

## Potensi miRNA sebagai Biomarker Diagnosis Dini Penyakit Hati Kronis Pasca Infeksi Hepatitis B

Ninda Devita,<sup>1,\*</sup> Ulil Albab Habibah<sup>2</sup> Adika Zhulhi Arjana<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Departemen Mikrobiologi, Fakultas Kedokteran, Universitas Islam Indonesia, Yogyakarta, Indonesia

<sup>2</sup>Fakultas Kedokteran, Universitas Islam Indonesia, Yogyakarta, Indonesia

<sup>3</sup>Departemen Patologi Klinik, Fakultas Kedokteran, Universitas Negeri Yogyakarta, Yogyakarta, Indonesia

Artikel Tinjauan Pustaka

### ABSTRAK

#### Kata Kunci:

miRNA; hepatitis B; deteksi dini; biomarker

#### Riwayat Artikel:

Dikirim: 23 Juli 2024

Diterima: 31 Juli 2024

Terbit: 31 Juli 2024

#### Korespondensi Penulis:

ninda.devita@uii.ac.id



Inflamasi kronis pasca infeksi virus hepatitis B menyebabkan kondisi infeksi kronis, fibrosis hingga keganasan. Modalitas diagnosis non invasif yang ada saat ini masih terbatas. Pemeriksaan non invasif dengan kemampuan diagnosis yang tinggi dibutuhkan untuk deteksi dini kondisi ini. miRNA berperan dalam patomekanisme inflamasi kronis pasca infeksi virus hepatitis B. Berbagai data menunjukkan kadar miRNA serum ditemukan berbeda signifikan pada pasien hepatitis B kronis, sirosis hati dan kanker hati. Walaupun data yang ada saat ini hasilnya masih bervariasi, bukti ilmiah menunjukkan korelasinya dengan proses imunologis, virologis, tumorigenesis, dan perubahan fibrosis pasca infeksi Hepatitis B. Pemeriksaan

miRNA baik secara tunggal, kombinasi beberapa miRNA atau dengan modalitas diagnosis lain memiliki kemampuan diagnosis yang tinggi. miRNA potensial sebagai marker diagnosis dini berbagai kondisi pasca infeksi virus Hepatitis B.

### Abstract

*Chronic inflammation after hepatitis B virus infection causes conditions of chronic infection, fibrosis and malignancy. Currently available non-invasive diagnostic modalities are still limited. Non-invasive examinations with diagnostic capabilities are urgently needed to detect this condition early. miRNAs play a role in the pathomechanism of chronic inflammation after hepatitis B virus infection. Various data show that serum levels of miRNAs were found to be significantly different in patients with chronic hepatitis B, liver cirrhosis and liver cancer. Although the current data results still vary, scientific evidence shows a correlation with immunological processes, virology, tumorigenesis, and*

*fibrosis changes after Hepatitis B infection. Examination of miRNAs either alone, in combination with several miRNAs or with other diagnostic modalities has high diagnostic capabilities. miRNAs have the potential to be markers for early diagnosis of various conditions after Hepatitis B virus infection.*

**KATA KUNCI:** miRNA; hepatitis B; deteksi dini; biomarker

**Keywords:** miRNA; hepatitis B; early detection; biomarker

## **1. PENDAHULUAN**

Infeksi virus Hepatitis B (HBV) masih merupakan masalah kesehatan yang penting. Data dari WHO, sekitar dua miliar orang yang terinfeksi virus ini dengan 240 juta kasus adalah infeksi kronis yang menderita sirosis dan kanker hati. Data Riskesdas 2013 menunjukkan prevalensi hepatitis B di Indonesia berdasarkan pemeriksaan serologi sebesar 7,1%. Jumlah ini menyebabkan Indonesia masuk ke dalam negara dengan endemisitas moderat.<sup>1-3</sup>

Pasien yang menderita hepatitis B dapat jatuh dalam proses inflamasi kronis menjadi hepatitis B kronis, yang berlanjut menjadi sirosis dan bahkan fase kanker hati hepatoseluler. Proses inflamasi kronis melibatkan banyak sel dalam tubuh. Paparan virus yang terus-menerus mengaktifkan sel hepatosit dan sel imun untuk menghasilkan sitokin proinflamasi dan mediator fibrogenik sehingga memicu peradangan. Sel stelata hati juga teraktivasi oleh protein virus serta mediator fibrogenik. Sel stelata hati akan menghasilkan matriks ekstraseluler yang menyebabkan distorsi bertahap arsitektur hati dan perkembangan menjadi sirosis hati.<sup>4,5</sup>

