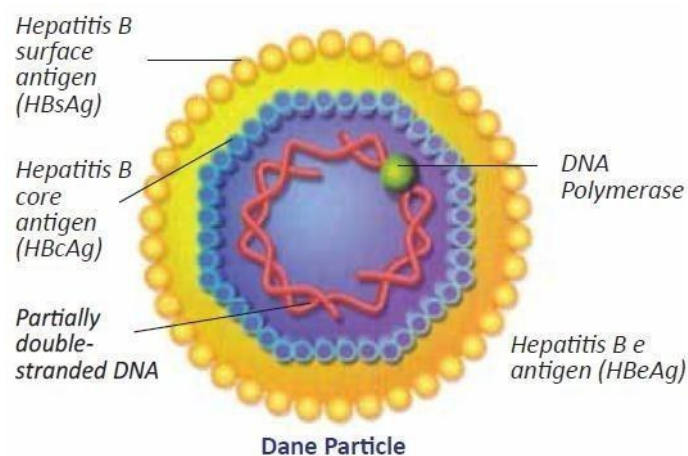


## BAB II

### TINJAUAN PUSTAKA

#### 2.1 Virus Hepatitis B

Virus hepatitis B ditemukan pertama kali secara kebetulan oleh Dr. Baruch S. Blumberg dan asistennya Dr. Barbara Werner. Mereka mendeteksi adanya suatu antigen dalam darah seorang warga suku Aborigin Australia penderita hemofilia. Antigen ini kemudian dinamakan Australian antigen. Sekarang lebih dikenal dengan nama antigen permukaan VHB (HbsAg) karena terdapat di permukaan VHB



Gambar 2.1 Struktur virus hepatitis B ([www.biomedika.co.id](http://www.biomedika.co.id))

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 didalamnya. 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 (Pingkan et al. 2022).

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 antigen ini menunjukkan infeksi akut atau karier kronis yaitu lebih dari 6 bulan. Hepatitis B core antigen.(HbsAg) merupakan antigen spesifik yang berhubungan dengan 27 nm inti pada VHB (Pingkan et al. 2022)

Antigen ini tidak terdeteksi secara rutin dalam serum penderita infeksi VHB karena hanya berada di hepatosit. Hepatitis B envelope antigen (e) merupakan antigen yang lebih dekat hubungannya dengan nukleokapsid VHB. Antigen ini bersikulasi sebagai protein yang larut diserum. Antigen ini timbul bersamaan atau segera setelah HbsAg dan hilang beberapa minggu sebelum HbsAg hilang (Dwi Yulia 2019)

Ada beberapa komponen VHB maupun hasil respon tubuh penderita hepatitis B yang dapat dipakai sebagai marka (marker) infeksi VHB. Sampai saat ini telah dikenal marka serologik virus hepatitis B

- a) Hepatitis B surface antigen (HBsAg)
- b) Antibodi Hepatitis B surface (Anti-HBs)
- c) Hepatitis B core Antigen (HbcAg)
- d) Antibodi Hepatitis B core (Anti-HBc)
- e) Hepatitis B e Antigen (HbeAg)
- f) Antibodi Hepatitis B e Antigen (Anti-HbeAg)

g) VHB DNA spesifik dan DNA polymerase

Menurut penelitian hepatitis B bukanlah suatu virus yang primer yang dapat merusak sel-sel hati. Banyak individu yang terkena infeksi VHB dan didalam sel-sel hati ternyata tidak menderita penyakit hati. Kesusakan yang timbul pada sel-sel hati bukanlah disebabkan oleh vhb itu sendiri, tetapi ditimbulkan oleh reaksi imunologik dari tubuh terhadap VHB tersebut terutama kekebalan seluler.

VHB ketika masuk ke dalam sel hati akan melepas selubung luarnya dan memasukkan materi genetiknya ke dalam inti sel, akibatnya sel hati diperalat untuk menghasilkan lebih banyak virus. Virus yang semakin banyak membuat sel hati pecah dan mati keluarlah virus-virus baru yang siap menyerang sel-sel hati lainnya.

