

BAB II

TINJAUAN PUSTAKA

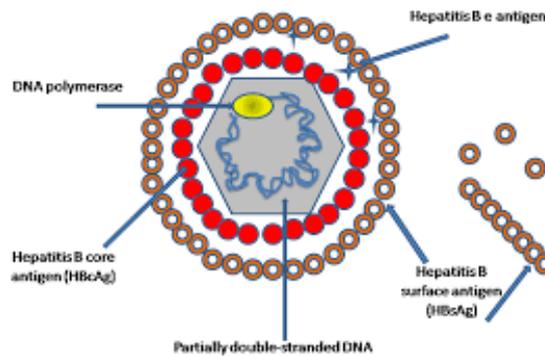
A. Pengertian Hepatitis B

Hepatitis B merupakan penyakit infeksi yang disebabkan oleh Virus Hepatitis B (VHB), suatu anggota famili Hepadnavirus yang dapat menyebabkan peradangan hati akut atau menahun yang pada sebagian kecil kasus dapat berlanjut menjadi sirosis hati atau kanker hati. Sekitar sepertiga dari populasi dunia atau lebih dari 2 miliar orang, telah terinfeksi dengan virus hepatitis B. Deteksi virus hepatitis B dalam tubuh dapat dilakukan dengan pemeriksaan HBsAg secara imunologis dengan menggunakan metode yang efektif dan efisien yaitu HBsAg *Rapid Skinning Test* dengan metode imunokromatografi (Wijayanti, 2016).

Virus Hepatitis B (VHB) ditemukan pertama kali tahun 1965 oleh Dr. Blumberg ketika sedang mempelajari tentang hemofilia. Virus hepatitis B merupakan *double stranded* DNA 42nm dari kelas *Hepadnaviridae*. Masa inkubasi infeksi hepatitis B adalah 45-180 hari (rata-rata 60-90 hari). Onset penyakit ini sering tersembunyi dengan gejala klinik yang tergantung usia penderita. Kasus yang fatal dilaporkan di USA sebesar 0,5-1%. Sebagian infeksi akut VHB pada orang dewasa menghasilkan penyembuhan yang sempurna dengan pengeluaran HBsAg dari darah dan produksi anti HBs yang dapat memberikan imunitas untuk infeksi berikutnya (Lestari , 2015).

B. Etiologi Hepatitis B

Virus Hepatitis B (VHB) merupakan virus DNA, suatu prototipe virus yang merupakan kelompok *Hepadnaviridae*. Mempunyai DNA untai tunggal (*single stranded* DNA) dan DNA polimerase endogen yang berfungsi menghasilkan DNA untai ganda (*double stranded* DNA). Virion berupa struktur berlapis ganda dengan diameter 42 nm, bagian inti sebelah dalam (*inner core*) berdiameter 28 nm dan dilapisi selaput (*envelope*) tebal 7 nm, mengandung dsDNA dengan BM 1,6 x 106. *Envelope* mengelilingi *core antigenic* (HBcAg) dan antigen permukaan (HBsAg) (Harti , 2013).



Gambar 1. Susunan Antigen Hepatitis B (Widoyono, 2011)

Virus hepatitis B merupakan virus DNA dan sampai saat ini terdapat 8 genotip VHB yang telah teridentifikasi yaitu genotip A-H, VHB memiliki 3 jenis morfologi dan mampu mengkode 4 jenis antigen, yaitu HBsAg, HBeAg dan HBxAg. Virus hepatitis B yang menginfeksi manusia bisa juga menginfeksi simpanse. Virus dari Hepadnavirus (genom DNA) tidak bisa menginfeksi manusia tetapi bisa menginfeksi jenis unggas seperti bebek, hewan pengerat seperti marmut dan tupai tanah (Kemenkes, 2008)

C. Patologi Hepatitis B

Sel hati manusia merupakan target organ bagi virus hepatitis B. Virus hepatitis B mula-mula melekat pada reseptor spesifik di membran sel hepar kemudian mengalami penetrasi ke dalam sitoplasma sel hepar. Virus melepaskan mantelnya di sitoplasma, sehingga melepaskan nukleokapsid. Selanjutnya nukleokapsid akan menembus sel dinding hati. Asam nukleat VHB akan keluar dari nukleokapsid dan akan menempel pada DNA hospes dan berintegrasi pada DNA tersebut. Proses selanjutnya adalah DNA VHB memerintahkan sel hati untuk membentuk protein bagi virus baru. Virus Hepatitis B dilepaskan ke peredaran darah, terjadi mekanisme kerusakan hati yang kronis disebabkan karena respon imunologik penderita terhadap infeksi (Mustofa & Kurniawaty, 2013).

