

DISERTASI

**HUBUNGAN KADAR INTERFERON- γ DAN JUMLAH
SEL T CD8 SERUM DENGAN FASE-FASE INFEKSI
HEPATITIS B KRONIK PADA PASIEN YANG BELUM
MENDAPATKAN TERAPI ANTIVIRAL DI RS
MOHAMMAD HOESIN PALEMBANG**



NINDA SEPTIA YUSPAR

PEMBIMBING:

**dr. Suyata, SpPD, KGEH, FINASIM
Dr. dr. Legiran, M.KES**

**PROGRAM PENDIDIKAN DOKTER SPESIALIS-2 ILMU PENYAKIT DALAM
KESEMINATAN GASTROENTEROHEPATOLOGI
FK UNSRI/RSMH PALEMBANG
2025**

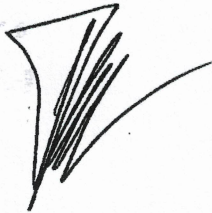
HALAMAN PENGESAHAN

**HUBUNGAN KADAR INTERFERON- γ DAN JUMLAH SEL T CD8 SERUM DENGAN
FASE-FASE INFEKSI HEPATITIS B KRONIK PADA PASIEN YANG BELUM
MENDAPATKAN TERAPI ANTIVIRAL DI RS MOHAMMAD HOESIN PALEMBANG**

NINDA SEPTIA YUSPAR

Disetujui oleh :

PEMBIMBING I



dr. Suyata, SpPD, K-GEH

NIP. 196303101989111001

PEMBIMBING II



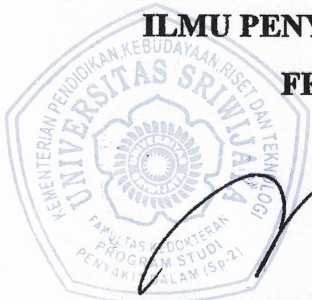
Dr. dr. Legiran, Mkes

NIP. 197211181999031002

KETUA BAGIAN

ILMU PENYAKIT DALAM

FK UNSRI



Dr. dr. Taufik Indrajaya, SpPD, K-KV

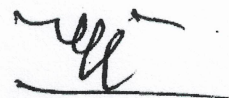
NIP. 196402021990041001

KOORDINATOR PROGRAM STUDI

PENDIDIKAN DOKTER

SUBSPESIALIS PENYAKIT DALAM

FK UNSRI



Dr. dr. Yulianto Kusnadi, SpPd, K-EMD

NIP. 196907252000061001

SURAT PERNYATAAN

Saya yang bertanda tangan di bawah ini :

Nama : Ninda Septia Yuspar
NIM : 04013722328003
Jurusan : Subspesialis (Sp2) Ilmu Penyakit Dalam- Gastroenterohepatologi

Menyatakan bahwa naskah disertasi saya dengan judul :

“Hubungan kadar Interferon γ dan Jumlah sel T CD8 serum dengan fase-fase infeksi hepatitis b kronik pada pasien yang belum mendapat antiviral di RSUP Dr. Mohammad Hoesin Palembang”

Penulis : Ninda Septia Yuspar

Belum pernah dipublikasikan dalam jurnal/prosiding terbitan ilmiah lainya dan bebas dari unsur plagiarisme.

Demikian pernyataan ini saya buat dengan sesungguhnya.

Palembang, Agustus 2025

Yang membuat pernyataan



Ninda Septia Yuspar

KATA PENGANTAR

Bismillahirrohmanirrohim Alhamdulillah, puji dan syukur ke hadirat Allah Subhana wa Ta'ala atas segala rahmat karunia serta hidayah-Nya sehingga disertasi ini dapat diselesaikan. Disertasi merupakan salah satu syarat untuk menyelesaikan Program Pendidikan Dokter Subspesialis 2 Ilmu Penyakit Dalam Fakultas Kedokteran Universitas Sriwijaya Palembang. Pada kesempatan ini penulis ingin menyampaikan ucapan terima kasih yang sebesar-besarnya dan penghargaan yang setinggi-tingginya kepada:

Prof. dr. Ali Ghanie, SpPD, K-KV, FINASIM, Guru Besar Bagian Ilmu Penyakit Dalam FK UNSRI/RSMH Palembang dan juga Staf Divisi Kardiovaskuler. Beliau sebagai guru yang telah mengayomi kami selayaknya orang tua sendiri, terima kasih atas bimbingan ilmu pengetahuan, pengarahan, semangat, dan motivasi selama penulis menjalani pendidikan.

Prof. dr. Eddy Mart Salim, SpPD, K-AI, FINASIM, Guru Besar Bagian Ilmu Penyakit Dalam FK UNSRI/RSMH Palembang dan juga Staf Divisi Alergi-Imunologi. Beliau sebagai guru yang selalu mengayomi kami semua layaknya orang tua, terima kasih atas bimbingan ilmu dan akhlak serta menjadi panutan dan inspirasi penulis untuk menjadi insan yang beriman dan berilmu serta senantiasa beramal di jalan Allah SWT.

Prof. dr. Hermansyah, SpPD, K-R, FINASIM, Guru Besar Bagian Ilmu Penyakit Dalam FK UNSRI/RSMH Palembang Staf Divisi Reumatologi yang selalu tampil penuh semangat dan telah memberikan inspirasi serta bimbingan dan motivasi selama penulis menjalani pendidikan.

Prof. Dr. dr. Radiyati Umi Partan, SpPD, K-R, M.Kes, FINASIM, Wakil Rektor III Bidang Kemahasiswaan dan Alumni UNSRI, Guru Besar Bagian Ilmu Penyakit Dalam FK UNSRI/RSMH Palembang dan Ketua Divisi Reumatologi, yang selalu memberikan ilmu pengetahuan, bimbingan, dan pengarahan serta menjadi panutan selama penulis menjalani pendidikan.

dr. Suyata, SpPD, K-GEH, FINASIM, Ketua Divisi Gastroenterohepatologi, pembimbing akademik Sp2, sekaligus pembimbing I disertasi ini yang banyak mengarahkan kami untuk berpikir kritis, selalu memberi semangat, bimbingan, dan petunjuk serta arahan selama penulis menjalani pendidikan. Terima kasih telah mengayomi kami layaknya orang tua dan memotivasi serta menjadi panutan selama penulis menjalani pendidikan terutama saat melakukan penelitian.

Dr. dr. Legiran, M.Kes, pembimbing metodologi penelitian ini. Terima kasih atas inspirasi, motivasi, bimbingan, dan petunjuk serta semua ilmu yang diberikan selama penulis menjalani pendidikan terutama saat melakukan penelitian.

Dr. Dr. Zulkhair Ali, SpPD, K-GH, FINASIM, Ketua Staf Medik Ilmu Penyakit Dalam dan Ketua Divisi Ginjal Hipertensi, dan sekaligus penguji penelitian ini. Terima kasih telah membimbing dan memotivasi serta menjadi panutan selama penulis menjalani pendidikan.

Dr. dr. Taufik Indrajaya, SpPD, K-KV, FINASIM, Ketua Bagian Ilmu Penyakit Dalam FK UNSRI/RSMH periode 2023-2027, mantan Koordinator Program Studi Pendidikan Dokter Subspesialis (Sp2) Ilmu Penyakit Dalam periode 2019-2023, dan Ketua Divisi Kardiovaskular. Terima kasih telah membimbing, mendidik, mengayomi, memberikan ilmu, akhlak, nasehat, dan motivasi, serta menjadi panutan selama penulis menjalani pendidikan.

dr. A. Fuad Bakry, SpPD, K-GEH, FINASIM, Staf Divisi Gastroenterohepatologi sekaligus tim penguji penelitian ini yang selalu memberikan semangat pada kami semua, bimbingan dan petunjuk serta arahan selama penulis menjalani pendidikan. Terima kasih telah mengayomi kami semua layaknya orang tua, memberikan kami kesempatan belajar di Gastroenterohepatologi, membimbing dan memberi petunjuk atas semua ilmu yang diberikan, serta memotivasi dan menjadi panutan selama penulis menjalani pendidikan.

dr. Syadra Bardiman, SpPD, K-GEH, FINASIM, Staf Divisi Gastroenterohepatologi yang selalu memberikan semangat pada kami semua, bimbingan dan petunjuk serta arahan selama penulis menjalani pendidikan. Terima

kasih telah mengayomi kami semua layaknya orang tua, memberikan kami kesempatan belajar di Gastroenterohepatologi, membimbing dan memberi petunjuk atas semua ilmu yang diberikan, serta memotivasi dan menjadi panutan selama penulis menjalani pendidikan.

dr. Mediarty Syahrir, SpPD, K-HOM, FINASIM, mantan Ketua Bagian Ilmu Penyakit Dalam FK UNSRI/RSMH periode 2019-2023, staf Divisi Hematologi dan Onkologi-Medik, guru dan orang tua yang sangat keibuan dan perhatian, selalu memberikan nasihat, dorongan dan motivasi selama penulis menjalani pendidikan.

Dr. dr. Yulianto Kusnadi, SpPD, K-EMD, FINASIM, Koordinator Program Studi Pendidikan Dokter Subspesialis (Sp2) Ilmu Penyakit Dalam periode 2023- 2027, Ketua Divisi Endokrin Metabolik dan Diabetes. Terima kasih atas inspirasi, motivasi, petunjuk dan bimbingan, serta semua ilmu yang diberikan selama pendidikan.

dr. Vidi Orba Busro, SpPD, K-GEH, FINASIM, Staf Divisi Gastroenterohepatologi sekaligus tim penguji penelitian ini. Terima kasih telah mengayomi kami semua dengan sabar layaknya orang tua, memberikan kami kesempatan belajar di Gastroenterohepatologi, membimbing, memberi petunjuk dan nasehat atas semua ilmu yang diberikan, memotivasi serta menjadi panutan selama penulis menjalani pendidikan.

dr. Imam Suprianto, SpPD, K-GEH, FINASIM, Staf Divisi Gastroenterohepatologi dan dosen pembimbing akademik penulis. Terima kasih telah mengayomi kami semua dengan sabar layaknya orang tua, memberikan kami kesempatan belajar di Gastroenterohepatologi, membimbing, memberi petunjuk dan nasehat atas semua ilmu yang diberikan, memotivasi serta menjadi panutan selama penulis menjalani pendidikan.

dr. Muhammad Ayus Astoni, SpPD, K-GEH, FINASIM, Staf Divisi Gastroenterohepatologi. Terima kasih telah mengayomi kami semua dengan sabar layaknya orang tua, memberikan kami kesempatan belajar di Gastroenterohepatologi, membimbing, memberi petunjuk dan nasehat atas semua ilmu yang diberikan, memotivasi serta menjadi panutan selama penulis menjalani pendidikan.

dr. Anjab Akmal Sya'roni, SpPD, K-GEH, FINASIM, Staf Divisi Gastroenterohepatologi. Terima kasih telah memberikan kami kesempatan belajar di Gastroenterohepatologi, membimbing, memberi petunjuk dan memotivasi selama penulis menjalani pendidikan.

