

## **BAB II**

### **TINJAUAN PUSTAKA**

#### **2.1 Hepatitis B**

##### **2.1.1 Etiologi**

Hepatitis B adalah penyakit yang disebabkan oleh infeksi virus hepatitis B (HBV). HBV merupakan famili *Hepanadviridae* yang dapat menginfeksi manusia.<sup>28</sup> Virus ini mengandung DNA yang mempunyai empat *open reading frame: core (C), surface (S), polymerase (P), dan X*. Gen C mengkode protein nukleokapsid yang penting dalam membungkus virus dan HBeAg. Gen S mengkode protein *envelope*. Gen X penting dalam proses karsinogenesis. Genotip virus hepatitis B: genotip A, B, C, D, E, F, G, H. Genotip B dan C paling banyak ditemukan di Asia.<sup>4</sup>

HBV mempunyai 3 bentuk morfologi, yaitu sferikal pleomorfik, tubular/filament, dan partikel virion lengkap/ partikel Dane. Sferikal pleomorfik berdiameter 17-25 nm, terdiri dari komponen selubung saja, dan lebih banyak di jumpai dari partikel lainnya. Tubular/filament, diameter 22-200 nm, memiliki komponen selubung. Partikel Dane, diameter 42 nm terdiri dari genom HBV dan selubung.<sup>29</sup>

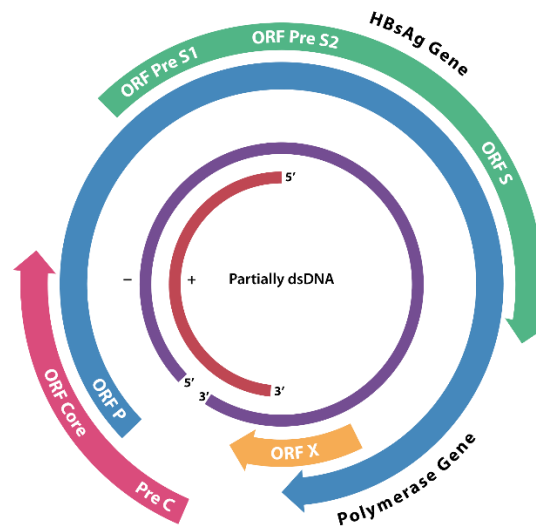
Virion sferis yang berdiameter 42 nm menyelubungi inti nukleokapsid yang berukuran 27 nm. Inti nukleokapsid berisi genom DNA dan selubung virus berisi HBsAg. Genom HBV terdiri atas sebagian DNA sirkular untai ganda dan 3200

nukleotida. Komponen lain dari inti adalah HBcAg dan HBeAg, yang merupakan molekul glikoprotein. DNA hepatitis B dapat terdeteksi dari serum, hal ini menunjukkan terjadi infeksi virus. Pada jaringan hati yang terinfeksi, ditemukan HbcAg, HBeAg, dan DNA hepatitis B di nukleus sel hepatosit, dan HBsAg di sitoplasma.<sup>30</sup>

Sel hepatosit manusia merupakan *host* untuk virus hepatitis B. Genom HBV mempunyai empat promotor: pre-S1, pre-S2, X, dan pre-C. Belum diketahui reseptor HBV pada sel hepatosit.<sup>31</sup> Replikasi diawali dengan menempelnya virion pada permukaan sel hati melalui unknown hepatocyte specific pre-S1 reseptor.<sup>32</sup> Ada 2 teori masuknya virus ke dalam sel hati, yaitu melalui proses endositosis yang diikuti pelepasan nukleokapsid dari vesikel endositik, dan melalui proses fusi antara viral envelope dengan membran plasma sel.<sup>32</sup> Nukleokapsid bergerak dan masuk ke dalam inti sel melalui nuclear *pore complex* dan melepaskan genom virus.<sup>32</sup> Genom virus yang dilepaskan dari kapsid akan diubah menjadi *covalently closed circular DNA* (cccDNA). CccDNA berfungsi sebagai cetakan untuk transkripsi untuk pembuatan pre-genom RNA dan beberapa subgenom RNA.<sup>31</sup>

