

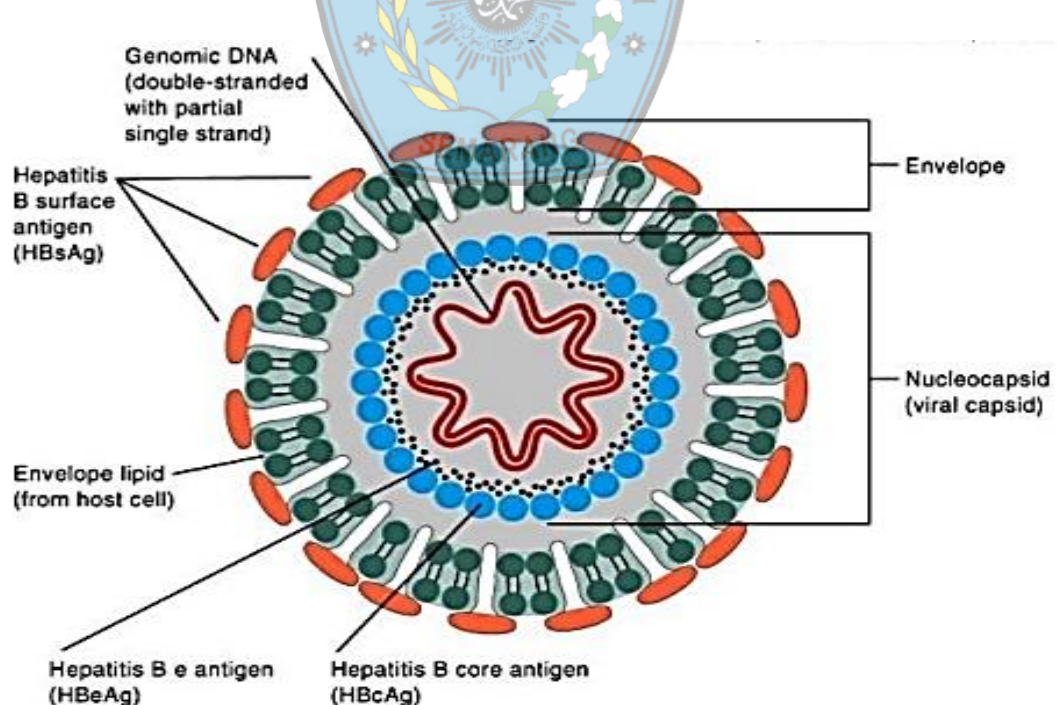
BAB II

TINJUAN PUSTAKA

2.1 Hepatitis B

2.1.1 Definisi dan Etiologi

Hepatitis B merupakan infeksi pada hati yang disebabkan oleh virus hepatitis B (VHB) (Sulaiman et al. 2010). Virus hepatitis B merupakan jenis virus DNA untai ganda, famili *hepadnavirus* dengan ukuran sekitar 42 nm yang terdiri dari 7 nm lapisan luar yang tipis dan 27 nm inti di dalamnya. Masa inkubasi virus ini antara 45 - 120 hari rata – rata 60 - 90 hari. Virus hepatitis B dapat tetap infeksiif ketika disimpan pada 30 – 32°C selama paling sedikit 6 bulan dan ketika dibekukan pada suhu -15°C dalam 15 tahun (WHO, 2002).



Gambar 1. Struktur virus hepatitis B (www.slideshare.net)

Virus ini memiliki tiga antigen spesifik, yaitu antigen *surface*, *envelope* dan *core*. Hepatitis B *surface* antigen (HBsAg) merupakan kompleks antigen yang ditemukan pada permukaan VHB, dahulu disebut dengan Australia (Au) antigen atau *hepatitis associated antigen* (HAA) (Sievert et al. 2010). Hepatitis B *core* antigen (HBcAg) merupakan antigen spesifik pada VHB. Antigen ini tidak terdeteksi secara rutin dalam serum penderita infeksi VHB karena hanya berada di hepatosit. Hepatitis B *envelope* antigen (HBeAg) merupakan antigen yang lebih dekat dengan hubungannya dengan nukleokapsid VHB. Antigen ini bersirkulasi sebagai protein yang larut di serum. Antigen ini timbul bersamaan atau segera setelah HBsAg, dan hilang beberapa minggu sebelum HBsAg hilang. Antigen ini ditemukan pada infeksi akut dan pada beberapa karier kronis (Soemohardjo & Gunawan, 1999).

