

BAB II TINJAUAN PUSTAKA

A. Definisi Hepatitis B

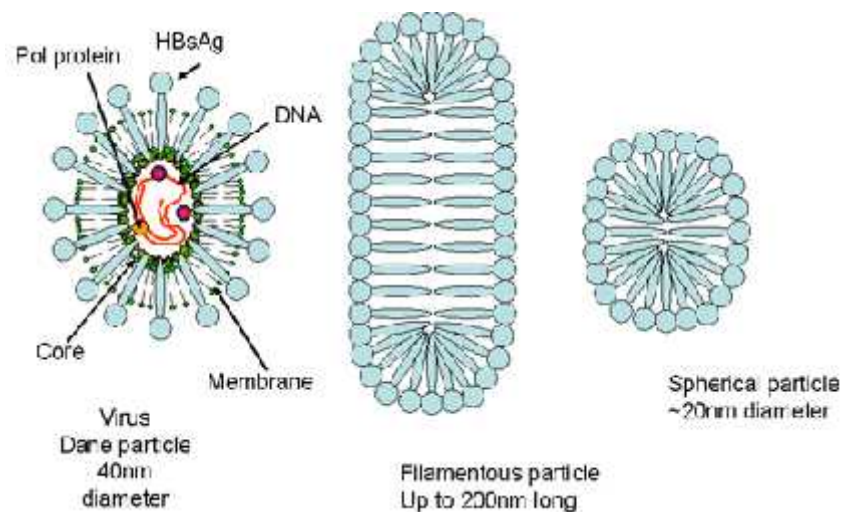
Hepatitis B adalah suatu penyakit hati yang disebabkan oleh virus Hepatitis B, suatu anggota famili *hepadnavirus* yang dapat menyebabkan peradangan hati akut atau kronis yang dapat berlanjut menjadi sirosis hati atau kanker hati. Hepatitis B akut jika perjalanan penyakit kurang dari 6 bulan sedangkan Hepatitis B kronis bila penyakit menetap, tidak menyembuh secara klinis atau laboratorium atau pada gambaran patologi anatomi selama 6 bulan (Mustofa & Kurniawaty, 2013).

B. Etiologi Hepatitis B

Virus Hepatitis B adalah virus (*Deoxyribo Nucleic Acid*) DNA terkecil berasal dari genus *Orthohepadnavirus* famili *Hepadnaviridae* berdiameter 40-42 nm (Hardjoeno, 2007). Masa inkubasi berkisar antara 15-180 hari dengan rata-rata 60-90 hari (Sudoyo *et al*, 2009). Bagian luar dari virus ini adalah protein *envelope* lipoprotein, sedangkan bagian dalam berupa nukleokapsid atau *core* (Hardjoeno, 2007).

Genom VHB merupakan molekul DNA sirkular untai-ganda parsial dengan 3200 nukleotida (Kumar *et al*, 2012). Genom berbentuk sirkuler dan memiliki empat *Open Reading Frame* (ORF) yang saling tumpang tindih secara parsial protein *envelope* yang dikenal sebagai selubung HBsAg seperti *large* HBs (LHBs), *medium* HBs (MHBs), dan *small* HBs (SHBs) disebut gen S, yang merupakan target utama respon imun *host*, dengan lokasi utama pada asam amino 100-160 (Hardjoeno, 2007). HBsAg dapat mengandung satu dari sejumlah sub tipe antigen spesifik, disebut d atau y, w atau r. Sub tipe HBsAg ini menyediakan penanda epidemiologik tambahan (Asdie *et al*, 2012).

Gen C yang mengkode protein inti (HBcAg) dan HBeAg, gen P yang mengkode enzim polimerase yang digunakan untuk replikasi virus, dan terakhir gen X yang mengkode protein X (HBx), yang memodulasi sinyal sel *host* secara langsung dan tidak langsung mempengaruhi ekspresi gen virus ataupun *host*, dan belakangan ini diketahui berkaitan dengan terjadinya kanker hati (Hardjoeno, 2007).



Gambar 3. Struktur virus Hepatitis B (Sumber: Hunt, 2011)

C. Epidemiologi Hepatitis B

Infeksi VHB merupakan penyebab utama hepatitis akut, hepatitis kronis, sirosis, dan kanker hati di dunia. Infeksi ini endemis di daerah Timur Jauh, sebagian besar kepulauan Pasifik, banyak negara di Afrika, sebagian Timur Tengah, dan di lembah Amazon. *Center for Disease Control and Prevention* (CDC) memperkirakan bahwa sejumlah 200.000 hingga 300.000 orang (terutama dewasa muda) terinfeksi oleh VHB setiap tahunnya. Hanya 25% dari mereka yang mengalami ikterus, 10.000 kasus memerlukan perawatan di rumah sakit, dan sekitar 1-2% meninggal karena penyakit fulminan (Price & Wilson, 2012).

