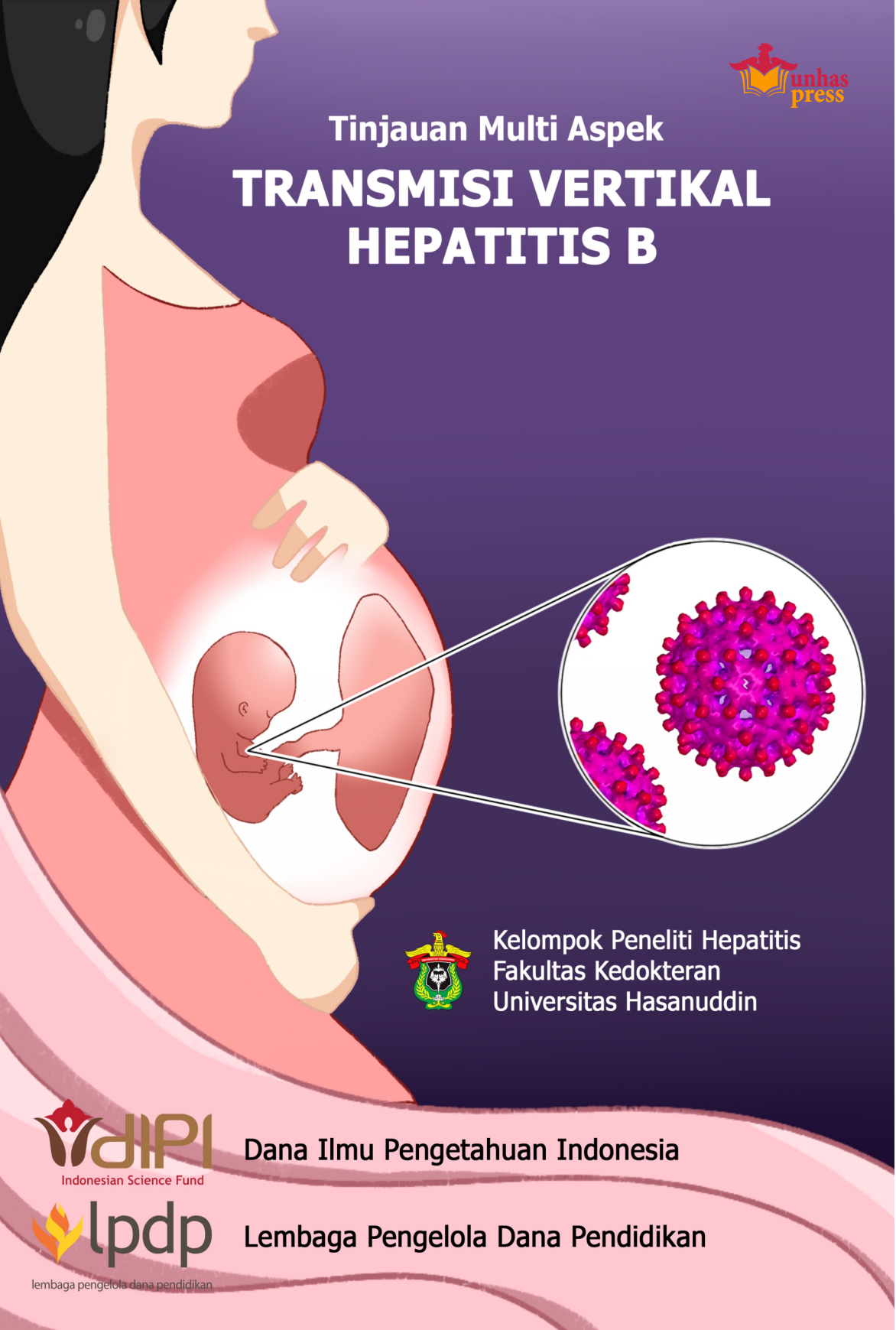


Tinjauan Multi Aspek
**TRANSMISI VERTIKAL
HEPATITIS B**



Kelompok Peneliti Hepatitis
Fakultas Kedokteran
Universitas Hasanuddin

Tinjauan Multiaspek Transmisi Vertikal Hepatitis B

TINJAUAN MULTIASPEK TRANSMISI VERTIKAL HEPATITIS B

Editor:

Prof. dr. Muh. Nasrum Massi, Ph.D., Sp.MK
Dr. dr. Maisuri T. Chalid, Sp.OG(K)
Dr. dr. Rina Masadah, M.Phil, Sp.PA(K), DFM
Andi Alya Yusriyyah, S.Pi., M.Si

Hibah Lembaga Pengelola Dana Pendidikan
Grant No. MR/P017665/1

Penerbit:



TINJAUAN MULTI ASPEK TRANSMISI VERTIKAL HEPATITIS B

Hak Cipta © Muh. Nasrum Massi, Maisuri T. Chalid, Rina Masadah & Andi Alya Yusriyyah. *All rights reserved.*

Hak cipta dilindungi undang-undang.

ISBN: 978-979-530-376-3

Tim Editor:

Prof. dr. Muh. Nasrum Massi, Ph.D., Sp.MK

Dr. dr. Maisuri T. Chalid, Sp.OG(K)

Dr. dr. Rina Masadah, M.Phil, Sp.PA(K), DFM

Andi Alya Yusriyyah, S.Pi., M.Si

Desain sampul:

Andina Rialdi

Tata letak isi:

Bagus Sabrang M.C.A

Penerbit:

UPT Unhas Press

Keanggotaan:

IKAPI Nomor: 002/SSL/01

APPTI Nomor: 005.026.1.03.2018

Alamat Penerbit:

Gedung UPT Unhas Press

Kampus Unhas Tamalanrea, Jl. Perintis Kemerdekaan Km.10, Makassar

E-mail: unhaspress@gmail.com

Laman: unhaspress.unhas.ac.id

Telepon: 0411 - 8997706 HP/WA: 085353555591

Cetakan I, 2022

Dilarang memperbanyak, mencetak dan menerbitkan sebagian atau seluruh isi buku ini dengan cara dan bentuk apapun tanpa seizin penulis dan penerbit.

Kata Pengantar



Pertama-tama, kami menyampaikan terima kasih dan rasa syukur kepada Tuhan Yang Maha Esa atas rahmat dan petunjuk-Nya sehingga tim editor mampu menyelesaikan dan merampungkan buku ini dengan judul TINJAUAN MULTI ASPEK TRANSMISI VERTIKAL HEPATITIS B.

Secara umum buku ini berkaitan dengan bidang ilmu kedokteran dengan berbagai spesialisasi, mulai dari Mikrobiologi Klinik, Obstetri dan Ginekologi, dll. yang membahas secara tuntas Penyakit Hepatitis B, yaitu diagnosa, penanganan dan pengobatan.

Kami berharap dengan diterbitkannya buku ini dapat memberi manfaat dalam upaya diagnosa, penanganan dan pengobatan penyakit Hepatitis di Indonesia. Ucapan terima kasih kami sampaikan kepada Lembaga Pengelola Dana Pendidikan atas bantuannya melalui hibah No. MR/P017665/1. Terima kasih pula kami haturkan kepada Rektor Universitas Hasanuddin atas dukungan moril serta bantuannya se-

hingga buku ini dapat diterbitkan dengan memiliki ISBN (International Standard Book Number) Unhas Press.

Kami sampaikan pula ucapan terima kasih kepada semua pihak terutama para akademisi yang telah berkontribusi memberikan pengetahuan mereka berkaitan dengan penyakit Hepatitis B sesuai dengan spesialisasi masing-masing.

Kami menyadari bahwa buku ini masih jauh dari sempurna. Tak ada gading yang tak retak, tak ada manusia yang luput dari kesalahan dan kehilafan. Oleh karena itu, masukan yang bersifat konstruktif sangat diharapkan. Iman, ilmu, amal padu mengabdikan.

Makassar, Maret 2022

Tim Editor

Tim Penulis



Prof. dr. David H. Muljono, SpPD, KGEH, FINASIM, PhD
(Lembaga Biologi Molekuler Eijkman, Jakarta)

Prof. dr. Muhammad Nasrum Massi, PhD
(Departemen Mikrobiologi, Fakultas Kedokteran Universitas
Hasanuddin, Makassar)

Dr. dr. Maisuri T. Chalid, SpOG(K)
(Departemen Obstetri dan Ginekologi, Fakultas Kedokteran
Universitas Hasanuddin, Makassar)

Dr. dr. Rina Masadah, M. Phil, SpPA
(Departemen Patologi Anatomi Fakultas Kedokteran Universitas
Hasanuddin, Makassar)

dr. Rizalinda Syahril, MSc, PhD
(Departemen Mikrobiologi, Fakultas Kedokteran Universitas
Hasanuddin, Makassar)

dr. A. Dwi Bahagia Febriani SpA(K), PhD
(Departemen Ilmu Kesehatan Anak, Fakultas Kedokteran
Universitas Hasanuddin, Makassar)

Dr. dr. Fardah Akil, SpPD, KGEH
(Departemen Ilmu Penyakit Dalam Fakultas Kedokteran
Universitas Hasanuddin, Makassar)

Dr. dr. Muhammad Luthfi Parewangi, SpPD, KGEH
(Departemen Ilmu Penyakit Dalam Fakultas Kedokteran
Universitas Hasanuddin, Makassar)

Dr. dr. Nu'man S. Daud, SpPD, KGEH
(Departemen Ilmu Penyakit Dalam Fakultas Kedokteran
Universitas Hasanuddin, Makassar)

Dr. dr. Efendi Lukas, SpOG(K)
(Departemen Obstetri dan Ginekologi, Fakultas Kedokteran
Universitas Hasanuddin, Makassar)

Dr. dr. Deviana Soraya Riu, SpOG(K)
(Departemen Obstetri dan Ginekologi, Fakultas Kedokteran
Universitas Hasanuddin, Makassar)

Dr. dr. Isharyah Sunarno, SpOG(K)
(Departemen Obstetri dan Ginekologi, Fakultas Kedokteran
Universitas Hasanuddin, Makassar)

dr. Bahrul Fikri, SpA, PhD
(Departemen Ilmu Kesehatan Anak, Fakultas Kedokteran
Universitas Hasanuddin, Makassar)

dr. Ellen Wewengkang, SpOG(K)
(Departemen Obstetri dan Ginekologi, Fakultas Kedokteran
Universitas Hasanuddin, Makassar)

Daftar Isi



| | |
|---|-----------|
| Kata Pengantar | v |
| Tim Penulis | vii |
| Daftar Isi | ix |
| PENDAHULUAN | 1 |
| Gambaran Umum | 1 |
| Implikasi Penularan dari Ibu ke Bayi dan Anak Usia Dini | 2 |
| Upaya Pencegahan yang Sudah Dijalankan | 3 |
| Daftar Pustaka | 8 |
| ASPEK MOLEKULER VIRUS HEPATITIS B | 9 |
| Pendahuluan | 9 |
| Struktur dan Genom VHB | 10 |
| Cara VHB masuk ke dalam Sel | 13 |
| Daftar Pustaka | 17 |
| GENOM VIRUS HEPATITIS B DAN IMPLIKASI KLINIS INFEKSI VIRUS HEPATITIS B | 19 |
| Pendahuluan | 19 |

| | |
|---|-----------|
| Struktur dan Organisasi Genom Virus | |
| Hepatitis B | 20 |
| Mutasi Gen Virus Hepatitis B | 22 |
| Implikasi Klinis Genotipe dan Mutasi Gen | |
| Virus Hepatitis B | 28 |
| Daftar Pustaka | 34 |
| PERJALANAN ALAMIAH HEPATITIS B KRONIK | |
| PADA IBU HAMIL | 41 |
| Pendahuluan | 41 |
| Perjalanan Alamiah Hepatitis B Kronik | 42 |
| Dampak Hepatitis B terhadap Kehamilan | 47 |
| Dampak Kehamilan terhadap <i>Natural History</i> | |
| Hepatitis B Kronik | 48 |
| Komplikasi Hepatitis B Kronik | 50 |
| Daftar Pustaka | 53 |
| PEMERIKSAAN LABORATORIUM UNTUK | |
| DIAGNOSIS HEPATITIS | 57 |
| Virus Hepatitis B | 57 |
| Epidemiologi | 58 |
| Diagnosis Laboratorium Virus Hepatitis B | 59 |
| Diagnosis Virus Hepatitis B (HBV) Kualitatif | |
| dan Kuantitatif (Molekuler) | 62 |
| <i>Future Perspectives</i> | 77 |
| Daftar Pustaka | 79 |
| PENULARAN HEPATITIS B DARI IBU KE BAYI | 83 |
| Pendahuluan | 83 |
| Transmisi Vertikal dari Ibu ke Bayi | 84 |
| Rute Transmisi Vertikal | 85 |
| Faktor Risiko | 88 |
| Penatalaksanaan | 90 |

| | |
|---|------------|
| Penutup | 93 |
| Daftar Pustaka | 95 |
| PELAYANAN ANTENATAL KEHAMILAN DENGAN HEPATITIS B | 99 |
| Daftar Pustaka | 104 |
| METODE PERSALINAN: SEKSIO SESAREA VS. PERVAGINAM | 107 |
| Daftar Pustaka | 111 |
| PERANAN PLASENTA DALAM TRANSMISI VIRUS HEPATITIS B | 123 |
| Embriologi Plasenta | 123 |
| Anatomi Plasenta | 125 |
| Histologi Plasenta | 127 |
| Fungsi Plasenta | 130 |
| Infeksi Hepatitis B Transplasental | 139 |
| Daftar Pustaka | 147 |
| IMUNITAS IMUNOPROFILAKSIS TERHADAP INFEKSI VIRUS HEPATITIS B PADA BAYI | 151 |
| Pendahuluan | 151 |
| Respons Imun terhadap Infeksi VHB pada Awal Kehidupan | 152 |
| Konsep Imunotoleransi pada Transmisi Vertikal VHB | 154 |
| Konsep <i>Trained Immunity</i> pada Transmisi Vertikal VHB | 156 |
| Imunoproteksi terhadap Virus Hepatitis B | 160 |
| Penutup | 163 |
| Daftar Pustaka | 164 |

TERAPI ANTIVIRUS HEPATITIS B PADA

| | |
|--|---------|
| IBU HAMIL | 167 |
| Pendahuluan | 167 |
| Kendala Terapi Antivirus selama Kehamilan | 168 |
| Terapi Antivirus untuk Menurunkan Kegagalan Immunoprofilaksis | 172 |
| Resistensi dan Hepatitis Flare pada Terapi Antivirus | 180 |
| Terapi Antivirus untuk Tatatlaksana Penyakit Maternal | 182 |
| Terapi Antivirus pada Ibu Menyusui | 186 |
| Ringkasan | 188 |
| Daftar Pustaka | 190 |
| Riwayat Editor | 195 |

Pendahuluan

Maisuri T. Chalid, David H. Muljono



Gambaran Umum

Infeksi virus hepatitis B (VHB) merupakan masalah kesehatan global, kurang lebih sepertiga penduduk bumi telah terpapar oleh penyakit ini. Pada tahun 2015, Organisasi Kesehatan Dunia (WHO) memperkirakan lebih dari 257 juta orang terinfeksi secara kronis dan 900.000 kematian terjadi setiap tahun akibat dari hepatitis B. Pada daerah yang sangat endemik seperti sebagian Asia, Pasifik, dan Afrika sub-Sahara, sebagian besar infeksi VHB terjadi terutama selama masa bayi dan anak usia dini. Hal ini terkait dengan infeksi persisten dan peningkatan risiko morbiditas dan mortalitas akibat sirosis, penyakit hati dekompensasi, dan karsinoma hepatoseluler (HCC) di kemudian hari (WHO 2020).

Upaya pencegahan hepatitis B difokuskan pada imunisasi bayi yang telah dilaksanakan di 183 negara anggota WHO. Sampai tahun 2012, 94 Negara Anggota termasuk

Indonesia telah memperkenalkan imunisasi dosis kelahiran hepatitis B (Hepatitis B birthdose, atau HB0). Program ini telah secara nyata menurunkan beban penyakit, angka karier, serta morbiditas dan mortalitas terkait VHB. Namun, 50 juta kasus baru infeksi HBV terus terdiagnosis setiap tahun, dengan kejadian terbesar karena penularan dari ibu ke anak (mother to child transmission, MTCT). Meskipun telah diberikan imunisasi hepatitis B (aktif) atau aktif ditambah imunoglobulin hepatitis B (HBIG) saat lahir, setidaknya 10% bayi yang lahir dari ibu yang *carrier* VHB masih mengalami infeksi VHB.

Indonesia, sebagai bagian dari Asia-Pasifik, wilayah di mana didapatkan 75% penduduk dunia telah terinfeksi kronis, dikategorikan sebagai negara dengan endemisitas hepatitis B menengah hingga tinggi. Menurut Survei Kesehatan Dasar Nasional (Riset Kesehatan Dasar / Riskesdas 2013), prevalensi hepatitis B *surface antigen* (HBsAg) adalah 7,1%. Perlu dicatat bahwa prevalensi HBsAg pada anak kelompok umur 1-4 tahun adalah 4,2 (Indonesia. 2013). Temuan ini harus dianggap penting, karena mengungkapkan bahwa infeksi HBV terus terjadi pada fase awal kehidupan ini, meskipun program vaksinasi hepatitis B pada bayi secara nasional telah dilaksanakan sejak 1997 di Indonesia.

Implikasi penularan dari ibu ke bayi dan anak usia dini

Risiko untuk menderita hepatitis B kronik bervariasi berbanding terbalik dengan usia saat infeksi itu terjadi; 90% bayi akan menjadi penderita Hepatitis B kronis pada masa dewasanya, bila mendapatkan infeksi pada masa perinatal, dibandingkan dengan 30-50% bila mendapatkan pada masa

balita, 6% bila mendapatkan pada masa anak di atas usia lima tahun, dan 3-10% individu yang mendapatkan infeksi saat dewasa muda. Ketidakmatangan fisiologis dari sistem imun pada neonatus dapat menyebabkan anak-anak menjadi *immune tolerant* terhadap virus, dan berkontribusi terhadap tingginya tingkat penyakit kronis yang terkait dengan infeksi perinatal. Selain tingkat DNA VHB ibu, status hepatitis B e antigen (HBeAg) positif ibu hamil merupakan faktor penting dalam menentukan kronisitas pada anak-anak (Chang 2008).

Berdasarkan data kementerian kesehatan pada tahun 2016, prevalensi hepatitis B antigen (HBsAg) reaktif pada ibu hamil di 12 provinsi di Indonesia rata-rata 2,76%. Jika setiap tahun sekitar 5,3 juta ibu hamil, maka setiap tahun diperkirakan terdapat hampir 500.000 ibu dengan HBsAg reaktif, maka diperkirakan hampir 150.000 bayi setiap tahun yang 95% akan berpotensi mengalami hepatitis kronis (sirosis atau kanker hati) pada 20-30 tahun ke depan, bila tidak diproteksi oleh imunoprofilaksis hepatitis B (Muljono 2017).

Upaya pencegahan yang sudah dijalankan

Untuk berperan aktif dalam tercapainya *Sustainable Development Goal* tujuan 3.3 dalam memerangi hepatitis, *World Health Assembly* menyetujui strategi sektor kesehatan global (Global Health Sector Strategy, GHSS) untuk mengeliminasi virus hepatitis sebagai ancaman kesehatan masyarakat pada tahun 2030, dengan target mengurangi infeksi baru sebesar 90% dan kematian sebesar 65% dibandingkan baseline tahun 2015 (World Health Organization 2016a).

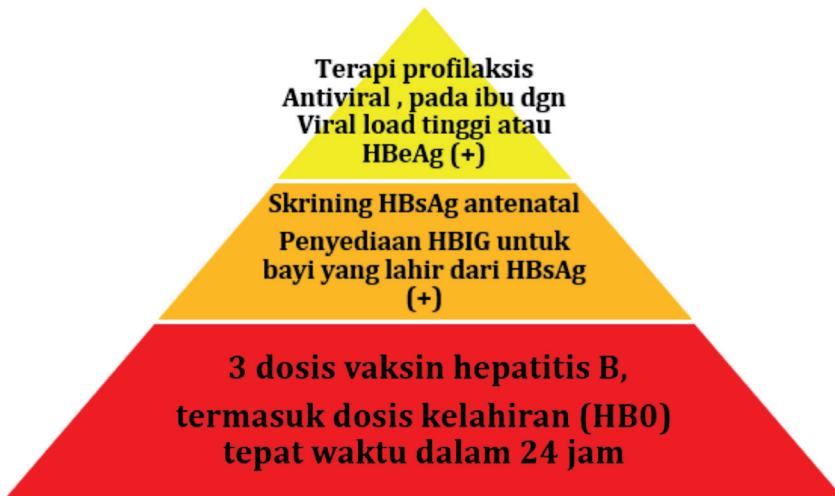
Menurut strategi global, eliminasi hepatitis B membutuhkan sinergi dalam lima intervensi inti: (i) imunisasi

terhadap hepatitis B; (ii) pencegahan penularan HBV dari ibu ke anak (PMTCT); (iii) keamanan transfusi darah dan injeksi; (iv) Pelayanan pengurangan dampak buruk bagi pengguna jarum suntik (narkoba); dan (v) peningkatan pemeriksaan (testing) dan pengobatan.

Indikator pengganti kumulatif infeksi VHB kronis adalah prevalensi HBsAg positif pada anak usia 5 tahun. Sesuai strategi GHSS tentang viral hepatitis, yang memiliki sasaran antara lain penurunan insiden prevalensi HBsAg di bawah 1% pada anak-anak usia 5 tahun pada tahun 2020 dan di bawah 0,1% pada tahun 2030 (World Health Organization 2019).

Untuk mengurangi kejadian infeksi HBV kronis, WHO telah merekomendasikan pemberian vaksin hepatitis B dalam *Expanded Program on Immunization* (EPI) sejak 1992 (World Health Organization 2016b). Pada tahun 2017, update terbaru dari WHO merekomendasikan imunisasi universal pada bayi, dengan tiga atau empat dosis vaksin hepatitis B, dan dosis pertama vaksin hepatitis B diberikan sesegera mungkin setelah lahir (dalam 24 jam) (World Health Organization 2016a). Dosis vaksin hepatitis B merupakan profilaksis pasca pajanan untuk mencegah penularan bayi yang terpajan VHB selama kelahiran dan memulai dosis pertama (HB0) dari serangkaian imunisasi yang akan memberikan perlindungan jangka panjang terhadap infeksi VHB. Seri vaksinasi hepatitis B tiga atau empat dosis, termasuk vaksinasi HB0 tepat waktu, adalah fondasi yang mendasari intervensi lain dapat dibangun dalam mengurangi transmisi perinatal (lihat Gbr. 1). Kemajuan besar dalam respons global infeksi VHB telah dilakukan melalui perluasan vaksinasi hepatitis B rutin (cakupan dosis ketiga 2018: 84%) (World Health Organization 2020). Namun cakupan dosis

kelahiran tetap heterogen (cakupan 2018: 42% secara global, 4% di WHO Afrika Wilayah) (World Health Organization 2020).



Gambar 1. Pendekatan bertahap untuk pencegahan infeksi HBV saat lahir dan pada bayi awal kehidupan

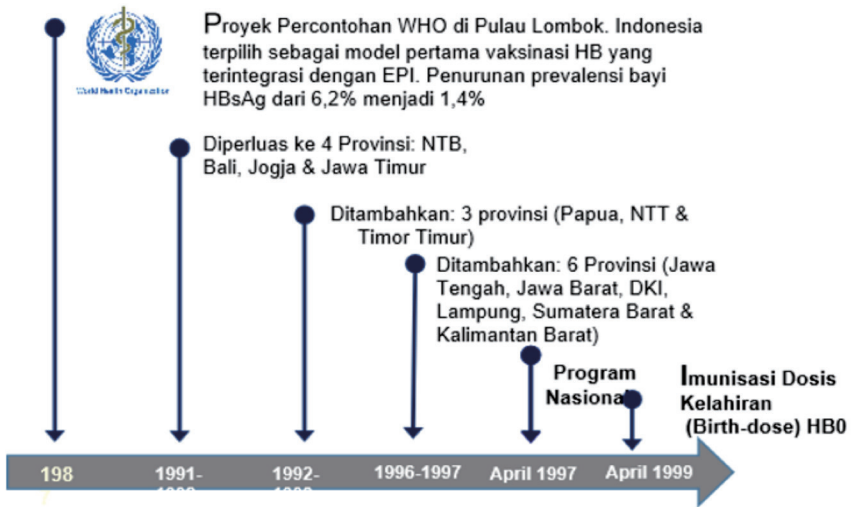
Upaya serius untuk mengatasi masalah hepatitis di Indonesia, dimulai pada tahun 1991 dengan program vaksinasi neonatal universal yang disponsori WHO di Pulau Lombok.⁵ Pada tahun 1992 Palang Merah Indonesia (IRC) turun tangan untuk membersihkan suplai darah; Selama tahun 1992-1994, Indonesia dipandang sebagai model darah bersih masyarakat internasional. Upaya ini dan langkah-langkah pengurangan dampak buruk aktif baru-baru ini (2010) dianggap mendukung penurunan insiden. Pada tahun 1997, program universal hepatitis B pada bayi diluncurkan sebagai program nasional, dan diintensifkan pada tahun 1999 ketika pemberian vaksinasi dosis kelahiran. dilaksanakan, dimulai dari pulau-pulau besar kemudian secara bertahap berkembang hingga mencapai pulau-pulau kecil.

Pada bulan Mei 2010 merupakan tonggak sejarah dalam memerangi virus hepatitis. Indonesia, Brazil, dan Columbia menjadi sponsor bersama resolusi hepatitis pada sesi Dewan Eksekutif WHO pada Januari 2010, yang diadopsi oleh Majelis Kesehatan Dunia (WHA) pada Mei 2010. Resolusi ini (WHA 63.18), menyerukan seruan untuk Komprehensif Pencegahan Viral Hepatitis oleh semua Negara Anggota, dan tentukan 28 Juli sebagai Hari Hepatitis Sedunia.

Komitmen pemerintah untuk mengatasi hepatitis dibuat pada tahun 2012 dengan penetapan resmi Program Pengendalian Hepatitis di lingkungan Kementerian Kesehatan RI, yang dijamin dengan dikeluarkannya Peraturan Menteri tentang Pengendalian Nasional Virus Hepatitis pada tahun 2015. Pada tahun 2017, kementerian kesehatan telah mengeluarkan Peraturan Menteri Kesehatan (permenkes) No. 52 tahun 2017 tentang eliminasi penularan HIV, sifilis dan hepatitis B dari ibu ke anak. Pemerintah Pusat menetapkan target program eliminasi penularan pada tahun 2022. Target program ini mempunyai indikator yang harus dicapai berupa infeksi baru HIV, Sifilis, dan/atau Hepatitis B pada anak kurang dari atau sama dengan 50/100.000 (lima puluh per seratus ribu) kelahiran hidup.

Infeksi VHB selama kehamilan merupakan masalah yang memerlukan ulasan khusus. Hal ini termasuk efek infeksi VHB pada kehamilan, efek kehamilan pada infeksi VHB, penularan VHB dari ibu ke anak, pencegahan dan penatalaksanaannya. Untuk hal ini diperlukan pemahaman tentang karakter virus hepatitis hingga cara mendeteksinya. Program pencegahan dan penatalaksanaan telah dilaksanakan, bahkan telah menjadi strategi global, namun bagaimana situasi dan epidemiologi di Indonesia, khususnya pada populasi ibu

hamil, perlu dievaluasi dan mendapatkan masukan agar kita dapat mencapai tujuan eliminasi hepatitis B pada tahun 2030.



Gambar 2. Perkembangan program vaksinasi hepatitis B di Indonesia

Daftar Pustaka

- CHANG, M. H. 2008. Natural history and clinical management of chronic hepatitis B virus infection in children. *Hepatology international*, 2, 28-36.
- MINISTRY OF HEALTH REPUBLIC OF INDONESIA– NATIONAL INSTITUTE OF HEALTH RESEARCH AND DEVELOPMENT (NIHRD). National report on basic health research (RISKESDAS) 2013 [Online].
- MULJONO, D. H. 2017. Epidemiology of Hepatitis B and C in Republic of Indonesia. *Euroasian J Hepatogastroenterol*, 7, 55-9.
- WORLD HEALTH ORGANIZATION. 2016a. Global health sector strategy on HIV, 2016-2021 [Online]. Available: <https://www.who.int/hiv/strategy2016-2021/ghss-hiv/en/> [Accessed].
- WORLD HEALTH ORGANIZATION 2016b. Technical considerations and case definitions to improve surveillance for viral hepatitis: surveillance document. Technical report. Geneva, WHO.
- WORLD HEALTH ORGANIZATION 2019. Consolidated strategic information guidelines for viral hepatitis: planning and tracking progress towards elimination. Geneva, World Health organization.
- WORLD HEALTH ORGANIZATION. 2020. Hepatitis B Factsheet [Online]. World Health Organization. Available:<https://www.who.int/en/news-room/factsheets/detail/hepatitis-b> [Accessed].

Aspek Molekuler Virus Hepatitis

Rizalinda Sjahril



Pendahuluan

Baruch Blumberg pada tahun 1967 pertama kali menemukan adanya protein di dalam darah orang-orang penerima darah transfusi di Australia. Protein yang diduga berkaitan dengan kejadian hepatitis ini dinamai sebagai antigen Australia. Pada tahun 1970 Blumberg menyatakan bahwa protein tersebut merupakan bagian dari struktur virus hepatitis B (VHB). Partikel yang juga disebut sebagai partikel Dane karena ditemukan oleh Dane dkk., dengan elektron mikroskop terlihat berbentuk bulat maupun batang berukuran 17-22 nm dan virion berukuran 45 nm (Venkatakrishnan dan Zlotnick, 2016).

VHB adalah virus DNA terkecil yang hanya menginfeksi sel hati manusia dan tergolong dalam genus Orthohepadnavirus dari Famili Hepadnaviridae. Virus ini mem-

punyai 2 keunikan yaitu replikasi DNA melalui proses *reverse transcriptase* dan pembentukan DNA yang kovalen dan sirkuler (cccDNA).

Hingga sekarang diketahui terdapat sekurang-kurangnya 8 genotipe VHB, yakni A – H. Perbedaan urutan DNA antar genotipe VHB sebesar 8-17%. Genotipe I sudah ditemukan namun divergensi urutan DNANYa masih mirip dengan genotipe C. Genotipe J merupakan rekombinan antara genotipe C dan VHB pada gibbon (Lamontagne 2016).

Selama lima puluh tahun terakhir ini semakin banyak proses replikasi dan patobiologi VHB diketahui. Meskipun replikasi VHB dapat dihentikan dengan analog nukleosida, namun sifat virus yang persisten di dalam sel karena adanya cccDNA menyebabkan infeksi VHB kronik tidak dapat disembuhkan (Seeger dan Mason, 2016). Karena itulah selain pencegahan dengan pemberian vaksin hepatitis B dan pengobatan dengan obat antivirus, strategi terapi yang dapat mencegah virus masuk ke dalam sel masih diperlukan (Verrier, ER dkk, 2016).

Untuk lebih memahami strategi pencegahan dan pengobatan, dalam bab ini akan dibahas mengenai struktur dan genom, cara virus masuk ke dalam sel, dan replikasi virus.

Struktur dan Genom VHB

VHB terdiri atas 3 bentuk: bulat besar diameter 42 nm, bulat kecil diameter 22 nm dan berbagai variasi bentuk tubuler dengan diameter melintang 22 nm. Virion ada yang lengkap dan ada yang tak lengkap. Virion yang berukuran 42 nm

terdiri atas genom DNA, gen polimerase virus, dibungkus oleh nukleokapsid (HBc) yang diluarnya terdapat membran lipid dengan antigen permukaan (HBs). Virion yang kosong bentuknya bulat kecil dan tidak mempunyai nukleokapsid, atau hanya mempunyai RNA, atau hanya ada nukleokapsid tanpa membran (nukleokapsid telanjang) (Hu dan Liu, 2017; Tsukuda dan Watashi, 2020).

- **Virion Lengkap**

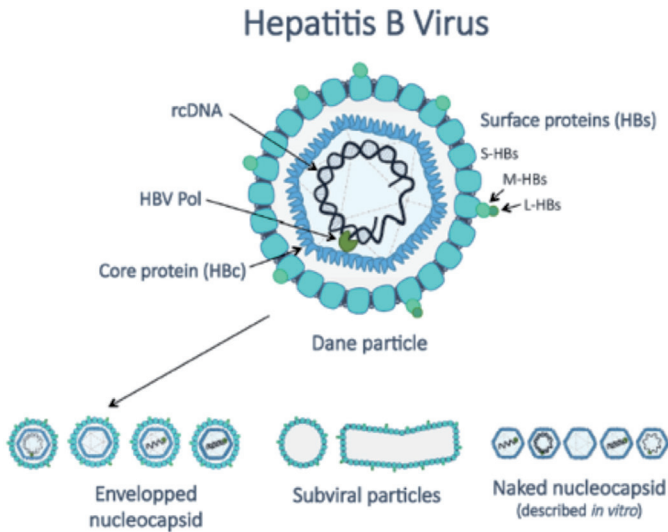
Virion lengkap adalah virion yang mempunyai protein selubung (*envelope*), yang didalamnya ada kapsid dan *relaxed circular* DNA untai ganda parsial (RC DNA). Virion lengkap bersifat infeksius (Hu dan Liu, 2017).

- **Virion Tidak Lengkap**

Virion ini dihasilkan dalam proses replikasi virus. Virion berbentuk bulat maupun tubuler dan hanya memiliki protein selubung (*envelope*) tanpa nukleokapsid.

- **Virion Kosong**

Virion kosong adalah virion yang mempunyai membran dan nukleokapsid namun tanpa genom.



Gambar 1. Gambar Partikel VHB infeksius (Partikel Dane) (atas) dan non infeksius (mempunyai nukleokapsid dan mengandung DNA/RNA imatur, partikel subviral dan nukleokapsid telanjang) (bawah) (dikutip dari artikel Tsukuda dan Watashi, 2020)

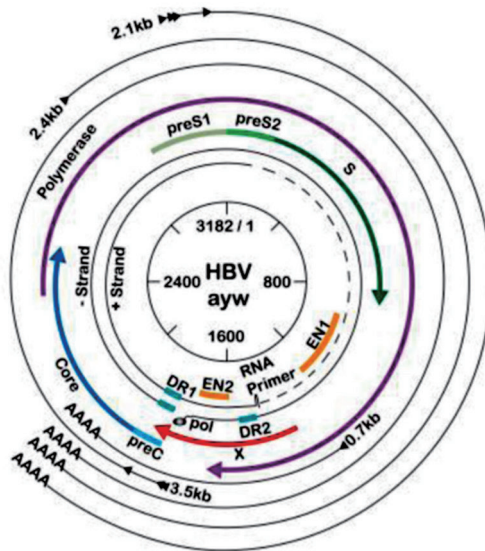
• Genom VHB

Virion VHB mempunyai DNA berbentuk *relaxed circular* untai ganda parsial sebesar 3.2 kb dengan 4 open reading frame (ORF) yang saling tumpang tindih. ORF yang terpanjang menyandikan enzim polimerase virus dan *reverse transcriptase*. ORF kedua menyandikan 3 protein *envelope* yaitu HBsAg L (besar), M (middle) dan S (small) yang disandikan oleh preS1, preS2 dan S. ORF ketiga menyandikan protein precore (HBeAg) dan core (kapsid). ORF keempat menyandikan protein protein X VHB (HBx).

• Protein VHB

Keempat genom yang sudah dijelaskan sebelum ini menyandikan 7 buah protein; HBx, core, polymerase, HBsAg

L, HBsAg M, HBsAg S dan precore (HBeAg). Peran dari HBx adalah protein regulator non struktural sedangkan HBeAg adalah protein non struktural yang dikeluarkan dari sel. Polymerase berfungsi sebagai enzim replikasi gen VHB, dan Core dan HBsAg protein membentuk protein struktural.



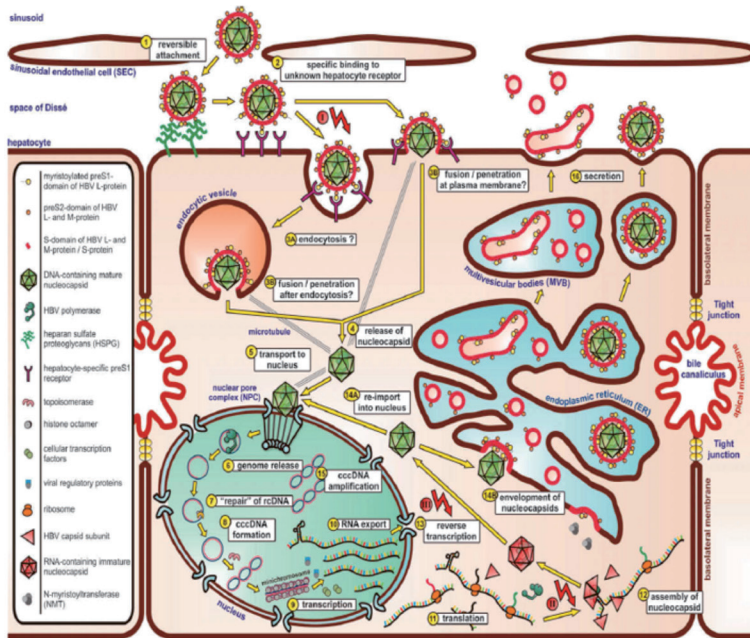
Gambar 2. Gambar genome VHB (genotipe ayw) (atas) Lingkaran yang di dalam mencerminkan posisinya sesuai dengan EcoRI site. Gambar untai ganda parsial ditandai dengan RNA primer dan protein polimerase. ORF digambarkan sebagai anak panah berwarna. Lingkaran paling luar adalah transkript virus dengan polyadenilation site. Gambar ORF yang saling tumpang tindih. (Gambar dikutip dari Lamontagne, 2016)

Cara VHB Masuk ke dalam Sel

Mekanisme replikasi, transkripsi, translasi hingga proses keluarnya VHB dari sel sudah diketahui dengan menggunakan sel hepatoma, antara lain HuH7 dan HepG2. Adapun

untuk mengetahui interaksi sel dengan VHB digunakan sel primer hepatosit manusia (PHH), hepatosit *Tupaia belangeri* serta sel *hepatic progenitor* (HepaRG). Namun kekurangan dari sel ini adalah hasilnya sangat bergantung pada kondisi kultur sel serta terdapatnya variasi hasil kultur antar donor sel. Baru pada tahun 2012 reseptor spesifik VHB polipeptida ko-transporter natrium taurocholate (NTCP) yang banyak terdapat pada membran basolateral sel hati manusia berhasil diidentifikasi sebagai reseptor VHB. Selain berikatan dengan NTCP, diketahui VHB berikatan dengan *Heparin-Sulphate Proteo-Glycan* (HSPG) (Verrier, 2016). Spesifisitas VHB disebabkan karena hNTCP hanya diekspresikan oleh sel hati manusia (Lamontagne, 2016).

Replikasi VHB



Gambar 3. Siklus replikasi VHB (gambar dikutip dari Urban dkk, 2010)

Perjalanan VHB menginfeksi sel hati manusia dijelaskan dalam gambar berikut ini:

1. Infeksi dimulai dengan perlekatan reversibel VHB dengan reseptor proteoglikan heparan sulfat sel (HSPG) dan perlekatan sel yang ireversibel (hNTCP).
2. VHB mengalami perlekatan sel yang ireversibel (hNTCP).
3. Dapat terjadi endositosis dan pelepasan nukleokapsid; atau terjadi fusi *envelope* virus pada plasma membran sel.
4. Nukleokapsid dikeluarkan ke dalam sitoplasma.
5. Nukleokapsid dibawa sepanjang mikrotubules menuju ke nukleus.
6. Nukleokapsid berkumpul di basket nukleus, lalu melalui mekanisme yang belum diketahui kapsid terbuka dan *relaxed-circular* DNA (rcDNA) dilepaskan.
7. Terjadi perbaikan rcDNA oleh enzim polymerase yang bertujuan memanjangkan untai positif VHB agar kedua untai menjadi sama panjang. Polymerase dari ujung 5' untai negatif dan primer RNA yang telah digunakan dalam proses pemanjangan untai positif dibuang.
8. Terjadi penyatuan kovalen kedua untai DNA membentuk cccDNA yang berbentuk spiral.
9. cccDNA mengalami transkripsi untuk menghasilkan RNA yang diperlukan untuk membentuk protein virus. Selanjutnya cccDNA bertahan di dalam nukleus. Gen yang diekspresikan sesuai dengan keempat ORF yang ada, yaitu 1) gen core menyandikan nukleokapsid (HBcAg) sepanjang 183 asam amino, dan gen precore/core menyandikan HBeAg sepanjang 214 asam amino, 2) gen polymerase menyandikan reverse transkriptase, RNase H, domain protein terminal, 3) gen L, M dan S HBs protein, 4) gen X menyandikan protein regulator X.

10. Keempat mRNA menggunakan signal poliadenilasi yang sama.
11. Translasi pregenomic RNA menjadi protein core dan polymerase. Protein X dan HBsAG ditranslasi dari sub-genomik RNA
12. Pembentukan kompleks dari pgRNA, protein core dan polymerase.
13. Terjadi reverse transkripsi dari pgRNA disusul dengan pembentukan untai positif dalam nukleokapsid. Disusul dengan maturasi nukleokapsid RNA menjadi nukleokapsid DNA.
14. Nukleokapsid DNA:
 - a. Masuk kembali ke nukleus menjadi cccDNA
 - b. Siap di bungkus dengan HBsAg dan disekresikan keluar sel. Disini protein envelope (HBsAg) yang masuk melewati membran ER menuju lumen ER keluar dalam bentuk subviral partikel (SVP) berukuran 22 nm jika tak ada kapsid terbungkus, dan dalam bentuk partikel Dane berukuran 42 nm jika kapsid terbungkus.
15. cccDNA dapat terakumulasi 1-50 molekul per sel. Belum diketahui faktor apa yang mengendalikan akumulasi cccDNA.
16. Jumlah SVP yang dikeluarkan dari sel 10^3 - 10^6 lebih banyak. SVP tidak infeksius karena tidak mengandung DNA.

Daftar Pustaka

- Hu, J., & Liu, K. (2017). Complete and incomplete Hepatitis B virus particles: Formation, Function and Application. *Viruses*, 9, 56.
- Lamontagne, R.J., Bagga, S., & Bouchard, M.J. (2016). Hepatitis B Virus molecular biology and pathogenesis. *Hepatoma Research*, 2:163-186.
- Seeger, C., & Mason, W.S. (2015). Molecular Biology of Hepatitis B Virus Infection. *Virology*, 0:672-686.
- _____ (2016). HBV replication, pathobiology and therapy: Unanswered questions. *Journal of Hepatology*, 64: S1-S3.
- Tsukuda, S., & Watashi, K. (2020). Hepatitis B virus biology and life cycle. *Antiviral Research* 182 104925.
- Urban, S., Schulze, A., Dandri, M., & Petersen, J. (2010). The replication cycle of hepatitis B Virus. *Journal of Hepatology* 52: 282-284.
- Venkatakrishnan, B., & Zlotnick, A. (2016). The Structural Biology of Hepatitis B Virus: Form and Function. *Annu Rev Virol*, 29; 3(1): 429-451.
- Verrier, E.R., Colpitts, C.C., Sureau, C., & Baumart, T.F. (2016). Hepatitis B Virus Receptors and Molecular drug targets, *Hepatology Int.*

Genom Virus Hepatitis B dan Implikasi Klinis Infeksi Virus Hepatitis B

Nu'man S Daud



Pendahuluan

Infeksi virus hepatitis B (VHB) masih merupakan masalah kesehatan secara global, dimana lebih dari 2 miliar orang diseluruh dunia terinfeksi dan lebih dari 240 juta diantaranya menderita infeksi kronis dengan risiko berkembang menjadi sirosis hati (SH) dan karsinoma hepatoseluler (KHS). Lebih penting lagi bahwa, 75% dari pengidap tersebut tinggal didaerah Asia Pasifik, belahan bumi dimana Indonesia berada (Lavanchy 2004). Diperkirakan bahwa sepertiga dari seluruh kasus SH dan lebih dari tiga perempat dari seluruh kasus karsinoma hepatoseluler (KHS) diseluruh dunia diakibatkan infeksi kronis VHB (Perz JF 2006). Hepatitis B kronik (HBK), SH dan KHS merupakan tahap progresif dari infeksi kronis VHB (Yin, Xie et al. 2011).

