

BAB IV

HASIL PENELITIAN DAN PEMBAHASAN

4.1 Karakteristik subyek penelitian

Selama kurun waktu penelitian telah dilakukan penentuan genotipe dan subtiipe pada 52 orang penderita hepatitis B kronis, yang terdiri dari 10 orang donor darah, 12 orang penderita hepatitis B kronik aktif, 10 orang penderita sirosis, dan 20 orang penderita HCC (Tabel 1). Rata-rata umur subyek penelitian adalah 45.5 ± 12.3 , dimana rata-rata umur kelompok donor darah (26 ± 6.7) lebih muda dibanding ketiga kelompok lainnya yaitu penderita hepatitis B kronik aktif (43.3 ± 11.4), sirosis (52.9 ± 11.3) dan HCC (48.2 ± 8.7). Demikian pula rata-rata umur kelompok penderita HCC tanpa sirosis lebih muda dibanding rata-rata umur kelompok penderita HCC dengan sirosis (46.6 ± 9.7 vs 50.6 ± 7.3). Sebagian besar subyek penelitian berjenis kelamin laki-laki (90.4%).

Tabel 1. Karakteristik subyek penelitian

Karakteristik	Donor darah (n=10)	Hepatitis B Kronik Aktif (n=12)	Sirosis (n=10)	HCC		Total HCC (n=20)	Total (n=52)
				Dengan Sirosis (n=9)	Tanpa Sirosis (n=11)		
Umur (rata-rata \pm SD, tahun)	26 ± 6.7	43.3 ± 11.4	52.9 ± 11.3	50.6 ± 7.3	46.6 ± 9.7	48.2 ± 8.7	45.5 ± 12.3
Jenis Kelamin							
Laki-laki	10/10 (100%)	11/12 (91.7%)	8/10 (80%)	8/9 (88.9%)	10/11 (90.9%)	9/20 (45%)	47/52 (90.4%)
Perempuan	0/10 (0%)	1/12 (8.3%)	2/10 (20%)	1/9 (11.1%)	1/11 (9.1%)	11/20 (55%)	5/52 (9.6%)

4.2 Distribusi genotipe dan subtiipe VHB berdasarkan manifestasi klinis

Berdasarkan homologi sikuens gen S, hanya ada dua genotipe VHB yang teridentifikasi pada penelitian ini, yaitu genotipe B dan C (Tabel 2). Sesuai dengan hasil penelitian terdahulu,¹⁶ genotipe C merupakan genotipe yang dominan (59,6%), sedangkan selebihnya adalah genotipe B (40,4%).

Tabel 2. Distribusi genotipe VHB pada penderita hepatitis B kronis

Genotipe VHB	Donor Darah (n=10)	Hepatitis B kronik aktif (n=12)	Sirosis (n=10)	HCC			Total (n=52)
				Dengan Sirosis (n=9)	Tanpa Sirosis (n=11)	Total (n=20)	
B	3/10(30%)	6/12(50%)	3/10(30%)	1/9 (11.1%)	8/11 (72.7%)	9/20(45%)	21(40.4%)
C	7/10(70%)	6/12(50%)	7/10(70%)	8/9 (88.9%)	3/11 (27.3%)	11/20(55%)	31(59.6%)