Infeksi hepatitis B berkontribusi dalam proses karsinogenesis hati secara langsung maupun tidak langsung. Karsinogenesis secara tidak langsung terjadi akibat siklus regenerasi sehingga terjadi perubahan microenvironment di hepatosit. Proses langsung terjadi akibat instabilitas genom diikuti integrasi DNA virus ke gen pejamu. Mekanisme ini kemudian mempengaruhi beberapa fungsi seluler via protein virus.<sup>6</sup>

Komunikasi antar sel yang terlibat dalam patofisiologi inflamasi kronis hati melalui eksosom di mana eksosom yang dikeluarkan oleh sel yang cedera dapat mengaktifkan sel yang lain. Eksosom sendiri mengandung miRNA, sebuah molekul RNA noncoding rantai pendek yang berperan dalam modifikasi pasca transkripsi gen. miRNA memodulasi banyak langkah selama proses perkembangan fibrosis hati baik dari jalur profibrogenik maupun antifibrogenik. Proses aktivasi proliferasi, migrasi, dan apoptosis sel stelata hati dipengaruhi oleh miRNA. Mekanisme lain seperti transkripsi faktor profibrogenic, transkripsi faktor pertumbuhan, modulasi dan rekrutmen sel imun juga diinsiasi oleh miRNA. Pada kondisi karsinogenesis, virus hepatitis B mempengaruhi miRNA yang dihasilkan oleh tubuh sehingga terjadi kondisi proonkogenik.<sup>4,5,7</sup>

Deteksi dini adalah hal penting untuk mencegah progresi penyakit hati kronis karena infeksi hepatitis B. Saat ini, biopsi hati menjadi baku emas untuk memeriksa kerusakan hati pasien. Prosedur ini memiliki kelemahan seperti sifatnya yang invasif, kemungkinan eror saat

pengambilan sampel dan variabilitas pemeriksaan yang tinggi. Alternatif deteksi dini dengan prosedur non-invasif, seperti biomarker, dibutuhkan untuk mengatasi hal tersebut.<sup>5,8</sup>

Penelitian menunjukkan miRNA ditemukan dalam jumlah besar dalam serum pasien hepatitis B kronis, sirosis hati, dan kanker hati hepatoseluler. Penelitian lain mengkonfirmasi bahwa miRNA ada di dalamnya urin manusia, air liur, cairan ketuban, dan hidrotoraks. Dibandingkan biomarker non-invasif lain, miRNA memiliki kelebihan berupa tahan di pH rendah, temperatur ekstrem, dan proses pencairan berulang. Deteksi miRNA potensial sebagai deteksi dini semua fase inflamasi kronis hati karena infeksi hepatitis B.<sup>5,9</sup>

## **2. PEMBAHASAN**

MicroRNA (miRNA) saat ini dianggap penting untuk mengatur ekspresi gen melalui interaksinya dengan RNA. Molekul ini adalah RNA nonkoding kecil dengan panjang 19–23 nukleotida. Satu miRNA bisa mempengaruhi beberapa fungsi mRNA. Studi beberapa tahun terakhir menunjukkan MiRNA berperan mengatur proses biologis, termasuk perkembangan, proliferasi sel, diferensiasi, apoptosis, metabolisme, dan metastasis.<sup>9</sup>

Secara umum proses pembentukan miRNA dimulai dari transkripsi gen yang mengkode miRNA oleh RNA polimerase II/III untuk membentuk pri-miRNA. Selanjutnya diubah menjadi struktur loop yang terdiri dari sekitar 60 nukleotida (pre-miRNA) oleh Drosha ribonuklease di dalam inti sel. Pre-miRNA diangkut ke sitoplasma kemudian enzim Dicer akan memotong loop menghasilkan miRNA beruntai ganda yang matang. Satu untai miRNA matang terdegradasi dan untai lainnya menjadi untai utama yang akan berikatan dengan mRNA target dengan bantuan protein pengikat RNA TAR.<sup>5</sup>