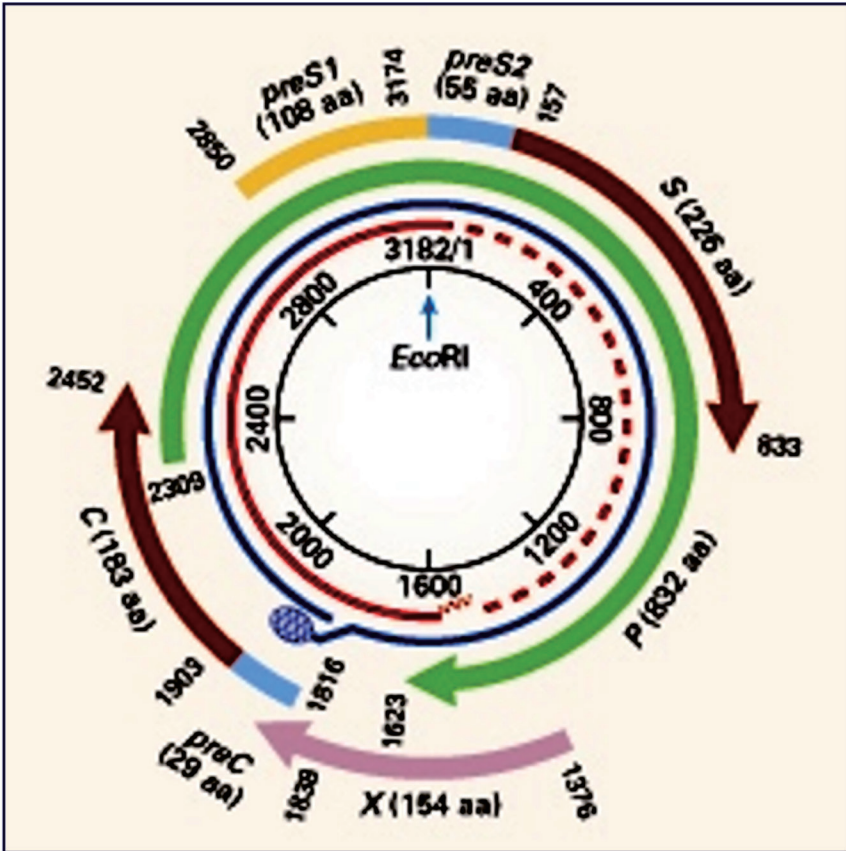
Hepatitis B kronik merupakan keadaan yang dinamis sebagai hasil interaksi antara virus dan pejamu. Faktor virus seperti status hepatitis Be antigen (HBeAg), DNA VHB, genotipe, dan varian VHB berkaitan dengan hasil akhir perlangsungan klinis infeksi VHB (Huang and Lok 2011).

Keterkaitan penanda virus dengan stadium penyakit maupun stadium klinis telah ditunjukkan dari beberapa penelitian klinis dan epidemiologi. Ketersediaan penanda HBV ini telah menjelaskan lebih lanjut tentang potensi perannya mengidentifikasi pasien yang mengalami komplikasi dari infeksi kronik VHB. Kadar HBV DNA yang tinggi, dikaitkan dengan SH dan perkembangan KHS. (Chen, Yang et al. 2006) Ekpresi HBeAg dan tingginya muatan virus berkaitan dengan peningkatan risiko KHS. (Yang 2002, Wu, Yu et al. 2008)

Struktur dan Organisasi Genom Virus Hepatitis B

Genom VHB merupakan genom kecil yang berupa sepasang rantai DNA yang berbentuk lingkaran dan beruntai ganda, untai luar berupa lingkaran penuh disebut untai negatif (*negative chain*) dan untai dalam berupa lingkaran tidak lengkap disebut untai positif (*positive chain*). Untai luar memiliki 4 daerah *open reading frame* (ORF); gen S menyandi selubung VHB, gen C menyandi HBcAg dan HBeAg, gen P menyandi enzim polimerase DNA dan gen X menyandi HBxAg. Keempat gen tersebut saling tumpang tindih sehingga digunakan menyandi lebih dari satu protein (Tiollais, Pourcel et al. 1995, Locarnini 2003, Dent, El-Serag et al. 2005, Corey 2008, Zoulim and Locarnini 2012). Semua informasi genetik disimpan dalam 4 *open reading frame* yang terdapat pada untai negatif.

Circular, Double-stranded DNA



Gambar 1. Organisasi genom virus hepatitis B

Genom VHB berukuran 3,2 kpb dan terdiri dari untai ganda tidak lengkap dimana materi genetiknya tersimpan dalam 4 open reading frames (ORFs) yang terdapat pada untai negatif. Keempat ORFs tersebut yaitu gen S, gen C, gen X dan gen P masing-masing menyandi protein struktural dan fungsional virus. Sumber : (Zoulim, Durantel et al. 2009).

Mutasi Gen Virus Hepatitis B

Sistem replikasi genom VHB yang mengalami transkripsi balik menyebabkan mudah terjadinya mutasi pada susunan genomnya. Pada saat transkripsi balik yang berperan adalah enzim polimerase virus dan enzim ini tidak mempunyai kemampuan *proofreading* sehingga tidak mampu memperbaiki pembacaan basa yang salah. Hal ini menyebabkan munculnya tingkat mutasi yang tinggi pada VHB. Keadaan ini ditunjang oleh struktur genom VHB yang kompak dimana sebagian ORF yang menyandi protein virus saling tumpang tindih. (Torresi and Silveira 2002)

Kebanyakan dari mutan VHB baru tidak dapat hidup atau gagal berkompetisi dengan populasi *wild type* (wt=tipe normal). Namun, adanya tekanan lingkungan, misalnya imunoterapi dan pemberian analog nukleosida yang bekerja dengan menghambat aktivitas polimerase, maka populasi virus wt akan tertekan hingga ke tingkat yang tidak terdeteksi dan membuat strain mutan VHB menjadi populasi yang lebih dominan. (Coleman 2006) Pada tahun 1987 Okamoto dkk. melaporkan penelitian tentang laju mutasi rata-rata genom VHB yakni sebesar $1,4-3,2 \times 10^{-5}$ substitusi/nukleotida/tahun. Lebih spesifik lagi untuk daerah pre-S/S laju substitusi nukleotida adalah sebesar $2,6 \times 10^{-5}$, untuk daerah pre-C/C sebesar $2,2 \times 10^{-5}$, untuk daerah X sebesar $5,3 \times 10^{-5}$ dan untuk daerah P sebesar $2,2 \times 10^{-5}$ substitusi/nukleotida/tahun.

Mutasi pada gen Pre-S dan gen S

Virus hepatitis B dengan variasi genetik khususnya yang memiliki mutasi pada regio gen S lebih bersifat patogenik dibanding virus tipe liar. Virus mutan ini bahkan diperkirakan

turut berperan dalam patogenesis hepatitis B fulminan (Kalinina, Riu et al. 2001, Hsu, Yeh et al. 2007) Penelitian *invitro* (Kalinina, Riu et al. 2001) menunjukkan bahwa virus mutan ini mampu mensekresikan partikel virus sekitar 30% lebih banyak dibanding virus tipe liar dalam kondisi lingkungan yang sama. Keadaan demikian menggambarkan besarnya masalah infeksi VHB termutasi di masa mendatang dan adanya laporan kenaikan prevalensi virus termutasi pada determinan 'a'.(Hsu, Chang et al. 1999)

Sebuah penelitian di Spanyol melaporkan adanya perubahan sekuens determinan 'a' yang terdapat pada donor darah, yaitu substitusi asam amino pada posisi 143 dan 144 yang ditemukan pada 7 peserta donor darah. Mutasi ini menyebabkan virus lolos dari saringan menggunakan antibodi monoklonal terhadap determinan 'a'. (Wallace, Echevarnia et al. 1994)

Mutasi pada gen PC dan core

Gen ini diketahui mengatur program sintesis protein inti atau kapsid. Regio pre-C yang mendahului gen C ikut mengatur program sintesis peptida hidrofobik yang berperan dalam penyatuan partikel virus. Regio pre-C dan gen C juga mengatur program sintesis protein inti yaitu HBeAg. Adanya regio pre-C menyebabkan HBeAg dapat berikatan dengan retikulum endoplasmik dan berakibat dapat disekresikannya HBeAg. Adanya HBeAg dalam darah menunjukkan bahwa VHB sangat infeksius dan merupakan petanda infektivitas sera. (Wright 2004, Scalm 2009)

Pada beberapa keadaan di mana terjadi serokonversi HBeAg menjadi anti-HBe dapat ditemukan VHB DNA

dalam darah. Hal tersebut diduga disebabkan karena cacat pada regio Pre-C (*Pre C region defects*) dan karenanya terjadi perubahan susunan asam amino sehingga HBeAg tidak dapat diekspresikan. (Brunetto, Giarin et al. 1993)

Salah satu akibat dari adanya mutan PC adalah ketidakmampuan VHB untuk memproduksi HBeAg walau-pun VHB ada dalam fase replikatif dan pada keadaan tersebut justru anti-HBe positif. Dengan demikian pada mutan ini sistem HBeAg/anti-HBe tidak dapat dipakai untuk menilai status replikasi VHB. Dalam hal ini hanya penanda VHB DNA yang dapat dipakai. Seorang pasien infeksi VHB dengan mutan PC dapat menderita hepatitis akut ataupun kronik dan dapat pula asimtomatik. Peneliti sebelumnya melaporkan adanya kasus mutan PC dengan hepatitis fulminan. (Alexopoulou 2009)

Ada dua kelompok mutasi yang sudah umum dikenal dan berhubungan dengan ekspresi HBeAg. Pertama mutasi G1896A pada regio PC yang terletak pada basa ke-1896, perubahan basa guanin (G) menjadi adenin (A) menyebabkan kodon ke-28 yang menyandi triptofan berubah menjadi kodon stop. Mutasi ini menyebabkan kegagalan ekspresi HBeAg karena protein prekursor gagal dibentuk. Mutasi kedua yang mempengaruhi ekspresi HBeAg adalah yang terjadi pada daerah BCP yang merupakan mutasi ganda A1762T/G1764A yang merubah A menjadi T pada basa ke 1762 dan G menjadi A pada basa ke 1764. Mutasi ini menyebabkan penurunan laju transkripsi mRNA PC sehingga ekspresi HBeAg juga menurun. (Locarnini 2004, Lim, Tan et al. 2006)

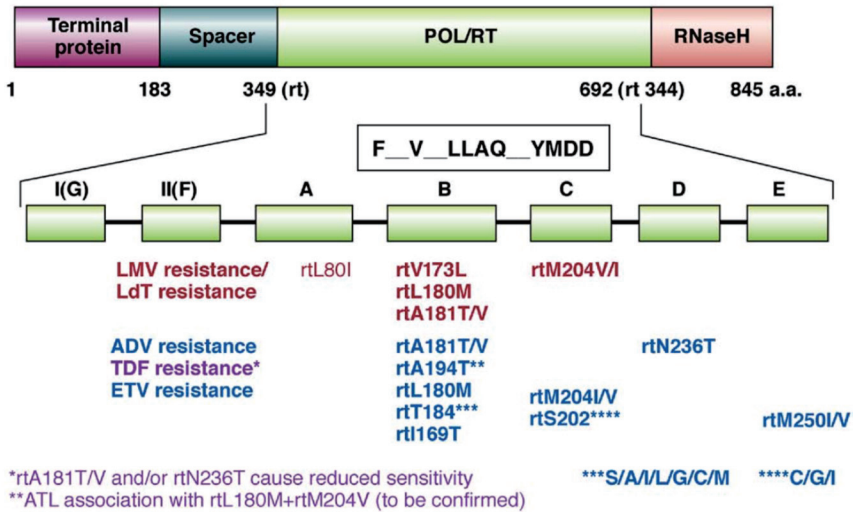
Studi yang dilakukan Turyadi, 2010 melaporkan bahwa prevalensi mutasi G1896A berbeda pada fase hepatitis B kronis di Indonesia, dan ditemukan lebih sering pada usia

lebih tua dan fase lanjut. Mutasi A1762T/G1764A berkorelasi dengan genotipe dan subtipe VHB, namun sebaliknya tidak berhubungan dengan fase infeksi. Studi ini mengindikasikan bahwa mutasi BCP tidak berhubungan dengan serokonversi HBeAg pada perjalanan infeksi hepatitis B kronis. (Turyadi, Thedja et al. 2013)

Mutasi pada gen P

Mutasi pada gen P dapat terjadi pada pasien infeksi VHB yang mendapat terapi obat antiviral misalnya lamivudin. Pada pasien yang mendapat lamivudin, mutasi dapat terjadi pada motif YMDD (*tyrosine-methionine-aspartate-aspartate*) yang merupakan bagian yang aktif dalam fungsi *reverse transcriptase* dan menjadi titik tangkap lamivudin. Bila terjadi mutasi pada motif YMDD, maka lamivudin harus diganti dengan analog nukleosida lainnya yang titik tangkapnya bukan pada motif YMDD seperti adefovir (Soemoharjo, 2008).

Masalah lain dalam memahami berbagai mutan selama pengobatan adalah bahwa *overlapping* DNA antara domain polimerase dengan gen selubung virus, khususnya gen S, dan perubahan pada urutan polimerase dapat mengubah urutan pada selubung/*envelope*, dan sebaliknya (Locarnini and Mason 2006)



Gambar 2. Mutasi resistensi antiviral

Mutasi resistensi antiviral yang umum dikenali pada daerah reverse transcriptase yang telah diidentifikasi (Zoulim and Locarnini 2009).

Selain mutasi M204V/I yang umum dikenali pada resistensi lamivudin, mutasi yang juga muncul selama proses terapi adalah L80I, V173L dan L180M. Mutasi pada bentuk YMDD, rtM204V dan rtM204I menghasilkan substitusi pada kodon 195 dan 196 dari protein selubung yang menghasilkan sI195M dan sW196S (Fung and Lok 2004). Resistensi terhadap antiviral telbivudin dikode oleh M204V/I, sedangkan resistensi pada antiviral adefovir dikode oleh A181V dan N236T pada domain D.

Resistensi pada entecavir telah dilaporkan pada 2 orang pasien dengan resistensi lamivudin dimana pasien tersebut telah menerima lamivudin selama 80-100 minggu (Locarnini, 2004). Beberapa mutasi yang telah dideteksi menyebabkan resistensi terhadap entecavir adalah rt169T, rtM250V, rtT184G dan rtS202I (Fung and Lok 2004).

Mutasi pada gen X

Regio ini mengatur program sintesis protein X yang terdiri dari 145-154 asam amino. Fungsi produk proteinnya hingga kini belum diketahui dengan jelas, namun protein X diduga berperan dalam merangsang penampilan semua gen VHB yaitu dengan cara mengadakan interaksi dengan suatu urutan DNA spesifik yang terdapat dalam genom VHB. Produk protein gen X diduga juga berperan dalam proses tumoregenik fase dini. Regio P saling tumpang tindih dengan ketiga regio yang lain (Putra, 1997).

Mutasi pada gen X sejak lama telah menjadi perhatian para ahli. Disamping itu dilaporkan pula adanya mutasi pada nukleotida 130 dan 131 yang ditemukan pada karier, tetapi tidak didapati pada pasien yang sembuh dari hepatitis akut. Disamping itu, sering dilaporkan hilangnya beberapa pasang basa (delesi) pada gen X oleh banyak penulis pada pasien dengan hepatitis B kronik dan pasien yang mengalami hemodialisis kronik pada waktu infeksi hepatitis B kronis (Lai dkk., 2005; Sheldon dkk., 2005).

Protein HBxAg beredar dalam jumlah yang sedikit dalam waktu yang singkat karena secara cepat akan didegradasi. Pada studi epidemiologi yang dilakukan hingga kini diketahui bahwa ekspresi protein X terkait ternyata ada kaitan antara infeksi VHB dengan kanker hati (Weinberg, Bauer et al. 2000). Kim dkk pada tahun 1991, dan Koike dkk pada tahun 1994 melaporkan bahwa pada mencit transgenik yang diberi ekspresi HBxAg berlebih rentan terhadap perkembangan KHS spontan 10 kali lebih besar dibanding mencit dari strain sama yang mengekspresikan HBxAg dalam kadar yang lebih rendah. Berdasarkan hal tersebut diperkirakan keberadaan

protein X ini banyak dihubungkan dengan perkembangan KHS (Qi dkk., 2004; Tenney dkk., 2004; Lai dkk., 2005; Sheldon dkk., 2005).

Implikasi klinis genotipe dan mutasi gen virus hepatitis B

Hepatitis B kronik merupakan keadaan yang dinamis sebagai hasil interaksi antara pejamu dan virus, yang dalam stadium klinisnya di tentukan kedua faktor tersebut. Faktor virus seperti status hepatitis Be antigen (HBeAg), DNA VHB, genotipe, dan varian VHB berkaitan dengan hasil akhir perlangsungan klinis infeksi VHB (Huang and Lok 2011). Bila seseorang terinfeksi VHB pada usia dewasa maka terdapat tiga kemungkinan dalam stadium penyakitnya. Sebanyak 65% pasien akan mengalami infeksi subklinis yang kemudian sembuh total, 25% akan menjadi infeksi akut dengan 99% mengalami penyembuhan dan 1% sisanya akan mengalami hepatitis B fulminan. Sedangkan 10% sisanya akan berkembang menjadi infeksi kronis.

Pada infeksi kronis, 70-90% berkembang menjadi karier kronik yang asimtomatik, sisanya berkembang menjadi hepatitis kronis dimana 10-30% diantaranya akan menjadi SH. Sebagian kecil kasus SH menjadi SH inaktif sementara sebagian lainnya mengalami displasia yang mengarah ke KHS yang diikuti kematian (Hoofnagle 1995).

Faktor muatan virus atau *viral load* memiliki pengaruh terhadap stadium klinis infeksi kronis VHB. Penelitian dengan populasi sekala besar menunjukkan bahwa pasein dengan kadar DNA VHB yang tinggi cenderung memiliki risiko yang tinggi terhadap kejadian KHS. (Chen, Yang et al. 2006) Penelitian case control pada laki-laki Taiwan

menunjukkan bahwa genotipe dan DNA VHB merupakan faktor independen terhadap risiko KHS. (Yu, Yeh et al. 2005) Penelitian prospective cohort oleh Chan dkk (2008) yang melibatkan 1.006 pasien dengan rata-rata follow up 7,7 tahun, mendapatkan bahwa kadar DNA VHB yang tinggi dan VHB genotype C khususnya subgenotipe Ce pada pasien hepatitis B kronik, berisiko tinggi terhadap KHS, dimana kadar DNA VHB tinggi berisiko tinggi terhadap KHS dengan ratio hazard, pada tiap peningkatan log DNA VHB adalah 1,38 (95%CI,1,23 – 1,55; $p < 0,0001$). (Chan, Tse et al. 2008)

Tingginya muatan VHB dan infeksi kronis VHB berisiko tinggi untuk berkembang menjadi KHS. Oleh karena, virus ini merupakan virus DNA yang dapat berintegrasi ke dalam DNA gen pejamu sehingga menyebabkan peningkatan trans-aktivator protein HBxAg yang mungkin menderegulasi beberapa jalur yang terlibat dalam metabolisme sel. Beberapa factor risiko monogenik dan poligenik juga terlibat pada perkembangan KHS. (Ayub, Ashfaq et al. 2013)

Integrasi DNA virus ke dalam gen pejamu merupakan tahap yang terjadi selama infeksi kronis hepatitis B. Integrasi ini merusak fungsi beberapa gen yang penting dalam pertumbuhan sel normal dan defrensiasinya. Kemungkinan untuk mendapatkan KHS akibat VHB, berbandiing lurus dengan jumlah integrasi secara acak gen virus ke dalam sel hati pejamu. Proses integrasi ini merupakan satu kesatuan dari tahapan infeksi virus persisten yang diakibatkan oleh infeksi kronis VHB, yang pada akhirnya menyebabkan KHS, dan integrasi ini juga menyebabkan perubahan posisi gen pejamu dan virus, menyebabkan produksi dari produk protein yang berubah membuat hepatosit semakin rentang. Inseri gen virus menghasilkan delesi kromosom dan ketidakstabilan

genomik lainnya secara umum yang mengaktivasi beralihnya berbagai jalur pada perkembangan KHS. (Ayub, Ashfaq et al. 2013)

Meskipun VHB merupakan virus DNA, proses replikasinya terjadi melalui bentuk antara (*RNA intermediate*) yang memerlukan enzim *reverse transcriptase*. Hal ini menyebabkan VHB memiliki kecepatan mutasi 10 kali lipat lebih besar dibandingkan virus DNA lainnya, yaitu sekitar 2×10^{-5} /nukleotida/tahun. (Fung and Lok 2004) Sebagian mutan yang dihasilkan dapat bersifat letal, sedangkan sebagian lagi yang mampu bertahan akan berhadapan dengan sistem imunitas pejamu. Jika varian virus atau mutan tersebut dapat lolos dan tidak dikenali oleh sistem imun tubuh maka akan menjadi mutan/varian baru tanpa dipengaruhi oleh adanya terapi antiviral. (Fung and Lok 2004)

Mutasi tersebut dapat terjadi pada semua gen dan dapat mempengaruhi protein yang disandinya termasuk mempengaruhi ekspresi HBeAg jika mutasi tersebut terjadi pada gen C yang mengatur transkripsinya, yaitu regio *precore* (PC) yang merupakan bagian dari gen C atau pada *basal core promoter* (BCP) yang terdapat pada gen X. (Sharma, Sharma et al. 2010) Mutasi BCP T1762/A1764 telah dikaitkan dengan penyakit hati yang progresif, dekompensasi hati, dan KHS. (Tong MJ 2006), (Yotsuyanagi H 2002), (Kao JH 2003) Mutasi PC A1896 dikaitkan HBeAg-negatif (e-neg) hepatitis kronis (Hunt, McGill et al. 2000). Bahkan adanya mutasi PC dan atau BCP kemungkinan memiliki respon terapi yang rendah dan kurang optimal sebagai kandidat untuk terapi pegilated interferon (PEG-INF) (Sonneveld, Rijckborst et al. 2012)

Infeksi VHB genotype C berkaitan dengan tingginya risiko kejadian KHS dibandingkan infeksi genotype B VHB.

(Kakimi K 2001) Genotipe C dan alel tertentu dari BCP dan PC dikaitkan dengan risiko tinggi perkembangan KHS (Yang HI 2008). Mutasi BCP A1762T/G1764A juga berkaitan dengan peningkatan risiko kejadian KHS dibandingkan dengan *double wild type variant*, sementara mutasi pada pre-core G1896A berkaitan dengan rendahnya risiko kejadian KHS dibandingkan dengan *wild-type variant*. Beberapa mekanisme karsinogen hati berhubungan mutasi BCP A1762T/G1764A yang dapat meningkatkan virulensi VHB dengan meningkatkan respon imun pejamu dan replikasi virus, atau dengan mengubah daerah pengkode X antigen.

Mutant BCP dapat meningkatkan derajat inflamasi terhadap hepatosit yang terinfeksi VHB dengan mengurangi HBeAg dan meningkatkan apoptosis hepatosit dan regenerasi, sehingga menyebabkan kerusakan hati. (Tong, Blatt et al. 2007, Yuan, Ambinder et al. 2009) Adanya mutasi BCP menyebabkan meningkatnya efektivitas replikasi virus baik dengan modulasi pra-core dan inti RNA atau dengan membentuk *transcription factor binding site* untuk *hepatocyte nuclear factor 1*. Mutasi pada area BCP over lapping dengan *coding sequence* dari antigen X VHB dapat menyebabkan perubahan asam amino K130M and V131I, dari gen X. Perubahan asam amino ini dapat mengganggu control pertumbuhan sel dan *DNA repair* sehingga mengarah terjadinya KHS. (Shinkai, Tanaka et al. 2007, Yang, Yeh et al. 2008)

Penelitian eksperimental telah membuktikan bahwa HBx sebagai protein multifungsi dengan potensi onkogenik, dapat berinteraksi dengan sejumlah besar faktor seluler dan memodulasi fungsi normalnya, sehingga mengarah ke deregulasi aktifitas sel normal dan kanker hati. (Hagen, Huang et al. 1994, Bouchard and Schneider 2004) Meskipun penting

dalam pengembangan KHS, signifikansi klinis variabilitas genetik area X gen masih belum sepenuhnya dipahami. (Kidd-Ljunggren, Oberg et al. 1995)

Karsinoma hepatoseluler pada hepatitis B dapat terjadi dengan atau tanpa melalui tahap SH. Karena adanya interaksi DNA VHB dengan DNA inti sel hati, maka dapat terjadi induksi pertumbuhan klonal hepatosit, yang menjadi awal pembentukan tumor. Bentuk ini terjadi pada perkembangan stadium KHS, yang awalnya sebagai nodul soliter dikelingi jaringan hati dengan masih baik arsitektur histologisnya. Bentuk ini terjadi sebagai peran dari gen X. Oleh karena suatu proses peradangan yang berkepanjangan disertai pembentukan fibrosis, merupakan pencetus terjadinya perubahan neoplastik jaringan hati. KHS yang terjadi disertai jaringan hati yang telah berubah arsitektur histologisnya, yaitu berbagai tahap fibrosis. Bentuk ini terjadi sebagai hasil peran gen C.

Penelitian yang dilakukan di Jepang dan Taiwan melaporkan bahwa HBeAg positif (e-pos) dan rendahnya angka serokonversi HBeAg lebih sering ditemukan pada pasien hepatitis B kronik yang terinfeksi genotipe C dibandingkan dengan genotipe B. (Kao 2007) Selain itu konsentrasi DNA VHB lebih tinggi pada pasien yang terinfeksi oleh genotipe C. (Du, Li et al. 2007) Studi cross-sectional yang dilakukan di Taiwan melaporkan bahwa genotipe C lebih sering ditemukan pada pasien KH yang berusia lebih dari 50 tahun dibandingkan dengan karier HBsAg asimtomatik. Sebaliknya genotipe B lebih banyak terdeteksi pada pasien KH yang berusia di bawah 50 tahun. (Kao, Chen et al. 2000) Dugaan ini didukung oleh penelitian kohort yang memperlihatkan individu yang terinfeksi oleh VHB genotipe C mempunyai resiko 5 kali lebih

besar dibandingkan dengan genotipe lainnya (Yu, Yeh et al. 2005) dan 2 kali lebih besar jika dibandingkan genotipe B untuk penderita KHS.(Yang, Yeh et al. 2008)

Daftar Pustaka

- Alexopoulou, A. (2009). "Mutants in the precore, core promoter, and core regions of Hepatitis B virus, and their clinical relevance." Ann Gastroenterol **22**: 13-23.
- Ayub, A., U. A. Ashfaq, et al. (2013). "HBV induced HCC: major risk factors from genetic to molecular level." Biomed Res Int **2013**: 810461.
- Bouchard, M. J. and R. J. Schneider (2004). "The enigmatic X gene of hepatitis B virus." J Virol **78**: 12725-12734.
- Brunetto, M. R., M. Giarin, et al. (1993). "Hepatitis B virus unable to secrete a Antigen and response to interferon in Chronic Hepatitis B " Gastroenterology **105**(3): 845-850.
- Chan, H. L., C. H. Tse, et al. (2008). "High viral load and hepatitis B virus subgenotype ce are associated with increased risk of hepatocellular carcinoma." J Clin Oncol **26**(2): 177-182.
- Chen, C. J., H. W. Yang, et al. (2006). "Risk of hepatocellular carcinoma across a biological gradient of serum hepatitis B virus DNA level." JAMA **295**: 65-73.
- Coleman, P. F. (2006). "Detecting Hepatitis B Surface Antigen Mutans." Emerg Infect Dis **12**(2): 198-203.
- Dent, J., H. B. El-Serag, et al. (2005). "Epidemiology of gastro-oesophageal reflux disease: a systematic review." Gut **54**(5): 710-717.
- Du, H., T. Li, et al. (2007). "Correlation of hepatitis B virus (HBV) genotypes and mutations in basal core promoter/precore with clinical features of chronic HBV infection." Liver Int **27**(2): 240-246.
- Fung, S. K. and A. S. F. Lok (2004). "Hepatitis B virus genotypes: Do they play a role in the outcome of HBV infection?" Hepatology **40**(4): 790-792.

- Hagen, T. M., S. Huang, et al. (1994). "Extensive oxidative DNA damage in hepatocytes of transgenic mice with chronic active hepatitis destined to develop hepatocellular carcinoma." Proc Natl Acad Sci USA **91**: 12808-12812.
- Hoofnagle, J. H. (1995). Hepatitis B. Gastroenterology. W. S. Hanbrien and F. Schaffer. **2**: 2062-2070.
- Hsu, C. W., C. T. Yeh, et al. (2007). "Identification of a hepatitis B virus S gene mutant in lamivudine-treated patients experiencing HBsAg seroclearance." Gastroenterology **132**(2): 543-550.
- Hsu, H. Y., M. H. Chang, et al. (1999). "Changes of hepatitis B surface antigen variants in carrier children before and after universal vaccination in Taiwan." Hepatology **30**(1312-131).
- Huang, Y. and A. S. Lok (2011). "Viral factors and outcomes of chronic HBV infection." Am J Gastroenterol **106**(1): 93-95.
- Hunt, C. M., J. M. McGill, et al. (2000). "Clinical relevance of hepatitis B viral mutations." Hepatology **31**: 1037-1044.
- Kakimi, K., Lane, T. E., Wieland, S., Asensio, V. C., Campbell, I. L., Chisari, F. V., & Guidotti, L. G. (2001). Blocking chemokine responsive to γ -2/Interferon (IFN)- γ inducible protein and monokine induced by IFN- γ activity in vivo reduces the pathogenetic but not the antiviral potential of Hepatitis B Virus-specific cytotoxic T lymphocytes. *The Journal of experimental medicine*, **194**(12), 1755-1766.
- Kalinina, T., A. Riu, et al. (2001). "Sterne domain hepatitis B virus population defective in virus secretion because of several S-gene mutations from a patient with fulminant hepatitis." Hepatology **34**: 385-394.

- Kao, J. H. (2007). "Role of viral factors in the natural course and therapy of chronic hepatitis B." Hepatology **1**(4): 415-430.
- Kao, J. H., P. J. Chen, et al. (2000). "Hepatitis B genotypes correlate with clinical outcomes in patients with chronic hepatitis B." Gastroenterology **118**(3): 5544-5549.
- Kao JH, C. P., Lai MY, Chen DS (2003). "Basal core promoter mutations of hepatitis B virus increase the risk of hepatocellular carcinoma in hepatitis B carriers." Gastroenterology **124**: 327-334.
- Kay, A. and F. Zoulim (2007). "Hepatitis B virus genetic variability and evolution." Virus Res **127**: 164 – 176.
- Lai CL, Dienstag J, Schiff E, et al. 2005. *Prevalence and clinical correlates of YMDD variants during lamivudine therapy for patients with chronic hepatitis B*. Clin Infect Dis; **36**: 687-96.
- Lavanchy, D. (2004). "Hepatitis B virus epidemiology, disease burden, treatment, and current and emerging prevention and control measures." J Viral Hepat **11**: 97-107.
- Lim, C. K., J. T. M. Tan, et al. (2006). "Correlations of HBV Genotypes, Mutations Affecting HBeAg Expression and HBeAg/ anti-HBe Status in HBV Carriers." Int. J. Med. Sci **3**: 14-20.
- Locarnini, S. (2003). "Hepatitis B viral resistance: mechanisms and diagnosis." J Hepatol **39**: 124-132.
- Locarnini, S. (2004). "Molecular Virology of Hepatitis B Virus." Semin Liver Dis **24 Suppl 1**: 3-10.
- Locarnini, S. and W. S. Mason (2006). "Cellular and virological

- mechanisms of HBV drug resistance." *J Hepatol* 44(2): 422-431.
- Perz JF, A. G., Farrington LA et al (2006). "The contributions of hepatitis B virus and hepatitis C virus infections to cirrhosis and primary liver cancer worldwide." *J Hepatol* 45: 529 – 538.
- Putra, S.T, 1997. *Biologi Molekuler Kedokteran*. Airlangga University Press. Jakarta
- Qi, X., Snow, A., Thibault, V., Zhu, Y., Curtis, M., Hadziyannis, S. J., ... & Miller, M. D. (2004). 57 Long-term incidence of adefovir dipivoxil (ADV) resistance in chronic hepatitis B (CHB) patients after 144 weeks of therapy. *Journal of Hepatology*, (40), 20.
- Scalm, S. W. (2009). "Natural History of Chronic Hepatitis B in European Countries." Retrieved 12 Januari 2013.
- Sharma, S., B. Sharma, et al. (2010). "Clinical significance of genotypes and precore/basal core promoter mutations in HBV related chronic liver disease patients in North India." *Dig Dis Sci* 55(3): 794-802.
- Sheldon, J., Camino, N., Rodés, B., Bartholomeusz, A., Kuiper, M., Tacke, F., & Locarnini, S. (2005). Selection of hepatitis B virus polymerase mutations in HIV-coinfected patients treated with tenofovir. *Antiviral therapy*, 10(6), 727.
- Shinkai, N., Y. Tanaka, et al. (2007). "Influence of hepatitis B virus X and core promoter mutations on hepatocellular carcinoma among patients infected with subgenotype C2." *J Clin Microbiol* 45: 3191-3197.
- Soemoharjo, S. Gunawan S. 2008. *Hepatitis Virus B*. Edisi 2. Penerbit Buku kedokteran. Jakarta
- Sonneveld, M. J., V. Rijckborst, et al. (2012). "Presence of precore and core promoter mutants limits the probability

- of response to peginterferon in hepatitis B e antigen-positive chronic hepatitis B." Hepatology **56**(1): 67-75.
- Tiollais, P., C. Pourcel, et al. (1995). "The hepatitis B Virus." Nature **317**: 489-495.
- Tong MJ, B. L., Kao JH, Cheng JT, Corey WG. (2006). "Precore/basal core promoter mutants and hepatitis B viral DNA levels as predictors for liver deaths and hepatocellular carcinoma." World J Gastroenterol **2006** **12**: 6620–6626.
- Tong, M. J., L. M. Blatt, et al. (2007). "Basal core promoter T1762/A1764 and precore A1896 gene mutations in hepatitis B surface antigen-positive hepatocellular carcinoma: a comparison with chronic carriers." Liver Int **27**(10): 1356-1363.
- Torresi, J. and L. E. Silveira (2002). "Restoration of replication phenotype of Lamivudine resistant Hepatitis B Virus Mutants by compensatory changes in the "fingers" subdomain of the viral polymerase selected as a consequence of mutations in the overlapping S gene." Virology **299**: 88-89.
- Tenney, D. J., Levine, S. M., Rose, R. E., Walsh, A. W., Weinheimer, S. P., Discotto, L., ... & Ayres, A. (2004). Clinical emergence of entecavir-resistant hepatitis B virus requires additional substitutions in virus already resistant to Lamivudine. *Antimicrobial agents and chemotherapy*, **48**(9), 3498-3507.
- Turyadi, M. D. Thedja, et al. (2013). "HBsAg, HBeAg and HBV DNA level changes and precore/basal core promoter mutations in the natural history of chronic hepatitis B in Indonesian patients." Hepatol Int **7**(4): 969-980.
- Wallace, L. A., J. E. Echevarnia, et al. (1994). "Molecular characterization of envelope antigenic variants of

- Hepatitis B virus from Spain." J. Infect Dis **170**(1300-1303).
- Weinberg, K. M., T. Bauer, et al. (2000). "High genetic variability of the group specific a-determinant of hepatitis B virus surface antigen HBsAg and the corresponding fragment of the viral polymerase in chronic virus carriers lacking detectable HBsAg in serum." J Gen Virol **81**: 1165-1174
- Wright (2004). "Clinical trial results and treatment resistance with lamivudine in hepatitis B." Semin Liver Dis; **24 Suppl 1**: 31-36.
- Wu, C. F., M. W. Yu, et al. (2008). "Long-term tracking of hepatitis B viral load and the relationship with risk for hepatocellular carcinoma in men." Carcinogenesis **29**(1): 106-112.
- Yang, H. I., et al (2002). "Hepatitis B e Antigen And The Risk Of Hepatocellular Carcinoma." N Engl J Med **347**(3): 168-174.
- Yang, H. I., S. H. Yeh, et al. (2008). "Associations between hepatitis B virus genotype and mutants and the risk of hepatocellular carcinoma." J Natl Cancer Inst **100**(16): 1134-1143.
- Yin, J., J. Xie, et al. (2011). "Association Between the Various Mutations in Viral Core Promoter Region to Different Stages of Hepatitis B, Ranging of Asymptomatic Carrier State to Hepatocellular Carcinoma." Am J Gastroenterol **106**: 81-92.
- Yotsuyanagi H, H. K., Tomita E, Toyoda J, Yasuda K, Iino S (2002). "Precore and core promoter mutations, hepatitis B virus DNA levels and progressive liver injury in chronic hepatitis B." J Hepatol **37**: 355-363.

- Yu, M. W., S. H. Yeh, et al. (2005). "Hepatitis B virus genotype and DNA level and hepatocellular carcinoma: a prospective study in men." J Natl Cancer Inst **97**(4): 265-272.
- Yuan, J. M., A. Ambinder, et al. (2009). "Prospective evaluation of hepatitis B 1762(T)/1764(A) mutations on hepatocellular carcinoma development in Shanghai, China." Cancer Epidemiol Biomarkers Prev **18**: 590-594.
- Zoulim, F., D. Durantel, et al. (2009). "Management and prevention of drug resistance in chronic hepatitis B." Liver Int **29**: 108-115.
- Zoulim, F. and S. Locarnini (2009). "Hepatitis B virus resistance to nucleos(t)ide analogues." Gastroenterology **137**(5): 1593-1608 e1591-1592.
- Zoulim, F. and S. Locarnini (2012). "Management of treatment failure in chronic hepatitis B." J Hepatol **56**: S112-S122.

Perjalanan Alamiah Hepatitis B Kronik pada Ibu Hamil

Muhammad Luthfi Parewangi



Pendahuluan

Hepatitis B Kronis (HBK) merupakan penyakit yang disebabkan oleh infeksi virus hepatitis B (VHB), banyak ditemukan diseluruh dunia dan merupakan masalah kesehatan masyarakat utama oleh karena prevalensinya yang tinggi dan risiko komplikasi sirosis dan kanker hati yang dapat mengancam jiwa.

World Health Organisation (WHO) pada tahun 2015 memperkirakan bahwa lebih dari 2 miliar penduduk dunia pernah terpapar VHB, dan sekitar 257 juta penduduk dunia hidup dengan infeksi kronik VHB, serta menyebabkan 887.000 kematian yang umumnya disebabkan oleh sirosis hati dan karsinoma hepatosellulare (KHS). Pada tahun 2016, dilaporkan bahwa hanya sekitar 27 Juta (10,5%) yang peduli dengan infeksi, dan sekitar 4,5 juta (16,6%) diantara

mereka yang mendapatkan terapi. Pada tahun 2019, WHO memperkirakan bahwa proporsi anak dibawah 5 tahun yang terinfeksi VHB menurun menjadi 1%, dimana sekitar 5% terjadi pada era pre-vaksin antara tahun 1980-2000.

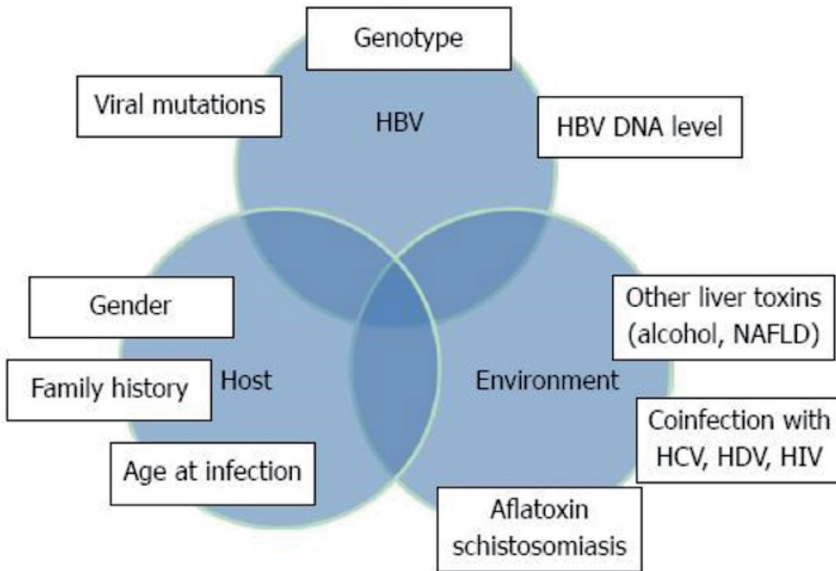
Perjalanan Alamiyah Hepatitis B Kronik

Perjalanan alamiyah HBK ditentukan oleh interaksi yang kompleks antara faktor-faktor virus, pejamu (*host*), dan lingkungan (Gambar 1). Pengaruh berbagai factor secara spesifik telah cukup banyak diketahui, antara lain pengaruh factor virus terhadap kelangsungan penyakit HBK adalah Kadar HBV-DNA yang tinggi terbukti sebagai predictor kuat terjadinya sirosis hati dan KHS. Selain itu, genotype virus diketahui mempengaruhi lama waktu terjadinya serokonversi, genotype C dibandingkan B serta genotype D dibandingkan A dihubungkan dengan menderita penyakit hati yang lebih berat, genotype B lebih berisiko menyebabkan KHS pada usia muda khususnya <35 tahun, mutasi virus pada area tertentu di pre-core (PC) atau basal core promotor (BCP) diketahui sebagai faktor risiko independent terhadap kejadian penyakit hati yang lebih berat.

Faktor pejamu yang paling berperan pada perjalanan alamiyah penyakit adalah respon imunitas tubuh terhadap infeksi VHB, baik pada infeksi akut maupun kronis. Injury pada sel hepatosit terutama disebabkan oleh kerja sel imunitas pejamu dibandingkan dengan efek sitotoksik langsung dari VHB, namun terjadi *exhausted* fungsi sel T CD4+ dan CD8+ sehingga respon antiviral dari keduanya tidak mampu mengeliminasi VHB dari tubuh pejamu. Peranan usia terhadap perlangsungan HBK dapat dilihat dari data bahwa progresi

dari infeksi akut menjadi kronis 90% terjadi pada infeksi perinatal, 20% pada anak-anak, dan <5% pada orang dewasa.

Faktor lingkungan pada HBK diketahui terutama berpengaruh pada lebih beratnya perlangsungan penyakit. Adanya penyakit hati alkoholik atau perlemakan, ko-infeksi dengan virus hepatitis lain (C atau D) atau *human immunodeficiency virus* (HIV), hepatitis imbas obat akibat paparan obat-obatan hepatotoksik (antituberculosis, paracetamol), paparan karsinogenik seperti aflatoksin berpengaruh terhadap terjadinya sirosis atau KHS pada pasien HBK.



Gambar 1. Interaksi Faktor-faktor yang berpengaruh pada Perjalanan Alamiah Hepatitis B Kronik.

(HBV: Hepatitis B virus; HIV: Human immunodeficiency virus; HDV: Hepatitis D virus; HCV: Hepatitis C virus; NAFLD: Non-alcoholic fatty liver disease.)

Perjalanan alamiah infeksi VHB dimulai dari hepatitis akut dengan tipikal fase klinis mulai dari fase prodromal, fase ikterik, dan fase pemulihan. Pada orang dewasa, infeksi VHB umumnya ringan, bahkan beberapa diantaranya asimtomatis, infeksi kronis terjadi sekitar <5% penderita. Infeksi pada usia yang lebih muda khususnya pada transmisi perinatus berhubungan dengan risiko infeksi kronis yang lebih tinggi, hingga 90%.

Hepatitis B kronis memiliki spektrum penyakit yang luas, dapat dibagi menjadi beberapa fase perjalanan alamiah berdasarkan pemeriksaan biokimiawi, histopatologi, serologi dan virologi. Perjalanan alamiah pada infeksi kronis VHB dapat ditemukan pada salah satu dari 4 fase infeksi yakni (1) fase imunotoleran, (2) fase imun aktif-klirens, (3) fase imun kontrol-inaktif karier, dan (4) fase imun reaktif (Gambar 2).