2.1.2 Epidemiologi

Virus hepatitis B merupakan penyebab utama penyakit karena menyebabkan penyakit hati kronis dan hepatoma di seluruh dunia. Terdapat 10.000 infeksi VHB baru per tahun yang di dapatkan di Inggris. Lima sampai sepuluh persen pasien gagal untuk sembuh dari infeksi dan menjadi karier, hal ini lebih mungkin pada orang dengan imunitas terganggu. Diperkirakan bahwa hampir 200 juta orang di seluruh dunia adalah karier (Mandal et al. 2008).

Infeksi kronis lebih sering dialami bayi dan anak – anak dibandingkan orang dewasa. Mereka yang tertular dengan kronis bisa menyebarkan VHB pada orang lain, sekalipun jika mereka tidak tampak sakit (Mandal et al. 2008).

Virus hepatitis B mudah tersebar melalui kontak dengan darah atau cairan tubuh lainnya dari orang yang tertular. Angka infeksi dan karier lebih tinggi pada kelompok tertutup dimana darah atau cairan tubuh lainnya disuntikkan, ditelan, atau dipajankan ke membran mukosa. Jadi anak – anak dalam panti cacat mental, pasien hemodialisis, penyalah guna obat interval (*intravenous drug user*, IVDU), dan pria yang melakukan hubungan seks dan pria memiliki angka karier lebih tinggi (5 – 10 %). Wabah dapat terjadi dalam kelompok ini dan melalui ahli bedah dan dokter gigi yang terinfeksi (Mandal et al. 2008).

Prevalensi infeksi VHB bervariasi sesuai dengan kemampuan negara yang bersangkutan dalam menangani penyakit ini. Di negara maju, seperti AS dan EROPA, prevalensinya sekitar 0,1 %, sedangkan di Asia dan Afrika dapat mencapai 15 %. Prevalensi di Indonesia sekitar 5-7%(Widoyono. 2011). Berdasarkan hasil Profil Kesehatan pada tahun 2008 di Provinsi Jawa Timur terdapat kasus hepatitis B sebanyak 782 kasus. Terlihat adanya peningkatan kasus hepatitis B tahun 2008 dibandingkan tahun 2007 (Anonim. 2008)

2.1.3 Penularan Hepatitis B

Cara penularan VHB pada anak – anak , remaja dan orang dewasa dapat terjadi melalui beberapa cara, yaitu kontak dengan darah atau cairan tubuh yang terkontaminasi melalui kulit yang terbuka seperti gigitan, sayatan atau luka memar. Virus dapat menetap di berbagai permukaan benda yang terkontak dengannya selama kurang lebih satu minggu, seperti ujung pisau cukur, meja noda darah, tanpa kehilangan kemampuan infeksiya. Virus hepatitis B tidak dapat melalui kulit atau barrier membran mukosa, dan sebagian akan hancur ketika

melewati barrier. Kontak dengan virus terjadi melalui benda – benda yang bisa dihindari oleh darah atau cairan tubuh manusia, misalnya sikat gigi, alat cukur atau alat pemantau dan alat perawatan penyakit diabetes. Risiko juga didapatkan pada orang yang melakukan hubungan seks tanpa pengaman dengan orang yang tertular, berbagi jarum saat menyuntikkan obat, dan tertusuk jarum bekas (WHO, 2002).

