

**HUBUNGAN EKSPRESI *TUMOR NECROSIS FACTOR ALPHA*
PADA PLASENTA DENGAN HBV DNA DARAH TALI PUSAT
PADA IBU HAMIL DENGAN HEPATITIS B**

**THE RELATIONSHIP BETWEEN THE EXPRESSION OF
TUMOR NECROSIS FACTOR ALPHA IN PLACENTA AND
HBV DNA CORDBLOOD IN PREGNANT WOMEN WITH
HEPATITIS B**

LIVY LEONARD LIESWAN



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

2021

**Hubungan Ekspresi *Tumor Necrosis Factor Alpha* pada
Plasenta dengan HBV DNA Darah Tali Pusat pada Ibu Hamil
dengan Hepatitis B**

Tesis

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

Program Studi

Pendidikan Dokter Spesialis-1 Bidang Ilmu Obstetri dan Ginekologi

Disusun dan diajukan oleh

LIVY LEONARD LIESWAN

Kepada

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

2021

TESIS**HUBUNGAN EKSPRESI TNF ALFA PADA PLASENTA DENGAN
HBV DNA DALAM DARAH TALIPUSAT PADA IBU DENGAN
HEPATITIS B**

Disusun dan diajukan oleh

LIVY LEONARD LIESWAN
Nomor Pokok C055172001

Telah dipertahankan di depan Panitia Ujian Tesis
Pada tanggal 16 Desember 2021
dan dinyatakan telah memenuhi syarat

Menyetujui
Komisi Penasihat,

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

Ketua

Dr. dr. Efendi Lukas, Sp. OG(K)

Anggota

Ketua Program Studi Pendidikan
Dokter Spesialis-1 (PPDS-1)
Departemen Obstetri dan Ginekologi
Universitas Hasanuddin

Dr. dr. Nugraha U.P, Sp. OG(K)

Dekan Fakultas Kedokteran
Universitas Hasanuddin

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

PERNYATAAN KEASLIAN PENELITIAN

Yang bertanda tangan di bawah ini

Nama : Livy Leonard Lieswan

Nomor mahasiswa : C055172001

Program studi : Pendidikan Dokter Spesialis Obstetri dan
Ginekologi

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

Makassar, 16 Desember 2021

Yang menyatakan,



Livy Leonard Lieswan

PRAKATA

Segala puji dan syukur penulis ucapkan kepada Allah SWT atas rahmat dan limpahan karunianya sehingga penulis dapat menyelesaikan tesis yang berjudul ” **Hubungan Ekspresi *Tumor Necrosis Factor Alpha* pada Plasenta dengan HBV DNA Darah Tali Pusat pada Ibu Hamil dengan Hepatitis B**” sebagai salah satu persyaratan yang harus dipenuhi dalam Pendidikan Dokter Spesialis pada Departemen Obstetri dan Ginekologi Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin.

Penulis menyadari bahwa tesis ini dapat terselesaikan karena adanya bimbingan, bantuan dan kerjasama dari berbagai pihak. Pada kesempatan ini penulis ingin menyampaikan rasa terima kasih yang sebesar – besarnya kepada Dr.dr. St. Maisuri T. Chalid, Sp.OG(K), Dr. dr. Efendi Lukas, Sp.OG(K), Dr.dr. Rina Masadah, Sp.PA. M.Phil. DFM, dan dr. Firdaus Hamid, Ph.d, Sp.MK sebagai pembimbing atas bantuan dan bimbingan yang telah diberikan sejak awal dibuatnya penelitian ini hingga penulisan penelitian ini selesai. Ucapan terima kasih yang sebesar-besarnya pula penulis sampaikan kepada Dr. dr. Deviana S. Riu Sp.OG(K) dan Dr. dr. Nasruddin A. Mappaware, Sp.OG(K) MARS sebagai penyanggah yang telah banyak memberikan saran, kritik dan bimbingan untuk menyempurnakan penelitian ini. Tidak lupa penulis ucapkan terima kasih kepada Ibu Mardiaty, Amd. AK, Ridha Wahyuni, ST dan seluruh staf laboratorium patologi klinik dan laboratorium patologi anatomi RSP Universitas Hasanuddin atas bantuan dan kerja sama selama proses penelitian ini.

Penulis juga hendak menyampaikan rasa terima kasih yang sebesar – besarnya dan penghargaan yang tulus terhadap yang terhormat:

1. Ketua Departemen Ilmu Obstetri dan Ginekologi, Prof. Dr. dr. Syahrul Rauf, Sp.OG(K), guru kami yang telah membimbing, mengajar, dan memberikan ilmu yang tidak ternilai dengan penuh ketulusan hati.
2. Ketua Program Studi Ilmu Obstetri dan Ginekologi, Dr. dr. Nugraha U.P, Sp.OG(K), guru kami yang senantiasa memberi bimbingan, nasehat, dan semangat kepada penulis untuk menyelesaikan penelitian ini.
3. Penasehat Akademik penulis, , Prof. Dr. dr. Nusratuddin Abdullah, Sp.OG(K), guru yang senantiasa memberi ilmu, arahan, masukan, dan semangat kepada penulis dalam menjalani pendidikan dokter spesialis obsteri & ginekologi.
4. Staf pengajar di Departemen Obstetri dan Ginekologi yang senantiasa memberikan bimbingan dan saran selama penulis menjalani pendidikan sampai pada penyusunan tesis ini.
5. Seluruh responden yang telah bersedia menjadi subjek penelitian ini, penulis mengucapkan rasa terima kasih yang sebesar – besarnya.
Teman – teman sejawat PPDS Program Studi Ilmu Obstetri dan Ginekologi, yang telah banyak berbagi suka dan duka selama masa pendidikan penulis, serta banyak memberikan bantuan, motivasi, dukungan, dan semangat selama masa pendidikan dan penyelesaian tesis ini. Kebersamaan dan persaudaraan merupakan hal yang sangat berharga selama masa pendidikan penulis dan semoga rasa persaudaraan tersebut dapat terus terjaga.
6. Seluruh pihak yang tidak dapat penulis tulis satu persatu yang telah memberikan dukungan yang sangat berarti kepada penulis.

Akhirnya ucapan terima kasih dan penghargaan yang setinggi – tingginya kepada kedua orang tua saya tercinta, ayahanda Leonard Heang Lieswan S.E. dan Ibunda Farida Zain, S.E. atas limpahan kasih sayang, kesabaran, jerih payah, dukungan serta semangat yang selalu diberikan kepada penulis. Terima kasih kepada saudara – saudara dan serta seluruh keluarga besar atas kasih sayang dan doa yang tulus sehingga penulis dapat menyelesaikan setiap tahap proses pendidikan ini dengan baik.

Akhir kata tak lupa penulis menyampaikan permohonan maaf yang sebesar – besarnya kepada semua pihak terutama guru – guru kami dan teman – teman residen selama penulis menjalani masa pendidikan. Penulis berharap karya akhir ini dapat memberi sumbangsih bagi perkembangan ilmu pengetahuan terutama di bidang Ilmu Obstetri dan Ginekologi dimasa yang akan datang. Semoga Tuhan Yang Maha Kuasa senantiasa menyertai setiap langkah pengabdian dan ketulusan kita. Amin.

Makassar, 16 Desember 2021



Livy Leonard Lieswan

ABSTRAK

LIVY LEONARD LIESWAN. Hubungan Ekspresi *Tumor Necrosis Factor Alpha* pada Plasenta dengan HBV DNA Darah Tali Pusat pada Ibu Hamil dengan Hepatitis B (**dibimbing oleh Maisuri T. Chalid, Efendi Lukas, Rina Masadah, Firdaus Hamid, Deviana S. Riu, Nasrudin A. Mappaware**)

Pendahuluan : Transmisi intrauterin Hepatitis B adalah penyebab utama transmisi vertikal ibu ke bayi terutama pada daerah endemik. Plasenta merupakan struktur spesifik yang mencegah virus mencapai janin melalui fungsi imunologis. *Tumor Necrosis Factor alpha (TNF Alpha)* merupakan *innate immunity* yang berperan penting dalam eliminasi virus. Penelitian ini menganalisa hubungan ekspresi TNF alfa pada plasenta dan infeksi virus Hepatitis B (HBV) pada darah tali pusat unntuk mengetahui patogenesis transmisi HBV dari ibu ke janin.

Metode : Studi potong lintang terhadap 69 partisipan dengan HBsAg positif yang bersalin di beberapa rumah sakit di Makassar. Pemeriksaan ekspresi TNF alfa secara immunohistokimia pada jaringan plasenta, dan deteksi DNA virus hepatitis B pada darah tali pusat dengan pemeriksaan *nested polymerase chain reaction (PCR)*. HBeAg, Anti -HBs, Anti HBc di analisa pada darah ibu dengan pemeriksaan *enzim-linked immunoabsorbent assay (ELISA)*.

Hasil : Terdapat 15,9% darah tali pusat terdeteksi DNA HBV pada ibu hamil dengan HBsAg positif . Faktor risiko yang berperan dalam transmisi vertikal hepatitis B adalah HBV DNA maternal nilai $p = 0,029$ (OR = 5,017; 95%CI 1,285-19,582). Ekspresi TNF Alpha plasenta pada ibu HBsAg positif ditemukan pada DNA HBV negatif dalam darah tali pusat. Namun, ekspresi TNF Alpha secara statistik tidak terkait dengan deteksi DNA HBV dalam darah tali pusat

Kesimpulan : Ekspresi TNF alfa pada plasenta tidak berhubungan dengan deteksi virus hepatitis B dalam darah tali pusat.