Sepertiga penduduk dunia diperkirakan telah terinfeksi oleh VHB dan sekitar 400 juta orang merupakan pengidap kronik Hepatitis B, sedangkan prevalensi di Indonesia dilaporkan berkisar antara 3-17% (Hardjoeno, 2007). Virus Hepatitis B diperkirakan telah menginfeksi lebih dari 2 milyar orang yang hidup saat ini selama kehidupan mereka. Tujuh puluh lima persen dari semua pembawa kronis hidup di Asia dan pesisir Pasifik Barat (Kumar *et al*, 2012).

Prevalensi pengidap VHB tertinggi ada di Afrika dan Asia. Hasil Riset Kesehatan Dasar tahun 2007 menunjukkan bahwa Hepatitis klinis terdeteksi di seluruh provinsi di Indonesia dengan prevalensi sebesar 0,6% (rentang: 0,2%-1,9%). Hasil Riskesdas Biomedis tahun 2007 dengan jumlah sampel 10.391 orang menunjukkan bahwa persentase HBsAg positif 9,4%. Persentase Hepatitis B tertinggi pada kelompok umur 45- 49 tahun (11,92%), umur >60

tahun (10.57%) dan umur 10-14 tahun (10,02%), selanjutnya HBsAg positif pada kelompok laki-laki dan perempuan hampir sama (9,7% dan 9,3%). Hal ini menunjukkan bahwa 1 dari 10 penduduk Indonesia telah terinfeksi virus Hepatitis B (Kemenkes, 2012).

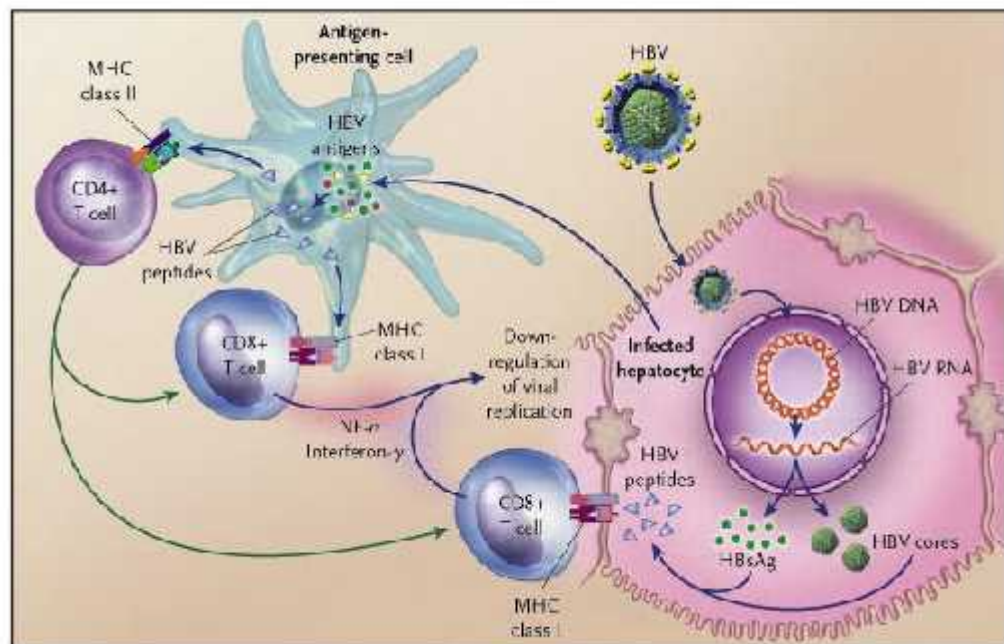
D. Penularan Hepatitis B

Cara utama penularan VHB adalah melalui parenteral dan menembus membran mukosa, terutama berhubungan seksual (Price & Wilson, 2012). Penanda HBsAg telah diidentifikasi pada hampir setiap cairan tubuh dari orang yang terinfeksi yaitu saliva, air mata, cairan seminal, cairan serebrospinal, asites, dan air susu ibu. Beberapa cairan tubuh ini (terutama semen dan saliva) telah diketahui infeksius (Thedja, 2012).

Jalur penularan infeksi VHB di Indonesia yang terbanyak adalah secara parenteral yaitu secara vertikal (transmisi) maternal-neonatal atau horisontal (kontak antar individu yang sangat erat dan lama, seksual, iatrogenik, penggunaan jarum suntik bersama). Virus Hepatitis B dapat dideteksi pada semua sekret dan cairan tubuh manusia, dengan konsentrasi tertinggi pada serum (Juffrie *et al*, 2010).

