

**HUBUNGAN EKSPRESI *TOLL-LIKE RECEPTOR 2*
JARINGAN PLASENTA DENGAN DETEKSI VIRUS
HEPATITIS B DALAM DARAH TALIPUSAT**

THE RELATION BETWEEN THE EXPRESSION OF TOLL-LIKE
RECEPTOR 2 IN PLACENTA TISSUE AND HEPATITIS B VIRUS
DETECTION IN CORDBLOOD

DIAN UTAMI



**DEPARTEMEN OBSTETRI DAN GINEKOLOGI
PROGRAM PENDIDIKAN DOKTER SPESIALIS-1
FAKULTAS KEDOKTERAN UNIVERSITAS HASANUDDIN
MAKASSAR**

2020

**HUBUNGAN EKSPRESI *TOLL-LIKE RECEPTOR 2*
JARINGAN PLASENTA DENGAN DETEKSI VIRUS
HEPATITIS B DALAM DARAH TALIPUSAT**

Tesis

Sebagai Salah Satu Syarat Menyelesaikan Program Pendidikan Dokter
Spesialis-1 dan Mencapai Gelar Dokter Spesialis

Program Studi

Pendidikan Dokter Spesialis-1 Bidang Ilmu Obstetri dan Ginekologi

Disusun dan diajukan oleh

DIAN UTAMI

Kepada

**DEPARTEMEN OBSTETRI DAN GINEKOLOGI
PROGRAM PENDIDIKAN DOKTER SPESIALIS-1
FAKULTAS KEDOKTERAN UNIVERSITAS HASANUDDIN
MAKASSAR
2020**

LEMBAR PENGESAHAN (TUGAS AKHIR)
HUBUNGAN EKSPRESI *TOLL-LIKE RECEPTOR 2*
JARINGAN PLASENTA DENGAN DETEKSI VIRUS HEPATITIS
B DALAM DARAH TALIPUSAT

Disusun dan diajukan oleh :

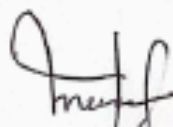
DIAN UTAMI

Nomor Pokok: C055172013

Telah dipertahankan di depan Panitia Ujian yang dibentuk dalam rangka penyelesaian Program Pendidikan Dokter Spesialis-1 (SP-1) Obstetri dan Ginekologi Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin pada tanggal 20 November 2020 dan dinyatakan telah memenuhi syarat kelulusan

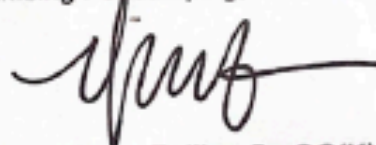
Menyetujui,

Pembimbing Utama,



Dr. dr. St. Maisuri T. Chalid, Sp. OG(K).
NIP. 196704091996012001

Pembimbing Pendamping,



Dr. dr. Hj. Masita Fujiko, Sp. OG(K)
NIDN. 0910086905

Ketua Program Studi



Dr. dr. Deviana S. Riu, Sp. OG(K).
NIP. 196809042000032001



Dekan Fakultas Kedokteran
Universitas Hasanuddin

Prof. dr. Budd, Ph.D., Sp.M (K), M.Med.Ed.
NIP. 196612311995031009

PERNYATAAN KEASLIAN PENELITIAN

Yang bertanda tangan di bawah ini

Nama : Dian Utami
No. Pokok : C055172013
Program studi : Pendidikan Dokter Spesialis-1
Bidang Ilmu Obstetri dan Ginekologi

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

Makassar, November 2020

Yang menyatakan,



Dian Utami

PRAKATA

Puji syukur penulis ucapkan atas kehadiran Allah SWT atas rahmat dan karunia-Nya sehingga penulis dapat menyelesaikan penelitian dan penulisan tesis dengan judul “Hubungan Ekspresi *Toll-Like Receptor 2* Jaringan Plasenta dengan Deteksi Virus Hepatitis B dalam Darah Tali Pusat” sebagai salah satu syarat dalam menyelesaikan Program Pendidikan Dokter Spesialis-1 pada Departemen Obstetri dan Ginekologi Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin Makassar.

Keberhasilan penyusunan tesis ini merupakan suatu hasil bimbingan, kerja keras, kerja sama, serta bantuan dari berbagai pihak yang telah diterima penulis sehingga segala rintangan yang dihadapi selama penelitian dan penyusunan tesis ini dapat terselesaikan dengan baik.

Penulis menyampaikan ucapan terima kasih yang sebesar-besarnya kepada **Dr. dr. St. Maisuri T. Chalid, Sp.OG(K)**, **Dr. dr. Masita Fujiko, Sp.OG(K)**, dan **Dr. dr. Rina Masadah Sp.PA. M.Phil. DFM** sebagai pembimbing atas bantuan dan bimbingan yang telah diberikan mulai dari pengembangan minat terhadap permasalahan penelitian ini, pelaksanaan sampai dengan penulisan tesis ini. Apresiasi yang setinggi-tingginya juga penulis sampaikan kepada **Dr. dr. Efendi Lukas, Sp.OG(K)** dan **Dr. dr. A. Mardiah Tahir, Sp.OG(K)** sebagai penyanggah yang memberikan kritik dan saran dalam menyempurnakan penelitian ini. Ibu **Mardiati, Amd. AK, Ridha Wahyuni, ST** dan seluruh staf laboratorium patologi klinik dan laboratorium patologi anatomi RSP Universitas Hasanuddin atas kerja sama yang baik yang terjalin selama proses penulisan penelitian ini.

Pada kesempatan ini penulis juga ingin mengucapkan terima kasih dan penghargaan secara tulus dan ikhlas kepada yang terhormat:

1. Kepala Departemen Obstetri dan Ginekologi Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin **Prof. Dr. dr. Syahrul Rauf, Sp.OG(K)**; Ketua Program Studi **Dr. dr. Deviana Soraya Riu, Sp.OG(K)**; Sekretaris Program Studi, **Dr. dr. Nugraha Utama Pelupessy, Sp.OG(K)**,

seluruh staf pengajar beserta pegawai di Departemen Obstetri dan Ginekologi Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin yang memberikan arahan, dukungan dan motivasi kepada penulis selama pendidikan.

2. Penasihat akademik penulis **dr. Johnsen Mailoa, Sp.OG(K)** yang senantiasa mendukung dan memberikan arahan selama mengikuti proses pendidikan dan penelitian untuk karya tulis ini.
3. Keluarga besar **Lembaga Pengelola Dana Pendidikan** sebagai penyelenggara program beasiswa yang mengakomodir segala pembiayaan pendidikan penulis, termasuk pembiayaan dalam penulisan tesis ini. Terima kasih telah mewujudkan mimpi putra-putri bangsa Indonesia.
4. Paramedis dan staf Departemen Obstetri dan Ginekologi di seluruh rumah sakit jejaring atas kerjasamanya selama penulis mengikuti pendidikan.
5. Teman-teman seperjuangan peserta PPDS-1 Obstetri dan Ginekologi khususnya angkatan Januari 2018. Teman sejawat yang berjuang bersama-sama dalam pencapaian tiada henti untuk menjadi dokter yang InsyaAllah bermanfaat bagi masyarakat.
6. Kedua orang tua, bapak **Drs. H. Nasruddin** dan ibu **Hj. Nurjannah, S.Pd.** beserta keluarga terkasih, adik-adikku tersayang **Ulfa Suci Nanda., SE, Aswad Multazam** dan **Azka Yusuf Alghifari** yang telah menjadi penyejuk dan penyemangat dalam setiap langkah penyusunan tesis ini.
7. Semua pihak yang telah membantu baik secara material maupun moril dalam penyelesaian tesis ini yang tidak dapat penulis sebutkan satu per satu.

Penulis menyadari bahwa penelitian yang telah dibuat ini masih sangat jauh dari kesempurnaan sehingga penulis mengharapkan kritik dan saran yang membangun dari semua pihak demi penyempurnaan tesis ini.

Semoga tesis memberikan manfaat dalam perkembangan ilmu pengetahuan pada umumnya serta Ilmu Obstetri dan Ginekologi pada khususnya di masa yang akan datang.

Makassar, November 2020

A handwritten signature in black ink, consisting of stylized, overlapping loops and a long horizontal stroke extending to the right.

Dian Utami

ABSTRAK

DIAN UTAMI. *Hubungan Ekspresi Toll-Like Receptor. 2 Jaringan Plasenta dengan Deteksi Virus Hepatitis B Darah Pusat* (dibimbing oleh Maesuri T. Chalid, Masita Fujiko, Rina Masadah, Efendi Lukas, A. Mardiah Tahir).

Penelitian ini bertujuan mempelajari distribusi ekspresi TLR2 pada plasenta ibu dengan infeksi hepatitis B serta hubungannya dengan deteksi virus hepatitis B dalam darah tali pusat. Penelitian ini diharapkan dapat memberikan mengenai transmisi vertikal virus hepatitis B

Metode penelitian yang digunakan adalah studi potong lintang terhadap 59 partisipan dengan HBsAg reaktif yang bersaing di beberapa rumah sakit di Makassar. Deteksi DNA virus dalam darah tali pusat menunjukkan keterpaparan virus hepatitis B intrauterin. Pemeriksaan serologis untuk faktor virologi dengan *enzim-linked immunoadsorbent assay* (ELISA), deteksi DNA virus hepatitis B dengan *nested polymerase chain reaction* (PCR), dan pemeriksaan ekspresi TLR2 secara immunohistokimia.

