

BAB I

PENDAHULUAN

1.1 Latar Belakang

Hepatitis merupakan penyakit inflamasi dan nekrosis dari sel-sel hati yang dapat disebabkan oleh infeksi virus. Telah ditemukan lima kategori virus yang menjadi agen penyebab, yaitu virus hepatitis A (VHA), virus hepatitis B (VHB), virus hepatitis C (VHC), virus hepatitis D (VHD), dan virus hepatitis E (VHE). Virus-virus tersebut dapat memberikan gejala klinik yang serupa. Hepatitis B merupakan salah satu penyakit hepatitis virus yang paling dikenal. Virus hepatitis B merupakan agen *prototipe* dari famili *Hepadnaviridae* (Price & Wilson, 2005).

Infeksi hepatitis B sampai saat ini masih merupakan masalah kesehatan dunia. Penyakit ini adalah penyakit terbesar ke-10 penyebab kematian di dunia. Dua miliar penduduk dunia diperkirakan pernah terinfeksi virus hepatitis B. Sekitar 350 juta orang diantaranya terinfeksi VHB secara kronis. Indonesia merupakan negara ketiga Asia dengan penderita hepatitis B kronis yang paling banyak, yaitu mencapai 5-10% dari total penduduk atau 13,5 juta penderita (Rosalina, 2012). Menurut *Centers for Disease Control and Prevention* (CDC) tahun 2008, bahwa

prevalensi antigen permukaan hepatitis B (Hepatitis B *surface antigen*/ HBsAg) di Indonesia tinggi yaitu sebanyak lebih dari 8% pada data tahun 2006. Sekitar 25-40% penderita hepatitis B akut diperkirakan sangat beresiko mengalami sirosis dan karsinoma hepatoselular. Setiap tahun, lebih dari 4 juta kasus infeksi VHB secara akut, dan sekitar 25% diantaranya setiap tahun meninggal akibat hepatitis kronis aktif, sirosis, atau kanker hati (WHO, 2002).

Perjalanan penyakit hepatitis B dapat berkembang menjadi hepatitis akut maupun hepatitis kronis. Disebut sebagai hepatitis B akut jika perjalanan penyakit kurang dari 6 bulan, sedangkan hepatitis B kronis apabila penyakit menetap, tidak sembuh secara klinis, laboratorium, atau pada gambaran patologi anatomi selama 6 bulan. Hepatitis B akut disertai dengan gejala hilang nafsu makan, diare dan muntah, letih (*malaise*), ikterik pada kulit atau mata, rasa sakit pada otot, tulang sendi, dan perut (Mustofa & Kurniawaty, 2013). Penyakit akut lebih sering terjadi pada orang dewasa. Infeksi terjadi paling sering pada anak tanpa gejala, dan biasanya berkembang menjadi fase kronis karier. Darah bersifat infeksius beberapa minggu sebelum onset gejala pertama muncul dan pada seluruh fase akut (WHO, 2002).

Gejala dan tanda penderita hepatitis B kronis tidak khas, seperti mual, muntah, hilang nafsu makan, sakit kepala, dan penyakit kuning (Lok *et al.*, 2009). Namun, kebanyakan penderita terlihat sehat dan tidak ada gejala penyakit, padahal dapat bersifat infeksius. Infeksi secara kronis terjadi pada 90% bayi saat kelahiran, 25-50% pada anak usia 1-5 tahun, dan sekitar 1-5% pada anak usia lebih besar dan

dewasa (WHO, 2002). Penyakit ini dapat menimbulkan komplikasi serius seperti sirosis hati, gagal hati, dan kanker hepatoselular dan menyebabkan 500-750 ribu orang bisa meninggal dunia (Rosalina, 2012).

Kasus asimtomatik dapat dideteksi dengan pemeriksaan biokimia atau serologi terhadap spesifik virus. Hal tersebut dapat merupakan *silent-carriers* dan menyebabkan penderita tersebut dapat menularkan virusnya ke orang lain. Kebanyakan pasien dewasa mengalami perbaikan secara tuntas dari infeksi VHB, namun sekitar 5-10% dapat tidak tuntas dan berkembang menjadi karier asimtomatik atau hepatitis B kronis dan pada akhirnya dapat menjadi sirosis dan/atau kanker hati (WHO, 2002).