Fungsi dari pemeriksaan antigen dan antibodi dari virus hepatitis B yaitu :

- 1) Untuk menegakkan diagnosis penyakit-penyakit hati yang disebabkan oleh infeksi virus B
- 2) Menyelidiki epidemiologi dari virus B
- 3) Mengadakan evaluasi terhadap imunisasi aktif dan pasif untuk mencegah hepatitis B
- 4) Untuk mengetahui carrier dari virus B pada donor darah atau plasma.

Bila seseorang terinfeksi dengan VHB maka manifestasi yang timbul dapat berupa penyakit hepatitis B dengan gejala yang ringan (infeksi subklinis), hepatitis akut ikterik, hepatitis fulminan, atau berlanjut menjadi hepatitis kronis.

Pada penyakit hepatitis B akut ternyata yang berperan adalah sel T sitotoksik. Proses penyembuhan terjadi bila sel tersebut berhasil membersihkan semua sel hati yang terinfeksi. Bila sel T sitotoksik tidak berhasil menghancurkan seluruh sel hati yang terinfeksi, maka proses ini akan berkepanjangan sehingga menjadi kasus kronis. Jika proses penghancuran sel hati tidak terjadi, maka akan terjadi kasus kronis yang disebut pengidap.

VHB mudah ditularkan kepada semua orang. Penularannya melalui darah atau bahkan yang berasal dari darah, atau kontak dengan cairan tubuh seperti cairan sperma dan lendir kemaluan wanita (secara vagina). HBsAg dapat juga ditemukan pada air susu ibu (ASI), air liur, urine, keringat, tinja, cairan eksudat, seperti pada asites (busung), cairan amnion, cairan lambung, dan cairan sendi yang sangat kecil peranannya dalam penularan penyakit.

VHB masuk ke dalam tubuh dapat melalui beberapa cara seperti melalui kulit (perkutan), selaput lendir mulut (per oral), selaput lendir kelamin (genital) akibat hubungan seks heteroseksual maupun homoseksual dengan pasangan yang mengandung HBsAg positif dan infeksi susus, dan semasa persalinan. Penularan melalui kulit terjadi antara lain melalui jarum suntik bekas, jarum akupunktur yang tidak steril, alat tato, alat cukur, dan peralatan tajam lainnya yang tercemar HBsAg atau VHB. Virus hepatitis juga bisa masuk ke dalam tubuh melalui kulit yang terluka, proses cuci darah (hemodialisa), atau karena mendapat transfusi darah yang mengandung HBsAg.

## 2.2 Penularan Hepatitis B

Penularan HBV dapat melalui cairan tubuh seseorang yang terinfeksi seperti cairan semen, ludah, darah atau bahan yang berasal dari darah, lendir kemaluan wanita, darah menstruasi, dan cairan tubuh lainnya.

Mereka yang beresiko adalah bayi yang baru lahir, hubungan seksual tidak aman, penggunaan pisau, jarum suntik, tindik, tato, sikat gigi, juga minum dari gelas yang sama secara bergantian dari gelas yang sama. Penderita sering tidak sadar bahwa sudah terinfeksi virus Hepatitis B dan tanpa sadar pula menularkan kepada orang lain (Aini dan Susiloningsih 2015).

Penularan infeksi virus hepatitis B melalui berbagai cara yaitu :

- a) Parenteral: dimana terjadi penembusan kulit atau mukosa misalnya melalui tusuk jarum atau benda yang sudah tercemar virus hepatitis B dan pembuatan tato.
- b) Non Parenteral : karena persentuhan yang erat dengan benda yang tercemar virus hepatitis B Secara epidemiologik penularan infeksi virus hepatitis B dibagi 2 cara penting yaitu:
  1. Penularan vertikal; yaitu penularan infeksi virus hepatitis B dari ibu yang HBsAg positif kepada anak yang dilahirkan yang terjadi selama masa perinatal. Resiko terinfeksi pada bayi mencapai 50-60 % dan bervariasi antar negara satu dan lain berkaitan dengan kelompok etnik.
  2. Penularan horizontal; yaitu penularan infeksi virus hepatitis B dari seorang pengidap virus hepatitis B kepada orang lain disekitarnya, misalnya: penggunaan alat suntik yang tercemar, tindik telinga, tusuk

jarum, transfuse darah, penggunaan pisau cukur dan sikat gigi secara bersama-sama serta hubungan seksual (Khumaedi 2017)

Infeksi VHB memiliki manifestasi klinis yang berbeda-beda tergantung 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, muntal, diare, anoreksia dan sakit kepala. Pasien dapat menjadi kekuningan, demam kekuningan, dema 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 2016).