Interaksi antara inang dengan virus Hepatitis B diperantarai oleh miRNA dalam berbagai cara. Cara pertama adalah miRNA inang yang memodulasi replikasi dan propagasi virus. Beberapa miRNA ditemukan dapat meningkatkan replikasi virus. Cara kedua berupa miRNA/protein virus yang mengatur ekspresi gen inang. Virus hepatitis B memodulasi biogenesis miRNA dengan menurunkan ekspresi Drosha Ribonuclease. Penelitian lain menunjukkan bahwa antigen HBsAg dan antigen HbeAg dapat berinteraksi beberapa miRNA inang (miR-27a, miR-30b, miR-122, miR-126, miR-145, miR-106b, dan miR-223) di berbagai kompartemen subseluler orang yang terinfeksi virus Hepatitis B.<sup>5,9</sup>

### **2.1. miRNA sebagai biomarker Hepatitis B kronis**

Proses fibrosis adalah proses yang mendasari penyakit hati kronis karena infeksi virus hepatitis B. Secara keseluruhan, miRNA memodulasi banyak langkah selama proses perkembangan fibrosis hati (aktivasi sel stelata hati, proliferasi, migrasi, dan apoptosis), transkripsi faktor profibrogenik (seperti faktor pertumbuhan beta (TGF- $\beta$ ), modulasi respon imun

dan rekrutmen sel inflamasi intrahepatik, secara tidak langsung berkontribusi terhadap pelepasan sitokin profibrotik (TNF- $\alpha$ , IL-6, IL-1 $\beta$ ) dan regulasi angiogenesis. Beberapa miRNA ditemukan meningkat atau menurun pada plasma darah dibandingkan populasi orang sehat saat kondisi fibrosis. Kondisi ini menyebabkan miRNA dapat menjadi alternatif biomarker prognosis infeksi hepatitis B.<sup>5,10</sup>

Sekitar 70% miRNA yang berhubungan dengan organ hati berupa miR-122. Biomarker miR-122 menghambat replikasi virus hepatitis B melalui jalur p53 dan cyclin G-1. miR-122 yang dihasilkan oleh sel hepatosit akan diekspresikan berlebih untuk mengurangi replikasi virus. Penelitian membuktikan kadar miR-122 serum meningkat secara signifikan pada pasien yang terinfeksi virus hepatitis B dibandingkan kelompok kontrol.<sup>8,11</sup>

Penelitian dengan subjek pasien hepatitis B menunjukkan kadar miR-122 meningkat pada pasien hepatitis B kronis. Kadar miR-122 berkorelasi positif dengan kadar HBeAg, ALT, dan HBV DNA. Kadar miR-122 terekspresi paling tinggi pada fase awal hepatitis B kronis sehingga sangat tepat sebagai biomarker kerusakan hati.<sup>8</sup> Penelitian lain juga menemukan ekspresi miR-122 meningkat signifikan pada pasien hepatitis B kronis. Kadarnya berkorelasi positif dengan ALT, AST, dan HBV DNA.<sup>7</sup> Kadar albumin ditemukan juga berkorelasi dengan kadar miR-122.<sup>11</sup> Peningkatan kadar miR-122 1,5 kali dibandingkan orang sehat memiliki sensitivitas dan spesifitas 80% untuk mendiagnosis hepatitis B kronis.<sup>7,12,11</sup>

Sejumlah miRNA lain juga ditemukan meningkat pada pasien hepatitis B kronis dibandingkan kontrol sehat. miR-185 memiliki efek antifibrogenik melalui inhibisi aktivitas sel stelata via jalur RHEB dan RICTOR.<sup>13</sup> Ekspresi miR-185 meningkat pada pasien dengan infeksi Hepatitis B. Kadarnya meningkat sejalan dengan progresi fibrosis hati. Kadar miR-185 dapat digunakan untuk membedakan antara fibrosis tahap awal dengan lanjut.<sup>14</sup> Beberapa miRNA lain ditemukan menurun pada pasien hepatitis B kronis seperti miR-29, miR-143, dan miR-223.<sup>9,15</sup>

Sebuah penelitian menunjukkan terdapat 10 miRNA yang terekspresi pada pasien hepatitis B kronis dan sirosis hati, namun hanya miR-27 yang eksklusif terdeteksi di hepatitis B kronis. Tiga miRNA lain yaitu miR-21, miR-122 dan miR-146 terdeteksi pada kedua kondisi.<sup>16</sup> Penelitian lain terhadap kadar miR-99, let-7c dan miR125 dalam serum menunjukkan kadar ketiganya mampu membedakan antara kondisi hepatitis B kronis, sirosis hati, dan kanker hati hepatoseluler. Area di bawah kurva (AUC) untuk perbedaan hepatitis B kronis dengan sirosis hati adalah 0.822 (95% CI: 0.710-0.934), 0.733 (95% CI: 0.598-0.868), dan 0.786 (95% CI: 0.662-0.909).<sup>17</sup> Kombinasi penggunaan beberapa miRNA atau kombinasi miRNA dengan penanda laboratorium lain dapat meningkatkan akurasi diagnostik dan prognosis kasus hepatitis B kronis.<sup>9</sup> Penelitian mengidentifikasi skor miRNA yang dapat membedakan antara hepatitis B kronis, hepatitis C

