

BAB II

TINJAUAN PUSTAKA

2.1 Hepatitis B

2.1.1 Defenisi Hepatitis B

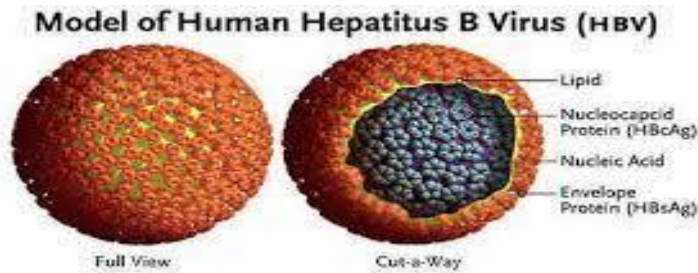
Hepatitis B adalah infeksi yang disebabkan oleh Virus Hepatitis B (HBV), yang menyerang organ hati dan dapat menimbulkan penyakit akut maupun kronis. Virus ini menyebar melalui kontak dengan darah atau cairan tubuh penderita, seperti melalui hubungan seksual, transfusi darah, penggunaan jarum yang tidak steril, serta penularan dari ibu ke bayi saat persalinan. HBV memiliki tingkat infektivitas 50–100 kali lebih tinggi dibandingkan dengan Human Immunodeficiency Virus (HIV), penyebab Acquired Immune Deficiency Syndrome (AIDS). Penyakit ini dapat dicegah dengan vaksin yang aman dan efektif. (Suratno et al. 2020).

Virus Hepatitis B pertama kali ditemukan oleh Blumberg dan rekan-rekannya pada tahun 1965. Pada masa itu, virus ini dikenal dengan sebutan "Australian Antigen." Dalam darah penderita yang terinfeksi virus ini, melalui pengamatan dengan mikroskop elektron, dapat ditemukan tiga jenis partikel yang berbeda. Pertama, partikel berbentuk bulat dengan diameter 20-22 nm. Kedua, partikel berbentuk batang dengan diameter 20 nm dan panjang antara 50-250 nm. Kedua jenis partikel ini tidak mengandung asam nukleat dan diperkirakan hanya merupakan lapisan lipoprotein dari virus Hepatitis B. Ketiga, partikel dengan diameter 42 nm, yang disebut *Dane particle*, adalah bentuk lengkap virion HBV yang mengandung asam nukleat. (Yulia, D. 2019).

Virus Hepatitis B termasuk dalam famili *Hepadnaviridae* dan genus *Orthohepadnavirus*. Virion virus ini berbentuk bulat (sferis) dengan diameter 42 nm dan genom sepanjang 3,2 kilobasa. Genom HBV berupa DNA untai ganda (*double-stranded DNA*), tetapi tidak sepenuhnya ganda. Ujung DNA virus ini berhubungan dengan enzim DNA polimerase. Panjang genomnya bervariasi, yaitu 3.020-3.320 nukleotida pada untai ganda lengkap, dan 1.700-2.800 nukleotida pada untai ganda yang tidak lengkap. Virus ini memiliki amplop lipid di bagian luar yang melindungi nukleokapsid berbentuk ikosahedral di bagian dalamnya. Nukleokapsid ini membungkus DNA virus dan enzim DNA polimerase, yang memiliki aktivitas

reverse transcriptase. Selain partikel virion, terdapat partikel sferis dan filamentosa yang tidak memiliki inti kapsid sehingga tidak bersifat infeksius. Namun, partikel ini mengandung antigen permukaan (*surface antigen*) yang dikenal sebagai HBsAg. Antigen ini diproduksi dalam jumlah besar selama siklus hidup virus sehingga dapat dideteksi di dalam darah. DNA HBV berbentuk lingkaran ganda (*partially double-stranded DNA*), di mana untai luar yang lengkap disebut untai negatif, dan untai dalam yang tidak lengkap disebut untai positif. Untai negatif memiliki sekitar 3.200 nukleotida yang menyandi protein virus, sedangkan untai positif berfungsi dalam proses replikasi virus. Genom HBV memiliki beberapa wilayah penyandi (*coding regions*), yaitu wilayah *PreC*, *PreS1*, dan *PreS2*. Selain itu, terdapat empat wilayah penyandi terbuka (*open reading frames* atau ORF): ORF S (menyandi HBsAg), ORF C (menyandi HBcAg dan HBeAg), ORF P (menyandi enzim polimerase), dan ORF X (menyandi HBxAg).