Proses replikasi virus tidak secara langsung bersifat toksik terhadap sel, terbukti banyak karier VHB asimtomatik dan hanya menyebabkan kerusakan hati ringan. Respon imun host terhadap antigen virus merupakan faktor penting

terhadap kerusakan hepatoseluler dan proses klirens virus, makin lengkap respon imun, makin besar klirens virus dan semakin berat kerusakan sel hati. Respon imun *host* dimediasi oleh respon seluler terhadap epitop protein VHB, terutama HBsAg yang ditransfer ke permukaan sel hati. *Human Leukocyte Antigen (HLA) class I-restricted CD8+ cell* mengenai fragmen peptida VHB setelah mengalami proses intrasel dan dipresentasikan ke permukaan sel hati oleh molekul *Major Histocompatibility Complex (MHC)* kelas I. Proses berakhir dengan penghancuran sel secara langsung oleh Limfosit T sitotoksik CD8+ (Hardjoeno, 2007).

D. Gejala Klinis Hepatitis B

Kebanyakan gejala hepatitis B tidak nyata, gejala tersebut dapat berupa selera makan hilang, rasa tidak enak di perut, mual sampai muntah, demam ringan kadang-kadang disertai nyeri sendi dan bengkak pada perut kanan atas. Setelah satu minggu akan muncul gejala utama seperti bagian putih pada mata tampak kuning, kulit seluruh tubuh tampak kuning dan air seni berwarna seperti teh (Harti, 2013).

Gejala hepatitis akut terbagi menjadi 4 tahap yaitu:

1. Fase inkubasi

Merupakan waktu antara masuknya virus dan timbulnya gejala atau ikterus. Fase inkubasi Hepatitis B berkisar antara 15-180 hari dengan rata-rata 60-90 hari.

2. Fase prodormal

Fase diantara timbulnya keluhan keluhan pertama dan timbulnya gejala ikterus. Awitannya singkat atau *insidious* ditandai dengan malaise umum, myalgia, artalgia, mudah lelah, gejala saluran napas atas dan anoreksia. Diare atau konstipasi dapat terjadi. nyeri abdomen biasanya ringan dan menetap di kuadran kanan atas atau epigastrium, kadang diperberat dengan aktivitas akan tetapi jarang menimbulkan kolestitis.

3. Fase ikterus

Ikterus muncul setelah 5-10 hari, tetapi dapat juga muncul bersamaan dengan munculnya gejala. Banyak kasus pada fase ikterus tidak terdeteksi. Setelah timbul ikterus jarang terjadi perburukan gejala prodromal, tetapi justru akan terjadi perbaikan klinis yang nyata.

4. Fase konvalesen (penyembuhan)

Diawali dengan menghilangnya ikterus dan keluhan lain, tetapi hepatomegali dan abnormalitas fungsi hati tetap ada. Muncul kondisi sudah lebih sehat dan kembalinya nafsu makan. Sekitar 5-10% kasus perjalanan klinisnya mungkin lebih sulit ditangani, hanya <1% yang menjadi fulminant (Sudoyo *et al*, 2009).

Hepatitis B kronis didefinisikan sebagai peradangan hati yang berlanjut lebih dari 6 bulan sejak timbulnya keluhan dan gejala penyakit. Perjalanan hepatitis B kronik dibagi menjadi 3 fase yaitu:

1. Fase imunotoleransi

Sistem imun tubuh toleran terhadap VHB sehingga konsentrasi virus tinggi dalam darah, tetapi terjadi peradangan hati yang berarti. Virus hepatitis B berada dalam fase replikatif dengan titer HbsAg yang sangat tinggi.

2. Fase imunoaktif (*clearance*)

Sekitar 30% individu persisten dengan VHB akibat terjadinya replikasi virus yang berkepanjangan, terjadi proses nekroinflamasi yang tampak dari kenaikan konsentrasi ALT. Fase clearance menandakan pasien sudah mulai kehilangan toleransi imun terhadap VHB.