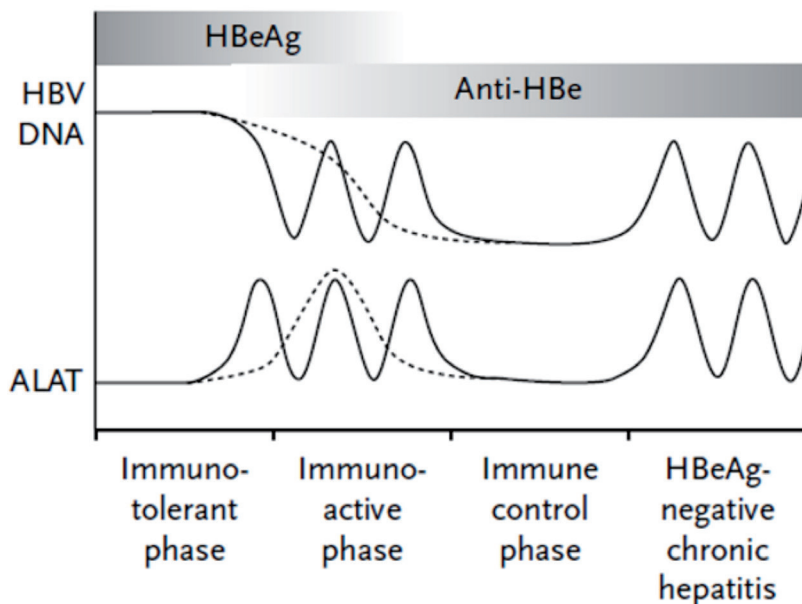
• Fase Immune Toleran

Fase imunotoleran adalah fase dimana terdapat HBsAg dan HBeAg seropositif dengan kadar DNA-VHB lebih dari 10^5 kopi/ml. Pada fase ini tidak terjadi nekroinflamasi atau fibrosis pada hati, hal ini ditandai dengan kadar SGPT dan hasil pemeriksaan histologi pada biopsi hepatic yang normal. Fase imun toleran ini banyak ditemukan pada usia muda. Pada fase imunotoleran replikasi VHB sangat tinggi, ditemukan kadar HBsAg kuantitatif dan DNA-VHB yang tinggi. Pada fase ini, respon imun tidak terjadi, hal ini kemungkinan disebabkan oleh ketidakmatangan sistim kekebalan tubuh host. Biopsi hati tidak diperlukan selama periode ini, oleh karena hasilnya akan menunjukkan normal atau hepatitis aktif yang minimal.

- **Fase Immune Clearance**

Fase imun aktif klirens ditandai dengan HBsAg dan HBeAg yang seropositif dengan kadar DNA-VHB yang tinggi. Pada fase ini terjadi respon imun yang aktif dan menyebabkan inflamasi hepatic yang ditandai dengan peningkatan kadar SGPT serum. Imun yang aktif akan diikuti dengan penurunan kadar HBsAg kuantitatif. Kadar SGPT akan meningkat secara perlahan atau progresif hingga terjadi serokonversi HBeAg.

Pada fase imun klirens HBsAg tetap ditemukan dan kadar DNA-VHB dapat tinggi atau berfluktuasi. HBeAg menghilang diikuti dengan serokonversi dengan ditemukannya anti-HBe. Pada fase ini terjadi inflamasi hepatic yang aktif, ditandai dengan peningkatan SGPT serum dan nekroinflamasi pada pemeriksaan histologi. Fase imun klirens umumnya terjadi pada remaja dan dewasa muda, saat dimana respon imun terhadap antigen VHB telah berkembang, meskipun belum cukup untuk mengeliminasi virus. Akibatnya, kadar transaminase meningkat (berfluktuasi), demikian pula halnya dengan kadar DNA-VHB berkurang karena eliminasi massa hepatosit yang terinfeksi dan terjadinya serokonversi HBeAg yang spontan (10-20% per tahun, 70-85% per dekade). Fase ini dapat berlangsung selama bertahun-tahun atau dekade. Jika pada fase ini sistim imun sangat aktif dan berlangsung lama, maka dapat terjadi sirosis pada periode inaktif karier.



Gambar 2. Perjalanan alamiah dan fase infeksi hepatitis B kronis

• **Fase Immune Control**

Fase imun kontrol disebut juga fase inaktif karier. Respon imun host pada fase imun kontrol telah menetap dan diikuti dengan terjadinya serokonversi HBeAg dengan ditemukannya anti-HBe. Pada fase ini, kadar HBsAg kuantitatif dan DNA-VHB sangat rendah, serta inflamasi hepatis yang terjadi sangat minimal. Fase inaktif karier merupakan fase akhir dari imun klirens, pada fase ini jumlah sel yang terinfeksi dan replikasi virus berkurang, diikuti dengan meredanya respon imun sehingga pada periode ini kadar transaminase normal, replikasi virus rendah, dan aktivitas necroinflamasi ringan. Prognosis fase inaktif sangat baik.

Serokonversi HBeAg merupakan kejadian penting pada perjalanan alamiah HVB kronis, oleh karena berhubungan

dengan perbaikan long-term outcome. Laporan mengenai kejadian serokonversi HBeAg yang spontan sebanyak 8-15 %. Serokonversi HBeAg pada kebanyakan pasien didahului episode eksaserbasi akut. Peningkatan SGPT lebih dari 5 kali BAN selama eksaserbasi akut akan meningkatkan kemungkinan terjadinya serokonversi HBeAg hingga 45%.

- **Fase Immune Reactive**

Fase ini ditandai dengan adanya HBK yang aktif dengan HBeAg negative, hal ini terjadi oleh karena adanya mutase VHB pada regio PC dan atau BCP. Pada fase reaktifasi didapatkan HBeAg-negatif, namun kadar SGPT, HBsAg dan DNA-VHB meningkat secara fluktuatif.

Pasien pada fase ini umumnya berusia lanjut dengan derajat fibrosis hati yang lebih berat. Tai dkk melakukan follow-up selama 3 tahun pada 3673 pasien HBK dengan HBeAg negative dan mendapatkan bahwa mereka yang mengalami peningkatan ALT >2xBAN memiliki insiden sirosis, KHS, dan kematian yang lebih tinggi dibandingkan dengan mereka yang kadar ALT tetap normal. Pentingnya peran HBVDNA pada fase ini juga telah dibuktikan pada penelitian REVEAL yang melibatkan 85% pasien HBeAg negative bahwa risiko sirosis hati dan KHS berhubungan kuat dengan tingginya kadar HBVDNA.

Dampak Hepatitis B Kronik terhadap Kehamilan

Infeksi VHB tidak menyebabkan masalah bagi ibu hamil dan janin yang dikandungnya. Pada kebanyakan kasus, infeksi VHB akut atau kronis yang terjadi pada kehamilan sama saja dengan yang terjadi pada populasi dewasa lainnya. Infeksi

VHB tidak meningkatkan angka kematian dan tidak bersifat teratogenic bagi janin. Meskipun demikian, terdapat laporan kejadian diabetes gestasional, perdarahan antepartum, persalinan preterm, dan berat badan lahir rendah pada penderita HBK, namun laporan ini perlu dievaluasi kaitannya.

Seperti halnya pada penyakit hati lainnya, maka HBK pada ibu yang sedang hamil lebih banyak berdampak pada perjalanan penyakit dibanding kehamilan itu sendiri, dimana dipengaruhi oleh derajat berat penyakit hepatitis itu sendiri. Kehamilan pada HBK dengan sirosis hati memiliki risiko tinggi hingga 50% untuk terjadinya kematian ibu dan janin. Ruptur varises esofagus merupakan risiko utama yang menyebabkan perdarahan saluran cerna pada trimester ke-2 atau saat persalinan (20-25%), diikuti dengan dekompensasi, icterus, dan ruptur aneurisma limpa. Tatalaksana endoskopi dan medika mentosa terhadap adanya varises esofagus harus dilakukan sedini mungkin. Pasien HBK tahap lanjut apalagi berkomplikasi perlu mendapatkan pelayanan secara komprehensif dari dokter spesialis kandungan, feto-maternal, dan hepatologist.

Dampak Kehamilan terhadap *Natural History* Hepatitis B Kronik

Pada kehamilan terjadi perubahan sistem imunitas pada ibu, dimana terjadi pergeseran keseimbangan Th1-Th2 yang didominasi oleh respon Th2, peningkatan jumlah sel T regulator, dan lainnya. Perubahan sistem imunitas ini sesungguhnya bertujuan untuk mencegah rejeksi terhadap janin yang bersifat alogenik parsial terhadap sistem kekebalan ibu, namun perubahan aktifitas immune dapat mempengaruhi perjalanan alamiah hepatitis B, termasuk

meningkatkan risiko flare VHB. Telah diketahui bahwa kadar kortisol mencapai puncak saat kehamilan trimester ke-3 dan saat persalinan, lalu diikuti dengan penurunan ekstrim kadar kortisol pada postpartum, keadaan yang memiliki efek yang sama dengan penghentian steroid secara mendadak yang dapat menyebabkan reaktivasi HBK.

- **Selama kehamilan hingga persalinan**

Peningkatan Th2 dan sel T regulator pada kehamilan berdampak pada penurunan imunitas tubuh terhadap VHB sehingga tidak terjadi injury hepatosit oleh sel limfosit T sitotoksik (CD8+) dan penurunan produksi sitokin dan antibody spesifik yang menetralkan VHB sel T humoral (CD4+), ditandai dengan penurunan kadar aminotransferase dan peningkatan kadar DNA-VHB. Meskipun demikian juga terdapat laporan terjadinya flare 6-14% selama kehamilan, namun Sebagian besar ringan dan tanpa gejala

- **Setelah persalinan (Postpartum)**

Pada post-partum, sistem imunitas kembali pada keseimbangan Th1-Th2 seperti semula, dan hal ini dapat mempengaruhi perjalanan alamiah HBK. Pada beberapa penelitian dilaporkan pada post partum terjadi flare antara 10-50% yang ditandai dengan peningkatan signifikan kadar alanine aminotransferase (ALT), seronegative HBeAg, penurunan kadar DNA-VHB, bahkan seroklirens HBsAg. Sebagian besar flare yang terjadi self limited dan tidak memerlukan terapi, namun juga terdapat flare yang berat dan menyebabkan kegagalan hati. Flare yang terjadi dipengaruhi oleh berbagai factor antara lain karakteristik pasien dan terapi antivirus. Yi dkk mendapatkan bahwa ALT flare atau

eksaserbasi postpartum umumnya terjadi pada ibu dengan peningkatan ALT atau kadar DNAVHB $\geq 5 \log_{10}$ IU/mL saat persalinan. Flare lebih sering terjadi pada fase immunotolerant dibandingkan dengan fase immune control, serta HBeAg positif dengan kadar HBeAg $< 1/650$ berhubungan dengan seroklirens HBeAg postpartum. Berdasarkan data di atas maka diperlukan monitor kadar ALT hingga 6 bulan paska persalinan atau setelah penghentian antivirus bagi ibu yang mendapatkan terapi antivirus pada trimester ke-3 kehamilan.

Komplikasi Hepatitis B Kronik

Spektrum klinis hepatitis B kronis bervariasi luas dari asimtomatik hingga menjadi hepatitis kronis persisten yang berkomplikasi. Infeksi kronis VHB dapat menyebabkan sirosis dengan komplikasi seperti asites, hipertensi portal, ensefalopati hepatikum, peritonitis bakteri spontan, dan karsinoma hepatoseluler. Sekitar 3% pasien hepatitis kronis terjadi sirosis setiap tahun. Surveilans KHS pada pasien dengan infeksi HBV kronis dilakukan setiap 6-12 bulan dengan menggunakan pemeriksaan kadar α -fetoprotein dan ultrasonografi abdominal. Usia rata-rata timbulnya sirosis pada infeksi HBV kronis yang diperoleh semasa kanak-kanak adalah sekitar 40 tahun dan komplikasi menjadi nyata secara klinis 3 sampai 5 tahun kemudian. Angka kematian tahunan pada pasien sirosis hati dekompensasi adalah 4% pada pasien sirosis dengan viraemia dan 1% pada mereka yang tanpa viraemia. Sirosis hati dekompensata ditandai dengan timbulnya ikterus, asites, ensefalopati hepatik (HE), dan atau perdarahan varises esofagus. Dekompensasi akut biasanya sekunder akibat hepatitis yang flare atau infeksi

bakteri spontan yang selanjutnya merusak cadangan hati yang memang sudah kurang. Seperti yang disebutkan sebelumnya, prospek untuk sirosis dekompensasi mempunyai prognosa buruk dengan angka kelangsungan hidup selama 5 tahun sebesar 14% dibandingkan dengan pasien sirosis kompensata yang dapat mencapai 84%.

Ensefalopati hepatikum merupakan komplikasi yang berat dari sirosis dan berhubungan dengan efek amonia dan menunjukkan bahwa efek amonia pada otak dipicu oleh peradangan yang disebabkan oleh infeksi spontan. Encephalopati hepatikum merupakan komplikasi neurologis menyeluruh dari sirosis, yang diperkirakan terjadi pada 30-70% pada pasien sirosis. Spektrum HE mencakup HE minimal yang ditandai dengan gangguan neurologis yang tidak tampak secara klinis hingga gejala yang lebih nyata berupa koma hepatikum. Pasien dengan sirosis mungkin memiliki HE episodik, HE berulang (yaitu, episode HE yang terjadi dalam ≤ 6 bulan), dan HE persisten yaitu, perubahan perilaku selalu hadir dengan episode HE berulang.

Sindrom Hepatorenal (HRS) adalah komplikasi yang berpotensi mematikan dan biasanya dipicu oleh infeksi. Kriteria diagnostik untuk sindrom hepatorenal menyatakan bahwa HRS adalah sindrom yang terjadi pada pasien dengan penyakit hati lanjut, ditandai dengan gangguan fungsi ginjal dan abnormalitas pada sirkulasi arteri, serta aktivitas berlebih dari sistem vasoaktif endogen. Vasokonstriksi ginjal menyebabkan penurunan laju filtrasi glomerulus. Dalam sirkulasi ekstrarenal, terdapat vasodilatasi arteri yang dapat menurunkan resistensi vaskular sistemik dan hipotensi arteri. HRS telah diklasifikasikan menjadi dua tipe klinis yang berbeda: tipe-1 HRS dan tipe HRS -2.

Peritonitis Bacterial Spontan adalah infeksi cairan asites tanpa sumber infeksi intra-abdominal yang definitif, terjadi pada 10-30% penderita sirosis dengan ascites. Pasien dengan SBP memiliki risiko sepsis, kegagalan organ multipel, dan kematian. Selain itu, angka kematian setelah episode SBP dilaporkan pada 1 dan 2 tahun masing-masing 50-70% dan 70-75%. Prognosis SBP terkait erat dengan diagnosis yang cepat dan akurat, keterlambatan dalam diagnosis dan pengobatan meningkatkan resiko kematian.

Hipertensi Portal didefinisikan sebagai peningkatan patologis dari tekanan vena porta, terutama karena penyakit hati stadium akhir kronis, yang menyebabkan peningkatan resistensi pembuluh darah. Patologi ini dapat menyebabkan serangkaian komplikasi, seperti pembentukan pembuluh darah kolateral untuk mengembalikan darah ke atrium kanan dengan potensi perdarahan, pembentukan asites, ensefalopati, dan sirkulasi hiperdinamik yang melibatkan pembuluh perifer dan splanchnic.

Daftar Pustaka

- Bzowej NH, Tran TT, Li R, Belle SH, Smith CI, Khalili M, et al.; Hepatitis B Research Network (HBRN). Total alanine aminotransferase (ALT) flares in pregnant North American women with chronic hepatitis B infection: results from a prospective observational study. *Am J Gastroenterol* 2019;114:1283-1291.
- Chang CY, Aziz N, Poongkunran M, Javaid A, Trinh HN, Lau D, et al. Serum alanine aminotransferase and hepatitis B DNA flares in pregnant and postpartum women with chronic hepatitis B. *Am J Gastroenterol* 2016;111:1410-1415.
- Chang CY, Aziz N, Poongkunran M, Javaid A, Trinh HN, Lau DT, et al. Serum aminotransferase flares in pregnant and postpartum women with current or prior treatment for chronic hepatitis B. *J Clin Gastroenterol* 2018;52:255-261.
- Chen CJ, Yang HI, Su J, Jen CL, You SL, Lu SN, Huang GT, Iloeje UH. Risk of hepatocellular carcinoma across a biological gradient of serum hepatitis B virus DNA level. *JAMA*. 2006;295:65-73.
- Chu CM, Liaw YF. Genotype C hepatitis B virus infection is associated with a higher risk of reactivation of hepatitis B and progression to cirrhosis than genotype B: a longitudinal study of hepatitis B e antigen-positive patients with normal aminotransferase levels at baseline. *J Hepatol*. 2005;43:411-417
- Croagh CM, Bell SJ, Slavin J, Kong YX, Chen RY, Locarnini S, Desmond PV. Increasing hepatitis B viral load is associated with risk of significant liver fibrosis in HBeAg-negative but not HBeAg-positive chronic hepatitis B. *Liver Int* 2010; 30: 1115-1122

- Ganem D, Prince A. Hepatitis B Virus infection-natural history and clinical consequences. *N Engl J Med* 2004;350:1118–29.
- Giles M, Visvanathan K, Lewin S, Bowden S, Locarnini S, Spelman T, et al. Clinical and virological predictors of hepatic flares in pregnant women with chronic hepatitis B. *Gut* 2015;64:1810-1815.
- Hadziyannis S, Vassilopoulos D. Hepatitis B e Antigen-Negative Chronic Hepatitis B. *Hepatology* 2001; 34 (4 Pt 1):617-624
- Hay JE. Liver disease in pregnancy. *Hepatology*. 2008;47:1067–1076
- Iloeje UH, Yang HI, Su J, Jen CL, You SL, Chen CJ. Predicting cirrhosis risk based on the level of circulating hepatitis B viral load. *Gastroenterology*. 2006; 130:678-686.
- Kao JH, Chen PJ, Lai MY, Chen DS. Basal core promoter mutations of hepatitis B virus increase the risk of hepatocellular carcinoma in hepatitis B carriers. *Gastroenterology*. 2003;124:327-334.
- Li H, Zhai N, Wang Z, Song H, Yang Y, Cui A, et al. Regulatory NK cells mediated between immunosuppressive monocytes and dysfunctional T cells in chronic HBV infection. *Gut* 2018;67:2035-2044.
- Lin HH, Wu WY, Kao JH, Chen DS. Hepatitis B post-partum e antigen clearance in hepatitis B carrier mothers: correlation with viral characteristics. *J Gastroenterol Hepatol* 2006;21:605-609.
- McMahon BJ. The natural history of chronic hepatitis B virus infection. *Hepatology*. 2009;49:S45-S55.
- Nguyen V, Tan PK, Greenup A-J, Glass A, Davison S, Samarasinghe D, et al. Anti-viral therapy for prevention

- of perinatal HBV transmission: extending therapy beyond birth does not protect against post-partum flare. *Aliment Pharmacol Ther* 2014;39:1225-1234.
- Shaheen AA, Myers RP. The outcomes of pregnancy in patients with cirrhosis: a population-based study. *Liver Int* 2010;30:275-283
- Tai DI, Lin SM, Sheen IS, Chu CM, Lin DY, Liaw YF. Long-term outcome of hepatitis B e antigen-negative hepatitis B surface antigen carriers in relation to changes of alanine aminotransferase levels over time. *Hepatology* 2009; 49: 1859-1867
- Tan A, Koh S, Bertolotti A. Immune response in hepatitis B virus infection. *Cold Spring Harb Perspect Med* 2015;5:a021428.
- terBorg MJ, Leemans WF, de Man RA, Janssen HL. Exacerbation of chronic hepatitis B infection after delivery. *J Viral Hepat.* 2008;15:37–41.
- Terrault NA, Lok ASF, McMahon BJ, et al. Update on prevention, diagnosis, and treatment of chronic hepatitis B: AASLD 2018 hepatitis B guidance. *Hepatology* 2018;67:1560-1599.3
- Thakur V, Guptan RC, Kazim SN, Malhotra V, Sarin SK. Profile, spectrum and significance of HBV genotypes in chronic liver disease patients in the Indian subcontinent. *J Gastroenterol Hepatol.* 2002;17:165-170
- Tse KY, Ho LF, Lao T. The impact of maternal HBsAg carrier status on pregnancy outcomes: a case-control study. *JHepatol* 2005;43:771-775
- Yi W, Pan CQ, Li MH, et al. the characteristics and predictors of postpartum hepatitis flares in women with chronic hepatitis B. *Am J Gastroenterol* 2018; 113: 686-693

Yim HJ, Lok AS. Natural history of chronic hepatitis B virus infection: what we knew in 1981 and what we know in 2005. *Hepatology*. 2006;43:S173-S181

Yim HJ, Lok AS. Natural history of chronic hepatitis B virus infection: what we knew in 1981 and what we know in 2005. *Hepatology*. 2006;43:S173-S181.

Pemeriksaan Laboratorium untuk Diagnosis Hepatitis

Muhammad Nasrum Massi, Rina Masadah



Virus Hepatitis B

Virus hepatitis B (HBV) merupakan anggota famili Hepadnavirus, genus orthohepadna virus, ditemukan oleh Blumberg et al pada tahun 1965. Genom HBV berupa dsDNA ulir ganda sirkular, dengan bagian ujung terdapat ulir yang berhubungan dengan DNA polymerase virus. Virus Hepatitis B berbentuk partially double stranded, memiliki DNA berbentuk lingkaran, untaian luar berupa lingkaran penuh, disebut untaian negatif dan untaian dalam berupa lingkaran tidak lengkap disebut untaian positif. Terdapat selubung lipid di bagian luar dan bagian dalam nukleokapsid berbentuk ikosahedral yang tersusun oleh protein yang membungkus virus ini. DNA virus dan DNA polymerase yang memiliki aktivitas reserve transcriptase dibungkus oleh nukleokapsid. Bagian permukaan virion yang mengandung

protein dan lipid disebut surface antigen (Hbs Ag). Bagian ini diproduksi dari daur hidup virus, diproduksi lebih banyak, sehingga dapat dideteksi dalam darah (Ismail et al., 2013).

Hepatitis B adalah suatu sindroma klinis atau patologis yang ditandai oleh berbagai tingkat peradangan dan nekrosis pada hepar, disebabkan oleh Virus Hepatitis B (VHB), dimana infeksi dapat berlangsung akut atau kronik, terus menerus tanpa penyembuhan paling sedikit enam bulan.¹ Mekanisme terjadinya hepatitis akut, kronik atau karsinoma hepatoseluler diawali oleh kerusakan sel hepar. Faktor penderita (umur, jenis kelamin, faktor genetik, imunologik) serta respon imun seluler terhadap antigen VHB juga menjadi penyebab atas terjadinya karsinoma hepar (Elgouhari et al., 2008).

Epidemiologi

Infeksi virus hepatitis B (HBV) adalah masalah kesehatan utama di seluruh dunia. Lebih dari 240 juta penduduk di seluruh dunia terinfeksi virus hepatitis B kronik. Infeksi kronik virus hepatitis B progresif menjadi sirosis sampai pada 40% penderita yang tidak ditangani dan berisiko menjadi sirosis dekompensata dan karsinoma hepatoseluler (Tang et al., 2018).

Diperkirakan terdapat 28 juta penduduk Indonesia yang terinfeksi hepatitis B dan C, 14 juta di antaranya berpotensi untuk menjadi kronis, dan dari yang kronis 1,4 juta berpotensi menjadi kanker hati. Pada saat ini infeksi hepatitis menempati peringkat ke-7 dari penyebab kematian di dunia. Secara global, pada tahun 2015 prevalensi infeksi virus hepatitis B (VHB) sekitar 3,5%, dan sekitar 257 juta jiwa mengidap hepatitis B kronik pada populasi dunia, diperkirakan 900.000

jiwa meninggal akibat infeksi VHB kronik dan komplikasinya. Sekitar 25,3% dari keseluruhan pengidap penyakit hepatitis B adalah wanita usia produktif, sehingga diasumsikan bahwa 65 juta jiwa ibu usia produktif di dunia berpotensi menularkan VHB kepada bayinya (WHO, 2017).

Pada tahun 2013 melalui RISKESDAS yang mencakup 33 provinsi didapatkan prevalensi rata-rata HBsAg menurun yaitu 7,1% dari data tahun 1997 yaitu 9,4%, akibat keberhasilan program imunisasi Hepatitis B. Sehingga secara statistik Indonesia beralih dari negara dengan endemisitas tinggi ke negara dengan tingkat endemisitas sedang. Pada tahun 2014 diadakan penelitian pada 943 ibu hamil di Makassar dan didapatkan 64 ibu hamil positif HBsAg dan positif HBV DNA, dengan angka prevalensi 6,8% (Fujiko et al., 2015). Penelitian serupa juga dilakukan di Jawa Timur dengan angka prevalensi 4,7%, di Bali dengan angka prevalensi 1,9%, dan di Mataram dengan angka prevalensi 3,4% (Muljono, 2017).

Diagnosis Laboratorium Virus Hepatitis B

Untuk dapat melakukan manajemen terapi dengan tepat diperlukan metode dalam menegakkan diagnosis hepatitis B yang juga tepat. Pemeriksaan yang dapat dilakukan secara umum berbasis reaksi imunologi yaitu adanya ikatan antigen dan antibodi. Pemeriksaan imunologi terhadap VHB diantaranya adalah (Dwi Yulia et al., 2019):

1. Pemeriksaan Hepatitis B surface Antigen (HBsAg)

Pemeriksaan HBsAg bermanfaat untuk menetapkan hepatitis B akut, yang muncul di darah enam minggu setelah infeksi dan menghilang setelah tiga bulan. Bila persisten lebih dari enam bulan, maka didefinisikan sebagai pembawa

(carier). HbsAg ditemukan pada hepatitis B akut dini, sebelum timbul gejala klinik atau pada akhir masa tunas (Kao, 2008).

2. Pemeriksaan Antibodi Hepatitis B surface (Anti-HBs)

Anti Hbs merupakan antibodi terhadap HBsAg, jika positif/reaktif, menunjukkan pada fase konvalensi Hepatitis B. Pada penderita hepatitis B (biasanya subklinik) yang sudah lama, atau sesudah vaksinasi HBV. Jenis Hepatitis B subklinik dapat diketahui dengan Anti HBs dengan atau tanpa Anti HBc pada kasus dengan riwayat hepatitis akut yang disangkal. Menurut beberapa penelitian, HBs Ag yang negatif tetapi anti HBs positif, belum dapat dikatakan seseorang tersebut bebas dari HBV. Sebab adanya superinfeksi dengan HBV mutant, yaitu HBV DNA yang dilaporkan positif pada pemeriksaan HBsAg yang negatif.

3. Pemeriksaan Hepatitis B envelope Antigen (HBeAg)

HBeAg timbul bersama atau segera setelah timbulnya HBsAg dan akan menetap lebih lama dibandingkan HBsAg, biasanya lebih dari 10 minggu. Bila kemudian HBeAg menghilang dan terbentuk Anti HBe, berpotensi mempunyai prognosis yang baik (Kao, 2008).

4. Pemeriksaan antibodi Hepatitis B envelope (Anti-HBe)

Anti HBe terbentuk setelah HBeAg menghilang, biasanya terbentuknya AntiHBe memberikan kontribusi bahwa hepatitis B membaik, infeksi mereda dan tidak menjadi kronis (Kao, 2008).

5. Pemeriksaan antibodi Hepatitis B core (Anti-HBc), berupa IgM anti HBc

HBV core tidak ditemukan dalam darah, namun antibodi terhadap HBV core berupa IgM anti HBc dapat dideteksi, yang muncul segera setelah HBsAg muncul, dan bertahan

cukup lama. Anti HBc yang positif tetapi HBsAg negatif, masih menjadi pertanyaan pada transfusi darah, dimana kondisi tersebut berada pada fase masa jendela, sehingga beresiko untuk menularkan HBV kepada penerima darah (Chan et al., 2011). Anti HBc positif tanpa HBsAg atau anti HBs, dapat diinterpretasikan sebagai berikut. Kemungkinan pertama, penderita hepatitis B sudah lama sembuh, dimana sudah kehilangan reaktivasi dari anti HBs. Kemungkinan kedua, adalah penderita Hepatitis B baru sembuh dan masih dalam masa jendela dimana anti HBs belum muncul. Kemungkinan ketiga yaitu pada penderita low level carier, dengan titer HBsAg terlalu rendah, sehingga kondisi ini sangat berbahaya pada kasus transfusi darah, pemberian serum immunoglobulin (gamma globulin) (Kao, 2008).

Pemeriksaan terhadap kombinasi dari beberapa marker yang digunakan untuk menentukan tahapan infeksi VHB dan menentukan apakah pasien dalam masa infeksi akut atau kronis, ataukah merupakan hasil dari infeksi VHB sebelumnya, atau karena reaksi vaksinasi, atau infeksi yang dicurigai. Hal ini dapat kita lihat pada tabel 1:

Tabel 1. Interpretasi Hasil Tes Serologis Hepatitis B (Muljono, 2017).

| Marker Serologis | Hasil | Interpretasi |
|------------------|---------|---|
| HBsAg | Negatif | Rentan terhadap HBV |
| Anti-HBc | Negatif | |
| Anti-HBs | Negatif | |
| HBsAg | Negatif | Kebal terhadap HBV karena infeksi alami |
| Anti-HBc | Positif | |
| Anti-HBs | Positif | |
| HBsAg | Negatif | Kebal terhadap HBV karena vaksinasi hepatitis B |
| Anti-HBc | Negatif | |
| Anti-HBs | Positif | |

| | | |
|--------------|---------|---|
| HBsAg | Positif | Infeksi akut |
| Anti-HBc | Positif | |
| IgM anti-HBc | Positif | |
| Anti-HBs | Negatif | |
| HBsAg | Positif | Infeksi kronis |
| Anti-HBc | Positif | |
| IgM anti-HBc | Negatif | |
| Anti-HBs | Negatif | |
| HBsAg | Negatif | Ada empat kemungkinan interpretasi: ✓ Infeksi teratasi (sebagian besar) ✓ Hasil positif anti-HBc yang salah, sehingga menyebabkan kerentanan ✓ Rendahnya infeksi kronis ✓ Infeksi akut teratasi |
| Anti-HBc | Positif | |
| Anti-HBs | Negatif | |

Diagnosis Virus Hepatitis B (HBV) Kualitatif dan Kuantitatif (Molekular)

Diagnosis HBV umumnya berdasar pada deteksi antigen HBV [misalnya antigen surface HBV (HbsAg), antigen hepatitis B e (HbeAg)], antibodi yang dihasilkan tubuh untuk melawan antigen (misalnya anti-antigen hepatitis B surface, antibodi hepatitis B core, dan lain-lain), dan juga adanya asam nukleat dari virus (HBV DNA), yang secara umum berada di darah, kemudian diikuti oleh hepar dan lokasi lain ekstra hepatic. Berdasarkan ada atau tidak adanya antigen atau antibodi, infeksi yang sedang berlangsung (akut) ataupun yang telah lampau (kronik) dapat dibedakan (Ismail et al., 2013).

Metode pemeriksaan kuantitatif (metode dengan penghitungan jumlah) untuk deteksi Virus Hepatitis B secara umum terbagi atas 2, yaitu: (1) Kuantitatif untuk Antigen Hepatitis yaitu HbsAg, dan (2) Kuantitatif untuk DNA Virus Hepatitis B (HBV DNA) (Elgouhari et al., 2008).

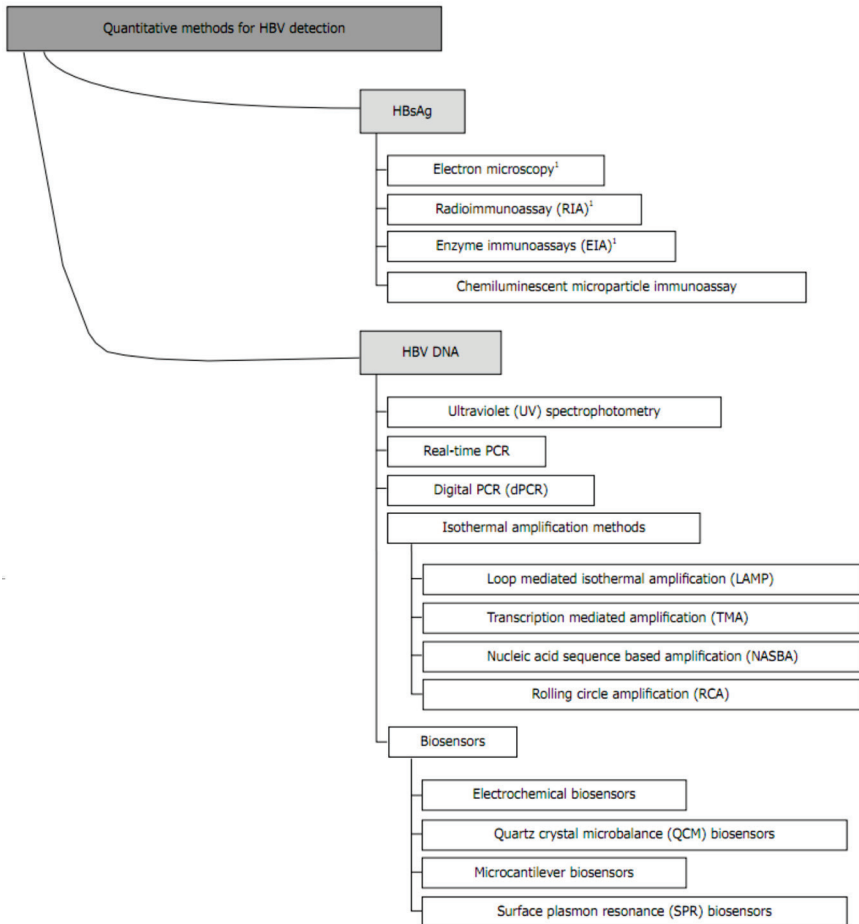


Figure 1 Quantitative methods for hepatitis B virus detection. ¹These methods are qualitative or semi-quantitative for HBsAg. HBsAg: Hepatitis B surface antigen.

• Metode Kuantitatif HbsAg

Metode kuantitatif HbsAg telah dikenal sejak awal tahun 1990, metode ini dianggap mudah dan terjangkau untuk memonitor replikasi virus pada pasien dengan Hepatitis B Kronik yang menjalani terapi interferon (IFN) (Tang *et al.*, 2018). Kuantifikasi HbsAg berhubungan dengan konsentrasi covalently closed circular DNA (cccDNA) yang ada, yaitu bentuk intrahepatik yang persisten dari HBV DNA (WHO,

2017). Jumlah HbsAg yang bersirkulasi dalam tubuh dianggap sebagai nilai predikif dari respon terhadap terapi antiviral.

Salah satu contoh produk pemeriksaan dengan metode kuantitatif menggunakan metode immunoassay mikropartikel dengan chemiluminescent, yaitu metode yang paling luas digunakan pada praktik klinis. Produk ini dapat mendeteksi nilai HbsAg yang rendah yaitu 0,2 ng/ml HbsAg dengan kisaran 0,05-250 IU/ml. Pemeriksaan ini dapat memproses hingga 800 tes per hari (Fujiko et al., 2015).

Metode ini dapat digunakan untuk pemeriksaan kuantifikasi HbsAg untuk prevalensi HB genotype yang tersering ditemukan. Pemeriksaan ini mudah digunakan, terjangkau, dan memiliki waktu turn around yang cepat; pemeriksaan ini secara umum memberikan hasil yang memuaskan (Elgouhari et al., 2015).

• Metode Kuantitatif HBV DNA

Pengukuran kadar HBV DNA dapat dilakukan dengan menggunakan PCR, pengukuran dapat dilakukan secara kualitatif maupun direk kuntitatif, dapat juga menganalisis HBV DNA mutan (Kao, 2008).

Diagnosis laboratorium pada infeksi HBV didasarkan pada deteksi HbsAg secara imunologi. Pada keadaan dimana HbsAg tidak dapat terdeteksi dikarenakan adanya mutasi pada epitope atau jumlah antigen yang terlampau sedikit, menjadi dasar pentingnya alat biologi molekular untuk deteksi HBV (Muljono, 2017). Adanya kasus dengan peningkatan prevalensi infeksi HBV yang secara serologis memberi hasil negatif (HbeAg negatif CHB dan dan infeksi HBV yang tersembunyi) dan munculnya mutasi-mutasi, maka deteksi HBV DNA menjadi perhatian baru pada aspek klinis. Deteksi

HBV DNA di darah perifer menjadi penanda yang dapat diandalkan dari aktifitas HBV, dimana kadar HBV DNA yang tinggi berhubungan dengan insiden hepatocellular carcinoma (HCC) yang tinggi dan memiliki progress untuk menjadi sirosis hepar yang lebih cepat (Dwi Yulia et al., 2019). Deteksi HBV DNA juga berguna dalam praktik klinis rutin untuk mengidentifikasi orang yang membutuhkan pengobatan anti viral (Kao, 2008).

• **Deteksi Berbasis Asam Nukleat pada HBV DNA**

Virus Hepatitis B ditemukan dengan banyak variasi mutasi, adanya mutasi pada gen polymerase ini berpengaruh terhadap pemberian terapi, sering terjadi resistensi terhadap anti viral yang diberikan, sehingga kerusakan hepar semakin progresif akibat replikasi virus yang resisten terhadap obat yang diberikan. Dari penelitian Zhang, tahun 2011, MicroRNAs dari VHB yang replikasi lebih tinggi ekspresinya memicu untuk tingginya kejadian Karsinoma Hepatoselular (Dwi Yulia et al., 2019).

Utsumi et al. Tahun 2010 melakukan penelitian pada anak-anak sekolah di Jawa Barat, ditemukan HBV DNA pada 5 orang dengan carier HBV. Dilaporkan adanya mutasi d ke y atau w ke r pada carier HBV di Indonesia (Chen et al., 2006).

Untuk menentukan keberhasilan terapi antiviral, sangat diperlukan penentuan genotipe HBV, apakah ada mutasi pada core promoter dan precore. Identifikasi dini HBV menggunakan metode molekuler seperti jumlah HBV DNA, genotyping HBV, identifikasi mutant, genotipik dan fenotipik (Thompson et al., 2010).

Lusida et al melakukan penelitian di Papua pada tahun 2007, dengan metode nested PCR menemukan subgenotipe

VHB C dan D. Teknik pemeriksaan tersebut menjadi lebih baik karena dilakukan pemeriksaan berulang dengan menggunakan beberapa primer, sehingga untuk penemuan DNA VHB juga lebih baik (Sibnarayan et al., 2014).

Virus Hepatitis B adalah genetik blueprint dari virus, banyaknya partikel HBV DNA dalam darah mengindikasikan berapa banyak virus yang diproduksi di hepar. Pengukuran HBV DNA disebut juga viral load, yang diukur dalam International Unit per mililiter atau IU/mL. Interpretasi hasil HBV DNA adalah kecil dari 300 IU/mL, disebut infeksi inaktif, level moderat adalah 300-10.000IU/mL, dan lebih dari 100.000 IU/mL, disebut level tinggi (Thompson et al., 2010).

Dengan adanya perkembangan teknologi dan pengurangan pada biaya, metode yang berbasis asam nukleat telah menjadi alternatif dan tambahan untuk pemeriksaan diagnostik serologi. Metode ini memberikan hasil kuantifikasi yang lebih akurat dari level HBV DNA pasien, penting digunakan dalam penilaian stadium replikasi, dan efektifitas dari pengobatan antiviral yang dijalani (Ismail et al., 2013).

Level HBV DNA serum seringkali berfluktuasi dan level HBV DNA yang rendah juga menjadi faktor prediktif untuk penyakit hati yang berat seperti Carcinoma Hepar atau Hepatocellular Carcinoma (Ismail et al., 2013). Level HBV DNA yang rendah (sekitar $3-5 \log^{10}$ IU/ml) berhubungan dengan progress penyakit dan pengobatan yang dibutuhkan. Sehingga, metode deteksi HBV DNA yang sensitif serta monitoring serial dari level HBV DNA menjadi sangat penting dibandingkan nilai *cut-off* yang tunggal untuk kepentingan prognosis dan diagnosis (Chan et al., 2011)

Secara umum, pemeriksaan untuk deteksi asam nukleat HBV dapat dibagi menjadi 2 kategori (Hadi, 2002):

- a) Teknik deteksi langsung, menggunakan probe yang langsung menghibridisasi HBV DNA. Teknik ini relatif simpel, tidak membutuhkan peralatan yang canggih namun kurang dalam sensitifitas. Batas deteksi pada dasarnya 10^3 - 10^5 cetakan. Sensitifitas dapat ditingkatkan dengan mengadaptasi metode yang berbeda pada proses penggandaan.
- b) Teknik deteksi tidak langsung, yang meliputi tahap penggandaan secara *in vitro* untuk meningkatkan jumlah dari sequence target, diikuti tahap deteksi target yang telah digandakan. Teknik deteksi ini sangat sensitif dan dapat mendeteksi hingga serendah 1-10 cetakan per reaksi. Walaupun begitu pemeriksaan yang berbasis penggandaan ini, membutuhkan ekspertise atau penilaian dari ahli dan peralatan yang canggih.

Sejumlah metode penggandaan asam nukleat *in vitro* telah berkembang pada tiga dekade terakhir. Pengembangan pemeriksaan yang berbasis molekular juga menambah ranah diagnostik molekular dari HBV. Berbagai jenis teknologi molekular telah digunakan dalam kuantifikasi HBV DNA, seperti spektrofotometer ultraviolet (UV), real-time Polymerase Chain Reaction (rt-PCR), digital PCR, metode Ligase Chain Reaction (LCR), metode Amplifikasi atau Penggandaan Isothermal, Sequencing, Biosensor, Microarray dan Microfluid (Elgouhari et al., 2008; Hadi, 2002).

Walaupun pemeriksaan yang berbasis PCR adalah praktik prosedur yang paling luas digunakan, teknik lain seperti LAMP, NASBA, TMA, RCA, dan lain-lain juga telah digunakan untuk deteksi dan kuantifikasi HBV DNA. Masalah yang paling sering ditemukan yaitu adanya kontaminasi atau

hasil yang positif palsu. Namun, kendala ini dapat dihindari dengan melakukan tindakan pencegahan dan menggunakan kontrol yang tepat pada pemeriksaan (Elgouhari et al., 2008; Hadi, 2002).

Setiap metode deteksi memiliki kelebihan dan kekurangannya masing-masing, yang dapat mendukung ataupun membatasi penggunaannya pada keadaan klinik.

- **Spektrofotometer Ultraviolet**

Rantai aromatik basa pada DNA pada umumnya dapat mengabsorpsi sinar UV dengan puncak maksimum 260nm. Ketika pancaran sinar UV melewati sampel yang mengandung DNA atau RNA, jumlah UV yang diserap oleh sampel bergantung pada konsentrasi DNA atau RNA di dalamnya. Jumlah sinar UV yang diserap oleh serangkaian DNA standar diukur, dan rasio sinar UV yang diserap oleh sampel yang tidak diketahui kemudian diukur dan diplot pada kurva kalibrasi untuk dapat disimpulkan konsentrasi DNA atau RNA nya (Elgouhari et al., 2008).

Salah satu alat yang digunakan dapat melakukan kuantifikasi DNA atau RNA dari sampel 1-2 ul. Range konsentrasi yang digunakan berkisar 0,4-15000 ng/ul.

- **Pemeriksaan Berbasis PCR**

Polymerase Chain Reaction (PCR) dikembangkan oleh Mullies et al, merupakan suatu teknik penggandaan yang telah mengubah ranah penelitian biologis dan diagnostik klinik (Song dan Kim, 2016). Setelah penemuan PCR, identifikasi dan ketersediaan Taq polymerase yang stabil terhadap suhu dan enzim transkriptase reverse telah memungkinkan peneliti dan ilmuwan mengadaptasi dan memodifikasi teknologi PCR

standar untuk deteksi DNA dan RNA serta penggandaan otomatis. Beberapa modifikasi telah dilakukan pada PCR standar untuk mendeteksi beberapa sequence asam nukleat secara bersamaan pada PCR multiplex, atau dengan membuat teknik sebelumnya menjadi lebih sensitif dan spesifik dengan penggandaan *second round* (Hadi, 2002).

Untuk diagnosis HBV dengan menggunakan PCR, level pemantauan covalently closed circular DNA (cccDNA) pada hepatosit merupakan cara yang paling tepat untuk menilai jumlah hepatosit yang terinfeksi, namun membutuhkan prosedur yang invasif dan tindakan ini bukan merupakan bagian dari prosedur diagnostik yang rutin. Kebanyakan metode deteksi HBV DNA berbasis PCR untuk kepentingan klinik memiliki sensitivitas 50-200 IU/ml dengan kisaran dinamik 4-5 log¹⁰ IU/ml. Sebagai perbandingan, pemeriksaan berbasis RTD PCR memiliki sensitivitas yang lebih tinggi (5-10 IU/ml) dengan kisaran dinamik yang lebih besar yaitu 8-9 log¹⁰ IU/ml (Hadi, 2002).