Protein HBsAg yang dihasilkan dari ORF S terdiri atas 226 asam amino dan membentuk sekitar 85% dari selubung virus. Protein ini memiliki determinan antigenik "a" (asam amino 124-147) yang bersifat imunogenik dan sangat homogen di seluruh dunia. Oleh karena itu, determinan ini digunakan dalam diagnosis infeksi dan pengembangan vaksin. Namun, mutasi pada asam amino determinan "a" dapat menyebabkan perubahan konformasi antigen sehingga memengaruhi pengikatan antibodi, baik yang dihasilkan dari vaksinasi maupun dari infeksi alami. Protein HBx memiliki potensi untuk memicu kanker hati primer (*hepatocellular carcinoma* atau HCC). Protein ini dapat merangsang pertumbuhan sel secara abnormal dengan meningkatkan aktivitas enzim transkripsi metil transferase, yang kemudian menyebabkan hipermetilasi DNA dan aktivasi gen-gen onkogenik. Selain itu, mutasi pada wilayah *PreC* genom HBV juga dikaitkan dengan risiko terjadinya HCC. Infeksi virus Hepatitis B ditandai oleh peradangan dan kerusakan sel hati (*nekrosis*). Infeksi dapat berlangsung dalam dua bentuk, yaitu akut atau kronis. Infeksi kronis didefinisikan jika berlangsung lebih dari enam bulan tanpa adanya penyembuhan. (Yulia, D. 2019).



Gambar 2. 1. Struktur Hepatitis B (Sumber Yulia, D. 2019)

Hepatitis B merupakan suatu kondisi klinis atau patologis yang ditandai dengan tingkat peradangan dan kerusakan sel hati (*nekrosis*) yang bervariasi. Penyakit ini disebabkan oleh Virus Hepatitis B (VHB), dan infeksiya dapat bersifat akut maupun kronis. Infeksi kronis didefinisikan sebagai kondisi yang berlangsung selama lebih dari enam bulan tanpa adanya tanda-tanda penyembuhan. Virus Hepatitis B menyerang sel-sel hati, sebagaimana diperlihatkan pada Gambar 2.1. Mekanisme terbentuknya hepatitis akut, hepatitis kronis, atau bahkan kanker hati primer (*karsinoma hepatoseluler*) dimulai dari kerusakan pada sel hati. Namun, mekanisme pasti yang menyebabkan karsinoma hepatoseluler belum sepenuhnya dipahami. Penelitian menunjukkan bahwa berbagai faktor, seperti usia, jenis kelamin, faktor genetik, dan kondisi imunologis penderita, turut berperan. Selain itu, respon imun seluler terhadap antigen VHB juga memengaruhi eliminasi virus dari tubuh dan dapat berkontribusi terhadap risiko berkembangnya kanker hati. (Yulia, D. 2019)

