

Disertasi

**HUBUNGAN KADAR SOLUBLE PD-1
DAN JUMLAH SEL T CD8+ SERUM
DENGAN FASE INFEKSI HEPATITIS B KRONIK
PADA PASIEN YANG BELUM MENDAPATKAN
TERAPI ANTIVIRAL
DI RS MOHAMMAD HOESIN PALEMBANG**



RIZKI ALIANA AGUSTINA

04013782227006

Pembimbing:

dr. Suyata, SpPD, K-GEH

Dr. dr. Legiran, M.Kes

PROGRAM STUDI

**DOKTER SPESIALIS II ILMU PENYAKIT DALAM
BIDANG ILMU GASTROENTEROHEPATOLOGI
FAKULTAS KEDOKTERAN UNIVERSITAS SRIWIJAYA
RUMAH SAKIT MOHAMMAD HOESIN PALEMBANG**

2025

**HUBUNGAN KADAR SOLUBLE PD-1 DAN JUMLAH SEL T CD8+ SERUM
DENGAN FASE INFEKSI HEPATITIS B KRONIK
PADA PASIEN YANG BELUM MENDAPATKAN TERAPI ANTIVIRAL
DI RS MOHAMMAD HOESIN PALEMBANG**

RIZKI ALIANA AGUSTINA

Telah disetujui oleh

PEMBIMBING I



dr. Suvata, Sp.PD, K-GEH
NIP. 196303101989111001

PEMBIMBING II



Dr. dr. Legiran, M.Kes
NIP. 197211181990031002

**KETUA BAGIAN
ILMU PENYAKIT DALAM
FK UNSRI**



Dr.dr.Taufik Indrajaya, Sp.PD, K-KV
NIP. 196402021989031006

**KOORDINATOR PROGRAM STUDI
PENDIDIKAN DOKTER
SUBSPESIALIS PENYAKIT DALAM
FK UNSRI**



Dr.dr. Yulianto Kusnadi Sp.PD, K-EMD
NIP. 196907252000061001

SURAT KETERANGAN PENGECAKAN

SIMILARITY

Saya yang bertanda tangan di bawah ini

Nama : dr. Rizki Aliana Agustina, SpPD

NIM : 04013782227006

Prodi : Program Studi Dokter Spesialis II (Subspesialis) Ilmu Penyakit Dalam
Keseminatan Gastroenterohepatologi

Menyatakan bahwa benar hasil pengecekan *similarity* tesis Penelitian yang berjudul Hubungan Kadar Soluble PD-1 Dan Jumlah Sel T CD8+ Serum Dengan Fase Infeksi Hepatitis B Kronik Pada Pasien Yang Belum Mendapatkan Terapi Antiviral di RS Mohammad Hoesin Palembang.

Dicek oleh operator: 1. Dosen Pembimbing

2. UPT Perpustakaan

Demikianlah surat keterangan ini saya buat dengan sebenarnya dan dapat saya pertanggung jawabkan.

Mengetahui,

Dosen Pembimbing,



dr. Suyata, SpPD, K-G.E.H

NIP. 196303101989111001

Palembang, 10 Maret 2025

Yang menyatakan,



10000
METERAL
TEMPEL
3EAMX138083343

dr. Rizki Aliana Agustina, SpPD

NIM. 04013782227006

Abstrak

**HUBUNGAN KADAR SOLUBLE PD-1 DAN JUMLAH SEL T CD8+ SERUM
DENGAN FASE INFEKSI HEPATITIS B KRONIK
PADA PASIEN YANG BELUM MENDAPATKAN TERAPI ANTIVIRAL
DI RS MOHAMMAD HOESIN PALEMBANG**

Rizki Aliana Agustina¹, Suyata¹, Legiran²

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

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

Latar Belakang: Infeksi hepatitis B kronik berkembang melalui beberapa fase yang mencerminkan interaksi antara virus hepatitis B (HBV) dan sistem imun inang. Ekspresi PD-1 pada sel T CD8+ yang mengalami kelelahan (*exhausted*) serta kadar *soluble* PD-1 (sPD-1), bentuk terlarut dari reseptor PD-1, berperan dalam regulasi respons imun. sPD-1 dan sel T CD8+ dianggap memiliki peran penting dalam menentukan fase infeksi dan perjalanan penyakit hepatitis B kronik. Penelitian ini bertujuan untuk mengevaluasi hubungan kadar sPD-1 dan jumlah sel T CD8+ serum dengan fase infeksi hepatitis B kronik pada pasien tanpa terapi antiviral.

Metode: Penelitian observasional analitik dengan desain pembandingan ini dilakukan di RS Mohammad Hoesin Palembang dari Juni hingga November 2024. Penelitian menyertakan pasien hepatitis B kronik yang belum mendapatkan terapi antiviral, sesuai dengan kriteria inklusi. Kadar sPD-1 diukur menggunakan metode ELISA, sedangkan jumlah sel T CD8+ dianalisis menggunakan *flowcytometry*. Data dianalisis menggunakan perangkat lunak SPSS versi 26.

Hasil: Sebanyak 60 pasien hepatitis B kronik yang memenuhi kriteria inklusi diikutsertakan dalam penelitian. Fase reaktivasi memiliki kadar sPD-1 tertinggi dengan median 351.8 pg/mL (196-743.4 pg/mL), sedangkan fase *carrier inactive* menunjukkan kadar terendah dengan rata-rata 214.78±36.05 pg/mL. Kadar *soluble* PD-1 serum lebih tinggi secara bermakna pada fase reaktivasi dibandingkan fase *immune tolerant* dan fase *carrier inactive*. Jumlah sel T CD8+ serum lebih rendah secara bermakna ($p<0.05$) pada fase *immune active* dan fase reaktivasi dibandingkan fase *immune tolerant*. Usia ≥ 45 tahun dan kadar sPD-1 tinggi pada pasien HBeAg-positif merupakan prediktor independen yang signifikan untuk fase *immune active*, sementara kadar sPD-1 tinggi menjadi satu-satunya faktor prediktor terjadinya fase reaktivasi pada pasien HBeAg- negatif. sPD-1 berpotensi menjadi biomarker untuk indikasi terapi pada infeksi hepatitis B kronik.

Simpulan: Terdapat hubungan antara kadar sPD-1 dan jumlah sel T CD8+ serum dengan fase infeksi hepatitis B kronik pada pasien yang belum mendapatkan terapi antiviral.

Kata Kunci: sPD-1, sel T CD8+, Fase infeksi hepatitis B kronik.