Dr.dr. Harun Hudari, SpPD, K-PTI, FINASIM, Ketua Divisi Penyakit Tropik dan Infeksi, serta penguji disertasi ini. Terima kasih telah mengayomi kami, membimbing dan memberi petunjuk atas semua ilmu yang diberikan, serta memotivasi dan menjadi panutan selama penulis menjalani pendidikan.

Dr. dr. Yuniza, SpPD, K-AI, FINASIM, Staf Divisi Alergi Imunologi, sekaligus dosen pembimbing akademik saat penulis menempuh Sp1, serta penguji disertasi ini yang banyak mengarahkan kami untuk berpikir kritis, selalu memberikan semangat pada kami semua, bimbingan dan petunjuk serta arahan selama penulis menjalani pendidikan.

dr. Zen Ahmad, SpPD, K-P, FINASIM, Ketua PAPDI Sumatera Selatan dan Ketua Divisi Pulmonologi. Terima kasih telah menjadi guru kami selayaknya orang tua yang banyak mendidik penulis, memberikan ilmu, akhlak, nasehat, motivasi, dan arahan untuk berpikir runut dan sistematis serta menjadi panutan selama penulis menjalani pendidikan.

dr. Ratna Maila Dewi, SpPD, K-EMD, FINASIM, Sekretaris Bagian Ilmu Penyakit Dalam FK UNSRI/RSMH periode 2023-2027, staf Divisi Endokrin Metabolik dan Diabetes, terima kasih atas semangat, perhatian dan pendidikan akhlak pada kami semua.

Terima kasih dan penghargaan yang setinggi-tingginya kepada para guru saya di Bidang Ilmu Penyakit Dalam yang tidak pernah lelah dan tanpa pamrih membimbing, mendidik dan mengarahkan penulis untuk bisa menjadi seorang internis yang baik: dr. Ian Effendi, SpPD, K-GH, FINASIM; dr. Ahmad Rasyid, SpPD, K-P, FINASIM; dr. Alwi Shahab, SpPD, K-EMD FINASIM; Dr. dr. Joni Anwar, SpP; Dr. dr. Yenny Dian Andayani, SpPD, K-HOM, FINASIM; dr. Norman Djamaluddin, SpPD, K-HOM, FINASIM Dr. dr. Erwin Sukandi, SpPD, K-KV,

FINASIM; dr. Ferry Usnizar, SpPD, K-KV, FINASIM; dr. Syamsu Indra, SpPD, K-KV, FINASIM, MARS, PhD, dr. Djunaidi AR, SpPD (rahimahullah), FINASIM; dr. Novadian, SpPD, K-GH, FINASIM; dr. Sudarto, SpPD, K-P FINASIM; dr. Erwin Azmar, SpPD, K-KV, FINASIM; dr. Surya Darma, SpPD, K-R, FINASIM; dr. Nova Kurniati, SpPD, K-AI, FINASIM, FINASIM; dr. Suprapti, SpPD, K-GH, FINASIM; Dr. dr. Nur Riviati, SpPD, K-Ger FINASIM; dr. Rukiah Chodilawati, SpPD, K- KV FINASIM; dr. Imran Soleh, SpPD, K-KV, FINASIM; dr. Muhammad Ali Apriansyah, SpPD, K-Psi (rahimahullah); dr. Mega Permata, SpPD, K-PTI; dr. RA. Linda Andriani, SpPD, K-P, FINASIM; dr. Nelda Aprilia Salim, SpPD, FINASIM; dr. Muhammad Reagan, SpPD, K- R, FINASIM; dr. Rouly Pola Pasaribu, SpPD, K-P, FINASIM; dr. Natalie Duyen, SpP (K); dr. Dini Rizkie Wijayanti, SpP; dr. Yudhie Tanta, SpPD, K-KV; dr. Erti Sundarita, SpPD, K-HOM, FINASIM; dr. Aisyah Wirdah, SpPD, K-HOM; dr. Ridzqie Dibyantari, SpPD, K-Ger; dr. Mita Adriani, SpPD, K-HOM yang telah banyak memberikan bimbingan dan pengarahan serta kebersamaan selama penulis menjalani Pendidikan. Para sesepuh Ilmu Penyakit Dalam FK UNSRI yang telah menyelesaikan pengabdian nya : dr. H. Ardaya, SpPD, K-GH ; dr. Budi Mulyono, SpPD, K-HOM; dr. H. Soerasmo, SpPD, K-EMD (rahimahullah); Prof. dr. Akmal Sya'roni, SpPD, K-PTI DTM&H FINASIM (rahimahullah); dr. F. Hadi Halim, SpPD, K-P; dan Dr. H. Edwar Oemar, SpPD (rahimahullah) atas semangat beliau dalam memberikan ilmu pengetahuan untuk Bagian Ilmu Penyakit Dalam. Dekan Fakultas Kedokteran Universitas Sriwijaya dan Direksi RS Mohammad Hoesin Palembang yang telah memberikan kesempatan kepada penulis untuk menjalani Pendidikan Dokter Subspesialis (Sp2) Ilmu Penyakit Dalam di FK UNSRI/RSMH Palembang.

Kepada rekan Sp2 angkatan Januari 2023, dr. Ety Febrianti, SpPD, FINASIM, dr. Chairyl Makky SpPD, FINASIM, dr. Edy Nur Rachman, SpPD, FINASIM dan dr. Teguh Setiadi, SpPD, FINASIM terima kasih atas motivasi dan kebersamaan yang telah terjalin layaknya saudara kandung sejak awal pendidikan. Terima kasih juga kepada senior- senior dr. Della Fitri Cana, SpPD, KEMD, FINASIM dan dr. Ardianto, SpPD, KEMD, FINASIM, dr. Herleni Kartika, SpPD, KGH, dr. Kgs.

Muhammad Yusuf Arief Akbar, SpPD, dr. Syahpri Putra Wangsa, SpPD, FINASIM, dr. Deddy Primadona Mulia, SpPD FINASIM, dr. Dwi Indira Setyorini, SpPD, FINASIM, dan dr. Putri Muthia, SpPD, KR, FINASIM. M. Alif Fathur Rahman, SpPD, KPMK dr. Nelila Pasmah Fitriani Siregar, SpPD, KGEH, FINASIM, dr. Febry Rahmayani, SpPD, KGEH, FINASIM, dr. Novandra Abdillah Pratama, SpPD, KGH, FINASIM dr. Merylla FS Filianty, SpPD, KEMD FINASIM, Dr. dr. Elfiani, SpPD, KGH, FINASIM, dan dr. Rery TF Yuniarti, SpPD, KGH FINASIM, dr. Rizki Aliana Agustina, SpPD, KGEH, FINASIM terimakasih atas motivasi dan kebersamaan yang telah terjalin layaknya saudara kandung sejak awal pendidikan. Tidak lupa pula seluruh peserta Sp2 Ilmu Penyakit Dalam tanpa terkecuali, dr. Desy Hariyanti, SpPD, FINASIM, dr. Anton Purnomo, SpPD, FINASIM, dr. Zulfikar Abadi, SpPD, FINASIM, dr. Eva Julita, SpPD, FINASIM, dr. Eunike, SpPD, dr. Teguh Setiadi, SpPD, dr. Rita Sriwulandari, SpPD, FINASIM, dr. A. Khaeril, SpPD FINASIM, dr. Zakky A, SpPD, dr. Kurniawan Ade Saputra, SpPD, dr. Lian Lubis, SpPD, FINASIM, dr. Zainal Fahmi, SpPD, FINASIM, dr. Aprizal, SpPD, FINASIM, dr. A Fachri Indra P, SpPD, FINASIM, dr. Mohammad Topan, SpPD FINASIM, dr. Sartika Sadikin, SpPD, FINASIM, dr. Zulaika SpPD, dr. Nadia Karimah, SpPD, FINASIM, dr. Rostika, SpPD, FINASIM, dr. Ida Trikandiani, SpPD, FINASIM, dr. Aditya Wicaksana, SpPD, FINASIM, dr. Khoirun Putra, SpPD dan dr. Maya Sari, SpPD terima kasih atas dukungan selama penulis menjalani pendidikan subspesialis Ilmu Penyakit Dalam di FK UNSRI. Terima kasih juga yang sebesar-besarnya kepada para peserta dan keluarga penelitian serta para perawat Bagian Gastroenterohepatologi Palembang atas keikhlasan dalam berpartisipasi dan bekerja sama dalam penelitian ini, sehingga penelitian ini dapat diselesaikan dengan baik.

Kepada keluarga besar **RSU Bunda Padang, RS Hermina Padang dan Klinik A yani Padang**, terima kasih atas kesempatan dan dukungan yang telah diberikan selama melanjutkan studi subspesialis ini, juga kepada sejawat dr. Kurnia Maidarmi H, M. Biomed, dr. Annisa Fazlisia, dr. Sendy Aditya Nugraha yang telah memotivasi dan membantu dalam penelitian ini sehingga penelitian ini dapat diselesaikan dengan baik.

Sembah sujud dan kasih sayang yang tidak terhingga kepada orang tua kami, ayahanda **Dr. Yuspar, SH, MH** dan ibunda **Kurniawati**, yang dengan penuh kasih sayang dan keikhlasannya telah mengasuh, membesarkan, mendidik, memberi nasihat, motivasi dan doa yang tiada henti serta kesempatan yang luas kepada kami untuk meraih pendidikan yang diinginkan.