Transkripsi dilakukan oleh RNA polimerase II dan empat kelas RNA sintesis. RNA hasil transkripsi akan dikeluarkan dari inti sel menuju sitoplasma untuk proses translasi.<sup>33</sup> Translasi pre-genom RNA menghasilkan HBcAg, HBeAg, dan enzim polymerase. Subgenom RNA akan menghasilkan protein X dan 3 jenis protein *envelope*.<sup>31</sup> Polimerase menyintesis salinan DNA untai negatif melalui *reversed* transkripsi dan untai DNA positif membentuk nukleokapsid dengan inti untai ganda DNA. Inti-inti berkembang dari pre-Golgi dan mempunyai selubung

yang mengandung HBsAg atau bisa masuk kembali ke inti sel untuk menambah molekul cccDNA.<sup>15</sup> Kemudian partikel dan HBeAg di ekskresi dengan cara *budding* atau lisis langsung ke sirkulasi darah melalui apparatus golgi.<sup>34</sup>



Gambar 1. Struktur Genome HBV<sup>35</sup>

### 2.1.2 Epidemiologi

Virus Hepatitis B tersebar di seluruh dunia. Terdapat lebih dari 250 juta karier, 25% karier mengalami hepatitis aktif kronis. Di seluruh dunia, 1 juta kematian per tahun akibat penyakit hati karena HBV dan karsinoma hepatoseluler. Kelompok yang berisiko tinggi adalah penyalahguna obat parenteral, petugas layanan kesehatan, pasien yang berkali-kali mendapat transfusi, transplantasi organ, pasien dan staf hemodialiasis, aktivitas seksual dengan berganti-ganti pasangan, dan bayi baru lahir dari ibu penderita hepatitis B/ transmisi vertikal.<sup>15</sup>

Prevalensi infeksi hepatitis B di dunia di kategorikan menjadi tinggi, sedang, dan rendah. Wilayah dengan kepadatan penduduk tinggi dan sedang

berkembang seperti Asia Tenggara, Cina, Sub-Sahara Afrika, dan Amazon basin (bagian dari Amerika Selatan) merupakan endemis tinggi hepatitis B. Dari populasi daerah tersebut didapatkan 70-95% telah atau sedang terinfeksi HBV dan 8% *carrier* kronis HBV.<sup>36</sup> Wilayah endemis sedang meliputi Eropa Timur dan Selatan, Timur Tengah, Jepang, dan sebagian Amerika Selatan, 10-60% populasi terinfeksi dan 2-7% *carrier* kronis.<sup>36</sup> Amerika Utara, Eropa Utara dan Barat, Australia termasuk low endemis, 5-7% populasi terinfeksi dan hanya 0.5-2% *carrier* kronis.<sup>36</sup>

#### 2.1.4 Patogenesis

Manifestasi akibat HBV dapat berupa akut atau kronik dan simtomatik ataupun asimtomatik.<sup>37</sup> Virus hepatitis B dapat di transmisikan melalui cairan tubuh, perkutan, dan membran mukosa. Konsentrasi hepatitis B tinggi dalam cairan tubuh seperti darah, serum, dan eksudat luka.<sup>4</sup> HBV juga dapat diturunkan secara vertikal dari ibu ke anak.<sup>38</sup>

