

KARYA AKHIR

**EKSPRESI SUPPRESSOR OF CYTOKINE SIGNALING 2 (SOCS2)  
PADA PLASENTA IBU HAMIL  
DENGAN SERUM HBeAg POSITIF DAN NEGATIF**



**Marlina**

**C075171002**

**PROGRAM PENDIDIKAN DOKTER SPESIALIS  
PATOLOGI ANATOMI  
FAKULTAS KEDOKTERAN  
UNIVERSITAS HASANUDDIN  
MAKASSAR  
2020**

**EKSPRESI SUPPRESSOR OF CYTOKINE SIGNALING 2 (SOCS2)  
PADA PLASENTA IBU HAMIL  
DENGAN SERUM HBeAg POSITIF DAN NEGATIF**

**KARYA AKHIR**

**SEBAGAI SALAH SATU SYARAT UNTUK MENCAPAI GELAR  
DOKTER SPESIALIS-1 (SP-1)**

**DISUSUN DAN DIAJUKAN OLEH**

**MARLINA**

**KEPADA**

**PROGRAM PENDIDIKAN DOKTER SPESIALIS-1 (SP-1)**

**PROGRAM STUDI PATOLOGI ANATOMI**

**FAKULTAS KEDOKTERAN**

**UNIVERSITAS HASANUDDIN**

**MAKASSAR**

**2020**

## HALAMAN PENGESAHAN

### KARYA AKHIR

#### EKSPRESI SUPPRESSOR OF CYTOKINE SIGNALING 2 (SOCS2) PADA PLASENTA IBU HAMIL DENGAN SERUM HBeAg POSITIF DAN NEGATIF

Disusun dan diajukan oleh :

**MARLINA**

Nomor Pokok : C075101002

Telah dipertahankan di depan Panitia Ujian Akhir

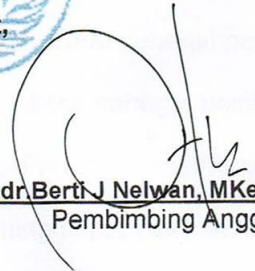
Pada Tanggal 16 Oktober 2020

Dan dinyatakan telah memenuhi syarat

Menyetujui :

Komisi Penasihat,

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

  
Dr. dr. Bert J Nelwan, MKes, SpPA(K)  
Pembimbing Anggota

Manajer Program Pendidikan Dokter Spesialis  
Fakultas Kedokteran Unhas

  
dr. Ulenq Bahrin, Sp.PK(K), Ph.D  
NIP. 196805181998022001



a.n. Dekan,  
Wakil Dekan Bid. Akademik,  
Riset dan Inovasi

  
Dr. dr. Irfan Idris, M.Kes  
NIP. 196711031998021001

## **PRAKATA**

Puji syukur penulis panjatkan atas kehadiran Allah Subhanahuwata'ala berkat rahmat dan karunia-NYA sehingga penulis dapat menyelesaikan tugas akhir sesuai dengan waktu yang ditentukan.

Penulisan karya akhir ini dengan judul :

**“EKSPRESI SUPPRESSOR OF CYTOKINE SIGNALING 2 (SOCS2)**

**PADA PLASENTA IBU HAMIL**

**DENGAN SERUM HBeAg POSITIF DAN NEGATIF”**

merupakan persyaratan dalam rangka menyelesaikan pendidikan dokter spesialis-1 ilmu Patologi Anatomi Kedokteran Universitas Hasanuddin.

Penulis menyadari sepenuhnya bahwa karya akhir ini tidak akan terlaksana tanpa bantuan dan motivasi dari berbagai pihak. Untuk itu penulis mengucapkan terima kasih yang sebesar-besarnya kepada :

1. Dr. dr. Rina Masadah, M.Phil, Sp.PA(K), DFM sebagai pembimbing I dan Dr.dr.Berti J Nelwan, SpPA(K), MKes sebagai pembimbing II sekaligus sebagai Ketua Bagian Ilmu Patologi Anatomi, yang telah memberikan masukan dan arahan sehingga penyusunan karya akhir ini sejak proposal hingga selesai dapat berjalan dengan baik.
2. dr. Upik A. Miskad, Ph.D, Sp.PA(K) sebagai Ketua Program Studi Ilmu Patologi Anatomi Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin.

3. Seluruh staf pengajar Bagian Ilmu Patologi Anatomi Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin yang telah membimbing dan mengarahkan kami selama menjalani pendidikan.
4. Rekan-rekan PPDS-1 Ilmu Patologi Anatomi atas bantuan, dukungan, dan kerjasamanya.
5. Kepada keluarga saya, orang tua, mertua, suami dan anak-anak tercinta yang telah memberikan dukungan dan doa, serta kesabaran selama penulis menjalani pendidikan sampai karya akhir ini dapat selesai.

Akhirnya, penulis berharap semoga karya akhir ini dapat bermanfaat bagi ilmu pengetahuan. Tak lupa penulis memohon maaf bila ada hal-hal yang tidak berkenan dalam penulisan karya akhir ini, karena penulis menyadari sepenuhnya bahwa karya akhir ini masih jauh dari kesempurnaan.

Makassar, 21 september 2020

dr. Marlina

## **PERNYATAAN KEASLIAN KARYA AKHIR**

YANG BERTANDA TANGAN DIBAWAH INI :

NAMA : MARLINA

NOMOR POKOK : C075171002

PROGRAM STUDI : PATOLOGI ANATOMI

Menyatakan dengan sebenarnya bahwa karya akhir yang saya tulis ini benar-benar merupakan hasil karya saya sendiri, dan bukan merupakan pengambilalihan tulisan atau pemikiran orang lain. Apabila dikemudian hari terbukti atau dapat dibuktikan bahwa sebagian atau keseluruhan karya akhir ini hasil karya orang lain, saya bersedia menerima sanksi atas perbuatan tersebut.

Makassar, 21 september 2020  
Yang menyatakan

Marlina

### PERNYATAAN KEASLIAN KARYA AKHIR

YANG BERTANDA TANGAN DIBAWAH INI :

NAMA : MARLINA

NOMOR POKOK : C075171002

PROGRAM STUDI : PATOLOGI ANATOMI

Menyatakan dengan sebenarnya bahwa karya akhir yang saya tulis ini benar-benar merupakan hasil karya saya sendiri, dan bukan merupakan pengambilalihan tulisan atau pemikiran orang lain. Apabila dikemudian hari terbukti atau dapat dibuktikan bahwa sebagian atau keseluruhan karya akhir ini hasil karya orang lain, saya bersedia menerima sanksi atas perbuatan tersebut.

Makassar, 21 september 2020  
Yang menyatakan

  
Marlina

## ABSTRAK

**MARLINA.** *Ekspresi Supressor Of Cytokine Signaling-2 (SOCS2) Pada Plasenta Dari Ibu Hamil Dengan Serum HBeAg Positif Dan Negatif* (dibimbing oleh **Rina Masadah** dan **Berti J Nelwan**)

*Latar Belakang:* Tujuan dilakukannya penelitian ini untuk mengetahui hubungan antara ekspresi Supressor Of Cytokine Signaling-2 (SOCS2) pada plasenta dengan kadar HBeAg pada serum ibu.

*Metode:* Plasenta dikumpulkan dari 66 orang ibu dengan serum HbsAg positif. Dari serum HbsAg yang positif diperiksa HBeAg positif dan negatif. Plasenta di proses menjadi blok parafin dan dilakukan pewarnaan dengan imunohistokimia SOCS2. Kemudian dilakukan analisis dengan skoring berdasarkan persentase luas area yang terwarnai.

*Hasil:* Dari total 66 sampel menunjukkan ekspresi SOCS2 pada kelompok sampel HbeAg serum ibu positif dengan skor 0 sejumlah nol sampel (tidak ada), derajat I delapan sampel, derajat II satu sampel, dan derajat III satu sampel. Dan pada kelompok sampel dengan HBeAg negatif terdapat jumlah sampel plasenta derajat 0 sejumlah dua puluh lima sampel, derajat I lima belas sampel, derajat II enam sampel, dan derajat III empat sampel.

*Kesimpulan:* tidak terdapat korelasi yang cukup bermakna antara SOCS2 pada plasenta dengan positifitas HBeAg pada serum ibu, namun tetap mempunyai potensi terhadap resiko penularan Hepatitis B Virus secara transplasental dengan mekanisme yang masih belum diketahui. Hasil penelitian ini dapat digunakan sebagai pedoman untuk pencegahan dan pendekatan terapi VHB dari ibu ke anak.

Kata kunci: Supressor Of Cytokine Signaling-2; SOCS2; HBeAg; placenta

## ABSTRACT

**MARLINA.** *Expression profile of SOCS2 antigens in placenta of women with positive and negative hepatitis virus e antigen (HBeAg)* (supervised by **Rina Masadah** and **Berti J Nelwan**)

The purpose of this study was to observe the relationships between Suppressor of Cytokine Signaling-2 (SOCS2) expressions on placenta and the level of maternal serum HBeAg. Methods: Placenta tissue samples were obtained from 66 mothers with positive HBsAg serum. Samples collected were then further analyzed and divided into HBeAg positive and negative groups. Placenta tissues was embedded into paraffin blocks and underwent SOCS2 immunohistochemistry staining. Scoring and grading of SOCS2 expression was performed based on the percentage of total positive staining microscopically.

Results: We found that in the HBeAg positive group, no samples were classified as grade 0, eight samples were grade I, one sample was grade II and one sample was grade III. In the HBeAg negative group, twenty-five placenta samples were grade 0, twenty-five samples were grade I, six samples were grade II, and four were grade III.

Conclusion: No significant correlation between SOCS2 expressions in the placenta tissue and HBeAg serum levels, however, the risk of transplacental hepatitis B virus (HBV) transmission is still persist with an unknown mechanism. The results of this study could be used as guidelines for the prevention and therapeutic approaches of mother-to-child HBV transmission

Key words: Suppressor Of Cytokine Signaling-2; SOCS2; HBeAg; placenta

## DAFTAR GAMBAR

|                                                                                    |    |
|------------------------------------------------------------------------------------|----|
| Gambar 1. Tahap awal perkembangan plasenta .....                                   | 9  |
| Gambar 2. Perkembangan vili plasenta pada trimester pertama .....                  | 10 |
| Gambar 3. Awal plasenta .....                                                      | 11 |
| Gambar 4. Barrier plasenta .....                                                   | 12 |
| Gambar 5. Potongan tebal plasenta .....                                            | 13 |
| Gambar 6. Struktur Virus Hepatitis B .....                                         | 14 |
| Gambar 7. Genom virus yang penting<br>untuk replikasi adalah HBsAg .....           | 16 |
| Gambar 8. Envelope HBV .....                                                       | 19 |
| Gambar 9. Protein sekretori HBV yang melewati plasenta .....                       | 21 |
| Gambar 10. Replikasi virus atau integrasi<br>DNA virus ke dalam hepatosit .....    | 25 |
| Gambar 11. Mekanisme yang menyebabkan kelelahan<br>sel T CD8 spesifik VHB .....    | 28 |
| Gambar 12. Jalur HBeAg menyebabkan immunotoleran<br>pada infeksi hepatitis B ..... | 30 |

