

## Virus Hepatitis B Ditinjau dari Aspek Laboratorium

Dwi Yulia

### Abstrak

Infeksi Virus Hepatitis B (VHB) merupakan masalah kesehatan utama di seluruh dunia, dan sudah menginfeksi dua milyar penduduk dunia. Diperkirakan enam puluh lima kematian pada pengidap hepatitis B diakibatkan oleh sirosis dan karsinoma hepatoselular. Diagnosis Virus Hepatitis B dilakukan dengan memperhatikan gejala klinis, pemeriksaan fisik, dan pemeriksaan laboratorium. Pemeriksaan laboratorium meliputi pemeriksaan HBsAg, Anti HBs, HBeAg, AntiHBe, IgMHBc, HBV DNA

**Kata kunci:** Virus Hepatitis B (VHB), HBsAg, Anti HBs, HBeAg, AntiHBe, IgMHBc, HBV DNA

### Abstract

*Infection of HBV is still one of the highest burden disease in the world. It is estimated that two billions of the worlds populations has had contact HBV. HBV related complications such as cirrhosis and hepatocellular carcinoma (HCC). Diagnosis of Hepatitis B Virus using clinical, fisic diagnostic, and laboratorium examination, like HBsAg, Anti HBs, HBeAg, AntiHBe, IgMHBc, HBV DNA*

**Keywords:** Hepatitis B Virus (HBV) HBsAg, Anti HBs, HBeAg, AntiHBe, IgMHBc, HBV DNA

**Afiliasi penulis:** Bagian Patologi Klinik. Fakultas Kedokteran, Universitas Andalas, Padang, Indonesia.

**Korespondensi:** Dwi Yulia, Email:dwi.yulia25@yahoo.com  
Telp 081266057325

## PENDAHULUAN

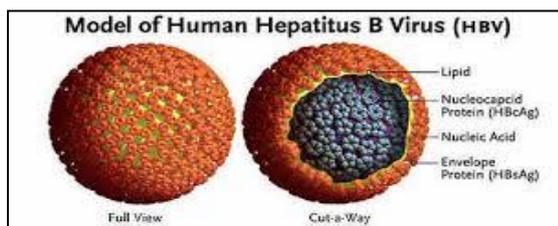
### Virus Hepatitis B

Virus Hepatitis B ditemukan pertama kali oleh Blumberg dan kawan kawan tahun 1965, waktu itu dikenal sebagai Australian Antigen. Individu yang terinfeksi oleh virus Hepatitis B, dengan menggunakan mikroskop elektron, dapat dilihat adanya tiga partikel yang berbeda dalam darah penderita, yaitu partikel berbentuk bulat dengan diameter 20-22 nm, partikel berbentuk batang dengan diameter 20 nm, panjang 50-250 nm, keduanya tidak mempunyai asam nukleat, diduga hanya lapisan lipoprotein luar dari HBV, dan ketiga adalah partikel dengan diameter 42 nm yang mengandung asam nukleat yang merupakan virion lengkap HBV dan disebut partikel Dane 3,24 Virus hepatitis B (HBV) merupakan anggota famili Hepadnavirus, genus orthohepadna virus. Partikel virus yang disebut virion berukuran 42 nm sferis, dengan genom 3,2 kilobasa. Genom HBV berupa

dsDNA ulir ganda sirkular, dengan bentuk tidak sepenuhnya ulir ganda. Pada bagian ujung terdapat ulir yang berhubungan dengan DNA polimerase virus. Panjang genom yang sepenuhnya ulir ganda adalah 3020-3320 nukleotida, dan pada panjang ulir ganda yang tidak lengkap adalah 1700-2800 nukleotida 1725,26. Virus hepatitis B dibungkus oleh amplop lipid di bagian luar dan bagian dalam nukleokapsid berbentuk ikosahedral yang tersusun oleh protein.<sup>1</sup>