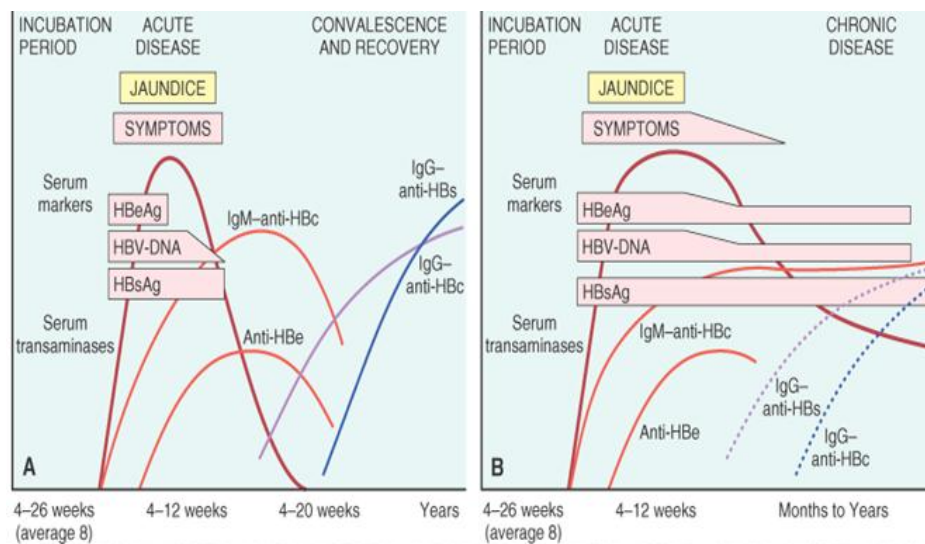
Virus hepatitis B memiliki masa inkubasi yang lama mencapai enam bulan hingga menimbulkan gejala akut.<sup>39</sup> Virus mulai bereplikasi di hepar tiga hari setelah paparan, lamanya timbul gejala dan tanda tergantung pada jumlah dan penyebaran pathogen serta imunitas dari orang tersebut. Infeksi terjadi dalam waktu cukup lama tanpa adanya gejala dan kerusakan hepar yang nyata. Pada saat ini genom dari HBV sudah terintegrasi dengan kromatin dari sel hepatosit. HBsAg akan menumpuk di dalam intraseluler dan membentuk gambaran khas *ground glass* yang akan menginduksi imunitas seluler untuk mengeliminasi sel hepatosit terinfeksi sehingga menyebabkan munculnya gejala dan tanda pada infeksi HBV.<sup>37</sup>

## 2.2 Imunologi Hepatitis B

Diagnosis hepatitis B dapat ditegakkan dari gejala, tanda, dan meningkatnya enzim hepar di sirkulasi darah. HBsAg dan HBeAg disekresikan ke pembuluh darah saat virus sedang bereplikasi. HBsAg adalah penanda pertama infeksi HBV akut yang muncul beberapa minggu sebelum gejala.<sup>37</sup> Sedangkan untuk HBcAg tidak terdeteksi secara rutin di dalam serum tetapi anti-HBc dapat cepat terlihat dalam 1 hingga 2 minggu pertama setelah timbulnya HBsAg mendahului terdeteksinya kadar anti-HBs dalam beberapa minggu sampai bulan. Karena variasi waktu antara munculnya HBsAg dan anti-HBs, terdapat masa tenggang yang disebut *window period*. Dalam masa tenggangnya tersebut HBsAg dan anti-HBs tidak dapat di deteksi, anti-HBc yang akan menjadi penanda infeksi HBV sedang berlangsung.<sup>16</sup>

Perbedaan antara infeksi HBV yang sekarang dan masa lampau dapat terlihat dari immunoglobulin dari anti-HBc. Anti-HBc dari kelas IgM (IgM anti-HBc) terdeteksi kira-kira 6 bulan pertama fase awal, sedangkan IgG anti-HBc terdeteksi 6 bulan setelahnya. Antibodi IgM terhadap antigen inti hepatitis B merupakan penanda untuk infeksi HBV akut pada pasien yang antigen permukaannya tidak lagi dapat terdeteksi. Anti-HBs terdeteksi setelah vaksinasi atau resolusi dari infeksi hepatitis B. Dengan adanya anti-HBs dalam serum melindungi dari infeksi berulang sehingga memberi kesan bahwa anti-HBs adalah antibodi yang protektif. Oleh karena itu, pencegahan infeksi HBV didasarkan pada pemberian anti-HBs dalam sirkulasi orang yang rentan.<sup>16, 37, 40</sup>

Penanda serologik lain yaitu HBeAg muncul segera setelah HBsAg dan merupakan antigen yang menyebabkan daya tular. Antigen tersebut menggambarkan replikasi yang tinggi, adanya virion utuh dalam sirkulasi, polimerase DNA, dan DNA HBV tetapi dinilai kecil dalam kegunaan klinis. Stadium replikasi pada infeksi HBV ini menandakan infektivitas dan cedera hati yang terberat; HBeAg adalah penanda kualitatif sedangkan DNA HBV merupakan penanda kuantitatif. Serokonversi dari fase replikasi ke fase nonreplikasi ditandai oleh peningkatan aktivitas ALT (penanda terjadinya kerusakan sel hati).<sup>16</sup>