## DAFTAR TABEL

|                                                                                                   |    |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| Tabel 1. Karakteristik sampel .....                                                               | 47 |
| Tabel 2. Ekspresi SOCS2 berdasarkan status HBeAg ibu .....                                        | 47 |
| Tabel 3. Derajat ekspresi SOCS2 seluruh sampel .....                                              | 50 |
| Tabel 4. Perbandingan antara serum HBeAg ibu<br>dengan derajat skor ekspresi SOCS2 plasenta ..... | 51 |

## DAFTAR DIAGRAM

|                                                                                      |    |
|--------------------------------------------------------------------------------------|----|
| Diagram 1. Frekuensi HbsAg berdasarkan usia ibu .....                                | 46 |
| Diagram 2. Perbandingan ekspresi SOCS2<br>pada HbeAg positif dan HbeAg negatif ..... | 50 |

## DAFTAR ARTI SINGKATAN

|            |                                          |
|------------|------------------------------------------|
| AHB        | Acut Hepatitis B                         |
| ALT        | Alanine aminotransferase                 |
| ASGP-R     | Asyaloglicoprotein Reseptor              |
| $\beta$ R1 | Beta reseptor-1                          |
| CHB        | Chronic Hepatitis B                      |
| ERK        | Extracellular signal-regulated kinase    |
| FOXP3      | Forkhead box P3                          |
| HBeAg      | Hepatitis B envelope antigen             |
| HBsAg      | Hepatitis B surface antigen              |
| HBV DNA    | Hepatitis B virus Deoxyribo Nucleic Acid |
| HCC        | Hepatocellular Carcinoma                 |
| IFN        | Interferon                               |
| IL         | Interleukin                              |
| ISGs       | IFN stimulated genes                     |
| JAK        | Janus Kinase                             |
| LC         | Liver Chirrosis                          |
| mRNA       | Messenger RNA                            |
| MTCT       | Mother To Child Transmission             |
| NK         | Natural Killer                           |
| PD1        | Programme Death-1                        |
| PRRs       | Pathogen Recognition Receptors           |

|       |                                                  |
|-------|--------------------------------------------------|
| PCR   | Polymerase Chain Reaction                        |
| SOCS2 | Suppressor Of Cytokine Signaling-2               |
| STAT  | Signal Transducer and Activator of Transcription |
| SAPK  | Stress-activated protein kinases                 |
| JNK   | Jun amino-terminal kinases                       |
| Th    | T helper                                         |
| TLR   | Toll like receptor                               |
| TNF   | Tumor Necrosis Factor                            |
| Treg  | T regulator                                      |
| TYK   | Tyrosine kinase                                  |
| VHB   | Virus Hepatitis B                                |

## DAFTAR ISI

|                                                    |      |
|----------------------------------------------------|------|
| HALAMAN JUDUL .....                                | i    |
| HALAMAN PENGESAHAN .....                           | ii   |
| PRAKATA .....                                      | iii  |
| PERNYATAAN KEASLIAN KARYA AKHIR .....              | v    |
| ABSTAK .....                                       | vi   |
| ABSTRACT .....                                     | vii  |
| DAFTAR GAMBAR .....                                | viii |
| DAFTAR TABEL .....                                 | ix   |
| DAFTAR DIAGRAM .....                               | x    |
| DAFTAR ISI.....                                    | xiv  |
| BAB I .....                                        | 1    |
| PENDAHULUAN .....                                  | 1    |
| I.1    Latar belakang .....                        | 1    |
| I.2    Rumusan Masalah .....                       | 5    |
| I.3    Tujuan Penelitian.....                      | 6    |
| I.3.1    Tujuan Umum : .....                       | 6    |
| I.3.2    Tujuan Khusus : .....                     | 6    |
| I.4    Hipotesis .....                             | 6    |
| I.5    Manfaat Penelitian .....                    | 7    |
| I.5.1    Manfaat Aplikasi : .....                  | 7    |
| I.5.2    Manfaat Pengembangan Ilmu : .....         | 7    |
| BAB II .....                                       | 8    |
| TINJAUAN PUSTAKA .....                             | 8    |
| II.1    Plasenta .....                             | 8    |
| II.2    Anatomi plasenta.....                      | 12   |
| II.3    Virus Hepatitis B .....                    | 14   |
| II.4    Hepatitis B envelope antigen (HBeAg) ..... | 19   |

|                   |                                                                              |    |
|-------------------|------------------------------------------------------------------------------|----|
| II.5              | Transmisi dari ibu ke anak ( <i>Mother To Child Transmission-MTCT</i> )..... | 20 |
| II.6              | Immunopatogenesis Hepatitis B .....                                          | 23 |
| II.7              | Immunotoleran pada hepatitis B kronik berhubungan dengan HBeAg..             | 28 |
| II.8              | Suppressor Of Cytokine Signaling (SOCS2) .....                               | 30 |
| II.9              | Ekspresi SOCS2 pada jaringan gestasional .....                               | 32 |
| II.10             | Kerangka Teori .....                                                         | 34 |
| BAB III           | .....                                                                        | 35 |
| KERANGKA KONSEP   | .....                                                                        | 35 |
| III.1             | Identifikasi Variabel.....                                                   | 35 |
| III.2             | Kerangka Konsep.....                                                         | 35 |
| BAB IV            | .....                                                                        | 36 |
| METODE PENELITIAN | .....                                                                        | 36 |
| IV.1              | Desain Penelitian .....                                                      | 36 |
| IV.2              | Tempat dan Waktu Penelitian .....                                            | 36 |
| IV.3              | Populasi Penelitian.....                                                     | 36 |
| IV.4              | Sampel dan Cara Pengambilan Sampel .....                                     | 36 |
| IV.5              | Kriteria Inklusi dan Eksklusi.....                                           | 37 |
| IV.5.1            | Kriteria Inklusi .....                                                       | 37 |
| IV.5.2            | Kriteria Eksklusi .....                                                      | 37 |
| IV.6              | Cara Kerja .....                                                             | 37 |
| IV.6.1            | Alokasi Subyek .....                                                         | 37 |
| IV.6.2            | Prosedur Pemeriksaan HBsAg dan HBeAg .....                                   | 38 |
| IV.6.3            | Prosedur Pemeriksaan HBV DNA Serum Ibu dan Cord Blood Bayi                   | 38 |
| IV.6.4            | Prosedur Pewarnaan Hematoksilin Eosin .....                                  | 39 |
| IV.6.5            | Prosedur Pemeriksaan Imunohistokimia .....                                   | 41 |
| IV.7              | Definisi Operasional dan Kriteria Objektif.....                              | 41 |
| IV.7.1            | Definisi Operasional.....                                                    | 41 |
| IV.7.2            | Kriteria Objektif .....                                                      | 42 |
| IV.8              | Pengolahan Data dan Analisis Data.....                                       | 43 |
| IV.9              | Alur Penelitian.....                                                         | 44 |
| IV.10             | Personalialia Penelitian .....                                               | 45 |

|                                                                                                                                                                         |    |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| BAB V.....                                                                                                                                                              | 46 |
| HASIL DAN PEMBAHASAN.....                                                                                                                                               | 46 |
| V.1    Hasil Penelitian .....                                                                                                                                           | 46 |
| V.1.1    Karakteristik Umum Sampel .....                                                                                                                                | 46 |
| V.1.2    Sampel Plasenta dan pewarnaan imunohistokimia Supressor OF<br>Cytokine Signaling-2 (SOCS2).....                                                                | 48 |
| V.1.3    Analisis perbandingan kelompok sampel HBsAg Positif – HbeAg<br>Positif dan HBsAg Positif – HbeAg negatif serum ibu dengan derajat skor<br>ekspresi SOCS2 ..... | 50 |
| V.2    Pembahasan .....                                                                                                                                                 | 52 |
| V.2.1    Usia Ibu dengan infeksi hepatitis B .....                                                                                                                      | 53 |
| V.2.2    Kriteria serologi HBsAg Positif – HbeAg Positif dan HBsAg Positif –<br>HbeAg Negatif. ....                                                                     | 54 |
| V.2.3    Membandingkan kelompok serum HBsAg positif – HbeAg positif,<br>HBsAg Positif – HbeAg negatif dengan derajat ekspresi SOCS2 pada<br>plasenta 55                 |    |
| BAB VI.....                                                                                                                                                             | 58 |
| KESIMPULAN DAN SARAN .....                                                                                                                                              | 58 |
| VI.1    KESIMPULAN.....                                                                                                                                                 | 58 |
| VI.2    SARAN.....                                                                                                                                                      | 58 |
| DAFTAR PUSTAKA.....                                                                                                                                                     | 59 |

## **BAB I**

### **PENDAHULUAN**

#### **I.1 Latar belakang**

Infeksi virus hepatitis B (VHB) merupakan masalah kesehatan global. Lebih dari 2 miliar orang telah terinfeksi virus VHB di seluruh dunia, dan hampir 1 juta orang meninggal setiap tahunnya akibat penyakit hati yang terkait VHB (Navabakhsh *et al.*, 2011; Voiculescu, 2015). Dari 240 juta penduduk di seluruh dunia yang terinfeksi virus hepatitis B kronik, perjalanan penyakitnya menjadi sirosis sekitar pada 40% pada penderita yang tidak ditangani dan berisiko menjadi sirosis dekompensata dan karsinoma hepatoseluler (Tang *et al.*, 2018).

Di Asia Tenggara dan Cina, prevalensi infeksi VHB pada wanita usia subur mencapai 10-20%. India mewakili infeksi VHB kronis terbesar kedua di dunia dengan sekitar 40 juta orang. Prevalensi infeksi VHB kronis pada wanita hamil adalah 0,82 persen, hal ini menunjukkan bahwa selama kehamilan beresiko terjadi penularan vertical infeksi virus hepatitis B dari ibu ke anak (Trehanpati *et al.*, 2013; Nelson, Jamieson and Murphy, 2014; Vyas *et al.*, 2017; Sarpel *et al.*, 2018).

Di Indonesia sendiri berdasarkan data Riset Kesehatan Dasar (Riskesdas) Kementerian Kesehatan RI tahun 2018, prevalensi hepatitis semakin meningkat sekitar 0,4%, dua kali lebih tinggi dibandingkan tahun 2013 yaitu 0,2% dari rata-rata prevalensi hepatitis di seluruh Indonesia.

Prevalensi semakin meningkat pada penduduk berusia di atas 15 tahun. Jenis hepatitis yang banyak menginfeksi penduduk Indonesia adalah hepatitis B (21,8%), hepatitis A (19,3%) dan hepatitis C (2,5%) yang berpotensi untuk menjadi kronis, dan berpotensi menjadi kanker hati (Kementerian Kesehatan, 2014).

Lebih dari sepertiga infeksi hepatitis B kronik di seluruh dunia ditularkan dari ibu ke anak / *Mother to child transmission* (MTCT) (Nelson, Jamieson and Murphy, 2014). MTCT adalah jalur utama infeksi virus hepatitis B, yang mencakup transmisi intrauterin dan transmisi pada waktu proses persalinan, menyusui dan kontak sehari-hari, yang lebih sering terjadi pada ibu dengan HBeAg positif dan kadar DNA virus yang tinggi (Sarpel *et al.*, 2018). Kombinasi vaksin hepatitis dan pemberian hepatitis B immunoglobulin (HBIG) pada bayi baru lahir diharapkan dapat mencegah transmisi selama persalinan dan post partum. Sekitar 5-10% transmisi vertical VHB tidak dapat dicegah karena kegagalan proteksi terhadap infeksi intrauterin. Namun demikian, tidak ada strategi standar selama periode gestasional untuk mencegah transmisi intrauterin ibu ke bayi (Liu *et al.*, 2015).

