

**KARYA AKHIR**

**HUBUNGAN EKSPRESI RESEPTOR ASIALOGLYCOPROTEIN  
PLASENTA DENGAN RESPON AWAL VAKSINASI HEPATITIS B  
PADA BAYI BARU LAHIR DARI IBU POSITIF HBsAg**

***ASSOCIATION OF ASIALOGLYCOPROTEIN RECEPTOR  
EXPRESSION IN PLACENTAL WITH EARLY RESPONSE OF  
HEPATITIS B VACCINATION IN NEWBORNS FROM HBsAg  
MOTHERS POSITIVE***

**ADE NUR PRIHADI S**

**C110216109**



**PROGRAM PENDIDIKAN DOKTER SPESIALIS -1  
PROGRAM STUDI ILMU KESEHATAN ANAK  
FAKULTAS KEDOKTERAN UNIVERSITAS HASANUDDIN  
MAKASSAR**

**2021**

**HUBUNGAN EKSPRESI RESEPTOR *ASIALOGLYCOPROTEIN*  
PLASENTA DENGAN RESPON AWAL VAKSINASI HEPATITIS B  
PADA BAYI BARU LAHIR DARI IBU POSITIF HBsAg**

Karya Akhir

Sebagai Salah Satu Syarat Untuk Mencapai Gelar Spesialis Anak

Program Studi Ilmu Kesehatan Anak

Disusun dan diajukan oleh

**ADE NUR PRIHADI S**

Kepada

**PROGRAM PENDIDIKAN DOKTER SPESIALIS -1  
PROGRAM STUDI ILMU KESEHATAN ANAK  
FAKULTAS KEDOKTERAN UNIVERSITAS HASANUDDIN  
MAKASSAR  
2021**

**LEMBAR PENGESAHAN TUGAS AKHIR**

**HUBUNGAN EKSPRESI RESEPTOR ASIALOGLYCOPROTEIN  
PLASENTA DENGAN RESPON AWAL VAKSINASI HEPATITIS B  
PADA BAYI LAHIR DARI IBU HBsAg POSITIF**

Disusun dan diajukan oleh:

**ADE NUR PRIHADI S**

NIM: C110216110

Telah dipertahankan di hadapan Panitia Ujian yang dibentuk dalam rangka  
Penyelesaian Program Pendidikan Dokter Spesialis Ilmu Kesehatan Anak  
Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin  
Pada tanggal 2 November 2021  
dan dinyatakan telah memenuhi syarat kelulusan

Menyetujui,

Pembimbing Utama,



dr. A. Dwi Bahagia Febriani, Ph.D, Sp.A(K)  
NIP. 19660227 199202 2 001

Pembimbing Pendamping,



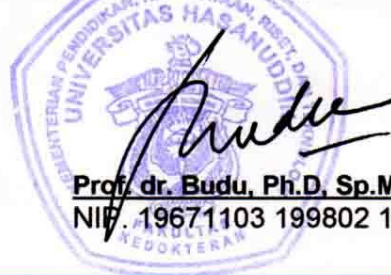
Dr. dr. Ema Alasiry, Sp.A(K)  
NIP. 19700401 199903 2 001

Ketua Program Studi,



Dr. dr. St. Aizah Lawang, M. Kes, Sp.A(K)  
NIP. 19740321 200812 2 002

Dekan Fakultas/  
Sekolah Pascasarjana,



Prof. dr. Budu, Ph.D, Sp.M(K), M. Med. Ed  
NIP. 19671103 199802 1 001

## PERNYATAAN KEASLIAN KARYA AKHIR

Yang bertanda tangan dibawah ini

Nama : Ade Nur Pihadi Sutopo

Nomor Mahasiswa : C110 216 110

Program Studi : Ilmu Kesehatan Anak

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

Makassar, 2 November 2021

Yang menyatakan



Ade Nur Pihadi Sutopo

## KATA PENGANTAR

Segala puji dan syukur penulis panjatkan kehadirat Allah Subhanahu wa Ta'ala yang telah melimpahkan rahmat dan karunia-Nya sehingga penulis dapat menyelesaikan penulisan karya akhir ini.

Penulisan karya akhir ini merupakan salah satu persyaratan dalam rangka penyelesaian Program Pendidikan Dokter Spesialis di IPDSA (Institusi Pendidikan Dokter Spesialis Anak), pada Konsentrasi Pendidikan Dokter Spesialis Terpadu, Universitas Hasanuddin, Makassar.

Penulis menyadari sepenuhnya bahwa penulisan karya akhir ini tidak akan terselesaikan dengan baik tanpa bantuan dari berbagai pihak. Oleh karena itu, pada kesempatan ini penulis mengucapkan terima kasih yang tulus kepada **dr. Andi Dwi Bahagia Febriani, PhD, SpA(K), dan Dr.dr. Ema Alasiry,Sp.A(K)** sebagai pembimbing materi yang dengan penuh perhatian dan kesabaran senantiasa membimbing dan memberikan dorongan kepada penulis sejak awal penelitian hingga penulisan karya akhir ini.

Ucapan terima kasih yang setulus-tulusnya penulis sampaikan kepada **Dr.dr. Maisuri T. Chalid, SpOG(K) dan Dr. dr. Rina Masadah, M.Phil, Sp.PA(K), DFM** yang telah memberikan kesempatan berpartisipasi dan bimbingan dalam penelitian Prevalensi Dan Fenotip Vaccine Escape Variant Virus Hepatitis B Yang Ditularkan Melalui Transmisi Ibu Ke Anak Indonesia, serta **dr. Firdaus Hamid, PhD, Sp.MK** sebagai pembimbing materi dan metodologi yang ditengah kesibukan

beliau telah memberikan waktu dan pikiran untuk membantu penulis dalam menyelesaikan penulisan karya akhir ini. Serta **(Alm) Prof. Dr. dr. H. Dasril Daud, Sp.A(K)** yang sebelumnya menjadi pembimbing materi dan metodologi di akhir hayat beliau selalu memotivasi kami untuk selalu belajar metodologi sehingga penulis dapat menyelesaikan karya akhir ini.

Penulis juga mengucapkan banyak terima kasih kepada para penguji yang telah banyak memberikan masukan dan perbaikan untuk karya akhir ini, yaitu, **dr. Setia Budi Salekede, Sp.A(K)**

Ucapan terima kasih juga penulis sampaikan kepada :

1. Rektor dan Dekan Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin atas kesediaannya menerima penulis sebagai peserta pendidikan pada Konsentrasi Pendidikan Dokter Spesialis Terpadu, Program Studi Ilmu Kesehatan Anak, Universitas Hasanuddin.
2. Koordinator Program Pendidikan Dokter Spesialis, Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin yang senantiasa memantau dan membantu kelancaran pendidikan penulis.
3. Ketua Departemen, Ketua dan Sekretaris Program Studi Ilmu Kesehatan Anak Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin beserta seluruh staf pengajar (*supervisor*) Departemen Ilmu Kesehatan Anak atas bimbingan, arahan, dan nasehat yang tulus selama penulis menjalani pendidikan.
4. Direktur RSUP dr. Wahidin Sudirohusodo, Direktur RSP Universitas Hasanuddin, dan Direktur RS Jejaring atas ijin dan kerjasamanya

untuk memberikan kesempatan kepada penulis untuk menjalani pendidikan di rumah sakit tersebut.

5. Semua staf administrasi di Departemen Ilmu Kesehatan Anak Anak Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin dan semua paramedis di RSUP dr. Wahidin dan Rumah Sakit jejaring yang lain atas bantuan dan kerjasamanya selama penulis menjalani pendidikan.
6. Orang tua saya ibunda **Almarhumah Tintin Sumartini** serta **Djoko Sutopo** yang senantiasa mendukung dalam doa dan dorongan yang sangat berarti sehingga penulis mampu menjalani proses pendidikan.
7. Istri tercinta saya **dr. Maya Rosmaria Puspita** dan anak-anak kesayangan saya **R.E Lofty Sheza Az Zahra dan R.E Loftyandra Nattanabil** yang mendoakan dan menjadi sumber inspirasi dan semangat hidup saya selama menjalani proses pendidikan.
8. Saudara kandung saya **Imam Yudhianto** serta anggota keluarga yang lain atas doa dan dukungannya sehingga penulis dapat menyelesaikan penulisan karya akhir ini.
9. Semua teman sejawat peserta Program Pendidikan Dokter Spesialis I Ilmu Kesehatan Anak terutama Angkatan Juli 2016 (**Eleven Star**) : **dr. Verly Hosea, Sp.A, dr. Lingga Pradipta, Sp.A, dr, Sri Hardianti Putri, Sp.A, dr. Nur Hidayah, Sp.A, dr. Hasriani, Sp.A, Dr. Gebi Novianti, Sp.A, Dr. A.Husni Esa Darussalam, Sp.A, dr. Fitrayani Hamzah, Sp.A, dr. Yusriwanti, dr. Rosalia.** atas bantuan dan kerjasamanya yang menyenangkan, berbagai suka dan duka selama penulis menjalani pendidikan.

10. Semua saudara-saudara perantauan di Makassar **dr. Azhar Kurniawan, Sp.A, dr. Juanita, Sp.A, dr. Zufi Hidayat, dr. Rendra Darma,Sp.B, dr. Firman, Dr. Fidella, Dr. Johan Gautama, Sp.A, dr. Apriani Aridan, Sp.A**

11. Semua pihak yang tidak sempat penulis sebutkan satu persatu yang turut membantu menyelesaikan karya akhir ini.

Dan akhirnya penulis berharap semoga tulisan ini dapat memberikan manfaat bagi perkembangan Ilmu Kesehatan Anak di masa mendatang. Tak lupa penulis mohon maaf untuk hal-hal yang tidak berkenan dalam penulisan ini karena penulis menyadari sepenuhnya bahwa penulisan hasil penelitian ini masih jauh dari kesempurnaan.

Makassar, November 2021

**Ade Nur Prihadi Sutopo**



**HUBUNGAN EKSPRESI RESEPTOR ASIALOGLYCOPROTEIN PLASENTA  
DENGAN RESPON AWAL VAKSINASI HEPATITIS B PADA  
BAYI BARU LAHIR DARI IBU POSITIF HBsAg**

**Abstrak**

**Latar Belakang** : Virus Hepatitis B (VHB) merupakan penyebab infeksi kronis virus di dunia. *Mother to child transmission* (MTCT) merupakan salah satu mekanisme penularan utama infeksi VHB. Ekspresi ASGP-R dapat diekspresikan diluar hepatosit, salah satunya di plasenta, kadar Anti HBs pada bayi merupakan salah satu penanda adanya kekebalan terhadap VHB

**Tujuan** : Untuk mengetahui hubungan antara ekspresi ASGP-R plasenta ibu positif HBsAg dengan respon awal vaksinasi hepatitis B bayinya

**Metode** : Desain penelitian adalah *cros sectional*. Didapatkan 30 sampel plasenta ibu positif HBsAg dan bayinya, di Makassar. Dilakukan analisis ekspresi ASGP-R plasenta dan kadar Anti HBs pada bayinya.

**Hasil** : Sebanyak 30 sampel ibu positif HBsAg didapatkan ekspresi ASGP-R plasenta rendah 24 (80%) sampel sedangkan ekspresi tinggi 6 (20%). Anti HBs bayi yang responsive sebanyak 24 orang (80%) dan non responsive sebanyak 6 (20%) Tidak ada hubungan yang bermakna antara jenis kelamin, usia gestasi kehamilan, berat bayi lahir, status HbeAg ibu dan status HbsAg bayi dengan respon anti Hbs bayi. Tidak ada hubungan antara ekspresi ASGP-R plasenta dengan respon anti HBs bayi dengan nilai  $p=1,000$

**Kesimpulan** : Penelitian ini menunjukkan tidak ada hubungan antara ekspresi ASGP-R plasenta dengan respon anti HBs bayi.

**ASSOCIATION OF ASIALOGLYCOPROTEIN RECEPTOR EXPRESSION IN  
PLACENTAL WITH EARLY RESPONSE OF HEPATITIS B VACCINATION  
IN NEWBORNS FROM HBsAg MOTHERS POSITIVE**

**Abstract**

**Background :** Hepatitis B virus (HBV) is the cause of chronic viral infection in the world. Mother to child transmission (MTCT) is one of the main transmission mechanisms of HBV infection. ASGP-R expression can be expressed outside hepatocytes, one of which is in the placenta. Anti-HBs levels in infants are one of the markers of immunity to HBV.

**Aim :** The purpose of this study was to determine the relationship between ASGP-R expression of HBsAg positive placenta and the initial response to hepatitis B vaccination of the baby

**Method :** The research design was cross sectional. There were 30 samples of placenta positive for HBsAg mothers and their babies, in Makassar. Analysis of placental ASGP-R expression and Anti-HBs levels were performed in the baby.

**Results :** A total of 30 samples of HBsAg positive mothers obtained low placental ASGP-R expression in 24 (80%) samples while 6 (20%) with high expression. Anti-HBs responsive infants were 24 (80%) and non-responsive were 6 (20%) There is no significant correlation between placental ASGP-R expression with the baby's anti-HBs response with p value = 1,000. There was no significant relationship between sex, gestational age, birth weight, maternal HBeAg status and baby HBsAg status with baby anti-HBs response .

**Conclusion :** This study showed that there was no correlation between placental ASGP-R expression and with baby's anti-HBs response.