Terlepas dari PCR standar dan RTD PCR, sejumlah metode PCR yang dimodifikasi telah digunakan secara luas pada diagnosis HBV. PCR-restriction fragment length polymorphism (RFLP) telah dikembangkan untuk genotyping HBV dan deteksi mutasi. Teknik ini tergolong simpel, cepat, dan cocok untuk banyak sampel. Walaupun begitu, dikarenakan menggunakan single round, kurangnya sensitivitas dari pemeriksaan ini membutuhkan perhitungan sampel dengan level HBV DNA yang rendah. Untuk menyelesaikan kendala ini dikembangkan suatu nested PCR yang berbasis metode genotyping. Naito et al telah mengembangkan suatu metode PCR nested multiplex dan genotyping genotype HBV A-F, menggunakan spesifik primer pada penggandaan

second round. Dibandingkan dengan metode RFLP, PCR multiplex lebih sensitif, akurat, dan juga mampu mendeteksi populasi minor dari genotype campuran. Namun, untuk mengembangkan PCR multiplex yang efisien dibutuhkan modeling kompleks dan standarnisasi laboratorium dengan desain primer, rasio primer-cetakan, panjang fragmen, komposisi buffer PCR dan kondisi thermal cycling yang mendukung (Hadi, 2002)

Untuk meningkatkan sensitivitas, pengembangan teknik RTD PCR juga dapat digunakan. RTD PCR merupakan suatu teknik PCR kuantitatif yang berbasis kinetik, dimana kuantitas DNA yang disintesis dihitung pada tiap siklus melalui proses PCR. RTD PCR telah digunakan secara luas pada deteksi rcHBV DNA, deteksi cccDNA, kuantitasi, genotyping HBV sebagaimana skrining mutasi. Kekurangan yang secara umum dijumpai dari metode genotyping RTD PCR yaitu metode yang termasuk RTD PCR multiplex membutuhkan standarisasi yang luas (Hadi, 2002).

a. Real-time PCR

Sejak dikembangkan pada tahun 1983 oleh Kary Mullis, PCR telah menjadi alat yang esensial untuk biologis molekular, dan aplikasinya pada sistem deteksi asam nukleat telah berevolusi menjadi metode analisis kuantitatif DNA atau RNA. Real-time PCR menggunakan prinsip umum dari PCR konvensional, dan perbedaan kuncinya yaitu pada DNA yang digandakan dideteksi sebagai progress reaksi pada waktu yang sesungguhnya (Elgouhari et al., 2008).

Pada suatu studi, penilaian yang sensitif dan cukup akurat untuk kuantifikasi HBV DNA dengan real-time PCR menggunakan salah satu jenis produk probe menunjukkan

batas deteksi hingga serendah 10 salinan/ reaksi, dengan kurva standar linear antara 10 dan 10⁸ salinan DNA/reaksi (Tas et al., 2012)

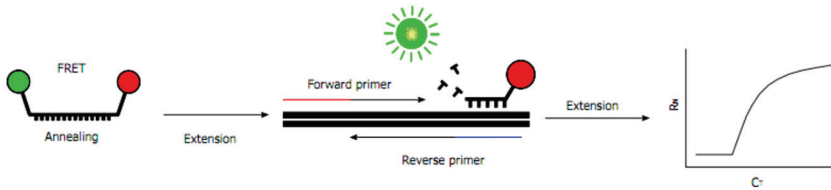


Figure 2 Reaction mechanism of real-time polymerase chain reaction based on TaqMan probe technology. TaqMan probe is an oligo-nucleotide probe that has a fluorescent reporter at the 5' end and a quencher attached to the 3' end. Once hybridized to the target sequence during annealing, TaqMan probe is cleaved by DNA polymerase, which separates the fluorescent reporter from the quencher. Once they are separated, the signal is emitted and detected in the real-time machine. The intensity of fluorescence is proportional to the amount of PCR product produced. FRET: Fluorescent resonance energy transfer.

Walaupun banyak laboratorium telah mengembangkan real-time PCR, namun banyak yang masih kurang dalam kontrol kualitas dan standarisasi¹³, yang dapat membatasi aplikasi pada diagnosa klinis. Beberapa perusahaan juga telah menyediakan pemeriksaan kuantitatif yang komersial, namun hasil pemeriksaannya bervariasi pada batas deteksinya dan kisaran dinamikanya. Dewasa ini, WHO telah mengembangkan standar universal untuk pengukuran kuantifikasi HBV DNA dalam IU/ml, dengan tujuan agar hasil dari sumber yang berbeda-beda dapat menggunakan unit referensi tunggal (Elgouhari et al., 2008). Walaupun begitu, variabilitas yang signifikan di antara berbagai macam pemeriksaan dapat terjadi. Sehingga, pasien disarankan untuk dimonitor atau dievaluasi berkala dengan menggunakan jenis pemeriksaan yang sama (Cheung dan Lao, 2020).

b. Digital PCR

Digital PCR dikembangkan oleh Vogelstein et al, yaitu sebuah perbaikan dari metode PCR konvensional yang dapat digunakan untuk menghitung kuantitas dan menggandakan

klonal asam nukleat secara langsung, termasuk DNA, cDNA, dan RNA. Kunci untuk membedakan PCR digital dan PCR konvensional yaitu pada metode pengukurannya; metode pada PCR digital lebih tepat dibandingkan dengan PCR konvensional. Sampel yang digunakan pada PCR digital dibagi sehingga molekul asam nukleat individual dalam sampel dapat terlokalisasi dan terkonsentrasi di dalam beberapa region terpisah. Sampel yang terbagi-terbagi memungkinkan estimasi jumlah molekul, dengan anggapan sekumpulan molekul akan mengikuti kaidah distribusi Poisson. Hindson et al juga menemukan bahwa metode membagi pada PCR digital yaitu PCR digital droplet, dapat membagi sampel ke dalam 2000 droplet dan memungkinkan penghitungan asam nukleat secara digital (Elgouhari et al., 2008).

Teknik dengan sensitivitas yang tinggi ini dapat membedakan perbedaan pada jumlah salinan HBV di dalam sampel, khususnya pada kasus dengan jumlah salinan sedikit (misalnya dari asam nukleat yang diekstraksi dari jaringan). Huang et al menerapkan PCR digital droplet untuk mengukur jumlah salinan HBV pada jaringan HCC yang telah difiksasi formalin dan diparafinisasi (Formalin fixed paraffin-embedded, FFPE). Total 131 sampel jaringan HCC tersebut dengan berbagai stadium keganasan dan gejala klinisnya kemudian diklasifikasikan berdasarkan hasil tes serologisnya. Jumlah salinan HBV ditentukan dari PCR digital droplet pada semua jaringan yang telah difiksasi formalin dan diparafinisasi, dengan jumlah salinan berkisar antara 1,1 hingga 175,5 salinan/ul. Hasil ini menunjukkan bahwa PCR digital droplet telah meningkatkan sensitivitas dan spesifitas analitik pada pengukuran asam nukleat ke tahap molekul tunggal dan metode ini sangat sesuai untuk kuantifikasi HBV DNA (Elgouhari *et al.*, 2008).

1. Ligase Chain Reaction (LCR)

LCR menggunakan enzim polymerase DNA dan enzim ligase DNA untuk menjalankan reaksi. LCR menggunakan ligase untuk menyatukan dua strand yang sama yang mentarget oligonukleotida, yang didesain untuk terhibridisasi pada posisi yang berdekatan dengan cetakan asam nukleat. LCR telah digunakan untuk deteksi gen HBV dan mutasi PreC. Walaupun batas deteksi dengan menggunakan LCR saja sangat tinggi untuk deteksi atau mutasi precore, namun LCR telah dilaporkan berguna untuk deteksi semi-kuantitatif HBV. Seperti TMA (Transcription Mediated Amplification), LCR juga kurang digunakan pada diagnosis HBV (Hadi, 2002)

2. Metode Penggandaan Isothermal

Pemeriksaan berbasis PCR merupakan metode yang paling luas digunakan untuk kuantifikasi HBV DNA; walaupun begitu dibutuhkan mesin thermo-cycling untuk memisahkan strand DNA dan menggandakan fragmennya (WHO, 2015). Sedangkan metode penggandaan isothermal dilakukan pada suhu yang konstan dan tidak membutuhkan thermal cycler. Metode penggandaan isothermal ini telah dikembangkan berdasarkan temuan-temuan baru pada biologi molekular untuk sintesis DNA atau RNA dan penggandaan asam nukleat secara *in vitro* (Elgouhari *et al.*, 2008; Hadi, 2002).

Beberapa metode penggandaan isothermal yang dapat digunakan untuk kuantifikasi HBV DNA yaitu antara lain (Elgouhari *et al.*, 2008; Hadi, 2002):

- 1) Penggandaan isothermal dimediasi loop (Loop Mediated Isothermal Amplification, LAMP)
- 2) Penggandaan dimediasi transkripsi (Transcription Mediated Amplification, TMA)

- 3) Penggandaan berbasis sequence asam nukleat (Nucleic Acid Sequence Based Amplification, NASBA)
- 4) Penggandaan rolling circle
- 5) Penggandaan strand displacement
- 6) Penggandaan isothermal thermophilic helicase dependent

3. *Next Generation Sequencing*

Sequencing gen telah menjadi standar baku emas, khususnya pada diagnosis virus. Sequencing dan alat komputerisasi telah memungkinkan identifikasi dan konfirmasi mutan ataupun varian HBV, genotype, subgenotype, dan lain-lain, yang telah banyak membantu pada penatalaksanaan pasien, uji resistensi obat, dan untuk kepentingan analisa epidemiologi dari wabah penyakit (Blumberg, 1997).

Terdapat 2 jenis teknologi sequencing DNA yang dapat digunakan: (1) Sanger sequencing (sequencing DNA dengan chain terminating inhibitor); dan (2) Maxam-Gilbert sequencing (teknik pemotongan kimiawi). Karena mudah digunakan, metode Sanger menjadi populer dan menjadi standar selama lebih dari 3 dekade (Hadi, 2002).

Belakangan, teknologi baru yang dinamakan next generation sequencing dapat menghasilkan serangkaian data dalam sekali proses. Namun, untuk memproses dan analisis serangkaian data yang banyak dibutuhkan instrumen komputerisasi yang canggih dan kompleks. Teknologi ini memungkinkan sequencing seluruh genom, sequencing ultra deep, penggandaan dan identifikasi mikroba yang sebelumnya tidak diketahui dan juga analisi populasi quasispesies virus dalam waktu yang sangat singkat. Next generation sequencing telah membuktikan kekuatan dan keakuratannya pada penelitian-penelitian klinis. Teknik ini secara perlahan

menggantikan Sanger sequencing dengan memungkinkan sequencing langsung pada populasi virus campuran dan dapat menghitung mutasi tertentu dalam jumlah yang relatif banyak dalam waktu yang relatif singkat (Hadi, 2002).

Studi terbaru oleh Thermet et al (Yue-Ping dan Chung-Yan, 2015) melakukan pyrosequencing ultra-deep pada quasispesies virus Hepatitis B dari nukleotida pasien dengan *nucleotide reverse-transcriptase inhibitor* (NRTI). Pada studi terbaru yang lain, *sequencing ultradeep* digunakan untuk memeriksa perbedaan antara strain HBV intrahepatic dan strain yang bersirkulasi dalam serum (Martinot-Peignoux *et al.*, 2014). Hal yang menarik yaitu varian HBV yang resisten terhadap obat telah diidentifikasi pada pengobatan pasien yang naif, menunjukkan bahwa kehadiran natural dari varian HBV ini mendukung teori evolusi Darwin yaitu pada varian HBV yang resisten terhadap obat dan hal ini memiliki implikasi yang signifikan pada penatalaksanaan HBV. Belum lama ini teknik yang sangat kuat ini telah digunakan untuk analisis heterogenitas quasispesies transkriptase reverse HBV, untuk lebih lanjut dapat mengidentifikasi gen pejamu yang menjadi lokasi terserang HBV, dan juga untuk mempelajari efek integrasi HBV terhadap gen pasien dengan HBV (Hadi, 2002).

4. Biosensor

Biosensor merupakan alat analisis yang digunakan untuk deteksi, yang mengkombinasikan komponen biologis dengan detektor fisikokimiawi. Alat biosensor mengubah reaksi biologis menjadi sinyal elektronik yang dapat terukur. Setelahnya biosensor dapat memproses material biologis yang lain, seperti antibodi, reseptor, dan yang paling akhir

ditemukan yaitu asam nukleat. Akhir-akhir ini, peningkatan jumlah biosensor telah digunakan dalam penelitian-penelitian klinis; sebagai contoh biosensor gula darah, yang menggunakan oksidase glukosa untuk memecah gula darah (Elgouhari *et al.*, 2008; Hadi, 2002).

Kebanyakan penelitian klinis yang menggunakan biosensor, berbasis pada reaksi imunologis atau hibridisasi DNA, dan biosensor selalu memberikan hasil yang cepat dengan sensitivitas yang tinggi. Walaupun biosensor yang berbasis reaksi antigen-antibodi ataupun ligan-reseptor bekerja lebih cepat, namun biosensor yang menggunakan teknologi berbasis asam nukleat ataupun penggandaan sinyal bekerja lebih spesifik dan sensitif (Elgouhari *et al.*, 2008; Hadi, 2002).

Sejumlah biosensor telah dikembangkan belakangan ini untuk deteksi HBV DNA, atau antigen ataupun antibodi anti-HBV. Beberapa jenis biosensor yang digunakan antara lain (Elgouhari *et al.*, 2008):

- 1) Biosensor elektrokimiawi
- 2) Biosensor microbalance Quartz crystal
- 3) Biosensor microcantilever
- 4) Biosensor surface plasmon resonance (SPR).
- 5) Microarray dan Microfluid

Sistem deteksi yang berbasis microarray telah dikembangkan untuk deteksi HBV, genotyping dan deteksi mutan. Namun sistem ini memakan banyak waktu dan membutuhkan instrumen yang sensitif, sehingga membatasi aplikasinya pada diagnosis klinis (Hadi, 2002).

Berbeda dengan biosensor dan microarray, alat microfluid telah ditemukan sejak tahun 1990, yang juga dikenal “lab

on chip” dan dapat memproses reagen secepat sistem analisis mikrototal. PCR dengan kecepatan tinggi yang digunakan pada microfluid menunjukkan hasil yang sangat cepat, mampu menggandakan hingga 500 bp fragmen dalam 1,7 menit dan 997 bp fragmen hanya dalam 3,2 menit. Peralatan microfluid dengan sistem deteksi yang berbasis NASBA (*Nucleic Acid Sequence Based Amplification*) juga telah dikembangkan. Belakangan ini microfluid digunakan untuk studi deteksi HBV, replikasi, dan genotyping (Hadi, 2002).

Future Perspectives

Level HbsAg sejauh ini telah dianggap sebagai penanda jumlah cccDNA atau massa hepar yang terinfeksi. Walaupun pemeriksaan-pemeriksaan yang komersial dewasa ini telah tersedia untuk kuantifikasi HbsAg, namun nilai kisaran dinamisnya sempit, dan pengenceran manual dibutuhkan jika konsentrasi HbsAg melebihi kisaran dinamikanya. Pemeriksaan yang lebih sensitif dengan kisaran deteksi yang luas sangat dibutuhkan untuk deteksi kuantifikasi HBV yang cepat pada praktik klinik.

PCR merupakan metode yang paling luas digunakan pada kuantifikasi HBV DNA, namun juga dikenal memiliki hasil error yang disebabkan oleh mekanisme hibridisasi dan hasil negatif palsu dikarenakan oleh jumlah salinan HBV yang rendah. PCR juga membutuhkan pengontrolan suhu yang efisien dan membuat PCR menjadi instrumen yang intensif. Pengembangan metode penggandaan isothermal memungkinkan penggandaan HBV DNA tanpa menggunakan pengontrol suhu, yang juga memberikan kesempatan untuk miniaturisasi biosensor. Biosensor memiliki banyak

kelebihan, seperti kecepatan pemeriksaan, sensitifitas, dan biaya yang murah. Deteksi dan kuantifikasi komponen virus dengan menggunakan biosensor merupakan konsep yang masih terbilang baru. Jenis pemeriksaan yang lebih dulu dikembangkan juga sekarang telah diintegrasikan dengan platform baru lainnya, contohnya yaitu kombinasi LAMP dan biosensor.

Perkembangan deteksi kuantifikasi yang cepat untuk HBV sekarang menuju ke arah prosedur yang mudah, tolerir terhadap sampel mentah, sensitifitas tinggi, penggandaan yang spesifik, dan kinerja yang terpercaya dan kuat. Dengan perkembangan teknologi, kuantifikasi HBV dapat berpindah dari sistem yang terpusat pada laboratorium ke lokasi yang lain seperti unit gawat darurat, ruang pemeriksaan dokter, dan bahkan ke keluarga. Pemeriksaan yang terpusat pada pasien dan pelayanan dapat menjadi sistem di masa depan.

Daftar Pustaka

- Abe A, Inoue K, Tanaka T, Kato J, Kajiyama N, et al. Quantitation of hepatitis B virus genomic DNA by real-time detection PCR. *J Clin Microbiol* 1999; 37: 2899-2903 [PMID: 10449472]
- Blumberg BS. Hepatitis B virus, the vaccine, and the control of primary cancer of the liver. *Proc Natl Acad Sci USA* 1997; 94: 7121-7125 [PMID: 9207053]
- Chan HL, Thompson A, Martinot-Peignoux M, et al. Hepatitis B surface antigen quantification: why and how to use it in 2011 - a core group report. *J Hepatol* 2011;55:1121-3
- Chen CJ, Yang HI, Su J, Jen CL, You SL, et al. Risk of hepatocellular carcinoma across a biological gradient of serum hepatitis B virus DNA level. *JAMA* 2006; 295: 65-73 [PMID: 16391218 DOI: 10.1001/jama.295.1.65]
- Chevaliez S, Pawlotsky JM. Diagnosis and management of chronic viral hepatitis: antigens, antibodies and viral genomes. *Best Pract Res Clin Gastroenterol* 2008; 22: 1031-1048 [PMID: 19187865 DOI: 10.1016/j.bpg.2008.11.004]
- Cheung KW and Lao Tzu-His T. Hepatitis B – Vertical Transmission and the prevention of mother –to-child transmission. *Best Practice & Research: Clinical Obstetrics & Gynaecology* 2020 Feb.
- Chu CJ, Hussain M, Lok AS. Quantitative serum HBV DNA levels during different stages of chronic hepatitis B infection. *Hepatology* 2002; 36: 1408-1415 [PMID: 12447866]
- Chudy M, Scheiblauer H, Hanschmann KM, Kress J, Nick S, et al. Performance of hepatitis B surface antigen tests with the first WHO international hepatitis B virus genotype

- reference panel. *J Clin Virol* 2013; 58: 47-53 [PMID: 23829967 DOI: 10.1016/j.jcv.2013.06.011]
- Datta S, Chatterjee S, Veer V. Recent advances in molecular diagnostics of hepatitis B virus. *World J Gastroenterol* 2014; 20: 14615-14625 [PMID: 25356025 DOI: 10.3748/wjg.v20.i40.14615]
- Dwi Yulia, et al. Virus Hepatitis B Ditinjau Dari Aspek Laboratorium. *Jurnal Kesehatan Andalas*. 2019; 8(4).
- Elgouhari HM, Tamimi TIAR, Carey WD. Hepatitis B virus infection: understanding its epidemiology, course, and diagnosis. Review. *Cleveland Clinic Journal of Medicine*. 2008; 75(12):881-9.
- Fujiko M, Chalid MT, Turyadi, Ie SI, Maghfira, Syafri, et al. Chronic hepatitis B in pregnant women: Is hepatitis B surface antigen quantification useful for viral load prediction? *Int J Infect Dis* [Internet]. 2015;41:83–9. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ijid.2015.11.002>
- Gil P, Ghaemi A. Nucleic acid isothermal amplification technologies: a review. *Nucleosides Nucleotides Nucleic Acids* 2008; 27: 224-243 [PMID: 18260008 DOI: 10.1080/15257770701845204]
- Gish RG, Locarnini SA. Chronic hepatitis B: current testing strategies. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2006; 4: 666-676 [PMID: 16765304 DOI: 10.1016/j.cgh.2006.03.017]
- Hadi S. Gastroenterologi. Edisi ke-2. *Bandung: Penerbit Alumni*; 2002.hlm.487-516.
- Ismail AM, Puhazhenth KS, Sivakumar J, Eapen CE, Kannangai R, Abraham P. Molecular epidemiology and genetic characterization of hepatitis B virus in the Indian Subcontinent. *International Journal of Infection Disease*. 2013; 20:1-10.

- Kao JH. Diagnosis of hepatitis B virus infection through serological and virological markers. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol* 2008;2:553-62
- Li, W., Han, J. and Wu, H. Regulatory T-cells promote hepatitis B virus infection and hepatocellular carcinoma progression, *Chronic Diseases and Translational Medicine*. Elsevier Ltd, 2016: 2(2), pp. 67–80. doi: 10.1016/j.cdtm.2016.09.001.
- Margeridon-Thermet S, Shulman NS, Ahmed A, Shahriar R, Liu T, et al. Ultra-deep pyrosequencing of hepatitis B virus quasispecies from nucleotide and nucleotide reverse-transcriptase inhibitor (NRTI)-treated patients and NRTI-naive patients. *J Infect Dis* 2009; 199: 1275-1285 [PMID: 19301976 DOI: 10.1086/597808]
- Martinot-Peignoux M, Lapalus M, Asselah T, Marcellin P. HBsAg quantification: useful for monitoring natural history and treatment outcome. *Liver Int* 2014; 34 Suppl 1: 97-107 [PMID: 24373085 DOI: 10.1111/liv.12403]
- Muljono, D. H. Epidemiology of Hepatitis b and c in republic of indonesia. *Euroasian J Hepato-Gastroenterol*. 2017: 7(1), pp. 55–59. doi:https://dx.doi.org/10.5005/jp-journals-10018-1212.
- Nishijima N, Marusawa H, Ueda Y, Takahashi K, Nasu A, et al. Dynamics of hepatitis B virus quasispecies in association with nucleos(t)ide analogue treatment determined by ultra-deep sequencing. *PLoS One* 2012; 7: e35052 [PMID: 22523569 DOI: 10.1371/journal.pone.0035052]
- Sibnarayan Datta, Soumya Chatterjee, Vijay Veer. Recent advances in molecular diagnostics of hepatitis B virus. *World J Gastroenterol*. 2014 October 28; 20(40): 14615-14625

- Song JE and Kim DY. Diagnosis of hepatitis B. *Ann Transl Med.* 2016 Sep; 4(18): 338.
- Tam AT, Hoang LT, Chin D, Rasmussen E, Lopatin U, et al. Reduction of HBV replication prolongs the early immunological response to IFNa therapy. *Journal of Hepatology.* 2014;60 (I):54-61.
- Tang, L. S. Y. *et al.* Chronic Hepatitis B Infection, *Jama* 2018: 319(17), p. 1802. doi: 10.1001/jama.2018.3795.
- Tas T, Kaya S, Onal S, Kucukbayrak A. The detection of HBV DNA with polymerase chain reaction in blood donors with isolated hepatitis B core antibody. *Medicinski Glasnik.* 2012;9;221-30.
- Thompson AJ, Nguyen T, Iser D, Ayres A, Jackson K, et al. Serum hepatitis B surface antigen and hepatitis B e antigen titers: disease phase influences correlation with viral load and intrahepatic hepatitis B virus markers. *Hepatology* 2010; 51: 1933-1944 [PMID: 20512987 DOI: 10.1002/hep.23571]
- Valsamakis A. Molecular testing in the diagnosis and management of chronic hepatitis B. *Clin Microbiol Rev* 2007; 20: 426-439, table of contents [PMID: 17630333 DOI: 10.1128/cmr.00009-07]
- World Health Organization. Guidelines for the prevention, care and treatment of persons with chronic hepatitis B infection. 2015. Available from : https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/154590/9789241549059_eng.

Penularan Hepatitis B dari Ibu ke Bayi dan Penatalaksanaannya

Maisuri T. Chalid



Pendahuluan

Potensi penularan VHB sangat tinggi, bahkan dapat menjadi 100 kali lebih menular daripada HIV setelah paparan jarum suntik. Risiko penularan VHB dari cedera jarum suntik berkisar antara 1% hingga 6% (pasien HBsAg-positif, HBeAg-negatif) 22% sampai 40% (pasien HBsAg-positif, HBeAgpositive). Virus hepatitis B ditularkan melalui perkutan (tusukan melalui kulit) atau paparan membran mukosa pada darah yang terinfeksi dan, pada tingkat yang lebih rendah, serta ke cairan tubuh lainnya. Virus hepatitis B juga dapat bertahan hingga tujuh hari pada permukaan lingkungan (Castillo, Murphy et al. 2017).

Transmisi horisontal VHB dapat ditularkan melalui hubungan seks dengan pasangan yang terinfeksi, penggunaan narkoba suntikan, kontak dengan darah atau luka terbuka dari

orang yang terinfeksi, jarum suntik atau terpapar instrumen tajam, dan berbagi barang-barang pribadi seperti pisau cukur atau sikat gigi dengan orang yang terinfeksi. Virus hepatitis B tidak menyebar melalui makanan atau air, berbagi peralatan makan, menyusui, memeluk, mencium, memegang tangan, batuk, atau bersin.⁷

Pentingnya penularan perinatal menjadi yang terpenting, karena data tindak lanjut pada bayi atau anak kecil yang terinfeksi menunjukkan bahwa sekitar 25% orang yang menjadi infeksi kronis, meninggal lebih awal karena sirosis dan kanker hati; sebagian besar sisanya, adalah yang asimtomatik sampai onset stadium akhir penyakit hati. Pada saat yang sama, individu yang memiliki infeksi kronis menjadi sumber utama berlanjutnya penularan VHB. Pada bab ini, kami mengulas yang rute penularan penting dari infeksi VHB dan strategi pencegahan dan penatalaksanaan transmisi vertikal.

Transmisi Vertikal dari Ibu ke Bayi

Transmisi vertikal dari ibu ke bayi, atau transmisi perinatal tetap merupakan bentuk penularan hepatitis B yang paling umum di seluruh dunia, dan meskipun ada ketersediaan imunisasi pasca pajanan (*post-exposure prophylaxis*, PEP neonatal), secara global hampir 70% kelahiran tetap berisiko terinfeksi hepatitis B (Gentile and Borgia 2014). Transmisi perinatal dapat terjadi *in-utero* atau melalui proses persalinan. Meskipun mekanisme pasti dari masing-masing mode penularan ini tidak diketahui, sebagian besar penularan perinatal terjadi terutama pada atau setelah kelahiran berdasarkan efikasi proteksi tinggi dari PEP neonatal.

Dengan tidak adanya PEP, penularan perinatal terjadi pada >90% persalinan di mana ibu adalah HBeAg positif, dan 15% persalinan jika ibunya HBeAg negatif. Kombinasi imunisasi HBIG dan vaksin HB yang diberikan dalam waktu 12 jam sejak lahir telah secara efektif mengurangi tingkat penularan perinatal dari >90% menjadi <10%. Meskipun PEP neonatal yang sesuai, penularan perinatal masih terjadi pada sekitar 2% bayi. Sebagian besar kasus ini terjadi pada wanita HBeAg-positif dengan viral load yang sangat tinggi, umumnya >200.000 IU / mL ($> 10^6$ copies / mL) (Castillo, Murphy et al. 2017).

Rute Transmisi Vertikal

Transmisi perinatal dapat terjadi secara vertikal (transmisi intrauterin, transmisi selama persalinan, dan transmisi pasca-melahirkan).

- *Transmisi intrauterin*

Penularan intrauterin dapat terjadi sebelum persalinan yang dibuktikan dengan DNA VHB ditemukan dalam darah tali pusat (Xu et al., 2002, Best, 1996, Liu et al., 2002, Zhang et al., 2016). Liu Y et al (2002) membuktikan bahwa terdeteksinya DNA VHB dalam darah tali pusat memiliki sensitivitas 100% dan nilai prediksi positif 80% untuk mendiagnosis infeksi janin, dibandingkan dengan darah vena perifer [Liu Y 2002]. Hasil penelitian Zhang (2016) menunjukkan nilai yang sama dari deteksi VHB pada tali pusat dan darah vena femoral neonatus sebelum pemberian imunoprofilaksis, meskipun sulit untuk secara definitif membedakan periode infeksi dalam rahim atau selama persalinan (Xu et al., 2002). Namun pembuktian adanya penularan VHB vertikal didefinisikan

sebagai ditemukannya DNA VHB dalam darah bayi pada usia 6-12 bulan kehidupan (Gentile and Borgia, 2014). Infeksi intrauterin, tidak dapat dicegah dengan imunoprofilaksis, yang didefinisikan sebagai HBsAg positif dalam darah tepi bayi saat lahir dan secara konsisten positif pada usia 7 bulan (Chen et al., 2017).

Pada kenyataannya infeksi yang terdeteksi saat anak berusia 6 bulan berkorelasi dengan infeksi saat anak berusia 1 tahun dan menunjukkan kronisitas infeksi. Terdeteksinya HBsAg dan HBV-DNA pada saat lahir seringkali merupakan kejadian sementara dan tidak menyiratkan penularan infeksi. Demikian pula, ditemukannya antibodi terhadap antigen e hepatitis B (anti HBe) atau antibodi terhadap antigen inti Hepatitis B (anti HBc) saat lahir atau hingga usia 2 tahun hanya karena mereka melintasi plasenta dari ibu ke janin, dan karenanya tidak terkait dengan infeksi (Gentile and Borgia, 2014).

Infeksi intrauterin dapat terjadi melalui beberapa mekanisme sebagai berikut (Ayoub and Cohen 2016, 2017, Mavilia and Wu 2017):

- Eksudasi plasenta dan transudasi: Kontraksi otot uterus pada kejadian abortus iminens atau ancaman per-salinan preterm dapat menyebabkan laserasi minor pada plasenta, menyebabkan kebocoran darah ibu di seluruh plasenta masuk ke dalam sirkulasi janin yang mengakibatkan infeksi intrauterin pada janin.
- Infeksi plasenta: VHB dapat menginfeksi semua jenis sel plasenta pada kedua sisi maternal dan fetal. VHB dapat menginfeksi endotel membran desidua dan / atau lakuna intervilius yang kemudian menginfeksi endotel kapiler villi choralis, yang kemudian menyebabkan infeksi

intrauterin pada janin. Penetrasi barrier plasental oleh VHB terjadi terutama pada kehamilan lanjut karena lapisan *trophocyte* yang lebih tipis pada masa ini.

- Darah perifer leukosit (Peripheral Blood Leukocyte, PBL), khususnya darah monosit yang terinfeksi: PBL terdeteksi mengandung DNA VHB dan antigen VHB pada kehamilan normal atau patologis. PBL ini dapat melewati sawar plasenta dan menginfeksi janin.
- Infeksi vertikal genetik: infeksi VHB pada janin dari oosit ibu yang terinfeksi VHB atau sperma ayah.
- Infeksi asenden dari *vaginal discharge* ibu ke dalam uterus.

- *Transmisi intrapartum*

Penularan selama persalinan adalah **rute utama** infeksi VHB. Hal ini berhubungan dengan lamanya kala 1 persalinan yang berlangsung lebih dari 9 jam. Persalinan lama memiliki pengaruh pada risiko penularan vertikal dari ibu ke janinnya, terdapat korelasi linier antara kejadian HBsAg di tali pusat dan lamanya durasi persalinan jika kala I berlangsung ≥ 9 jam (Bai 2007). Terjadi terutama karena bayi lama terpapar cairan ketuban ibu yang mengandung VHB ketika melewati jalan lahir. Kebocoran plasenta parsial dan trauma karena kontraksi uterus atau instrumentasi selama persalinan berkontribusi pada transmisi dari ibu ke bayi karena pencampuran darah janin dan ibu (mikrotransfusi)(Patton and Tran , Yi, Chen et al.).

Penularan VHB selama periode intrapartum dapat terjadi dalam tiga cara: trauma instrumental selama persalinan, mikrotransfusi darah ibu dan janin, atau dengan kontak neonatal dengan cairan vagina atau epitel. Sebagai catatan, HBsAg telah diidentifikasi pada 96% sampel cairan vagina,

dan 55-98% dari epitel vagina sel. Mekanisme spesifik ini telah dikonfirmasi karena kontak langsung antara janin dan darah serta cairan tubuh ibu (Ma, Alla et al. 2014, Mavilia and Wu 2017).

- *Transmisi postpartum*

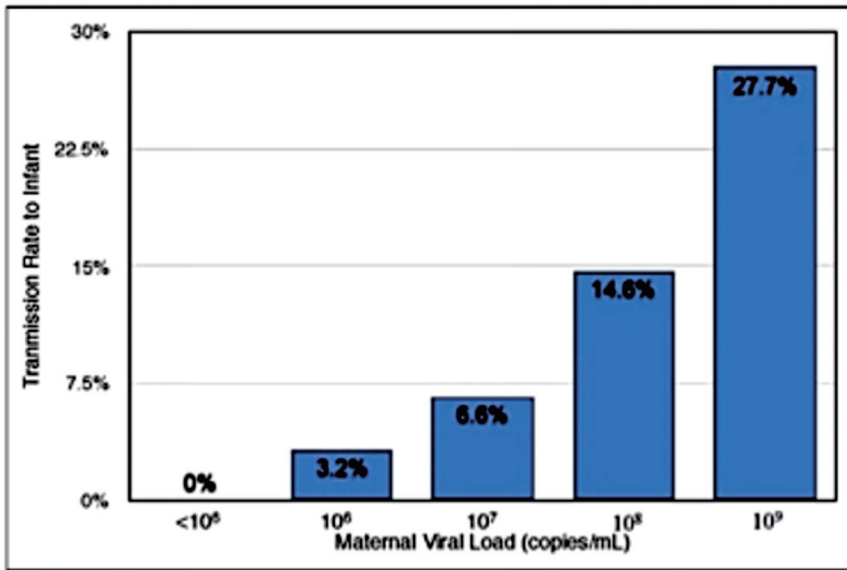
Saat pasca persalinan, infeksi pada bayi dapat terjadi melalui paparan cairan tubuh ibu, air susu ibu, dan kontak intim lainnya dalam aktivitas ibu sehari-hari. Namun, transmisi pasca salin melalui ASI masih kontroversial. Sekalipun HBsAg terdeteksi pada 72% sampel ASI dan mempunyai kemungkinan ditularkan terutama jika ibu mengalami abrasi pada areolanya. Akan tetapi, data yang dipublikasikan tidak mendukung risiko penularan melalui jalur ini (Patton and Tran, Yi, Chen et al.).

Menyusui tidak berdampak negatif ataupun meningkatkan keegagalan respon imun terhadap vaksin HBV (Navabakhsh, Mehrabi et al. 2011). Sebagai aturan umum, disarankan untuk menjelaskan kepada para ibu tentang perlunya menjaga dengan baik puting mereka saat menyusui, memastikan kait yang tepat dan biarkan puting mengering sebelum menutup untuk menghindari retak atau berdarah, mengingat HBV biasanya ditularkan melalui jalur darah-ke-darah.

Faktor Risiko

Risiko penularan perinatal dapat meningkat oleh beberapa faktor yang berasal dari karakter virus, seperti HBeAg ibu, viral load VHB tinggi, virus yang resistan, genotipe VHB, dan tidak lengkap atau tidaknya imunoprofilaksis. Kadar DNA VHB (viral load) merupakan faktor risiko tunggal

terkuat yang mendorong transmisi perinatal. Bahkan setelah disesuaikan untuk beberapa faktor lain, viral load ibu tetap merupakan prediktor terkuat transmisi perinatal pada rasio odds yang disesuaikan sebesar untuk setiap peningkatan copies / ml pada viral load VHB ibu. Laju yang dilaporkan pada penularan perinatal adalah 0% pada viral load ibu $<10^6$ (200 000 IU / mL), 3,2% untuk 10^6 - 10^6 copies / mL (10^5 - 10^6 IU / mL), 6,6% untuk 10^7 copies / mL, 7,6 % hingga 14,6% untuk 10^8 copies / mL ($> 10^7$ IU / mL) dan 27,7% untuk 10^9 (Gambar 2) (Castillo, Murphy et al. 2017).



Gambar 1. Risiko transmisi perinatal berdasarkan maternal viral load⁷

Penularan sebelum persalinan jarang dilaporkan, tetapi mungkin saja dapat terjadi pada perdarahan antepartum, solusio plasenta, atau ancaman persalinan prematur. Transmisi intrauterin juga dihubungkan dengan amniosentesis jika DNA VHB ibu lebih dari 10^7 copies. Mekanisme untuk transmisi

VHB in-utero tidak diketahui, tetapi VHB ditemukan pada sel-sel endotel kapiler vili dan trofoblast plasenta, mendukung hipotesis bahwa infeksi dapat menembus barrier plasenta, yang merupakan mekanisme terjadinya infeksi intra-uterin (Castillo, Murphy et al. 2017).

Penatalaksanaan

Pencegahan Penularan

Strategi pencegahan transmisi perinatal VHB dapat dilakukan melalui skrining setiap ibu hamil, pemberian imunisasi aktif dan pasif untuk bayi baru lahir dari ibu yang HBsAg-positif. Dan yang baru saja mendapat rekomendasi WHO adalah terapi antiviral untuk ibu hamil dengan DNA VHB tinggi atau status HBeAg positif.

- *Skrining pada ibu hamil*

Pemeriksaan HBsAg paling baik dilakukan pada kunjungan antenatal pertama. Pemeriksaan darah ini akan menentukan apakah seorang ibu memiliki infeksi VHB saat ini dan berisiko menularkan VHB ke bayinya (Dionne-Odom, Tita et al.). Bila hasil pemeriksaan ibu HBsAg positif, maka dokter harus mengkonfirmasi infeksi dengan DNA VHB pada awal dan pada minggu ke 28, bersama dengan status HBeAg dan tingkat ALT (Sarin, Kumar et al. 2016, 2017).

Ibu hamil yang memiliki DNA VHB tinggi (yaitu $> 2 \times 10^5$ IU/mL atau $> 10^6$ copies), peningkatan kadar aminotransferase, dan /atau HBeAg positif harus dirujuk ke ahli hepatologi untuk melihat apakah inisiasi dini obat antiviral diperlukan. Ibu hamil dengan tingkat DNA VHB rendah pada trimester pertama harus mengulang tes viral load VHB sekitar minggu ke 26. Jika tingkatnya meningkat, terapi antiviral harus dipertimbangkan.^{10,11}

Ibu hamil yang HBsAg-negatif dan berisiko tinggi untuk infeksi VHB (misalnya pengguna narkoba suntikan, pasangan seksual atau kontak serumah memiliki VHB kronis) harus diuji untuk antibodi permukaan hepatitis B (anti-HBs) dan antibodi inti hepatitis B (anti- HBc). Ibu tanpa bukti infeksi VHB sebelumnya (negatif untuk anti-HBs dan anti-HBc) harus divaksinasi. Individu yang merupakan kontak seksual dan anggota rumah dari perempuan hamil positif HBsAg juga harus diskriming (Sarin, Kumar et al. 2016, 2017)

- *Penatalaksanaan Persalinan*

Penatalaksanaan persalinan pada ibu dengan HBsAg reaktif sesuai indikasi obstetri. Dalam meta-analisis yang dilakukan oleh Chang dkk pada tahun 2013, belum dapat dibuktikan bahwa seksio sesar elektif dapat mencegah transmisi vertikal dibanding tindakan persalinan pervaginam (Chang, Gavini et al. 2014).

Tinjauan sistematis pada tahun 2008 pada empat uji coba terkontrol secara acak (*Randomized Controlled Trial, RCT*) Yang melibatkan 789 orang disimpulkan bahwa operasi caesar sebelum persalinan atau sebelum ketuban pecah (operasi caesar elektif atau ECS) tampaknya efektif dalam mencegah MTCT dari HBV (Yang, Qin et al.). Namun, kesimpulan dari tinjauan ini harus dipertimbangkan dengan sangat hati-hati karena tingginya risiko bias dalam setiap studi yang disertakan (bertingkat C). Masih diperlukan RCT dari kualitas yang lebih tinggi untuk menilai efek ECS dibandingkan dengan persalinan pervaginam untuk mencegah MTCT dari HBV.

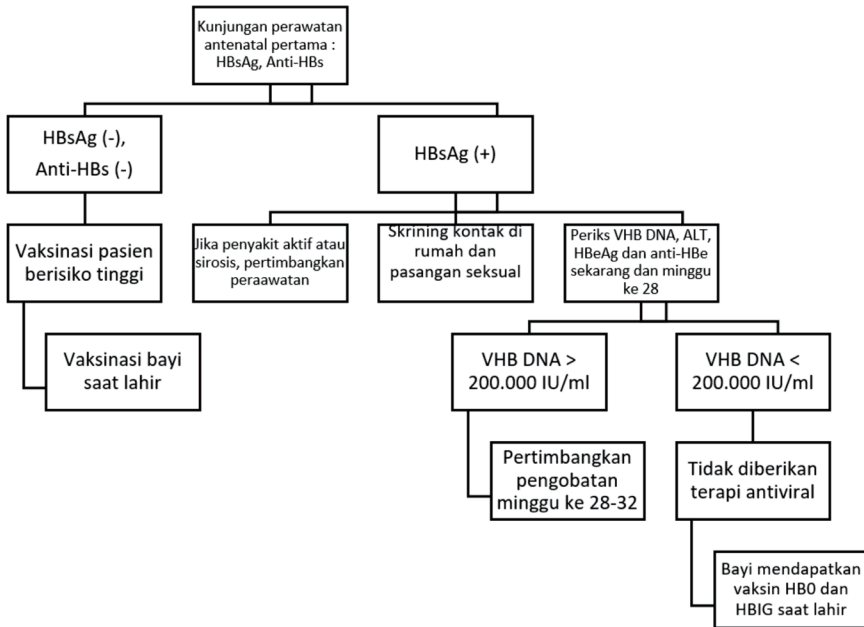
- *Imunisasi baru lahir*

Bayi baru lahir dari ibu positif HbsAg harus menerima imunisasi aktif dan pasif, dengan dosis pertama dari seri

vaksin hepatitis B (HB0, birthdose) dan satu dosis HBIG yang diberikan dalam 12 jam setelah melahirkan di tempat yang berbeda atau maksimal dalam waktu <24 jam. Bayi kemudian harus melengkapi seri vaksin hepatitis B. Keterlambatan dalam memperoleh imunoprofilaksis aktif pasif juga dapat menyebabkan penularan virus ke janin (Ayoub and Cohen 2016).

Kebijakan beberapa negara di Asia Tenggara seperti Thailand, memprioritaskan pemberian imunisasi aktif HBV birthdose (walaupun tanpa HBIG) ini lebih progresif kurang dari 6 jam-bahkan dalam 1 jam, mempunyai efektifitas vaksinasi yang tidak jauh berbeda dengan pemberian HB0 dengan HBIG (92,2% vs 100%) (Poovorawan, Sanpavat et al. 1989, Poovorawan, Chongsrisawat et al. 2012).

Jika imunoprofilaksis VHB tidak diberikan, 10 - 20 persen ibu yang positif HBsAg akan menularkan infeksi virus ke bayi mereka. Angka ini meningkat hingga hampir 90 persen jika ibu terbukti HBsAg dan HBeAg positif. Imunoprofilaksis dan vaksin hepatitis B yang diberikan kepada bayi yang baru lahir dari ibu yang terinfeksi VHB telah mengurangi penularan secara dramatis dan mencegah sekitar 90 persen infeksi. Namun ibu hamil dengan kadar viral load VHB yang tinggi atau dengan HBeAg positif memiliki sekitar 10 persen kemungkinan transmisi vertikal, terlepas dari pemberian imunoprofilaksis.



Bagan 1. Tatalaksana Hepatitis B pada ibu Hamil

• *Kontrasepsi*

Berdasarkan rekomendasi WHO Medical Eligibility Criteria for Contraceptive Use 2015, penggunaan semua jenis kontrasepsi hormonal tidak memperberat perjalanan penyakit hepatitis akut, sirosis, ataupun risiko karsinoma hepatoseluler. Tidak ada data yang mendukung untuk membatasi penggunaan kontrasepsi pada pengguna obat antiviral (WHO 2015).

Penutup

Penularan VHB dari ibu ke bayi (MTCT) bertanggung jawab terhadap sekitar 50% penularan VHB dan masih terus menjadi masalah global. Bahkan setelah implementasi

imunisasi universal (aktif) dan aktif ditambah HBIG saat lahir, 10% bayi yang baru lahir dari ibu yang membawa VHB masih dapat terinfeksi VHB di awal kehidupannya. Pencegahan MTCT sangat penting, karena 90% orang yang terinfeksi selama masa bayi dapat menyebabkan transmisi VHB yang berkelanjutan, dan berisiko untuk berkembang menjadi sirosis, dekompensasi hati, dan kanker hepatoseluler.

Faktor risiko terpenting untuk VHB MTCT adalah viral load VHB yang tinggi dan status HBeAg positif ibu. Pencegahan MTCT dari VHB melalui skrining ibu, terapi antiviral untuk wanita dengan tingkat DNA VHB tinggi, dan pemberian imunisasi aktif-pasif untuk bayi yang baru lahir dari ibu yang membawa VHB.