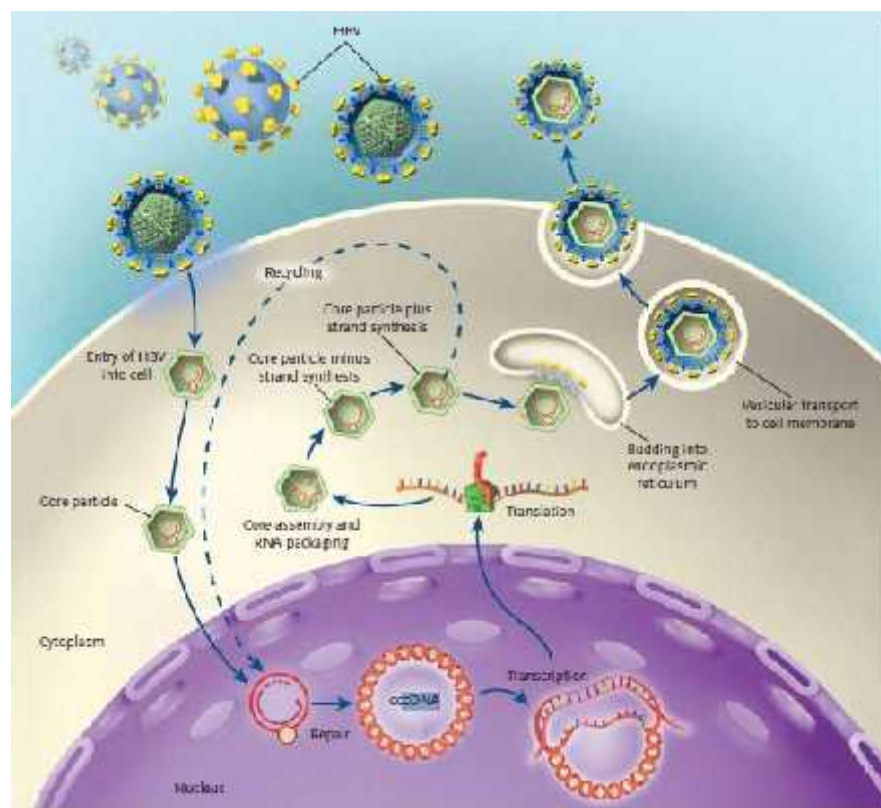
E. Patogenesis Hepatitis B

Infeksi VHB berlangsung dalam dua fase. Selama fase proliferaatif, DNA VHB terdapat dalam bentuk episomal, dengan pembentukan virion lengkap dan semua antigen terkait. Ekspresi gen HBsAg dan HBcAg di permukaan sel disertai dengan molekul MHC kelas I menyebabkan pengaktifan limfosit T CD8+ sitotoksik. Selama fase integratif, DNA virus meyatu kedalam genom pejamu. Seiring dengan berhentinya replikasi virus dan munculnya antibodi virus, infektivitas berhenti dan kerusakan hati mereda. Namun risiko terjadinya karsinoma hepatoselular menetap. Hal ini sebagian disebabkan oleh disregulasi pertumbuhan yang diperantarai protein X VHB. Kerusakan hepatosit terjadi akibat kerusakan sel yang terinfeksi virus oleh sel sitotoksik CD8+ (Kumar *et al*, 2012). Fase tersebut dapat dilihat pada gambar 2.



Gambar 4. Patogenesis imun pada virus hepatitis B (Sumber: Ganem *et al*, 2004).

Proses replikasi VHB berlangsung cepat, sekitar 10^{10} - 10^{12} virion dihasilkan setiap hari. Siklus hidup VHB dimulai dengan menempelnya virion pada reseptor di permukaan sel hati (Gambar 3). Setelah terjadi fusi membran, partikel *core* kemudian ditransfer ke sitosol dan selanjutnya dilepaskan ke dalam nucleus (*genom release*), selanjutnya DNA VHB yang masuk ke dalam nukleus mula-mula berupa untai DNA yang tidak sama panjang yang kemudian akan terjadi proses *DNA repair* berupa memanjangnya rantai DNA yang pendek sehingga menjadi dua untai DNA yang sama panjang atau *covalently closed circle DNA* (cccDNA). Proses selanjutnya adalah transkripsi cccDNA menjadi pre-genom RNA dan beberapa *messenger RNA* (mRNA) yaitu mRNA LHBs, MHBs, dan mRNA SHBs (Hardjoeno, 2007).



Gambar 5. Siklus replikasi virus hepatitis B (Sumber: Ganem *et al*, 2004).

