

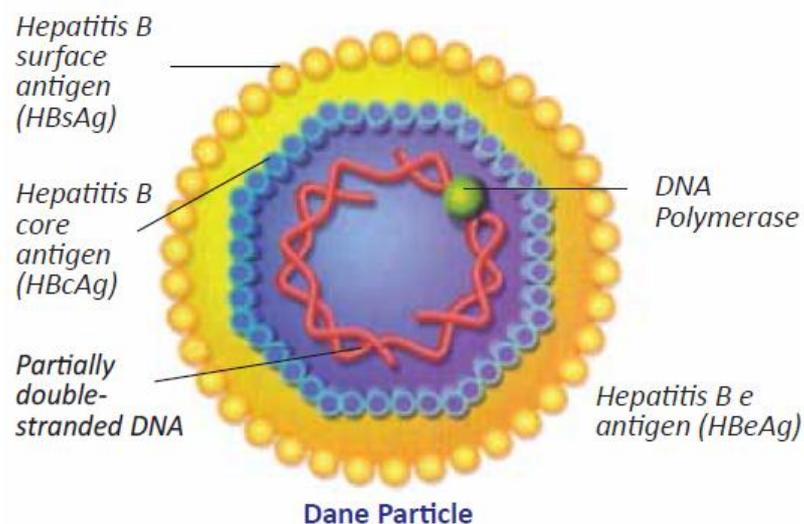
## BAB II

### TINJAUAN PUSTAKA

#### 2.1 Hepatitis B

##### 2.1.1 Definisi dan Etiologi

Hepatitis B merupakan penyakit inflamasi dan nekrosis dari sel-sel hati yang disebabkan oleh virus hepatitis B. 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 30-180 hari rata-rata 70 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 3. Struktur virus hepatitis B ([www.biomedika.co.id](http://www.biomedika.co.id))

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). Adanya antigen ini menunjukkan infeksi akut atau karier kronis yaitu lebih dari 6 bulan. Hepatitis B *core* antigen (HbcAg) merupakan antigen spesifik yang berhubungan dengan 27 nm inti pada VHB (WHO, 2002). 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 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 (Price & Wilson, 2005). Antigen ini ditemukan pada infeksi akut dan pada beberapa karier kronis (Mandal & Wilkins, 2006).

### **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 didapat 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 & Wilkins, 2006).

Infeksi kronis lebih sering dialami bayi dan anak-anak dibanding orang dewasa. Mereka yang tertular dengan kronis bisa menyebarkan virus hepatitis B pada

orang lain, sekalipun jika mereka tidak tampak sakit. Hingga 1,4 juta penduduk Amerika mungkin menderita infeksi Hepatitis B yang kronis. Pada tahun 2009, sekitar 38.000 orang tertular hepatitis B (Mustofa & Kurniawaty, 2013).

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 di mana darah atau cairan tubuh lainnya disuntikkan, ditelan, atau dipajankan ke membran mukosa. Jadi, anak-anak dalam panti cacat mental, pasien hemodialisis, dan penyalah guna obat intravena akan memiliki angka karier lebih tinggi (5-20%). Wabah dapat terjadi dalam kelompok ini serta melalui ahli bedah dan dokter gigi yang terinfeksi (Mandal & Wilkins, 2006).

Prevalensi infeksi VHB secara kronis di dunia terbagi menjadi tiga area, yaitu tinggi (lebih dari 8%), intermediet (2-8%), dan rendah (kurang dari 2%). Asia Tenggara merupakan salah satu area endemik infeksi VHB kronis yang tinggi. Sekitar 70-90% dari populasi terinfeksi VHB sebelum usia 40 tahun, dan 8-20% lainnya bersifat karier (WHO, 2002). Indonesia termasuk negara endemik hepatitis B dengan jumlah yang terjangkit antara 2,5% sampai 36,17% dari total jumlah penduduk (Hazim, 2010).

### **2.1.3 Penularan dan faktor resiko**

Cara penularan VHB pada anak-anak, remaja, dan orang dewasa dapat terjadi melalui beberapa cara, yaitu kontak dengan darah atau komponen darah dan cairan tubuh yang terkontaminasi melalui kulit yang terbuka seperti gigitan,

sayatan, atau luka memar. Virus dapat menetap di berbagai permukaan benda yang berkontak dengannya selama kurang lebih satu minggu, seperti ujung pisau cukur, meja, noda darah, tanpa kehilangan kemampuan infeksiya. Virus hepatitis B tidak dapat melewati kulit atau barrier membran mukosa, dan sebagian akan hancur ketika melewati barrier. Kontak dengan virus terjadi melalui benda-benda yang bisa dihindangi oleh darah atau cairan tubuh manusia, misalnya sikat gigi, alat cukur, atau alat pemantau dan alat perawatan penyakit diabetes. Resiko 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; Mustofa & Kurniawaty, 2013).

