA terdeteksi pada hasil pemeriksaan, sedangkan hasil tanpa deteksi sinyal dinyatakan negatif.
- b. HBsAg non reaktif : Pasien yang dalam uji laboratorium serologis tidak menunjukkan adanya antigen permukaan hepatitis B virus atau HBsAg tidak terdeteksi. Pengujian dilakukan dengan menggunakan alat

“Architect System” dari Abbott Laboratories, Amerika Serikat dengan metode *Chemiluminescent Microparticle Immunoassay* (CMIA) dengan menunjukkan hasil < 1.00 S/CO untuk dikatakan non reaktif.

- c. Anti-HBc reaktif: pasien yang dalam uji laboratorium serologis menunjukkan adanya antibodi terhadap core antigen hepatitis B virus (anti-HBc) dalam serum. Pengujian dilakukan dengan menggunakan alat “Architect System” dari Abbott Laboratories, Amerika Serikat dengan metode *Chemiluminescent Microparticle Immunoassay* (CMIA) dan dikatakan reaktif jika ≥ 1.00 S/CO
- d. Aspartate Aminotransferase (AST) adalah enzim transaminase yang terdapat di dalam hepatosit dan beberapa jaringan lain, yang dilepaskan ke dalam sirkulasi darah akibat kerusakan sel hati. Dalam penelitian ini, AST digunakan sebagai indikator biokimia cedera hepatoseluler dan diukur dari sampel serum darah menggunakan metode enzimatis kinetik UV sesuai rekomendasi International Federation of Clinical Chemistry (IFCC) dengan alat otomatis Architect c4000 (Abbott Laboratories). Hasil pemeriksaan dinyatakan dalam satuan unit per liter (U/L), dengan nilai rujukan 0–35 U/L, dan dikategorikan meningkat apabila nilai AST >35 U/L.
- e. Alanine Aminotransferase (ALT) adalah enzim transaminase yang terutama terdapat di dalam sel hati dan berfungsi sebagai penanda yang lebih spesifik terhadap kerusakan hepatoseluler. Dalam penelitian ini, ALT diperiksa dari sampel serum darah menggunakan metode enzimatis kinetik UV sesuai standar IFCC dengan alat otomatis Architect c4000 (Abbott Laboratories). Hasil pemeriksaan dinyatakan dalam satuan unit per liter (U/L), dengan nilai rujukan 4–36 U/L, dan dikategorikan meningkat apabila nilai ALT >36 U/L.
- f. Trombosit adalah sel darah yang berperan dalam proses hemostasis dan pembekuan darah, pada penyakit hati mencerminkan fungsi sintesis trombopoietin dan kemungkinan adanya gangguan hati lanjut. Dalam penelitian ini, jumlah trombosit diukur dari sampel darah utuh (whole blood) dalam tabung EDTA menggunakan Hematology Analyzer Mindray BC-6800Plus dengan metode kombinasi impedansi listrik dan optik fluoresensi. Hasil pemeriksaan dinyatakan dalam satuan per mikroliter (μL), dengan nilai rujukan 150.000–450.000 μL , dan diklasifikasikan

sebagai trombositopenia apabila $<150.000 /\mu\text{L}$ serta trombositosis apabila $>450.000 /\mu\text{L}$.

- g. Hepatocellular carcinoma (HCC) adalah keganasan primer hati yang berasal dari sel hepatosit. Dalam penelitian ini, diagnosis HCC ditegakkan berdasarkan penilaian klinis yang didukung oleh pemeriksaan radiologis yaitu adanya lesi fokal hati dengan pola *arterial phase hyperenhancement* yang disertai *washout* pada fase portal atau fase tertunda pada pemeriksaan CT-scan atau MRI multiphasic hati, dan/atau berdasarkan konfirmasi histopatologis. Variabel HCC diklasifikasikan secara dikotomi menjadi HCC dan non-HCC untuk keperluan analisis penelitian.

2.10. Analisis Data

Analisis data pada penelitian ini dilakukan secara bertahap dengan menggunakan perangkat lunak statistik SPSS versi 25.0. Data demografis, klinis, dan laboratorik terlebih dahulu dianalisis secara deskriptif untuk menggambarkan karakteristik subjek penelitian, meliputi usia, jenis kelamin, diagnosis klinis, kadar AST, ALT, jumlah trombosit, serta nilai HBV DNA. Uji normalitas dilakukan untuk menentukan distribusi data, sehingga pemilihan uji statistik dapat disesuaikan. Perbandingan jumlah HBV DNA berdasarkan kelompok usia, jenis kelamin, dan diagnosis dianalisis menggunakan uji parametrik (uji t tidak berpasangan) atau nonparametrik (uji Mann–Whitney) sesuai dengan distribusi data. Selanjutnya, hubungan antara jumlah HBV DNA dengan variabel numerik seperti usia, AST, ALT, dan trombosit dianalisis menggunakan uji korelasi Spearman. Seluruh uji statistik menggunakan tingkat kemaknaan $p < 0,05$ untuk menentukan signifikansi hasil analisis.

2.11. Skema Alur Penelitian