Hasil penelitian menunjukkan bahwa paparan virus hepatitis B intrauterin terjadi pada 69,5% dari seluruh ibu hamil dengan infeksi hepatitis B. Faktor yang secara independen berperan adalah riwayat tinggal serumah dengan penderita hepatitis dengan nilai $p = 0,027$ (OR = 0,088 95%CI 0 009-0.851). Ekspresi TLR2 plasenta berhubungan dengan status anti-HBc Ibu dengan nilai $p = 0,027$. Namun, tidak menunjukkan hubungan dengan paparan virus hepatitis B intrauterine dengan nilai $p = 0.402$ dengan OR 1.371 (95%CI 0 432-4.344). Peranan TLR2 plasenta sebagai *pattern recognition receptors* (PRRs) namun tidak berhubungan dengan deteksi virus hepatitis B dalam darah tali pusat.

Kata kunci: *Toll-like Receptor 2*, Hepatitis B, Transmisi Intrauterin



ABSTRACT

DIAN UTAMI. *The Relationship between Toll-Like Receptor 2 (TLR2) Expression in Placenta Tissue and Hepatitis B Virus Detection in Umbilical Cord Blood* (supervised by Maisuri T. Chalid, Masita Fujiko, Rina Masadah, Efendi Lukas and A. Mardiah Tahir).

The research aims to elaborate TLR2 expression distribution in the women's placentas with the hepatitis B virus infection and its relationship with the hepatitis B virus detection in the umbilical cord blood.

The research used the cross-sectional method on 59 participants with the reactive HBsAG giving births in several hospitals in Makassar. The DNA virus detection in the umbilical cord blood indicated the exposure to the intrauterine hepatitis B virus. The serological examination for the virologic factors using the enzyme-linked immune adsorbent assay (ELISA), detection of hepatitis B DNA virus by the nested polymerase chain reaction (PCR), and immunohistochemical TLR2 expression examination.

The research result indicates that the intrauterine hepatitis B virus exposure occurs in 69.5% of all pregnant women with the hepatitis B infection. The factor which independently has the role is the history of the settlement in the same home with the hepatitis B patients with the value of $p = 0.027$ (OR = 0.088; 95%CI 0.009-0,851). The placental TLR2 expression has the relationship with the maternal anti-HBc status with the value of $p = 0.027$, however, it does not indicate the relationship with intrauterine hepatitis B virus exposure with the value of ($p = 0.402$; OR 1.371; 95%CI 0.432-4.344). The placental *tlr2* role as the Pattern Recognition Receptors (PRRs) induces the immune system and improves the antibody product (anti-HBc), however, it does not relate to the hepatitis B virus detection in the umbilical cord blood.

Key word: Toll-like receptor 2, hepatitis B, intrauterine transmission.



DAFTAR ISI

HALAMAN JUDUL	i
HALAMAN PENGAJUAN	ii
HALAMAN PERSETUJUAN	iii
PERNYATAAN KEASLIAN PENELITIAN	iv
PRAKATA	v
ABSTRAK	vii
<i>ABSTRACT</i>	viii
DAFTAR ISI	ix
DAFTAR TABEL	x
DAFTAR GAMBAR	xi
DAFTAR LAMPIRAN	xii
DAFTAR ARTI LAMBANG DAN SINGKATAN	xiii
BAB I PENDAHULUAN	1
A. Latar Belakang	1
B. Rumusan Masalah	3
C. Tujuan Penelitian	3
D. Manfaat Penelitian	4
BAB II TINJAUAN PUSTAKA	5
A. Hepatitis B	5
B. Toll-Like Receptor 2 dan Infeksi Hepatitis B	17
C. Ekspresi TLR Plasenta dan Perannya dalam Respon Anti-Viral	20

D. Kerangka Teori	24
E. Kerangka Konsep	25
F. Hipotesis Penelitian	25
G. Definisi Operasional	26
BAB III METODE PENELITIAN	31
A. Rancangan Penelitian	31
B. Lokasi dan Waktu Penelitian	31
C. Populasi dan Sampel	31
D. Kriteria Sampel	33
E. Alat dan Bahan	33
F. Teknik Pengumpulan Data	34
G. Teknik Pengambilan Sampel	34
H. Alur Penelitian	38
I. Analisis Data	39
J. Aspek Etis	39
K. Rekapitulasi Waktu Penelitian	40
L. Personalia Penelitian	40
M. Anggaran Penelitian	41
BAB IV HASIL PENELITIAN DAN PEMBAHASAN	42
A. Hasil Penelitian	42
B. Pembahasan	49
BAB V PENUTUP	54
A. Kesimpulan	54

B. Saran	54
DAFTAR PUSTAKA	55
LAMPIRAN	62

DAFTAR TABEL

nomor	halaman
1. Definisi operasional	26
2. Karakteristik sampel penelitian	42
3. Analisis faktor yang berhubungan dengan deteksi DNA VHB dalam darah tali pusat	45
4. Hubungan karakteristik VHB dengan ekspresi TLR2 plasenta	48
5. Hubungan ekspresi TLR2 plasenta dengan deteksi DNA VHB dalam darah tali pusat	49

DAFTAR GAMBAR

nomor	halaman
1. Morfologi VHB	6
2. Replikasi VHB	7
3. Respon imunitas pada infeksi hepatitis B	19
4. Peranan TLR pada trofoblas	22
5. Kerangka teori	24
6. Kerangka konseptual	25
7. Alur penelitian	38
8. Jaringan plasenta di bawah mikroskop	47
9. Ekspresi TLR2 pada plasenta ibu dengan hepatitis B dengan metode immunohistokimia	47

DAFTAR LAMPIRAN

nomor	halaman
1. Naskah penjelasan untuk responden	62
2. Formulir persetujuan mengikuti penelitian	64
3. <i>Dummy table</i>	66
4. Kuisisioner penelitian	68
5. Rekomendasi persetujuan etik	70

DAFTAR ARTI LAMBANG DAN SINGKATAN

Lambang / singkatan	Arti dan keterangan
ALT	<i>Alanine Aminotransferase</i>
Anti-HBc	Antibodi terhadap HBcAg
Anti-Hbe	Antibodi terhadap HbeAg
Anti-HBs	Antibodi terhadap HbsAg
APC	<i>Antigen Presenting Cell</i>
CD 8+	<i>Cluster Differentiation 8+</i>
CTL	<i>Cytotoxic-T Lymphosit</i>
DIPI	Dana Ilmu Pengetahuan Indonesia
DNA	<i>Deoxyribonucleic acid</i>
DNA ccc	<i>DNA covalently closed circular</i>
ELISA	<i>Enzim-Linked Immunoabsorbent Assay</i>
<i>et. al</i>	et alii, berarti 'dan kawan-kawan'
HbcAg	Hepatitis B <i>core antigen</i>
HbeAg	Hepatitis B <i>envelope antigen</i>
HbsAg	Hepatitis B <i>surface antigen</i>
HBV DNA	DNA virus hepatitis B
HLA	<i>Human Leukocyte Antigen</i>
IDAI	Ikatan Dokter Anak Indonesia
IFN	Interferon
ISG	<i>Interferon Stimulated Genes</i>

ISGs	<i>Immune Serum Globulin</i>
kb	Kilobase (satuan)
LPDP	Lembaga Pengelola Dana Pendidikan
LRRs	<i>Leucine-Rich Repeat</i>
MAPK	<i>Mitogen-Activated Protein Kinase</i>
MHC	<i>Major Histocompatibility Complex</i>
MRC	<i>Medical Research Council</i>
MyD88	<i>Myeloid Differentiation Primary Response Gene 88</i>
NF- κ B	<i>Nuclear Factor Kappa-Light-Chain- Enhancer Of Activated B Cells</i>
NK	<i>Natural Killer</i>
nm	Nanometer (satuan)
NPC	<i>Non-Parenchymal Cells</i>
NTCP	<i>Sodium taurocholate co-transporting polypeptide</i>
ORFs	<i>Open reading frames</i>
PAMPs	<i>Pathogen Associated Molecular Patterns</i>
PBMC	<i>Peripheral Blood Mononuclear Cell</i>
PCR	<i>Polymerase Chain Reaction</i>
PRRs	<i>Pattern Recognition Receptors</i>
RISKESDAS	<i>Riset Kesehatan Dasar</i>

RSUP	Rumah Sakit Umum Pusat
SEAR	<i>South East Asian Region</i>
SPSS	<i>Statistical Package for the Social Sciences</i>
TIR	<i>Toll Interleukin</i>
TLR	<i>Toll Like Receptors</i>
TNF	<i>Tumor Necrosis Factor</i>
TRIF	<i>TLR-Domain-Containing Adapter- Inducing Interferon-β</i>
VCEC	<i>Villous Capillary Endothelial Cells</i>
VHB	Virus hepatitis B
Z α	Deviat baku alfa, $\alpha = 0,05$, Z $\alpha = 1,96$
Z β	Deviat baku beta, $\beta = 0,10$, Z $\beta = 1,2$

BAB I

PENDAHULUAN

A. Latar Belakang

Hepatitis B merupakan penyakit menular serius dan menjadi penyebab utama kematian akibat komplikasi sirosis dan kanker hati (Margolis *et al.*, 2005; Hoffmann and Thio, 2007; Kew, 2010; WHO, 2017). Penyakit ini diperkirakan telah menginfeksi 257 juta orang di seluruh dunia (WHO, 2017). Mayoritas kasus berasal dari Asia dan Afrika, di mana 68% dari total populasinya menunjukkan hasil serologis positif terhadap virus Hepatitis B dan 8-15% diantaranya mengidap infeksi kronis (Hoffmann and Thio, 2007; WHO, 2017).

