

**LAPORAN PELAKSANAAN MAGANG**

**KELOMPOK STUDI HEPATITIS  
*INSTITUTE OF TROPICAL DISEASE*  
UNIVERSITAS AIRLANGGA (ITD UNAIR)**

**TANGGAL 12 SEPTEMBER – 2 DESEMBER 2022**

**HUBUNGAN POLA DISTRIBUSI GENOTIPE HEPATITIS B VIRUS TERHADAP  
IMPLIKASI KLINIS HEPATITIS B**



**OLEH:**

**SALSABILLA PUTRI KINANTI ABDULLAH  
NIM. 101911133043**

**DEPARTEMEN EPIDEMIOLOGI, BIOSTATISTIKA, KEPENDUDUKAN, DAN  
PROMOSI KESEHATAN  
FAKULTAS KESEHATAN MASYARAKAT  
UNIVERSITAS AIRLANGGA  
2022**

**HUBUNGAN POLA DISTRIBUSI GENOTIPE HEPATITIS B VIRUS TERHADAP  
IMPLIKASI KLINIS HEPATITIS B**

Disusun Oleh:

SALSABILLA PUTRI KINANTI ABDULLAH  
NIM. 101911133043

Telah disahkan dan diterima dengan baik oleh:

Pembimbing Instansi FKM UNAIR

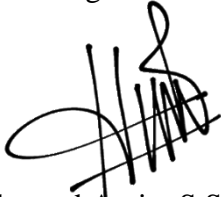
23 Desember 2022



Laura Navika Yamani, S.Si., M.Si., Ph.D.  
NIP. 198601082018032001

Pembimbing di *Institute of Tropical Disease*

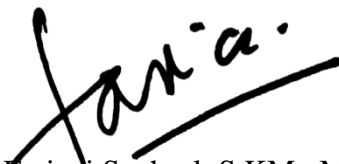
23 Desember 2022



Mochamad Amin, S.Si., M.Si.  
NIP. 19730831201121001

Mengetahui,  
Ketua Departemen Epidemiologi,  
Biostatistika, Kependudukan, dan Promosi Kesehatan

23 Desember 2022



Dr. Fariani Syahrul, S.KM., M.Kes.  
NIP. 196902101994032002

## KATA PENGANTAR

Puji syukur kehadirat Tuhan Yang Maha Esa atas limpahan rahmat, karunia, dan anugerah-Nya sehingga penulis dapat menyelesaikan laporan magang sebagai bentuk akhir kegiatan magang selama dua bulan ini. Laporan magang ini berjudul “Hubungan Pola Distribusi Genotipe Hepatitis B Virus terhadap Implikasi Klinis Hepatitis B” di *Institute of Tropical Disease* Universitas Airlangga.

Pelaksanaan magang hingga penyusunan laporan magang ini tidak terlepas dari bantuan, bimbingan serta dukungan dari berbagai pihak. Oleh karena itu pada kesempatan ini, penulis mengucapkan terima kasih kepada:

1. Laura Navika Yamani S.Si., M.Si., Ph.D selaku dosen pembimbing akademik di *Institute of Tropical Disease*.
2. Dr. Fariani Syahrul, S.KM., M.Kes. selaku Ketua Departemen Epidemiologi, Biostatistika, Kependudukan, dan Promosi Kesehatan
3. Prof. Maria Inge Lusida, dr., M.Kes., Ph.D., Sp.MK(K), selaku Ketua Lembaga Penyakit Tropis, Universitas Airlangga yang telah memberi kesempatan untuk melakukan kegiatan Magang Program Merdeka Belajar – Kampus Merdeka (MBKM) di Lembaga Penyakit Tropis.
4. Mochamad Amin, S.Si., M.Si. selaku dosen pembimbing lapangan di Laboratorium Hepatitis *Institute of Tropical Disease* Universitas Airlangga yang telah memberikan arahan, masukan, serta bimbingannya kepada penulis.
5. Yanna Debby Restifanny, S.Si., selaku pembimbing Magang di Laboratorium Hepatitis *Institute of Tropical Disease* Universitas Airlangga yang juga memberikan arahan serta bimbingan selama Magang.
6. *Institute of Tropical Disease* Universitas Airlangga kelompok studi leprosy yang telah memberikan kesempatan untuk pelaksanaan magang.

Penulis menyadari bahwa masih terdapat kekurangan ataupun kesalahan dalam laporan magang ini, untuk itu penulis mengharapkan kritik dan saran yang membangun. Semoga laporan ini dapat memberikan manfaat bagi penulis dan semua pihak yang membutuhkan demi kemajuan dan perkembangan ilmu pengetahuan di bidang penyakit tropis.

Surabaya, 2 Desember 2022

Penulis

## DAFTAR ISI

COVER .....	1
LEMBAR PENGESAHAN.....	2
KATA PENGANTAR.....	3
DAFTAR ISI.....	4
DAFTAR TABEL.....	6
DAFTAR GAMBAR .....	7
BAB I PENDAHULUAN .....	8
1.1 LATAR BELAKANG.....	8
1.2 TUJUAN .....	9
1.2.1 Tujuan Umum .....	9
1.2.2 Tujuan Khusus .....	9
1.3 MANFAAT .....	10
1.3.1 Manfaat bagi Mahasiswa.....	10
1.3.2 Manfaat bagi Fakultas Kesehatan Masyarakat.....	10
1.3.3 Manfaat bagi <i>Institute of Tropical Disease</i> Universitas Airlangga.....	10
BAB II TINJAUAN PUSTAKA.....	11
2.1 Tinjauan Umum .....	11
2.1.1 Program Merdeka Belajar Kampus Merdeka.....	11
2.1.2 Sejarah <i>Institute of Tropical Disease</i> Universitas Airlangga .....	11
2.1.3 Visi dan Misi <i>Institute of Tropical Disease</i> Universitas Airlangga .....	12
2.1.4 Kelompok Studi Hepatitis .....	13
2.2 Tinjauan Khusus.....	14
2.2.1 Hepatitis B.....	14
2.2.2 Faktor Risiko yang Berhubungan dengan Hepatitis B.....	15
2.2.3 Genotipe HBV.....	15
2.2.4 Genom HBV.....	16
2.2.5 Implikasi Klinis Hepatitis B.....	17
2.2.6 Hubungan Genotipe HBV terhadap Kejadian OBI.....	18
2.2.7 Sekuens DNA HBV .....	18
2.2.8 Analisis Filogenetik .....	19
2.2.9 GenBank.....	19
BAB III METODE KEGIATAN .....	20
3.1 Lokasi Kegiatan Magang .....	20

3.2 Waktu Kegiatan Magang.....	20
3.3 Metode Pelaksanaan Magang.....	20
3.4 Teknik Pengumpulan Data.....	21
3.5 Teknik Analisis Data.....	21
<b>BAB IV HASIL DAN PEMBAHASAN .....</b>	<b>23</b>
4.1 Gambaran Umum <i>Institute Of Tropical Disease</i> Universitas Airlangga .	23
4.1.1 Gambaran Umum Wilayah Kerja <i>Institute of Tropical Disease</i> Universitas Airlangga.....	23
4.1.2 Visi dan Misi <i>Institute of Tropical Disease</i> Universitas Airlangga .....	23
4.1.3 Struktur Organisasi Kelompok Studi Hepatitis, <i>Institute of Tropical Disease</i> Universitas Airlangga.....	24
4.1.4 Prosedur Kerja <i>Institute of Tropical Disease</i> Universitas Airlangga.....	24
4.2 Pola Distribusi Genotipe Hbv Terhadap Implikasi Klinis Hepatitis B ....	29
4.2.1 Data Sampel .....	29
4.2.2 Distribusi Wilayah Geografis pada Sampel .....	31
4.2.3 Jenis Genotipe HBV pada Sampel .....	32
4.2.4 Karakteristik Implikasi Klinis pada Sampel .....	32
4.2.5 Analisis Filogenetik .....	33
4.2.6 Analisis Hubungan antara Genotipe HBV terhadap Implikasi Klinis .....	34
<b>BAB V KESIMPULAN DAN SARAN.....</b>	<b>37</b>
5.1 Kesimpulan .....	37
5.2 Saran.....	37
<b>DAFTAR PUSTAKA .....</b>	<b>38</b>
<b>LAMPIRAN .....</b>	<b>41</b>

**DAFTAR TABEL**

Nomor	Judul Tabel	Halaman
4.2	Data Sampel	29
4.3	Tabulasi Silang Genotipe B – Implikasi Klinis	34
4.4	Tabulasi Silang Genotipe B – Implikasi Klinis	35

**DAFTAR GAMBAR**

Nomor	Judul Gambar	Halaman
2.1	Struktur Genom HBV	16
4.1	Prosedur Kerja ITD UNAIR	24
4.2	Distribusi Wilayah Geografi pada Sampel	31
4.3	Distribusi Genotipe HBV pada Sampel	32
4.4	Karakteristik Implikasi Klinisi pada Sampel	32
4.5	Pohon Filogenetik	33

# BAB I

## PENDAHULUAN

### 1.1 LATAR BELAKANG

Program Merdeka Belajar – Kampus Merdeka (MBKM) merupakan bagian dari kebijakan Merdeka Belajar yang dirancang oleh Kementerian Pendidikan, Kebudayaan, Riset, dan Teknologi Republik Indonesia. Berdasarkan Peraturan Menteri Pendidikan dan Kebudayaan Nomor 3 Tahun 2020, bentuk kegiatan pembelajaran dapat dilakukan di dalam maupun di luar program studi yang berupa; pertukaran pelajar, kuliah kerja nyata, studi atau proyek independent, kegiatan wirausaha, proyek kemanusiaan, asistensi mengajar di satuan pendidikan, riset atau penelitian, dan magang atau praktik kerja. Pembelajaran dalam Kampus Merdeka memberikan tantangan dan kesempatan untuk pengembangan inovasi, kreativitas, kapasitas, dan kemandirian mahasiswa, dalam menemukan pengetahuan melalui kenyataan dan dinamika lapangan seperti persyaratan kemampuan, permasalahan riil, interaksi sosial, kolaborasi, manajemen diri, tuntutan kinerja, dan pencapaiannya. Melalui program MBKM yang dirancang dan diimplementasikan dengan baik, maka *hard* dan *soft skills* mahasiswa akan terbentuk dengan kuat sebagai persiapan karier masa depan.

Pembangunan kesehatan merupakan bagian dari pembangunan nasional yang bertujuan meningkatkan kesadaran, kemauan dan kemampuan hidup sehat bagi setiap orang agar terwujud derajat kesehatan masyarakat yang setinggi-tingginya. Definisi sehat menurut Undang-Undang Nomor 36 Tahun 2009 adalah keadaan yang baik secara fisik, mental, spiritual, maupun sosial yang dapat memungkinkan setiap orang untuk hidup produktif secara sosial dan ekonomi. Penyakit infeksi hingga sekarang, merupakan masalah kesehatan utama di dunia utamanya di negara tropis dan berkembang seperti Indonesia. Penyakit hepatitis B masih menjadi beban kesehatan di dunia. Pada tahun 2019, hepatitis B bertanggung jawab atas 296 juta orang terinfeksi dan lebih dari 820.000 kematian akibat *Hepatitis B Virus* (HBV) (WHO, 2022). Pada tahun 2030, *World Health Organization* (WHO) bertujuan untuk mengeliminasi virus hepatitis sebesar 90% (WHO, 2022). Meskipun telah ada program vaksinasi universal yang efektif, namun penyakit hepatitis B belum memiliki pengobatan dengan efektivitas yang mumpuni saat ini.

Oleh karena itu, pembangunan kesehatan membutuhkan upaya seluruh potensi bangsa Indonesia, baik masyarakat, pemerintah, dan swasta termasuk diantaranya adalah lembaga riset dan penelitian yang meneliti patogen penyebab penyakit yang dapat menimbulkan masalah kesehatan. *Institute of Tropical Disease* Universitas Airlangga (ITD UNAIR)



merupakan suatu lembaga yang melakukan penelitian, penyuluhan, pelatihan, serta pengabdian masyarakat melalui pelayanan pemeriksaan laboratorium sebagai salah satu upaya deteksi dini berbagai penyakit tropis. *Institute of Tropical Disease* melakukan penelitian pada berbagai kelompok studi, diantaranya adalah *entomology, antimicrobial resistant, HIV, hepatitis, human genetics, bacterial diarrhea, natural products, proteomic, taxoplasmosis, malaria, tuberculosis, influenza, dengue, leprosy, dan viral diarrhea*. Pelaksanaan magang ini berfokus pada bagaimana penelitian implikasi terhadap pola distribusi HBV sebagai bentuk surveilans genomik di *Institute of Tropical Disease* Universitas Airlangga dilakukan dan kontribusinya terhadap peningkatan derajat kesehatan masyarakat di Indonesia. Pelaksanaan kegiatan magang ini diharapkan dapat mengambil pembelajaran, meningkatkan kemampuan laboratorium, dan dapat berkontribusi untuk Indonesia di masa mendatang.