kronis, steatohepatitis non-alkohol dengan kontrol sehat dengan akurasi masing-masing 98,35%, 87,5%, atau 89,29%.<sup>18</sup>

## 2.2. miRNA sebagai biomarker sirosis hati

Sirosis hati adalah tahap akhir dari fibrosis hati dan sangat terkait dengan progresi menjadi kanker hati hepatoseluler. Fibrosis hati terjadi akibat kerusakan hati kronis. Kerusakan ini disebabkan oleh peradangan dan produksi matriks ekstraseluler. Beberapa penelitian melaporkan miRNA mempengaruhi proses ini.<sup>9</sup>

Molekul miR-21 diekspresikan pada kondisi fibrosis. Fungsi molekul ini mempengaruhi sintesis kolagen dan mengaktifkan sel stelata hati yang mengarah ke pola fibrogenesis.<sup>12</sup> miR-21 mengaktifkan sel stelata hati melalui pensinyalan PTEN/Akt dan merepresi jalur inhibitor TGF- $\beta$ . Ekspresi serum miR-21 berkorelasi signifikan dengan tahapan fibrosis hati. Kadarnya meningkat sejalan dengan beratnya sirosis.<sup>19</sup> Namun penelitian lain menunjukkan ekspresi miR-21 dalam serum signifikan menurun seiring dengan berkembangnya fibrosis dari tidak ada fibrosis menuju fibrosis tahap lanjut.<sup>20</sup>

Sejalan dengan yang ditemukan pada pasien hepatitis B kronis, kadar miR-29 menurun secara signifikan sesuai dengan perkembangan fibrosis pasca infeksi hepatitis B kronis.<sup>20</sup> Kadarnya juga berkorelasi positif dengan HBV DNA.<sup>21</sup> Beberapa penelitian menunjukkan miR-29 menekan proses sintesis kolagen pada fibrosis yang dimediasi TGF- $\beta$  dan NF- $\kappa$ B.<sup>9</sup> Delesi gen yang mengkode miR-29 meningkatkan kemungkinan fibrosis setelah adanya stimulus.<sup>4</sup>

Kadar miR-223 juga ditemukan menurun sejalan dengan progresi fibrosis.<sup>20</sup> Penelitian lain menunjukkan hal yang berbeda. Kadar miR-223 menunjukkan ekspresi yang sangat berbeda tingkat antara tahap F4 dan F0. Ekspresi miR-223 berkorelasi positif dengan beratnya fibrosis. Analisis *receiver operating characteristic* (ROC) mengungkapkan miR-223 teridentifikasi pasien sirosis dengan AUC=0,617.<sup>22</sup> Pasien fibrosis pasca infeksi hepatitis B mengalami peningkatan miR-223.<sup>23</sup> Peningkatan ini berkaitan dengan aktivasi jalur proinflamasi.<sup>15</sup>

Penelitian lain yang dilakukan menemukan bahwa terdapat enam miRNA yang hanya terdeteksi pada pasien sirosis pasca infeksi hepatitis B. miRNA tersebut adalah miR-1, miR-451a, miR-18a-5p, miR-29c-3p, miR-106b-5p dan miR-185-5p. Sedangkan miR-21-5p, miR-122-5p dan miR-146a ditemukan pada kondisi hepatitis B kronis dan sirosis hati.<sup>16</sup> Pada penelitian meta analisis menunjukkan delapan miRNA serum dapat menjadi marker diagnosis sirosis hati, baik karena hepatitis B atau tidak dengan *area under the receiver operating characteristic* (AUROC) 0.93 (95% CI:0.91–0.95).<sup>24</sup>