Kata kunci: *Tumor Necrosis Factor alpha, Hepatitis B, Transmisi intrauterin.*



ABSTRACT

LIVY LEONARD LIESWAN. THE RELATIONSHIP BETWEEN TUMOR NECROSIS FACTOR ALPHA PROTEIN EXPRESSION IN PLACENTA AND PRESENTATION OF HEPATITIS B VIRUS DNA IN CORD BLOOD (**Supervised by Maisuri T. Chalid, Rina Masadah, Efendi Lukas, Firdaus Hamid, Deviana Riu, Nasrudin A. Mappaware**)

Aims: Intrauterine transmission of Hepatitis B virus (HBV) is the most significant contributor in vertical transmission from mother to child, particularly in endemic countries. It has been known that placenta acts as barrier in preventing pathogens from systemic circulation to fetus, one of which is through its immunological function. Tumor Necrosis Factor Alpha (TNF Alpha) plays an important role in viral elimination by its innate immunity potential. This study aimed to analyze the relationships between TNF Alpha expression and HBV DNA presentation in cord blood, in order to gain knowledge of pathogenesis HBV transmission from mother to child.

Methods: A Cross-sectional study with total of 69 HBsAg positive pregnant women was performed. The expression of TNF Alpha was analysed by immunohistochemical staining in placenta tissues, and HBV DNA in cord blood were determined by nested PCR. HBeAg, Anti-HBs, Anti HBe in mother's blood determined by enzimed-linked immunoabsorbent assay.

Results: There were 15.9% of HBsAg positive mother whom their babies cord blood were also have HBV DNA. The risk factor that plays a role in the vertical transmission of hepatitis B is maternal HBV DNA p value = 0.029 (OR = 5.017; 95%CI 1.285-19.582). The placental TNF Alpha expression in HBsAg positive mother with negative HBV DNA in cord blood was also found. However, the expression of TNF Alpha was not statistically related with the detection of HBV DNA in cord blood.

Conclusions:, The expression of TNF Alpha in placenta and the presentation of HBV DNA in cord blood was not statistically related.

Keywords : *Hepatitis B Virus, TNF Alpha, Placenta, Cord blood, Intrauterine transmission*



DAFTAR ISI

HALAMAN JUDUL	i
HALAMAN PENGAJUAN	ii
HALAMAN PENGESAHAN	iii
PERNYATAAN KEASLIAN PENELITIAN	iv
PRAKATA	v
ABSTRAK	viii
ABSTRACT	ix
DAFTAR ISI	x
DAFTAR LAMPIRAN	xiii
DAFTAR TABEL	xiv
DAFTAR GAMBAR	xv
DAFTAR ARTI LAMBANG DAN SINGKATAN	xvi
BAB I PENDAHULUAN	1
A. Latar Belakang	1
B. Rumusan Masalah	4
C. Tujuan Penelitian	4
D. Manfaat Penelitian	5

BAB II TINJAUAN PUSTAKA	6
A. Hepatitis B	6
B. <i>Tumor Necrosis Faktor Alpha</i>	24
C. Kerangka Teori	28
D. Kerangka Konsep	29
E. Hipotesis	29
F. Definisi Operasional	30
BAB III METODE PENELITIAN	33
A. Rancangan Penelitian	33
B. Lokasi dan Waktu Penelitian	33
C. Populasi dan Sampel Penelitian	33
D. Kriteria Sampel	34
E. Alat dan Bahan	35
F. Teknik Pengumpulan Sampel	35
G. Alur Penelitian	38
H. Pengelolahan dan Penyajian Data	39
I. Aspek Etis	39
J. Rekapitulasi Waktu	40

K. Personalia Penelitian	40
L. Anggaran Penelitian	40
BAB IV HASIL DAN PEMBAHASAN	41
A. Hasil Penelitian	41
B. Pembahasan	48
BAB V PENUTUP	58
A. Kesimpulan	58
B. Saran	58
DAFTAR PUSTAKA	59
LAMPIRAN	62

DAFTAR LAMPIRAN

Nomor	Halaman
1. Naskah Penjelasan Responden Rekomendasi Persetujuan Etik	62
2. Formulir Persetujuan Mengikuti Penelitian Setelah Mendapat Penjelasan	64
3. Kuesioner Penelitian	65
4. Rekomendasi Persetujuan Etik	67
5. Data Penelitian	68

DAFTAR TABEL

Nomor	Halaman
1. Definisi Operasional Penelitian	30
2. Karakteristik Sampel	42
3. Faktor yang berhubungan dengan infeksi virus Hepatitis B pada darah tali pusat	43
4. Hubungan penanda hepatitis B dengan ekspresi TNF Alfa Negatif	45
5. Hubungan ekspresi TNF Alfa pada plasenta dengan DNA VHB dalam darah tali pusat	46

DAFTAR GAMBAR

Nomor	Halaman
1. Mekanisme transmisi vertikal melalui intrauterin	17
2. Risiko <i>Mother to Child transmission</i> berdasarkan <i>viral load</i> ibu	19
3. Kerangka Teori	28
4. Kerangka Konsep	29
5. Alur Penelitian	38
6. Ekspresi TNF Alfa pada plasenta ibu hamil dengan hepatitis B dengan imunohistokimia dengan pembesaran 400 kali	44

DAFTAR ARTI LAMBANG DAN SINGKATAN

Lambang / Singkatan	Arti dan Keterangan
ALT	<i>Alanine Aminotransferase</i>
AST	<i>Aspartat Aminotransferase</i>
ALP	<i>Alkaline Phospatase</i>
APC	<i>Antigen Presenting Cells</i>
Anti HBE	Antigen envelope hepatitis B
Anti HBC	Antigen core hepatitis B
ciAPs	<i>Cellular inhibitor of apoptosis</i> transkripsi
cccDNA	<i>covalently closed circular DNA</i>
C	<i>Core</i>
DNA	<i>Deoxyribonucleic Acid</i>
DIC	<i>Disseminated intravascular coagulation</i>
HBcAg	Hepatitis B <i>Core</i> Antigen
HBeAg	Hepatitis B <i>Envelope</i> Antigen
HBsAg	Hepatitis B <i>Surface</i> Antigen
HBV	<i>Hepatitis B Virus</i>
HBIG	Hepatitis B immunoglobulin

HCV	<i>Hepatitis C Virus</i>
IFN-Gamma	<i>Interferon Gamma</i>
IFN-Alfa	<i>Interferon Alfa</i>
IL	<i>Interleukin</i>
mRNA	<i>Messenger RNA</i>
MTCT	<i>Mother to child transmission</i>
NK	<i>Natural Killer</i>
ORF	<i>Open reading frames</i>
P	<i>Polymerase</i>
rcDNA	<i>Relaxed circular DNA</i>
RT	<i>Reverse transcriptase</i>
RNA	<i>Ribonucleic Acid</i>
S	<i>Surface</i>
SEAR	<i>South East Asia Region</i>
TNF Alpha	<i>Tumor Necrosis Factor Alpha</i>
TNFR1	<i>TNF receptor 1</i>

TNFR2	TNF receptor 2
TLR-2	<i>Toll like receptor 2</i>
VCEC	<i>Villous capillary endothelial cell</i>
WHO	World Health Organization

BAB I

PENDAHULUAN

A. Latar Belakang

Hepatitis B adalah ancaman utama kesehatan masyarakat secara global dengan lebih dari 257 juta orang di dunia terinfeksi secara kronik. Tercatat lebih dari 887000 kematian disebabkan oleh virus ini setiap tahunnya. Penyakit ini juga menyebabkan hampir 40% kasus karsinoma hepatoseluler yang merupakan penyebab kedua terbanyak kematian yang berhubungan dengan kanker di seluruh dunia. (Revill, 2019; Yuen, 2018).

Di wilayah Afrika dan Asia Pasifik, infeksi virus hepatitis B (HBV) tetap menjadi penyebab utama morbiditas dan mortalitas, dengan prevalensi lebih dari 8%. Di wilayah Asia Tenggara terdapat 39 juta orang terinfeksi hepatitis B yang mewakili 15% dari infeksi hepatitis B secara global (Yuen, 2019). Indonesia merupakan negara dengan endemik tinggi hepatitis terbesar kedua di *South East Asian Region* (SEAR) setelah Myanmar. Berdasarkan hasil riskesdes, diperkirakan diantara 100 orang Indonesia, 10 diantaranya telah terinfeksi hepatitis B, 14 juta diantaranya berpotensi menjadi kronis, dan 1,4 juta orang yang terinfeksi secara kronis berpotensi menderita kanker hati. Berdasarkan data Kementerian Kesehatan, presentasi ibu hamil dengan HBsAg reaktif di

Indonesia pada tahun 2017 adalah 2,21 % dan Sulawesi Selatan merupakan provinsi yang termasuk dalam peringkat 10 besar yang mempunyai presentase ibu hamil dengan hepatitis B sebanyak 3.01% (Kemenkes, 2018)