Daftar Pustaka

- EASL 2017 Clinical Practice Guidelines on the management of hepatitis B virus infection. *J Hepatol*, 67, 370-398.
- AYOUB, W. & COHEN, E. 2016a. Hepatitis B Management in the Pregnant Patient: An Update. *Journal of Clinical and Translational Hepatology*, 4, 241-247.
- AYOUB, W. S. & COHEN, E. 2016b. Hepatitis B Management in the Pregnant Patient: An Update. *Journal of clinical and translational hepatology*, 4, 241-247.
- BAI, H. 2007. Relationship of hepatitis B virus infection of placental barrier and hepatitis B virus intra-uterine transmission mechanism. 13, 3625.
- CASTILLO, E., MURPHY, K. & VAN SCHALKWYK, J. 2017. No. 342-Hepatitis B and Pregnancy. *Journal of Obstetrics and Gynaecology Canada*, 39, 181-190.
- CHANG, M. S., GAVINI, S., ANDRADE, P. C. & MCNABB-BALTAR, J. 2014. Caesarean section to prevent transmission of hepatitis B: a meta-analysis. *Canadian journal of gastroenterology & hepatology*, 28, 439-444.
- DIONNE-ODOM, J., TITA, A. T. & SILVERMAN, N. S. #38: Hepatitis B in pregnancy screening, treatment, and prevention of vertical transmission.
- GENTILE, I. & BORGIA, G. 2014. Vertical transmission of hepatitis B virus: challenges and solutions. *Int J Womens Health*, 6, 605-11.
- MA, L., ALLA, N. R., LI, X., MYNBAEV, O. A. & SHI, Z. 2014. Mother-to-child transmission of HBV: review of current clinical management and prevention strategies. *Rev Med Virol*, 24, 396-406.

- MAVILIA, M. G. & WU, G. Y. 2017. Mechanisms and Prevention of Vertical Transmission in Chronic Viral Hepatitis. *J Clin Transl Hepatol*, 5, 119-129.
- NAVABAKHSH, B., MEHRABI, N., ESTAKHRI, A., MOHAMADNEJAD, M. & POUSTCHI, H. 2011. Hepatitis B Virus Infection during Pregnancy: Transmission and Prevention. *Middle East J Dig Dis*, 3, 92-102.
- PATTON, H. & TRAN, T. T. Management of hepatitis B during pregnancy.
- POOVORAWAN, Y., CHONGSRISAWAT, V., THEAMBOONLERS, A., LEROUX-ROELS, G., CRASTA, P. D. & HARDT, K. 2012. Persistence and immune memory to hepatitis B vaccine 20 years after primary vaccination of Thai infants, born to HBsAg and HBeAg positive mothers. *Human vaccines & immunotherapeutics*, 8, 896-904.
- POOVORAWAN, Y., SANPAVAT, S., PONGPUNLERT, W., CHUMDERMPADETSUK, S., SENTRAKUL, P. & SAFARY, A. 1989. Protective Efficacy of a Recombinant DNA Hepatitis B Vaccine in Neonates of HBe Antigen—Positive Mothers. *JAMA*, 261, 3278-3281.
- SARIN, S. K., KUMAR, M., LAU, G. K., ABBAS, Z., CHAN, H. L. Y., CHEN, C. J., CHEN, D. S., CHEN, H. L., CHEN, P. J., CHIEN, R. N., DOKMECI, A. K., GANE, E., HOU, J. L., JAFRI, W., JIA, J., KIM, J. H., LAI, C. L., LEE, H. C., LIM, S. G., LIU, C. J., LOCARNINI, S., AL MAHTAB, M., MOHAMED, R., OMATA, M., PARK, J., PIRATVISUTH, T., SHARMA, B. C., SOLLANO, J., WANG, F. S., WEI, L., YUEN, M. F., ZHENG, S. S. & KAO, J. H. 2016. Asian-Pacific clinical practice guidelines on the management of hepatitis B: a 2015 update. *Hepatology international*, 10, 1-98.

WHO 2015. Medical Eligibility Criteria for Contraceptive Use.
5th edition. 2015.

YANG, M., QIN, Q., FANG, Q., JIANG, L. & NIE, S. Cesarean section to prevent mother-to-child transmission of hepatitis B virus in China: A meta-analysis.

YI, P., CHEN, R., HUANG, Y., ZHOU, R. R. & FAN, X. G. Management of mother-to-child transmission of hepatitis B virus: Propositions and challenges.

Pelayanan Antenatal Kehamilan dengan Hepatitis B

Deviana Soraya Riu, Isharyah Sunarno



Morbiditas dan mortalitas ibu dalam masa kehamilan, persalinan, dan nifas masih tinggi, bahkan sejak berakhirnya era *Millenium Development Goals* (MDGs) dan dimulainya era *Sustainable Development Goals* (SDGs) pada tahun 2016, walaupun telah banyak upaya yang dilakukan untuk menekan angka kematian ibu. Salah satu layanan dasar yang merupakan bagian dari layanan kesehatan reproduksi wanita adalah asuhan antenatal (*Ante Natal Care* = ANC). *World Health Organization* (WHO) membuat 39 rekomendasi yang berhubungan dengan ANC, yang dibagi kedalam 5 tipe intervensi, yaitu intervensi nutrisi, penilaian maternal dan janin, tindakan-tindakan pencegahan, intervensi untuk gejala-gejala fisiologis yang sering ditemukan, dan intervensi sistem kesehatan untuk memperbaiki layanan dan kualitas ANC. Salah satu rekomendasi yang dikeluarkan

adalah pelayanan ANC sebanyak delapan kali selama kehamilan. (World Health Organization, 2016) Asia dan Afrika merupakan daerah prevalensi tinggi Hepatitis B, dengan *Hepatitis B Virus surface antigen (HBsAg)* positif sebanyak lebih dari 8%. Tingginya angka prevalensi infeksi hepatitis B pada ibu hamil dipengaruhi oleh budaya dan pola hidup. Dalam penelitian yang dilakukan oleh Lyu dkk (2020), dipaparkan tentang ibu hamil dengan HBsAg positif dan dengan penyakit imun aktif yang sering ditemukan pada layanan kesehatan di garda terdepan. Ibu hamil dengan HBsAg positif terutama ditemukan pada kelompok risiko tinggi dan memenuhi kriteria pemberian antiretro virus (ARV) dalam kehamilan, sebagai upaya pencegahan penularan dari ibu ke janin. Begitu pula ibu hamil dengan penyakit imun aktif, memerlukan ARV untuk mengurangi risiko terjadinya komplikasi sirosis dan atau karsinoma hepatoseluler. Konsep ini sangat sesuai untuk sarana kesehatan dengan fasilitas terbatas atau akses ke dokter spesialis terbatas. (Mamuye, Gobena and Oljira, 2020) (Lyu *et al.*, 2020) Di Indonesia, upaya pencegahan penularan dari ibu ke janin dituangkan dalam Peraturan Menteri Kesehatan Nomor 52 tahun 2017 tentang eliminasi penularan *Human Immunodeficiency Virus*, Sifilis, dan Hepatitis B dari ibu ke anak. (Kementerian Kesehatan Republik Indonesia, 2017)

Faktor-faktor risiko penularan Hepatitis B adalah berganti-ganti pasangan seksual, penggunaan narkotika intravena, kontak dalam keluarga atau kontak seksual dengan pembawa hepatitis B virus, bayi dari ibu terinfeksi hepatitis B, penularan di institusi kesehatan, pasien hemodialisis, pelayan kesehatan yang kontak dengan produk darah, bayi-bayi yang lahir di daerah dengan seroprevalensi hepatitis B yang tinggi, riwayat abortus, tonsilektomi tradisional, riwayat dirawat

di fasilitas kesehatan, dan riwayat keluarga yang menderita penyakit hati. Secara global, transmisi perinatal berperan terhadap 50% penularan hepatitis B.(Dionne-Odom, Tita and Silverman, 2016)(Mamuye, Gobena and Oljira, 2020) Angka penularan Hepatitis B paling tinggi adalah pada ibu dengan HBsAg dan HBeAg positif, yaitu sekitar 90%. Penularan dari ibu dengan HBsAg positif tanpa imunoprofilaksis HBV ke janinnya sekitar 10 – 20%; tetapi jika diberikan imunoprofilaksis HBV dan vaksin Hepatitis B kepada bayi dari ibu yang terinfeksi hepatitis B maka angka penularan tersebut turun hingga 90%. Pada ibu dengan viral load 10^6 – 10^8 copies/mL atau HBeAg positif walaupun mendapat imunoprofilaksis, namun angka transmisi vertikal masih sekitar 10%. Skrining (penapisan) Hepatitis B Virus (HBV) pada semua ibu hamil dan pemberian vaksin HBV pada bayi baru lahir, merupakan hal penting dalam upaya pencegahan penularan HBV.(Cunningham *et al.*, 2014)(Mamuye, Gobena and Oljira, 2020)

Selain dari faktor risiko, risiko komplikasi Hepatitis B juga merupakan hal penting untuk diketahui oleh semua ibu hamil pada saat ANC. Risiko komplikasi Hepatitis B adalah sirosis hepatis, hipertensi portal, dan karsinoma hepatoseluler; oleh karena itu skrining ibu hamil dan vaksinasi bayi baru lahir sangat diperlukan dalam upaya mencegah penularan pada bayi baru lahir dan mencegah kemungkinan terjadinya komplikasi hepatitis B di kemudian hari.(Geffert *et al.*, 2020) (Chang *et al.*, 2019)

Ibu hamil dengan HBsAg positif, memerlukan pemeriksaan lanjutan berupa kadar DNA HBV. Hal ini bertujuan untuk mengevaluasi risiko penularan HBV dari ibu ke janin akibat kegagalan imunoprofilaksis. Dalam suatu penelitian oleh

Guingané dkk (2020) yang dilakukan di daerah perkotaan, ditemukan bahwa pemeriksaan kadar HBsAg dalam masa kehamilan dan pemberian vaksin yang dimulai pada saat kelahiran merupakan kegiatan yang dapat dilakukan di fasilitas rawat jalan. Hal-hal yang diperlukan untuk memperbaiki pencegahan penularan HBV dari ibu ke janin adalah pemeriksaan HBsAg, pemeriksaan molekuler HBV, dan pemberian dosis monovalen vaksin HBV dengan HBIG. Komunikasi yang baik dengan ibu hamil dan keluarga menjadi sangat penting pada saat memberikan konseling tentang pencegahan penularan HBV ibu ke janin ketika ANC. (Lyu *et al.*, 2020)(Guingané *et al.*, 2020)(Mamuye, Gobena and Oljira, 2020) Penatalaksanaan untuk ibu dengan HBsAg positif adalah pemberian HBIG dan HBVac pada bayi baru lahir sebagai upaya pencegahan penularan dari ibu ke anak. (Chen *et al.*, 2020) Selain itu, dianjurkan untuk melakukan promosi tentang pentingnya menjaga kebersihan tubuh dan menerapkan prinsip-prinsip pencegahan infeksi pada kegiatan sehari-hari di fasilitas layanan kesehatan untuk mencegah infeksi nosokomial. *Contact tracing*, yaitu kegiatan untuk menelusuri anggota keluarga dan atau pasangan seksual yang berhubungan dengan pembawa HBV juga perlu dilakukan; hal ini juga disampaikan pada saat ibu melakukan kunjungan antenatal. Jika dari hasil penelusuran ditemukan individu yang rentan terhadap HBV, maka perlu divaksinasi HBV, kemudian anggota keluarga lain diberi edukasi dan informasi tentang pencegahan infeksi HBV. (Mamuye, Gobena and Oljira, 2020)

Target eliminasi penularan Hepatitis B dari ibu ke anak yang ditetapkan oleh Kementerian Kesehatan Republik Indonesia adalah pengurangan jumlah kasus infeksi baru

Hepatitis B pada bayi baru lahir dengan tolok ukur ≤ 50 kasus anak terinfeksi Hepatitis B per 100.000 kelahiran hidup, selama 3 tahun berturut-turut. (Kementerian Kesehatan Republik Indonesia, 2017) Untuk mencapai target tersebut maka pemberian ARV pada ibu hamil merupakan hal penting. Pada ibu hamil dengan infeksi HBV dan viral load $>6-8 \log_{10}$ copies/mL, maka ARV diberikan untuk menurunkan risiko infeksi janin intrauterin dengan target HBV-. (rekomendasi Grade 2B). Pada ibu hamil dengan infeksi HBV yang merupakan kandidat ARV, maka obat pilihan pertama adalah tenofovir (rekomendasi Grade 2B). (Dionne-Odom, Tita and Silverman, 2016)

Daftar Pustaka

- Chang, M. S. *et al.* (2019) 'Peripartum Maternal Hepatitis B Care in a US Nationwide Data Set', *Journal of Clinical Gastroenterology*, 53(10), pp. e424–e430. doi: 10.1097/MCG.0000000000001122.
- Chen, Z. *et al.* (2020) 'Antenatal administration of hepatitis B immunoglobulin and hepatitis B vaccine to prevent mother to child transmission in hepatitis B virus surface antigen positive pregnant women: A systematic review and meta-analysis', *Medicine*, 99(16), p. e19886. doi: 10.1097/MD.00000000000019886.
- Cunningham, F. *et al.* (2014) 'Hwptic, Biliary, and Pancreatic Disorders', in Cunningham, F. *et al.* (eds) *Williams Obstetrics*. 24th edn. New York: McGraw-Hill, pp. 1084–1100. Available at: file:///C:/Users/youhe/Downloads/kdoc_o_00042_01.pdf.
- Dionne-Odom, J., Tita, A. T. N. and Silverman, N. S. (2016) '#38: Hepatitis B in pregnancy screening, treatment, and prevention of vertical transmission', *American Journal of Obstetrics and Gynecology*. Elsevier Inc., 214(1), pp. 6–14. doi: 10.1016/j.ajog.2015.09.100.
- Geffert, K. *et al.* (2020) 'Prevalence of chronic HBV infection in pregnant woman attending antenatal care in a tertiary hospital in Mwanza, Tanzania: A cross-sectional study', *BMC Infectious Diseases*. BMC Infectious Diseases, 20(1), pp. 1–10. doi: 10.1186/s12879-020-05096-2.
- Guingané, A. N. *et al.* (2020) 'Identifying gaps across the cascade of care for the prevention of HBV mother-to-child transmission in Burkina Faso: Findings from the real world', *Liver International*, 40(10), pp. 2367–2376. doi: 10.1111/liv.14592.

- Kementerian Kesehatan Republik Indonesia (2017) *Peraturan Menteri Kesehatan Republik Indonesia Nomor 11 Tahun 2017 Tentang Keselamatan Pasien Dengan, Progress in Physical Geography*. Available at: <https://tel.archives-ouvertes.fr/tel-01514176>.
- Lyu, J. *et al.* (2020) 'Hep B Moms: A cross-sectional study of mother-to-child transmission risk among pregnant Asian American women with chronic hepatitis B in New York City, 2007-2017', *Journal of Viral Hepatitis*, 27(2), pp. 168–175. doi: 10.1111/jvh.13221.
- Mamuye, B., Gobena, T. and Oljira, L. (2020) 'Hepatitis B virus infection and associated factors among pregnant women attending antenatal clinics in west hararghe public hospitals, oromia region, Ethiopia', *Pan African Medical Journal*, 35, pp. 1–9. doi: 10.11604/pamj.2020.35.128.17645.
- World Health Organization (2016) *WHO recommendations on antenatal care for a positive pregnancy experience*. Geneva: WHO Press.

Metode Persalinan: Seksio Sesarea VS. Pervaginam

Efendi Lukas, Ellen Wewengkang



Virus hepatitis B dapat menular melalui jalur parenteral, seksual dan vertikal (Song and Kim 2016). Infeksi kronik virus hepatitis B membawa risiko untuk berkembang menjadi sirosis dan karsinoma hepatoseluler (Krajden, McNabb et al. 2005). Risiko untuk menjadi kronik tergantung pada usia saat terinfeksi, yaitu sekitar 88.5 % jika terinfeksi saat neonatal, 32% saat usia balita, 10% saat remaja, dan 5% saat usia dewasa (Edmund, Medley et al. 1993). Transmisi virus hepatitis B dari ibu ke bayi tergantung pada kadar antigen E virus hepatitis B (HBeAg) ibu (Tran 2016). Risiko tertinggi terjadi pada ibu dengan HBsAg negatif dan HBeAg positif yaitu hingga 70%-90%, dan transmisi pada ibu dengan HBsAg positif dan HBeAg negatif adalah antara 10%-40% (Gentile and Borgia 2014).

Terdapat tiga jalur transmisi vertikal yaitu transmisi transplasental in-utero (transmisi intrauterin), transmisi natal

saat persalinan (transmisi intrapartum), dan transmisi postpartum pada saat menyusui (Yi, Chen et al. 2016). Sebagian besar kasus transmisi ibu ke janin terjadi pada saat intrapartum. Mekanisme yang mendasari yaitu terjadinya 'transfusi' darah ibu ke janin pada saat kontraksi, infeksi setelah membran ruptur, dan kontak langsung janin dengan sekret atau darah yang terinfeksi pada traktus genitalia ibu. (Yang, Zeng et al. 2008, Mavilia and Wu 2017).

Penelitian-penelitian sebelumnya memperlihatkan bahwa seksio sesarea efektif dalam menurunkan transmisi beberapa jenis virus dari ibu ke janin, seperti pada infeksi *Human Immunodeficiency Virus* (HIV) dan virus herpes simpleks. Metode persalinan yang direkomendasikan pada penderita hepatitis B masih menjadi kontroversi antara persalinan pervaginam dan seksio sesarea (Zhang, Chen et al. 2014).

Terdapat beberapa penelitian yang mendukung peran seksio sesarea terhadap penurunan transmisi virus hepatitis B dari ibu ke janin. Penelitian yang dilakukan oleh Lee et al pada tahun 1980 terhadap 447 bayi dengan ibu dengan hepatitis B menunjukkan infeksi pada bayi yang lahir pervaginam sebesar 24,9% dan seksio sesarea sebesar 9,67% (Lee, Lo et al. 1988). Penelitian oleh Dwivedi et al (2011) mendapatkan sebesar 60% transmisi ibu ke janin dari persalinan pervaginam dan 0% pada persalinan secara seksio sesarea (Dwivedi, Misra et al. 2011).

Penelusuran sistematis terhadap 4 penelitian yang dilakukan oleh Yang J, et al (2008) didapatkan bahwa seksio sesarea menurunkan risiko transmisi virus hepatitis B, namun terdapat banyak bias dalam setiap penelitian yang ditelusuri (Yang, Zeng et al. 2008). Begitu pula dengan meta-analisis lain yang dilakukan oleh Chang M S, et al (2014) terhadap 10

penelitian dan Yang M, et al (2017) terhadap 28 penelitian di Cina menyimpulkan bahwa seksio sesarea dapat menurunkan tingkat transmisi vertikal virus hepatitis B, namun masih tetap terdapat banyak kelemahan dalam metode penelitian-penelitian yang dianalisis (Chang, Gavini et al. 2014, Yang, Qin et al. 2017)

Terdapat pula penelitian lain yang menyanggah peran seksio sesarea terhadap transmisi virus hepatitis B dari ibu ke janin, diawali dari bukti adanya jalur transmisi oral dengan ditemukannya HBsAg pada aspirasi gaster neonatus yang tidak berhubungan dengan lama partus pervaginam ataupun dengan persalinan seksio sesarea (Chen, Yin et al. 1998). Pada penelitian lain, dengan pemberian imunoprofilaksis, tidak ditemukan adanya perbedaan yang bermakna antara persalinan pervaginam dan persalinan dengan seksio sesarea (Wang, Shu et al. 2002, Hu, Wen et al. 2013).

American Journal of Obstetrics and Gynecology (AJOG), dan *The Royal Australian and New Zealand College of Obstetricians and Gynecologists* (ANZCOG) tidak merekomendasikan persalinan dengan seksio sesarea pada penderita hepatitis B. AJOG dan ANZCOG menyatakan bahwa penelitian yang dilakukan oleh Yang J, et al (2008) memiliki data penelitian yang saling konflik dan kurang berkualitas, sehingga persalinan dengan seksio sesarea tidak direkomendasikan menjadi metode untuk menurunkan transmisi vertikal virus hepatitis B (Grade 2C). Persalinan secara seksio sesarea pada ibu dengan hepatitis B dapat dilakukan bila sesuai dengan indikasi obstetri. (Tita and Silverman 2016, Troung and Walker 2019)

Tindakan seksio sesarea sendiri merupakan suatu tindakan yang memiliki risiko. Pemberian imunoprofilaksis imunoglobulin hepatitis B dan vaksinasi virus hepatitis B

harus menjadi pilihan utama dalam penatalaksanaan pencegahan transmisi virus hepatitis B dari ibu ke anak, apapun metode persalinannya. Penelitian meta-analisis memang menunjukkan bahwa seksio sesarea dapat memberikan keuntungan tambahan, namun, yang memberi pengaruh sangat besar dalam pencegahan transmisi vertikal virus hepatitis B adalah faktor pemberian imunoglobulin hepatitis B pada bayi baru lahir. Tindakan seksio sesarea dapat dijadikan pilihan pada ibu dengan HBeAg positif ataupun ibu yang kadar HBV-DNA nya tetap meningkat walaupun telah diberikan terapi sebelum persalinan. (Keeffe, Dieterich et al. 2008, Lok and McMahon 2009, Chang, Gavini et al. 2014)

Dalam penatalaksanaan persalinan pada ibu dengan hepatitis B harus memperhatikan *universal precaution* bahwa pada dasarnya semua darah, cairan tubuh (termasuk cairan peritoneal, sinovial, perikardial, serebrospinal, dan cairan amnion), sekret, eksresi (kecuali keringat), kulit yang tidak intak, dan membran mukus dapat mengandung penyakit menular. Oleh karena itu sebaiknya perlu untuk selalu melakukan *standard precaution* terhadap semua tindakan, terhadap pasien apapun (WHO 2009, Askarian, Yadollahi et al. 2011)

Penerapan *standard precaution* tergantung pada tindakan dan antisipasi terhadap paparan darah, cairan tubuh atau patogen (Truong and Walker 2019). Perlindungan dasar terhadap infeksi selama persalinan yaitu, sarung tangan harus selalu digunakan. Disarankan untuk menggunakan gaun bedah, masker, dan pelindung untuk mata sepanjang prosedur (Kluytmans and Veenemans 2018).

Daftar Pustaka

- (2017). „EASL 2017 Clinical Practice Guidelines on the management of hepatitis B virus infection.“ J Hepatol **67**(2): 370-398.
- Alexopoulou, A. (2009). „Mutants in the precore, core promoter, and core regions of Hepatitis B virus, and their clinical relevance.“ Ann Gastroenterol **22**: 13-23.
- Askarian, M., et al. (2011). „Precautions for health care workers to avoid hepatitis B and C virus infection.“ Theijoem **2**(4): 191-198.
- Ayoub, W. and E. Cohen (2016). „Hepatitis B Management in the Pregnant Patient: An Update.“ Journal of Clinical and Translational Hepatology **4**(3): 241-247.
- Ayoub, W. S. and E. Cohen (2016). „Hepatitis B Management in the Pregnant Patient: An Update.“ Journal of Clinical and Translational Hepatology **4**(3): 241-247.
- Ayub, A., et al. (2013). „HBV induced HCC: major risk factors from genetic to molecular level.“ Biomed Res Int **2013**: 810461.
- Bai, H. (2007). „Relationship of hepatitis B virus infection of placental barrier and hepatitis B virus intra-uterine transmission mechanism.“ **13**(26): 3625.
- Bouchard, M. J. and R. J. Schneider (2004). „The enigmatic X gene of hepatitis B virus.“ J Virol **78**: 12725-12734.
- Brunetto, M. R., et al. (1993). „Hepatitis B virus unable to secrete a Antigen and response to interferon in Chronic Hepatitis B „ Gastroenterology **105**(3): 845-850.
- Castillo, E., et al. (2017). „No. 342-Hepatitis B and Pregnancy.“ Journal of Obstetrics and Gynaecology Canada **39**(3): 181-190.

- Chan, H. L., et al. (2008). „High viral load and hepatitis B virus subgenotype ce are associated with increased risk of hepatocellular carcinoma.“ J Clin Oncol **26**(2): 177-182.
- Chang, M. S., et al. (2014). „Caesarean section to prevent transmissiion of hepatitis B : a meta-analysis.“ Can J Gastroenterol Hepatol **28**(8): 439-444.
- Chang, M. S., et al. (2014). „Caesarean section to prevent transmission of hepatitis B: a meta-analysis.“ Canadian journal of gastroenterology & hepatology **28**(8): 439-444.
- Chang, M.-H. (2008). „Natural history and clinical management of chronic hepatitis B virus infection in children.“ Hepatology international **2**(Supplement 1): 28-36.
- Chen, C. J., et al. (2006). „Risk of hepatocellular carcinoma across a biological gradient of serum hepatitis B virus DNA level.“ JAMA **295**: 65–73.
- Chen, W. H., et al. (1998). „Neonatal gastric aspirates as a predictor of perinatal hepatitis B virus infection.“ Int J Gynaecol Obstet **60**(1): 15-21.
- Coleman, P. F. (2006). „Detecting Hepatitis B Surface Antigen Mutans.“ Emerg Infect Dis **12**(2): 198-203.
- Corey, R. L. (2008). „Farmakoterapi Hepatitis B dan C, Update. Terjemahan Dlyrawati. 2011.“
- Dent, J., et al. (2005). „Epidemiology of gastro-oesophageal reflux disease: a systematic review.“ Gut **54**(5): 710-717.
- Dionne-Odom, J., et al. „#38: Hepatitis B in pregnancy screening, treatment, and prevention of vertical transmission.“ (1097-6868 (Electronic)).
- Du, H., et al. (2007). „Correlation of hepatitis B virus (HBV) genotypes and mutations in basal core promoter/precore with clinical features of chronic HBV infection.“ Liver Int **27**(2): 240-246.

- Dwivedi, M., et al. (2011). „Seroprevalence of hepatitis B infection during pregnancy and risk of perinatal transmission.“ Indian J Gastroenterol **30**(2): 66-71.
- Edmund, W. J., et al. (1993). „The influence of age on the development of the hepatitis B carrier state.“ Proc Biol Sci **253**(1337): 197-201.
- Fung, S. K. and A. S. F. Lok (2004). „Hepatitis B virus genotypes: Do they play a role in the outcome of HBV infection?“ Hepatology **40**(4): 790-792.
- Gentile, I. and G. Borgia (2014). „Vertical transmission of hepatitis B virus : challenges and solutions.“ Int J Womens Health **6**: 605-611.
- Gentile, I. and G. Borgia (2014). „Vertical transmission of hepatitis B virus: challenges and solutions.“ Int J Womens Health **6**: 605-611.
- Hagen, T. M., et al. (1994). „Extensive oxidative DNA damage in hepatocytes of transgenic mice with chronic active hepatitis destined to develop hepatocellular carcinoma.“ Proc Natl Acad Sci USA **91**: 12808-12812.
- Hoofnagle, J. H. (1995). Hepatitis B. Gastroenterology. W. S. Hanbrien and F. Schaffer. **2**: 2062-2070.
- Hsu, C. W., et al. (2007). „Identification of a hepatitis B virus S gene mutant in lamivudine-treated patients experiencing HBsAg seroclearance.“ Gastroenterology **132**(2): 543-550.
- Hsu, H. Y., et al. (1999). „Changes of hepatitis B surface antigen variants in carrier children before and after universal vaccination in Taiwan.“ Hepatology **30**(1312-131).
- Hu, Y., et al. (2013). „Effect of elective cesarean section on the risk of mother-to-child transmission of hepatitis B virus.“ BMC Pregnancy and Childbirth **13**(119): 1-5.

- Huang, Y. and A. S. Lok (2011). „Viral factors and outcomes of chronic HBV infection.“ Am J Gastroenterol **106**(1): 93-95.
- Hunt, C. M., et al. (2000). „Clinical relevance of hepatitis B viral mutations.“ Hepatology **31**: 1037-1044.
- indicators and framework. Technical report. . Geneva: .
- Indonesia., M. o. H. R. o. (2013). „National report on basic health research (RISKESDAS) 2013 „. Retrieved Mar 1, 2017, from <http://www.depkes.go.id/resources/download/general/Hasil%20Risikesdas%202013.pdf>.
- Kalinina, T., et al. (2001). „Sternecdomaint hepatitis B virus population defective in virus secretion because of several S-gene mutations from a patient with fulminant hepatitis.“ Hepatology **34**: 385-394.
- Kao JH, C. P., Lai MY, Chen DS (2003). „Basal core promoter mutations of hepatitis B virus increase the risk of hepatocellular carcinoma in hepatitis B carriers.“ Gastroenterology **124**: 327-334.
- Kao, J. H. (2007). „Role of viral factors in the natural course and therapy of chronic hepatitis B.“ Hepatol Int **1**(4): 415-430.
- Kao, J. H., et al. (2000). „Hepatitis B genotypes correlate with clinical outcomes in patients with chronic hepatitis B.“ Gastroenterology **118**(3): 5544-5549.
- Keeffe, E. B., et al. (2008). „A treatment algorithm for the management of chronic hepatitis B virus infection in the United States : 2008 update.“ Clin Gastroenterolhepatol **6**(12): 1315-1341.
- Kidd-Ljunggren, K., et al. (1995). „The hepatitis B virus X gene: analysis of functional domain variation and gene phylogeny using multiple sequences.“ J Gen Virol **76**(9): 2119-2130.

- Kluytmans, J. A. J. W. and J. Veenemans (2018). Infection control in obstetrics. Guide to Infection Control in the Hospital. M. Stevens. Boston, International Society for Infectious Disease.
- Krajden, M., et al. (2005). „The laboratory diagnosis of hepatitis B virus.“ Can J Infect Dis Med Microbiol **16**(2): 65-72.
- Lavanchy, D. (2004). „Hepatitis B virus epidemiology, disease burden, treatment, and current and emerging prevention and control measures.“ J Viral Hepat **11**: 97–107.
- Lee, S. D., et al. (1988). „Role of caesarean section in prevention of mother-infant transmission of hepatitis B virus.“ Lancet **2**(8615): 833-834.
- Lim, C. K., et al. (2006). „Correlations of HBV Genotypes, Mutations Affecting HBeAg Expression and HBeAg/anti-HBe Status in HBV Carriers.“ Int. J. Med. Sci **3**: 14-20.
- Locarnini, S. (2003). „Hepatitis B viral resistance: mechanisms and diagnosis.“ J Hepatol **39**: 124-132.
- Locarnini, S. (2004). „Molecular Virology of Hepatitis B Virus.“ Semin Liver Dis **24 Suppl 1**: 3-10.
- Locarnini, S. and W. S. Mason (2006). „Cellular and virological mechanisms of HBV drug resistance.“ J Hepatol **44**(2): 422-431.
- Lok, A. S. F. and B. J. McMahon (2009). „Chronic hepatitis B : update 2009.“ Hepatology **50**(3): 661-662.
- Ma, L., et al. (2014). „Mother-to-child transmission of HBV: review of current clinical management and prevention strategies.“ Rev Med Virol **24**(6): 396-40
- Mavilia, M. G. and G. Y. Wu (2017). „Mechanism and prevention of vertical transmission in chronic viral hepatitis.“ J Clin Transl Hepatol **5**(2): 119-129.

- Mavilia, M. G. and G. Y. Wu (2017). „Mechanisms and Prevention of Vertical Transmission in Chronic Viral Hepatitis.“ J Clin Transl Hepatol 5(2): 119-129
- Muljono, D. H. (2017). „Epidemiology of Hepatitis B and C in Republic of Indonesia.“ Euroasian J Hepatogastroenterol 7(1): 55-59.
- Navabakhsh, B., et al. (2011). „Hepatitis B Virus Infection during Pregnancy: Transmission and Prevention.“ Middle East J Dig Dis 3(2): 92-102.
- Patton, H. and T. T. Tran „Management of hepatitis B during pregnancy.“ (1759-5053 (Electronic)).
- Perz JF , A. G., Farrington LA et al (2006). „The contributions of hepatitis B virus and hepatitis C virus infections to cirrhosis and primary liver cancer worldwide.“ J Hepatol 45: 529 – 538.
- Poovorawan, Y., et al. (1989). „Protective Efficacy of a Recombinant DNA Hepatitis B Vaccine in Neonates of HBe Antigen—Positive Mothers.“ JAMA 261(22): 3278-3281.
- Poovorawan, Y., et al. (2012). „Persistence and immune memory to hepatitis B vaccine 20 years after primary vaccination of Thai infants, born to HBsAg and HBeAg positive mothers.“ Human vaccines & immunotherapeutics 8(7): 896-904.
- Sarin, S. K., et al. (2016). „Asian-Pacific clinical practice guidelines on the management of hepatitis B: a 2015 update.“ Hepatology international 10(1): 1-98.
- Scalm, S. W. (2009). „Natural History of Chronic Hepatitis B in European Countries.“. Retrieved 12 Januari 2013.
- Sharma, S., et al. (2010). „Clinical significance of genotypes and precore/basal core promoter mutations in HBV related

- chronic liver disease patients in North India." Dig Dis Sci 55(3): 794-802.
- Shinkai, N., et al. (2007). „Influence of hepatitis B virus X and core promoter mutations on hepatocellular carcinoma among patients infected with subgenotype C2." J Clin Microbiol 45: 3191-3197.
- Song, J. E. and D. Y. Kim (2016). „Diagnosis of hepatitis B." Ann Transl Med 4(18): 338.
- Sonneveld, M. J., et al. (2012). „Presence of precore and core promoter mutants limits the probability of response to peginterferon in hepatitis B e antigen-positive chronic hepatitis B." Hepatology 56(1): 67-75.
- Tiollais, P., et al. (1995). „The hepatitis B Virus." Nature 317: 489-495.
- Tita, A. T. N. and N. S. Silverman (2016). „Hepatitis B in pregnancy screening, treatment, and prevention of vertical transmission." AJOG 214(1): 6-14.
- Tong MJ, B. L., Kao JH, Cheng JT, Corey WG. (2006). „Precore/basal core promoter mutants and hepatitis B viral DNA levels as predictors for liver deaths and hepatocellular carcinoma." World J Gastroenterol 2006 12: 6620–6626.
- Tong, M. J., et al. (2007). „Basal core promoter T1762/A1764 and precore A1896 gene mutations in hepatitis B surface antigen-positive hepatocellular carcinoma: a comparison with chronic carriers." Liver Int 27(10): 1356-1363.
- Torresi, J. and L. E. Silveira (2002). „Restoration of replication phenotype of Lamivudine resistant Hepatitis B Virus Mutants by compensatory changes in the “fingers” subdomain of the viral polymerase selected as a consequence of mutations in the overlapping S gene." Virology 299: 88-89.

- tracking progress towards elimination.. Geneva, World Health organization.
- Tran, T. T. (2016). „Hepatitis B in pregnancy.“ Clin Infect Dis 62(Suppl 4): S314-S317.
- Troung, A. and S. Walker (2019). Management of hepatitis B in pregnancy. Australia, RANZCOG.
- Turyadi, et al. (2013). „HBsAg, HBeAg and HBV DNA level changes and precore/basal core promoter mutations in the natural history of chronic hepatitis B in Indonesian patients.“ Hepato Int 7(4): 969-980.
- viral hepatitis: surveillance document. Technical report.. Geneva, WHO.
- Wallace, L. A., et al. (1994). „Molecular characterization of envelope antigenic variants of Hepatitis B virus from Spain.“ J. Infect Dis 170(1300-1303).
- Wang, J., et al. (2002). „Effect of delivery mode on maternal-infant transmission of hepatitis B virus by immunoprophylaxis.“ Chin Med J 115(10): 1510-1512.
- Weinberg, K. M., et al. (2000). „High genetic variability of the group specific a-determinant of hepatitis B virus surface antigen HBsAg and the corresponding fragment of the viral polymerase in chronic virus carriers lacking detectable HBsAg in serum. .“ J Gen Virol 81: 1165-1174
- WHO (2009). Guidelines for using HIV testing technologies in surveillance : selection, evaluation, and implementation. Geneva, UNAIDS/WHO/CDC.
- WHO (2015). Medical Eligibility Criteria for Contraceptive Use. 5th edition. 2015.
- WHO (2016). Global health sector strategy on viral hepatitis 2016-2021.

- WHO (2016). Monitoring and evaluation for viral hepatitis B and C: recommended
- WHO (2016). Technical considerations and case definitions to improve surveillance for
- WHO (2019). Consolidated strategic information guidelines for viral hepatitis: planning and
- WHO (2020). „Hepatitis B Factsheet.“ from <https://www.who.int/en/news-room/fact-sheets/detail/hepatitis-b>.
- Wright (2004). „Clinical trial results and treatment resistance with lamivudine in hepatitis B.“ Semin Liver Dis; **24 Suppl 1**: 31-36.
- Wu, C. F., et al. (2008). „Long-term tracking of hepatitis B viral load and the relationship with risk for hepatocellular carcinoma in men.“ Carcinogenesis **29**(1): 106-112.
- Yang HI, Y. S., Chen PJ, Iloeje UH, Jen CJ, Su J, et al. (2008). „Associations between hepatitis B virus genotype and mutants and the risk of hepatocellular carcinoma.“ J Natl Cancer Inst **100**: 1134–1143.
- Yang, H. I., et al (2002). „Hepatitis B e Antigen And The Risk Of Hepatocellular Carcinoma.“ N Engl J Med **347**(3): 168-174.
- Yang, H. I., et al. (2008). „Associations between hepatitis B virus genotype and mutants and the risk of hepatocellular carcinoma.“ J Natl Cancer Inst **100**(16): 1134-1143.
- Yang, J., et al. (2008). „Elective caesarean section versus vaginal delivery for preventing mother to child transmission of hepatitis B virus - a systematic review.“ Virology Journal **5**(100): 1-7.
- Yang, M., et al. „Caesarean section to prevent mother-to-child transmission of hepatitis B virus in China: A meta-analysis.“ (1471-2393 (Electronic)).

- Yang, M., et al. (2017). „Cesarean section to prevent mother-to-child transmission of hepatitis B virus in China: a meta-analysis.“ BMC Pregnancy and Childbirth **17**: 303.
- Yi, P., et al. „Management of mother-to-child transmission of hepatitis B virus: Propositions and challenges.“ (1873-5967 (Electronic)).
- Yi, P., et al. (2016). „Management of mother-to-child transmission of hepatitis B virus : propositions and challenges.“ J Clin Vir **77**: 32-39.
- Yin, J., et al. (2011). „Association Between the Various Mutations in Viral Core Promoter Region to Different Stages of Hepatitis B, Ranging of Asymptomatic Carrier State to Hepatocellular Carcinoma.“ Am J Gastroenterol **106**: 81–92.
- Yotsuyanagi H, H. K., Tomita E, Toyoda J, Yasuda K, Iino S (2002). „Precore and core promoter mutations, hepatitis B virus DNA levels and progressive liver injury in chronic hepatitis B.“ J Hepatol
- Yu, M. W., et al. (2005). „Hepatitis B virus genotype and DNA level and hepatocellular carcinoma: a prospective study in men.“ J Natl Cancer Inst **97**(4): 265-272.
- Yuan, J. M., et al. (2009). „Prospective evaluation of hepatitis B 1762(T)/1764(A) mutations on hepatocellular carcinoma development in Shanghai, China.“ Cancer Epidemiol Biomarkers Prev **18**: 590-594.
- Zhang, Z., et al. (2014). „Individualized management of pregnant women with high hepatitis virus DNA level.“ World J Gastroenterol **20**(34): 12056-12061.
- Zoulim, F. and S. Locarnini (2009). „Hepatitis B virus resistance to nucleos(t)ide analogues.“ Gastroenterology **137**(5): 1593-1608 e1591-1592.

Zoulim, F. and S. Locarnini (2012). „Management of treatment failure in chronic hepatitis B.“ J Hepatol **56**: S112-S122.

Zoulim, F., et al. (2009). „Management and prevention of drug resistance in chronic hepatitis B.“ Liver Int **29**: 108-115.

Peranan Plasenta dalam Transmisi Virus Hepatitis B

Rina Masadah



Plasenta merupakan organ temporer yang hanya berkembang saat proses kehamilan, plasenta berfungsi sebagai media penghubung antara ibu dan bayi sehingga proses pertukaran fisiologis dapat terjadi. Plasenta sangat dipengaruhi oleh kesehatan ibu, dan sekaligus sangat mempengaruhi kesehatan bayi. Para peneliti meyakini bahwa adanya perubahan pada plasenta dari fungsi normalnya sangat dipengaruhi oleh kesehatan ibu dan menggambarkan kesehatan bayi yang dilahirkan dan proses tumbuh kembang bayi selanjutnya.

Embriologi Plasenta

Pada proses kehamilan, terjadi proses nidasi yaitu masuknya sel embrio ke dalam endometrium. Embrio ini berbentuk blastula yang dilindungi oleh sel tropoblast yang

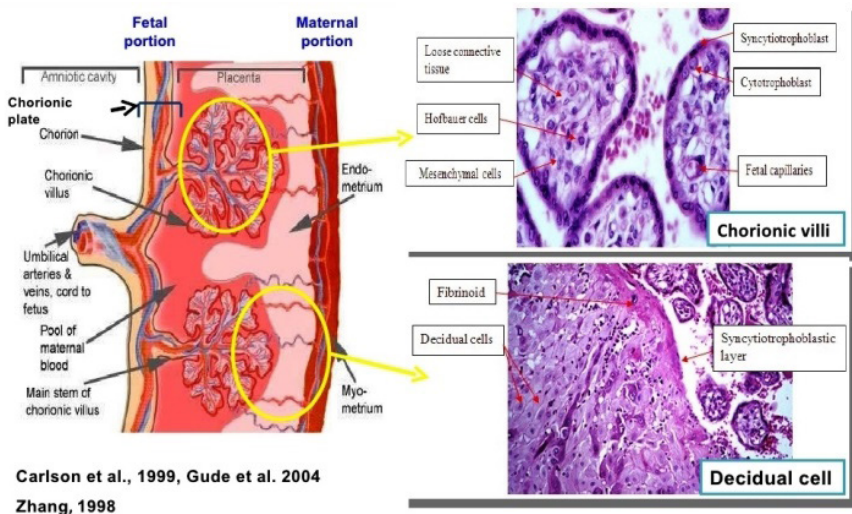
mampu menghancurkan dan mencairkan jaringan. Jaringan endometrium pada fase ini banyak mengandung sel-sel desidua. Setelah nidasi, trofoblas terdiri atas 2 lapisan, yaitu bagian dalam disebut sitotrofoblas dan bagian luar disebut sinsitotrofoblas. Endometrium atau sel desidua tempat terjadinya nidasi menjadi pucat dan besar, yang disebut reaksi desidua yang berfungsi sebagai sumber pasokan makanan.

Pada minggu ke 9 kehamilan sebagian sel trofoblas terus menembus bagian dalam lapisan endometrium mendekati lapisan basal endometrium dimana terdapat ujung pembuluh spiralis, kemudian terbentuk lakuna yang berisi plasma ibu, pada saat ini dihasilkan hormon chorionic gonadotrophin (hCG). Fungsi hormon hCG adalah merangsang pertumbuhan korpus luteum, korpus luteum akan mensekresikan hormon progesteron yang akan memelihara kehamilan sampai plasenta dapat berfungsi sempurna. hCG disekresikan dalam jumlah yang makin meningkat sampai akhir trimester pertama kehamilan dan setelah itu sekresinya menurun.

Proses invasi trofoblas tahap kedua akan mencapai bagian miometrium terjadi pada kehamilan 14-15 minggu dan saat ini perkembangan plasenta telah lengkap, dan lakuna yang terbentuk akan menjadi ruang intervilli. Pada minggu ke 16 dan seterusnya jumlah dan ukuran pembuluh darah fetal meningkat, sedangkan dinding vilinya menjadi lebih tipis, sehingga selama trimester tengah permeabilitas plasenta meningkat. Setelah minggu ke 20, plasenta terus bertambah luas, tetapi tidak bertambah tebal sampai pada kehamilan cukup umur (aterm) diameternya sekitar 23 cm, merupakan organ yang bulat, datar, dengan ketebalan 2 cm di bagian tengahnya tetapi lebih tipis di tepi tepinya dan memiliki berat ± 500 g.