Nukleokapsid membungkus DNA virus dan DNA polimerase yang memiliki aktivitas reserve transcriptase. Partikel pleomorfik filamentosa dan sferis tanpa inti kapsid tidak infeksius, mengandung bagian permukaan virion yang mengandung protein dan lipid. Bagian ini disebut surface antigen (Hbs Ag). Bagian ini diproduksi sebagai ekse dari daur hidup virus, diproduksi lebih banyak, sehingga dapat dideteksi dalam darah. Virus Hepatitis B berbentuk partially double stranded, memiliki DNA berbentuk lingkaran, untai luar berupa lingkaran penuh, disebut untai negatif dan untai dalam berupa lingkaran tidak lengkap disebut untai positif. Untai luar terdiri dari sekitar 3200 nukleotida yang berfungsi

sebagai penyandi protein, sedangkan untai dalam berfungsi saat replikasi VHB. Tiga daerah penyandi regio luar, yaitu Pre C, PreS1, PreS2. Empat daerah penyandi open reading frames (ORF) dapat ditemukan pada untai luar DNA, yaitu ORF S yang menyandi selubung VHB (HBsAg), ORF C yang menyandi HBcAg dan HBeAg, ORF P yang menyandi enzim polimerase DNA dan ORF X yang menyandi HBxAg.<sup>18,19</sup> Protein kecil HBsAg disandi oleh gen S regio S, terdiri dari 226 asam amino (aa). Protein ini menyusun 85% selubung virus. HBsAg memiliki determinan a (asam amino 124-147), bersifat antigenin dan memiliki derajat kesamaan (homologi) tinggi untuk berbagai isolat VHB di seluruh dunia, sehingga bermanfaat untuk diagnosis dan pembuatan vaksin. Determinan a memiliki struktur lengkung ganda yang dipertahankan oleh asam amino 121 dan 149. Perubahan asam amino determinan a akan mengubah konformasi lengkung ganda ini dengan akibat perubahan antigenitas HBsAg, sehingga antibodi yang timbul setelah vaksinasi atau setelah sakit tidak mampu mengikat antigen ini.<sup>18</sup> Protein X yang terdapat pada HBV ternyata berpotensi untuk menginduksi kejadian hepatocellular carcinoma (HCC). Protein HBx memicu pertumbuhan sel secara progresif, perbanyak protein HBx berperan pada transkripsi methyl transferase, sehingga terjadi hipermetilasi dari DNA, dan merangsang gen tumor. Disamping itu, HBV yang mengalami mutasi pada promotor PreC berpotensi juga untuk terjadinya HCC. Infeksi Virus Hepatitis B Hepatitis B adalah suatu sindroma klinis atau patologis yang ditandai oleh berbagai tingkat peradangan dan nekrosis pada hepar, disebabkan oleh Virus Hepatitis B (VHB), dimana infeksi dapat berlangsung akut atau kronik, terus menerus tanpa penyembuhan paling sedikit 6 bulan.<sup>1</sup>



**Gambar 1.** Struktur Virus Hepatitis B  
{Anderson (2004) dalam Ismail et al}<sup>1</sup>

Hepatitis B adalah suatu sindroma klinis atau patologis yang ditandai oleh berbagai tingkat peradangan dan nekrosis pada hepar, disebabkan oleh Virus Hepatitis B (VHB), dimana infeksi dapat berlangsung akut atau kronik, terus menerus tanpa penyembuhan paling sedikit enam bulan<sup>1</sup>

Virus Hepatitis B menyerang sel hati, seperti terlihat pada Gambar 1 diatas. Mekanisme terjadinya hepatitis akut, kronik atau karsinoma hepatoseluler diawali oleh kerusakan sel hepar. Untuk terjadinya karsinoma hepatoseluler belum diketahui secara pasti, dari beberapa penelitian mengungkapkan bahwa faktor penderita (umur, jenis kelamin, faktor genetik, imunologik) serta respon imun seluler terhadap antigen VHB terlibat dalam klirens virus dan bertanggung jawab atas terjadinya karsinoma<sup>2,3,4</sup>

### Klasifikasi Infeksi Virus Hepatitis B

Klasifikasi hepatitis B secara histopatologis dikenal ada tiga bagian, yaitu hepatitis B kronik persisten, hepatitis B kronik lobular dan hepatitis B kronik aktif. Perbedaannya terletak pada sebaran sel sel radang dan luas daerah hepar yang terinfeksi. Semua kondisi tersebut dapat berkembang menjadi sirosis hepatis maupun karsinoma hati primer.<sup>3</sup>

