

SKRIPSI

NOVEMBER 2020

**PENGARUH VAKSIN HEPATITIS B SEBAGAI UPAYA PENCEGAHAN
TRANSMISI INFEKSI DARI IBU KE ANAK:
KAJIAN SISTEMATIK DARI STUDI KONTROL RANDOM**



Oleh:

Intan Suraya Binti Rozlisham

C011171827

Pembimbing :

Dr. dr. Fardah Akil, Sp.PD. KGEH

**DISUSUN SEBAGAI SALAH SATU SYARAT UNTUK
MENYELESAIKAN STUDI PADA PROGRAM STUDI
PENDIDIKAN DOKTER FAKULTAS KEDOKTERAN
UNIVERSITAS HASANUDDIN**

2020

**PENGARUH VAKSIN HEPATITIS B SEBAGAI UPAYA PENCEGAHAN
TRANSMISI INFEKSI DARI IBU KE ANAK:
KAJIAN SISTEMATIK DARI STUDI KONTROL RANDOM**

**Diajukan Kepada Universitas Hasanuddin
Untuk Melengkapi Salah Satu Syarat
Mencapai Gelar Sarjana Kedokteran**

Intan Suraya Binti Rozlisham
C011171827

Pembimbing :

Dr. dr. Fardah Akil, Sp.PD. KGEH

**UNIVERSITAS HASANUDDIN
FAKULTAS KEDOKTERAN MAKASSAR**

2020

HALAMAN PENGESAHAN

Telah disetujui untuk dibacakan pada seminar hasil di Bagian Ilmu Penyakit Dalam Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin dengan judul:

“Pengaruh Vaksin Hepatitis B Sebagai Upaya Pencegahan Transmisi Infeksi Dari Ibu Ke Anak: Kajian Sistematis Dari Studi Kontrol Random”

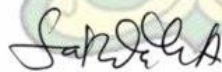
Hari/ Tanggal : Selasa/1 Desember 2020

Waktu : 10.00-12.00

Tempat : Zoom Meeting

Makassar, 1 Desember 2020

Mengetahui,



Dr. dr. Fardah Akil, Sp.PD: KGEH

NIP. 197412212006042001

HALAMAN PENGESAHAN

SKRIPSI

"PENGARUH VAKSIN HEPATITIS B SEBAGAI UPAYA PENCEGAHAN
TRANSMISI INFEKSI DARI IBU KE ANAK: KAJIAN SISTEMATIK DARI STUDI
KONTROL RANDOM"




Disusun dan Diajukan Oleh

Intan Suraya Binti Rozhisham

C011171827

Menyetujui

Panitia Penguji

No	Nama Penguji	Jabatan	Tanda Tangan
1.	Dr. dr. Fardah Akil, Sp.PD. KGEH	Pembimbing	1. 
2.	Dr. dr. Risna-Halim, Sp.PD. K-PTI	Penguji 1	2. 
3.	Dr. Dimas Bayu, Sp.PD. K-HOM	Penguji 2	3. 

Mengetahui

Wakil Dekan

Bidang Akademik, Riset & Inovasi

Fakultas Kedokteran



Ketua Program Studi

Sarjana Kedokteran

Fakultas Kedokteran

Universitas Hasanuddin

Dr. dr. Siti Rafiah, M.Si

NIP. 196805301997032001

**BAGIAN ILMU PENYAKIT DALAM
FAKULTAS KEDOKTERAN UNIVERSITAS HASANUDDIN
MAKASSAR**

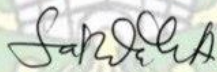
TELAH DISETUJUI UNTUK DICETAK DAN DIPERBANYAK

Judul Skripsi:

**“Pengaruh Vaksin Hepatitis B Sebagai Upaya Pencegahan Transmisi Infeksi Dari Ibu
Ke Anak: Kajian Sistematis Dari Studi Kontrol Random”**

Makassar, 1 Desember 2020

Pembimbing,



Dr. dr. Fardah Akil, Sp.PD. KGEH

NIP. 197412212006042001.