Asia timur merupakan endemis genotip B, dimana terbukti sering terjadi transmisi transplasenta terutama pada ibu HBeAg seropositif (Li, Hou and Cao, 2015). Pada wanita hamil yang asimtomatik di India Utara yang positif HBsAg 1,1% terdapat 71% dari wanita ini yang mempunyai

level VHB DNA yang tinggi dengan risiko tinggi untuk menularkan pada bayinya (Shrivastava *et al.*, 2013).

Status HBeAg positif pada ibu dapat menginduksi toleransi imun *in utero* oleh karena partikel virus dapat melewati plasenta, sehingga terjadi infeksi VHB, dan menyebabkan penderita berada dalam stadium toleransi imun sampai dia dewasa. Mekanisme transmisi juga diduga terjadi pada saat lahir atau *in utero* sehingga menghasilkan status toleransi imun pada infan yang terinfeksi (Shrivastava *et al.*, 2013; Vyas *et al.*, 2017).

Beberapa penulis menduga mekanisme toleransi imun pada infan juga berhubungan dengan transplasenta. HBeAg dari ibu yang positif HBsAg menghambat fungsi sel T dan sel dendritik pada neonatus melalui peningkatan limfosit T regulator sehingga mengurangi respon imun terhadap VHB dan meningkatkan risiko terjadinya transmisi intrauterine (Tran, 2011; Nelson, Jamieson and Murphy, 2014; Hao HY *et al.*, 2017).

Limfosit T regulator menekan proliferasi, produksi sitokin (IFN $\gamma$  dan IL-2), aktivitas sitolitik dan antigen spesifik sel T CD4 dan CD8, dan fungsi APC dan sel B melalui sekresi sitokin antiinflamasi IL-10 dan TGF  $\beta$ . Sel T regulator ini memfasilitasi lingkungan toleransi imun pada bayi baru lahir sehingga mencegah berkembangnya respon imun protektif yang matur (Trehanpati *et al.*, 2013).

Pada bayi yang lahir dengan infeksi VHB, terjadi toleransi sel T terhadap antigen VHB menyebabkan bayi baru lahir dengan status kronik carrier. Sehingga, kuatnya kehadiran limfosit T regulator dan juga tentu

saja aspek lainnya yaitu menurunnya kemampuan limfosit T CD8 untuk menghasilkan IFN $\gamma$  dan CD107a menjadi salah satu aspek yang berhubungan dengan infeksi VHB kronik pada neonatus (Trehanpati *et al.*, 2013).

Suppressor Of Cytokine Signalling 2 (SOCS2) adalah suatu kelompok protein yang terlibat dalam penghambatan jalur signaling JAK-STAT. SOCS2 sebagai regulator sinyal sitokin yang bertindak dalam umpan balik negatif untuk menghambat pensinyalan sitokin (Yi Yu *et al.*, 2017). SOCS2 terutama diidentifikasi sebagai inhibitor yang diinduksi sitokin dari pensinyalan intraseluler oleh berbagai mediator sitokinerelasi termasuk faktor penghambat leukemia (LIF), interleukin (IL) -6, IL-4, prolaktin (PRL), hormon pertumbuhan, interferon (IFN), dan stem sel factor (Crocker, Kiu, and Nicholson.,2009).

Yi Yu *et al* menemukan bahwa, HBeAg hanya meningkatkan ekspresi SOCS 2, tetapi tidak SOCS1 dan SOCS3. Efek stimulasi HBeAg pada ekspresi SOCS2 selanjutnya dikonfirmasi oleh 4 hasil yaitu : (1) SOCS2 mRNA dan protein diaktifkan oleh rHBeAg, (2) SOCS2 mRNA dan protein dirangsang oleh HBeAg, (3) SOCS2 mRNA dan protein ditingkatkan oleh HBeAg, (4) SOCS2 mRNA dan protein dirangsang oleh rHBeAg. Oleh karena itu, diungkapkan bahwa HBeAg memainkan peran spesifik dalam aktivasi SOCS2 (Yi Yu *et al.*,2017).

Dalam studi terbaru dikemukakan bahwa pada neonatus yang lahir dari ibu HBsAg positif, 90% beresiko menjadi infeksi kronik, hal ini

mendukung pendapat bahwa HBsAg dan HBeAg dapat melewati plasenta (Vyas *et al.*, 2017). Song *et al.* menemukan bahwa kegagalan vaksin dan HBIg secara signifikan berhubungan dengan HBeAg dan VHB DNA sebanyak 21% dan 27%, sedangkan transmisi virus berhubungan dengan status HBsAg positif sebanyak 12%. Xu *et al.*, mengemukakan bahwa risiko transmisi ibu ke bayi berhubungan dengan titer HBsAg (Bhat, 2012).

Tingginya prevalensi hepatitis B, salah satunya disebabkan adanya penularan ibu ke bayi, menjadi pertimbangan saya untuk meneliti ekspresi SOCS2 pada plasenta dari ibu yang positif HBsAg, sebagai salah satu pertimbangan dalam patogenesis penularan virus hepatitis B dari ibu ke janin, sekaligus dapat dijadikan bahan pertimbangan penelitian selanjutnya dalam pencegahan dan penanganan penularan VHB.

Penelitian ini belum pernah dilakukan di Indonesia, dan sejauh pengetahuan penulis, penelitian terhadap ekspresi SOCS2 terhadap infeksi VHB di plasenta belum pernah dilakukan dimanapun.

## **I.2 Rumusan Masalah**

Berdasarkan latar belakang masalah diatas dapat dirumuskan suatu pertanyaan penelitian :

Apakah terdapat perbedaan ekspresi Supressor Of Cytokine Signaling 2 (SOCS2) pada plasenta ibu hamil dengan serum HBsAg positif-HBeAg positif, dan serum HBsAg positif- HBeAg negatif?

### **I.3 Tujuan Penelitian**

#### **I.3.1 Tujuan Umum :**

Menilai perbedaan ekspresi Supressor Of Cytokine Signaling-2 (SOCS2) pada plasenta ibu hamil dengan serum HBsAg positif-HBeAg positif, dan serum HBsAg positif- HBeAg negatif.

#### **I.3.2 Tujuan Khusus :**

1. Menentukan adanya HBeAg pada serum ibu hamil yang positif HBsAg.
2. Menentukan ekspresi SOCS2 pada plasenta dari ibu hamil dengan serum HBsAg positif - HBeAg positif.
3. Menentukan ekspresi SOCS2 pada plasenta dari ibu hamil dengan serum HBsAg positif - HBeAg negatif.
4. Membandingkan ekspresi SOCS2 pada plasenta dari ibu hamil dengan serum HBsAg positif - HBeAg positif dan HBsAg positif - HBeAg negatif.

### **I.4 Hipotesis**

Ekspresi Supressor Of Cytokine Signaling 2 (SOCS2) pada plasenta ibu hamil dengan serum HBsAg positif - HBeAg positif terekspresi dengan derajat lebih tinggi dibandingkan dengan skor ekspresi SOCS2 pada plasenta ibu hamil dengan serum HBsAg positif – HBeAg negatif.

## **I.5 Manfaat Penelitian**

### **I.5.1 Manfaat Aplikasi :**

Data penelitian ini dapat dimanfaatkan untuk penerapan klinis dalam pengembangan profilaksis dan terapi, dalam mencegah penularan virus hepatitis B dari ibu ke bayi.

### **I.5.2 Manfaat Pengembangan Ilmu :**

1. Memberikan informasi ilmiah tentang adanya protein gen Supressor Of Cytokin Signaling 2 (SOCS2) pada sel-sel trofoblast yang berada pada plasenta.
2. Memberikan landasan teori tentang SOCS2 sebagai regulator imun dalam respon negative terhadap penularan virus hepatitis B dari ibu ke bayi.

## BAB II

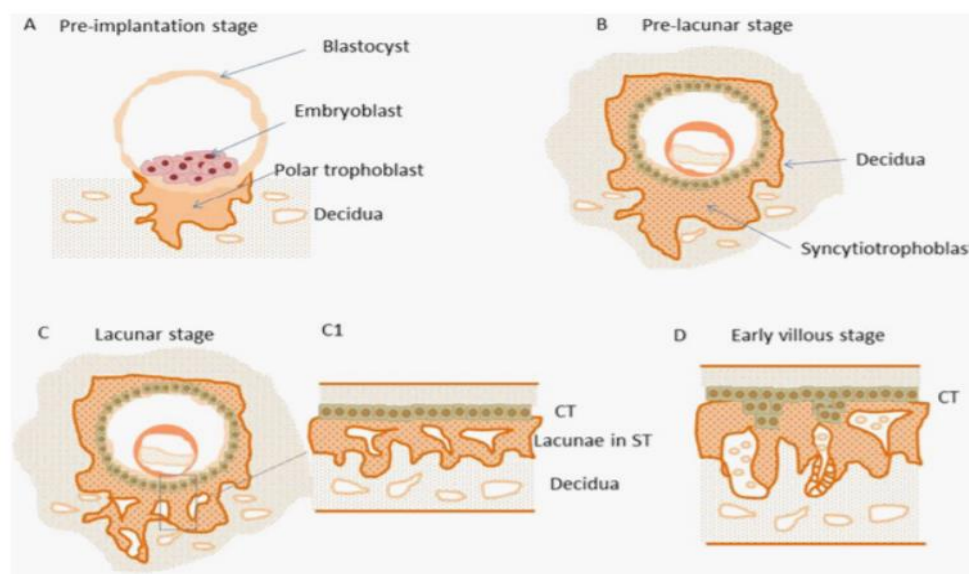
### TINJAUAN PUSTAKA

#### II.1 Plasenta

Plasenta adalah organ hematogen yang mensuplai oksigen, nutrisi dan IgG dari ibu ke fetus. Strukturnya seperti diskus, melekat pada dinding uterus (desidua) yang berhubungan dengan fetus melalui tali pusat dan dengan darah ibu melalui *intervillous blood space* yang terbentuk antara plasenta dan desidua basalis. Villi chorialis mengandung pembuluh darah fetus. Pertukaran darah ibu dan fetus terjadi pada permukaan villi melalui sinsitiotrofoblas (STBs), suatu sinsitium multinucleated untuk pertukaran substansi utama dan sebagai barrier fisik terhadap masuknya pathogen. Infeksi pada desidua basalis menyebabkan terpaparnya STBs terhadap virion dalam darah, sedangkan infeksi pada desidua parietalis dapat menyebar ke membran korionik sekitarnya dan membran amnion (Pereira, 2018).

Jaringan trofoblas adalah komponen utama dari plasenta. Empat sampai lima hari setelah pembuahan, trofoblas berdiferensiasi dari sel-sel eksternal morula menjadi blastokista. Sel-sel trofoblas berkembang biak dengan cepat dan mengelilingi massa sel bagian dalam, menutupi seluruh permukaan blastokista. Implantasi pada permukaan endometrium terjadi pada 5 sampai 6 hari, biasanya di bagian atas rahim. Ketika konsepsi berkembang, tumbuh menjorok ke dalam rongga endometrium. Stroma endometrium mengalami perubahan desidua (Red horse, et all,2004).