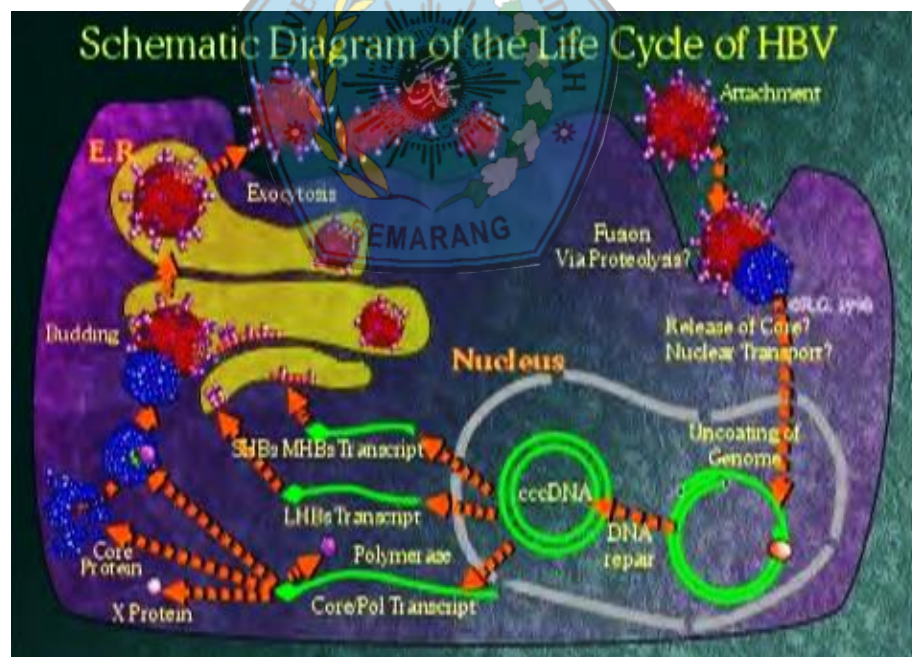
Virus dapat diidentifikasi di dalam sebagian besar cairan tubuh seperti saliva, cairan semen, air susu ibu, dan cairan rongga serosa merupakan penyebab paling penting misalnya ascites. Kebanyakan orang yang terinfeksi tampak sehat dan tanpa gejala, namun bisa saja bersifat infeksius (Mandal et al. 2008).

Virus hepatitis B adalah virus yang berukuran besar dan tidak dapat melewati plasenta sehingga tidak menginfeksi janin kecuali jika telah ada kerusakan atau kelainan pada barrier maternal – fetal seperti pada amniosintesis. Namun wanita hamil yang terinfeksi VHB tetap dapat menularkan penyakit kepada bayinya saat proses kelahiran. Bila tidak divaksinasi saat lahir akan banyak bayi yang seumur hidup terinfeksi VHB dan banyak yang berkembang menjadi kegagalan hati dan kanker hati di masa mendatang (WHO, 2002).

2.1.4 Patogenesis Hepatitis B

Masa inkubasi infeksi VHB bervariasi, yaitu sekitar 45 – 120 hari, dengan rata – rata 60 – 90 hari. Variasi tersebut tergantung jumlah virus yang menginfeksi, cara penularan dan faktor host (WHO, 2002). Virus masuk ke dalam tubuh manusia melalui aliran darah untuk mencapai sel hati. Sel hati manusia merupakan target organ bagi VHB. Virus ini mula – mula melekat pada reseptor

spesifik di membran sel hati kemudian mengalami penetrasi ke dalam sitoplasma sel hati. Dalam sitoplasma, VHB melepaskan mantelnya sehingga melepaskan nukleokapsid. Selanjutnya nukleokapsid akan menembus dinding sel hati (Widoyono, 2011). Kemudian DNA VHB ditransport ke nukleus sel pejamu. Di nukleus DNA membentuk *covalently closed circular* (ccc) yang disajikan sebagai bahan untuk transkripsi. Hasil transkripsi dan translasi virus di dalam hepatosit akan memproduksi protein – protein virus seperti protein *surface, core*, polymerase, dan protein. Protein tersebut akan di bungkus oleh reticulum endoplasma dan dikeluarkan dari hepatosit sebagai antigen, salah satunya yaitu HBsAg (Soemohardjo & Gunawan, 1999).



Gambar 2. Pathogenesis infeksi virus Hepatitis B (WHO, 2002)

HBsAg tidak hanya dari cccDNA, tetapi juga berasal dari rentetan DNA VHB pada antigen permukaan *open reading frame* (ORF) yang berintegrasi

dengan metode genome hepatosit. HBsAg diproduksi dalam jumlah banyak dan bersirkulasi di serum pada individu yang terinfeksi VHB. Secara teori cccDNA merupakan indikator terbaik dalam aktivitas transkripsi VHB di hepatosit. Level HBsAg berhubungan dengan level cccDNA (Soemohardjo & Gunawan, 1999).