Virus dapat diidentifikasi di dalam sebagian besar cairan tubuh seperti saliva, cairan semen, ASI, dan cairan rongga serosa merupakan penyebab paling penting misalnya ascites. Kebanyakan orang yang terinfeksi tampak sehat dan tanpa gejala, namun bisa saja bersifat infeksius (WHO, 2002).

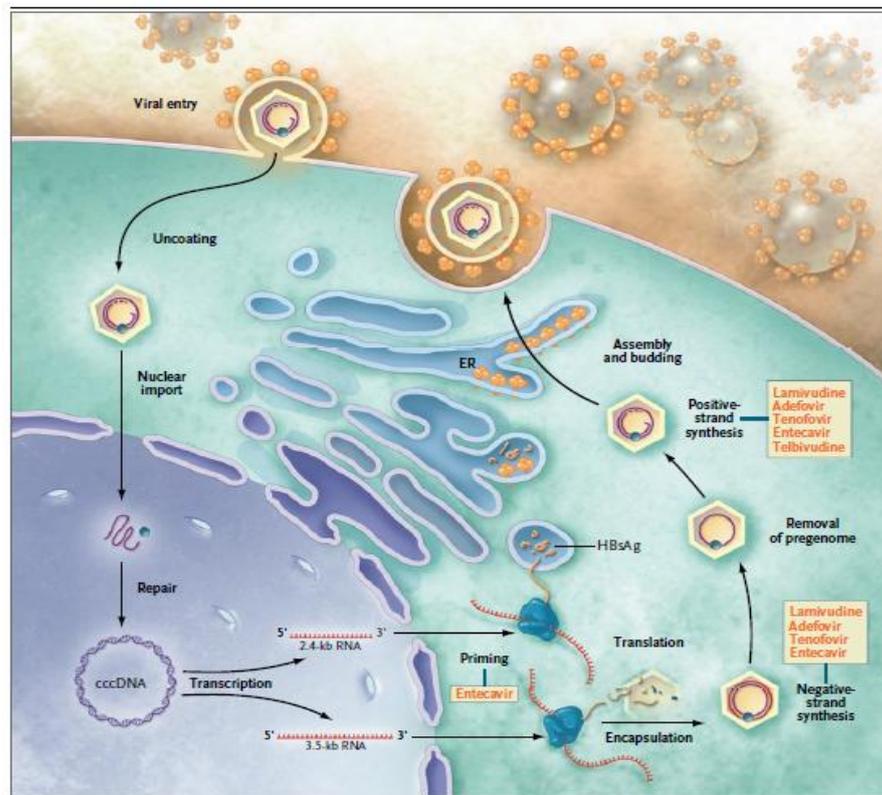
Virus hepatitis B adalah virus yang berukuran besar dan tidak dapat melewati plasenta sehingga tidak menginfeksi janin kecuali jika telah ada kerusakan atau kelainan pada barrier maternal-fetal seperti pada amniosintesis. Namun wanita hamil yang terinfeksi VHB tetap dapat menularkan penyakit kepada bayinya 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).

Hepatitis B adalah satu-satunya penyakit menular seksual yang dapat diproteksi dengan vaksin. Darah bersifat infeksiif saat beberapa minggu sebelum onset gejala pertama dan selama fase akut. Sifat infeksiif pada orang yang mengalami infeksi kronis bervariasi mulai dari infeksius tinggi (HBeAg positif) sampai sedikit infeksius (anti-Hbe positif). Semua orang beresiko terinfeksi. Hanya orang yang telah divaksinasi lengkap atau orang yang punya antibodi anti-HBs setelah terinfeksi VHB yang kebal terhadap infeksi VHB. Pasien yang banyak mengalami infeksi menetap oleh VHB adalah orang dengan immunodefisiensi kongenital atau didapat termasuk infeksi HIV, orang dengan immunosupresi, dan pasien yang menjalani terapi obat immunosupresif seperti steroid serta orang yang menjalani perawatan hemodialisis. Infeksi VHB kronis terjadi pada 90% janin yang terinfeksi saat kelahiran, 25-50% anak-anak usia 1-5 tahun, dan 1-5% pada anak usia lebih dari 5 tahun dan dewasa (WHO, 2002).

