

BAB I

PENDAHULUAN

1.1 Latar Belakang

Infeksi virus hepatitis B (HBV) merupakan masalah kesehatan masyarakat global yang signifikan, diperkirakan 296 juta orang adalah pembawa HBsAg kronis yang menyebabkan sekitar 1,1 juta kematian akibat sirosis dan karsinoma hepatoseluler (WHO, 2024). Infeksi hepatitis B yang didapat pada masa bayi dan anak usia dini menyebabkan hepatitis kronis hingga 95% sedangkan infeksi pada dewasa menyebabkan hepatitis kronis pada kurang dari 5% kasus (Trepo, C et al. 2014). Transmisi vertikal dari ibu ke anak tetap menjadi rute penularan yang paling penting di negara dengan prevalensi HBV tinggi, berkontribusi pada sebagian besar infeksi hepatitis B secara global (Gentile, I., & Borgia, G., 2014).

1.1.1 Prevalensi HBsAg Positif pada Ibu Hamil

Indonesia diklasifikasikan sebagai negara dengan endemisitas hepatitis B tingkat sedang hingga tinggi. Berdasarkan data Riset Kesehatan Dasar (Riskesdas) tahun 2013, prevalensi nasional hepatitis B surface antigen (HBsAg) mencapai 7,1% (Muljono, D.H., 2017). Namun, terdapat perkembangan positif dalam pengendalian hepatitis B di Indonesia, dengan data Riskesdas terbaru tahun 2023 menunjukkan penurunan prevalensi menjadi 2,4% (Kemkes RI, 2024).

Pada populasi ibu hamil, data menunjukkan bahwa prevalensi hepatitis B tetap menjadi perhatian serius. Pada tahun 2022, sebanyak 50.744 ibu hamil didiagnosis dengan hepatitis B, dengan 35.757 bayi lahir dari ibu yang terinfeksi (Kemkes RI, 2023). Data tahun 2024, dari 3.396.010 ibu hamil yang menjalani skrining hepatitis B, sebanyak 59.097 (1,45%) terdeteksi HBsAg reaktif (Kemkes RI, 2024).

Di tingkat regional, Sulawesi Selatan menunjukkan prevalensi hepatitis B yang cukup signifikan. Dari data profil kesehatan tahun 2024 untuk provinsi Sulawesi Selatan, tercatat 1.288 (2,18%) dari total 59.097 ibu hamil HBsAg positif secara nasional (Kemkes 2024). Data Dinas Kesehatan Provinsi Sulawesi Selatan tahun 2023 mencatat bahwa terdapat 21.760 ibu hamil yang mengikuti skrining hepatitis B, dan 490 (2,25%) diantaranya dinyatakan reaktif hepatitis B (Dinas Kesehatan Provinsi Sulawesi Selatan, 2023)

Penelitian di Makassar, menunjukkan prevalensi HBsAg positif pada ibu hamil berkisar 6,0-6,8%. Studi oleh Chalid et al. (2022) melaporkan prevalensi HbsAg positif sebesar 6,0% (81/1348) diantara ibu hamil yang melakukan skrining antenatal di beberapa klinik dan Rumah Sakit di Makassar. Penelitian lain oleh Fujiko et al. (2015) di beberapa klinik antenatal di Makassar melaporkan prevalensi HBsAg positif

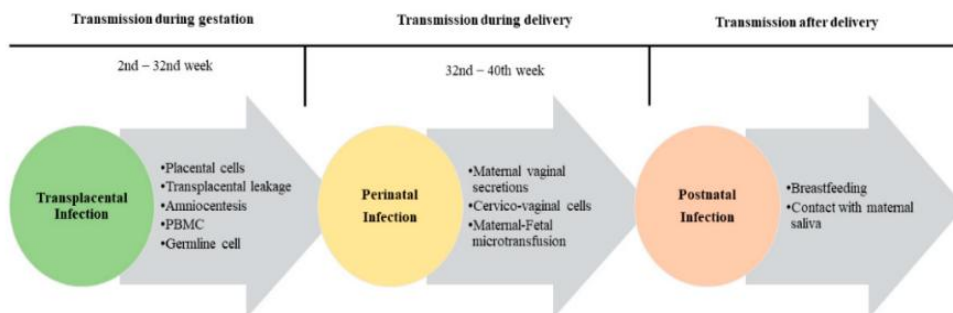
6,8% (64/943) diantara ibu hamil yang melakukan skrining (Fujiko M, 2015; Chalid, M.T, 2022). Di Kota Makassar tahun 2023, terdapat distribusi yang tidak merata dalam implementasi program *triple elimination*, dengan beberapa wilayah puskesmas belum mencapai target skrining dan penanganan hepatitis B pada ibu hamil (Halizhah, Z. N et al, 2025)

1.1.2 Transmisi Vertikal Hepatitis B

Transmisi virus hepatitis B dari ibu ke anak, yang dikenal sebagai transmisi vertikal, dapat terjadi selama kehamilan, persalinan, atau menyusui. Transmisi vertikal berperan penting terjadinya endemisitas hepatitis B secara global, terutama di Asia dan Afrika, karena proporsi yang signifikan dari perempuan usia subur memiliki tingkat infektivitas tinggi terkait dengan positivitas HBeAg dan viral load yang tinggi (Gentile, I., & Borgia, G., 2014).