Antigen VHB diekspresikan pada permukaan hepatosit dan melalui *antigen presenting cell* (APC) akan dipresentasikan kepada sel T helper. Sel T helper yang teraktivasi akan meningkatkan pembentukan sel B yang distimulasi antigen menjadi sel plasma penghasil antibodi dan meningkatkan aktivasi sel T sitotoksik. Sel T sitotoksik bersifat menghancurkan secara langsung hepatosit yang terinfeksi. Hal ini yang diperkirakan menjadi penyebab utama kerusakan hepatosit. Sel T sitotoksik juga dapat menghasilkan interferon- γ dan tumor nekrosis faktor alfa (TNF- α) yang memiliki efek antivirus tanpa menghancurkan sel target (Mandal et al. 2008).

Apabila seseorang terinfeksi VHB akut maka tubuh akan memberikan tanggapan kekebalan. Ada tiga kemungkinan tanggapan kekebalan yang akan diberikan oleh tubuh terhadap VHB pasca priode akut. Kemungkinan pertama jika tanggapan kekebalan tubuh adekuat maka akan terjadi pembersihan virus, pasien sembuh. Kedua jika tanggapan kekebalan tubuh lemah maka pasien tersebut akan menjadi karier inaktif. Ketiga jika tanggapan tubuh bersifat *intermediate* maka penyakit terus berkembang menjadi hepatitis B kronis. Pada hepatitis B kronik, HBsAg menetap selama lebih dari 6 bulan tanpa pembentukan antibodi anti-HBs ialah karena respon imun terutama sel T sitotoksik terhadap virus lemah sehingga

produksi HBsAg ke sirkulasi berlebih dan anti – HBs tidak terdeteksi (Soemohardjo & Gunawan, 1999).

2.1.5 Manifestasi Klinis Hepatitis B

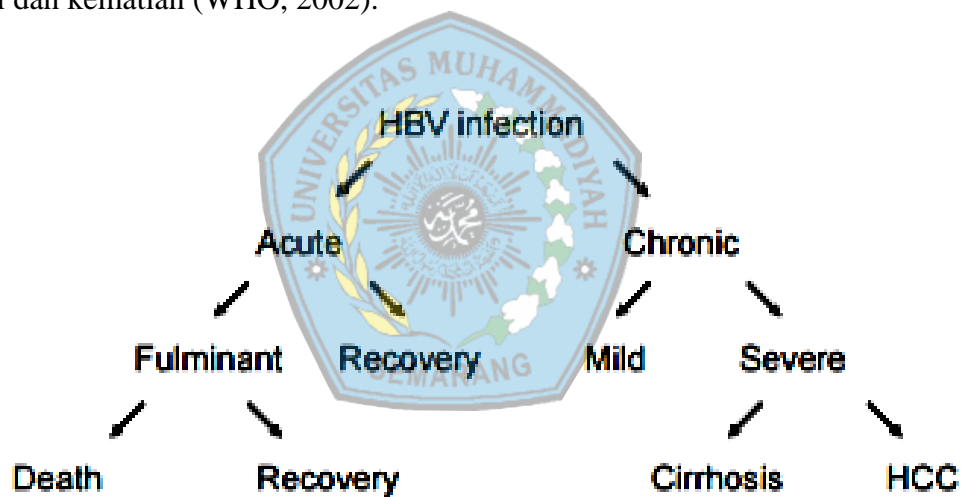
Infeksi VHB memiliki manifestasi klinik yang berbeda – beda bergantung pada usia pasien saat terinfeksi, status imun dan derajat penyakit. Fase inkubasi yang terjadi selama 6 – 24 minggu, gejala yang ditimbulkan pada pasien dapat merasa tidak baik atau dengan mungkin mual, muntah, diare, anoreksia dan sakit kepala. Pasien dapat menjadi kekuningan, demam kekuningan, demam ringan dan hilang nafsu makan. Terkadang infeksi VHB tidak ada kekuningan dan gejala yang nyata yang dapat diidentifikasi dengan deteksi biokimia atau serologi virus spesifik pada darah penderita (WHO,2002).