#### **2.1.4 Patogenesis**

Masa inkubasi infeksi VHB bervariasi, yaitu sekitar 45-120 hari, dengan rerata 60-90 hari. Variasi tersebut tergantung jumlah virus yang menginfeksi, cara penularan, dan faktor host (WHO, 2002). Sel hati manusia merupakan target organ bagi virus hepatitis B. 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 (Mustofa & Kurniawaty, 2013). Kemudian DNA VHB ditransport ke nukleus sel pejamu. Di nukleus, DNA membentuk *covalently closed circular* (ccc) yang

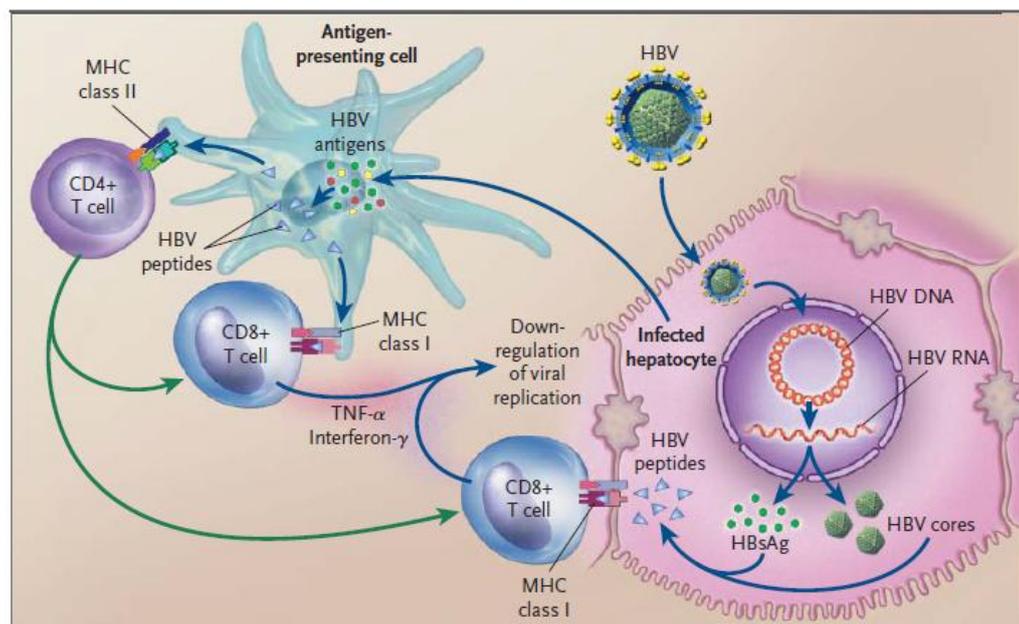
disajikan sebagai bahan untuk transkripsi (Lee, 2012). Hasil transkripsi dan translasi virus di dalam hepatosit akan memproduksi protein-protein virus seperti protein *surface*, *core*, polimerase, dan protein X. Protein tersebut akan dibungkus oleh retikulum endoplasma dan dikeluarkan dari hepatosit sebagai antigen, salah satunya yaitu HBsAg (Ganem *et al.*, 2004).



**Gambar 4.** Patogenesis infeksi virus hepatitis B (Sumber: Dienstag, 2008).

HBsAg tidak hanya diproduksi dari cccDNA, tetapi juga berasal dari rentetan DNA VHB pada antigen permukaan *open-reading frame* (ORF) yang berintegrasi dengan genome hepatosit. HBsAg diproduksi dalam jumlah banyak dan bersirkulasi di serum pada individu yang terinfeksi VHB (Hadziyannis, 2013). Secara teori, cccDNA merupakan indikator terbaik dalam aktivitas transkripsi VHB di hepatosit. Level HBsAg berhubungan dengan level cccDNA (Lee, 2012).

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- $\gamma$  dan tumor necrosis factor alfa (TNF- $\alpha$ ) yang memiliki efek antivirus tanpa menghancurkan sel target (Ganem *et al.*, 2004).



**Gambar 5.** Respon imun terhadap virus hepatitis B (Sumber: Ganem *et al.*, 2004)

Apabila seseorang terinfeksi virus hepatitis B akut maka tubuh akan memberikan tanggapan kekebalan. Ada tiga kemungkinan tanggapan kekebalan yang diberikan oleh tubuh terhadap virus hepatitis B pasca periode 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 (Hazim, 2010). Pada hepatitis B kronis, 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 berlebihan dan anti-HBs tidak terdeteksi (Ganem *et al.*, 2004).