Pengidap hepatitis B dikatakan kronik apabila seseorang mengidap VHB lebih dari 6 bulan tanpa melihat ada atau tidaknya penyakit hepar. Batasan waktu 6 bulan ini karena pada hepatitis B akut 90-95% penderita sudah negatif pemeriksaan *Hepatitis B Surface antigen* (HBsAg). Semakin muda usia seseorang terserang HBV, semakin besar kemungkinannya untuk menjadi pengidap kronik.<sup>5</sup>

Gambaran klinik dari hepatitis B bervariasi, mulai dari tingkatan yang lebih ringan sampai yang terberat. Perjalanan hepatitis B dapat dibagi atas beberapa fase, diantaranya fase inkubasi, fase akut, fase *confalescent window*, dan fase penyembuhan. Masing-masing fase mempunyai waktu tertentu, dan gejala klinis yang berbeda untuk penderitanya, serta gambaran serologi yang dapat dipakai untuk petunjuk menentukan dimana fase seseorang berada.<sup>3</sup>

Virus hepatitis B ditularkan melalui perkutaneus dan membran mukosa yang terinfeksi oleh darah, semen, secret vagina dan saliva. Ekstrimnya VHB

dapat bertahan hidup lebih dari satu minggu pada permukaan kering, sehingga dapat meningkatkan penularan secara horizontal dalam satu keluarga.<sup>5</sup>

Program imunisasi dari beberapa penelitian dilaporkan telah merubah distribusi genotype dari VHB, tetapi program imunisasi tetap ditingkatkan.<sup>6</sup> Hepatitis dapat menjadi kronik baik pada dewasa maupun anak-anak.<sup>7</sup>

Patofisiologi hepatitis B dibagi atas 5 fase, fase pertama adalah imun toleran, ditandai oleh sistem imun menghambat replikasi VHB, dimana HBV DNA, HBeAg, dan HBsAg dilepaskan dan dapat dideteksi dalam serum. Kedua adalah fase imun reaktif, pada fase ini HBeAg positif, kadar alanine transferase (ALT) meningkat, Anti HBe IgM mulai diproduksi, HBV DNA, HBeAg dan HBsAg semakin banyak. Fase ketiga adalah replikasi menurun, HBV DNA rendah, HBeAg negatif, tetapi HBsAg masih ada, fase ini dikenal sebagai *inactive carrier state*, dimana berisiko (10-20%) untuk reaktivasi menjadi aktif kembali, fase keempat adalah HBeAg negatif, tetapi pada fase ini, virus yang mengalami mutasi pada precore, regio promoter core dari genom tetap aktif melakukan replikasi, sehingga komplikasi/kerusakan hepar terus berlanjut. fase kelima adalah HBsAg negatif, replikasi virus berhenti, tetapi VHB masih berisiko ditularkan, karena berada dalam reaktif fase.<sup>8</sup>

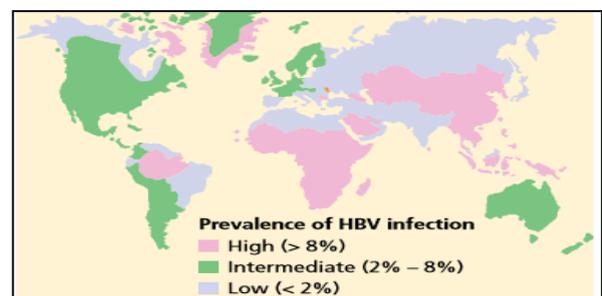
Orang yang terinfeksi virus hepatitis B lebih dari 65% asimtomatis, selebihnya berupa gejala ringan menyerupai flu, (demam, lemah pada badan, mual, muntah, sampai nyeri sendi dan berat badan menurun), Infeksi yang tersembunyi dari penyakit ini membuat sebagian orang merasa sehat dan tidak menyadari bahwa mereka terinfeksi dan berpotensi menularkan virus tersebut kepada orang lain. selanjutnya muncul gejala akut, seperti urin kuning gelap, feses tidak berwarna, nyeri perut dan kuning.<sup>9</sup>