LEMBAR PERNYATAAN ORISINALITAS KARYA

Yang bertanda tangan dibawah ini, saya:

Nama : Intan Suraya Binti Rozlisham
NIM : C011171827
Tempat & tanggal lahir : Malaysia, 23 Maret 1998
Alamat Tempat Tinggal : Kota Bharu, Kelantan, Malaysia
Alamat email : isuraya98@gmail.com
Nomor HP : 0166139237

Dengan ini menyatakan bahwa Skripsi dengan judul “Pengaruh Vaksin Hepatitis B Sebagai Upaya Pencegahan Transmisi Infeksi Dari Ibu Ke Anak: Kajian Sistematis Dari Studi Kontrol Random” adalah hasil karya saya. Apabila ada kutipan atau pemakaian dari hasil karya orang lain baik berupa tulisan, data, gambar, atau ilustrasi baik yang telah dipublikasi atau belum dipublikasi, telah direferensi sesuai dengan ketentuan akademis.

Saya menyadari plagiarisme adalah kejahatan akademik, dan melakukannya akan menyebabkan sanksi yang berat berupa pembatalan skripsi dan sanksi akademik lainnya. Pernyataan ini saya buat dengan sebenar-benarnya.

Makassar, November 2020

Yang Menyatakan,



Intan Suraya Binti Rozlisham

C011171827

KATA PENGANTAR

Bismillahirrahmanirrahim

Puji syukur penulis panjatkan kehadirat Allah Subhanahu wa ta'ala karena atas rahmat dan hidayah-Nya, sehingga penulis dapat menyelesaikan skripsi yang berjudul “Pengaruh Vaksin Hepatitis B Sebagai Upaya Pencegahan Transmisi Infeksi Dari Ibu Ke Anak: Kajian Sistematis Dari Studi Kontrol Random”. Skripsi ini dibuat sebagai salah satu syarat mencapai gelar Sarjana Kedokteran.

Penulis menyadari bahwa skripsi ini tidak dapat terselesaikan dengan baik tanpa adanya doa, bantuan, dan motivasi dari berbagai pihak. Oleh karena itu, pada kesempatan ini penulis ingin menyampaikan ucapan terima kasih banyak kepada:

1. Allah Subhanahu wa ta'ala, atas rahmat dan ridho-Nya lah skripsi ini dapat terselesaikan.
2. Nabi Muhammad Shallallahu 'alaihi wasallam, sebaik-baik panutan yang selalu mendoakan kebaikan atas umatnya.
3. Rektor Universitas Hasanuddin yang telah memberikan kesempatan kepada penulis untuk belajar, meningkatkan ilmu pengetahuan, dan keahlian.
4. Dr. dr. Fardah Akil, Sp.PD. KGEH selaku pembimbing skripsi atas kesediaan, keikhlasan, dan kesabaran meluangkan waktunya memberikan bimbingan dan arahan kepada penulis mulai dari penyusunan proposal sampai pada penyusunan skripsi ini.
5. Dr. dr. Risna Halim, Sp.PD, K-PTI dan Dr. Dimas Bayu, Sp.PD, K-HOM selaku penguji atas kesediaannya meluangkan waktu memberi masukan untuk skripsi ini.
6. Kedua orang tua dan keluarga penulis yang telah mendukung dan mendoakan agar penyusunan proposal ini terselesaikan dengan baik.
7. Semua pihak yang membantu dalam penyelesaian proposal skripsi ini namun tidak dapat kami sebutkan satu per satu.

Akhir kata, penulis menyadari bahwa skripsi ini masih jauh dari kesempurnaan. Oleh karena itu, penulis mengharapkan kritik dan saran yang

sifatnya membangun dari semua pihak demi penyempurnaan skripsi ini. Semoga skripsi ini bisa berkontribusi dalam perbaikan upaya kesehatan dan bermanfaat bagi semua pihak.

Makassar, 13 November 2020

A handwritten signature in black ink that reads "Intan". The signature is written in a cursive style with a horizontal line underneath the name.

