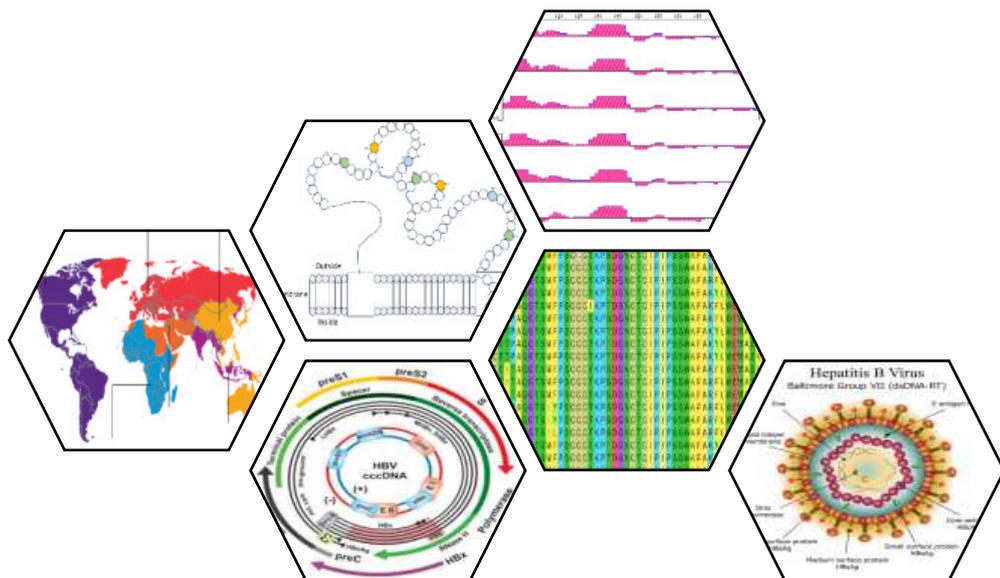


**POLA MUTASI ANTIGEN SURFACE VIRUS HEPATITIS B (HBsAg) PADA BAYI YANG  
MENGALAMI KEGAGALAN IMUNOPROFILAKSIS**

**MUTATIONAL PATTERN OF HEPATITIS B SURFACE ANTIGEN AMONG CHILDREN WITH  
IMMUNOPROPHYLAXIS FAILURE**



**DHITA PRABASARI WIBOWO**

**P062212029**

**PROGRAM STUDI ILMU BIOMEDIK  
SEKOLAH PASCASARJANA  
UNIVERSITAS HASANUDDIN**

**2024**



**POLA MUTASI ANTIGEN *SURFACE* VIRUS HEPATITIS B (HBsAg) PADA BAYI YANG  
MENGALAMI KEGAGALAN IMUNOPROFILAKSIS**

**MUTATIONAL PATTERN OF HEPATITIS B SURFACE ANTIGEN AMONG CHILDREN WITH  
IMMUNOPROPHYLAXIS FAILURE**

**DHITA PRABASARI WIBOWO**

**P062212029**



**PROGRAM STUDI ILMU BIOMEDIK  
SEKOLAH PASCASARJANA  
UNIVERSITAS HASANUDDIN**

**2024**



Optimized using  
trial version  
[www.balesio.com](http://www.balesio.com)

**POLA MUTASI ANTIGEN *SURFACE* VIRUS HEPATITIS B (HBsAg) PADA BAYI YANG  
MENGALAMI KEGAGALAN IMUNOPROFILAKSIS**

**Tesis**

sebagai salah satu syarat untuk mencapai gelar magister

Program Studi Ilmu Biomedik

Disusun dan diajukan oleh:

**Dhita Prabasari Wibowo**

**P062212029**

kepada

**PROGRAM STUDI ILMU BIOMEDIK**

**SEKOLAH PASCASARJANA**

**UNIVERSITAS HASANUDDIN**

**MAKASSAR**

**2024**



TESIS

**POLA MUTASI ANTIGEN SURFACE VIRUS HEPATITIS B (HBsAg) PADA BAYI  
YANG MENGALAMI KEGAGALAN IMUNOPROFILAKSIS**

yang disusun dan diajukan oleh:

**Dhita Prabasari Wibowo**

**P062212029**

telah dipertahankan di hadapan Panitia Ujian Magister pada tanggal  
dan dinyatakan memenuhi syarat kelulusan

pada

Program Studi Ilmu Biomedik  
Sekolah Pascasarjana  
Universitas Hasanuddin  
Makassar

Mengesahkan:

**Pembimbing Utama**

**Pembimbing Pendamping**

  
dr. Rizalinda Sjahril, Sp.MK, Subsp Vir (K),  
M.Sc, Ph.D

NIP. 196909181996032001

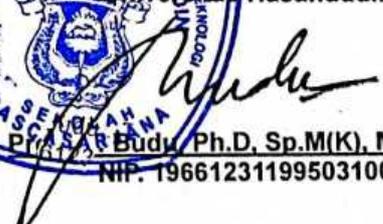
Ketua Program Studi  
Magister Ilmu Biomedik

  
Prof. dr. Rahmawati, Sp.PD-KHOM, FINASIM,  
Ph.D  
NIP. 19680218199932002

  
Prof. dr. David H. Muljono, Sp.PD, FINASIM, Ph.D  
NIP. 195403301982011001



Dekan Sekolah Pascasarjana  
Universitas Hasanuddin

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

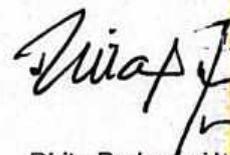


## PERNYATAAN KEASLIAN TESIS DAN PELIMPAHAN HAK CIPTA

Dengan ini saya menyatakan bahwa, tesis berjudul **"POLA MUTASI ANTIGEN SURFACE VIRUS HEPATITIS B (HBsAg) PADA BAYI YANG MENGALAMI KEGAGALAN IMUNOPROFILAKSIS"** adalah benar karya saya dengan arahan dari tim pembimbing dr. Rizalinda Sjahril, SpMK, Subsp Vir (K), MSc, PhD dan Prof. dr. David H. Muljono, SpPD, FINASIM, PhD. Karya ilmiah ini belum diajukan dan tidak sedang diajukan dalam bentuk apa pun kepada perguruan tinggi mana pun. Sumber informasi yang berasal atau dikutip dari karya yang diterbitkan maupun tidak diterbitkan dari penulis lain telah disebutkan dalam teks dan dicantumkan dalam daftar pustaka tesis ini. Apabila di kemudian hari terbukti atau dapat dibuktikan bahwa sebagian atau keseluruhan tesis ini adalah karya orang lain, maka saya bersedia menerima sanksi atas perbuatan tersebut berdasarkan aturan yang berlaku.

Dengan ini saya melimpahkan hak cipta (hak ekonomis) dari karya tulis saya berupa tesis ini kepada Universitas Hasanuddin.

Makassar, 16 Agustus 2024



Dhita Prabasari V

NIM. P062212029



## UCAPAN TERIMA KASIH

Puji dan syukur penulis panjatkan kehadiran Allah SWT yang telah melimpahkan rahmat dan karunia-Nya sehingga penulisan tesis yang berjudul "**POLA MUTASI ANTIGEN SURFACE VIRUS HEPATITIS B (HBsAg) PADA BAYI YANG MENGALAMI KEGAGALAN IMUNOPROFILAKSIS**" ini dapat diselesaikan dengan baik. Tesis ini disusun sebagai salah satu syarat untuk memperoleh gelar Magister Ilmu Biomedik pada Program Studi Ilmu Biomedik, Universitas Hasanuddin.