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 mengidap, tidak menyembuh secara klinis atau laboratorium atau pada gambaran patologi anatomi selama 6 bulan. Pada penyakit hepatitis kronis, tanda gejala tidak begitu menonjol. Yang mengalami perubahan adalah data laboratorium. Namun begitu, karena infeksi hepatitis B selalu merusak sel-sel hati, maka resiko timbul penyakit hati meningkat seperti timbulnya sirosis dan kanker hati. Sekitar 15-25% kematian yang terjadi pada penyakit hati akibat infeksi hepatitis kronik.

### 2.3 Mekanisme Patogenesis Virus HbsAg

Infeksi VHB berlangsung dalam dua fase. Selama fase ploriferatif, DNA VHB terdapat dalam bentuk episomal, dengan pembentukan virion lengkap dan semua antigen terkait. Ekspresi gen HBsAg di permukaan sel disertai dengan molekul MHC kelas 1 menyebabkan pengaktifan limfosit T CD8+ sitotoksik. Selama fase integratif, DNA virus menyatu ke dalam genom pejamu. Seiring dengan berhentinya replikasi virus dan munculnya antibodi virus, infektivitas berhenti dan kerusakan hati mereda. Namun risiko terjadinya karsinoma hepatoseluler 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+.

Proses replikasi VHB berlangsung cepat dan virion dihasilkan setiap hari. Siklus hidup VHB dimulai dengan menempelnya virion pada reseptor di permukaan sel hati. 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 (Setiati 2015)

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 membungkus protein *envelope* virus. Protein *core* memperoleh *envelope* lipoprotein yang mengandung antigen permukaan L, M, dan S, yang selanjutnya ditransfer ke luar sel.

#### **2.4 Diagnosis Hepatitis B**

1. Untuk menentukan adanya infeksi Virus Hepatitis B dilakukan pemeriksaan terhadap petanda serologisnya yang ada di dalam darah.
2. Untuk mengetahui apakah seseorang sudah terinfeksi Virus Hepatitis B atau belum dilakukan Pemeriksaan HBsAg. Bila HBsAg (+) berarti telah terinfeksi oleh Virus Hepatitis B.
3. Untuk mengetahui apakah infeksi akut atau kronis, dilakukan pemeriksaan IgM anti-HBc. Bila IgM anti-HBc (+) dan HBsAg (+), berarti infeksi akut. Bila IgM anti-HBc (-) dan HBsAg (+), diperlukan pemeriksaan IgG anti-HBc atau total anti-HBc. Bila IgG anti-HBc atau total anti-HBc (+) dan HBsAg(+), berarti pengidap Virus Hepatitis B. Bila IgG anti-HBc atau total anti-HBc (-) dan HBsAg (+), berarti infeksi dini Virus Hepatitis b.
4. Untuk mengetahui adanya kesembuhan penderita diperiksa Anti- HBs. Bila Anti-HBs (+) DAN HBsAg (-) berarti penderita sudah sembuh dan imun.

Bila anti-HBs (+) dan HBsAg (+) berarti telah terinfeksi Virus Hepatitis B dan sembuh, tetapi terinfeksi lagi oleh Virus Hepatitis B subtype yang lain, Bila anti-HBs (-), HBsAg (-), anti-HBc (+), anti-HBe (+), dan VHB-DNA (-), berarti telah sembuh tetapi penderita tidak dapat membentuk anti-HBs.