Pembimbing,



dr. Suyata, SpPD, K-G.E.H
NIP. 196303101989111001

Ketua Program Studi Sp2
Ilmu Penyakit Dalam FK UNSRI



Dr. dr. Yulianto Kusnadi, SpPD, K-E.M.D
NIP. 196907252000061001

Abstract

THE RELATIONSHIP OF SOLUBLE PD-1 AND CD8+ T CELL COUNT WITH CHRONIC HEPATITIS B INFECTION PHASE IN ANTIVIRAL NAIVE PATIENT AT RS MOHAMMAD HOESIN PALEMBANG

Rizki Aliana Agustina¹, Suyata¹, Legiran²

¹Division of Gastroenterohepatology, Department of Internal Medicine, Faculty of Medicine, Sriwijaya University/Mohammad Hoesin General Hospital Palembang, South of Sumatera

²Department of Anatomy, Faculty of Medicine, Sriwijaya University, South of Sumatera

Background: Chronic hepatitis B infection progresses through distinct phases that reflect the dynamic interplay between the hepatitis B virus (HBV) and the host immune system. Exhausted CD8+ T cells are marked by increased PD-1 expression, while soluble PD-1 (sPD-1), a soluble form of the PD-1 receptor, regulates immune responses. Both sPD-1 and CD8+ T cells play critical roles in determining infection phases and characterizing the progression of chronic hepatitis B. This study aims to investigate the relationship between sPD-1 levels and CD8+ T cell counts across different phases of chronic hepatitis B infection.

Method: This analytical observational study with a comparison was conducted at Mohammad Hoesin General Hospital, Palembang, from June to November 2024, involving chronic hepatitis B patients who had not received antiviral therapy. sPD-1 levels were measured using the ELISA method, and CD8+ T cell counts were analyzed by flow cytometry. Data were processed using SPSS version 26.

Results: Sixty chronic hepatitis B patients met the inclusion criteria. The reactivation phase showed the highest sPD-1 levels (median: 351.8 pg/mL; range: 196–743.4 pg/mL), while the carrier inactive phase had the lowest levels (mean: 214.78 ± 36.05 pg/mL). sPD-1 levels were significantly higher in the reactivation phase compared to the immune tolerant and carrier inactive phase. CD8+ T cell counts were significantly lower ($p < 0.05$) in the immune active and reactivation phases compared to the immune tolerant phase. Age ≥ 45 years and high sPD-1 levels in HBeAg-positive patients were significant independent predictors of immune active phase, while high sPD-1 levels were the only predictor of the reactivation phase in HBeAg-negative patients. sPD-1 has the potential role as biomarker for therapeutic indications in chronic hepatitis B infection.

Conclusion: There is a relationship between sPD-1 levels and CD8+ T cell counts with chronic hepatitis B infection phase in antiviral naive patient.

Keywords: sPD-1, CD8+ T cells, Chronic hepatitis B infection phase

Pembimbing,



dr. Suyata, SpPD, K-G.E.H
NIP. 196303101989111001

Ketua Program Studi Sp2
Ilmu Penyakit Dalam FK UNSRI



Dr. dr. Yulianto Kusnadi, SpPD, K-E.M.D
NIP. 196907252000061001

KATA PENGANTAR

Bismillahirrohmanirrohim Alhamdulillah, puji dan syukur ke hadirat Allah Subhanawa 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. Radiyah 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 vi 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. Harun Hudari, SpPD, K-PTI, FINASIM, Ketua Divisi Penyakit Tropik dan Infeksi, serta penguji disertasi ini. Terimakasih 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 berfikir runut dan sistematis serta menjadi panutan selama penulis menjalani pendidikan.

dr. Ratna Maila Dewi, SpPD, K-EMD, FINASIM, Sekertaris 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. Harun Hudari, SpPD K-PTI, 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 Riviaty, 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. Erty 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 : 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 Juli 2022, dr. 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, dr. Merylla FS Filianty, SpPD, FINASIM, Dr. dr. Elfiani, SpPD, FINASIM, dan dr. Rery TF Yuniarti, SpPD, FINASIM, terima kasih atas motivasi dan kebersamaan yang telah terjalin layaknya saudara kandung sejak awal ix 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, 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. Ety Febriyanti, SpPD, FINASIM, dr. Ninda Septia Yuspar, SpPD, FINASIM, dr. Desy Hariyanti, SpPD, FINASIM, dr. Anton Purnomo, SpPD, FINASIM, dr. Zulfikar Abadi, SpPD, FINASIM, dr. Chairil Makky, SpPD FINASIM, dr. Edy Nur Rachman, 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 **RS AR Bunda Lubuk Linggau**, terima kasih atas kesempatan dan support yang telah diberikan selama melanjutkan studi subspesialis ini, juga kepada saudariku **dr. Ari Sisworo, SpPD, FINASIM** yang senantiasa mendoakan dan memberikan bantuan moril dan materil selama penulis menjalani pendidikan ini.

Sembah sujud dan kasih sayang yang tidak terhingga kepada orang tua kami, ayahanda **Alimuddin Taif** dan ibunda **Hasanah Wahid**, 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, **Dwi Sapari**, 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 **Amirah Fathiyyah Novalina**, 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, Muhammad Taufik Iqbal, Eka, Siti Hasni dan Menang Mappe 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, 24 Januari 2025

Penulis

Rizki Aliana Agustina

DAFTAR ISI

	Halaman
Halaman Judul	i
Abstrak	ii
Abstract	iii
Kata Pengantar.....	iv
Daftar Isi	x
Daftar Singkatan	xiii
Daftar Gambar	xiv
Daftar Tabel	xv
BAB I PENDAHULUAN	1
1.1 Latar Belakang Masalah	1
1.2 Identifikasi Masalah	3
1.3 Hipotesis	3
1.4 Tujuan Penelitian	3
1.4.1 Tujuan Umum	3
1.4.2 Tujuan Khusus	3
1.5 Manfaat Penelitian	4
1.5.1 Akademis	4
1.5.2 Klinis	4
BAB II TINJAUAN PUSTAKA	5
2.1 Hepatitis B Virus	5
2.2 Epidemiologi Hepatitis B Virus	6
2.3 Cara Penularan Hepatitis B Virus	7
2.4 Siklus Hidup Virus Hepatitis B Virus	7
2.5 Immunopatogenesis Hepatitis B Kronik	8
2.5.1 Respon Non Spesifik dan Spesifik terhadap Infeksi HBV	8
2.5.2 Kelelahan Sel T CD8+ Selama Infeksi Hepatitis B Kronik	11
2.6 Serum Biomarker Hepatitis B	14
2.6.1 HBeAg dan Anti-HBe	15
2.6.2 Serum ALT	16
2.6.3 HBV DNA	16
2.7 Pemeriksaan Derajat Fibrosis Hati	17