## 1.2 TUJUAN

### 1.2.1 Tujuan Umum

Memperoleh pengalaman keterampilan, penyesuaian sikap, dan penghayatan pengetahuan di dunia kerja dalam rangka memperkaya pengetahuan, sikap, dan keterampilan bidang ilmu kesehatan masyarakat, serta melatih kemampuan bekerjasama dengan orang lain dalam satu tim sehingga diperoleh manfaat bersama baik bagi peserta magang maupun instansi setempat.

### 1.2.2 Tujuan Khusus

1. Mempelajari struktur organisasi prosedur kerja sesuai tempat magang.
2. Mempelajari program pencegahan dan penanggulangan penyakit dan kesehatan yang dilaksanakan di tempat magang.
3. Mempelajari sistem surveilans yang diterapkan di tempat magang mulai proses pengumpulan, pengolahan, dan analisis data, serta diseminasi informasi.
4. Mengidentifikasi masalah kesehatan di instansi setempat, membuat prioritas masalah kesehatan, dan mencari alternatif pemecahan masalah (problem solving) tentang kesehatan.
5. Mengikuti kegiatan di lapangan yang dilakukan instansi menerapkan konsep epidemiologi.

## **1.3 MANFAAT**

### **1.3.1 Manfaat bagi Mahasiswa**

1. Menambah wawasan mengenai bidang epidemiologi molekuler di *Institute of Tropical Disease* sebagai bekal untuk bekerja.
2. Mendapatkan pengalaman pengaplikasian ilmu yang telah diperoleh selama perkuliahan dalam kegiatan magang

### **1.3.2 Manfaat bagi Fakultas Kesehatan Masyarakat**

1. Mencapai tujuan kegiatan magang wajib yang tertuang dalam kurikulum, sehingga dapat meningkatkan kualitas mahasiswa dengan pengalaman bekerja.
2. Menambah hubungan kerjasama antara Fakultas Kesehatan Masyarakat dengan *Institute of Tropical Disease* Universitas Airlangga.

### **1.3.3 Manfaat bagi *Institute of Tropical Disease* Universitas Airlangga**

1. Peningkatan penelitian ilmiah mengenai surveilans genomik dalam pelaksanaan kegiatan pemantauan genotipe.
2. Mendapatkan umpan balik dan interaksi positif antara mahasiswa dan *Institute of Tropical Disease* Universitas Airlangga.

## **BAB II**

### **TINJAUAN PUSTAKA**

#### **2.1 Tinjauan Umum**

##### **2.1.1 Program Merdeka Belajar Kampus Merdeka**

Program Merdeka Belajar – Kampus Merdeka (MBKM) merupakan bagian dari kebijakan Merdeka Belajar yang dirancang oleh Kementerian Pendidikan, Kebudayaan, Riset, dan Teknologi Republik Indonesia. Berdasarkan Peraturan Menteri Pendidikan dan Kebudayaan Nomor 3 Tahun 2020, bentuk kegiatan pembelajaran dapat dilakukan di dalam maupun di luar program studi yang berupa; pertukaran pelajar, kuliah kerja nyata, studi atau proyek independent, kegiatan wirausaha, proyek kemanusiaan, asistensi mengajar di satuan pendidikan, riset atau penelitian, dan magang atau praktik kerja. Pembelajaran dalam Kampus Merdeka memberikan tantangan dan kesempatan untuk pengembangan inovasi, kreativitas, kapasitas, dan kemandirian mahasiswa, dalam menemukan pengetahuan melalui kenyataan dan dinamika lapangan seperti persyaratan kemampuan, permasalahan riil, interaksi sosial, kolaborasi, manajemen diri, tuntutan kinerja, dan pencapaiannya. Melalui program MBKM yang dirancang dan diimplementasikan dengan baik, maka *hard* dan *soft skills* mahasiswa akan terbentuk dengan kuat sebagai persiapan karier masa depan.

##### **2.1.2 Sejarah Institute of Tropical Disease Universitas Airlangga**

*Institute of Tropical Disease* (ITD) Universitas Airlangga berdiri atas kerjasama penelitian antara beberapa universitas di Jepang dan Universitas Airlangga di bidang penyakit tropis yang dimulai pada tahun 1991. Berdasarkan Surat Keputusan Rektor Universitas Airlangga No. 4580/PT03.H/N/1991, ITD merupakan organisasi yang bernama *Tropical Disease Research Center* (TDRC). Ketua pertama TDRC adalah Prof. IGN Gede Ranuh, dr., SpA. Kegiatan penelitian yang dilakukan di TDRC bertempat di Fakultas Kedokteran Universitas Airlangga dengan fokus penelitian utama pada bidang hepatitis, malaria, diare kronis dan perinatalogi.

Sejak tahun 1995, status TDRC ditingkatkan menjadi tingkat universitas dan menempati gedung baru di Kampus C – Universitas Airlangga yang dibangun dengan dana dari Badan Perencanaan Pembangunan Nasional (BAPPENAS). Pada tahun 1995, kepemimpinan TDRC diberikan kepada Prof. Dr. Yoes Prijatna Dachlan, dr., M.Sc. dengan beberapa perkembangan fokus penelitian yakni dalam bidang Demam

Berdarah Dengue (DBD). Pada tanggal 16 Februari 1998, TDRC berubah nama menjadi *Tropical Disease Center* (TDC). TDC mendapatkan pengakuan Bantuan Hibah dari *Japan International Cooperation Agency* (JICA) berupa pembangunan gedung-gedung seperti ruang administrasi, laboratorium, dan peralatan laboratorium. Perubahan tersebut berdampak pada fokus kegiatan yang akan dilakukan oleh TDC kedepannya. Kegiatan TDC diperluas menjadi kegiatan penelitian, pelatihan bagi tenaga kesehatan, seminar, dan penyuluhan kesehatan.

Sesuai dengan perubahan status Universitas Airlangga sebagai Badan Hukum Milik Negara (BHMN), *Tropical Disease Center* (TDC) ditetapkan menjadi *Institute of Tropical Disease* (ITD) untuk memperluas kinerja penelitian penyakit tropis pada 14 Januari 2008. Landasan tersebut tertuang dalam Surat Keputusan Rektor Universitas Airlangga No. 922/J03/OT/2008. Mulai tanggal 16 Januari 2008, Institut Penyakit Tropis diketuai oleh Prof. Dr. Nasronudin, dr., SpPD, K-PTI selaku Ketua Lembaga, dan Prof. Maria Inge Lusida, dr., M.Kes., Ph. D., Sp.MK., selaku Sekretaris Lembaga. Saat ini ITD diketuai oleh Prof. Maria Inge Lusida, Kes., Ph.D., Sp.MK., sedangkan Dr. Achmad Fuad Hafidz, Apt., MS. sebagai Sekretaris ITD.

Kegiatan utama *Institute of Tropical Disease* Universitas Airlangga adalah penelitian yang mengimplementasikan *bio-health* dan *social-science* dimana mencakup penelitian dasar dan terapan serta penelitian inovatif terutama pada pencegahan penyakit tropis, biologi molekuler, dan genetika yang dilakukan secara nasional maupun kerja sama internasional. ITD unggul dalam *Bio-product* untuk memenuhi kebutuhan yang berkembang di masyarakat, program pemerintah dan perkembangan di era global, sedangkan Hak Kekayaan Intelektual (HAKI) merupakan sasaran ilmiah dari produk tersebut. ITD turut menyelenggarakan seminar dan simposium yang ditetapkan berdasarkan etiologi, patofisiologi, diagnosis, pengobatan berbagai jenis penyakit tropis berdasarkan biologi molekuler sebagai bentuk pemenuhan aspek pelatihan dan pendidikan. ITD juga menawarkan *Tropical Disease Diagnostic Service Center* (TDDC) sebagai bentuk kepedulian terhadap pusat rujukan diagnostik publik dan laboratorium yang memanfaatkan teknologi modern dan canggih.

### **2.1.3 Visi dan Misi Institute of Tropical Disease Universitas Airlangga**

Visi *Institute of Tropical Disease* Universitas Airlangga adalah menjadi salah satu lembaga pendidikan nasional dan internasional yang kuat untuk memajukan penelitian interdisipliner yang maju, yang bekerja dan berkembang di bidang

penelitian, pengembangan *bio-product*, pelatihan, informasi, serta layanan diagnostik terkait penyakit tropis dan infeksi berbasis biologi molekuler.

Adapun misi *Institute of Tropical Disease* Universitas Airlangga adalah sebagai berikut,

1. Menyelenggarakan penelitian yang berkualitas terhadap publikasi internasional dan *bio-product*, pelatihan-pelatihan berdasarkan kemajuan ilmu pengetahuan dan kebutuhan pelanggan, serta pelayanan laboratorium terpadu yang unggul dan memuaskan pelanggan.
2. Menyelenggarakan pelayanan laboratorium rujukan yang menjadi pusat rujukan utama dengan pemanfaatan teknologi modern.
3. Mengembangkan sumber daya manusia yang profesional dan akuntabel, berorientasi pada pelanggan serta memiliki integritas tinggi dalam memberikan pelayanan.
4. Melaksanakan proses pelatihan kesehatan yang mendukung diseminasi hasil penelitian berdasarkan standar nasional dan internasional.
5. Menyelenggarakan penelitian yang mengarah pada pengembangan ilmu pengetahuan, teknologi dan inovasi di bidang penyakit menular dan penyakit tropis serta bidang penunjang lainnya, untuk menghasilkan *bio-product* serta publikasi ilmiah nasional dan internasional.
6. Membangun strategi fungsional pembelajaran dan pengembangan organisasi di tingkat nasional dan internasional.

#### **2.1.4 Kelompok Studi Hepatitis**

Kelompok studi hepatitis didirikan sejak tahun 1995 sebagai laboratorium penelitian yang pertama bersama dengan laboratorium malaria dan gastro di ITD UNAIR. Kelompok studi ini berfokus pada berbagai proyek penelitian mengenai penyakit hepatitis dengan berbagai tipe dan subtipe yang kebanyakan disebabkan oleh virus (CDC, 2022). Saat ini, virus hepatitis memiliki tipe mulai dari A-J (Caligiuri, Cerruti, Icardi, & Bruzzone, 2016). Infeksi hepatitis yang banyak ditemukan di Indonesia adalah hepatitis B dan C (Darajati, 2016). Proyek penelitian yang dijalankan merupakan penelitian kerja sama dengan beberapa peneliti dari universitas nasional maupun internasional seperti Kobe University. Fokus penelitian adalah melakukan studi epidemiologi molekuler hepatitis di Indonesia dengan mengumpulkan sampel darah dari berbagai daerah di Indonesia seperti Jawa, Papua, Nusa Tenggara, dan lain-

lain. Tujuannya adalah untuk memahami prevalensi dan studi molekuler dari hepatitis yang menyebar di Indonesia.

Aktivitas laboratorium secara garis besar yakni penelitian terkait hepatitis B dan C. Penelitian hepatitis B berfokus pada pemeriksaan adanya virus pada penderita di berbagai rumah sakit di Indonesia khususnya di sekitar Surabaya. Laboratorium hepatitis juga selalu melakukan penelitian untuk mengetahui perkembangan hepatitis B. Penelitian sebelumnya menyebutkan bahwa hepatitis B juga ditemukan pada pekerja pra dan pasca migrasi di Lombok (Yamani, et al., 2020). Selain itu, peneliti juga mengumpulkan jurnal penelitian yang berhubungan dengan penelitian hepatitis B khususnya mengenai studi prevalensi dan faktor yang mempengaruhi terjadinya infeksi hepatitis B. Diharapkan hasil penelitian dapat memberikan informasi tentang bagaimana terjadinya infeksi hepatitis B serta hubungan usia dan gender dengan kejadian infeksi hepatitis B pada pendonor darah di Surabaya. Pemeriksaan yang dilakukan di laboratorium hepatitis di antaranya adalah uji cepat/skrining untuk mengetahui HBsAg, ELISA, ekstraksi DNA (Buffy coat atau PBMC), isolasi DNA, PCR konvensional, sekuensing, diskusi dan interpretasi hasil *elektrophoregram*.

## **2.2 Tinjauan Khusus**

### **2.2.1 Hepatitis B**

Hepatitis B merupakan penyakit yang menginfeksi hati yang disebabkan oleh virus hepatitis B (CDC, 2022). Hepatitis B merupakan penyebab masalah kesehatan dunia yang menyebabkan infeksi kronis dan berisiko tinggi menjadi sirosis hati dan kanker hati penyebab kematian. Rute penularan virus hepatitis bergantung pada jenis virusnya, hepatitis A dan E biasanya menyebar melalui makanan atau air yang terkontaminasi (Al Mardhiyah, Mediani, & Rahayuwati, 2019). Sedangkan virus hepatitis B, C, dan D dapat menyebar melalui darah dan cairan tubuh (Yulia, 2009). Transmisi hepatitis B melalui 2 jalur, yakni vertikal dan horizontal. Transmisi vertikal ditularkan melalui ibu ke anak baik pada saat melahirkan atau menyusui. Sedangkan transmisi horizontal dapat melalui penggunaan jarum suntik secara bergantian, riwayat imunisasi dan penyakit keluarga, pasangan seks secara bergantian, atau tertusuk benda tajam yang terjangkit virus hepatitis B (WHO, 2022).