Perjalanan penyakit hepatitis B dapat berkembang menjadi hepatitis akut maupun kronis. Hepatitis B akut terjadi jika perjalanan penyakit kurang dari 6 bulan sedangkan hepatitis B kronis bila penyakit menetap, tidak menyembuh secara klinis atau laboratorium atau pada gambaran patologi anatomi selama 6 bulan. Hepatitis B akut memiliki onset yang perlahan yaitu ditandai dengan gejala hilang nafsu makan, diare dan muntah, letih (malaise), rasa sakit pada otot, tulang sendi, demam ringan dan rasa tidak nyaman pada perut bagian atas (Rubenstein et al. 2007).

Setelah 2 – 6 hari urin menjadi gelap, tinja menjadi lebih pucat dan timbul ikterus. Sindrom demam, atralgia, artritis, dan ruam urtikaria atau makulopapular terjadi pada 10 % pasien sebelum onset ikterus. Pada anak – anak sindrom ini mungkin lebih jelas dan disebut akrodermatitis popular (sindrom gianotri).

Biasanya terjadi hepatomegali yang nyeri tekan dan licin serta splenomegaly pada 15 % kasus. Penyakit yang akut lebih sering terjadi pada orang dewasa (Mandal et al. 2008).

Banyaknya pasien dewasa pulih secara komplit dari infeksi VHB, namun 5 – 10 % akan tidak total bersih dari virus akibat gagal memberikan tanggapan imun yang adekuat sehingga terjadi infeksi hepatitis B perisiten, dapat bersifat karier inaktif atau hepatitis kronis yang tidak menunjukkan gejala, tapi infeksi ini tetap menjadi sangat serius dan dapat mengakibatkan kerusakan hati atau sirosis, kanker hati dan kematian (WHO, 2002).



Gambar 3. Infeksi Hepatitis B (WHO, 2002)

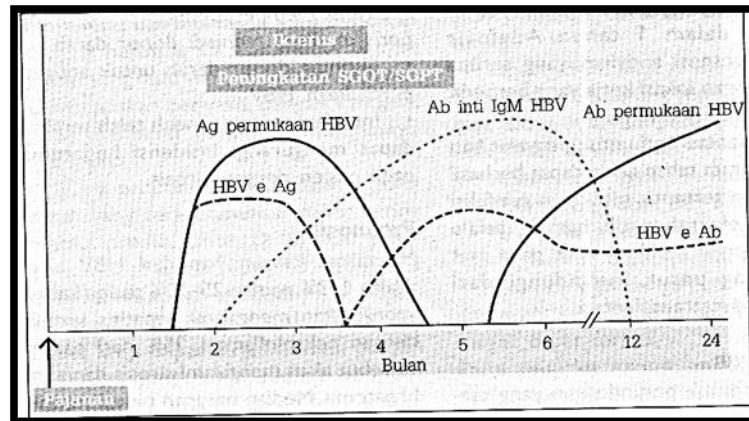
Banyaknya jumlah virus yang menginfeksi dan usia pasien yang terinfeksi merupakan faktor penting yang menentukan hepatitis B akut atau kronis. Hanya sedikit proporsi infeksi VHB akut yang terlihat secara klinis. Kurang dari 10 % anak dan 30 – 50 % dewasa dengan infeksi VHB akut yang mengalami penyakit ikterik. Banyak kasus hepatitis B akut yang subklinis, dan <1% kasus yang simptomatik ialah fulminant. Bentuk akut sering mengalami perbaikan spontan

setelah 4 – 8 minggu sakit. Banyak pasien mengalami perbaikan tanpa akibat yang signifikan dan tanpa rekuren (WHO, 2002).

2.1.6 Diagnosis Hepatitis B

Diagnosis ditegakkan melalui anamnesis, pemeriksaan fisik, laboratorium, dan penunjang. Dari anamnesis umumnya tanpa keluhan, perlu digali riwayat transmisi seperti pernah transfusi, seks bebas dan riwayat sakit kuning sebelumnya. Pada pemeriksaan fisik bisa didapatkan hepatomegali (Mandal et al. 2008). Fase ikterik pada hepatitis virus akut dimulai biasanya pada sepuluh hari gejala dari gejala awal dengan tanda urin gelap, diikuti kekuningan pada membran mukosa, konjungtiva, sklera dan kulit. Sekitar 4 – 12 minggu setelahnya, kekuningan menghilang dan perbaikan penyakit dengan pembangunan antibodi protektif yang natural (anti – HBs) pada 95 % dewasa (WHO, 2002).