Semua RNA VHB kemudian ditransfer ke sitoplasma dimana proses translasi menghasilkan protein *envelope*, *core*, polimerase, polipeptida X dan pre-C, sedangkan translasi mRNA LHBs, MHBs, dan mRNA SHBs akan menghasilkan protein LHBs, MHBs, dan SHBs. Proses selanjutnya adalah pembuatan nukleokapsid di sitosol yang melibatkan proses *encapsidation* yaitu penggabungan molekul RNA ke dalam HBsAg. Proses *reverse transcription* dimulai, DNA virus dibentuk kembali dari molekul RNA. Beberapa *core* yang mengandung genom matang ditransfer kembali ke nukleus yang dapat dikonversi kembali menjadi cccDNA untuk mempertahankan cadangan *template* transkripsi intranukleus. Akan tetapi, sebagian dari protein *core* ini bergabung ke kompleks golgi yang membawa protein *envelope* virus. Protein *core* memperoleh *envelope* lipoprotein yang mengandung *antigen surface* L, M, dan S, yang selanjutnya ditransfer ke luar sel (Hardjoeno, 2007).

F. Patofisiologi 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 *carrier* 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* mengenali 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).

G. Manifestasi Klinis Hepatitis B

Manifestasi klinis infeksi VHB pada pasien hepatitis akut cenderung ringan. Kondisi asimtomatis ini terbukti dari tingginya angka pengidap tanpa adanya riwayat hepatitis akut. Apabila menimbulkan gejala hepatitis, gejalanya menyerupai hepatitis virus yang lain tetapi dengan intensitas yang lebih berat (Juffrie *et al*, 2010).

Gejala hepatitis akut terbagi dalam 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 prodromal (pra ikterik)

Fase diantara timbulnya keluhan-keluhan pertama dan timbulnya gejala ikterus. Awitannya singkat atau *insidious* ditandai dengan malaise umum, mialgia, 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 perasaan sudah lebih sehat dan kembalinya nafsu makan. Sekitar 5-10% kasus perjalanan klinisnya mungkin lebih sulit ditangani, hanya <1% yang menjadi fulminan (Sudoyo *et al*, 2009).

Hepatitis B kronis didefinisikan sebagai peradangan hati yang berlanjut lebih dari enam bulan sejak timbul keluhan dan gejala penyakit. Perjalanan hepatitis B kronik dibagi menjadi tiga fase penting yaitu :

1. Fase Imunotoleransi

Sistem imun tubuh toleren terhadap VHB sehingga konsentrasi virus tinggi dalam darah, tetapi tidak 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, HBeAg yang menjadi negatif dan anti-HBe yang menjadi positif, serta konsentrasi ALT normal (Sudoyo *et al*, 2009).

H. Diagnosis Hepatitis B

Diagnosis ditegakkan dengan anamnesis, pemeriksaan fisik, dan pemeriksaan penunjang. Anamnesis umumnya tanpa keluhan, perlu digali riwayat transmisi seperti pernah transfusi, seks bebas, riwayat sakit kuning sebelumnya. Pemeriksaan fisik didapatkan hepatomegali. Pemeriksaan penunjang terdiri dari pemeriksaan laboratorium, USG abdomen dan Biopsi hepar (Mustofa & Kurniawaty, 2013). Pemeriksaan laboratorium pada VHB terdiri dari pemeriksaan biokimia, serologis, dan molekuler (Hardjoeno, 2007). Pemeriksaan USG abdomen tampak gambaran hepatitis kronis, selanjutnya pada biopsi hepar dapat menunjukkan gambaran peradangan dan fibrosis hati (Mustofa & Kurniawaty, 2013).

Pemeriksaan laboratorium pada VHB terdiri dari :