Vaksinasi terhadap HBV telah tersedia sejak 1980-an dan telah terbukti efektif serta dapat ditoleransi dengan baik (Yuen, 2018). Meskipun demikian, HBV tetap menjadi masalah kesehatan yang signifikan secara internasional (Frank, 2014). Terdapat sekitar 10% bayi lahir dari ibu yang terinfeksi HBV masih menderita hepatitis B saat lahir (Songxu, 2017; chen, 2018). Selain itu 50 juta kasus baru terdiagnosa setiap tahunnya dan transmisi vertikal dari ibu ke janin memiliki proporsi yang paling tinggi dalam menyebabkan hal ini. Tanpa adanya intervensi seperti imununoprolaksis risiko transmisi hepatitis B dari ibu ke janin sekitar 90% dan 80-90% anak yang terinfeksi pada 1 tahun pertama masa hidupnya berpotensi menderita hepatitis B kronis (Giles, 2012; Lavanchy, 2016; Chen, 2018), berbeda bila terinfeksi saat dewasa dimana hanya 5% berpotensi menderita hepatitis B kronis (Songxu, 2017). Cara paling efektif untuk menghindari penyebaran Hepatitis B adalah mencegah penularan vertikal, terutama di daerah dengan endemisitas menengah dan tinggi. (Suda, 2015)

Beberapa penelitian mengemukakan bahwa, penyebab utama dari gagalnya imunitas ini berhubungan dengan infeksi hepatitis B intrauterin. Plasenta dianggap sebagai komponen kehamilan spesifik

innate immunity, barrier mekanis serta imunologi yang menghalangi patogen masuk menginfeksi janin (Xu et al., 2001). Baru-baru ini, sitokin telah ditemukan sebagai faktor terkait yang mempengaruhi perkembangan infeksi HBV. *Tumor Necrosis Factor alpha* (TNF-alpha) yang diproduksi oleh makrofag, monosit, neutrofil, sel T dan sel NK setelah stimulasi. Oleh karena itu, ini memenuhi peran sebagai perantara utama respon imun seluler dan peradangan, dan dapat memainkan peran penting dalam pembersihan virus hepatitis B. Beberapa penelitian melaporkan bahwa TNF-alfa memainkan peran penting dalam pembersihan virus hepatitis B, mampu mempercepat penghancuran mRNA HBV, dan menghambat replikasi HBV. Sebuah studi in vivo juga menemukan bahwa TNF membatasi infeksi kronis dengan mendestabilisasi nukleokapsid HBV dan mengurangi cccDNA. Selanjutnya, sebuah studi klinis menunjukkan bahwa peningkatan kadar TNF-alpha dan IFN-alfa menyebabkan eliminasi HBV (Qi xia, 2011)

Beberapa faktor yang mempengaruhi prevalensi perinatal transmisi Hepatitis B dan berhubungan dengan transmisi ibu ke janin seperti level HBV DNA dan status HbeAg, (chen,2018) Infeksi intrauterin sangat terkait dengan keberadaan HBV DNA pada pembuluh darah vena di vili plasenta, sel plasenta yang paling dekat dengan sirkulasi janin. Mekanisme di mana HBV berpindah melewati sawar plasenta dan menginfeksi janin masih tidak diketahui, meskipun telah dibuktikan HBV

menginfeksi trofoblas *in vivo* dan *in vitro* dan infeksi ini adalah langkah pertama dan paling penting dari infeksi intrauterin HBV (Tian et al., 2015).

Jika penularan transplasental yang signifikan memang terjadi, waktu yang tepat dalam kehamilan tidak jelas, tetapi hal tersebut berpotensi penting seperti saat ini intervensi imunisasi pasif dan aktif yang diberikan hanya pada saat persalinan tidak akan efektif dalam mencegah penularan melalui mekanisme ini dan paling tidak dapat menjelaskan sebagian penularan yang terjadi meskipun telah diberikan intervensi tersebut. (M.Giles, 2012)

Mempertimbangkan semua telaah tersebut diatas, peneliti tertarik untuk melakukan penelitian dengan judul “hubungan ekspresi TNF- α plasenta dengan HBV DNA darah tali pusat pada ibu hamil dengan Hepatitis B”

B. Rumusan Masalah

Apakah terdapat hubungan antara ekspresi TNF- α pada plasenta dengan HBV DNA dalam darah tali pusat pada ibu hamil dengan Hepatitis B?

C. Tujuan Penelitian

1. Tujuan Umum

Mengetahui hubungan antara ekspresi TNF- α pada plasenta dengan HBV DNA dalam darah tali pusat pada ibu hamil dengan Hepatitis B

2. Tujuan Khusus

- a. Mengetahui ekspresi TNF- α plasenta pada ibu hamil dengan Hepatitis B
- b. Mengetahui HBV DNA pada darah tali pusat
- c. Menganalisis hubungan antara ekspresi TNF- α pada plasenta dengan HBV DNA dalam darah tali pusat pada ibu hamil dengan Hepatitis B

D. Manfaat Penelitian

1. Manfaat Akademik

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

2. Manfaat Penelitian

Sebagai bahan rujukan untuk penelitian selanjutnya mengenai hubungan antara ekspresi TNF- α plasenta dengan hepatitis B

3. Manfaat Pelayanan

Memberikan informasi mengenai hubungan antara ekspresi TNF- α plasenta dengan HBV DNA dalam darah tali pusat pada ibu hamil dengan Hepatitis B serta pengaruhnya dalam transmisi vertikal virus hepatitis B. Dengan demikian dapat digunakan dalam mencegah transmisi vertikal virus hepatitis B

BAB II

TINJAUAN PUSTAKA

A. HEPATITIS B

1. Virus hepatitis B

Virus hepatitis B (VHB) adalah virus DNA dengan *envelope* yang tergolong dalam famili *hepadnaviridae*. *Envelope* virus ini mengelilingi nucleocapsid yang berbentuk ikosahedral, membungkus *partially double-stranded, relaxed circular* DNA (rcDNA) dengan panjang 3.2 kb (Yuen et al., 2018). Virus ini mempunyai fitur yang mirip dengan retrovirus. Berdasarkan perbandingan sekuens, HBV diklasifikasikan menjadi 10 genotip dari A hingga J. Setiap genotipe memiliki distribusi geografis yang berbeda (Liang, 2009; Yuen et al., 2018).

Virus hepatitis B mempunyai 3 partikel. Dua diantaranya adalah struktur bulat yang lebih kecil dengan diameter 20 nm dan filamen panjang dengan diameter 20 nm. Struktur bulat dan filamen terdiri dari Hepatitis B *surface antigen* (HbsAg) dan struktur lemak yang tidak mempunyai asam nukleat virus hingga tidak menular. Virion hepatitis B yang menular (partikel Dane) memiliki struktur sferikal, *partially double stranded* dengan diameter 42 nm, terdiri dari *lipid envelope* yang mengandung HbsAg mengelilingi nukleokapsid dalam terdiri dari

kompleks Hepatitis B *core antigen* (HbcAg), polimerase virus dan genom DNA virus (Liang, 2009).

Genom HBV adalah DNA sirkular dengan panjang 3.2 kb. Genom virus mengkode 4 *open reading frames* (ORF); yang terdiri dari S (*surface*), C (*core*), P (*polymerase*) dan X (*HBx Protein*). ORF S mengkode HbsAg dan secara struktur dan fungsi terbagi menjadi Pra-S1, Pra-S2, dan S. Core atau gen C memiliki prainti dan inti. Beberapa kodon inisiasi adalah fitur dari gen S dan C, yang membuat protein terkait tetapi berbeda secara fungsional. ORF C mengkode baik nukleokapsid virus HbcAg atau Hepatitis B *e antigen* (HbeAg) tergantung pada apakah terjemahan dimulai dari inti atau daerah prainti. Protein inti memiliki sifat intrinsik untuk merakit diri menjadi struktur seperti kapsid dan mengandung gugusan asam amino yang sangat basa pada terminal-C dengan aktivitas pengikatan RNA. ORF memberikan kode awal untuk sinyal yang mengarahkan terjemahan produk ke retikulum endoplasma, dimana protein diproses lebih lanjut untuk membentuk HbeAg yang akan di sekresikan. Fungsi HbeAg sebagian besar tidak diketahui secara pasti, namun terlibat sebagai imun tolerogen yang berfungsi mendukung infeksi persisten. (Liang, 2009)

Polimerase (pol) adalah protein besar (sekitar 800 asam amino) yang di kodekan oleh ORF P dan secara fungsional terbagi menjadi 3 domain: domain protein terminal, terlibat dalam enkapsulasi dan inisiasi sintesis untai minus; domain *reverse transcriptase* (RT) yang

mengkatalisasi sintesis genom; dan domain H ribonuklease, menurunkan RNA pregenom dan membantu replikasi. HBV ORF X mengkodekan protein 16,5 kd (HbxAg) dengan beberapa fungsi, termasuk transduksi sinyal, aktivasi transkripsi, perbaikan DNA, dan penghambatan degradasi protein. Mekanisme aktivitas fungsi biologi dari HbxAg pada siklus hidup virus sebagian besar masih belum diketahui. Namun HbxAg diperlukan untuk infeksi HBV in vivo dan berperan pada potensi onkogenik HBV. (Liang, 2009)