Indonesia termasuk kategori negara dengan endemisitas hepatitis B tinggi (Margolis *et al.*, 2005; Hoffmann and Thio, 2007; WHO, 2017) dan menduduki peringkat kedua di *South East Asian Region* (SEAR) setelah Myanmar (Ahmad and Kusnanto, 2017). Hasil Riset Kesehatan Dasar (RISKESDAS) tahun 2013 memperlihatkan proporsi pengidap Hepatitis B sebesar 7,1% dari total populasi. Data Profil Kesehatan Indonesia tahun 2018 lebih lanjut menunjukkan prevalensi hepatitis B pada ibu hamil secara nasional mencapai 1,88%. Provinsi Sulawesi Selatan menduduki peringkat 12 provinsi ibu hamil dengan prevalensi hepatitis B sebanyak 2,51% (Kementerian Kesehatan Republik Indonesia, 2018). Hal ini menjadi

kewaspadaan besar, sebab ibu hamil dengan infeksi virus hepatitis B memiliki risiko transmisi vertikal terhadap bayi yang dikandungnya (Xu *et al.*, 2001; Bhat and Anderson, 2007; Wootichai Khamduanga, 2013). Infeksi pada periode perinatal dikaitkan dengan risiko hepatitis B kronis mencapai 90% dibandingkan dengan risiko hanya kurang dari 5% pada orang dewasa. Sekitar 90% anak-anak yang terinfeksi virus hepatitis B selama tahun pertama kehidupan akan berkembang menjadi infeksi kronis dengan risiko kematian akibat penyakit sirosis atau kanker hati mencapai 25% (Bhat and Anderson, 2007; Kew, 2010; Wootichai Khamduanga, 2013; WHO, 2018). Pencegahan penularan secara vertikal merupakan salah satu aspek terpenting untuk memutus rantai penularan hepatitis B (WHO, 2016).

Plasenta merupakan struktur spesifik dalam kehamilan yang memegang peranan penting baik secara mekanis maupun sebagai *barrier* imunologis dalam mencegah patogen mencapai janin (Xu *et al.*, 2001; Bai *et al.*, 2007; Bhat and Anderson, 2007). Beberapa penelitian menunjukkan peran sel trofoblas plasenta sebagai makrofag yang memberi respon terhadap antigen melalui ekspresi *Toll-Like Receptors*, protein homolog sebagai *Pattern Recognition Receptors* (PRRs). *Toll Like Receptors* (TLR) secara fungsional akan mengikat struktur antigen atau *Pathogen Associated Molecular Patterns* (PAMPs) yang kemudian memicu respon inflamasi pada sistem imunitas (Isogawa *et al.*, 2005; Rindsjö *et al.*, 2007; Koga and Mor, 2011; Durantel and Zoulim, 2012; Zhang *et al.*, 2018).

Penemuan ekspresi TLR2 pada plasenta untuk pertama kalinya ditemukan oleh Holmlund dalam studinya pada tahun 2007. Studi ini menunjukkan ekspresi TLR2 pada sel trofoblas, sel desidua serta sel mesenkim pada plasenta yang telah *matur* (Holmlund *et al.*, 2002; Rindsjö *et al.*, 2007). Namun demikian, literatur yang menjelaskan mekanisme yang diperankan plasenta dalam melawan patogen termasuk infeksi virus hepatitis B masih sangat terbatas. Penelitian ini mempelajari distribusi ekspresi TLR2 pada plasenta ibu dengan infeksi virus hepatitis B serta hubungannya dengan deteksi virus hepatitis B dalam darah tali pusat sebagai penanda keterpaparan virus hepatitis B intrauterin .

B. Rumusan Masalah

Apakah terdapat hubungan antara ekspresi TLR2 pada jaringan plasenta dengan deteksi virus hepatitis B dalam darah tali pusat?

C. Tujuan Penelitian

Mengetahui hubungan antara ekspresi TLR2 pada jaringan plasenta dengan deteksi virus hepatitis B dalam darah tali pusat.

D. Manfaat Penelitian

1. Manfaat pelayanan

Memberikan informasi mengenai hubungan antara ekspresi TLR2 pada jaringan plasenta dengan deteksi virus hepatitis B dalam darah tali pusat. Hasil studi ini diharapkan dapat memberikan referensi terhadap upaya pencegahan transmisi vertikal virus hepatitis B.

2. Manfaat akademis

Penelitian ini bermanfaat sebagai sarana pembuatan karya ilmiah dan merupakan salah satu syarat untuk menyelesaikan Program Pendidikan Dokter Spesialis-1 di Departemen Obstetri dan Ginekologi Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin.

3. Manfaat penelitian

Sebagai bahan rujukan untuk penelitian selanjutnya khususnya mengenai transmisi vertikal virus hepatitis B.

BAB II

TINJAUAN PUSTAKA

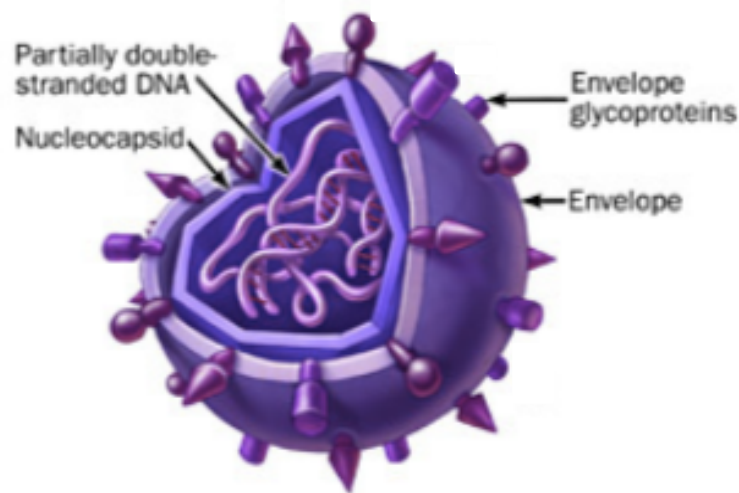
A. Hepatitis B

1. Karakteristik virus

Virus hepatitis B (VHB) tergolong dalam genus *Orthohepadnavirus*, famili *Hepadnaviridae*. Virus ini berbentuk sferikal dengan *envelope* berdiameter 42 nm dan morfologi *double-shelled* (lapis ganda), yang dikenal sebagai partikel Dane. Lapisan terluar dari *envelope* virus terdiri dari hepatitis B *surface antigen*. Lapisan dalamnya merupakan nukleokapsid ikosahedral dengan diameter 37 nm, terdiri dari hepatitis B *core antigen* (HbcAg) yang dilampiri oleh genom virus, *partially double-stranded circular* DNA. Hepatitis B *surface antigen* (HbsAg) dijumpai sebagai partikel sferis berukuran 22 nm dan struktur filamen berukuran 20 x 20-200 nm. Partikel ini merupakan partikel virus yang terbanyak dalam darah pada manusia yang terinfeksi (Bruss, 2007; Seeger, M.C. Lai and S. Mason, 2009; Sanityoso, 2017).

Virus hepatitis B mempunyai genom DNA sirkular sepanjang 3,2 kb yang mempunyai 4 gen dengan *open reading frames* (ORFs) yang saling tumpang tindih (Bruss, 2007; Seeger, M.C. Lai and S. Mason, 2009; Liang, 2010). Virus ini mempunyai 10 genotipe (A-J) dengan distribusi geografis berbeda untuk setiap genotipnya (Yuen *et al.*, 2018).

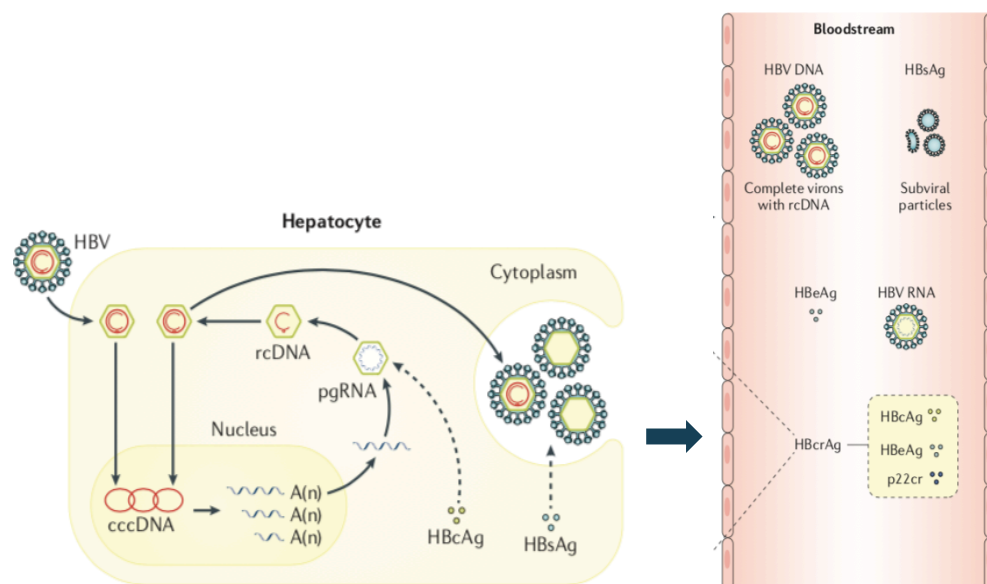
Sebagai contoh genotipe E banyak dijumpai di Madagaskar sedangkan genotipe F di Amerika Selatan. Genotipe A-D dapat dijumpai di banyak tempat, genotipe B dan C banyak dijumpai di Asia Timur (Bruss, 2007; Schädler and Hildt, 2009; Seeger, M.C. Lai and S. Mason, 2009; Liang, 2010; Burns *et al.*, 2014).