## DAFTAR ISI

	Halaman
HALAMAN JUDUL.....	i
HALAMAN PENGAJUAN .....	ii
HALAMAN PENGESAHAN .....	iii
PERNYATAAN KEASLIAN KARYA AKHIR .....	iv
KATA PENGANTAR .....	v
ABSTRAK .....	ix
ABSTRACT .....	x
DAFTAR ISI .....	xi
DAFTAR GAMBAR.....	xv
DAFTAR TABEL.....	xvi
DAFTAR LAMPIRAN .....	xvii
DAFTAR SINGKATAN.....	xviii
BAB I. PENDAHULUAN.....	1
I.1. Latar belakang .....	1
I.2. Rumusan Masalah .....	6
I.3. Tujuan Penelitian .....	7
I.3.1. Tujuan Umum.....	7
I.3.2. Tujuan Khusus .....	7
I.4. Hipotesis Penelitian .....	7
1.5. Manfaat Penelitian .....	8
1.5.1. Manfaat bidang ilmu pengetahuan.....	8
1.5.2. Aplikasi Klinis.....	8

<b>BAB II. TINJAUAN PUSTAKA.....</b>	<b>9</b>
II.1. Hepatitis B .....	9
II.1.1 Definisi .....	9
II.1.2 Epidemiologi .....	9
II.1.3 Etiologi .....	11
II.1.4 Patofisiologi .....	13
II.1.5 Transmisi vertikal .....	18
II.2 Plasenta.....	21
II.2.1 Anatomi plasenta .....	21
II.2.2 Barrier Plasenta .....	26
II.3. Respon Imunitas .....	28
II.3.1 Respon Imunitas terhadap infeksi VHB.....	28
II.3.2 Respon Imun Innate terhadap Infeksi VHB .....	28
II.3.3 Respon Imun Adaptif terhadap infeksi VHB .....	31
II.3.4 Antibodi spesifik virus hepatitis B (Anti HBs) .....	34
II.3.5 Imunoprofilaksis Hepatitis B.....	36
II.3.6 Penatalaksanaan bayi dengan ibu HBsAg positif	38
II.4. Asialoglycoprotein Reseptor .....	44
II.4.1. Struktur ASPG-R.....	45
II.4.2. Ekspresi ASPG-R pada organ.....	46
II.4.3. VHB sebagai ligan ASPG-R .....	47
II.4.4. Peran ASPG-R dalam mekanisme endositosis	49
II.4.5. Peran ASGP-R dalam Internalisasi VHB .....	50

II.4.6 Peran ASPG-R pada penularan VHB dari ibu ke bayi .....	52
II.5 Kerangka Teori .....	55
<b>BAB III. KERANGKA KONSEP .....</b>	<b>56</b>
<b>BAB IV. METODE PENELITIAN .....</b>	<b>57</b>
IV.1. Desain Penelitian.....	57
IV.2. Tempat dan Waktu Penelitian .....	57
IV.3. Populasi Penelitian .....	58
IV.3.1 Populasi Target .....	58
IV.3.2 Populasi Terjangkau.....	58
IV.3.3 Sample penelitian .....	58
IV.4. Sampel dan Cara Pengambilan Sampel .....	58
IV.5. Kriteria Inklusi dan Eksklusi .....	59
IV.5.1 Kriteria Inklusi .....	59
IV.5.2 Kriteria Eksklusi .....	59
IV.6. Perkiraan besar sampel .....	60
IV.7. Izin penelitian dan <i>Ethical Clearance</i> .....	60
IV.8. Cara kerja .....	61
IV.8.1 Alokasi subyek .....	61
IV.8.2 Alur penelitian.....	61
IV.8.3 Prosedur pemeriksaan.....	62
IV.8.4 Evaluasi laboratorium .....	65
IV.9 Identifikasi dan klasifikasi variabel .....	66
IV.9.1 Identifikasi variabel .....	66

IV.9.2 Klasifikasi variabel .....	66
IV.10 Definisi operasional dan kriteria obyektif .....	67
IV.10.1. Definisi operasional .....	67
IV.10.2. Kriteria obyektif .....	69
IV.11. Pengolahan dan analisis data .....	70
<b>BAB V. HASIL PENELITIAN</b> .....	<b>71</b>
V.1. Jumlah sampel .....	71
V.2. Karakteristik sampel penelitian .....	72
V.3. Perbandingan respon anti HBs dengan Ekspresi ASGP-R .....	77
V.3.1. Perbandingan respon anti HBs dengan status Ekspresi ASGP-R Plasenta .....	77
V.4. Hasil Pewarnaan plasenta ibu positif HbsAg .....	77
<b>BAB VI. PEMBAHASAN</b> .....	<b>81</b>
<b>BAB VII. KESIMPULAN DAN SARAN</b> .....	<b>93</b>
VII.1. Kesimpulan .....	93
VII.2. Saran .....	94
<b>DAFTAR PUSTAKA</b> .....	<b>95</b>
<b>LAMPIRAN</b> .....	<b>104</b>

## DAFTAR GAMBAR

<b>Gambar 1.</b> Struktur virus hepatitis B.....	12
<b>Gambar 2.</b> Siklus Replikasi Virus Hepatitis B .....	17
<b>Gambar 3.</b> Anatomi dan histologi plasenta.....	22
<b>Gambar 4.</b> Sirkulasi plasenta .....	25
<b>Gambar 5.</b> Mekanisme imun terhadap infeksi VHB .....	29
<b>Gambar 6.</b> Presentasi skematis ASGP-R .....	45
<b>Gambar 7.</b> Mekanisme Endositosis .....	50
<b>Gambar 8.</b> ASGP-R berperan dalam mekanisne endositosis dan siklus hidup hepatitis B.....	52
<b>Gambar 9.</b> Mekanisme transmisi virus hepatitis B dari ibu ke bayi	54
<b>Gambar 10.</b> Skema alur penelitian .....	61
<b>Gambar 11.</b> Gambar alur pemilihan subjek penelitian .....	71
<b>Gambar 12.</b> Terwarnai pada sel-sel radang di sekitar vili-vili plasenta	78
<b>Gambar 13.</b> Terwarnai pada sel-sel trofoblat pada vili-vili plasenta	78
<b>Gambar 14.</b> Ekspresi Asialoglycoprotein Receptor skor I.....	79
<b>Gambar 15.</b> Ekspresi Asialoglycoprotein Receptor skor II.....	79
<b>Gambar 16.</b> Ekspresi Asialoglycoprotein Receptor skor III.....	80
<b>Gambar 17.</b> Ekspresi Asialoglycoprotein Receptor skor IV.....	80

## DAFTAR TABEL

Tabel 1. Mekanisme intra uterine transmission .....	27
Tabel 2. Karakteristik sampel penelitian.....	72
Tabel.3. Hubungan distribusi karakteristik dengan Respon anti HBs bayi .....	74
Tabel. 4. Hubungan Ekspresi ASGP-R Plasenta dengan Respon anti HBs bayi .....	77



## DAFTAR LAMPIRAN

<b>Lampiran 1.</b> Naskah penjelasan untuk mendapatkan persetujuan dari keluarga subjek penelitian.....	104
<b>Lampiran 2.</b> Formulir persetujuan mengikuti penelitian.....	107
<b>Lampiran 3.</b> Prosedur pengambilan sampel .....	108
<b>Lampiran 4.</b> Persetujuan etik penelitian .....	112
<b>Lampiran 5.</b> Analisis data .....	113
<b>Lampiran 6.</b> Data Dasar.....	136

## DAFTAR SINGKATAN

Singkatan	Arti dan Keterangan
AIDS	: Acquired Immunodeficiency Virus Infection
ALT	: Alaninamino Transferase
Anti HBs	: Anti Hepatitis B surface
APC	: Antigen Presenting Cell
ASPG-R	: Asialoglycoprotein-Receptor
cccDNA	: Covalently Closed Circular DNA
CCL	: Chemokine Ligand
CD4+	: Cluster of Differentiation 4
CD8+	: Cluster of Differentiation 4
CXCL10	: C-X-C Motif Chemokine Ligand 10
CXCL9	: C-X-C Motif Chemokine Ligand 9
DC	: Dendritic Cell
DNA	: Dioxyribonucleic
EBP	: Enchacher Binding Protein
EPIDPT	: Expanded Program on Immunization DPT
Ga1NAc	: N-Acetylgalactosamine
HAA	: Hepatitis Associated Antigen
HB	: Hepatitis B
HBcAg	: Hepatitis B core Antigen
HBeAg	: Hepatitis B envelope Antigen
HBIG	: Hepatitis B Immunoglobulin
HBsAg	: Hepatitis B surface Antigen

HIV	:	Human Immunodeficiency Virus
HLA	:	Human Leukocyte Antigen
HNF	:	Hepatitis Nuclear Factor
IFN $\alpha$	:	Interferon Alpha
IL	:	Interleukin
LHBs	:	Large Hepatitis B surface
MHBs	:	Middle Hepatitis B surface
MHC	:	Major Histocompatibility Complex
mRNA	:	Messenger RNA
MTCT	:	Mother to Child Transmission
NK	:	Natural Killer
NK-T	:	Natural Killer – T
NTCP	:	Sodium Taurocholate Cotransporting Polypeptide
ORF	:	Open Reading Frame
PCR	:	Polychain Reactive
rcDNA	:	Relaxed Circular DNA
RNA	:	Ribonucleic Acid
SEAR	:	South East Asia Region
SHBs	:	Small Hepatitis B surface
TLRs	:	Toll Like Receptors
VHB	:	Virus Hepatitis B
VHC	:	Virus Hepatitis C
WHO	:	World Health Organization

# BAB I

## PENDAHULUAN

### I.1 Latar Belakang

Virus Hepatitis B (VHB) merupakan penyebab infeksi virus kronis di dunia. World Health Organization (WHO) pada tahun 2015 memperkirakan VHB telah menginfeksi 2 milyar orang di dunia, diperkirakan sekitar 257 juta orang atau 3,5% di antaranya menjadi pengidap Hepatitis B kronis. (WHO,2017). Lebih dari 887.000 orang meninggal setiap tahun akibat komplikasi dari hepatitis B, termasuk sirosis dan karsinoma hepatoseluler. Di negara dengan prevalensi VHB yang tinggi, *Mother to child transmission* (MTCT) merupakan mekanisme penularan utama infeksi VHB. Sekitar 90% bayi yang terinfeksi VHB saat lahir atau tahun pertama kehidupan berkembang menjadi hepatitis B kronis dikemudian hari (Borgia G, 2012). Sekitar 5%-40% penderita hepatitis B kronis akan berkembang menjadi sirosis dan karsinoma hepatoseluler. (WHO,2018)

Indonesia merupakan negara dengan endemisitas tinggi dan terbesar kedua di negara *South East Asian Region* (SEAR) setelah Myanmar. Berdasarkan hasil Riset Kesehatan Dasar (Riskesdas) Kementerian Kesehatan RI tahun 2014, diperkirakan 10 dari 100 orang Indonesia terinfeksi hepatitis B atau C. Artinya, terdapat 28 juta penduduk Indonesia yang terinfeksi oleh hepatitis B dan C, 14 juta diantaranya berpotensi untuk menjadi kronis dan 1,4 juta orang yang terinfeksi VHB

dan Virus hepatitis C (VHC) berpotensi untuk menjadi sirosis dan kanker hati. (Kementrian Kesehatan RI, 2014)

Tingginya angka penderita infeksi VHB menggambarkan tingginya transmisi yang terjadi. Transmisi VHB dapat terjadi melalui 2 jalur, yaitu jalur transmisi horizontal dan vertikal. Jalur transmisi horizontal adalah penularan dari satu individu ke individu lainnya dengan cara kontak dengan cairan tubuh penderita seperti produk darah, cairan serebrospinalis, cairan peritoneum, cairan pleura, saliva, cairan amnion, cairan kelamin (semen dan cairan vagina). Jalur transmisi vertikal adalah penularan yang terjadi pada masa perinatal yaitu penularan dari ibu kepada bayinya yang baru lahir (Depkes RI, 2012).

Transmisi vertikal merupakan hal penting pada bayi-bayi baru lahir karena infeksi ini umumnya asimtomatis tetapi berisiko tinggi untuk menjadi penyakit hati kronik dibandingkan infeksi yang terjadi pada masa remaja atau dewasa (Fitria,Liza, 2010). Terdapat 3 mekanisme transmisi vertikal dari ibu dengan HBsAg positif ke bayinya, yaitu : *intrauterine transmission*, *intrapartum transmission* dan *postpartum transmission*. Mekanisme penularan tersebut terjadi pada saat bayi didalam kandungan, proses persalinan dan selama masa perawatan bayi (Matondang, 1984). Pada *intrauterine transmission* DNA VHB dan HBsAg dapat dideteksi pada cairan amnion, plasenta, tali pusat (Sun KX, 2012) dan cairan vagina ibu hamil (Caserta,2009). Zhang pada penelitiannya di China , tahun 2004 mengemukakan prevalensi penularan VHB melalui jalur intrauterine

mencapai 40,1% . HBsAg dan HBcAg terdeteksi pada plasenta ibu positif HBsAg . Zhang juga menyimpulkan bahwa salah satu jalur penularan MTCT hepatitis B melalui jalur transplasental, walaupun infeksi VHB intrauterine dapat melalui banyak rute. (Zhang, 2004). Penularan ini tergantung dari tingginya viral load dan kadar HBeAg karena hal ini meningkatkan risiko transmisi melalui jalur ini (Xu DZ, 2002). Sekitar 90% anak yang lahir dari ibu positif HBeAg menjadi penderita Hepatitis B kronis apabila tidak diterapi. (Chang,2007). .

Plasenta merupakan organ yang terbentuk dari trofoblas dan sel imun yang juga berfungsi sebagai pelindung dari infeksi akan tetapi pada keadaan tertentu VHB dapat mencapai sirkulasi fetus dengan melewati pelindung plasenta. (Soundararajan R,2004). Banyak bukti yang mendukung bahwa jaringan plasenta memegang peranan penting dalam infeksi intrauterine virus Hepatitis B. HBeAg dapat masuk ke plasenta melalui kebocoran parsial pada plasenta. Kebocoran ini akan memungkinkan darah ibu masuk ke dalam sirkulasi janin, atau melalui jalur seluler. Hal ini erat kaitannya dengan kadar viral load, status serologis ibu yang HBeAg positif, dan infeksi VHB pada plasenta ( Lin HH,1987)

ASGP-R adalah reseptor tipe C-Lectin yang terutama terekspresi pada hepatosit. ASGPR memperantarai pembersihan material sampah atau material infeksius melalui mekanisme endositosis. (Johansson, 2007). ASGP-R juga merupakan salah satu reseptor yang populer untuk

dijadikan target untuk nanoparticle mediated targeted drug delivery system (NMTDDS) pada hepar, dimana reseptor ini dapat mengenali dan mengikat residu d-galactose (Gal) and N acetylgalactosamine yang memiliki spesifisitas dan efisiensi yang tinggi. (Li *et al.*, 2016)

Siklus replikasi virus Hepatitis B dimulai ketika virus sampai ke organ hati melalui sirkulasi, Besarnya virion VHB yang masuk ke hepatosit melalui reseptor sodium taurocholate co-transporting polypeptide (NTCP) atau endositosis oleh Asialoglycoprotein reseptor (ASGP-R). ASGP-R adalah molekul transmembran spesifik yang di ekspresikan oleh sel sinusoidal hati, membrane hepatoseluler basolateral dan sel dendritic, dimana hal tersebut peranannya tidak hanya untuk uptake tetapi juga untuk degradasi intraseluler dari desialylated glycoproteins oleh sel hati Ekspresi ASGP-R ternyata juga di ekspresikan diluar hepatosit, salah satunya adalah plasenta, ( Ashish Kumar *et all*, 2018 ). Studi yang dilakukan Ashish Kumar tahun 2018 menunjukkan ekspresi ASGP-R di plasenta meningkat >60% pada kelompok *transmitting mother* dibandingkan dengan *mother non transmitting* dengan < 30%.

Maka penelitian ini penting dilakukan untuk mengetahui hubungan ekspresi ASGP-R plasenta dengan respon awal vaksinasi hepatitis B pada bayi yang lahir dari ibu positif HBsAg.

Penatalaksanaan bayi lahir dengan ibu positif HBsAg penting untuk diketahui. Kita ketahui bahwa vaksinasi hepatitis B pada bayi baru lahir merupakan strategi penting dalam mengontrol penularan infeksi VHB dan

telah terbukti sukses di seluruh dunia. Tetapi sebuah studi menyatakan bahwa infeksi VHB melalui transmisi vertikal dapat menyebabkan kegagalan vaksinasi. Untuk menilai keberhasilan vaksinasi hepatitis B yaitu dengan menilai kadar anti HBs yang terbentuk. Antibodi Anti HBs digunakan sebagai penanda imunitas, studi tentang efikasi vaksin menunjukkan dengan kadar Anti HBs  $\geq 10$  IU/L memberikan proteksi lengkap terhadap VHB yang dinilai 1-3 bulan setelah menerima vaksinasi lengkap.