Penyakit kuning merupakan karakteristik yang khas bahwa pasien tersebut mengalami penyakit hati, bisa akibat dari infeksi virus hepatitis A, B, C, D, atau E. Diagnosis pasti hanya dapat ditegakkan melalui pemeriksaan pada serum pasien yaitu dengan melihat keberadaan antigen spesifik dari virus atau antibodi terhadap virus tersebut. Tetapi juga banyak orang mengalami *silent-carriers* dan berpotensi menularkan ke orang lain, sehingga perlu dilakukan deteksi dini pada orang yang beresiko (WHO, 2002).

Diagnosis laboratorium infeksi VHB dilakukan dengan pemeriksaan uji fungsi hati, yaitu bilirubin, alanin aminotransferase (ALT), aspartat aminotransferase (AST), gamma glutamyl transferase (GGT), *prothrombin time*, dan albumin, serta uji serologi terhadap berbagai antigen dan antibodi hepatitis B. Terdapat beberapa

penanda hepatitis B virus, yaitu antigen *surface* (HBsAg), antibodi IgM dan IgG terhadap hepatitis B *core* (anti-HBc), antibodi terhadap antigen *surface* (anti-HBs), dan antigen *envelope* (HBeAg). Diagnosis dan skrining yang paling penting pada infeksi VHB adalah HBsAg, karena antigen ini adalah indikator yang paling cepat dapat dideteksi pada pasien yang terinfeksi VHB baik akut maupun kronis. Antigen HBs dapat ditemukan pada hampir semua cairan tubuh orang yang terinfeksi seperti darah, semen, air mata, ascites, air susu ibu, dan urin. Antigen ini muncul 2 minggu sebelum timbul gejala klinik, dan biasanya meghilang pada masa konvalesen dini (Price & Wilson, 2005). Setiap orang dengan HBsAg positif berpotensi infeksius dan menularkan virus ke orang lain (WHO, 2002).

Deteksi HBsAg dapat dilakukan dengan beberapa metode pemeriksaan, yaitu serologi dan *Polymerase Chain Reaction* (PCR). Uji serologi antara lain menggunakan metode *Enzyme Immunoassay* (EIA), *Enzyme Linked Immunoassay* (ELISA), *Enzyme Linked Flouroscent Assay* (ELFA), *Immunochromatography Test* (ICT) atau *rapid test*, *Radio Immunoassay* (RIA), dan *Chemiluminescent Microparticle Immunoassay* (CMIA). Sedangkan untuk mendeteksi DNA virus dapat digunakan PCR (Lin *et al.*, 2008).

Rapid test merupakan metode ICT untuk mendeteksi HBsAg secara kualitatif yang ditampilkan secara manual dan memerlukan pembacaan dengan mata. Tes ini sudah secara luas digunakan dalam mendiagnosis dan skrining penyakit infeksi di negara berkembang. Tujuan adanya pemeriksaan HBsAg menggunakan *rapid test* ini adalah untuk mendeteksi kadar rendah antigen target yang ada pada darah

dengan pasien asimtomatik. Terdapat beberapa jenis *rapid test* yang telah diakui keakuratannya, seperti Determine HBsAg yang memiliki sensitifitas 98,92% dan spesifisitas 100%, serta DRW-HBsAg yang memiliki sensitifitas 99,46% dan spesifisitas 99,2% (Lin *et al.*, 2008).

Immunoassay adalah sebuah tes biokimia yang mengukur konsentrasi suatu substansi dalam cairan, biasanya berupa serum darah dengan melihat reaksi antibodi terhadap antigennya. Metode CMIA merupakan salah satu tes immunoassay yang peka dengan ketelitian dan ketepatan analisis yang baik dengan rentang pengukuran yang luas. Pemeriksaan dengan HBsAg kuantitatif Architect metode CMIA sudah terkalibrasi standard oleh WHO *International Standard* untuk HBsAg. Metode ini dapat mengukur HBsAg secara kuantitatif yang sama sensitifnya dengan tes asam nukleat untuk mendeteksi infeksi VHB dengan cepat (Maylin S *et al.*, 2012; Shinkai N, 2013). Hal ini menjadikan penulis ingin menggunakan HBsAg kuantitatif Architect[®] sebagai baku emas dalam mendiagnosis infeksi hepatitis B untuk menguji keakuratan *Rapid Test* HBsAg Proven Test[™].

1.2 Rumusan Masalah

Adapun rumusan masalah penelitian ini adalah:

1. Berapakah nilai *Area Under the Curve* (AUC) metode *Rapid Test* HBsAg Proven Test[™] untuk mendiagnosis infeksi hepatitis B?
2. Berapakah nilai sensitifitas dan spesifisitas *Rapid Test* HBsAg Proven Test[™] untuk mendiagnosis infeksi hepatitis B?