1.1.2.1 Jalur Transmisi

Terdapat tiga jalur utama transmisi vertikal HBV: (1) transmisi transplasental atau intrauterin; (2) transmisi perinatal selama persalinan; dan (3) transmisi postnatal melalui kontak atau air susu ibu. Transmisi perinatal merupakan rute yang paling sering (30-40%) dari transmisi vertikal, terutama terjadi akibat kontak bayi dengan sekresi atau darah ibu yang terinfeksi pada saat persalinan. Meskipun HBV dapat melewati barrier plasenta, hampir semua infeksi perinatal terjadi selama persalinan (Ott, J.J., 2012)



Gambar 1.1 Transmisi Vertikal HBV (di Filippo Villa, D., & Navas, M. C., 2023)

1.1.2.2 Faktor Risiko Transmisi

Tanpa profilaksis, risiko transmisi vertikal HBV sangat tinggi. Risiko tertinggi terjadi pada ibu yang HBsAg-positif dan HBeAg-positif (tingkat transmisi: 70-90%), sementara risiko lebih rendah pada ibu HBsAg-positif HBeAg-negatif (tingkat transmisi: 10-40%) (Gentile, I., & Borgia, G., 2014; WHO, 2020). Beberapa faktor

yang meningkatkan risiko transmisi vertikal meliputi: (1) tingkat viral load ibu yang tinggi, khususnya di atas 10⁶ IU/mL; (2) positivitas HBeAg maternal; (3) kegagalan barier plasenta; dan (4) transfer *Peripheral Blood Mononuclear Cell* (PBMC) dari ibu ke janin (Pawlowska M., 2024)

1.1.3 Klasifikasi Hepatitis B Berdasarkan Status HbeAg

Perjalanan alami infeksi hepatitis B kronik dapat dibagi menjadi beberapa fase yang ditandai oleh interaksi kompleks antara virus, respons imun host, dan lingkungan. Secara tradisional, infeksi HBV kronik diklasifikasikan ke dalam tiga fase: fase toleransi imun, fase pembersihan imun atau fase imun-aktif, dan fase karier inaktif. Namun, pemahaman yang lebih mendalam tentang perjalanan penyakit hepatitis B telah menghasilkan klasifikasi yang lebih komprehensif (Xing T, 2025).

Tabel 1.1 . Fase perjalanan alami Hepatitis B (EASL, 2017)

Parameter	HBeAg positif – Infeksi kronik	HBeAg positif – Hepatitis kronik	HBeAg negatif – Infeksi kronik	HBeAg negatif – Hepatitis kronik
HBsAg	Tinggi	Tinggi/intermediate	Rendah	Intermediate
HBeAg	Positif	Positif	Negatif	Negatif
HBV DNA	>10 ⁷ IU/ml	10 ⁴ –10 ⁷ IU/ml	<2.000 IU/ml	>2.000 IU/ml
ALT	Normal	Meningkat	Normal	Meningkat*
Penyakit hati	Tidak ada/minimal	Moderat/berat	Tidak ada	Moderat/berat
Istilah lama	<i>Immune tolerant</i>	<i>Immune reactive HBeAg positive</i>	<i>Inactive carrier</i>	<i>HBeAg negative chronic hepatitis</i>

Keterangan: Riwayat alamiah dan penilaian pasien dengan infeksi HBV kronis berdasarkan penanda HBV dan penyakit hati. *Terus-menerus atau berkala. Kadar DNA HBV dapat berkisar antara 2.000 dan 20.000 IU/ml pada beberapa pasien tanpa tanda-tanda hepatitis kronis.

Menurut pedoman *European Association for the Study of the Liver* (EASL) 2017 dan konsensus internasional terbaru, infeksi HBV kronik dapat diklasifikasikan ke dalam lima fase: (EASL, 2017; WHO, 2024)

Fase 1: Infeksi HBV Kronik HBeAg-Positif (sebelumnya disebut fase *Immune tolerant*) ditandai dengan HBeAg-positif, tingkat HBV DNA sangat tinggi (umumnya >10⁶ IU/mL atau >10⁷ copies/mL), kadar ALT normal atau sedikit meningkat, dan tidak ada atau inflamasi hati minimal pada histologi (EASL, 2017). Fase ini paling sering terlihat pada individu yang terinfeksi secara perinatal dan dapat berlangsung hingga dewasa, dengan durasi terlama dilaporkan pada pasien dengan genotipe C. Pada fase ini, pasien sangat infeksius karena tingkat viremia yang tinggi (Chu, C.J., 2002)

Fase 2: Hepatitis B Kronik HBeAg-Positif (sebelumnya disebut fase pembersihan imun atau fase imun-aktif) ditandai dengan HBeAg-positif, tingkat HBV DNA tinggi (umumnya >20.000 IU/mL atau $>10^4$ copies/mL), kadar ALT yang meningkat atau berfluktuasi, dan inflamasi hati aktif dengan atau tanpa fibrosis pada histologi (EASL, 2017; Wang, W.T., 2019). Fase ini menunjukkan aktivasi respons imun host terhadap virus, dengan aktivitas sitopatik yang lemah namun terus-menerus menyebabkan nekroinflamasi hepatik. Serokonversi spontan dari HBeAg ke anti-HBe dapat terjadi pada fase ini (Wang, W.T., 2019)

Fase 3: Infeksi HBV Kronik HBeAg-Negatif (sebelumnya disebut "karier inaktif") ditandai dengan HBeAg-negatif, anti-HBe-positif, tingkat HBV DNA rendah atau tidak terdeteksi (<2.000 IU/mL), kadar ALT normal secara persisten, dan tidak ada atau inflamasi hati minimal pada histologi (EASL, 2017) Fase ini ditandai dengan kontrol imun yang baik terhadap replikasi HBV dan prognosis jangka panjang yang baik. Diagnosis fase ini memerlukan follow-up jangka panjang untuk menilai tingkat replikasi HBV rendah dan kadar ALT normal secara persisten, dengan penambahan HBsAg <1.000 IU/mL meningkatkan akurasi diagnostik (Cornberg, M., 2017)

Fase 4: Hepatitis B Kronik HBeAg-Negatif (atau hepatitis B kronik dengan mutan precore) ditandai dengan HBeAg-negatif, anti-HBe-positif, tingkat HBV DNA sedang hingga tinggi (umumnya >2.000 IU/mL, median >20.000 IU/mL), kadar ALT yang meningkat atau berfluktuasi, dan inflamasi hati aktif dengan atau tanpa fibrosis pada histologi (Hadziyannis, S. J., & Papatheodoridis, G. V., 2006; EASL, 2017). Hepatitis B kronik HBeAg-negatif ditandai dengan pola ALT yang berfluktuasi, dengan flare ALT diselingi dengan periode normalisasi ALT lengkap, dengan flare ALT didahului oleh peningkatan besar viral load yang tetap sangat rendah selama fase remisi (Hadziyannis, S. J., & Papatheodoridis, G. V., 2006).