Sekitar 3-5% individu masih akan tertular VHB setelah prosedur vaksinasi profilaksis adekuat dilakukan. Tanpa vaksinasi profilaksis, ibu dengan HBeAg positif dan HBsAg negatif mempunyai resiko transmisi sekitar 70-90%, sedangkan ibu dengan HBsAg positif dan HBeAg negatif tanpa profilaksis mempunyai resiko penularan 10-40% .(Hou, Liu and Gu, 2005) Studi prospektif berbasis rumah sakit yang dilakukan pada tahun 2008 – 2013 pada populasi di China, menunjukkan tingkat kegagalan imunoprofilaksis pada bayi dengan ibu positif HBsAg 3,3% dan meningkat menjadi 9,3% dengan ibu positif HbeAg (Lei Zhang,2014). Di Korea tahun 2007 mencatat kejadian kegagalan imunoprofilaksis pada bayi lahir 12% dengan ibu positif HBsAg, 21 % dengan ibu positif HbeAg dan 27 % dengan ibu DNA VHB tinggi. (Song YM, 2007)

Kegagalan vaksinasi pada bayi berkaitan erat dengan tingkat virulensi VHB dan respon imun terhadap infeksi VHB. Tingginya HBsAg yang lewat melalui plasenta dari ibu ke bayi memberikan dampak pada



vaksin hepatitis B yang diberikan. Paparan VHB pada awal perkembangan imun menyebabkan toleransi imun dan menyebabkan kegagalan reaksi imun.( Wang,2017) Kegagalan imun sangat berbahaya bagi individu yang terinfeksi VHB karena dapat menyebabkan kronisitas penyakit. Atas dasar itu, maka perlu diketahui hubungan ekspresi ASGP-Rplasenta dengan respon awal vaksinasi hepatitis B pada bayi yang lahir dari ibu positif HBsAg untuk menilai indikator awal keberhasilan dari vaksinasi hepatitis B dan dapat mencegah terjadinya kronisitas penyakit hepatitis B.

Penelitian tentang parameter transmisi vertikal hepatitis B dan respon imun terhadap vaksinasi hepatitis sudah banyak dilakukan. Namun sepengetahuan penulis penelitian yang menilai hubungan ekspresi ASGP-Rplasenta dengan respon awal vaksinasi hepatitis B pada bayi yang lahir dari ibu positif HBsAg belum pernah ada. Sehingga penelitian ini diharapkan mampu meningkatkan pengetahuan kita untuk aplikasi klinik yang lebih baik di masa mendatang.

## **I.2 Rumusan Masalah**

Berdasarkan uraian dalam latar belakang masalah diatas, dapat dirumuskan pertanyaan penelitian sebagai berikut:

1. Sejauh mana hubungan ekspresi ASGP-Rplasenta dengan respon awal vaksinasi hepatitis B pada bayi yang lahir dari ibu positif HBsAg ?

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

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

Untuk mengetahui hubungan antara ekspresi ASGP-R plasenta ibu positif HBsAg dengan respon awal vaksinasi hepatitis B bayinya

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

1. Menentukan ekspresi ASGP-R plasenta pada plasenta ibu positif HBsAg.
2. Mengukur Anti Hbs bayi usia 1 bulan atau lebih sebelum mendapat vaksin hepatitis B lengkap yang lahir dari ibu positif HBsAg.
3. Menentukan respon vaksinasi pada bayi yang lahir dari ibu positif HBsAg
4. Membandingkan Ekspresi ASGP-R plasenta ibu positif HBsAg diantara respon awal vaksinasi bayinya
5. Menentukan hubungan antara ekspresi ASGP-R plasenta ibu positif HBsAg dengan respon awal vaksinasi hepatitis B pada bayinya.

### **I.4. Hipotesis Penelitian**

Ekspresi ASGP-R plasenta tinggi pada bayi dengan vaksinasi awal non responsif dibandingkan pada bayi dengan vaksinasi awal responsive

## **I.5. Manfaat Penelitian**

### **I.5.1 Bidang Ilmu Pengetahuan**

1. Data penelitian ini dapat dimanfaatkan sebagai dasar penelitian lebih lanjut peranan ekspresi reseptor ASPGR plasenta terhadap transmisi vertikal hepatitis B dari ibu ke bayi
2. Sebagai dasar untuk penelitian selanjutnya mengenai Pengaruh ASGP-R terhadap pemberian vaksinasi hepatitis B lengkap pada bayi usia 7 bulan

### **I.5.2. Aplikasi Klinis**

1. Apabila terbukti ada hubungan ekspresi ASGP-R dengan respon vaksinasi awal pada bayi lahir dari ibu positif HBsAg maka dapat dikembangkan intervensi profilaksis pada bayi
2. Dapat menilai faktor – faktor yang mempengaruhi kegagalan imunisasi pada bayi dengan ibu positif HBsAg.
3. Dapat memperkirakan perjalanan penyakit VHB pada anak dengan ibu positif HBsAg.

## **BAB II**

### **TINJAUAN PUSTAKA**

#### **II.1 Hepatitis B**

##### **II.1.1 Definisi**

Hepatitis B merupakan penyakit inflamasi dan nekrosis dari sel-sel hati yang disebabkan oleh virus hepatitis B. Virus hepatitis B merupakan jenis virus DNA untai ganda, famili hepadnavirus dengan ukuran sekitar 42 nm yang terdiri dari 7 nm lapisan luar yang tipis dan 27 nm inti di dalamnya. Masa inkubasi virus ini antara 30-180 hari rata-rata 70 hari. Virus hepatitis B dapat tetap infeksiif ketika disimpan pada 30-32°C selama paling sedikit 6 bulan dan ketika dibekukan pada suhu -15°C dalam 15 tahun (WHO, 2002)

Menurut Arief hepatitis adalah proses terjadinya inflamasi dan atau nekrosis jaringan hati yang dapat disebabkan oleh infeksi, obat-obatan, toksin, gangguan metabolik, maupun kelainan autoimun. Infeksi yang disebabkan oleh virus, bakteri, maupun parasit merupakan penyebab terbanyak hepatitis akut. Virus hepatitis merupakan penyebab terbanyak dari infeksi tersebut. Infeksi virus hepatitis masih merupakan masalah kesehatan utama, baik di negara yang sedang berkembang maupun di negara maju. (Arief, 2012)

##### **II.1.2 Epidemiologi**

Organisasi Kesehatan Dunia (WHO) memperkirakan, lebih dari dua milyar penduduk dunia terinfeksi hepatitis B (VHB) dan sekitar

600.000 penduduk meninggal setiap tahunnya oleh karena komplikasi dari hepatitis B itu sendiri serta 240 juta menderita infeksi hati yang kronik (WHO, 2002).

Pada penelitian yang sedang berlangsung saat ini, yang dilakukan pada 70.000 wanita hamil didapatkan hasil prevalensi HBsAg sementara adalah 2,76%. Dengan rata-rata ibu hamil di Indonesia 50 juta tiap tahun maka dapat diasumsikan 150.000 ibu hamil di Indonesia berpotensi menularkan VHB kepada bayinya, dimana 90% infeksi VHB yang didapat sejak bayi akan menjadi hepatitis B kronik dengan banyak komplikasi dan akan menjadi sumber penularan selama hidupnya. (Muljono, 2017)

Pada tahun 2013 di Makassar, *Irna et al* melakukan screening HBsAg pada 500 ibu hamil, didapatkan 51 kasus ibu hamil yang terinfeksi VHB, hanya 35 kasus saja yang positif DNA VHB pada ibu hamil, kemudian diperiksa tali pusatnya didapatkan hasil 20 sampel DNA VHB positif. Dari hasil penelitian ini sekitar 57% DNA VHB dapat ditransmisikan ke tali pusat. (Irna et al, 2013).

Sekitar 70% hingga 90% neonatus dari ibu dengan HBeAg-positif yang tidak melakukan pencegahan terjadi infeksi vertikal. Infeksi vertikal merupakan salah satu rute utama infeksi hepatitis B kronis. Di suatu negara dengan antigen hepatitis B (HBeAg) positif mencapai 40% hingga 50% dari semua kasus hepatitis B kronis yang disebabkan oleh infeksi vertikal.

Sekitar 3-5% individu masih akan tertular VHB setelah prosedur vaksin profilaksis adekuat dilakukan . Namun terdapat kegagalan vaksin profilaksis walaupun telah dilaksanakan secara adekuat yang disebut sebagai resiko residu,.

Tingginya viral load dan HBeAg positif merupakan faktor utama terjadinya resiko residu.(World Health Organization, 2017) Tanpa vaksin profilaksis ibu dengan HBeAg positif dan HBsAg negatif mempunyai resiko transmisi sekitar 70-90%, sedangkan ibu dengan HBsAg positif dan HBeAg negative tanpa profilaksis mempunyai resiko penularan 10-40% .(Hou, Liu and Gu, 2005)

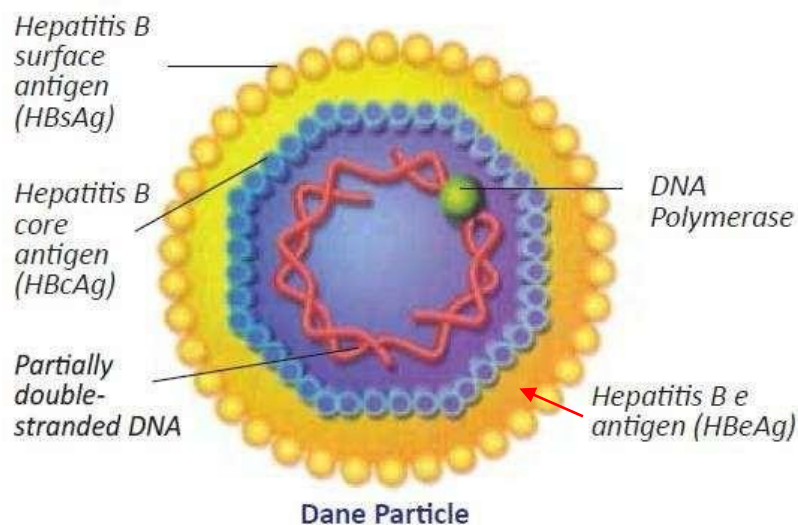
### **II.1.3 Etiologi**

Penyebab hepatitis B adalah virus DNA untai ganda yang tergolong famili hepadnavirus dengan ukuran sekitar 42 nm yang terdiri dari 7 nm lapisan luar yang tipis dan 27 nm inti di dalamnya. Masa inkubasi virus ini antara 30-180 hari rata-rata 70 hari. Virus hepatitis B dapat tetap infeksiif ketika disimpan pada 30-32°C selama paling sedikit 6 bulan dan ketika dibekukan pada suhu - 15°C dalam 15 tahun (WHO, 2002).

Bagian luar dari virus ini adalah *protein envelope lipoprotein*, sedangkan bagian dalam berupa nukleokapsid atau core (Hardjoeno, 2007). Genom VHB merupakan molekul DNA sirkular untai-ganda parsial dengan 3200 nukleotida (Kumar et al, 2012). Genom berbentuk sirkuler dan memiliki empat Open Reading Frame (ORF) yang saling

tumpang tindih secara parsial protein envelope yang dikenal sebagai selubung HBsAg seperti large HBs (LHBs), medium HBs (MHBs), dan small HBs (SHBs) disebut gen S, yang merupakan target utama respon imun host, dengan lokasi utama pada asam amino 100-160 (Hardjoeno, 2007). HBsAg dapat mengandung satu dari sejumlah sub tipe antigen spesifik, disebut d atau y, w atau r. Sub tipe HBsAg ini menyediakan penanda epidemiologik tambahan (Asdie et al, 2012).

Gen C yang mengkode protein inti (HBcAg) dan HBeAg, gen P yang mengkode enzim polimerase yang digunakan untuk replikasi virus, dan terakhir gen X yang mengkode protein X (HBx), yang memodulasi sinyal sel host secara langsung dan tidak langsung mempengaruhi ekspresi gen virus ataupun host, dan belakangan ini diketahui berkaitan dengan terjadinya kanker hati (Hardjoeno, 2007).



Gambar 1. Struktur virus hepatitis B ([www.biomedika.co.id](http://www.biomedika.co.id))

Virus ini memiliki tiga antigen spesifik, yaitu antigen surface, envelope, dan core. Hepatitis B surface antigen (HBsAg) merupakan kompleks antigen yang ditemukan pada permukaan VHB, dahulu disebut dengan Australia (Au) antigen atau hepatitis associated antigen (HAA). Adanya antigen ini menunjukkan infeksi akut atau karier kronis yaitu lebih dari 6 bulan. Hepatitis B core antigen (HbcAg) merupakan antigen spesifik yang berhubungan dengan 27 nm inti pada VHB (WHO, 2002). Antigen ini tidak terdeteksi secara rutin dalam serum penderita infeksi VHB karena hanya berada di hepatosit. Hepatitis B envelope antigen (HBeAg) merupakan antigen yang lebih dekat hubungannya dengan nukleokapsid VHB. Antigen ini bersirkulasi sebagai protein yang larut di serum. Antigen ini timbul bersamaan atau segera setelah HBsAg, dan hilang beberapa minggu sebelum HBsAg hilang (Price & Wilson, 2005). Antigen ini ditemukan pada infeksi akut dan pada beberapa karier kronis (Mandal & Wilkins, 2006).

#### **II.1.4. Patofisiologi**

Siklus replikasi virus Hepatitis B dimulai ketika virus sampai ke organ hati melalui sirkulasi. Target virus adalah sel-sel hati atau hepatosit. Adapun tahapan siklus replikasi virus Hepatitis B adalah sebagai berikut: (Urban,2010)

- Virus menempel dan berikatan dengan *cell-associated heparan sulfate proteoglycans*.



- Dilanjutkan dengan ikatan yang ireversibel antara virus dengan reseptor pre-S1 yang spesifik pada hepatosit. Tahap ini diperkirakan membutuhkan aktivasi virus yang menyebabkan bagian *myristoylated N-terminus* dari protein L terbuka.
- Ada dua cara virus untuk masuk ke dalam hepatosit. Yang pertama, endositosis diikuti dengan pelepasan nukleokapsid virus dari vesikel endositik. Yang kedua, melalui fusi antara selubung permukaan virus dengan membran plasma.
- Virus memasuki sitoplasma setelah melepaskan selubung protein (*uncoating*), dilanjutkan dengan menghilangnya nukleokapsid. DNA yang tertinggal dalam bentuk *relaxed circular partially double stranded DNA* (rcDNA) dengan polimerase yang kovalen.
- Nukleokapsid akan dibawa melalui mikrotubulus. Akumulasi kapsid pada membran inti sel memfasilitasi interaksi dengan protein pada kompleks pori-pori inti sel.
- Mekanisme penghancuran kapsid, pelepasan gen virus, dan caranya memasuki inti sel hati belum sepenuhnya terpecahkan.
- Di dalam inti sel hati ujung 5' untai positif mengalami pemanjangan menjadi lingkaran penuh sehingga kedua untai menjadi sama panjang. Kemudian, kedua ujung 5' dan 3' untai negatif dan positif mengalami penyatuan (*ligasi*) sehingga terbentuk *covalently closed circularDNA* (cccDNA) yang berbentuk spiral dengan menggunakan

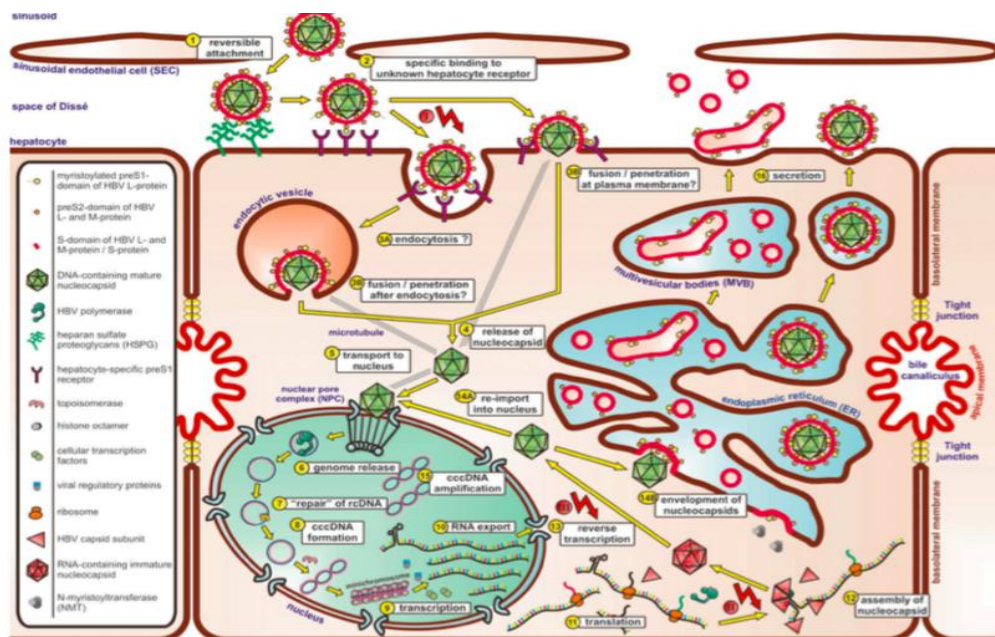
DNA *repair enzyme* sel hepatosit yang terinfeksi, disertai lepasnya DNA *polymerase* virus.