Anatomi Plasenta

Pada persalinan aterm, plasenta yang dilahirkan berbentuk cakram dengan ukurannya dapat mencapai diameter 22 cm, tebal 2,5 cm, dan berat sekitar 450-500 gram.(3) Plasenta terdiri dari tiga bagian, antara lain bagian janin fetal terdiri dari lempeng korion dan amnion, bagian villi yang matang terdiri dari villi korialis dan ruang-ruang intervilli, dan bagian maternal.(4)



Gambar 1. Anatomi dan histologi plasenta

- Permukaan Fetal Plasenta

Permukaan ini menghadap ke bayi didalam kandungan berwarna biru keabu-abuan, halus dan mengkilat. Permukaannya ditutupi oleh struktur yang disebut amnion, atau membran amniotik. Selaput amniotik mengeluarkan cairan ketuban, cairan itu dihirup dan ditelan kemudian dikeluarkan kembali, cairan ketuban berfungsi sebagai

bentuk perlindungan dan bantalan pada permukaan dinding rahim, selain itu juga membantu menjaga tekanan konstan dan suhu, memungkinkan ruang untuk pertumbuhan janin dan melindungi terhadap infeksi. Dibawah lapisan amnion terdapat korion, merupakan membran yang lebih tebal. Pada chorion terdapat pembuluh darah janin yang merupakan muara dari kapiler yang berada pada vili. Pembuluh darah ini nantinya akan membentuk arteri umbilikal dan vena umbilikal yang berpilin pada funiculus umbilikal. funiculus umbilikal muncul pada plasenta permukaan fetal yang biasanya berinsersi pada bagian tangan atau agak ke pinggir.

- **Bagian Tengah Plasenta**

Sebagian besar struktur plasenta pada bagian tengah dibentuk oleh vili korialis yang memanjang dan menyebar didalam rongga intervili. Villi akan berkembang seperti akar pohon dimana di bagian tengah akan mengandung pembuluh darah janin. Pokok villi akan berjumlah lebih kurang 200, tetapi sebagian besar yang di perifer akan menjadi atrofik, sehingga tinggal 40-50 berkelompok sebagai kotiledon. Luas kotiledon pada plasenta aterm diperkirakan 11 m². Bagian tengah villi adalah stoma yang terdiri atas fibroblas, beberapa sel hofbauer dan cabang-cabang kapilar janin. Bagian luar villi ada 2 lapis, yaitu sinsitotrofoblas dan sitotrofoblas yang pada kehamilan akhir, lapisan sitotrofoblas akan menipis. Darah ibu yang mengisi ruang intervillier berasal dari arteri spiralis yang berasal dari desidua basalis. Ruang intervillus berisi kira kira 150 ml darah yang diganti paling sedikit tiga kali setiap menit. Pada saat sistole darah disemprotkan dengan tekanan 70 – 80 mm Hg ke dalam ruang intervillier sampai mencapai lempeng

korionik. Darah tersebut membanjiri semua villi korialis dan kembali perlahan-lahan ke pembuluh balik (vena) di desidua dengan tekanan 80 mm Hg.

- **Permukaan Maternal Plasenta**

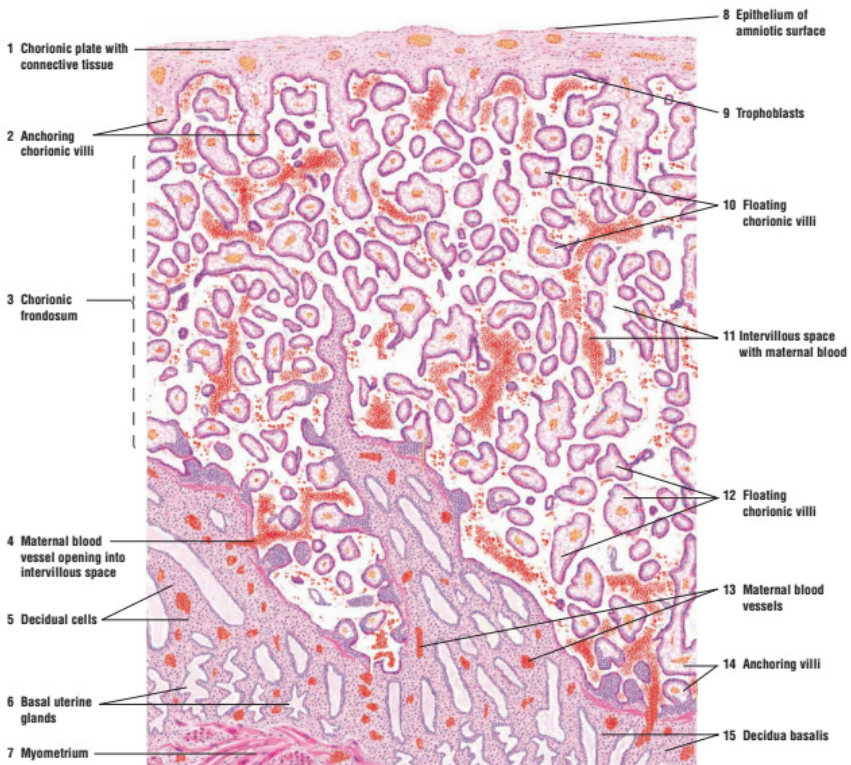
Didalam uterus permukaan maternal plasenta terletak berdampingan dengan desidua pada permukaan uterus. Villi korion pada permukaan maternal tersusun dalam lobus atau kotiledon. Alur-alur yang memisahkan kotiledon disebut sulcus. Permukaan sulcus ini berwarna merah gelap, karena adanya darah maternal di dalam ruangan antar vili dan adanya darah fetal di dalam pembuluh darah yang terdapat pada setiap villus. Pada persalihan cukup umur (aterm) permukaan ini teraba agak kasar karena adanya Fibrin yang dideposisikan diatas villi, dan deposit kalsium.

Histologi Plasenta

Secara histologi plasenta (pada gambar 2 dan ditunjukkan dengan nomor) terdiri dari struktur lempeng chorionic (1) dan villi chorionic (2, 10, 12, 14). Pada plasenta bagian ibu terdiri dari decidua basalis (15) yang merupakan bagian dari endometrium yang terletak tepat di bawah plasenta bagian janin. Permukaan amnion (8) dibatasi oleh epitel skuamous (8), di bawahnya terdapat jaringan ikat (1) dan lempeng chorion (1). Pada area dibawah lapisan jaringan ikat (1) terdapat sel-sel trofoblas (9) yang akhirnya membentuk lempeng chorion (1) yang kemudian bersambung dengan anchoring vili chorion (2, 14), yang meluas ke dinding rahim, dan melekat pada desidua basalis (15). Pada bagian tengah terdapat kumpulan vili apung (chorion frondosum) (3,10, 12), terbagi dalam berbagai bidang dan meluas ke segala arah.

Pada ruang intervillous (11), merupakan area di sekitar villi yang berisi darah ibu (11).

Pada plasenta bagian ibu, terdapat decidua basalis (15), juga terdapat anchoring villi (14), sel desidua (5), dan stroma jaringan ikat yang khas. Decidua basalis (15) juga mengandung bagian basal endometrium (6). Terdapat pula Pembuluh darah ibu (13) yang langsung berhubungan dengan ruang intervillous (11). Sebagian dari miometrium otot polos (7) dari dinding rahim terlihat di sudut kiri ilustrasi.

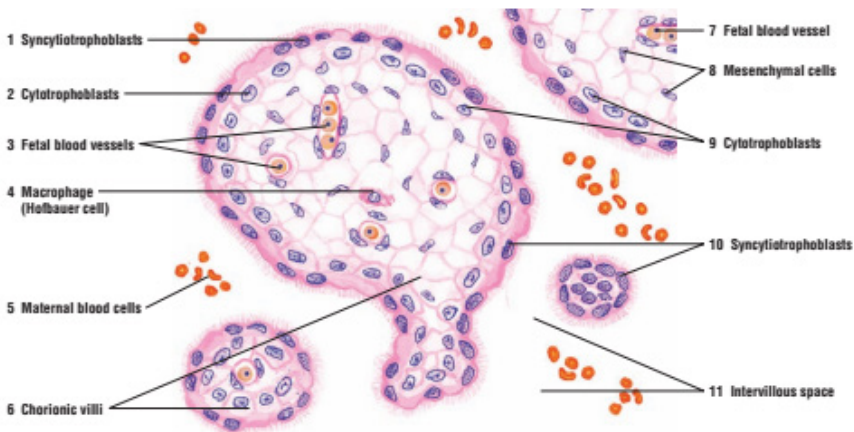


Gambar 2. Struktur histologi plasenta

- Histologi Vili korionik pada Placenta Selama Kehamilan Dini

Vili korionik (6) dari plasenta selama awal kehamilan diilustrasikan pada gambar 3 dengan perbesaran tinggi. Vili korionik (6) muncul dari lempeng korionik dan dikelilingi oleh sel epitel trofoblas yang terdiri dari lapisan luar berupa sel syncytiotrophoblast (1, 10) dan lapisan lebih dalam berupa sel sitotrofoblas(2, 9).

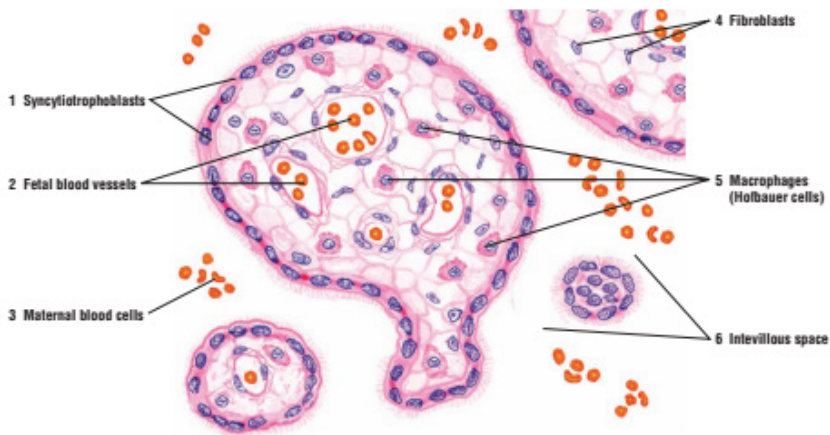
Pada stroma vili korionik (6) mengandung stroma jaringan mesenkim dengan sel mesenkim fusiform (8) dan makrofag (sel Hofbauer) (4). Pada stroma vili korionik juga terdapat pembuluh darah janin (3,7), yang merupakan cabang-cabang dari arteri dan vena umbilicalis yang mengandung eritroblast janin, dan terdapat pula sel-sel eritrosit yang tidak berinti. Ruang intervillous (11) digenangi oleh sel darah ibu (5) yang terdiri dari eritrosit matur tidak berinti.



Gambar 3. Histologi korionik vili, kehamilan preterm

- Histologi Vili korionik Plasenta pada kehamilan aterm

Vili korionik di ilustrasikan dari plasenta saat aterm pada gambar 4. Berbeda dengan villi chorionic plasenta selama kehamilan preterm, epitel pelapis vili korialis pada kehamilan aterm menjari lebih yaitu sel syncytiotrophoblasts (1), jaringan ikat menjadi lebih tebal dan banyak fibroblast (4), Pada stroma mengandung makrofag bulat besar (sel Hofbauer) (5). Pada pembuluh darah di stroma vili korialis juga mengandung sel eritrosit (2) yang mengalami peningkatan kompleksitas selama kehamilan. Tampak pula ruang intervillous (6) yang digenangi darah ibu (3).

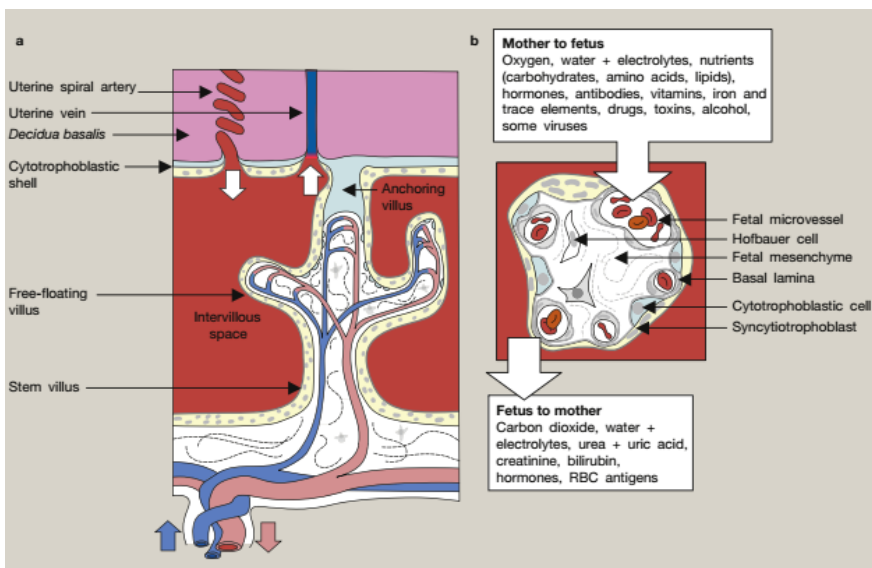


Gambar 4. Histologi Vili korionik Plasenta pada kehamilan aterm

Fungsi Plasenta

Plasenta merupakan struktur utama yang menjadi penghubung antara fetus dan sekelilingnya. Umumnya, lapisan trofoblas dan lapisan endotel pembuluh darah fetus berfungsi sebagai membran semipermeable. Fungsi plasenta

antara lain adalah untuk respirasi, nutrisi, obat serta sebagai organ endokrin. Fungsi plasenta melibatkan proses transfer molekul dari ibu ke anak, melalui proses difusi, yaitu perpindahan molekul dari larutan yang berkonsentrasi tinggi ke larutan yang berkonsentrasi rendah melalui membran semi-permeabel. Proses difusi terbagi menjadi difusi aktif yang terdiri dari reaksi enzymatic dan pinositosis, dan difusi pasif yang terdiri dari difusi sederhana dan difusi dengan fasilitas.



Gambar 5. Peredaran darah dan pertukaran oksigen dan karbon dioksida pada pembuluh darah ibu dan bayi

• Fungsi Respirasi

Vaskularisasi yang luas di dalam vili dan perjalanan darah ibu dalam ruang intervilus yang relatif pelan memungkinkan pertukaran O_2 dan CO_2 antara darah ibu dan janin melalui difusi pasif. Saturasi dalam ruang intervilus sebesar 90 – 100%

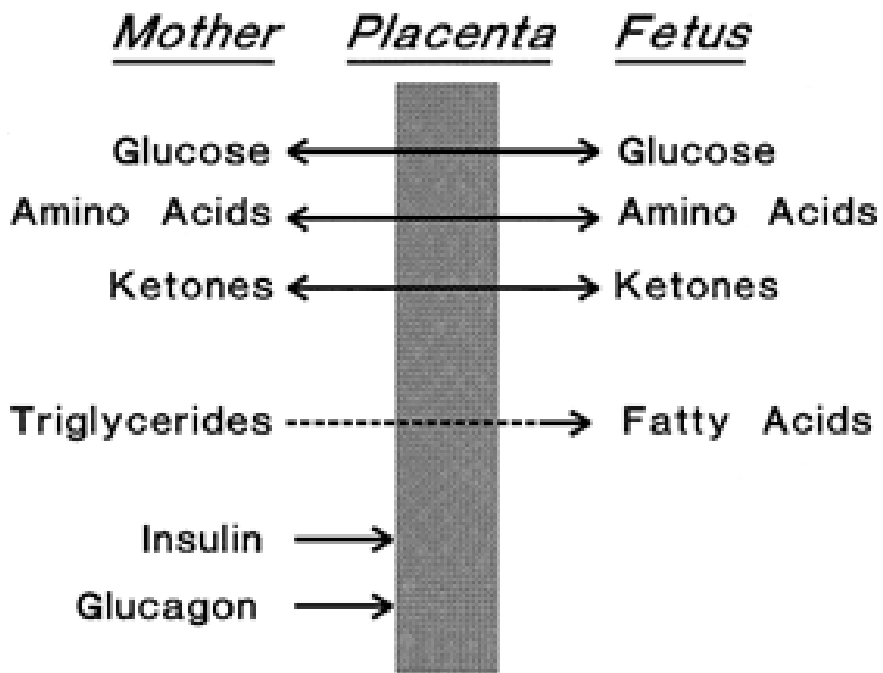
dan PO_2 sebesar 90 – 100 mmHg, eritrosit janin mengambil oksigen dengan saturasi 70% dan PO_2 30 – 40 mmHg, pada keadaan ini sudah memadai untuk memenuhi kebutuhan janin.

Ion Hidrogen, bicarbonate dan asam laktat dapat menembus plasenta melalui difusi sederhana, hal ini sangat berkaitan erat status keseimbangan asam-basa antara ibu dan anak. Efisiensi pertukaran ini tergantung pada pasokan darah ibu melalui *arteri spiralis* dan fungsi plasenta. Pasokan darah ibu terbatas seperti pada penyakit hipertensi dalam kehamilan, penuaan plasenta sebelum saatnya, kehamilan postmatur, hiperaktivitas uterus atau tekanan tali pusat.

- Fungsi Transfer Nutrien

Sebagian besar nutrien mengalami transfer dari ibu ke janin melalui metode transfer aktif yang melibatkan proses enzimatik. Nutrien yang kompleks akan dipecah menjadi komponen sederhana sebelum di transfer dan mengalami rekonstruksi ulang pada villi choralis janin. Glukosa sebagai sumber energi utama bagi pertumbuhan janin (90%), 10% sisanya diperoleh dari asam amino. Jumlah glukosa yang mengalami transfer meningkat setelah minggu ke 30. Sampai akhir kehamilan, kebutuhan glukosa kira-kira 10 gram per kilogram berat janin, kelebihan glukosa dikonversi menjadi glikogen dan lemak. Glikogen disimpan di hepar dan lemak ditimbun disekitar jantung dan belakang skapula. Pada trimester akhir, terjadi sintesa lemak 2 gram perhari sehingga pada kehamilan 40 minggu 15% dari berat janin berupa lemak. Hal ini menyebabkan adanya cadangan energi sebesar 21.000 KJ dan diperlukan untuk fungsi metabolisme dalam regulasi suhu tubuh janin pada hari-hari pertama setelah lahir.

Pada bayi preterm atau dismatur, cadangan energi lebih rendah sehingga akan menimbulkan permasalahan. Lemak dalam bentuk asam lemak bebas sulit untuk di transfer. Lemak yang mengalami proses transfer di resintesa kedalam bentuk fosfat dan lemak lain dan disimpan dalam jaringan lemak sampai minggu ke 30. Setelah itu, hepar janin memiliki kemampuan untuk sintesa lemak dan mengambil alih fungsi metabolisme.



Gambar 6. Transfer nutrisi antara maternal dan fetal

Glukosa, keton, dan beberapa asam amino melewati plasenta dari ibu ke fetus melalui mekanisme difusi. Trigleserida dalam darah ibu dihidrolase di dalam plasenta menghasilkan asam lemak yang ada di dalam sirkulasi fetus. Insulin dan glukagon tidak dapat melewati plasenta.

- Fungsi Endokrin

Plasenta adalah tempat pembuatan hormon-hormon, khususnya korionik gonadotropin, korionik somato-mammotropin (*placental lactogen*), estrogen, dan progesteron. Korionik tirotopin dan relaksin juga dapat diisolasi dari jaringan plasenta. Plasenta juga berfungsi sebagai organ endokrin sementara - namun utama - yang menghasilkan banyak hormon penting untuk pemeliharaan kehamilan. Sel-sel plasenta (syncytiotrofoblas) mensekresi hormon chorionic gonadotropin tak lama setelah implantasi.

Pada manusia, chorionic gonadotropin muncul dalam urin dalam waktu 10 hari kehamilan, dan keberadaannya dapat digunakan untuk menentukan kehamilan dengan peralatan komersial. Chorionic hormon gonadotropin mirip dengan hormon luteinizing (LH) dalam struktur dan fungsi, dan itu mempertahankan corpus luteum di ovarium ibu selama tahap awal kehamilan. Chorionic gonadotropin juga menstimulasi corpus luteum untuk memproduksi estrogen dan progesteron, dua hormon yang penting untuk menjaga kehamilan. Plasenta juga mengeluarkan somatomammotropin korionik, hormon glikoprotein yang menunjukkan fungsi laktogenik dan penunjang pertumbuhan.

Saat kehamilan berlanjut, plasenta secara bertahap mengambil alih produksi estrogen dan progesteron dari corpus luteum dan menghasilkan jumlah progesteron yang cukup untuk mempertahankan kehamilan sampai kelahiran. Plasenta juga menghasilkan relaxin, suatu hormon yang melunakkan fibrokartilago dalam simfisis pubis untuk memperlebar saluran pelvis untuk kelahiran yang akan datang. Pada beberapa mamalia, plasenta juga mengeluarkan laktogen plasenta, hormon yang mempromosikan pertumbuhan dan perkembangan kelenjar susu ibu.

- Transfer obat

Membran pada plasenta bertindak sebagai '*barrier*' untuk transfer bahan ke fetus termasuk tranfer obat. Bahan yang dapat melewati plasenta dipengaruhi oleh beberapa faktor, yaitu:

- (1) Kelarutan dalam Lemak: obat lipofilik mempunyai kecenderungan yang lebih besar untuk melewati sawar plasenta.
- (2) Besar ukuran molekul: Obat dengan berat molekul 200-500 dapat menembusi sawar plasenta dengan mudah, 500-1000 masih dapat melewati sawar plasenta tetapi agak susah, dan obat yang memiliki berat molekul lebih dari 1000 tidak dapat melewati sawar plasenta.
- (3) Protein transpor: dalam beberapa dekade terakhir ini, jumlah transpor protein untuk obat semakin banyak diidentifikasi. Contohnya seperti P-glikoprotein yang *diencode* oleh gen MDR1. Inhibisi transporter ini bisa menyebabkan akumulasi obat di dalam fetus.
- (4) Pengikat protein: tingkat obat yang terikat pada protein plasma (terutama albumin) juga menyumbang pada kadar serta jumlah obat yang melewati plasenta.

- Barrier Mekanik dari Infeksi

Secara mekanik darah ibu dan janin dipisahkan oleh lapisan-lapisan berikut (gambar 5):

- 1) Syncytiotrophoblast. Merupakan sel terluar dari vili plasenta, yang merupakan lapisan janin yang mempunyai kontak bersentuhan dengan darah ibu dan sel darah.

- 2) Sitotrofoblas. Lapisan sel sitotrofoblas awalnya lengkap meliputi trophoblast pada trimester pertama dan menjadi terputus-putus setelah kehamilan trimester kedua dan ketiga.
- 3) Membran basal trofoblas. Sel syncytiotrofoblas dan sitotrofoblas bersandar pada membran basal yang tersusun dari laminins dan kolagen IV. Membrane basal trofoblas dapat berfusi dengan membran basal endotel kapiler plasenta dan sinusoid pada trimester terakhir karena penipisan stroma.
- 4) Jaringan ikat stroma. Membran basement trofoblas dan kapiler dipisahkan oleh ikat jaringan berasal dari mesoderm ekstraembrionik.
- 5) Endotelium janin. Sitoplasma endothelium menjadi lebih tipis pada trimester ketiga, karena pembentukan loop kapiler sinusoid di puncak vili terminal.

Perubahan ini secara bertahap meningkatkan konduktansi plasenta dalam pertukaran oksigen, yang memungkinkan pertumbuhan janin secara eksponensial pada trimester ketiga. Jarak difusi maternofetal, 50-100micrometer pada trimester pertama, akhirnya berkurang hingga 4-5 micrometer pada saat aterm.



Gambar 7. Ultrastruktur vili korialis sebagai barrier mekanik plasenta. Mikroskop elektron memperlihatkan struktur S: sincitotrofoblast, CT: citotrofoblast, H: makrofag (sel hofbauer), F: fibroblast, C: pembuluh darah, SI; sinusoid

Kelima struktur diatas berperan sebagai barrier mekanik terhadap bahan-bahan toksik dan terhadap mikroorganisme yang dapat menyebabkan gangguan kesehatan pada janin. Plasenta bukan hanya berperan sebagai barrier pasif tetapi plasenta diciptakan dalam struktur yang canggih yang berperan sangat efektif dalam melindungi janin.

- **Pertahanan Immunologis Terhadap Infeksi**

Sistem pertahanan Plasenta yang digunakan sebagai barrier terhadap infeksi adalah trofoblas plasenta, yang ter-

diri komponen mekanik dan imunologis yang terdiri dari pertahanan seluler dan humoral. Jalur Interferon yang merupakan Antiviral dan Antimikroba merupakan salah satu pertahanan plasenta. Trofoblas plasenta memiliki sel-sel imun pendukung, seperti makrofag, limfosit T, T Helper, NK Tcell, dan sel dendritic yang membantu mengatur mekanisme pertahanan pada area interface ibu-janin. Mekanisme lain yang telah diidentifikasi juga termasuk microRNA (miRNA) pertahanan antivirus yang dimediasi trofoblas plasenta. Induksi sinyal terhadap infeksi antivirus melalui aktivasi PRR (Pathogen Recognition Receptor) adalah mekanisme pertahanan yang dimiliki oleh plasenta. Ekspresi dari TLR juga diidentifikasi dalam plasenta manusia, dengan ekspresi mereka diatur secara berbeda sesuai dengan jenis sel dan waktu selama kehamilan.

Selain peran imunologis yang merupakan respon terhadap antigen, plasenta juga mempunyai peran sebagai jaringan dengan kompleks sinyal imun adaptif yang menjaga toleransi imun ibu-janin, yang mungkin juga berkontribusi pada perkembangan bayi tanpa adanya respon penolakan dari ibu. Selain kemungkinan sekresi komponen antivirus, plasenta juga mensekresikan banyak protein antimikroba dan peptida yang dilepaskan oleh plasenta ke dalam cairan ketuban. Termasuk histone H2A dan H2B yang menghambat aktivitas endotoksin bakteri lipopolysaccharide, laktoferin, fosfolipase A2, dan α -defensin.

Trofoblas plasenta menghasilkan eksosom, yang merupakan “kargo” yang berfungsi untuk mentransfer asam nukleat, protein, lipid, dan biomolekul lainnya ke sel jaringan yang lain. Eksosom juga diperkaya miRNA, kromosom 19 miRNA cluster (C19MC) yang diekspresikan dalam plasenta

manusia dan dalam plasma wanita hamil, menunjukkan bahwa eksosom yang berasal dari syncytiotrophoblasts mempunyai peran dalam fagositosis dan autofagi. Jalur autophagy secara langsung berpartisipasi dalam pertahanan inang antivirus dengan menargetkan virus dalam sitoplasma untuk degradasi lisosom (dikenal sebagai xenophagy atau virophagy), yang berperan dalam membatasi replikasi virus dan berinteraksi dengan sistem kekebalan bawaan seperti PRR dan imunitas adaptif.

Infeksi Hepatitis B Transplasental

Secara teoritis penularan VHB melalui jalur MTCT dapat melalui: Prenatal (selama kehamilan), natal (saat proses persalinan), post natal (selama periode perawatan bayi dan saat menyusui).

Penularan VHB prenatal atau transmisi selama kehamilan mempunyai resiko terkecil dalam MTCT, walaupun demikian pengetahuan secara pasti tentang mekanisme penularan jalur ini belum banyak diketahui, dimana pengetahuan pasti tentang mekanisme penularan sangat berhubungan dengan metode profilaksis dan penanganan infeksi VHB. Beberapa hipotesis mengenai jalur penularan selama kehamilan yang mungkin terjadi antara lain :

- VHB berhasil menembus barrier plasenta akibat adanya kebocoran pada plasenta yang terjadi pada saat adanya kontraksi uterus selama kehamilan.
- VHB dapat menginfeksi semua jenis sel plasenta sebelum VHB menginfeksi janin.
- Beberapa studi menjelaskan bahwa HBV-DNA terdeteksi pada oosit dan pada sperma sehingga janin telah terinfeksi sejak masa konsepsi.

- Asending infeksi yang berasal dari cairan vagina yang mengandung VHB menginfeksi janin dalam kandungan.

Selama kehamilan terjadi beberapa perubahan pada sistem imun ibu, seperti pergeseran pada keseimbangan Th1 ke respon Th2, peningkatan jumlah dari regulator sel T, dll, yang berkontribusi terhadap penurunan respon imun terhadap HBV. Tujuan dari perubahan ini adalah untuk mencegah terjadinya penolakan terhadap fetus yang sebagian bersifat alogenik terhadap sistem imun ibu. Tetapi perubahan ini menyebabkan peningkatan DNA HBV dan penurunan level aminotransferase. Setelah persalinan terjadi perbaikan kembali sistem imun yang menyebabkan hal yang sebaliknya. Terjadi peningkatan alanine aminotransferase (ALT) yang signifikan dan penurunan DNA HBV setelah melahirkan.

Mekanisme transmisi intrauterine masih belum banyak diketahui tapi terdapatnya infeksi intrauterine diperlihatkan dalam beberapa studi, diindikasikan dengan ditemukannya HBsAg dan HBV DNA pada bayi baru lahir dan plasenta dengan studi PCR. Faktor resiko untuk terjadinya infeksi intrauterine adalah ibu dengan HBeAg positif, HBV DNA yang terdeteksi, mutasi spesifik allele pada VHB ibu, riwayat partus prematurus iminens, dan infeksi hepatitis B akut didapat saat hamil, terutama saat trimester akhir. HBeAg dengan viral load yang tinggi pada ibu (DNA HBV load $>10^8$ IU/mL) merupakan resiko yang tinggi untuk terjadinya transmisi virus kepada janin di intrauterine.

Sejak lama para ahli berpendapat bahwa partikel VHB utuh (partikel Dane) dalam keadaan biasa tidak dapat menembus plasenta. Dahulu diduga lewatnya partikel Dane melalui plasenta hanya terjadi bila terdapat kebocoran pla-

senta, misalnya bila terjadi robekan dan lain-lain. Namun, banyak bukti menunjukkan bahwa dalam keadaan tertentu tanpa kebocoran plasenta juga dapat terjadi perpindahan virus. Bukti-bukti tersebut antara lain 43,8% dari jaringan hati dan serum bayi yang dilahirkan oleh ibu HBsAg positif yang mengalami abortus ternyata menunjukkan DNA VHB yang positif dan bahkan 33,3% bayi-bayi tersebut telah mengalami integrasi DNA VHB dalam genom sel hati. Disamping itu, banyak neonatus yang menunjukkan HBsAg positif dengan titer yang sangat tinggi pada darah tali pusat ataupun darah bayi yang diambil pada hari-hari pertama setelah lahir. Hal ini menunjukkan bahwa VHB telah mengalami replikasi sebelum bayi dilahirkan.

Sampai saat ini seorang bayi dikatakan telah mendapat infeksi VHB inutero bila dalam jangka waktu 6 – 12 bulan bayi tersebut telah menunjukkan HBsAg yang positif atau terdeteksinya HBV DNA pada bayi baru lahir dari ibu yang terinfeksi HBV.

Tanpa profilaksis resiko transmisi ibu ke bayi sangat tinggi. Bervariasi tergantung dari status HBeAg/anti-HBe ibu. 70%-90% pada ibu dengan HBeAg positif, 25% pada ibu dengan HBeAg negatif/HBeAb negatif, dan 12% pada ibu dengan HBsAg negatif/anti-HBe positif. Program skrining pada ibu hamil bertujuan untuk mengidentifikasi HBsAg positif pada ibu merupakan pemeriksaan yang umumnya di lakukan pada kehamilan di kebanyakan negara. Saat HBsAg positif teridentifikasi maka bayi akan mendapatkan imunoprofilaksis aktif dan pasif untuk mencegah penularan secara vertikal dari ibu ke bayi. Imunoprofilaksis pasif adalah dengan memberikan imunoglobulin Hepatitis B (HBIG) dan imunoprofilaksis aktif adalah dengan memberikan vaksin

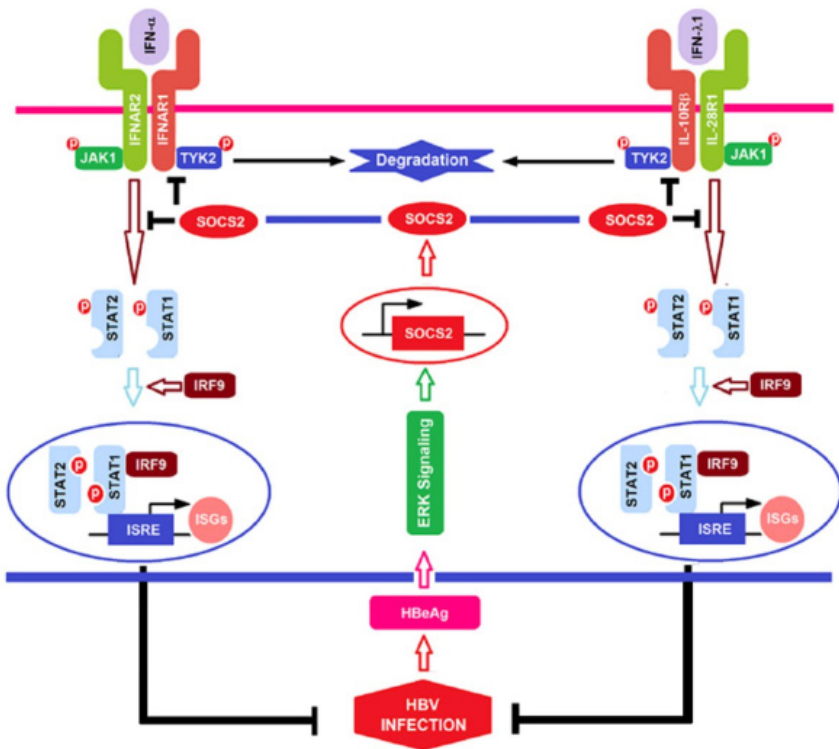
hepatitis B. Meskipun dengan pemberian profilaksis ini efektif dalam mencegah penularan HBV melalui ibu, namun beberapa anak (3%-13%) yang lahir dari ibu dengan HBsAg positif, terutama dengan HBeAg akan menjadi karier HBsAg meskipun telah diberikan imunoprofilaksis baik secara aktif maupun pasif.

- Imunotoleran pada Hepatitis B Kronik Berhubungan dengan Hbe Antigen

Hepatitis B kronis merupakan suatu kondisi yang dapat menyebabkan banyak komplikasi dan sekuele termasuk sirosis dan karsinoma hepatoseluler. Terjadinya Hepatitis B kronik adalah suatu interaksi yang kompleks antara virus hepatitis B, lingkungan dan faktor host, yang mencetuskan suatu reaksi imun yang berbeda-beda antar individu. Secara konseptual keadaan keseimbangan antara sistem kekebalan host dan virus hepatitis B akan menyebabkan suatu reaksi imun yaitu immune tolerant, immune clearance. Mekanisme di balik immune toleran belum sepenuhnya diketahui, salah satunya yang di ketahui adalah Tcell hyporesponsif yang disebabkan oleh anergi, delesi, gangguan pematangan sel T, dan perluasan regulasi sel T.

HBeAg ibu dapat melewati plasenta ke fetus dan merangsang toleransi sel T dalam uterus.(18). Mekanisme imunologis yang terjadi adalah virus Hepatitis B melalui HBeAg membajak jalur IFN / JAK / STAT melalui mengaktifkan SOCS2 untuk memfasilitasi penghindaran imun dan infeksi virus. Selama infeksi virus hepatitis B, HBeAg berperan mengaktifkan faktor seluler SOCS2 melalui pengaturan pensinyalan ekstraseluler yang diatur protein kinase (ERK). SOCS2 aktif kemudian membajak jalur IFN / JAK / STAT untuk

mengurangi tyrosine kinase 2 (TYK2) stabilitas dan fosforilasi, menurunkan regulasi interferon- α / β reseptor 1 (IFN- α / β R1, IFNAR1) dan interferon- λ 1 (keluarga reseptor sitokin 2 anggota 4, CRF2-4 atau IL-10R β), menstimulasi transduser sinyal dan aktivator dari transkripsi 1 (STAT1) sehingga terjadi fosforilasi dan translokasi nukleus, dan akhirnya memblokir IFNstimulated genes (ISGs) ekspresi, yang menghasilkan fasilitasi penghindaran imun dan infeksi persisten.⁽¹⁹⁾



Gambar 8. Jalur HBeAg menyebabkan immunotoleran pada infeksi hepatitis B

Seorang bayi dengan infeksi perinatal oleh VHB mempunyai predisposisi untuk mengalami infeksi VHB kronis,

dikarenakan pada neonatus system imunnya belum sempurna sehingga pada neonatus yang lahir dari ibu pengidap HBeAg positif maka bayi akan mengidap HBeAg positif pula, diduga HBeAg ibu akan melewati barrier plasenta dan HBeAg ini menyebabkan sel T *helper* tidak responsif sehingga akan mengganggu pengenalan dan penghancuran hepatosit oleh sel T sitotoksik.

- Peran Reseptor Spesifik pada Plasenta dalam penularan Virus Hepatitis B Transplasenta

Pada hepar, virus hepatitis B masuk ke hepatosit melalui perantaraan receptor *sodium taurocholate cotransporting polypeptide* (NTCP) dan melalui perantaraan receptor *Asialoglycoprotein* (ASGP-R). Menurut penelitian sebelumnya pada plasenta manusia tidak terdapat ekspresi receptor NTCP tetapi terdapat ekspresi NTCP pada jumlah yang kecil pada plasenta tikus. Pada penelitian Ashish Kumar Vyas et al pada tahun 2017 didapatkan adanya ekspresi ASGP-R pada plasenta terutama pada ibu dengan HBsAg positif, terdapat adanya kolonisasi ASGP-R pada trofoblas dan sel denritik plasenta, sehingga terdapat kemungkinan bahwa sel trofolblas dan sel denritik placenta merupakan sel pembawa VHB dari ibu ke bayi.

ASGP-R adalah reseptor tipe C-Lectin yang terutama terekspresi pada hepatosit. ASGPR memperantarai pemberisihan material sampah atau material infeksius melalui mekanisme endositosis. ASGP-R juga merupakan salah satu reseptor yang populer untuk dijadikan target untuk *nanoparticle mediated targeted drug delivery system* (NMTDDS), dimana reseptor ini dapat mengenali dan mengikat residu d-galactose (Gal) and N acetylgalactosamine yang memiliki

spesifisitas dan efisiensi yang tinggi. Kerja ASGP-R bergantung pada kalsium, sehingga kalsium sangat penting untuk pengenalan dan interaksi antara ASGP-R dan ligan.⁽²³⁾ Pada hewan coba ikatan antara ASGP-R dan ligan juga dapat di blok dengan pemberian zinc and copper, dimana pemberian zinc dan copper dapat menurunkan sekitar 50% ikatan antara ASGP-R dengan ligan.

Asialoglycoprotein receptor (ASGPR), sebuah reseptor pada hepar, terekspresi tinggi pada trophoblast plasenta ibu hamil dengan transmisi HBV dibandingkan ibu hamil yang sehat. (Vyas *et al.*, 2018). HBV dapat masuk ke hepatosit via molekul ASGPR melalui melekatnya *preS1 envelope binding site* virus ke reseptor ini. (Treichel *et al.*, 1994). Peningkatan Asialoglycoprotein receptor (ASGPR) pada plasenta menyokong peranannya dalam transmisi virus hepatitis B intrauterin, sehingga hambatan terhadap asialoglycoprotein receptor dapat dijadikan strategi terapeutik pada transmisi vertikal (Vyas *et al.*, 2018).

Pada penelitian yang dilakukan oleh Priyo Wibowo, Masadah, *et al* pada tahun 2019 menggunakan sampel plasenta dengan Hepatitis didapatkan yaitu Asialoglycoprotein Receptor (ASGPR) pada plasenta dengan HBsAg positif terekspresi pada 66 sampel plasenta dengan derajat skor yang bervariasi, yang terekspresi pada membran dan sitoplasma. Ekspresi ASGPR plasenta derajat skor I dan IV mempunyai potensi terhadap resiko penularan Hepatitis B Virus secara transplasental walaupun dalam jumlah kecil dengan mekanisme yang masih belum diketahui. (Priyo Wibowo *et al.*, 2019)

Selama infeksi HBV, juga terjadi peningkatan limfosit T regulator yang menyebabkan supresi terhadap sel T efektor

pada subjek dengan toleransi imun. Neonatus yang lahir dari ibu dengan infeksi HBV kronik mempunyai jumlah limfosit T regulator sirkulasi yang tinggi, mencerminkan infeksi HBV kronik persisten (Vyas et al., 2017). Forkhead box protein (FOXP3) adalah penanda Treg yang digunakan secara luas dan sebagai penanda definitif Treg pada penderita kanker dan penyakit autoimun. FOXP3 sangat penting untuk perkembangan dan fungsi Treg pada tikus dan manusia. Khususnya, ekspresi FOXP3 pada Treg menunjukkan adanya perbedaan fungsi dan fenotip antara Treg dan sel T efektor (Li, Han and Wu, 2016; Pereira et al., 2017). Iwisara et al Tahun 2019 juga menemukan bahwa tidak terdapat hubungan antara ekspresi FOXP3 plasenta dengan HBeAg serum ibu hamil.

Daftar Pustaka

- Abdi F, Novin MG, Afrakhteh M, Khorvash F, Abdi F. Hepatitis B and pregnancy: An update review article. 2015;4(1).
- Avagliano L, Massa V, Bulfamante G Pietro, Hos- SP. SM Gr up Histology of Human Placenta. 2016;1–15.
- Baergen R. Manual of Benirschke and Kaufmann's Pathology of the Human Placenta. San Diego, CA; 2004.
- Baergen RN. Manual of Pathology of the Human Placenta, 2011. Available from: <http://link.springer.com/10.1007/978-1-4419-7494-5>
- Borgia G, Carleo MA, Gaeta GB, Gentile I. Hepatitis B in pregnancy. World J Gastroenterol. 2012;18(34):4677–83.
- Cross JC. Placental function in development and disease. Reprod Fertil Dev. 2006;18(1–2):71–6.
- Donnelly L, Campling G. Functions of the placenta. Anaesth Intensive Care Med . 2016;17(7):349–53.
- Dunk C, Huppertz B, Kingdom J. Development of the placenta and its circulation. Fetal Medicine. Elsevier Ltd.; 2018. 69-96 p.
- Faye OM. Handbook of placental pathology. 2006.
- Gentile I, Borgia G. Vertical transmission of hepatitis B virus: Challenges and solutions. Int J Womens Health. 2014;6(1):605–11.
- Hoda SA. Pathology of the Human Placenta. Vol. 20, The American Journal of Surgical Pathology. 1996. 515;516.
- Hou J, Liu Z, Gu F. Epidemiology and Prevention of Hepatitis B Virus Infection. Int J Med Sci. 2005;2(1):50–7.
- Johansson AK. Linking Structure and Function of the Asialoglycoprotein Receptor H1-CRD using Site-Directed Mutagenesis and Isotope Labeling. 2007;

- Li M, Zhang W, Wang B, Gao Y, Song Z, Zheng QC. Ligand-based targeted therapy: A novel strategy for hepatocellular carcinoma. *Int J Nanomedicine*. 2016;11:5645–69
- Maltepe E, Penn AA. Development, Function, and Pathology of the Placenta. Tenth Edit. *Avery's Diseases of the Newborn: Tenth Edition*. Elsevier Inc.; 2017. 40-60.e8 p.
- McAbee DD, Jiang X. Copper and zinc ions differentially block asialoglycoprotein receptor-mediated endocytosis in isolated rat hepatocytes. *J Biol Chem* 1999;274(21): 147500
- Meserve EE, Sirois KF, Parast MM, Boyd TK. Chapter 31 - Evaluation of the Placenta [Internet]. Third Edit. *Diagnostic Gynecologic and Obstetric Pathology*. Elsevier Inc.; 2017. 1137-1181 p.
- Moseley RH. Hepatobiliary Transport in Health and Disease. *Gastroenterology*. 2013;144(4):855. 23
- Navabakhsh B, Mehrabi N, Estakhri A, Mohamadnejad M, Poustchi H. Hepatitis B Virus Infection during Pregnancy: Transmission and Prevention. *Middle East J Dig Dis* 2011;3(2):92–102.
- Tran TT. Immune tolerant hepatitis B: A clinical dilemma. *Gastroenterol Hepatol*. 2011;7(8):511–6.
- Vyas AK, Sciences B, Sen B, Sciences B, Islam M, Sciences B, et al. Placental expression of asialoglycoprotein receptor associated with Hepatitis B virus transmission from mother to child. 2018;(April).
- Witkin JW. Formation and role of placenta. *Placenta* . 2008;12(1):1–12.
- Yu Y, Wan P, Cao Y, Zhang W, Chen J, Tan L, et al. Hepatitis B Virus e antigen activates the suppressor of cytokine signaling 2 to repress interferon action. *Sci Rep*. 2017;7(1):1–15.

Zakowski MI, Herman NL. The Placenta: Anatomy, Physiology, and Transfer of Drugs. *Obstet Anesth Princ Pract.* 2004;55-72.

Imunitas dan Immunoprolifaksis terhadap Infeksi Virus Hepatitis B pada Bayi

A. Dwi Bahagia Febriani, Bahrul Fikri



Pendahuluan

Virus Hepatitis B (VHB) merupakan suatu hepadnavirus yang dapat menyebabkan infeksi dan kerusakan jaringan hepar baik secara akut maupun kronik. Infeksi akut dapat berkembang menjadi kronik dan pada akhirnya menjadi sirosis atau kanker hati dan menyebabkan kematian (WHO 2020).