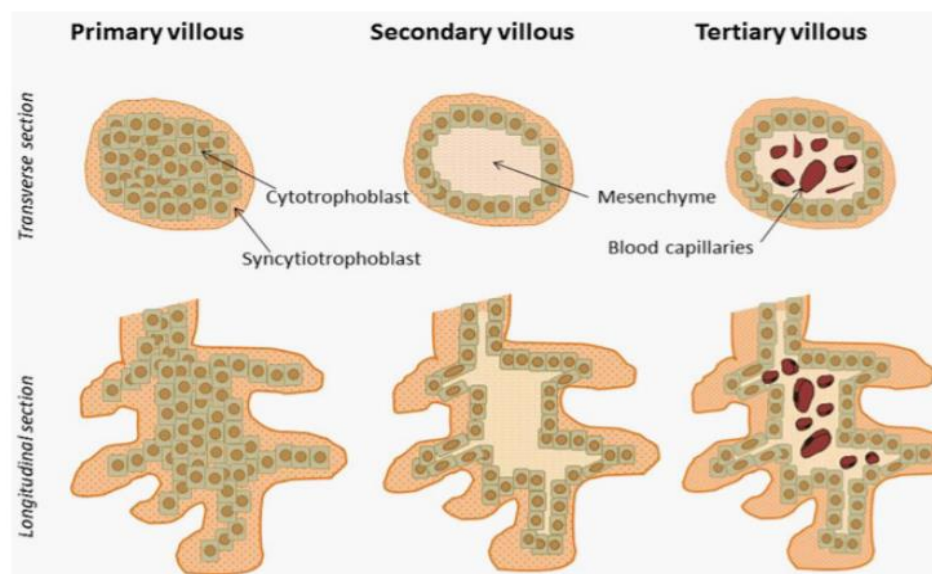
Setelah menempel pada desidua uterus, diferensiasi trofoblas berikutnya membentuk syncytiotrophoblast dengan fusi syncytial sel mononukleasi. Syncytiotrophoblast menghadap desidua dan sebagai mantel yang mengelilingi blastokista. Pada garis kedua dari sel mononukleasi, terbentuk sitotrofoblas yang terletak langsung di bawah syncytiotrophoblast (Avagliano L, et al, 2016). Pada awalnya seluruh kantung kehamilan ditutupi oleh vilus korionik. Saat kantung kehamilan membesar, permukaannya menipis, membentuk membran perifer yang tersusun atas desidua capsularis, korion yang mengalami atrofi, dan amnion. Plasenta definitif terbentuk. Sirkulasi janin-plasenta dimulai pada sekitar 9 hari ketika lacunae terbentuk di trofoblas syncytial (Red horse, et al, 2004).



Gambar 1. Tahap awal perkembangan plasenta (Red horse, et al, 2004)

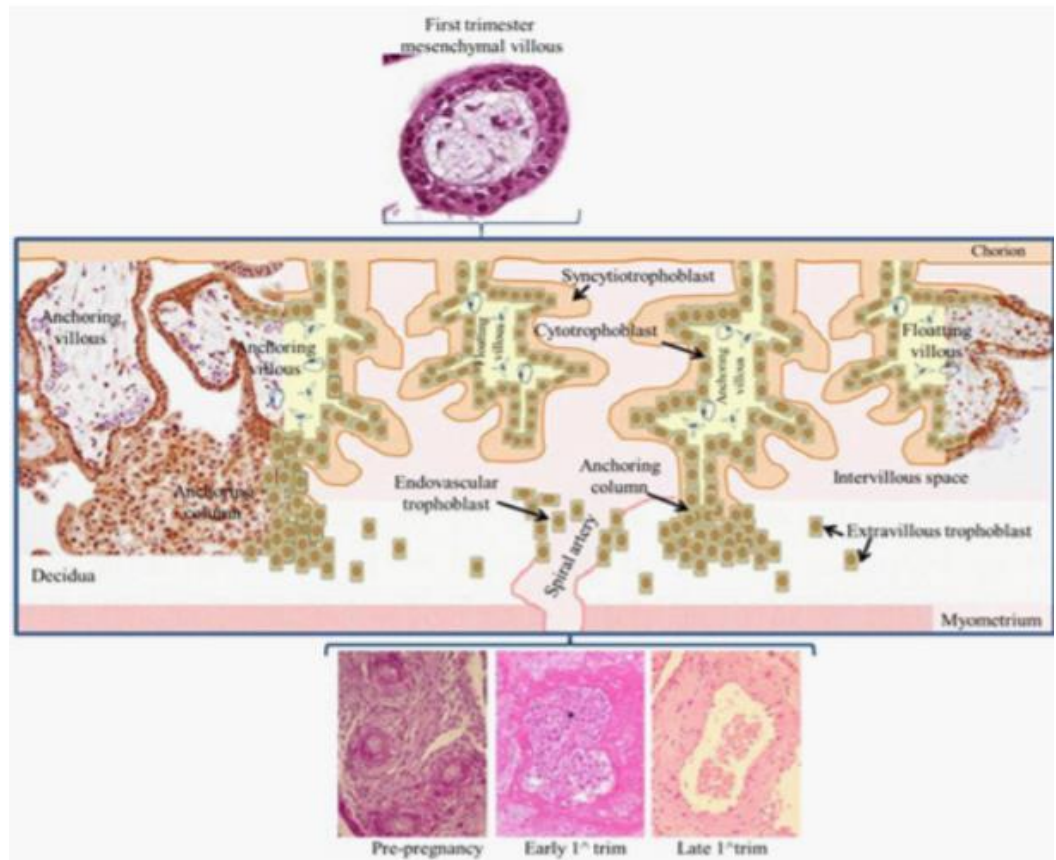
Pada hari ke 12-13 setelah konsepsi, sel sitotrofoblas menembus ke dalam syncytiotrophoblast, menciptakan vili trofoblas primer yang menjorok ke ruang intervillous. Ketika mesoblas ekstra-embrik

menembus ke dalam vili primer, terjadi perubahan inti mesenchymal dari vili primer menjadi vili sekunder, sedangkan vili tersier berkembang ketika sel hematopoietik berkembang di dalam mesoblas (Avagliano L, et al,2016).



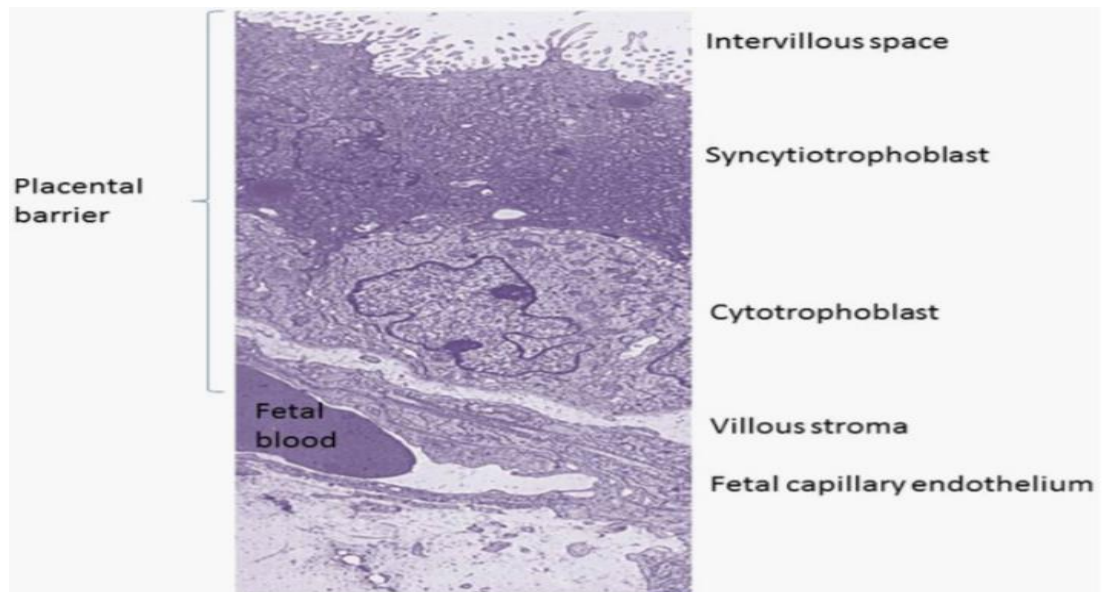
Gambar 2. Perkembangan vili plasenta pada trimester pertama (Avagliano L, et al,2016)

Setelah hari ke 15, beberapa sel sitotrofoblastik meninggalkan vili dan berdiferensiasi kedalam trofoblas extravillous, kemudian masuk ke desidua ibu, mencapai arteri spiral ibu, dan mengubahnya menjadi tabung resistensi rendah dengan aliran kontinu, dengan ini sirkulasi ibu dan bayi dimulai (Avagliano L, et al,2016).



Gambar 3. Awal plasenta (Avagliano L, et all,2016)

Pada akhir tahap perkembangan awal, vili plasenta terbentuk dari bagian dalam ke bagian luar, terdiri dari endotel pembuluh kapiler janin, dikelilingi oleh jaringan ikat longgar, lapisan vili sitotrofoblastik dan lapisan vili syncytiotrophoblastic. Keempat unsur ini bersama-sama melayang sebagai vili plasenta yang mengalirkan darah ke ruang intervillous dan membentuk barrier plasenta di mana terjadi pertukaran ibu-janin (Avagliano L, et all,2016).



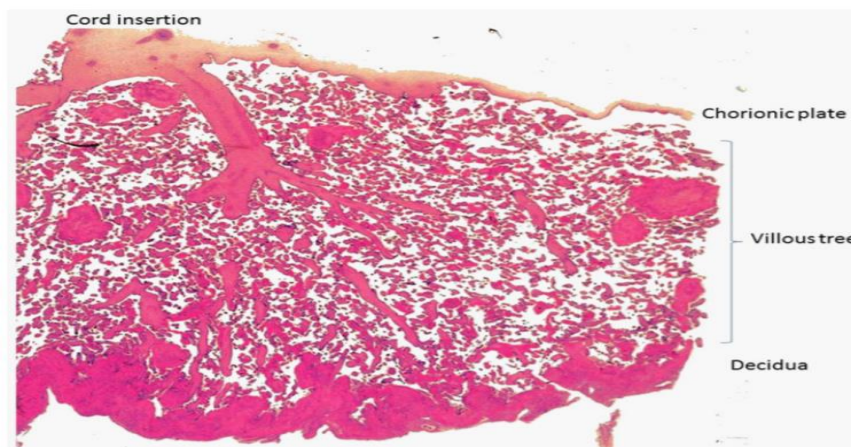
Gambar 4. Barrier plasenta (Avagliano L, et all,2016)

## II.2 Anatomi plasenta

Plasenta terdiri dari tiga bagian yaitu :

- 1) Bagian fetal yang permukaannya menghadap ke bayi, ditutupi oleh struktur yang disebut amnion, atau membran amniotik. Selaput amniotik mengeluarkan cairan ketuban, berfungsi sebagai bantalan pada permukaan dinding rahim untuk menjaga tekanan konstan dan suhu, melindungi terhadap infeksi, dan sebagai ruang untuk pertumbuhan janin. Dibawah lapisan amnion terdapat korion, merupakan membran yang lebih tebal, dimana terdapat pembuluh darah janin yang merupakan muara dari kapiler yang berada pada vili. Pembuluh darah ini yang nantinya akan membentuk arteri umbilikal dan vena umbilikal yang berpilin pada funiculus umbilikal (Baergen, 2011).