Pencegahan penularan VHB, perlu direkomendasikan pemeriksaan HBsAg, seperti individu yang kadar ALT tinggi, individu yang berisiko, anggota keluarga yang kontak dengan individu dengan HBsAg positif, orang dengan seksual bebas, wanita hamil, orang pengguna jarum suntik berulang, . Untuk darah donor, donasi organ atau jaringan tidak dianjurkan HBSAg saja, tetapi sangat perlu sekali

direkomendasikan pemeriksaan HBV DNA, karena HBV sangat tinggi penularan melalui donor dengan infeksi VHB, meskipun HBsAgnya negatif (Aspinall, 2011).<sup>5</sup>

## Epidemiologi

Berdasarkan laporan epidemiologi, Hepatitis kurang lebih 400 juta orang di dunia terinfeksi oleh HBV, dan sekitar 170 juta orang bermukim di Asia pasifik. Daerah endemik infeksi adalah China, dimana sekitar 93 juta orang terinfeksi<sup>3</sup>, Indonesia merupakan peringkat ketiga setelah China dan India, dengan prevalensi 5-17%.<sup>8</sup>



**Gambar 2.** Prevalensi infeksi virus hepatitis B<sup>4</sup>

Pada Gambar 2 diatas, tampak peta penyebaran infeksi hepatitis B di dunia, Indonesia termasuk pada prevalensi tinggi, yaitu >8%.<sup>4</sup>

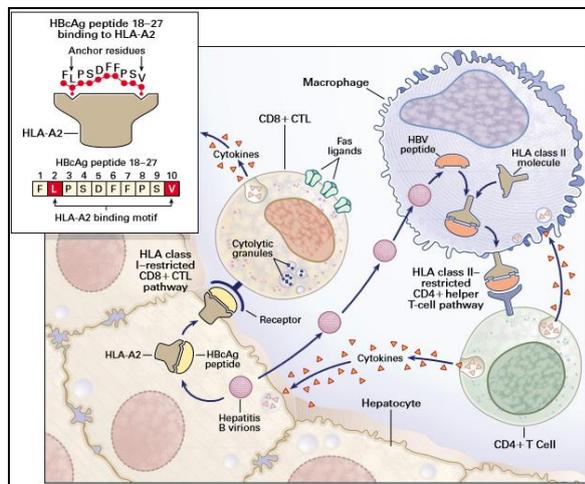
Laporan HBsAg positif di Indonesia belum ada, tetapi yang sudah dilaporkan adalah penelitian di sentral pendidikan. Sebagai contoh adalah laporan penelitian yang dilakukan di Talang Kabupaten Solok, dari 250 orang yang diperiksa dengan teknik rapid, ternyata 19,5% adalah HBsAg positif. Didaerah lain juga dilakukan penelitian, yaitu Pulau air Lombok, didapatkan 10,6% pengidap HBsAg. Walaupun insiden masing-masing daerah berbeda, insiden pembawa virus di Indonesia cukup tinggi dan diduga mencapai sekitar 1,75 juta orang.<sup>3</sup>

## Respon imun tubuh terhadap Infeksi Virus Hepatitis B

Sistem imun tubuh manusia sebagai sistem pertahanan dan perlindungan terhadap infeksi HBV. Yang mengadakan replikasi di dalam sel hepar, dan memakai asam nukleat atau protein host. Sifat HBV dapat mengganggu sel khusus tanpa merusak, jadi



IFN $\alpha$ , yang diperkirakan dapat menurunkan replikasi dari HBV. (Tam, 2014), terapi yang lain ada juga menggunakan varian interferon  $\gamma$ .<sup>15</sup>