Fase 5: Fase HBsAg-Negatif (atau fase clearance HBsAg, penyembuhan fungsional) ditandai dengan HBsAg-negatif, anti-HBs-positif atau negatif, anti-HBc-positif, HBV DNA tidak terdeteksi dalam serum, kadar ALT normal, dan prognosis yang baik (EASL, 2017; Yip, T. C., 2019). Fase ini menunjukkan kontrol imun yang sangat baik terhadap HBV dan dikaitkan dengan perbaikan pemulihan fungsi imun abnormal (Yip, T. C., 2019)

1.1.4 Variabel Penelitian: HBeAg, ALT, dan HBV DNA

1.1.4.1 HBeAg (Hepatitis B e Antigen)

HBeAg adalah protein sekretorik yang dihasilkan dari pre-core/core region HBV dan muncul setelah HBsAg, terutama pada fase replikasi virus yang aktif. HBeAg berkorelasi dengan replikasi virus yang intens dan kadar HBV DNA yang tinggi, dengan banyak studi pada ibu hamil menunjukkan median viral load sekitar $7-8 \log_{10}$

IU/mL pada ibu HBeAg positif. HBeAg bersifat imunotolerogenik dan dapat melintasi plasenta, sehingga berkontribusi terhadap paparan intrauterin janin terhadap antigen virus dan meningkatkan risiko transmisi vertikal. (Latthaphasavang V. et.al., 2019; Gentile, I., & Borgia, G. 2014; Ott, J. J., Stevens, G. A., & Wiersma, S. T. 2012)

Dalam konteks transmisi vertikal, status HBeAg maternal merupakan salah satu prediktor penting. Tanpa profilaksis, risiko transmisi dari ibu HBsAg positif HBeAg positif diperkirakan sekitar 70–90%, sedangkan dari ibu HBsAg positif HBeAg negatif sekitar 10–40%. HBeAg positif biasanya mencerminkan fase infeksi dengan replikasi tinggi (fase infeksi kronik HBeAg positif atau hepatitis kronik HBeAg positif), sedangkan serokonversi ke anti HBe berkaitan dengan penurunan viremia dan risiko transmisi, serta berimplikasi pada prognosis jangka panjang dan keputusan terapi. (Ott, J. J., Stevens, G. A., & Wiersma, S. T. 2012; Gentile, I., & Borgia, G. 2014; Veronese, P. et.al. 2021).

Status HBeAg merupakan faktor penting dalam menentukan fase infeksi HBV kronis, risiko transmisi vertikal, dan keputusan terapeutik. Keberadaan HBeAg pada ibu hamil sangat terkait dengan tingkat viral load tinggi dan peningkatan risiko transmisi ke bayi (Gentile, I., & Borgia, G., 2014; WHO, 2020).

1.1.4.2 ALT (Alanine Aminotransferase)

ALT adalah enzim sitosolik hepatosit yang lebih spesifik terhadap kerusakan hepatoseluler dibandingkan aspartate aminotransferase (AST) dan secara luas digunakan sebagai penanda biokimia cedera hati. Peningkatan ALT mencerminkan pelepasan enzim dari hepatosit yang mengalami nekrosis atau kehilangan integritas membran, sehingga menjadi indikator sensitif, meskipun tidak spesifik, dari aktivitas hepatitis. (Bzowej, N. H. Et.al. 2019; Terence T. Lao, 2020)

Pada ibu hamil dengan HBsAg positif, peningkatan ALT mengindikasikan aktivitas inflamasi hati yang sedang berlangsung dan dapat terkait dengan flare imunologis selama kehamilan atau periode postpartum. Dalam klasifikasi fase hepatitis B kronik terkini (misalnya panduan EASL/AASLD), nilai ALT digunakan bersama status HBeAg dan kadar HBV DNA untuk menentukan fase infeksi (infeksi kronik vs hepatitis kronik), aktivitas penyakit, dan indikasi terapi antiviral. Pada kehamilan, pemantauan ALT membantu menilai status hepatik maternal, mengidentifikasi flare yang signifikan, dan mengantisipasi potensi komplikasi obstetri maupun kebutuhan intervensi hepatology. (Zhou, M., et.al. 2023; Bzowej, N. H. et.al. 2019)

1.1.4.3 HBV DNA

Viral load HBV DNA adalah penanda langsung keberadaan dan tingkat replikasi HBV dalam darah, yang diukur secara kuantitatif menggunakan teknik real time PCR atau metode nukleat amplifikasi lainnya. Penilaian kadar HBV DNA sangat penting untuk membedakan infeksi HBV kronis yang inaktif (viral load rendah/tidak

terdeteksi) dari penyakit aktif dengan replikasi tinggi, sekaligus untuk memandu keputusan terapi dan pemantauan respons pengobatan (WHO, 2020).

Pada ibu hamil, viral load maternal merupakan faktor risiko independen dan paling kuat untuk terjadinya transmisi vertikal, disamping status HBeAg. Studi kohort dan meta analisis menunjukkan bahwa pada ibu dengan HBeAg positif dan HBV DNA sangat tinggi (sekitar $\geq 10^6$ – 10^7 IU/mL), kegagalan imunoprofilaksis tetap dapat terjadi meskipun bayi telah menerima vaksin dan HBIG, dengan angka transmisi residu pada kisaran sekitar 5–10% dalam kelompok risiko tinggi ini. Oleh karena itu, pengukuran HBV DNA menjadi parameter kunci untuk menentukan indikasi profilaksis antiviral maternal sesuai rekomendasi WHO dan berbagai panduan praktik klinis internasional. (Wang, Chong et al. 2016; WHO, 2020; Veronese, P. et.al., 2021; di Filippo Villa, D., & Navas, M. C. 2023).