Beberapa miRNA lain dianggap potensial untuk menilai level fibrosis hati. Penelitian menunjukkan lima miRNA (hsa-mir-1225-3p, hsa-mir-1238, hsa-miR-3162-3P, hsa-miR-4721, dan hsa-miR-H7) berkorelasi positif dengan level fibrosis hati. Kurva ROC kelima miRNA

memiliki nilai diagnosis sempurna bahkan lebih baik dibandingkan dengan skor Forns, FIB-4, indeks S, dan APRI.<sup>25</sup> Penelitian lain menemukan bahwa miR-122-5p, miR-146a, miR-29c, dan miR-223 berkorelasi positif dengan level fibrosis. Kombinasi miRNA meningkatkan akurasi untuk membedakan level fibrosis dibandingkan miRNA tunggal dengan AUC=0.904.<sup>22</sup>

### **2.3. miRNA sebagai biomarker Kanker Hati Hepatoseluler**

Kanker hati hepatoseluler (HCC) adalah kanker hati yang paling umum dan mematikan serta penyebab kematian terkait kanker ke-2 di seluruh dunia. HCC biasanya berkembang sehubungan dengan sirosis hati dan proses tumorigenik yang dipicu oleh virus hepatitis B. Selama 15 tahun terakhir, kasus HCC yang dilaporkan meningkat lebih dari dua kali lipat. Hal ini disebabkan karena diagnosis yang tertunda, pilihan pengobatan yang terbatas, dan manfaat klinis yang kecil bagi pasien.<sup>26</sup>

Patogenesis kanker hati hepatoseluler pasca infeksi virus hepatitis B menunjukkan interaksi yang kompleks antara infeksi virus, perubahan epigenetik, dan respon imun. Virus hepatitis B akan melepaskan protein Hbx yang telah terbukti mendisregulasi miRNA pasien kanker hati hepatoseluler. Disregulasi ini bisa terjadi pada miRNA yang mempengaruhi gen penyandi protein yang terlibat di dalamnya perkembangan kanker termasuk pertumbuhan sel, apoptosis, invasi, dan metastasis. miRNA dapat berfungsi sebagai protoonkogen atau antionkogen tergantung pada gen targetnya.<sup>12,27</sup> miRNA yang mentarget gen protoonkogen mungkin menurun sedangkan miRNA yang mentarget gen supresor tumor bisa meningkat.<sup>27</sup>

Protein HBx menurunkan level miR-223. miR-223 dikode di kromosom X lokus q12 yang terlibat dalam regulasi faktor transkripsi. Penelitian menunjukkan miR-223 secara signifikan menurun pada jaringan kanker dibanding jaringan non kanker. Ukuran tumor berkorelasi negatif dengan kadar miR-223 serum.<sup>12</sup> Pada penelitian kohort, kadar miR-223 secara signifikan menurun pada kelompok kanker hati hepatoseluler. Kombinasi antara kadar alfa fetoprotein dan miR-223 memiliki sensitivitas tinggi untuk HCC tahap awal (85%) dan 100% untuk HCC tahap lanjut. Pada analisis multivariat, miR-223 merupakan faktor prognosis independent terhadap survival pasien HCC<sup>28</sup>

miRNA lain yang umumnya dikaitkan dengan HCC adalah miR-122, yang merupakan miRNA terbesar di hati. Dalam sel tumor HCC, protein HBx-LINE1 mengeluarkan miRNA-122 dari sel. Kondisi ini mengaktifkan sinyal B-Catenin pada sel hati, mengurangi E-cadherin, meningkatkan migrasi sel, menghasilkan mitosis abnormal dan kerusakan hati pada tikus.<sup>29</sup> Penurunan kadar miR-122 mengakibatkan sensitivitas terhadap faktor transkripsi PBF yang memediasi proliferasi sel tumor secara in vitro dan in vivo melalui jalur gen PTTG1.<sup>10</sup> Hilangnya miR-122 dapat menyebabkan sel tumor yang lebih invasif pada penelitian dengan kultur sel dan kondisi sebaliknya terjadi jika miR-122 dipulihkan. Beberapa studi menunjukkan hasil

peningkatan miR-122 pada pasien HCC.<sup>26</sup> Kondisi ini mungkin disebabkan oleh lepasnya miR-122 dari sel hepatosit yang rusak bukan dari kondisi HCC sendiri. Faktor lain yang mempengaruhi mungkin terkait perbedaan subjek penelitian, stadium tumor, proses pengumpulan sampel, dan genetic subjek penelitian.<sup>27</sup>

