

SKRIPSI

**TELAAH SISTEMATIS KORELASI KADAR HBSAG KUANTITATIF
DENGAN HBV-DNA KUANTITATIF PADA PASIEN HEPATITIS B KRONIS**



Penulis

Anisa Firdausi Rahmanda

NIM: 011811133033

**FAKULTAS KEDOKTERAN
UNIVERSITAS AIRLANGGA
SURABAYA**

2022

**TELAAH SISTEMATIS KORELASI KADAR HBSAG KUANTITATIF
DENGAN HBV-DNA KUANTITATIF PADA PASIEN HEPATITIS B KRONIS**

Skripsi

Untuk memenuhi persyaratan tahap sarjana Program Studi Kedokteran

Fakultas Kedokteran Universitas Airlangga

Penulis

Anisa Firdausi Rahmanda

NIM: 011811133033

**FAKULTAS KEDOKTERAN
UNIVERSITAS AIRLANGGA
SURABAYA**

2022

LEMBAR PERSETUJUAN

Skripsi ini telah disetujui untuk diujikan

Tanggal 25 Juli 2022

Pembimbing I



(Ummi Maimunah, dr., Sp. PD, K-GEH, FINASIM)

NIP. 196401102016016201

Pembimbing II



(Dr. Puspa Wardhani, dr., Sp. PK(K))

NIP. 197502252006042001

Mengetahui,

Ketua Program Studi Kedokteran



(Dr. Purwo Sri Rejeki, dr., M.Kes)

NIP. 197506122005012003



KEMENTERIAN RISET, TEKNOLOGI DAN PENDIDIKAN TINGGI
UNIVERSITAS AIRLANGGA
FAKULTAS KEDOKTERAN

Kampus A Jalan Mayjen Prof. Dr. Moestopo 47 Surabaya 60131
Telepon. 031-5020251, 031-5030253 Faks. 031-5022472
Website : <http://www.fk.unair.ac.id>, Email : dekan@fk.unair.ac.id

LEMBAR KEPUTUSAN TIM PENGUJI

**TELAAH SISTEMATIS KORELASI KADAR HBSAG KUANTITATIF DENGAN HBV-DNA
KUANTITATIF PADA PASIEN HEPATITIS B KRONIS**

SKRIPSI

Oleh:

Anisa Firdausi Rahmanda

NIM 011811133033

Disetujui dan diterima setelah diuji oleh

Tim penguji Program Studi Kedokteran

Fakultas Kedokteran Universitas Airlangga Surabaya

Surabaya, 25 Juli 2022

Menyetujui,

Ketua Penguji

Dr. Citrawati Dyah Kencono Wungu, dr., M.Si
NIP. 198812222019032010

Pembimbing Utama

Ummi Maimunah, dr., Sp. PD, K-GEH, FINASIM

NIP 196401102016016201

Pembimbing Serta

Dr. Puspa Wardhani, dr., Sp. PK(K)

NIP 197502252006042001

SURAT PERNYATAAN ORISINALITAS

Yang bertanda tangan di bawah ini, saya:

Nama : Anisa Firdausi Rahmanda

NIM : 011811133033

Program Studi : Kedokteran

Fakultas : Kedokteran

Jenjang : Sarjana (S1)

Menyatakan bahwa saya tidak melakukan tindakan plagiat dalam penulisan skripsi saya yang berjudul:

TELAAH SISTEMATIS KORELASI KADAR HBSAG KUANTITATIF DENGAN HBV-DNA KUANTITATIF PADA PASIEN HEPATITIS B KRONIS

Apabila suatu saat nanti terbukti melakukan tindakan plagiat, maka saya akan menerima sanksi yang telah ditetapkan.

Demikian surat pernyataan ini saya buat dengan sebenar-benarnya.