Kepada suami tercinta, **dr. Ardiles, SpOG,MARS**, terima kasih yang setulusnya atas segala keridhoan, dukungan, pengertian, penantian, pengorbanan, kesabaran, keikhlasan, kehangatan, dan doa yang tidak putus-putusnya selama menjalani pendidikan. Dan untuk ananda tersayang **Ghaisan Putra Arinda dan Ghailan Putra Arinda**, yang penuh pengertian dan terus memberikan semangat selama menjalani proses pendidikan, terima kasih atas kasih sayangnya yang tidak terbatas. Terima kasih juga untuk saudara dan keluarga kami yang tercinta, Hamdika Wiradi Putra, SH,MH dan Arie Eva Yulianti, SH, Nasya, Nesya dan Ardzanka atas doa dan juga bantuan moril dan materil selama penulis menjalani pendidikan ini. Semoga Allah membalas dengan kebaikan yang berlipat ganda. Semoga Allah SWT memberikan balasan pahala terbaik kepada semua pihak atas bantuan selama penulis menjalani pendidikan dan disertasi ini bermanfaat bagi kita semua. Aamiin ya rabbal alamin.

Palembang, 10 Juli 2025

Penulis

Ninda Septia Yuspar

ABSTRAK

HUBUNGAN KADAR INTERFERON- γ DAN JUMLAH SEL T CD8 SERUM DENGAN FASE-FASE INFEKSI HEPATITIS B KRONIK PADA PASIEAN YANG BELUM MENDAPATKAN TERAPI ANTIVIRAL DI RS MOHAMMAD HOESIN PALEMBANG

Ninda Septia Yuspar¹, Suyata¹, Legiran²

¹Divisi Gastroenterohepatologi, Bagian Penyakit Dalam, Fakultas Kedokteran,
Universitas Sriwijaya/RS Mohammad Hosein, Palembang,
Sumatera Selatan

²Bagian Anatomi, Fakultas Kedokteran, Universitas Sriwijaya, Palembang,
Sumatera Selatan

Latar Belakang: Perkembangan infeksi Hepatitis B Virus (HBV) kronik bergantung kepada mekanisme imun yang membedakannya menjadi empat fase. Imunitas nonspesifik dan spesifik seperti interferon gamma (IFN- γ) dan sel T CD8⁺ memiliki peran dalam mengeliminasi infeksi HBV pada fase-fase tersebut. Penelitian ini bertujuan untuk menganalisis hubungan kadar IFN- γ dan jumlah sel T CD8⁺ pada berbagai fase infeksi HBV kronik.

Metode: Penelitian observasional analitik dengan pembandingan dilakukan di RS Mohammad Hosein Palembang dari bulan Agustus-November 2024. Subjek penelitian ini adalah pasien hepatitis B kronik yang belum mendalam terapi antiviral, sesuai dengan kriteria inklusi dan eksklusi. Kadar IFN- γ diukur menggunakan metode ELISA, sedangkan jumlah sel T CD8⁺ dianalisis menggunakan flowcytometry. Data dianalisis menggunakan perangkat lunak SPSS versi 29.

Hasil: Sebanyak 38 pasien hepatitis B kronik yang memenuhi kriteria inklusi diikutsertakan dalam penelitian ini. Fase reaktivasi memiliki kadar IFN- γ tertinggi ($0,98 \pm 0,35$ pg/mL), sedangkan fase *carrier inactive* memiliki kadar terendah ($0,40 \pm 0,30$ pg/mL). Jumlah sel T CD8⁺ paling tinggi ditemukan pada fase *carrier inactive* ($710,22 \pm 196,08$ sel/ μ l) dan paling rendah ditemukan pada fase *immune active* ($415,5 \pm 304,02$ sel/ μ l). Perbedaan pada tiap fase ini memiliki hubungan yang bermakna secara statistik ($p < 0,05$, one-way ANOVA). Usia pada pasien HBeAg-positif merupakan prediktor independen yang signifikan untuk fase *immune active*, sementara kadar IFN- γ menjadi satu-satunya faktor prediktor terjadinya fase reaktivasi pada pasien HBeAg- negatif.

Simpulan: Kadar IFN- γ dan jumlah sel T CD8⁺ serum memiliki hubungan dengan berbagai fase infeksi hepatitis B kronik.

Kata Kunci: Fase infeksi hepatitis B kronik, Interferon gamma, sel T CD8⁺

ABSTRACT

THE RELATIONSHIP BETWEEN SERUM INTERFERON- γ LEVELS AND CD8 T CELL COUNTS WITH CHRONIC HEPATITIS B INFECTION PHASES IN ANTIVIRAL-NAIVE PATIENTS AT MOHAMMAD HOESIN HOSPITAL PALEMBANG

Ninda Septia Yuspar¹, Suyata¹, Legiran²

¹Division of Gastroenterology and Hepatology, Department of Internal Medicine,
Faculty of Medicine, Sriwijaya University/Mohammad Hoesin Hospital,
Palembang, South Sumatra

²Department of Anatomy, Faculty of Medicine, Sriwijaya University, Palembang,
South Sumatra

Background: The progression of chronic Hepatitis B Virus (HBV) infection depends on immune mechanisms, which classify it into four phases. Both nonspecific and specific immunity, such as interferon gamma (IFN- γ) and CD8+ T cells, play roles in eliminating HBV infection during these phases. This study aimed to analyze the relationship between IFN- γ levels and CD8+ T cell counts across different phases of chronic HBV infection.

Methods: This analytical observational comparative study was conducted at Mohammad Hoesin Hospital Palembang from August to November 2024. The subjects were chronic hepatitis B patients who had not received antiviral therapy, selected based on inclusion and exclusion criteria. IFN- γ levels were measured using the ELISA method, while CD8+ T cell counts were analyzed using flow cytometry. Data were analyzed using SPSS version 29.

Results: A total of 38 chronic hepatitis B patients meeting the inclusion criteria participated in this study. The reactivation phase showed the highest IFN- γ levels (0.98 ± 0.35 pg/mL), while the inactive carrier phase had the lowest levels (0.40 ± 0.30 pg/mL). The highest CD8+ T cell count was found in the inactive carrier phase (710.22 ± 196.08 cells/ μ L), and the lowest was in the immune active phase (415.5 ± 304.02 cells/ μ L). The differences between phases were statistically significant ($p < 0.05$, one-way ANOVA). Age in HBeAg-positive patients was a significant independent predictor for the immune active phase, whereas IFN- γ levels were the only predictive factor for the reactivation phase in HBeAg-negative patients.

Conclusion: Serum IFN- γ levels and CD8+ T cell counts are associated with the different phases of chronic hepatitis B infection.

Keywords: CD8+ T cells, Chronic hepatitis B infection phase, Interferon-gamma

DAFTAR ISI

Halaman Judul	i
KATA PENGANTAR	ii
ABSTRAK.....	ix
ABSTRACT	x
DAFTAR ISI	xi
DAFTAR GAMBAR.....	xiii
DAFTAR TABEL	xiv
DAFTAR SINGKATAN	xv
BAB 1 PENDAHULUAN.....	1
1.1 Latar Belakang Masalah.....	1
1.2 Identifikasi Masalah	4
1.3 Hipotesis Penelitian.....	4
1.4 Tujuan Penelitian	4
1.5 Manfaat penelitian.....	5
BAB 2 TINJAUAN PUSTAKA.....	6
2.1 Epidemiologi	6
2.2 Virus Hepatitis B.....	7
2.3 Patogenesis Hepatitis B Kronik	8
2.3.1 Cara Penularan	8
2.3.2 Siklus Hidup Virus Hepatitis B.....	9
2.3.3 Imunopatogenesis Hepatitis B.....	11
2.4 Sel T CD8 pada Infeksi Hepatitis B Kronis	21
2.5 Serum Biomarker Hepatitis B	25
2.5.1 HBsAG dan anti HBS	26
2.5.2 HBeAg dan Anti Hbe	26
2.5.3 Serum ALT.....	29
2.5.4 HBV DNA.....	29
2.5.5 Anti-HBc, IgM Anti HBc.....	31
2.6 Interferon Gamma	31
2.6.1 Peran IFN- γ pada Hepatitis B Kronis	36
2.7 Fase Infeksi Hepatitis B Kronik.....	38
2.8 Penelitian Terkait IFN- γ dan Hepatitis B Kronik	47
2.9 Penelitian Terkait Sel T CD 8 dan Hepatitis B Kronis	51
2.10 Pemeriksaan Derajat Fibrosis Hati.....	52
2.11 Terapi Hepatitis B Kronik.....	54
KERANGKA TEORI	49
KERANGKA KONSEP.....	50
BAB 3 METODE PENELITIAN	51
3.1 Desain penelitian	51
3.2 Tempat dan waktu penelitian	51
3.3 Populasi dan sampel.....	51

3.3.1	Populasi Penelitian	51
3.3.2	Sampel Penelitian	51
3.4	Estimasi Besar Sampel	52
3.5	Identifikasi variabel	53
3.6	Definisi operasional	53
3.7	Cara Kerja	56
3.8	Alur Penelitian	58
BAB 4 HASIL		60
4.1	Karakteristik Pasien Hepatitis B Kronis	60
4.2	Karakteristik Laboratorium Pasien Hepatitis B Kronis	61
4.3	Perbedaan kadar IFN- γ dan Jumlah sel T CD8+ pada Berbagai Fase Infeksi Hepatitis B Kronis	64
4.4	Hubungan kadar IFN- γ dan Jumlah sel T CD8+ dengan Jumlah HBV DNA	64
4.5	Analisis Multivariat Prediktor Fase Infeksi	65
BAB 5 PEMBAHASAN		68
5.1	Karakteristik Pasien Hepatitis B Kronis	68
5.2	Karakteristik Laboratorium Pasien Hepatitis B Kronis	69
5.3	Perbedaan kadar IFN- γ dan Jumlah sel T CD8+ pada Berbagai Fase Infeksi Hepatitis B Kronis	74
5.4	Hubungan kadar IFN- γ dan Jumlah sel T CD8+ dengan Jumlah HBV DNA	79
5.5	Analisis Multivariat Prediktor Fase Infeksi	80
5.5	Keterbatasan Penelitian	84
BAB 6 SIMPULAN DAN SARAN		85
DAFTAR PUSTAKA		86
Lampiran		Error! Bookmark not defined.