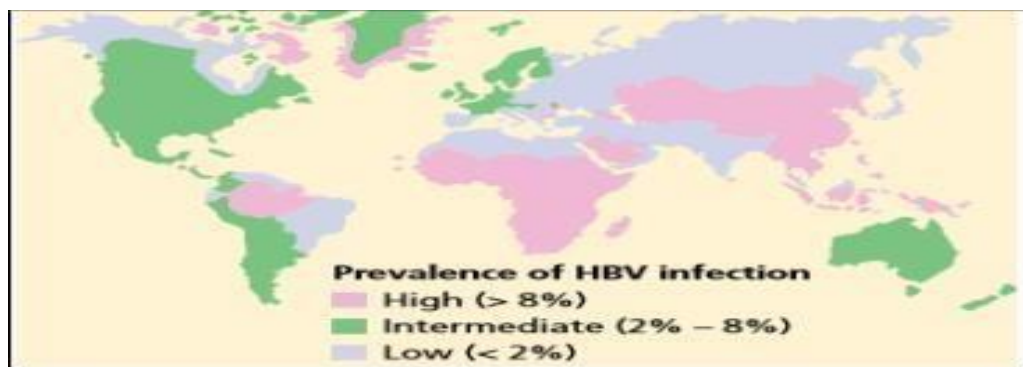
2.1.2 Etiologi

Hepatitis B Virus (VHB) adalah virus yang tergolong dalam keluarga Hepadnaviridae dan memiliki materi genetik berupa DNA. Virus ini memiliki DNA untai tunggal (single-stranded DNA) dan dilengkapi dengan enzim DNA polimerase yang berfungsi untuk membentuk DNA untai ganda (double-stranded DNA) di dalam sel yang terinfeksi. Struktur virus atau virionnya memiliki lapisan ganda dengan diameter sekitar 42 nanometer (nm), di mana bagian inti dalam (inner core) berukuran sekitar 28 nm dan dilapisi oleh selaput (envelope) yang memiliki ketebalan sekitar 7 nm. Virus ini mengandung DNA ganda (dsDNA) dengan berat molekul sekitar $1,6 \times 10^6$. Di dalam envelope tersebut, terkandung dua jenis antigen penting, yaitu antigen inti (HBcAg) dan antigen permukaan (HBsAg), dimana

keduanya berperan sangat penting dalam proses infeksi dan respons pada imun tubuh terhadap infeksi hepatitis B. (Gita Dwi Lestari, 2024).

2.1.3 Epidemiologi

Berdasarkan data epidemiologi, diperkirakan sekitar 400 juta orang di seluruh dunia terinfeksi oleh virus Hepatitis B (HBV). Di wilayah Asia Pasifik, sekitar 170 juta orang terjangkit, dengan China menjadi negara dengan jumlah infeksi terbanyak, mencapai sekitar 93 juta orang. Indonesia menempati peringkat ketiga setelah China dan India, dengan tingkat prevalensi infeksi Hepatitis B berkisar antara 5 hingga 17%.



Gambar 2. 2 Prevalensi infeksi virus hepatitis B (Sumber Yulia, D. 2019)

Pada Gambar 2 di atas, terlihat peta yang menunjukkan penyebaran infeksi Hepatitis B di berbagai negara. Indonesia termasuk dalam kategori dengan prevalensi tinggi, yaitu lebih dari 8%. Saat ini, belum ada laporan resmi mengenai jumlah kasus HBsAg positif di Indonesia secara keseluruhan. Namun, ada beberapa penelitian yang telah dilakukan di berbagai daerah, seperti di Talang, Kabupaten Solok. Dalam penelitian yang melibatkan 250 orang menggunakan tes rapid, ditemukan bahwa 19,5% di antaranya terinfeksi HBsAg positif. Di daerah lain, seperti di Pulau Air Lombok, juga dilakukan penelitian dan ditemukan bahwa 10,6% penduduknya terinfeksi HBsAg. Meskipun angka kejadian bervariasi di setiap daerah, secara keseluruhan, prevalensi pembawa virus Hepatitis B di Indonesia tergolong tinggi, dengan perkiraan mencapai sekitar 1,75 juta orang. (Yulia, D. 2019).

2.1.4 Penularan Hepatitis B

Hepatitis B dapat menyebar melalui berbagai cara, termasuk luka akibat tusukan jarum, proses tato, tindik, serta kontak dengan darah atau cairan tubuh yang

terinfeksi, seperti air liur, cairan menstruasi, cairan vagina, dan air mani. Penularan juga dapat terjadi melalui penggunaan ulang jarum suntik atau benda tajam yang telah terkontaminasi, baik di fasilitas kesehatan, komunitas, maupun di kalangan pengguna narkoba suntik. Selain itu, penularan secara seksual lebih sering ditemukan pada individu yang tidak divaksinasi dan memiliki banyak pasangan seksual.(WHO. 2018)

2.1.5 Gejala Hepatitis B

Gejala hepatitis B akut biasanya dimulai dengan keluhan seperti mual, muntah, sakit kepala, dan rasa lelah yang berlebihan, yang kemudian diikuti dengan munculnya jaundice (penyakit kuning) setelah 1-2 minggu. Saat ikterus atau jaundice mulai muncul, gejala-gejala lainnya biasanya akan membaik. Pada hepatitis B kronis, sebagian besar pasien tidak menunjukkan gejala atau hanya mengalami gejala ringan. Namun, dalam beberapa kasus, gejala yang bisa muncul termasuk anoreksia (hilangnya nafsu makan) yang menetap, penurunan berat badan yang tidak dapat dijelaskan, kelelahan yang berkepanjangan, serta pembesaran hati (hepatomegali) dan limpa (splenomegali). Selain itu, kondisi ini juga dapat menyebabkan gangguan pada sistem tubuh lainnya, seperti arthritis (peradangan sendi), vaskulitis (peradangan pembuluh darah), glomerulonefritis (penyakit ginjal), miokarditis (peradangan jantung), mielitis transversa (radang pada sumsum tulang belakang), dan neuropati perifer (kerusakan saraf luar). Gejala-gejala ini menunjukkan bahwa hepatitis B kronis bisa berdampak pada berbagai organ tubuh jika tidak segera diobati dengan benar dan baik.(Bhakti et al. 2024)