Gambar 2. Marker serologi Hepatitis B<sup>41</sup>

Vaksin hepatitis B dapat menginduksi munculnya antibodi yang protektif dari sel B memori dan sel plasma. Vaksinasi hepatitis B dinyatakan berhasil apabila setelah dilakukan vaksinasi lengkap ( $\geq 3$  dosis), didapatkan kadar anti-HBs dalam serum  $>100$  mIU/ml.<sup>42</sup> Perbedaan kadar anti-HBs pasca vaksinasi dipengaruhi oleh respon imun dari individu penerima vaksin. Beberapa faktor yang dapat mempengaruhi rendah atau tidak adanya respon antibodi pada vaksinasi hepatitis B antara lain genetik, usia, stress, nutrisi, merokok, dan penyakit kronis.<sup>43-46</sup>

Polimorfisme pada gen CXCR5 dan CXCL13 dapat mengganggu sel T helper folikel dalam memproduksi antibodi.<sup>43</sup> Belum ada penjelasan mengenai usia mempengaruhi kadar anti-HBs, tetapi berdasarkan data statistika, semakin tua seseorang divaksinasi Hepatitis B, semakin rendah kadar anti-HBs yang terbentuk.<sup>47</sup> Diduga hal ini berkaitan dengan penurunan jumlah dan aktivitas sel imfosit seiring dengan bertambahnya usia.<sup>44</sup> Stres dapat menurunkan jumlah dan aktifitas dari NK sel, respon limfosit terhadap mitogen, dan meningkatkan rasio CD4/CD8, infeksi virus dan titer antibodi pada virus yang laten.<sup>44</sup> Malnutrisi pada anak-anak yang berat menyebabkan defisiensi protein yang dapat menghambat perkembangan sistem imunitas setelah vaksinasi.<sup>44</sup> Rokok diketahui dapat menghambat peningkatan anti-HBs karena menurunkan proliferasi dan responitas dari sel T.<sup>45</sup>

Vaksin primer hepatitis B diberikan dalam tiga dosis, dosis kedua diberikan satu bulan setelah dosis pertama dan dosis ketiga pada bulan keenam. Dosis mempengaruhi perkembangan respon imunitas yang protektif. Setelah pemberian dosis pertama akan terbentuk respon antibodi yaitu 30-55%, pada dosis kedua meningkat menjadi 75% dan dosis ketiga antibodi protektif mencapai 90%.<sup>48</sup> Konsentrasi anti-HBs akan menurun pada tahun pertama setelah vaksinasi tetapi tidak signifikan di tahun-tahun berikutnya. Pada anak dan orang dewasa yang imunokompeten tidak memerlukan tambahan vaksin walaupun sudah lebih dari 20 tahun setelah vaksin primer. Penambahan vaksin diberikan kepada orang imunokompromais dengan kadar anti-HBs < 10 mIU/mL dan potensi tinggi tertular HBV.<sup>49</sup>