Gambar 1. Morfologi VHB (Seki and Matsumoto, 2001)

Siklus replikasi VHB dimulai dengan perlekatan virion ke membran hepatosit. Reseptor untuk VHB merupakan transporter garam empedu, *sodium taurocholate co-transporting polypeptide* (NTCP). Lapisan virion dilepaskan dalam sitoplasma hepatosit dan genom virus memasuki nukleus hepatosit (Borgia *et al.*, 2012). Di dalam nukleus hepatosit, sintesis DNA VHB selesai dan genom virus diubah menjadi DNA *covalently closed circular* (DNA ccc). Genom VHB bereplikasi dengan secara transkripsi terbalik melalui perantara RNA pregenomik.

Nukleokapsid dengan DNA VHB untai ganda sebagian dapat memasuki kembali inti hepatosit untuk menghasilkan lebih banyak DNA ccc atau disekresikan sebagai virion lengkap setelah dilapisi dengan protein selubung (Schädler and Hildt, 2009; Seeger, M.C. Lai and S. Mason, 2009; Borgia *et al.*, 2012).



Gambar 2. Replikasi VHB (Yuen *et al.*, 2018)

2. Patogenesis infeksi hepatitis B

Virus hepatitis B (VHB) masuk ke dalam tubuh secara parenteral. Dari peredaran darah, partikel Dane masuk ke dalam hati dan terjadi proses replikasi virus. Selanjutnya sel-sel hati akan memproduksi dan mensekresi partikel Dane utuh, partikel hepatitis B *envelope antigen* (HbeAg) berbentuk tubuler dan HbeAg yang tidak ikut membentuk

partikel virus. Virus kemudian akan merangsang respon imun tubuh, yang pertama kali dirangsang adalah respon imun humoral non spesifik (*innate immune response*) karena dapat merespon dalam jangka waktu singkat, dalam beberapa menit sampai beberapa jam. Proses eliminasi nonspesifik ini terjadi tanpa restriksi *Human Leukocyte Antigen* (HLA), yaitu dengan memanfaatkan sel-sel Natural Killer (NK) (Suk-fong, 2000; Seki and Matsumoto, 2001; Syahrini, 2010; Sanityoso, 2017).

Untuk proses eradikasi VHB lebih lanjut diperlukan respon imun spesifik, yaitu dengan mengaktivasi sel limfosit T dan sel limfosit B. Aktivasi sel T *Cluster Differentiation 8+* (CD 8+) terjadi setelah kontak reseptor sel tersebut dengan kompleks peptida VHB-Major *Histocompatibility Complex* (MHC) kelas 1 yang ada pada permukaan dinding sel hati dan permukaan dinding *antigen presenting cell* (APC) dan dibantu rangsangan sel T CD 4+ yang sebelumnya sudah mengalami kontak dengan kompleks peptida VHB-MHC kelas II pada dinding APC. Peptida VHB yang ditampilkan pada permukaan dinding sel hati dan menjadi antigen sasaran respon imun adalah peptida kapsid yaitu HbcAg atau HbeAg. Sel T CD 8+ selanjutnya akan mengeliminasi virus yang ada di dalam sel hati yang terinfeksi. Proses eliminasi tersebut biasanya terjadi dalam bentuk nekrosis sel hati yang akan menyebabkan meningkatnya *Alanine Aminotransferase* (ALT) atau mekanisme sitolitik. Disamping itu dapat juga terjadi eliminasi virus intrasel tanpa kerusakan sel hati yang terinfeksi melalui aktivitas

interferon-gamma dan *Tumor Necrosis Factor* (TNF) Alfa yang dihasilkan oleh sel CD 8+ (mekanisme non sitolitik) (Sudoyo AW et al, 2014).

Aktivasi sel limfosit B dengan bantuan sel CD 4+ akan menyebabkan produksi antibodi antara lain anti-HBs, anti-HBc, dan anti-Hbe. Fungsi anti-HBs adalah netralisasi partikel VHB bebas dan mencegah masuknya virus ke dalam sel, sehingga mencegah penyebaran virus dari sel ke sel. (Suk-fong, 2000; Syahrini, 2010; Sanityoso, 2017). Bila proses eliminasi virus berlangsung efisien maka infeksi VHB dapat diakhiri, sedangkan bila proses tersebut kurang efisien maka terjadi infeksi VHB yang menetap. Proses eliminasi VHB oleh respon imun yang tidak efisien dapat disebabkan oleh faktor virus maupun faktor pejamu. Faktor virus antara lain: terjadinya imunotoleransi terhadap produk VHB, hambatan terhadap *Cytotoxic-T Lymphosit* (CTL) yang berfungsi melakukan lisis sel-sel terinfeksi maupun terjadinya VHB mutan. Faktor pejamu antara lain: faktor genetik, kurangnya produksi interferon, adanya antibodi terhadap antigen nekleokapsid atau kelainan fungsi limfosit (Sanityoso, 2017).

Salah satu contoh peran imunotoleransi terhadap produk VHB adalah infeksi VHB pada neonatus yang dilahirkan oleh ibu HbsAg dan HbeAg positif. Infeksi persisten pada bayi diduga disebabkan oleh imunotoleransi terhadap HbeAg yang masuk ke dalam tubuh janin mendahului invasi VHB, sedangkan persistensi pada usia dewasa

diduga disebabkan oleh kelelahan sel T karena tingginya konsentrasi partikel virus. Infeksi VHB persisten dapat diakibatkan oleh mutasi pada daerah *pre-core* DNA yang menyebabkan HbeAg tidak dapat diproduksi. Tidak terdapatnya HbeAg pada mutan tersebut akan menghambat eliminasi sel yang terinfeksi VHB (Xu *et al.*, 2002; Zhang *et al.*, 2004; Lu *et al.*, 2014; Bartholomew, 2017; Sanityoso, 2017).

3. Gambaran Klinis dan Kriteria Diagnosis

Gambaran klinis infeksi VHB tergantung pada keseimbangan antara virus dan pertahanan tubuh. Pada kasus infeksi virus hepatitis B akut, jika respon imun dimulai ketika hanya sedikit hepatosit yang terinfeksi, maka infeksi tersebut dapat mereda tanpa gejala. Jika respon imun yang efektif baru dimulai ketika banyak hepatosit yang terinfeksi, maka reaksinya menyebabkan gejala hepatitis (Syahrini, 2010; Sanityoso, 2017).

Infeksi VHB pada umumnya bermanifestasi sebagai hepatitis akut yang didapat di masa dewasa. Perkembangan menjadi hepatitis kronis hanya terjadi pada 1% individu dewasa yang imunokompeten. Pasien yang sudah terinfeksi HIV atau yang memiliki inkompetensi imun karena penyebab lain juga memiliki peningkatan risiko infeksi hepatitis B kronis setelah infeksi akut (Burns *et al.*, 2014).

Setelah virus masuk dalam tubuh, maka partikel virus berupa HbsAg akan terdeteksi paling awal dalam waktu 1-12 minggu pasca

penularan. HbsAg dapat terdeteksi 2-6 minggu sebelum muncul gejala klinis dan peningkatan enzim transaminase kemudian menghilang 1-2 bulan setelahnya. Setelah HbsAg menghilang antibodi terhadap HbsAg (anti-HBs) mulai terdeteksi dan akan tetap ada sampai seumur hidup. Terkadang terdapat jeda waktu antara hilangnya HbsAg dengan kemunculan anti-HBs. Periode ini disebut periode jendela (*window period*) yang bisa menghasilkan pemeriksaan negatif palsu karena kedua hasil pemeriksaan HbsAg dan anti-HBs negatif (Liang, 2010; Sanityoso, 2017; Yuen *et al.*, 2018).

Hepatitis B *core antigen* (HbcAg) adalah partikel yang terdapat dalam sel dan bila beredar di plasma partikel ini terbungkus dalam kapsid yang terdiri dari protein HbsAg. Berbeda dari anti-HBs, antibodi terhadap HbcAg (anti-HBc) muncul lebih cepat, sekitar 1-2 minggu setelah pertama kali HbsAg terdeteksi di dalam darah. Pemeriksaan anti-HBc akan bermanfaat terutama pada periode jendela (Schädler and Hildt, 2009; Seeger, M.C. Lai and S. Mason, 2009; Syahrini, 2010).