**Gambar 4.** Mekanisme Virus Hepatitis B memasuki sel.<sup>14</sup>

Pembatasan penyebaran virus dan mencegah reinfeksi, sistem imun tubuh harus mampu menghambat masuknya virion kedalam sel dan memusnahkan sel terinfeksi. Ada 2 mekanisme utama respon imun non spesifik terhadap HBV, yaitu infeksi HBV secara langsung merangsang produksi IFN oleh sel-sel yang terinfeksi, IFN berfungsi sebagai penghambat replikasi HBV, kedua adalah sel NK melisiskan berbagai jenis sel yang terinfeksi virus, sel NK mampu melisiskan sel terinfeksi walaupun HBV menghambat presentasi antigen dan ekspresi MHC kelas I, karena sel NK cenderung diaktivasi oleh sel sasaran yang MHCnya negatif. IFN tipe I akan meningkatkan kemampuan sel NK untuk memusnahkan virus yang berada di dalam sel. Antibodi spesifik mempunyai peran penting pada awal infeksi, dimana dapat menetralkan antigen virus dan melawan virus sitopatik yang dilepaskan oleh sel yang mengalami lisis. Peran antibodi dalam menetralkan virus yang bebas atau virus dalam dalam sirkulasi.<sup>2</sup>

### Diagnosis Laboratorium Virus Hepatitis B

Kemajuan teknologi amplifikasi menggunakan teknik *Polymerase Chain Reaction* (PCR), dengan kemudahan yang ditawarkan seperti sensitifitas, kecepatan dalam menganalisis genom dan rekayasa

genetik, kemudahan untuk mengisolasi gen target, semakin memberikan banyak informasi data sekuen, dan dapat diperoleh di berbagai database publik, serta dapat diakses oleh setiap orang yang membutuhkannya secara bebas.<sup>16</sup>

Virus Hepatitis B ditemukan dengan banyak variasi mutasi, adanya mutasi pada gen polimerase ini berpengaruh terhadap pemberian terapi, sering terjadi resistensi terhadap anti viral yang diberikan, sehingga kerusakan hepar semakin progresif akibat replikasi virus yang resisten terhadap obat yang diberikan<sup>17</sup>. Dari penelitian Zhang, tahun 2011, MicroRNAs dari VHB yang replikasi lebih tinggi ekspresinya memicu untuk tingginya kejadian Carcinoma hepatoselular.<sup>17</sup>

Prevalensi virus yang mengalami mutasi di China cukup tinggi, diantaranya mutasi pada gen polimerase rtN238H, sehingga virus tersebut resisten dengan penobatan anti virus lamivudin (LAM) dan adefovir.<sup>17</sup>

Genotipe dari virus hepatitis B juga bervariasi, Genotipe HBV terbanyak di Asia adalah B dan C, dimana genotipe C berpotensi merusak sel hepar lebih progresif dibandingkan genotipe B, dan memberikan respon yang buruk terhadap terapi antivirus. Di Brazil lebih banyak ditemukan genotipe A, diikuti oleh genotipe D dan F. Tapi ada satu genotipe C2 yang ditemukan pada orang Brazil<sup>18</sup>.

Di Korea juga dilakukan penelitian, bahwa HBV yang dominan menginfeksi adalah HBV/C, subgenotipe C2, substitusi asam amino atau nukleotida pada HBV berhubungan erat dengan kejadian *Hepato Cellular Carcinoma* (HCC), yaitu sR24K (HBsAg), S1126T (HBsAg) dan pcA1846T (pre core gene)<sup>19</sup>

Sibirian *et al* (2013) melakukan penelitian pada virus Hepatitis B di Sumatera barat, ditemukan banyak genotipe C, diikuti oleh B. Dengan menggunakan mix primer, ditemukan VHB yang mutasi pada Pre-S, dan basal *core promoter* (BCP).<sup>20</sup>

Utsumi *et al*. Tahun 2010 juga melakukan penelitian pada anak-anak sekolah di Jawa Barat, ditemukan HBV DNA pada 5 orang dengan carier HBV. Dilaporkan adanya mutasi d ke y atau w ke r pada carier HBV di Indonesia.<sup>21</sup>

Mulyanto *et al* tahun 2009 melakukan penelitian pada VHB di Indonesia, dari genotipe VHB yang ada di geneBank, A-I, di Indonesia ditemukan terbanyak dengan urutan B,(66%), C(24%), D(7%), dan A (0,4%).<sup>22</sup>

