

KARYA AKHIR

*PLACENTAL EXPRESSION OF ASIALOGLYCOPROTEIN
RECEPTORS IN POSITIVE AND NEGATIVE ANTI GEN HBe
MOTHER'S*

EKSPRESI ASIALOGLYCOPROTEIN RECEPTOR PADA PLASENTA
IBU HAMIL HBeAg POSITIF DAN HBeAg NEGATIF

AGUS PRIYO WIBOWO

C107216103



PROGRAM PENDIDIKAN DOKTER SPESIALIS-1 (Sp-1)
PROGRAM STUDI ILMU PATOLOGI ANATOMI
FAKULTASKEDOKTERAN
UNIVERSITAS HASANUDDIN
MAKASSAR
2019



KARYA AKHIR

***PLACENTAL EXPRESSION OF ASIALOGLYCOPROTEIN RECEPTORS
IN POSITIVE AND NEGATIVE ANTI GEN HBe MOTHER'S***

**EKSPRESI ASIALOGLYCOPROTEIN RECEPTOR PADA PLASENTA
IBU HAMIL HBeAg POSITIF DAN HBeAg NEGATIF**

AGUS PRIYO WIBOWO

C107216103



PROGRAM PENDIDIKAN DOKTER SPESIALIS-1 (Sp-1)

PROGRAM STUDI ILMU PATOLOGI ANATOMI

**FAKULTAS KEDOKTERAN
UNIVERSITAS HASANUDDIN
MAKASSAR**

2019



EKSPRESI ASIALOGLYCOPROTEIN RECEPTOR PADA PLASENTA IBU HAMIL HBeAg POSITIF DAN HBeAg NEGATIF

Karya Akhir

Sebagai Salah Satu Syarat Untuk Mencapai Gelar Spesialis Patologi Anatomi

Disusun dan Diajukan Oleh

AGUS PRIYO WIBOWO

Kepada

**PROGRAM PENDIDIKAN DOKTER SPESIALIS-1 (Sp-1)
PROGRAM STUDI ILMU PATOLOGI ANATOMI
FAKULTAS KEDOKTERAN
UNIVERSITAS HASANUDDIN
MAKASSAR
2019**



KARYA AKHIR

**EKSPRESI ASIALOGLYCOPROTEIN RECEPTOR PADA
PLASENTA IBU HAMIL HBeAg POSITIF DAN HBeAg
NEGATIF**

Disusun dan diajukan oleh :

AGUS PRIYO WIBOWO

Nomor Pokok : C107216103

Telah dipertahankan di depan Panitia Ujian Akhir

Pada tanggal 18 SEPTEMBER 2019

Dan dinyatakan telah memenuhi syarat

**MENYETUJUI
KOMISI PENASEHAT**

Ketua

Dr. dr. Rina Masadah, M.Phil. SpPA(K)
Pembimbing Utama

Anggota

Dr. dr. Berti J. Nelwan, M.Kes. SpPA(K)
Pembimbing Anggota

Manajer Program Pendidikan Dokter Spesialis
Fakultas Kedokteran Unhas

Dekan Fakultas Kedokteran Unhas
Wakil Dekan Bid. Akademik
Riset dan Inovasi



Dr. dr. Bahrun, Sp.PK(K), Ph.D
NIP. 19680518 199802 2 001

Dr. dr. Irfan Idris, M.Kes
NIP. 19671103 199802 1 001

PERNYATAAN KEASLIAN KARYA AKHIR

Yang bertanda tangan di bawah ini :

Nama : AGUS PRIYO WIBOWO

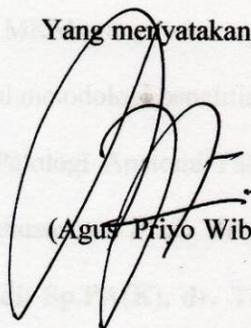
NIM : C10721613

Program Studi : Program Pendidikan Dokter Spesialis Patologi Anatomi
Universitas Hasanuddin

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

Makassar, 16 September 2019

Yang menyatakan,



(Agus Priyo Wibowo)



PRAKATA

Puji syukur kami panjatkan kepada Allah Subhanahu Wa Ta'ala , karena atas berkat dan rahmat-Nya, sehingga tesis ini dapat diselesaikan dengan baik. Penulisan tesis ini merupakan salah satu syarat penyelesaian Program Pendidikan Dokter Spesialis Ilmu Patologi Anatomi di Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin Makassar. Dalam penelitian dan penulisan karya akhir ini, penulis mendapat sangat banyak bantuan dari berbagai pihak, oleh karena itu penulis ingin mengucapkan terima kasih yang sebesar-besarnya kepada :

1. **Dr. dr. Rina Masadah, M.Phil, SpPA(K)** sebagai pembimbing pertama dalam penelitian ini atas segala perhatian, bimbingan, dan dorongannya selama proses penelitian sampai penyusunan karya akhir ini, sehingga dapat terselesaikan dengan baik.
2. **Dr. dr. Berti J Nelwan, MKes, SpPA(K)** sebagai pembimbing kedua yang selalu menyempatkan diri untuk membimbing dan mendorong penulis di tengah kesibukannya.
3. **Dr.dr.Andi Alfian Zanuddin, MKM** yang telah membimbing dan memberikan masukan kepada penulis dalam hal metodologi penelitian dan analisa statistik tesis ini.
4. Seluruh staf pengajar dibagian Patologi Anatomi Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin tanpa terkecuali (khususnya **Prof. dr. Syarifuddin Wahid, Ph.D, Sp.PA(K), dr. Gunawan Arsyadi, Sp.PA(K), dr. Truly D. Djimahit, Sp.PA(K), dr. Djumadi Achmad, Sp.PA(K), Prof. Dr. dr. Johanna M. Kandouw, Sp.PA(K), dr. Mahmud Ghaznawie, Ph.D, Sp.PA(K), dr. Ni Ketut Sungowati, Sp.PA(K), Dr. dr. Gatot S. Lawrence, Sp.PA(K), Dr. dr. Rina Masadah, M.Phill, Sp.PA(K), Dr. dr. Berti Julian Nelwan. M.Kes., Sp.PA, dr. Upik Anderiani Miskad, Ph.D, Sp.PA(K), dr. Ruth min, M.Kes, Sp.PA**) atas bimbingan selama penulis menjalani pendidikan dalam penyusunan tesis ini.



5. Rektor dan Dekan Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin Makassar, atas kesediaannya menerima penulis sebagai peserta didik pada Program Pendidikan Dokter Spesialis Terpadu Ilmu Patologi Anatomi Universitas Hasanuddin Makassar.
6. Koordinator Program Pendidikan Dokter Spesialis Terpadu Universitas Hasanuddin yang senantiasa memantau dan membantu kelancaran pendidikan penulis.
7. Seluruh teman sejawat residen Patologi Anatomi atas semua bantuan, dukungan, doa dan persaudaraan yang diberikan selama penulis menjalani pendidikan hingga menyelesaikan karya akhir ini.
8. Seluruh teknisi dan pegawai laboratorium Rumah Sakit Universitas Hasanuddin, Rumah Sakit Dr. Wahidin Sudirohusodo, Laboratorium Sentra Diagnostik Patologia Makassar dan Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin Makassar.
9. Orang tua penulis, **Nanik indarwati** dan **Edy Purwono** dan istri penulis, **Iswatul Chasanah**, beserta kedua putra , beserta seluruh keluarga dan sahabat yang senantiasa mendukung, mendoakan dan menjadi sumber inspirasi serta semangat utama bagi penulis selama menjalani pendidikan.
10. Semua pihak yang telah membantu penulis, yang tidak dapat disebutkan satu per satu.

Penulis berharap agar karya akhir ini dapat memberikan manfaat bagi perkembangan Ilmu Patologi Anatomi di masa yang akan datang. Akhir kata, penulis memohon maaf yang sebesar-besarnya atas segala khilaf dan salah mulai dari awal penelitian sampai akhir penulisan karya akhir ini.

Makassar, 16 Oktober 2019

(**Agus Priyo Wibowo**)



ABSTRAK

Tujuan: Penularan transplasental virus hepatitis B memiliki risiko terkecil penularan dari ibu ke anak, tetapi penularan transplasenta meningkatkan risiko kegagalan imunisasi profilaksis. Usia infeksi HBV pada bayi meningkatkan risiko pengembangan hepatitis B kronis dengan risiko tinggi sirosis dan karsinoma hepatoseluler

Metode: Kami mengumpulkan 66 plasenta dari ibu bersalin dengan HBsAg positif, proses menjadi preparat blok parafin. Pewarnaan imunohistokimia dilakukan pada bagian parafin blok menggunakan antibodi monoklonal ASGP-R. Kami juga mengumpulkan serum serum ibu untuk pemeriksaan DNA HBV.

Hasil: Ekspresi ASGP-R dari 66 sampel plasenta menunjukkan bahwa 40 sampel diberi skor I, 4 sampel skor II, 6 sampel skor III, dan 16 sampel skor IV. Kami menemukan bahwa 16 dari 66 dengan kelompok sampel HbsAg positif - HBeAg positif dan 50 sampel berasal dari kelompok sampel HBsAg positif - HBeAg negatif.

Kesimpulan: Tidak ada perbedaan ekspresi reseptor Asialoglycoprotein pada sel membran dan sitoplasma trofoblas dan sel imun pada plasenta yang dapat memfasilitasi penularan virus hepatitis B dari plasenta ibu ke anak. Meskipun transmisi transplasental memiliki insiden kecil, ia harus mendapat perhatian serius dengan adanya ekspresi reseptor Asialoglycoprotein pada membran dan sel trofoblas sitoplasma dan sel imun pada plasenta.