Manifestasi klinis yang disebabkan oleh infeksi virus hepatitis B (VHB) baik fase akut maupun yang berkembang menjadi kronik sangat tergantung dari umur saat terinfeksi. Gejala klinis hepatitis B (HB) akut terjadi pada 1% infeksi perinatal, 10% pada anak usia 1-5 tahun dan 30% pada anak yang lebih besar atau dewasa (Maini MK, 2016). Pada bayi

dan anak sangat jarang terjadi fulminan hepatitis, namun jika terjadi, angka kematian mencapai 70%. (Bertoletti A dkk, 2012). Sebaliknya, pada infeksi kronik, semakin muda usia saat terinfeksi maka kemungkinan terjadinya infeksi kronik semakin besar. Risiko bila infeksi terjadi saat usia diatas 6 tahun dan dewasa adalah 5-10%, bila kurang dari 6 tahun menjadi 30-50%, sedangkan bila terinfeksi dalam satu tahun pertama kehidupan maka risiko infeksi kronik menjadi 80-90%. Jika infeksi telah menjadi kronis, maka risiko terjadinya sirosis dan hepatoseluler karsinoma sebesar 15%-40% (Ivan G dkk, 2014; WHO, 2020). Pada daerah endemis termasuk Indonesia infeksi kronik hepatitis B pada umumnya disebabkan transmisi vertikal dari ibu ke bayi baik saat intra-uterin (transpasental), intra-natal, maupun post natal (Hong M dkk,2017; Ivan G dkk, 2014).

Imunitas tidak bersifat statis melainkan bervariasi menurut umur. Perbedaan manifestasi klinis dan virologis yang terjadi selama infeksi VHB diduga ada hubungannya dengan imunitas antiviral dan kapasitas pro-inflamasi yang dipengaruhi oleh umur. Sejak bayi lahir sampai usia dewasa terdapat perbedaan sistem imun alamiah dan adaptif sehingga kerentanan terhadap infeksi pada bayi baru lahir pun berbeda dengan orang dewasa. (Hong M dkk, 2017)

Respons imun terhadap infeksi VHB pada awal kehidupan

Replikasi dan penyebaran virus yang berlangsung lambat, merupakan ciri khas infeksi VHB yang berbeda dengan virus lain yaitu baru dapat dideteksi pada serum atau hepar 4-7 minggu setelah infeksi. Setelah itu terjadi fase ekspansi logaritmik, dimana virus melakukan replikasi

mencapai $10^9 - 10^{10}$ copy /ml, yang sebagian besar menginfeksi hepatosit. Ciri khas lainnya adalah ketidakmampuan VHB menginduksi respons *innate immune* saat fase ekspansi yang ditandai oleh tidak terjadinya aktivasi gen IFN tipe I dan tidak ditemukannya sitokin pro-inflamasi dalam serum penderita pada fase awal infeksi akut. (Hong M dkk, 2017; Bertoletti dkk, 2006). Penyebab dari ketidakmampuan tersebut masih dalam perdebatan. Namun dalam salah satu laporan disebutkan bahwa sebenarnya imunitas alamiah dapat mengenali VHB melalui suatu reseptor dan adanya sensor asam nukleat intrasel pada hepatosit yang terinfeksi. Walaupun pengenalan ini hanya menghasilkan ekspresi IFN tipe I (IFN α dan β) yang lemah, namun interferon tipe II dapat diinduksi dengan kuat (Maini, MK). Berbeda dengan imunitas alamiah, VHB dapat memicu respon imun adaptif yang ditandai dengan adanya antibody spesifik dan respon sel T pada sebagian besar pasien yang terinfeksi secara horizontal.

Telah disebutkan sebelumnya bahwa fungsi imun berkembang berdasarkan usia, baik fungsi imun alamiah (*innate immune*) maupun adaptif. Toll like receptor (TLR) yang memediasi produksi sitokin mempunyai pola berdasarkan umur, yaitu produksi sitokin anti-inflamasi (misalnya IL-10) tinggi pada bayi prematur, kemudian secara progresif menurun dalam satu tahun awal kehidupan, namun tetap lebih tinggi dibanding orang dewasa. Sebaliknya produksi sitokin pro-inflamasi (antara lain: IL- 1β , TNF α) meningkat secara bertahap (Kollmann TR dkk, 2012) sampai mencapai status tingkat rendah inflamasi sistemik seperti yang terlihat pada orang dewasa. (Shaw AC dkk, 2010). Konsekuensinya, respon sel T juga bergeser dari respon yang cenderung ke tipe Th2/Treg pada bayi baru lahir menjadi lebih kearah respons

tipe Th1 pada anak dan dewasa (Levy O, 2007), dengan peningkatan efektor memori sel T yang dapat berespons secara efisien terhadap infeksi dan lebih sensitif terhadap aktivasi sitokin (Levy O, 2007). Terdapat kontroversi mengenai patomekanisme respon imun pada bayi yang terpapar infeksi VHB secara vertikal dari ibu dengan infeksi VHB, yaitu patomekanisme berdasarkan konsep *imunotoleransi* dan *trained immunity* yang akan dibahas pada uraian selanjutnya.

Konsep Imunotoleransi pada tranmisi vertikal VHB

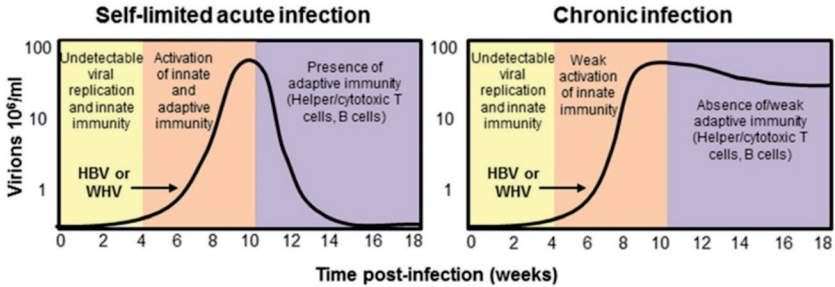
Infeksi kronik di daerah endemis sebagian besar disebabkan oleh transmisi vertikal ibu-bayi. Infeksi pada umumnya asimtomatik hingga usia dewasa ketika terjadi kelainan patologis pada hepar berupa sirosis atau karsinoma hepatoseluler. Untuk menjelaskan dikotomi dari kedua fenomena ini, diduga VHB membajak ketidakmaturation sistem imun neonatus dan/atau menginduki suatu fase imunotoleransi yang ciri khasnya ditandai oleh tingginya kadar DNA VHB, HBe antigen positif (HBeAg), normal atau rendahnya kadar alanin aminotransferase (ALT) serum, serta inflamasi hepar yang minimal atau tidak sama sekali yang biasanya bertahan dari beberapa tahun hingga beberapa puluh tahun tanpa progresifitas penyakit. (Bertoletti A dkk, 2014).

Jadi, pada bayi dan anak , terjadinya hepatitis B kronik dimulai dengan fase imunotoleransi yaitu terjadinya replikasi virus yang aktif namun tanpa gejala penyakit hati yang aktif, yang dapat menetap 10 - 30 tahun. ((Best and Reef, 2008)). Sebagian besar infeksi yang didapatkan saat lahir atau pd masa perinatal berkembang menjadi (Wynn *et al.*, 2013)infeksi kronik yg ditandai dengan adanya defek pd respons sel

Tspesifik-VHB dengan jumlah CD8⁺ dan CD4⁺ yang rendah di sirkulasi maupun intrahepatik, demikian pula dengan antibody spesifik VHB. (Hong dkk, 2017)

Hipotesis imunotoleransi didasari pemikiran akan ketidakmatangan fungsi imun pada bayi baru lahir yang didukung oleh data dari model hewan percobaan (hewan VHB *transgenic*) yang menunjukkan adanya defek imunologi yang mengganggu sel T dan sel B primer yang spesifik untuk VHB, sehingga menjadi predisposisi kronisitas. Tian dkk. dalam penelitiannya menyebutkan bahwa penyebab meningkatnya risiko transmisi vertikal dan kronisitas ditunjukkan oleh adanya defek kualitatif maupun kuantitatif sel T CD8⁺ spesifik VHB pada tikus neonatus yang terinfeksi secara vertikal, yang dikaitkan dengan respon inhibisi oleh makrofag hepar. Meskipun data tersebut secara metodologi dapat dikatakan kuat, signifikansinya terkait patogenesis VHB masih dipertanyakan, karena data yang mendukung fitur imunologi tersebut berasal secara eksklusif dari hewan transgenic VHB yang tidak mendukung infeksi VHB secara alami. Virion VHB yang diproduksi dari *transgene* HBV tersebut diperkenalkan kepada genome tikus dibawah kendali promoter spesifik hepatosit, oleh karena itu tidak dapat menyimpulkan perjalanan alami infeksi HBV. (Bertoletti dkk, 2017)

Pada suatu percobaan binatang yg diinfeksi VHB saat masa neonatal kemudian berkembang menjadi kronik, didapatkan rendahnya pelepasan kadar IFN- γ dan TNF- α dan adanya kegagalan dalam membentuk respon imun spesifik. Paparan yang lama dengan kadar antigen VHB (HBsAg dan HBeAg) yang tinggi pada hepatosit tanpa adanya respon pro-inflamasi diduga menginduksi kerusakan bahkan menghilangnya respon sel T. (Bertoletti, 2012; Hong M ,2012).



Gambar 1. Replikasi VHB dan respon imun host pada fase akut dan kronik. Aktivasi yang terkoordinasi antara innate immune dan imun adaptif sangat penting untuk mengendalikan VHB. (dikutip dari Hong M & Bertolotti A, 2017)

Konsep *trained immunity* pada transmisi vertikal VHB

Konsep yang menyatakan respon imun neonatus “cacat” atau “imatur” mulai berubah dengan ditemukannya bukti-bukti bahwa respon imun neonatus menunjukkan spektrum penuh, termasuk efektor imun dan respon regulasi selama awal kehidupan, bukan “imunodefisiensi” maupun “imatur”. Bayi baru lahir juga telah terbukti memiliki kemampuan untuk meningkatkan respon sel T spesifik virus terhadap infeksi virus pada awal kehidupan. (Zhang, 2014).

Status maturitas imun bayi baru lahir dapat terbentuk dari adanya paparan mikroba saat lahir . Hal ini dibuktikan dengan bukti epidemiologi dan eksperimental yang menunjukkan bahwa paparan terhadap infeksi bakteri atau virus setelah lahir dan vaksinasi dengan vaksin hidup dapat melindungi bayi dari patogen yang tidak berkaitan dengan bakteri/virus dari vaksin tersebut , dengan cara menginduksi peningkatan efisiensi fungsional sistem *innate immune* melalui proses yang dikenal dengan “*trained immunity*”.

Contohnya, vaksinasi BCG pada bayi baru lahir di Afrika Barat dikaitkan dengan berkurangnya mortalitas penyakit selain dari tuberkulosis pada bulan pertama kehidupan. Observasi serupa juga terlihat pada vaksinasi campak yang menunjukkan efek proteksi non-spesifik yang penting. Bukti tambahan bahwa *trained immunity* secara klinis relevan secara *in vivo* selama awal kehidupan dicontohkan dengan berkurangnya risiko *late-onset* sepsis (onset sepsis setelah 72 jam kehidupan) pada bayi prematur dengan *early-onset* sepsis (onset sepsis dalam 72 jam kehidupan) (Wynn dkk, 2013). Semua laporan ini menunjukkan bahwa sistem imun bayi baru lahir bukanlah “cacat” maupun “imatur” saja, namun sistem *innate immune* dapat menunjukkan ciri-ciri memori sejak lahir. Sistem imun ini tampaknya kurang memicu reaksi pro-inflamasi yang *full blown*, yang mungkin merupakan evolusi adaptasi untuk mencegah reaksi imun yang tidak diinginkan yang dapat menyebabkan kematian janin dalam rahim.

Oleh karena itu, hipotesis yang mengatakan infeksi vertikal VHB menginduksi keadaan imunotoleransi yang menjadi dasar penatalaksanaan penyakit dan pengambilan keputusan pengobatan, masih kontroversial. Meskipun data mengenai imunologi selama dan setelah infeksi vertikal VHB terbatas, beberapa bukti epidemiologi dan eksperimen dapat digunakan untuk menantang konsep imunotoleransi ini (Hong dkk, 2017).

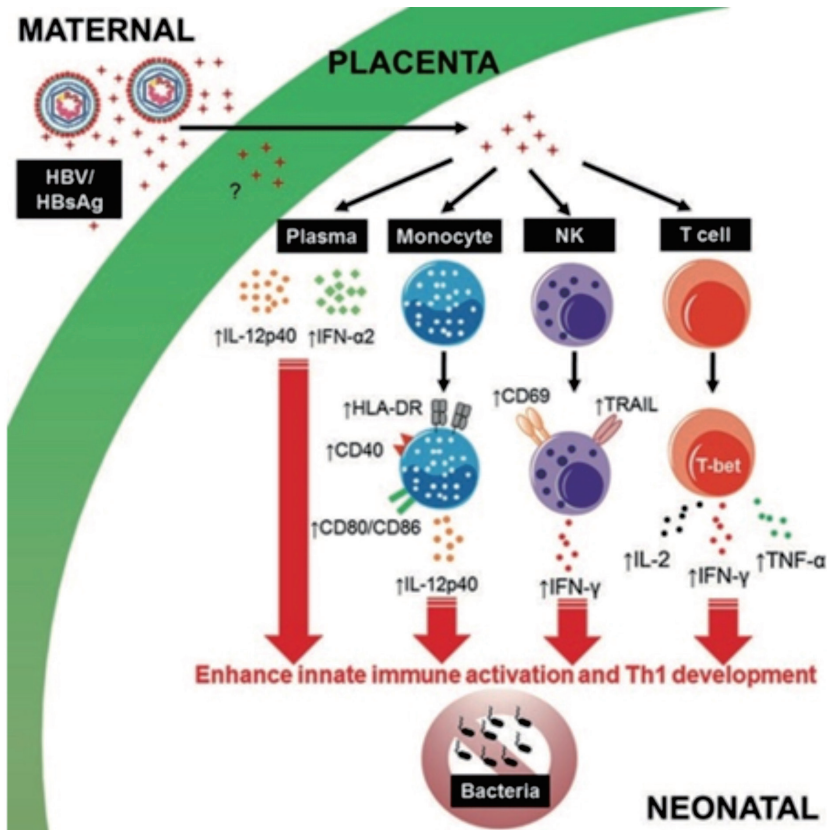
Hong M dkk, melaporkan tentang karakterisasi detail dari parameter imunologis dalam darah tali pusar pada neonatus yang lahir dari ibu HBV+. Mereka menemukan kebalikan dari dogma umum mengenai imunotoleransi dengan adanya

bukti-bukti bahwa paparan VHB intra-uterin memicu keadaan *trained immunity*, dengan ciri khas meningkatnya pengaktifan sel *innate immune* dan perkembangan Th1, yang pada akhirnya meningkatkan kemampuan sel imun darah tali pusar yang terpapar VHB untuk merespon infeksi bakteri in vitro. Efek *training* ini berkaitan dengan perubahan dalam lingkungan sitokin. Secara spesifik, dalam serum neonatus yang terpapar VHB, ditemukan petanda sitokin yang sesuai dengan suatu *Th1-like response* dengan produksi IL-12p40 yang lebih tinggi dan pada beberapa kasus IFN- α 2, dan produksi IL-10 dan sitokin pro-inflamasi (seperti IL-6, IL-8, dan TNF- α) yang lebih rendah. Petanda sitokin Th1 ini lebih mendukung adanya suatu hubungan simbiosis antara VHB dengan manusia selama awal kehidupan, dibandingkan induksi respon tolerogenik. Dengan tidak terdeteksinya sel T spesifik VHB pada darah tali pusar neonatus yang terpapar VHB intra-uterin, teori tentang kemungkinan infeksi vertikal HBV mentolerir imunitas spesifik HBV belum dapat disingkirkan. Namun demikian, induksi profil *trained immunity* dengan respon Th1 dan penekanan kejadian proinflamasi pada neonatus yang terekspos VHB menunjukkan bahwa sistem imun neonatus dapat “dilatih” oleh paparan VHB dan selanjutnya diaktifkan untuk kemungkinan dapat melawan patogen yang tidak berkaitan dengan VHB.

Penelitian lain yang membantah konsep imunotoleransi, antara lain dengan ditemukannya fungsi sel dendritik yang tetap intak atau hanya sedikit berubah pada bayi yang lahir dari ibu HBV+.(Guao J, dkk, 2015), deteksi sel T spesifik VHB *core* dan antigen polimerase (antigen yang tidak terdapat di

vaksin profilaksis VHB) pada anak HBsAg- yang lahir dari ibu VHB+ yang menunjukkan bahwa bayi baru lahir yang lahir dari ibu VHB+ tidak selalu menghasilkan defek pada priming sel T (Komatsu L dkk, 2010; Koumbi dkk, 2010) Sebaliknya, mereka memiliki kemampuan untuk memicu respon sel T spesifik VHB. Analisis kuasispesies VHB pada anak dengan profil klinis imunotoleransi memperlihatkan keragaman VHB yang tinggi, yaitu suatu profil virologi yang sesuai dengan manifestasi penekanan imun yang aktif dan bukan akibat toleransi imunitas total selama fase awal infeksi.

Gambar 2 menjelaskan patomekanisme infeksi VHB menurut konsep *trained immunity*. Gambar tersebut memperlihatkan induksi *trained immunity* pada neonatus dari ibu yang VHB+. Sel HBsAg+ yang dapat dideteksi pada tali pusar menunjukkan bahwa bayi terpapar produk virus saat intra-uterin. Positifitas sel HBsAg ini bisa terjadi karena pasase HBsAg maternal atau *uptake* secara aktif oleh sel neonatus. Paparan VHB intra-uterin menyebabkan peningkatan kadar anti virus sitokin IL-12p40 secara signifikan dan IFN- α 2 pada beberapa kasus. Selain itu juga terjadi maturasi dan aktivasi sel *innate immune*, seperti monosit, sel NK dan meningkatnya perkembangan Th1.



Gambar 2. Trained immunity pada transmisi intra-uterin ibu-bayi (dikutip dari M. Hong and A. Bertolotti, 2015)

Imunoproteksi terhadap virus hepatitis B

Berdasarkan laporan terakhir dari WHO, proporsi anak balita yang mengalami infeksi kronik HB menurun dari 5% pada era sebelum program vaksinasi (era 1980-2000an) menjadi 1% pada tahun 2019 (WHO, 2020). Hal ini menunjukkan bahwa vaksinasi Hepatitis B telah memberikan perlindungan yang cukup bermakna pada anak-anak terhadap infeksi virus HB ('The Immunological Basis for Immunization Series', 2012). Efek protektif vaksin hepatitis B

dapat dilihat dengan mengukur anti HBS setelah 6-8 minggu vaksinasi. Respons vaksinasi dikatakan berhasil bila kadar anti HBS lebih dari 10 mIU/ml. Menurut WHO, vaksinasi Hepatitis B seharusnya bisa memberikan efek protektif $\geq 95\%$ setelah vaksinasi lengkap ('The Immunological Basis for Immunization Series', 2012). Namun dalam beberapa kasus terdapat kegagalan yang disebut kegagalan vaksinasi primer dan sekunder dalam melindungi seseorang dari infeksi HB. Kegagalan dalam efek protektif dalam waktu singkat setelah vaksinasi disebut kegagalan vaksinasi primer. Sedangkan pada kasus dengan kehilangan respon seroprotektif karena hilangnya respon imun dalam waktu yang lama dikenal sebagai kegagalan vaksinasi sekunder. Seseorang dengan anti HBS kurang dari 10mIU/ml sama sekali tidak protektif. Beberapa penelitian menyatakan bahwa pemberian vaksinasi pada bayi tidak menjamin proteksi terhadap infeksi HB.

Ada hubungan yang kuat antara lama perlindungan dengan jarak waktu vaksin yang telah diberikan.(Mahmood, Shah and Khan, 2018) Namun selama sel-sel memori bisa melawan HBsAg, seseorang bisa terlindungi dari infeksi VHB. Munculnya sel-sel memori yang spesifik terhadap HbsAg terjadi setelah pemberian vaksinasi booster. Dosis vaksinasi booster menyebabkan peningkatan spontan kadar anti HBs pada populasi yang telah lengkap vaksinasinya. Berdasarkan Konsensus Eropa tentang imunitas Hepatitis B, efek protekti vaksinasi Hepatitis B setelah lengkap imunisasinya, bisa sampai 15 tahun pada anak-anak. (Kane *et al.*, 2000).

Imunisasi yang diberikan dalam 24 jam kelahiran sangat dianjurkan. Hal ini dapat menurunkan risiko infeksi kronik virus Hepatitis B pada umur 1 tahun sampai dengan 5 tahun sebesar 20-30%. (Hong and Bertoletti, 2017).

Sekitar 95% vaksinasi Hepatitis B pada bayi dengan 3 dosis menunjukkan seroprotektif anti HBs ≥ 10 mIU/ml. Hal ini sesuai dengan rekomendasi WHO yang berlaku di banyak negara terutama yang endemis terhadap infeksi hepatitis B. ('The Immunological Basis for Immunization Series', 2012) Vaksinasi Hepatitis B pada bayi baru lahir dan respon imunitas yang ditimbulkannya dibanding pada usia lebih besar adalah hal yang unik. Respon imunitasnya memang lebih lemah terhadap vaksin bila dibanding dengan yang diberikan pada umur 2 bulan. Hal ini dipahami karena respon imun pada bayi berkembang dalam satu tahun pertama sehingga respon proliferasi sel T lebih baik setelah pemberian vaksinasi pada umur 2 bulan dan 6 bulan. (Osioy, 2018) Vaksin Hepatitis B diberikan secara intra muscular, sebanyak 3 kali yaitu pada umur 2,4 dan 6 bulan diluar yang dibrikan saat lahir. ('The Immunological Basis for Immunization Series', 2012).

Di Indonesia pemberian vaksinasi hepatitis B merupakan program wajib untuk seluruh anak. Dimulai dalam 12-24 jam setelah bayi lahir (bila ibu HBsAg+, maka ditambahkan Immunoglobulin antiHepB). Oleh karena saat ini mayoritas vaksin kombinasi berbahan dasar DTP-Hib yang beredar di Indonesia juga berisi komponen HB sehingga pada imunisasi dasar dengan vaksin DTPw-Hib-HB atau DTPa- Hib-HB-IPV akan mencakup 3 dosis vaksin HB di luar vaksin HB saat lahir, yaitu saat usia 2,3,dan 4 bulan. Hal tersebut dapat dilakukan berdasarkan hasil seroproteksi terhadap HB setelah 3 dosis vaksin pentavalen DTPw-Hib- HB adalah 99,3%, dan setelah 3 dosis hexavalen DTPa-Hib-HB-IPV adalah 98,4% pada bayi yang telah mendapat vaksin HB saat lahir. Dengan demikian vaksin HB monovalen pada usia 1 bulan tidak perlu diberikan apabila anak akan mendapat vaksin DTP-Hib kombinasi dengan HB (H. Gunardi dkk, 2017).

Penutup

Pengetahuan tentang epidemiologi, respon imunologi dan virologi pada bayi khususnya bayi baru lahir yang terpapar VHB dari ibu yang terinfeksi VHB sangat penting untuk mencegah kronisitas yang dapat menyebabkan kerusakan pada hepar bahkan kematian. Vaksinasi hepatitis B merupakan pendukung utama pencegahan penyakit infeksi HB. Pemberian segera setelah lahir pada seluruh bayi terutama dalam 24 jam merupakan tindakan yang efektif untuk menurunkan transmisi ibu ke anak. Pencegahan transmisi ibu-bayi dan pelaksanaan program imunisasi hepatitis B dengan cakupan yang luas baik secara nasional maupun internasional dapat mengendalikan akibat fatal infeksi virus tersebut.

Daftar Pustaka

- Bertoletti, A. and Ferrari, C. (2012) 'Innate and adaptive immune responses in chronic hepatitis B virus infections : towards restoration of immune control of viral infection', (December 2011), pp. 1754–1764. doi: 10.1136/gutjnl-2011-301073.
- Bertoletti, A. and Gehring, A. J. (2006) 'The immune response during hepatitis B virus infection', pp. 1439–1449. doi: 10.1099/vir.0.81920-0.
- Bertoletti, A. and Hong, M. (2014) 'Age-dependent immune events during HBV infection from birth to adulthood : an alternative interpretation', 5(September), pp. 1–6. doi: 10.3389/fimmu.2014.00441.
- Best, J. M. and Reef, S. (2008) 'The Immunological Basis for Immunization Series', *The Immunological Basis for Immunization Series - Module 11: Rubella*, Module 22, pp. 1–24.
- Gunardi, H. *et al.* (2017) 'Jadwal Imunisasi Anak Usia 0 – 18 tahun Rekomendasi Ikatan Dokter Anak Indonesia 2017', 18(5), pp. 417–422.
- Guo, J. *et al.* (2020) 'Frequencies of dendritic cells and Toll-like receptor 3 in neonates born to HBsAg-positive mothers with different HBV serological profiles', (2015), pp. 62–70. doi: 10.1017/S0950268814000624.
- Hong, M. *et al.* (2015) 'HBV-infected mothers', *Nature Communications*. Nature Publishing Group. doi: 10.1038/ncomms7588.
- Hong, M. and Bertoletti, A. (2017) 'Tolerance and immunity to pathogens in early life : insights from HBV infection'. *Seminars in Immunopathology*, pp. 643–652. doi: 10.1007/s00281-017-0641-1.

- Hong, M. and Bertoletti, A. (2019) *Immune Tolerance and Hepatitis B*. July 2019. Springer Nature Singapore. Available at: <https://www.researchgate.net/publication/334460487>.
- Ivan Gentile, G. B. (2014) 'Vertical transmission of hepatitis B virus : challenges and solutions', 6, pp. 605–611.
- Kane, M. *et al.* (2000) 'Are booster immunisations needed for lifelong hepatitis B immunity?', *Lancet*, 355(9203), pp. 561–565. doi: 10.1016/S0140-6736(99)07239-6.
- Kollmann, T. R. *et al.* (2012) 'Review Innate Immune Function by Toll-like Receptors : Distinct Responses in Newborns and the Elderly', *Immunity*. Elsevier Inc., 37(5), pp. 771–783. doi: 10.1016/j.immuni.2012.10.014.
- Komatsu, H. *et al.* (2010) 'Cellular immunity in children with successful immunoprophylactic treatment for mother-to-child transmission of hepatitis B virus'.
- Levy, O. (2007) 'Innate immunity of the newborn: basic mechanisms and clinical correlates', *Nature Reviews Immunology*, 7(5), pp. 379–390. doi: 10.1038/nri2075.
- Mahmood, S., Shah, K. U. and Khan, T. M. (2018) 'Immune Persistence After Infant Hepatitis-B Vaccination: A Systematic Review and Meta-Analysis', *Nature*, 8(1), pp. 1–8.
- Maini, M. K. and Gehring, A. J. (2016) 'The role of innate immunity in the immunopathology and treatment of HBV infection', *Journal of Hepatology*. European Association for the Study of the Liver, 64(1), pp. S60–S70. doi: 10.1016/j.jhep.2016.01.028.
- Osiowy, C. (2018) 'From infancy and beyond...ensuring a lifetime of hepatitis B virus (HBV) vaccine-induced immunity', *Human Vaccines and Immunotherapeutics*. Taylor & Francis, 14(8), pp. 2093–2097.

- Shaw AC (2014) 'Aging of the Innate Immune System', 22(4), pp. 507–513. doi: 10.1016/j.coi.2010.05.003. Aging.
- 'The Immunological Basis for Immunization Series' (2012) *World Health Organization*, Module 22, pp. 1–28.
- World Health Organization (2020) *Hepatitis B*. Available at: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/hepatitis-b> (Accessed: 12 September 2020).
- Wynn, J. L. *et al.* (2013) 'Early sepsis does not increase the risk of late sepsis in very low birth weight neonates', *The Journal of pediatrics*, 162(5), p. 942–8.e1–3. doi: 10.1016/j.jpeds.2012.11.027.
- Zhang, X. *et al.* (2014) 'CD4 T Cells with Effector Memory Phenotype and Function Develop in the Sterile Environment of the Fetus', 6(238), pp. 1–11.

Terapi Anti Virus Hepatitis B pada Ibu Hamil

Fardah Akil



Pendahuluan

Tujuan utama terapi antivirus Hepatitis B (HB) pada kehamilan adalah mempertahankan kestabilan fungsi hati pada ibu dan mencegah infeksi neonatal yang dapat menyebabkan sirosis dan kanker hati. Tatalaksana hepatitis virus B (HVB) pada kehamilan masih merupakan tantangan dan membutuhkan berbagai keterlibatan aspek penanganan fetomaternal. Diluar standar imunoprofilaksis (vaksinasi pasif HBIG dan aktif HVB), sebanyak 2–10% bayi dengan ibu HBeAg positif atau viremia tinggi masih terinfeksi HVB dan meningkat lebih tinggi mencapai 30% pada bayi yang lahir dari ibu dengan kadar HBV DNA sangat tinggi ($\geq 10^6$ IU/ml). Faktor resiko utama yang menentukan resiko transmisi vertikal adalah HBeAg maternal dan jumlah virus/HBV DNA yang tinggi. Data memperlihatkan bahwa antivirus pada tri-

mester ketiga dapat mencegah kegagalan imunoprofilaksis. Untuk meminimalkan paparan fetus terhadap obat antivirus, terapi antivirus selama kehamilan hanya diberikan pada ibu dengan penyakit hati lanjut atau mereka yang beresiko dekompensasi hati.

Terapeutik yang tersedia saat ini untuk penderita HVB termasuk analog nukleosida/nukleotida (NA) dan pegylated interferon (PEG IFN). Tenofovir (TDF) dan entecavir (ETV) direkomendasikan sebagai lini pertama terapi oral antivirus. Lamivudin (LAM) and telbivudin (LdT), diluar dari profil keamanannya, mempunyai angka resistensi tinggi yang menghasilkan resistensi silang dengan terapi oral lain. Adefovir (ADF) hanya mempunyai aktifitas antivirus sedang dengan peningkatan angka resistensi dan nefrotoksisitas pada penggunaan jangka panjang.

Data keamanan saat ini menunjukkan bahwa lamivudin, telbivudin, atau tenofovir adalah oral analog nukleo(t)sida yang dapat digunakan selama kehamilan. Pada studi meta analisis, terapi antivirus menggunakan ke-3 jenis analog tidak memperlihatkan teratogenisitas atau efek keamanan merugikan pada hasil akhir untuk maternal maupun fetus dan secara bermakna menurunkan angka transmisi MTCT. Penggunaan PEG IN selama kehamilan dikontraindikasikan karena efek anti-proliferatif IFN.

Kendala Terapi Antivirus selama Kehamilan

- Efikasi yang Terbatas pada Penyakit Maternal dengan Terapi Jangka Pendek

Sebagian besar wanita hamil dengan viremia bermakna mempunyai penyakit yang terkompensata baik. Sebagai

standar terapi saat ini, pasien dengan fase imun toleran harus dipantau tanpa terapi, namun mereka dapat menerima terapi antivirus untuk mencegah MTCT pada trimester ketiga atau untuk tatalaksana penyakit maternal akibat aktivasi HVB saat kehamilan. Data terbaru mengenai terapi antivirus selama kehamilan kebanyakan berasal dari studi evaluasi penggunaan terapi antivirus untuk pencegahan MTCT.

Tiga studi pada wanita hamil memperlihatkan jumlah HBV DNA yang kembali ke awal sebelum terapi antivirus (LdT dan LAM) dimulai setelah terapi dihentikan 1 bulan postpartum. Hal ini menandakan bahwa tidak satupun pasien yang diterapi mencapai supresi virus yang menetap meskipun normalisasi SGPT tercapai. Studi ini menunjukkan terbatasnya efikasi antivirus pada penyakit maternal apabila dihentikan dalam jangka waktu beberapa minggu postpartum.

Sampai saat ini belum banyak studi mengenai durasi optimal terapi antivirus pada wanita hamil. Eksaserbasi infeksi HVB dapat muncul setiap saat, sehingga diharapkan ibu hamil dengan HVB harus dilakukan pemantauan berkala setelah partus.

- Keamanan Paparan Fetus pada penggunaan Antivirus

Perkembangan embrio berada pada tahap paling kritis di trimester pertama. Selama organogenesis antara minggu ke 4 sampai 14 kehamilan, paparan terhadap obat-obat teratogenik dapat menyebabkan defek pada fetus. Resiko teratogenisitas obat antivirus NA dinilai melalui klasifikasi berdasarkan data yang terkumpul dari studi klinis bersama dengan badan pengelola makanan dan obat Amerika (FDA) *Pregnancy Registry*. Semua obat antivirus HB dimasukkan dalam kategori C (tidak ditemukan resiko pada hewan coba,

namun pada manusia tidak diketahui) terkecuali tenofovir dan telbivudin dengan kategori obat B (tidak beresiko pada studi hewan coba, namun pada manusia tidak diketahui).

Tabel 1. Terapi Antivirus pada Kehamilan

| Antivirus | Kategori FDA Kehamilan | Deteksi pada ASI | Defek/Lahir hidup saat terpapar | | Kelebihan/Kekurangan penggunaan saat Kehamilan |
|-------------|------------------------|--------------------------------------|---------------------------------|---------------------------|--|
| | | | Trimester I, % (n/N) | Trimester II/III, % (n/N) | |
| Adefovir | C | Tidak diketahui | 0 (0/43) | 0 (0/0) | • Tidak direkomendasikan |
| Entecavir | C | Tidak diketahui (Ya pada tikus coba) | 3 (1/30) | 0 (0/2) | • Tidak direkomendasikan |
| Lamivudine | C | Ya | 3.1 (122/3966) | 2.8 (178/6427) | <ul style="list-style-type: none"> • Data keamanan pada manusia cukup banyak • Tidak dianjurkan sebagai pilihan pertama pada panduan terapi • Berhubungan dengan resistensi antivirus yang tinggi |
| Telbivudine | B | Ya | 0 (0/8) | 0 (0/9) | <ul style="list-style-type: none"> • Keamanan pada manusia terbukti untuk kategori kehamilan • Data lebih kurang dibandingkan lamivudin atau tenofovir • Tidak dianjurkan sebagai pilihan pertama pada panduan terapi |
| Tenofovir | B | Ya | 2.2 (27/1219) | 2.1 (15/714) | • Data keamanan pada manusia cukup banyak untuk kategori kehamilan |

Tahun 1989, *Antiretroviral Pregnancy Registry* (APR) mengevaluasi efek teratogenik obat HIV dan mengkonfirmasi bahwa angka defek kelahiran dari paparan LAM or TDF sebanding dengan yang terlihat pada populasi umum. Prevalensi defek lahir untuk LAM 3.1% dan TDF 2.4%. Data observasi ini dilakukan sampai minggu ke-52. Tidak ditemukan keguguran fetus atau keterlambatan perkembangan bayi dengan abnormalitas fetus ditemukan sangat rendah.

Kejadian tambahan lain yang dilaporkan pada penggunaan analog nukle(t)sida antara lain kerusakan mitokondria, asidosis laktat, perlemakan hati (*fatty liver*) akut dan kemungkinan abnormalitas tulang. Semua obat oral

nukleo(t)sida tidak hanya menekan polimerase HBV DNA, namun juga menginterferensi replikasi mitokondria DNA yang menyebabkan terjadinya asidosis laktat. Bukti mengenai efek spesifik toksisitas mitokondria pada perkembangan fetus selama trimester pertama organogenesis masih sedikit diketahui. Simptomatik asidosis laktat dilaporkan pada bayi yang lahir dengan ibu terinfeksi HIV yang terpapar dengan beberapa obat antiretroviral termasuk NA, namun hal ini tidak tampak pada bayi yang terpapar in-utero dari ibu yang menggunakan obat antivirus HB. Sehingga pemantauan asidosis laktat pada bayi tidak diperlukan selama ibu hanya mendapatkan obat antivirus HB.

Abnormalitas tulang berupa resiko penurunan densitas mineral tulang ditemukan sebesar 12% pada bayi terpapar in-utero oleh TDF yang digunakan ibu selama kehamilan dibanding yang tidak menggunakan, namun kemaknaan data observasi ini masih belum jelas. Beberapa studi tidak menemukan hubungan antara TDF dan hilangnya densitas tulang pada bayi. Formulasi terbaru tenofovir yaitu tenofovir alafenamide (TAF) mempunyai efek yang lebih kurang ke tulang dan toksisitas ginjal dibanding TDF. Tenofovir alafenamide masih belum direkomendasikan penggunaannya selama kehamilan disebabkan data keamanan belum mencukupi.

Berdasarkan hal tersebut diatas, penggunaan antivirus selama kehamilan harus dilakukan pemantauan berkala dan dengan penggunaan terbatas hanya pada trimester kedua dan ketiga. Diskusi bersama pasien dalam membuat keputusan pengobatan mengenai resiko fetus versus resiko yang berhubungan dengan dekompensasi hati ibu sangat penting dalam tatalaksana efektif HVB.

Terapi Antivirus untuk Menurunkan Kegagalan Imunoprofilaksis

Efikasi imunoprofilaksis mengalami penurunan pada ibu hamil dengan viremia tinggi atau kadar HBV DNA $>6 \log_{10}$ kopi/mL atau 200,000 IU/mL, sehingga terapi oral antivirus NA berdasarkan panduan dari EASL, AASLD, APASL dan WHO umumnya merekomendasikan pada kelompok populasi ini. Bukti yang ada saat ini menunjukkan terapi NA seperti LAM, LdT, atau TDF pada trimester ke-3 dapat menurunkan resiko transmisi dengan cara menurunkan viremia maternal sebelum kelahiran.

Antivirus analog nukleo(t)sida (NA) bekerja dengan cara menghambat replikasi virus HB melalui kompetisi dengan substrat alami deoksiadenosin trifosfat (dATP) dan terminasi perpanjangan rantai DNA HVB. Terdiri dari 2 subklas inhibitor reverse transcriptase dengan perbedaan dasar adanya basa purin atau pirimidin. Analog nukleotida mempunyai cincin ribosa terbuka (asiklik) yang menghasilkan kapasitas ikatan yang lebih besar pada strain resisten HVB polimerase.

Ulasan sistemik dan meta-analisis 129 studi yang mengevaluasi efikasi profilaksis antivirus analog sebagai pencegahan MTCT pada ibu hamil HVB dengan bayi yang telah mendapat imunoprofilaksis, mengindikasikan suatu efek protektif terlepas dari penggunaan antivirus untuk mencegah MTCT (TDF 300 mg: *odds ratio* [OR] 0.16, 95% *confidence interval* [CI]: 0.10–0.26; LAM 100 mg: OR 0.17, 95% CI: 0.13–0.22; LdT 600 mg: OR 0.10, 95% CI: 0.08–0.13). Studi 142 random kontrol meta analisis terbaru juga memperlihatkan hasil yang sama bahwa ketiga antivirus menunjukkan efikasi yang sebanding dalam menurunkan MTCT, 0.10 (95% CI 0.03–0.35) untuk

TDF 300 mg, 0.16 (0.10–0.26) untuk LAM 100-150 mg, dan 0.14 (0.09–0.21) untuk LdT.

Pada keadaan dimana tes HBV DNA tidak tersedia, WHO tahun 2020 merekomendasikan penggunaan alternatif tes HBeAg sebagai penentu pemberian profilaksis antivirus untuk pencegahan MTCT pada HVB. Ulasan sistemik dan meta-analisis 27 studi yang menilai performa HBeAg pada ibu hamil HVB dalam mendiagnosis viremia HB mendapatkan sensitifitas 70.1%-88.2% dan spesifitas 92.6%-95.7%. Sembilan studi yang menggunakan HBeAg untuk memprediksi MTCT, sensitifitas dan spesifitas berturut-turut sebesar 99.1% dan 55.7%; ketika dibatasi pada anak yang menerima imunoprofilaksis saat lahir, sensitifitas menjadi 98.8% dan spesifitas 49.2%. Disimpulkan bahwa HBeAg dibandingkan dengan HBV DNA mempunyai sensitifitas yang tinggi dalam memprediksi resiko MTCT.

Data CDC dan *Registries of HIV-Infected Mothers* yang menilai pemberian awal antivirus HVB berdasarkan usia kehamilan, tidak menemukan perbedaan bermakna di hasil akhir angka kejadian tambahan jika pemberian obat dimulai pada trimester pertama dibanding trimester akhir kehamilan. Durasi terapi antivirus postpartum bervariasi sesuai panduan antara 0-3 bulan, bergantung pada indikasi memulai terapi, HBsAg positif dan laktasi. Penghentian terapi saat hamil atau sesudah kehamilan membutuhkan monitoring oleh karena potensi aktif/*flare* HVB saat terapi dihentikan dalam 6 bulan post terapi.

Data mengenai studi terapi antivirus analog lainnya (ETV, ADV, TAF) untuk ibu hamil dengan HVB masih terbatas sehingga penggunaannya tidak direkomendasikan pada populasi ini.

Tabel 2. Jenis obat Antivirus Analog Nukleo(t)sida di Indonesia

| Obat | Nama Paten | Dosis | Resiko resistensi | Efek samping |
|-------------------------------------|------------------|-------------|-----------------------------|--|
| Analog Nukleosida | | | | |
| Lamivudine (LAM) | 3TC-HBV, Heplav | 100 mg/hari | Tinggi | Pankreatitis, asidosis laktat |
| Telbivudine (LdT) | Sebivo | 600 mg/hari | Sedang | Miopati, peningkatan kreatinin kinase, asidosis laktat |
| Entecavir (ETV) | Baraclude, TKV | 0.5 mg/hari | Rendah pada pasien HVB naif | Asidosis laktat |
| Analog Nukleotida | | | | |
| Adefovir dipivoxil (ADV) | Hepsera | 10 mg/hari | Sedang | Gagal ginjal akut, sindrom Fanconi, diabetes insipidus nefrogenik, asidosis laktat |
| Tenofovir disoproxil fumarate (TDF) | Ricovir, Hepamed | 300 mg/hari | Rendah | Nefropati, sindrom Fanconi, osteomalasia, asidosis laktat |
| Tenofovir alafenamide (TAF) | HepBest | 25 mg/hari | - | Nefropati, osteomalasia (lebih kurang dibanding TDF) |

- Lamivudin (LAM)

Lamivudin, suatu (-) enantiomer dari 2' -3' dideoxy-3'-thiacytidine, adalah analog nukleosida yang disetujui untuk terapi infeksi HVB kronik tahun 1988 dengan dosis 100 mg perhari. Dosis ini dipilih berdasarkan studi preliminari random 32 pasien yang menerima dosis LAM 25, 100, atau 300 mg sehari selama total 12 minggu. Pada studi ini, dosis 100 mg lebih efektif dibanding dosis 25 mg dan sebanding dengan dosis 300 mg dalam menurunkan kadar HBV DNA. Lamivudin sebagai terapeutik bekerja dalam bentuk fosforilase dengan menghambat aktifitas polimerase DNA yang tergantung RNA- dan DNA, sehingga ikatan sintesis DNA pertama dan kedua tidak terjadi.

Studi random kontrol *double-blind* mengevaluasi 115 ibu hamil dengan HBeAg-positif dan HBV DNA $\geq 1,000$ mEq/mL ($\sim 8 \log_{10}$ IU/mL), mendapatkan LAM (150 mg/hari) atau placebo di usia kehamilan 32 minggu dan dihentikan 4 minggu post partum. Bayi dari ibu yang diterapi LAM, 18% (10 dari 56) mempunyai HBsAg-positif pada minggu ke-52 dibanding 39% (25 dari 59) bayi dari grup kontrol dengan nilai analisis

intention to treat (ITT) yang bermakna secara statistik. Tidak didapatkan perbedaan yang bermakna pada angka MTCT antara grup terapi dan plasebo. Terapi LAM ditoleransi baik tanpa adanya efek keamanan merugikan.

Studi lainnya pada ibu hamil dengan kadar HBV DNA yang tinggi, terapi LAM selama trimester terakhir dilaporkan menurunkan resiko transmisi HVB intrauterin dan perinatal jika diberikan bersama imunoprofilaksis (vaksinasi HBIG dan HVB). Studi observasional penggunaan LAM di trimester ke-2 dan ke-3 kehamilan memperlihatkan efikasi yang sebanding dalam mencegah MTCT pada ibu dengan viremia yang tinggi dengan HBeAg positif seperti diprllihatkan oleh studi Han dkk. Ditemukan angka respon virus yang tinggi pada 160 dari 164 kasus dan angka normalisasi SGPT yang tinggi (90.2% vs 55.88%). Pada bulan ke 7–12 setelah lahir, bayi dari ibu yang diterapi tidak satupun mempunyai HBsAg positif dibanding 8.7% (8/92) dari bayi grup kontrol. Semua ibu yang diterapi tidak membutuhkan penghentian obat akibat resistensi atau efek samping.