1.3 Tujuan Penelitian

Adapun tujuan dari penelitian ini adalah:

1.3.1 Tujuan umum

Menguji efektivitas *Rapid Test* HBsAg Proven Test™ sebagai alat diagnosis infeksi hepatitis B.

1.3.2 Tujuan khusus

1. Mengetahui nilai *Area Under the Curve* (AUC) metode *Rapid Test* HBsAg Proven Test™ untuk mendiagnosis infeksi hepatitis B.
2. Mengetahui sensitifitas dan spesifisitas *Rapid Test* HBsAg Proven Test™ untuk mendiagnosis infeksi hepatitis B.

1.4 Manfaat Penelitian

1.4.1 Manfaat teoritis

Hasil penelitian ini dapat digunakan sebagai pengembangan ilmu Patologi Klinik dan khususnya hepatologi dalam lingkup diagnosis penyakit hepatitis B.

1.4.2 Manfaat praktis

1. Bagi peneliti, sebagai wujud pengaplikasian disiplin ilmu yang telah dipelajari sehingga dapat mengembangkan wawasan keilmuan peneliti.
2. Bagi masyarakat, dapat memberikan informasi bahwa *Rapid Test* Proven Test™ dapat menjadi salah satu pemeriksaan yang disarankan dalam mendeteksi infeksi virus hepatitis B.
3. Bagi peneliti lain, dapat dijadikan referensi dalam melakukan penelitian mengenai pemeriksaan HBsAg pada infeksi hepatitis B.