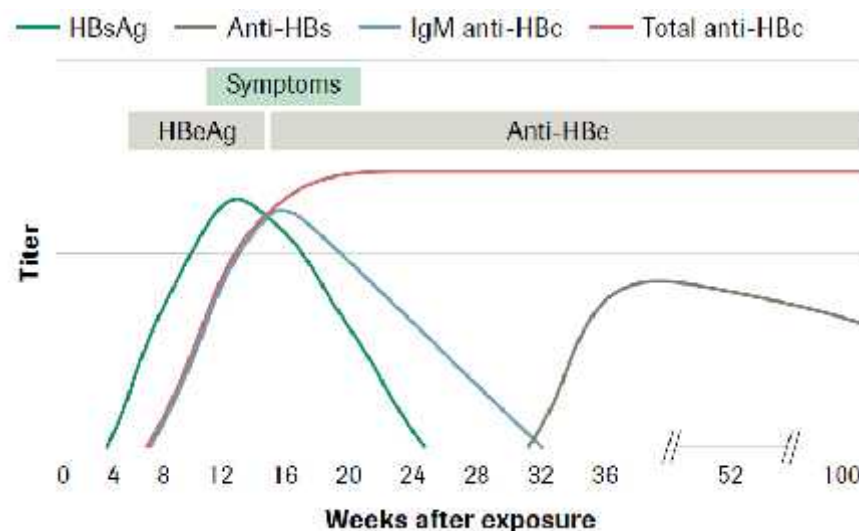
1. Pemeriksaan Biokimia

Stadium akut VHB ditandai dengan AST dan ALT meningkat >10 kali nilai normal, serum bilirubin normal atau hanya meningkat sedikit, peningkatan *Alkali Fosfatase* (ALP) >3 kali nilai normal, dan kadar albumin serta kolesterol dapat mengalami penurunan. Stadium kronik VHB ditandai dengan AST dan ALT kembali menurun hingga 2-10 kali nilai normal dan kadar albumin rendah tetapi kadar globulin meningkat (Hardjoeno, 2007).

2. Pemeriksaan serologis

Indikator serologi awal dari VHB akut dan kunci diagnosis penanda infeksi VHB kronik adalah HBsAg, dimana infeksi bertahan di serum >6 bulan (EASL, 2009). Pemeriksaan HBsAg berhubungan dengan selubung permukaan virus. Sekitar 5-10% pasien, HBsAg menetap di dalam darah yang menandakan terjadinya hepatitis kronis atau *carrier* (Hardjoeno, 2007).

Setelah HBsAg menghilang, anti-HBs terdeteksi dalam serum pasien dan terdeteksi sampai waktu yang tidak terbatas sesudahnya. Karena terdapat variasi dalam waktu timbulnya anti-HBs, kadang terdapat suatu tenggang waktu (*window period*) beberapa minggu atau lebih yang memisahkan hilangnya HBsAg dan timbulnya anti-HBs. Selama periode tersebut, anti-HBc dapat menjadi bukti serologik pada infeksi VHB (Asdie *et al*, 2012).

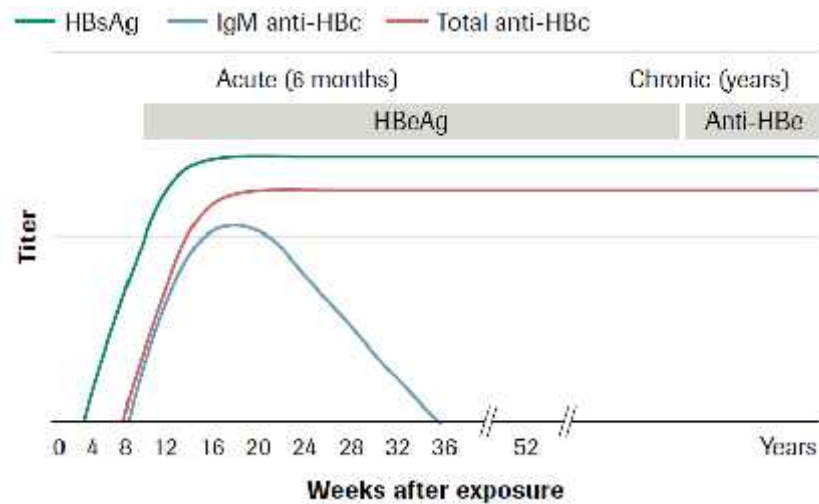


Gambar 6. Penanda serologi Virus Hepatitis B akut (Sumber: Roche Diagnostics, 2011)

Hepatitis B core antigen dapat ditemukan pada sel hati yang terinfeksi, tetapi tidak terdeteksi di dalam serum (Hardjoeno, 2007). Hal tersebut dikarenakan HBcAg terpendam di dalam mantel HBsAg. Penanda Anti-HBc dengan cepat terlihat dalam serum, dimulai dalam 1 hingga 2 minggu pertama timbulnya HBsAg dan mendahului terdeteksinya kadar anti-HBs dalam beberapa minggu hingga beberapa bulan (Asdie *et al*, 2012).

Penanda serologik lain adalah anti-HBc, antibodi ini timbul saat terjadinya gejala klinis. Saat infeksi akut, anti HBc IgM umumnya muncul 2 minggu setelah HBsAg terdeteksi dan akan menetap \pm 6 bulan. Pemeriksaan anti-HBc IgM penting untuk diagnosis infeksi akut terutama bila HBsAg tidak terdeteksi (*window period*). Penanda anti-HBc IgM menghilang, anti-HBc IgG muncul dan akan menetap dalam jangka waktu lama (Hardjoeno, 2007).

Hepatitis B envelope antigen merupakan peptida yang berasal dari *core* virus, ditemukan hanya pada serum dengan HBsAg positif. Penanda HBeAg timbul bersamaan dengan dihasilkannya DNA polimerase virus sehingga lebih menunjukkan terjadinya replikasi virus dan jika menetap kemungkinan akan menjadi penyakit hati kronis (Hardjoeno, 2007). Penanda serologi Virus Hepatitis B kronis dapat dilihat pada gambar 5.