2.1.6 Pencegahan Hepatitis B

Salah satu cara pencegahan Hepatitis B semua bayi disarankan untuk menerima vaksin hepatitis B sesegera mungkin setelah lahir, idealnya dalam waktu 24 jam. Setelah itu, vaksinasi dilanjutkan dengan dua hingga tiga dosis tambahan dengan jeda minimal empat minggu di antaranya. Bagi mereka yang telah menyelesaikan rangkaian tiga dosis, umumnya tidak memerlukan vaksin penguat. Perlindungan dari vaksin ini dapat bertahan setidaknya 20 tahun, bahkan berpotensi seumur hidup. Penularan hepatitis B dari ibu ke bayi dapat dicegah dengan pemberian obat antivirus selama kehamilan, selain melalui vaksinasi. Untuk menurunkan risiko terkena atau menularkan hepatitis B yaitu Gunakan kondom

untuk hubungan seksual yang aman dan kurangi jumlah pasangan seksual, Hindari berbagi jarum suntik atau peralatan untuk menyuntikkan obat, tindik, atau tato, Cuci tangan dengan sabun dan air setelah bersentuhan dengan darah, cairan tubuh, atau permukaan yang mungkin terkontaminasi, Pastikan mendapatkan vaksin hepatitis B, terutama jika Anda bekerja di lingkungan pelayanan kesehatan. (WHO. 2018)

Penyakit Hepatitis B sebenarnya dapat dicegah melalui vaksinasi. Namun, hingga saat ini masih banyak masyarakat Indonesia yang belum mengetahui tentang keberadaan dan manfaat vaksin tersebut. Bahkan, ada beberapa orang yang beranggapan bahwa vaksin tersebut bertentangan dengan ajaran agama. Sementara itu, hingga kini, vaksin untuk mencegah Hepatitis C belum berhasil dikembangkan. Oleh karena itu, Organisasi Kesehatan Dunia (WHO) dan Kementerian Kesehatan Republik Indonesia telah menyusun lima strategi untuk menurunkan angka penyebaran Hepatitis B dan C. Salah satunya adalah dengan memberikan edukasi kepada masyarakat tentang penyebab, gejala klinis, cara penularan, pencegahan, serta layanan kesehatan seperti pemeriksaan laboratorium, perawatan, pengobatan, dan vaksinasi yang disediakan oleh pemerintah. Kegiatan edukasi ini sangat penting untuk dilakukan kepada seluruh lapisan masyarakat, terutama bagi kelompok yang berisiko tinggi terkena infeksi ini. (Naully et al. 2019)

2.1.7 Pengobatan Hepatitis B

Saat ini, belum ditemukan pengobatan khusus untuk infeksi hepatitis B akut. Penanganan lebih difokuskan pada hepatitis B kronis dengan menggunakan antivirus oral, yang berfungsi memperlambat perkembangan sirosis serta meningkatkan harapan hidup penderita. Oleh karena itu, langkah pencegahan dan deteksi dini menjadi kunci utama dalam mengurangi jumlah kasus infeksi hepatitis B. Pencegahan dapat dilakukan melalui pemberian vaksin hepatitis B serta penggunaan antivirus sebagai tindakan pencegahan (profilaksis).