Pada kesempatan ini, penulis ingin menyampaikan terima kasih yang sebesar-besarnya kepada berbagai pihak yang telah memberikan dukungan dan bantuan selama proses penulisan tesis ini. Ucapan terima kasih ini kami tujukan kepada:

1. **Prof. Dr. Ir. Jamaludin Jompa, M.Sc.** selaku Rektor Universitas Hasanuddin dan **Prof. Dr. Budu, M.Med.Ed, Sp.M(K), Ph.D.** selaku Dekan Sekolah Pascasarjana Universitas Hasanuddin
2. **dr. Rizalinda Sjahril, SpMK.SubSp.Vir (K) , MSc, PhD** selaku ketua komisi penasihat yang senantiasa memberikan motivasi, bimbingan, serta dukungan dalam menyelesaikan penulisan tesis ini
3. **Prof. dr. David H. Muljono, SpPD, FINASIM, PhD** selaku pembimbing penelitian tesis ini. Bimbingan Prof David yang penuh ketulusan, dan kesabaran memotivasi penulis untuk menyelesaikan tesis ini dengan baik dan memotivasi penulis untuk terus menjadi lebih baik, berpikiran kritis dan terbuka, melihat dari berbagai macam sudut pandang, memiliki semangat kemanusiaan, sehingga bisa tidak hanya menjadi peneliti yang biasa saja
4. **Dr. dr. Sitti Maisuri Tajuddin Chalid Sp.OG(K)** yang telah membimbing dan mengijinkan penulis menggunakan sampel penelitiannya untuk penelitian tesis.
5. **Dr. Turyadi dan Yulius Setiady, Ph.D** selaku penguji yang telah memberikan kesediaan waktu, masukan serta arahan dalam penelitian hingga tersusunnya naskah laporan tesis ini
6. **Rekan-rekan Laboratorium Hepatitis, Lembaga Biologi Molekuler Eijkman:** Dr. Meta, Mas Yadi, Mbak Korri, Mbak Cory, Rezki, Billy, Mbak Rahmi, Mbak Susan atas bantuan dan disikusinya selama ini
7. **Teman-teman Prodi Ilmu Biomedik** yang telah menyemangati dalam masa perkuliahan.
8. **Suami**, Wisnu Tafroji, **Kedua orang tua:** Bapak Basuki dan Ibu Sri Mursini, **Mertua:** Bapak Poniran dan Ibu Sudaryati, dan **adik penulis:** Sania Arico Wibowo, Abbika Nugraha, Anisa Mutmainnah, Umi Latifah, dan Rangga Tito atas doa restu, kesabaran, pengorbanan, kasih sayang, serta dukungan moril dan materil dalam setiap tahap demi tahap proses ini
9. **Seluruh pihak** yang mendukung, memotivasi, dan membantu penulis yang tidak dapat disebutkan satu per satu



Harapan dari bahwa tesis ini masih jauh dari sempurna. Oleh karena itu, kritik dan saran yang tulus diharapkan demi perbaikan dan penyempurnaan di masa mendatang. Akhir kata,

penulis berharap tesis ini dapat memberikan manfaat bagi perkembangan ilmu pengetahuan, khususnya dalam bidang Ilmu Biomedik, serta dapat menjadi referensi bagi penelitian selanjutnya.

Makassar, 07 Juli 2024

Dhita Prabasari Wibowo



Optimized using  
trial version  
[www.balesio.com](http://www.balesio.com)

## ABSTRAK

**DHITA PRABASARI WIBOWO.** Pola Mutasi Antigen *Surface* Virus Hepatitis B (HBsAg) pada Bayi yang Mengalami Kegagalan Imunoprofilaksis (dibimbing oleh **Rizalinda Sjahril** dan **David Handoyo Muljono**)

Infeksi perinatal virus hepatitis B (VHB) memiliki resiko kronisitas dan komplikasi, serta resiko yang signifikan untuk menjadi agen transmisi di masa depan. Pemberian imunisasi pada bayi, dengan atau tanpa hepatitis B immunoglobulin (HBIG), dapat mencegah transmisi vertikal dari ibu ke bayinya. Namun, imunoprofilaksis VHB mungkin tidak melindungi bayi yang dilahirkan dari ibu dengan hepatitis B e antigen (HBeAg) positif dengan kadar virus yang tinggi. Penelitian ini memeriksa protein permukaan VHB dari ibu dan bayinya yang mengalami kegagalan imunoprofilaksis. DNA VHB dapat dideteksi pada 19 (10.2%) dari 186 bayi ibu yang terinfeksi VHB. Perbandingan genotipe, serotipe, dan sekuens HBsAg (*Hepatitis B surface antigen*) pada 19 pasangan sampel darah tali pusat dan ibunya menunjukkan bahwa sebagian besar bayi mewarisi strain VHB yang sama dengan ibunya. Tiga (15,3%) bayi mengalami infeksi VHB yang nyata (*overt*), sedangkan 16 (84,2%) bayi mengalami infeksi tersamar (*occult*). Terdapat 26 mutasi yang dideteksi pada bayi, 38,5% terdapat pada determinan "a" dan 61,5% pada bagian diluar determinan "a". Mutasi terdapat pada epitop sel B dan epitop sel T sitotoksik pada HBsAg, mengganggu efisiensi respon imun humoral dan selular dalam pengenalan, netralisasi, atau eradikasi virus sehingga profilaksis hepatitis B menjadi tidak efektif. Studi ini menemukan adanya potensi penularan virus hepatitis B dari ibu hamil yang terinfeksi VHB ke bayi yang dilahirkan meskipun bayi telah diberikan imunisasi dosis kelahiran dan imunisasi hepatitis B primer lengkap yang dikombinasikan dengan HBIG.

Kata kunci: Hepatitis B, transmisi vertikal, HBsAg, Infeksi tersamar, kegagalan imunoprofilaksis



**ABSTRACT**

**DHITA PRABASARI WIBOWO.** Mutational Pattern of Hepatitis B Surface Antigen among Children with Immunoprophylaxis Failure (supervised by **Rizalinda Sjahril** and **David Handojo Muljono**)

Perinatal hepatitis B virus (HBV) infection carries a significant risk of chronicity and complications while making infected people reservoirs for further transmission. HBV immunization in infants, with or without hepatitis B immune globulin (HBIG), prevents mother-to-child transmission. However, HBV immunoprophylaxis may not protect neonates from hepatitis B e antigen-positive women with high viremia. This study examined the HBV surface protein in mothers and infants who failed immunoprophylaxis. HBV DNA was detected in 19 (10.2%) of 186 infants from HBV-infected mothers. Comparable HBV genotypes, serotypes, and hepatitis B surface antigen (HBsAg) sequences in mother-cord blood-infant sample pairs suggested that newborns predominantly inherited their HBV strains from their mothers. Three (15.3%) infants had overt HBV infection, whereas 16 (84.2%) had occult HBV infection. The HBV from infants had 26 mutations, 38.5% in the 'a' determinant and 61.5% in the rest of HBsAg. Mutations occurred in the B-cell and cytotoxic T-cell lymphocyte epitopes of HBsAg, impairing the efficiency of both humoral and cellular responses in recognizing, neutralizing, or eliminating the virus, rendering hepatitis B prophylaxis ineffective. This study found the potential of viral transmission from HBV-infected pregnant mothers to newborns despite the birth dosage and full primary hepatitis B immunization combined with HBIG.

Keywords: Hepatitis B, vertical transmission, HBsAg, occult infection, immunoprophylaxis failure



## DAFTAR ISI

HALAMAN PENGESAHAN .....	v
PERNYATAAN KEASLIAN TESIS DAN PELIMPAHAN HAK CIPTA .....	iv
UCAPAN TERIMA KASIH .....	v
ABSTRAK.....	vii
ABSTRACT .....	viii
DAFTAR ISI.....	ix
DAFTAR TABEL.....	xi
DAFTAR GAMBAR.....	xii
DAFTAR LAMPIRAN.....	xiii
DAFTAR ARTI LAMBANG DAN SINGKATAN .....	xiv
<b>BAB I. PENDAHULUAN .....</b>	<b>1</b>
I.1    Latar Belakang.....	1
I.2    Rumusan Masalah.....	2
I.3    Hipotesis Penelitian .....	2
I.4    Tujuan Penelitian .....	3
I.4.1    Tujuan Umum .....	3
I.4.2    Tujuan Khusus.....	3
I.5    Manfaat Penelitian .....	3
I.5.1    Manfaat Ilmiah .....	3
I.5.2    Manfaat Klinis .....	3
I.5.3    Manfaat pada Masyarakat .....	3
I.6    Kerangka Teori .....	4
I.7    Kerangka Konsep .....	5
<b>BAB II. TINJAUAN PUSTAKA .....</b>	<b>6</b>
II.1    Epidemiologi virus hepatitis B.....	6
melawan virus hepatitis B .....	6
1 vertikal virus hepatitis B dari ibu ke anak .....	7
iko penularan VHB secara vertikal.....	8