3. Fase residual

Tubuh berusaha menghancurkan virus dan menimbulkan pecahnya sel-sel hati yang terinfeksi VHB. Sekitar 70% dari individu tersebut akhirnya dapat menghilangkan sebagian besar partikel virus tanpa ada kerusakan sel hati yang berarti. Fase residual ditandai dengan titer HBsAg rendah, HBsAg yang menjadi negatif dan anti-Hbe yang menjadi positif serta konsentrasi ALT normal (Sudoyo *et al*, 2009).

E. Pemeriksaan HBsAg

Diagnosis infeksi hepatitis B kronis didasarkan pada pemeriksaan serologi, virologi, biokimiawi dan histologi.

- a) Pemeriksaan serologi, pemeriksaan yang dianjurkan untuk diagnosis dan evaluasi infeksi hepatitis B kronis adalah: HBsAg, HBeAg, anti HBe dan VHB DNA.
- b) Pemeriksaan virologi dilakukan untuk mengukur jumlah VHB DNA serum, yang sangat penting, karena dapat menggambarkan tingkat replikasi virus.
- c) Pemeriksaan biokimiawi yang penting untuk menentukan keputusan terapi adalah kadar ALT. Peningkatan kadar ALT menggambarkan adanya aktifitas koinflamasi. Oleh karena itu, pemeriksaan ini dipertimbangkan sebagai prediksi gambaran histologi. Pasien yang kadar ALT-nya menunjukkan proses nekroinflamasi yang lebih berat dibandingkan dengan ALT yang normal. Pasien dengan kadar ALT normal mempunyai respon serologi yang kurang baik pada terapi antiviral. Jadi, pasien dengan kadar ALT normal lebih baik tidak diterapi, kecuali bila hasil pemeriksaan histologi menunjukkan proses nekroinflamasi aktif.
- d) Pemeriksaan histologi adalah untuk menilai tingkat kerusakan hati, menyisihkan diagnosis penyakit hati lain, prognosis dan menentukan manajemen anti viral (Harti, 2013)

F. Cara Penularan Hepatitis B

Ada dua macam cara penularan hepatitis B yaitu:

- a) Secara vertikal, terjadi dari ibu yang mengidap virus hepatitis B kepada bayi yang dilahirkan yaitu pada saat persalinan atau segera setelah persalinan.
- b) Secara horizontal, dapat terjadi akibat penggunaan alat suntik yang tercemar, tindik telinga, tusuk jarum, transfuse darah, penggunaan pisau cukur dan sikat gigi secara bersama-sama serta hubungan seksual dengan penderita (Harti, 2013).

G. Penularan Hepatitis B Ibu Hamil pada Bayinya

Infeksi VHB tidak menunjukkan efek teratogenik tapi mengakibatkan insiden Berat Badan Lahir Rendah (BBLR) dan prematuritas yang lebih tinggi diantara ibu hamil yang terkena infeksi akut selama kehamilan. Dalam suatu studi pada infeksi hepatitis akut pada ibu hamil (tipe B atau non B) menunjukkan tidak ada pengaruh terhadap kejadian malformasi kongenital, lahir mati atau stillbirth, abortus, ataupun malnutrisi intrauterine. Pada wanita dengan karier VHB tidak akan mempengaruhi janinnya, tapi bayi dapat terinfeksi pada saat persalinan (baik pervaginam maupun perabdominan) atau melalui ASI atau kontak dengan karier pada tahun pertama dan kedua kehidupannya (Curtis, 1997). Pada bayi yang tidak divaksinasi dengan ibu karier mempunyai kesempatan sampai 40% terinfeksi VHB selama 18 bulan pertama kehidupannya dan sampai 40% menjadi karier jangka panjang dengan resiko sirosis dan kanker hepar dikemudian harinya (Cahyono, 2010).

Secara umum penularan VHB melalui antara lain kontak seksual yang tidak aman baik pervaginal ataupun anal dengan penderita dengan HBsAg positif, melalui oral seks dengan penderita HBsAg positif yaitu melalui saliva yang sama infeksiusnya dengan cairan alat genital, kontak darah dengan penderita HBsAg positif seperti: jarum suntik, tranfusi darah, dsb, transmisi Ibu-anak baik selama kehamilan, saat persalinan maupun waktu menyusui (Wheeler, 2004).