Kata kunci : Plasenta, Asialoglycoprotein receptor, ASGP-R



ABSTRACT

Objective: Transplacental transmission of hepatitis B virus has the smallest risk in mother to child transmission, but transplacental transmission increases the risk of failure on prophylactic immunization. The age of HBV infection on infant increases risk of developing chronic hepatitis B with a high risk of cirrhosis and hepatocellular carcinoma

Method: We collected 66 placentas from delivered mothers with positive HBsAg ,prosses become block paraffin preparat. Immunohistochemistry staining was performed on block paraffin sections using monoclonal antibody of ASGP-R. We also collected serum of mother serum for HBV DNA examination.

Results: The ASGP-R expression of 66 placental samples showed that 40 samples were given a score of I, 4 samples were score II, 6 samples were scores III, and 16 samples were scores IV. We found that 16 of 66 with the HBsAg positive - HBeAg positive group and 50 samples came from the HBsAg positive - HBeAg negative group.

Conclusion: There is no difference expression of Asialoglycoprotein receptor on membrane and cytoplasm trophoblast cell and imun cells on placenta that can fasilitate hepatitis B virus transmittion from mother to child across placenta. Even though transplacental transmittion have a small incident, it must had serious attention by there is expression of Asialoglycoprotein receptor on membrane and cytoplasm trophoblast cell and imun cells on placenta.

Keyword : Plasenta, Asialoglycoprotein receptor, ASGP-R



DAFTAR ISI

HALAMAN JUDUL	
HALAMAN PENGANTAR	
HALAMAN PENGESAHAN	
PERNYATAAN KEASLIAN TESIS	i
PRAKATA	ii
ABSTRAK	iv
ABSTRACT	v
DAFTAR ISI	vi
DAFTAR TABEL	x
DAFTAR GAMBAR	xi
DAFTAR LAMPIRAN	xii
DAFTAR SINGKATAN	xiii
BAB I PENDAHULUAN	1
I.1 Latar belakang	1
I.2 Rumusan Masalah	7
I.3 Tujuan Penelitian	7
I.3.1 Tujuan Umum	7
I.3.2 Tujuan Khusus	7
I.4 Hipotesis	8
I.5 Manfaat Penelitian	8
I.5.1 Manfaat Aplikasi	8
I.5.2 Manfaat Pengembangan Ilmu	8
BAB II TINJAUAN PUSTAKA	9
Plasenta	9
2.1.A Perkembangan plasenta	9
2.1.B Anatomi Plasenta	10



II.1.C Fungsi Plasenta	12
II.2 Virus Hepatitis B (VHB)	16
II.3 Transmisi VHB dari Ibu ke Janin	22
II.4 Immunotoleran pada hepatitis B kronik berhubungan dengan HBeAg	24
II.5 Asialoglycoprotein Reseptor (ASGP-R)	25
II.5.A Struktur ASGPR	26
II.5.B Ekpresi ASGPR pada Organ	27
II.6 HBV sebagai Ligan ASGP-R	28
II.7 Peran ASGP-R dalam mekanisme endositosis	29
II.8 Peran ASGP-R dalam Internalisasi HBV	30
II.9 Peran ASGPR pada Penularan VHB dari Ibu ke Bayi	32
II.10 Kerangka Teori	34
BAB III KERANGKA KONSEP	35
III.1 Identifikasi Variabel	35
III.2 Kerangka Konsep	35
BAB IV METODE PENELITIAN	36
IV.1 Desain Penelitian	36
IV.2 Tempat dan Waktu Penelitian	36
IV.3 Populasi Penelitian	36
IV.4 Sampel dan Cara Pengambilan Sampel	36
IV.5 Perkiraan Besar Sampel	37
IV.6 Kriteria Inklusi dan Eksklusi	37
IV.6.1 Kriteria Inklusi	37
IV.6.2 Kriteria Eksklusi	38
IV.7 Cara Kerja	38
7.1 Alokasi Subyek	38
7.2 Prosedur Pemeriksaan HBsAg dan HBeAg	39
7.3 Prosedur Pemeriksaan HBV DNA Serum Ibu	



dan Cord Blood bayi	39
IV.7.4 Prosedur Pewarnaan Hematoksin Eosin	40
IV.7.3 Prosedur Pemeriksaan Imunohistokimia	41
IV.8 Definisi Operasional dan Kriteria Objektif	42
IV.8.1 Definisi Operasional	42
IV.8.2 Kriteria Objektif	44
IV.9 Pengolahan Data dan Analisis Data	44
IV.10 Alur Penelitian	44
IV.11 Personalia Penelitian	44
BAB V HASIL DAN PEMBAHASAN	45
V.1 Hasil Penelitian	45
V.1.1 Sampel Plasenta dan pewarnaan imunohistokimia	
Asialoglycoprotein Receptor	45
V.1.2 Karakteristik umum sampel	49
V.1.3. Analisis Statistik	52
V.1.3.1 Analisis hubungan serum HbeAg dengan	
HBV DNA Serum Ibu	52
V.1.3.2 Analisis perbandingan kelompok sampel HBsAg	
Positif – HbeAg Positif dan HBsAg Positif – HbeAg	
negatif serum ibu dengan derajat skor	
Asialoglycoprotein receptor	53
V.1.3.3 Analisis perbandingan HBV DNA serum ibu	
dengan derajat skor ekspresi Asialoglycoprotein	
receptor plasenta	54
V.1.2.4 Analisis Hubungan Derajat Skor Ekspresi	
Asialoglycoprotein Receptor Plasenta dengan	
HBV DNA darah tali pusat janin.	55



V.2. Pembahasan	56
V.2.1 Usia Ibu dengan infeksi hepatitis B	56
V.2.2 Kriteria HBsAg Positif–HbeAg Positif dan HBsAg Positif–HbeAg Negatif	56
V.2.3 Hubungan antara HBeAg dan HBV DNA serum ibu	57
V.2.4 Membandingkan kelompok serum HBsAg Positif – HbeAg Positif, HBsAg Positif – HbeAg negatif dengan Derajat Ekspresi Asialoglycoprotein Receptor Plasenta pada ibu dan membandingkan kelompok sampel HBV DNA serum ibu dengan derajat ekspresi Asialoglycoprotein Receptor Plasenta pada ibu	58
V.2.5 Hubungan Derajat Ekspresi Asialoglycoprotein Receptor Plasenta pada ibu dengan HBV DNA pada darah tali pusat janin	61
V.2.6 Hubungan Ekpresi Asialoglycoprotein receptor dengan transmisi virus Hepatitis B dari ibu ke janin	64
BAB VI KESIMPULAN DAN SARAN	66
VI.1 Kesimpulan	66
VI.2 Saran	66
DAFTAR PUSTAKA	68



DAFTAR TABEL

Tabel 1	Hasil Penilaian Imunohistokimia Asialoglicoprotein Receptor	51
Tabel 2	Kelompok sampel berdasarkan pemeriksaan serologis	52
Tabel 3	Hasil pemeriksaan HBV DNA serum ibu	53
Tabel 4	Hasil pemeriksaan HBV DNA serum tali pusat bayi	53
Tabel 5	Hubungan pemeriksaan HBeAg dengan HBV DNA serum ibu	54
Tabel 6	Perbandingan antara serum HbeAg ibu dengan derajat skor ekspresi Asialoglycoprotein receptor plasenta	55
Tabel 7	Perbandingan antara HBV DNA serum ibu dengan derajat skor Asialoglycoprotein receptor plasenta	56
Tabel 8	Hubungan antara derajat ekspresi Asialoglycoprotein receptor dengan serum HBV DNA Cord Blood	57



DAFTAR GAMBAR

Gambar 1	Anatomi dan histologi plasenta	10
Gambar 2	Peredaran darah dan pertukaran oksigen dan karbon dioksida pada pembuluh darah ibu dan bayi	13
Gambar 3	Transfer nutrisi antara maternal dan fetal	14
Gambar 4	Struktur Virus Hepatitis B	17
Gambar 5	Siklus hidup virus hepatitis B	20
Gambar 6	Sebaran genotype virus hepatitis	21
Gambar 7	Jalur HBeAg menyebabkan immunotoleran pada infeksi hepatitis B	25
Gambar 8	Presentasi skematis ASGP-R	26
Gambar 9	Mekanisme endositosis	30
Gambar 10	Peran ASGP-R dalam mekanisme endositosis dan siklus hidup hepatitis B	32
Gambar 11	Mekanisme transmisi virus hepatitis B dari ibu ke bayi	33
Gambar 12	Terwarnai pada sel-sel radang di sekitar vili-vili plasenta	46
Gambar 12	Terwarnai pada sel-sel trofoblast pada vili-vili plasenta	46
Gambar 13	Ekspresi Asialoglycoprotein receptor skor I	47
Gambar 14	Ekspresi Asialoglycoprotein receptor skor II	47
Gambar 15	Ekspresi Asialoglycoprotein receptor skor III	48
	Ekspresi Asialoglycoprotein receptor skor IV	48