DAFTAR GAMBAR

	Halaman
Gambar 2. 1 Prevalensi Infeksi Hepatitis B	6
Gambar 2. 2 Skema Struktur Virus dan Genom Hepatitis B	8
Gambar 2. 3 Siklus Hidup Virus Hepatitis B di Hepatosit	10
Gambar 2. 4 Aktivasi Respon Imun oleh HBV Melalui TLR	14
Gambar 2. 5 Dinamika Respon Immunologi Hepatitis B Kronis	19
Gambar 2. 6 Immunopatogenesis Infeksi Hepatitis B Kronis.....	20
Gambar 2. 7 Respon Sel T terhadap Infeksi Akut dan Kronis.....	24
Gambar 2. 8 Mekanisme dan Faktor Utama yang Menyebabkan Kelelahan Sel T pada Infeksi HBV Kronis	25
Gambar 2. 9 Peran HBeAg dalam Evansi Imun	27
Gambar 2. 10 Diagram Perubahan Biomarker pada Infeksi Hepatitis B	28
Gambar 2. 11 Biomarker HBV Terkait Siklus Hidup dan Respon Imun	30
Gambar 2. 12 Keterlibatan Interferon Gamma dalam Infeksi Virus.....	34
Gambar 2. 13 Jalur Persinyalan Aktivasi IFN- γ	35
Gambar 2. 14 Berbagai Mekanisme Eliminasi HBV oleh IFN- γ	38
Gambar 2. 15 Perbandingan Proses Infeksi Kronis HBV dan Resolusi Infeksi	39
Gambar 2. 16 Profil serologi infeksi Hepatitis B (A) Fase akut (B) Fase Kronis.....	40
Gambar 2. 17 Immunopatogenesis Infeksi Kronis Hepatitis B.....	42
Gambar 3. 1 Alur Penelitian.....	58

DAFTAR TABEL

	Halaman
Tabel 2. 1 Interpretasi Hasil Pemeriksaan Serologis Infeksi Hepatitis B	30
Tabel 2. 2 Tipe Interferon	32
Tabel 2. 3 Fase Kronik Hepatitis B.....	45
Tabel 2. 4 Perjalanan Infeksi Hepatitis B Kronis.....	47
Tabel 2. 5 Respon sel NK dan sel T selama infeksi Virus Hepatitis B.....	49
Tabel 2. 6 Penilaian Fibrosis Hati.....	53
Tabel 2. 7 Derajat Fibrosis Hati berdasarkan Fibroscan	53
Tabel 3. 1 Definisi Operasional	53
Tabel 4. 1 Karakteristik Sampel.....	60
Tabel 4. 2 Karakteristik Laboratorium.....	62
Tabel 4. 3 Perbedaan kadar IFN- γ dan Jumlah sel T CD8+ pada Berbagai Fase Infeksi Hepatitis B	64
Tabel 4. 4 Hubungan kadar IFN- γ dan Jumlah sel T CD8+ dengan jumlah HBV DNA	65
Tabel 4. 5 Analisis Bivariat Fase Immune Active dan Immune Tolerant.....	65
Tabel 4. 6 Analisis Regresi Fase Immune Active	66
Tabel 4. 7 Analisis Bivariat Fase Carrier Inactive dan Reaktivasi	66
Tabel 4. 8 Analisis Regresi pada Fase Reaktivasi.....	67

DAFTAR SINGKATAN

AFP	Alfa Fetoprotein
ALT	Alanine Aminotransferase
APC	Antigen Presenting Cells
cccDNA	Covalently Closed Circular DNA
CD	Cluster of Differentiation
CTL4	Cytotoxic T-Lymphocyte 4
DC	Dendritic Cells
DNA	Deoxyribonucleic Acid
HBcAg	Hepatitis B Core Antigen
HBsAg	Hepatitis B Envelope Antigen
HBK	Hepatitis B Kronik
HBsAg	Hepatitis B Surface Antigen
HBV DNA	Hepatitis B Virus Deoxyribo Nucleic Acid
HBV	Hepatitis B Virus
IC	Immune Clearance
IFN	Interferon
IL	Interleukin
IT	Immune Tolerance
KC	Kupffer Cells
KSH	Karsinoma Sel Hati
LSEC	Liver Sinusoid Endothelial Cells
NK	Natural Killer
NKT	Natural Killer T
PD-1	Programmed Cell Death-1
PDL-1	Programmed Death-Ligand 1
PgRNA	Pregenomic Ribo Nucleic Acid
Teff	T Effector
Tex	T Exhausted
TLR	Toll Like Receptor

BAB 1

PENDAHULUAN

1.1 Latar Belakang Masalah

Hepatitis B adalah infeksi hati yang disebabkan oleh virus hepatitis B. Infeksi hepatitis virus (HBV) dapat menyebabkan infeksi akut dan kronis, sehingga meningkatkan risiko tinggi kematian akibat sirosis dan kanker hati atau *hepatocellular carcinoma (HCC)*. Di daerah yang sangat endemik, hepatitis B paling sering ditularkan dari ibu ke anak saat lahir (penularan perinatal) atau melalui penularan horizontal (paparan darah yang terinfeksi), terutama dari anak yang terinfeksi ke anak yang tidak terinfeksi selama 5 tahun pertama kehidupannya.¹ Infeksi HBV merupakan ancaman kesehatan masyarakat global, khususnya di negara-negara berkembang. Data dari *World Health Organization (WHO)* didapatkan sekitar 296 juta orang terinfeksi HBV kronis, dan diperkirakan 820.000 jumlah kasus kematian pada tahun 2019.^{2,3}

Indonesia mempunyai endemisitas hepatitis B tingkat menengah hingga tinggi yang bervariasi di setiap provinsi. Menurut data Survei Kesehatan Indonesia (SKI) terbaru, prevalensi hepatitis B kronis di Indonesia pada 2023 adalah 2,4 % dari populasi, turun signifikan dari 7,1 % pada tahun 2013.⁴ Survei terhadap ibu hamil di Indonesia menunjukkan angka prevalensi antara 3% dan 8%. Fenomena ini menimbulkan potensi penularan perinatal yang tinggi dari ibu carier HBV ke bayinya.^{5,6} Prevalensi kasus HBV di Indonesia sekitar 4-20,3% dari jumlah populasi sehat dengan jumlah kasus terbanyak berada di luar pulau Jawa dibandingkan di pulau Jawa.⁷

Infeksi HBV disebabkan oleh virus double-stranded DNA yang termasuk dalam famili *Hepadnaviridae*. Paparan virus ini akan menyebabkan dua kondisi klinis yaitu: (1) Hepatitis akut yang kemudian

sembuh secara spontan dan membentuk kekebalan terhadap HBV, atau (2) Berkembang menjadi kronik. Pasien yang terinfeksi Hepatitis B kronik (HBK) mengalami 4 fase penyakit, yaitu fase *immune tolerant (IT)*, fase *immune clearance* atau *immune active (IA)*, fase pengidap inaktif atau *Immune carrier inactive (IC)* dan fase reaktivasi. ⁷Kadar *hepatitis B surface antigen* (HBsAg), HBV-DNA, dan *intrahepatic covalently closed circular DNA* (cccDNA) sangat berbeda pada keempat fase tersebut, tetapi mekanisme yang mendasari atau gambaran imun yang membedakan fase-fase ini masih belum jelas.⁸

Imunitas nonspesifik sangat penting pada tahap awal penyakit, salah satunya adalah interferon gamma (IFN- γ). Interferon γ merupakan sitokin pro inflamasi yang memiliki peran dalam melawan infeksi virus dengan cara mengaktifasi berbagai transkripsi gen pada sel imun yang teraktivasi. IFN- γ berperan dalam menghambat replikasi virus di dalam sel host dan juga mampu menginduksi respon apoptosis untuk menghambat translasi virion.^{7,9}

Interferon- γ secara umum diproduksi oleh sel T dan sel NK yang teraktivasi akibat adanya infeksi patogen. Kemampuan IFN- γ ini dalam menghambat replikasi virus, baik secara langsung dan tidak langsung memiliki peran penting dalam progresivitas infeksi HBV.¹⁰ Imunitas spesifik yang melibatkan sel T dan B juga berperan dalam mengendalikan dan mengeliminasi infeksi HBV. Persistensi HBV akan menyebabkan disfungsi sel imun, kelelahan (*exhausted*) sel T, dan peningkatan sel supresor dan sitokin.¹¹

Penelitian yang dilakukan oleh Ben Selma dkk, menyelidiki hubungan antara polimorfisme IFN- γ +874T/A dan kejadian kasus hepatitis B kronis pada populasi Tunisia.¹² Penelitian oleh Wang dkk, menunjukkan bahwa kemampuan sel NK dalam memproduksi IFN- γ mengalami penurunan dalam semua fase infeksi HBK terutama pada Fase IT dan IA, sebaliknya fase IC terdapat peningkatan ekspresi IFN- γ dan TNF- α yang berkorelasi

dengan derajat fibrosis hati.⁸

Penelitian Abdelshafea dkk, pasien HBV dengan sirosis hati memiliki rata-rata kadar IFN- γ serum yang jauh lebih tinggi dibandingkan pasien dengan infeksi HBV akut, atau carier HBV.¹³ Rizvi dkk juga menemukan bahwa kadar IFN- γ pada pasien hepatitis B kronis lebih tinggi dibandingkan pada kondisi akut dan juga lebih tinggi pada pasien dengan HBeAg negative dibandingkan dengan pasien dengan HBeAg positif.¹⁴

Pada infeksi kronis, sel T CD8 memainkan peran yang kompleks dan sering kali paradoks. Di satu sisi, sel T CD8 memiliki kapasitas sitotoksik yang dapat mengeliminasi sel-sel yang terinfeksi secara persisten, berkontribusi pada kontrol patogen. Namun, dalam infeksi kronis, seperti HIV atau hepatitis B, sel T CD8 dapat mengalami fenomena yang dikenal sebagai 'kelelahan sel T', di mana mereka kehilangan fungsi efekturnya seiring waktu karena paparan antigen yang terus-menerus dan stimulasi kronis. Penelitian yang dilakukan oleh Jiang dkk, (2022), membuktikan bahwa sel T CD8 pasien karier Hepatitis B Kronis mengekspresikan reseptor inhibitor yang lebih tinggi yang berkaitan dengan 'kelelahan sel T'. Sel folikular sitotoksik CD 8 pada penelitian tersebut juga menunjukkan penurunan sekresi sitokin seperti IFN- γ , TNF- α , dan juga Granzim B.^{15,16}