- Molekul cccDNA merupakan suatu struktur menyerupai kromatin yang memperlihatkan untaian protein histon dan non-histon (minichromosome).
- cccDNA akan menggunakan sel inang untuk memproduksi berbagai protein yang dibutuhkan untuk replikasi virus dan dimulai dengan proses transkripsi. Faktor transkripsi sel inang, seperti CCAAT/enhancer binding protein (C/EBP) dan hepatocyte nuclear factor (HNF), akan digunakan untuk proses ini. Protein virus (protein inti dan protein X) akan mengatur proses ini dan dapat memodulasi ekspresi gen virus melalui interaksinya dengan keempat ORF yang saling tumpang tindih, yaitu: 1) gen precore/core yang menyandi protein nukleokapsid dan protein precore non-struktural HBeAg; 2) gen polimerase yang menyandi reverse transcriptase, RNase H dan domain protein terminal; 3) gen L, M, dan S, menyandi ketiga protein selubung permukaan virus yang disintesis pada frame promotor yang berbeda; 4) gen X, menyandi protein regulator kecil, protein X. Terdapat korelasi antara viremia dan status asetilasi histon yang terikat pada cccDNA, yang menunjukkan bahwa mekanisme epigenetik dapat mengatur aktifitas transkripsi cccDNA.

- Keempat mRNA utama menggunakan satu sinyal polyadenylation. Pembentukan RNA virus, nuclear export dan stabilisasi RNA virus tampaknya dimediasi oleh faktor hospes.
- cccDNA akan menetap di dalam inti sel hati dan berfungsi sebagai cetakan proses transkripsi untuk membentuk dua macam mRNA, masing-masing berukuran 2,1 dan 3,5 kilobasa (kb). Messenger RNA (mRNA) 2,1 kb, disebut juga RNA subgenomik, masuk kembali ke sitoplasma menuju ribosom dan ditranslasikan menjadi protein selubung (LHBs, MHBs, dan HBsAg) dan protein X. Messenger RNA 3.5 kb, disebut pregenomic viral RNA (pgRNA), masuk ke dalam sitoplasma dan mengalami 2 macam proses: 1) translasi menjadi nukleokapsid (HBcAg), HBeAg dan enzim DNA polymerase; 2) transkripsi balik menjadi DNA oleh enzim reverse transcriptase DNA-pol di dalam nukleokapsid yang baru terbentuk. Pada proses transkripsi balik ini, tidak terdapat sistem koreksi, yang memungkinkan kesalahan pembacaan dan memicu mutasi genom virus Hepatitis B.
- DNA virus Hepatitis B yang baru kemudian mengalami proses enzimatik menjadi rcDNA. Pada tahap ini telah terbentuk partikel nukleokapsid lengkap, diselubungi HbsAg. Nukleokapsid yang mengandung DNA dapat masuk kembali ke dalam inti sel hepatosit untuk membentuk cccDNA baru atau diberi selubung untuk selanjutnya disekresikan sebagai virus baru yang siap menginfeksi

sel hati lainnya. Protein selubung masuk ke dalam reticulum endoplasma, dan disekresikan oleh sel, baik dalam bentuk partikel berukuran 22 nm atau sebagai partikel Dane, bila mengandung nukleokapsid dengan DNA. Selama pembentukan protein L, domain pre-S tetap terbuka secara sitoplasmik dan menjadi myristoylated.

- Pada setiap inti sel hati penderita hepatitis B kronis terdapat 30-50 cccDNA yang merupakan cetakan virus Hepatitis B baru dan menjadi biang keladi kekambuhan hepatitis B pada pasien putus obat antivirus, pasien dengan gangguan imunitas (penderita keganasan, mendapat kemoterapi, terapi immunosupresif, transplantasi organ, malnutrisi, dan pada koinfeksi hepatitis B dengan HIV).



Gambar 2. Siklus Replikasi Virus Hepatitis B. (Urban,2010)

### II.1.5 Transmisi Vertikal

Transmisi vertikal virus Hepatitis B dapat terjadi pada masa intrauterin, intranatal, dan pasca natal. Beberapa peneliti menemukan bahwa HbsAg dan HbcAg terdeteksi pada plasenta, dengan konsentrasi yang terlihat menurun dari sisi maternal ke sisi fetus, dengan urutan sebagai berikut: sel desidua maternal > sel trofoblas > sel mesenkimal vili korealis > sel endotel kapiler vili korealis. Hal ini membuktikan besarnya peranan plasenta sebagai barrier atau sawar dalam melindungi janin. (Zhang,2004).

Secara teori ada 3 kemungkinan jalur terjadinya transmisi penularan VHB dari ibu ke janin.

#### 1. Transmisi transplasenta pada kehamilan / transplacental transmission

Transmisi prenatal saat ini diduga sebagai penyebab utama kegagalan vaksinasi, walaupun mekanismenya belum jelas, tetapi ada beberapa kemungkinan hipotesa, termasuk :

- Kebocoran pelindung plasenta

Kebocoran plasenta pada ibu dengan positif HBeAg yang dipicu oleh kontraksi selama kehamilan dan kerusakan pelindung plasenta ( dipicu saat persalinan premature atau abortus spontan). (Lin,1987). Tindakan amniosintesis juga merupakan tindakan berisiko untuk menjadi jalur penularan VHB secara intrauterine, tetapi menurut penelitian jalur ini jarang terjadi,

terutama pada ibu dengan negatif HBeAg dan bila procedure amniositesis menggunakan jarum no.22 dengan petunjuk ultrasonografi.

- Infeksi plasenta dan transmisi transplasenta

Infeksi plasenta janin pada infeksi intrauterin VHB keduanya dapat merupakan jalur transmisi penularan VHB dari ibu ke janin atau infeksi janin sekunder melalui rute yang berbeda. Untuk membedakan antara dua kemungkinan, para peneliti menghitung derajat infeksi plasenta antara sisi ibu dan janin dari plasenta dan menyimpulkan bahwa Sebagian besar kasus transmisi transplasenta merupakan rute penularan VHB. (Bai,2007)

- Beberapa studi juga menunjukkan bahwa DNA VHB ditemukan pada oosit pada wanita yang terinfeksi VHB dan sperma pada laki-laki yang terinfeksi VHB. Hal ini menunjukkan kemungkinan penularan yang terjadi pada janin terjadi saat konsepsi.(Zhang SL,2004).

- Kemungkinan lain pada transmisi intrauterin adalah sekresi cairan vagina yang mengandung VHB secara ascenden. (Zhang SL,2004).

## 2. Transmisi saat proses kelahiran / Natal transmission

- Penularan VHB ke janin saat ini dipercaya terjadi saat kelahiran yang dipercaya sebagai hasil paparan cairan servik ibu dan darah ibu yang mengandung VHB (Jonas MM,2009)

### 3. Transmisi setelah lahir atau melalui ASI

- Pada pola penularan ini, sangat sedikit bukti meyakinkan yang tersedia. DNA HBsAg dan VHB telah terdeteksi dalam ASI dan usus bayi yang lahir dari ibu HBeAg. Namun, banyak penelitian belum menunjukkan menyusui sebagai faktor risiko untuk penularan MTCT VHB (Chen et al., 2013).

Banyak peneliti yang menganut paham pada mekanisme infeksi virus Hepatitis B intrauterin merupakan infeksi transplasenta. Pada tahun 1987, Lin mendeteksi adanya 32 plasenta dari ibu dengan HBsAg dan HbcAg positif dengan menggunakan PAP imunohistokimia. Dari hasil penelitian didapatkan bahwa DNA virus Hepatitis B didistribusikan terutama melalui sel desidua maternal, namun tidak ditemukan adanya sel villi yang mengandung DNA virus. Hasil penelitian dengan PCR menunjukkan adanya sel-sel plasenta yang positif mengandung HBsAg dan HbcAg. Proporsinya secara bertahap menurun dari plasenta sisi maternal ke sisi fetus. Hal ini yang menekankan arti penting plasenta sebagai barrier bagi janin. Virus Hepatitis B dapat menginfeksi seluruh tipe sel pada plasenta sehingga sangat menunjang terjadinya infeksi intrauterin. Terbukti dengan kemampuan virus Hepatitis B menginfeksi sel-sel dari desidua maternal hingga ke endotel kapiler vilus. (Lin, 1987)

Sebuah penelitian di China mencatat insidensi infeksi intrauterin mencapai 5,1%. (Zhao Zhang, 2013), ditahun yang sama Guo dan kawan-kawan pada sebuah penelitian di China mencatat dari 1133 ibu positif

HBsAg terdapat 101 bayi yang positif HBsAg dan atau HBV DNA dengan *intrauterine transmission rate* mencapai 8,9%. (Guo,Z, 2013). Mekanisme infeksi VHB intrauterin masih belum jelas saat ini. Namun selama proses transmisi intrauterin, Jaringan plasenta memainkan peran penting. DNA VHB dalam tubuh ibu melewati pelindung plasenta untuk menginfeksi janin. Selama kehamilan, kontak langsung sel trophoblast dengan darah ibu merupakan langkah pertama dari VHB melewati pelindung plasenta.

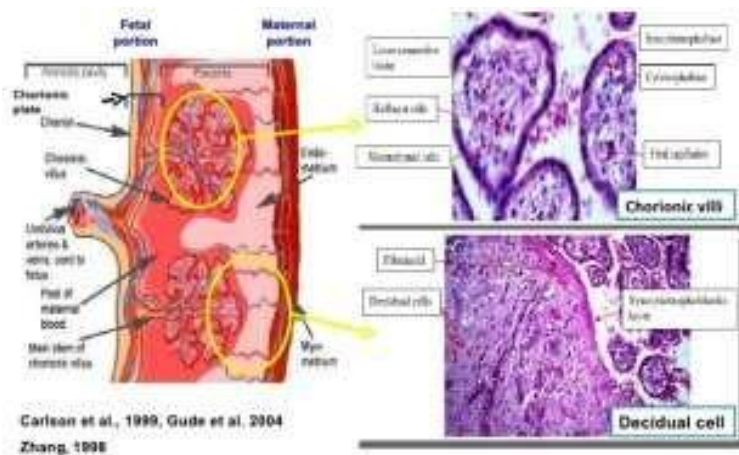
## **II.2. Plasenta**

### **II.2.1 Anatomi Plasenta**

Banyak bukti yang mendukung bahwa jaringan plasenta memegang peranan penting dalam infeksi intrauterine virus Hepatitis B. HBeAg dapat masuk ke plasenta melalui kebocoran parsial pada plasenta. Kebocoran ini akan memungkinkan darah ibu masuk ke dalam sirkulasi janin, atau melalui jalur seluler. Hal ini erat kaitannya dengan kadar viral load, status serologis ibu yang HBeAg positif, dan infeksi VHB pada plasenta.

Plasenta terdiri dari tiga yaitu bagian janin fetal terdiri dari lempeng korion dan amnion, bagian villi yang matang terdiri dari villi korialis dan ruang- ruang intervilli, dan bagian maternal.(Faye, 2006)





Gambar 3. Anatomi dan histologi plasenta

### Permukaan Fetal

Permukaan ini menghadap ke bayi didalam kandungan berwarna biru keabu-abuan, halus dan mengkilat. Permukaannya ditutupi oleh struktur yang disebut amnion, atau membran amniotik. Selaput amniotik mengeluarkan cairan ketuban, cairan itu dihirup dan ditelan kemudian dikeluarkan kembali, cairan ketuban berfungsi sebagai bentuk perlindungan dan bantalan pada permukaan dinding rahim, selain itu juga membantu menjaga tekanan konstan dan suhu, memungkinkan ruang untuk pertumbuhan janin dan melindungi terhadap infeksi. Dibawah lapisan amnion terdapat korion, merupakan membran yang lebih tebal. Pada chorion terdapat pembuluh darah janin yang merupakan muara dari kapiler yang berada pada vili. Pembuluh darah ini nantinya akan membentuk arteri umbilikal dan vena umbilikal yang berpilin pada funiculus umbilikal. funiculus umbilikal muncul pada plasenta permukaan fetal yang biasanya berinsersi pada bagian tengah atau agak ke pinggir. (Hoda, 1996)(Baergen, 2004)(Baergen, 2011)

## **Bagian Tengah**

Sebagian besar struktur plasenta pada bagian tengah dibentuk oleh villi korialis yang memanjang dan menyebar didalam rongga intervili. Villi akan berkembang seperti akar pohon dimana di bagian tengah akan mengandung pembuluh darah janin. Pokok villi akan berjumlah lebih kurang 200, tetapi sebagian besar yang di perifer akan menjadi atrofik, sehingga tinggal 40 -50 berkelompok sebagai kotiledon. Luas kotiledon pada plasenta aterm diperkirakan 11 m<sup>2</sup>. Bagian tengah villi adalah stoma yang terdiri atas fibroblas, beberapa sel hofbauer dan cabang-cabang kapilar janin. Bagian luar villi ada 2 lapis, yaitu sinsitotrofoblas dan sitotrofoblas yang pada kehamilan akhir, lapisan sitotrofoblas akan menipis. Darah ibu yang mengisi ruang intervillier berasal dari arteri spiralis yang berasal dari desidua basalia. Ruang intervillus berisi kira kira 150 ml darah yang diganti paling sedikit tiga kali setiap menit. Pada saat sistole darah disemprotkan dengan tekanan 70 – 80 mm Hg ke dalam ruang intervillier sampai mencapai lempeng korionik. Darah tersebut membanjiri semua villi korialis dan kembali perlahan-lahan ke pembuluh balik ( vena) di desidua dengan tekanan 80 mm Hg. (Hoda, 1996)(Baergen, 2004)(Baergen, 2011)