Metode dalam menegakkan diagnosis hepatitis B sangat diperlukan untuk dapat melakukan manajemen terapi dengan tepat. Untuk menentukan keberhasilan terapi antiviral, sangat diperlukan penentuan genotipe HBV, apakah ada mutasi pada core promoter dan precore. Identifikasi dini HBV menggunakan metode molekuler seperti jumlah HBV DNA, genotiping HBV, identifikasi mutant, genotipik dan fenotipik<sup>13</sup>

Pemeriksaan imunologi terhadap VHB sangat diperlukan, diantaranya adalah:

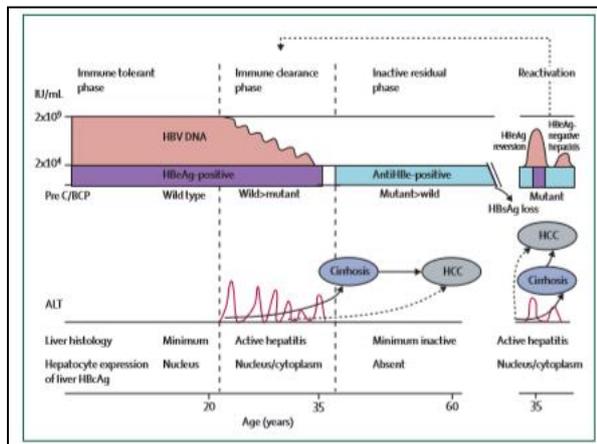
1. Pemeriksaan Hepatitis B surface Antigen (HBsAg)  
Pemeriksaan HBsAg bermanfaat untuk menetapkan hepatitis B akut, timbul dalam darah enam minggu setelah infeksi dan menghilang setelah tiga bulan. Bila persisten lebih dari enam bulan, maka didefinisikan sebagai pembawa (carier). HbsAg ditemukan pada hepatitis B akut dini sebelum timbul gejala klinik atau pada akhir masa tunas.<sup>3</sup>
2. Pemeriksaan Antibodi Hepatitis B surface (Anti-HBs)  
Anti Hbs merupakan antibodi terhadap HBsAg, jika positif/reaktif, menunjukkan pada fase konvalensi Hepatitis B, pada penderita hepatitis B (biasanya subklinis) yang sudah lama, atau sesudah vaksinasi HBV. Jenis Hepatitis B subklinis dapat diketahui dengan Anti HBs dengan atau tanpa Anti HBc pada orang yang menyangkal adanya riwayat hepatitis akut. HBs Ag yang negatif tetapi anti HBs positif, belum dapat dikatakan seseorang tersebut bebas dari HBV, sebab adanya superinfeksi dengan HBV mutant, banyak studi yang sudah meneliti, bahwa HBV DNA dilaporkan positif pada pemeriksaan HBsAg yang negatif<sup>24</sup>
3. Pemeriksaan Hepatitis B envelope Antigen (HBeAg)  
HBeAg timbul bersama atau segera setelah timbulnya HBsAg dan akan menetap lebih lama dibandingkan HBsAg, biasanya lebih dari 10 minggu. Bila kemudian HBeAg menghilang dan