Fase awal infeksi HBV melibatkan perlekatan virion dewasa ke membran sel inang, melibatkan domain pra S protein permukaan. *Carboxypeptidase D* terbukti berperan penting dalam entri virus pada HBV bebek. Mekanisme penyusunan kembali virus dan pengangkutan genom virus ke dalam nukleus tidak diketahui dengan baik dan mungkin melibatkan modifikasi protein inti nukleokapsid. Setelah genom virus masuk ke dalam nukleus, daerah celah beruntai tunggal dalam genom virus diperbaiki oleh protein pol virus, dan DNA virus diedarkan dalam bentuk covalently closed circular (cccDNA). Bentuk DNA HBV ini berfungsi sebagai cetakan untuk transkripsi beberapa jenis virus RNA genom dan subgenom dan komponen stabil dari siklus replikasi yang resisten terhadap kerja anti virus dan kekebalan tubuh. (Liang, 2009)

Replikasi HBV dimulai dengan enkapsulasi genom. Protein terminal pol berinteraksi dengan epsilon dan bersamaan dengan protein inti membentuk nukleokapsid. Setelah enkapsulasi, pol memediasi

reverse transcription pgRNA menjadi DNA untai minus dan pembentukan untai positif berikutnya. Bentuk sirkular dari DNA sempurna melaluia beberapa langkah transfer untai yang rumit. Nukleokapsi berinteraksi dengan protein *envelope* di dalam retikulum endoplasma untuk disusun menjadi virion dewasa. Yang akan disekresi ke ekstraseluler. (Liang, 2009)

2. Immunopatogenesis hepatitis B

Virus hepatitis B menginfeksi dan bereplikasi sebagian besar pada hepatosit. Inisiasi infeksi adalah proses beberapa langkah dan melibatkan ikatan antara glikoprotein HbsAg terhadap *heparan sulfate proteoglycan* pada permukaan sel hepatosit. Ikatan dengan afinitas rendah tersebut bersifat reversibel. HBV berinteraksi dengan reseptor mayor spesifik (chisari, 2010).

Virus hepatitis B adalah penyakit hati nekroinflamasi dengan tingkat keparahan yang bervariasi. Infeksi persisten oleh HBV sering dikaitkan dengan penyakit hati kronis yang dapat menyebabkan perkembangan sirosis dan karsinoma hepatoseluler. Eliminasi virus dan patogenesis penyakit dimediasi oleh respon imun adaptif. HBV menghindari respon imun adaptif dengan berperan sebagai virus yang tersembunyi. Selain itu, HBV yang persisten ditandai oleh hiporesponsivitas sel T spesifik. (chisari, 2010) Replikasi virus menyebabkan induksi respon imun humoral non spesifik (chisari, 2010).

Eliminasi virus hepatitis B dari hepatosit yang terinfeksi melibatkan kerjasama dari respon imun humoral non spesifik (innate immune response) dan spesifik (adaptive immune response). Saat terjadi infeksi, pathogen-associated molecular patterns di deteksi oleh respon imun humoral non spesifik, termasuk sel kupffer dan monosit menyebabkan terlepasnya sitokin anti virus yaitu tumor nekrosis faktor (TNF) dan interferon gamma (IFN-gamma). Virus melawan respon imun dengan ekspresi proteoma khususnya hepatitis B envelope antigen (HbeAg) dan Hepatitis B surface antigen (HbsAg). HbeAg menurunkan sinyal toll like receptor 2 (TLR-2) terhadap sel kupffer dan monosit sehingga hepatosit mendukung infeksi persisten virus. Produksi HbsAg berlebihan juga menurunkan respon sel natural killer (NK), sel NK T dan makrofag dengan overproduksi dari immunosupresi sitokin Inter Leukin 10 (IL-10). Eliminasi virus dan patogenesis penyakit berhubungan dengan timbulnya respon sel T terhadap proteom HBV. Sebaliknya infeksi persisten virus dikaitkan dengan penurunan respon sel T yang spesifik terhadap HBV. Sel T CD8+ yang spesifik terhadap HBV dianggap sebagai sel efektor untuk eliminasi HBV yang utama. Tetapi mekanisme mengatur dan eliminasi virus, termasuk antibody-dependent cell cytotoxicity dan netralisasi intraseluler, juga mempunyai peran. Onset eliminasi virus pada hepatitis B akut dikaitkan dengan adanya sel T spesifik virus serta CD3, CD8 dan IFNgamma-mRNA pada hati. Kerjasama respon imun humoral non spesifik dan spesifik

mempengaruhi kontrol dan eliminasi virus secara nonsitolitik dan sitolitik. Sel yang menghubungkan kedua repon imun tersebut adalah antigen-presenting cell (APC) dan presentasi antigen spesifik virus adalah mekanisme persisten yang efektif (Yuen, 2018)

3. Jalur Transmisi Hepatitis B

Pada daerah endemis, hepatitis B biasanya menyebar melalui ibu ke anak pada saat persalinan (transmisi perinatal) atau melalui transmisi horizontal (terpapar darah terinfeksi), terutama dari anak yang terinfeksi ke anak yang tidak terinfeksi pada 5 tahun pertama kehidupan. Perkembangan infeksi kronik sering terjadi dari ibu ke bayi atau sebelum umur 5 tahun. (WHO, 2019)

Hepatitis B juga menyebar melalui tusukan jarum suntik, tato, tindik, dan pajanan darah dan cairan tubuh yang terinfeksi seperti air liur, dan cairan vagina serta sperma. Infeksi pada orang dewasa menyebabkan kurang dari 5 persen terjadinya infeksi kronik sedangkan infeksi saat bayi dan balita menyebabkan 95 persen infeksi kronik. (WHO, 2019)

Virus hepatitis B bisa bertahan diluar tubuh selama 7 hari. Selama periode ini, virus dapat menyebabkan infeksi pada orang yang tidak terproteksi vaksin. Masa periode inkubasi virus hepatitis B adalah 75 hari tapi bisa bervariasi dari 30 sampai 180 hari. Virus bisa terdeteksi dalam waktu 30 sampai 60 hari setelah infeksi dan bisa menetap dan menjadi infeksi kronik hepatitis b. (WHO, 2019)

Transmisi ibu ke janin dapat terjadi intrauterin, saat persalinan dan setelah persalinan. Resiko transmisi hepatitis b dari ibu dengan HbsAg positif ke janin tanpa adanya imunisasi aktif dan pasif sebesar 90 persen. Resiko ini berkurang secara signifikan dengan adanya vaksinasi dan profilaksis imunoglobulin hepatitis B (HBIG) pada bayi baru lahir. Faktor resiko paling penting transmisi ibu ke janin adalah HbeAg positif dan atau HBV DNA ibu yang tinggi. (uptodate)

Transmisi vertikal (ibu ke anak) adalah rute paling umum penularan HBV (Castillo E et al., 2016). *Mother to child transmission* (MTCT) terjadi dari seorang ibu hamil yang menderita hepatitis B akut atau pengidap persisten HBV menularkan kepada bayi yang dikandungnya atau dilahirkannya (Pusparini dan Ayu, 2017). Transmisi vertikal merupakan cara transmisi HBV yang sering didapatkan di seluruh dunia. Infeksi HBV pada bayi didefinisikan sebagai ditemukannya HbsAg atau HBV DNA yang menetap saat usia 6-12 bulan pada bayi yang lahir dari ibu yang terinfeksi HBV. Antibodi terhadap antigen e hepatitis B (anti HBe) dan antibodi antigen core hepatitis B (anti HBc) dapat melewati barrier plasenta dan menghilang saat usia bayi mencapai 12-24 bulan. Sehingga antibodi ini menunjukkan antibodi transplasenta ibu dan tidak menunjukkan status infeksi HBV (Nesa et al., 2015).

Transmisi perinatal dapat terjadi dalam rahim atau melalui proses persalinan dan kelahiran. Meskipun mekanisme dari masing-

masing mode penularan ini tidak diketahui pasti, sebagian besar penularan perinatal terjadi terutama pada atau setelah kelahiran berdasarkan pada efikasi protektif tinggi PEP neonatal. Dengan tidak adanya PEP, transmisi perinatal terjadi >90% pada persalinan di mana ibu memiliki HBeAg positif dan dalam 15% pada persalinan jika ibunya adalah HBeAg negatif (Castillo E et al., 2016).

Beberapa faktor yang dapat meningkatkan risiko penularan perinatal seperti HBeAg ibu, viral load HBVDNA yang tinggi, resistensi virus, genotipe HBV, dan PEP yang tidak lengkap atau tidak sesuai jadwal (Castillo E et al., 2016). Level HBV DNA adalah faktor risiko tunggal terkuat yang mendorong transmisi perinatal, bahkan dalam pengaturan PE neonatal yang sesuai (Castillo E et al., Khumaedi Al et al., 2016). Bahkan setelah menyesuaikan untuk beberapa faktor lain, viral load ibu tetap menjadi prediktor terkuat penularan perinatal pada *odds ratio* yang disesuaikan sebesar 3,49 untuk setiap peningkatan log₁₀ salinan/ml pada viral load HBV ibu (Castillo E et al., 2016).

Transmisi perinatal adalah 0% pada viral load ibu <106 kopi/ml (200.000 IU/ml), 3,2% untuk 106-6,99 kopi/mL (105-106 IU/mL), 6,6% untuk 107 kopi/ml, 7,6 % hingga 14,6% untuk 108 kopi/mL (> 107 IU/mL) dan 27,7% masing-masing untuk 109 kopi/mL (Castillo E et al., 2016). Transmisi vertikal terjadi jika HBV DNA >108 kopi/ml (atau kira-kira $1,7 \times 10^7$ IU/ml) dan jika HBeAg nya positif. Titer HbsAg $\geq 4,1$ log IU/ml adalah nilai prediktif untuk kadar HBV DNA $\geq 7,0$ log IU/ml pada wanita

HBeAg positif. HBsAg mungkin digunakan sebagai seromarker utama untuk menentukan transmisi vertikal menggantikan peran HBV DNA karena alasan biaya (Chalid MT dan Muljono DH, 2013).