Virus hepatitis B dapat bertahan diluar tubuh manusia selama 7 hari pada suhu ruangan (Wungu, Ariyanto, Prabowo, Soetjipto, & Handajani, 2020). Sejauh ini, virus hepatitis B ditemukan pada orang utan dan manusia (Locarnini, Littlejohn,

Aziz, & Yuen, 2013). Infeksi hepatitis B dikategorikan menjadi 3 jenis, yakni tinggi (>8%), intermediate (2%-8%), dan rendah (<2%). Berdasarkan data WHO, Indonesia merupakan negara dengan penyebaran virus hepatitis B yang cukup tinggi dengan status endemisitas menengah (Yamani, et al., 2020).

### **2.2.2 Faktor Risiko yang Berhubungan dengan Hepatitis B**

Infeksi hepatitis B ditularkan melalui darah dan cairan tubuh, sehingga faktor risiko yang berhubungan dengan terjadinya infeksi hepatitis B diteukan pada aktifitas yang melibatkan darah dan cairan tubuh seperti penggunaan jarum suntik secara bergantian, bergantian pasangan seks, dan tidak menggunakan pengaman saat melakukan seks dengan penderitanya hepatitis B. Selain itu, riwayat imunisasi hepatitis (HepB-1 and HBIG) dan riwayat penyakit dari keluarga memiliki pengaruh kuat terhadap terjadinya infeksi hepatitis B (Ozer, et al., 2011).

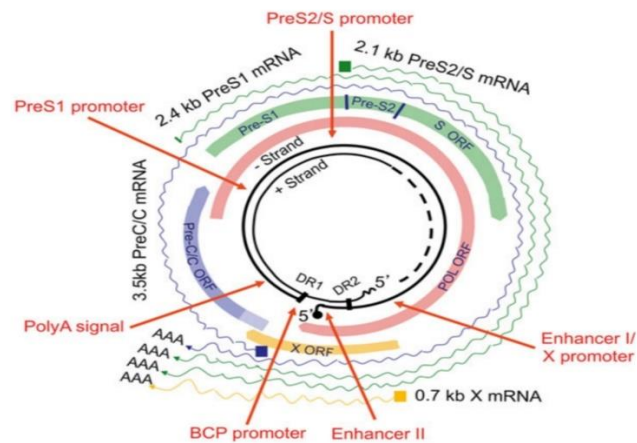
Beberapa penelitian juga menyebutkan tertusuk benda tajam yang terdapat virus hepatitis B dapat menginfeksi secara langsung (WHO, 2022). Selain itu, penularan langsung dapat disebabkan melalui ibu ke anak baik pada saat melahirkan atau menyusui (WHO, 2022). Faktor risiko yang tidak kalah penting adalah faktor sosio-demografi seperti usia, gender, pekerjaan, keadaan lingkungan, dll (Ali, Dnahue, Qureshi, & Vermund, 2009).

Penelitian oleh Edmunds (1993) menyebutkan bahwa usia berhubungan secara signifikan dengan kejadian infeksi hepatitis B (Edmunds, Medley, Nokes, Hall, & Whittle, 1993). Usia diatas 40 tahun memiliki hubungan dengan terjadinya infeksi hepatitis B (Choe, et al., 2006). Faktor sosiodemografi lain yang juga berhubungan dengan infeksi hepatitis B adalah gender. Penelitian sebelumnya menyebutkan bahwa pria lebih banyak terjangkit hepatitis B daripada wanita (McQuilland, et al., 1989). Penelitian serupa juga menyebutkan hasil analisis yang sama (Choe, et al., 2006).

### **2.2.3 Genotipe HBV**

Distribusi genotipe HBV memiliki perbedaan khas pada wilayah geografis. (Liao *et al.*, 2017). Genotipe B dan C lazim ditemukan di Asia dimana genotipe B dominan di China Selatan dan Asia Tenggara, sedangkan genotipe C dominan di China Utara, Korea, Jepang, dan Thailand (Zheng *et al.*, 2011; Zheng *et al.*, 2015).

## 2.2.4 Genom HBV



Gambar 2.1 Genom HBV

Struktur HBV divisualisasikan dalam tiga partikel yang terdiri dari partikel berbentuk bola dan filamen pada HBsAg dan partikel dane pada virion HBV yang mengandung HBcAg. HBV termasuk pada kelompok family *hepadnaviridae* yang memiliki struktur DNA virion yang khas dimana berukuran kecil 3.2 kbp yang berada dalam konfigurasi melingkar melalui komplementaritas dari kedua untai DNA dengan panjang 200nt. DNA HBV mengkode empat kelas mRNA virus yang berbeda, yaitu PreC/C dengan panjang 3,5 kb, PreS1 dengan panjang 2,4 kb, PreS2/S dengan panjang 2,1 kb, dan X dengan panjang 0,7 kb. mRNA PreC/C mengkodekan inti virus atau protein kapsid, sedangkan mRNA PreS1, PreS2/S, dan mRNA X mengkode masing-masing protein amplop besar (L), sedang (M), kecil (S), dan protein X yang saling tumpang tindih (Hu, 2016). Protein pada struktur HBV S merupakan antigen permukaan dengan protein dominan HBsAg yaitu terdiri atas 226 asam amino (aa) yang dikode gen S (nt155-832) (Hu *et al.*, 2017). Protein HBV S terdiri dari tiga domain hidrofilik dan dua domain hidrofobik. Hilangnya antigenisitas protein S disebabkan karena adanya mutasi pada determinan a yang merupakan wilayah hidrofilik utama (MHR) yang terdiri asam amino antara aa100 hingga aa169 (Hsu *et al.*, 2011). Asam amino pada wilayah tersebut merupakan penentu antigenik utama dalam galur HBV dan pendeteksi HBsAg, terutama pada wilayah asam amino antara aa120 hingga aa123 sebagai wilayah antigenisitas HBsAg dan pada 124aa hingga 147aa yang mengandung banyak sistein dan dibentuk oleh ikatan sulfida berperan sebagai stabilitas, struktur konformasi, dan imunogenisitas HBsAg (Weber, 2005; Hsu *et al.*, 2011; Huang *et al.*, 2012).



### 2.2.5 Implikasi Klinis Hepatitis B

Occult Hepatitis B Infection (OBI) didefinisikan pada individu dengan adanya cccDNA di hati dan/atau DNA HBV dalam serum atau jaringan hati individu dengan hasil pemeriksaan HBsAg (Hepatitis B Surface Antigen) negatif (Kuhns et al., 2019; Saitta et al., 2022). Hasil pemeriksaan HBsAg yang negatif pada kasus OBI terkait dengan kemungkinan bahwa HBsAg mungkin dalam keadaan replikasi yang rendah biasanya lebih rendah dari 200 IU/mL sehingga tidak dapat terdeteksi atau mungkin benar-benar tidak ada dalam darah (Kuhns et al., 2019; Ponde, 2015).

Berdasarkan penanda serum pajanan, OBI dapat diklasifikasikan sebagai OBI seropositif dengan anti-HBc dan anti-HBs positif dan OBI seronegatif dengan anti-HBc dan anti-HBs negatif. Diperkirakan 80% kasus OBI tergolong dalam OBI seropositif dimana individu dengan uji HBsAg dapat menjadi negatif pada kasus sembuh terhadap hepatitis B akut, setelah beberapa bulan carrier hepatitis B, atau dalam kasus hepatitis B kronis setelah bertahun-tahun positif HBsAg (Raimondo et al., 2019). Sedangkan pada individu dengan OBI seronegatif terkait dengan hilangnya antibodi spesifik hepatitis B secara progresif atau telah menjadi negatif sejak awal infeksi (Raimondo et al., 2019)

HBsAg yang tidak dapat terdeteksi pada individu OBI menyebabkan genom HBV bertahan lama di hati tanpa diketahui. Keberadaan HBV pada pasien pemulihan hepatitis B akut dapat bereplikasi pada tingkat rendah dapat menginduksi nekroinflamasi ringan dan persisten (Mulrooney *et al.*, 2007). Koinfeksi HCV pada individu OBI sering terjadi terutama pada daerah endemik. Hal ini disebabkan karena keduanya berbagi rute penularan yang sama (Ponde, 2015). Pada individu OBI dengan HCV kronis memiliki risiko yang lebih tinggi untuk berkembang menjadi sirosis hati, HCC, dan kematian dibandingkan individu non OBI (Squadrito *et al.*, 2013). Pada kasus koinfeksi HCV-HBV memiliki aktivitas DNA HBV yang rendah dan persisten sehingga dimungkinkan adanya ekspansi sel klonal hati dengan perkembangan HCC pula (Squadrito *et al.*, 2013).

Mekanisme HBV baik secara langsung maupun tidak langsung dalam perkembangan HCC belum sepenuhnya dipahami. Pada individu OBI dengan kecenderungan untuk menginduksi nekroinflamasi, regenerasi, dan fibrosis hati yang berulang dan terus-menerus secara tidak langsung dapat berkontribusi pada perkembangan HCC (Ponde, 2015). Sedangkan mekanisme HBV pada perkembangan HCC secara langsung terkait pada kemampuan HBV dalam

berintegrasi ke genom inang. Untuk menghasilkan protein, melalui aktivitas pro-onkogenik maka protein x dan mutasi pada protein pre-S dan protein S menyebabkan perubahan genetik dan epigenetik yang menginduksi transformasi hepatosit (Kwak *et al.*, 2014).

### 2.2.6 Hubungan Genotipe HBV terhadap Kejadian OBI

Persebaran kasus OBI dapat dipengaruhi oleh genotipe HBV (Liao *et al.*, 2017). Distribusi genotipe HBV memiliki perbedaan khas pada wilayah geografis. Genotipe B dan C lazim ditemukan di Asia dimana genotipe B dominan di China Selatan dan Asia Tenggara, sedangkan genotipe C dominan di China Utara, Korea, Jepang, dan Thailand (Zheng *et al.*, 2011; Zheng *et al.*, 2015). Mekanisme determinan OBI berdasarkan genotipe HBV masih belum jelas. Terdapat beberapa penelitian yang kontradiksi dalam menentukan variabel yang dapat membedakan distribusi genotipe HBV yang terjadi pada individu OBI. Berdasarkan wilayah protein fungsional, variasi kejadian OBI lebih tinggi pada sebagian besar kasus OBI dengan genotipe B dibandingkan OBI dengan genotipe C (Wang *et al.*, 2020). Sebaliknya pada tingkat mutasi wilayah gen HBV, OBI dengan genotipe C lebih tinggi dibandingkan OBI dengan genotipe B, namun tidak ada perbedaan statistik yang ditemukan (Guo *et al.*, 2022). Selain itu, berdasarkan keberadaan anti-HBs, variasi kejadian OBI lebih tinggi pada OBI dengan genotipe C dibandingkan OBI dengan genotipe B. Penelitian oleh Wang menunjukkan tingkat mutasi protein S anti-HBs lebih tinggi pada OBI dengan genotipe C dengan tingkat anti-HBs positif yang lebih tinggi (Wang *et al.*, 2020). Penelitian lebih lanjut dengan sampel lebih besar diperlukan untuk mengonfirmasi pengaruh genotipe HBV terhadap kejadian OBI.

### 2.2.7 Sekuens DNA HBV

Urutan basa nukleotida diperoleh melalui produk PCR yang telah dimurnikan dan dilakukan *sequencing*. Pada tahap *sequencing* ini produk PCR dengan ukuran yang ditetapkan digunakan sebagai template. Primer pada tahap PCR juga digunakan dalam *sequencing* namun hanya menggunakan salah satu primer saja siklus *sequencing* (primer *sense* atau *antisense*). *Sequencing* DNA atau pengurutan basa DNA bertujuan untuk menentukan urutan basa nitrogen seperti Adenin (A), Timin (T), Guanin (G), dan Citocin (C) pada suatu sampel DNA. Sekuens DNA terbentuk dari hasil pensejajaran pembacaan primer reverse dan forward serta pada umumnya disebut sebagai sekuens konsensus (*consensus sequence*). Sekuens konsensus ini

kemudian dibandingkan dengan data sekuens yang tersedia di GenBank menggunakan software tertentu (Rinanda, 2011).