Proses diagnosis bertujuan untuk membedakan antara infeksi akut dan kronis. Sayangnya, banyak individu dengan hepatitis B kronis tidak menyadari kondisi mereka hingga penyakit sudah berkembang lebih parah, sehingga meningkatkan risiko komplikasi serius. (Christian et al. 2024)

2.2 Hepatitis B Surface Antigen (HBsAg)

HBsAg merupakan antigen permukaan dari virus Hepatitis B yang mengandung protein dan diproduksi oleh sitoplasma sel hati yang terinfeksi. Antigen ini dapat terdeteksi dalam darah sebelum serta selama fase infeksi akut, masa karier, maupun pada infeksi kronis.(Aeni et al. 2018). Menurut jurnal Amalia dan Ati HBsAg adalah salah satu jenis antigen yang terdapat pada lapisan luar virus hepatitis B dan dapat terdeteksi dalam cairan tubuh individu yang terinfeksi. Pemeriksaan HBsAg dapat dilakukan menggunakan berbagai metode, seperti RIA (*Radio Immuno Assay*), ELISA (*Enzyme-Linked Immunosorbent Assay*), RPHA (*Reverse Passive Hemagglutination*), serta *imunokromatografi*.(Amalia et. al 2020) HBsAg adalah antigen yang terdapat pada lapisan luar virus hepatitis B dan ditemukan dalam cairan tubuh yang terinfeksi. Oleh karena itu, deteksi awal hepatitis B dapat dilakukan dengan menggunakan *HBsAg rapid screening test*, Salah satu metode yang umum digunakan untuk uji serologi HBsAg adalah imunokromatografi, yang memanfaatkan teknologi uji aglutinasi lateks berwarna. Metode imunokromatografi memiliki keunggulan, yaitu tidak memerlukan peralatan canggih, mudah digunakan dan praktis.(Wardani et al. 2020)

2.3 Pemeriksaan HBsAg

Pemeriksaan imunologi terhadap virus hepatitis B (VHB) sangat penting untuk mendeteksi adanya infeksi. Beberapa pemeriksaan tersebut meliputi:

1. Hepatitis B Surface Antigen (HBsAg)

Pemeriksaan ini bertujuan untuk mendiagnosis hepatitis B akut. HBsAg biasanya muncul dalam darah sekitar enam minggu setelah infeksi dan akan menghilang dalam waktu tiga bulan. Namun, jika keberadaan HBsAg bertahan lebih dari enam bulan, maka kondisi ini dikategorikan sebagai pembawa (*carrier*) hepatitis B.

2. Antibodi terhadap Hepatitis B Surface (Anti-HBs)

Anti-HBs adalah antibodi yang muncul sebagai respons terhadap HBsAg. Keberadaan antibodi ini menunjukkan fase pemulihan dari infeksi hepatitis B, kondisi hepatitis B subklinis yang telah berlangsung lama, atau respon terhadap vaksinasi HBV. (Yulia, D. 2019)

Pada beberapa kasus, individu dengan HBsAg negatif tetapi Anti-HBs positif belum tentu bebas dari infeksi HBV, terutama jika terdapat infeksi oleh varian mutan HBV.(Yulia, D. 2019)

3. Hepatitis B Envelope Antigen (HBeAg)

Hepatitis B e antigen (HBeAg) adalah suatu protein yang dihasilkan dari bagian inti virus Hepatitis B (HBV). Berbeda dengan HBcAg, HBeAg dilepaskan ke dalam aliran darah. HBeAg berfungsi sebagai indikator adanya aktivitas replikasi virus, yang menunjukkan seberapa aktif virus berkembang biak dalam tubuh. Kehadiran HBeAg ini juga terkait erat dengan potensi penularan virus dan tingkat kerusakan yang terjadi pada hati.

4. Antibodi terhadap Hepatitis B Envelope (Anti-HBe)

Anti-HBe adalah antibodi yang diproduksi oleh sistem imun tubuh. Antibodi ini dapat muncul sementara selama infeksi Hepatitis B akut, atau bisa bertahan lebih lama setelah replikasi virus yang sangat aktif, sebagai tanda bahwa tubuh berhasil mengontrol infeksi.(Profil Prodia. 2022)

5. Antibodi terhadap Hepatitis B Core (Anti-HBc)

es anti-HBc adalah salah satu cara untuk mengetahui apakah seseorang memiliki kekebalan terhadap virus Hepatitis B, yang juga berguna untuk menentukan apakah vaksinasi Hepatitis B diperlukan. Terkadang, seseorang dapat menunjukkan hasil positif hanya pada anti-HBc, sementara hasil tes HBsAg atau anti-HBs negatif. Kondisi ini, yang disebut isolated anti-HBc, ditemukan pada sekitar 42% pasien dengan infeksi HIV.