2.8	PD-1/PD-L1	17
2.8.1	PD-1 dan Sel T CD8+ Pada Infeksi Kronik	19
2.8.2	Soluble PD-1	21
2.9	Fase Infeksi Hepatitis B Kronik	23
2.9.1	Fase <i>Immune tolerant</i> atau Infeksi Kronik HBeAg (+)	24
2.9.2	Fase <i>Immune active</i> atau Hepatitis Kronik HBeAg (+)	25
2.9.3	Fase <i>Carrier inactive</i> atau Infeksi Kronik HBeAg (-)	26
2.9.4	Fase Reaktivasi atau Fase Kronik Hepatitis HBeAg (-)	27
2.9.5	Fase HBeAg (-)	28
2.10	Penelitian Terkait Soluble PD-1 Dan Hepatitis B Kronik	29
2.11	Terapi Hepatitis B Kronik	32
	Kerangka Teori	33
	Kerangka Konsep	34
	BAB III METODE PENELITIAN	35
3.1	Desain Penelitian	35
3.2	Tempat dan Waktu Penelitian	35
3.3	Populasi dan Sampel Penelitian	35
3.3.1	Populasi Penelitian	35
3.3.2	Sampel Penelitian	35
3.3.2.1	Kriteria Inklusi dan Eksklusi	35
3.3.2.1	Teknik pengambilan sample dan besaran sample	36
3.4	Variabel Penelitian	36
3.4.1	Variabel <i>Independent</i>	36
3.4.2	Variabel <i>Dependen</i>	36
3.4.3	Variabel Perancu	36
3.5	Definisi Operasional	37
3.6	Cara Kerja	40
3.6.1	Prosedur Pemeriksaan sPD-1 dan CD8+	40
3.7	Alur Penelitian	41
3.8	Etik dan Izin Penelitian	42

BAB IV HASIL PENELITIAN	43
4.1 Deskripsi Data Karakteristik Umum Subyek Penelitian	43
4.2 Deskripsi Data Karakteristik Laboratorium Pada Subyek Peneltitian	45
4.3 Perbedaan Kadar sPD-1 dan Jumlah Sel T CD8+ Serum Pada Empat Fase Infeksi	49
4.4 Analisis Multivariat Prediktor Fase Infeksi	52
BAB V PEMBAHASAN	53
5.1 Data Katakarakteristik Umum Subyek Penelitian	53
5.2 Data Karakteristik Laboratorium Pada Subyek Penelitian	55
5.3 Hubungan Kadar sPD-1 dan Jumlah Sel T CD8+ Serum Dengan Fase Infeksi Hepatitis B Kronik	58
5.4 Prediktor Fase Infeksi	64
5.5 Keterbatasan Penelitian	65
BAB VI SIMPULAN DAN SARAN	67
DAFTAR PUSTAKA	68
LAMPIRAN.....	74

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
DC	Dendritic Cells
DNA	Deoxyribonucleic Acid
HBcAg	Hepatitis B Core Antigen
HBeAg	Hepatitis B Envelope Antigen
HBK	Hepatitis B Kronik
HBsAg	Hepatitis B Suface Antigen
HBV DNA	Hepatitis B Virus Deoxyribo Nucleic Acid
HBV	Hepatitis B Virus
IC	Immune Clearance
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
PD-L1	Programmed Death-Ligand 1
PgRNA	Pregenomik Ribo Nucleic Acid
sPD-1	Soluble Programmed Cell Death-1
sPD-L1	Soluble Programmed Death Ligan-1
Teff	T Effector
Tex	T Exhausted
TLR	Toll Like Receptor

DAFTAR GAMBAR

	Halaman
Gambar 1. Biologi molekular hepatitis B	5
Gambar 2. Siklus hidup virus hepatitis B	8
Gambar 3. Penurunan respon sel T dan gangguan produksi sitokin oleh reseptor inhibitor	10
Gambar 4. Respon imun terhadap HBV dan efek infeksi HBK.....	10
Gambar 5. Model aktivasi sel T setelah pengenalan antigen	12
Gambar 6. Mekanisme yang berkontribusi terhadap kelelahan sel T CD8+.	13
Gambar 7. Tiga model sinyal perkembangan kelelahan sel T.	14
Gambar 8. Mekanisme yang bertanggung jawab untuk menghasilkan PD-1 dan PD-L1 yang dapat larut.....	18
Gambar 9. Diferensiasi sel T selama infeksi akut vs kronik.....	19
Gambar 10. Pensiyalan PD-1	21
Gambar 11. Distribusi PD-1 dan PD-L1	22
Gambar 12. Produksi sPD-1	22
Gambar 13. Aktivitas biologis PD-1/PD-L1 terikat membran dan terlarut dalam sistem imun.	23
Gambar 14. Riwayat alami dan penilaian pasien dengan hepatitis B kronik berdasarkan marker hepatitis B	29
Gambar 15. Imunoterapi untuk pengobatan HBV.....	32
Gambar 16. Alur Penelitian	41
Gambar 4.1 Perbedaan kadar sPD-1 serum pada berbagai fase infeksi hepatitis B kronik.....	50
Gambar 4.2 Perbedaan jumlah sel T CD8+ serum pada berbagai fase infeksi hepatitis B kronik.....	51

DAFTAR TABEL

	Halaman
Tabel 1. Derajat fibrosis hati berdasarkan <i>fibroscan</i>	17
Tabel 2. Manifestasi klinis dan karakteristik imunologi pasien terinfeksi HBK	26
Tabel 3.5 Definisi Operasional.....	37
Tabel 4.1 Karakteristik umum subyek penelitian.....	44
Tabel 4.2 Karakteristik labor dan pencitraan subyek penelitian	47
Tabel 4.3 Perbedaan kadar sPD-1 dan jumlah Cel T CD8+ serum pada berbagai fase infeksi hepatitis B kronik.....	50
Tabel 4.4 Prediktor fase infeksi <i>immune active</i> pada pasien dengan HBeAg+ ..	52
Tabel 4.5 Prediktor fase infeksi reaktivasi pada pasien dengan HBeAg-	52
Tabel 5.2 Penelitian tentang hubungan sPD-1 dengan fase infeksi.....	62