### **2.1.5 Manifestasi Klinis**

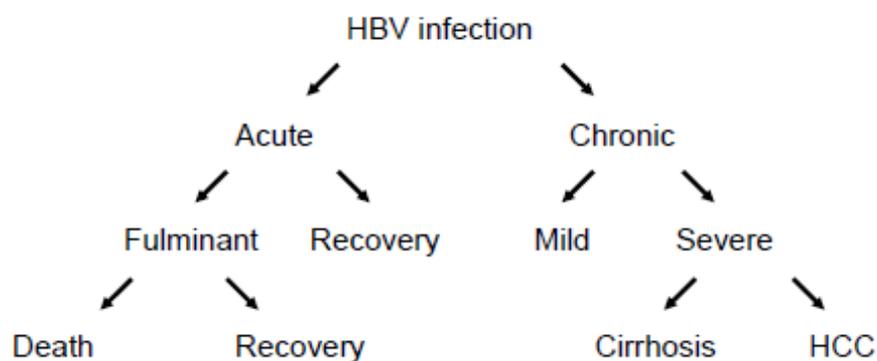
Infeksi VHB memiliki manifestasi klinik yang berbeda-beda bergantung pada usia pasien saat terinfeksi, status imun, dan derajat penyakit. Fase inkubasi yang terjadi selama 6-24 minggu, gejala yang timbul pada pasien dapat merasa tidak baik atau dengan mungkin mual, muntah, diare, anoreksia, dan sakit kepala. Pasien dapat menjadi 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 hepatitis 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 (Mustofa & Kurniawaty, 2013).

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 papular (sindrom Gianotti). Biasa terjadi hepatomegali yang nyeri tekan dan licin serta splenomegali pada 15% kasus. Penyakit yang akut lebih sering terjadi pada orang dewasa (Mandal & Wilkins, 2006).

Banyak 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 persisten, 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; Hazim, 2010).



**Gambar 6.** Infeksi hepatitis B (Sumber: 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 fulminan. Bentuk akut sering mengalami perbaikan spontan setelah 4-8 minggu sakit. Banyak pasien mengalami perbaikan tanpa akibat yang signifikan dan tanpa rekuren (WHO, 2002).

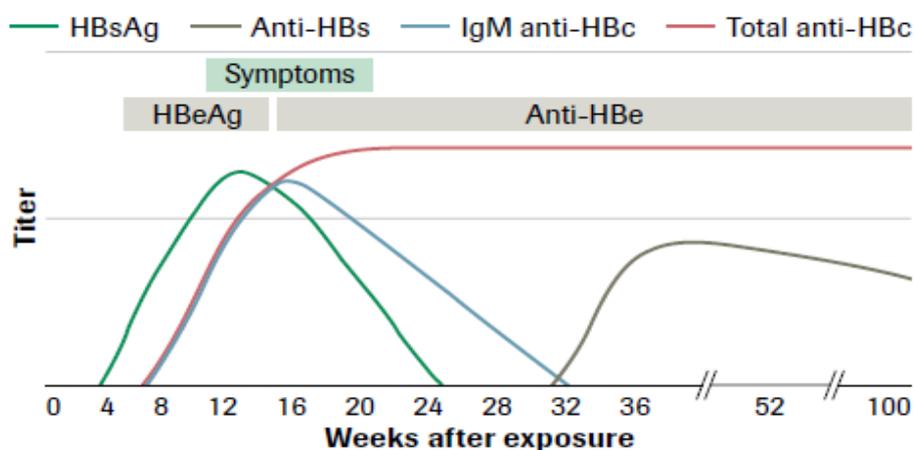
#### **2.1.6 Diagnosis**

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 (Mustofa & Kurniawaty, 2013). Fase ikterik pada hepatitis virus akut dimulai biasanya pada sepuluh hari 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).

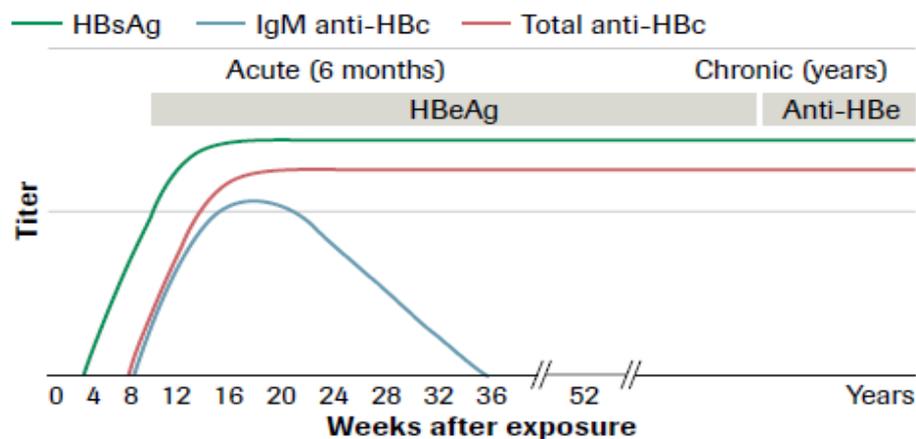
Penanda imunologi Hepatitis B adalah dengan mendeteksi antigen dan antibodi spesifik virus hepatitis B. Antigen pertama yang muncul adalah antigen *surface* (HBsAg). Antigen ini muncul dua minggu sebelum timbul gejala klinik, menandakan bahwa penderita dapat menularkan VHB ke orang lain, dan biasanya

menghilang pada masa konvalesen dini. Apabila virus aktif bereplikasi di hepatosit, maka penanda yang selanjutnya muncul adalah antigen *envelope* (HBeAg). Terdeteksinya antigen ini menandakan bahwa orang tersebut dalam keadaan sangat infeksius dan selalu ditemukan pada semua infeksi akut. Titer HbeAg berkorelasi dengan kadar DNA VHB (Price & Wilson, 2005).