terbentuk Anti HBe, berpotensi mempunyai prognosis yang baik.<sup>3</sup>

4. Pemeriksaan antibodi Hepatitis B envelope (Anti-HBe)  
Anti HBe terbentuk setelah HBeAg menghilang, biasanya terbentuknya AntiHBe memberikan kontribusi bahwa hepatitis B membaik, infeksi mereda dan tidak akan menjadi kronis.<sup>3</sup>
5. Pemeriksaan antibodi Hepatitis B core (Anti-HBc), berupa IgM anti HBc  
HBV core tidak ditemukan dalam darah, tetapi dapat dideteksi antibodi terhadap HBV core berupa IgM anti HBc, yang muncul segera setelah HBsAg muncul, dan bertahan cukup lama. Anti HBc yang positif tetapi HBsAg negatif, masih menjadi pertanyaan pada transfusi darah, dimana kondisi tersebut berada pada fase windows period, sehinggalan beresiko untuk menularkan HBV kepada penerima darah (Tas *et al*, 2012).<sup>23</sup> Anti HBc positif tanpa HBsAg atau anti HBs, dapat diinterpretasikan sebagai berikut, pertama penderita hepatitis B sudah lama sembuh, dimana sudah kehilangan reaktivasi dari anti HBs. Kedua adalah penderita Hepatitis B baru sembuh dan masih dalam masa jendela dimana anti HBs belum muncul, ketiga ada penderita *low level carier*, dengan titer HBsAg terlalu rendah, sehingga kondisi ini sangat berbahaya pada kasus transfusi darah, pemberian serum immunoglobulin (*gamma globulin*).<sup>3</sup>
6. *Hepatitis B Virus Desoxyribo Nucleic Acid* (HBV-DNA)  
Pengukuran kadar HBV DNA dapat dilakukan dengan menggunakan PCR, pengukuran dapat dilakukan secara kualitatif maupun direk kuantitatif, dapat juga menganalisis HBV DNA mutan<sup>3</sup>  
Pengukuran HBV DNA merupakan *gold standard*, tetapi pemeriksaan ini memerlukan alat khusus, tenaga yang terampil dan biayanya mahal sehingga banyak dilakukan pemeriksaan alternatif untuk dapat menggantikan pemeriksaan HBV DNA ini, tetapi masih banyak ditemukan kelemahan dalam hasil uji pemeriksaan alternatif tersebut. Hal tersebut dapat diakibatkan oleh HBV yang mengalami mutasi pada gennya.<sup>3</sup>

Lusida *et al* melakukan penelitian di Papua pada tahun 2007, dengan metode *nested PCR* menemukan subgenotipe VHB C dan D. Teknik pemeriksaan tersebut menjadi lebih baik karena dilakukan pemeriksaan berulang dengan menggunakan beberapa primer, sehingga untuk penemuan DNA VHB juga lebih baik.<sup>24</sup>

Virus Hepatitis B adalah genetik *blueprint* dari virus, banyaknya partikel HBV DNA dalam darah mengindikasikan berapa banyak virus yang diproduksi di hepar. Pengukuran HBV DNA disebut juga *viral load*, yang diukur dalam International Unit per milliliter atau IU/mL. Interpretasi hasil HBV DNA adalah kecil dari 300 IU/mL, disebut infeksi inaktif, level moderat adalah 300-10.000IU/mL, dan lebih dari 100.000 IU/mL, disebut level tinggi.<sup>13</sup>



**Gambar 5.** Gambaran serologi Virus Hepatitis B.<sup>25</sup>

Deteksi HBV DNA dengan menggunakan PCR dapat dilakukan dengan berbagai macam sistem, diantaranya dengan memakai darah yang dikeringkan di kertas saring tanpa memakai darah yang banyak. PCR juga dapat mendeteksi adanya carier HBV, dapat juga dengan memakai primer yang berbeda-beda,<sup>17</sup>

## UCAPAN TERIMA KASIH

Terima kasih kepada semua pihak yang sudah turut membantu penyelesaian penelitian ini.

## DAFTAR PUSTAKA

1. Ismail AM, Puhazhenth KS, Sivakumar J, Eapen CE, Kannangai R, Abraham P. Molecular epidemiology and genetic characterization of hepatitis B virus in the Indian Subcontinent.

International Journal of Infection Disease. 2013; 20:1-10.