Surabaya, 30 Juli 2022



Anisa Firdausi Rahmanda

UCAPAN TERIMA KASIH

Puji syukur saya panjatkan kehadirat Allah SWT, atas segala rahmat dan karunia-Nya sehingga saya dapat menyelesaikan skripsi dengan judul “Telaah Sistematis Korelasi Kadar HBsAg Kuantitatif dengan HBV-DNA Kuantitatif pada Pasien Hepatitis B Kronis”. Bersama ini perkenankanlah saya mengucapkan terimakasih yang sebesar-besarnya dengan hati yang tulus kepada:

1. Prof. Dr. Budi Santoso, dr., Sp. OG (K) selaku Dekan Fakultas Kedokteran Universitas Airlangga yang telah memberikan kesempatan dan fasilitas untuk mengikuti dan menyelesaikan pendidikan program studi Kedokteran.
2. Dr. Purwo Sri Rejeki, dr., M.Kes selaku ketua program studi Kedokteran Fakultas Kedokteran Universitas Airlangga yang telah memberikan kesempatan dan dorongan kepada kami untuk menyelesaikan program studi Kedokteran.
3. Umami Maimunah, dr., Sp.PD, K-GEH, FINASIM selaku pembimbing I yang telah memberikan bimbingan dan arahan selama proses penyusunan skripsi.
4. Dr. Puspa Wardhani, dr., Sp. PK(K) selaku pembimbing II yang telah memberikan bimbingan dan arahan selama proses penyusunan skripsi.
5. Dr. Citrawati Dyah Kencono Wungu, dr., M.Si selaku penguji yang telah memberikan evaluasi, saran, dan waktu dalam proses penyelesaian skripsi.
6. Seluruh staf dan tenaga kependidikan Fakultas Kedokteran Universitas Airlangga yang membantu saya dalam pengurusan skripsi.
7. Seluruh keluarga saya, terutama orang tua saya yang selalu mendukung dan memberikan motivasi tak terbatas dalam proses penyelesaian studi ini.

8. Teman-teman program studi kebidanan dan kedokteran angkatan 2018 Universitas Airlangga yang senantiasa menemani dan memberikan dukungan selama pengerjaan skripsi saya.

9. Teman-teman SMP dan SMA saya yang senantiasa menemani dan memberikan motivasi selama masa studi saya.

10. Semua pihak yang tidak dapat saya sebutkan satu-persatu yang ikut andil dalam membantu pengerjaan skripsi ini.

Semoga Allah SWT membalas budi baik semua pihak yang telah memberi kesempatan, dukungan, dan bantuan dalam menyelesaikan skripsi ini. Saya menyadari bahwa skripsi saya jauh dari kata sempurna, namun saya berharap sekiranya skripsi ini dapat bermanfaat bagi orang-orang yang membacanya.

Surabaya, 18 Juli 2022

Penulis

RINGKASAN

Hepatitis B kronis adalah salah satu penyakit yang menjadi salah satu masalah kesehatan utama di dunia. Penyakit ini disebabkan oleh infeksi virus hepatitis B yang menyebabkan peradangan pada organ hati. Infeksi hepatitis B menyebabkan luaran klinis yang bervariasi mulai dari infeksi akut hingga infeksi kronis. Apabila infeksi hepatitis B berkembang menjadi kronis, jika tidak ditangani dengan tepat bisa menimbulkan komplikasi yang fatal yaitu sirosis dan *hepatocellular carcinoma*. Pada penatalaksanaannya hepatitis B kronis membutuhkan beberapa pemeriksaan yang harus dilakukan diantaranya pemeriksaan HBV DNA kuantitatif untuk mengetahui tingkat replikasi dari virus hepatitis B yang berguna untuk diagnosis, strategi penentuan terapi, serta pemantauan respon terapi. Tetapi pemeriksaan ini membutuhkan biaya mahal dan hanya bisa dilakukan pada fasilitas kesehatan tertentu. Di masa sekarang, penggunaan HBsAg kuantitatif semakin meningkat karena secara teori HBsAg bisa mencerminkan aktivitas transkripsi virus di hepatosit. Penggunaan HBsAg kuantitatif dimungkinkan bisa dijadikan sebagai pemeriksaan pengganti HBV DNA. Sekarang ini pemeriksaan HBsAg kuantitatif banyak dilakukan karena memiliki kegunaan klinis bervariasi, biaya lebih terjangkau, dan perkembangan teknologi telah menjadikan pemeriksaan ini lebih efisien dan mudah dijalankan.