II.5	Strategi pencegahan transmisi vertikal VHB .....	9
II.6	Imunoprofilaksis.....	9
II.7	Virologi VHB .....	10
II.8	Mekanisme terjadinya mutasi pada VHB.....	12
II.9	HBsAg, vaksin hepatitis B, HBIg, dan kegagalan vaksinasi .....	13
BAB III. METODE PENELITIAN .....		15
III.1	Desain penelitian .....	15
III.2	Tempat dan waktu penelitian.....	15
III.3	Sampel penelitian .....	15
III.4	Metode Pengambilan Data .....	15
III.4.1	Pemeriksaan molekuler VHB.....	15
BAB IV. HASIL PENELITIAN.....		20
IV.1	Subjek penelitian dan data demografi .....	20
IV.2	Analisis Serotipe dan Genotipe .....	22
IV.3	Analisis frekuensi dan distribusi perubahan asam amino.....	22
IV.4	Analisis antigenisitas determinan “a” pada gen S VHB .....	27
BAB V. PEMBAHASAN .....		29
V.1	Subjek penelitian .....	29
V.2	Analisis genotipe dan serotipe.....	31
V.3	Analisis determinan “a” pada gen S VHB .....	33
V.4	Analisis antigenisitas determinan “a” pada gen S VHB .....	35
V.5	Korelasi antara anti-HBs dengan keberadaan mutasi .....	37
BAB VI. KESIMPULAN DAN SARAN.....		39
VI.1	Kesimpulan .....	39
VI.2	Saran .....	39
DAFTAR PUSTAKA .....		40
Lampiran 1.....		47
Lampiran 2.....		50
 .....		53
.....		57
AE .....		60

## DAFTAR TABEL

<b>Tabel 4. 1</b> Karakteristik demografi subjek penelitian.....	21
<b>Tabel 4. 2</b> Karakteristik serologi dan molecular pasangan ibu, tali pusat, dan bayi.....	26



## DAFTAR GAMBAR

<b>Gambar 1. 1</b> Kejadian imunologis yang terjadi pada infeksi VHB yang sembuh sendiri <sup>19</sup> .....	7
<b>Gambar 1. 2</b> Struktur genom VHB <sup>37</sup> .....	11
<b>Gambar 1. 3</b> Representasi skematik dari partikel VHB. (a) Partikel virus lengkap (Dane particle), (b) partikel non infeksius (filamen dan sferis) yang berisis partikel antigen surface <sup>37</sup> .....	12
<b>Gambar 1. 4</b> Situs pengikatan imunogenik HBIg <sup>45</sup> .....	14
<b>Gambar 3. 1</b> Persamaan Jameson-Wolf dalam menentukan indeks antigenisitas.....	19
<b>Gambar 4. 1</b> Pasangan HBsAg dari sampel ibu, tali pusat, dan bayi. ....	24
<b>Gambar 4. 2</b> Frekuensi dan distribusi mutasi di dalam dan di luar determinan "a" HBsAg MHR dari sampel ibu (A), darah tali pusat (B), dan bayi (C).. ....	25
<b>Gambar 4. 3</b> Indeks antigenisitas berdasarkan perubahan asam amino HBsAg pada sembilan pasang sampel ibu-bayi.. ....	28



**DAFTAR LAMPIRAN**

<b>Tabel L 1.</b> Indeks antigenisitas dari substitusi asam amino pada HBsAg VHB genotipe B di bayi.....	47
<b>Tabel L 2.</b> Indeks antigenisitas dari substitusi asam amino dari HBsAg VHB genotipe C di bayi .....	50
<b>Tabel L 3.</b> Indeks antigenisitas dari substitusi asam amino dari HBsAg VHB genotipe C pada sampel ibu dan tali pusat .....	53
<b>Tabel L 4.</b> Indeks antigenisitas dari substitusi asam amino amino dari HBsAg VHB genotipe C pada sampel ibu dan tali pusat.....	57



### DAFTAR ARTI LAMBANG DAN SINGKATAN

Lambang/singkatan	Keterangan/arti
Aa	Asam amino
Anti-HBc	Antibodi melawan protein inti Hepatitis B ( <i>Hepatitis B core antigen</i> )
Anti-HBs	Antibodi melawan protein permukaan Hepatitis B ( <i>Hepatitis B surface antigen</i> )
cccDNA	covalently closed circular DNA, struktur DNA sirkular pada VHB
CHB	Hepatitis B Kronis
CTL	Limfosit sel T sitotoksik
DNA	Asam Deoksiribonukleat
HBc	<i>Hepatitis B core</i> (Protein <i>core</i> pada virus hepatitis B)
HBeAg	<i>Hepatitis B e antigen</i>
HBIG	<i>Hepatitis B Immunoglobulin</i>
HBsAg	<i>Hepatitis B Surface Antigen</i>
HBx	<i>Hepatitis B X</i> (Protein X pada virus hepatitis B)
HLA	<i>Human Leukocyte Antigen</i>
IFN	Interferon
IFN-B	Interferon beta
IFN- $\alpha$	Interferon alfa
IL-10	Interleukin 10
MHR	<i>Major Hydrophilic Region</i>
OBI	<i>Occult Hepatitis B Infection</i> , infeksi hepatitis B tersamar
ORF	Open Reading Frame
PAMP	<i>Pathogen-associated molecular patterns</i> , molekul asing yang dikenali oleh reseptor permukaan sel
VEM	<i>Vaccine Escape Mutant</i>
VHB	Virus Hepatitis B
WHO	World Health Organization



## BAB I

### PENDAHULUAN

#### I.1 Latar Belakang

Hepatitis B disebabkan oleh infeksi virus hepatitis B, sebuah virus DNA yang menginfeksi organ hati. Hepatitis B memiliki spektrum penyakit yang luas mulai dari akut hingga kronis. Infeksi akut dapat terjadi secara asimtomatik maupun dengan gejala. Sebagian besar pasien yang terinfeksi pada usia dewasa dapat sembuh, tetapi terdapat 5-10% pasien yang tidak dapat membersihkan virus secara sempurna sehingga akan mengalami infeksi hepatitis B kronis. Infeksi hepatitis B kronis ditandai dengan bertahannya HBsAg lebih dari 6 bulan.

Pasien hepatitis B kronis umumnya memiliki penyakit hati ringan dengan tingkat progresi penyakit yang lebih rendah. Namun, sebagian lainnya memiliki infeksi aktif yang dapat menyebabkan komplikasi penyakit hati yang lebih parah. Komplikasi utama pada penderita hepatitis B kronis adalah sirosis hati dan karsinoma hepatoseluler. Sekitar 650.000 pasien per tahun diperkirakan meninggal akibat komplikasi hepatitis B kronis<sup>1</sup>. Hepatitis B dan hepatitis C merupakan penyebab utama terjadinya karsinoma hepatoselular, terutama di daerah Asia-Pasifik<sup>2</sup>.

VHB ditularkan secara parenteral melalui darah atau cairan tubuh lainnya. Virus ini dapat terdeteksi pada semua cairan tubuh manusia. Kadar virus paling tinggi dapat ditemukan pada darah atau serum. Berdasarkan laju deteksi HBsAg, DNA VHB dan percobaan pada hewan, saliva dan air mata dapat menjadi sumber transmisi VHB. Namun, kadar DNA VHB pada saliva  $10^3$ - $10^6$  kali lebih rendah dari kadar virus pada serum. Feses dan urin tidak menyebabkan transmisi horizontal dan cairan tubuh yang lain masih menjadi kontroversi<sup>3</sup>.