DAFTAR LAMPIRAN

1. Rekomendasi Persetujuan Etik (Ethical Clereance)
2. Daftar Sampel penelitian
3. Data SPSS



DAFTAR SINGKATAN

VHB	Virus Hepatitis B
TBC	Tuberculosis
AIDS	Acquired Immune Deficiency Syndrome
WHO	World Health Organization
RISKESDAS	Riset Kesehatan Dasar
HBsAg	Hepatitis B surface Antigen
HBeAg	Hepatitis B early Antigen
HBcAg	Hepatitis B core Antigen
MTCT	Mother to Child Transmission
HBV-DNA	Hepatitis B Virus Deoxyribo Nucleic Acid
ASI	Air Susu Ibu
NTCP	Natrium Taurocholate Cotransporting Polypeptide
ASGP-R	Asialoglycoprotein receptor
NMTDDS	Nanoparticle Mediated Targeted Drug Delivery System
HCG	Hormon Chorionic Gonadotrophin
MDR1	Multidrug Resistant Gene 1
DNA	Deoxyribo Nucleic Acid
ORF	Open Reading Frame
Gen S	Gen surface/ permukaan
gen C	Gen Core
cccDNA	covalently close circle Deoxyribo Nucleic Acid
RNA	Ribonucleic Acid
mRNA	mesenger Ribonucleic Acid
LHBs	Large Hepatitis B protein
MHBs	Medium Hepatitis B protein
	Small Hepatitis B protein
	Hepatoceluler Carcinoma
	Urasil Guanin Guanin
	Urasil Adenin Guanin



Th1	T Helper 1
ALT	Alanine Aminotransferase
PCR	Polymerase Chain Reaction
HBIG	Imunoglobulan Hepatitis B
IFN	Interferon
JAK	Janus kinases
STAT	Signal transducer and activator of transcription proteins
SOCS2	Suppressor of Cytokine Signaling 2
TYK2	Tyrosine Kinase 2
IFN-α	Interferon - Alfa
TGF β1	Transforming Growth Factor beta 1
IFNAR1	Interferon-Alpha/Beta Receptor 1 alpha chain precursor
CRF2	cytokine receptor family class II
IL-10Rβ	Interleukin 10 Receptor Beta
ISGs	IFN stimulated genes
Gal/NAc	Acetylgalactosamine
CRD	Carcohidrat Recognition Domain
DC-ASGPR	Denritic Cell Asialoglycoprotein
DAB	Diaminobenzidine
GTP-protein	Guanosine Triphosphate protein
cyclic AMP	Cyclic adenosine monophosphate



BAB I

PENDAHULUAN

I.1 Latar belakang

Pada saat ini infeksi hepatitis menempati peringkat ke-7 dari penyebab kematian di dunia. Secara global, pada tahun 2015 prevalensi infeksi virus hepatitis B (VHB) sekitar 3,5%, dan sekitar 257 juta jiwa mengidap hepatitis B kronik pada populasi dunia, diperkirakan 900.000 jiwa meninggal akibat infeksi VHB kronik dan komplikasinya. Sekitar 25,3% dari keseluruhan pengidap penyakit hepatitis B adalah wanita usia produktif, sehingga diasumsikan bahwa 65 juta jiwa ibu usia produktif di dunia berpotensi menularkan VHB kepada bayinya.(World Health Organization, 2016) (World Health Organization, 2017)

Di South East Asia penyebab kematian akibat penyakit menular telah menurun, tetapi penyebab kematian akibat infeksi hepatitis seiring dengan waktu terus meningkat dibandingkan dengan kematian akibat TBC, AIDS, dan malaria. Hepatitis B dan C merupakan penyebab kematian tertinggi yaitu sekitar 90% dari keseluruhan infeksi virus hepatitis dan sisanya akibat infeksi hepatitis A dan E.(Tu, Patel and Shackel, 2017)

WHO memperkirakan 39,4 juta jiwa mengidap hepatitis B kronik di wilayah Sout East Asia , dengan prevalensi hepatitis B kronik tertinggi pada negara Korea, Myanmar, dan Timor Leste, sedangkan Bangladesh, India, Indonesia, dan Thailand merupakan daerah dengan prevalensi penularan VHB sedang, dan prevalensi terendah pada negara Buthan, Nepal, dan Srilangka. (Tu, Patel and Shackel, 2017)(CDC, 2017)

Di Indonesia informasi mengenai prevalensi hepatitis B dan hepatitis C terkendala antara lain kurang adekuatnya sistem surveilans akibat geografis Indonesia yang kepulauan dimana terdapat daerah-daerah yang susah dijangkau, dan adanya



keterbatasan sarana dalam deteksi infeksi hepatitis. Pada tahun 1990 sampai 1997 Indonesia merupakan negara dengan tingkat endemisitas hepatitis B tinggi dengan angka prevalensi 9,4%, sehingga tahun 1997 mulai dijalankan program imunisasi hepatitis B pada bayi baru lahir secara universal dan mulai intensif pada tahun 1999. Pada tahun 2013 melalui RISKESDAS yang mencakup 33 provinsi didapatkan prevalensi rata-rata HBsAg menurun yaitu 7,1% sehingga secara statistik Indonesia beralih dari negara dengan endemisitas tinggi ke negara dengan tingkat endemisitas sedang. Pada tahun 2014 diadakan penelitian pada 943 ibu hamil di Makassar dan didapatkan 64 ibu hamil positif HBsAg dan positif HBV DNA, dengan angka prevalensi 6,8 % (Fujiko M). Penelitian serupa juga dilakukan di Jawa Timur dengan angka prevalensi 4,7%, di Bali dengan angka prevalensi 1,9%, dan di Mataram dengan angka prevalensi 3,4%. (Yano *et al.*, 2015)(Muljono, 2017)

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)

Di negara dengan endemisitas infeksi VHB tinggi, transmisi ibu ke bayi / mother to child transmission (MTCT) merupakan mekanisme penularan yang paling penting. Usia pertama kali terinfeksi oleh VHB sangat berhubungan dengan perkembangan menjadi hepatitis B kronik. Bayi yang terinfeksi VHB saat lahir atau selama tahun pertama kehidupan sekitar 90% akan jadi kronik, pada usia penularan 1–6 tahun sekitar 30% -50% akan menjadi kronik, dan penularan pada anak-anak di atas usia 6 tahun dan pada dewasa sekitar 5%



-10% akan menjadi hepatitis B kronik. Dan setelah fase hepatitis B kronis sekitar 15%-40% akan berkembang menjadi sirosis hati dan karsinoma hepatoseluler. Pada tahun 2015 angka kematian secara global akibat hepatitis B kronik yang berkembang menjadi sirosis hepatis sekitar 720.000 jiwa dan akibat hepatoselular karsinoma sekitar 470.000 jiwa.(EPI Team(WHO), 2006)

Penularan VHB dari ibu ke bayi atau mother to child transmission (MTCT) adalah penularan VHB dari ibu ke bayi yang dimulai dari periode 28 minggu kehamilan sampai 28 hari setelah persalinan. Secara teoritis penularan VHB melalui jalur MTCT dapat melalui (Navabakhsh *et al.*, 2011) :

- Prenatal, selama kehamilan.
- Natal, saat proses persalinan.
- Post natal, selama periode perawatan bayi dan saat menyusui.

Penularan VHB prenatal atau transmisi selama kehamilan mempunyai resiko terkecil dalam MTCT, walaupun demikian pengetahuan secara pasti tentang mekanisme penularan jalur ini belum banyak diketahui, dimana pengetahuan pasti tentang mekanisme penularan sangat berhubungan dengan metode profilaksis dan penanganan infeksi VHB. Beberapa hipotesis mengenai jalur penularan selama kehamilan yang mungkin terjadi antara lain(Gentile and Borgia, 2014) :

- VHB berhasil menembus barrier plasenta akibat adanya kebocoran pada plasenta yang terjadi pada saat adanya kontraksi uterus selama kehamilan.
- VHB dapat menginfeksi semua jenis sel plasenta sebelum VHB menginfeksi janin.



Beberapa studi menjelaskan bahwa HBV-DNA terdeteksi pada oosit dan pada sperma janin telah terinfeksi sejak masa konsepsi.

- Ascending infeksi yang berasal dari cairan vagina yang mengandung VHB menginfeksi janin dalam kandungan.

Penularan VHB saat persalinan mempunyai resiko terbesar dalam MTCT, sebagian besar di sebabkan oleh kontak bayi dengan cairan ibu atau darah ibu pada saat persalinan, dengan metode persalinan yang terstandart dan profilaksis imunisasi yang telah di rekomendasikan dengan jadwal yang tepat dapat menurunkan resiko infeksi melalui jalur ini. (Navabakhsh *et al.*, 2011)

Penularan VHB postnatal mempunyai resiko sebesar kurang lebih 34%, hal ini terjadi saat kontak ibu dengan bayi pada masa perawatan bayi, menyusui tanpa adanya luka pada puntung susu bukanlah faktor resiko dalam MTCT, dikarenakan konsentrasi HBsAg sangat sedikit pada ASI, walaupun ASI mengandung HBV DNA dengan imunisasi profilaksis pada bayi, ibu tidak perlu menunda menyusui bayi sampai imunisasi selesai. (Qiu *et al.*, 2010)(Yi *et al.*, 2016)

Pengetahuan mengenai mekanisme penularan VHB sangat berhubungan dengan strategi profilaksis dan penanganan yang akan dilakukan. Dengan imunisasi profilaksis secara pasif dengan pemberian HB Imunoglobulin pada 24 jam pertama bayi lahir, dan imunisasi aktif pada ibu hamil dan bayi pada usia 6 bln dapat menurunkan resiko MTCT sampai 95%. (Abdi *et al.*, 2015)