Banyak penelitian sudah dilakukan untuk mengetahui hubungan korelasi antara HBsAg dan HBV DNA tetapi hasil yang didapatkan tidak konsisten. Hasil kontroversial dari penelitian-penelitian yang telah dilakukan sebelumnya mengenai korelasi antara HBsAg dan HBV DNA ini menjadi dasar dilakukan telaah sistematis tentang korelasi HBsAg kuantitatif dengan HBV DNA kuantitatif pada pasien hepatitis B kronis naïve dalam berbagai fase untuk memberikan kejelasan mengenai bagaimana

hubungan antara kedua variabel ini, mengetahui faktor yang menyebabkan terjadinya perbedaan sehingga memaksimalkan penggunaannya dalam praktek medis sehari-hari.

Penelitian ini merupakan suatu telaah sistematis yang dilakukan berdasarkan alur *Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analysis* (PRISMA) 2020. Pencarian studi dilakukan pada empat sumber jurnal yakni *Pubmed*, *Science Direct*, *Springer Link*, dan *Google Scholar* yang dimulai pada bulan Agustus 2021 hingga Juli 2022. Kata kunci utama yang digunakan dalam pencarian literatur terdiri dari "correlation" AND *HBsAg quantitative* AND "HBV DNA" AND "chronic Hepatitis B". Penelitian ini menginklusi artikel dengan desain studi observasional (studi kohort, *case control*, atau *cross sectional*), artikel berbahasa Inggris dan Indonesia, artikel dengan populasi pasien hepatitis B kronis yang belum mendapatkan terapi, artikel dengan uji korelasi *HBsAg* kuantitatif dan *HBV DNA*. Artikel yang telah dipilih akan dinilai kualitas studi menggunakan *The Joanna Briggs Institute (JBI) Critical Appraisal*.

Tahap awal pencarian ditemukan 909 artikel dan selanjutnya diseleksi berdasarkan kriteria dan alur yang sudah ditentukan. Dari hasil seleksi, sebanyak 18 artikel dimasukkan karena telah memenuhi kriteria. Ekstraksi data dilakukan dan selanjutnya dianalisis secara deskriptif. Total sampel dari 18 studi yang telah dimasukkan sebanyak 4265 pasien. Korelasi antara *HBsAg* kuantitatif dan *HBV DNA* kuantitatif pada pasien hepatitis B kronis secara general memiliki korelasi signifikan sedang. Jika dibagi menjadi dua kelompok, pada *HBeAg* positif memiliki korelasi signifikan yang lebih kuat dibandingkan dengan *HBeAg* negatif. Pembagian berdasarkan fase perjalanan penyakit menunjukkan bahwa korelasi paling bagus terdapat pada fase pertama, *HBeAg-positive chronic HBV infection* dan korelasi paling buruk karena hampir semuanya tidak signifikan pada fase ketiga, *HBeAg-negative*

chronic HBV infection. Peneliti menyarankan untuk penelitian selanjutnya diharapkan sumber jurnal dapat diperluas sehingga dapat menambah artikel yang dapat dijadikan sebagai referensi untuk telaah sistematis dan dapat menampilkan hasil yang lebih komprehensif serta penelitian yang lebih mendalam dari segi metode, karakteristik, kriteria inklusi dan eksklusi diperlukan agar dapat memperkecil bias dalam telaah sistematik selanjutnya.

ABSTRAK

Introduction: Chronic hepatitis B is one of the significant health problems in the world. Several examinations must be carried out to manage chronic hepatitis B, including a quantitative HBV DNA examination to determine the level of replication of the hepatitis B virus, which is helpful for diagnosis and strategy for determining therapy. However, this inspection is expensive. In the past few years, the use of quantitative HBsAg was increased because theoretically HBsAg can reflect the viral transcriptional activity in hepatocytes.