Kombinasi pemeriksaan kadar serum miR-122 saat dikombinasikan dengan beberapa miRNA lain dapat meningkatkan kemampuan diagnosis hingga AUC=0,89.<sup>26</sup> Kombinasi antara kadar miR-122 dengan miR-150 dapat membedakan HCC dengan sirosis (AUC 71.94%, p = 0.0006). miR-150 berperan mensupresi sel tumor melalui inhibisi aktivitas sel stelata hati.<sup>30</sup> Pemeriksaan kadar miR-150 secara signifikan menurun pasien HCC dibandingkan kontrol sehat dan hepatitis B kronis. Analisis pemeriksaan kadar miR-150 tunggal memiliki nilai AUC 0.931 dengan sensitivitas 82.5 % dan spesifisitas 83.7 % untuk membedakan HCC dengan kontrol sehat. Sedangkan nilai AUC untuk membedakan dengan hepatitis B kronis adalah 0.881 dengan sensitivitas 79.1 % dan spesifisitas 76.5. Pasien HCC dengan kadar miR-150 yang rendah memiliki angka survival yang rendah pula.<sup>31</sup>

Beberapa penelitian menunjukkan miR-21 merupakan biomarker potensial untuk deteksi dini HCC. Kadar miR-21 plasma pasien HCC berbeda bermakna dibandingkan pasien hepatitis B kronis maupun kontrol sehat. Analisis ROC miR-21 untuk membedakan pasien HCC dengan kontrol sehat menghasilkan nilai AUC 0,953 dengan sensitivitas 87,3% dan spesifisitas 92%. Kombinasi pemeriksaan kadar miR-21 dengan AFP meningkatkan kemampuan diagnosis HCC dibandingkan pemeriksaan AFP atau miR-21 tunggal. Secara patomekanisme, miR-21 akan meningkatkan progresi kanker melalui jalur cancer-associated fibroblasts (CAFs). miR-21 akan mengubah sel stelata hati menjadi CAF yang akan mensekresi sitokin angiogenik dan fibriogenik. Kadar miR-21 berkorelasi dengan CAF, densitas pembuluh darah dan survival pasien HCC.<sup>9</sup>

Penelitian lain menemukan bahwa miR-210-3p adalah satu-satunya miRNA yang meningkatkan ekspresinya pada pasien HCC pasca infeksi hepatitis B. Yang menarik adalah peningkatan ekspresi miR-210-3p diikuti peningkatan ekspresi protein HBx virus.<sup>32</sup> Penelitian terhadap miR-125b juga berhubungan dengan jumlah tumor, stadium TNM dan survival pasien HCC. miR-125b dilaporkan akan mensupresi perkembangan HCC melalui inhibisi pertumbuhan tumor, migrasi dan invasi sel hepatoma.<sup>9</sup> Kadar miR-99a serum juga ditemukan meningkat secara signifikan pada pasien HCC. Kadarnya berbeda bermakna antara pasien sirosis hepatis dengan HCC pasca infeksi hepatitis B. Ketiga miRNA ini juga potensial untuk diagnosis dini HCC pasca infeksi virus hepatitis B.<sup>17</sup>

Kombinasi beberapa miRNA juga dianggap dapat meningkatkan diagnosis HCC. Kombinasi miR-221, miR-191, let-7a, miR-181a, dan miR-26a dapat digunakan untuk membedakan kondisi hepatitis B kronis dengan HCC.<sup>9</sup> Kombinasi miRNA lain (miR-29a, miR-

29c, miR-133a, miR-143, miR-145, miR-192 dan miR-505) dapat mendeteksi HCC dengan akurasi yang lebih tinggi dibandingkan pemeriksaan alfa fetoprotein (AFP) dengan AUC 0.817–0.818.<sup>26</sup>. Beberapa miRNAs (miR-1972, miR-193a-5p, miR-214-3p, dan miR-365a-3p) dapat digunakan untuk membedakan pasien HCC dengan kontrol sehat.<sup>16</sup>

### 3. SIMPULAN

miRNA berperan dalam proses fibrosis dan perkembangan keganasan pada pasien pasca infeksi Hepatitis B melalui interaksinya dengan gen inang maupun gen virus. Walaupun data yang ada saat ini hasilnya masih bervariasi, bukti ilmiah menunjukkan korelasinya dengan proses imunologis, virologis, tumorigenesis, dan perubahan fibrosis pasca infeksi Hepatitis B. Pemeriksaan miRNA baik secara tunggal, kombinasi beberapa miRNA atau dengan modalitas diagnosis lain memiliki kemampuan diagnosis yang tinggi. miRNA potensial sebagai marker diagnosis dini berbagai kondisi pasca infeksi virus Hepatitis B.