BAB I

PENDAHULUAN

1.1 Latar Belakang Masalah

Infeksi virus hepatitis B (HBV) kronik merupakan masalah kesehatan global yang sangat signifikan, dengan perkiraan 296 juta orang di seluruh dunia terinfeksi HBV.¹ Penyakit ini dapat menyebabkan berbagai bentuk klinis, mulai dari hepatitis B akut, hepatitis B kronik, hingga komplikasi berat seperti sirosis hati dan karsinoma sel hati (KSH). Pada tahun 2019, hepatitis B yang terkait dengan sirosis hati menyebabkan sekitar 331.000 kematian, sementara jumlah kematian akibat kanker hati terkait HBV diperkirakan mencapai 192.000, yang meningkat dari 156.000 pada tahun 2010.² Data terbaru dari Riskesdas 2023 memaparkan prevalensi hepatitis B kronik di Indonesia turun dari 7.1% pada tahun 2013 menjadi 2.4% pada tahun 2023, menempatkan Indonesia sebagai wilayah dengan endemisitas sedang hingga tinggi.³ Meskipun dampak besar telah ditimbulkan oleh infeksi HBV, penyakit ini masih sering terabaikan, dengan tingkat diagnosis yang rendah dan penggunaan langkah-langkah pencegahan serta akses terhadap pengobatan yang efektif masih sangat terbatas.² Oleh sebab itu, hepatitis B kronik memerlukan perhatian khusus dalam penanganan dan pemantauan, baik melalui deteksi dini maupun pengobatan.

Penyakit hepatitis B kronik (HBK) dapat berkembang melalui berbagai fase, yang masing-masing memiliki karakteristik dan dampak klinis yang berbeda. Fase tersebut terdiri dari *immune tolerant* (IT), *immune active* (IA), *carrier inactive* (CI), dan *reaktivasi*.⁴ Fase *immune tolerant* ditandai dengan replikasi virus yang sangat tinggi tanpa disertai peradangan hati yang signifikan, sementara pada fase *immune active* terdapat peradangan hati, peningkatan *transaminase*, dan kerusakan hepatosit. Fase *carrier inactive* adalah kondisi di mana infeksi HBV tetap ada dalam tubuh tetapi dengan tingkat replikasi yang sangat rendah, sementara fase reaktivasi dapat terjadi setelah periode dormansi, dengan peningkatan replikasi virus dan peradangan hati. Mengetahui fase ini sangat penting dalam menentukan strategi terapi yang tepat dan untuk memonitor progresivitas penyakit, terutama dalam menentukan indikasi terapi.⁵

Soluble PD-1 (sPD-1) dan sel T CD8⁺ merupakan komponen penting dalam respon imun terhadap infeksi hepatitis B kronik.⁶⁻⁹ Sel T CD8⁺ berfungsi mengeliminasi sel yang terinfeksi virus. Pada pasien hepatitis B kronik, fungsi sel T CD8⁺ terganggu karena mengalami kelelahan (*exhaustion*) dan kehilangan kemampuan untuk mengontrol replikasi

virus secara efektif.^{10,11} Salah satu penanda yang terkait dengan gangguan fungsi ini adalah PD-1, yang terlibat dalam pengaturan negatif respon imun.¹² Peningkatan kadar sPD-1, yang merupakan bentuk larut dari PD-1, dikaitkan dengan penurunan fungsi sel T CD8+ dan progresivitas penyakit hepatitis B kronik.^{13,14} Beberapa penelitian menunjukkan bahwa kadar sPD-1 yang lebih tinggi berhubungan dengan tingkat peradangan hati yang lebih berat dan dapat menggambarkan perubahan dalam fase infeksi HBV, termasuk transisi dari fase *immune tolerant* ke fase *immune active*.¹⁴⁻¹⁶ Kombinasi pemeriksaan sPD-1 dan CD8+ serum memberikan gambaran yang lebih komprehensif tentang status imunologi dan aktivitas penyakit pada pasien hepatitis B kronik, sehingga dapat membantu optimalisasi strategi penatalaksanaan dan pemantauan perkembangan penyakit.

Beberapa penelitian terdahulu telah menyelidiki hubungan antara kadar sPD-1 dan fase infeksi hepatitis B kronik. Penelitian oleh Zhou dkk di Tiongkok menemukan bahwa kadar sPD-1 lebih tinggi pada pasien dengan peradangan atau fibrosis hati yang lebih berat, terlepas dari tingkat *alanine aminotransferase* (ALT).¹⁷ Penelitian tersebut menunjukkan bahwa sPD-1 dapat digunakan sebagai biomarker untuk menilai progresivitas penyakit hepatitis B kronik, terutama dalam mengevaluasi fibrosis hati dan mendapatkan kadar sPD-1 yang paling tinggi pada fase *immune active* dibandingkan dengan fase infeksi lainnya.¹⁷ Studi oleh Xia dkk di Tiongkok memperoleh hasil kadar sPD-1 tertinggi pada pasien dengan fase *immune tolerant* dibandingkan dengan fase infeksi lainnya, sedangkan Li dkk menemukan perbedaan bermakna kadar sPD-1 antar fase infeksi, dengan nilai tertinggi pada fase reaktivasi.^{18,19}

Penelitian yang dilakukan oleh You dkk menemukan proporsi subpopulasi limfosit T CD8+ paling tinggi pada fase *immune tolerant* dibandingkan *immune active* dan *carrier inactive*. Hasil penelitian tersebut juga menunjukkan bahwa profil subpopulasi limfosit T dapat menjadi indikator penting untuk memantau progresi penyakit dan efektivitas pengobatan.²⁰ Penelitian Park dkk yang melakukan pemeriksaan CD8+ global memberikan wawasan tentang disfungsi imun pada HBK meskipun tidak terbukti bermanfaat dalam menentukan fase infeksi yang spesifik pada hepatitis B kronik. Penelitian Park dkk juga menemukan ekspresi PD-1 pada sel T CD8+ dari pasien HBK tidak menunjukkan peningkatan yang signifikan dibandingkan dengan kontrol sehat.²¹

Sampai saat ini belum ada publikasi yang secara khusus menghubungkan kadar sPD-1 dan jumlah sel T CD8+ sebagai penanda imunitas seluler dengan fase infeksi hepatitis B kronik di Indonesia. Oleh karena itu, penelitian ini bertujuan untuk mengetahui lebih lanjut hubungan antara kadar sPD-1, jumlah sel T CD8+, dan fase infeksi hepatitis B kronik pada pasien yang belum mendapatkan terapi antiviral di RS Mohammad Hoesin Palembang.

1.2 Identifikasi Masalah

Apakah terdapat hubungan kadar sPD-1 dan jumlah sel T CD8+ serum dengan fase infeksi hepatitis B kronik pada pasien yang belum mendapatkan terapi antiviral di RS Mohammad Hoesin Palembang?