Gambar 7. Penanda serologi Virus Hepatitis B kronis (Sumber: Roche Diagnostics, 2011)

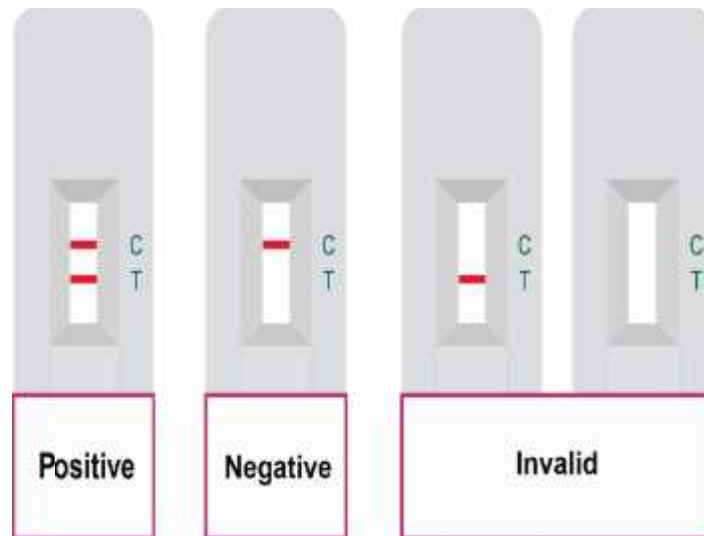
Tes-tes yang sangat sensitif telah banyak dikembangkan secara luas untuk menegakkan diagnosis Hepatitis B dalam kasus-kasus ringan, sub klinis atau yang menetap (Handojo, 2004). Beberapa metode yang digunakan untuk mendiagnosis hepatitis adalah *Immunochromatography* (ICT), ELISA, EIA, dan PCR. Metode EIA dan PCR tergolong mahal dan hanya tersedia pada laboratorium yang memiliki peralatan lengkap. Peralatan *rapid diagnostic* ICT adalah pilihan yang tepat digunakan karena lebih murah dan tidak memerlukan peralatan kompleks (Rahman *et al*, 2008).

Diagnostik dengan *rapid test* merupakan alternatif untuk *enzym 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).



Gambar 8. Pemeriksaan HBsAg dengan *rapid test*
(Sumber: <http://www.globalpartners.cl>, 2014).

Pemeriksaan HBsAg (*cassette*) adalah pemeriksaan *rapid chromatographic* secara kualitatif untuk mendeteksi HBsAg pada serum atau plasma. Pemeriksaan HBsAg Diaspot[®] (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 spesimen serum atau plasma bereaksi dengan partikel anti-HBs. Campuran tersebut berpindah ke membran secara kromatografi oleh mekanisme kapiler yang bereaksi dengan anti-HBs pada membran dan terbaca di *colored line* (Gambar 7). Adanya *colored line* menandakan bahwa hasilnya positif, jika tidak ada *colored line* menandakan hasil negatif (Okonko & Udeze, 2011).



Gambar 9. Hasil *rapid test* HBsAg (Sumber: <http://www.rapidtest-ivd.com/>, 2014).

Penanda HBsAg telah digunakan sebagai penanda diagnostik kualitatif untuk infeksi virus Hepatitis B. Seiring dengan kemajuan perkembangan, terdapat pemeriksaan HBsAg kuantitatif untuk memonitor replikasi virus (Ahn & Lee, 2011). Pemeriksaan HBsAg kuantitatif adalah alat klinis yang dibutuhkan untuk akurasi, mudah, terstandarisasi, dan secara luas tersedia untuk memastikan perbedaan yang ditemukan pada pemeriksaan laboratorium. Salah satu pemeriksaan yang telah dikembangkan untuk penilaian HBsAg kuantitatif adalah pemeriksaan HBsAg Architect (Abbott Diagnostics). Pemeriksaan HBsAg Architect memiliki jarak linear dari 0,05-250 IU/mL (Zacher, *et al.* 2011).

Pemeriksaan HBsAg kuantitatif dilakukan dengan pemeriksaan HBsAg Architect berdasarkan metode CMIA (Gambar 8). Metode CMIA adalah

generasi terbaru setelah ELISA dengan kemampuan deteksi yang lebih sensitif (Primadharsini & Wibawa, 2013).



Gambar 10. Pemeriksaan HBsAg kuantitatif Architect (sumber: Abbott Laboratories, 2008).