### **2.2.8 Analisis Filogenetik**

Analisis filogenetik merupakan suatu metode untuk menjelaskan hubungan antar organisme menurut sejarah evolusi. Analisis filogenetik secara molekuler dilakukan menggunakan hasil urutan DNA dari gen, urutan RNA dari RNA fungsional, atau urutan asam amino dari protein. Hasil uruta dari gen didapatkan melalui hasil sekuensing DNA. Analisis filogenetik digambarkan melalui pohon filogenetik yang dapat menunjukkan hubungan antara gen homolog. Homolog merupakan barisan yang memiliki asal mula atau nenek moyang yang sama. Pada umumnya, homolog mempertahankan kesamaan urutan basa nukleotida satu sama lain. Jarak terdekat antar homolog dapat membangun pohon filogenetik (Hu, 2016).

### **2.2.9 GenBank**

Database urutan genetik basa nukleotida yang digunakan oleh peneliti secara global terkumpul pada database GenBank (NCBI, 2021). GenBank NCBI bekerja sama dan bertukar data dengan database genetik dari beberapa negara seperti Jepang dan Eropa. Database GenBank dirancang untuk memudahkan akses dalam komunitas ilmiah termasuk peneliti terhadap informasi genetik urutan basa nukleotida. Beberapa fitur GenBank yang dapat digunakan antara lain identifikasi nukleotida, menjajarkan urutan nukleotida melalui BLAST (*Basic Lical Alignment Search Tool*), dan mengunduh database genetik yang tersedia di NCBI.

### BAB III

#### METODE KEGIATAN

#### 3.1 Lokasi Kegiatan Magang

Kegiatan magang ini dilaksanakan pada salah satu kelompok studi yang berada di dalam Lembaga Penyakit Tropis Universitas Airlangga, Surabaya, Jawa Timur yaitu di Laboratorium Hepatitis.

#### 3.2 Waktu Kegiatan Magang

Pelaksanaan magang ini dilakukan selama dua bulan sejak tanggal 12 September 2022 hingga 3 Desember 2022. Berikut merupakan rincian kegiatan magang yang dilakukan.

No	Nama Kegiatan	September				Oktober				November				Desember			
		1	2	3	4	1	2	3	4	1	2	3	4	1	2	3	4
1.	Koordinasi dan <i>plotting</i> laboratorium dengan DPA dan DPL																
2.	Pengenalan laboratorium hepatitis																
3.	Kegiatan analisis laboratorium																
4.	Pelaksanaan proyek magang																
5.	Supervisi magang																
6.	Penyusunan laporan magang																
7.	Seminar hasil laporan magang																

#### 3.3 Metode Pelaksanaan Magang

Metode pelaksanaan kegiatan magang yang telah dilakukan adalah sebagai berikut:

1. Pengenalan dengan pihak instansi

Kegiatan yang dilakukan untuk mengenal pihak instansi yaitu melalui perkenalan diri dan mempelajari alur kerja dan struktur organisasi *Institute of Tropical Disease* Universitas Airlangga, terutama Laboratorium Hepatitis.

2. Ceramah dan tanya jawab

Kegiatan yang dilakukan berupa ceramah dan tanya jawab dengan pembimbing lapangan dan staf di Laboratorium Hepatitis, *Institute of Tropical Disease* Universitas Airlangga. Hal tersebut digunakan untuk memperoleh informasi tentang pelaksanaan program dan alur kerja laboratorium yang dotarapkan.

3. Observasi

Peserta magang mengamati beberapa kegiatan serta alur kerja laboratorium pada Laboratorium Hepatitis, *Institute of Tropical Disease* Universitas Airlangga seperti ekstraksi DNA, PCR, pembuatan gel agarose 2%, elektroforesis, dan sekuensing.

4. Partisipasi aktif

Peserta magang berpartisipasi aktif dalam kegiatan kerja di laboratorium pada Laboratorium Hepatitis, *Institute of Tropical Disease* Universitas Airlangga. Partisipasi aktif peserta magang dengan melakukan analisis laboratirum seperti pipetting, autoklaf, ekstraksi DNA, PCR, pembuatan gel agarose 2%, dan elektroforesis.

5. Studi literatur

Studi literatur dilakukan untuk menambah pengetahuan yang berkaitan dengan topik hepatitis. Studi literatur dapat diperoleh dari jurnal, buku, dan lain sebagainya.

6. Pelaksanaan proyek

Peserta magang melakukan proyek penelitian untuk menganalisis suatu masalah kesehatan, faktor risiko, dan pola penyakit yang ditinjau berdasarkan epidemiologi molekuler. Proyek yang dilakukan meliputi evaluasi program kesehatan, pemetaan pola penyakit, skrining, dan manajemen data.

7. Penulisan laporan magang

Penulisan laporan magang dilaksanakan setelah serangkaian kegiatan magang selesai.

### 3.4 Teknik Pengumpulan Data

Jenis data yang digunakan adalah data sekunder. Data sekunder diperoleh dari database urutan genetik basa nukleotida yang digunakan oleh peneliti secara global terkumpul yaitu pada database GenBank NCBI.

### 3.5 Teknik Analisis Data

Untuk melihat keanekaragaman antar genom HBV maka dilakukan analisis filogenetik. Analisis filogenetika merupakan suatu metode untuk menjelaskan hubungan antar

organisme menurut sejarah evolusi. Urutan basa nukleotida pada setiap sampel dianalisis berdasarkan genotipe HBV dan dibandingkan dengan sampel referensi dari genotipe HBV wilayah lainnya sehingga dapat dibandingkan kedekatan kekerabatannya dengan sampel penelitian. Urutan referensi diambil dari database GenBank. Analisis ini dilakukan dengan menggunakan program perangkat lunak Molecular Evolutionary Genetics Analysis (MEGA). Penyelarasan dilakukan dengan menggunakan perangkat lunak CLUSTAL X, pohon filogenetik dibangun dengan metode Neighbor-Joining Tree, dan resampling bootstrap dilakukan 200 kali. Teknik analisis data dilakukan secara deskriptif, yaitu menggambarkan kondisi keanekaragaman genom virus berdasarkan genotipe HBV menggunakan pohon filogenetik, grafik, dan narasi. Bentuk grafik disajikan untuk menggambarkan keadaan menurut variabel dan narasi digunakan untuk menjelaskan variabel-variabel yang akan digambarkan tersebut.

Analisis data juga dilakukan dengan IBM SPSS version 21. Analisis bivariable menggunakan uji *Chi-square* untuk mengetahui hubungan antar variabel. Sampel dalam penelitian ini tidak dapat merepresentasikan populasi dikarenakan menggunakan teknik sampling purposive probability. Sampel dikategorikan sebagai non-parametric test. Variabel dependen dalam penelitian ini adalah implikasi klinis infeksi hepatitis B dan variabel independen adalah genotipe HBV. Data disajikan dalam data kategori dan dianalisis menggunakan uji Chi-square atau uji Fisher exact, untuk mendapatkan nilai P. Perbedaan dianggap signifikan secara statistik, di mana  $P < 0,05$ .

## BAB IV

### HASIL DAN PEMBAHASAN

#### 4.1 GAMBARAN UMUM *INSTITUTE OF TROPICAL DISEASE* UNIVERSITAS AIRLANGGA

##### 4.1.1 Gambaran Umum Wilayah Kerja *Institute of Tropical Disease* Universitas Airlangga

*Institute of Tropical Disease* Universitas Airlangga (ITD UNAIR) merupakan suatu lembaga yang melakukan penelitian, penyuluhan, pelatihan, serta pengabdian masyarakat melalui pelayanan pemeriksaan laboratorium sebagai salah satu upaya deteksi dini berbagai penyakit tropis. *Institute of Tropical Disease* melakukan penelitian pada berbagai kelompok studi, diantaranya adalah *entomology, antimicrobial resistant, HIV, hepatitis, human genetics, bacterial diarrhea, natural products, proteomic, toxoplasmosis, malaria, tuberculosis, influenza, dengue, leprosy, dan viral diarrhea.*

##### 4.1.2 Visi dan Misi *Institute of Tropical Disease* Universitas Airlangga

Visi *Institute of Tropical Disease* Universitas Airlangga adalah menjadi salah satu lembaga pendidikan nasional dan internasional yang kuat untuk memajukan penelitian interdisipliner yang maju, yang bekerja dan berkembang di bidang penelitian, pengembangan *bio-product*, pelatihan, informasi, serta layanan diagnostik terkait penyakit tropis dan infeksi berbasis biologi molekuler.

Adapun misi *Institute of Tropical Disease* Universitas Airlangga adalah sebagai berikut,

1. Menyelenggarakan penelitian yang berkualitas terhadap publikasi internasional dan *bio-product*, pelatihan-pelatihan berdasarkan kemajuan ilmu pengetahuan dan kebutuhan pelanggan, serta pelayanan laboratorium terpadu yang unggul dan memuaskan pelanggan.
2. Menyelenggarakan pelayanan laboratorium rujukan yang menjadi pusat rujukan utama dengan pemanfaatan teknologi modern.
3. Mengembangkan sumber daya manusia yang profesional dan akuntabel, berorientasi pada pelanggan serta memiliki integritas tinggi dalam memberikan pelayanan.
4. Melaksanakan proses pelatihan kesehatan yang mendukung diseminasi hasil penelitian berdasarkan standar nasional dan internasional.

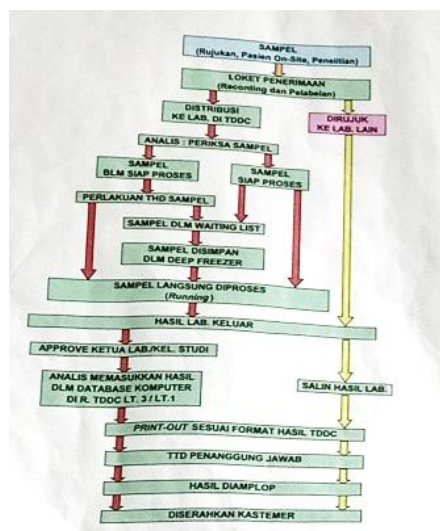
5. Menyelenggarakan penelitian yang mengarah pada pengembangan ilmu pengetahuan, teknologi dan inovasi di bidang penyakit menular dan penyakit tropis serta bidang penunjang lainnya, untuk menghasilkan *bio-product* serta publikasi ilmiah nasional dan internasional.
6. Membangun strategi fungsional pembelajaran dan pengembangan organisasi di tingkat nasional dan internasional.

#### 4.1.3 Struktur Organisasi Kelompok Studi Hepatitis, *Institute of Tropical Disease* Universitas Airlangga

Kelompok studi Hepatitis di ITD UNAIR terdiri dari struktur ketua kelompok studi dan anggota kelompok studi. Kelompok studi Hepatitis diketuai oleh Prof. Soetjipto, dr., MS., Ph.D. Anggota kelompok studi Hepatitis meliputi:

1. Prof. Maria L Inge Lusida, MD., M.Kes., Ph.D., SPMK(K)
2. Prof. Retno Handajani, MD., MS., Ph.D.
3. Dr. Juniastuti, MD., M.Kes.
4. Laura Navika Yamani, Ph.D.
5. Dr. Citrawati Dyah Kencono Wungu, MD., M.Si.
6. Mochamad Amin, S.Si., M.Si.
7. Zayyin Dinana, DVM.
8. Dr. Dewi Setyowati, S.Keb., Bd., M.Ked.Trop.

#### 4.1.4 Prosedur Kerja *Institute of Tropical Disease* Universitas Airlangga



Gambar 4.1 Prosedur Kerja ITD UNAIR

Sampel yang diuji dalam laboratorium di ITD UNAIR meliputi sampel penelitian, diagnostik, maupun pelayanan. Sampel yang sudah siap akan langsung



diuji, sedangkan pengumpulan sampel yang belum siap akan disimpan dalam deep freezer. Pengujian sampel di laboratorium meliputi:

1. Rapid test HBsAg pada plasma

Alat: Rapid test kit dengan merk RightSign, *micropipette* 20 – 200 $\mu$ l, *tip long* 20 – 200 $\mu$ l, *timer*, dan *dustbin*,

Bahan: buffer dan plasma serum 40 – 100 $\mu$ l

Prosedur Kerja: Rapid test membutuhkan sebanyak 40 – 100 $\mu$ l plasma serum diteteskan pada permukaan strip dan tunggu 10 detik untuk ditetesi buffer sebanyak 1 tetes. Waktu pembacaan terbaik adalah 15 – 30 menit setelah garis muncul pada strip.

2. Ekstraksi DNA

Alat: 1.5ml *microcentrifuge tube*, 2 ml *collection tube*, *mini spin coloumn*, *micropipette* 20 – 200  $\mu$ l dan 100 – 1000  $\mu$ l, *Tip long* 20 – 200  $\mu$ l dan 100 – 1000  $\mu$ l, *vortex*, *incubation machine*, dan *mini centrifuge*

Bahan: QIAamp® DNA Mini Kit. (Cat 51104) termasuk Proteinasi K, Ethanol, buffer AL, buffer AW 1 dan AW 2, buffer AE, dan plasma positif HBsAg

Prosedur Kerja: Sampel yang digunakan dalam ekstraksi DNA adalah plasma yang sudah disimpan dalam chiller dalam suhu -84°C. Proses ekstraksi DNA (*spin protocol*) adalah sebagai berikut.