1.1.5 Profilaksis Antiviral pada Ibu Hamil Sesuai Kriteria WHO

Pada bulan Maret 2024, World Health Organization (WHO) merilis pedoman terbaru untuk pencegahan, diagnosis, dan pengobatan infeksi hepatitis B kronik. Pedoman 2024 ini menyediakan rekomendasi berbasis bukti yang diperbarui tentang topik prioritas utama, termasuk kriteria pengobatan yang diperluas dan disederhanakan untuk orang dewasa dan remaja, serta perluasan kelayakan untuk profilaksis antiviral pada ibu hamil untuk mencegah transmisi ibu-ke-anak HBV (WHO, 2024; World Hepatitis Alliance, 2024)

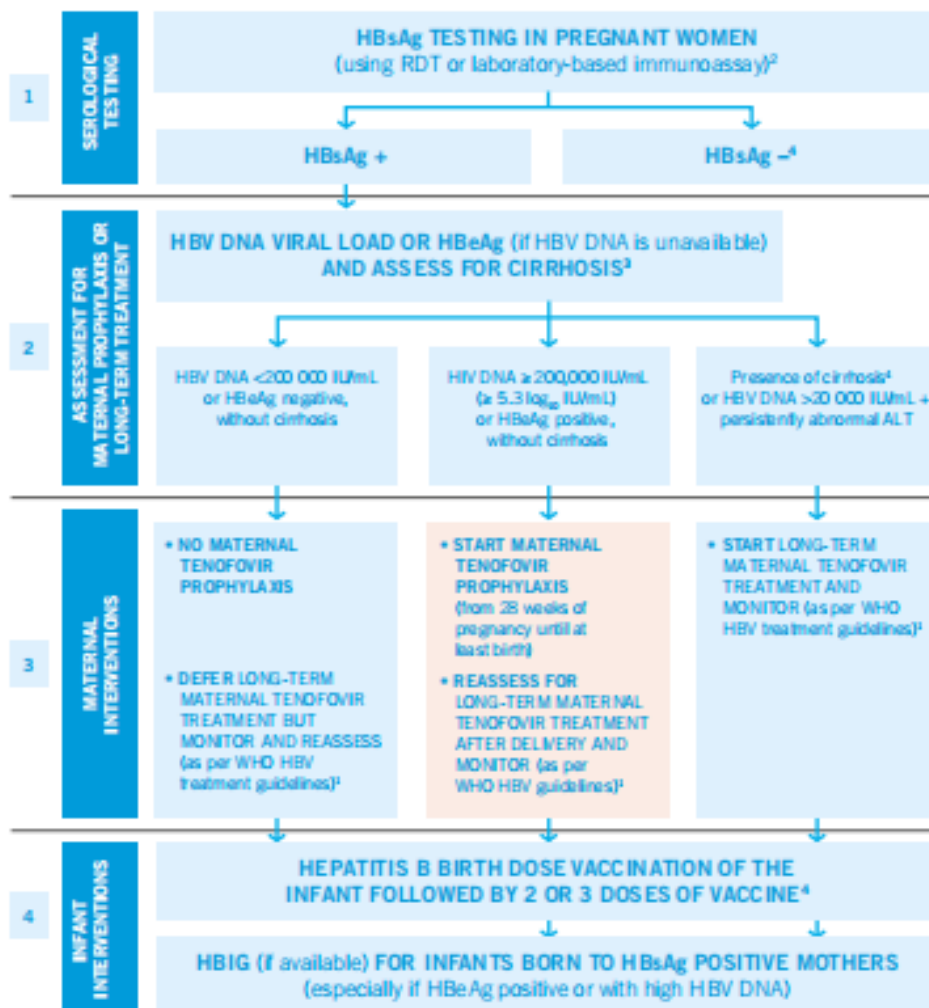
Sejak tahun 2020, WHO merekomendasikan bahwa ibu hamil yang hasil tes positif untuk infeksi HBV (HBsAg positif) dengan HBV DNA $\geq 5,3 \log_{10}$ IU/mL (≥ 200.000 IU/mL) menerima profilaksis tenofovir dari minggu ke-28 kehamilan hingga setidaknya persalinan (WHO, 2020). Pedoman WHO 2024 memperluas rekomendasi ini dengan memperkenalkan profilaksis tenofovir disoproxil fumarate (TDF) dari trimester kedua kehamilan hingga setidaknya persalinan atau penyelesaian serial vaksinasi HBV bayi (2 atau 3 vaksinasi sesuai jadwal Expanded Programme of Immunisation) (WHO, 2024; Perazzo, H., 2024).

Profilaksis antiviral selama kehamilan bertujuan untuk mengurangi viral load maternal dan dengan demikian mengurangi paparan janin terhadap HBV, terutama pada ibu dengan viremia tinggi (Pan, C. Q., 2016). Beberapa agen antiviral telah diteliti untuk pencegahan transmisi ibu ke-anak, termasuk lamivudine, telbivudine, dan tenofovir. Data keamanan saat ini menunjukkan bahwa lamivudine, telbivudine, atau tenofovir dapat digunakan selama kehamilan, dengan TDF direkomendasikan sebagai terapi lini pertama (Terrault, N. A., 2024).

Meta-analisis dan systematic review menunjukkan bahwa tenofovir secara signifikan mengurangi tingkat transmisi vertikal HBV serta tingkat HBV DNA pada ibu yang terinfeksi HBV (Cheung, K. W., 2019). Terapi TDF dikaitkan dengan penurunan viral load maternal yang signifikan dan pengurangan selanjutnya dalam infeksi HBV bayi. Dibandingkan dengan plasebo atau tanpa pengobatan, profilaksis TDF dan tenofovir alafenamide (TAF) maternal sama-sama efektif dan tanpa masalah

keamanan dalam mengurangi transmisi ibu-ke-anak pada ibu dengan viremia tinggi (Cheung, K. W., 2019).

TDF diklasifikasikan sebagai obat kategori B untuk kehamilan oleh *Food and Drug Administration* (FDA), menunjukkan profil keamanan yang dapat diterima. Pengobatan TDF selama kehamilan tidak dikaitkan dengan komplikasi maternal dan janin. Data keamanan menunjukkan bahwa TDF dikaitkan dengan gangguan gastrointestinal ringan dan dapat menyebabkan penurunan kepadatan mineral tulang, tetapi tidak menunjukkan peningkatan risiko komplikasi maternal atau janin yang serius (Khumaedi, 2016).