2. Kresno SB. Immunologi: diagnosis dan prosedur laboratorium. Edisi ke-4. Jakarta: Balai penerbit FKUI; 2003.hlm.178.
3. Hadi S. Gastroenterologi. Edisi ke-2. Bandung: Penerbit Alumni; 2002.hlm.487-516.
4. Elgouhari HM, Tamimi TIAR, Carey WD. Hepatitis B virus infection: understanding its epidemiology, course, and diagnosis. Review. Cleveland Clinic Journal of Medicine. 2008; 75(12):881-9.
5. Soemohardjo S. Penatalaksanaan pengidap virus hepatitis B dan pencegahannya. Dalam: Buku Ajar Ilmu Penyakit Dalam Jilid 1. Jakarta: Balai Penerbit FKUI;1996.hlm.322-5.
6. Aspinall EJ, Hawkins G, Fraser A, Hutchison SJ, Goldberg D. Hepatitis B prevention, diagnosis, treatment and care: a review. Occupational Medicine. 2011;61:531-40.
7. Paganelli M, Stephenne X, Sokal EM. Chronic hepatitis B in children and adolescents. Journal of hepatology. 2012; 57:885-96.
8. Lee WM. Hepatitis B virus infection: review articles. Medical progress. 2008;34:1733-45.
9. Tong S, Li J, Wands JR, Wen Y. Hepatitis B virus genetic variants: biological properties and clinical implications. Emerging Microbes & Infections. 2013;doi 10.1038/emi.
10. Seeger C, Mason WS. Hepatitis B virus biology. Microbiol Mol Biol Rev. 2000;64(1):51-68.
11. Sauerbrei A. Is hepatitis B virucidal validation of biocides possible with the use of surrogates. World J Gastroenterol . 2014;(2);436-44.
12. Pourkarim NR, Verbeeck J, Rahman M, Olyaei AB, Forier AM, Lemey P, *et al*. Phylogenetic analysis of hepatitis B virus full-length genomes reveals evidence for a large nosocomial Outbreak in Belgium. J Clin Virol; 2009;46(1): 61-8.
13. Tam AT, Hoang LT, Chin D, Rasmussen E, Lopatin U, Hart, *et al*. Reduction of HBV replication prolongs the early immunological response to IFN $\alpha$  therapy. Journal of Hepatology. 2014;60 (1):54-61.
14. Ganem D, Prince A. Hepatitis B virus infection natural history and clinical consequences. New England Journal Medicine. 2004;350(11):1118-29.

15. Hussain S, Jhaj R, Ahsan S, Ahsan M, Bloom RE, Jafri SM. Bortezomib induced hepatitis B reactivation. *Case Rep Med*. 2014; doi: 10.1155/2014/964082.
16. Ghany M, Perillo R, Li R, Belle SH, Janssen HLA, Terrault NA, *et al*. Characteristics of adult in the hepatitis B research network in North America reflect their country of origin and HBV genotype. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2015 Jan;13(1):183-92.
17. Zhang X, Zhang E, Pei R, Jiang M, Schlaak JF, Roggendorf, *et al*. Modulation of hepatitis B virus replication and hepatocyte differentiation by MicroRNA-1. *Hepatology*. 2011;53(5):1476-85.
18. Zhong Y, Lv J, Li J, Xing X, Zhu H, Su H, *et al*. Prevalence, virology and antiviral drugs susceptibility of hepatitis B virus rtN238H polymerase mutation from 1865 Chinese patients with chronic hepatitis B. Elsevier. *Antiviral research*. 2012;93:185-90.
19. Muljono DH. Biomolekuler virus hepatitis B. Dalam: Buku ajar imu penyakit hati. Edisi ke-1. Jakarta: FKUI: Jayabadi; 2007.hlm. 237-48.
20. Siburian MD, Intan MDB, Ismail, Arnelis, Zubir N, Julianto EB, *et al*. Molecular epidemiological study of hepatitis B virus genotype in Southwest China. *Journal of Medical Virology*. 2013; 86(8):1307-13.
21. Utsumi T, Amin M, Soetjipto. Serologic and molecular characteristics of hepatitis B virus among school children in East Java: *Am J Trop Med Hyg*. 2010;83(1):189-93.
22. Mulyanto, Depamede SN, Surayah K, Tsuda F, Ichiyama K, Takahasi M. A nationwide molecular epidemiological study on hepatitis B virus in Indonesia; identification of two novel subgenotypes, B8 dan C7. *Archives of Virology*. 2009; 154(7):1047-59.
23. Tas T, Kaya S, Onal S, Kucukbayrak A. The detection of HBV DNA with polymerase chain reaction in blood donors with isolated hepatitis B core antibody. *Medicinski Glasnik*. 2012;9;221-30.
24. Lusida MI, Hugrahapitra VE, Soetjipto, Handani R, Fuji M, Sasayama M, *et al*. Novel subgenotype of hepatitis B virus genotype C and D in Papua, Indonesia. *Journal of Clinical Microbiology*. 2008; 2160-6.
25. Liaw YF, Chu CM. Hepatitis Infection. *Lancet*; 2009; 373:582-92.