Umumnya resistensi sangat jarang terjadi pada terapi jangka pendek. Namun, Ayres dkk melaporkan peningkatan resistensi LAM pada pemberian terapi jangka pendek. Sehingga terapi LAM umumnya ditunda sampai trimester ke-3 pada ibu dengan resiko tinggi untuk meminimalkan paparan fetus dan resistensi. Apabila terjadi resistensi LAM, dapat diganti dengan tenovofir sebagai regimen terapi yang aman.

Antiretroviral Pregnancy Registry mendata lebih dari 4360 dan 7072 ibu yang mendapat terapi LAM pada trimester pertama dan trimester ke-2/ke-3, proporsi defek pada bayi baru lahir ditemukan berturut-turut 3.1% dan 2.9% sebanding

pada populasi umum. Dari data ini terlihat bahwa LAM aman pada kehamilan.

- Telbivudin (LdT)

Telbivudin adalah suatu analog nukleosida timidin yang tidak mempunyai efek pada nukleotida dan sintesis DNA manusia. Pada dosis 600 mg/hari memperlihatkan aktifitas antivirus yang tinggi dibanding LAM 100 mg/hari atau ADV 10 mg/hari. Dalam waktu 48 minggu, sebagian besar pasien mencapai HBeAg yang hilang dibanding dengan pemberian NA lainnya.

Telbivudin dilaporkan non-mutagenik, non-karsinogenik, nonteratogenik dan tidak menyebabkan toksisitas mitokondria. Profil keamanan yang baik diperlihatkan pada dosis 600 mg. Pemberian LdT selama 15 minggu di akhir kehamilan bersama dengan imunoprofilaksis pada bayi, menurunkan angka transmisi vertikal dari 23% menjadi 4% dibanding imunoprofilaksis sendiri.

Studi prospektif yang mengevaluasi efikasi LdT dalam mencegah MTCT dengan pemberian terapi di usia kehamilan 20-32 minggu dengan kadar HBV DNA ibu > 7log₁₀ kopi/mL, tidak menemukan bayi dengan HBsAg positif ataupun HBV DNA terdeteksi. di usia sampai 7 bulan. Semua bayi mendapatkan imunoprofilaksis. Penurunan rerata jumlah virus yang bermakna terlihat pada ibu sebelum partus. Angka komplikasi perinatal dan abnormalitas kogenital sebanding dengan grup kontrol. Laporan yang sama juga diperlihatkan oleh studi grup Taiwan pada ibu dengan viremia tinggi yang diterapi LdT. Terjadi perbaikan kadar SGPT maternal dan penurunan kadar HBV DNA bayi saat lahir serta penurunan angka HBsAg bayi yang positif selama 6 bulan observasi.

Analisis pooling yang diterbitkan tahun 2016, mengulas 18 publikasi termasuk 1739 ibu hamil yang diterapi telbivudin. Prevalensi defek lahir ditemukan hampir sama dengan kontrol (3.6/1000 vs 3.0/1000), aborsi spontan tidak meningkat (4.2/1000 vs 16.0/1000). Tampak penurunan angka MTCT pada grup yang diterapi 0.7% vs 11.9% pada grup control ($P < .001$). Studi ulasan analisis preklinik pemberian LdT dosis tinggi (sampai 37x lebih tinggi daripada yang diberikan manusia) tidak menemukan perkembangan toksisitas peri ataupun postnatal. Prevalensi defek kogenital juga ditemukan sama pada populasi umum (2.4%) dan 3 studi melaporkan analisis angka resistensi dari 1.2% sampai 6.5%.

- Tenofovir (TFV)

Tenofovir merupakan nukleosida fosfonat asiklik atau analog nukleotida dan secara struktur menyerupai ADV. Tersedia dalam dua formula berbeda, tenofovir disoproxil fumarate (TDF) dan tenofovir alafenamide (TAF). Keduanya melepaskan metabolit tenofovir, namun TDF melepaskan tenofovir di pembuluh darah sementara TAF memasuki sel sebelum melepaskan tenofovir. Tenofovir mempunyai kerja selektif melawan retrovirus dan hepadnavirus dan digunakan untuk terapi infeksi HIV dan HB kronik..

Tenofovir disoproxil fumarate (TDF), suatu bentuk prodrug ester dari tenofovir (PMPA; (R)-9-(2-phosphonylmethoxypropyl) memperlihatkan efikasi antivirus yang baik selama 8 tahun (HBV DNA < 400 kopi/mL) pemberian pada pasien naif HBeAg negatif dan positif. Hilangnya HBeAg dan serokonversi HBeAg ditemukan pada 47% dan 31% pasien.

Meskipun data penggunaan TDF pada ibu dengan HIV atau koinfeksi HIV/HBV lebih banyak dibanding ibu dengan

monoinfeksi HVB, TDF masih merupakan pilihan pertama terapi HB pada ibu hamil oleh karena potensi dan efikasi antivirus yang kuat serta profil keamanan dan resistensi yang lebih baik dibanding antivirus lainnya. Data yang mendukung penggunaan TDF pada kehamilan didasari pada profil resistensi oleh 2 studi TDF yang tidak memperlihatkan resistensi pada penggunaan sampai 3 tahun monoterapi dan jika digunakan sampai 6 tahun monoterapi angka resistensi atau viremia kurang dari 1%. Studi estimasi pengumpulan OR untuk memulai terapi profilaksis tenofovir menghasilkan penilaian yang sama pada pemberian <28 minggu (OR 0.10, 95% CI 0.04–0.25), 28 minggu (OR 0.24, 95% CI 0.13–0.44) atau >28 minggu (OR 0.09, 95% CI 0.02–0.32) Analisis 7 studi dari Cina membandingkan trimester ke-2 versus ke-3 mengindikasikan profilaksis antivirus yang dimulai pada trimester ke-2 lebih efisien, namun observasi ini hanya berdasarkan sejumlah data kecil.

Satu studi seri mengevaluasi ibu HBeAg positif dengan HBV DNA >7 log₁₀ kopi/mL yang menerima TDF 300 mg/hari di trimester ke-3. Semua bayi mendapatkan imunoprofilaksis. Penurunan bermakna kadar HBV DNA dicapai saat kelahiran dibanding awal (rerata 5.25 ± 1.79 vs 8.87 ± 0.45 log₁₀ kopi/mL, *p* < 0.01). Semua bayi mencapai HBsAg negatif di minggu 28-36 setelah kelahiran. Sebelas bayi dari ibu yang diterapi tidak mempunyai komplikasi obstetri atau defek lahir.

Dua studi random kontrol pemberian TDF di trimester ke-3 versus tanpa terapi mengkonfirmasi penurunan bermakna resiko MTCT HB pada ibu dengan HBV DNA/viremia tinggi. Meningkatnya kadar kreatinin kinase (CK) lebih sering pada TDF dibanding yang tidak diterapi ditemukan pada satu studi, meskipun tidak bermakna secara klinis. Kedua studi

tidak menemukan perbedaan angka prematur, malformasi kongenital ataupun skor Apgar.

Penurunan densitas mineral tulang bayi merupakan salah satu efek samping yang dapat terjadi pada pemberian TDF. Studi random kontrol menilai efek profilaksis TDF pada densitas mineral tulang bayi, tidak melaporkan perbedaan densitas mineral tulang belakang antara 62 grup bayi maternal yang diterapi dan 53 grup bayi maternal kontrol di usia 1 tahun (rerata : 0.324 (SD ± 0.036) dan 0.330 (SD ± 0.036). Studi random kontrol terbaru iTAP pada 140 ibu hamil menggunakan TDF di usia kehamilan 28 minggu sampai 2 bulan post partum, tidak menemukan efek yang bermakna pada densitas mineral tulang bayi ataupun maternal.

Tenofovir alafenamide fumarate (TAF) digunakan untuk terapi infeksi HB pada tahun 2016. Tenofovir alafenamide fumarate mempunyai bioavailabilitas yang tinggi dan stabilitas plasma yang lebih baik dibanding TDF sehingga memungkinkan pengiriman metabolit aktif tenofovir difosfat yang lebih efisien ke hepatosit. Paparan sistemik yang lebih rendah dan efikasi antivirus yang sama dengan TDF yang dinilai melalui angka supresi HBV DNA <29 IU/mL. Pada studi dari subjek HVB dengan HBeAg positif dan negatif menggunakan TAF secara bermakna lebih kurang menurunkan densitas mineral tulang di lumbal dan panggul, lebih kurang meningkatkan serum kreatinin begitupula dalam hal menurunkan pembersihan kreatinin dibanding TDF. Sampai saat ini, masih sedikit studi yang menilai profil keamanan dan efikasi TAF pada ibu hamil.

Satu studi retrospektif terbaru menggunakan TAF untuk ibu dengan viremia tinggi efektif mencegah MTCT HB. Studi ini melibatkan 71 ibu hamil yang diberikan terapi di trimester ke-2 dan ke-3 sampai 4 minggu post partus. Pada ibu dengan

kadar viremia tinggi memperlihatkan angka supresi virus 85.9% (serum HBV DNA <200 000 IU/mL) saat partus. Semua bayi mempunyai HBsAg negatif dan kadar HBV DNA tidak terdeteksi di usia 24-28 minggu. Tidak ditemukan masalah keamanan yang merugikan baik untuk ibu maupun bayi.

Resistensi dan Hepatitis Flare pada Terapi Antivirus

Data yang ada saat ini menunjukkan resistensi terapi antivirus pada ibu hamil menggunakan LAM atau LdT jarang terjadi karena durasi terapi yang singkat (8-12 minggu) di trimester ke-3 kehamilan. Untuk terapi pasien yang sudah berpengalaman, jika diindikasikan, direkomendasikan memulai TDF oleh karena profil resistensi yang menguntungkan dan potensi supresi virus yang tinggi. Berdasarkan panduan dari EASL, AASLD dan APASL, obat ini merupakan standar terapi lini pertama. Tambahan lain, penggantian terapi ke TDF efektif pada ibu yang resisten dengan nukleosida. Terapi antivirus sendiri menginduksi hepatitis flare yang muncul post partum saat pengobatan dihentikan, satu studi melaporkan ketika LAM mulai diberikan pada trimester ke-3, terjadi peningkatan SGPT sebesar 25% dari ibu yang diterapi dan 49% dari grup plasebo. Setelah terapi dihentikan 4 minggu post partum, terjadi kenaikan kadar SGPT 19% (16 dari 83) dari grup ibu LAM dan 33% (15 dari 46) dari grup plasebo. Satu subjek di tiap grup mempunyai kadar SGPT >10× ULN saat terapi dihentikan. Studi lain yang mengevaluasi 38 ibu hamil dengan HB kronik dan HBeAg positif atau negatif yang menerima LAM di trimester ke-3, memperlihatkan kejadian flare postpartum (SGPT > 3× ULN) pada 62% ibu yang diterapi setelah pengobatan dihentikan dan 42% pada ibu yang tidak diterapi.

Sebagian ibu (sekitar 25%) mendapat flare hepatitis sebesar 17% dengan atau tanpa serokonversi HBeAg pada bulan pertama post partum. Pada ibu dengan HBeAg positif rerata resiko flare 3.5-19.2% jika terapi dihentikan post-partum, sementara pada ibu HBeAg yang tidak mendapatkan terapi rerata flare ditemukan 14.2–40%. Telah didalihkan bahwa penurunan kadar kortisol yang tiba-tiba merupakan gambaran dari keadaan post partum yang sama dengan penghentian steroid yang tiba-tiba untuk menghasilkan serokonversi. Pada ibu hamil dengan infeksi HB yang tidak menggunakan terapi antivirus, supresi imunitas maternal selama kehamilan diikuti oleh percepatan rekonstruksi setelah kelahiran bayi, dapat memicu flare post-partum. Walaupun flare yang terjadi sering kali ringan dan membaik secara spontan, kasus gagal hati akut dapat terjadi pada periode peripartum. Memperpanjang terapi antivirus dari 2-12 minggu post partum tidak melindungi kejadian flare post partum pada satu studi.

Resiko flare maternal HVB setelah TDF dihentikan, dilaporkan pada 6 studi yang dimasukkan dalam meta-analisis. Di antara studi ini, 35 dari 418 ibu (8%) yang menerima TDF selama hamil mengalami flare setelah penghentian dibandingkan 23 dari 382 ibu (6%) yang tidak menerima terapi, namun hasil analisa pooling tidak bermakna secara statistik (OR: 0.00 [95%CI: 0.04–0.04]).

Sehingga, ibu dengan infeksi HB harus dilakukan pemantauan berkala selama beberapa bulan setelah post partum untuk evaluasi flare hepatitis yang umumnya sembuh dengan sendirinya. Follow-up jangka panjang harus dilakukan pada ibu HBsAg positif untuk pemantauan komplikasi penyakit hati dan karsinoma hati.

Terapi Antivirus untuk Tatalaksana Penyakit Maternal

Terapi antivirus dapat dimulai selama kehamilan atau dilanjutkan apabila obat antivirus telah dimulai sebelum kehamilan ketika ibu hamil mengalami *flare* hepatitis akut atau sebelumnya dengan penyakit hati lanjut seperti sirosis/fibrosis hati. Potensi keamanan paparan fetus akibat antivirus tidak menghalangi pemberian terapi yang berpotensi menyelamatkan nyawa untuk ibu dan fetus. Studi telah melaporkan kehamilan sebagai penyebab progresi penyakit hati yang telah ada dengan gambaran klinis mulai dari *flare* hepatitis ringan sampai dekompensasi hati akut. Untuk ibu hamil dengan *flare* hepatitis akut (SGPT > 10× ULN atau 5× dari nilai awal) dengan atau tanpa dekompensasi hati, terapi TDF dapat diberikan dan harus dilanjutkan selama kehamilan. Studi pada pasien non gravid dengan eksaserbasi akut HB kronik memperlihatkan penurunan mortalitas jangka pendek ketika terjadi gagal hati akut atau kronik.

Identifikasi sirosis sangat penting dilakukan pada ibu hamil disebabkan tingginya resiko untuk komplikasi maternal dan perinatal. Studi retrospektif mengevaluasi 399 ibu hamil sirosis, 15% dari ibu mengalami dekompensasi hati selama kehamilan. Mortalitas maternal dan fetus sangat tinggi pada grup sirosis di banding grup kontrol, berturut-turut 1.8% versus 0% ($p < 0.0001$) dan 5.2% versus 2.1% ($p < 0.001$). Sehingga dianjurkan terapi antivirus dimulai pada ibu hamil sirosis atau melanjutkan terapi yang telah ada sebelumnya pada pasien sirosis hati yang hamil. Komplikasi maternal seperti hipertensi gestasional, abrupsia plasenta dan perdarahan peripartum meningkat pada grup sirosis dibanding kontrol. Tingginya angka prematuritas dan restriksi pertumbuhan terlihat pada

bayi yang lahir dari ibu sirosis. Sehingga monitoring berkala diperlukan sebagai tambahan dari terapi antivirus.

Studi terbaru tahun 2020 yang menilai efikasi dan keamanan terapi antivirus Ldt dan TDF yang diberikan kontinyu mulai saat prekonsepsi pada 136 ibu hamil dengan HB kronik, dilaporkan efektif dan aman baik untuk ibu maupun bayi yang dilahirkan. Tidak ditemukan perbedaan pada kejadian malformasi kogenital dan indikator pertumbuhan bayi antara grup yang diberikan terapi lebih awal atau di akhir kehamilan.

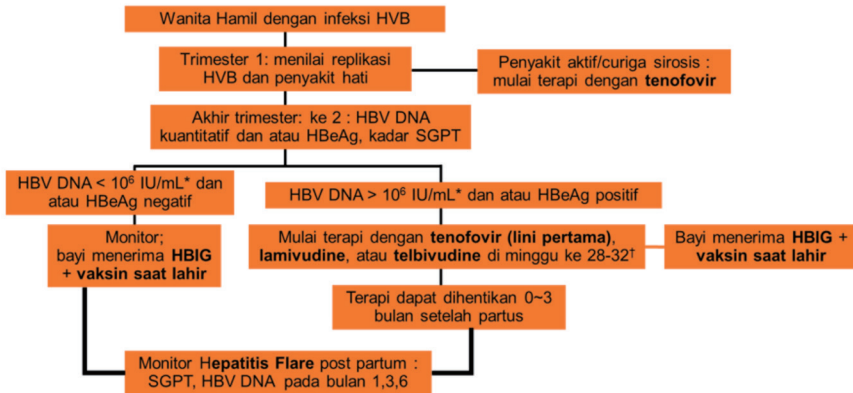
Tabel 3. Panduan Terkini Tatalaksana Infeksi HB Kronik pada Kehamilan

| | |
|---|--|
| <p>Perhimpunan Peneliti Hati Indonesia (PPHI 2017)</p> | <p>Pada pasien hamil dengan HBV DNA > 2 x 10⁶IU/mL dan atau HBeAg positif, terapi untuk mengurangi transmisi perinatal dapat dimulai pada trimester 3 sampai dengan 3 bulan setelah partus, kecuali bila ada indikasi terapi hepatitis B kronis. Tingkat Bukti/Rekomendasi : A1 Tenofovir dapat digunakan pada pasien hamil dengan infeksi HVB, dan telbivudin dapat diguna-kan sebagai alternatif. Tingkat Bukti/Rekomendasi : B1</p> |
| <p>American Association for the Study of Liver Diseases (AASLD 2018)</p> | <p>Terapi antivirus (TDF merupakan pilihan dibanding LAM & LdT) menurunkan resiko transmisi perinatal HVB pada ibu hamil HBsAg positif dengan kadar HBV DNA >200,000 IU/mL. Menyusui bukan kontraindikasi. Antivirus ini minimal di eksresi di air susu dan tidak menyebabkan toksisitas yang bermakna. Resiko paparan tingkat rendah yang tidak diketahui ke bayi harus didiskusikan dengan ibu Kualitas/Bukti Kepastian : Rendah Kekuatan Rekomendasi : Sesuai kondisi Penggunaan terapi antivirus tidak direkomendasikan untuk menurunkan resiko transmisi perinatal HVB pada ibu hamil HBsAg positif dengan kadar HBV DNA ≤200,000 IU/mL. Kualitas/Bukti Kepastian : Rendah Kekuatan Rekomendasi : Kuat</p> |

| | |
|---|--|
| <p>World Health Organization (WHO 2020)</p> | <p>Ibu hamil yang diperiksa tes infeksi HVB positif ((HBsAg positif) dengan HBV DNA $\geq 5.3 \log_{10}$ IU/mL ($\geq 200,000$ IU/mL) menerima profilaksis tenofovir mulai kehamilan 28 minggu sampai partus, untuk mencegah MTCT HVB. Termasuk 3 dosis vaksinasi hepatitis B pada semua bayi termasuk dosis saat lahir. Rekomendasi sesuai kondisi, Kualitas Bukti sedang Pada keadaan tes antenatal HBV DNA tidak tersedia, tes HBeAg dapat digunakan sebagai alternatif tes HBV DNA untuk menentukan kelayakan profilaksis tenofovir sebagai pencegahan MTCT HVB Rekomendasi sesuai kondisi, Kualitas Bukti sedang</p> |
| <p>European Association for the Study of the Liver (EASL 2017)</p> | <p>Ibu hamil dengan HB kronik dan fibrosis lanjut atau sirosis, direkomendasikan terapi tenofovir (TDF) Tingkat Bukti II-2, derajat rekomendasi 1 Ibu hamil yang telah mendapat terapi NA, TDF harus dilanjutkan sementara ETV atau NA lain harus diganti dengan TDF Tingkat Bukti II-2, derajat rekomendasi 1 Semua ibu hamil dengan kadar HBV DNA tinggi ($>200,000$ IU/ml) atau kadar HBsAg $>4 \log_{10}$ IU/ml, profilaksis TDF harus dimulai pada minggu ke24–28 kehamilan dan dilanjutkan sampai 12 minggu setelah partus Tingkat Bukti 1, derajat rekomendasi 1 Menyusui bukan kontraindikasi pada ibu HBsAg-positif yang tidak diterapi atau sedang mendapat terapi TDF atau profilaksis Tingkat Bukti III, derajat rekomendasi 2</p> |

| | |
|---|---|
| <p>Asian-Pacific Association for the Study of the Liver (APASL 2015)</p> | <p>Ibu hamil dengan infeksi HB kronik yang membutuhkan terapi antivirus, tenofovir merupakan obat pilihan yang diindikasikan untuk terapi antivirus selama trimester pertama sampai ke-3 kehamilan. Obat ini merupakan kategori B kehamilan dengan data keamanan cukup pada wanita HIV positif dan paling kurang menyebabkan resistensi virus</p> <p>Tingkat Bukti : B1</p> <p>Untuk menurunkan resiko MTCT selama periode perinatal, NA maternal jangka pendek dimulai minggu 28-32 kehamilan dengan rekomendasi penggunaan tenofovir atau telbivudine pada ibu dengan HBV DNA diatas 6-7 log₁₀ IU/ml</p> <p>Disebabkan transmisi HVB dapat muncul meski kadar maternal HBV DNA rendah, NAs dapat diberikan setelah diskusi Bersama pasien. Obat NA dapat dihentikan saat partus dan ketika mulai menyusui jika tidak ada kontraindikasi menghentikan NA</p> <p>Tingkat Bukti : B2</p> <p>Menyusui tidak dianjurkan selama terapi NA maternal. Untuk mereka yang terdeteksi dengan flare SGPT selama terapi, antivirus dilanjutkan sesuai indikasi status penyakit hati maternal</p> <p>Evidence Grade: B2</p> |
|---|---|

HBsAg, hepatitis B surface antigen; HVB, hepatitis virus B; TDF, tenofovir disoproxil fumarate; LAM, lamivudine; LdT, telbivudine; MTCT, Mother-to-child transmission; HB, Hepatitis B; NA, analog nukleosida/nukleotida; SGPT, Serum Glutamate Pyruvat Transaminase.



Gambar 1. Algoritme tatalaksana terapi antivirus HVB & Monitor pada Wanita Hamil

Terapi Antivirus pada Ibu Menyusui

Pada ibu HVB yang meneruskan terapi antivirus setelah partus, keamanan data penggunaan terapi antivirus selama menyusui masih terbatas pada studi-studi kecil. Oleh karena itu diperlukan diskusi antara klinisi dan ibu yang akan melanjutkan terapi dengan mempertimbangkan manfaat menyusui dan alternatif ketersediaan untuk menyusui.

Studi mengenai keamanan obat antivirus NA pada ibu menyusui lebih banyak dilaporkan pada penggunaan lamivudine dan tenofovir yang dikombinasi dengan terapi antiretrovirus pada pasien HIV. Studi pada 40 sampel air susu dan serum maternal dianalisa pada minggu 6, 12 dan 24 postpartum dari ibu yang menggunakan LAM sebagai bagian kombinasi antiretrovirus. Rerata konsentrasi LAM di air susu 14 jam setelah dosis maternal diberikan 510 (17 sampel), 387 (17 sampel) dan 310 mcg/L (13 sampel) yang mengalami penurunan seiring dengan waktu. Rerata konsentrasi di air susu 2.6 kali (interkuartil 1.1-3.5 kali) dari konsentrasi plasma

maternal. Sampel darah dari 25 bayi yang menyusui dari ibu yang mendapatkan terapi HIV yang berisi LAM 300mg, ditemukan pada follow-up rerata plasma konsentrasi LAM bayi usia 6 bulan 2.5 mcg/L (IQR 2.5-7.6 mcg/L) dan di usia 12 bulan 0 mcg/L.

Tabel 4. Konsentrasi Lamivudin In Vivo

| Penulis | Jumlah sampel | Dosis LAM, mg | Konsentrasi Serum Maternal, µg/L | Konsentrasi Cord Umbilikus, µg/L | Konsentrasi Cairan Amnion, µg/L | Konsentrasi Serum Bayi, µg/L | Konsentrasi Air Susu, µg/L |
|-------------------|---------------|---------------|----------------------------------|----------------------------------|---------------------------------|------------------------------|----------------------------|
| Moodley(1998) | 20 | 300,150 | 301 | 432 | 1830 | 330 | 900 |
| Mandelbrot (2001) | 57 | 300 | 302 | | 1747 | 240 | |
| Chappuy (2004) | 67 | 2mg/kgBB | 450 | 400 | 1680 | | |
| Yeh (2009) | 14 | 300 | 271 | 216 | 931 | | |
| Shapiro (2005) | 20 | 300 | 678 | | | 28 | 1828 |
| Giuliano (2007) | 40 | 300 | 200 | | | | 400 |

Diluar dari fakta bahwa LAM terkonsentrasi di air susu, namun tidak secara efisien diabsorbsi oleh bayi pada rute ini dibandingkan rute transplasenta. Paparan konsentrasi LAM pada bayi secara bermakna lebih banyak melalui utero dibanding menyusui (Tabel 4).

Satu studi yang mengevaluasi 20 ibu hamil menemukan konsentrasi LAM saat lahir serupa pada serum neonatus dan cord maternal. Sementara studi lain melaporkan temuan rendahnya kadar LAM di air susu dibanding serum maternal.

Tabel 5. Konsentrasi Tenofovir In Vivo

| Penulis | Jumlah sampel | Dosis Tenovofir, mg | Konsentrasi Serum Maternal, mg/L | Konsentrasi Cord Umbilikus, mg/L |
|--------------|---------------|---------------------|----------------------------------|----------------------------------|
| Flynn (2011) | 13 | 600 | 234 | 76 |
| | 15 | 900 | 456 | 68 |
| Hirt (2011) | 38 | 300 | 310 | 100 |

Laporan 11 bayi yang menyusui dari ibu HVB menggunakan TDF, ditemukan konsentrasi tenofovir tidak terdeteksi (<4 mcg/L) pada sampel plasma bayi.

Paparan pada bayi melalui air susu dapat diabaikan. Secara farmakologi TDF diubah menjadi metabolit tenofovir sebelum dieksresi ke air susu dan tidak diabsorpsi di saluran cerna orang dewasa. Studi dari Waitt dkk menilai konsentrasi LdT dan TDF pada bayi dan air susu, menyimpulkan LAM berakumulasi di air susu dan terdeteksi pada serum bayi yang menyusui, sebaliknya tenofovir masuk ke air susu dalam jumlah kecil namun tidak terdeteksi pada serum bayi yang menyusui. Satu meta analisis mengkalkulasi kadar LAM dan TDF pada bayi yang menyusui. Bayi saat menyusui hanya akan menerima 0.03% dari dosis tenofovir dan 2% dari dosis lamivudine yang direkomendasikan.

Pada studi pemantauan 147 bayi dengan ibu pengidap HBsAg, tidak ada perbedaan jumlah bayi yang mendapatkan HBsAg dan anti-HBs pada kelompok ASI dengan kelompok susu formula. Ibu dengan HBsAg positif masih disarankan untuk menyusui bayinya. Belum ada studi yang menyatakan keamanan terapi antivirus pada pasien laktasi, walaupun tenofovir dapat terdeteksi pada ASI dalam konsentrasi yang rendah. Dalam hal ini, laktasi tidak dikontraindikasikan.

Ulasan para ahli berdasarkan data yang tersedia dan panduan profesi menyatakan bahwa belum ada pembenaran kontraindikasi penggunaan tenofovir selama menyusui.

Ringkasan

Terapi antivirus pada ibu hamil masih merupakan tantangan dan membutuhkan penilaian individual dan detail dari resiko paparan obat ke fetus melebihi besarnya manfaat

dari terapi. Manfaat terapi termasuk menurunkan MTCT HVB pada ibu dengan viremia yang tinggi dan mengatasi penyakit maternal akibat eksaserbasi akut dari HB kronik atau progresi dari fibrosis/sirosis lanjut. Tersedianya obat oral efektif analog nukleo(t)sida yang menekan replikasi virus memungkinkan pemberian terapi di trimester ke-2 dan ke-3 dengan mengacu pada kadar HBV DNA yang tinggi dan atau HBeAg positif sesuai panduan tatalaksana terbaru. Tenovofir menjadi pilihan utama pada ibu hamil oleh karena potensi dan efikasi antivirus yang kuat serta profil keamanan dan resistensi yang lebih baik dibanding lamivudin dan telbivudin dengan kemungkinan efek paparan obat ke mineralisasi tulang.

Ibu hamil dengan HVB harus tetap dilakukan monitor klinis untuk aktif/*flare* penyakit dengan atau tanpa terapi antivirus dan diperkenankan untuk tetap menyusui bayi. Penggunaan terapi antivirus pada ibu dengan viremia tinggi bersama dengan imunoprofilaksis pada bayi mempunyai efikasi yang tinggi untuk mencegah MTCT.

Daftar Pustaka

- Ayoub, W.S. & Cohen, E. (2016). Hepatitis B management in the pregnant patient: An update. *J Clin Transl Hepatol*, 4, 241–247.
- Ayres, A., Yuen, L., Jackson, K.M., et al. (2014). Short duration of lamivudine for the prevention of hepatitis B virus transmission in pregnancy: lack of potency and selection of resistance mutations. *J Viral Hepat*, 21, 809–817.
- Ding Y, Cao L, Zhu L. et.al. (2020). Efficacy and safety of tenofovir alafenamide fumarate for preventing mother to child transmission of hepatitis B virus: a national cohort study *Aliment Pharmacol Ther.*, 00, 1–10.
- Ehrhardt S, Xie C, Guo N, et al. (2015). Breastfeeding while taking lamivudine or tenofovir disoproxil fumarate: A review of the evidence. *Clin Infect Dis*, 60:275–8. PubMed PMID: 25313254.
- European Association for the Study of the Liver (2017). EASL clinical practice guidelines: management of chronic hepatitis B virus infection. *J Hepatol.*, 67, 370–398
- Funk, A.L., Lu, Y., Yoshida, K. (2020). Efficacy and safety of antiviral prophylaxis during pregnancy to prevent mother-to-child transmission of hepatitis B virus: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Infect Dis*. Published Online August 14, 2020 [https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(20\)30586-7](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(20)30586-7)
- Han, G.R., Jiang, H.X., Zhao, W., et al. (2011). Lamivudine use in the 2nd or 3rd trimester of pregnancy has similar efficacy in preventing vertical transmission (VT) of chronic hepatitis B (CHB) in highly viremic mothers. *Hepatol*, 54, 479A.

- Heathcote, E.J., Marcellin, P., Buti, M., et al. (2011). Three-year efficacy and safety of tenofovir disoproxil fumarate treatment for chronic hepatitis B. *Gastroenterology*, 140(1), 132-143.
- Hu, Y. et al.(2018). Safety and efficacy of telbivudine in late pregnancy to prevent mother-to-child transmission of hepatitis B virus: a multicenter prospective cohort study. *J. Viral. Hepat.* 25, 429–437
- Jaffe, A. & Brown, R.S. (2017). A Review of antiviral use for the treatment of chronic hepatitis B virus infection in pregnant women. *Gastroenterol Hepatol*, 13(3), 154-163.
- Kushner, T. & Sarkar, M. (2018). Chronic hepatitis B in pregnancy. *Clin Liv Dis*, 12(1),24-28
- Li, W., Jia, L., Zhao, X. et.al. (2018). Efficacy and safety of tenofovir in preventing mother-to-infant transmission of hepatitis B virus: a meta-analysis based on 6 studies from China and 3 studies from other countries, *BMC Gastroenterol*, 18(1), 121.
- Liu, J. et al. (2019). Efficacy and safety of telbivudine and tenofovir disoproxil fumarate in preventing hepatitis B vertical transmission: a real-life practice. *J. Viral. Hepat.* 26(10), 1170–1177
- Pan, CQ., Duan, Z., Dai, E., et.al. (2016). China Study Group for the Mother-to-Child Transmission of Hepatitis B. Tenofovir to prevent hepatitis B transmission in mothers with high viral load. *N Engl J Med*, 374(24), 2324-2334.
- Pan, X., Chen, J., Zhou, L., et. al. (2020). Efficacy and safety of continuous antiviral therapy from preconception to prevent perinatal transmission of hepatitis B virus. *Sci Rep*, 10, 13631.

- Perhimpunan Peneliti Hati Indonesia (2017). Konsensus Nasional Penatalaksanaan Hepatitis B di Indonesia. PPHI, Jakarta.
- Piratvisuth T, Han GR, Pol S, et.al. (2016). Comprehensive review of telbivudine in pregnant women with chronic hepatitis B. *World J Hepatol.*;8(9):452-460.
- Salvadori, N., Fan, B., Teeyasoontranon, W., et.al. (2019). Maternal and infant bone mineral density 1 year after delivery in a randomized, controlled trial of maternal tenofovir disoproxil fumarate to prevent mother-to-child transmission of hepatitis B virus. *Clin Inf Dis* ,69(1):144–6
- Sarin, S. K. Kumar M, Lau GK, et al. (2016). Asian-pacific clinical practice guidelines on the management of hepatitis B: A 2015 update. *Hepatol. Int.* 10, 1–98.
- Tenovofir (2020). Drugs and Lactation Database (LactMed) [Internet]. Bethesda (MD): National Library of Medicine (US); 2006-. Tenofovir. [Updated 2020 Jun 15]. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/>
- Terrault NA, Bzowej NH, Chang KM, (2016). American Association for the Study of Liver Diseases. AASLD guidelines for treatment of chronic hepatitis B. *Hepatol.*63(1), 261-283.
- The Royal Australian and New Zealand College of Obstetrician and Gynaecologist (2019). Guidelines management of hepatitis B in pregnancy. Women’s Health Committee (RANZCOG).
- Tran, T.T.(2016). Hepatitis B in Pregnancy. *Clin Infect Dis*, 62(4), S314-317.
- van Bömmel, F., Wiegand, J. & Berg, T. (2018). Treatment of hepatitis B infections *in* *Hepatology - a clinical textbook*, ninth edition, Ed by Mauss, et al.,163-207.

- Waitt C, Olagunju A, Nakalema S., et al. (2018). Plasma and breast milk pharmacokinetics of emtricitabine, tenofovir and lamivudine using dried blood and breast milk spots in nursing African mother–infant pairs. *J Antimicrob Chemother*, 73, 1013–1019
- World Health Organization (2020). Guidelines for prevention of mother-to-child transmission of hepatitis B virus. <http://www.who.int/hiv/pub/hepatitis/hepatitis-b-guidelines/en/>

Riwayat Editor



Prof. dr. Muh. Nasrum Massi, Ph.D., Sp.MK

Lahir di Makassar, 10 September 1967. Memulai pendidikan di SDN Pembangunan 3 Tauladan Makassar (1974-1980), SMP PGRI Makassar (1980-1983) dan SMAN 1 Makassar (1983-1986) serta menempuh pendidikan dokter di FK UNHAS melalui jalur bebas tes Penelusuran Minat dan Kemampuan (PMDK). Gelar Master dan Doktor berhasil didapatkan melalui program Beasiswa MEXT (Monbukagakusho) oleh Kementerian Pendidikan, Budaya, Olahraga, Ilmu Pengetahuan dan Teknologi Pemerintah Jepang di Kobe University, Japan (2000-2005). Selanjutnya, ia memperoleh gelar dokter spesialis pada tahun 2019 dengan spesialisasi Mikrobiologi Klinik.

Berbagai jenis aktivitas di bidang kedokteran telah ia tempuh dalam peningkatan skill dan ilmu yang telah ia peroleh untuk diaplikasikan ke masyarakat luas. Selama menjadi dosen di FK UNHAS, ia telah menunjukkan minat

yang cukup besar di bidang Mikrobiologi Klinik. Selain berperan aktif di bidang Mikrobiologi, ia juga dipercaya untuk menjabat Wakil Rektor bidang Riset, Inovasi dan Kemitraan UNHAS (2018-2022).

Secara garis besar, ia memiliki berbagai penelitian di bidang mikrobiologi klinik. Hingga tahun 2021, ia berhasil mempublikasikan hasil penelitian sebanyak 98 artikel di jurnal Internasional bereputasi Scopus dengan jumlah sitasi 347 dan memperoleh H-index 10. Untuk mendukung pengembangan penelitian-penelitian yang akan dilakukan, ia melakukan kolaborasi riset dengan mitra Internasional sebagai bentuk meningkatkan *value* dari riset yang dilakukan, yaitu Kolaborasi dengan PT. Novartis (NEHCRI), TRUNCATE-TB (Singapura), Italian Liver Foundation, PT. Java Biocolloid (Italia), The Massachusetts Institute of Technology (MIT) dalam program MIT-Indonesia Research Alliance (MIRA) dan University of Nottingham (Inggris) untuk penyakit Hepatitis. Selain publikasi artikel, ia juga ikut berpartisipasi dalam penulisan buku dan memiliki 4 buku yang telah diterbitkan. Nasrum Massi secara terus menerus berusaha untuk menyalurkan ide-ide yang dimiliki menjadi sebuah bahan penelitian yang bermanfaat. Semoga buku ini mampu memberikan pengetahuan secara lebih terperinci terkait Hepatitis B.



Dr. dr. Rina Masadah, Sp.PA(K), M.Phil., DFM

Lahir di Makassar, 29 April 1967. Berperan sebagai dokter spesialis Patologi Anatomi dan dosen di Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin. Rina Masadah menempuh pendidikan dokter di Universitas Hasanuddin pada tahun 1991. Ia kemudian melanjutkan pendidikan Magister

di bidang Biokimia dan Molekuler Biologi di University of Queensland, Australia di tahun 2006 dan pendidikan Doktor di Universitas Hasanuddin tahun 2013.

Berbagai pendidikan tambahan di bidang kedokteran juga dilalui untuk meningkatkan kemampuan di bidang tersebut. Rina Masadah mengikuti posdoc di bidang molekuler biologi (University of Queensland, Australia) dan kedokteran forensik (University of Groningen, Belanda). Ia kemudian mengambil spesialis di bidang Patologi Anatomi (Universitas Hasanuddin) dan menjadi konsultan di Kolegium Patologi Anatomi, Jakarta, Indonesia di tahun 2017. Rina Masadah juga mengemban tugas sebagai Wakil Dekan untuk Riset, Inovasi dan Kemitraan Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin (2018-sekarang).

Dengan rasa ingin tahun yang besar, Rina Masadah meningkatkan dan terus berupaya untuk mengasah skill di bidang penelitian. Hingga saat ini, ia telah menerbitkan 44 publikasi, berupa jurnal dan buku. Selain aktif di bidang pendidikan, ia juga aktif dalam berorganisasi. Saat ini, ia tercatat sebagai pengurus dalam beberapa organisasi, seperti Ikatan Dokter Indonesia (IDI), *Indonesian Association of Pathologists* (IAPI), Yayasan Kanker Indonesia (YKI), dan Asosiasi Institusi Pendidikan Kedokteran Indonesia (AIPKI).

Semasa hidupnya, Rina Masadah juga memperoleh beberapa penghargaan, yaitu mahasiswa terbaik (1988) dan dosen terbaik (2008) Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin. Selain itu, beliau juga memperoleh International Gynecology Cancer Society Traveling Award selama 2 tahun berturut-turut (2010 dan 2011), dan Program Beasiswa Peningkatan Kualitas Publikasi Internasional (PKPI)/ Sandwich-like oleh Kemendikbudristek. Semoga buku

Tinjauan Multiaspek Transmisi Vertikal Hepatitis B ini mampu memberikan pengetahuan secara lebih terperinci.



Dr. dr. Maisuri T. Chalid, SpOG, SubSp.KFM.

Lahir di Makassar, tanggal 9 April 1967. Menempuh pendidikan di Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin pada tahun 1986-1993. Setelah bertugas 3 tahun di puskesmas sebagai dokter PTT, pada tahun 1996, ia diterima sebagai dosen di Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin. Ia kemudian menempuh pendidikan spesialisasi Obstetri dan Ginekologi tahun 1998-2002. Sejak 2002, Maisuri bekerja sebagai klinisi di RS Wahidin Sudirohusodo dan memulai karirnya sebagai dosen Obstetri dan Ginekologi di Universitas Hasanuddin, kemudian tahun 2012 menjadi dokter obgin di RS Universitas Hasanuddin.

Pada tahun 2004, Maisuri mendapatkan beasiswa dari *The International Association for Maternal and Neonatal Health* (IAMANEH) untuk mengikuti *postgraduate course* selama 3 (tiga) bulan di bidang *Reproductive Health Research*, di World Health Organization (WHO), Jenewa, Swiss, yang diselenggarakan oleh Geneva Foundation for Medical Education and Research (GFMER) dan Organisasi Kesehatan Dunia (WHO). Selanjutnya Maisuri menempuh pendidikan Konsultan Fetomaternal di Universitas Padjadjaran, Bandung dan dilanjutkan sebagai *fellow* di bidang *Maternal Fetal Medicine* di KK Hospital-Singapore. Maisuri dinyatakan lulus Konsultan Kedokteran Fetomaternal pada tahun 2007. Pada tahun 2008, ia mendapatkan gelar Doktor dari Pascasarjana Universitas Hasanuddin.

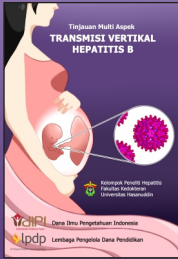


Andi Alya Yusriyyah, S.Pi., M.Si

Lahir di Ujung Pandang, 24 Mei 1996. Memulai pendidikan di SDN 2 Unggulan Maros, SMPN 2 Unggulan Maros, dan SMAN 1 Maros. Andi Alya menempuh pendidikan sarjana perikanan di Universitas Brawijaya (2013-2017) dan magister sains di Universitas Hasanuddin (2018-2021). Saat ini, ia bekerja sebagai staf *World Class University (WCU)* Universitas Hasanuddin di bawah kepemimpinan Wakil Rektor bidang Riset, Inovasi dan Kemitraan Universitas Hasanuddin.

Selama menempuh pendidikan sarjana, Andi Alya mengikuti beberapa kegiatan magang di UPT-BAPL Bangil, Pasuruan (2015) dan Balai Riset Perikanan Budiday Air Payau dan Penyuluhan Perikanan (BRPBAP3) Maros, Sulawesi Selatan (2016). Selain itu, ia berhasil menerima beasiswa dari Japan Student Services Organization (JASSO) melalui program Six University Initiative Japan Indonesia (SUIJI) untuk melaksanakan penelitian magister di Research Institute of Molecular Genomics, Kochi University, Jepang.

Andi Alya juga memperoleh beberapa penghargaan, yaitu *bronze medal* pada acara The International Invention and Innovation Exhibition (ITEX) 2015 di Kuala Lumpur, Malaysia; Silver medal pada International Engineering Invention Innovation Exhibition (I-ENVEX) 2016 di Universiti Malaysia Perlis, Malaysia. Semoga buku **Tinjauan Multiaspek Transmisi Vertikal Hepatitis B** ini mampu memberikan pengetahuan secara lebih terperinci.



Infeksi virus hepatitis B (VHB) merupakan masalah kesehatan global, kurang lebih sepertiga penduduk bumi telah terpapar oleh penyakit ini. World Health Organization (WHO) memperkirakan lebih dari 257 juta orang terinfeksi secara kronis dan 900.000 kematian terjadi setiap tahun akibat dari hepatitis B. Pada daerah yang sangat endemik seperti sebagian Asia, Pasifik, dan Afrika sub-Sahara, sebagian besar infeksi VHB terjadi terutama selama masa bayi dan anak usia

dini. Upaya pencegahan hepatitis B difokuskan pada imunisasi bayi yang telah dilaksanakan di 183 negara anggota WHO. Sampai tahun 2012, 94 Negara Anggota termasuk Indonesia telah memperkenalkan imunisasi dosis kelahiran hepatitis B. Untuk mengurangi kejadian infeksi HBV kronis, WHO telah merekomendasikan upaya yang dapat dilakukan dalam mencegah adanya infeksi VHB ini. Selain itu, diperlukan pemahaman lebih terperinci tentang karakter virus hepatitis hingga cara mendeteksinya. Buku ini akan membahas berbagai aspek dalam transmisi vertikal VHB, dimulai dari aspek molekuler virus hepatitis, aspek genomik VHB yang akan membahas lebih dalam terkait mutasi gen yang terjadi serta implikasi klinis VHB, ulasan khusus terkait infeksi VHB selama kehamilan, penularan VHB dari ibu ke anak, pelayanan antenatal kehamilan dengan VHB, VHB berdasarkan berbagai metode persalinan, pemeriksaan laboratorium terkait diagnosis VHB, serta pencegahan dan penatalaksanaannya.



Gedung UPT Unhas Press
Kampus Unhas Tamalanrea, Jl. Perintis Kemerdekaan Km.10
e-mail: unhaspress@gmail.com
Makassar

ISBN 978-979-530-376-3