Gambar 1.2. Algoritma intervensi pada ibu dan bayi untuk pencegahan transmisi dari ibu ke anak, serta penilaian kelayakan ibu untuk mendapatkan pengobatan (WHO, 2020)

1.2 Rumusan Masalah

Tantangan utama yang dihadapi di fasilitas kesehatan tingkat pertama (Puskesmas) adalah keterbatasan akses terhadap pemeriksaan seromolekuler yang lebih detail untuk ibu hamil yang telah terdeteksi HBsAg positif. Data kualitatif dari Puskesmas menunjukkan bahwa pemeriksaan HBV DNA, HBeAg, dan ALT jarang tersedia atau tidak dapat dilakukan secara rutin karena keterbatasan peralatan, biaya, dan kapasitas laboratorium yang terbatas. Akibatnya, ibu hamil dengan HBsAg positif di tingkat puskesmas hanya diidentifikasi sebagai "positif" tanpa mengetahui tingkat replikasi virus. Situasi ini menghalangi kemampuan tenaga kesehatan untuk melakukan stratifikasi risiko yang tepat dan menentukan kebutuhan intervensi yang sesuai dengan tingkat keparahan infeksi.

Masih kurang data komprehensif mengenai profil seromolekuler lengkap (HBeAg, ALT, HBV DNA) pada ibu hamil HBsAg positif di tingkat Puskesmas terkhusus di Sulawesi Selatan. Data lokal yang tersedia terbatas pada informasi jumlah ibu hamil yang positif atau negatif tanpa karakterisasi seromolekuler yang lebih mendalam. Informasi komprehensif ini sangat dibutuhkan untuk perencanaan program kesehatan ibu-anak yang berbasis bukti di tingkat regional.

Pemahaman mengenai karakteristik seromolekuler lokal akan membantu mengidentifikasi proporsi ibu hamil yang memerlukan profilaksis antivirus sesuai kriteria WHO terbaru. Data prevalensi HBeAg positif dan distribusi viral load di tingkat regional sangat penting untuk memproyeksikan jumlah ibu hamil yang memerlukan terapi antivirus.

Dengan demikian, rumusan masalah pada penelitian ini adalah “bagaimana gambaran karakteristik seromolekuler hepatitis B (HBeAg, ALT, dan HBV DNA) pada ibu hamil HBsAg positif di Makassar, Gowa, dan Takalar”?

1.3 Pertanyaan Penelitian

1. Bagaimana proporsi status HBeAg dan ALT pada ibu hamil dengan HBsAg positif di Makassar, Gowa, dan Takalar di tingkat Puskesmas?
2. Bagaimana tingkat viral load HBV DNA berdasarkan status HBeAg pada ibu hamil HBsAg positif di Makassar, Gowa, dan Takalar di tingkat Puskesmas?
3. Berapa proporsi ibu hamil HBsAg positif yang memenuhi kriteria profilaksis WHO di Makassar, Gowa, dan Takalar tingkat Puskesmas?

1.4 Tujuan Penelitian

1.4.1 Tujuan Umum

Penelitian ini dilakukan untuk mendeskripsikan profil seromolekuler dan biokimia (HBeAg, ALT, HBV DNA) pada ibu hamil dengan HBsAg positif di wilayah Makassar,

Gowa, dan Takalar, serta menilai seberapa banyak ibu hamil yang memenuhi kriteria profilaksis antiviral menurut panduan WHO.

1.4.2 Tujuan Khusus

1. Mendeskripsikan proporsi status HBeAg dan kadar ALT pada Ibu hamil HBsAg positif di Makassar, Gowa, dan Takalar di tingkat Puskesmas
2. Mendeskripsikan tingkat viral load HBV DNA berdasarkan status HBeAg pada ibu hamil HBsAg positif di Makassar, Gowa, dan Takalar di tingkat Puskesmas
3. Mengidentifikasi proporsi ibu hamil HBsAg positif yang memenuhi kriteria profilaksis antiviral menurut WHO di tingkat Puskesmas

1.5 Manfaat Penelitian

1.5.1 Manfaat Keilmuan

Bagi peneliti, dapat menambah pengetahuan mengenai hepatitis B secara umum dan secara khusus Hepatitis B pada Ibu Hamil

1.5.2 Manfaat Terapan

Bagi peneliti selanjutnya, penelitian ini dapat menjadi acuan sumber informasi untuk meneliti lebih lanjut terkait Hepatitis B pada ibu hamil dan sebagai acuan pengambilan kebijakan bagi instansi terkait.

1.5.3 Manfaat Bagi Peneliti

Penelitian ini diharapkan dapat menambah wawasan dan pengalaman meneliti dan menulis bagi peneliti

1.6 Ruang Lingkup Penelitian

Ruang lingkup penelitian ini adalah melihat gambaran dan identifikasi serologi marker, biokimia, dan molekuler pada ibu hamil dengan HbsAg positif di wilayah Makassar, Gowa, dan Takalar

1.7 Keterbaruan Penelitian

Belum ada penelitian profil seromolekuler dan bikimia lengkap (HBeAg, ALT, HBV DNA) pada ibu hamil HBsAg positif di tingkat pelayanan primer (Puskesmas) terkhusus di Sulawesi Selatan, di mana mayoritas ibu hamil melakukan skrining awal.

Data lokal yang tersedia terbatas pada informasi jumlah ibu hamil yang HbsAg positif atau negatif tanpa karakterisasi seromolekuler yang lebih mendalam. Informasi komprehensif ini sangat dibutuhkan untuk perencanaan program kesehatan ibu-anak yang berbasis bukti di tingkat regional. Pemeriksaan ini perlu dilakukan untuk startifikasi penentuan profilaksis antivirus berdasarkan kriteria WHO pada ibu hamil HBsAg positif.

BAB II

METODE PENELITIAN

2.1 Jenis Penelitian

Penelitian ini adalah penelitian deskriptif observasional dengan pendekatan *cross sectional* yang bertujuan untuk mendeskripsikan profil seromolekular (HBeAg, ALT, HBV DNA) pada ibu hamil dengan HBsAg positif di wilayah Makassar, Gowa, dan Takalar.