- 2) Bagian tengah yang sebagian besar dibentuk oleh vili korialis yang memanjang dan menyebar didalam rongga intervili. 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 (Baergen, 2011).
- 3) Permukaan maternal, terletak berdampingan dengan desidua pada permukaan uterus. Villi korion pada permukaan maternal tersusun dalam lobus atau kotiledon. Alur-alur yang memisahkan kotiledon disebut sulcus. Permukaannya 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 (Faye, 2006).

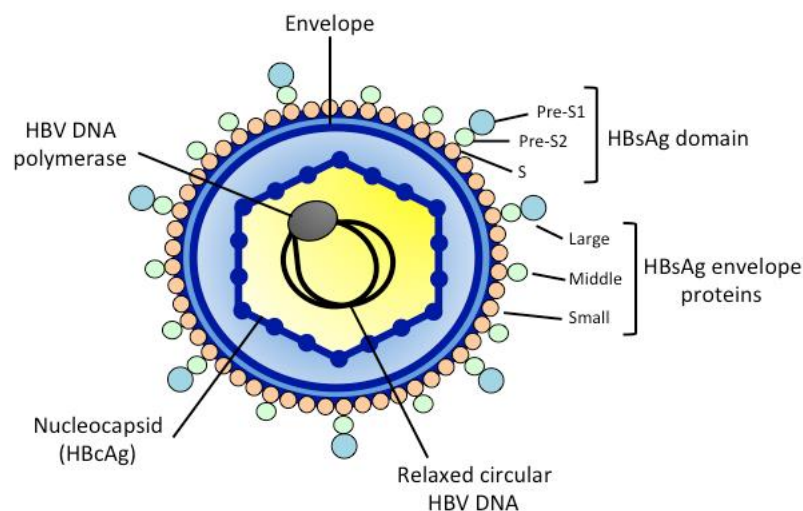


Gambar 5. Potongan tebal plasenta (Faye, 2006)

### II.3 Virus Hepatitis B

Virus hepatitis B (VHB) adalah salah satu virus paling prevalen di seluruh dunia. Virus ini menjadi penyebab terjadinya inflamasi hati, yang pada infeksi kronik berisiko menjadi penyakit hati yang berat, seperti kronik hepatitis B, sirosis hati, kegagalan hati dan karsinoma hepatoseluler (Wang and Shi, 2018).

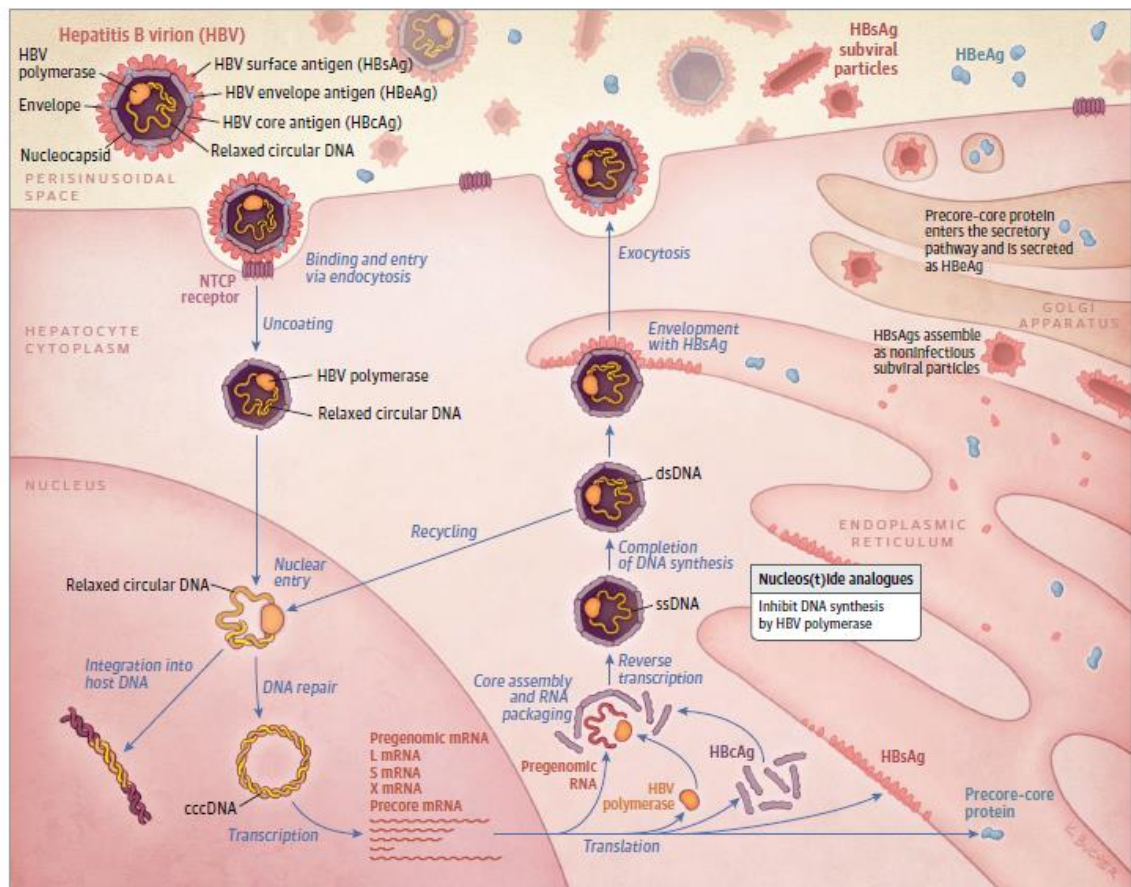
VHB merupakan virus DNA hepatotropik dari keluarga Hepadnaviridae. Genom VHB adalah *double stranded, relaxed-circular* DNA (RC-DNA), yang dikelilingi oleh lapisan lipid *bilayer* dan kompleks glikoprotein virus. Untai eksternal 15%-45% lebih panjang dibanding untai internal dan mempunyai protein kovalen yang berikatan dengan *5' end-the viral polymerase*. Molekul DNA VHB diselubungi capsid protein dengan struktur antigenik hepatitis B virus core antigen (HBcAg) dan protein precore yang dinamai Hepatitis B envelope antigen (HBeAg). Bagian luar dari protein *envelope* yaitu Hepatitis B surface antigen (HBsAg) (S), preS1 (M) dan preS2 (L) (Balmasova *et al.*, 2014).



Gambar 6. Struktur Virus Hepatitis B (Chang, 2007)

Ada 8 genotip virus hepatitis B pada manusia, yaitu A-H.VHB genotip A di Amerika Utara dan Afrika, genotip B dan C di Asia Timur, genotip D di Eropa Selatan. Dari ke-8 genotip VHB, genotip A yang paling berespon terhadap terapi interferon, dan genotip C yang berhubungan dengan fibrosis hati dan risiko karsinoma hepatoseluler (Tang *et al.*, 2018).

Siklus hidup VHB mencakup fase yang terjadi didalam nukleus hepatosit dimana DNA VHB dikonversi menjadi struktur *doublestranded-circular* DNA yang sangat stabil dan dinamai *closed covalent circular* DNA, struktur ini sebagai *template* untuk transkripsi RNA virus, dapat menetap lama dalam nucleus hepatosit dan menjadi *reservoir* untuk replikasi virus. Siklus hidup VHB diilustrasikan dalam gambar 7 (Tang *et al.*, 2018).



Gambar 7. Genom virus yang penting untuk replikasi adalah HBsAg (3 ukuran : Small, Medium, Large), HBcAg, HBeAg, X protein dan HBV polymerase. Virus berikatan dengan reseptor sodium taurocholateco-transporting polypeptide (NTCP) pada permukaan hepatosit dan diendositosis, melepaskan nucleocapsid yang mengandung DNA ke dalam sitoplasma, kemudian di transpor ke nukleus. Di dalam nukleus, DNA dalam struktur relaxed-circular di konversi menjadi closed covalent circular DNA (cccDNA), yang berfungsi sebagai mini kromosom dan template untuk transkripsi RNA virus (Sumber : Tang et al, 2018).

Riwayat infeksi kronik VHB bervariasi, bisa terjadi kegagalan atau keberhasilan dalam mengeliminasi virus, dan hal ini dipengaruhi oleh host dan faktor virus. Infan lebih rentan menjadi infeksi kronik (90%) setelah infeksi VHB akut dibandingkan dewasa (5%-10%). Infeksi VHB kronik 40% menjadi sirosis hati. Pada suatu studi observasional, dari 673 pasien, 30% pasien dengan sirosis berkembang menjadi karsinoma hepatoseluler selama 10 tahun follow up. Karsinoma hepatoseluler juga dapat

berkembang tanpa adanya sirosis (10% kasus) tetapi 70-90% berhubungan dengan sirosis (Tang *et al.*, 2018).

Screening terhadap infeksi virus hepatitis B dilakukan pada :

- Individu yang lahir di negara dengan prevalensi sedang ( $\geq 2\%$  populasi positif HBsAg)
- Individu dengan orang tua yang berasal dari negara dengan prevalensi tinggi ( $\geq 8\%$  populasi positif HBsAg)
- Semua wanita hamil
- Anggota keluarga dan pasangan seksual dari penderita terinfeksi VHB kronik
- Individu yang termasuk kelompok dengan peningkatan risiko ( $\geq 2\%$ ) infeksi VHB (dalam penjara, pengguna obat suntik, hubungan sesama jenis, penderita HIV, dan penderita hepatitis C).
- Pekerja di bidang kesehatan
- Penderita dengan terapi immunosupresif
- Penderita yang mendapat hemodialisis.

Setiap individu yang termasuk kriteria di atas, harus dilakukan tes HBsAg, HBV surface antibody (anti HBs) dan HBV core antibody (anti HBc). Jika HBsAg dan anti HBs negatif, harus diberikan vaksin virus hepatitis B. Penanda serologik digunakan untuk diagnosis dan membedakan infeksi akut dan kronik, seperti HBsAg, HBeAg, anti HBs, anti HBc, anti HBe dan HBV DNA. Infeksi VHB kronik didefinisikan sebagai terdeteksinya HBsAg yang diukur pada 2 waktu yang berbeda

dalam rentang 6 bulan. Pada individu yang sembuh dari infeksi VHB, 80% terdeteksi anti HBs dan 100% terdeteksi anti HBc. Sehingga, pemeriksaan anti HBc penting untuk mengidentifikasi adanya infeksi sebelumnya (Tang *et al.*, 2018). Diagnosis infeksi VHB dapat dilihat dalam tabel 1.