Antigen lain yaitu antigen *core* (HBcAg) yang hanya ada di dalam hepatosit sehingga tidak dapat dideteksi dalam serum. Namun yang bisa dideteksi yaitu antibodi terhadap antigen tersebut. Antibodi ini dapat terdeteksi segera setelah timbul gambaran klinis hepatitis dan menetap untuk seterusnya. Antibodi ini merupakan penanda kekebalan yang paling jelas didapat dari infeksi VHB, bukan dari vaksinasi. Antibodi ini terbagi menjadi fragmen IgM dan IgG yang merupakan penanda untuk mendeteksi infeksi baru atau infeksi yang sudah lama. IgM anti-HBc terlihat pada awal infeksi dan bertahan lebih dari 6 bulan. Sedangkan adanya predominansi antibodi IgG anti-HBc menunjukkan kesembuhan dari infeksi VHB secara alamiah di masa yang sudah lama (6 bulan) atau infeksi VHB kronis (Price & Wilson, 2005).



**Gambar 7.** Imunologi infeksi VHB akut (Sumber: Roche Diagnostic, 2011).



**Gambar 8.** Imunologi infeksi VHB kronis (Sumber: Roche Diagnostic, 2011).

Antibodi terhadap HBeAg (anti-Hbe) muncul pada hampir semua infeksi VHB dan berkaitan dengan hilangnya virus-virus yang bereplikasi dan menurunnya daya tular. Antibodi terhadap HBsAg (anti-HBs) akan terjadi setelah infeksi alamiah atau dapat ditimbulkan oleh imunisasi. Antibodi ini timbul setelah infeksi membaik dan berguna untuk memberikan kekebalan jangka panjang. Hepatitis akut memiliki *window periode*, yaitu saat HBsAg sudah tidak terdeteksi namun anti-HBs belum terbentuk. Antibodi anti-HBs mulai dihasilkan pada minggu ke-32, sedangkan HBsAg sudah tidak ditemukan sejak minggu ke-24 (Price & Wilson, 2005).

Infeksi VHB secara akut memiliki dua fase siklus yaitu fase replikasi dan fase integratif. Pada fase replikasi, kadar HBsAg (*hepatitis B surface antigen*), HBV DNA, HBeAg, *aspartate aminotransferase* (AST) dan *alanine aminotransferase* (ALT) serum akan meningkat, sedangkan kadar anti-HBs dan anti HBe masih negatif (Hazim, 2010). Peningkatan aminotransferase terutama ALT memiliki nilai yang bervariasi mulai dari ringan-sedang dengan peningkatan 3-10 kali lipat hingga peningkatan tajam lebih dari 100 kali lipat. Pada lebih dari 90% pasien terjadi

peningkatan ALT dari normal menjadi 200 IU/ml. Selain itu juga terjadi peningkatan bilirubin serum, albumin, gammaglobulin meningkat ringan, dan waktu protrombin memanjang (WHO, 2002).

Pada fase integratif keadaan sebaliknya terjadi, HBsAg, HBV DNA, HBeAg dan ALT/AST menjadi negatif/normal, sedangkan antibodi terhadap antigen yaitu anti HBs dan anti HBe menjadi positif (serokonversi). Keadaan demikian banyak ditemukan pada penderita hepatitis B yang terinfeksi pada usia dewasa di mana sekitar 95-97% infeksi hepatitis B akut akan sembuh karena imunitas tubuh dapat memberikan tanggapan adekuat (Hazim, 2010).

Hepatitis B kronis ditandai dengan HBsAg positif lebih dari 6 bulan di dalam serum, tingginya kadar HBV DNA dan berlangsungnya proses nekroinflamasi kronis hati. Karier HBsAg inaktif diartikan sebagai infeksi HBV persisten hati tanpa nekroinflamasi. Sedangkan hepatitis B kronis eksaserbasi adalah keadaan klinis yang ditandai dengan peningkatan intermiten ALT lebih dari 10 kali batas atas nilai normal (Hazim, 2010).