HBeAg merupakan salah satu penanda serum virus hepatitis B yang berkaitan dengan status infektifitas yang tinggi. Transmisi perinatal hepatitis B dapat terjadi pada 70-90% ibu dengan HBeAg positif, 25% pada ibu dengan HBeAg negatif dan 10-15% pada ibu dengan HBeAg negatif/anti-Hbe positif (Khumaedi Al et al., 2016).

Penularan hepatitis B perinatal tertinggi terjadi pada ibu dengan hepatitis akut, terutama di Indonesia. Ibu dengan HBe-positif pada trimester ketiga (50-80%), lebih rendah pada ibu dengan anti-HBe (25%), dan terendah dalam karier (5%). Ada tiga rute utama yang memungkinkan untuk MTCT infeksi HBV yaitu penularan HBV transplasental, penularan selama persalinan, dan penularan pascanatal selama perawatan anak dan menyusui (Strebale et al., 2017).

Transmisi HBV intrauterin dianggap sebagai penyebab terpenting kegagalan imunoprofilaksis pasif dan aktif dalam mencegah MTCT, meskipun diduga menyebabkan infeksi HBV kurang dari 5%. Suatu studi melaporkan bahwa titer HBV DNA >10⁸ kopi/ml berhubungan dengan peningkatan risiko infeksi intrauterin (Chalid MT dan Muljono DH, 2013). Faktor risiko utama untuk infeksi HBV intrauterin adalah HBeAg positif pada serum ibu, titer HBV DNA yang tinggi, riwayat persalinan prematur yang mengancam, dan infeksi HBV intrauterin

berkorelasi dengan ditemukannya virus pada sel endotel kapiler vili yang melapisi bagian foetal dibandingkan dengan bagian plasenta (Strebal et al., 2017; Chalid MT dan Muljono DH, 2013). Penularan infeksi HBV intrauterin terjadi melalui dua jalur: (1) pelepasan darah (hematogen) yang menyebabkan infeksi sel endotel vaskular plasenta dan mungkin merupakan rute utama penularan infeksi (Abdi F et al., 2015; Hok J et al., 2005). Pelepasan darah ini mungkin disebabkan oleh rupturnya pembuluh darah ibu dan kerusakan barrier plasenta juga merupakan rute utama transmisi vertikal infeksi hepatitis B (Cholid MT dan Muljono DH, 2017).

Mekanisme transmisi intrauterin yang kedua adalah transpor seluler melalui jaringan plasenta yang terinfeksi oleh titer HBV tinggi pada darah ibu, secara perlahan-lahan mencapai ke janin (Abdi F et al., 2015; Hok J et al., 2005). Meskipun risiko infeksi hepatitis B janin melalui amniosentesis dianggap rendah, status HBeAg ibu akan berharga dalam konseling mengenai risiko terkait dengan amniosentesis. Transmisi perinatal juga dikaitkan dengan amniosentesis jika HBV DNA ibu lebih dari 107 kopi/ml (Castillo E et al., 2016). Rute lain yang mungkin dari penularan intrauterin HBV bisa melalui sel germinal, tergantung maternal atau paternal (Strebal et al., 2017).

Pada satu studi menyebutkan bahwa transmisi vertikal dapat dimulai dari infeksi sel germinal yang terjadi pada oosit atau spermatozoa yang terinfeksi hepatitis B. Virus hepatitis B dapat menembus sawar

darah testis dan menyebabkan mutagenesis dari sperma, namun tidak terjadi pada seluruh sperma. Sperma mutagenik ini ditemukan pada 14,3% pria yang terinfeksi hepatitis B. *Hepatitis B surface Antigen* (HbsAg) juga dapat ditemukan pada 21% oosit dan embrio ibu dengan HBsAg positif. Virus hepatitis B dapat ditemukan pada nukleus dan sitoplasma oosit dan embrio ibu yang terinfeksi, dan akan bereplikasi seiring dengan pertumbuhan embrio. Kedua hal tersebut menunjukkan bahwa salah satu transmisi hepatitis B dapat disebabkan oleh infeksi sel germinal. Faktor prediktor infeksi *germ-line* ini adalah HBeAg positif dan HBV DNA lebih dari 10⁶ kopi/mL (2 x 10⁵ IU/mL) (Khumaedi Al et al., 2016). Sementara itu, transmisi transplasenta jarang terjadi dan diperkirakan hanya berkisar 5-15% dari seluruh kehamilan dengan hepatitis B. *Hepatitis B e antigen* (HbeAg) merupakan struktur virus hepatitis B satu-satunya yang dapat menembus sawar darah plasenta karena memiliki berat molekul yang kecil. Oleh karena terdapat reaksi silang terhadap antigen e dan antigen c dalam pengenalan antigen, maka transfer HBeAg melalui plasenta akan menyebabkan imunotoleransi fetus terhadap *Hepatitis B core Antigen* (HbcAg). Hal inilah yang dapat menyebabkan infeksi hepatitis B kronik setelah kelahiran. Transmisi transplasental (*in utero*) dapat terjadi pada 3,7% ibu dengan HBsAg positif dan 9,8% di antaranya menunjukkan HBeAg positif. Ancaman persalinan prematur menyebabkan kebocoran plasenta yang dapat mencampur darah perifer fetus dengan darah ibu,

meningkatkan risiko transmisi vertikal. Pada penelitian yang sama, kadar HBV DNA yang tinggi juga berkaitan dengan infeksi transplasenta yang terlihat dengan HBsAg, HBeAg dan HBxAg yang positif pada *villous capillary endothelial cells* (VCEC) (Khumaedi Al et al., 2016). HBV ditemukan dalam sel endotel kapiler vili dan trofoblas dari plasenta, yang mendukung hipotesis bahwa mekanisme untuk infeksi intra-uterin melalui sawar plasenta (Castillo E et al., 2016).

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

Gambar 1. Mekanisme transmisi vertikal melalui intrauterine (Cholid MT dan Muljono DH, 2013).

Transmisi HBV selama persalinan diakui sebagai rute MTCT yang paling penting di daerah endemik untuk infeksi HBV sebagai akibat dari paparan sekresi serviks ibu dan darah ibu yang mengandung HBV. Saat persalinan dapat terjadi mikotransfusi darah ibu ke bayi, bayi yang

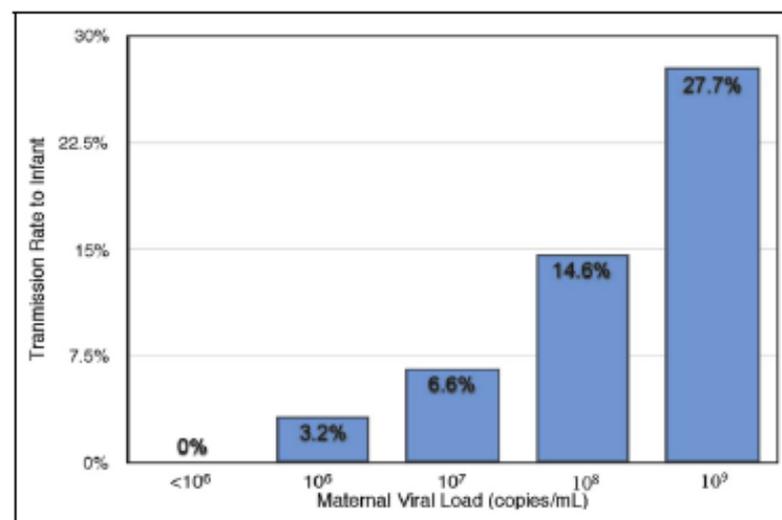
menelan darah robekan plasenta atau cairan amnion, atau sekresi vagina saat persalinan (Nesa et al., 2015; Strebal et al., 2017). Korioamnionitis, ancaman persalinan prematur, dan penggunaan alat bantu persalinan juga dapat meningkatkan risiko transmisi hepatitis B (Khumaedi Al et al., 2016). Pada kasus persalinan lama (lebih dari 9 jam) cenderung meningkatkan penularan vertikal (Pusparini dan Ayu, 2017) (Cholif MT dan Muljono DH, 2013).

Tidak ada konsensus mengenai efek dari mode transmisi pada MTCT (persalinan pervaginam vs operasi caesar). Sementara beberapa penelitian menunjukkan bahwa operasi caesar dapat mengurangi risiko MTCT, penelitian lain menyatakan bahwa cara persalinan tidak mempengaruhi tingkat penularan HBV selama semua bayi menerima vaksin hepatitis B dan imunoglobulin hepatitis B (HBIG) saat lahir (Strebal et al., 2017).

Meskipun penanda HBV terdeteksi dalam ASI dari wanita yang positif HBsAg, tidak ada bukti bahwa menyusui adalah faktor risiko untuk infeksi HBV jika bayi menerima vaksin hepatitis B dan HBIG. Menurut rekomendasi WHO dan *American Academy of Pediatrics*, pada bayi yang menerima imunoprolifaksis penuh, menyusui pada ibu dengan HBs positif bukan merupakan kontraindikasi (Strebal et al., 2017).