Terdapat dua jalur utama transmisi VHB pada manusia, yaitu transmisi horizontal dan vertikal. Beberapa mekanisme transmisi horizontal yang mungkin terjadi antara lain adalah kontak erat dengan anggota keluarga pengidap hepatitis B, injeksi dengan jarum yang tidak steril, kontak seksual, hemodialisis, dan transfusi darah<sup>4</sup>. Perkembangan infeksi hepatitis B melalui transmisi horizontal dikaitkan dengan beberapa faktor, yaitu kadar virus dalam cairan tubuh, aktivitas virus (virion utuh atau bukan), tahap infeksi, tempat masuknya virus (luka terbuka lebar, luka kulit kecil, lecet, penetrasi jarum, membran berlendir, atau konsumsi oral), dan respon imun individu<sup>3</sup>.

Jalur transmisi utama yang paling sering terjadi pada daerah dengan endemisitas hepatitis B tinggi adalah melalui transmisi vertikal. Program nasional Indonesia dalam pencegahan dan pengendalian hepatitis difokuskan pada hal ini karena 95% penularan terjadi dengan mode ini<sup>5</sup>. Infeksi



jadi jika ibu pengidap hepatitis B memiliki HBeAg positif dan kadar DNA VHB yang tinggi, transmisi vertikal dari ibu ke anak merupakan suatu target yang penting dicapai untuk mencapai target WHO dalam mengurangi insiden HBV hingga 90% dan mortalitas menjadi 65% pada tahun 2030. Perlu diingat bahwa bayi yang tertular VHB dari ibunya saat dilahirkan berpotensi mengalami infeksi hepatitis B kronis, dan mengalami progresi ke penyakit hati yang parah.

Untuk mencegah penularan VHB dari ibu ke anaknya, terdapat beberapa strategi yang sudah dilakukan, misalnya saja dengan pemberian immunoglobulin hepatitis B (HBIG) dan diikuti dengan 3-4 dosis vaksin VHB. HBIG dan dosis pertama vaksin diberikan dalam < 24 jam setelah waktu kelahiran. Secara nasional, implementasi pemberian vaksin hepatitis B sudah cukup baik, dibuktikan dengan persentasi pemberian dosis 1 sudah mencapai 85%, diikuti >95% anak dibawah dua tahun menerima vaksin lengkap<sup>6</sup>. Meskipun pemberian HBIG dan vaksinasi lengkap terbukti mampu mencegah penularan VHB dari ibu ke bayi, beberapa studi telah melaporkan kejadian kegagalan imunoprofilaksis<sup>7-9</sup>.

Kegagalan imunoprofilaksis pada bayi dikaitkan dengan infeksi *in utero*, kadar DNA VHB ibu yang tinggi, ketidakmampuan bayi membuat respon imun yang baik, dan mutasi pada gen *surface* VHB<sup>10,11</sup>. HBsAg yang ditranslasi dari gen S VHB merupakan penanda infeksi yang penting dalam infeksi hepatitis B. Area ini memiliki bagian lestari yang penting untuk penentuan genotipe dan subgenotipe. Daerah ini juga memiliki determinan "a" yang berguna dalam perlekatan dengan antibodi anti-HBs. Mutasi pada daerah ini sering terjadi, dan dapat mengurangi kemampuannya untuk berikatan dengan antibodi poliklonal dan/atau monoklonal sehingga HBsAg gagal dideteksi. Selain itu, mutasi pada daerah ini dapat menyebabkan perubahan konformasi molekul HBsAg sehingga kekebalan efektif setelah vaksinasi rendah, hilangnya antigenisitas, dan kegagalan imunisasi<sup>12,13</sup>.

## I.2 Rumusan Masalah

Penularan vertikal dari ibu ke bayi yang dilahirkannya merupakan rute dominan penyebaran hepatitis B pada daerah endemik hepatitis B, misalnya Indonesia. Pemberian HBIG dan vaksinasi adalah langkah preventif yang efektif memutus mata rantai penularan hepatitis B dari ibu ke bayinya. Namun, masih terdapat beberapa bayi yang mengalami kegagalan imunoprofilaksis ditandai dengan HBsAg positif. Secara umum, vaksin hepatitis B terdiri dari HBsAg rekombinan. Mutasi pada gen yang menyandi HBsAg dapat mengganggu perlekatan HBsAg dengan Anti-HBs sehingga menyebabkan kegagalan vaksinasi dan menurunkan efektivitas program vaksinasi. Berdasarkan hal tersebut, terdapat pertanyaan yang dapat dirumuskan:

1. Apakah terdapat mutasi pada sekuens gen yang menyandi HBsAg VHB pada bayi yang mengalami kegagalan imunoprofilaksis di Makassar, Bandung, dan Sumba?
2. Bagaimana antigenisitas sekuens protein HBsAg VHB yang mengalami mutasi pada bayi yang mengalami kegagalan imunoprofilaksis?
3. Bagaimana kesamaan antara pola mutasi sekuens gen S VHB pada bayi, ibu, dan tali pusat?

## I.3 Hipotesis Penelitian

1. Terdapat mutasi pada sekuens gen S VHB pada bayi yang mengalami kegagalan imunoprofilaksis



perubahan indeks antigenisitas pada HBsAg VHB pada bayi yang mengalami vaksinasi  
kesamaan antara pola mutasi sekuens gen S VHB pada bayi, ibu, dan tali pusat

## **I.4 Tujuan Penelitian**

### **I.4.1 Tujuan Umum**

Mengetahui pola mutasi yang terdapat pada regio gen S VHB pada bayi yang mengalami kegagalan vaksinasi dan dilahirkan dari ibu pengidap hepatitis B.

### **I.4.2 Tujuan Khusus**

1. Mendeteksi mutasi gen S VHB pada bayi yang mengalami kegagalan vaksinasi
2. Menilai perubahan asam amino dan protein akibat mutasi gen S dengan indeks antigenisitas
3. Menganalisis kesamaan antara pola mutasi HBsAg bayi dengan data sekuens HBsAg dari ibu dan tali pusat

## **I.5 Manfaat Penelitian**

### **I.5.1 Manfaat Ilmiah**

Secara ilmiah, penelitian ini diharapkan akan menghasilkan data mengenai titik mutasi yang berpengaruh terhadap kegagalan imunoprofilaksis pada bayi.

### **I.5.2 Manfaat Klinis**

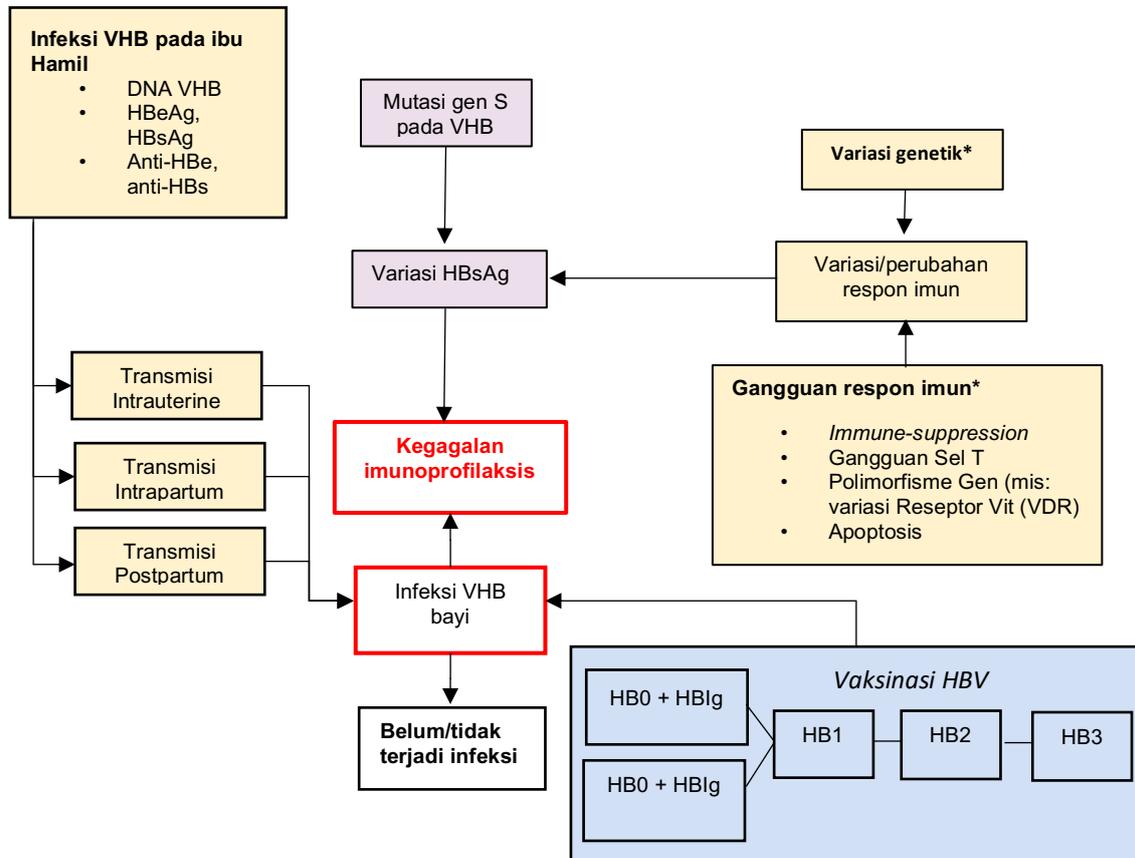
Data mengenai titik-titik mutasi akan berguna sebagai acuan untuk reformulasi reagen diagnostik dan vaksin yang saat ini beredar sehingga angka kegagalan vaksinasi hepatitis B pada bayi dapat lebih ditekan.