Hasil penelitian kali ini dapat dijadikan data pelengkap distribusi epidemiologi molekuler VHB di Indonesia yang telah ada sebelumnya.¹⁶⁻¹⁸ Penelitian terbaru yang dilakukan Mulyanto *et al.* melaporkan bahwa genotipe B dan C juga merupakan genotipe VHB yang dominan ditemukan di Indonesia. Penelitian yang melibatkan 899 subyek penelitian yang berasal dari 28 kota yang ada di Indonesia tersebut menemukan bahwa genotipe B sebagai genotipe yang dominan (66%), diikuti oleh genotipe C (26%), genotipe D (7%) dan genotipe A (0,8%).¹⁷ Genotipe C merupakan genotipe yang banyak ditemukan di Sangihe Talaud, Maluku Utara dan Papua. Sedangkan genotipe B merupakan genotipe yang umum ditemukan di Pulau Sumatera, Jawa, Bali, Sumba dan Flores. Genotipe D merupakan genotipe VHB yang dominan ditemukan di Maluku Selatan, sedangkan genotipe A hanya ditemukan di Kalimantan Timur dan Kupang. Namun untuk Pulau Sumatera terdapat pengecualian oleh karena di Kota Padang yang paling banyak ditemukan adalah genotipe C.^{17,19} Hal ini didukung dengan hasil yang ditemukan pada penelitian ini dimana prevalensi genotipe VHB di Kota Pekanbaru hampir sama dengan yang dilaporkan di Kota Padang, yaitu 75% adalah genotipe C. Data ini semakin memperkuat bukti pengaruh kedekatan secara geografik dan etnik sebagai salah satu faktor yang mempengaruhi distribusi varian hepatitis B. Banyaknya penduduk Kota Pekanbaru yang merupakan suku minang, yang juga merupakan suku asli di Kota Padang, ditambah dengan mobilitas penduduk dari dan ke Kota Padang yang sangat tinggi memungkinkan terjadinya kesamaan distribusi genotipe VHB antar kedua kota ini.

Saat ini terdapat 4 subtipe utama HBsAg yaitu adw, adr, ayw dan ayr berdasarkan susunan asam amino pada posisi 122 dan 160 gen S. Varian HBSAg ini juga memiliki distribusi geografik dan etnik yang berbeda. Subtipe VHB yang terdeteksi adalah adw, adr dan ayw (Tabel 3), sedangkan subtipe ayr tidak ditemukan pada penelitian ini. Secara keseluruhan adr merupakan 59.6% subtipe yang menginfeksi penderita hepatitis B kronis, diikuti oleh adw (38.5%) dan ayw

(1.9%). Distribusi sub tipe VHB yang ditemukan pada penelitian ini sesuai dengan penelitian terdahulu^{16,17,20} yaitu sub tipe adw merupakan sub tipe yang banyak ditemukan di Indonesia bagian barat, kecuali Padang, dimana adr merupakan sub tipe yang dominan. Sub tipe ayw paling sering ditemukan di Sulawesi, Maluku Selatan, Lombok, Sumbawa, Sumba, flores dan Timor. Sedangkan sub tipe adr merupakan sub tipe yang dominan ditemukan di Papua. Sub tipe ayr sangat jarang ditemukan di Indonesia (1%) dan dilaporkan berasal dari Jakarta, Manado dan Jayapura.¹⁷ Pada penelitian ini juga terlihat adanya distribusi sub tipe VHB yang spesifik berdasarkan genotipenya dimana adw merupakan sub tipe yang ditemukan pada hampir seluruh genotipe B (95.2%), hanya 1 genotipe B yang mempunyai sub tipe ayw (4.8%). Sebaliknya sub tipe adr merupakan sub tipe spesifik pada genotipe C. Distribusi sub tipe HBsAg ini merupakan informasi berharga yang dapat digunakan untuk mengetahui pola migrasi nenek moyang penduduk di suatu daerah.²⁰

Tabel 3. Distribusi sub tipe berdasarkan genotipe HBV

Sub tipe VHB	Genotipe VHB		
	B (n=21)	C (n=31)	Total (n=52)
adw	20/21 (95.2%)	0/31 (0%)	20/52 (38.5%)
adr	0/21 (0%)	31/31 (100%)	31/52 (59.6%)
ayw	1/21 (4.8%)	0/31 (0%)	1/52 (1.9%)
ayr	0/21 (0%)	0/31 (0%)	0/52 (0%)