Menurut WHO (2002), terdapat tiga fase replikasi virus yang terjadi selama infeksi VHB terutama pada pasien dengan hepatitis B kronis, yaitu:

1. Fase replikasi tinggi. Pada tahap ini HBsAg, HBeAg, dan DNA virus dapat terdeteksi di serum. Kadar aminotransferase meningkat, dan aktivitas inflamasi nyata secara histologis. Pada fase ini, resiko menjadi sirosis tinggi.
2. Fase replikasi rendah. Tahap ini mulai hilangnya HBeAg, menurun atau hilangnya konsentrasi DNA VHB, dan mulai tampak anti-Hbe. Secara

histologis tampak penurunan aktivitas inflamasi yang jelas. Pemeriksaan serologi mengalami serokonversi seperti DNA VHB dan HBeAg mulai tergantikan oleh antibodi.

3. Fase nonreplikasi. Penanda replikasi virus tidak ada dan inflamasi berkurang.

Pemeriksaan DNA dari virus diperlukan sebagai pertanda yang paling sensitif terhadap replikasi virus serta menunjukkan derajat penularan yang tinggi. DNA VHB dapat dijumpai pada serum dan hati setelah HBsAg menghilang, khususnya pada pasien dalam terapi antiviral, sebagai indikator yang baik untuk kadar viremia dan pada beberapa penelitian berkorelasi dengan kadar transaminase serum serta paralel dengan HBsAg (Yeh, 2002). Karier hepatitis B merupakan individu dengan hasil pemeriksaan HBsAg positif pada sedikitnya dua kali pemeriksaan yang berjarak 6 bulan, atau hasil pemeriksaan HBsAg positif tetapi IgM anti-HBc nya negatif dari satu spesimen tunggal (Price & Wilson, 2005).

Pemeriksaan penunjang lainnya yang dapat membantu diagnosis hepatitis B adalah ultrasonografi abdomen di mana tampak gambaran hepatitis kronis. Biopsi hati dapat menunjukkan gambaran peradangan dan fibrosis hati (Mustofa & Kurniawaty, 2013). Tujuan pemeriksaan histologi adalah untuk menilai tingkat kerusakan hati, menyisihkan diagnosis penyakit hati lain, prognosis dan menentukan manajemen anti viral. Ukuran spesimen biopsi yang representatif adalah 1-3 cm (ukuran panjang) dan 1,2-2 mm (ukuran diameter) baik menggunakan jarum Menghini atau Tru-cut. Salah satu metode penilaian biopsi yang sering digunakan adalah dengan *Histologic Activity Index score* (Hazim, 2010).

### **2.1.6.1 Metode diagnostik HBsAg**

Deteksi virus hepatitis B 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 Fluorescent 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).

Berdasarkan penelitian yang dilakukan oleh Elise, RIA merupakan metode deteksi HBsAg yang paling sensitif dan paling spesifik pada tahun 1977. Seiring perkembangan teknologi, dilakukan penelitian dalam mendeteksi HBsAg menggunakan ELISA yang dibandingkan hasilnya dengan RIA. Didapatkan bahwa ELISA memiliki peralatan yang lebih murah, tidak menggunakan radioisotop, dan reagensinya stabil dengan sensitifitas yang cukup baik jika dibandingkan dengan RIA.

*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)

Imunokromatografi test atau *rapid test* dapat disebut juga dengan uji strip. Metode ini tidak memerlukan peralatan untuk membaca hasilnya, tetapi cukup dilihat dengan kasat mata, sehingga jauh lebih praktis. Prinsip dari metode ini adalah jika terdapat HBsAg pada serum sampel, maka antigen tersebut akan membentuk kompleks dengan koloid emas anti-HBs terkonjugasi pada strip. Cairan tersebut akan berpindah melewati membran nitroselulose dan berikatan dengan antibodi anti-HBs kedua yang immobilisasi pada membran, sehingga membentuk garis merah yang dapat dilihat. Apabila hasil test reaktif maka alat akan menunjukkan dua garis berwarna, yaitu pada area tes (P=positif) dan area kontrol (C=kontrol). Apabila hanya satu warna yang tergambar pada area kontrol, maka interpretasinya yaitu nonreaktif. Sedangkan jika tidak ada warna yang terbentuk, maka pemeriksaan tersebut tidak valid.

Rapid Test HBsAg Proven Test™ dapat disimpan dalam suhu antara 4-30°C dan tidak boleh dibekukan. Stabilitas kit dapat bertahan selama 18 bulan. Sebelum digunakan, biarkan reagen pada suhu kamar dan harus digunakan secepatnya setelah kit dibuka dari pak. Pembacaan hasil ditunggu sampai 15 menit.



**Gambar 9.** *Rapid Test* (Sumber: [www.vistadx.net](http://www.vistadx.net))



**Gambar 10.** Interpretasi pemeriksaan *Rapid Test* (Sumber: [www.vistadx.net](http://www.vistadx.net))

*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 paling peka dengan ketelitian dan ketepatan analisis yang baik dengan rentang pengukuran yang luas. Metode ini dapat mengukur reaktif HBsAg secara kuantitatif dan memberikan hasil yang akurat (Zacher, 2011).