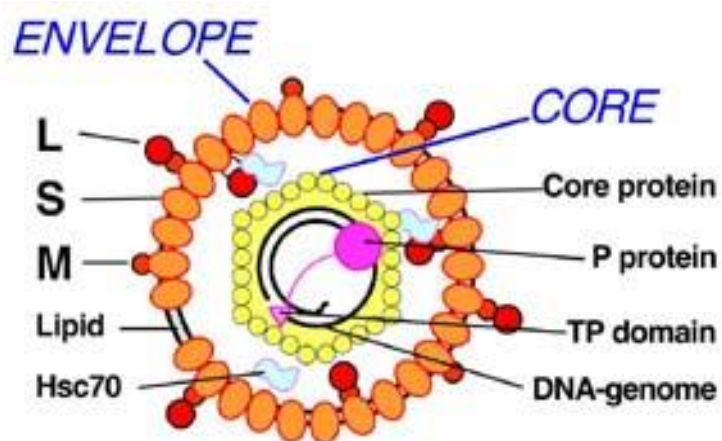
Tabel 1. Diagnosis infeksi VHB akut dan kronik

| Interpretasi         | HBsAg   | Anti HBs | Anti HBc | HBV DNA              | Interpretasi lebih jelas                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |
|----------------------|---------|----------|----------|----------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Infeksi VHB          | Positif | Negatif  | Positif  | Positif              | <ul style="list-style-type: none"> <li>- Adanya HBsAg lebih dari 6 bulan, infeksi kronik</li> <li>- Pada infeksi akut, anti HBc dalam bentuk IgM</li> </ul>                                                                                                                                                                                                                                                                          |
| Resolusi Infeksi     | Negatif | Positif  | Positif  | Negatif              | <ul style="list-style-type: none"> <li>- Orang dewasa yang terinfeksi VHB, resolusi dalam 6 bulan</li> <li>- HBsAg tidak terdeteksi (HBsAg <i>loss</i>)</li> <li>- 80% orang dewasa berkembang anti HBs (disebut anti HBs serokonversi)</li> <li>- anti HBc dalam bentuk IgG</li> </ul>                                                                                                                                              |
| Imunitas             | Negatif | Positif  | Negatif  | Negatif              | Imunitas diperoleh melalui vaksinasi                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |
| <i>Isolated core</i> | Negatif | Negatif  | Positif  | Negatif atau Positif | <ul style="list-style-type: none"> <li>- HBV DNA tidak terdeteksi : infeksi sebelumnya tanpa anti HBs atau anti HBs di bawah batas yang dapat dideteksi</li> <li>- HBV DNA terdeteksi : infeksi HBV <i>occult</i></li> <li>- Periode selama infeksi akut atau setelah infeksi tetapi belum terdapat HBsAg, atau selama resolusi infeksi dimana HBsAg <i>loss</i> tetapi anti HBs belum terbentuk</li> <li>- False positif</li> </ul> |

#### II.4 Hepatitis B envelope antigen (HBeAg)

HBeAg adalah penanda serologi yang terkait dengan tingkat replikasi dan infektivitas virus yang tinggi. Secara umum, kepositifan HBeAg berkorelasi dengan tingkat DNA VHB yang tinggi (Chen *et al.*, 2017).

HBeAg adalah antigen yang dapat ditemukan di antara inti nukleokapsid ikosahedral dan selubung lipid (lapisan paling luar dari virus hepatitis b). Fungsi HBeAg tidak dipahami dengan jelas, namun dalam suatu penelitian menunjukkan bahwa HBeAg menurunkan regulasi ekspresi Toll like reseptor-2 pada hepatosit dan monosit yang menyebabkan penurunan ekspresi sitokin. HBeAg mungkin tidak terekspresi pada keadaan replikasi oleh karena virus yang mutan dengan cacat di wilayah pra-C, bersifat menular dan patogen (Chen *et al.*, 2017)(Islam *et al.*, 1970).



Gambar 8. Envelope HBV. <http://biology.kenyon.edu/slonc/bio38/scuderi/parti.html>

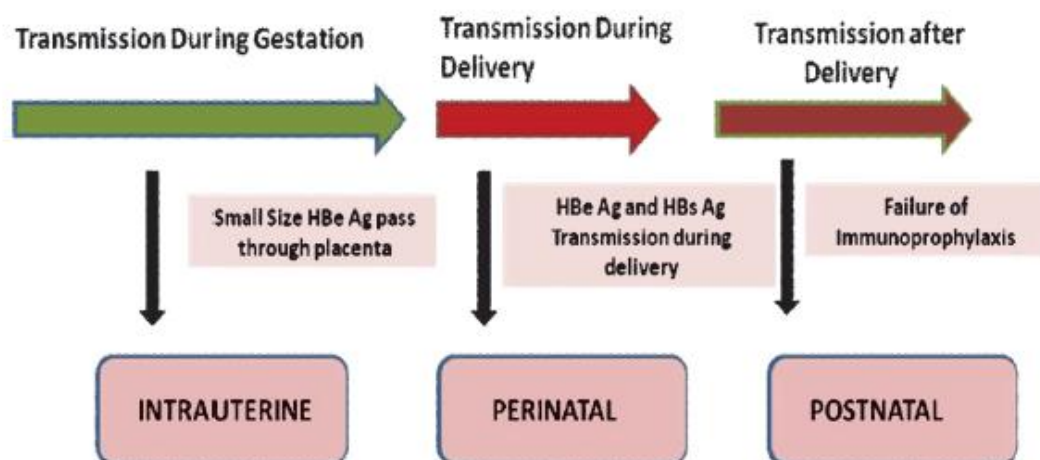
## **II.5 Transmisi dari ibu ke anak (*Mother To Child Transmission-MTCT*)**

Sekitar 90% infan dengan HBsAg positif lahir dari ibu dengan HBeAg positif dan 5-10% lahir dari ibu dengan HBeAg negatif (Nelson, Jamieson and Murphy, 2014). Pada beberapa daerah endemis VHB transmisi transplasenta sangat jarang, namun di Asia Timur (misalnya Taiwan) dimana endemis genotip B, transmisi transplasenta lebih sering terjadi khususnya pada ibu dengan HBeAg seropositive (Li, Hou and Cao, 2015). Transmisi intrauterin dipertimbangkan sebagai penyebab kegagalan vaksinasi paska pajanan pada bayi baru lahir (Navabakhsh *et al.*, 2011; Li, Hou and Cao, 2015). Transmisi horizontal terjadi selama kehidupan awal pada anak-anak dan kontak dengan anggota keluarga yang positif VHB adalah penyebab utama transmisi horizontal (Li, Hou and Cao, 2015).

VHB DNA pada darah tali pusat fetus mengindikasikan adanya paparan VHB terhadap fetus, sementara HBsAg yang tetap positif setelah bayi berusia 6 bulan mengindikasikan tegaknya infeksi VHB. Infeksi VHB intrauterin didefinisikan jika hasil tes darah neonatus positif terhadap HBsAg atau HBV DNA. Namun, pengumpulan darah perifer bayi baru lahir sangat sulit dilakukan (Trehanpati *et al.*, 2013; Li, Hou and Cao, 2015).

Faktor-faktor yang mempengaruhi transmisi VHB transplasenta adalah HBeAg ibu seropositif, tingginya HBV DNA sirkulasi ibu ( $>10^6$  kopi/mL), tingginya titer HBsAg ibu, HBV genotip B2, bayi laki-laki, amniosintesis, komplikasi kehamilan seperti ancaman partus prematur

atau serotinus, menstruasi tidak teratur, muntah-muntah hebat selama trimester pertama, dan adanya HBsAg atau HBV DNA dalam darah tali pusat fetus. Tetapi faktor risiko yang paling penting adalah HBeAg dan tingginya HBV DNA sirkulasi. Adanya HBeAg pada serum ibu berkorelasi dengan tingginya titer HBsAg dan HBV DNA. Suatu studi kohort Korea-Amerika tanpa vaksinasi VHB mengindikasikan bahwa angka transmisi vertikal 30,3% pada anak-anak yang lahir dari ibu HBsAg positif dan 100% pada mereka yang lahir dari ibu HBeAg positif. HBeAg ibu yang melewati plasenta menginduksi toleransi imunologik in utero sehingga memfasilitasi infeksi VHB intrauterin (Trehanpati *et al.*, 2013; Li, Hou and Cao, 2015).



Gambar 9. Protein sekretori HBV yang melewati plasenta (Trehanpati *et al.*, 2013).

Virus hepatitis B dapat masuk ke hepatosit melalui perantaraan natrium taurocholate cotransporting polypeptide (NTCP) reseptor atau melalui endositosis oleh perantaraan Asialoglycoprotein receptor (ASGP-R)(Vyas *et al.*, 2018).

Ashish Kumar Vyas et al, tahun 2017 menemukan 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 trofoblas dan sel denritik placenta merupakan sel pembawa VHB dari ibu ke bayi (Vyas *et al.*, 2018).

Pemahaman tentang mekanisme transmis VHB selama kehamilan penting karena sasaran dari strategi pencegahan adalah pada mekanisme ini (Gentile and Borgia, 2014).

- Pre-embrik : VHB telah terdeteksi dalam sperma, oosit dan embrio. Data yang terbatas menduga bahwa transmisi VHB terjadi dalam sel-sel germline.

- Prenatal : HBeAg adalah protein struktural VHB yang dapat melewati plasenta dan menyebabkan infeksi VHB kronik dengan menginduksi toleransi sel T terhadap VHB in utero. Studi kasus juga menemukan bahwa MTCT yang terjadi pada amniosintesis hanya ketika kadar HBV DNA ibu  $\geq 10^7$  kopi/mL.

- Intrapartum : MTCT yang terjadi selama persalinan adalah yang paling sering. Paparan melalui mikrotransfusi atau kebocoran darah ibu pada waktu kontraksi, atau melalui membran mukosa atau kulit yang luka.

- Menyusui : VHB juga terdeteksi dalam ASI dan kolostrum. Dilaporkan bahwa angka infeksi VHB pada ibu menyusui dan yang tidak menyusui adalah sama (Nelson et al., 2014). Suatu review metaanalisis melaporkan bahwa menyusui setelah imunoprolifaksis yang tepat tidak berpengaruh terhadap MTCT, namun kesehatan puting harus diperhatikan, apabila ada

luka, perdarahan atau darah apa saja yang ada di puting, maka proses menyusui harus dihentikan sementara (Abdi, 2015; Yi *et al.*, 2016).

## **II.6 Immunopatogenesis Hepatitis B**

Imunopatogenesis infeksi kronik VHB masih belum sepenuhnya dipahami. Secara klasik mencakup fase toleransi imun, fase imun *clearance*, fase inaktif dan fase imun *escape* (HBeAg negatif).