Meskipun masih belum terdapat kesepakatan di antara para ahli, beberapa penelitian menunjukkan adanya pengaruh genotipe VHB terhadap manifestasi klinis infeksi hepatitis B. Penelitian yang telah dilakukan menunjukkan bahwa genotipe C berhubungan dengan manifestasi klinik hepatitis B yang lebih berat. Pada penelitian ini, genotipe C merupakan 70% genotipe VHB yang menginfeksi kelompok karier sehat dan sirosis. Sedangkan pada kelompok penderita hepatitis B kronik aktif dan HCC, didapatkan frekuensi genotipe B dan genotipe C yang tidak jauh berbeda. Pada kelompok HCC, genotipe B merupakan genotipe yang paling banyak ditemukan pada penderita HCC tanpa sirosis (72.7%), sebaliknya genotipe C paling sering menginfeksi penderita HCC dengan sirosis (88,9%). Penelitian tentang pengaruh genotipe VHB pada penderita hepatitis B kronis di Indonesia masih sangat terbatas. Sejauh pengetahuan penulis,

saat ini hanya ada tiga penelitian sejenis yang pernah dilaporkan di Indonesia. Pada satu penelitian terbaru yang dilakukan Utama, *et al.*,²¹ didapatkan distribusi genotipe dan subtipe VHB yang berbeda dengan yang dilaporkan pada penelitian ini dimana mereka melaporkan genotipe B sebagai 75% genotipe yang ditemukan pada berbagai manifestasi klinis infeksi VHB seperti hepatitis kronis, sirosis dan HCC. Sedangkan penelitian yang dilakukan Lusida *et al.*²² menemukan bahwa genotipe B sebagai satu-satunya genotipe pada penderita hepatitis B kronis dan pasien hemodialisa di Surabaya. Perbedaan hasil ini mungkin disebabkan adanya perbedaan asal subyek penelitian, dimana subyek penelitian kali ini berasal dari daerah yang didominasi oleh genotipe C, sedangkan subyek pada penelitian Utama, *et al.* dan Lusida *et al.* berasal dari daerah yang didominasi genotipe B.¹⁷ Hal ini didukung oleh hasil penelitian yang dilaporkan dari Kota Padang, sebagai daerah yang memiliki kedekatan geografik dan etnik dengan Kota Pekanbaru, bahwa genotipe C merupakan 65% genotipe VHB yang ditemukan pada penderita hepatitis B kronis.¹⁹ Selain itu pada penelitian tersebut juga diketahui bahwa subtipe adr adalah subtipe HBsAg yang paling banyak ditemukan yaitu sebesar 67.6%, lebih kurang hampir sama dengan yang ditemukan pada penelitian ini yaitu 59.6%.

Tabel 4. Perbandingan distribusi genotipe VHB pada berbagai manifestasi klinis hepatitis B kronis

Analisis 2 kelompok	<i>p</i>
Donor Darah vs Hepatitis B Kronik Aktif	NS
Donor Darah vs Sirosis	NS
Donor darah vs HCC dengan sirosis	NS
Donor Darah vs HCC tanpa sirosis	NS
Donor Darah vs HCC	NS
Hepatitis B kronik Aktif vs Sirosis	NS
Hepatitis B kronik Aktif vs HCC dengan sirosis	NS
Hepatitis B kronik Aktif vs HCC tanpa sirosis	NS
Hepatitis B kronik Aktif vs HCC	NS
Sirosis vs HCC dengan sirosis	NS
Sirosis vs HCC tanpa sirosis	NS
Sirosis vs HCC	NS
HCC dengan sirosis vs HCC tanpa sirosis	0.01