Terdapat kegagalan imunisasi profilaksis walaupun telah dilaksanakan secara adekuat yang disebut sebagai resiko residu, dimana 3-5% individu masih akan tertular VHB setelah prosedur imunisasi profilaksis adekuat dilakukan. Tingginya viral load dan HBeAg positif merupakan faktor utama terjadinya resiko residu.(World Health Organization, 2017) Tanpa imunisasi profilaksis ibu dengan HBeAg positif dan HBsAg negatif mempunyai resiko transmisi sekitar 70-90%, sedangkan



g positif dan HBeAg negative tanpa profilaksis mempunyai resiko penularan 10-15%. (Wang dan Gu, 2005)

Tingginya viral load sangat berhubungan dengan resiko MTCT dan dapat menyebabkan resiko residu, dimana nilai viral load pada ibu 10^6 - 10^7 copies/ml mempunyai resiko residu sekitar 3%, nilai viral load pada ibu 10^7 - 10^8 copies/ml mempunyai resiko residu sekitar 7%, dan nilai viral load pada ibu $> 10^8$ copies/ml mempunyai resiko residu lebih dari 8%. (Shepard *et al.*, 2006)(Ngui *et al.*, 1998)(Li, Hou and Cao, 2015)

Disamping faktor HBeAg positif dan tingginya viral load ibu, diduga infeksi intrauterin melalui jalur transplenta merupakan faktor resiko dalam kegagalan vaksinasi, bayi yang terinfeksi VHB melalui jalur transplental mempunyai resiko residu setelah pemberian imunisasi profilaksis yang adekuat. Case control study yang dilakukan di cina oleh Xu et Al, pada 402 ibu hamil dengan HBsAg positif, didapatkan 3,7% bayi yang dilahirkan positif HbsAg, dan didapatkan adanya korelasi dengan HBeAg ibu positif dan adanya HBV DNA pada sel endotel kapiler pada vili plenta.(Bhat and Anderson, 2007)(Manuscript, 2014)

Pada hepar, virus hepatitis B masuk ke hepatosit melalui perantaraan natrium taurocholate cotransporting polypeptide (NTCP) reseptor atau melalui endositosis oleh perantaraan Asialoglycoprotein receptor (ASGP-R). (Johansson, 2007) (Vyas *et al.*, 2018)

Pada plasenta manusia tidak terdapat ekspresi reseptor NTCP tetapi terdapat ekspresi NTCP pada jumlah yang kecil pada plasenta tikus.(Moseley, 2013). Pada penelitian Ashish Kumar Vyas et al pada tahun 2017 didapatkan adanya ekspresi ASGP-R pada plasenta terutama pada ibu dengan HBsAg positif, terdapat adanya kolonisasi ASGP-R pada trofolblas dan sel denritik plasenta, sehingga terdapat kemungkinan bahwa sel trofolblas dan sel denritik placenta merupakan sel pembawa VHB dari ibu ke bayi.(Vyas *et al.*, 2018)



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. Kerja ASGP-R bergantung pada kalsium, sehingga kalsium sangat penting untuk pengenalan dan interaksi antara ASGP-R dan ligan.(Li *et al.*, 2016) Pada hewan coba ikatan antara ASGP-R dan ligan juga dapat di blok dengan pemberian zinc and copper, dimana pemberian zinc dan copper dapat menurunkan sekitar 50% ikatan antara ASGP-R dengan ligan.(McAbee and Jiang, 1999)

Dengan mempertimbangkan hasil-hasil penelitian tentang terdapatnya ekspresi ASGP-R pada plasenta ibu HbsAg positif, yang merupakan reseptor pada permukaan sel-sel plasenta dan permukaan sel denitrik pada plasenta yang berperan dalam mekanisme transmisi VHB dari ibu ke bayi melalui plasenta, maka saya bermaksud untuk meneliti ekspresi ASGP-R pada plasenta sehingga dapat dijadikan salah satu pertimbangan dalam patogenesis penularan Virus Hepatitis B dari ibu ke janin, sekaligus dapat dijadikan bahan pertimbangan penelitian selanjutnya dalam pencegahan dan penanganan penularan Virus Hepatitis B.



I.2 Rumusan Masalah

Berdasarkan latar belakang masalah diatas dapat dirumuskan suatu pertanyaan penelitian :

Apakah terdapat perbedaan tingkat ekspresi Asialoglicoprotein receptor (ASGP-R) pada plasenta ibu hamil dengan serum HBsAg positif - HBeAg positif, dan serum HBsAg positif - HBeAg negatif.

I.3 Tujuan Penelitian

I.3.1 Tujuan Umum :

Menilai perbedaan ekspresi pewarnaan imunohistokimia Asialoglicoprotein receptor (ASGP-R) pada plasenta ibu hamil dengan serum HBsAg positif - HBeAg positif, dan serum HBsAg positif - HBeAg negatif.

I.3.2 Tujuan Khusus :

1. Menentukan skor ekspresi imunohistokimia Asialoglycoprotein plasenta dari ibu hamil dengan serum HBsAg positif.
2. Menentukan skor ekspresi imunohistokimia Asialoglycoprotein plasenta dari ibu hamil dengan serum HBsAg positif - HBeAg positif
3. Menentukan skor ekspresi imunohistokimia Asialoglycoprotein plasenta dari ibu hamil dengan serum HBsAg positif - HBeAg negatif.
4. Membandingkan skor ekspresi imunohistokimia Asialoglycoprotein plasenta dari ibu hamil dengan kelompok serum HBsAg positif - HBeAg positif dan HBsAg positif - HBeAg



I.4. Hipotesis

Skor ekspresi imunohistokimia Asialoglycoprotein plasenta pada ibu dengan serum HBsAg positif - HBeAg positif terekspresi dengan derajat lebih tinggi dibandingkan dengan skor ekspresi imunohistokimia Asialoglycoprotein pada ibu dengan serum HBsAg positif - HBeAg negatif.

I.5. Manfaat Penelitian

I.5.1 Manfaat Aplikasi :

Data penelitian ini dapat dimanfaatkan untuk penerapan klinis dalam pengembangan profilaksis dan terapi, dalam mencegah penularan Virus Hepatitis B dari ibu ke bayi.

I.5.2 Manfaat Pengembangan Ilmu :

1. Memberikan informasi ilmiah tentang adanya reseptor Asialoglycoprotein pada sel trofoblast dan sel imun yang berada pada plasenta.
2. Memberikan informasi ilmiah tentang Asialoglycoprotein reseptor pada placenta yang berfungsi sebagai reseptor bagi VHB dalam penularan penyakit hepatitis B secara transplasental.
3. Data penelitian ini dapat dimanfaatkan sebagai dasar penelitian lebih lanjut dalam patomekanisme penularan virus HBV secara transplasenta melalui perantara Asialoglicoprotein Receptor.



BAB II

TINJAUAN PUSTAKA

II.1 Plasenta

Istilah plasenta mulai diperkenalkan pada zaman Renaissance oleh Realdus Columbus pada tahun 1559. Plasenta diambil dari istilah Latin yang memberi arti flat cake. Plasenta adalah struktur yang berfungsi sebagai media penyambung/penghubung antara organ fetus dan jaringan maternal agar pertukaran fisiologis dapat terjadi. (Pizzi *et al.*, 2012) Pada persalinan aterm, plasenta yang dilahirkan berbentuk cakram dengan ukurannya dapat mencapai diameter 22 cm, tebal 2,5 cm, dan berat sekitar 450-500 gram.(Avagliano *et al.*, 2016)

II.1.A Perkembangan Plasenta

Setelah nidasi, trofoblas terdiri atas 2 lapisan, yaitu bagian dalam disebut sitotrofoblas dan bagian luar disebut sinsitotrofoblas. Endometrium atau sel desidua di mana terjadi nidasi menjadi pucat dan besar disebut reaksi desidua yang berfungsi sebagai sumber pasokan makanan. (Dunk, Huppertz and Kingdom, 2018)

Pada minggu ke 9 kehamilan sebagian sel trofoblas terus menembus bagian dalam lapisan endometrium mendekati lapisan basal endometrium dimana terdapat ujung pembuluh spiralis, kemudian terbentuk lakuna yang berisi plasma ibu, pada saat ini dihasilkan hormon chorionic gonadotrophin (hCG). Fungsi hormon hCG adalah merangsang pertumbuhan korpus luteum, korpus luteum akan mensekresikan hormon progesteron yang akan memelihara kehamilan sampai berfungsi sempurna. hCG disekresikan dalam jumlah yang makin meningkat

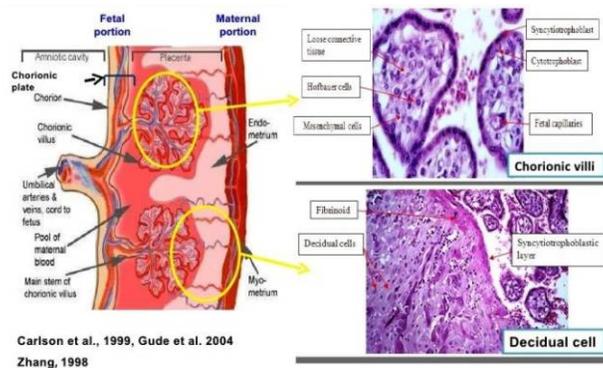


sampai akhir trimester pertama kehamilan dan setelah itu sekresinya menurun. (Maltepe and Penn, 2017)