Objective: This study aims to determine the correlation between quantitative HBsAg levels and quantitative HBV DNA in chronic hepatitis B patients using a systematic review.

Methods: Researchers systematically searched studies on Pubmed, Science Direct, Springer Link, and Google Scholar using predefined keywords. Study quality was assessed by The Joanna Briggs Institute (JBI) Critical Appraisal.

Results: From the search results, 18 articles were included because they met the criteria. The total sample in all studies is 4265 people. The analysis showed correlation between quantitative HBsAg and HBV DNA, in general, has a moderate significant correlation. If divided into two groups, positive HBeAg has a significantly stronger correlation than negative HBeAg. The division based on the phase of the disease course showed that the best correlation was found in the first phase, HBeAg-positive chronic HBV infection, and the worst correlation because almost all of them were not significant in the third phase, HBeAg-negative chronic HBV infection.

Conclusion: There is correlation between quantitative HBsAg and HBV DNA in chronic hepatitis B patients.

Keywords: correlation, quantitative HBsAg, quantitative HBV DNA, chronic hepatitis

B

DAFTAR ISI

SAMPUL DALAM.....	i
LEMBAR PERSETUJUAN	ii
LEMBAR KEPUTUSAN TIM PENGUJI.....	iii
SURAT PERNYATAAN ORISINALITAS	iv
UCAPAN TERIMA KASIH.....	v
RINGKASAN	vii
ABSTRAK	x
DAFTAR ISI.....	xii
DAFTAR TABEL.....	xv
DAFTAR GAMBAR	xvi
DAFTAR SINGKATAN	xvii
BAB I PENDAHULUAN	1
1.1 Latar Belakang	1
1.2 Rumusan Masalah	3
1.3 Tujuan Penelitian.....	3
1.3.1 Tujuan Umum.....	3
1.3.2 Tujuan Khusus.....	3
1.4 Manfaat Penelitian.....	4
1.4.1 Manfaat Teoritis	4
1.4.2 Manfaat Praktis.....	4
BAB II TINJAUAN PUSTAKA	5
2.1 Hepatitis B Kronis.....	5
2.1.1 Pengertian	5
2.1.2 Virologi.....	5
2.1.3 Jalur Penularan	7
2.1.4 Patofisiologi.....	7
2.1.5 Gejala klinis.....	11
2.1.6 Diagnosis dan Evaluasi Pre-terapi.....	12
2.1.7 Komplikasi.....	13
2.1.8 Mutasi	14
2.2 HBeAg.....	15

2.3 HBsAg kuantitatif	18
2.4 HBV-DNA	23
BAB III KERANGKA KONSEPTUAL DAN HIPOTESIS PENELITIAN.....	24
3.1 Kerangka Konseptual	24
3.2 Penjelasan Kerangka Konseptual	25
3.3 Hipotesis Penelitian.....	27
BAB IV MATERI DAN METODE	28
4.1 Jenis dan Rancangan Penelitian	28
4.2 Populasi dan Sampel	28
4.3 Kriteria Inklusi dan Eksklusi.....	29
4.3.1 Kriteria Inklusi.....	29
4.3.2 Kriteria Eksklusi	29
4.4 Instrumen Penelitian.....	30
4.5 Prosedur Pengambilan Data	30
4.6 Penilaian Kualitas Studi	31
4.7 Ekstraksi Data	32
4.8 Definisi operasional.....	32
4.9 Lokasi dan Waktu Penelitian.....	33
4.10 Analisis Data	33
4.11 Kerangka Operasional	34
BAB V HASIL DAN ANALISIS.....	35
5.1 Hasil Pencarian Literatur.....	35
5.2 Karakteristik Penelitian	36
5.3 Korelasi HBsAg kuantitatif dan HBV DNA kuantitatif pada total sampel hepatitis B kronis.....	39
5.4 Korelasi HBsAg kuantitatif dan HBV DNA kuantitatif pada pasien hepatitis B kronis HBeAg Positif	41
5.5 Korelasi HBsAg Kuantitatif dan HBV DNA kuantitatif pada pasien hepatitis B kronis HBeAg Negatif.....	42
5.6 Korelasi HBsAg Kuantitatif dan HBV DNA kuantitatif berdasarkan fase perjalanan infeksi hepatitis B kronis	43
BAB VI PEMBAHASAN.....	46
6.1 Korelasi HBsAg Kuantitatif dan HBV DNA kuantitatif pada total sampel hepatitis B kronis.....	46