Keterangan: NS= Not significant

Namun berdasarkan hasil uji statistik, tidak ditemukan adanya perbedaan distribusi genotipe yang bermakna antara donor darah, hepatitis B kronik aktif, sirosis dan HCC pada penelitian ini (Tabel 4). Perbedaan yang bermakna hanya ditemukan antara HCC dengan sirosis dan HCC tanpa sirosis, dimana genotipe B lebih sering ditemukan pada kelompok HCC tanpa sirosis dibanding HCC dengan sirosis (72.7% vs 11.1%, $p=0.01$), sebaliknya genotipe C lebih sering menginfeksi kelompok HCC dengan sirosis dibanding HCC tanpa sirosis (88.9% vs 27.3%, $p=0.01$). Utama, *et al.* juga tidak menemukan adanya perbedaan distribusi genotipe antar berbagai manifestasi klinik hepatitis B kronis. Namun pada penelitian mereka tidak ditemukan adanya perbedaan distribusi genotipe antar HCC dengan sirosis dan HCC tanpa sirosis, dimana pada kedua manifestasi klinik ini genotipe B tetap merupakan genotipe yang dominan. Infeksi VHB dapat menyebabkan HCC tanpa terjadinya sirosis terlebih dahulu, oleh karena VHB mempunyai kemampuan untuk mengintegrasikan DNA genomnya pada genom sel terinfeksi serta komponen HBx yang merupakan protein genotoksik, mampu memodifikasi ekspresi beberapa faktor pertumbuhan yang penting pada proses karsinogenesis.²³ Untuk mengetahui lebih lanjut tentang pengaruh genotipe terhadap perjalanan penyakit hepatitis B kronis di Indonesia perlu dilakukan melalui suatu penelitian prospektif.²¹

Hasil penelitian yang berbeda dilaporkan oleh tim peneliti dari Taiwan. Mereka melaporkan bahwa genotipe C lebih sering ditemukan pada penderita sirosis dan HCC yang berusia diatas 50 tahun jika dibandingkan dengan populasi karier sehat. Sedangkan genotipe B sering ditemukan pada penderita HCC yang berusia muda. Selain itu genotipe C juga berhubungan dengan tingkat positivitas HBeAg dan kadar DNA VHB yang lebih tinggi serta serokonversi dari HBeAg positif ke HBeAg negatif yang lebih rendah dibanding genotipe C.²⁴ Perbedaan hasil penelitian ini semakin mengindikasikan bahwa pengaruh genotipe VHB terhadap manifestasi klinis hepatitis B tidak bersifat universal, tetapi dapat berbeda secara geografik maupun etnik.²¹

Perjalanan penyakit hepatitis B kronis dipengaruhi oleh faktor virus, host dan lingkungan. Selain genotipe VHB, faktor virus lainnya yang telah diketahui dapat mempengaruhi manifestasi klinis hepatitis B kronis adalah adanya virus mutan. Saat ini ada beberapa mutasi pada genom VHB yang telah diidentifikasi yaitu substitusi satu basa (G-A) pada nukleotida 1896 gen *precore* VHB yang menyebabkan pembentukan stop kodon sehingga menghambat ekspresi HBeAg. Mutasi pada daerah *precore* ini sering ditemukan pada penderita hepatitis B kronis dengan Hbe-

Ag negatif dan telah dilaporkan berhubungan dengan terjadinya HCC pada penderita hepatitis B kronis.^{25,26} Untuk memperoleh informasi lebih lanjut tentang pengaruh varian VHB terhadap perjalanan penyakit hepatitis B kronis perlu dilakukan penentuan frekuensi mutasi ini pada berbagai genotipe VHB. Sebagai informasi awal, penelitian yang dilakukan oleh peneliti pada tahun 2006 didapatkan mutan *precore* pada 93% penderita hepatitis B kronik aktif dan 73% donor darah.²⁷

Mutasi lainnya yang telah dilaporkan berhubungan dengan manifestasi klinik hepatitis B kronis adalah mutasi pada daerah *basal core promoter* (BCP) genom VHB yaitu substitusi dua basa pada nukleotida 1762 (A-T) dan nukleotida 1764 (G-A) yang menyebabkan menurunnya ekspresi protein HBeAg. Utama *et al.* melaporkan bahwa mutasi ganda pada BCP (A1762T/G1764A) ditemukan lebih sering pada penderita sirosis dan HCC dibanding penderita hepatitis B kronis.²¹ Oleh karena adanya perbedaan distribusi genotipe populasi antara penelitian tersebut dengan penelitian kali ini, sangat menarik untuk mengetahui apakah pengaruh mutasi pada BCP terhadap manifestasi klinik juga ditemukan pada penderita hepatitis B kronis di Pekanbaru.