Pengobatan Hepatitis B kronis masih merupakan tantangan dan terus dilakukan berbagai penelitian karena kompleksitas virus dan respons imun tubuh terhadap infeksi. Terapi yang ada saat ini memiliki keterbatasan dan efek samping tertentu. Penelitian terbaru menunjukkan bahwa modulasi respons imun, khususnya melalui aktivasi respons sel T dapat menjadi pendekatan terapi yang menjanjikan dalam mengobati HBV kronis, seperti agonis Toll-like receptor (TLR). Agonis TLR akan meningkatkan jalur persinyalan yang akan mengaktifasi jalur intraseluler sel T sehingga meningkatkan kemampuan sel T dalam menghambat replikasi HBV.¹⁷

Fase infeksi HBK menentukan bagaimana dan kapan harus memulai terapi antiviral. Kadar HBV DNA, nilai ALT, status HBeAg, dan tingkat

fibrosis hati merupakan indikator penting dalam pengobatan.¹⁸⁻²¹ Perubahan aktivitas sel T CD8 dan perubahan kadar IFN- γ merupakan indikasi aktivasi imun pada infeksi HBK dan pengukurannya dapat digunakan sebagai biomarker kelelahan sistem imun yang merupakan referensi penting untuk penelitian ini. Berdasarkan latar belakang di atas, peneliti ingin mengetahui hubungan antara kadar IFN- γ dan jumlah sel T CD8 serum dengan fase-fase infeksi pada pasien HBK yang belum mendapatkan terapi antiviral di RSMH Palembang.

1.2 Identifikasi Masalah

Apakah terdapat hubungan antara IFN- γ serum dan jumlah sel T CD8 serum dengan fase-fase infeksi hepatitis B kronis pada pasien yang belum mendapatkan terapi antiviral di RSMH Palembang?

1.3 Hipotesis Penelitian

1. Terdapat hubungan yang bermakna antara kadar IFN- γ serum dengan fase-fase infeksi hepatitis B kronik pada pasien yang belum mendapatkan terapi antiviral di RSMH Palembang.
2. Terdapat hubungan yang bermakna antara jumlah sel T CD8 serum dengan fase-fase infeksi hepatitis B kronik pada pasien yang belum mendapatkan terapi antiviral di RSMH Palembang.

1.4 Tujuan Penelitian

1. Tujuan umum
Mengetahui hubungan antara IFN- γ serum dan jumlah sel T CD8 serum dengan fase-fase infeksi hepatitis B kronis pada pasien yang belum mendapatkan terapi antiviral di RSMH Palembang.
2. Tujuan khusus
 1. Mengetahui karakteristik pasien hepatitis B kronis yang belum mendapatkan terapi antiviral dengan berbagai fase infeksi di RSMH Palembang.

2. Mengetahui jumlah sel T CD8 serum pada pasien hepatitis B kronis yang belum mendapatkan terapi antiviral dengan berbagai fase infeksi di RSMH Palembang.
3. Mengetahui kadar IFN- γ serum pada pasien hepatitis B kronis yang belum mendapatkan terapi antiviral dengan berbagai fase infeksi di RSMH Palembang.
4. Menganalisis hubungan jumlah sel T CD8 serum dengan berbagai fase infeksi hepatitis B kronis pada pasien yang belum mendapatkan terapi antiviral di RSMH Palembang.
5. Menganalisis hubungan kadar IFN- γ serum dengan berbagai fase-fase infeksi hepatitis B kronis pada pasien yang belum mendapatkan terapi antiviral di RSMH Palembang.

1.5 Manfaat penelitian

1. Manfaat Akademis

Dalam ranah pengembangan ilmu pengetahuan, penelitian ini dapat menjadi sumbangan data perihal hubungan antara kadar IFN- γ serum dan jumlah sel T CD8 serum dengan fase-fase infeksi pasien hepatitis B kronis yang belum mendapatkan terapi di RS Moehammad Hoesin Palembang.

2. Manfaat Klinis

- 1) Hasil penelitian diharapkan dapat digunakan sebagai pertimbangan untuk melakukan pemeriksaan IFN- γ serum dan jumlah sel T CD8 serum pada pasien hepatitis B kronik sehingga membantu mengetahui kondisi imunitas pasien hepatitis B kronik sebagai pertimbangan untuk memulai terapi.
- 2) Membantu perkembangan strategi terapi baru (immunoterapi) dengan IFN- γ dalam pengobatan pasien hepatitis B kronis.

DAFTAR PUSTAKA

1. WHO. Global hepatitis report 2024: action for access in low- and middle-income countries [Internet]. 2024. Available from: <https://iris.who.int/>.
2. Liang Z, Qiu J, Xiang Q, Yi J, Zhu J, Zhao Q. Epidemiology of hepatitis B virus infection among preconception couples in South China: a cross-sectional study. *BMJ Open*. 2023 Jun;13(6):e061165.
3. WHO GLOBAL HEPATITIS REPORT 2024. [cited 2025 Jun 18]; Available from: <https://www.who.int/publications/i/item/9789240091672>
4. Badan Kebijakan Pembangunan Kesehatan. Survei Kesehatan Indonesia (SKI) Tahun 2023. 2023.
5. Lusida MI, Juniastuti, Yano Y. Current hepatitis B virus infection situation in Indonesia and its genetic diversity. *World J Gastroenterol*. 2016;22(32):7264.
6. Yin GQ, Chen KP, Gu XC. Heterogeneity of immune control in chronic hepatitis B virus infection: Clinical implications on immunity with interferon- α treatment and retreatment. *World J Gastroenterol*. 2022 Oct 21;28(40):5784–800.
7. Perhimpunan Peneliti Hati Indonesia. Konsensus Nasional Penatalaksanaan Hepatitis B. Lesmana CRA, editor. Perhimpunan Peneliti Hati Indonesia; 2017. 1–92 p.
8. Wang WT, Zhao XQ, Li GP, Chen YZ, Wang L, Han MF, et al. Immune response pattern varies with the natural history of chronic hepatitis B. *World J Gastroenterol*. 2019 Apr 28;25(16):1950–63.
9. Jeng WJ, Papatheodoridis G V, Lok ASF. Hepatitis B. *The Lancet*. 2023 Mar;401(10381):1039–52.
10. Hillaire MLB, Lawrence P, Lagrange B. IFN- γ : A Crucial Player in the Fight Against HBV Infection? *Immune Netw*. 2023 Aug 1;23(4).
11. Baumert TF, Thimme R, Weizsacker F von. Pathogenesis of hepatitis B virus infection. *World J Gastroenterol* [Internet]. 2007 [cited 2024 May 4];13(1):82–90. Available from: www.wjgnet.com/1007-9327/13/82.asp
12. Ben Selma W, Laribi AB, Alibi S, Boukadida J. Association of an IFN- γ variant with susceptibility to chronic hepatitis B by the enhancement of HBV DNA replication. *Cytokine*. 2021 Jul 1;143.
13. Abakar MAA, Ali AAH, Elhassan EDA, Altaher EAH, Musa NHA, Kafi SK, et al. Association of TNF- α , IFN- γ , IL-6, and IL-10 with different clinical manifestations of hepatitis B infection. *Italian Journal of Medicine*. 2023;17(2).
14. Afroz N, Rizvi M, Azam M, Ajmal M, Malik A, Shukla I. Role of Interferon-gamma and Interleukin-12 in the Immunopathogenesis of Hepatitis B Virus Infection. *Euroasian J Hepatogastroenterol*. 2012 Jan 1;2(1):5–9.
15. Rossi M, Vecchi A, Tiezzi C, Barili V, Fisicaro P, Penna A, et al. Phenotypic CD8 T cell profiling in chronic hepatitis B to predict HBV-specific CD8 T cell susceptibility to functional restoration in vitro. *Gut*. 2023 Nov 1;72(11):2123–37.
16. Jiang D, Chen C, Yan D, Zhang X, Liu X, Yan D, et al. Exhausted phenotype of circulating CD8⁺ T cell subsets in hepatitis B virus carriers. *BMC Immunol*. 2022 Dec 1;23(1).
17. Zhang E, Lu M. Toll-like receptor (TLR)-mediated innate immune responses in the control of hepatitis B virus (HBV) infection. Vol. 204, *Medical Microbiology and Immunology*. Springer Verlag; 2015. p. 11–20.