## **Permukaan Maternal**

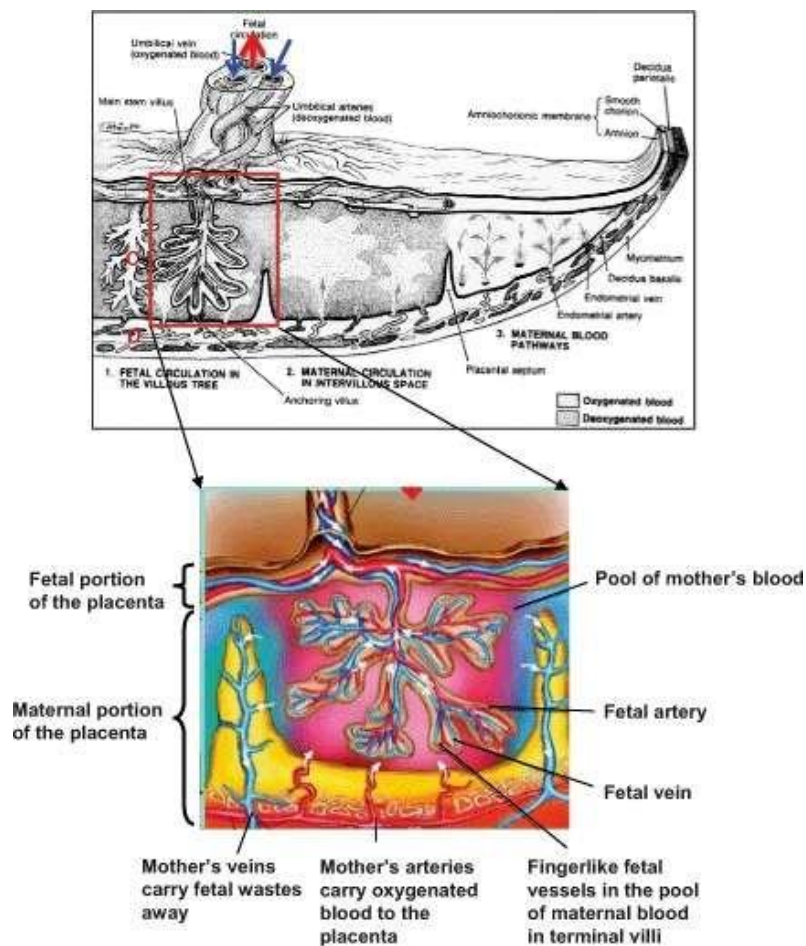
Didalam uterus permukaan maternal plasenta terletak berdampingan dengan desidua pada permukaan uterus. Villi korion pada permukaan maternal tersusun dalam lobus atau kotiledon. Alur-alur

yang memisahkan kotiledon disebut sulcus. Permukaan sulcus ini berwarna merah gelap, karena adanya darah maternal di dalam ruangan antar vili dan adanya darah fetal di dalam pembuluh darah yang terdapat pada setiap villus. Pada persalinaan cukup umur (aterm) permukaan ini teraba agak kasar karena adanya Fibrin yang dideposisikan diatas villi, dan deposit kalsium.(Faye, 2006)

Fungsi plasenta yaitu sebagai nutrisi, ekskresi, respirasi, produksi hormon, vaksin dan barrier dari ibu ke bayi melalui sistem sirkulasi. Selama pertumbuhan dan perkembangan plasenta terdapat 2 sistem sirkulasi darah yaitu sirkulasi uteroplacental (sirkulasi maternal) dan sirkulasi fetoplacental. Kedua sirkulasi ini dipisahkan oleh membran plasenta (placental barrier) yang terdiri dari lapisan sinsitiotropoblas, sitotropoblas, membran basalis, stroma vili dan endotel kapiler.(Bohidir, 2015)

Pada sirkulasi maternal terjadi dimana darah ibu memasuki plasenta melalui arteri endometrium lalu perfusi pertukaran oksigen dan nutrisi di ruang intervillus dan mengalir disekitar vili. Darah ibu kembali ke sirkulasi sistemik melalui lubang vena pada basal plate (wang et al, 2010). Melalui sirkusi inilah VHB ditemukan di vili-vili sel endotel kapiler dan trofoblas plasenta, sehingga mendukung hipotesis bahwa kerusakan pada plasenta adalah barrier terjadinya infeksi intrauterin (Sharma et al, 1996). Dari hasil penelitian Bai pada tahun 2007 didapatkan bahwa VHB DNA didistribusikan terutama melalui sel desidua maternal. Hasil

penelitian dengan PCR menunjukkan adanya tingkat sel-sel yang positif mengandung HBsAg dan HBcAg yang proporsinya secara bertahap menurun dari plasenta sisi maternal ke sisi fetus (sel desidua, sel trofoblas, sel vilus mesenkim, sel endotel kapiler vili). VHB dapat menginfeksi seluruh tipe sel pada plasenta sehingga sangat menunjang terjadinya infeksi intra uterine, dimana VHB menginfeksi sel-sel desidua maternal hingga ke endotel kapiler vilus (Lu, 2004). Transfer VHB dari ibu ke bayi di dalam plasenta berlangsung secara cell-to-cell transfer. (Bhat, P; Anderson, D, 2007)



The arrows indicate the direction of blood flow

Gambar 4. Sirkulasi plasenta (wang et al, 2010)

## **II.2.2 Barrier Plasenta**

Fetal membran pada plasenta dianggap sebagai protective barrier bagi janin terhadap terhadap zat-zat berbahaya yang beredar dalam darah ibu. Substansi dengan berat molekul 500 dalton dicegah memasuki darah janin. Sebaliknya antibodi dan antigen dapat melewati plasenta dari kedua arah. Infeksi dalam kehamilan karena virus, bakteri atau protozoa dapat melewati plasenta dan mengenai janin. Demikian juga dengan obat-obatan, dimana sebagian besar obat-obatan yang dipakai dalam kehamilan dapat melewati barrier plasenta dan mungkin mempunyai efek yang tidak baik terhadap janin. (Efendi, 2004; Serudji dan Sulin, 2004)

Kerusakan pada membran plasenta mengakibatkan adanya kebocoran terhadap barrier plasenta, memungkinkan lewatnya sel-sel. Kebocoran transplasenta yang terjadi oleh karena kontraksi uterus selama kehamilan dan adanya robekan pada sawar plasenta merupakan cara yang sering menjadi penyebab infeksi intrauterin (Navabakhsh, 2011). Kerusakan plasenta juga dapat terjadi selama persalinan atau pada ibu yang mengalami plasenta previa atau solusio plasenta maupun trauma, seksio sesar, atau kematian janin dalam rahim. (Alan H et al, 2007). Akibat dari kebocoran plasenta maka terjadi kontaminasi darah ibu yang mengandung VHB dimana ditandai dengan HBsAg positif yang melewati plasenta, hal inilah yang menandakan terjadinya infeksi VHB intrauterine melalui cara maternofetal micro infusion (Sumoharjo, 2008).

Tanpa adanya kerusakan plasenta, maka darah ibu tidak bisa melewati plasenta dan masuk ke sirkulasi janin sehingga infeksi intrauterine tidak terjadi, walaupun kadar HBsAg dan HBeAg tinggi pada darah ibu (Ohto et al, 1987).

Mekanisme penularan secara intra uterine transmission pada bayi dalam kandungan dapat ditunjukkan melalui penelitian yang dilakukan oleh Maisuri et al yang membuktikan adanya DNA VHB pada darah ibu, tali pusat, plasenta pars maternal, plasenta pars fetal pada ibu dengan HBsAg dan HBeAg positif dibandingkan bila ibu dengan HBsAg positif tanpa HBeAg. (Maisuri, 2015). Pada tahun 2015 Liu dan kawan-kawan mengadakan penelitian di China yang menunjukkan terdapat 5,8% bayi yang terinfeksi HBV dengan status HBeAg positif, sedangkan pada status HBeAg ibu negatif tidak ada bayi yang tertular, hal ini menunjukkan bahwa HBeAg memiliki peran dalam penularan HBV ibu ke bayinya, karena HBeAg mampu melewati sawar plasenta ibu ke bayi, sebagai hasil dari toleransi sel T di *uterus*. Peran dari HBeAg juga berkaitan dengan kadar *viral load* ibu. (Liu,2015)

Sample	HBsAg	HBeAg	HBV DNA					Vertical transmis-
			maternal blood	cord blood	amniotic fluid	pars maternal placenta	pars foetalis placenta	
1	+	NA	+	NA	NA	NA	NA	NA
2	+	+	+	+	NA	+	+	+
3	+	-	+	-	NA	NA	NA	-
4	+	-	-	-	-	+	-	-
5	+	+	+	NA	NA	+	+	+

NA: not available

Tabel 1. Mekanisme intra uterine transmission. (Maisuri, 2015)

## **II.3. Respon Imunitas**

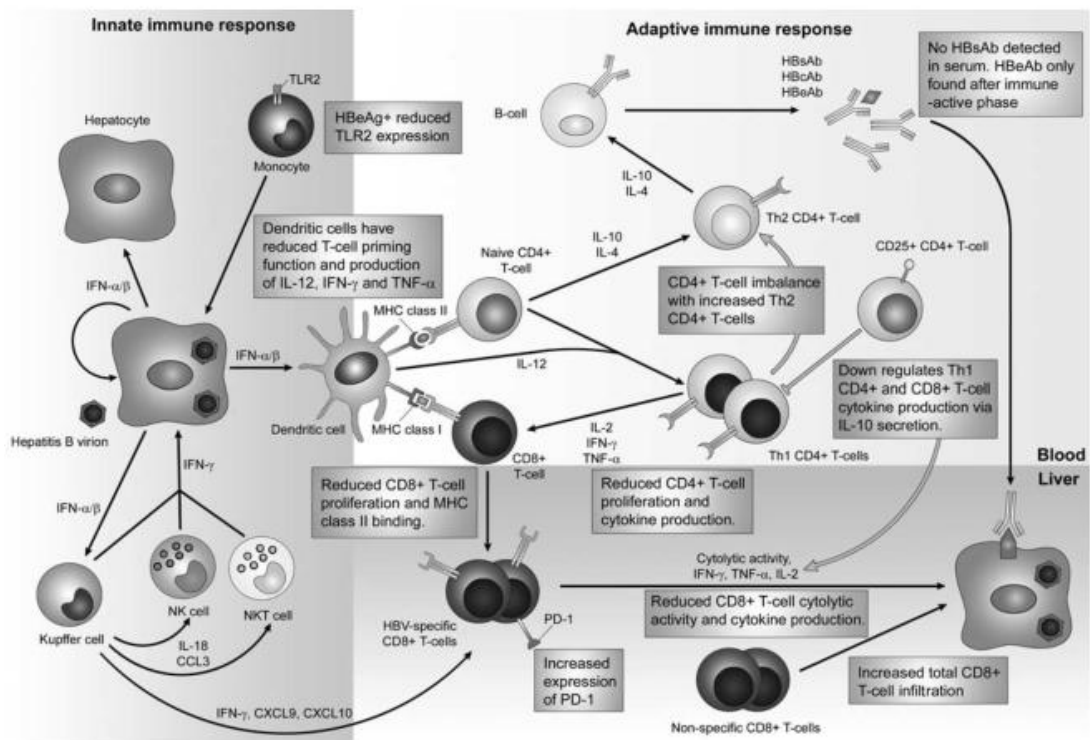
### **II.3.1 Respon Imunitas terhadap Infeksi VHB**

Virus Hepatitis B akan merangsang respon imunitas tubuh. Respon pertama muncul dari innate immunity, yang muncul dalam beberapa menit sampai beberapa jam. Respon ini berupa kenaikan kadar interferon $\alpha$  (IFN $\alpha$ ) yang menyebabkan gejala demam, mialgia, malaise. Proses eliminasi non spesifik ini terjadi tanpa restriksi HLA, tetapi memanfaatkan sel-sel NK dan NK-T yang terangsang oleh adanya IFN $\alpha$ . Kedua partikel ini ditangkap oleh antigen presenting cells (APC) yang akan mendegradasikan protein virus tersebut menjadi peptide yang akan dimunculkan pada permukaan sel untuk berikatan dengan molekul MHC kelas I atau kelas II. APC juga dapat memproses antigen virus melalui fagositosis hepatosit yang terinfeksi. Sel T sitotoksik CD8+ yang spesifik terhadap virus dengan bantuan dari sel- T CD4+, dapat mengenali antigen virus yang dipresentasikan pada rantai MHC kelas I pada hepatosit yang terinfeksi. Reaksi ini dapat menyebabkan lisis hepatosit secara langsung atau merangsang pelepasan interferon dan TNF, yang dapat mengatur (down-regulation) replikasi virus tanpa membunuh secara langsung.

### **II.3.2 Respon Imun Innate terhadap infeksi VHB**

Saat terjadi infeksi VHB hepatosit memiliki ekspresi rendah dari antigen leukosit manusia (HLA) kelas I, merilis IFN-alpha dan IFN-beta. Pengenalan awal Infeksi HBV dapat dimediasi oleh *Tol Like Receptor* (TLRs). (Boehme,2004)

Selain itu, anggota IFN-alpha/beta dan memediasi aktivitas antigen presenting cell (APC), khususnya Sel Kupffer (makrofag yang berada di hati) dan sel dendritik (DC). APCs ini pada gilirannya menghasilkan interleukin-18 (IL18) dan Kemokin CCL3, yang menginduksi sel *natural killer* (NK) dan aktivitas sel T *natural killer* T (NKT) (Lihat gambar 5). (Kimura K, 2002)



Gambar.5 Mekanisme imun terhadap infeksi VHB (Maini M,2000) dan (Sprengers D,2006)

Sel NK, sel NKT dan Sel Kupffer memiliki peranan penting dalam respon awal terhadap VHB. Pada model tikus HBV transgenik, sel NKT dapat secara langsung menghambat replikasi VHB melalui produksi IFN-gamma. Tikus HBV transgenik disuntik dengan-galaktosylceramide, ligan dari CD1d (untuk merangsang sel NKT), menyebabkan sekresi sitokin



IFN-g dan IFN-alpha/beta dan selanjutnya mengontrol dan menghambat replikasi VHB tanpa aktivasi CD4 + atau CD8 + T-sel. (Kakimi K, 2000)

Supresi HBV masih terdeteksi bahkan pada tikus yang kehabisan T-sel, menunjukkan bahwa produk IFN-gamma tidak tergantung pada aktivitas CD4 + dan CD8 + T-cell saja.

Aktivitas sel NK dan NKT menjadi respon penting anti-VHB yang mendahului upregulation ekspresi kelas I hepatosit. Upregulation dari ekspresi kelas HLA I sangat penting untuk presentasi dan pengakuan antigen asing oleh T-sel pada respon imun adaptif. (Kimura K, 2002)

Oleh karena itu, sistem kekebalan tubuh bawaan mungkin mengendalikan replikasi VHB pada tahap awal infeksi sebelum deteksi sel inflamasi hepatik apapun infiltrasi atau kerusakan hati yang terkait.