- a. Masukkan proteinase K sebanyak 20 $\mu$ l kedalam 1.5ml microcentrifuge tube
- b. Tambahkan sampel sebanyak 200 $\mu$ l
- c. Tambahkan buffer AL sebanyak 200 $\mu$ l. campurkan dengan cara mem-*vortex* selama 15 detik.
- d. Inkubasi pada suhu 56°C selama 10 menit.
- e. Sentrifugasi secara cepat (menggunakan tombol *flash*) untuk menghilangkan sisa campuran yang terdapat di bagian dalam tutup.
- f. Tambahkan 200 $\mu$ l ethanol (96-100%) pada sampel, lalu *vortex* selama 15 detik. Setelah tercampur, sentrifugasi secara cepat (menggunakan tombol *flash*) untuk menghilangkan sisa campuran yang terdapat di bagian dalam tutup.
- g. Pipet campuran kedalam QIAamp® *mini spin column* (kedalam 2ml *colletion tube*) tanpa mengenai dindingnya. Tutup dan sentrifugasi pada

kecepatan 8000 rpm selama 1 menit. Pindahkan kedalam 2ml *collection tube* baru dan buang *tube* yang mengandung sisa campuran.

- h. Buka penutup QIAamp® *mini spin column* dan tambahkan 500µl buffer AW1 tanpa mengenai/membasahi bagian dindingnya. Tutup dan sentrifugasi pada kecepatan 8000 rpm selama 1 menit dan pindahkan kedalam 2ml *collection tube* baru dan buang *tube* yang mengandung sisa campuran.
- i. Buka penutup QIAamp® *mini spin column* dan tambahkan 500µl buffer AW2 tanpa mengenai/membasahi bagian dindingnya. Tutup dan sentrifugasi pada kecepatan 14000 rpm selama 3 menit.
- j. Pindahkan QIAamp® *mini spin column* (kedalam 1.5ml *microcentrifuge tube*) dan buang *tube* yang mengandung sisa campuran . perlahan buka penutup QIAamp® *mini spin column* dan tambahkan 200µl buffer AE.
- k. Inkubasi selama pada suhu ruangan (15-25°C) selama 1 menit, lalu sentrifugasi pada kecepatan 8000 rpm selama 1 menit.
- l. Beri nama sesuai dengan kode sampel pada badan dan penutup *tube*.
- m. Simpan di *chiller* pada suhu 20°C/80°C sebelum digunakan.

### 3. Polymerase Chain Reaction (PCR)

Alat:

First PCR : *Micropipette, PCR tube 0.2ml, 1.5ml microcentrifuge tube, tip, vortex, mini centrifuge*, dan mesin PCR konvensional (*Applied Biosystem Thermo Fisher Scientific*)

Second PCR : *Micropipette, PCR tube 0.2ml, 1.5ml microcentrifuge tube, tip, vortex, mini centrifuge*, dan mesin PCR konvensional (*Applied Biosystem Thermo Fisher Scientific*)

Bahan:

First PCR : *Nuclease free water (dH<sub>2</sub>O) 5µl, GoTaq® Master mix, 2x Green MM 10µl, primer P7 (sense primer) 1µl, primer P8 (antisense primer) 1µl, dan DNA template 3µl* (digunakan untuk membuat produk PCR sebanyak 20µl.)

Second PCR : *Nuclease free water (dH<sub>2</sub>O) 6µl, GoTaq® Master mix, 2x Green MM 10µl, primer HBS1 (sense primer) 1µl, primer HBS2 (antisense primer) 1µl, dan DNA template hasil produk first PCR 2µl* (digunakan untuk membuat produk PCR sebanyak 20µl.)

Prosedur Kerja:

- a. Campurkan *Nucelease free water* (dH<sub>2</sub>O) 5µl, GoTaq® Master mix, 2x Green MM 10µl, primer P7 (*sense primer*) 1µl, primer P8 (*antisense primer*) 1µl, dan *DNA template* 3µl kedalam PCR tube.
- b. Sentrifugasi secara cepat untuk menghilangkan campuran yang berada di bagian penutup tube.
- c. Masukkan kedalam mesin PCR konvensional dengan skema:
  - i. *Pre-denaturation* pada suhu 94°C selama 5 menit.
  - ii. *Denaturation* pada suhu 94°C selama 30 detik.
  - iii. *Annealing* pada suhu 53°C selama 30 detik dan diulang selama 40 putaran.
  - iv. *Elongation* pada suhu 72°C selama 40 detik.
  - v. *Termination* pada suhu 72°C selama 7 menit.
  - vi. *Infinity hold* pada suhu 15°C.

#### 4. Elektroforesis Gel Agarose 2%

Alat: 3.2gram (2%) bubuk *agarose*, *parafilm*, 160ml buffer TBE, 16µl *Ethidium Bromide* (EtBr), produk PCR, *Ladder Top Bench* 100bp, dan *loading dye* (warna violet).

Bahan: *Tray*/cetakan dan *comb*/sisir gel, neraca digital, tabung Erlenmeyer 500ml, tabung takar 250ml, *microwave*, sarung tangan antipanas, *micropipette* 0.5 - 10µl, *tip long* 0.5 - 10µl, *electrophoresis machine*, dan *gel documentation UV transilluminator*.

Prosedur Kerja:

- a. Siapkan neraca digital, *setting* pada mode *tar*. Tunggu hingga angka menunjukkan 0.
  - b. Timbang bubuk *agarose* sebanyak 3.2gram.
  - c. Masukkan kedalam tabung Erlenmeyer dan tambahkan buffer TBE 0.5x sebanyak 160ml.
  - d. Campurkan kedua bahan dan panaskan kedalam *microwave* selama 5 menit.
  - e. Dinginkan hingga suhu suam-suam kuku dan campurkan 16µl EtBr.
  - f. Tuang campuran kedalam *tray* dan segera pasang *comb*.
  - g. Dinginkan pada suhu ruangan hingga mengeras.
- Setelah gel *agarose* siap digunakan, langkah selanjutnya adalah:
- a. Siapkan mesin *mupid-plus submarine electrophoresis system*.

- b. Atur aliran listrik pada 100V.
- c. Masukkan gel agarose kedalam mesin *electrophoresis* yang telah diberi buffer TBE 0.5x.
- d. Pipet *Top Bench Ladder* 100bp sebanyak 5 $\mu$ l pada *wells*.
- e. Pipet masing masing sampel (termasuk *positive* dan *negative control*) sebanyak 5 $\mu$ l pada *wells*.
- f. Tutup mesin dengan penutup. Tunggu hingga 30 menit.

Gel hasil elektroforesis diamati dengan menggunakan *gel documentation UV transilluminator* sehingga DNA akan nampak berupa *band/pita* dibawah sinar UV lalu dicetak dengan printer.

### 5. Sequencing

Alat: *96-wells plate for sequencing, septa 96-well, vortex, Sequencer ABI 3500, xxx centrifuge, micropipette, dan tip.*

Bahan: QIAquick® PCR Purification kit (Cat. Nos. 28104) termasuk buffer PB, buffer PE, dan buffer EB; BigDye XTerminator™, BigDye buffer, *Nuclease Free Water* (dH<sub>2</sub>O), SAM Solution, XTerminator™, primer forward, dan produk PCR.

Prosedur Kerja: Proses *sequencing* terdapat 3 tahap utama yakni purification, labelling, dan *sequencing* reaction. Tahap purification dapat dilakukan dengan 2 cara, yakni ExoSAP dan purifikasi dengan kit. Penelitian ini menggunakan QIAquick® PCR purification kit (cat. Nos. 28104). Proses purification adalah sebagai berikut.

- a. Tambahkan 5 volume buffer PB kedalam 1 volume produk PCR (sekitar 200 $\mu$ l buffer PB).
- b. Masukkan *QIAquick column* kedalam 2ml collection tube.
- c. Pengikatan DNA dilakukan dengan menambahkan sampel kedalam *QIAquick column* dan sentrifugasi selama 30-60 detik. Buang sisa campuran dan letakkan kedalam tube semula.
- d. Pencucian DNA dilakukan dengan menambahkan 750 $\mu$ l buffer PE kedalam *QIAquick column* dan sentrifugasi selama 30-60 detik. Buang sisa campuran dan letakkan kedalam tube semula.
- e. Sentrifugasi sekali lagi untuk membuang residu wash buffer selama 1 menit.
- f. Letakkan *QIAquick column* kedalam 1.5 microcentrifuge tube baru.

- g. Pengelusian DNA dilakukan dengan menambahkan 50µl buffer EB di bagian tengah *QIAquick column* dan sentrifugasi selama 1 menit.
- h. Beri nama sesuai dengan kode sampel pada badan dan penutup *tube*.

Tahap labelling dilakukan dengan cara:

- a. Campurkan BigDye XTerminator™, BigDye buffer, H<sub>2</sub>O, SAM Solution, XTerminator™, primer forward, dan produk PCR kedalam 96-wells plate for *sequencing* dan ditutup dengan aluminum foil. Rapatkan.
- b. Homogenisasi campuran dilakukan dalam mesin PCR dengan suhu
- i. *Pre-denaturation* pada suhu 96°C selama 3 menit.
  - ii. *Denaturation* pada suhu 96°C selama 30 detik.
  - iii. *Annealing* pada suhu 50°C selama 50 detik dengan 40 kali putaran.
  - iv. *Elongation* pada suhu 60°C selama 4 menit.

Tahap terakhir yakni *sequencing* reaction adalah dengan memasukkan plate for *sequencing* kedalam sequencer Applied Biosystem dan software yang terdaftar. Proses *sequencing* berjalan selama kurang lebih 2 jam. Hasil yang diperoleh dari proses *sequencing* berupa data basa nukleotida dan grafik *elektrophoregram*.

## 4.2 Pola Distribusi Genotipe HBV terhadap Implikasi Klinis Hepatitis B

### 4.2.1 Data Sampel

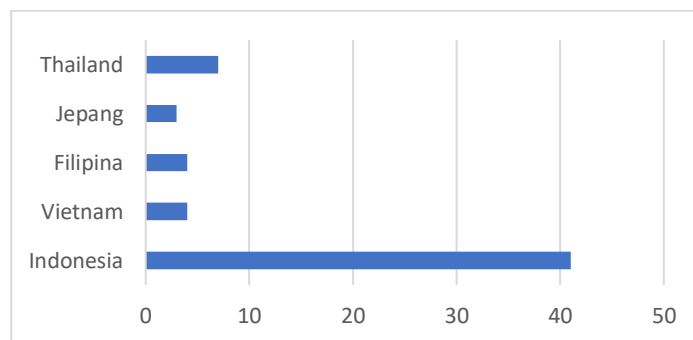
No.	Nomor Akses	Genotipe	Implikasi Klinis
1	LC349877	B3	OBI
2	KP341012	B3	OBI
3	KP011085	B3	-
4	AP011093	B3	-
5	AB241110	B3	OBI
6	AB493824	B3	OBI
7	AB241111	B9	Penyakit hati kronis
8	JQ688404	C7	OBI
9	AB554017	B3	OBI
10	AB713531	B3	OBI
11	M54923	B3	-
12	AP011085	B3	-

13	AB554017	B3	-
14	EF473971	B3	-
15	AB713527	B3	OBI
16	AB713532	B3	OBI
17	AB713529	B3	OBI
18	AB713530	B3	OBI
19	DQ463792	B6	-
20	DQ463794	B6	-
21	DQ463793	B6	-
22	AB493834	B8	-
23	AP011095	B8	-
24	AP011096	B8	-
25	GQ358145	B9	-
26	GQ358146	B9	OBI
27	AB073835	B4	-
28	AY033073	B4	-
29	GQ358142	B7	-
30	GQ358143	B7	-
31	AB219429	B5	-
32	AB219427	B5	-
33	AB241116	B5	-
34	EF473974	B2	-
35	EF473975	B2	-
36	D00329	B1	-
37	AB010291	B1	Penyakit hati kronis
38	D23678	B1	Carrier HBV
39	AF297621	A1	Penyakit hati kronis
40	AF043580	A2	-
41	AF160501	A2	-
42	AF241409	A2	-
43	AP011099	C5	-
44	AP011101	C5	-
45	AF241410	C5	-

46	AB074756	C1	Carrier HBV
47	AF223957	C1	-
48	AB493840	C6	-
49	AB493840	C6	-
50	AB493847	C6	-
51	X75656	C2	-
52	X75665	C2	OBI
53	AP011098	C7	-
54	AB540585	C7	-
55	AP011107	C7	-
56	AP011106	C7	-
57	AP011105	C7	-
58	AB048704	C2	-
59	AB048705	C2	-

Sampel yang digunakan dalam penelitian ini adalah sebanyak 59 sampel HBV dengan genotipe A, B, dan C. Sampel ini berasal dari negara-negara di Asia Tenggara. Pengumpulan sampel dilakukan melalui data sekunder yang berasal dari GenBank NCBI.