Proses invasi trofoblas tahap kedua akan mencapai bagian miometrium terjadi pada kehamilan 14-15 minggu dan saat ini perkembangan plasenta telah lengkap, dan lakuna yang terbentuk akan menjadi ruang intervilli. Pada minggu ke 16 dan seterusnya jumlah dan ukuran pembuluh darah fetal meningkat, sedangkan dinding vilinya menjadi lebih tipis, sehingga selama trimester tengah permeabilitas plasenta meningkat. Setelah minggu ke 20, plasenta terus bertambah luas, tetapi tidak bertambah tebal sampai pada kehamilan cukup umur (aterm) diameternya sekitar 23 cm, merupakan organ yang bulat, datar, dengan ketebalan 2 cm di bagian tengahnya tetapi lebih tipis di tepi tepinya dan memiliki berat ± 500 g. (Maltepe and Penn, 2017)(Dunk, Huppertz and Kingdom, 2018)

II.1.B Anatomi 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 1. 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 vili 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 m². Bagian tengah villi adalah stoma yang terdiri atas fibroblas, beberapa sel hofbauer dan cabang-cabang

kanalar janin. Bagian luar villi ada 2 lapis, yaitu sinsitotrofoblas dan sitotrofoblas yang pada lapisan sitotrofoblas akan menipis. Darah ibu yang mengisi ruang intervillier spiral yang berasal dari desidua basalis. 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

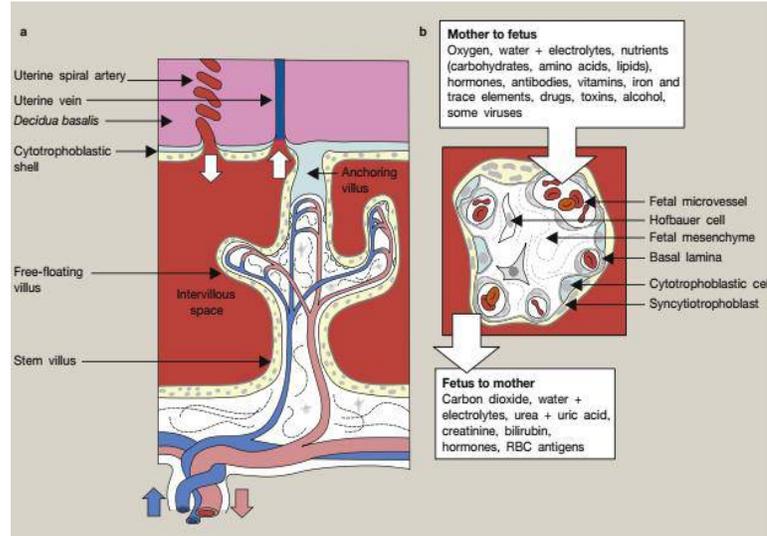
Didalam uterus permukaan maternal plasenta terletak berdampingan dengan desidua pada permukaan uterus. Villi korion pada permukaan maternal tersusun dalam lobus atau kotiledon. Alur-alur yang memisahkan kotiledon disebut sulcus. Permukaan sulcus ini berwarna merah gelap, karena adanya darah maternal di dalam ruangan antar vili dan adanya darah fetal di dalam pembuluh darah yang terdapat pada setiap villus. Pada persalihan cukup umur (aterm) permukaan ini teraba agak kasar karena adanya Fibrin yang dideposisikan diatas villi, dan deposit kalsium.(Faye, 2006)

II.1.C Fungsi Plasenta

Plasenta merupakan struktur utama yang menjadi penghubung antara fetus dan sekelilingnya. Umumnya, lapisan trofoblas dan lapisan endotel pembuluh darah fetus berfungsi sebagai membran semipermeable. Fungsi plasenta antara lain adalah untuk respirasi, nutrisi, obat serta sebagai organ endokrin. Fungsi plasenta melibatkan proses transfer molekul dari ibu ke anak, melalui proses difusi, yaitu perpindahan molekul dari larutan yang berkonsentrasi tinggi ke larutan



di rendah melalui membran semi-permeabel. Proses difusi terbagi menjadi difusi dari reaksi enzymatic dan pinositosis, dan difusi pasif yang terdiri dari difusi pasif dengan fasilitas.(Zakowski and Herman, 2004)



Gambar 2. Peredaran darah dan pertukaran oksigen dan karbon dioksida pada pembuluh darah ibu dan bayi

Respirasi

Vaskularisasi yang luas di dalam vili dan perjalanan darah ibu dalam ruang intervillus yang relatif pelan memungkinkan pertukaran O_2 dan CO_2 antara darah ibu dan janin melalui difusi pasif. Saturasi dalam ruang intervillus sebesar 90 – 100% dan PO_2 sebesar 90 – 100 mmHg, eritrosit janin mengambil oksigen dengan saturasi 70% dan PO_2 30 – 40 mmHg, pada keadaan ini sudah memadai untuk memenuhi kebutuhan janin. (Witkin, 2008)

Ion Hidrogen, bicarbonate dan asam laktat dapat menembus plasenta melalui difusi sederhana, hal ini sangat berkaitan erat status keseimbangan asam-basa antara ibu dan anak. Efisiensi pertukaran ini tergantung pada pasokan darah ibu melalui *arteri spiralis* dan fungsi

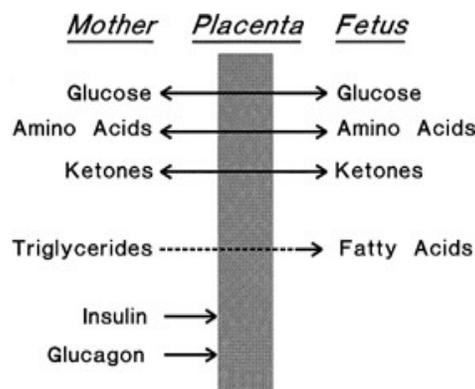
darah ibu terbatas seperti pada penyakit hipertensi dalam kehamilan, peneuaan
 1 saatnya, kehamilan postmatur, hiperaktivitas uterus atau tekanan tali
)8)



Transfer nutrien

Sebagian besar nutrien mengalami transfer dari ibu ke janin melalui metode transfer aktif yang melibatkan proses enzimatik. Nutrien yang kompleks akan dipecah menjadi komponen sederhana sebelum di transfer dan mengalami rekonstruksi ulang pada villi choralis janin. Glukosa sebagai sumber energi utama bagi pertumbuhan janin (90%), 10% sisanya diperoleh dari asam amino. Jumlah glukosa yang mengalami transfer meningkat setelah minggu ke 30. Sampai akhir kehamilan, kebutuhan glukosa kira-kira 10 gram per kilogram berat janin, kelebihan glukosa dikonversi menjadi glikogen dan lemak. Glikogen disimpan di hepar dan lemak ditimbun disekitar jantung dan belakang skapula. Pada trimester akhir, terjadi sintesa lemak 2 gram perhari sehingga pada kehamilan 40 minggu 15% dari berat janin berupa lemak. Hal ini menyebabkan adanya cadangan energi sebesar 21.000 KJ dan diperlukan untuk fungsi metabolisme dalam regulasi suhu tubuh janin pada hari-hari pertama setelah lahir. (Donnelly and Campling, 2016)

Pada bayi preterm atau dismatur, cadangan energi lebih rendah sehingga akan menimbulkan permasalahan. Lemak dalam bentuk asam lemak bebas sulit untuk di transfer. Lemak yang mengalami proses transfer di resintesa kedalam bentuk fosfat dan lemak lain dan disimpan dalam jaringan lemak sampai minggu ke 30. Setelah itu, hepar janin memiliki kemampuan untuk sintesa lemak dan mengambil alih fungsi metabolisme.(Cross, 2006)



Gambar 3. Transfer nutrisi antara maternal dan fetal.

Glukosa, keton, dan beberapa asam amino melewati plasenta dari ibu ke fetus melalui mekanisme difusi. Trigleserida dalam darah ibu dihidrolase di dalam plasenta menghasilkan asam lemak yang ada di dalam sirkulasi fetus. Insulin dan glukagon tidak dapat melewati plasenta.

Fungsi endokrin

Plasenta adalah tempat pembuatan hormon-hormon, khususnya korionik gonadotropin, korionik somato-mammotropin (*placental lactogen*), estrogen, dan progesteron. Korionik tirotopin dan relaksin juga dapat diisolasi dari jaringan plasenta. (Donnelly and Campling, 2016)

Transfer obat

Membran pada plasenta bertindak sebagai '*barrier*' untuk transfer bahan ke fetus termasuk tranfer obat. Bahan yang dapat melewati plasenta dipengaruhi oleh beberapa faktor, yaitu: (Zakowski and Herman, 2004)

- (1) Kelarutan dalam Lemak: obat lipofilik mempunyai kecenderungan yang lebih besar untuk melewati sawar plasenta.
- (2) Besar ukuran molekul: Obat dengan berat molekul 200-500 dapat menembusi sawar plasenta dengan mudah, 500-1000 masih dapat melewati sawar plasenta tetapi agak susah, dan obat yang memiliki berat molekul lebih dari 1000 tidak dapat melewati sawar plasenta.



- (3) Protein transpor: dalam beberapa dekade terakhir ini, jumlah transpor protein untuk obat semakin banyak diidentifikasi. Contohnya seperti P-glikoprotein yang *diencode* oleh gen MDR1. Inhibisi transporter ini bisa menyebabkan akumulasi obat di dalam fetus.
- (4) Pengikat protein: tingkat obat yang terikat pada protein plasma (terutama albumin) juga menyumbang pada kadar serta jumlah obat yang melewati plasenta.