1.3 Hipotesis

1. Terdapat hubungan yang bermakna antara kadar sPD-1 serum dengan fase infeksi hepatitis B kronik pada pasien yang belum mendapatkan terapi antiviral di RS Mohammad Hoesin Palembang.
2. Terdapat hubungan yang bermakna antara jumlah sel T CD8+ serum dengan fase infeksi hepatitis B kronik pada pasien yang belum mendapatkan terapi antiviral di RS Mohammad Hoesin Palembang.

1.3 Tujuan Penelitian

1. Tujuan umum

Mengetahui hubungan kadar sPD-1 dan jumlah sel T CD8+ serum dengan fase infeksi hepatitis B kronik pada pasien yang belum mendapatkan terapi antiviral di RS Mohammad Hoesin Palembang.

2. Tujuan khusus

1. Mengetahui karakteristik pasien hepatitis B kronik yang belum mendapatkan terapi antiviral dengan berbagai fase infeksi di RS Mohammad Hoesin Palembang.
2. Mengetahui kadar sPD-1 dan jumlah sel T CD8+ serum pada pasien hepatitis B kronik yang belum mendapatkan terapi antiviral dengan berbagai fase infeksi di RS Mohammad Hoesin Palembang.

3. Menganalisis hubungan antara kadar sPD-1 serum dengan fase infeksi hepatitis B kronik pada pasien yang belum mendapatkan terapi antiviral di RS Mohammad Hoesin Palembang.
4. Menganalisis hubungan antara jumlah sel T CD8+ serum dengan fase infeksi hepatitis B kronik pada pasien yang belum mendapatkan terapi antiviral di RS Mohammad Hoesin Palembang.

1.4. Manfaat penelitian

1. Manfaat Akademik

Dalam ranah pengembangan ilmu pengetahuan, penelitian ini dapat menjadi sumbangan data perihal hubungan antara kadar sPD-1 dan jumlah sel T CD8+ serum dengan fase infeksi hepatitis B kronik pada pasien yang belum mendapatkan terapi di RS Mohammad Hoesin Palembang.

2. Manfaat Klinis

1. Hasil penelitian diharapkan dapat digunakan sebagai pertimbangan untuk melakukan pemeriksaan kadar sPD-1 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 (imunoterapi) dalam pengobatan pasien hepatitis B kronik.

DAFTAR PUSTAKA

1. Cui F, Blach S, Mingiedi CM, et al. Global reporting of progress towards elimination of hepatitis B and hepatitis C. *Lancet Gastroenterol Hepatol*. 2023;8(4):332-342. doi:10.1016/S2468-1253(22)00386-7
2. Hsu YC, Huang DQ, Nguyen MH. Global burden of hepatitis B virus: current status, missed opportunities and a call for action. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2023;20(8):524-537. doi:10.1038/s41575-023-00760-9
3. Rencana aksi nasional pengendalian hepatitis tahun 2020-2024. Jakarta : Kementerian Kesehatan RI. 2020
4. Vanwolleghem T, Hou J, van Oord G, et al. Re-evaluation of hepatitis B virus clinical phases by systems biology identifies unappreciated roles for the innate immune response and B cells. *Hepatology*. 2015;62(1):87-100. doi:10.1002/hep.27805
5. Yuen MF, Chen DS, Dusheiko GM, et al. Hepatitis B virus infection. *Nat Rev Dis Primer*. 2018;4(1):1-20. doi:10.1038/nrdp.2018.35
6. Shata MTM, Abdel-hameed EA, Rouster SD, et al. HBV and HIV/HBV Infected Patients Have Distinct Immune Exhaustion and Apoptotic Serum Biomarker Profiles. *Pathog Immun*. 2019;4(1):39-65. doi:10.20411/pai.v4i1.267
7. Tan N, Luo H, Kang Q, et al. Soluble programmed death-1 is predictive of hepatitis B surface antigen loss in chronic hepatitis B patients after antiviral treatment. *World J Clin Cases*. 2021;9(21):5812-5821. doi:10.12998/wjcc.v9.i21.5812
8. Khan M, Zhao Z, Arooj S, Fu Y, Liao G. Soluble PD-1: Predictive, Prognostic, and Therapeutic Value for Cancer Immunotherapy. *Front Immunol*. 2020;11. doi:10.3389/fimmu.2020.587460
9. Wang D, Du Q, Luo G, et al. Aberrant production of soluble inducible T cell co-stimulator and soluble programmed cell death protein 1 in patients with chronic hepatitis B. *Mol Med Rep*. 2017;16(6):8556-8562. doi:10.3892/mmr.2017.7630
10. 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. *Cell Death Dis*. 2015;6(3):e1694-e1694. doi:10.1038/cddis.2015.42
11. Yue B, Gao Y, Hu Y, Zhan M, Wu Y, Lu L. Harnessing CD8+ T cell dynamics in hepatitis B virus-associated liver diseases: Insights, therapies and future directions. *Clin Transl Med*. 2024;14(7):e1731. doi:10.1002/ctm2.1731
12. Jin X, Yan Zhan, Lu L, Lu S, Zhang G, Lin W. Peripheral Immune Cells Exhaustion and Functional Impairment in Patients With Chronic Hepatitis B. *Front Med*. 2021;8. doi:10.3389/fmed.2021.759292
13. Bailly C, Thuru X, Quesnel B. Soluble Programmed Death Ligand-1 (sPD-L1): A Pool of Circulating Proteins Implicated in Health and Diseases. *Cancers*. 2021;13(12):3034. doi:10.3390/cancers13123034
14. Xuan Hoan N, Thi Minh Huyen P, Dinh Tung B, et al. Association of *PD-L1* gene polymorphisms and circulating sPD-L1 levels with HBV infection susceptibility and related liver disease progression. *Gene*. 2022;806:145935. doi:10.1016/j.gene.2021.145935
15. Chen X, Zhang B, Song X, et al. Serum sPD-1 and sPD-L1 as predictive biomarkers for HBsAg clearance in HBeAg-negative CHB patients undergoing IFN-based therapy. *Aliment Pharmacol Ther*. 2024;60(5):593-603. doi:10.1111/apt.18131