Sel Kupffer memainkan peran utama dalam memediasi kedua respon kekebalan innate dan adaptif. Aktivasi Sel Kupffer melalui infeksi virus lainnya, seperti malaria, juga dapat menyebabkan produksi sitokin yang cukup untuk mengontrol dan menghapus VHB secara efektif. Setelah infeksi VHB tikus transgenik dengan strain malaria hati-spesifik, Sel Kupffer menghasilkan sitokin yang menyebabkan pengurangan infeksi malaria serta Infeksi HBV kronis. (Pasqueto V, 2000)

Selain itu, Sel Kupffer mengkoordinasikan perekrutan dan pematangan sel T-spesifik VHB dengan sintesis beberapa sitokin dan kemokin termasuk IFN-gamma, CXCL9, CXCL10. (Kakimi, 2001)

### II.3.3. Respon Imun Adaptif terhadap infeksi VHB

- **Antigen Presenting Cell (APCs)**

APCs yaitu Sel Kupffer dan khususnya DCs, penting untuk penyajian dan pematangan sel T-spesifik VHB, sebagai efektor utama VHB *clearance*. APCs mempresentasikan antigen asing untuk CD4 + dan CD8 + T-sel dan menghasilkan sitokin, IL-12 dan TNF-alpha, yang menginduksi produksi IFN-gamma dan proliferasi CD8 + T-sel. IL-12 juga menginduksi diferensiasi CD4 + T-Cell ke sel theT-Helper tipe 1 (Th1) .(Kimura K, 2002)

- **CD4+ sel T**

T-sel diaktifkan Th1, CD4 + T-sel HBV-spesifik yang multispesifik, meskipun respon yang kuat terhadap peptida c50-69 , ditemukan Pada HBcAg dan HBeAg, diamati mengikuti resolusi Infeksi VHB akut, terlepas dari jenis HLA dari individu yang terinfeksi. (Ferarri C, 1991). Pada Infeksi VHB akut, CD4 + T-sel spesifik VHB dapat dideteksi pada saat pengangkatan DNA VHB (sebelum puncak kerusakan hati) dan bertahan lama setelah sembuh dari infeksi VHB.(Penna A, 1996). Sel T-CD4 juga terdeteksi terhadap produk gen HBV lainnya, seperti envelope dan polymerase. (Ferarri C, 1991).

Namun, response keseluruhan CD4 + T-Cell (diukur dengan baik proliferasi atau produksi cytokines antivirus) lebih sering terdeteksi pada inti daripada protein HBV lainnya.

- **CD8+ sel T**

CD8 + T-sel matur adalah sel efektor utama yang terlibat dalam *clearance* VHB. *Depleksi* CD8 + T-sel setelah infeksi HBV akut pada simpanse menyebabkan persistensi Infeksi HBV dan menunjukkan pentingnya aktivitas *cytolytic dan non-cytolytic* CD8 + T-sel VHB spesifik. (Thimme R, 2003)

Dalam Infeksi VHB manusia, tidak semua individu yang pulih dari infeksi VHB akut meningkat kadar ALT atau gejala klinis, hal ini menunjukkan bahwa mekanisme non-lytic seperti yang diinduksi oleh IFN-gamma dan TNF-alpha digunakan untuk membersihkan Infeksi VHB akut. (Webster GJ,2000)

IFN-gamma terutama diproduksi oleh CD8 T-sel VHB-Spesifik tetapi juga dapat diproduksi oleh sel NK, NKT dan Th1 CD4 + T-Cell VHB-Spesifik. TNF-alpha dan IFN-gamma membersihkan VHB melalui beberapa mekanisme termasuk destabilisasi kapsid virus melalui NF-kB *pathway*, degradasi protein virus melalui nitrat oksida dan aktivitas proteosome dan degradasi pasca-transcriptional VHB RNA.(Biermer M,2003)

Pentingnya sitokin ini dikonfirmasi dalam studi pada tikus transgenik, di mana pemberian anti-IFN-gamma dan anti-TNF-antibodi melenyapkan kemampuan CD8 + T-Cells untuk membersihkan zat antara VHB RNA dan protein nucleocapsid (HBcAg).<sup>10</sup> Efek terkoordinasi sitokin dan aktivitas *cytolytic*

(mengarah ke penghancuran hepatosit yang terinfeksi) memungkinkan untuk *clearance* virus tanpa kerusakan hati yang berlebihan dan konsisten dengan kinetika virus dan limfosit diamati pada simpanse setelah infeksi HBV akut. (Murray JM, 2005)

Pada infeksi akut, respon CD8 + sel T VHB-Spesifik adalah poliklonal dan multispesifik untuk sebagian besar protein VHB yang berarti bahwa ada beberapa reseptor yang hadir untuk setiap Epitop dan beberapa Epitop diakui oleh satu CD8 + sel T. Kedua faktor ini meningkatkan pengenalan target Epitop dan mengurangi virus 'escape' melalui mutasi. Oleh karena itu, adanya fungsional CD8 sel T VHB-Spesifik, yang diatur oleh Th1 CD4 + sel T dan IL-12, mungkin lebih penting daripada kuantitas. (Maini MK, 2000). CD8 T-Cell VHB-Spesific respon terutama setelah dinilai dalam individu HLA-A2-positif di antaranya CD8 + T-Cell respon yang paling sering menargetkan inti (C18-27), *envelope*/permukaan (s183-191, s250-258, s335-343) dan polimerase (p455-463, p575-583) epitopes dengan meningkatnya frekuensi. Selain sirkulasi yang dapat dideteksi CD8 + T-sel spesifik VHB, penelitian terbaru menggunakan jarum halus aspirasi pada hati telah menunjukkan bahwa CD8 + T-sel spesifik VHB ada di dalam hati. Aktifasi HLA-A2-dibatasi CD8 + T-spesifik VHB-sel yang terdeteksi di hati selama hepatitis akut dan tetap dalam jumlah tinggi dalam 3 bulan setelah pemulihan. ( Sprengers D, 2006)

- **Sel B dan Antibodi**

Respon humoral juga penting untuk *clearance* jangka panjang VHB dan perlindungan dari infeksi dengan VHB. Pada pasien yang sembuh dari infeksi VHB akut, aktivasi sel T-Helper tipe 2 (Th2) sel T-CD4 menginduksi produksi sel B HBsAb, HBcAb dan HBeAb. HBsAb disintesis saat awal infeksi tetapi tidak terdeteksi karena mereka dikomplekkan dengan banyaknya antigen *envelope* yang dihasilkan selama replikasi virus. (Chisari FV, 1995). HBsAb penting dalam memberikan kekebalan pelindung terhadap infeksi VHB berikutnya dan merupakan dasar perlindungan pada individu yang divaksinasi. Peran patogenetik antibodi terhadap protein *nonenvelope* tetap kontroversial. Bahwa anti-HBcAb tidak memiliki aktivitas penetralisir virus, meskipun perlindungan simpans terhadap infeksi HBV oleh jalur pasif anti-HBc/anti-HBe antibodi telah diamati, menunjukkan peran mungkin tetapi tidak dapat menjelaskan peran dari HBcAb. (Pignatelli M, 1987)

#### **II.3.4. Antibodi spesifik virus hepatitis B (Anti HBs)**

Anti HBs merupakan antibody spesifik untuk HBsAg, muncul di darah 1 sampai 4 bulan setelah teinfeksi virus hepatitis B. Anti HBs diinterpretasikan sebagai kekebalan atau dalam masa penyembuhan penyakit hepatitis B. Antibodi ini memeberikan perlindungan terhadap penyak't hepatitis B. Anti-HBs pada seseorang yang telah terinfeksi virus hepatitis B timbul pada 1 sampai 3 bulan setelah menghilangnya HBsAg

(Rosalina, 2012). Vaksinasi hepatitis B dilakukan sebanyak tiga tahap, setelah pemberian vaksinasi tubuh akan merespon ditandai dengan timbulnya anti-HBs yang akan aktif dalam tubuh  $\pm$  5 tahun (Rulistiana,2008).

Vaksin hepatitis B diberikan dalam 3 dosis pada bulan ke 0,1 dan 6. Dosis pertama merupakan dosis yang penting untuk membentuk antibody. Dosis ketiga diberikan untuk mencapai kadar antibodi anti-HBs yang tinggi. Vaksinasi hepatitis B mampu memberikan perlindungan selama lebih 20 tahun pada individu yang sehat melalui immune memori spesifik terhadap HBsAg yang tetap ada (Poovorawan et al, 2011). WHO tidak merekomendasikan pemberian booster, namun dosis booster sebaiknya dipertimbangkan pada individu immunocompromised (imunitas lemah) atau penderita dengan kekebalan tubuh menurun berdasar evaluasi serologis seperti penderita HIV, AIDS, penderita gagal ginjal kronis, kanker, keganasan atau terapi dengan sitostatika (Meireles et al, 2015).

Beberapa penelitian menunjukkan bahwa titer anti-HBs masih memberikan efek proteksi pada 2-4 tahun, bahkan sampai 10 tahun setelah vaksinasi primer. Titer antibody hepatitis B dikatakan protektif bila titer antibodi anti-HBs  $>10$  mIU/ml (Hofmann dan Karlj, 2009). Penanda serologis pada infeksi VHB akut yang pertama terdeteksi dalam serum HBsAg (Kao, 2008). Setelah HBsAg menghilang, anti HBs terdeteksi dalam serum pasien dan terdeteksi sampai waktu yang tidak terbatas

sesudahnya karena terdapat variasi dalam waktu timbulnya anti-HBs, kadang terdapat suatu tenggang waktu (window period) beberapa minggu atau lebih yang memisahkan hilangnya HBsAg dan timbulnya anti-HBs. Selama periode tersebut anti-HBc dapat menjadi bukti serologi pada infeksi VHB (Noer dan Sundoro, 2007).

Pemeriksaan Anti-HBs dilakukan untuk mengetahui adanya antibody spesifik terhadap virus hepatitis B (VHB) pada serum atau plasma pasien. Pemeriksaan ini sebaiknya dilakukan bersama-sama dengan HBsAg ketika seseorang perlu atau tidak mendapatkan vaksin hepatitis B (Hofmann dan Kralj, 2009). Pemeriksaan Anti-HBs dapat dilakukan dengan metode rapid test, EIA dan ELISA.

Penelitian Zhiquan Wang pada tahun 2011 menyimpulkan anti-HBs ibu pada bayi, bahkan pada konsentrasi tinggi, tidak menghambat imunogenisitas jangka panjang dari vaksin hepatitis B. Dengan demikian, jadwal vaksinasi hepatitis B untuk bayi saat ini akan tetap efektif di masa depan ketika sebagian besar bayi positif anti-HBs ibu karena vaksinasi hepatitis B yang masif.

### **II.3.5 Imunoprofilaksis Hepatitis B**

*World Health Organization* (WHO) pada tahun 1997 mengembangkan strategi upaya pengendalian efektif untuk menurunkan angka infeksi VHB kronik melalui *Expanded Program Immunization* (EPI). Hasilnya WHO merekomendasikan pemberian vaksin hepatitis B yang terintegrasi ke dalam program vaksin nasional suatu negara.

Indonesia secara nasional melaksanakan vaksin massal hepatitis B pada tahun 1997. Awalnya diberikan 3 dosis dengan jadwal pemberian HB1 saat bayi berumur 3 bulan, HB2 saat bayi berumur 4 bulan dan HB3 saat bayi berumur 9 bulan. Keadaan ini menggambarkan sebagian besar bayi lahir dirumah, biasanya dibawa ke puskesmas atau posyandu pada usia 2-3 bulan. Berdasarkan jadwal tersebut, maka prevalensi bayi yang tidak terlindungi dari transmisi vertikal hepatitis B tinggi. Sehingga hal ini menyebabkan carrier pada anak-anak, serta tidak terlindungi dari transmisi horizontal selama 2-3 bulan pertama (Herawati, 1999).

Pada tahun 2006 Departemen Kesehatan menginstruksi pemakaian vaksin Uniject yang diberikan 0-7 hari setelah bayi lahir, untuk memutuskan mata rantai penularan VHB secara transmisi vertikal. Sedangkan vaksin DPT/HB diberikan untuk meningkatkan cakupan vaksin hepatitis B, difteri, pertusis dan tetanus secara nasional, mengurangi trauma suntik berulang pada bayi serta meningkatkan respon imun terhadap hepatitis B. (Depkes RI, 2012).

Imunoprofilaksis pada bayi yang lahir dari ibu HBsAg positif dengan memberikan vaksin Hepatitis B dan Imunoglobulin Hepatitis B segera setelah lahir, dapat mencegah terjadinya transmisi vertikal. Sangat penting dilakukan tes serologis pada semua wanita hamil untuk mengidentifikasi apakah bayi yang dikandung membutuhkan imunoprofilaksis awal, tepat setelah kelahirannya untuk mencegah infeksi Hepatitis B yang terjadi melalui transmisi perinatal. (Pujiarto, 2000)



Bayi akan menjadi karier VHB kronis karena tidak diberikan imunoprofilaksis segera setelah lahir. Tetapi ada juga bayi yang telah mendapatkan imunoprofilaksis namun tetap terinfeksi VHB, disebut dengan *vaccine failure* yang dapat terjadi karena beberapa faktor, diantaranya: telah terjadi *intrauterine transmission*, ibu bayi tersebut memiliki jumlah virus yang sangat banyak (DNA HBV tinggi), terinfeksi oleh virus yang telah bermutasi dan lolos dari vaksinasi. Apabila infeksi transplasenta (*intrauterine transmission*) telah terjadi, maka imunoprofilaksis tidak dapat mencegah infeksi VHB dan memotong rantai penularan VHB, khususnya penularan secara transmisi vertikal. (Roshan, 2005)

### **II.3.6 Penatalaksanaan bayi dengan ibu HBsAg positif**

Apabila status HBsAg ibu tidak diketahui, maka semua bayi baru lahir (bayi cukup bulan, preterm dan bayi berat lahir rendah) harus divaksin Hepatitis B dalam 12 jam pertama setelah kelahirannya. (Jill, 2005; Snyder, 2000; Duarte, 1997) Karena reaksi antibodi bayi dengan berat badan lahir kurang dari 2000 gram masih kurang bila dibandingkan dengan bayi dengan berat badan lahir lebih dari 2000 gram, maka bayi-bayi kecil tersebut juga harus mendapat vaksin HBIG dalam 12 jam pertama setelah kelahirannya. Bayi-bayi dengan berat badan lahir 2000 gram atau lebih dapat menerima vaksin HBIG secepatnya setelah status HBsAg positif ibu diketahui, namun sebaiknya vaksin diberikan sebelum tujuh hari setelah kelahiran bayi tersebut. (Jill, 2005; Pujiarto, 2000)

Bayi yang mendapat vaksin hepatitis B dan HBIG tetap harus diperiksa kadar antibodi anti-HBs dan kadar HBsAg nya dalam jangka waktu 3 bulan setelah melengkapi vaksinasinya. Jika kedua tes tersebut memberikan hasil negatif, maka bayi tersebut dapat diberikan tambahan 3 dosis vaksin Hepatitis B (ulangan) dengan interval 2 bulan dan tetap memeriksakan kadar antibodi anti-HBs dan HBsAg nya. Jika kedua tes tersebut tetap memberikan hasil negatif, maka anak tersebut dikategorikan tidak terinfeksi Hepatitis B, namun tetap dipertimbangkan sebagai anak yang tidak berespon terhadap vaksinasi. Tidak dianjurkan pemberian vaksin tambahan. (Jill, 2005; Matondang, 1984)

Bayi dengan berat badan kurang dari 2000 gram dan lahir dari ibu dengan HBsAg positif mendapatkan vaksinasi Hepatitis B dalam 12 jam pertama setelah kelahiran, dan 3 dosis tambahan vaksin Hepatitis B harus diberikan sejak bayi berusia 1 bulan. Vaksin kombinasi yang mengandung komponen Hepatitis B belum diuji keefektifannya jika diberikan pada bayi yang lahir dari ibu dengan HBsAg positif. Semua bayi dengan ibu HBsAg positif harus diperiksa kadar antibodi terhadap antigen Hepatitis B permukaan (anti-HBs, atau Hepatitis B surface antigen) dan HBsAg pada usia 9 bulan dan 15 bulan, sesudah melengkapi serial vaksin VHB. Beberapa pendapat mengatakan bahwa tes serologis terhadap antigen dan antibodi tersebut dapat dilakukan 1-3 bulan setelah selesai melaksanakan serial vaksin Hepatitis B. (Snyder, 2000).