Tanpa pemberian imunoprolifaksis, risiko transmisi vertikal HBV dari ibu ke bayi cukup tinggi. Risiko tinggi adalah ibu dengan HBeAg positif (angka transmisi 70-90%). Sedangkan ibu dengan HBsAg positif

dan HBeAg negatif, kemungkinan transmisi tanpa imunoprofilaksis sebesar 10-40%. Risiko transmisi HBV dari ibu ke bayi meningkat pada ibu dengan kadar HBV DNA lebih dari 10^6 IU/ml. sehingga pada ibu dengan kadar HBV DNA serum lebih dari 10^6 IU/ml direkomendasikan untuk mendapatkan strategi tambahan untuk mengurangi kemungkinan transmisi HBV (Nesa et al., 2015).



Gambar 2. Risiko *Mother to Child Transmission* berdasarkan viral load ibu (Castillo E et al., 2016).

4. Diagnosis Hepatitis B

Langkah pertama dalam menilai seorang wanita yang datang pada setiap tahap kehamilan dengan infeksi HBV akut atau kronis harus sama dengan pasien tidak hamil: riwayat lengkap, pemeriksaan fisik, pemeriksaan serologis standar, tes laboratorium yang harus mencakup penilaian aktivitas penyakit hati dan fungsi hati, penanda replikasi HBV, dan tes koinfeksi dengan virus hepatitis C (Strebal et al., 2017).Diagnosis

kehamilan dengan hepatitis tidak berbeda dengan diagnosis hepatitis akut pada populasi umum (Pusparini dan Ayu, 2017).

a. Manifestasi Klinis

Manifestasi klinis infeksi HBV dapat bervariasi pada penyakit akut dan kronis. Pada infeksi HBV akut, manifestasi klinis biasanya berkisar dari hepatitis anikterik ke hepatitis ikterik, sementara pada fase kronis, manifestasi berkisar dari keadaan karier asimtomatik hingga hepatitis kronis, sirosis, dan karsinoma hepatoseluler. Kegagalan hati fulminan, kemungkinan besar karena *massive immune-mediated lysis* dari hepatosit yang terinfeksi, kasusnya cukup jarang tetapi dapat terjadi pada beberapa kasus. Manifestasi ekstrahepatik dapat terjadi pada infeksi akut dan kronis (Strebal et al., 2017).

Spektrum klinis infeksi HBV akut pada wanita hamil biasanya tidak berbeda pada wanita tidak hamil. Namun, risiko kelahiran prematur dan BBLR lebih tinggi daripada populasi umum. Tampaknya infeksi HBV akut tidak meningkatkan mortalitas atau memiliki efek teratogenik (Strebal et al., 2017).

Gejala umum infeksi HBV akut pada wanita hamil tidak dapat dibedakan dengan mereka yang tidak hamil, termasuk ketidaknyamanan pada perut kuadran atas, kelelahan, mual, muntah, diare, sakit kepala, mialgia, anoreksia, demam ringan, dan penyakit kuning. Fase ikterik dari

virus hepatitis akut biasanya dimulai dalam 10 hari dari gejala awal dan menghilang sekitar 4–12 minggu sesudahnya (Strebal et al., 2017).

Sebagian besar infeksi HBV kronis tidak menunjukkan gejala dan kehamilan dapat menoleransi dengan baik. Beberapa pasien mungkin mengeluh kelelahan, anoreksia, dan rasa tidak enak yang spesifik. Gejala yang signifikan akan berkembang hanya jika penyakit hati berkembang. Sirosis adalah kondisi yang biasanya terkait dengan amenorea dan infertilitas, relatif jarang terjadi pada wanita hamil dengan usia yang lebih muda, dan kasus berat yang untungnya jarang terjadi. Hepatitis B kronis biasanya ringan pada wanita hamil tetapi dapat *flare* pada akhir kehamilan atau segera setelah persalinan (Strebal et al., 2017).

b. Studi Laboratorium

Pemeriksaan HBsAg harus dilakukan pada semua wanita pada kunjungan prenatal pertama, bahkan jika mereka sebelumnya telah divaksinasi atau diperiksa, dan diulangi kemudian pada saat hamil jika perlu. Diagnosis didasarkan pada deteksi HBsAg dan keberadaan IgM anti-HBc. Pemulihan disertai dengan pembersihan HBsAg dengan serokonversi ke anti-HBs, biasanya dalam 3 bulan. Konsentrasi kadar alanin dan aspartat aminotransferase (ALT dan AST) biasanya meningkat, dengan ALT biasanya lebih tinggi dari AST. Pada pasien yang sembuh, normalisasi serum aminotransferase biasanya terjadi dalam satu hingga empat bulan (Strebal et al., 2017).

Eksaserbasi akut atau radang hepatitis pada infeksi HBV kronis dapat terjadi selama kehamilan, dan mungkin sulit dibedakan dari infeksi HBV akut. Pengujian HBV dengan HBsAg dan IgM anti-HBc direkomendasikan pada wanita hamil yang mengalami hepatitis akut (Strebal et al., 2017).

Riwayat alami infeksi HBV kronis terdiri dari beberapa fase durasi bervariasi, yang belum tentu berurutan. Kehamilan adalah suatu keadaan *hormone-induced immune-tolerant state* dan ada pemahaman yang terbatas tentang sejarah alami kronis infeksi HBV hormon selama kehamilan. (Strebal et al., 2017).

Peningkatan kadar kortikosteroid adrenal dan estrogen selama kehamilan dapat menyebabkan peningkatan viral load HBV dan penurunan kadar ALT. Penurunan level HBV DNA pascapersalinan, terkait dengan peningkatan kadar ALT dan hepatitis aktif, membutuhkan pemantauan ketat terhadap ibu. (Strebal et al., 2017)

Penilaian tingkat keparahan penyakit hati harus mencakup pengukuran ALT, AST, alkaline phosphatase (ALP), gamma-glutamyl transpeptidase, bilirubin total, darah lengkap, albumin dan globulin serum, waktu protrombin, dan pemeriksaan USG. (Strebal et al., 2017)

Penilaian tingkat replikasi virus pada hepatitis B kronis menggunakan kuantifikasi HBV DNA serum dan HBeAg dan anti-HBe adalah langkah penting dalam menentukan risiko MTCT dan oleh karena itu dalam memandu keputusan terapi antivirus dan kebutuhan untuk pengawasan. Kadar serum ALT dan HBV serum yang meningkat sangat memprediksikan risiko komplikasi pada hepar (Strebal et al., 2017).

Adanya HBsAg menunjukkan bahwa orang tersebut terinfeksi HBV dan karena itu berpotensi menular. Lebih dari 95-99% orang dewasa dengan infeksi HBV akut akan pulih secara spontan, tanpa terapi antivirus. HbsAg adalah protein pada permukaan HBV, dapat dideteksi dalam kadar serum yang tinggi selama infeksi HBV akut atau kronis (Castillo E et al., 2016).

HBeAg biasanya dapat diukur dalam serum ketika replikasi virus aktif terjadi. HBV DNA dapat dideteksi dalam serum dan digunakan untuk memantau tingkat replikasi virus. Mutasi virus yang mencegah ekspresi HBeAg dapat berkembang, bahkan ketika viral load tinggi, menjadikan HBeAg penanda yang tidak dapat diprediksi untuk HBV DNA (Castillo E et al., 2016).

Adanya HBeAg dalam serum pasien HBV karier dan pasien hepatitis B kronis menunjukkan infektivitas yang lebih besar dan tingkat replikasi virus yang tinggi. HBeAg berukuran kecil dan larut dapat melintasi sawar plasenta dari ibu ke janin terutama melalui sel endotel kapiler vili. Status serologis positif HBeAg ibu dan kadar HBV DNA serum yang tinggi meningkatkan risiko MTCT. Sebaliknya, tidak adanya HBeAg dalam serum dikaitkan dengan tingkat replikasi virus yang lebih rendah dan dengan risiko penularan HBV intrauterin yang secara signifikan lebih rendah dan ibu yang anti HBe nya positif tidak akan menularkannya (Strebal et al., 2017; Pusparini dan Ayu, 2017).

Bayi yang lahir dari ibu dengan HBeAg-positif memiliki peluang hingga 90% untuk memperoleh HBV perinatal tanpa profilaksis (Strebal et al., 2017).

Anti-HBe muncul pada fase resolusi penyakit, ketika HBeAg menghilang. Kehadirannya berkorelasi dengan penurunan infektivitas. Serokonversi HBeAg menjadi anti-HBe menandai transisi ke keadaan karier

yang tidak aktif pada sebagian besar kasus. Serokonversi HBeAg yang dipicu oleh pengobatan atau secara langsung dikaitkan dengan tingkat perkembangan penyakit yang lebih rendah (Strebal et al., 2017).

HBV DNA serum juga dapat diukur baik secara kualitatif maupun kuantitatif (viral load HBV). HBV DNA adalah penanda replikasi virus yang paling sensitif dan spesifik (Strebal et al., 2017).

Pola serologis infeksi HBV akut ditandai dengan keberadaan HBsAg sementara (<6 bulan) dan IgM anti-HBc. HBeAg dan HBV DNA juga ada selama fase awal infeksi. Hilangnya HBV DNA, HBeAg menjadi serokonversi anti-HBe, dan hilangnya HBsAg atau HBsAg ke serokonversi anti-HBs menunjukkan fase pemulihan. Kehadiran IgG anti-HBc dengan tidak adanya HBsAg biasanya menunjukkan infeksi HBV di masa lalu, sementara keberadaan anti-HBs hanya mengungkapkan kekebalan terhadap infeksi HBV setelah vaksinasi. Tiga tes standar (HBsAg, anti-HBs, dan anti-HBc) biasanya diindikasikan untuk menentukan apakah seseorang saat ini terinfeksi HBV, telah pulih dari infeksi HBV, atau rentan terhadap infeksi HBV (Strebal et al., 2017; Kansas Department of Health and Environment, 2018).