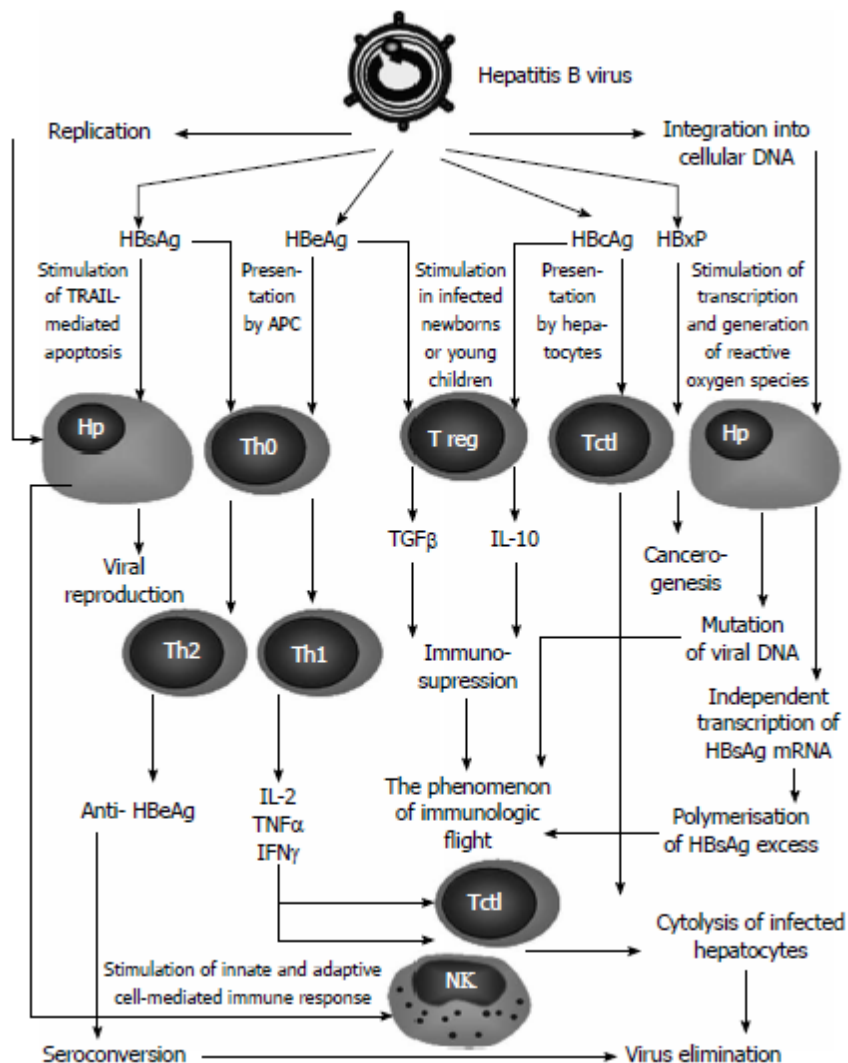
- Fase toleransi imun (fase non-inflamasi) : merupakan periode pertama sampai ketiga setelah infeksi perinatal, ditandai dengan adanya HBeAg, kadar HBV DNA yang tinggi ( $> 10^7 \log_{10}$  IU/mL), kadar alanine aminotransferase (ALT) dalam batas normal dan tidak ditemukan atau minimal peradangan dan fibrosis secara histologi. Fase ini berhubungan dengan tidak adanya respon imun adaptif terhadap virus, HBeAg dipertimbangkan sebagai tolerogen sel T dan dapat melewati plasenta. Namun, konsep toleransi imun ini masih menjadi perdebatan.

- Fase imun *clearance* / imun aktif (fase inflamasi) : fase ini ditandai dengan adanya HBeAg, peningkatan kadar ALT, dan kadang-kadang kadar HBV DNA berfluktuasi dimana kadar HBV DNA tinggi tetapi lebih rendah dibandingkan pada fase non inflamasi. Pada fase ini terjadi kerusakan hati yang diperantarai imun, ditandai dengan nekroinflamasi dan fibrosis.

- Fase inaktif : ditandai dengan hilangnya HBeAg dan timbulnya antibody anti HBe, kadar ALT dalam batas normal dan kadar HBV DNA dibawah 2000 IU/mL, kadang-kadang bisa tidak terdeteksi.

- Fase imun *escape* : diobservasi pada penderita dengan HBeAg negatif. Pada penderita ini terjadi penyakit hati yang aktif, peningkatan ALT fluktuatif dan replikasi virus persisten tetapi kadar HBV DNA lebih rendah dibandingkan fase inflamasi. Progresi menjadi fibrosis dan sirosis lebih cepat pada HBeAg negatif dibandingkan HBeAg positif pada fase inflamasi (Fourati and Pawlotsky, 2016).

Induksi respon imun setelah infeksi VHB penting untuk menekan pengaruh komponen struktural virus terhadap sistem imun. Mekanisme utama VHB mempengaruhi hepatosit dan fungsi limfosit dapat dilihat dalam gambar 10.



Gambar 10. Replikasi virus atau integrasi DNA virus ke dalam hepatosit, mensintesis protein virus. Protein ini dilepaskan ketika hepatosit apoptosis, yang mempengaruhi hepatosit dan system imun. HBsAg yang dilepaskan bersirkulasi dalam darah dan menginduksi T helper (Th). Antibodi anti HBs membantu eliminasi virus, sementara HBsAg menstimulasi TRAIL-mediated apoptosis hepatosit yang terinfeksi. HBcAg dipresentasikan oleh hepatosit kepada sel T sitotoksik (CTL) menginduksi sitolisis. Stimulasi CTL juga terjadi secara tidak langsung melalui sitokin Th1 seperti IL-2, IFN $\gamma$ , dan TNF $\alpha$  yang diinduksi oleh HBeAg. Pada bayi baru lahir, HBcAg bersama-sama dengan HBeAg menstimulasi sel T regulator (Tregs), yang menginduksi sitokin IL-10 dan TGF $\beta$  sehingga menekan respon imun (Balmasova *et al.*, 2014).

Selama proses kehamilan, limfosit T regulator menekan respon Th1 dan menginduksi respon Th2 menyebabkan respon imun yang tidak adekuat terhadap virus. Dengan limfosit T regulator yang tinggi bersama-

sama dengan sel T CD8 non fungsional menghasilkan infeksi kronik pada neonatus (Trehanpati et al., 2012).

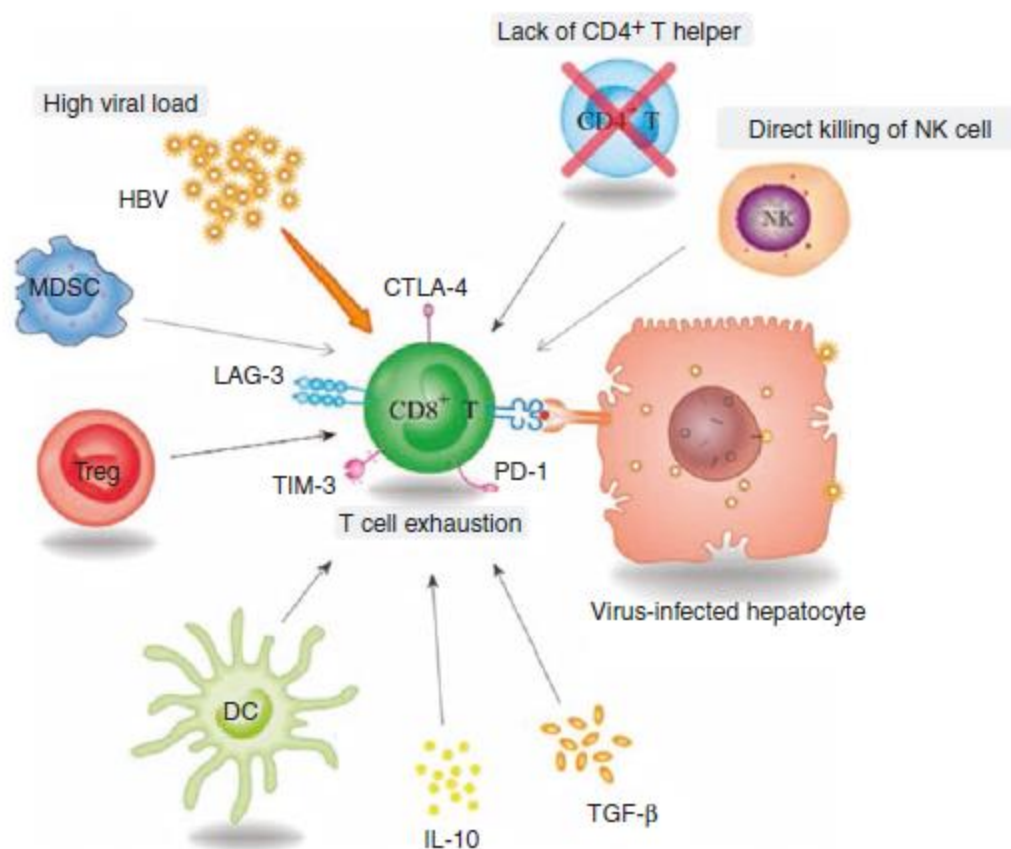
Peningkatan limfosit T regulator juga terjadi selama infeksi VHB, yang menyebabkan supresi terhadap sel T efektor pada subjek dengan toleransi imun. Neonatus yang lahir dari ibu dengan infeksi VHB kronik mempunyai jumlah limfosit T regulator sirkulasi yang tinggi, hal ini mencerminkan infeksi VHB kronik yang persisten (Vyas *et al.*, 2017). Dan ketika terjadi infeksi persisten, oleh paparan yang konstan dengan HBeAg dan HBsAg akan mempertahankan status toleransi (Milich, 2016).

VHB menginduksi respon imun innate yang lemah, ditandai dengan ketidakmampuan *pathogen recognition receptors (PRRs)* untuk mendeteksi keberadaan VHB. Pada infan yang terinfeksi VHB terjadi penurunan produksi IFN tipe I oleh sel dendritik. Melemahnya sel dendritik pada infan menurunkan respon sel T terhadap VHB. Hormon progesterone untuk mempertahankan kehamilan juga menghambat aktivitas sel dendritik dan membuat sel dendritik tolerogenik. Toleransi imun pada orang dewasa, terjadi akibat penurunan jumlah dan fungsi sel dendritik yang disebabkan adanya defek pada jalur signalling Toll like receptor (TLR) dan berkurangnya ekspresi TLR7 dan TLR9 sehingga menurunkan respon imun terhadap VHB (Vyas *et al.*, 2017).

Respon imun adaptif relatif lemah dan lebih difokuskan pada neonatus yang menghasilkan sel T hiporesponsif. Respon spesifik terhadap VHB menurun pada bayi yang lahir dari ibu HBeAg positif. Pada

neonatus dan orang dewasa, sel T CD8 spesifik VHB tidak mampu mengsekresi IFN $\gamma$  dan TNF $\alpha$ . Selama infeksi VHB juga terjadi peningkatan ekspresi sel T regulator yang menekan sel T efektor pada subjek imun toleran. Neonatus yang lahir dari ibu terinfeksi VHB kronik mempunyai sirkulasi Treg yang meningkat, mencerminkan suatu infeksi VHB kronik persisten. Selain itu, T helper 17 juga meningkat karena paparan terus menerus dari antigen VHB (Vyas *et al.*, 2017).

Secara keseluruhan sel-sel spesifik VHB mengalami kelelahan karena paparan antigen VHB yang terus menerus. Kelelahan sel T lebih sering pada penderita yang lebih tua dibandingkan usia muda. Penyebab kelelahan sel T lainnya adalah ekspresi programme death-1 (PD1) reseptor pada sel T (Vyas *et al.*, 2017). Mekanisme kelelahan sel T dapat dilihat pada gambar 11.



Gambar 11. Pada infeksi VHB kronik, ada banyak mekanisme yang menyebabkan kelelahan sel T CD8 spesifik VHB, yaitu viral load tinggi, hilangnya sel T CD4, pembunuhan langsung oleh sel NK, regulasi sel-sel imunosupresi dan sitokin (Wang and Shi, 2018).