5. Untuk mengetahui aktivitas infeksi Virus Hepatitis B maka dilakukan pemeriksaan HBeAg. Bila HBeAg (+) berarti infeksi masih aktif dan menandakan ada replikasi virus sehingga penderita sangat infeksius atau mudah menularkan penyakitnya ke orang lain. Pada pasien HBeAg (+) dengan peningkatan kadar SGPT, bias diobservasi dulu selama 3-6 bulan untuk menunggu kemungkinan terjadinya serokonversi dari HBeAg (+) menjadi terbentuknya anti-HBe secara spontan sebelum di berikan pengobatan antivirus. Bila HBeAg (-) artinya tidak ada replikasi virus, atau mungkin ada cacat (defek) precore partikel Dane sehingga HBeAg tidak terdeteksi.

Untuk mengetahui aktivitas infeksi Virus Hepatitis B dilakukan juga pemeriksaan VHB-DNA. Dapat terjadi keadaan HBeAg (-), tetapi HBV-DNA (+) dan ini 14 menandakan masih terjadi replikasi virus dan penderitanya sangat infeksius (Winata 2017)

## **2.5 Pengaruh Waktu Penyimpanan Serum**

Serum merupakan plasma tanpa fibrinogen, sel dan faktor koagulasi lainnya. Fibrinogen menempati 4% alokasi protein dalam plasma dan merupakan faktor penting dalam proses pembekuan darah. Serum

mengandung elektrolit, enzim, bilirubin, dan kreatinin. Enzim dan suhu dapat bekerja sama untuk memungkinkan terjadinya reaksi. Peningkatan suhu menyebabkan enzim dan substrat bertumbuh lebih sering sehingga enzim memiliki lebih banyak kesempatan untuk mengkatalis reaksi. Serum harus disimpan pada suhu rendah agar tidak ada energi yang cukup untuk reaksi berlangsung. Bila tidak segera diperiksa serum disimpan pada suhu 2-8 °C selama 1-3 hari dan jika lebih dari 5 hari disimpan pada suhu -20 °C (Chalies Diah 2018).

Salah satu contoh berpengaruhnya hasil pemeriksaan terhadap waktu penyimpanan adalah pemeriksaan HbsAg dengan metode Elisa, pada penelitian pengaruh waktu penyimpanan serum 1-10 hari pada suhu -20°C terhadap stabilitas HbsAg Elisa diperoleh hasil HbsAg tidak konsisten atau tidak stabil.

Rerata kadar HbsAg disimpan beku kamar 24 jam lebih tinggi dari serum segar karena serum disimpan dalam suhu kamar yang tidak mengubah metabolit enzim-enzim dan elektrolit-elektrolit adalah kurang dari 4 jam. Pada penelitian Rerata kadar HbsAg terhadap sampel 1 yang dibekukan selama 24 jam lebih tinggi dari serum segar karena siklus beku cair dapat merusak struktur lipoprotein dan menurunkan resolusi lipoprotein. Sedangkan pada hari ke 3,5,7 dan 10 terjadi kenaikan dan penurunan kadar HbsAg, hal ini disebabkan oleh serum beku cair lebih dari 2 kali siklus akan lebih merusak struktur lipoprotein dan menurunkan resolusi lipoprotein.

## 2.6 HBSAG

HBsAg merupakan protein selubung terluar VHB, dan merupakan petanda bahwa individu tersebut pernah terinfeksi VHB. HBsAg positif dapat ditemukan pada pengidap sehat (healthy carrier), hepatitis B akut (simtomatik atau asimtomatik), Hepatitis B kronik, sirosis hati, maupun kanker hati primer. (Mustika dan Dian 2018).

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.

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.

Infeksi akut dapat pula dijumpai pada saat munculnya gejala hepatitis, sedangkan pada infeksi VHB kronik dapat dijumpai pada fase Immune tolerance dan immune clearance, yang merupakan fase replikatif VHB. Pada fase integrasi yang merupakan fase nonreplikatif VHB, dalam sirkulasi hanya didapatkan partikel HBsAg berbentuk bulat (Winata 2017)

## **2.7 Metode Immunochromatografi**

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 DRWHBsAg yang memiliki sensitifitas 99,46% dan spesifisitas 99,2% (Winata 2017). Immunokromatografi 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=Control ). 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.