Penanda imunologi hepatitis B adalah dengan mendeteksi antigen dan antibodi spesifik VHB. Antigen pertama yang muncul adalah antigen *surface* (HBsAg). Antigen ini muncul dua minggu sebelum timbul gejala klinik, menandakan bahwa penderita dapat menularkan VHB ke orang lain, dan biasanya menghilang pada masa konvalesen dini. Apabila virus aktif bereplikasi di hepatosit, maka penanda yang selanjutnya muncul adalah antigen *envelope* (HBeAg). Terdekteksinya antigen ini menandakan bahwa orang tersebut dalam keadaan sangat infeksi dan selalu ditemukan pada semua infeksi akut. Titer HBeAg berkorelasi dengan kadar DNA VHB (Mandal et al. 2008).



Gambar 4. Penanda serologi pada infeksi hepatitis B akut tanpa komplikasi (Mandal et al. 2008).

2.1.7 Metode diagnostik HBsAg

Deteksi untuk mengetahui adanya VHB dalam tubuh pasien diperlukan pemeriksaan HBsAg. Pemeriksaan HBsAg dapat dilakukan dengan berbagai cara, yaitu dengan cara serologi dan biokimia. Uji serologi antara lain menggunakan metode *Enzyme Immunoassay* (EIA), *Enzyme Linked Immunoassay* (ELISA), *Enzyme Linked Fluorescent Assay* (ELFA), *Immunochromatography Test* (ICT) atau *Rapid Test*, *Chemiluminescent Microparticle Immunoassay* (CMIA) dan *Electro Chemiluminescent Immunoassay* (ECLIA) (Faroogui, 2016). Sedangkan untuk uji biokimia dengan cara mendeteksi DNA Virus dapat digunakan PCR (Faroogui, 2016). Upaya pencegahan dari berkembangnya virus dan pengobatan awal yang dapat dilakukan adalah dengan pemberian imunisasi hepatitis B yang dilakukan 3 kali, yakni dasar, 1 bulan dan 6 bulan kemudian (Marja et al. 2006).

2.2 Metode *Imunokromatografi* (ICT)

Metode *imunokromatografi* (ICT) merupakan berekasinya *imunokromatografi* yang menggunakan membran berwarna untuk mendeteksi HBsAg dalam serum, membran yang dilapisi dengan anti-HBs pada daerah test

(T) dapat bereaksi secara kapilaritas sehingga menghasilkan garis berwarna pada daerah uji.

Hasil yang positif ditandai dengan kompleks antigen spesifik HBsAg yang membentuk warna merah pada daerah garis uji, tidak terbentuknya warna merah pada daerah garis menandakan hasil negatif, dan pada daerah garis kontrol harus selalu menunjukkan warna merah sebagai pelaksana kontrol. Sensitivitas dari test ICT (*Monotest Rapid Test*) adalah 1 ng/mL.

Kelebihan dari metode ICT adalah metode ini banyak digunakan di laboratorium klinik pemerintah ataupun swasta termasuk puskesmas. Penggunaan metode ini secara umum, mudah dikerjakan, praktis, cepat, tidak membutuhkan peralatan khusus serta tidak memerlukan tenaga terlatih, mudah diinterpretasi, dan reagensinya dapat disimpan di suhu ruangan. Kekurangan dari ICT yaitu sensitive terhadap kondisi lingkungan dan mudah rusak, penentuan hasil yang bersifat subjektif (Durman, E. 2012).

2.3 Metode *Electro Chemiluminescent Immunoassay* (ECLIA)

Metode ECLIA menggunakan prinsip senyawa yang menghasilkan cahaya yang terikat secara elektrokimia dengan reaksi oksidatif. Perubahan yang menghasilkan cahaya akan diukur intensitasnya sebagai unit cahaya relatif dengan alat yang disebut (RLUs) (Inan N, et al. 2014).

ECLIA mempunyai beberapa kelebihan, yaitu memiliki tingkat sensitivitas dan spesifisitas yang cukup tinggi, dapat digunakan untuk mendeteksi keberadaan antigen walaupun kadar antigen tersebut sangat rendah disebabkan sifat interaksi antara antibodi dan antigen yang bersifat sangat spesifik. Beberapa kelemahan

dari ECLIA, yaitu harga antibodi monoclonal yang sering dipakai pada metode ECLIA ini membutuhkan biaya relatif cukup mahal, membutuhkan peralatan khusus, membutuhkan ruangan yang luas dan memerlukan tenaga yang terlatih.