Intan Suraya Binti Rozlisham

Intan Suraya Binti Rozlisham (C011171827)

Dr. dr. Fardah Akil, Sp.PD. KGEH

**Pengaruh Vaksin Hepatitis B Sebagai Upaya Pencegahan Transmisi Infeksi
Dari Ibu Ke Anak: Kajian Sistematis Dari Studi Kontrol Random**

ABSTRAK

Latar Belakang: Hepatitis B adalah infeksi virus yang menyerang hati dan boleh menyebabkan penyakit akut dan kronik. Virus Hepatitis B biasanya ditransmisi dari ibu ke anak ketika hamil dan saat melahirkan, serta kontak dengan darah atau cairan tubuh lainnya termasuk hubungan seksual dengan pasangan yang terinfeksi, penggunaan narkoba menggunakan jarum suntik yang terpapar dengan virus Hepatitis B. Berdasarkan data World Health Organization (WHO, 2020) diperkirakan sebanyak 257 miliar orang menghidap infeksi kronik hepatitis B pada 2015 dan menyebabkan kematian kira-kira 887000 orang kebanyakannya karena cirrhosis dan hepatocellular carcinoma. Pada 2016, 27 miliar orang sadar akan infeksi yang dialami dan 4,5 miliar orang yang terinfeksi sedang dalam pengobatan. Berdasarkan estimasi terbaru WHO, anak-anak dibawah 5 tahun yang mengalami infeksi kronis Hepatitis B menurun < 1% pada tahun 2019 dari 5% pada era pre-vaksin dari tahun 1980s sehingga ke awal 2000s. Oleh karena itu, *systematic review* ini bertujuan untuk menggali pengaruh vaksin sebagai upaya pencegahan transmisi Hepatitis B dari ibu ke anak.

Metode: Pada literatur ini dilakukan pencarian studi literatur menggunakan kata kunci yang sesuai dengan topik, kemudian dilakukan penyaringan dengan kriteria yang telah ditentukan dengan kaidah PRISMA. Publication bias pada kajian sistematis ini dilakukan secara subjektif dengan menggunakan *software Revman 5.4*.

Hasil: Dari 1744 studi yang ditemukan dilakukan penyaringan berdasarkan kriteria inklusi yakni studi *randomized controlled trial* pada populasi ibu hamil yang positif HBsAg, HBeAg atau kedua-duanya serta mendapatkan intervensi berupa vaksin Hepatitis B (HBVac) sehingga diperoleh 7 studi yang masuk ke dalam studi inklusi, yang selanjutnya dilakukan *qualitative synthesis* dari studi tersebut. Berdasarkan hasil dari *qualitative analysis* ditemukan terjadinya penurunan positif HBsAg pada bilangan anak yang lahir dari ibu positif HBsAg setelah di *follow up*.

Kesimpulan: Dari hasil kajian sistematis ini di dapatkan kombinasi HBVac dapat mencegah terjadinya transmisi virus Hepatitis B dari ibu ke anak.

Kata kunci: HBVac, Virus Hepatitis B, Transmisi Dari Ibu Ke Anak

Intan Suraya Binti Rozlisham (C011171827)

Dr. dr. Fardah Akil, Sp.PD. KGEH

The Effect of Hepatitis B Vaccine as an Effort to Prevent Mother-to-Child Transmission of Infection: A Systematic Study of a Randomized Control Study

ABSTRACT

Background: Hepatitis B is a viral infection that attacks the liver and can cause acute and chronic disease. Hepatitis B virus is usually transmitted from mother to child during pregnancy and during childbirth, as well as contact with blood or other body fluids including sexual intercourse with an infected partner, drug use using a needle exposed to the Hepatitis B virus. Based on World Health Organization estimated that 257 billion people have chronic hepatitis B infection in 2015 and cause the death of approximately 887 000 people mostly due to cirrhosis and hepatocellular carcinoma. In 2016, 27 billion people were not aware of the infection and 4.5 billion people who were infected were under treatment. Based on the latest WHO estimates, children under 5 years of age who experience chronic Hepatitis B infection decreased by <1% in 2019 from 5% in the pre-vaccine era from the 1980s to the early 2000s. Therefore, this systematic review aims to withdraw vaccines as an effort to prevent mother-to-child transmission of Hepatitis B.

Methods: In the literature, a literature study was conducted using keywords in accordance with the topic, then filtering was carried out using predetermined criteria by the PRISMA rules. Publication bias in this systematic review was carried out subjectively using the Revman 5.4 software.