## **2.8 Kelebihan dan Kekurangan Metode *Immunochromatography***

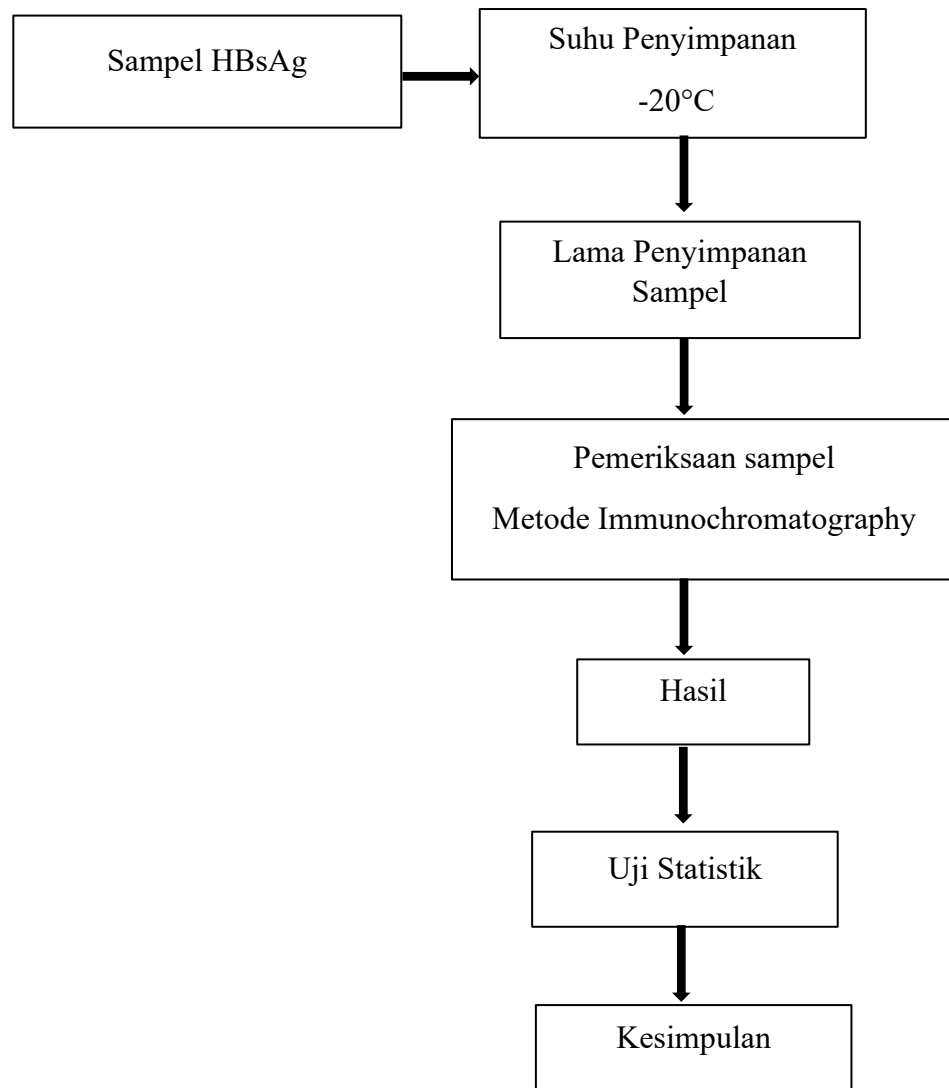
Kelebihan metode *Immunochromatography* Test (ICT) antara lain:

1. ICT merupakan uji yang cepat, mudah dilakukan dan tidak membutuhkan laboratorium khusus seperti sentrifus dan mikroskop.
2. Uji ini lebih praktis digunakan di lapangan, hanya membutuhkan sedikit keahlian dan hasil sudah diperoleh dalam waktu berkisar 5-30 menit.
3. ICT dapat mendeteksi kadar rendah antigen target yang ada pada darah dengan pasien asimtomatik

Kekurangan metode *immunochromatography* yaitu :

Pemeriksaan bersifat kualitatif dan relatif mahal. Dengan mengetahui adanya HBsAg dalam serum, atas dasar reaksi antigen (HBsAg) dengan antibodi spesifik yang ada dalam serum setelah ditetaskan pada lubang alat Rapid Test (Wijayanti 2016).

## 2.9 Kerangka Konsep



Gambar 2.2 Bagan kerangka konsep penelitian