2.2 Waktu dan Tempat Penelitian

2.2.1 Waktu penelitian

Pemilihan subyek penelitian, pengambilan darah dan prosedur identifikasi direncanakan pada periode Januari-Juni 2025 setelah mendapatkan rekomendasi etik dari Komite Etik Penelitian Kesehatan Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin. Izin penelitian dari DPMPSTSP Provinsi Sulawesi Selatan, Kota Makassar, kabupaten Gowa, dan kabupaten Takalar. Izin penelitian dari Kepala Dinas Kota Makassar, Dinas Kesehatan Gowa dan Dinas Kesehatan Takalar, serta izin dari Kepala Instalasi Mikrobiologi Klinik RSPTN Universitas Hasanuddin Makassar.

2.2.2 Tempat penelitian

1. Pengambilan darah/serum ibu hamil yang melakukan *antenatal care* pertama baik di trimester pertama, kedua atau ketiga, dengan hasil skrining HBsAg positif. dilakukan di beberapa puskesmas di Kota Makassar (Puskesmas Batua, Puskesmas kassi-kassi, puskesmas Mamajang), Kabupaten Gowa (Puskesmas Sombaopu, Puskesmas Pallangga, Puskesmas Bajeng) dan di Kabupaten Takalar (Puskesmas Patallassang)
2. Pemeriksaan serologi untuk mengidentifikasi HBeAg dilakukan di Laboratorium Mikrobiologi Klinik RSPTN Universitas Hasanuddin, dan identifikasi HBV DNA dengan metode *real time* qPCR dilakukan di Laboratorium HUMRC Fakultas Kedokteran UNHAS
3. Pemeriksaan kadar ALT dilakukan di Laboratorium Kesehatan Masyarakat Makassar.

2.3 Metode Penelitian

2.3.1 Populasi Penelitian

Populasi penelitian ini adalah semua ibu hamil yang melakukan *antenatal care* (ANC) skrining HBsAg pertama kali baik pada trimester pertama, kedua atau ketiga di puskesmas di Kota Makassar, Kabupaten Gowa dan di Kabupaten Takalar periode Januari – Juni 2025

2.3.2 Subjek Penelitian

Subyek penelitian ini adalah semua darah ibu hamil yang ANC skrining HBsAg pertama kali pada trimester pertama, kedua atau ketiga di beberapa Puskesmas Kota Makassar, Kabupaten Gowa dan di Kabupaten Takalar, dengan hasil skrining HbsAg positif, yang memenuhi kriteria subyek penelitian.

2.4 Kriteria Subyek Penelitian

2.4.1 Kriteria Inklusi Subyek Penelitian

1. Darah ibu hamil yang ANC pertama kali pada trimester pertama, kedua atau ketiga di beberapa Puskesmas Kota Makassar, Kabupaten Gowa dan di Kabupaten Takalar, dengan hasil skrining HBsAg positif.
2. Penggunaan darah ibu hamil disetujui oleh ibu dengan persetujuan tertulis yang ditanda tangani, setelah mendapat penjelasan lengkap tentang penelitian ini.

2.4.2 Kriteria Eksklusi Subyek Penelitian

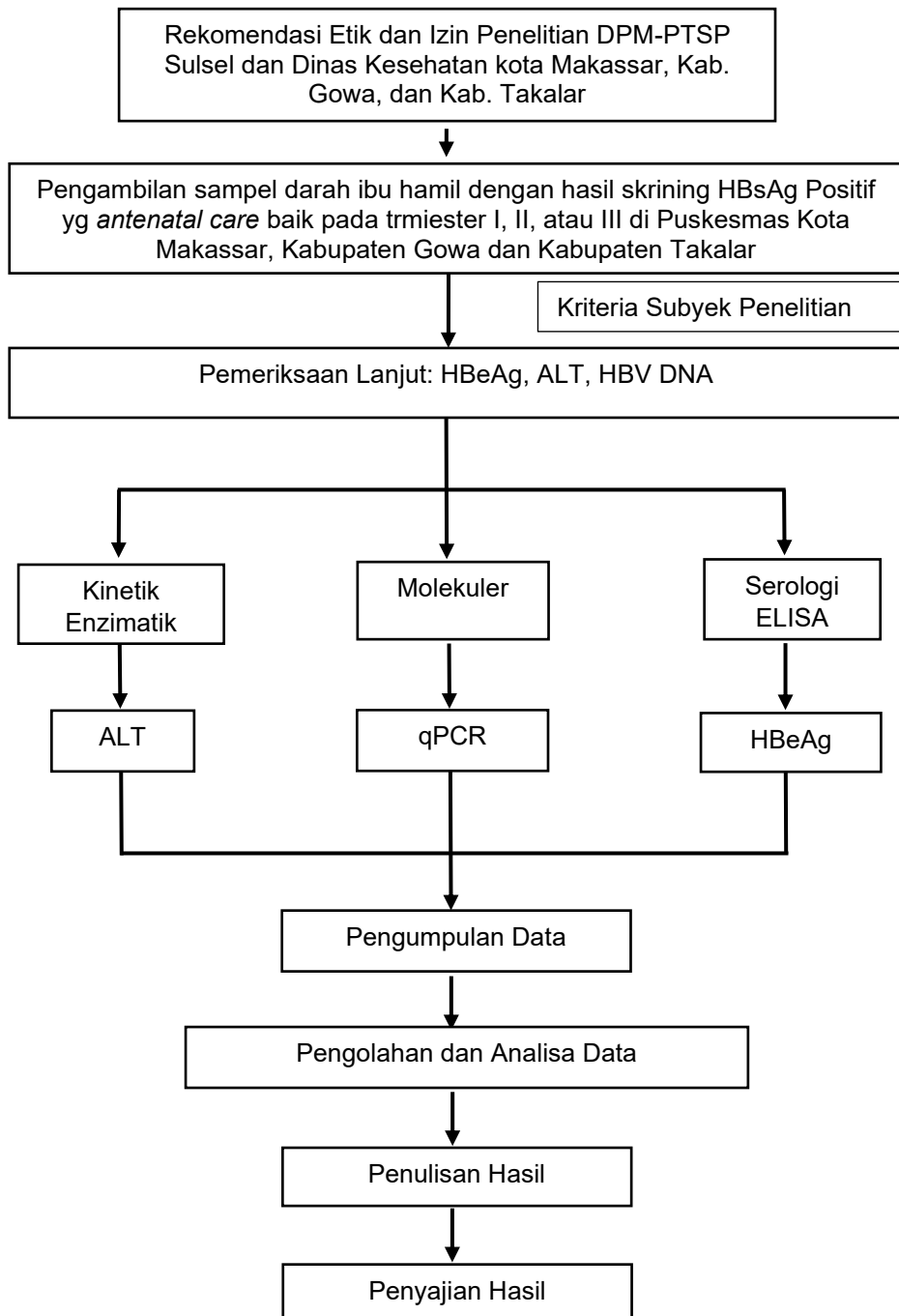
1. Darah ibu hamil yang antenatal ANC pertama kali pada trimester pertama, kedua atau ketiga di puskesmas di Kota Makassar, Kabupaten Gowa dan di Kabupaten Takalar, dengan HbsAg positif, yang menderita penyakit hati lain, HIV dan sudah mendapatkan antiviral
2. Jumlah darah tidak cukup untuk digunakan pada prosedur pemeriksaan.
3. Darah menggumpal atau terkontaminasi.