Results: From 1744 studies, it was found that screening was carried out according to the inclusion criteria, namely a randomized controlled trial in a population of pregnant women who were positive for HBsAg, HBeAg or both and received intervention in the form of Hepatitis B vaccine (HBVac) so that 7 studies were included in the inclusion study. , which is then carried out a qualitative synthesis of the study. Based on the results of the qualitative analysis, it was found that the incidence of positive HBsAg reduction in the number of children born to HBsAg positive mothers after follow-up.

Conclusion: From the results of this systematic study, the combination of HBVac can prevent the occurrence of the Hepatitis B virus from mother to child.

Keywords: HBVac, Hepatitis B Virus, Mother-to-Child Transmission

DAFTAR ISI

HALAMAN SAMPUL	i
HALAMAN PENGESAHAN	iii
LEMBAR PERNYATAAN ORISINALITAS KARYA	vi
KATA PENGANTAR	vii
ABSTRAK	ix
ABSTRACT	x
DAFTAR ISI	xi
PENDAHULUAN	1
METODE	2
2.1 Pencarian Studi Literatur	2
2.2 Kriteria Eligibilitas dan Penyaringan Studi	3
2.3 Pengumpulan Data	3
HASIL	4
3.1 Hasil Pencarian dan Penyaringan Studi Literatur	4
3.2 Karakteristik Studi Inklusi	4
PEMBAHASAN	8
KESIMPULAN	9
SARAN	9
DAFTAR PUSTAKA	10
LAMPIRAN	12

PENDAHULUAN

Hepatitis merupakan salah satu penyakit menular yang menjadi masalah kesehatan masyarakat, yang berpengaruh terhadap angka kesakitan, angka kematian, status kesehatan masyarakat, angka harapan hidup, dan dampak sosial ekonomi lainnya dan juga boleh menyebabkan peradangan hati yang bisa berkembang menjadi fibrosis (jaringan parut), sirosis atau kanker hati. (Kementerian Kesehatan RI, 2018)

Hepatitis B kronis (CHB) adalah masalah kesehatan global yang utama, mengakibatkan morbiditas yang besar dan 600.000 kematian per tahun. Di seluruh dunia, diperkirakan 2 miliar orang memiliki riwayat infeksi virus hepatitis B (HBV) di masa lalu atau sekarang dan sekitar 650.000 orang meninggal karena CHB setiap tahun. Diperkirakan 240 juta dari 2 miliar orang adalah pembawa kronis antigen permukaan HBV (HBsAg) di seluruh dunia (Chen et al, 2020)

Prevalensi Hepatitis di Indonesia pada tahun 2013 sebesar 1,2% meningkat dua kali dibandingkan Riskesdas tahun 2007 yang sebesar 0,6%. Nusa Tenggara Timur merupakan provinsi dengan prevalensi Hepatitis tertinggi pada tahun 2013 yaitu sebesar 4,3%. Berdasarkan kuintil indeks kepemilikan (yang menggambarkan status ekonomi), kelompok kuintil indeks kepemilikan terbawah menempati prevalensi Hepatitis tertinggi dibandingkan dengan kelompok lainnya. 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%) (Kementerian Kesehatan RI, 2018)

Virus hepatitis B dapat bertahan hidup di luar tubuh selama setidaknya 7 hari. Selama ini, virus masih dapat menyebabkan infeksi jika memasuki tubuh seseorang yang tidak dilindungi oleh vaksin. Masa inkubasi virus hepatitis B rata-rata adalah 75 hari, tetapi dapat bervariasi dari 30 hingga 180 hari. Virus dapat dideteksi dalam waktu 30 hingga 60 hari setelah infeksi dan dapat bertahan dan berkembang menjadi hepatitis B kronis. (WHO, World Health Organization, 2019)

Di daerah yang sangat endemik, hepatitis B paling sering menyebar dari ibu ke anak saat lahir (penularan perinatal), atau melalui penularan horizontal (paparan darah yang terinfeksi), terutama dari anak yang terinfeksi ke anak yang tidak terinfeksi selama 5 tahun pertama kehidupan. Perkembangan infeksi kronis sangat umum terjadi pada bayi yang terinfeksi dari ibunya atau sebelum usia 5 tahun. (WHO, World Health Organization, 2020)