16. Chu YJ, Jeng WJ, Pan MH, et al. Serum soluble programmed death-1 levels predict the spontaneous HBeAg seroclearance in chronic hepatitis B. *J Gastroenterol.* 2022;57(6):423-432. doi:10.1007/s00535-022-01874-8
17. Zhou L, Li X, Huang X, Chen L, Gu L, Huang Y. Soluble programmed death-1 is a useful indicator for inflammatory and fibrosis severity in chronic hepatitis B. *J Viral Hepat.* 2019;26(7):795-802. doi:10.1111/jvh.13055
18. Xia J, Huang R, Chen Y, et al. Profiles of serum soluble programmed death-1 and programmed death-ligand 1 levels in chronic hepatitis B virus-infected patients with different disease phases and after anti-viral treatment. *Aliment Pharmacol Ther.* 2020;51(11):1180-1187. doi:10.1111/apt.15732.
19. Li N, Zhou Z, Li F, et al. Circulating soluble programmed death-1 levels may differentiate immune-tolerant phase from other phases and hepatocellular carcinoma from other clinical diseases in chronic hepatitis B virus infection. *Oncotarget.* 2017;8(28):46020-46033. doi:10.18632/oncotarget.17546
20. You J, Zhuang L, Zhang Y, et al. Peripheral T-lymphocyte subpopulations in different clinical stages of chronic HBV infection correlate with HBV load. *World J Gastroenterol.* 2009; (7) 21; 15(27): 3382-3393. doi:10.3748/wjg.15.3382
21. Park JJ, Wong DK, Wahed AS, et al. Hepatitis B Virus–Specific and Global T-Cell Dysfunction in Chronic Hepatitis B. *Gastroenterology.* 2016;150(3):684-695.e5. doi:10.1053/j.gastro.2015.11.050
22. You CR, Lee SW, Jang JW & Yoon SK. Update on hepatitis B virus infection. *World journal of gastroenterology.* 2014 Oct 7;20(37):13293–13305. doi: 10.3748/wjg.v20.i37.13293
23. Lamontagne RJ, Bagga S & Bouchard MJ. Hepatitis B virus molecular biology and pathogenesis. *Hepatoma Res.* 2016;2:163–186. doi:10.20517/2394-5079.2016.05.
24. Croagh CM, Desmond PV, Bell SJ. Genotypes and viral variants in chronic hepatitis B: A review of epidemiology and clinical relevance. *World J Hepatol* 2015; 7(3): 289-303 [PMID: [25848459](#) DOI: [10.4254/wjh.v7.i3.289](#)]
25. Sunbul M. Hepatitis B virus genotypes: global distribution and clinical importance. 2014 May 14;20(18):5427–5434. doi: [10.3748/wjg.v20.i18.5427](#)
26. European Centre for Disease Prevention and Control. Hepatitis B. In: ECDC. Annual epidemiological report for 2022. Stockholm: ECDC; 2024.
27. Li HJ, Zhai NC, Song HX, Yang Y, Cui A, Li TY, & Tu ZK. (2015). The role of immune cells in chronic HBV infection. *Journal of clinical and translational hepatology*, 3(4), 277.
28. Lesmana RA, Hasan I, Gani RA, Sanityoso A, Djumhana A, Setiawan B. Konsensus Nasional Penatalaksanaan Hepatitis B. Jakarta: Perhimpunan Peneliti Hati Indonesia. 2017.
29. Sabeena S & Ravishankar N. Horizontal modes of transmission of hepatitis B virus (HBV): a systematic review and meta-analysis. *Iran J Public Health.* 2022 Oct;51(10):2181-2193. doi: 10.18502/ijph.v51i10.10977.
30. Diogo Dias J, Sarica N & Neuveut C. Early steps of hepatitis B life cycle: from capsid nuclear import to cccDNA formation. *Viruses.* 2021 Apr 26;13(5):757. doi: 10.3390/v13050757.
31. Adugna A. Antigen Recognition and Immune Response to Acute and Chronic Hepatitis B Virus Infection. *Journal of Inflammation Research*, 2023 May 18;16:2159–2166. doi: [10.2147/JIR.S411492](#)
32. Khanam A, Chua JV & Kottiril S. Immunopathology of chronic hepatitis B infection: role of innate and adaptive immune response in disease progression. *Int. J. Mol. Sci.* 2021, 22(11), 5497; <https://doi.org/10.3390/ijms22115497>

33. Kgtale MM & Setshedi M. Immunopathogenesis of hepatitis B virus infection and related complications. *EMJ Hepatol.* 2016;4[1]:84-92.
34. Chang JJ, Lewin SR. Immunopathogenesis of hepatitis B virus infection. *Immunol Cell Biol.* 2007;85(1):16-23. doi: 10.1038/sj.icb.7100009
35. McLane LM, Abdel-Hakeem MS & Wherry EJ. CD8 T cell exhaustion during chronic viral infection and cancer. *Annual review of immunology.* 2019; 26:37:457-495. doi: 10.1146/annurev-immunol-041015-055318.
36. Collier, J. L, Weiss, S. A, Pauken, K. E, Sen, D. R, & Sharpe, A. H. Not-so-opposite ends of the spectrum: CD8+ T cell dysfunction across chronic infection, cancer and autoimmunity. *Nature Immunology.* 2021; 22(7), 809–819. doi:10.1038/s41590-021-00949-7.
37. Yi JS, Cox MA and Zajac AJ. T-cell exhaustion: characteristics, causes and conversion. *Immunology.* 2010;129: 474–481. doi:10.1111/j.1365-2567.2010.03255.x
38. Verdon DJ, Mulazzani M, Jenkins MR. Cellular and Molecular Mechanisms of CD8+ T Cell Differentiation, Dysfunction and Exhaustion. *Int. J. Mol. Sci.* 2020; 21(19), 7357; <https://doi.org/10.3390/ijms21197357>
39. Wherry EJ and Kurachi M. Molecular and cellular insights into T cell exhaustion. *Nat Rev Immunol.* 2015; 15(8): 486–499. doi:10.1038/nri3862.
40. Nguyen MH & Keeffe EB. (2008). Are Hepatitis B e Antigen (HBeAg)–Positive Chronic Hepatitis B and HBeAg-Negative Chronic Hepatitis B Distinct Diseases?. *Clinical Infectious Diseases.* 2008; 47(10):1312–1314, <https://doi.org/10.1086/592571>
41. Kramvis A, Chang KM, Dandri M, Farci P, Glebe D, Hu J, et al. (2022). A roadmap for serum biomarkers for hepatitis B virus: current status and future outlook. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol.* 2022;19(11):727-745. doi: 10.1038/s41575-022-00649-z. Epub 2022 Jul 20.
42. An HJ, Chon HJ & Kim C. Peripheral blood-based biomarkers for immune checkpoint inhibitors. *International journal of molecular sciences.* 2021; 30;22(17):9414. doi: 10.3390/ijms22179414.
43. Bonino F, Colombatto P & Brunetto MR. (2022). HBeAg-negative/anti-HBe-positive chronic hepatitis B: a 40-year-old history. *Viruses.* 2022;14(8):1691. doi: 10.3390/v14081691.
44. Manesis EK. HBeAg-negative chronic hepatitis B: from obscurity to prominence. *Journal of hepatology.* 2006;45(3), 343-346. doi:10.1016/j.jhep.2006.07.001
45. Widita H, Soemohardjo S, Muttaqin Z. Detection of HBV-DNA and Its Correlation with the HBeAg/Anti-HBe Serological Status in HBsAg-positive Patients. *The Indonesian Journal of Gastroenterology, Hepatology and Digestive Endoscopy.* 2012;13(2). DOI: 10.24871/132201286-89
46. Zhou J, Wang FD, Wang ML, Tao YC, Wu DB, Sheng YJ, et al. (2021). Antiviral therapy for chronic HBV infection with persistently normal alanine aminotransferase: controversy and consensus. *Front Med (Lausanne).* 2021; 30:8:717125. doi: 10.3389/fmed.2021.717125
47. Sarin, S., Kumar, M., Lau, G. K., Abbas, Z., Chan, H. L. Y., Chen, C. J., et al. (2016). Asian-Pacific clinical practice guidelines on the management of hepatitis B: a 2015 update. *Hepatol Int.* 2016;10(1):1-98. doi: 10.1007/s12072-015-9675-4
48. Sheng Q, Wang N, Zhang C, Fan Y, Li Y, Han C, et al. HBeAg-negative patients with chronic Hepatitis B Virus Infection and normal alanine aminotransferase: wait or treat?. *J Clin Transl Hepatol.* 2022;10(5):972-978. doi: 10.14218/JCTH.2021.00443.