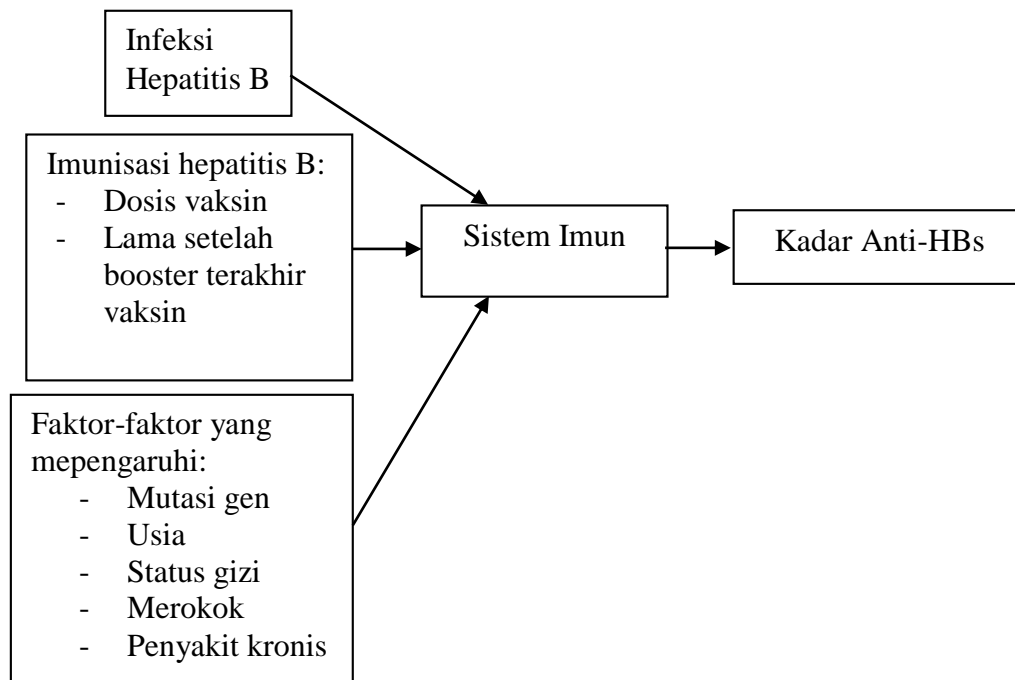
Tabel 2. Serologi Hepatitis B<sup>50</sup>

Hepatitis B	HBsAg	HBsAb	HBc IgM ab	HBc IgG ab	HBeAg	HBeAb	HBV- DNA
Akut	+	-	+	-	+	-	+
Infeksi akut berulang	-	+	-	+	-	+	-
Karier kronik	+	-	-	+/-	-	+	-
Hepatitis kronik aktif	+	-	-	+/-	+	-	+
Hepatitis kronik aktif <i>pre- core mutant</i>	+	-	-	+/-	-	+	+
Vaksinasi	-	+	-	-	-	-	-

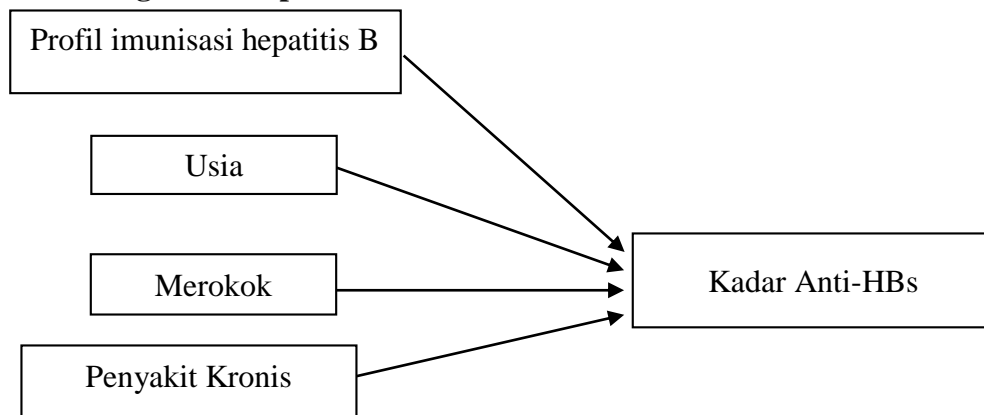
Infeksi virus dapat didiagnosis dengan mendeteksi respon imun terhadap patogen yaitu peningkatan atau penurunan kadar antibodi. Enzyme-Linked Immunosorbent Assay (ELISA) merupakan uji serologi kuantitatif yang biasa digunakan untuk mendeteksi kadar antibodi-antigen permukaan pada hepatitis B. Metode yang digunakan adalah *immunoassay* untuk mengukur HBsAg, HBeAg, HBcAg, dan antibodi pada infeksi akut maupun masa lampau.<sup>39, 51</sup>



### 2.3 Kerangka Teori



### 2.4 Kerangka Konsep



### 2.5 Hipotesis

1. Prevalensi mahasiswa kedokteran yang memiliki anti-HBs protektif lebih dari 10%.
2. Terdapat perbedaan kadar anti-HBs pada mahasiswa kedokteran yang vaksinasi hepatitis B lengkap dengan yang tidak lengkap.
3. Efektivitas vaksinasi hepatitis B pada mahasiswa kedokteran lebih dari 80%.