Antigen lain yang dapat dideteksi dalam darah adalah HbeAg. Muncul secara singkat sesaat setelah HbsAg, deteksi HbeAg ini berhubungan dengan keberadaan virion dalam darah. Pada virus yang mengalami mutagenesis terkadang tidak dapat memproduksi HbeAg. Pada kebanyakan infeksi hepatitis B akut, HbeAg akan menghilang tidak lama setelah nilai aminotransferase mencapai nilai puncak yang

kemudian diikuti dengan munculnya anti-Hbe (Aspinall *et al.*, 2011; Sanityoso, 2017).

Gambaran klinis hepatitis B kronik sangat bervariasi. Pada banyak kasus tidak didapatkan keluhan maupun gejala dan pemeriksaan tes faal hati hasilnya normal. Pada sebagian lagi didapatkan hepatomegali, splenomegali atau tanda-tanda penyakit hati kronis lainnya, misalnya eritema palmaris dan *spider nevi*, serta pada pemeriksaan laboratorium didapatkan kenaikan kadar enzim transaminase (Syahrini, 2010; Aspinall *et al.*, 2011; Gani *et al.*, 2012; Sanityoso, 2017). Pada umumnya didapatkan konsentrasi bilirubin yang normal. Konsentrasi albumin serum umumnya masih normal kecuali pada kasus-kasus yang parah (Syahrini, 2010; Aspinall *et al.*, 2011).

Secara sederhana manifestasi klinis hepatitis B kronis dapat dikelompokkan menjadi dua yaitu:

a. Hepatitis B kronik aktif.

HbsAg positif dengan HBV DNA lebih dari 10^5 kopi/ml, didapatkan kenaikan enzim transaminase yang menetap atau intermiten. Pada pasien sering didapatkan tanda-tanda penyakit hati kronis. Pada biopsi hati didapatkan gambaran peradangan yang aktif. Menurut status HbeAg pasien dikelompokkan menjadi hepatitis B kronik HbeAg positif dan hepatitis B kronik HbeAg negatif.

b. Karier virus hepatitis B inaktif (*in active HBV carriers state*)

Pada kelompok ini HbsAg positif dengan titer HBV DNA yang rendah yaitu kurang dari 10^5 kopi/ml. Pasien menunjukkan konsentrasi enzim transaminase normal dan tidak didapatkan keluhan. pada pemeriksaan histologis di dapatkan kelainan jaringan yang minimal. Sering dibedakan hepatitis B kronik HBV DNA negatif dengan pasien *carrier* HBV inaktif karena pemeriksaan DNA kuantitatif masih jarang dilakukan secara rutin. Dengan demikian perlu dilakukan pemeriksaan enzim transaminase berulang kali untuk waktu yang cukup lama (Sanityoso, 2017).

4. Jalur transmisi

Virus Hepatitis B dapat dideteksi dalam serum, saliva, sekresi nasofaring, urin, air mata, sekresi vagina, darah menstruasi, dan sperma. Oleh karena itu, virus dapat ditularkan melalui jalur perinatal, perkutan, seksual atau melalui kontak orang-ke-orang ketika ada luka terbuka. Metode penularan yang paling umum adalah infeksi perinatal (Suk-fong, 2000; Aspinall *et al.*, 2011; Gani *et al.*, 2012; Wen *et al.*, 2013; Burns *et al.*, 2014; Al Khumaedi, R Alvani, 2016).

Transmisi vertikal merupakan cara transmisi VHB yang sering didapatkan di seluruh dunia (Suk-fong, 2000; Aspinall *et al.*, 2011; Gani *et al.*, 2012; Wen *et al.*, 2013; Burns *et al.*, 2014; Al Khumaedi, R Alvani,

2016). Infeksi VHB pada bayi didefinisikan sebagai ditemukannya HbsAg atau HBV DNA yang menetap saat usia 6-12 bulan pada bayi yang lahir dari ibu yang terinfeksi VHB. Antibodi terhadap antigen e hepatitis B (anti-Hbe) dan antibodi antigen core hepatitis B (anti-HBc) dapat melewati *barrier* plasenta dan menghilang saat usia bayi mencapai 12-24 bulan. Sehingga antibodi ini menunjukkan antibodi transplasenta ibu dan tidak menunjukkan status infeksi VHB (Nesa, Karyana and Putra, 2015).

Transmisi virus hepatitis B secara vertikal dapat dibagi dalam tiga masa kehamilan, yaitu: 1) saat konsepsi berupa infeksi *germ-line*; 2) saat kehamilan (intrauterin) melalui kontaminasi darah maternal maupun transmisi transplasenta; dan 3) saat bersalin melalui ruptur membran dan persalinan pervaginam (Cheung, Seto and Wong, 2013).

Infeksi *germ-line* terjadi pada oosit atau spermatozoa yang terinfeksi dengan hepatitis B. Virus hepatitis B dapat menembus sawar darah testis dan menyebabkan mutagenesis dari sperma, namun tidak terjadi pada seluruh sperma. Sperma mutagenik ini ditemukan pada 14,3% pria yang terinfeksi hepatitis B (Huang *et al.*, 2002). Hepatitis B *surface antigen* (HbsAg) juga dapat ditemukan pada 21% oosit dan embrio ibu dengan HbsAg positif. Virus hepatitis B dapat ditemukan pada nukleus dan sitoplasma oosit dan embrio ibu yang terinfeksi, dan akan bereplikasi seiring dengan pertumbuhan embrio. Kedua hal tersebut menunjukkan bahwa salah satu transmisi hepatitis B dapat

disebabkan oleh infeksi *germ-line*. Faktor prediktor infeksi *germ-line* ini adalah HbeAg positif dan HBV DNA lebih dari 10^6 kopi/mL (2×10^5 IU/mL) (Nie *et al.*, 2011).

Transmisi lainnya terjadi melalui proses persalinan, yaitu akibat mikrotransfusi atau apabila terdapat kontak antara darah ibu dan mukosa bayi saat kontraksi uterus. Kejadian korioamnionitis, ancaman persalinan preterm dan penggunaan alat bantu persalinan juga dapat meningkatkan risiko transmisi hepatitis B (Xu *et al.*, 2002; Zhang *et al.*, 2004; Bai *et al.*, 2007; Wen *et al.*, 2013; Lu *et al.*, 2014). Sementara itu, transmisi transplasenta jarang terjadi dan diperkirakan hanya berkisar 5-15% dari seluruh kehamilan dengan hepatitis B. Terdeteksinya HBV DNA pada darah tali pusat merupakan penanda adanya paparan virus hepatitis B intrauterin (Cheung, Seto and Wong, 2013). Transmisi intrauterin dapat dikonfirmasi pada pemeriksaan serologis bayi yang dilahirkan saat usia minimal 9 bulan.

Status HbeAg dan kadar HBV DNA merupakan faktor utama yang berperan dalam transmisi perinatal. HbeAg merupakan salah satu penanda serum virus hepatitis B yang berkaitan dengan status infeksi yang tinggi. Transmisi perinatal hepatitis B dapat terjadi pada 70-90% ibu dengan HbeAg positif, 25% pada ibu dengan HbeAg negatif dan 10-15% pada ibu dengan HbeAg negatif/Anti-Hbe positif (Lu *et al.*, 2014; Okada *et al.*, 2014). Presentasi *breakthrough infection* (Anti-HBc positif selama 24 minggu) secara signifikan juga lebih besar pada anak

yang lahir dari ibu dengan HbeAg positif dibandingkan dengan anak dari ibu dengan HbeAg negatif (16,76% vs 1,58%, $p = 0,0001$). Anak yang lahir dari ibu dengan HbeAg positif juga lebih berisiko untuk berkembang menjadi hepatitis kronik dibandingkan dengan anak dari ibu dengan HbeAg negatif (OR= 5,46, $p < 0,01$) (Chen *et al.*, 2012). Kadar HBV DNA yang tinggi juga merupakan faktor prediktor terjadinya transmisi perinatal (Wen *et al.*, 2013).

Transmisi transplasental (*in utero*) dapat terjadi pada 3,7% ibu dengan HbsAg positif dan 9,8% di antaranya menunjukkan HbeAg positif. Pada analisis multivariat menunjukkan faktor yang berperan dalam transmisi intrauterin antara lain adalah status HbeAg positif ($p = 0,0006$; OR= 17,07) dan adanya ancaman persalinan preterm. Ancaman persalinan preterm menyebabkan kebocoran plasenta yang dapat mencampur darah perifer fetus dengan darah ibu sehingga meningkatkan risiko transmisi vertikal. Serum maternal HBV DNA juga menunjukkan korelasi linear terhadap kadar HBV DNA bayi. Rasio transmisi ini mencapai 22,2% pada ibu dengan serum HBV DNA $> 3,0 \times 10^8$ IU/mL. Pada penelitian yang sama, kadar HBV DNA yang tinggi juga berkaitan dengan infeksi transplasental yang terlihat dengan HbsAg, HbeAg dan HbcAg yang positif pada *villous capillary endothelial cells* (VCEC) (Xu *et al.*, 2002; Cheung, Seto and Wong, 2013).