### **I.5.3 Manfaat pada Masyarakat**

Data ini akan sangat berguna untuk menyadari pentingnya skrining hepatitis B pada ibu hamil sehingga titer virus pada ibu hamil lebih terkontrol. Dengan ini, diharapkan laju penularan vertikal hepatitis B dapat berkurang.



## I.6 Kerangka Teori



Keterangan:

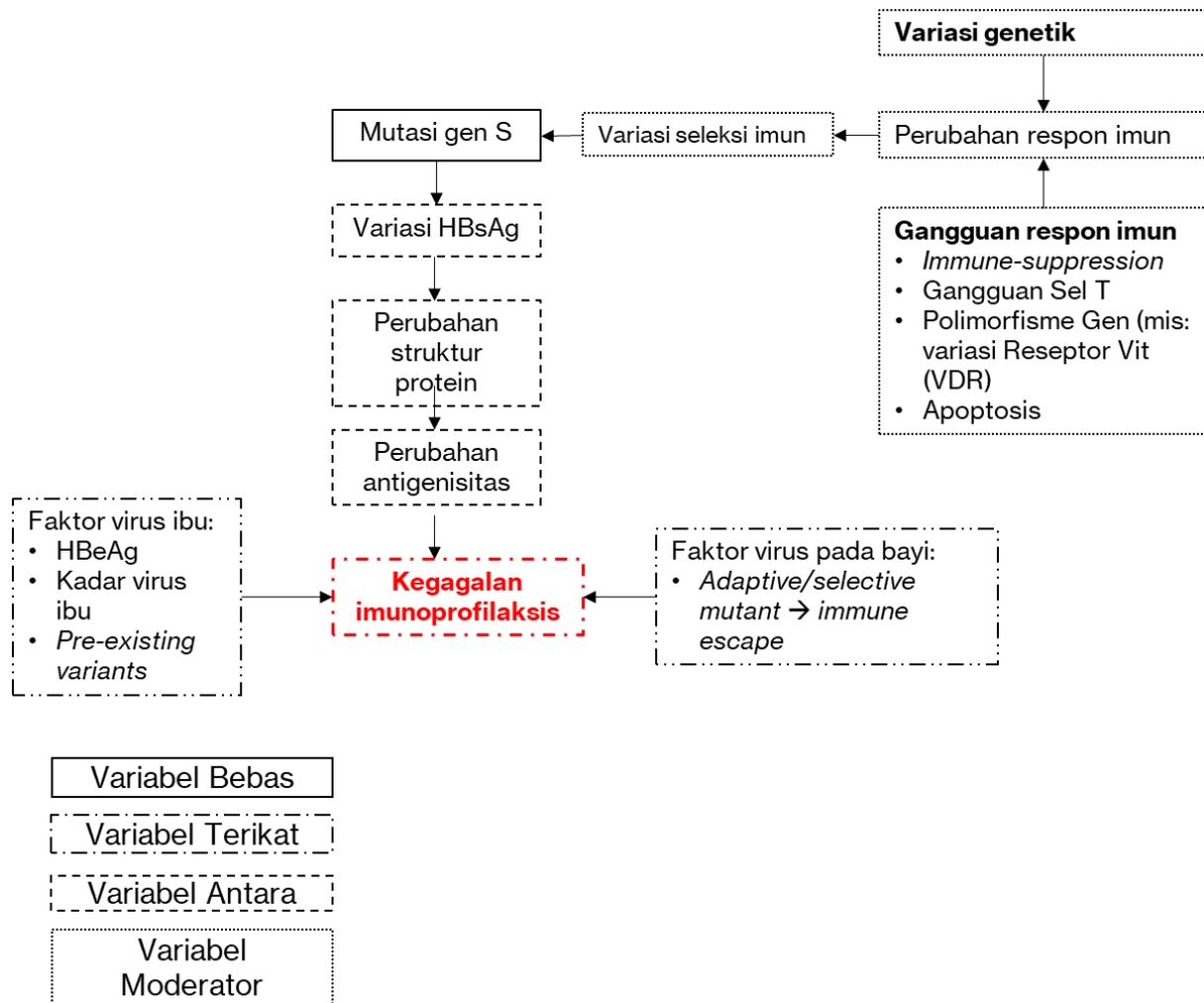
: Faktor Pejamu

: Faktor Virus

: Faktor lingkungan



## I.7 Kerangka Konsep



## BAB II

### TINJAUAN PUSTAKA

#### II.1 Epidemiologi virus hepatitis B

Infeksi hepatitis B disebabkan oleh virus hepatitis B (VHB), sebuah virus DNA yang menginfeksi hati, penyakit ini dapat menyebabkan komplikasi penyakit hati yang lebih serius seperti sirosis dan karsinoma hepatoseluler. Infeksi hepatitis b dapat berupa infeksi akut dan kronis, penyakit yang menyertai infeksi ini sangat beragam dari asimtomatik hingga simtomatik yang progresif. Penyakit hepatitis B kronis ditandai dengan adanya *hepatitis B surface antigen* (HBsAg) yang bertahan lebih dari 6 bulan. Di dunia, diperkirakan sekitar 240 juta penduduk di dunia merupakan penderita hepatitis B kronis, kebanyakan tinggal pada daerah dengan penghasilan rendah-sedang. Komplikasi utama dari penyakit ini adalah sirosis dan karsinoma hepatoseluler, terdapat 20%-30% kelompok kronis akan mengalami penyakit hati lanjut ini. Sekitar 650,000 individu diperkirakan meninggal dunia akibat hepatitis B kronis <sup>1</sup>.

Berdasarkan riset kesehatan dasar tahun 2013, prevalensi nasional infeksi hepatitis B berdasarkan HBsAg adalah 7.1% <sup>14</sup>. Persentase ini sudah jauh menurun dibandingkan dengan tahun 2009 yang mencapai 9.4%. Hal ini dapat dicapai seiring dengan kerja sama yang baik antar pemangku kebijakan di Indonesia dengan naiknya tingkat imunisasi hepatitis B kepada bayi dan *screening* ibu hamil sehingga menghambat laju penularan vertikal hepatitis B dari ibu ke anaknya <sup>15</sup>.