Pemberian imunisasi HB pada bayi berdasarkan status HBsAg ibu pada saat melahirkan, sebagai berikut: (Ismalita,2016)

1. Bayi lahir dari ibu dengan status HBsAg yang tidak diketahui. Diberikan vaksin rekombinan (10 mg) secara intramuskular, dalam waktu 12 jam sejak lahir. Dosis kedua diberikan pada umur 1-2 bulan dan dosis ke tiga pada umur 6 bulan. Apabila pada pemeriksaan selanjutnya diketahui HbsAg ibu positif, segera berikan 0,5 ml imunoglobulin anti hepatitis (HBIG) (sebelum usia 1 minggu).
2. Bayi lahir dari ibu dengan HBsAg positif. Dalam waktu 12 jam setelah lahir, secara bersamaan diberikan 0,5 ml HBIG dan vaksin rekombinan secara intramuskular di sisi tubuh yang berlainan. Dosis ke dua diberikan 1-2 bulan sesudahnya, dan dosis ke tiga diberikan pada usia 6 bulan.
3. Bayi lahir dari ibu dengan HBsAg negatif. Diberikan vaksin rekombinan secara intramuscular pada umur 2-6 bulan. Dosis ke dua diberikan 1-2 bulan kemudian dan dosis ke tiga diberikan 6 bulan setelah imunisasi pertama. Bayi prematur, termasuk bayi berat lahir rendah, tetap dianjurkan untuk diberikan imunisasi, sesuai dengan umur kronologisnya dengan dosis dan jadwal yang sama dengan bayi cukup bulan. 5, Tabel memperlihatkan pola pemberian imunisasi pada bayi prematur atau bayi berat lahir rendah.

Pemberian vaksin HB pada bayi prematur dapat juga dilakukan dengan cara di bawah ini:

1. Bayi prematur dengan ibu HBsAg positif harus diberikan imunisasi HB bersamaan dengan HBIG pada 2 tempat yang berlainan dalam waktu 12 jam. Dosis ke-2 diberikan 1 bulan kemudian, dosis ke-3 dan ke-4 diberikan umur 6 dan 12 bulan.
2. Bayi prematur dengan ibu HBsAg negative pemberian imunisasi dapat dengan :
  - a. Dosis pertama saat lahir, ke-2 diberikan pada umur 2 bulan, ke-3 dan ke-4 diberikan pada umur 6 dan 12 bulan. Titer anti Hbs diperiksa setelah imunisasi ke-4.
  - b. Dosis pertama diberikan saat bayi sudah mencapai berat badan 2000 gram atau sekitar umur 2 bulan. Vaksinasi HB pertama dapat diberikan bersama-sama DPT, OPV (IPV) dan Haemophylus influenzae B (Hib). Dosis ke-2 diberikan 1 bulan kemudian dan dosis ke-3 pada umur 8 bulan. Titer antibody diperiksa setelah imunisasi ke-3.

American Academy of Pediatrics (AAP) menganjurkan pemberian imunisasi HB pada bayi premature dengan cara sebagai berikut:

1. Bayi yang lahir dari Ibu HBsAg negatif dan berat badan < 2 kg; pemberian imunisasi ditunda sampai anak keluar dari rumah sakit, yaitu sampai berat badan anak  $\geq$  2 kg atau umur anak  $\pm$  2 bulan. Vaksinasi yang diberikan sebanyak 3 dosis. Pada pasien ini tidak diperlukan pemeriksaan serologik.

2. Bayi yang lahir dari Ibu dengan HBsAg positif:

- a. Bayi prematur: dosis pertama diberikan dalam 12 jam pertama. Dosis kedua diberikan 1 – 2 bulan kemudian dan dosis ketiga pada umur 6 – 18 bulan. HBIG 0,5 ml diberikan segera pada tempat yang berbeda.
- b. Bayi prematur dengan berat lahir < 2 kg: dosis pertama yang diberikan tidak dihitung, dilanjutkan 3 dosis lagi sampai total 4 dosis. Pemeriksaan anti-HBs dan HBsAg dilakukan 1–3 bulan setelah dosis ke empat. Bila konsentrasi anti HBs < 10 mIU/ml berikan 3 dosis lagi dengan jadwal 0,1 dan 6 bulan diikuti pemeriksaan anti HBs 1 bulan sesudah dosis ke tiga.

3. Bayi yang lahir dari Ibu dengan status HBsAg tidak diketahui:

Bayi prematur dengan berat lahir < 2 kg: status HBsAg Ibu diperiksa sesegera mungkin, bila dalam 12 jam tidak dapat ditentukan maka berikan HBIG 0,5 ml dan vaksinasi dosis pertama. Bila ternyata HBsAg ibu positif, maka dosis pertama tidak dihitung, lanjutkan sebanyak 3 dosis lagi sampai total 4 dosis. Pemeriksaan anti-HBs dan HBsAg dilakukan 1–3 bulan setelah dosis keempat. Bila konsentrasi anti HBs < 10 mIU/ml diberikan 3 dosis lagi dengan jadwal 0,1 dan 6 bulan, diikuti dengan pemeriksaan anti HBs 1 bulan sesudah dosis ke tiga.

Waktu yang optimal bagi pemberian imunisasi HB pada bayi prematur dengan ibu HBsAg negatif belum dapat dipastikan. Beberapa

laporan menyebutkan ditemuinya kadar serokonversi yang lebih rendah pada bayi berat lahir rendah yang diimunisasi segera setelah lahir dibandingkan dengan bayi prematur yang diimunisasi lebih lambat dan bayi cukup bulan yang diimunisasi segera setelah lahir. Oleh karena itu, dianjurkan untuk menunda imunisasi bayi premature dengan berat lahir kurang dari 2 kg dengan ibu HBsAg negatif sampai mereka meninggalkan rumah sakit, yaitu pada waktu berat bayi mencapai 2 kg atau lebih atau setidaknya sampai umur 2 bulan, diberikan bersamaan dengan imunisasi lain. Apabila imunisasi HB diberikan sebelum bayi berumur 2 bulan, dianjurkan memberikan imunisasi ulangan.

Bayi prematur atau bayi berat lahir rendah dari ibu pengidap HVB, seyogyanya imunisasi dan HBIG diberikan segera setelah lahir, serta dilakukan pemeriksaan anti HBs satu bulan sesudah imunisasi ke tiga atau ke empat. Penelitian kohort multisenter di Thailand dan Taiwan terhadap bayi dari ibu pengidap HB yang telah memperoleh imunisasi dasar 3x pada masa bayi, didapatkan bahwa pada umur 5 tahun, 90,7 % di antaranya masih memiliki titer antibodi anti HBs yang protektif ( titer anti HBs > 10 mIU/ml ). Mengingat pola epidemiologi HB di Indonesia mirip dengan negara tersebut, maka dapat disimpulkan bahwa imunisasi ulang pada usia 5 tahun tidak diperlukan kecuali apabila titer anti HBsAg < 10 mIU/ml. Bila status ibu tidak diketahui sebaiknya diberikan sesuai imunisasi pada bayi dengan ibu HBsAg positif. Apabila sampai dengan usia 5 tahun anak belum pernah memperoleh imunisasi HB, maka

secepatnya diberikan (catch-up vaccination). Ulangan imunisasi HB (hep B-4) dapat dipertimbangkan pada umur 10-12 tahun.

Banyak alasan yang mendukung pemberian vaksin Hepatitis tersebut. Bayi- bayi preterm yang dirawat di rumah sakit seringkali terpapar oleh berbagai produk darah melalui prosedur-prosedur bedah yang secara teoritis tentu saja meningkatkan predisposisi terkena infeksi. Pemberian vaksin lebih awal juga akan memperbaiki jika status maternal HBsAg positif dan juga menghindarkan terpaparnya bayi dari anggota keluarga lainnya yang juga HBsAg positif.

Usia kehamilan kurang bulan dan kurangnya berat badan lahir bukan merupakan pertimbangan untuk menunda vaksinasi Hepatitis B. Beberapa ahli menganjurkan untuk tetap melakukan tes serologis 1-3 bulan setelah melengkapi jadwal vaksin dasar.

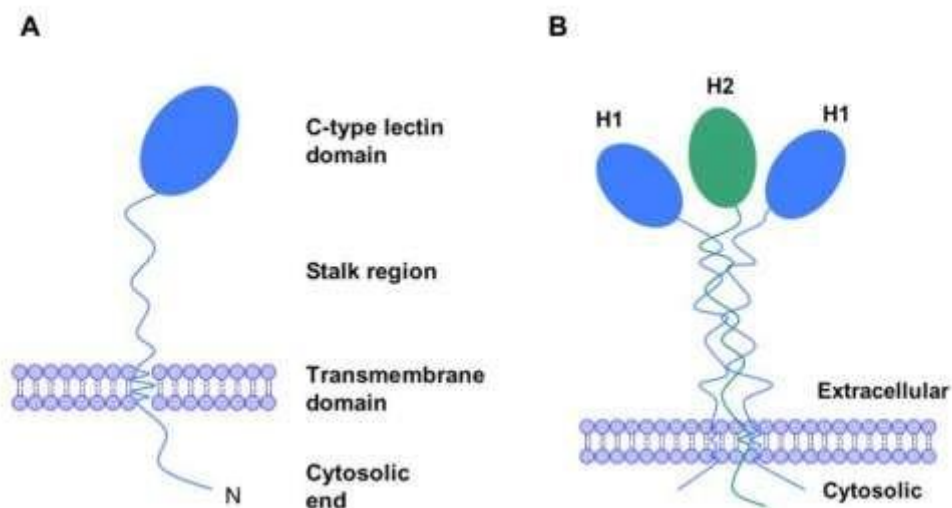
#### **II.4 Asialoglycoprotein Reseptor (ASGP-R)**

Asialoglycoprotein reseptor (ASGP-R) adalah Lectin mamalia pertama yang diidentifikasi oleh Ashwell dan Morell di pertengahan tahun enam puluhan. Reseptor ini adalah anggota dari keluarga lectin tipe-C, yang memiliki karakteristik membutuhkan  $Ca^{2+}$  untuk mengikat ligannya dan mengandung jembatan disulfida dalam pengenalan karbohidrat. ASGP-R adalah protein membran integral, yang mayoritas diekspresikan pada permukaan hepatosit mamalia. Reseptor ini berperan dalam clearance glikoprotein desialylated yang membawa

terminal galactose (Gal) atau N-acetyl-galactosamine (GalNAc) residu dari sirkulasi melalui endocytosis (Stokmaier, D,2010)

#### II.4.1. Struktur ASGP -R

ASGP-R adalah hetero-oligomer yang terdiri dari dua homolog subunit, H1 (subunit utama) dan H2 (subunit minor). Setiap subunit terdiri dari empat domain, domain sitoplasmik N-terminal, single-pass transmembran domain, segmen tangkai ekstraseluler dan C-type lectin yang merupakan Carbohidrat recognition domain (CRD), CRD bertanggung jawab untuk mengikat ligan.(Johansson, 2007). Perbedaan antara H1 dan H2 adalah sisipan asam 18- amino di dalam domain sitoplasma hanya terdapat pada H2. H1 hanya terdiri dari satu isoform protein, sedangkan pada H2 mempunyai tiga varian yaitu H2a, H2b dan H2c, yang telah diisolasi dari sel hati manusia dan HepG2. Namun, H2a tidak terlibat dalam ASGP-R kompleks. Sebaliknya, H2b dan H2c berasosiasi dengan H1 dalam fungsional ASGP-Rs (Stokmaier, D,2010)



Gambar 6. Presentasi skematis ASGP-R .



Pada gambar 6 A) Setiap subunit, H1 dan H2, terdiri dari empat domain; domain sitoplasmik N-terminal, domain transmembran single-pass, segmen tangkai ekstraseluler dan domain pengenalan karbohidrat. B) Kompleks hetero-oligomeric dari dua subunit H1 dan satu H2 yang merupakan ukuran minimum ASGP-R aktif.

Kehadiran kedua subunit merupakan prasyarat bagi ASGP-R untuk dapat berfungsi sebagai reseptor penuh. Stoikiometri 2: 1 dari H1 dan H2 telah diusulkan sebagai ukuran minimum ASGP-R kompleks, sehingga dapat mengikat ligan dengan afinitas tinggi.

Gen-gen yang mengkode ASGR- H1 dan ASGR-H2 terletak di lengan pendek autosom 17, dengan ukuran sekitar 58,6 kilobase (kb). Gen-gen tersebut saling terkait walaupun berbeda dalam organisasi strukturnya: ASGR - H1 terdiri dari 8 ekson dan sekitar 6 kb panjang, dan ASGR H2 terdiri dari 9 ekson yang menempati 13,5 kb DNA. (Stokmaier, D,2010)

#### **II.4.2. Ekpresi ASGPR pada Organ**

ASGP-R sebagian besar diekspresikan oleh hepatosit, dengan perkiraan kepadatan 100'000-500'000 situs pengikatan per sel. Namun, reseptornya juga telah terdeteksi pada sel ekstrahepatik. Studi menggunakan antibodi pada hewan coba, didapatkan ekspresi H1 pada jajaran sel T-sel Jurkat. Selain itu, sel Tera-1 yang berasal dari jaringan testis manusia memunculkan sinyal lemah, menunjukkan keberadaan ASGP-R ketika dianalisis dengan fluoresensi cytometry. Studi lebih lanjut

mendukung temuan ini, dan juga melaporkan ASGP-R diekspresikan dalam sel yang berasal dari tulang usus manusia dan ginjal.(Johansson, 2007). Tingkat ekspresi level rendah juga telah ditunjukkan diberbagai jenis sel pada lainnya, seperti makrofag peritoneum pada tikus, sel epitel usus manusia , tikus testis, kelenjar tiroid tikus dan pada sel trofoblas plasenta.(Harris, van den Berg and Bowen, 2012) (Vyas et al., 2018).