B. Toll Like Receptor – 2 dan Infeksi Hepatitis

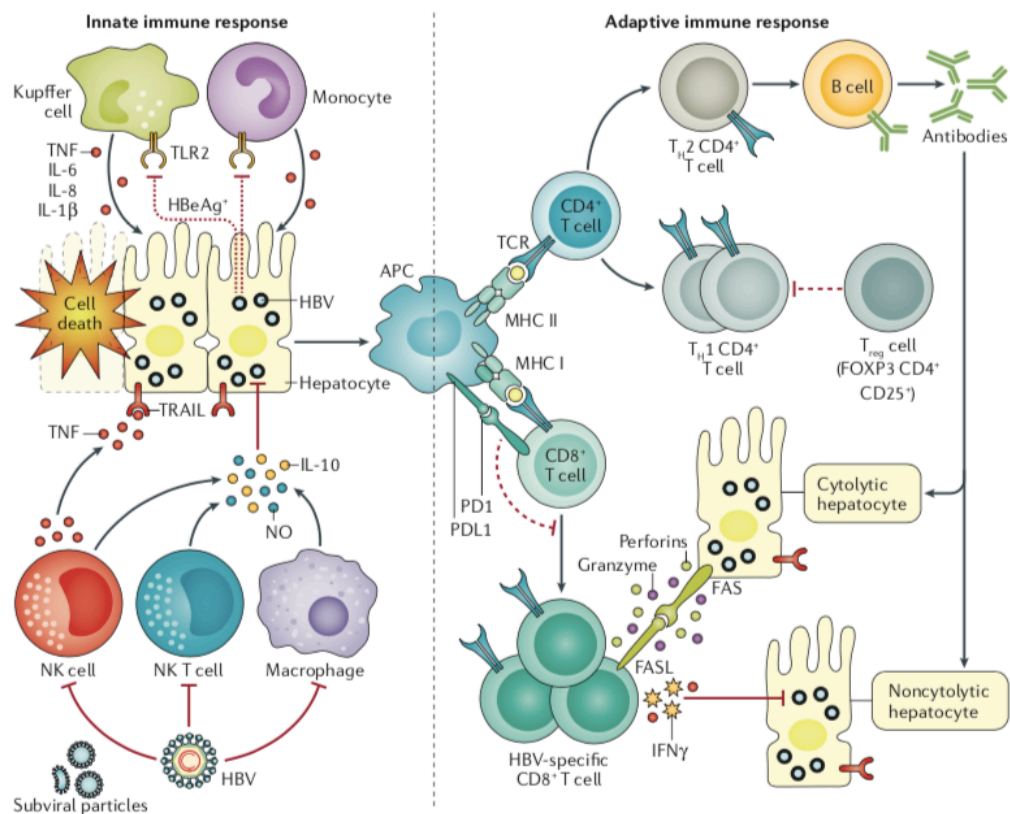
1. Biologi Toll Like Receptor (TLR) 2

Toll-Like Receptor 2, yang dikenal juga sebagai TIL4 dan CD282, merupakan reseptor *Pathogen Associated Molecular Patterns* (PAMPs) bakteri, jamur, virus dan parasit. TLR2 diidentifikasi pertama kali pada tahun 1998 (Rock *et al.*, 1998). Gen protein ini terletak pada kromosom 4 pada lokasi 4p32. Seperti TLR lainnya, molekul TLR2 merupakan protein transmembran tipe 1, mengandung domain *leucine-rich repeat* (LRRs) ekstraseluler, diikuti dengan domain transmembran hidrofobik dan sebuah domain reseptor sitoplasmik Toll/interleukin-1 (TIR). TLR2 mengenali PAMPs dalam bentuk homodimer atau heterodimer dengan TLR1 atau TLR6 (Hyochol *et al.*, 2017) dan mengaktifasi berbagai molekul sinyal interseluler dan faktor transkripsi. Molekul ini juga berperan penting dalam regulasi fungsi sel imun melalui berbagai molekul sinyal yang berbeda. TLR2 memegang peranan dalam aktivasi dan regulasi respon imun. Monosit, makrofag, sel polimorfonuklear, sel dendrit, sel endotelial, sel epitel, hepatosit dan sel T menciit mengekspresikan TLR2 (Flo *et al.*, 2001; Preiss *et al.*, 2008). Sel T naif, Sel B naif dan sel NK tidak mengekspresikan TLR2 permukaan sel atau intraseluler, sementara sel B teraktivasi dalam pusat germinal mengekspresikan TLR2 dalam tonsil, nodus limfa dan appendiks (Bagheri *et al.*, 2014).

Peranan TLR2 dalam induksi respon imun terhadap berbagai agen infeksi telah diteliti selama beberapa dekade terakhir. Penelitian Kohanawa *et al.*, menunjukkan bahwa TLR2 pada mencit memproduksi tingkat TNF Alfa dan IL6 yang lebih tinggi sebagai respon terhadap infeksi *Staphylococcus aureus* dibandingkan dengan mencit liar. Lebih lanjut, deplesi TLR2 juga berhubungan dengan replikasi *Murine cytomegalovirus* yang lebih tinggi dalam limpa dan hati dibandingkan dengan mencit lainnya (Szomolanyi-Tsuda *et al.*, 2006). Infeksi virus hepatitis C juga ditemukan menginduksi jalur inflamasi melalui TLR2 dan gagal untuk mengaktivasi makrofag pada mencit defisiensi TLR2 (Dolganiuc *et al.*, 2004). Hasil studi tersebut menunjukkan bahwa TLR2 berperan dalam supresi respon imun terhadap agen-agen infeksi (Yimin *et al.*, 2013).

2. TLR2 dan Hepatitis B

Toll-like Receptor 2 diketahui mampu mengenali lipoprotein virus dan glukoprotein serta memicu aktivasi sel imun. Cooper *et al.*, melaporkan bahwa dalam penelitian *in vitro* HbcAg memicu produksi sitokin proinflamasi seperti TNF- α , IL-6 dan IL-12p40, dalam makrofag secara TLR2-*dependen* (Cooper *et al.*, 2005). Telah ditemukan juga bahwa VHB berinteraksi dengan *hepatic non-parenchymal cells* (NPC) dan menginduksi produksi IL-6 (Hösel *et al.*, 2009).



Gambar 3. Respon imunitas pada infeksi hepatitis B. Keberhasilan eradikasi VHB memerlukan kerjasama dari sistem imunitas humoral non spesifik dan imunitas seluler. Saat infeksi berlangsung, *pathogen-associated molecular patterns* dari VHB akan dikenali oleh sel-sel dari imunitas humoral, termasuk sel Kupffer dan monosit, menyebabkan terlepasnya sitokin antivirus, yaitu *Tumour Necrosis Factor* (TNF) dan *interferon-γ* (IFN γ). Virus akan melawan respon awal ini dengan mengekspresikan proteinnya, yaitu HbsAg dan HbeAg. HbeAg menurunkan fungsi TLR2 pada sel Kupffer, monosit dan hepatosit sehingga mengakibatkan persistensi dari virus. Produksi HbsAg dalam jumlah yang banyak ini lebih lanjut akan menurunkan fungsi sel natural killer (NK), sel T dan makrofag dengan diproduksiya sitokin interleukin-10 (IL-10) secara berlebihan. Patogenesis penyakit dan eradikasi virus berkaitan erat dengan respon sel T terhadap VHB. Sel T CD8 merupakan efektor imunitas utama yang secara spesifik berperan dalam pemusnahan VHB dengan kontribusi dari mekanisme sitolitik dan non-sitolitik (Yuen *et al.*, 2018).

Virus hepatitis B diklaim sebagai *stealth virus* di fase awal infeksi karena tidak menginduksi interferon (IFN) dan *IFN-stimulated genes* (ISG) baik pada simpanse yang terinfeksi VHB akut (Wieland *et al.*, 2004) dan pada manusia (Dunn *et al.*, 2009). Fakta ini dapat dijelaskan oleh dua kemungkinan; ketidakmampuan VHB untuk mengaktivasi *Pattern Recognition Receptors* (PRRs) atau inhibisi viral jalur sinyal PRRs (Yimin *et al.*, 2013).

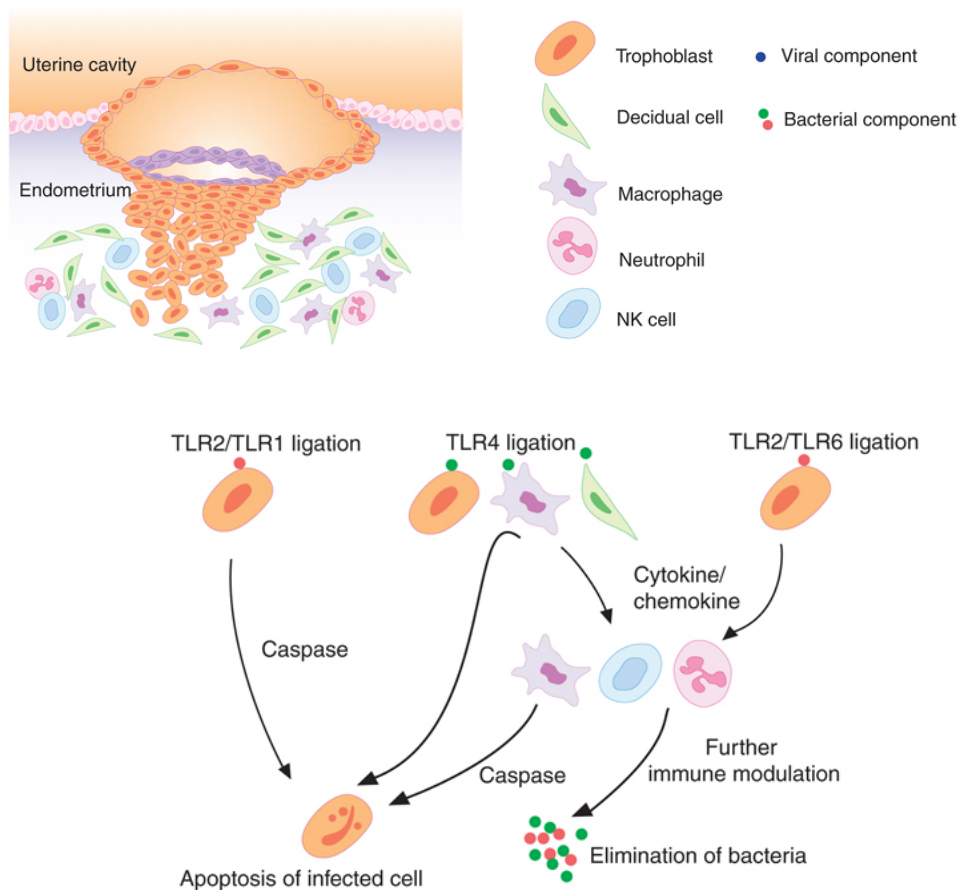
Toll-like Receptor dapat diekspresikan baik di sel-sel imun, seperti hepatosit, sel non-parenkim hepar, sel dendritik, maupun sel-non imun. Stimulasi TLR oleh *Pathogen Associated Molecular Patterns* (PAMPs) mengaktivasi jalur *Myeloid Differentiation Primary Response Gene 88* (MyD88) dan *TLR-Domain-Containing Adapter-Inducing Interferon- β* (TRIF) pada sel hepar, produksi sitokin pro-inflamasi, kemokin dan interferon (IFNs). (Durantel and Zoulim, 2012; Zhang *et al.*, 2018).