H. Transmisi HBsAg Ibu Hamil terhadap Bayinya

Transmisi HBsAg dari ibu hamil kepada bayinya selama kehamilan (intrauterine), saat persalinan (peripartum) maupun waktu menyusui (postpartum). Transmisi dapat dicegah dengan memberikan vaksinasi, dimana bayi yang dilahirkan dari ibu yang infeksius diberikan imunoglobulin dalam 24 jam pertama sebelum disusui. Hanya bayi yang dapat vaksinasi yang boleh disusui oleh ibu yang infeksius. Dilaporkan 10-20% ibu hamil dengan HBsAg positif yang tidak mendapatkan imunoprofilaksis menularkan virus pada neonatusnya dan $\pm 90\%$ wanita hamil dengan seropositif untuk HBsAg dan HBeAg menularkan virus secara vertikal kepada janinnya dengan insiden $\pm 10\%$ pada trimester I dan 80-

90% pada trimester III. Adapun faktor pendukung terjadinya transmisi vertikal adalah titer DNA VHB yang tinggi, terjadinya infeksi akut pada trimester III, dan ada partus memanjang yaitu lebih dari 9 jam (Lestari, 2015).

Infeksi hepatitis B pada bayi baru lahir didefinisikan sebagai kehadiran HBsAg 6 bulan setelah lahir. Anti-HBe dan antigen inti anti-hepatitis B (anti-HBc) dapat melalui plasenta dan biasanya hilang pada usia 12 dan 24 bulan. Kehadiran antibodi ini bukan penanda infeksi pada bayi. Pada pemeriksaan prenatal awal, bayi menerima imunoprolifaksis aktif dan pasif saat lahir untuk mengurangi transmisi vertikal hepatitis B. Imunisasi pasif adalah dengan pemberian HBIg (Praptiwi dan Sanitsoyo, 2014).

Infeksi hepatitis B intrauterin, yang mekanismenya masih belum jelas, adalah alasan utama kegagalan dalam imunologi. Kadar DNA VHB yang tinggi pada serum wanita hamil yaitu >200.000 IU/ml adalah faktor risiko utama infeksi VHB intrauterin terjadi. Ini sangat berkaitan dengan tingkat DNA VHB dan HBeAg titer dalam darah plasenta. Ini juga menunjukkan bahwa VHB mungkin menginfeksi semua jenis sel plasenta (plasenta decidua, trofoblas yang terdiri dari syncytiotrofoblas dan sitotrofoblas, vili mesenkhimal, kapiler sel endotel vili). Virus hepatitis B dapat ditemukan dalam cairan amnion, ASI, cairan vagina dan darah di tali pusat, dengan adanya DNA VHB di jaringan. Namun masih belum jelas apakah virus hepatitis B dapat melewati plasenta dengan memproduksi sel-sel transcytosis pada kehamilan pertama. Virus ini dapat melewati sel-sel trofoblas menggunakan sistem transportasi endosom yang masih menular (Praptiwi dan Sanitsoyo, 2014).

Transmisi virus bisa dicegah menggunakan terapi Temulawak. Temulawak sendiri mengandung curcumin yang dapat menghambat ekspresi dan replikasi gen VHB. Terapi temulawak bukan berfungsi untuk mengobati penyakit hepatitis B pada ibu responden, tetapi untuk mencegah ataupun meminimalisir transmisi virus dari ibu ke bayi dengan cara memperkuat sel-sel hati. Dimana ekstrak curcuma dapat menekan replikasi VHB melalui peningkatan protein p53 dan ekstrak curcuma dapat digunakan sebagai obat yang aman dan spesifik untuk pasien penyakit hati yang disebabkan oleh VHB. Hal ini menunjukkan bahwa

transmisi VHB ibu responden ke bayi terkontrol, sehingga dimungkinkan daya tular ke bayi menjadi berkurang (Nasir, 2016).

I. Pengertian HBsAg

HBsAg merupakan protein selubung terluar VHB, dan merupakan petanda bahwa individu tersebut pernah terinfeksi VHB. HBsAg positif dapat ditemukan pada pengidap sehat (*healthy carrier*), hepatitis B akut (simtomatik atau asimtomatik), hepatitis B kronik, sirosis hati, maupun kanker hati primer. Pemeriksaan dan HBsAg biasanya dilakukan untuk monitoring perjalanan penyakit hepatitis B akut, skrining sebelum dilakukan vaksinasi, serta untuk skrining ibu hamil pada program pencegahan infeksi VHB perinatal. Anti-HBs merupakan antibodi yang muncul setelah vaksinasi atau setelah sembuh dari infeksi VHB. Pada hepatitis B akut, anti-HBs muncul beberapa minggu setelah HBsAg menghilang (Amtarina, 2006).