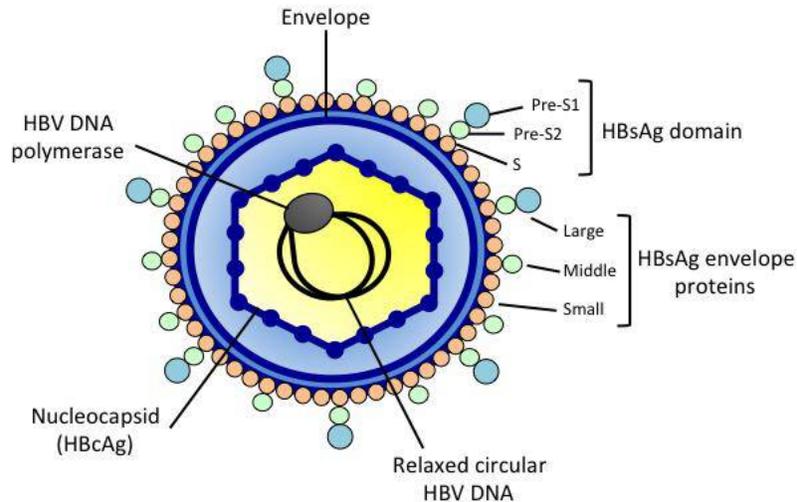
II.2 Virus Hepatitis B (VHB)

Proses penemuan virus Hepatitis B diawali oleh Blumberg dkk. Pada tahun 1965 yang melakukan penelitian untuk mencari antibodi yang timbul terhadap suatu lipoprotein. Mereka mendapatkan suatu antibodi pada 2 orang penderita hemofilia yang sering mendapatkan transfusi darah, yang bereaksi dengan suatu antigen yang didapatkan dari seorang aborigin Australia. Pada saat itu, ditemukan bahwa antigen tersebut didapati pada 20% penderita Hepatitis virus. Antigen ini dulu dinamakan antigen Australia dan sekarang menjadi HBsAg. Pada tahun 1970, Dane dkk. melihat untuk pertama kalinya di bawah mikroskop elektron partikel HBsAg dan partikel Virus Hepatitis B utuh yang kini dinamakan partikel Dane. (Patlak, 2000)

Virus Hepatitis B (VHB) utuh adalah suatu virus DNA yang berlapis ganda (double shelled) dengan diameter 42 nm. Bagian luar virus ini terdiri dari HBsAg sedang bagian dalam adalah nukleokapsid yang terdiri dari HBcAg. Dalam nukleokapsid didapatkan kode genetik VHB yang terdiri dari DNA untai ganda (double stranded) dengan panjang 3200 nukleotida. (Chang,

2007).





Gambar 4. Struktur Virus Hepatitis B

Organisasi Genom

Genom VHB terdiri dari kurang lebih 3200 pasangan basa. Telah diketahui adanya 4 *open reading frame* (ORF) virus hepatitis B yang letaknya berhimpitan. Keempat ORF itu adalah S untuk gen S (*surface/ permukaan*), C untuk gen C (*core*), X untuk gen X, P untuk gen P (polymerase). Dua ORF lainnya (ORF5 dan ORF6) telah dideskripsikan tetapi masih membutuhkan konfirmasi lebih lanjut.

Gen S dan C mempunyai hulu yang disebut *pre-S* dan *pre-C*. daerah C dan *pre-C* mengkode protein nukleokapsid, HBcAg dan HBeAg. Daerah *Pre-C* terdiri dari 87 nukleotida yang mengkode untuk 29 asam amino, sedangkan gen C mengkode 212 asam amino precursor untuk HBeAg. ORF S terdiri dari bagian *pre-S2*, *pre-S1*, dan S, mengkode untuk protein HBsAg. Gen ini terdiri dari 226 asam amino.



upakan ORF terpanjang dan mengkode DNA polymerase, gen ini juga berfungsi *transcriptase*. Gen X mengkode 2 protein yang bekerja sebagai transaktivator berfungsi membantu replikasi virus. Gen ini merupakan ORF terpendek. Gen ini

mengkode untuk pembentukan protein X VHB (HBxAg) yang terdiri dari 154 asam amino. (Liang, 2010)

Adanya DNA-VHB di dalam serum merupakan baku emas untuk menilai aktivitas replikasi virus. DNA-VHB dapat dideteksi dengan metode hibridisasi atau dengan metode yang lebih sensitive yaitu dengan *polymerase-chain-reaction* (PRC). DNA-VHB kuantitatif sangat bermanfaat untuk memperkirakan respons penyakit terhadap terapi.

Siklus Replikasi VHB dibagi menjadi beberapa tahap sebagai berikut : (robert, 2016)

1. Penempelan (*attachment*) virus Hepatitis B pada sel hepatosit. Penempelan tersebut dapat terjadi dengan perantaraan protein pre-S.
2. VHB (virus hepatitis B) masuk (penetrasi) ke dalam sel dengan mekanisme endositosis
3. Pelepasan partikel core yang terdiri dari HbcAg, enzim polimerase dan DNA VHB ke dalam sitoplasma. Partikel core tersebut selanjutnya ditransportasikan menuju nukleus hepatosit
4. Karena ukuran lubang pada dinding nukleus lebih kecil dari partikel core, sebelum masuk nukleus akan terjadi *genom uncoating* (lepasnya HbcAg), dan selanjutnya genom VHB yang masih berbentuk *partially double stranded* masuk ke dalam nukleus
5. Selanjutnya *partially double stranded* DNA tersebut akan mengalami proses DNA *repair* menjadi *double stranded covalently close circle* DNA (cccDNA)
6. Transkripsi cccDNA menjadi pregenom RNA dan beberapa messenger RNA (mRNA, LHBs, mRNA MHBs, dan mRNA SHBs)
7. Pregenom RNA dan messenger RNA akan keluar dari nukleus melalui *nucleus pore*.

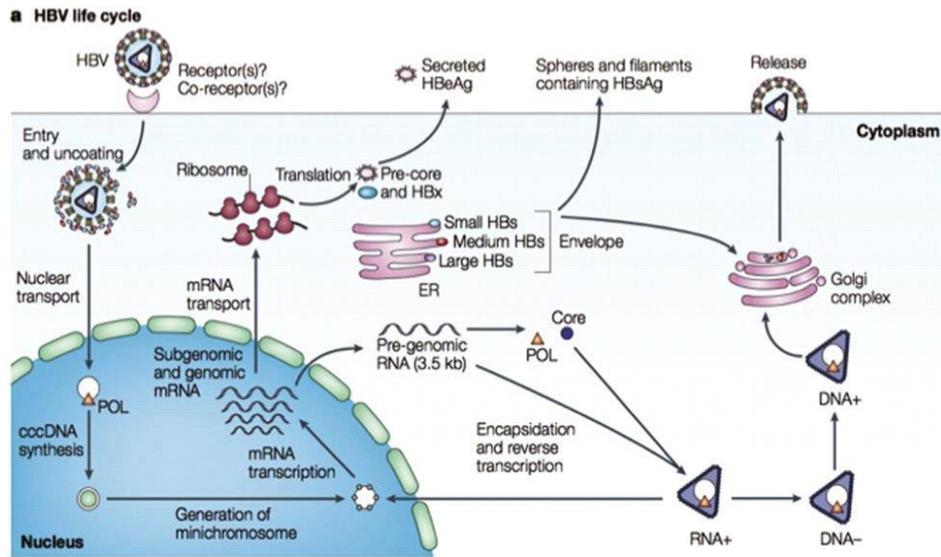


Pregenom RNA dan messenger RNA akan menghasilkan protein core (HbcAg), dan enzim polimerase, sedangkan translasi mRNA LHBs, mRNA MHBs, dan

mRNA SHBs akan menghasilkan komponen protein HbsAg, yaitu *large* protein (LHBs), *middle* protein (MHBs), dan *small* (SHBs)

8. Enkapsidasi pregenom RNA, HbcAg dan enzim polimerase menjadi partikel core. proses ini disebut juga *assembly* dan terjadi di dalam sitoplasma
9. Proses maturasi genom di dalam partikel core dengan bantuan *enzim polymerase* berupa proses transkripsi balik pregenom RNA. Proses ini dimulai dengan proses *priming* sintesis untai DNA (-) yang terjadi bersamaan dengan degradasi pregenom RNA, dan akhirnya sintesa untai DNA (+)
10. Selanjutnya terjadi proses *coating* partikel core yang telah mengalami maturasi genom oleh protein HbsAg. Proses *coating* tersebut terjadi di dalam retikulum endoplasmik. Di samping itu di dalam retikulum endoplasmik juga terjadi sintesa partikel VHB lainnya yaitu partikel tubuler dan partikel sferik yang hanya mengandung LHBs, MHBs, SHBs (tidak mengandung partikel *core*)
11. Selanjutnya melalui apparatus golgi akan disekresi partikel-partikel VHB yaitu partikel dane, partikel tubuler, partikel sferik. Hepatosit juga akan mensekresikan HbeAg langsung ke dalam sirkulasi darah karena HbeAg bukan merupakan bagian struktural partikel VHB.