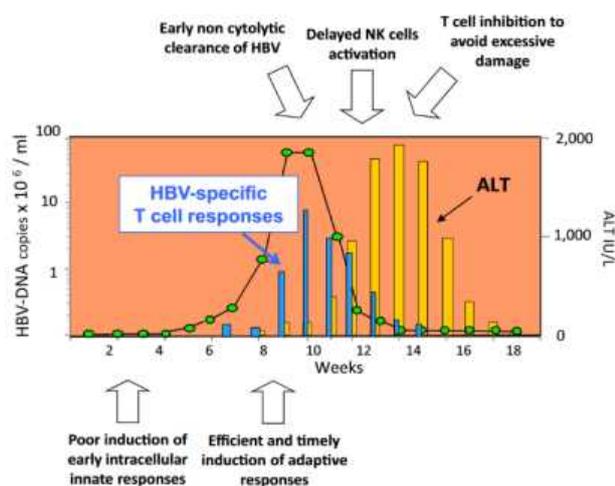
#### II.2 Imunitas melawan virus hepatitis B

Selama infeksi, VHB memiliki kemampuan untuk menstimulasi kerja sistem imun inangnya. Sistem imun *innate* merupakan pertahanan pertama yang bertugas untuk melawan infeksi VHB. Selama infeksi, *pathogen-associated molecular pattern* (PAMP) dari virus akan dikenali oleh *pathogen recognition receptors* (PRR) inang. Tahap ini merupakan tahap awal dari mekanisme antiviral. Selama infeksi, VHB berkemampuan untuk memicu sistem imun, tetapi juga memiliki strategi yang kuat untuk menghindari respon imun dan menginduksi immunosupresi <sup>16-18</sup>.



Infeksi VHB memiliki ciri khas seperti diam dan tidak terlihat selama beberapa minggu (ditandai dengan kadar sitokin proinflamasi yang rendah/tidak terdeteksi) sebelum memulai fase eksponensial replikasi yang menyebabkan tingkat viremia tinggi dan infeksi di hampir semua hepatosit. Ketika infeksi sembuh sendiri, puncak viremia akan turun dengan cepat dan diikuti dengan peningkatan ALT. Kontrol virus ini disebabkan oleh mekanisme non sitolitik dan respon interferon tipe I, baik IFN- $\alpha$  atau IFN-B<sup>19</sup>.

**Gambar 1.** 1Kejadian imunologis yang terjadi pada infeksi VHB yang sembuh sendiri<sup>19</sup>



Pada kasus infeksi tidak sembuh sendiri, kurangnya respon imun bawaan yang diinduksi IFN- $\alpha$  diduga diakibatkan oleh penggunaan templat transkripsi berupa cccDNA yang dimasukkan ke dalam inti sel yang terinfeksi memungkinkan VHB lolos dari deteksi mesin penginderaan DNA. Selain itu, produksi mRNA poliadenilat yang menyerupai transkrip seluler normal dan proteksi genom yang baru ditranskripsi dalam kapsid virus di sitoplasma dimungkinkan dapat membuat virus tidak terdeteksi oleh sistem imun inang. VHB dapat mempengaruhi dan memblokir aktivitas IFN tipe I dengan mengganggu persinyalan IFN dengan protein non strukturalnya. Selain itu, Protein X (HBx) dapat mempengaruhi sistem imun bawaan intraseluler dengan menghambat persinyalan yang dimediasi oleh RIG-I<sup>19,20</sup>. Protein HBc juga bertanggung jawab menghambat melalui perekrutan *histone-methyl-transferase* seperti enhancer pada *Zeste homologue2* (EZH2). Produksi IFN tipe I pada kondisi akut juga diikuti oleh produksi IL-10. Produksi sitokin immunosupresif ini dikaitkan dengan penghambatan sementara fungsi sel NK. Peningkatan IL-10 berkorelasi dengan peningkatan kadar virus dan dibuktikan selama *flare* pada pasien yang terinfeksi secara kronis<sup>17</sup>.

### II.3 Penularan vertikal virus hepatitis B dari ibu ke anak

Penularan VHB secara vertikal, dari ibu ke anaknya merupakan jenis penularan yang sering terjadi pada daerah endemik hepatitis B, termasuk Indonesia. Penularan vertikal perlu diwaspadai karena bayi yang tertular infeksi hepatitis B berisiko sangat tinggi untuk membentuk infeksi kronis. mekanisme yang mungkin terjadi pada penularan hepatitis B dari ibu ke anak yang



### 1. Transmisi intrauterin.

Transmisi vertikal VHB dari orang tua ke bayinya dapat terjadi bahkan dari tingkat sel gamet orang tuanya<sup>21</sup>. Sebuah studi dari Wang dkk (2003) menyebutkan bahwa DNA VHB dapat terdeteksi pada semen dan spermatid dari laki-laki penderita infeksi hepatitis B<sup>22</sup>. Selain itu, HBsAg dan DNA VHB juga dapat dideteksi pada jaringan ovarium dan cairan folikular<sup>23,24</sup>. Dari studi tersebut juga ditemukan beberapa ayah yang positif HBsAg memiliki anak yang positif mengidap hepatitis B.

VHB dapat melewati sawar plasenta dan mencapai fetus pada masa kehamilan. Namun, hal ini jarang terjadi. Ketika VHB dapat menembus plasenta, VHB dapat melakukan replikasi dan mencapai janin saat terjadi kebocoran transplasental dari darah ibu ke sistem sirkulasi janin<sup>25</sup>.

### 2. Transmisi intrapartum

Merupakan rute utama dari transmisi vertikal hepatitis B dari ibu ke bayi. Penularan ini diyakini terjadi akibat paparan cairan tubuh ibu yang mengandung virus ketika bayi dilahirkan. Penularan ini sangat berasosiasi dengan durasi melahirkan yang panjang. Selain itu, kebocoran plasenta akibat kontraksi rahim atau alat yang digunakan saat melahirkan juga diketahui dapat menyebabkan penularan secara intrapartum<sup>26</sup>.

### 3. Transmisi postpartum

Walaupun DNA HBV dapat ditemukan pada air susu ibu (ASI), memberikan ASI kepada bayi tidak memiliki resiko menjadi sumber penularan hepatitis B. Namun, ibu dengan infeksi VHB harus menjaga puting mereka dengan baik saat menyusui, memastikan terjadi perlekatan dengan bayi yang benar, dan membiarkan puting mengering sebelum ditutup untuk menghindari luka dan perdarahan mengingat VHB ditransmisikan melewati darah<sup>26</sup>

## II.4 Faktor risiko penularan VHB secara vertikal

DNA VHB merupakan faktor risiko terjadinya transmisi vertikal. Saat ini, WHO merekomendasikan wanita hamil positif HBsAg untuk melakukan pemeriksaan kadar DNA VHB. Apabila kadar VHB pada tubuh  $\geq 200.000$  IU/ml atau  $\geq 5.3$  log<sub>10</sub> IU/ml, wanita hamil disarankan untuk melakukan pengobatan antivirus berupa tenovofir untuk meminimalisasi transmisi vertikal.

Selain DNA VHB, HBeAg juga merupakan faktor risiko penularan VHB dari ibu hamil ke anak yang dilahirkannya. Pada penderita hepatitis B, HBeAg memiliki dua macam bentuk: HBeAg bebas yang memiliki ukuran molekul yang lebih kecil dan yang terikat pada IgG, sehingga memiliki ukuran yang lebih besar. HBeAg yang terikat pada IgG dapat melewati plasenta dan memasuki sirkulasi fetus dengan berikatan dengan reseptor IgG yang terdapat pada plasenta. Sedangkan HBeAg bebas, hampir melewati plasenta walaupun memiliki ukuran yang lebih kecil. Kadar HBeAg yang terikat pada IgG dalam darah tali pusat lebih rendah dibandingkan pada serum ibu<sup>27,28</sup>. Studi di India dan lainnya menunjukkan bahwa transmisi vertikal yang terjadi dari ibu dengan HBeAg positif mencapai 9-23% dari ibu dengan HBeAg negatif lebih rendah (9-23%). Pada daerah yang kesulitan



melakukan pemeriksaan kadar VHB, HBeAg dapat dijadikan alternatif pemeriksaan untuk meminimalisasi transmisi vertikal<sup>29</sup>.