J. Metode Pemeriksaan HBsAg

Pemeriksaan HBsAg dapat dilakukan dengan berbagai metode, yaitu:

a) Imunokromatografi (ICT)

Diagnostik dengan *rapid test* merupakan alternatif untuk *enzyme immunoassays* dan alat untuk skrining skala besar dalam diagnosis infeksi VHB, khususnya di tempat yang tidak terdapat akses pemeriksaan serologi dan molekuler secara mudah (Scheiblaue *et al*, 2010). Pemeriksaan HBsAg (*cassette*) adalah pemeriksaan *rapid chromatographic* secara kualitatif untuk mendeteksi HBsAg pada serum atau plasma. Pemeriksaan HBsAg Diaspor (*Diaspot Diagnostics*, USA) adalah pemeriksaan kromatografi yang dilakukan berdasarkan prinsip *double antibody-sandwich*. Membran dilapisi oleh anti-HBs pada bagian *test line*. Selama tes dilakukan, HBsAg pada serum atau plasma bereaksi dengan partikel anti-HBs. Apabila hasil reaktif maka alat akan menunjukkan dua garis berwarna, yaitu pada area tes (P=positif) dan pada area kontrol (C=kontrol). Apabila hanya satu warna yang tergambar pada area kontrol,

maka interpretasinya yaitu non reaktif. Sedangkan jika tidak ada warna yang terbentuk, maka pemeriksaan tersebut tidak valid (Hausmann *et all*, 2007).



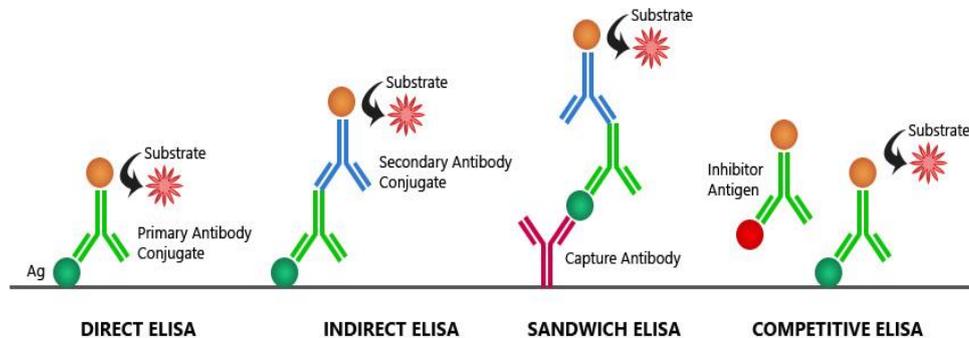
Gambar 2. Interpretasi Pemeriksaan *Rapid Test* (www.vistadx.net)

b) ELISA (*Enzym-Linked Immunosorbent Assay*)

ELISA atau dalam bahasa indonesianya disebut sebagai uji penentuan kadar imunosorben taut enzim, merupakan teknik pengujian serologi yang didasarkan pada prinsip interaksi antara antibodi dan antigen. Pada awalnya, teknik ELISA hanya digunakan dalam bidang imunologi untuk mendeteksi keberadaan antigen maupun antibodi dalam suatu sampel seperti dalam pendeteksian antibodi IgM, IgG dan IgA pada saat terjadi infeksi (pada tubuh manusia khususnya). Namun seiring dengan perkembangan ilmu pengetahuan, teknik ELISA juga diaplikasikan dalam bentuk lain termasuk menganalisis kadar hormone yang terdapat dalam suatu organisme. Antigen yang berlabel dan antigen yang tidak berlabel saling bersaing untuk berikatan dengan antibodi yang terdapat dalam jumlah terbatas (Hausmann *et all*, 2007).

Prinsip pemeriksaan metode ini ialah untuk penentuan HBsAg yang terdapat dalam serum/plasma akan di ikat oleh anti-HBs yang dilapiskan pada dinding sumur dari lempengan mikrotitrasi. Setelah bagian serum yang tak terikat dibuang, dan dicuci, ditambahkan konjugat, yaitu antibody anti-HBs berlabel enzim yang akan terikat pada epitop kedua dari HBsAg dalam serum (Hardjoeno,

2003). ELISA terdiri dari beberapa macam metode diantaranya ada *direct*, *indirect*, *sandwich* dan *competitive*.