18. Vachon A, Osiowy C. Novel biomarkers of hepatitis b virus and their use in chronic hepatitis b patient management. Vol. 13, *Viruses*. MDPI AG; 2021.
19. Dusheiko G, Agarwal K, Maini MK. New Approaches to Chronic Hepatitis B. *New England Journal of Medicine*. 2023 Jan 5;388(1):55–69.
20. Suk-Fong Lok A, Lok A. Hepatitis B infection: pathogenesis and management. *J Hepatol*. 2000;32:89–97.
21. Kementerian Kesehatan Republik Indonesia. PEDOMAN NASIONAL LAYANAN KEDOKTERAN TATA LAKSANA HEPATITIS B. Keputusan Menteri Kesehatan Republik Indonesia Nomor HK.01.07/Menkes/322/2019 2019 p. 1–113.
22. MacLachlan JH, Cowie BC. Hepatitis B virus epidemiology. *Cold Spring Harb Perspect Med*. 2015 May 1;5(5).
23. H Muljono D. Epidemiology of Hepatitis B and C in Republic of Indonesia. *Euroasian J Hepatogastroenterol*. 2017;7(1):55–9.
24. Campbell C, Wang T, Burrow R, Mandal S, Hippisley-Cox J, Barnes E, et al. Estimating the epidemiology of chronic Hepatitis B Virus (HBV) infection in the UK: what do we know and what are we missing? *Wellcome Open Res*. 2022 Aug 8;7:203.
25. Tsukuda S, Watashi K. Hepatitis B virus biology and life cycle. Vol. 182, *Antiviral Research*. Elsevier B.V.; 2020.
26. Mendenhall MA, Hong X, Hu J. Hepatitis B Virus Capsid: The Core in Productive Entry and Covalently Closed Circular DNA Formation. Vol. 15, *Viruses*. MDPI; 2023.
27. Kyaw YY, Lwin AA, Aye KS, Thu HM, Htun MM, Soe HO, et al. Distribution of hepatitis B virus genotypes in the general population of Myanmar via nationwide study. *BMC Infect Dis*. 2020 Jul 29;20(1).
28. Campos-Valdez M, Monroy-Ramírez HC, Armendáriz-Borunda J, Sánchez-Orozco L V. Molecular mechanisms during hepatitis b infection and the effects of the virus variability. *Viruses*. 2021 Jun 1;13(6).
29. Safari D, Kurniati N, Waslia L, Khoeri MM, Putri T, Bogaert D, et al. Serotype distribution and antibiotic susceptibility of streptococcus pneumoniae strains carried by children infected with human immunodeficiency virus. *PLoS One*. 2014;9(10).
30. Aliabadi E, Urbanek-Quaing M, Maasoumy B, Bremer B, Grasshoff M, Li Y, et al. Impact of HBsAg and HBcrAg levels on phenotype and function of HBV-specific T cells in patients with chronic hepatitis B virus infection. *Gut*. 2022 Nov;71(11):2300–12.
31. Chisari F V., Isogawa M, Wieland SF. Pathogenèse de l'infection par le virus de l'hépatite B. Vol. 58, *Pathologie Biologie*. 2010. p. 258–66.
32. Chuang YC, Tsai KN, Ou JHJ. Pathogenicity and virulence of Hepatitis B virus. Vol. 13, *Virulence*. Taylor and Francis Ltd.; 2022. p. 258–96.
33. Dias JD, Sarica N, Neuveut C. Early steps of hepatitis b life cycle: From capsid nuclear import to cccdna formation. Vol. 13, *Viruses*. MDPI AG; 2021.
34. Iannaccone M, Guidotti LG. Immunobiology and pathogenesis of hepatitis B virus infection. Vol. 22, *Nature Reviews Immunology*. Nature Research; 2022. p. 19–32.
35. Chang JJ, Lewin SR. Immunopathogenesis of hepatitis B virus infection. *Immunol Cell Biol*. 2007 Jan 28;85(1):16–23.
36. Soleiman-Meigooni S, Yarahmadi A, Kheirkhah AH, Afkhami H. Recent advances in different interactions between toll-like receptors and hepatitis B infection: a review. *Front Immunol*. 2024 Mar 13;15.
37. Yuen MF, Chen DS, Dusheiko GM, Janssen HLA, Lau DTY, Locarnini SA, et al. Hepatitis B virus infection. Vol. 4, *Nature Reviews Disease Primers*. Nature

- Publishing Group; 2018.
38. Abul K. Abbas & Andrew H. Lichtman & Shiv Pillai. Cellular and Molecular Immunology, 9th Edition. 9th ed. Philadelphia: Elsevier; 2018. 1–608 p.
 39. Busca A, Kumar A. Innate immune responses in hepatitis B virus (HBV) infection [Internet]. 2014. Available from: <http://www.virologyj.com/content/11/1/22>
 40. Li HJ, Zhai NC, Song HX, Yang Y, Cui A, Li TY, et al. The Role of Immune Cells in Chronic HBV Infection. *J Clin Transl Hepatol* [Internet]. 2015 Dec 28;3(4):277–83. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26807384>
 41. Wang WT, Zhao XQ, Li GP, Chen YZ, Wang L, Han MF, et al. Immune response pattern varies with the natural history of chronic hepatitis B. *World J Gastroenterol*. 2019;25(16):1950–63.
 42. Ji JH, Ha SY, Lee D, Sankar K, Koltsova EK, Abou-Alfa GK, et al. Predictive Biomarkers for Immune-Checkpoint Inhibitor Treatment Response in Patients with Hepatocellular Carcinoma. Vol. 24, *International Journal of Molecular Sciences*. Multidisciplinary Digital Publishing Institute (MDPI); 2023.
 43. Khanam A, Chua J V., Kottiril S. Immunopathology of Chronic Hepatitis B Infection: Role of Innate and Adaptive Immune Response in Disease Progression. Vol. 22, *International Journal of Molecular Sciences*. MDPI; 2021.
 44. Ye B, Liu X, Li X, Kong H, Tian L, Chen Y. T-cell exhaustion in chronic hepatitis B infection: current knowledge and clinical significance. Vol. 6, *Cell Death and Disease*. Springer Nature; 2015.
 45. Li X, Xu L, Lu L, Liu X, Yang Y, Wu Y, et al. CD4+ T cell counts and soluble programmed death-1 at baseline correlated with hepatitis B surface antigen decline in HIV/HBV coinfection during combined antiretroviral therapy. *Front Cell Infect Microbiol*. 2023;13.
 46. Chang ML, Liaw YF. Hepatitis B Flare in Hepatitis B e Antigen-Negative Patients: A Complicated Cascade of Innate and Adaptive Immune Responses. *Int J Mol Sci*. 2022 Jan 28;23(3).
 47. Costa JP, de Carvalho A, Paiva A, Borges O. Insights into Immune Exhaustion in Chronic Hepatitis B: A Review of Checkpoint Receptor Expression. *Pharmaceuticals* [Internet]. 2024 Jul 1 [cited 2025 Jun 19];17(7):964. Available from: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC11279883/>
 48. Shi Y, Zheng M. Hepatitis B virus persistence and reactivation. *BMJ*. 2020 Sep 1;m2200.
 49. Höner zu Siederdisen C, Cornberg M. The role of HBsAg levels in the current management of chronic HBV infection [Internet]. Vol. 27, *Annals of Gastroenterology*. 2014. Available from: www.annalsgastro.gr
 50. Zhang Z, Lu W, Zeng D, Huang D, Lin W, Yan L, et al. Quantitative hbsag versus hbv dna in predicting significant hepatitis activity of hbeag-positive chronic hbv infection. *J Clin Med*. 2021 Dec 1;10(23).
 51. Karagoz E, Tanoglu A. Clinical usefulness of HBsAg quantification in patients with chronic hepatitis B infection. *Hepat Mon*. 2017 Apr 1;17(4).
 52. Mohebbi A, Lorestani N, Tahamtan A, Kargar NL, Tabarraei A. An overview of hepatitis B virus surface antigen secretion inhibitors. Vol. 9, *Frontiers in Microbiology*. Frontiers Media S.A.; 2018.
 53. Padarath K, Deroubaix A, Kramvis A. The Complex Role of HBeAg and Its Precursors in the Pathway to Hepatocellular Carcinoma. *Viruses*. 2023 Mar 27;15(4):857.
 54. Kim JH, Ghosh A, Ayithan N, Romani S, Khanam A, Park JJ, et al. Circulating serum

- HBsAg level is a biomarker for HBV-specific T and B cell responses in chronic hepatitis B patients. *Sci Rep*. 2020 Dec 1;10(1).
55. Shi Y, Wang Z, Ge S, Xia N, Yuan Q. Hepatitis B Core Antibody Level: A Surrogate Marker for Host Antiviral Immunity in Chronic Hepatitis B Virus Infections. *Viruses*. 2023 May 3;15(5):1111.
 56. Levrero M, Zucman-Rossi J. Mechanisms of HBV-induced hepatocellular carcinoma. Vol. 64, *Journal of Hepatology*. Elsevier B.V.; 2016. p. S84–101.
 57. Xu R, Hu P, Li Y, Tian A, Li J, Zhu C. Advances in HBV infection and replication systems in vitro. Vol. 18, *Virology Journal*. BioMed Central Ltd; 2021.
 58. He P, Zhang P, Fang Y, Han N, Yang W, Xia Z, et al. The role of HBV cccDNA in occult hepatitis B virus infection. *Mol Cell Biochem*. 2023 Oct 3;478(10):2297–307.
 59. Gershwin ME, Vierling JM, Tanaka A, Manns MP. *Liver Immunology* [Internet]. Gershwin ME, M. Vierling J, Tanaka A, P. Manns M, editors. Cham: Springer International Publishing; 2020. Available from: <https://link.springer.com/10.1007/978-3-030-51709-0>
 60. Ivashkiv LB. IFN γ : signalling, epigenetics and roles in immunity, metabolism, disease and cancer immunotherapy. Vol. 18, *Nature Reviews Immunology*. Nature Publishing Group; 2018. p. 545–58.
 61. Platanias LC. Mechanisms of type-I- and type-II-interferon-mediated signalling. Vol. 5, *Nature Reviews Immunology*. 2005. p. 375–86.
 62. Castro F, Cardoso AP, Gonçalves RM, Serre K, Oliveira MJ. Interferon-Gamma at the Crossroads of Tumor Immune Surveillance or Evasion. *Front Immunol* [Internet]. 2018 May 4 [cited 2025 Jun 18];9(MAY):847. Available from: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC5945880/>
 63. Schneider WM, Chevillotte MD, Rice CM. Interferon-stimulated genes: A complex web of host defenses. *Annu Rev Immunol* [Internet]. 2014 Mar 21 [cited 2025 Jun 18];32(Volume 32, 2014):513–45. Available from: <https://www.annualreviews.org/content/journals/10.1146/annurev-immunol-032713-120231>
 64. Schroder K, Hertzog PJ, Ravasi T, Hume DA. Interferon- γ : an overview of signals, mechanisms and functions. *J Leukoc Biol*. 2004 Feb 1;75(2):163–89.
 65. Jubel JM, Barbati ZR, Burger C, Wirtz DC, Schildberg FA. The Role of PD-1 in Acute and Chronic Infection. *Front Immunol*. 2020 Mar 24;11.
 66. Tan G, Song H, Xu F, Cheng G. When Hepatitis B Virus Meets Interferons. *Front Microbiol*. 2018 Jul 18;9.
 67. Ye J, Chen J. Interferon and Hepatitis B: Current and Future Perspectives. Vol. 12, *Frontiers in Immunology*. Frontiers Media S.A.; 2021.
 68. Hillaire MLB, Lawrence P, Lagrange B. IFN- γ : A Crucial Player in the Fight Against HBV Infection? *Immune Netw*. 2023 Aug 1;23(4).
 69. Nosaka T, Naito T, Matsuda H, Ohtani M, Hiramatsu K, Nemoto T, et al. Molecular signature of hepatitis B virus regulation by interferon- γ in primary human hepatocytes. *Hepatology Research*. 2020 Mar 1;50(3):292–302.
 70. Ferrando-Martinez S, Huang K, Bennett AS, Sterba P, Yu L, Suzich JAA, et al. HBeAg seroconversion is associated with a more effective PD-L1 blockade during chronic hepatitis B infection. *JHEP Reports*. 2019 Sep 1;1(3):170–8.
 71. Cornberg M, Wong VWS, Locarnini S, Brunetto M, Janssen HLA, Chan HLY. The role of quantitative hepatitis B surface antigen revisited. *J Hepatol*. 2017 Feb;66(2):398–411.
 72. Hakami A, Ali A, Hakami A. Effects of Hepatitis B Virus Mutations on its