Pemeriksaan HBsAg kuantitatif Architect memiliki dua langkah dalam pemeriksaan. Langkah pertama, sampel dan mikropartikel paramagnetik dilapisi anti-HBs dikombinasikan. Keberadaan HBsAg pada sampel akan berikatan dengan mikropartikel yang dilapisi anti-HBs. Proses selanjutnya adalah *washing*, kemudian *acridinium-labeled anti-HBs conjugate* ditambahkan pada langkah kedua. Setelah proses *washing* kembali, larutan *pre-trigger* dan *trigger* ditambahkan ke dalam campuran. Larutan *pre-trigger* mengandung 1, 32% *hydrogen peroksida*, sedangkan larutan *trigger* mengandung 0,35 mol/L *natrium hidroksida*. Hasil dari reaksi

chemiluminescent diukur sebagai *Relative Unit Light* (RLU) dan dideteksi dengan *system optic Architect* (Abbott Laboratories, 2008).

Interpretasi hasil dari pemeriksaan HBsAg kuantitatif Architect adalah nonreaktif jika spesimen dengan nilai konsentrasi $<0,05$ IU/mL dan reaktif jika spesimen dengan nilai konsentrasi $>0,05$ IU/mL. Sampel nonreaktif menandakan negatif untuk HBsAg dan tidak membutuhkan tes selanjutnya (Abbott Laboratories, 2008).

3. Pemeriksaan molekuler

Pemeriksaan molekuler menjadi standar pendekatan secara laboratorium untuk deteksi dan pengukuran DNA VHB dalam serum atau plasma. Pengukuran kadar secara rutin bertujuan untuk mengidentifikasi *carrier*, menentukan prognosis, dan monitoring efikasi pengobatan antiviral. Metode pemeriksaannya antara lain:

- a. *Radioimmunoassay* (RIA) mempunyai keterbatasan karena waktu paruh pendek dan diperlukan penanganan khusus dalam prosedur kerja dan limbahnya.
- b. *Hybrid Capture Chemiluminescence* (HCC) merupakan teknik hibridisasi yang lebih sensitif dan tidak menggunakan radioisotop karena sistem deteksinya menggunakan substrat *chemiluminescence*.

- c. Amplifikasi signal (metode *branched* DNA/bDNA) bertujuan untuk menghasilkan sinyal yang dapat dideteksi hanya dari beberapa target molekul asam nukleat.
- d. Amplifikasi target (metode *Polymerase Chain Reaction*/PCR) telah dikembangkan teknik *real-time* PCR untuk pengukuran DNA VHB. Amplifikasi DNA dan kuantifikasi produk PCR terjadi secara bersamaan dalam suatu alat pereaksi tertutup (Hardjoeno, 2007).

Pemeriksaan amplifikasi kuantitatif (PCR) dapat mendeteksi kadar VHB DNA sampai dengan 10^2 kopi/mL, tetapi hasil dari pemeriksaan ini harus diinterpretasikan dengan hati-hati karena ketidakpastian arti perbedaan klinis dari kadar VHB DNA yang rendah. Berdasarkan pengetahuan dan definisi sekarang tentang Hepatitis B kronik, pemeriksaan standar dengan batas deteksi 10^5 - 10^6 kopi/mL sudah cukup untuk evaluasi awal pasien dengan Hepatitis B kronik. Untuk evaluasi keberhasilan pengobatan maka tentunya diperlukan standar batas deteksi kadar VHB DNA yang lebih rendah dan pada saat ini adalah yang dapat mendeteksi virus sampai dengan $<10^4$ kopi/mL (Setiawan *et al*, 2006).

I. Komplikasi Hepatitis B

Hepatitis B kronik merupakan penyulit jangka lama pada Hepatitis B akut. Penyakit ini terjadi pada sejumlah kecil penderita Hepatitis B akut. Kebanyakan penderita Hepatitis B kronik tidak pernah mengalami gejala hepatitis B akut yang jelas. Hepatitis fulminan merupakan penyulit yang paling ditakuti karena sebagian besar berlangsung fatal. Lima puluh persen kasus hepatitis virus fulminan adalah dari tipe B dan banyak diantara kasus hepatitis B akut fulminan terjadi akibat ada koinfeksi dengan hepatitis D atau hepatitis C. Angka kematian lebih dari 80% tetapi penderita hepatitis fulminan yang berhasil hidup biasanya mengalami kesembuhan biokimiawi atau histologik. Terapi pilihan untuk hepatitis B fulminan adalah transplantasi hati (Soewignjo & Gunawan, 2008).

Sirosis hati merupakan kondisi dimana jaringan hati tergantikan oleh jaringan parut yang terjadi bertahap. Jaringan parut ini semakin lama akan mengubah struktur normal dari hati dan regenerasi sel-sel hati. Maka sel-sel hati akan mengalami kerusakan yang menyebabkan fungsi hati mengalami penurunan bahkan kehilangan fungsinya (Mustofa & Kurniawaty, 2013).