C. Ekspresi TLR Plasenta dan Perannya dalam Respon Anti-Viral

Ekspresi ke 10 TLR, serta berbagai ko-reseptor dan protein aksesoris seperti CD14, telah dilaporkan terdapat dalam plasenta manusia (Klaffenbach *et al.*, 2005; Mitsunari *et al.*, 2006). Ekspresi TLR dalam plasenta tidak konstan namun diregulasi secara temporal. Contohnya, TLR6 tidak diekspresikan di trofoblas trimester I (Abrahams

et al., 2004), namun diekspresikan oleh trofoblas trimester III (Mitsunari *et al.*, 2006). Bejar *et al.*, menemukan bahwa plasenta di awal kehamilan kurang responsif terhadap stimulus patogen dibandingkan dengan plasenta saat aterm, meskipun demikian mekanisme yang mengatur regulasi TLR temporal masih belum sepenuhnya dipahami (Bejar, Mallard and Powell, 2006). TLR juga diproduksi secara spasial, TLR2 dan TLR4 diekspresikan oleh vili sitotrofoblas dan extravili trofoblas namun tidak oleh sinsitiotrofoblas dalam plasenta trimester I. Ekspresi TLR dalam sinsitiotrofoblas memungkinkan jaringan plasenta untuk merespon mikroba yang telah berhasil merusak lapisan terluar. Mikroorganisme hanya akan mampu menginfeksi janin jika lapisan sinsitiotrofoblas yang tidak mengandung TLR berhasil dirusak oleh patogen dan patogen akan masuk ke dalam vili plasenta atau kompartemen desidua (Abrahams *et al.*, 2004).

Ma *et al.*, mengevaluasi ekspresi TLR2 dan TLR4 dalam plasenta trimester III dengan metode imunohistokimia (Ma *et al.*, 2006). Mereka menemukan ekspresi TLR2 yang lebih kuat dalam sel endotel dan makrofag dan ekspresi yang lebih rendah di sinsitiotrofoblas dan fibroblast. Temuan ini menunjukkan bahwa dalam melindungi plasenta, tidak hanya sel imun, namun juga trofoblas dan tipe sel lain dalam plasenta yang memiliki kapasitas untuk merespon patogen yang menginvasi, seperti halnya sistem imun adaptif (Ma *et al.*, 2006; Koga and Mor, 2011).

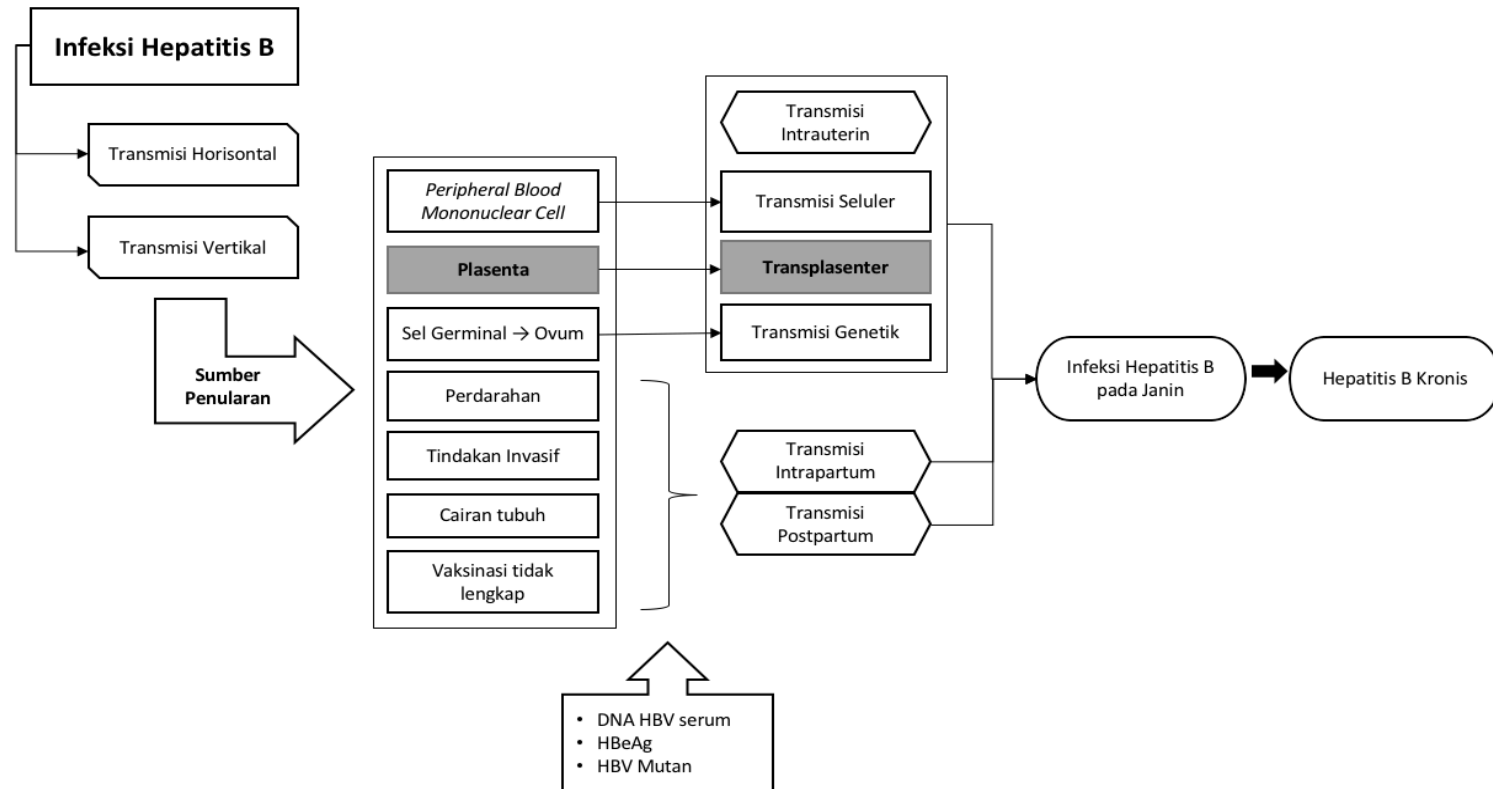


Gambar 4. Peranan TLR pada Trofoblas. Trofoblas mengenali komponen viral oleh TLR dan merespon dengan memproduksi interferon dan faktor antimikrobal untuk mengendalikan serangan virus. Setelah infeksi bakteri, ligasi TLR2/TLR1 dalam trofoblas akan memicu apoptosis. Saat ligasi TLR2/TLR6 atau TLR4 memicu produksi sitokin melalui trofoblas respon inflamasi diinisiasi oleh trofoblas dan mengaktifasi makrofag, sel NK dan neutrofil untuk modulasi imun (Koga and Mor, 2011).