Architect<sup>®</sup> HBsAg kuantitatif merupakan metode CMIA yang menggunakan dua step *immunoassay* dengan mikropartikel *chemiluminescent*. Prosesnya yaitu mencampur sampel dengan manik-manik paramagnetik yang menyajikan anti-HBs. Kemudian diberikan konjugat dan reaktan serta pemancaran sinyal cahaya yang akan sebanding dengan konsentrasi HBsAg dalam jarak yang luas yaitu 0,05-250 IU/ml. Metode kalibrasi sudah terstandardisasi oleh WHO International Standard dengan durasi 35 menit. Pengenceran manual pada awal pemeriksaan yaitu 1:100 dilakukan pada seluruh sampel. Sampel dengan titer HBsAg > 250 IU/ml secara manual diencerkan pada 1:500-1:2.000 agar dapat dibaca dalam

jarak kalibrasi. Sedangkan jika sampel dengan level HBsAg<0,05 IU/ml akan dites ulang tanpa pengenceran (Hadziyannis, 2013; Maylin, *et al.*, 2012).

### **2.1.7 Komplikasi**

Prevalensi berkembang menjadi hepatitis fulminan sebesar 0,5-1%, mengalami penyembuhan pada hepatitis kronis persisten sebesar >90%, hepatitis kronis aktif <10% dan menjadi sirosis hati sekitar 1% kasus. Setiap tahun, kira-kira 2.000-4.000 orang di Amerika meninggal akibat penyakit sirosis atau kanker hati akibat hepatitis B (Mustofa & Kurniawaty, 2013).

Menurut Mandal dan Wilkins (2006), komplikasi hepatic dapat terjadi hepatitis fulminan, hepatitis kronik aktif, hepatitis kronik persisten, sirosis hepatis, hepatitis kolestatik dan hepatitis relaps, serta Hepatoma. Karier-kronis terjadi pada 10% kasus dan terkait dengan hepatitis kronis ringan (70%) atau aktif (30%) pada biopsi hati. Progresi ke arah sisrosis atau hepatoma terjadi pada 25-30% karier kronis; ini lebih mungkin terjadi pada pasien dengan tingkat replikasi yang tinggi (karier HbeAg atau kadar DNA VHB yang tinggi). Komplikasi ekstrahepatik seperti anemia aplastik, anemia hemolitik, trombositopeni, Sindrom Guillain-Barre (GBS), ensephalomyelitis, sindrom pascahepatitis (sindrom kelelahan kronis), glomerulonefritis, dan vaskulitis.

### **2.1.8 Pengobatan**

Menurut Perhimpunan Peneliti Hati Indonesia (PPHI) tahun 2006, tujuan utama dari pengobatan hepatitis B kronik adalah untuk mengeliminasi atau menekan

secara permanen VHB. Hal ini akan mengurangi patogenitas dan infektivitas, dan akhirnya menghentikan atau mengurangi nekroinflamasi hati. Dalam istilah klinis, tujuan jangka pendek adalah mengurangi inflamasi hati, mencegah terjadinya dekompensasi hati, menghilangkan VHB-DNA (dengan serokonversi HBeAg ke anti-HBe pada pasien HBeAg positif) dan normalisasi ALT pada akhir atau 6-12 bulan setelah akhir pengobatan. Tujuan jangka panjang adalah mencegah terjadinya *hepatitis flare* yang dapat menyebabkan dekompensasi hati, perkembangan ke arah sirosis dan/atau karsinoma hepatoselular, dan pada akhirnya memperpanjang usia.

Tidak ada terapi spesifik untuk infeksi VHB akut. Penggunaan adrenokortikosteroid untuk manajemen hepatitis B akut yang belum komplikasi tidak diindikasikan karena tidak ada efek perbaikan terhadap proses penyakit yang mendasarinya dan dapat meningkatkan angka relaps. Pengobatan awal hepatitis B akut dengan steroid dapat membuat infeksi menjadi menetap. Terapi hepatitis B akut seharusnya adalah suportif dan memelihara kenyamanan dan keseimbangan nutrisi yang adekuat. Pada hepatitis B akut, tirah baring merupakan pengobatan utama (WHO, 2002).