J. Terapi Hepatitis B

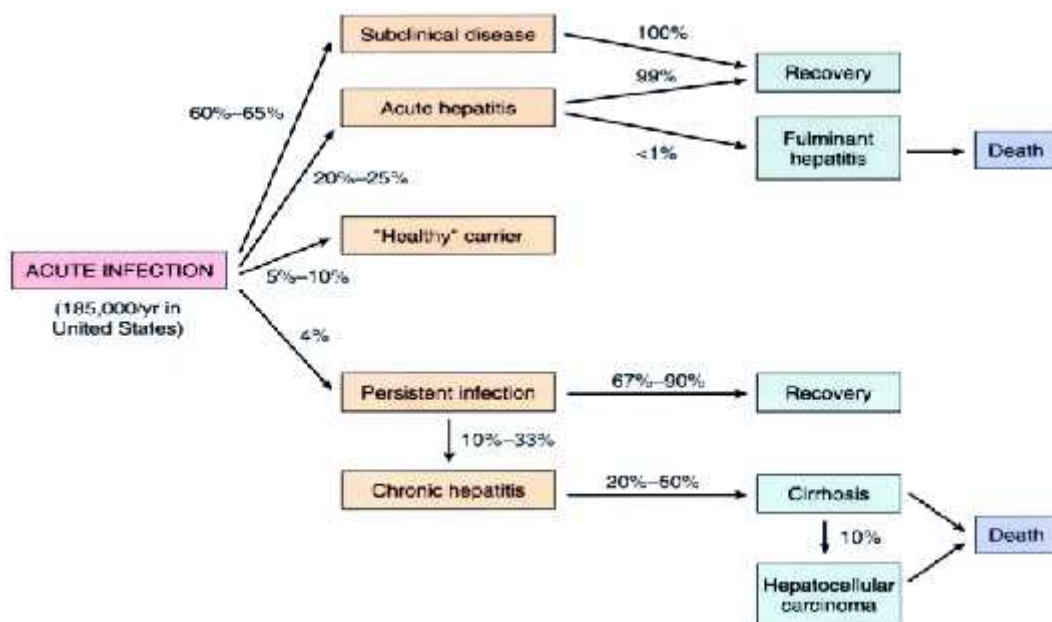
Tidak ada terapi spesifik untuk hepatitis virus akut yang khas. Pembatasan aktivitas fisik seperti tirah baring dapat membuat pasien merasa lebih baik. Diperlukan diet tinggi kalori dan hendaknya asupan kalori utama diberikan pada pagi hari karena banyak pasien mengalami mual ketika malam hari (Setiawan *et al*, 2006).

Tujuan utama dari pengobatan Hepatitis B kronik adalah untuk mengeliminasi atau menekan secara permanen VHB. Pengobatan dapat mengurangi patogenitas dan infektivitas akhirnya menghentikan atau mengurangi inflamasi hati, mencegah terjadinya dekompensasi hati, menghilangkan DNA VHB (dengan serokonversi HBeAg ke anti-Hbe pada pasien HBeAg positif) dan normalisasi ALT pada akhir atau 6-12 bulan setelah akhir pengobatan (Soewignjo & Gunawan, 2008).

Tujuan jangka panjang adalah mencegah terjadinya *hepatitis flare* yang dapat menyebabkan dekompensasi hati, perkembangan ke arah sirosis dan/atau HCC (*Hepato Cellular Carcinoma*), dan pada akhirnya memperpanjang usia (Setiawan *et al*, 2006). Terapi antiviral yang telah terbukti bermanfaat untuk Hepatitis B kronik adalah Interferon, Lamivudin, Adefovir dipofosil dan Entecavir (Soewignjo & Gunawan, 2008).

K. Prognosis Hepatitis B

Virus hepatitis B menyebabkan hepatitis akut dengan pemulihan dan hilangnya virus, hepatitis kronis nonprogresif, penyakit kronis progresif yang berakhir dengan sirosis, hepatitis fulminan dengan nekrosis hati masif, keadaan pembawa asimtomatik, dengan atau tanpa penyakit subklinis progresif. Virus ini juga berperan penting dalam terjadinya karsinoma hepatoselular (Kumat *et al*, 2012). Setiap tahun, lebih dari 600.000 orang meninggal diakibatkan penyakit hati kronik oleh VHB berlanjut ke sirosis, kegagalan hati dan *hepatocellular carcinoma* (Chevaliez *et al*, 2014).



Gambar 11. Skema perjalanan VHB (Sumber: Kumar *et al*, 2012).