Sedangkan bayi dikatakan mengalami infeksi in-utero jika dalam 1 bulan postpartum sudah menunjukkan HbsAg positif (Pusparini dan Ayu, 2017).

B. *Tumor Necrosis Factor Alpha*

1. Biologi dan fungsi *Tumor Necrosis Factor* (TNF) - alpha

TNF pertama kali dideskripsikan 100 tahun yang lalu. Di berikan nama tersebut karena diamati dapat menyebabkan disintegrasi tumor dan di anggap

sebagai sitokin pro apoptosis. TNF yang pertama diidentifikasi dikenal dengan nama cachectin. Protein lain yang termasuk kelompok TNF adalah limfotoksin, ligan CD40, ligan Fas, Ligan GITR, ligan OX40, RANK dan yang terkait apoptosis yang menginduksi ligan. (Valaydon, 2016)

TNF bersifat pleiotropik. Selain sebagai mediator pneting apoptosis, TNF adalah sitokin sentinel utama yang berperan mempertahankan diri dari cedera lokal. TNF memiliki peran sentral dalam inflmasi dan regulasi imun serta diferensiasi dan proliferasi sel. TNF tidak dapat dideteksi pada sel yang sehat tetapi pada cedera jaringan dan benda asing seperti bakteri, parasit, virus, kompleks imun dan sel kanker. Tidak adanya atau terhambatnya TNF merupakan kegagalan untuk mengendalikan infeksi. (Valaydon, 2016)

TNF merangsang netrofil dan monosit pada tempat yang terinfeksi dan mengaktifkan sel tersebut untuk eliminasi patogen. TNF juga berperan sebagai pirogen pada hipotalamus dan meningkatkan prostaglandin yang menimbulkan demam. Bersama IL-1 dan IL-6, TNF menginduksi produksi protein reaktan fase akut seperti protein serum amiloid dan fibrinogen hati. (Valaydon, 2016)

Pada konsentrasi rendah efek pro inflamasi ini akan berhasil mengeliminasi patogen dengan kerusakan kolateral minimal. Pada konsentrasi tinggi TNF berperan sebagai hormon dan mempunyai efek sistemik yang dapat menyebabkan kerusakan fatal. (Valaydon, 2016)

Salah satu efek destruktif TNF adalah syok septik. TNF berlebihan mengurangi tonus dan kontraktilitas otot polos jantung menyebabkan penurunan tekanan darah sehingga terjadi syok kardiogenik. TNF juga dapat

merusak endotel dan kaskade koagulasi berhubungan dengan disseminated intravascular coagulation (DIC) dan trombosis. (Valaydon, 2016)

Paparan TNF yang lama menyebabkan cachexia, sel otot dan lemak mengecil karena berkurangnya nafsu makan dan menurunnya lipase lipoprotein enzim yang diperlukan untuk memecah lipoprotein untuk penyerapan jaringan. (Valaydon, 2016)

TNF dilepaskan oleh monosit, sel T, sel NK, mast sel, sel B dan sel kupffer di hati. Produksi TNF di bantu oleh IFN gamma, yang di lepaskan oleh sel NK dan sel T. Mengerti jalur sinyal TNF adalah kunci mengembangkan intervensi terapeutik yang dapat menghambat sistem imun yang over aktif. (Valaydon, 2016)

Reseptor TNF yaitu TNF receptor 1 (TNFR1) dan TNF receptor 2 (TNFR2) terdapat pada sebagian besar sel tetapi berbeda ekspresinya, afinitas pengikatan, struktur sitoplasma dan mekanisme sinyal. TNFR1 diekspresikan pada hampir semua sel kecuali eritrosit sedangkan TNFR2 diekspresikan pada sel endotel dan hematopoetik. (Valaydon, 2016)

TNF dapat menginduksi ekspresi gen dengan mengaktifkan faktor transkripsi dan meningkatkan produksi mediator inflamasi dan *survival protein*, atau menginduksi kematian sel tergantung metabolik sel. Ketika TNF terikat pada TNFR1 pada permukaan sel, banyak protein adaptor direkrut untuk membentuk kompleks sinyal. (Valaydon, 2016)

Konstituen dari kompleks sinyal ini menentukan hasil dinteraksi ligan/reseptor. Jika *cellular inhibitor of apoptosis protein* (cIAPs) direkrut pada

kompleks tersebut maka faktor transkripsi NFkB diaktivasi menyebabkan produksi sitokin-sitokin dan meningkatkan sel *survival protein*. Bila tidak ada cIAPs, kematian sel yang terprogram dengan apoptosis, di mediasi oleh Caspase-8 atau necroptosis MLKL. (Valaydon, 2016)

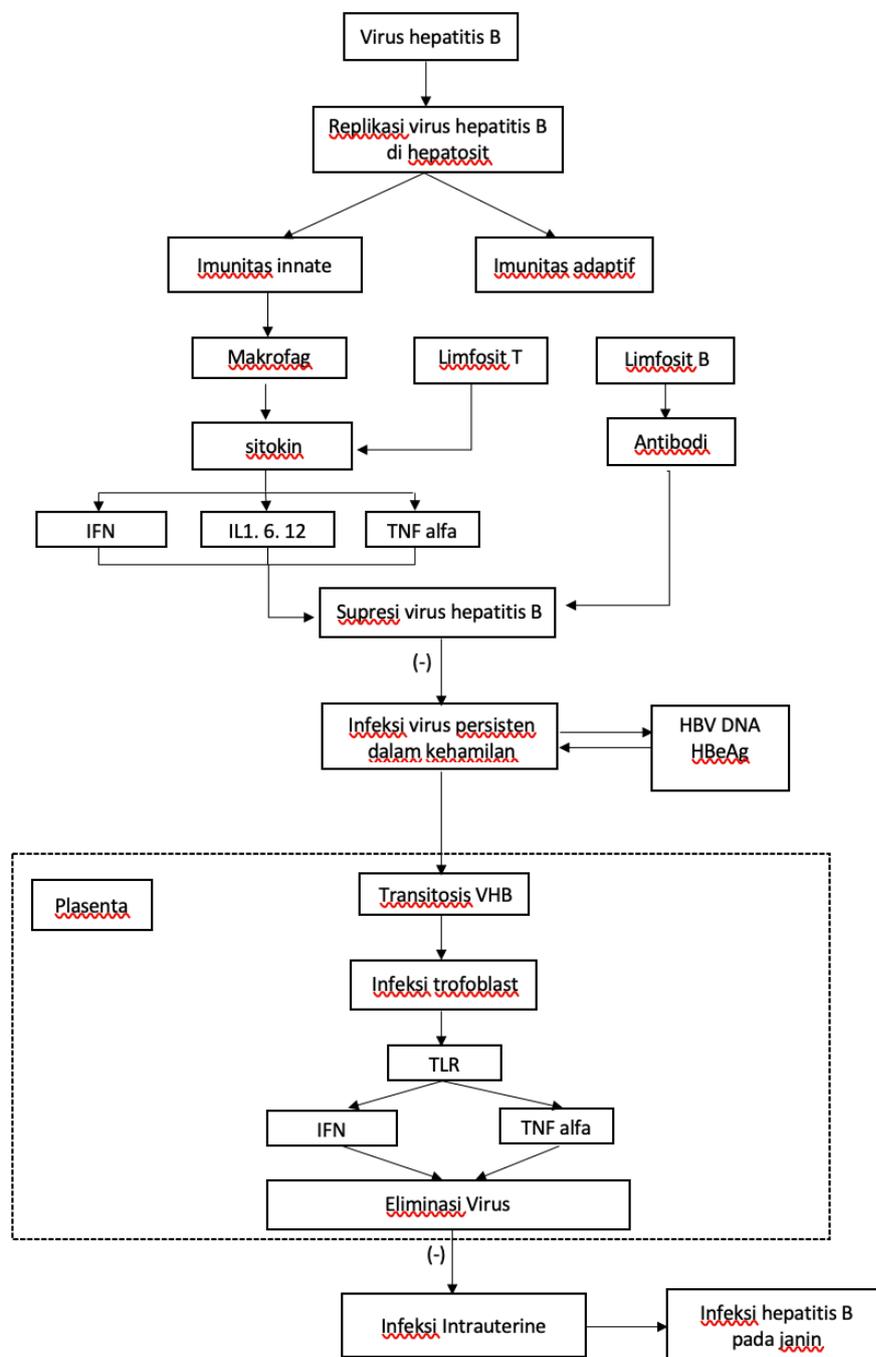
2. TNF Alfa dan Hepatitis B

TNF penting untuk eliminasi virus. Kadar TNF rendah dihubungkan dengan respon sel T lemah dan kegagalan eliminasi HBV. Terdapat beberapa jalur TNF dapat menghambat aktivitas virus. TNF menurunkan masuknya virus ke dalam hepatosit dan menurunkan replikasi virus serta mengganggu nukleokapsid dengan cara menyebabkan kerusakan cccDNA melalui aktivasi APO-BEC3 *deaminase*. (Valaydon, 2016)