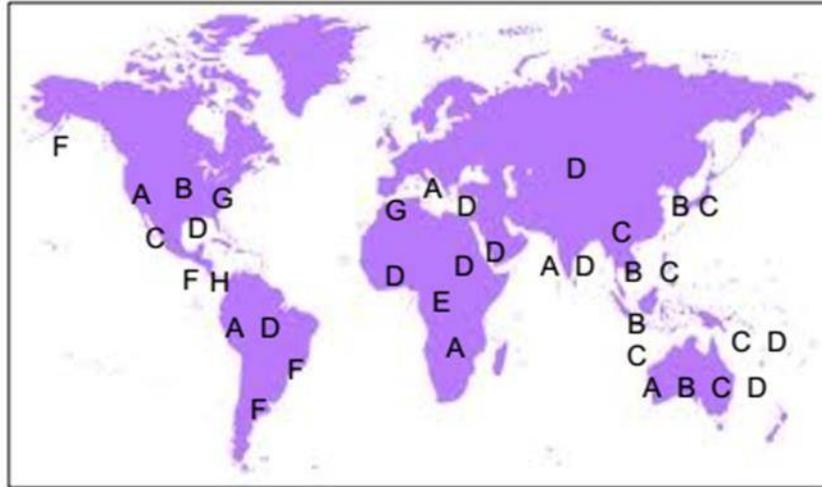


Gambar 5. Siklus hidup virus hepatitis B

Keragaman genetik virus Hepatitis B

Genotipe virus hepatitis B diklasifikasikan menjadi delapan genotipe, A ke H, berbeda satu sama lain dengan urutan divergensi melebihi 8% dari genom lengkap. Baru-baru ini, dua genotipe (I dan J) ditemukan di Asia dan sementara diusulkan sebagai genotipe baru. Genotipe HBV dikategorikan menjadi beberapa subgenotipe berdasarkan urutan perbedaan 4-8% dari seluruh genom. Genotipe B dan C, yang dominan di Asia Timur dan Tenggara, dapat dibagi menjadi subgenotipe yaitu genotipe B telah diklasifikasikan menjadi sembilan subgenotipe B1 - B9, dan genotipe C menjadi enam belas subgenotipe C1 - C16.





Gambar 6. Sebaran genotype virus hepatitis

Genotype B dan C dengan subgenotipe mereka ada di Asia Timur dan Tenggara. Menariknya, diantara sembilan subgenotipe genotype B dan enam belas subgenotipe genotype C, beberapa ditemukan di seluruh kepulauan Indonesia: B2, B3, B5, B8, dan B9 dari genotype B, dan C1, C2, C5, C6, C8, C10 hingga C16 dari genotype C. Di Indonesia, subtipe genotype B menonjol di pulau-pulau barat; genotype C di pulau-pulau timur; dan, genotype B dan C di antara kepulauan Indonesia bagian barat dan timur. Semakin banyak bukti yang mendukung peran genotype HBV dalam aktivitas dan perkembangan penyakit. Genotype HBV telah dilaporkan sebagai faktor yang mempengaruhi DNA HBsAg dan tingkat kronisitas. Korelasi positif antara HBsAg dan HBV DNA telah dibuktikan pada kedua genotype. Genotype C HBV lebih terkait dengan tingkat pembawa HBeAg yang lebih tinggi, lebih rendah tingkat serokonversi HBeAg spontan, tingkat DNA HBV yang lebih tinggi, lebih tinggi aktivitas histologis, dan proporsi yang lebih tinggi dari pasien yang mengembangkan sirosis dan HCC. Masalah kesehatan masyarakat yang terkait dengan keragaman



1 diselidiki, Nukleotida substitusi atau mutasi asam amino dalam gen permukaan masing-masing, telah ditunjukkan terkait dengan kegagalan vaksinasi. Penelitian

sebelumnya menunjukkan bahwa terdapat adanya mutasi pada HBsAg sehingga protein permukaan yang menghasilkan HBsAg tidak terdeteksi meskipun terdapat adanya DNA HBV. Selain mutasi pada HBsAg, HBeAg negatif dengan kadar DNA virus (viral load) yang tetap tinggi, sering dikaitkan dengan munculnya varian dengan mutasi pada regio pre-C dan/atau basal core promoter. Salah satu precore mutasi paling umum adalah G1896A, yang mengubah kodon triptofan (UGG) menjadi kodon terminasi (UAG). (Thedja, 2012)

II.3 Transmisi VHB dari Ibu ke Janin

Selama kehamilan terjadi beberapa perubahan pada sistem imun ibu, seperti pergeseran pada keseimbangan Th1 ke respon Th2, peningkatan jumlah dari regulator sel T, dll, yang berkontribusi terhadap penurunan respon imun terhadap HBV. Tujuan dari perubahan ini adalah untuk mencegah terjadinya penolakan terhadap fetus yang sebagian bersifat alogenis terhadap sistem imun ibu. Tetapi perubahan ini menyebabkan peningkatan DNA HBV dan penurunan level aminotransferase. Setelah persalinan terjadi perbaikan kembali sistem imun yang menyebabkan hal yang sebaliknya. Terjadi peningkatan alanine aminotransferase (ALT) yang signifikan dan penurunan DNA HBV setelah melahirkan. (Tran, 2011)

Mekanisme transmisi intrauterine masih belum banyak diketahui tapi terdapatnya infeksi intrauterine diperlihatkan dalam beberapa studi, diindikasikan dengan ditemukannya HBsAg dan HBV DNA pada bayi baru lahir dan plasenta dengan studi PCR. Faktor resiko untuk terjadinya infeksi intrauterine adalah ibu dengan HBeAg positif, HBV DNA yang terdeteksi, mutasi spesifik allele pada VHB ibu, riwayat partus prematurus iminens, dan infeksi hepatitis B akut didapat saat



at trimester akhir. HBeAg dengan viral load yang tinggi pada ibu (DNA HBV merupakan resiko yang tinggi untuk terjadinya transmisi virus kepada janin di ile and Borgia, 2014)

Sejak lama para ahli berpendapat bahwa partikel VHB utuh (partikel Dane) dalam keadaan biasa tidak dapat menembus plasenta. Dahulu diduga lewatnya partikel Dane melalui plasenta hanya terjadi bila terdapat kebocoran plasenta, misalnya bila terjadi robekan dan lain-lain. Namun, banyak bukti menunjukkan bahwa dalam keadaan tertentu tanpa kebocoran plasenta juga dapat terjadi perpindahan virus. Bukti-bukti tersebut antara lain 43,8% dari jaringan hati dan serum bayi yang dilahirkan oleh ibu HBsAg positif yang mengalami abortus ternyata menunjukkan DNA VHB yang positif dan bahkan 33,3% bayi-bayi tersebut telah mengalami integrasi DNA VHB dalam genom sel hati. Disamping itu, banyak neonatus yang menunjukkan HBsAg positif dengan titer yang sangat tinggi pada darah tali pusat ataupun darah bayi yang diambil pada hari-hari pertama setelah lahir. Hal ini menunjukkan bahwa VHB telah mengalami replikasi sebelum bayi dilahirkan.(Abdi *et al.*, 2015)

Sampai saat ini seorang bayi dikatakan telah mendapat infeksi VHB inutero bila dalam jangka waktu 6 – 12 bulan bayi tersebut telah menunjukkan HBsAg yang positif atau terdeteksinya HBV DNA pada bayi baru lahir dari ibu yang terinfeksi HBV. (Gentile and Borgia, 2014)

Tanpa profilaksis resiko transmisi ibu ke bayi sangat tinggi. Bervariasi tergantung dari status HBeAg/anti-HBe ibu. 70%-90% pada ibu dengan HBeAg positif, 25% pada ibu dengan HBeAg negatif/HBeAb negatif, dan 12% pada ibu dengan HBsAg negatif/anti-HBe positif. Program skrining pada ibu hamil bertujuan untuk mengidentifikasi HBsAg positif pada ibu merupakan pemeriksaan yang umumnya di lakukan pada kehamilan di kebanyakan negara. Saat HBsAg positif teridentifikasi maka bayi akan mendapatkan imunoprofilaksis aktif dan pasif untuk mencegah penularan secara vertikal dari ibu ke bayi. Imunoprofilaksis pasif adalah dengan



noglobulin Hepatitis B (HBIG) dan imunoprofilaksis aktif adalah dengan vaksin hepatitis B. Meskipun dengan pemberian profilaksis ini efektif dalam

mencegah penularan HBV melalui ibu, namun beberapa anak (3%-13%) yang lahir dari ibu dengan HBsAg positif, terutama dengan HBeAg akan menjadi karier HBsAg meskipun telah diberikan imunoprolifaksis baik secara aktif maupun pasif. (Hou, Liu and Gu, 2005)

II.4 Immunotoleran pada hepatitis B kronik berhubungan dengan HBeAg

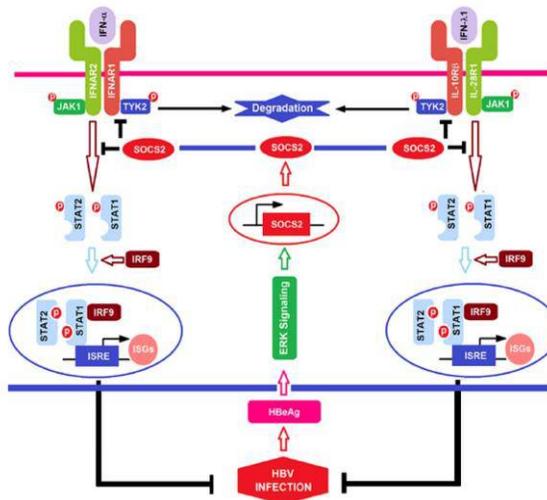
Hepatitis B kronis merupakan suatu kondisi yang dapat menyebabkan banyak komplikasi dan sekuele termasuk sirosis dan karsinoma hepatoseluler. Terjadinya Hepatitis B kronik adalah suatu interaksi yang kompleks antara virus hepatitis B, lingkungan dan faktor host, yang mencetuskan suatu reaksi imun yang berbeda-beda antar individu. Secara konseptual keadaan keseimbangan antara sistem kekebalan host dan virus hepatitis B akan menyebabkan suatu reaksi imun yaitu immune tolerant, immune clearance.