## II.5 Strategi pencegahan transmisi vertikal VHB

Terdapat beberapa strategi dalam mencegah penularan VHB selama masa kehamilan dan melahirkan. Strategi yang pertama ialah memberikan empat dosis vaksin hepatitis B pada bayi yang baru dilahirkan. Menurut rekomendasi Ikatan Dokter Anak Indonesia (IDAI) (2023), bayi dengan berat  $\geq 2000\text{g}$  dianjurkan segera diberi vaksin HB monovalent sebelum 24 jam. Selanjutnya, imunisasi lanjutan diberikan pada umur 2, 3, dan 4 bulan. Selain vaksinasi, pemberian HBIg pada bayi yang lahir dari ibu dengan HBsAg positif juga direkomendasikan sesegera mungkin dalam waktu 24 jam tanpa melihat berat bayi. Apabila terlambat, HBIg masih dapat diberikan hingga hari ketujuh kelahiran bayi. Selanjutnya, untuk melihat efektivitas vaksinasi kadar anti-HBs pada bayi perlu diperiksa saat bayi berusia 9-12 bulan<sup>30,31</sup>

Ibu hamil merupakan salah satu kelompok populasi paling berisiko menularkan virus hepatitis B ke anaknya. Oleh karena itu, pencegahan juga dilakukan dengan melakukan deteksi dini hepatitis B pada ibu hamil. Deteksi dini hepatitis B ini dilakukan dengan memeriksa HBsAg pada darah ibu hamil paling sedikit satu kali sebelum trimester ketiga. Pemerintah Indonesia melalui Peraturan Menteri Kesehatan no. 52 tahun 2017 menetapkan target indikator infeksi baru hepatitis B dapat mencapai 50/100.000 kelahiran hidup. Di Indonesia, persentase ibu hamil yang menjalani deteksi dini Hepatitis B mengalami peningkatan dari 32.974 orang di tahun 2015 menjadi 2.576.980 orang di tahun 2019<sup>32</sup>. Ibu dengan HBsAg positif selanjutnya akan diperiksa status HBeAg dan DNA VHB nya untuk menentukan pengobatan yang sesuai agar penularan vertikal dapat diminimalisasi.

Pengobatan dengan antivirus dapat dilakukan untuk mengendalikan kadar virus pada tubuh ibu hamil. Pengobatan antiviral dapat dilakukan mulai minggu ke-28 hingga 32 kehamilan dan berlanjut hingga masa melahirkan. Pengobatan antiviral disarankan untuk ibu hamil dengan kadar DNA  $>200.000\text{ IU/mL}$ <sup>33</sup>. Beberapa antiviral telah digunakan dalam masa kehamilan, misalnya Lamivudin dan Tenofovir. Saat ini, para klinisi dan peneliti hepatitis telah menganjurkan pemberian Tenofovir Disoproxil Fumarate (TDF) sebagai salah satu antiviral yang poten melawan VHB. TDF telah direkomendasikan oleh WHO dan digunakan secara luas untuk mencegah transmisi vertikal HIV. TDF diberikan sebagai lini pertama karena memiliki profil yang relatif aman, resistensi rendah, dan efektivitasnya tinggi. Pada hepatitis B, pemberian TDF efektif menekan laju penularan VHB dari ibu ke anak<sup>34</sup>. Selain pemberian profilaksis antiviral, pemberian profilaksis peripartum juga mungkin diperlukan untuk ibu hamil dengan kadar DNA  $>200.000\text{ IU/mL}$ <sup>32</sup>.

## II.6 Imunoprofilaksis

Imunoprofilaksis merupakan penggunaan vaksin atau sediaan yang mengandung antibodi untuk pas pada individu rentan. Terdapat dua jenis imunoprofilaksis, yaitu imunoprofilaksis aktif dilakukan dengan cara menstimulasi sistem kekebalan tubuh dengan virus/bagian virus terkait, sedangkan imunisasi pasif dapat memberikan an memasukkan antibodi dari inang lain. Vaksin hepatitis B monovalen disuntikkan



secara intramuskular kepada bayi 24 jam setelah kelahirannya, didahului dengan pemberian vitamin K1 minimal 30 menit sebelumnya. Namun, bayi dengan berat lahir kurang dari 2000g imunisasi hepatitis B dapat ditunda hingga usia 1 bulan kecuali bayi dari ibu dengan HBsAg positif dan bayi sehat diberikan imunisasi hepatitis B segera setelah lahir tetapi tidak dihitung sebagai dosis primer dan diberikan 3 dosis lainnya pada usia 2, 3, dan 4 bulan<sup>31</sup>.

Vaksin hepatitis B merupakan jenis vaksin sensitif beku (*freeze sensitive*), yang akan rusak terhadap suhu dingin di bawah 0°C. Oleh karena itu, manajemen rantai dingin pengelolaan vaksin penting dilakukan. Kementerian Kesehatan telah mengatur pengelolaan vaksin di fasilitas pelayanan Kesehatan dari mulai pengiriman hingga vaksin diberikan kepada masyarakat agar vaksin terhindar dari kerusakan fisik dan kimia serta mutunya dapat dijaga sesuai dengan persyaratan yang ditetapkan. Vaksin hepatitis berbentuk vaksin cair yang harus disimpan pada suhu 2°C - 8°C pada *cold room* atau *vaccine refrigerator*. Untuk menjamin mutunya, suhu vaksin harus dipantau dan dicatat pada kartu suhu<sup>35</sup>.

Imunoprofilaksis pasif dapat diberikan pada individu yang membutuhkan imunitas adekuat yang sifatnya mendesak. Pertahanan pasif ini direkomendasikan pada situasi: (1) ketika paparan telah terjadi atau diprediksikan akan terjadi dalam waktu dekat, (2) tidak ada vaksin yang efektif, (3) memiliki penyakit pendahulu yang menghalangi efektivitas vaksin. Saat ini, sediaan imunoglobulin dapat dibuat dari antibodi manusia lain yang terinfeksi, atau dibuat dari hewan. Namun, secara umum imunoglobulin standar dibuat dengan melakukan *pooling* plasma yang diambil dari ribuan donor yang memiliki titer antibodi yang tinggi pada virus spesifik.

## II.7 Virologi VHB

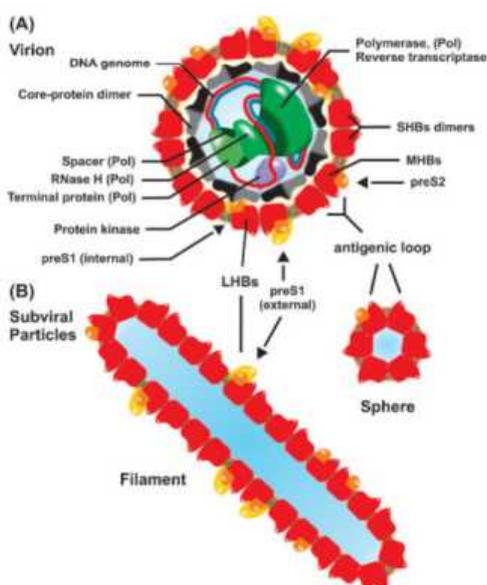
Virus hepatitis B (VHB) merupakan virus dengan materi genetik berupa *double stranded* DNA (dsDNA) yang berukuran 3 - 3.3 kilobasa (kb) yang melingkar secara nonkovalen dengan pasangan basa yang tumpang tindih antara ujung 5' untai DNA positif dan negatif. VHB merupakan anggota dari kelompok *Hepadnaviridae*. Anggota lain kelompok ini ditemukan pada *woodchuck*, tupai, bebek, dan bangau. Berdasarkan perbandingan sekuensnya, VHB diklasifikasikan menjadi 10 genotipe, A-J. Setiap genotipe memiliki persebaran geografi yang berbeda dan memiliki kaitan dengan progresi klinis dan penyakit, respon pengobatan antiviral, dan prognosis yang bervariasi<sup>36</sup>.





setidaknya 100 kali lipat. Partikel ini dapat terakumulasi hingga konsentrasi beberapa ratus microgram per mililiter pada pasien yang terinfeksi HBV<sup>41,37</sup>.

Di bawah mikroskop, partikel VHB memiliki 3 jenis bentuk, 2 non infeksius dan 1 bentuk virion yang bernama *dane particle*. Partikel noninfeksius berbentuk bulat dengan diameter 20 nm dan seperti filamen dengan ukuran bervariasi. Partikel ini terdiri dari HBsAg dan lipid tanpa adanya asam nukleat virus. Virion yang infeksius (partikel Dane) memiliki bentuk sferis, dengan selubung ganda dengan diameter sekitar 42 nm, terdiri dari amplop lipid yang mengandung HBsAg yang mengelilingi nukleokapsid bagian dalam yang terdiri dari *Hepatitis B core antigen* (HBcAg) yang membungkus genom DNA virus. Genom VHB adalah DNA sirkular untai ganda dengan panjang sekitar 3.2 pasang basa (pb). Polimerase virus secara kovalen melekat pada ujung 5`untai minus<sup>41</sup>.