6. HBV DNA (Deoxyribonucleic Acid)

HBV DNA (Hepatitis B Virus DNA) adalah tes standar yang digunakan untuk mendiagnosis infeksi Hepatitis B, dan kadar HBV DNA menjadi pedoman untuk memulai pengobatan antivirus pada pasien dengan Hepatitis B kronis. Tes ini dilakukan dengan metode amplifikasi asam nukleat menggunakan Polymerase Chain Reaction (PCR). Namun, tes PCR memerlukan waktu yang cukup lama dan biaya yang relatif tinggi karena membutuhkan peralatan khusus, persiapan yang rumit, serta

tenaga medis yang terlatih. Oleh karena itu, tidak semua laboratorium dapat melakukan pemeriksaan ini.(Hanjoyo et al. 2021)

2.4 Metode Pemeriksaan HBsAg

Antigen permukaan dari virus Hepatitis B (HBsAg) diperiksa untuk mendeteksi keberadaan virus dalam tubuh. Jika hasil pemeriksaan menunjukkan positif, itu menandakan adanya infeksi virus Hepatitis B. Sebaliknya, jika hasilnya negatif, maka virus tidak terdeteksi dalam tubuh.

Pemeriksaan laboratorium untuk mendiagnosis Hepatitis B dapat dilakukan dengan berbagai metode yang digunakan untuk mendeteksi keberadaan antigen permukaan virus sebagai berikut :

1. Rapid Screening Test

Metode ini di sebut juga metode *Immunochromatography*, metode ini sering dilakukan di laboratorium dikarenakan mudah, cepat, hemat waktu dan tidak mahal.Metode ini jika hasil Reaktif akan di tandai dengan terbentuk dua garis merah di daerah C dan T, dan jika sebaliknya tidak terdapat dua garis merah pada daerah C dan T maka hasilnya Non-Reaktif ini disebabkan oleh reaksi antara HBsAg dengan anti HBs yang dilapisi oleh konjugat koloidal.(Wijayanti. 2016)

2. CLIA (Chemiluminescent Immunoassay)

Metode CLIA telah banyak dikembangkan dalam berbagai bidang, termasuk dalam diagnosis klinis untuk mendeteksi berbagai jenis penyakit. Metode ini banyak digunakan karena memiliki keunggulan dalam hal selektivitas, sensitivitas yang tinggi, kecepatan, serta waktu analisis yang relatif singkat.CLIA sendiri dapat diartikan sebagai proses emisi cahaya dengan sudut dan intensitas berbeda yang terjadi dalam spektrum tampak akibat reaksi kimia tertentu. Teknik ini bekerja dengan mengukur konsentrasi suatu zat dalam sampel berdasarkan cahaya yang dihasilkan dari reaksi chemiluminescence. Secara umum, reaksi ini menghasilkan cahaya sebagai salah satu produk, yang kemudian dapat dideteksi dalam kondisi dasar ground state.(Putri. 2022)

3. ELISA (Enzyme-Linked Immunosorbent Assay)

Teknik Enzyme-Linked Immunosorbent Assay (ELISA) adalah metode imunologi yang digunakan untuk mengukur kadar aktivitas protein dan status reaksi imun dalam tubuh individu. Keunggulan dari ELISA adalah tingkat sensitivitas dan spesifisitas yang cukup tinggi, karena metode ini bergantung pada ikatan spesifik antara antigen dan antibodi. ELISA bekerja dengan mendeteksi keberadaan antigen atau antibodi berdasarkan perubahan warna yang terjadi ketika enzim yang terkonjugasi dengan antibodi bereaksi dengan substrat. Metode ini efektif untuk mendeteksi molekul dalam cairan biologis, meskipun kadar antigen atau antibodi tersebut sangat rendah. Namun, beberapa kekurangan dari ELISA adalah penggunaan antibodi monoklonal, yang hanya mengenali satu antigen spesifik. Hal ini menyebabkan biaya operasional menjadi lebih tinggi, karena antibodi monoklonal lebih mahal dibandingkan antibodi poliklonal. Selain itu, proses pengujian ELISA memerlukan waktu yang relatif lama, dan harganya lebih mahal dibandingkan dengan tes cepat lainnya. (Andayani et al. 2023)