49. Rungta S, Kumari S, Verma K, Akhtar G, Deep Sr A, Swaroop S, et al. 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;13(11):e19342. doi: 10.7759/cureus.19342
50. Jieanu CF, Ungureanu BS, Săndulescu DL, Gheonea IA, Tudoraşcu DR, Ciurea ME & Purcărea VL. Quantification of liver fibrosis in chronic hepatitis B virus infection. *J Med Life*. 2015;8(3):285–290.
51. Zhao Y, & Qu Y. PD-1/PD-L1 axis in organ fibrosis. *Front Immunol*. 2023;14. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2023.1145682>
52. Veluswamy, P., & Bruder, D. PD-1/PD-L1 pathway inhibition to restore effector functions in exhausted CD8+ T cells: chances, limitations and potential risks. *Translational Cancer Research*. 2018; 7. doi: 10.21037/tcr.2018.04.04
53. Niu M, Liu Y, Yi M, Jiao D, & Wu K. Biological characteristics and clinical significance of soluble PD-1/PD-L1 and exosomal PD-L1 in cancer. *Frontiers in Immunology*. 2022; 13. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2022.827921>
54. Jubel, J. M., Barbati, Z. R., Burger, C., & Schildberg, F. A. The role of PD-1 in acute and chronic infection. *Frontiers in immunology*. 2020; 24:11:487. doi: 10.3389/fimmu.2020.00487.
55. Sansom DM & Walker LS. Dimers Aren't forever: CD80 breaks up with PD-L1. *Immunity*. 2019; 51(6), 972-974. doi: 10.1016/j.immuni.2019.11.011.
56. Thomas HC. Best practice in the treatment of chronic hepatitis B: a summary of the European Viral Hepatitis Educational Initiative (EVHEI). *Hepatol*. 2007;(10);47(4):588-97. doi: 10.1016/j.jhep.2007.07.017.
57. Lampertico P, Agarwal K, Berg T, Buti M, Janssen HL, Papatheodoridis G, et al. EASL 2017 Clinical Practice Guidelines on the management of hepatitis B virus infection. *Journal of hepatology*. 2017; 67(2), 370-398. doi: 10.1016/j.jhep.2017.03.021.
58. Croagh CM & Lubel JS. (2014). Natural history of chronic hepatitis B: phases in a complex relationship. *World journal of gastroenterology*. *World J Gastroenterol*. 2014; 20(30):10395-404. doi: 10.3748/wjg.v20.i30.10395
59. Zhang Z, Zhang JY, Wang LF & Wang FS. Immunopathogenesis and prognostic immune markers of chronic hepatitis B virus infection. *J Gastroenterol Hepatol*. 2012;27(2):223-30. doi: 10.1111/j.1440-1746.2011.06940.x
60. Morikawa K, Shimazaki T, Takeda R, Izumi T, Umumura M & Sakamoto N. Hepatitis B: progress in understanding chronicity, the innate immune response, and cccDNA protection. *Ann Transl Med*. 2016;4(18):337. doi: 10.21037/atm.2016.08.54
61. McMahon BJ. The natural history of chronic hepatitis B virus infection. *Hepatology*. 2009; 49(S5), S45-S55. doi: 10.1002/hep.22898
62. Suslov A, Meier MA, Ketterer S, Wang X, Wieland S & Heim MH. (2021). Transition to HBsAg-negative chronic hepatitis B virus infection is associated with reduced cccDNA transcriptional activity. *Journal of hepatology*, 74(4), 794-800. doi: 10.1016/j.jhep.2020.11.003
63. Cheng HY, Kang PJ, Chuang YH, Wang YH, Jan MC, Wu CF, et al. Circulating programmed death-1 as a marker for sustained high hepatitis B viral load and risk of hepatocellular carcinoma. *PLoS One*. 2014; 9(11), e95870. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0095870>
64. Huyen, PTM, Dung DTN, Weiß PJ, Hoan PQ, Giang DP, Uyen NT, et al. Circulating level of sPD-1 and PD-1 genetic variants are associated with hepatitis B infection and related liver disease progression. *International Journal of Infectious Diseases*. 2022; 115, 229-236. doi: 10.1016/j.ijid.2021.12.325