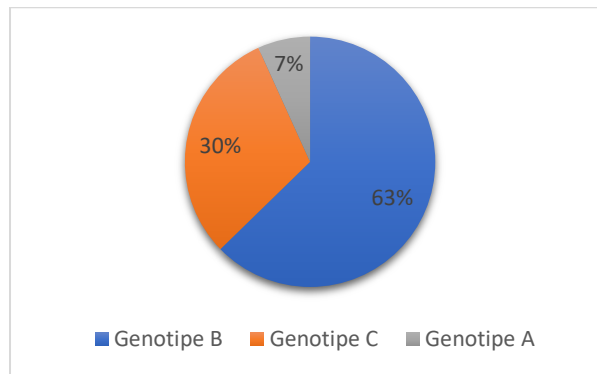
#### 4.2.2 Distribusi Wilayah Geografis Pada Sampel



Gambar 4.2 Distribusi Wilayah Geografis pada Sampel

Dari 59 sampel secara keseluruhan menunjukkan bahwa sampel berasal dari Thailand, Jepang, Filipina, Vietnam, dan Indonesia. Sebagian besar sampel berasal dari Indonesia yaitu sebesar 41 sampel, diikuti 7 sampel yang berasal dari Thailand, 4 sampel dari Vietnam, 4 sampel dari Filipina, dan 3 sampel dari Jepang.

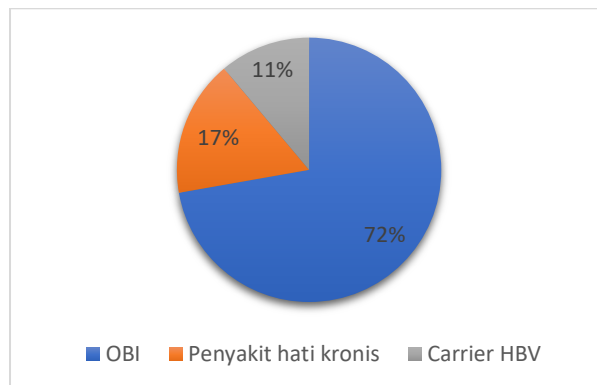
#### 4.2.3 Distribusi Genotipe HBV Pada Sampel



Gambar 4.3 Distribusi Genotipe pada Sampel

Dari keseluruhan 59 sampel secara keseluruhan menunjukkan bahwa sebagian besar sampel termasuk dalam HBV dengan genotipe B. Sebanyak 63% (37 sampel) merupakan sampel individu HBV dengan genotipe B, diikuti sebanyak 30% (18 sample) merupakan genotipe C, dan 7% (4 sampel) merupakan genotipe A.

#### 4.2.4 Karakteristik Implikasi Klinis Pada Sampel



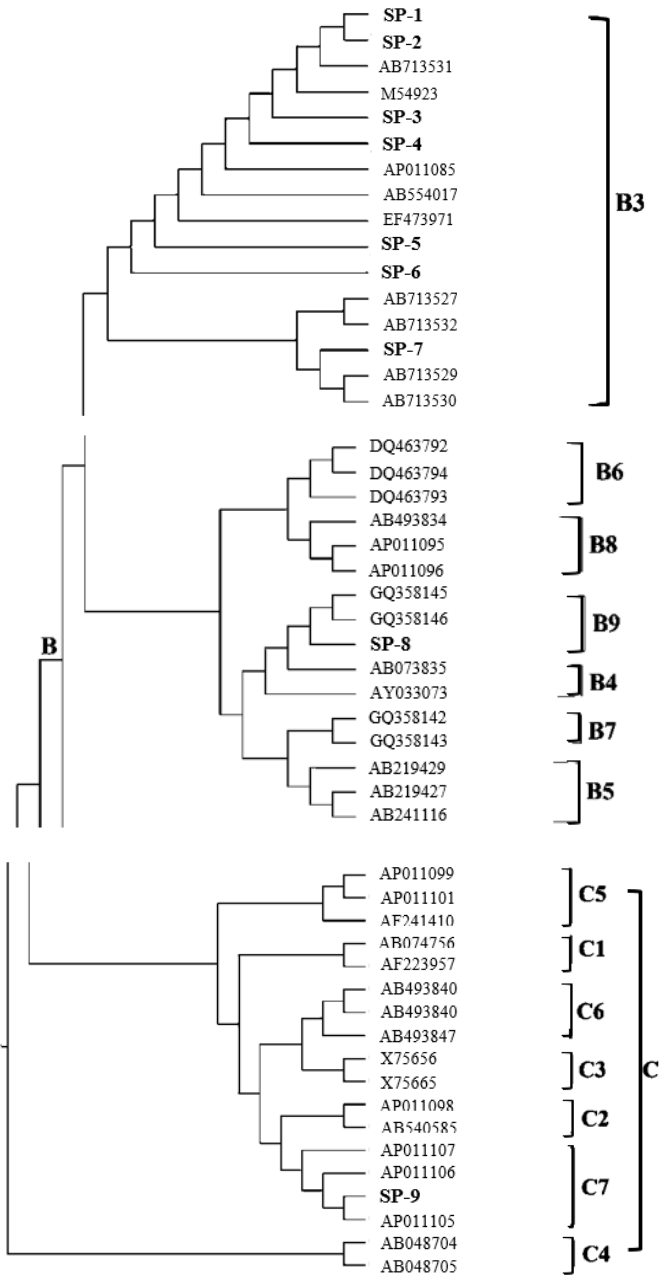
Gambar 4.4 Karakteristik Implikasi Klinis pada Sampel

Dari keseluruhan 59 sampel secara keseluruhan, terdapat 18 sampel dengan implikasi klinis. Implikasi klinis pada individu menunjukkan adanya OBI, penyakit hati kronis, dan carrier HBV. Sebagian besar sampel memiliki implikasi klinis OBI tertinggi yaitu sebanyak 72% (13 sampel), diikuti 17% (3 sampel) dengan penyakit hati kronis, dan 11% (2 sampel) dengan carrier Hepatitis B.



#### 4.2.5 Analisis Filogenetik

Sampel dengan ID SP-1, SP-2, SP-3, SP-4, SP-5, SP-6, dan SP-7 memiliki sub-genotipe B3, SP-8 memiliki sub-genotipe B9, dan SP-9 memiliki sub-genotipe C7. Berikut merupakan hasil filogram yang dapat menggambarkan kedekatan kekerabatan dengan sampel referensi.



Gambar 4.5 Pohon Filogenetik

#### 4.2.6 Analisis Hubungan Antara Genotipe HBV terhadap Implikasi Klinis

Tabel 4.3 Tabulasi Silang Genotipe B – Implikasi Klinis

		Genotipe B		Total
		Ya	Tidak	
Implikasi Klinis	Ya	16	3	19
	Tidak	21	19	40
Total		37	22	59

Parameter	Point Estimate	95% Confidence Interval	
		Lower	Upper
Odds Ratio	4,825	1,213	19,189
		P-Value (2-tailed)	
Chi-Square		0,039	

Dari keseluruhan 59 sampel sekuensing yang dikelompokkan berdasarkan genotipe B HBV terhadap implikasi klinis menunjukkan sebagian besar sampel dengan genotipe B dan tidak memiliki implikasi klinis. Sebanyak 21 sampel merupakan individu dengan HBV genotipe B yang tidak memiliki implikasi klinis, diikuti 19 sampel bukan individu dengan HBV genotipe B dan tidak memiliki implikasi klinis, 16 sampel individu dengan HBV genotipe B yang memiliki implikasi klinis. dan 3 sampel individu dengan HBV bukan genotipe B yang memiliki implikasi klinis. Berdasarkan tabulasi silang pada genotipe B HBV terhadap implikasi klinis yang ditimbulkan memiliki nilai hubungan yang signifikan terhadap kejadian OBI dimana  $p\text{-value} \leq \alpha (0,05)$ . Odds rasio pada genotipe B HBV menunjukkan adanya faktor risiko terhadap kejadian OBI ( $OR > 1$ ). Pada individu dengan genotipe B HBV memiliki risiko 4,825 lebih besar untuk mengalami implikasi klinis lebih lanjut dibandingkan individu bukan genotipe B HBV yaitu genotipe A atau genotipe C HBV.

Tabel 4.4 Tabulasi Silang Genotipe C – Implikasi Klinis

		Genotipe C		Total
		Ya	Tidak	
Implikasi Klinis	Ya	2	17	19
	Tidak	16	24	40
Total		18	41	59

Parameter	Point Estimate	95% Confidence Interval	
		Lower	Upper
Odds Ratio	0,176	0,036	0,870
		P-Value (2-tailed)	
Chi-Square		0,046	

Dari keseluruhan 59 sampel sekuensing yang dikelompokkan berdasarkan genotipe C HBV terhadap implikasi klinis menunjukkan sebagian besar sampel dengan genotipe C dan tidak memiliki implikasi klinis. Sebanyak 24 sampel merupakan individu dengan HBV bukan genotipe C dan tidak memiliki implikasi klinis, diikuti 17 sampel bukan individu dengan HBV genotipe C yang memiliki implikasi klinis, 16 sampel individu dengan HBV genotipe C yang tidak memiliki implikasi klinis, dan 2 sampel individu dengan HBV genotipe C yang memiliki implikasi klinis. Berdasarkan tabulasi silang pada genotipe C HBV terhadap implikasi klinis yang ditimbulkan memiliki nilai hubungan yang signifikan terhadap kejadian OBI dimana  $p\text{-value} \leq \alpha (0,05)$ . Odds rasio pada genotipe C HBV menunjukkan adanya faktor protektif terhadap kejadian OBI ( $OR < 1$ ). Pada individu dengan genotipe C HBV mempunyai faktor protektif untuk tidak mengalami implikasi klinis lebih lanjut 0,176 kali lebih besar dibandingkan individu sampel dengan genotipe A atau genotipe B HBV.

Berdasarkan segitiga epidemiologi, implikasi klinis pada penderita HBV dapat terjadi akibat 3 faktor yaitu host terkait dengan respon imun, agent terkait dengan genom HBV, dan environment terkait dengan wilayah khas geografi genotipe HBV. Dalam penelitian ini adalah untuk meninjau hubungan antara pola distribusi genotipe HBV terhadap kejadian implikasi klinis lebih lanjut. Genotipe virus hepatitis B telah dilaporkan mempengaruhi hasil klinis pada inang atau karakteristik virologi molekuler. Genotipe C dikaitkan dengan penyakit hati yang lebih parah daripada genotipe B di Asia. Dalam hal karakteristik virologi molekuler, isolat HBV dengan mutasi A-1896 di wilayah precore menghapus ekspresi HBeAg lebih sering diamati pada genotipe B, sedangkan mutasi promotor inti ganda T-1762/A-1764 menurunkan transkripsi mRNA precore/core lebih sering diamati pada genotipe C (Wang *et al.*, 2020).

HBV genotipe C lebih sering diamati pada pasien dengan penyakit hati kronis daripada pada pembawa asimtomatik dan lebih sering pada pembawa dengan HBeAg dan kadar serum ALT dan HBV-DNA yang tinggi. Prevalensi T1653 ditemukan secara signifikan lebih tinggi pada pasien HCC dibandingkan pada pasien CH dengan HBV/C, menunjukkan bahwa T1653 merupakan faktor prediktif untuk HCC pada HBV/C. Dalam penelitian ini, prevalensi mutasi T1653 secara signifikan lebih tinggi pada pasien HCC dengan HBV/C saja. Temuan ini menunjukkan bahwa mutasi T1653 merupakan salah satu faktor risiko kritis untuk HCC dengan HBV/C. Dilaporkan juga bahwa pembawa HBV dengan mutasi ganda promotor inti T1762/A1764 berada pada peningkatan risiko HCC dan bahwa mutan ini dapat berkontribusi pada patogenesis infeksi HBV. Hasil ini menunjukkan bahwa genotipe B HBV lebih rentan terhadap infeksi OBI dibandingkan dengan populasi umum. Beberapa substitusi asam amino pada daerah determinan "a" dapat mempengaruhi antigenisitas HBsAg, mengakibatkan kegagalan diagnostik. Substitusi asam amino M133L dan T143M dalam daerah determinan "a" kemungkinan mengubah antigenisitas HBsAg di antara donor darah Indonesia (Thedja *et al.*, 2010), sedangkan substitusi T1261 dan T143S lebih sering terjadi pada anak sekolah (Utsumi *et al.*, 2010).