Pencegahan infeksi HBV dengan imunisasi merupakan cara terbaik untuk memberantas penyakit terkait HBV. Vaksin HBV adalah vaksin manusia pertama yang menggunakan antigen virus dari orang yang terinfeksi, yang aman dan efektif. Baik imunisasi pasif oleh imunoglobulin hepatitis B (HBIG) atau imunisasi aktif dengan vaksin HBV efektif, dan kombinasi keduanya menghasilkan kemanjuran terbaik dalam mencegah infeksi HBV. Pengembangan vaksin HBV dengan menggunakan protein HBsAg dari pembawa HBV sebagai imunogen untuk

menginduksi anti-HBs, antibodi pelindung terhadap infeksi HBV, merupakan pelopor yang berhasil dalam sejarah pengembangan vaksin. Selama tiga dekade terakhir, ini terbukti aman dan berhasil melindungi orang dari infeksi HBV dan penyakit terkait di seluruh dunia. (Chang & Chen, 2015)

Upaya pencegahan dilakukan pemerintah Indonesia melalui program Program Pengembangan Imunisasi dalam rangka pencegahan penularan terhadap beberapa Penyakit yang Dapat Dicegah Dengan Imunisasi (PD3I) yang salah satunya adalah hepatitis B. Sebagaimana rekomendasi WHO pada 1992 untuk mencantumkan vaksinasi hepatitis B untuk semua program imunisasi yang diselenggarakan setiap negara. Vaksinasi merupakan suatu tindakan yang dengan sengaja memberikan paparan suatu antigen yang berasal dari suatu mikroorganisme. Tujuan utama dari program imunisasi virus hepatitis B adalah untuk mengurangi prevalensi antigen hepatitis B permukaan (HBsAg) pada kelompok yang dilahirkan sejak pelaksanaan program. Sebuah cara praktis untuk menentukan perlindungan jangka panjang yang diberikan oleh vaksin HB adalah dengan memperkirakan insidensi infeksi *break-through* (positif anti-HBc) serta karier kronis (HBsAg positif) di antara individu yang sudah divaksinasi sebelumnya. (Pambudi & Ramadhian, 2016)

Pada tahun 1992, WHO merekomendasikan untuk mencantumkan vaksinasi hepatitis B ke dalam program imunisasi yang diselenggarakan setiap negara. Vaksinasi hepatitis B menggunakan antigen HBsAg melalui teknologi DNA rekombinan. Berdasarkan rekomendasi *Advisory Committee on Immunization Practice* (ACPI), vaksin hepatitis B dapat diberikan sebagai formulasi tunggal antigen dan juga dalam kombinasi tetap dengan vaksin lainnya. Dua vaksin tunggal-antigen yang tersedia di Amerika Serikat: Recombivax HB® dan Engerix-B®. Dari tiga vaksin kombinasi berlisensi, satu (Twinrix®) digunakan untuk vaksinasi dari orang dewasa, dan dua (Comvax® dan Pediarix®) digunakan untuk vaksinasi bayi dan anak-anak. Di Indonesia sendiri vaksin yang direkomendasikan oleh Ikatan Dokter Anak Indonesia (IDAI) adalah vaksin rekombinan (HB Vax-II 5 µg atau Engerix B 10 µg) atau vaksin *plasma derived* 10 mg. (Pambudi & Ramadhian, 2016)

Dampak imunisasi HBV universal sangat besar, dengan efektivitas 90% - 95% dalam mencegah infeksi HBV kronis. Ini adalah vaksin pencegahan kanker pertama dengan khasiat perlindungan terhadap karsinoma hepatoseluler (HCC) sebesar 70%. Meskipun demikian, upaya lebih lanjut masih diperlukan untuk menghindari kegagalan vaksin dan untuk meningkatkan cakupan global. (Chang & Chen, 2015)

METODE

2.1 Pencarian Studi Literatur

Pada kajian sistematis ini, dilakukan pencarian pada tanggal 1 November 2020 di berbagai database yang valid yaitu PUBMED, SCIENCEDIRECT, DOAJ dan COCHRANE dengan menggunakan kata kunci “Hepatitis B Vaccine” OR “HBVac” AND “Vertical Transmission” OR “Mother To Child Transmission”. Selain itu jika terdapat studi yang valid di luar database tersebut akan di masukkan jika memenuhi dari kriteria.