2.4 Pemeriksaan Hepatitis B Pada Darah Donor

Hepatitis B merupakan infeksi VHB yang dapat ditularkan melalui transfusi darah. Di Indonesia, kewajiban tentang uji saring Infeksi Menular Lewat Transfusi Darah (IMLTD) pada semua kantong darah yang dikumpulkan terhadap HIV, Hepatitis B, Hepatitis C dan sifilis telah dituangkan didalam peraturan pemerintah No. 7 tahun 2011 tentang Pelayanan Darah, khususnya pada pasal 11. Uji saring IMLTD terhadap darah donor bertujuan untuk meminimalkan risiko penularan IMLTD pada pasien yang menerima transfusi darah (Anonim, 2015).

2.5 Informed Consent Donor Darah

Penyumbang darah merupakan tindakan medis pengambilan sejumlah darah dari vena donor kedalam kantong darah yang memiliki risiko. Ketentuan terkait pengambilan darah tertera di dalam Peraturan Pemerintah Nomor 7 tahun 2011 tentang pelayanan Darah, khususnya Bagian ketiga pasal 9. Peraturan Pemerintah tersebut menyatakan bahwa pengambilan darah harus dilakukan di Unit Transfusi Darah (UTD) pada donor yang sehat yang memberikan persetujuan. Untuk mendapatkan persetujuan donor, donor harus diberikan informasi terlebih dahulu mengenai risiko pengambilan darah dan hasil pemeriksaan darahnya. Apabila hasil pemeriksaan darah reaktif, maka UTD harus mengajukan kepada yang bersangkutan untuk sementara tidak mendonorkan darah dan segera melakukan

pemeriksaan diagnostik untuk mendapatkan penanganan lebih lanjut (Anonim, 2015).

Setelah donor memahami bahan edukasi dan mengisi kuesioner donor terkait riwayat kesehatannya, sebagai tanda persetujuan donor atas pengambilan darah, uji saring infeksi dan kesediaan untuk diberitahu hasil uji saring terhadap darahnya, donor harus membubuhkan tanda tangan pada formulir *informed consent* yang sudah disediakan (Anonim, 2015).