Mekanisme di balik immune toleran belum sepenuhnya diketahui, salah satunya yang diketahui adalah Tcell hyporesponsif yang disebabkan oleh anergi, delesi, gangguan pematangan sel T, dan perluasan regulasi sel T.

HBeAg ibu dapat melewati plasenta ke fetus dan merangsang toleransi sel T dalam uterus. (Borgia *et al.*, 2012). Mekanisme yang diusulkan dimana VHB melalui HBeAg membajak jalur IFN / JAK / STAT melalui mengaktifkan SOCS2 untuk memfasilitasi penghindaran imun dan infeksi virus. Selama infeksi virus hepatitis B (HBV), protein virus ekstraseluler (hepatitis B e antigen, HBeAg) mengaktifkan faktor seluler SOCS2 melalui pengaturan pensinyalan ekstraseluler yang diatur protein kinase (ERK). SOCS2 aktif kemudian membajak jalur IFN / JAK / STAT untuk mengurangi tyrosine kinase 2 (TYK2) stabilitas dan fosforilasi, menurunkan regulasi interferon- α / β reseptor 1 (IFN- α / β R1, IFNAR1) dan interferon- λ 1 (keluarga reseptor 4, CRF2-4 atau IL-10R β) produksi, menipiskan transduser sinyal dan aktivator 1 (STAT1) fosforilasi dan translokasi nukleus, dan akhirnya memblokir



IFNstimulated genes (ISGs) ekspresi, yang menghasilkan fasilitasi penghindaran imun dan infeksi persisten.(Yu *et al.*, 2017)



Gambar 7. Jalur HBeAg menyebabkan immunotoleran pada infeksi hepatitis B

Seorang bayi dengan infeksi perinatal oleh VHB mempunyai predisposisi untuk mengalami infeksi VHB kronis, dikarenakan pada neonatus system imunnya belum sempurna sehingga pada neonatus yang lahir dari ibu pengidap HBeAg positif maka bayi akan mengidap HBeAg positif pula, diduga HBeAg ibu akan melewati barrier plasenta dan HBeAg ini menyebabkan sel T *helper* tidak responsif sehingga akan mengganggu pengenalan dan penghancuran hepatosit oleh sel T sitotoksik.(Borgia *et al.*, 2012)

II.5 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



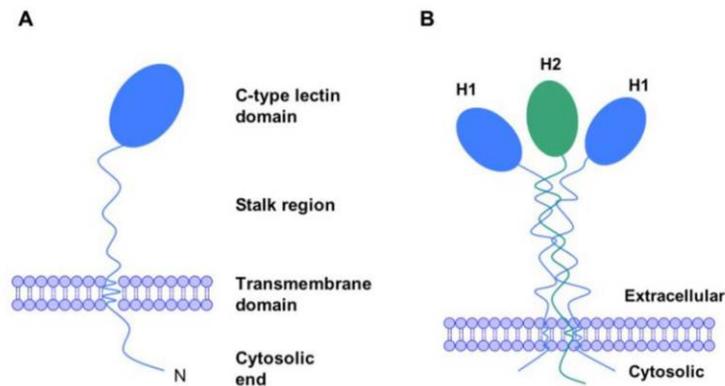
uarga lectin tipe-C, yang memiliki karakteristik membutuhkan Ca^{2+} untuk a dan mengandung jembatan disulfida dalam pengenalan karbohidrat. ASGP-R

embran 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.(Johansson, 2007)

II.5.A 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 karbohidrat 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.(Johansson, 2007)



asi skematis ASGP-R . A) Setiap subunit, H1 dan H2, terdiri dari empat domain; ik 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. (Johansson, 2007)

II.5.B Ekspresi 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 plasenta.(Harris, van den Berg and Bowen, 2012) (Vyas *et al.*, 2018)



II.6 HBV sebagai Ligan ASGP-R

Secara umum ASGPR berikatan dengan residu Gal dan Gal/NAc yang berada pada permukaan desialylated glycoproteins. Pada infeksi HBV, partikel HBV 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 HBV dapat memasuki sel melalui molekul ASGP-R dengan cara melekatkan situs pengikatan envelope virus ke reseptor ini. (Treichel *et al.*, 1994)

Interaksi antara partikel HBV dengan ASGPR pada C-type lectin-linked diperantarai oleh adanya residu yang mengandung D-galaktosa yang melekat pada area pre S1 HBV berfungsi sebagai mediator interaksi/ intermediate attachment virus hepatitis B. Glikosida lain selain D-galaktosa memberikan aviditas ikatan yang lebih lemah dengan ASGPR, 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 HBV mengikat ASGPR melalui 10–36 residu preS1. Pengikatan ASGPR 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 N-linked pada preS1 yang memberikan bukti kuat berikatan dengan ASGPR.



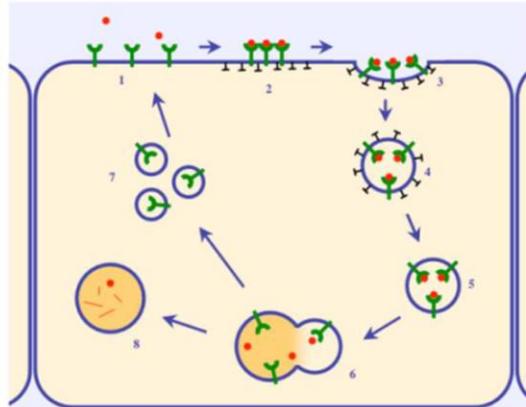
Tidak semua ligan dapat berikatan dengan ASGPR, pada studi *invivo* dengan menggunakan glikolipid-laden dengan ukuran antara 30 dan 90 nm, menunjukkan bahwa partikel dengan diameter > 70 nm tidak dapat lagi ditangkap oleh ASGPR dan pada studi *in vivo* lainnya menyatakan bahwa ASGPR dapat menangkap ligan dengan ukuran partikel lebih besar dari 15 nm. Ukuran ini merupakan ambang ASGPR untuk dapat menangkap ligand dan melakukan internalisasi ligan kedalam intraseluler. Pada studi *in vitro* menyatakan bahwa ASGPR 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. (Patrick, 2001)

II.7 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.*, 2014)

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. Celah 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. ASGP-R akhirnya akan didaur ulang dan akan diangkut kembali ke membran plasma. (Johansson, 2007)





Gambar 9. 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, salah satu 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.8 Peran ASGP-R dalam Internalisasi HBV

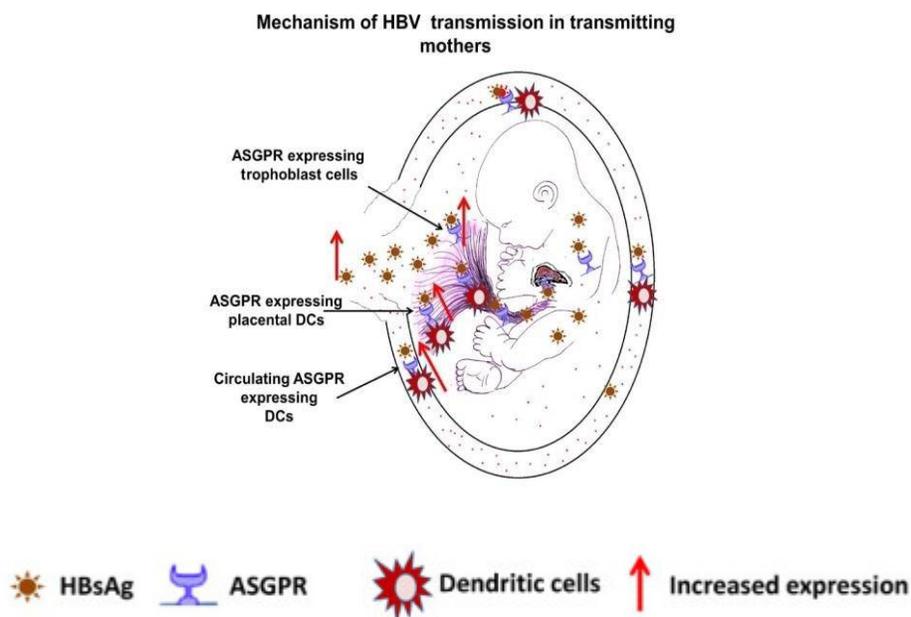
Virus masuk ke sel dengan cara mengikat reseptor pada permukaan sel dan masuk ke dalam sel melalui endositosis yang dimediasi oleh clathrin. HBV awalnya berikatan dengan proteoglikan permukaan dengan ikatan yang lemah. Kemudian segmen pre-S1 dari protein VHB yang laktose kemudian mengikat erat ke reseptor permukaan ASGPR dengan ikatan k dengan afinitas yang tinggi. Selanjutnya akan terjadi proses :



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



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 genetis. 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 denritik di plasenta dan secara in vitro dari ibu yang menularkan VHB, memberikan bukti bahwa sel dendritik merupakan sel pembawa VHB.



Gambar 11. 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



denritik yang beredar pada sirkulasi memiliki peran dalam transmisi vertikal VHB. Penularan VHB dari ibu yang terinfeksi VHB ke bayi adalah strategi paling efektif penularan VHB secara global.

II. 10 Kerangka Teori