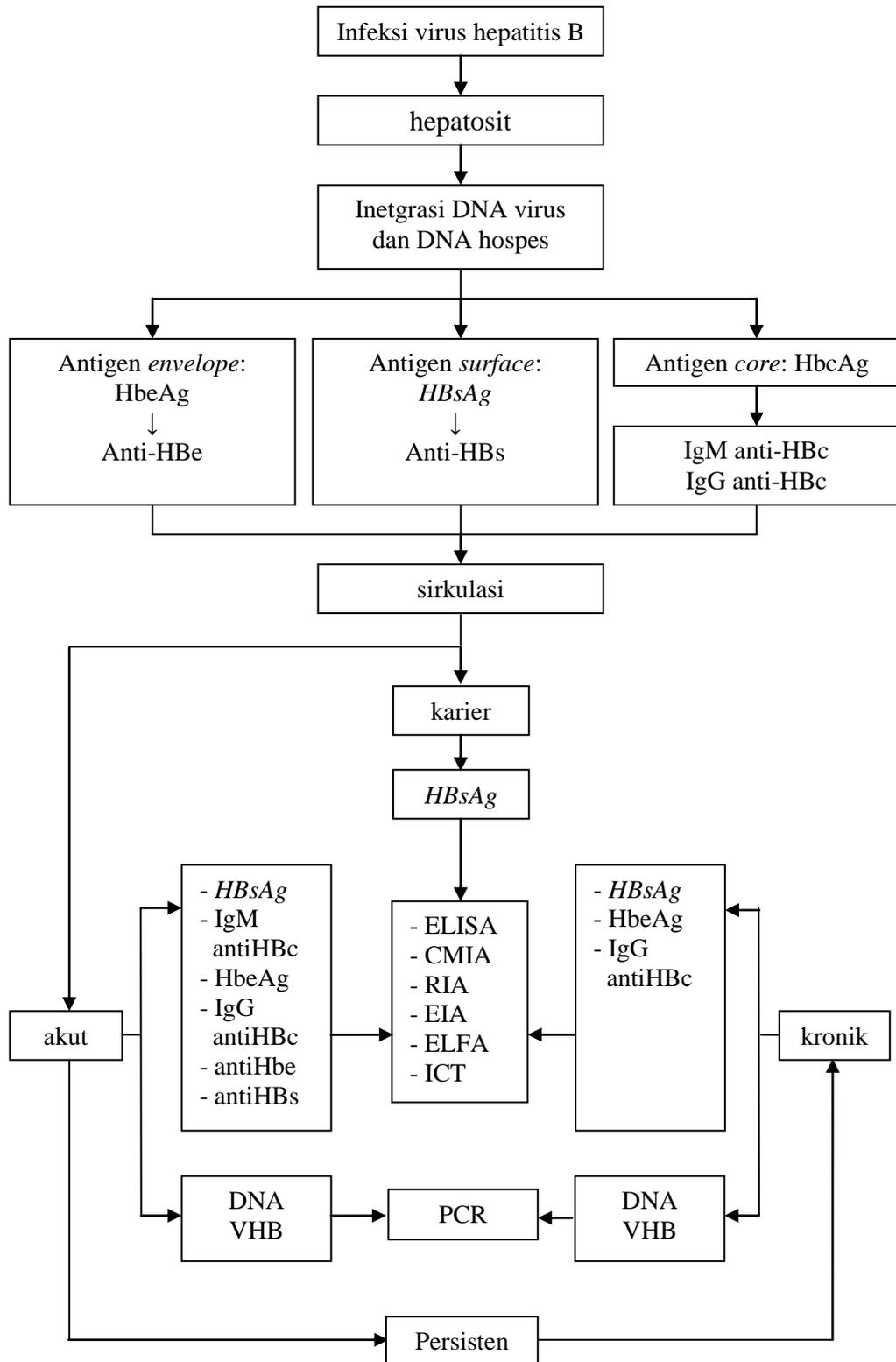
1.5 Kerangka Teori

Penyakit hepatitis B disebabkan oleh infeksi virus hepatitis B (VHB). Virus ini menyerang sel hati dengan melekat pada reseptor spesifik di membran hepatosit dan melakukan penetrasi ke dalam sitoplasma hepar. Setelah sampai di sitoplasma, DNA VHB akan masuk ke nukleus hepatosit dan berintegrasi dengan DNA hospes untuk membentuk protein virus yang akan dilepaskan ke peredaran darah sebagai antigen. Antigen VHB diekspresikan pada permukaan hepatosit dan terdapat reaktivitas selular yang dimediasi oleh sel T untuk melawan antigen ini yang diperkirakan menjadi penyebab utama kerusakan hepatosit (WHO, 2002).

Perjalanan klinis dan diagnosis infeksi VHB ditandai dengan pemeriksaan serologi terhadap antigen dan antibodi yang terbentuk dan beredar di sirkulasi. Penanda serologi yang pertama kali dapat dideteksi yaitu HBsAg yang muncul 2 minggu sebelum timbul gejala, diikuti dengan HBeAg yang menunjukkan replikasi aktif dari virus. Antigen HBc tidak dapat dideteksi dengan pemeriksaan serologi, karena antigen ini menetap di hepatosit. Fase akut ditandai dengan terdeteksinya antibodi IgM anti-HBc, dan IgG anti-HBc terbentuk pada fase lanjutan. Antibodi anti-HBs menunjukkan bahwa orang tersebut kebal terhadap VHB, baik secara alami maupun didapat dari vaksin (Price & Wilson, 2005).

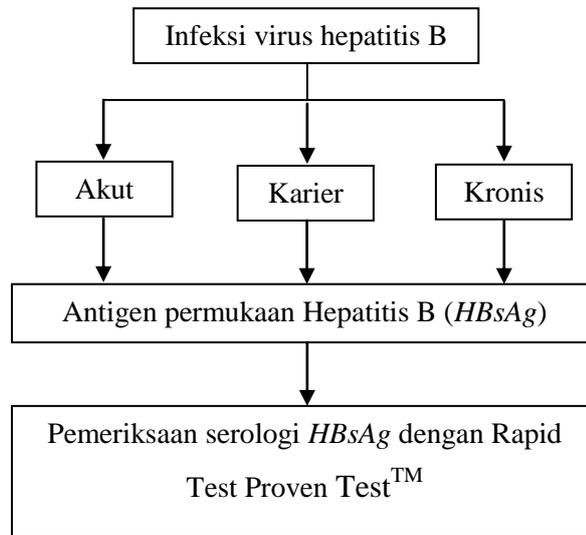
Berbagai antigen dan antibodi dapat dideteksi menggunakan berbagai metode, yaitu EIA (*Enzyme Immunoassay*), ELISA (*Enzyme Linked Immunoassay*), ELFA (*Enzyme Linked Fluorescent Assay*), ICT (*Immunochromatography Test*) atau

Rapid Test, RIA (Radio Immunoassay), dan CMIA (Chemiluminescent Microparticle Immunoassay) (Lin et al., 2008).



Gambar 1. Kerangka Teori

1.6 Kerangka Konsep



Gambar 2. Kerangka Konsep

1.7 Hipotesis

Berdasarkan rumusan masalah yang telah dipaparkan sebelumnya, hipotesis dalam penelitian ini adalah:

1. Metode *Rapid Test* HBsAg Proven Test™ memiliki nilai AUC >80%.
2. Metode *Rapid Test* HBsAg Proven Test™ memiliki nilai sensitivitas >80% dan spesifisitas >70%.