#### Deklarasi Konflik Kepentingan

Peneliti tidak terdapat konflik kepentingan baik finansial maupun non-finansial dengan pihak mana pun.

#### Ucapan Terima Kasih

Penulis mengucapkan terimakasih kepada Fakultas Kedokteran Universitas Islam Indonesia serta panitia workshop penulisan artikel FK UII atas kesempatannya untuk menulis artikel ini.

### DAFTAR PUSTAKA

1. Muljono D. Epidemiology of Hepatitis B and C in Republic of Indonesia. *Euroasian J Hepatogastroenterol*. 2017;7(1):55-59. doi:10.5005/jp-journals-10018-1212
2. Sheena BS, Hiebert L, Han H, et al. Global, regional, and national burden of hepatitis B, 1990–2019: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2019. *Lancet Gastroenterol Hepatol*. 2022;7(9):796-829. doi:10.1016/S2468-1253(22)00124-8
3. Yano Y, Utsumi T, Lusida MI, Hayashi Y. Hepatitis B virus infection in Indonesia. *World J Gastroenterol*. 2015;21(38):10714-10720. doi:10.3748/wjg.v21.i38.10714
4. Khanam A, Saleeb PG, Kottilil S. Pathophysiology and Treatment Options for Hepatic Fibrosis: Can It Be Completely Cured? 2021;10:1097. doi:10.3390/cells
5. Iacob DG, Rosca A, Ruta SM. Circulating microRNAs as non-invasive biomarkers for hepatitis B virus liver fibrosis. *World J Gastroenterol*. 2020;26(11):1113-1127. doi:10.3748/wjg.v26.i11.1113
6. Zeisel MB, Guerrieri F, Levrero M. Host epigenetic alterations and hepatitis b virus-associated hepatocellular carcinoma. *J Clin Med*. 2021;10(8). doi:10.3390/jcm10081715



7. Sekiba K, Otsuka M, Ohno M, et al. Hepatitis B virus pathogenesis: Fresh insights into hepatitis B virus RNA. *World J Gastroenterol.* 2018;24(21):2261-2268. doi:10.3748/wjg.v24.i21.2261
8. Ma ZH, Sun CX, Shi H, et al. Detection of miR-122 by fluorescence real-time PCR in blood from patients with chronic hepatitis B and C infections. *Cytokine.* 2020;131. doi:10.1016/j.cyto.2020.155076
9. Liu W, He X, Huang F. Analysis of Serum MicroRNA-122 Expression at Different Stages of Chronic Hepatitis B Virus Infection. *Biomed Res Int.* 2021;2021. doi:10.1155/2021/9957440
10. Bandopadhyay M, Bharadwaj M. Exosomal miRNAs in hepatitis B virus related liver disease: A new hope for biomarker. *Gut Pathog.* 2020;12(1). doi:10.1186/s13099-020-00353-w
11. Fang Q, Chen W, Jian Y, et al. Serum Expression Level of MicroRNA-122 and Its Significance in Patients with Hepatitis B Virus Infection. *J Healthc Eng.* 2023;2023:9818379. doi:10.1155/2023/9818379
12. Sartorius K, An P, Winkler C, et al. The Epigenetic Modulation of Cancer and Immune Pathways in Hepatitis B Virus-Associated Hepatocellular Carcinoma: The Influence of HBx and miRNA Dysregulation. *Front Immunol.* 2021;12. doi:10.3389/fimmu.2021.661204
13. Zhou L, Liu S, Han M, et al. miR-185 Inhibits Fibrogenic Activation of Hepatic Stellate Cells and Prevents Liver Fibrosis. *Mol Ther Nucleic Acids.* 2018;10:91-102. doi:10.1016/j.omtn.2017.11.010
14. Li B Bin, Li DL, Chen C, et al. Potentials of the elevated circulating miR-185 level as a biomarker for early diagnosis of HBV-related liver fibrosis. *Sci Rep.* 2016;6. doi:10.1038/srep34157
15. Loureiro D, Tout I, Narguet S, Benazzouz SM, Mansouri A, Asselah T. Mirnas as potential biomarkers for viral hepatitis b and c. *Viruses.* 2020;12(12). doi:10.3390/v12121440
16. Jin BX, Zhang YH, Jin WJ, et al. MicroRNA panels as disease biomarkers distinguishing hepatitis B virus infection caused hepatitis and liver cirrhosis. *Sci Rep.* 2015;5. doi:10.1038/srep15026
17. Xiong F, Ma H, Qu Y, et al. Profiles of serum miR-99a, let-7c and miR-125b in hepatitis B virus (HBV)-associated chronic hepatitis, liver cirrhosis and hepatocellular carcinoma. *Int J Clin Exp Pathol.* 2016;9(7):7087-7095.
18. Murakami Y, Toyoda H, Tanahashi T, et al. Comprehensive miRNA Expression Analysis in Peripheral Blood Can Diagnose Liver Disease. *PLoS One.* 2012;7(10). doi:10.1371/journal.pone.0048366
19. Wu H, Huang C, Wang H, et al. Serum miR-21 correlates with the histological stage of chronic hepatitis B-associated liver. *Int J Clin Exp Pathol.* 2019;12(10):3819-3829.
20. Bao S, Zheng J, Li N, et al. Serum MicroRNA levels as a noninvasive diagnostic biomarker for the early diagnosis of hepatitis B virus-related liver fibrosis. *Gut Liver.* 2017;11(6):860-869. doi:10.5009/gnl16560
21. Loukachov V V., van Dort KA, Maurer I, et al. Identification of Liver and Plasma microRNAs in Chronic Hepatitis B Virus infection. *Front Cell Infect Microbiol.* 2022;12. doi:10.3389/fcimb.2022.790964
22. Wang T, Lin D, Jin B, Sun X, Li N. Plasma microRNA: A novel non-invasive biomarker for HBV-associated liver fibrosis staging. *Exp Ther Med.* 2018. doi:10.3892/etm.2018.7117