## **BAB V**

### **KESIMPULAN DAN SARAN**

#### **5.1 KESIMPULAN**

1. Sampel yang digunakan dalam penelitian ini terdiri dari 59 sampel HBV dengan genotipe A, B, dan C yang berasal dari Thailand, Jepang, Filipina, Vietnam, dan Indonesia.
2. Sebagian besar sampel sebanyak 63% (37 sampel) merupakan sampel individu HBV dengan genotipe B dan memiliki implikasi klinis OBI tertinggi yaitu sebanyak 72% (13 sampel).
3. Berdasarkan analisis filogenetika, sampel dengan ID SP-1, SP-2, SP-3, SP-4, SP-5, SP-6, dan SP-7 memiliki sub-genotipe B3, SP-8 memiliki sub-genotipe B9, dan SP-9 memiliki sub-genotipe C7.
4. Berdasarkan tabulasi silang antara genotipe HBV terhadap implikasi klinis diperoleh 16 sampel individu dengan HBV genotipe B yang memiliki implikasi klinis.
5. Terdapat hubungan antara pola distribusi genotipe B HBV terhadap kejadian implikasi klinis tertentu dengan point estimate sebesar 4,085 kali. Hal ini menunjukkan individu sampel dengan genotipe B HBV mempunyai risiko mengalami implikasi klinis lebih lanjut 4,825 kali lebih besar dibandingkan Individu sampel dengan genotipe A atau genotipe C HBV.

#### **5.2 SARAN**

Sampel yang diteliti sangat terbatas dikarenakan terbatasnya jumlah sampel dan variasi genotipe HBV yang dimasukkan. Oleh karena itu, diperlukan penelitian lebih lanjut dengan jumlah sampel yang lebih besar dan representatif untuk mengetahui implikasi klinis yang lebih spesifik yang memiliki hubungan dengan pola distribusi genotipe B HBV.

## DAFTAR PUSTAKA

- Al Mardhiyah, Mediani, H. S., & Rahayuwati, L. (2019). Promosi Kesehatan kepada Orang Tua Mengenai Perilaku Sehat untuk Mencegah Hepatitis A pada Anak. *Jurnal Karya Kesehatan*, 2(1). doi:<https://doi.org/10.24198/mkk.v2i1.21007.g10530>
- Ali, S. A., Dnahue, R. M., Qureshi, H., & Vermund, S. H. (2009). Hepatitis B and Hepatitis C in Pakistan: Prevalence and Risk Factors. *International Journal of Infectious Disease*, 9 - 19.
- Caligiuri, P., Cerruti, R., Icardi, G., & Bruzzone, B. (2016, January). Overview Hepatitis B Virus Mutation and Their Implications in the Management of Infection. *World Journal of Gastroenterology*, 22(1), 145-154. doi:DOI: 10.3748/wjg.v22.i1.145
- CDC, 2020. *People Born Outside of the United States and Viral Hepatitis*. <https://www.cdc.gov/hepatitis/populations/Born-Outside-United-States.htm>
- CDC. (2022). *Hepatitis B information*. Retrieved from Centers for Disease Control and Prevention: <https://www.cdc.gov/hepatitis/hbv/index.htm>
- Choe, J. H., Taylor, V. M., Yasui, Y., Burke, N., Nguyen, T., Acorda, E., & Jackson, J. C. (2006). Health Care Acces and Sociodemographic Factors Associated with Hepatitis B Testing in Vietnamese-American Men. *Journal of Immigrant and Minority Health*, 8(3).
- Darajati, N. (2016). Faktor - faktor yang mempengaruhi hepatitis di RS PKU Muhammadiyah Yogyakarta Periode 2015 - 2016. *dspace UII*.
- Edmunds, W. J., Medley, G. F., Nokes, D., Hall, A. J., & Whittle, H. C. (1993). The Influence of Age on the Development of the Hepatitis B Carrier State. *The Royal Society*.
- Guo, Y., Lan, Y., Jing, Y., Cai, B., Gong, H., Zhang, Y., & Duan, Y., 2022. The Investigation of HBV Pre-S/S Gene Mutations in Occult HBV Infected Blood Donors with anti-HBs Positive. *The Canadian journal of infectious diseases & medical microbiology = Journal canadien des maladies infectieuses et de la microbiologie medicale*, 2022, 1874435. <https://doi.org/10.1155/2022/1874435>
- Hsu, C. W., & Yeh, C. T. (2011). Emergence of hepatitis B virus S gene mutants in patients experiencing hepatitis B surface antigen seroconversion after peginterferon therapy. *Hepatology (Baltimore, Md.)*, 54(1), 101–108. <https://doi.org/10.1002/hep.24363>
- Hu, J., & Liu, K. (2017). Complete and Incomplete Hepatitis B Virus Particles: Formation, Function, and Application. *Viruses*, 9(3), 56. <https://doi.org/10.3390/v9030056>
- Huang, C. H., Yuan, Q., Chen, P. J., Zhang, Y. L., Chen, C. R., Zheng, Q. B., Yeh, S. H., Yu, H., Xue, Y., Chen, Y. X., Liu, P. G., Ge, S. X., Zhang, J., & Xia, N. S. (2012). Influence of mutations in hepatitis B virus surface protein on viral antigenicity and phenotype in occult HBV strains from blood donors. *Journal of hepatology*, 57(4), 720–729. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2012.05.009>
- ITD. (2015). *History of Institute of Tropical Disease Universitas Airlangga*. Retrieved from Institute of Tropical Disease: <https://itd.unair.ac.id/itd/index.php/about/history/>
- KEMENDIKBUD. (2020). *Standar Nasional Pendidikan Tinggi: Peraturan Menteri Pendidikan dan Kebudayaan Republik Indonesia*. Retrieved September 2022, from JDIIH BPK RI: Database Peraturan: <https://peraturan.bpk.go.id/Home/Details/163703/permendikbud-no-3-tahun-2020>
- KEMENDIKBUD, R. (2019). *Latar Belakang Merdeka Belajar Kampus Merdeka*. Jakarta: KEMENDIKBUD RI. Retrieved from <https://kampusmerdeka.kemdikbud.go.id/web/about/latar-belakang>

- KEMENKES. (2009). *UU no. 36 tahun 2009*. Retrieved September 2022, from JDIH BPK RI: Database Peraturan: <https://peraturan.bpk.go.id/Home/Details/38778/uu-no-36-tahun-2009>
- Kuhns, M. C., Holzmayr, V., McNamara, A. L., Sickinger, E., Schultess, J., & Cloherty, G. A., 2019. Improved detection of early acute, late acute, and occult Hepatitis B infections by an increased sensitivity HBsAg assay. *Journal of clinical virology : the official publication of the Pan American Society for Clinical Virology*, 118, 41–45. <https://doi.org/10.1016/j.jcv.2019.08.001>
- Kuhns, M. C., Holzmayr, V., McNamara, A. L., Sickinger, E., Schultess, J., & Cloherty, G. A., 2019. Improved detection of early acute, late acute, and occult Hepatitis B infections by an increased sensitivity HBsAg assay. *Journal of clinical virology : the official publication of the Pan American Society for Clinical Virology*, 118, 41–45. <https://doi.org/10.1016/j.jcv.2019.08.001>
- Kwak, M. S., & Kim, Y. J., 2014. Occult hepatitis B virus infection. *World journal of hepatology*, 6(12), 860–869. <https://doi.org/10.4254/wjh.v6.i12.860>
- Liao, H., Liu, Y., Chen, J., Ding, W., Li, X., Xu, Z., Yang, Y., Chen, R., Si, L., Xu, X., Guo, J., & Xu, D., 2017. Characterization of hepatitis B virus (HBV) preS/S gene mutations in blood donors with occult HBV infection in the Baoji area of North China. *Transfusion*, 57(3pt2), 857–866. <https://doi.org/10.1111/trf.14046>
- Locarnini, S., Littlejohn, M., Aziz, M. N., & Yuen, L. (2013). Possible Origins and Evolution of the Hepatitis B Virus. *Seminars in Cancer Biology*, 561 - 575.
- McQuilland, G., Townsend, T. R., Fields, H. A., Carol, Leahy, M., & Polk, F. (1989). Seroepidemiology of Hepatitis B Virus Infection in the United States 1976 to 1980. *The American Journal of Medicine*, 87(3), s5 - s10.
- Makvandi M, 2016. Update on occult hepatitis B virus infection. *World journal of gastroenterology*, 22(39), 8720–8734. <https://doi.org/10.3748/wjg.v22.i39.8720>
- Ozer, A., Yakupogullari, Y., Beytur, L., Koroglu, M., Sahwan, F., & Aydogan, F. (2011). Risk Factors of Hepatitis B Virus Infection in Turkey: A Population based Case Control Study. *Hepatitis Monthly*, 11(4), 263 - 268.
- Pondé R. A, 2015. Molecular mechanisms underlying HBsAg negativity in occult HBV infection. *European journal of clinical microbiology & infectious diseases : official publication of the European Society of Clinical Microbiology*, 34(9), 1709–1731. <https://doi.org/10.1007/s10096-015-2422-x>
- Raimondo, G., Allain, J. P., Brunetto, M. R., Buendia, M. A., Chen, D. S., Colombo, M., Craxì, A., Donato, F., Ferrari, C., Gaeta, G. B., Gerlich, W. H., Levrero, M., Locarnini, S., Michalak, T., Mondelli, M. U., Pawlotsky, J. M., Pollicino, T., Prati, D., Puoti, M., Samuel, D., ... Zoulim, F., 2008. Statements from the Taormina expert meeting on occult hepatitis B virus infection. *Journal of hepatology*, 49(4), 652–657. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2008.07.014>
- Raimondo, G., Locarnini, S., Pollicino, T., Levrero, M., Zoulim, F., Lok, A. S., & Taormina Workshop on Occult HBV Infection Faculty Members, 2019. Update of the statements on biology and clinical impact of occult hepatitis B virus infection. *Journal of hepatology*, 71(2), 397–408. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2019.03.034>
- Rinanda, T. (2011). Analisis Sekuensing 16S Rrna di Bidang mikrobiologi. *Jurnal Kedokteran Syiah Kuala*, 11(3), 172-177.
- Saitta, C., Pollicino, T., & Raimondo, G, 2022. Occult Hepatitis B Virus Infection: An Update. *Viruses*, 14(7), 1504. <https://doi.org/10.3390/v14071504>
- Squadrito, G., Cacciola, I., Alibrandi, A., Pollicino, T., & Raimondo, G., 2013. Impact of occult hepatitis B virus infection on the outcome of chronic hepatitis C. *Journal of hepatology*, 59(4), 696–700. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2013.05.043>

- Wang, J., Zhang, P., Zeng, J., Du, P., Zheng, X., Ye, X., Zhu, W., Fu, Y., Candotti, D., Allain, J. P., Li, C., & Li, T., 2020. Occurrence of occult hepatitis B virus infection associated with envelope protein mutations according to anti-HBs carriage in blood donors. *International journal of infectious diseases : IJID : official publication of the International Society for Infectious Diseases*, 92, 38–45. <https://doi.org/10.1016/j.ijid.2019.12.026>
- WHO, 2022. *Hepatitis B*. <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/hepatitis-b>
- WHO, 2022. *Hepatitis B*. <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/hepatitis-b>
- WHO, 2022. *Hepatitis*. [https://www.who.int/health-topics/hepatitis#tab=tab\\_1](https://www.who.int/health-topics/hepatitis#tab=tab_1)
- WHO. (2022, June 24). *Hepatitis B*. Retrieved September 2022, from WHO Int: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/hepatitis-b>
- Wulandari, P. M., & Mulyantari, N. K. (2016). Gambaran Hasil KSRining Hepatitis B dan Hepatitis C pada Darah Donor di Unit Donor Darah PMI Provinsi Bali. *Jurnal Medika*, 5(7), 1 - 4.
- Wungu, C. K., Ariyanto, F. C., Prabowo, G. I., Soetjpto, & Handajani, R. (2020). Association between Five Types of Tumor Necrosis Factor- $\alpha$  Gene Polymorphism and Hepatocellular Carcinoma Risk: A Meta Analysis. *BMC Cancer*, 20(1134), 1 - 11. doi:<https://doi.org/10.1186/s12885-020-07606-6>
- Yamani, L. N., Triani, E., Amin, M., Juniastuti, Utsumi, T., Soetjpto, . . . Lusida, M. I. (2020). Prevalence and Genotype Distribution of Hepatitis B Virus among Migrant Workers in Lombok Island, Indonesia. *Asian Pacific Journal of Tropical Medicine*, 13(1), 8 - 16.
- Yulia, D. (2009). Virus Hepatitis B Ditinjau dari Aspek Laboratorium. *Jurnal Kesehatan Andalas*, 8(4), 247 - 254.
- Zheng, X., Ye, X., Du, P., Zeng, J., Zhu, W., Yang, B., Li, C., & Allain, J. P., 2015. High prevalence of anti-hepatitis B core antigen in hepatitis B virus-vaccinated Chinese blood donors suggests insufficient protection but little threat to the blood supply. *Transfusion*, 55(4), 890–897. <https://doi.org/10.1111/trf.12902>
- Zheng, X., Ye, X., Zhang, L., Wang, W., Shuai, L., Wang, A., Zeng, J., Candotti, D., Allain, J. P., & Li, C., 2011. Characterization of occult hepatitis B virus infection from blood donors in China. *Journal of clinical microbiology*, 49(5), 1730–1737. <https://doi.org/10.1128/JCM.00145-11>



**LAMPIRAN****Lampiran 1. Logbook Kegiatan Magang**

**LAPORAN KEGIATAN HARIAN (LOGBOOK)  
MAGANG MERDEKA BELAJAR - KAMPUS MERDEKA (MBKM)  
LEMBAGA PENYAKIT TROPIS UNIVERSITAS AIRLANGGA  
KELOMPOK STUDI HEPATITIS**

Nama Mahasiswa:

1. Salsabilla Putri Kinanti Abdullah (101911133043)
2. Alifa Salsabila Azzahrain (101911133194)

Dosen Pembimbing Akademik : Laura Navika Yamani, S.Si., M.Si., Ph.D

Dosen Pembimbing Lapangan : Muhammad Amin, S.Si., M.Si.