65. Zheng J-R, Wang Z-L and Feng B. Hepatitis B functional cure and immune response. *Front. Immunol.* 2022; 13:1075916. doi: 10.3389/fimmu.2022.1075916
66. Feld JJ, Lok AS & Zoulim, F. New perspectives on development of curative strategies for chronic hepatitis B. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2023 Jul;21(8):2040-2050.doi: 10.1016/j.cgh.2023.02.032
67. Jeng WJ, Chen CH., Wang YW, Pan M.H., Lin CW, Lin CY & Yang, H. I. The association between sPD-1 levels versus liver biochemistry and viral markers in chronic hepatitis B patients: a comparative study of different sPD-1 assays. *Virol J.* 2022 (3) 31;19:59. doi: [10.1186/s12985-022-01777-3](https://doi.org/10.1186/s12985-022-01777-3)
68. Fattovich G, Bortolotti F, Donato F. Natural history of chronic hepatitis B: Special emphasis on disease progression and prognostic factors. *J Hepatol.* 2008 Feb;48(2):335-52. doi: 10.1016/j.jhep.2007.11.011.74.
69. Shimakawa Y, Yan HJ, Tsuchiya N, et all. Association of Early Age at Establishment of Chronic Hepatitis B Infection with Persistent Viral Replication, Liver Cirrhosis and Hepatocellular Carcinoma: A Systematic Review. *PLoS ONE.* 2013; 8(7) e69430. doi:10.1371/journal.pone.0069430
70. Huang DQ, Li X, Le MH, et al. Natural History and Hepatocellular Carcinoma Risk in Untreated Chronic Hepatitis B Patients With Indeterminate Phase. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2022;20(8):1803-1812.e5. doi:10.1016/j.cgh.2021.01.019
71. Tohme RA, Bulkow L, Homan CE, Negus S, McMahon BJ. Rates and risk factors for hepatitis B reactivation in a cohort of persons in the inactive phase of chronic hepatitis B—Alaska, 2001–2010. *J Clin Virol.* 2013;58(2):396-400. doi:10.1016/j.jcv.2013.08.012
72. Liu M, Li L, Zhao J, Ungvari GS, Ng CH, Duan Z, Zheng S-J, Xiang Y-T. 2022. Gender differences in demographic and clinical characteristics in patients with HBV-related liver diseases in China. *PeerJ.* 2022 Aug 5:10:e13828. doi: 10.7717/peerj.13828. eCollection 2022
73. You H, Kong Y, Hou J, et all. Female gender lost protective effect against disease progression in elderly patients with chronic hepatitis B. *Scientific RepoRts.* 2016; 6:37498 | DOI: 10.1038/srep37498
74. I.-C. Lee et al. Impact of body mass index and viral load on liver histology in hepatitis B e antigen-negative chronic hepatitis B. *Clinical Nutrition* 30. 2011; 647-652.doi:10.1016/j.clnu.2011.05.001
75. Wang M, Yan L, Wang J, Jin Y, Zheng ZJ. Global burden of hepatitis B attributable to modifiable risk factors from 1990 to 2019: a growing contribution and its association with socioeconomic status. *Glob Health.* 2023;19(1):23. doi:10.1186/s12992-023-00922-z
76. Mobarak L. Effect of body mass index on Disease progression in Chronic Hepatitis B Patients. *Curr Res Diabetes Obes J.* 2019;9(3):1-4. doi:10.19080/CRDOJ.2019.09.555761
77. Rorimpandey NG, Rambert GI, Wowor MF. Description of Interleukin 6 and Hepcidin in Chronic Diseases that Might Cause Anemia. *Medical Scope Journal.* 2023;5(1):64-74 DOI: <https://doi.org/10.35790/msj.v5i1.45131>.
78. Wang X hua, Cheng PP, Jiang F, Jiao XY. The Effect of Hepatitis B Virus Infection on Hepcidin Expression in Hepatitis B Patients. *Ann Clin Lab Sci.* 2013;43(2):126-134.
79. Çam H, Yılmaz N. Serum hepcidin levels are related to serum markers for iron metabolism and fibrosis stage in patients with chronic hepatitis B: A cross-sectional study. *Arab J Gastroenterol.* 2020;21(2):85-90. doi:10.1016/j.ajg.2020.04.013

80. Kosekli MA. Mean platelet volume and platelet to lymphocyte count ratio are associated with hepatitis B-related liver fibrosis. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 2022;34(3):324. doi:10.1097/MEG.0000000000002219
81. Merza MA, Taha SK, Ibrahim SM, Sadeeq AT, Abdulrahman MR. Significant association of thrombocytopenia with chronic active hepatitis B virus infection in a tertiary care hospital of an intermediate prevalence HBV country. *Asian J Med Biol Res*. 2019;5(3):207-211. doi:10.3329/ajmbr.v5i3.43589
82. Maulidia VN, 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 July, 26 (3) : 344 – 349.
83. Tan AT, Koh S, Goh W, et al. A longitudinal analysis of innate and adaptive immune profile during hepatic flares in chronic hepatitis B. *J Hepatol*. 2010;52(3):330-339. doi:10.1016/j.jhep.2009.12.015
84. Wang WT, Zhao XQ, Li GP, et al. Immune response pattern varies with the natural history of chronic hepatitis B. *World J Gastroenterol*. 2019; 25(16): 1950-1963. DOI: 10.3748/wjg.v25.i16.1950
85. Xie S, Yang L, Bi X, et al. Cytokine profiles and CD8+ T cells in the occurrence of acute and chronic hepatitis B. *Front Immunol*. 2022;13. doi:10.3389/fimmu.2022.1036612
86. Li J, Hu CH, Chen Y, et al. Characteristics of Peripheral Lymphocyte Subsets in Patients With Acute-On-Chronic Liver Failure Associated With Hepatitis B. *Front Med*. 2021;8. doi:10.3389/fmed.2021.689865
87. Fatmawati F, Nasrul E, Zubir N, Sandra F. Programmed Cell Death Protein 1-overexpressed CD8+ T Lymphocytes Play a Role in Increasing Chronic Hepatitis B Disease Progression. *Indones Biomed J*. 2021;13(3):310-315. doi:10.18585/inabj.v13i3.1601
88. Nielsen C, Ohm-Laursen L, Barington T, Husby S, Lillevang ST. Alternative splice variants of the human PD-1 gene. *Cell Immunol*. 2005;235(2):109-116. doi:10.1016/j.cellimm.2005.07.007
89. Rossi M, Vecchi A, Tiezzi C, 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;72:2123–2137. <https://doi.org/10.1136/gutjnl-2022-327202>
90. Bosch M, Kallin N, Donakonda S. et al. A liver immune rheostat regulates CD8 T cell immunity in chronic HBV infection. *Nature*. 2024; 867–875. <https://doi.org/10.1038/s41586-024-07630-7>
91. Barili V, Vecchi A, Rossi M, et al. Unraveling the Multifaceted Nature of CD8 T Cell Exhaustion Provides the Molecular Basis for Therapeutic T Cell Reconstitution in Chronic Hepatitis B and C. *Cells*. 2021; 10: 2563. <https://doi.org/10.3390/cells10102563>