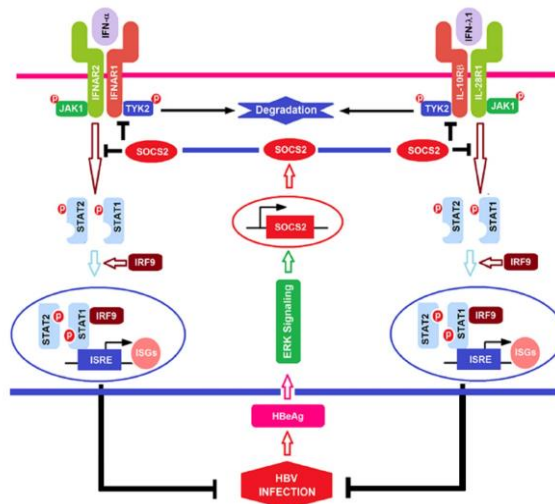
## II.7 Immunotoleran pada hepatitis B kronik berhubungan dengan HBeAg

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 (Yu *et al.*, 2017).

Mekanisme di balik immune toleran belum sepenuhnya diketahui, salah satunya yang diketahui adalah Tcell hyporesponsif yang disebabkan oleh anergi, delesi, gangguan pematangan sel T, dan perluasan regulasi sel T (Yu *et al.*, 2017).

HBeAg ibu dapat melewati plasenta ke fetus dan merangsang toleransi sel T dalam uterus (Borgia *et al.*, 2012). Mekanisme yang diusulkan dimana VHB melalui HBeAg membajak jalur IFN / JAK / STAT melalui pengaktifan SOCS2 untuk memfasilitasi penghindaran imun dan infeksi virus. Selama infeksi virus hepatitis B (VHB), protein virus ekstraseluler hepatitis B e antigen (HBeAg) mengaktifkan faktor seluler SOCS2 melalui pengaturan pensinyalan ekstraseluler yang diatur protein kinase (ERK). SOCS2 aktif kemudian membajak jalur IFN / JAK / STAT untuk mengurangi stabilitas dan fosforilasi tyrosine kinase 2 (TYK2), menurunkan regulasi interferon- $\alpha$  /  $\beta$  reseptor 1 (IFN- $\alpha$  /  $\beta$ R1, IFNAR1) dan produksi interferon- $\lambda$ 1 (keluarga reseptor sitokin 2-4, CRF2-4 atau IL-10R $\beta$ ), melemahkan fosforilasi dan translokasi inti STAT1, dan akhirnya memblokir ekspresi IFN stimulated genes (ISGs), yang menghasilkan fasilitasi penghindaran imun dan infeksi persisten (Yu *et al.*, 2017).



Gambar 12. 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 (Borgia *et al.*, 2012).

## II.8 Suppressor Of Cytokine Signaling (SOCS2)

SOCS2 dikenal untuk menghambat TGFβ, IL-4, IL-5, IL-10, IL-13 dan IFNγ signaling. Secara umum, SOCS2 menghambat ekspresi / sekresi sitokin pro-inflamasi dan mendorong pembentukan fenotipe regulator (anti-inflamasi) sel-sel kekebalan. SOCS2 dianggap berfungsi baik pada jalur pensinyalan TLR4 dependen dan independen MyD88

karena downregulasinya secara negatif mempengaruhi SAPK / JNK, p38 MAPK, ERK dan pensinyalan NFkB. Sebagai ligan E3, SOCS2 mengatur sejumlah protein yang terlibat dalam pengaturan respon imun seperti FoxP3 dan TRAF6. SOCS2 juga mempercepat degradasi anggota lain dari keluarga SOCS seperti SOCS1 dan SOCS3 sehingga berefek pada sinyal STAT hilir. Pada gilirannya, gen SOCS2 sendiri berada di bawah pengaturan berbagai sinyal inflamasi (misalnya, LPS, dioksin, LipoxinA4) dan sitokin (misalnya, IL-4, IL-10, IFN $\beta$ , IFN $\gamma$ )(Indranil Paul *et al.*,2015).

Infeksi virus hepatitis B (VHB) menyebabkan hepatitis B akut (AHB), hepatitis B kronis (CHB), sirosis hati (LC), dan akhirnya karsinoma hepatoseluler (HCC). Kehadiran hepatitis B e antigen (HBeAg) dalam serum umumnya menunjukkan replikasi virus dan perkembangan penyakit yang sedang berlangsung. Namun, mekanisme dimana HBeAg mengatur infeksi VHB masih belum jelas (Yi Yu *et al.*,2017).

Interferon (IFN) adalah sitokin pleiotropik yang berpartisipasi dalam imun bawaan. Setelah mengikat reseptor, IFNs mengaktifkan jalur JAK / STAT untuk merangsang ekspresi gen IFN-stimulated (ISGs), yang mengarah ke induksi respon antiviral (Yi Yu *et al.*,2017).

Yi yu *et al* mengungkapkan bahwa HBeAg merepresi sinyal IFN/JAK/STAT untuk memfasilitasi replikasi VHB. Awalnya, HBeAg menstimulasi ekspresi SOCS2. Selanjutnya, SOCS2 merusak pensinyalan IFN / JAK / STAT melalui pengurangan stabilitas *tyrosine kinase 2* (TYK2), meregulasi ekspresi reseptor IFN tipe I dan III, melemahkan fosforilasi dan

translokasi inti dari STAT1. Akhirnya, SOCS2 menghambat ekspresi ISGs, yang mengarah pada represi tindakan IFN dan fasilitasi replikasi virus. Hasil ini menunjukkan peran penting HBeAg dalam pengaturan tindakan IFN, dan menyediakan kemungkinan mekanisme molekuler dimana VHB menolak terapi IFN dan mempertahankan infeksi persisten (Yi Yu *et al.*, 2017).

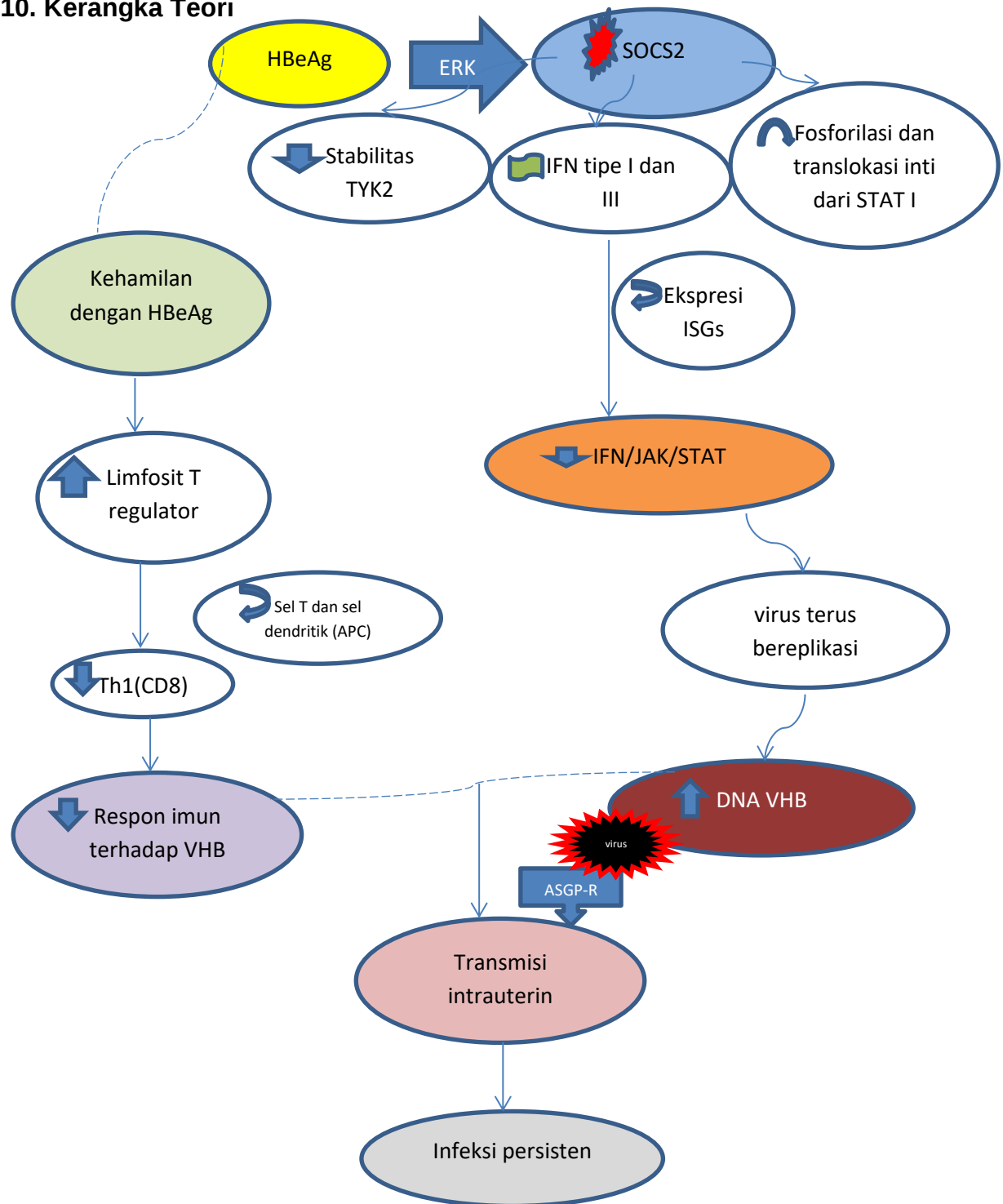
## **II.9 Ekspresi SOCS2 pada jaringan gestasional**

SOCS secara negatif mengatur proses inflamasi yang dimediasi sitokin, kami berhipotesis bahwa protein SOCS meningkat pada jaringan gestasional dari kelahiran prematur spontan dengan infeksi intrauterin. SOCS1, -2 dan -3 mRNA dan protein terdeteksi oleh RT-PCR dan imunoblotting, masing-masing dalam amnion prematur, choriodecidua dan plasenta, terlepas dari status infeksi (Blumenstein *et al.*, 2005).

Pewarnaan immunoperoxidase SOCS1, -2 dan -3 terlokalisir untuk semua jenis sel dari membran gestasional, dengan leukosit infiltrasi bereaksi kuat di jaringan yang terinfeksi. Pada vili plasenta, SOCS di immunolocalized ke syncytiotrophoblast dengan tanda pewarnaan sel mesenkim bulat, mungkin sel Hofbauer. Pewarnaan Nuclear SOCS terlihat pada amnion, chorion dan syncytiotrophoblasts plasental. Protein SOCS, secara umum, secara signifikan lebih banyak pada plasenta dibandingkan dengan amnion atau choriodecidua. Konsentrasi plasental SOCS1 dan interleukin-1 berkorelasi positif ( $r^2 = 0,47$ ;  $P < 0,05$ ) (Blumenstein *et al.*, 2005).

Sejumlah besar protein SOCS dalam plasenta mungkin mencerminkan penekanan respons dan efek sitokin suatu imun-pelindung khusus plasenta yang berpotensi membahayakan plasenta dan janin. Protein SOCS2 pada plasenta sangat terkait dengan sel syncytia dan tampak terlokalisir pada sel trofoblast terutama pada basement membrane, dan juga dapat diamati pada sel-sel mesenkimal, tetapi tidak diamati pada sitotrofoblas (Blumenstein *et al.*, 2005).

## II.10. Kerangka Teori



## BAB III

### KERANGKA KONSEP

#### III.1 Identifikasi Variabel

- Variabel tergantung : Ekspresi protein gen SOCS2
- Variabel bebas : Serum ibu dengan HBsAg positif, HBeAg positif, HBeAg negative, HBV DNA serum ibu, HBV DNA serum tali pusat.

#### III.2 Kerangka Konsep