No	Tanggal	Kegiatan
1.	Senin, 12 September 2022	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Koordinasi dan plotting laboratorium bersama DPA dan DPL</li> <li>• Penjelasan dan diskusi project skrining, evaluasi imunisasi, program kesehatan, magang, dan penelitian bersama DPL</li> <li>• Review jurnal sebagai bentuk pengenalan dengan laboratorium hepatitis</li> </ul>
2.	Selasa, 13 September 2022	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Purifikasi hasil ekstraksi gel</li> <li>• Labelling</li> </ul>
3.	Rabu, 14 September 2022	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Elektroforesis hasil PCR purifikasi</li> <li>• Membaca hasil PCR purifikasi melalui sinar UV</li> </ul>
4.	Kamis, 15 September 2022	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Diskusi judul dan topik penelitian skripsi</li> </ul>
5.	Jumat, 16 September 2022	<ul style="list-style-type: none"> <li>• PCR sampel PMK</li> <li>• Elektroforesis hasil PCR</li> <li>• Membaca hasil PCR purifikasi melalui sinar UV</li> </ul>
6.	Senin, 19 September 2022	<ul style="list-style-type: none"> <li>• PCR sampel pasien HBV (+)</li> <li>• Elektroforesis hasil PCR</li> <li>• Membaca hasil PCR purifikasi melalui sinar UV</li> <li>• Ekstraksi standar untuk Real Time PCR</li> <li>• Real Time PCR</li> </ul>





7.	Selasa, 20 September 2022	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Membaca hasil Real Time PCR</li> <li>• Pengulangan PCR sampel pasien HBV (+)</li> <li>• Elektroforesis hasil PCR</li> <li>• Membaca hasil PCR purifikasi melalui sinar UV</li> </ul>
8.	Rabu, 21 September 2022	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Pengulangan PCR sampel pasien HBV (+)</li> <li>• Elektroforesis hasil PCR</li> <li>• Membaca hasil PCR purifikasi melalui sinar UV</li> </ul>
9.	Kamis, 22 September 2022	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Membuat gel agarose 2%</li> </ul>
10.	Jumat, 23 September 2022	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Nested PCR sampel PSB-195</li> <li>• Elektroforesis hasil PCR</li> <li>• Membaca hasil PCR melalui sinar UV</li> </ul>
11.	Senin, 26 September 2022	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Pengerjaan proposal penelitian skripsi</li> </ul>
12.	Selasa, 27 September 2022	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Pengerjaan penugasan projek mata kuliah</li> <li>• PCR sampel kontrol positif dengan primer yang berbeda</li> <li>• Elektroforesis hasil PCR</li> <li>• Membaca hasil PCR melalui sinar UV</li> </ul>
13.	Rabu, 28 September 2022	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Pengerjaan penugasan projek mata kuliah</li> </ul>
14.	Kamis, 29 September 2022	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Pengerjaan penugasan projek mata kuliah</li> </ul>
15.	Jumat, 30 September 2022	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Nested PCR sampel PSB-195 dan kontrol positif menggunakan primer dan suhu yang berbeda</li> <li>• Elektroforesis hasil PCR</li> <li>• Membaca hasil PCR melalui sinar UV</li> </ul>
16.	Senin, 3 Oktober 2022	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Pengerjaan proposal penelitian skripsi</li> </ul>
17.	Selasa, 4 Oktober 2022	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Pengulangan nested PCR sampel PSB-195 dan kontrol positif menggunakan primer dan suhu yang berbeda</li> <li>• Elektroforesis hasil PCR</li> <li>• Membaca hasil PCR melalui sinar UV</li> </ul>
18.	Rabu, 5 Oktober 2022	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Pengulangan nested PCR sampel PSB-195 dan kontrol positif menggunakan primer dan suhu yang berbeda</li> <li>• Elektroforesis hasil PCR</li> <li>• Membaca hasil PCR melalui sinar UV</li> </ul>
19.	Kamis, 6 Oktober 2022	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Pengerjaan penugasan projek mata kuliah</li> </ul>

20.	Jumat, 7 Oktober 2022	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Autoklaf</li> <li>• Real Time PCR</li> </ul>
21.	Senin, 10 Oktober 2022	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Pengerjaan penugasan projek mata kuliah</li> </ul>
22.	Selasa, 11 Oktober 2022	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Pengerjaan penugasan projek mata kuliah</li> </ul>
23.	Rabu, 12 Oktober 2022	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Membuat gel agarose 2%</li> <li>• Pengerjaan penugasan projek mata kuliah</li> </ul>
24.	Kamis, 13 Oktober 2022	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Pengerjaan penugasan projek mata kuliah</li> </ul>
25.	Jumat, 14 Oktober 2022	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Pengerjaan penugasan projek mata kuliah</li> </ul>
26.	Senin, 17 Oktober 2022	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Pengerjaan penugasan projek mata kuliah</li> <li>• Persiapan sampel yang akan dilakukan skrining</li> <li>• Sentrifuge serum dari whole blood</li> </ul>
27.	Selasa, 18 Oktober 2022	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Pengerjaan penugasan projek mata kuliah</li> <li>• Sentrifuge serum dari whole blood</li> </ul>
28.	Rabu, 19 Oktober 2022	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Pengerjaan penugasan projek mata kuliah</li> </ul>
29.	Kamis, 20 Oktober 2022	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Pengerjaan penugasan projek mata kuliah</li> </ul>
30.	Jumat, 21 Oktober 2022	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Pengerjaan penugasan projek mata kuliah</li> </ul>
31.	Senin, 24 Oktober 2022	<ul style="list-style-type: none"> <li>• PCR sampel</li> <li>• Elektroforesis hasil PCR</li> <li>• Membaca hasil PCR melalui sinar UV</li> </ul>
32.	Selasa, 25 Oktober 2022	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Elektroforesis hasil PCR</li> <li>• Membaca hasil PCR melalui sinar UV</li> </ul>
33.	Rabu, 26 Oktober 2022	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Pengerjaan penugasan projek mata kuliah</li> <li>• Revisi skripsi</li> </ul>
34.	Kamis, 27 Oktober 2022	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Membuat gel agarose 2%</li> </ul>
35.	Jumat, 28 Oktober 2022	
36.	Senin, 31 Oktober 2022	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Revisi proposal skripsi</li> </ul>

37.	Selasa, 1 November 2022	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Pengerjaan penugasan projek mata kuliah</li> <li>• Revisi skripsi</li> </ul>
38.	Rabu, 2 November 2022	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Pengerjaan penugasan projek mata kuliah</li> <li>• Revisi skripsi</li> </ul>
39.	Kamis, 3 November 2022	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Pengerjaan penugasan projek mata kuliah</li> <li>• Revisi skripsi</li> </ul>
40.	Jumat, 4 November 2022	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Pengerjaan penugasan projek mata kuliah</li> <li>• Revisi skripsi</li> </ul>
41.	Senin, 7 November 2022	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Pengerjaan penugasan projek mata kuliah</li> </ul>
42.	Selasa, 8 November 2022	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Pengerjaan penugasan projek mata kuliah</li> </ul>
43.	Rabu, 9 November 2022	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Pengerjaan penugasan projek mata kuliah</li> </ul>
44.	Kamis, 10 November 2022	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Pengerjaan penugasan projek mata kuliah</li> </ul>
45.	Jumat, 11 November 2022	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Pengerjaan penugasan projek mata kuliah</li> </ul>
46.	Senin, 14 November 2022	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Pengerjaan penugasan projek mata kuliah</li> </ul>
47.	Selasa, 15 November 2022	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Pengerjaan penugasan projek mata kuliah</li> </ul>
48.	Rabu, 16 November 2022	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Pengerjaan penugasan projek mata kuliah</li> </ul>
49.	Kamis, 17 November 2022	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Pengerjaan penugasan projek mata kuliah</li> </ul>
50.	Jumat, 18 November 2022	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Pengerjaan penugasan projek mata kuliah</li> </ul>
51.	Senin, 21 November 2022	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Pengerjaan penugasan projek mata kuliah</li> </ul>
52.	Selasa, 22 November 2022	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Pengerjaan penugasan projek mata kuliah</li> </ul>
53.	Rabu, 23 November 2022	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Membuat gel agarose 2%</li> </ul>
54.	Kamis, 24 November 2022	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Pengerjaan penugasan projek mata kuliah</li> </ul>

55.	Jumat, 25 November 2022	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Elektroforesis hasil PCR</li> <li>• Membaca hasil PCR melalui sinar UV</li> </ul>
56.	Senin, 28 November 2022	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Pengerjaan penugasan projek mata kuliah</li> </ul>
57.	Selasa, 29 November 2022	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Uji Rapid Test HBsAg</li> </ul>
58.	Rabu, 30 November 2022	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Pengerjaan laporan magang</li> </ul>
59.	Kamis, 1 Desember 2022	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Pengerjaan laporan magang</li> </ul>
61.	Jumat, 2 Desember 2022	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Pengerjaan laporan magang</li> </ul>

### Lampiran 2. Dokumentasi Kegiatan Magang

Gambar	Keterangan
	Persiapan PCR
	Pencampuran primer dalam uji PCR
	Proses memasukkan dalam mesin PCR
	Pembuatan gel agarose 2%

	<p>Proses elektroforesis</p>
	<p>Sampel darah yang akan diekstraksi</p>
	<p>Visualisasi hasil uji PCR</p>
	<p>Hasil uji PCR</p>
	<p>Proses Sekuensing DNA</p>

**Lampiran 3. Permohonan Magang**

KEMENTERIAN PENDIDIKAN, KEBUDAYAAN, RISET, DAN TEKNOLOGI  
**UNIVERSITAS AIRLANGGA**  
**FAKULTAS KESEHATAN MASYARAKAT**

Kampus C Mulyorejo Surabaya 60115 Telp. 031-5920948, 5920949 Fax. 031-5924618  
 Laman: <http://www.fkm.unair.ac.id>; E-mail: [info@fkm.unair.ac.id](mailto:info@fkm.unair.ac.id)

Nomor : 6035/UN3.1.10/PK/2022  
 Lampiran : Satu berkas  
 Perihal : Permohonan izin magang MBKM

30 Agustus 2022

Yth. Ketua Institute of Infectious Disease (ITD)  
 Universitas Airlangga

Sehubungan dengan pelaksanaan Merdeka Belajar Kampus Merdeka Fakultas Kesehatan Masyarakat Universitas Airlangga, dengan ini kami menyampaikan nama-nama mahasiswa yang akan melaksanakan kegiatan magang tersebut pada instansi Saudara sebagai berikut :

No	Nama Mahasiswa	NIM	Nama Instansi	Dosen Pembimbing FKM UNAIR
1.	Selena Vita Amanda	101911133200	Institute of Infectious Disease (ITD) UNAIR	Laura Navika Yamani, S.Si, M.Si, Ph.D
2.	Aisah Nur Ana Bilah	101911133054		
3.	Salsabilla Putri Kinanti Abdullah	101911133043		
4.	Hilma Ulya	101911133159		
5.	Aldiyan	101911133180		
6.	Alifa Salsabila Azzahrain	101911133194		

Atas perhatian dan bantuan Saudara, kami sampaikan terima kasih.

a.n. Dekan  
 Wakil Dekan I,



Prof. Dr. Nyoman Anita Damayanti, drg., M.S.  
 NIP 196609271997022001

Tembusan :

1. Dekan
2. Ketua Departemen Epidemiologi, Biostatistika Kependudukan dan Promosi Kesehatan
3. Ketua Divisi Epidemiologi  
FKM UNAIR