2.2 Kriteria Eligibilitas dan Penyaringan Studi

Adapun kriteria studi yang akan di inklusi dalam kajian sistematis ini yaitu: 1) Publikasi ilmiah 10 tahun terakhir; 2) Desain penelitian berupa *randomized controlled trial* yang dilakukan pada manusia; 3) Bahasa yang digunakan berupa Bahasa Indonesia atau Bahasa Inggris; 4) Populasi subjek adalah ibu hamil yang positif HBsAg, HBeAg atau kedua-duanya; 5) *Intervention* berupa pemberian vaksin atau HBVac pada bayi 6) *Control* berupa pemberian HBVac, placebo atau *no intervention* 7) *Outcome* berupa jumlah anak yang positif HBsAg saat lahir dan jumlah anak yang positif HBsAg setelah pemberian vaksin (*follow up*) 8) Abstrak tersedia.

Setelah dilakukan pencarian, tahap pertama dilakukan mengeksklusi jurnal duplikat yang terdapat dari berbagai database selanjutnya jurnal akan masuk ke dalam tahap penyaringan berdasarkan judul dan abstrak. Studi yang lolos dari tahap penyaringan akan di inklusi sesuai dengan kriteria eligibilitas yang telah di tentukan.

2.3 Pengumpulan Data

Pengumpulan data akan dilakukan pada seluruh studi yang terinklusi. Adapun data yang akan dikumpulkan antara lain: 1) Penulis utama; 2) Tahun publikasi; 3) Tempat dilakukannya penelitian; 4) Karakteristik sampel (Tipe sampel, kontrol sampel dan jumlah sampel); 5) HBV DNA *level*; 6) Jenis *Outcome*; 8) Data angka kejadian dari *Exposure* dan *Outcome*.

Pengumpulan data dilakukan oleh 2 orang *reviewer*. Apabila pada studi literatur yang terinklusi ada data yang tidak lengkap, maka *reviewer* akan

menghubungi penulis dari studi tersebut, apabila penulis tidak merespon, studi tersebut selanjutnya dieksklusi dengan kesepakatan *reviewer*.

HASIL

3.1 Hasil Pencarian dan Penyaringan Studi Literatur

Pada kajian sistematis ini, dilakukan pencarian pada tanggal 1 November 2020 di berbagai database yang valid yaitu PUBMED, SCIENCEDIRECT, DOAJ dan COCHRANE dengan menggunakan kata kunci “Hepatitis B Vaccine” OR “HBVac” AND “Vertical Transmission” OR “Mother To Child Transmission” didapatkan 5673 studi yang selanjutnya dilakukan penyaringan sesuai dengan kriteria yang telah ditentukan.

Selanjutnya dilakukan penyaringan 135 studi duplikat dieksklusi. Selanjutnya, 5538 judul dan abstrak studi disaring secara independen oleh *reviewer*. Sebanyak 5383 studi dieksklusi karena tidak sesuai dengan kriteria yang telah ditentukan. 20 studi selanjutnya dilakukan penyaringan dengan membaca teks menyeluruh. Hasilnya, 14 studi dieksklusi karena data *outcome* yang di butuhkan tidak lengkap, tiada akses, *intervention* yang tidak sesuai sehingga tersisa 7 studi yang memenuhi kriteria dan inklusi untuk dilakukan analisis kualitatif dan kuantitatif. Rincian lengkap hasil pencarian dan penyaringan disajikan pada gambar 2.

3.2 Karakteristik Studi Inklusi

7 studi yang terinklusi merupakan penelitian primer dengan desain studi *Randomized Controlled Trial* yang dilakukan di 4 negara yang berbeda dengan total sampel berjumlah 8667 orang. Seluruh studi memiliki intervensi berupa HBVac dan *outcome* berupa jumlah anak yang positif HBsAg. Rincian lengkap dari karakteristik studi inklusi disajikan pada tabel 1.