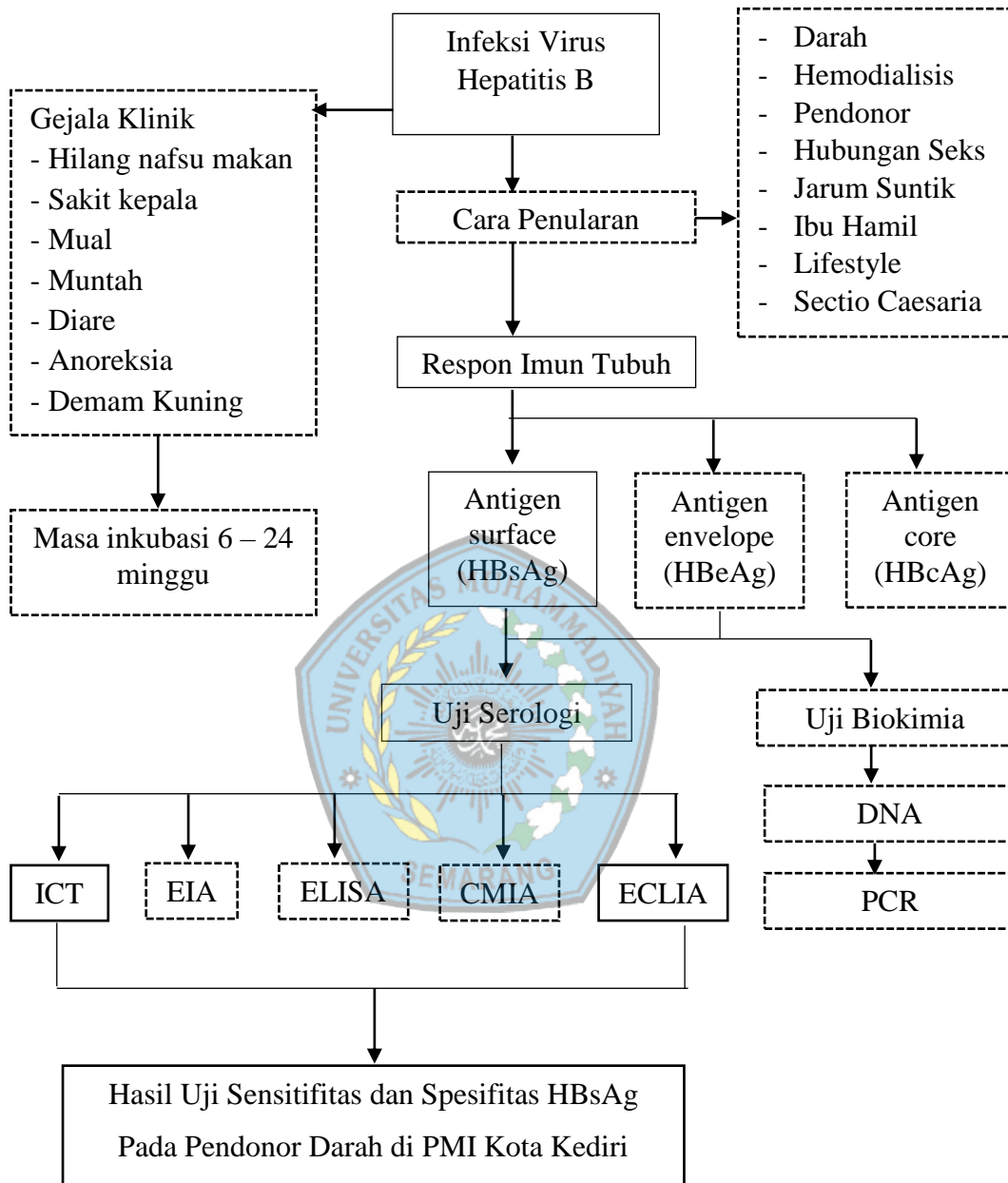
2.6 Sensitivitas

Sensitivitas merupakan konsentrasi terkecil suatu zat yang masih bisa diukur, dan hasilnya dapat diandaikan menggunakan metode analitis tertentu dan probabilitas teridentifikasi seseorang individu yang menderita penyakit tertentu secara tepat melalui suatu uji klinis (Dorland, 2015)

2.7 Spesifisitas

Spesifisitas adalah keadaan spesifik yang dimana probabilitas bahwa seseorang yang tidak mengidap penyakit tertentu akan terdeteksi secara akurat oleh suatu uji klinis (Dorland, 2015).

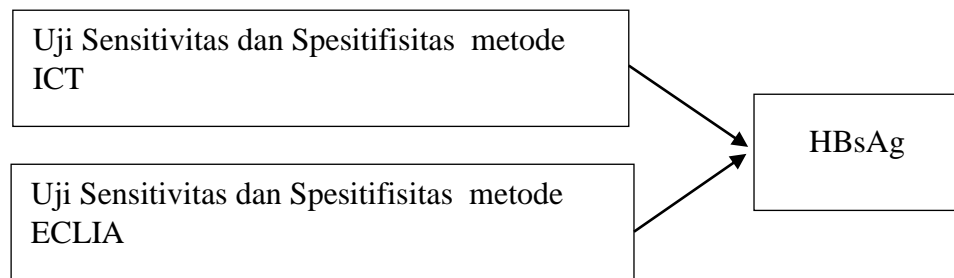
2.8 Kerangka Teori



Keterangan : : Diteliti : Tidak diteliti

Gambar 5. Kerangka Teori Uji Sensitifitas dan Spesifitas HBsAg dengan Dua Metode (ICT dan ECLI) pada Pendoror Darah di PMI Kota Kediri

2.9 Kerangka Konsep



Gambar 6. Kerangka Konsep Uji Sensitivitas dan Spesifitas HBsAg dengan Dua Metode (ICT dan ECL) pada Pendonor Darah di PMI Kota Kediri

2.10 Hipotesis

Ada perbedaan hasil uji sensitifitas dan spesifitas pada metode *Imunokromatografi (ICT)* dan *Electro Chemiluminescent Mircoparticle (ECLIA)*.