- Replication and Liver Disease Severity. *Open Virol J*. 2013 Jan 23;7(1):12–8.
73. Liaw YF, Zoulim F, editors. *Hepatitis B Virus in Human Diseases*. Cham: Springer International Publishing; 2016.
 74. Ide M, Tabata N, Yonemura Y, Murai K, Wang Y, Ishida A, et al. Hepatitis B virus evades the immune system by suppressing the NF- κ B signaling pathway with DENND2A. *Microbiol Spectr*. 2024 Mar 5;12(3).
 75. Alotaibi BS. Hepatitis B virus infection, structure, genotypes, and epidemiology - A review. *Pharm Pract (Granada)*. 2023 Oct 5;21(3):01–9.
 76. Stadler D, Kächele M, Jones AN, Hess J, Urban C, Schneider J, et al. Interferon-induced degradation of the persistent hepatitis B virus cccDNA form depends on ISG20. *EMBO Rep*. 2021 Jun 4;22(6).
 77. ARYALDY ZULKARNAINI. KORELASI ANTARA KADAR PROGRAMMED DEATH-1 DENGAN JUMLAH SEL T CD8+ DAN KADAR INTERFERON-GAMMA PADA PASIEN HEPATITIS B KRONIK HBeAg POSITIF. [Padang]: Fakultas Kedokteran Universitas Andalas RS Dr. M. Djamil Padang; 2018.
 78. Gu Y, Lian Y, Zheng Q, Huang Z, Gu L, Bi Y, et al. Association among cytokine profiles of innate and adaptive immune responses and clinical-virological features in untreated patients with chronic hepatitis B. *BMC Infect Dis*. 2020 Jul 14;20(1).
 79. Li M, Chen Q, Zhang L, Lu H, Sun F, Zeng Z, et al. Association of cytokines with hepatitis B virus and its antigen. *J Med Virol*. 2020 Dec 21;92(12):3426–35.
 80. Jiang B, Wang L, Liu H, Wang L, Su R, Xu L, et al. Association of HBV serological markers with host antiviral immune response relevant hepatic inflammatory damage in chronic HBV infection. *J Med Virol*. 2024 Apr 29;96(4).
 81. Nkongolo S, Mahamed D, Kuipery A, Sanchez Vasquez JD, Kim SC, Mehrotra A, et al. Longitudinal liver sampling in patients with chronic hepatitis B starting antiviral therapy reveals hepatotoxic CD8+ T cells. *Journal of Clinical Investigation*. 2023 Jan 3;133(1).
 82. Parikh P, Ryan JD, Tsochatzis EA. Fibrosis assessment in patients with chronic hepatitis B virus (HBV) infection. *Ann Transl Med*. 2017 Feb;5(3):40–40.
 83. Jieanu CF, Ungureanu BS, Săndulescu DL, Gheonea IA, Tudoraşcu DR, Ciurea ME, et al. Quantification of liver fibrosis in chronic hepatitis B virus infection. *J Med Life*. 2015;8(3):285–90.
 84. Rungta S, Kumari S, Verma K, Akhtar G, Deep A, Swaroop S. A Comparative Analysis of the APRI, FIB4, and FibroScan Score in Evaluating the Severity of Chronic Liver Disease in Chronic Hepatitis B Patients in India. *Cureus*. 2021 Nov 7;
 85. Jeng WJ, Papatheodoridis GV/, Lok ASF. Hepatitis B. *Seminar* [Internet]. 2023;401:1039–52. Available from: www.thelancet.com
 86. Lee JM, Ahn SH. Quantification of HBsAg: Basic virology for clinical practice. *World J Gastroenterol*. 2011;17(3):283–9.
 87. Khorami SHH, Nejatollahi F, Davarpanah MA. Serum levels of interleukin-4, interleukin-10 and interferon- γ in patients with chronic hepatitis B infection. *Hepat Mon*. 2018 Apr 1;18(4).
 88. Xie S, Yang L, Bi X, Deng W, Jiang T, Lin Y, et al. Cytokine profiles and CD8+ T cells in the occurrence of acute and chronic hepatitis B. *Front Immunol*. 2022 Oct 24;13.
 89. Chen CJ, Yang HI, Su J, Jen CL, You SL, Lu SN, et al. Risk of Hepatocellular Carcinoma Across a Biological Gradient of Serum Hepatitis B Virus DNA Level. *JAMA* [Internet]. 2006 Jan 4 [cited 2025 Apr 15];295(1):65–73. Available from: <https://jamanetwork.com/journals/jama/fullarticle/202137>

90. Croagh CMN, Lubel JS. Natural history of chronic hepatitis B: Phases in a complex relationship. *World Journal of Gastroenterology : WJG* [Internet]. 2014 Aug 14 [cited 2025 Apr 15];20(30):10395. Available from: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC4130846/>
91. Makvandi M, Jelodar RS, Samarbafzadeh A, Neisi N, Sharifi Z, Gholampour A, et al. Natural history of Chronic Hepatitis B virus infection in Ahvaz city, Iran. *Asian Pacific Journal of Cancer Prevention* [Internet]. 2018 Aug 1 [cited 2025 Jun 7];19(8):2125–9. Available from: https://drive.google.com/file/u/5/d/1ERmUTNnL-cuRBmLmXhZE0u7G8LtWmPZR/view?usp=sharing&usp=embed_facebook
92. Nuermainaiti A, Chang L, Yan Y, Sun H, Xiao Y, Song S, et al. The role of sex hormones and receptors in HBV infection and development of HBV-related HCC. *J Med Virol* [Internet]. 2023 Dec 1 [cited 2025 Apr 15];95(12). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/38087447/>
93. Yu MW, Yang YC, Yang SY, Cheng SW, Liaw YF, Lin SM, et al. Hormonal markers and hepatitis B virus-related hepatocellular carcinoma risk: a nested case-control study among men. *J Natl Cancer Inst* [Internet]. 2001 Nov 7 [cited 2025 Apr 15];93(21):1644–51. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11698569/>
94. Pais R, Rusu E, Ratziu V. The impact of obesity and metabolic syndrome on chronic hepatitis B and drug-induced liver disease. *Clin Liver Dis* [Internet]. 2014 Feb [cited 2025 Apr 15];18(1):165–78. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24274872/>
95. Gust ID. Epidemiology of hepatitis B infection in the Western Pacific and South East Asia. *Gut*. 1996;38(SUPPL. 2).
96. Lavanchy D. Hepatitis B virus epidemiology, disease burden, treatment, and current and emerging prevention and control measures. *J Viral Hepat*. 2004 Mar;11(2):97–107.
97. Gao YH, Wang JY, Liu PY, Sun J, Wang XM, Wu RH, et al. Iron metabolism disorders in patients with hepatitis B-related liver diseases. *World J Clin Cases* [Internet]. 2018 Nov 6 [cited 2025 Apr 15];6(13):600. Available from: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC6232559/>
98. Koury MJ, Ponka P. New insights into erythropoiesis: the roles of folate, vitamin B12, and iron. *Annu Rev Nutr* [Internet]. 2004 [cited 2025 Apr 15];24:105–31. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15189115/>
99. Weiss G, Goodnough LT. Anemia of Chronic Disease. *New England Journal of Medicine* [Internet]. 2005 Mar 10 [cited 2025 Apr 15];352(10):1011–23. Available from: <https://www.nejm.org/doi/abs/10.1056/NEJMra041809>
100. Zhang F, Xia Y, Su J, Quan F, Zhou H, Li Q, et al. Neutrophil diversity and function in health and disease. *Signal Transduction and Targeted Therapy* 2024 9:1 [Internet]. 2024 Dec 6 [cited 2025 Apr 15];9(1):1–49. Available from: <https://www.nature.com/articles/s41392-024-02049-y>
101. Zhou RR, Song YH, Xu CY, Zhang YY, Wu XW, Zhang L, et al. Altered counts and mitochondrial mass of peripheral blood leucocytes in patients with chronic hepatitis B virus infection. *J Cell Mol Med* [Internet]. 2024 Jun 1 [cited 2025 Apr 15];28(12):e18440. Available from: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC11187856/>
102. Afdhal N, McHutchison J, Brown R, Jacobson I, Manns M, Poordad F, et al. Thrombocytopenia associated with chronic liver disease. *J Hepatol* [Internet]. 2008 Jun [cited 2025 Apr 15];48(6):1000–7. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18433919/>