Gambar 3. ELISA (www.sbhsciences.com)

Teknik ELISA juga mempunyai beberapa kelebihan diantaranya adalah:

- Teknik pengerjaan yang relative sederhana
- Ekonomis
- Memiliki sensitifitas yang cukup tinggi
- Dapat digunakan untuk mendeteksi keberadaan antigen walaupun kadar antigen tersebut sangat rendah

Sedangkan kekurangan dari teknik ELISA antara lain:

- Jenis antibodi yang dapat digunakan pada uji dengan teknik ELISA ini hanya jenis antibodi monoklonal (antibodi yang hanya mengenali satu antigen)
- Harga antibodi monoklonal relatif lebih mahal dari pada antibodi poliklonal, sehingga pengujian teknik ELISA ini membutuhkan biaya yang relatif mahal
- Pada beberapa macam teknik ELISA, dapat terjadi kesalahan pengujian akibat kontrol negatif yang menunjukkan respons positif yang disebabkan inefektivitas dari larutan *blocking*.
- Reaksi antara enzim signal dan substrat berlangsung relatif cepat, sehingga pembacaan harus diaktifkan dengan cepat (pada perkembangannya, hal ini

dapat diatasi dengan memberikan larutan untuk mendeteksi reaksi) (Lequin, 2005).

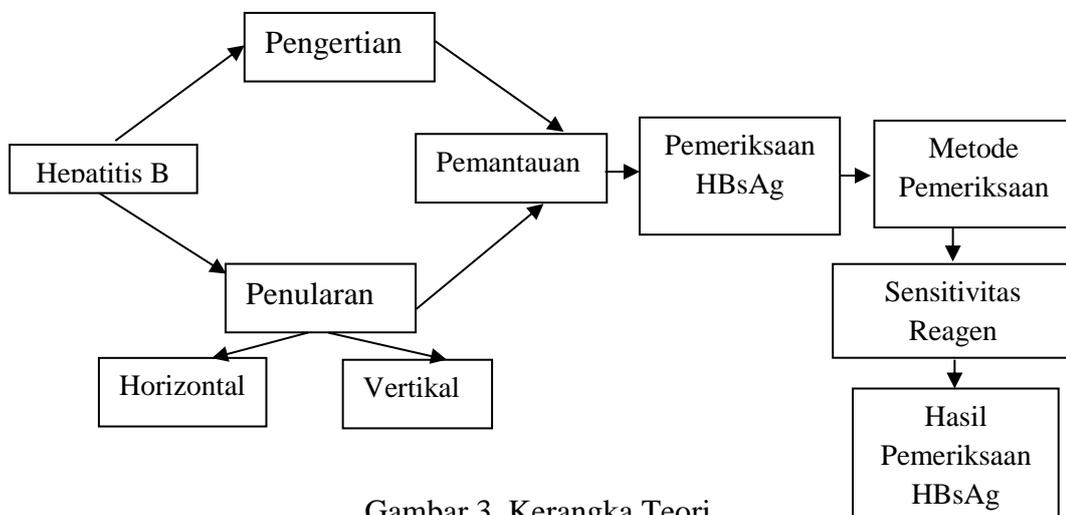
c) RIA (*Radio Immunoassay*)

RIA adalah suatu metode analisis berdasarkan pada reaksi imunologi atau ikatan antigen-antibodi, dengan reaksi kompetisi antara antigen bertanda radioaktif (Ag*) dengan antigen tak bertanda (Ag) terhadap antibodi (Ab) yang jumlahnya terbatas. Metode ini sangat spesifik karena didasarkan pada reaksi imunologi yaitu ikatan antara antigen antibodi yang spesifik untuk antigen tertentu dan sangat peka karena menggunakan penurut radioaktif yang dapat dideteksi dengan alat-alat yang kepekaannya tinggi, sehingga ketelitiannya tinggi (Sutari, 2014).

d) RPHA (*Reverse Passive Haemagglutination Assay*)

Prinsip RPHA yaitu sel darah merah yang terdiri dari eritrosit ayam yang teradsorpsi dengan Immunoglobulin (Ig G) anti HBs marmot yang memiliki kemurnian tinggi di aglutinasi secara khusus dengan adanya HBsAg dalam serum dan sampel uji dapat menghambat aglutinasi baik oleh pengikatan dengan antibodi binding sites pada HBsAg atau menetralkan HBsAg (Das *et al*, 2011).

K. Kerangka Teori



Gambar 3. Kerangka Teori