**Gambar 1. 3** Representasi skematik dari partikel VHB. (a) Partikel virus lengkap (Dane particle), (b) partikel non infeksius (filamen dan sferis) yang berisis partikel antigen surface<sup>37</sup>

## II.8 Mekanisme terjadinya mutasi pada VHB

Terdapat beberapa mekanisme yang menyebabkan mutasi VHB: (1) mutasi terjadi pada saat proses transkripsi balik menggunakan enzim RNA *reverse transcriptase*. Enzim ini tidak memiliki fungsi *proofreading*. Hal ini menyebabkan fenomena hipermutasi, sebagai akibat dari kegagalan penghilangan mutan yang timbul karena beberapa transisi dari G ke A, (2) mutasi penghapusan panjang menunjukkan bahwa mutasi disebabkan salah pasangan antara *template* dan untai DNA yang direplikasi. Salah pasangan ini dimungkinkan karena aktivitas topoisomerase atau sebagai akibat *splicing*, (3) koeksistensi dan sirkulasi beberapa strain VHB dapat menyebabkan rekombinasi<sup>42</sup>. Mutasi



an munculnya varian baru dari satu varian VHB dan membentuk populasi ilasi kuasispesies akan menjadi sumber terbentuknya mutan baru ketika terjadi pada lingkungan virus. Mutasi pada satu gen dapat menyebabkan perubahan asam ka baca yang tumpang tindih.

Laju replikasi produksi virion VHB dapat mempengaruhi produksi virus mutan. Laju replikasi VHB diestimasikan dapat mencapai  $10^{11}$  partikel virus per hari, lebih tinggi dibandingkan Virus Hepatitis C (VHC) dan *Human Immunodeficiency Virus* (HIV). Waktu paruh VHB dalam plasma adalah 1-3 hari dan di sel yang terinfeksi adalah 10-100 hari. Dengan produksi VHB yang besar dan tidak adanya *proofreading*, laju kesalahan oleh enzim polimerase dapat diestimasikan sebesar  $10^{-7}$  per nukleotida perharinya<sup>43</sup>. Secara umum, laju mutasi dari genom hepadnavirus mencapai  $2 \times 10^4$  substitusi/titik/tahun, seratus kali lebih tinggi dari virus DNA lain dan antara 100-1000 kali lebih rendah dibanding virus RNA<sup>44</sup>. Secara spesifik, laju mutasi VHB dilaporkan sebesar  $1.4-3.2 \times 10^{-5}$  substitusi/titik/tahun. Kebanyakan mutan ini tidak dapat hidup dan gagal berkompetisi dengan virus tipe liar, tetapi, mereka dapat membuat mutan baru muncul ketika terjadi *selective pressure* ketika keadaan menguntungkan, mutan ini akan berkembang lebih cepat dibandingkan dengan virus tipe liar<sup>43</sup>.

## II.9 HBsAg, vaksin hepatitis B, HBIg, dan kegagalan vaksinasi

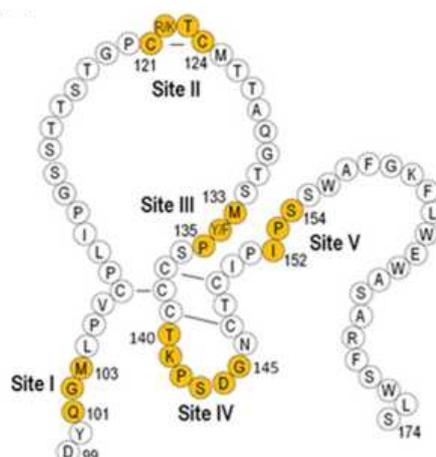
HBsAg merupakan protein yang dihasilkan dari translasi gen S VHB. HBsAg merupakan penanda serologi pertama dalam deteksi infeksi hepatitis B. Kehadiran HBsAg lebih dari 6 bulan dapat menandakan seseorang mengidap infeksi hepatitis B kronis. Area hidrofilik utama pada HBsAg terdapat pada asam amino posisi 124-147, daerah ini dinamakan daerah determinan "a". Daerah determinan "a" memiliki beberapa struktur lengkung yang distabilisasi oleh ikatan disulfida. Ikatan disulfida ini berada pada aa C107-C138, C121-C124, C137-C149, dan C139-C147. Letak ikatan disulfida ini penting untuk konfigurasi HBsAg pada infeksi VHB.

Area determinan "a" merupakan area imunodominan HBsAg. Kebanyakan reagen deteksi dan vaksin hepatitis B ditujukan untuk menempel pada regio ini. Epitop konformasional pada regio ini distabilkan oleh tulang punggung residu sistein yang terikat disulfida yang lestari. Perubahan residu pada area determinan "a" dapat menyebabkan penurunan antigenisitas dan berkurangnya tingkat ekspresi protein.

Antibodi yang terikat ke HBsAg, utamanya pada determinan "a" sangat penting untuk memberikan perlindungan vaksin terhadap infeksi VHB. Lebih dari 90% antibodi dari serum dan sel B manusia yang diisolasi setelah vaksinasi mengarah pada daerah determinan "a". Sebaliknya sekitar 75% pasien *immunosupressed* yang mengalami reaktivasi infeksi VHB memiliki setidaknya satu mutasi pada daerah determinan "a"<sup>45</sup>.

HBIg merupakan sediaan dari plasma yang mengandung anti-HBs dalam konsentrasi tinggi. HBIg dapat memberikan perlindungan jangka pendek (3-6 bulan) dari infeksi VHB<sup>46</sup>. Pada tingkat molekuler, terdapat lima situs pengikatan imunogenik HBIg pada HBsAg, tiga diantaranya terdapat pada area determinan "a" yang juga merupakan tempat penting antigenisitas vaksin. Oleh karena itu, diasumsikan pengikatan anti-HBs dari HBIg dapat berkontribusi untuk aktivitas penetralan<sup>45</sup>.





**Gambar 1. 4** Situs pengikatan imunogenik HBIg <sup>45</sup>

Meskipun tingkat kemanjuran HBIg dan vaksinasi HBV sangat baik, beberapa anak yang lahir dari ibu positif mengidap hepatitis B gagal terlindungi. Studi di Korea Selatan menyebutkan terdapat 11,8% anak dari ibu dengan HBsAg positif yang mengalami kegagalan vaksinasi, bahkan, anak-anak yang lahir dari ibu dengan HBeAg atau terdeteksi DNA VHB nya menunjukkan prevalensi lebih tinggi, masing-masing mencapai 21% dan 27% <sup>47</sup>. Studi lain di Quanzhou, China menyebutkan bahwa kegagalan vaksinasi pada anak sebesar 6,9% yang berasosiasi dengan ALT, kadar HBV DNA, dan status HBeAg ibunya <sup>48</sup>.

Kegagalan imunoprofilaksis yang terjadi pada bayi dapat disebabkan oleh beberapa mekanisme: (1) infeksi *in utero*, (2) tingginya VHB yang ditransmisikan, ini terkait dengan kadar VHB ibu saat melahirkan, (3) ketidakmampuan HBIg dan vaksin untuk memberikan perlindungan sempurna, hal ini mungkin disebabkan faktor genetik <sup>49,10</sup>. Beberapa studi juga mengaitkan kegagalan imunoprofilaksis dengan mutasi yang terjadi pada daerah determinan "a" sehingga terjadi *immune escape*. Selain itu, Xiao dkk (2019) membandingkan karakteristik kuasispesies antara ibu dengan bayinya yang mengalami kegagalan imunisasi untuk melihat pola evolusi VHB pada transmisi vertikal. Karakteristik kuasispesies VHB dapat dijadikan penanda potensial untuk memprediksi risiko kegagalan imunoprofilaksis bayi yang lahir dari ibu dengan kadar DNA VHB tinggi <sup>50</sup>.