#### **II.4.3. VHB sebagai Ligan ASGP-R**

Secara umum ASGP-R berikatan dengan residu Gal dan Gal/NAc yang berada pada permukaan desialylated glycoproteins. Pada infeksi VHB, partikel VHB mempunyai tiga glikoprotein amplop terkait yaitu S, preS1 dan preS2 (Heermann et al., 1984), yang merupakan situs kandidat attachment untuk sel inang. Permukaan hepatitis B antigen (preS1 dan preS2) berbeda dalam ukuran dan komposisi asam amino, yang membentuk glikoprotein dengan kualitas dan jumlah glikosida yang berbeda (Wong et al., 1985). Virion VHB dapat memasuki sel melalui molekul ASGP-R dengan cara melekatkan situs pengikatan envelope virus ke reseptor ini.(Treichel et al., 1994)

Interaksi antara partikel VHB dengan ASGP-R pada C-type lectin-linked diperantarai oleh adanya residu yang mengandung D-galaktosa yang melekat pada area pre S1 VHB berfungsi sebagai mediator interaksi/ intermediate attachment virus hepatitis B. Glikosida lain selain D-galaktosa memberikan aviditas ikatan yang lebih lemah dengan ASGP-R, yang menghasilkan ikatan yang tidak konsisten. Selain itu, ikatan

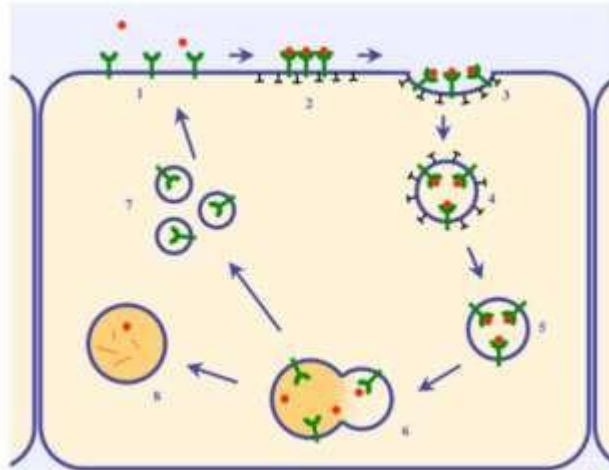
glycan-mediated serupa didemonstrasikan untuk coronavirus murine yang menyebabkan infeksi hepatitis virus pada tikus (Williams et al., 1991). Sebaliknya, meskipun terdapat proses glikosilasi, ternyata pada area preS2 tidak mengandung residu galaktosa pada glycans N-linked mereka (Yu Ip et al., 1992). Beberapa penelitian lain telah memberikan bukti bahwa VHB mengikat ASGPR melalui 10–36 residu preS1. Pengikatan ASGP-R ke glikoprotein adalah melalui karbohidrat binding site (CRD), yang terdiri dari urutan Q239 – N264 (khusus Q239, D241, W243, E252, D253, dan N264). Kuroda dkk. mengidentifikasi 10 lokasi glikosilasi N-linked pada preS1 yang memberikan bukti kuat berikatan dengan ASGP-R.

Tidak semua ligan dapat berikatan dengan ASGP-R, pada studi *invivo* dengan menggunakan glikolipid-laden dengan ukuran antara 30 dan 90 nm, menunjukkan bahwa partikel dengan diameter > 70 nm tidak dapat lagi ditangkap oleh ASGP-R dan pada studi *in vivo* lainnya menyatakan bahwa ASGPR dapat menangkap ligan dengan ukuran partikel lebih besar dari 15 nm. Ukuran ini merupakan ambang ASGP-R untuk dapat menangkap ligand dan melakukan internalisasi ligan kedalam intraseluler. Pada studi *in vitro* menyatakan bahwa ASGP-R dapat menjadi jalur masuk potensial untuk virion hepatitis A yang berukuran 28 nm dan virus hepatitis B yang berukuran 42 nm virion ke dalam hepatosit. (Rensen P, 2001)

#### **II.4.4. Peran ASGP-R dalam mekanisme endositosis**

Fungsi utama ASGP-R adalah melakukan pembersihan dan degradasi desialated glikoprotein dari sirkulasi melalui mekanisme endositosis.(Watashi et al., 2015)

Endositosis yang dimediasi reseptor berfungsi sebagai mekanisme di mana sel-sel dapat menginternalisasi makromolekul seperti peptida dan protein. ASGP - R telah menjadi fokus beberapa penelitian yang bertujuan untuk memahami endositosis melalui jalur pit berlapis clathrin Setelah ASGPR berikatan dengan ligan, kompleks ASGPR-Ligan masuk ke dalam domain yang dilapisi clathrin membran, dengan terjadi invaginasi. Lubang berlapis clathrin kemudian terbentuk dan selanjutnya berubah menjadi vesikel berlapis, yang diinternalisasi oleh sel. Kemudian mantel terlepas dan vesikel menyatu dengan endosom intraseluler. Pada lingkungan asam di dalam endosomes akan menyebabkan reseptor dan ligan terdisosiasi dan berpisah. Endosomes yang mengandung ligan terus berfusi dengan lisosom, dimana ligan terdegradasi. ASGP-R akhirnya akan didaur ulang dan akan diangkut kembali ke membran plasma.(Johansson, 2007).



Gambar 7. Mekanisme endositosis

Daur ulang ASGP-R adalah proses berkelanjutan, terjadi beberapa ratus kali selama masa hidup reseptor individu, waktu yang diperkirakan sekitar 30 jam. Internalisasi ASGP-R ligan berlangsung secara independen, ekspresi ASGP-R meningkat 2 kali lipat pada keadaan fungsional dimana terdapat ligan yang akan diinternalisasi. Beberapa asumsi dicetuskan bahwa meningkatnya reseptor untuk proses internalisasi kemungkinan diinduksi oleh ikatan ligan dengan reseptor, salahsatu adalah residu tirosin pada H1 telah terbukti sangat penting dalam proses endositosis efisien pada ASGP-R dan adanya residu fenilalanin pada H2, yang tampaknya secara tidak langsung berkontribusi pada internalisasi kompleks reseptor. (Johansson, 2007)

#### II.4.5. Peran ASGP-R dalam Internalisasi VHB

Virus masuk ke sel dengan cara mengikat reseptor pada permukaan sel dan masuk ke dalam sel melalui endositosis yang dimediasi oleh clathrin. VHB awalnya berikatan dengan proteoglikan permukaan dengan

ikatan yang lemah. Kemudian segmen pre-S1 dari protein VHB yang diperantarai D-galaktose kemudian mengikat erat ke reseptor permukaan ASGPR dengan ikatan yang lebih spesifik dengan afinitas yang tinggi. Selanjutnya akan terjadi proses :

- Penetrasi :

Penetrasi terjadi setelah endositosis, membran virus bergabung dengan membran sel induk, melepaskan nukleokapsid ke dalam sitoplasma.

- Uncoating :

Karena virus berkembang biak melalui RNA yang dibuat oleh enzim tuan rumah, DNA genomik virus harus ditransfer ke inti sel. kapsid diangkut pada mikrotubulus ke nuclear pore. Protein inti berdisosiasi dari DNA virus beruntai ganda, yang kemudian dibuat double stranded secara penuh (oleh DNA polimerase host) dan berubah menjadi DNA melingkar kovalen tertutup (cccDNA) yang berfungsi sebagai template untuk transkripsi empat mRNA virus.

- Replikasi :

Replikasi mRNA terbesar, (yang lebih panjang dari genom virus), digunakan untuk membuat salinan baru genom dan membuat protein inti kapsid dan RNA-dependent-DNA-polimerase virus.

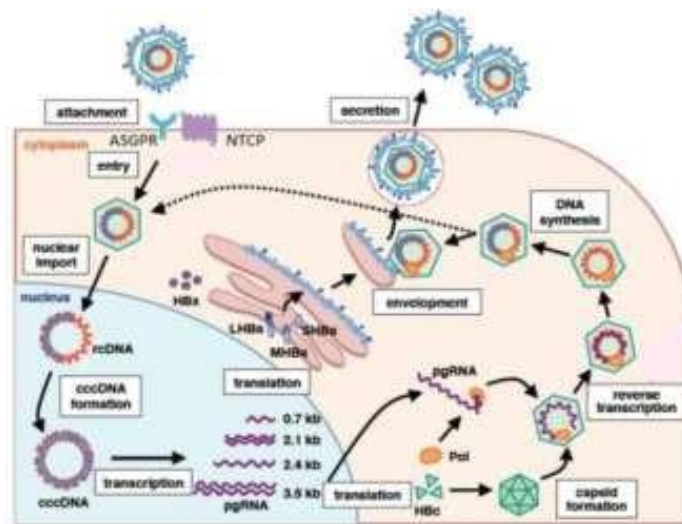
- Perakitan :

Perakitan keempat transkrip virus menjalani proses tambahan dan terus membentuk virion progeni yang dilepaskan dari sel atau

kembali ke nukleus dan di daur ulang untuk menghasilkan lebih banyak salinan.

- Release :

Release mRNA panjang kemudian diangkut kembali ke sitoplasma dimana protein P virion mensintesis DNA melalui aktivitas reverse transcriptase.



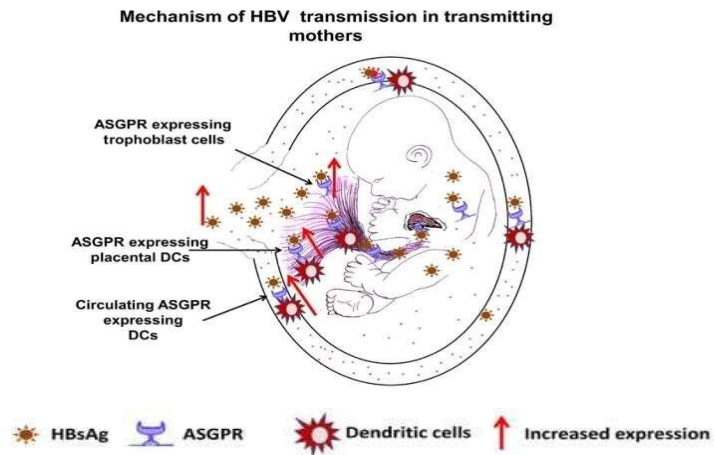
Gambar 8. ASGP-R berperan dalam mekanisme endositosis dan siklus hidup hepatitis B

#### II.4.6 Peran ASGPR pada Penularan VHB dari Ibu ke Bayi

ASGPR dianggap sebagai reseptor spesifik pada hepatosit, yang memainkan peran penting dalam masuk VHB melalui endositosis. Selain hepatosit, isoform ASGPR juga diamati pada sel denritik yang dikenal sebagai DC-ASGPR. DC-ASGPR terlibat dalam penangkapan antigen, melalui reseptor- mediated endositosis. Bahkan, peran denritik sel dalam pengembangan vaksin VHB juga telah dieksplorasi sebelumnya

karena penangkapan antigen dan respon imun. Ibu yang menularkan VHB menunjukkan peningkatan ekspresi DC- ASGPR pada darah perifer dan pada darah tali pusat dibandingkan dengan ibu yang sehat. Demikian pula, bayi dengan ibu VHB positif juga menunjukkan peningkatan ekspresi ASGPR pada sel dendritik dibandingkan dengan bayi dari ibu dengan VHB negatif atau bayi yang sehat. Selain pada sel dendritik, ASGPR juga diekspresikan pada sel trophoblast plasenta pada ibu yang menularkan VHB dibandingkan dengan ibu yang sehat. Hasil ini didukung oleh observasi awal oleh Bhat dan Anderson pada 2007, Treichel et al, 1994, yang mengungkapkan adanya transitis VHB pada sel trofoblas di awal kehamilan yang merupakan mekanisme penting ASGPR dalam mengikat dan mengambil VHB, meskipun mereka tidak mengeksplorasi mekanismenya dan terdapat bukti bahwa VHB dapat bereplikasi pada janin sebelum lahir. Reseptor Asialoglycoprotein dikodekan oleh ASGR1 dan ASGR2 gen dan ekspresinya dapat ditentukan secara genetik. hal ini juga didokumentasikan bahwa ekspresi ASGPR dapat bervariasi pada tiap individu. Suatu hal yang menarik, adalah terjadi peningkatan kolokalisasi HBsAg dan ASGPR pada sel dendritik di plasenta dan secara in vitro dari ibu yang menularkan VHB, memberikan bukti bahwa sel dendritik merupakan sel pembawa VHB.

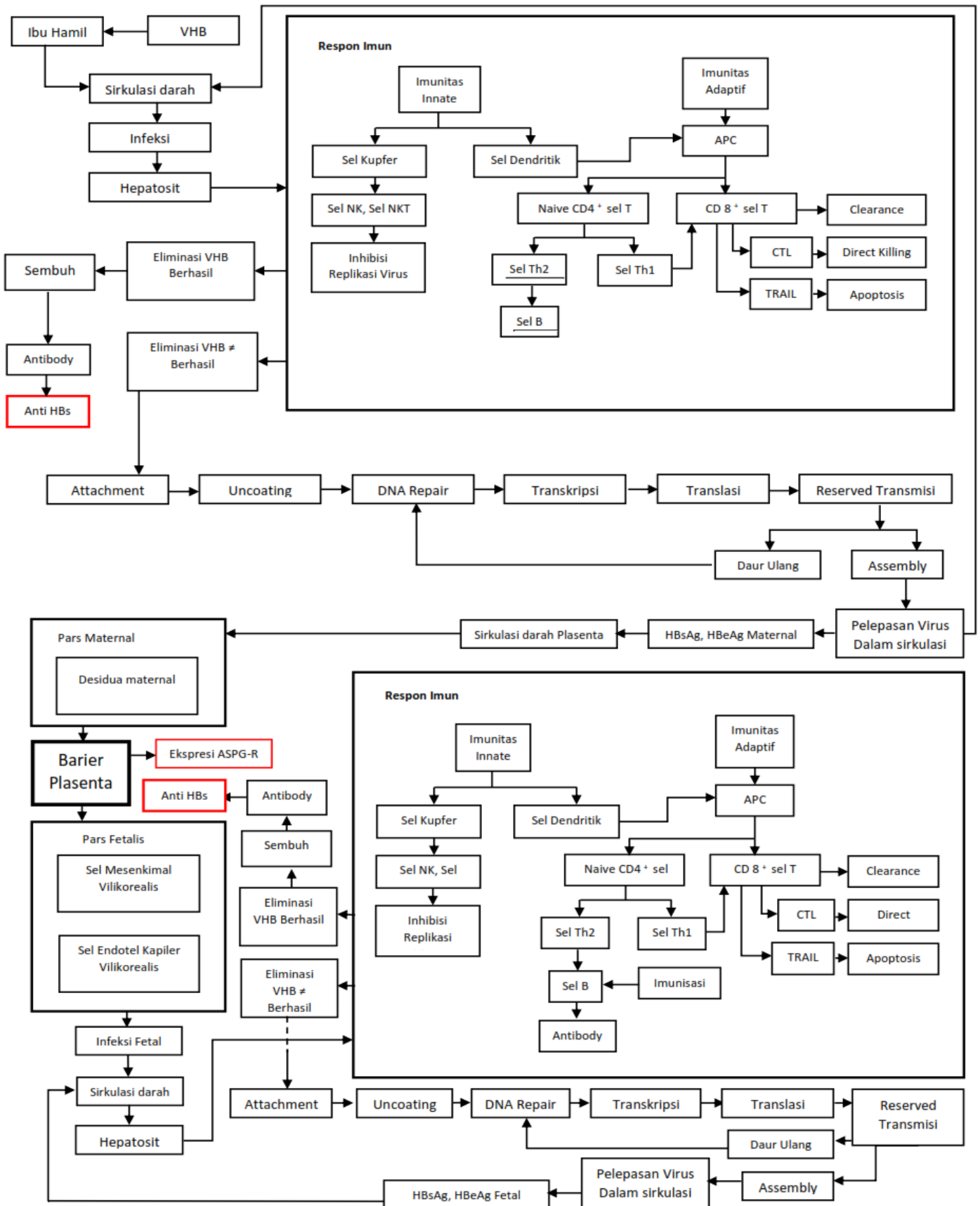




Gambar 9. Mekanisme transmisi virus hepatitis B dari ibu ke bayi

Pada penelitian Vyas et al., 2018 untuk pertama kalinya menunjukkan peningkatan ekspresi ASGPR pada plasenta, dan peningkatan kolokalisasi ASGPR pada sel denritik yang dapat meningkatkan penularan VHB dari ibu ke bayi. Maka dapat ditarik kesimpulan bahwa sel trofoblas plasenta dan sel denritik yang beredar pada sirkulasi memiliki peran dalam transmisi vertikal VHB. Menghambat penularan VHB dari ibu yang terinfeksi VHB ke bayi adalah strategi paling efektif dalam eliminasi kronisitas VHB secara global.

## II.5. Kerangka Teori



### BAB III KERANGKA KONSEP