Plasenta yang terpapar oleh bakteri dan virus dapat mengancam janin. Trofoblas memiliki karakteristik yang unik untuk merespon infeksi virus sehingga berfungsi sebagai *barrier* aktif yang mencegah transmisi sejumlah infeksi virus ke janin. Beberapa penelitian telah menunjukkan

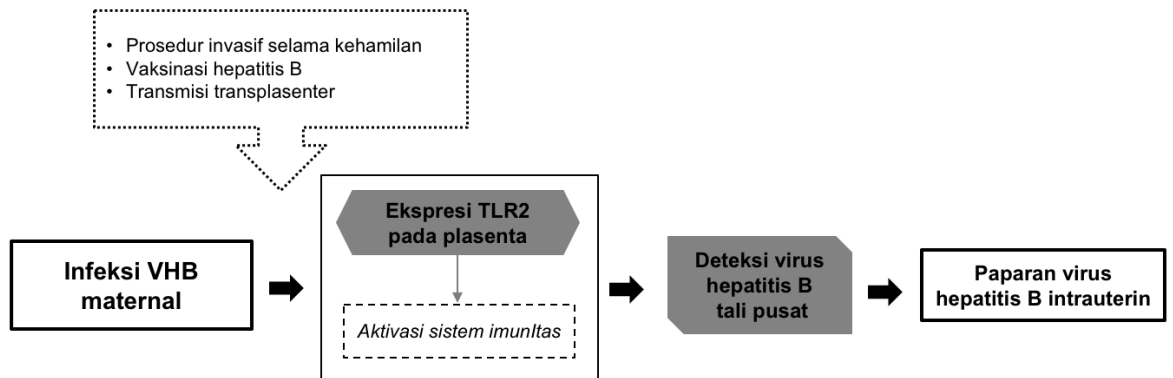
bahwa trofoblas mampu mengenali produk bakteri atau virus melalui TLR dan menginduksi berbagai respon yang berbeda (Koga and Mor, 2011).

D. Kerangka Teori



Gambar 5. Kerangka teori

E. Kerangka Konsep



Keterangan :



Gambar 6. Kerangka konseptual

F. Hipotesis

Semakin tinggi ekspresi TLR2 pada jaringan plasenta, semakin dapat mencegah paparan virus hepatitis B intrauterin yang dibuktikan dengan deteksi DNA virus hepatitis B dalam darah tali pusat.

G. Definisi Operasional

Tabel 1. Definisi operasional

No	Variabel	Definisi Operasional	Cara	Pengukur	Alat / Metode	Skala
1.	Hepatitis B	Diagnosis hepatitis B ditentukan berdasarkan hasil pemeriksaan laboratorium HBsAg, baik yang tercatat dalam rekam medis atau dilakukan pada saat penelitian berlangsung.		PPDS Obgin / laboratorium patologi klinik		
2.	Usia (numerik)	Usia pasien saat datang ke poliklinik sesuai tanggal lahir yang tertera pada kartu identitas dalam satuan tahun dengan pembulatan angka ke bawah jika lebih bulan dalam usia kurang dari 6 bulan, dan pembulatan ke atas jika lebih dari sama dengan 6 bulan.	anamnesis	PPDS Obgin		numerik (tahun)
3.	Usia (ordinal)	Usia pasien dikelompokkan berdasarkan usia <20 tahun, 20 – 35 tahun, dan >35 tahun	anamnesis	PPDS Obgin		ordinal (tahun) (2) >35 (1) 20-35 (0) <20
4.	Paritas	Paritas adalah keadaan melahirkan anak baik hidup ataupun mati, tetapi bukan abortus.	anamnesis	PPDS Obgin		ordinal (1) multipara (0) primipara
5.	Usia gestasi	Taksiran usia janin yang dihitung dari hari pertama masa haid normal. Dikelompokkan berdasarkan usia <37 minggu (preterm), 37-42 minggu (aterm) dan >42 minggu (posterm)	anamnesis	PPDS Obgin		ordinal (2) posterm (1) aterm (0) preterm

6.	Riwayat tinggal dengan penderita hepatitis B	Riwayat tinggal serumah bersama penderita hepatitis B selama sekurang-kurangnya 6 bulan terakhir.	anamnesis	PPDS Obgin	katégorik (1) tidak tinggal serumah dengan penderita hepatitis B (0) tinggal serumah dengan penderita hepatitis B
7.	Riwayat penyakit hepatitis B dalam keluarga	Riwayat keluarga inti (ibu, ayah, saudara) yang terdiagnosis hepatitis B	anamnesis	PPDS Obgin	katégorik (1) tidak ada keluarga yang terdiagnosis hepatitis B (0) ada keluarga yang terdiagnosis hepatitis B
8.	Plasenta previa	Plasenta berimplantasi pada segmen bawah uterus, menutupi sebagian atau seluruh ostium uteri internum.	Pemeriksaan fisis dan pemeriksaan ultrasonografi	PPDS Obgin	katégorik (1) ya (0) tidak
9.	Solusio plasenta	Terlepasnya sebagian atau seluruh plasenta dari tempat implantasinya sebelum proses persalinan.	Pemeriksaan ultrasonografi	PPDS Obgin	katégorik (1) ya (0) tidak
10.	Preeklampsia	Peningkatan tekanan darah sistolik 140 mmHg dan/atau diastolik 90 mmHg pada usia kehamilan > 20 minggu, disertai salah satu dari tanda disfungsi organ berikut: 1. Proteinuria : dipstick > +1 atau > 300 mg dalam 24 jam 2. Serum kreatinin >1,1 mg/dL 3. Edema paru 4. Peningkatan fungsi hati > 2 kali 5. Trombosit > 100.000/mm ³ 6. Nyeri kepala, nyeri epigastrium dan gangguan pengelihatan	Anamnesis, pemeriksaan fisis dan pemeriksaan penunjang	PPDS Obgin	katégorik (1) ya (0) tidak

11.	Ketuban pecah dini	Pecahnya selaput ketuban sebelum onset persalinan.	Pemeriksaan fisis dan pemeriksaan penunjang	PPDS Obgin		katégorik (1) ya (0) tidak
12.	Gawat janin	Kondisi yang menandakan bahwa janin kekurangan oksigen selama saat persalinan, yaitu bila diperoleh denjut jantung janin > 180 kali/menit, < 120 kali/menit, denyut jantung janin irregular, atau apabila diperoleh kategori 3 pada pemeriksaan kardiotokografi.	Pemeriksaan fisis dan pemeriksaan kardiotokografi	PPDS Obgin		katégorik (1) ya (0) tidak
13.	Metode persalinan	Proses pengeluaran hasil konsepsi, dikelompokkan berdasarkan persalinan pervaginam dan seksio sesarea.		PPDS Obgin		katégorik (1) seksio sesarea (0) persalinan pervaginam
14.	Titer HBsAg	Jumlah antigen HBsAg dalam serum ibu secara kuantitatif (IU/ml). Dikelompokkan berdasarkan < 1000 IU/ml dan > 1000 IU/ml.	Sampel darah ibu diambil dari vena cubiti sebanyak 8 cc dan dimasukkan ke dalam vakutainer, kemudian dibawa ke laboratorium patologi klinik untuk diperiksa.	Laboratorium patologi klinik	<i>enzim-linked immunoassay</i> (ELISA)	ordinal (1) > 1000 IU/ml (0) < 1000 IU/ml
15.	HBeAg	Deteksi antigen HBeAg dalam serum ibu secara kualitatif.	Sampel darah ibu diambil dari vena cubiti sebanyak 8 cc dan dimasukkan ke dalam vakutainer, kemudian dibawa ke laboratorium patologi klinik untuk diperiksa.	Laboratorium patologi klinik	<i>enzim-linked immunoassay</i> (ELISA)	katégorik (1) positif (0) negatif

16.	Anti-HBs	Deteksi antibodi HBs dalam serum ibu secara kualitatif	Sampel darah ibu diambil dari vena cubiti sebanyak 8 cc dan dimasukkan ke dalam vakutainer, kemudian dibawa ke laboratorium patologi klinik untuk diperiksa.	Laboratorium patologi klinik	<i>enzim-linked immunoassay</i> (ELISA)	katégorik (1) positif (0) negatif
17.	Anti-HBc	Deteksi antibodi HBc dalam serum ibu secara kualitatif	Sampel darah ibu diambil dari vena cubiti sebanyak 8 cc dan dimasukkan ke dalam vakutainer, kemudian dibawa ke laboratorium patologi klinik untuk diperiksa.	Laboratorium patologi klinik	<i>enzim-linked immunoassay</i> (ELISA)	katégorik (1) positif (0) negatif
18.	Paparan virus hepatitis B intrauterin	Deteksi DNA virus hepatitis B dalam serum. Diperiksa secara kualitatif dari sampel darah tali pusat menggunakan uji PCR.	Sejara setelah bayi lahir, sebelum plasenta dilahirkan, sampel darah plasenta diambil dengan spuit 8 cc dan disimpan dalam vakutainer. Sampel darah plasenta lalu diperiksa di laboratorium untuk mendeteksi HBV DNA.	Laboratorium patologi klinik	<i>Nested polymerase chain reaction</i> (PCR) HBV DNA	katégorik (1) positif (0) negatif
19.	Eksresi TLR2 plasenta	Deteksi TLR2 yang diperoleh dari hasil pemeriksaan imunohistokimia sampel jaringan plasenta.	Sejara setelah bersalin, jaringan plasenta diambil dengan ukuran 2x2 cm, difiksasi	PPDS Obgin, Laboratorium patologi anatomi, dokter spesialis	<i>TLR2 monoclonal antibody</i>	ordinal (3) tampak pewarnaan pada >75% vili trofoblast (2) tampak pewarnaan pada

Dikelompokkan berdasarkan ekspresi tinggi (bila diperoleh skor 2 dan 3) dan ekspresi rendah (bila diperoleh skor 0 dan 1).	dalam larutan formalin 10%, lalu dilakukan pemeriksaan immunohistokimia untuk menganalisis ekspresi TLR2 dalam jaringan	patologi anatomi	25-75% vili trofoblast (1) tampak pewarnaan pada <25% vili trofoblast (0) tidak tampak pewarnaan pada vili trofoblast
--	---	------------------	---