103. Afdhal NH, Esteban R. Introduction: Thrombocytopenia in chronic liver disease - Treatment implications and novel approaches. *Aliment Pharmacol Ther.* 2007 Nov;26(SUPPL. 1):1–4.
104. Yang YT, Wang LL, Yan LT, Zhang LT, Zhou W, Chen QF, et al. Platelet count is closely associated with the severity of liver injury in patients with chronic hepatitis B virus infection: A cross-sectional study. *Exp Ther Med* [Internet]. 2020 Apr 29 [cited 2025 Apr 15];20(1):243. Available from: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC7296297/>
105. Nursasmi AT, Rofinda ZD, Desywar. The Relationship between Albumin Levels with SGOT, SGPT, and de Ritis Ratio in Chronic Hepatitis B Patients: A Single-Center Observational Study at Dr. M. Djamil General Hospital, Padang, Indonesia. *Bioscientia Medicina : Journal of Biomedicine and Translational Research* [Internet]. 2024 Jun 20 [cited 2025 Apr 15];8(9):4946–54. Available from: <https://bioscmed.com/index.php/bsm/article/view/1074>
106. Maulidia VN ah R, Wardhani P, Setyoboedi B. AST, ALT and Albumin Level in Chronic Hepatitis B Patients with and without Complications of Cirrhosis and Hepatocellular Carcinoma. *Indonesian Journal of Clinical Pathology and Medical Laboratory.* 2020 Sep 30;26(3):344–9.
107. Value of the albumin-bilirubin score in the evaluation of hepatitis B virus-related acute-on-chronic liver failure, liver cirrhosis, and hepatocellular carcinoma [Internet]. [cited 2025 Apr 15]. Available from: https://www.spandidos-publications.com/10.3892/etm.2018.5748?utm_source=chatgpt.com
108. Bertoletti A, Ferrari C. Adaptive immunity in HBV infection. *J Hepatol* [Internet]. 2016 [cited 2025 Apr 20];64(1 Suppl):S71–83. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27084039/>
109. Zeng Z, Hao H, Bi X, Lin Y, Yang L, Wang S, et al. Study on liver histopathology of chronic HBV infected patients with different normal ALT values. *Front Immunol.* 2022 Nov 22;13:1069752.
110. Huang R, Liu J, Wang J, Qiu Y, Zhu L, Li Y, et al. Histological features of chronic hepatitis B patients with normal alanine aminotransferase according to different criteria. *Hepatol Commun* [Internet]. 2024 Jan 1 [cited 2025 Apr 20];8(1):e0357. Available from: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC10786593/>
111. Yang HC. Revisiting the natural history of chronic hepatitis B infection. *Clin Liver Dis (Hoboken)* [Internet]. 2024 Jun 12 [cited 2025 Apr 20];23(1):e0195. Available from: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC11168840/>
112. Zhang CY, Yuan WG, He P, Lei JH, Wang CX. Liver fibrosis and hepatic stellate cells: Etiology, pathological hallmarks and therapeutic targets. *World J Gastroenterol* [Internet]. 2016 Dec 28 [cited 2025 Apr 20];22(48):10512. Available from: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC5192262/>
113. Chon YE, Choi EH, Song KJ, Park JY, Kim DY, Han KH, et al. Performance of Transient Elastography for the Staging of Liver Fibrosis in Patients with Chronic Hepatitis B: A Meta-Analysis. *PLoS One* [Internet]. 2012 Sep 25 [cited 2025 Apr 20];7(9):e44930. Available from: <https://journals.plos.org/plosone/article?id=10.1371/journal.pone.0044930>
114. Ye B, Yu M, Yue M, Yin M, Zhang C, Wang Q, et al. Role of PDLIM1 in hepatic stellate cell activation and liver fibrosis progression. *Scientific Reports* 2023 13:1 [Internet]. 2023 Jul 6 [cited 2025 Apr 20];13(1):1–10. Available from: <https://www.nature.com/articles/s41598-023-38144-3>
115. Bertoletti A, Ferrari C. Adaptive immunity in HBV infection. *J Hepatol.*

- 2016;64:S71–83.
116. Xu HC, Grusdat M, Pandya AA, Polz R, Huang J, Sharma P, et al. Type I Interferon Protects Antiviral CD8⁺ T Cells from NK Cell Cytotoxicity. *Immunity*. 2014 Jun 19;40(6):949–60.
 117. Hillaire MLB, Lawrence P, Lagrange B. IFN- γ : A Crucial Player in the Fight Against HBV Infection? *Immune Netw* [Internet]. 2023 Aug 1 [cited 2025 Apr 20];23(4):e30. Available from: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC10475827/>
 118. Gu Y, Lian Y, Zheng Q, Huang Z, Gu L, Bi Y, et al. Association among cytokine profiles of innate and adaptive immune responses and clinical-virological features in untreated patients with chronic hepatitis B. [cited 2025 Jun 7]; Available from: <https://doi.org/10.1186/s12879-020-05233-x>
 119. Wang WT, Zhao XQ, Li GP, Chen YZ, Wang L, Han MF, et al. Immune response pattern varies with the natural history of chronic hepatitis B. *World J Gastroenterol* [Internet]. 2019 [cited 2025 Jun 7];25(16):1950–63. Available from: <https://www.f6publishing.com>
 120. Huang Y, Gu Y, Lian Y, Gu L, Chen L, Li X, et al. Correlations between cytokines produced by T cells and clinical-virological characteristics in untreated chronic hepatitis B patients. *BMC Infect Dis*. 2019 Mar 4;19(1).
 121. Baudi I, Kawashima K, Isogawa M. HBV-Specific CD8⁺ T-Cell Tolerance in the Liver. Vol. 12, *Frontiers in Immunology*. Frontiers Media S.A.; 2021.
 122. Luxenburger H, Neumann-Haefelin C. Liver-resident CD8⁺ T cells in viral hepatitis: not always good guys. *J Clin Invest* [Internet]. 2023 Jan 3 [cited 2025 Apr 20];133(1). Available from: <https://doi.org/10.1172/JCI158903>
 123. Acerbi G, Montali I, Ferrigno GD, Barili V, Schivazappa S, Alfieri A, et al. Functional reconstitution of HBV-specific CD8 T cells by in vitro polyphenol treatment in chronic hepatitis B. *J Hepatol* [Internet]. 2021 Apr 1 [cited 2025 Apr 20];74(4):783–93. Available from: <https://www.journal-of-hepatology.eu/action/showFullText?pii=S016882782033751X>
 124. Heim K, Sagar, Sogukpinar Ö, Llewellyn-Lacey S, Price DA, Emmerich F, et al. Attenuated effector T cells are linked to control of chronic HBV infection. *Nat Immunol* [Internet]. 2024 Sep 1 [cited 2025 Aug 5];25(9):1650–62. Available from: <https://www.nature.com/articles/s41590-024-01928-4>
 125. Urbanek-Quaing M, Chou YH, Gupta MK, Steppich K, Bremer B, Schmaus H, et al. Enhancing HBV-specific T cell responses through a combination of epigenetic modulation and immune checkpoint inhibition. *Hepatology* [Internet]. 2024 [cited 2025 Aug 5]; Available from: https://journals.lww.com/hep/fulltext/9900/enhancing_hbv_specific_t_cell_responses_through_a.1118.aspx
 126. Ouyang L, Li X, Liang Z, Yang D, Gong F, Shen G, et al. CD8^{low} T-cell subpopulation is increased in patients with chronic hepatitis B virus infection. *Mol Immunol* [Internet]. 2013 Dec 31 [cited 2025 Aug 5];56(4):698–704. Available from: https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0161589013004501?utm_source=chatgpt.com
 127. Belk JA, Daniel B, Satpathy AT. Epigenetic regulation of T cell exhaustion. *Nat Immunol* [Internet]. 2022 Jun 1 [cited 2025 Aug 5];23(6):848. Available from: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC10439681/>
 128. Allahmoradi E, Mohammadi R, Kheirandish Zarandi P, Alavian SM, Heiat M. The CD8⁺ T cell exhaustion mechanisms in chronic hepatitis B infection and immunotherapeutic strategies: a systematic review. *Expert Rev Clin Immunol*

- [Internet]. 2023 [cited 2025 Jun 8];19(6):671–88. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37013795/>
129. Stelma F, De Niet A, Sinnige MJ, Van Dort KA, Van Gisbergen KPJM, Verheij J, et al. Human intrahepatic CD69 + CD8+ T cells have a tissue resident memory T cell phenotype with reduced cytolytic capacity. *Sci Rep*. 2017 Dec 1;7(1).
 130. Maini MK, Schurich A, Maini MK. The molecular basis of the failed immune response in chronic HBV: Therapeutic implications Clinical Application of Basic Science. *J Hepatol*. 2010;52:616–9.
 131. Wang L, Zeng X, Wang Z, Fang L, Liu J. Recent advances in understanding T cell activation and exhaustion during HBV infection. *Viol Sin*. 2023 Dec 1;38(6):851–9.
 132. Mani SKK, Andrisani O. Interferon signaling during Hepatitis B Virus (HBV) infection and HBV-associated hepatocellular carcinoma. *Cytokine*. 2019 Dec 1;124.
 133. Wang H, Luo H, Wan X, Fu X, Mao Q, Xiang X, et al. TNF- α /IFN- γ profile of HBV-specific CD4 T cells is associated with liver damage and viral clearance in chronic HBV infection. *J Hepatol*. 2020 Jan;72(1):45–56.
 134. Chang Y, Jeong SW, Jang JY. Hepatitis B Virus Reactivation Associated With Therapeutic Interventions. *Front Med (Lausanne)* [Internet]. 2022 Jan 14 [cited 2025 Apr 25];8:770124. Available from: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC8795508/>
 135. Tian Y, Kuo C fu, Chen W ling, Ou J hsiung J. Enhancement of Hepatitis B Virus Replication by Androgen and Its Receptor in Mice. *J Virol* [Internet]. 2012 Feb 15 [cited 2025 Jun 8];86(4):1904. Available from: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC3302417/>
 136. Wu MH, Ma WL, Hsu CL, Chen YL, Ou JHJ, Ryan CK, et al. Androgen Receptor Promotes Hepatitis B Virus–Induced Hepatocarcinogenesis Through Modulation of Hepatitis B Virus RNA Transcription. *Sci Transl Med* [Internet]. 2010 [cited 2025 Jun 8];2(32):32ra35. Available from: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC3032595/>
 137. Afroz N, Rizvi M, Azam M, Ajmal M, Malik A, Shukla I. Role of Interferon-gamma and Interleukin-12 in the Immunopathogenesis of Hepatitis B Virus Infection. *Euroasian J Hepatogastroenterol*. 2012 Jan 1;2(1):5–9.
 138. Khakpoor A, Ni Y, Chen A, Ho ZZ, Oei V, Yang N, et al. Spatiotemporal Differences in Presentation of CD8 T Cell Epitopes during Hepatitis B Virus Infection. *J Virol* [Internet]. 2019 Feb 15 [cited 2025 Jun 8];93(4). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30518652/>