Terapi kortikosteroid digunakan pada pasien hepatitis kronis aktif yang simptomatik, HBsAg negatif, dan yang memiliki lesi histologi yang parah pada biopsi hati. Pada hepatitis B kronis, pengobatan dapat berupa antivirus atau melalui peningkatan sistem imun. Alfa-interferon memperkuat aktivitas sel T dalam melawan hepatosit terinfeksi (WHO, 2002). Lamivudine menunjukkan

efektifitas supresi VHB DNA, normalisasi ALT, dan perbaikan secara histologi baik pada HBeAg positif dan HbeAg negatif atau VHB DNA positif. Pada penderita dengan HbeAg positif yang diterapi selama satu tahun dengan lamivudine dengan dosis 100 mg per hari menghasilkan serokonversi menjadi anti-Hbe (PPHI, 2006). Lamivudin memiliki keuntungan yaitu sama aktifnya baik pada muatan *precore* maupun pada strain virus liar. Lamivudin dapat menimbulkan resistensi pada pasien yang tidak memiliki serokonversi dalam 1 tahun (Mandal & Wilkins, 2006).

Adefovir dipivoxil adalah nukleosida analog dari adenosin monofosfat setelah menjadi bentuk aktifnya akan bekerja langsung menghambat DNA polimerase dengan tempat ikatan yang berbeda dengan lamivudin. Adefo difosfat bekerja menghambat VHB polimerase dengan berkompetisi langsung dengan substrat endogen deoksiadenosin trifosfat dan setel, berintegrasi dengan VHB DNA sehingga pembentukan rantai DNA virus hepatitis B terhenti. Terapi dengan adefovir dipivoxil terbukti memberikan perbaikan histologis yang sangat bermakna pada kelompok penderita hepatitis B dengan hasil serokonversi HBeAg, penurunan VHB-DNA maupun normalisasi ALT yang jauh lebih tinggi dibandingkan plasebo. Penggunaan adefovir dipivoxil dapat dipertimbangkan sebagai pilihan untuk pengobatan hepatitis B pada kasus baru maupun yang sudah resisten serta terbukti sebagai penyelamat dalam pengobatan dengan lamivudine. Dosis yang dianjurkan untuk penggunaan adefovir adalah 10 mg per-hari. Efek samping penggunaan adefovir jika digunakan dosis tinggi yaitu sebesar 30 mg per-hari adalah gagal ginjal (PPHI, 2006).

Selain itu, terdapat bukti baru bahwa pengobatan dengan interferon selama 12 bulan dapat memperbaiki angka serokonversi HbeAg. Penderita hepatitis anak dengan ALT tinggi memberikan respons terhadap IFN- $\alpha$  dengan angka keberhasilan yang sama dengan orang dewasa. Lama terapi interferon adalah 4 hingga 6 bulan. Penggunaan interferon dapat menimbulkan efek samping berupa sindrom menyerupai influenza, supresi sumsum tulang, depresi, dan alopesia. Interferon tidak boleh diberikan pada pasien dengan sirosis karena dapat terjadi perburukan fungsi hati (PPHI, 2006).

*Pegylated interferon* memiliki mekanisme kerja ganda yaitu sebagai imunomodulator dan antivirus. Sebagai imunomodulator, *pegylated interferon* akan mengaktivasi makrofag, sel *natural killer* (NK), dan limfosit T sitotoksik serta memodulasi pembentukan antibodi yang akan meningkatkan respon imun hospes untuk melawan virus hepatitis B. Sedangkan aktivitas antivirus dilakukan dengan menghambat replikasi virus hepatitis B secara langsung melalui aktivasi endo-ribonuklease, elevasi protein kinase, dan induksi *2',5'-oligodenylate synthetase*. Pada saat ini yang telah diterima sebagai obat untuk hepatitis B Kronis adalah *pegylated interferon  $\alpha$ -2a* (PPHI, 2006).

Pada kasus hepatitis fulminan diperlukan perawatan intensif. Terapi transplantasi hati dapat mengalami komplikasi akibat kemungkinan reinfeksi cangkok dari lokasi ekstrahepatik. Transplantasi hati untuk penyakit hati dekompensata tahap akhir dapat berhasil pada pasien tertentu, meskipun reinfeksi hati dari

ekstrahepatik hampir selalu terjadi. Supresi replikasi virus pada saat ini penting untuk melindungi dari hepatitis pasca transplantasi (Mandal & Wilkins, 2006).

### **2.1.9 Prognosis**

Mortalitas keseluruhan dari VHB akut adalah 1-3%, namun 25-30% pasien karier kronis akan mengalami hepatitis kronis dengan nekroinflamasi, 25% dari pasien tersebut akan mengalami sirosis dan/atau hepatoma. Median harapan hidup setelah onset sirosis dekompensata adalah kurang dari 5 tahun dan 1-3% berkembang menjadi hepatoma setiap tahun (Mandal & Wilkins, 2006).

Menurut WHO tahun 2002, prognosis tidak pasti, terutama pada infeksi awal yang berkembang menjadi fulminan yang merupakan kasus fatal pada nekrosis hepatitis akut. Pada anak jarang terjadi penyakit klinis yang akut, tetapi kebanyakan anak yang terinfeksi sebelum usia tujuh tahun akan mengalami karier kronis.