Sinyal Tnf dapat mengatur kadar *FADD-like IL-1beta-converting enzyme inhibitory protein* (c-FLIP). Pada penelitian in vitro menyatakan TNF tidak hanya mengatur kadar c-FLIP tetapi mengubah menjadi p22-FLIP. Akumulasi dari protein ini yang akan menghambat transkripsi dan replikasi HBV. (Valaydon, 2016)

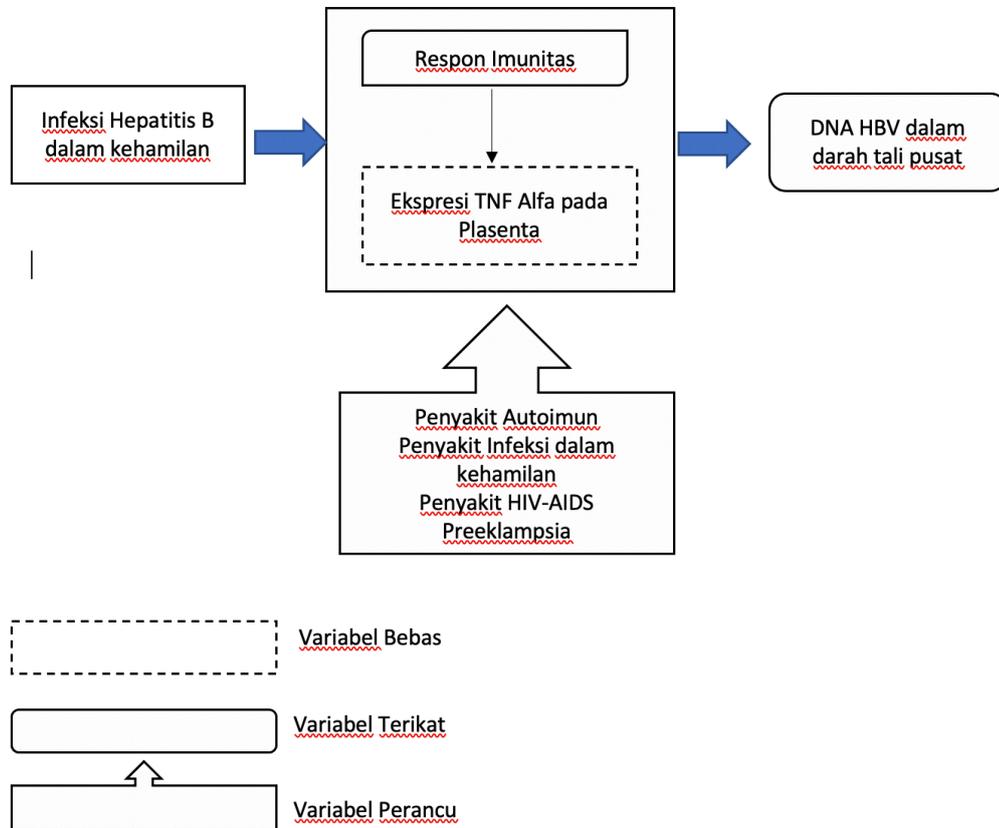
Eliminasi virus pada simpanse memperlihatkan peningkatan TNF dan IFN gamma. Pada model tikus dengan infeksi HBV, terjadi peningkatan TNF, IFN-gamma, IL-6, IL-12, dan IL-1beta pada awal infeksi. (Valaydon, 2016)

C. Kerangka Teori



Gambar 3. Kerangka Teori

D. Kerangka Konsep



Gambar 4. Kerangka Konsep

E. Hipotesis

Semakin tinggi ekspresi TNF Alfa pada plasenta semakin dapat mencegah infeksi virus hepatitis B pada tali pusat yang dibuktikan dengan deteksi DNA virus hepatitis B dalam darah tali pusat.

F. Definisi Operasional

No	Variabel	Definisi Operasional	Cara	Pengukur	Alat / Metode	Skala
1.	Hepatitis B	Diagnosis hepatitis B ditentukan berdasarkan hasil pemeriksaan laboratorium HBsAg, baik yang tercatat dalam rekam medis atau dilakukan pada saat penelitian berlangsung.		PPDS Obgin / laboratorium patologi klinik		
2.	Usia	Lama hidup subjek penelitian berdasarkan tanggal lahir dari sejak lahir hingga penelitian dilakukan	Anamnesis	PPDS Obgin		(2) >35 (1) 20-35 (0) <20
3.	Paritas	Paritas adalah jumlah persalinan dengan usia kehamilan diatas sama dengan 20 minggu	anamnesis	PPDS Obgin		ordinal (1) multipara (0) primipara
4.	Usia gestasi	Taksiran usia janin yang dihitung dari hari pertama masa haid normal. Dikelompokkan berdasarkan usia <37 minggu (preterm), 37-42 minggu (aterm) dan >42 minggu (posterm)	anamnesis	PPDS Obgin		ordinal (2) posterm (1) aterm (0) preterm
5.	Riwayat tinggal dengan penderita hepatitis B	Riwayat tinggal serumah bersama penderita hepatitis B selama sekurang-kurangnya 6 bulan terakhir.	anamnesis	PPDS Obgin		kategorik (1) tidak tinggal serumah dengan penderita hepatitis B (0) tinggal serumah dengan penderita hepatitis B
6	Riwayat penyakit hepatitis B dalam	Riwayat keluarga inti (ibu, ayah, saudara) yang terdiagnosis hepatitis B	anamnesis	PPDS Obgin		kategorik (1) tidak ada keluarga yang terdiagnosis

	keluarga				hepatitis B (0) ada keluarga yang terdiagnosis hepatitis B
7.	Metode persalinan	Proses pengeluaran hasil konsepsi, dikelompokkan berdasarkan persalinan pervaginam dan seksio sesarea.		PPDS Obgin	katégorik (2) seksio sesarea (1) persalinan pervaginam dengan alat (0) persalinan pervaginam
8.	Titer HBsAg	Jumlah antigen HBsAg dalam serum ibu secara kuantitatif (IU/ml). Dikelompokkan berdasarkan < 1000 IU/ml dan > 1000 IU/ml.	Sampel darah ibu diambil dari vena cubiti sebanyak 8 cc dan dimasukkan ke dalam vakutainer, kemudian dibawa ke laboratorium patologi klinik.	Laboratorium patologi klinik	<i>enzim-linked immunoassay</i> (ELISA) ordinal (1) > 1000 IU/ml (0) < 1000 IU/ml
9.	HBeAg	Deteksi antigen HBeAg dalam serum ibu secara kualitatif.	Sampel darah ibu diambil dari vena cubiti sebanyak 8 cc dan dimasukkan ke dalam vakutainer, kemudian dibawa ke laboratorium patologi klinik	Laboratorium patologi klinik	<i>enzim-linked immunoassay</i> (ELISA) katégorik (1) positif (0) negatif
10.	Anti-HBs	Deteksi antibodi HBs dalam serum ibu secara kualitatif	Sampel darah ibu diambil dari vena cubiti sebanyak 8 cc dan dimasukkan ke dalam vakutainer, kemudian dibawa ke laboratorium patologi klinik	Laboratorium patologi klinik	<i>enzim-linked immunoassay</i> (ELISA) katégorik (1) positif (0) negatif
11.	Anti-HBc	Deteksi antibodi HBc dalam serum ibu secara kualitatif	Sampel darah ibu diambil dari vena cubiti sebanyak 8 cc	Laboratorium patologi klinik	<i>enzim-linked immunoassay</i> (ELISA) katégorik (1) positif (0) negatif

		dan dimasukkan ke dalam vakutainer, kemudian dibawa ke laboratorium patologi klinik		assay (ELISA)	
12. HBV DNA	Deteksi DNA virus hepatitis B dalam serum secara kualitatif dari sampel darah tali pusat menggunakan uji PCR.	Segera setelah bayi lahir, sebelum plasenta dilahirkan, sampel darah plasenta diambil dengan spuit 8 cc dan disimpan dalam vakutainer. Sampel darah plasenta lalu diperiksa di laboratorium.	Laboratorium patologi klinik	<i>Nested polymerase chain reaction</i> (PCR) HBV DNA	katégorik (1) positif (0) negatif
13. Ekspresi TNF Alfa pada plasenta	Deteksi TNF Alfa dari hasil pemeriksaan imunohistokimia jaringan plasenta ditentukan dengan cara intensitas dikali proporsi pewarnaan Dikelompokkan berdasarkan ekspresi kuat (bila diperoleh skor 7 sampai 12) dan ekspresi lemah (bila diperoleh skor 0 sampai 6).	Segera setelah bersalin, jaringan plasenta diambil dengan ukuran 2x2 cm, difiksasi dalam larutan formalin 10%, lalu dilakukan pemeriksaan imunohistokimia untuk menganalisis ekspresi TNF Alfa pada plasenta	PPDS Obgin, Laboratorium patologi anatomi, dokter spesialis patologi anatomi	<i>TNF Alfa monoclonal antibody</i>	Ordinal Intensitas pewarnaan (3) intensitas kuat (2) intensitas sedang (1) Intensitas lemah (0) Intensitas negatif Proporsi pewarnaan (4) pewarnaan pada 76-100% (3) Pewarnaan pada 51-75% (2) Pewarnaan pada 26-50% vili trophoblast (1) pewarnaan pada 1-25% vili trophoblast