6.2	Korelasi HBsAg Kuantitatif dan HBV DNA kuantitatif pada pasien HBeAg positif dan negatif.....	48
6.3	Korelasi HBsAg Kuantitatif dan HBV DNA kuantitatif pada fase perjalanan infeksi hepatitis B.....	49
6.4	Keterbatasan penelitian	52
BAB VII PENUTUP		53
7.1	Kesimpulan.....	53
7.2	Saran.....	53
DAFTAR PUSTAKA		54
LAMPIRAN.....		60

DAFTAR TABEL

Tabel 4.1 Karakteristik PECO	28
Tabel 5.1 Daftar Artikel	37
Tabel 5.2 Karakteristik sampel penelitian	39
Tabel 5.3 Korelasi HBsAg kuantitatif dan HBV DNA kuantitatif pada total sampel	40
Tabel 5.4 Korelasi HBsAg kuantitatif dan HBV DNA kuantitatif pada HBeAg positif	41
Tabel 5.5 Korelasi HBsAg kuantitatif dan HBV DNA kuantitatif pada HBeAg negatif	42
Tabel 5.6 Korelasi HBsAg kuantitatif dan HBV DNA kuantitatif pada fase <i>HBeAg positive chronic HBV infection</i>	43
Tabel 5.7 Korelasi HBsAg kuantitatif dan HBV DNA kuantitatif pada fase <i>HBeAg positive chronic hepatitis</i>	44
Tabel 5.8 Korelasi HBsAg kuantitatif dan HBV DNA kuantitatif pada fase <i>HBeAg negative chronic HBV infection</i>	44
Tabel 5.9 Korelasi HBsAg kuantitatif dan HBV DNA kuantitatif pada fase <i>HBeAg negative chronic hepatitis</i>	45

DAFTAR GAMBAR

Gambar 2.1	Gambaran skematik dari partikel HBV	5
Gambar 2.2	Empat fase perjalanan infeksi hepatitis B kronis	9
Gambar 2.3	Kriteria diagnosis infeksi virus Hepatitis B.....	12
Gambar 2.4	Open reading frames (ORF) virus hepatitis B	14
Gambar 2.5	Siklus hidup virus hepatitis B.....	19
Gambar 3.1	Kerangka Konsep Penelitian	24
Gambar 4.1	PRISMA Flow Diagram	31
Gambar 4.2	Kerangka operasional penelitian	34
Gambar 5.1	Diagram PRISMA Flow Chart	35

DAFTAR SINGKATAN

ALT: Alanine Aminotransferase

AST: Aspartate Aminotransferase

BCP: Basal Core Promoter

cccDNA: covalently closed circular Deoxyribonucleic Acid

CMIA: Chemiluminescent Microparticle Immunoassay

GGT: Gamma-Glutamyl Transferase

HBcAg: Hepatitis B core antigen

HBeAg: Hepatitis B e Antigen

HBsAg: Hepatitis B Surface Antigen

HBV: Hepatitis B Virus

HBV DNA: Hepatitis B Virus Deoxyribonucleic Acid

HCC: Hepatocellular Carcinoma

IFN: Interferon

JB: Joanna Briggs Institute

NA: Nukleotida/nukleosida analog

NAFLD: Non-Alcoholic Fatty Liver Disease

ORF: Open Reading Frames

PRISMA: Preferred Reporting Items for systematic reviews and Meta-Analysis

PCR: Polymerase Chain Reaction

PT: Prothrombin Time

RT: Reverse Transcriptase