23. Hu T, Zhang W, Xu C. Expression of miR-223-3p in patients with hepatitis B virus liver fibrosis and its effect on hepatic stellate cells: An observational study. *Medicine (United States)*. 2023;102(30):E34454. doi:10.1097/MD.00000000000034454
24. Guo L, Li W, Hu L, et al. Diagnostic Value of Circulating MicroRNAs for Liver Cirrhosis: A Meta-Analysis. Vol 9.; 2018. www.impactjournals.com/oncotarget
25. Zhang Q, Zhang Q, Li B, et al. The Diagnosis Value of a Novel Model with 5 Circulating miRNAs for Liver Fibrosis in Patients with Chronic Hepatitis B. *Mediators Inflamm*. 2021;2021. doi:10.1155/2021/6636947
26. Pandyarajan V, Govalan R, Yang JD. Risk factors and biomarkers for chronic hepatitis b associated hepatocellular carcinoma. *Int J Mol Sci*. 2021;22(2):1-19. doi:10.3390/ijms22020479
27. Xu J, An P, Winkler CA, Yu Y. Dysregulated microRNAs in Hepatitis B Virus-Related Hepatocellular Carcinoma: Potential as Biomarkers and Therapeutic Targets. *Front Oncol*. 2020;10. doi:10.3389/fonc.2020.01271
28. Pratedrat P, Chuaypen N, Nimsamer P, et al. Diagnostic and prognostic roles of circulating miRNA-223-3p in hepatitis B virus-related hepatocellular carcinoma. *PLoS One*. 2020;15(4). doi:10.1371/journal.pone.0232211
29. Mahmoudian-Sani MR, Asgharzade S, Alghasi A, Saeedi-Boroujeni A, Sadati SJA, Moradi MT. MicroRNA-122 in patients with hepatitis B and hepatitis B virus-associated hepatocellular carcinoma. *J Gastrointest Oncol*. 2019;10(4):789-796. doi:10.21037/jgo.2019.02.14
30. Gumilas NSA, Widodo I, Ratnasari N, Heriyanto DS. Potential relative quantities of miR-122 and miR-150 to differentiate hepatocellular carcinoma from liver cirrhosis. *Noncoding RNA Res*. 2022;7(1):34-39. doi:10.1016/j.ncrna.2022.01.004
31. Yu F, Lu Z, Chen B, Dong P, Zheng J. microRNA-150: A promising novel biomarker for hepatitis B virus-related hepatocellular carcinoma. *Diagn Pathol*. 2015;10(1). doi:10.1186/s13000-015-0369-y
32. Morishita A, Fujita K, Iwama H, et al. Role of microRNA-210-3p in hepatitis B virus-related hepatocellular carcinoma. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol*. 2020;318:401-409. doi:10.1152/ajpgi.00269.2019.-Hepatitis