2.5 Jumlah Subyek Penelitian

Jumlah populasi (N) adalah ibu hamil yang melakukan skrining Hepatitis B selama periode penelitian yang memenuhi kriteria inklusi. Penelitian ini menggunakan metode total sampling dengan jumlah sampel (n) adalah ibu hamil dengan hasil pemeriksaa rapid test HBsAg positif selama periode penelitian.

2.6 Pelaksanaan Penelitian

2.6.1 Alur Penelitian



Gambar 2.1. Alur Penelitian

2.7 Prosedur Penelitian

2.7.1 Pengambilan Darah Subyek Penelitian

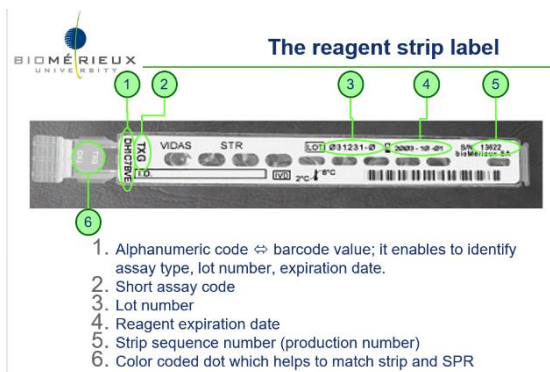
Tahapan prosedur:

1. Lakukan langkah cuci tangan yang benar dengan air dan sabun, keringkan. Cuci tangan juga dapat menggunakan alcohol rub
2. Pakai sarung tangan
3. Lakukan inspeksi pada fossa antecubiti, lengan bawah. Vena yang paling sering digunakan adalah vena mediana cubiti
4. Pasang torniket 10 cm di atas area pungsi dan periksa ulang dengan palpasi vena. Lalu, minta pasien untuk menurunkan lengan dan mengepalkan tangan berulang kali selama 15–30 detik untuk memperbesar pembuluh darah
5. Lakukan tindakan aseptis pada area pungsi dengan alcohol swab 70%.
6. Tusukkan jarum dengan sudut 15–30° dengan bevel menghadap ke atas
7. Tarik *plunger* dengan tangan dominan hingga jumlah darah mencukupi, dan masukkan kedalam tabung darah. Bila menggunakan Vacutiner, hubungkan langsung ke tabung darah sesuai volume yang diinginkan
8. lepaskan torniket sebelum menarik jarum keluar, tekan dengan lembut menggunakan kapas sambil menarik jarum keluar
9. Meminta pasien untuk menahan kapas pada tempatnya dan tidak menekuk lengan, tutup dengan plaster.
10. Masukkan darah kedalam tabung dan lengkapi identitas

2.7.2 Pemeriksaan HBeAg



Gambar 2.2 Mesin Vidas 5 modul



Gambar 2.3 Reagent kit Vidas HBeAg

Prosedur pra pemeriksaan :

1. Pemeriksaan HBeAg menggunakan serum
2. Jumlah Volume sampel serum untuk pemeriksaan HBeAg berkisar 0,5 - 1 ml serum
3. Simpan Kit VIDAS HBe dalam kulkas 2-8°C Jangan di Freezer
4. Simpan spesimen dalam suhu ruang selama 15-30 menit sebelum digunakan
5. Simpan reagen kontrol dan STR dalam suhu ruang sebelum digunakan. Selama 15-30 menit.

Catatan :

C1 = Positive Kontrol

C2 = Negative Kontrol

S1 = Kalibrator/Standar

Instruksi :

1. Pemeriksaan Larutan Standar & Larutan Kontrol

- a. Larutkan S1 dengan penambahan R1 sebanyak 1000 ul.
- b. Homogenkan dengan pipet dan biarkan 15 menit
- c. Pipet masing-masing 150 µl larutan S1 ke dalam 2 buah STR.
- d. Pipet 150 µl C1 ke dalam STR yang lain.
- e. Pipet 150 µl C2 ke dalam STR yang lain.
- f. Running ke 4 STR tersebut di atas pada mesin mini VIDAS

Catatan : Validitas hasil Standard dan kontrol hanya bisa berlaku selama 2 minggu setelah itu harus Standard dan Kontrol harus di periksa kembali

2. Running sampel

- a. Pipet 150 µl masing-masing sampel ke dalam STR yang berbeda.
- b. Running dalam mesin mini VIDAS

3. Prosedur Pasca pemeriksaan Interpretasi hasil

Titer (mIU/ml)	Hasil
Titer < 0.10	Negative
Titer $\geq$ 0.10	Positive

2.7.3 Pemeriksaan ALT



Gambar 2.4 Mesin ABX Pentra C400

Prinsip Kerja

Cahaya polikromatis akan diubah menjadi Cahaya monokromatis oleh monokromator kemudian akan diterjemahkan berupa data pada display alat atau berupa print out data

Metode

fotometrik

Cara kerja:

1. Lakukan pembacaan control pada alat
2. Persiapan sampel
 - Urutkan sampel sesuai kode LAB
 - Lakukan Penomoran sampel pada bio cup/ tabung reaksi sesuai urutan kode LAB
 - Pipetkan sampel pada cup sampel / bio cup sebanyak 500 μ l
 - Input data pasien berdasarkan LHUS
3. Cara menginput data pasien pada ABX Pentra C400
 - Dari menu utama, pilih worklist lalu menu pasien → Klik symbol (+)
 - Masukkan data pasien (Patient ID, Sampel ID, Umur, Jenis kelamin)
 - Pilih parameter pemeriksaan
 - Tekan save (OK) setelah selesai

4. Letakkan sampel pada rak sampel sesuai posisi yang telah ditentukan pada worklist
5. Tutup cover alat
6. Tekan tombol Run (▶) untuk memulai hasil pemeriksaan
7. Tunggu hasil keluar

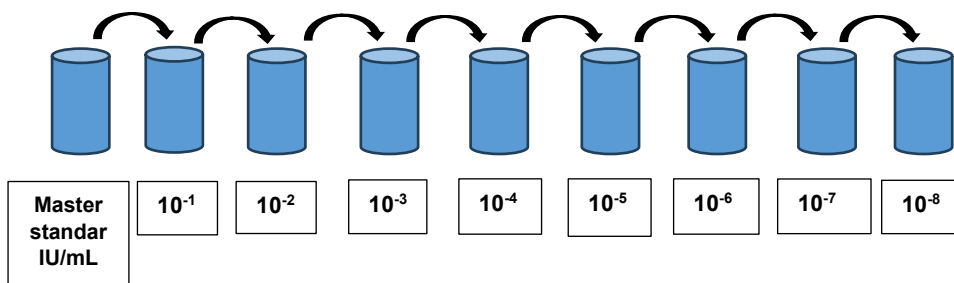
2.7.4 Pemeriksaan Viral Load HBV DNA

Persiapan alat

1. Mesin qPCR: Alat yang digunakan untuk melakukan reaksi qPCR dan mengukur fluoresensi secara real-time (Bio-Rad).
2. Komputer: Digunakan untuk mengontrol mesin qPCR dan menganalisis data.
3. Perangkat Lunak Analisis: Perangkat lunak khusus yang digunakan untuk menganalisis hasil qPCR
4. Mikropipet: Untuk mengukur dan memindahkan reagen dengan presisi (Bio-Rad).
5. Tabung Reaksi: Digunakan untuk menggabungkan reagen dan sampel dalam reaksi qPCR.
6. Plat qPCR: Tempat tabung reaksi ditempatkan selama reaksi qPCR.
7. Sentrifus: Untuk memastikan campuran reaksi homogen sebelum dimasukkan ke dalam mesin qPCR.

Prosedur pemeriksaan viral load HBV

1. Pengenceran kurva standar
Kurva standar diencerkan menjadi 8x pengenceran menggunakan TE buffer seperti gambar di bawah ini.



2. Pembuatan master mix

Master mix Real Time qPCR with HBV probe terdiri dari :

2x sensiFAST SYBR no ROX Kit	: 5μL
HBV probe	: 1μL
HBV DNA Forward	: 1μL
HBV DNA Reverse	: 1μL
Nuclease free water	: 0,5μL

DNA template : 1,5µL

Total reaksi : 10µL

Semua master mix dicampur, kemudian ditambahkan masing-masing DNA template dan standar (10^{-1} sampai 10^{-8}). Kemudian dihomogenkan menggunakan spin down.

3. Pemeriksaan viral load

Pemeriksaan viral load menggunakan *Real Time* qPCR, dengan beberapa tahapan sebanyak 40 siklus, yakni: pre-denaturasi pada suhu 95° C selama 10 menit, denaturasi selama 5 detik, annealing selama 1 menit, kemudian dilanjutkan dengan melting curve pada 65° C hingga 95° C.

4. Analisis data dilakukan berdasarkan kurva standar.

2.8 Definisi Operasional

2.8.1 Ibu hamil

a. **Definsi**

Ibu hamil yang melakukan ANC di Puskesmas baik pada trimester pertama, kedua, dan ketiga. minimal satu kali screening HBsAg selama kehamilan

b. **Kriteria Objektif**

Wanita hamil yang melakukan pemeriksaan ANC di Puskesmas dengan hasil skrining HBsAg positif

2.8.2 HBsAg

a. **Definisi**

Pemeriksaan rapid test HBsAg sampel darah/serum Ibu hamil (Kit rapid test yang digunakan berdasarkan program pemerintah untuk skrining ibu hamil)

b. **Kriteria Objektif**

Hasil pemeriksaan Rapid test HBsAg dari darah/serum Ibu hamil yang dinyatakan positif/reaktif.

2.8.3 HBeAg

a. **Definisi**

Pemeriksaan HBeAg dari serum ibu hamil dengan HBsAg positif menggunakan metode ELISA-ELFA dengan alat mini VIDAS

b. **Kriteria Objektif**

Didapatkan hasil pemeriksaa HBeAg dari Ibu hamil HBsAg Positif dengan interpretasi hasil:

Titer (mIU/ml)	Hasil
Titer < 0.10	Negative
Titer ≥ 0.10	Positive

2.8.4 Alanine Aminotranferase (ALT)

a. Definisi

Pemeriksaan ALT serum Ibu hamil dengan HBsAg positif dengan metode kinetik enzimatis menggunakan alat ABX Pentra C400

b. Kriteria objektif

Wanita hamil dengan HBsAg positif dengan hasil pemeriksaan ALT berdasarkan nilai rujukan laboratorium uji. (Normal < 40 U/L, Meningkat ≥ 40 U/L)

2.8.5 HBV DNA

a. Definisi

Pemeriksaan HBV DNA serum ibu hamil HBsAg positif dengan metode *real time* qPCR (Bio-rad), menggunakan kit ekstraksi DNA (Quick DNA™ Miniprep Plus Kit)

Primer yang digunakan:

HBV DNA forward: (5'-CCTGGYTATCGYTGGATGTGT-3')

HBV DNA reverse: (5'-GGACAVACGKGCAACATACCTT-3')

b. Kriteria objektif

Terdeteksi HBV DNA dalam jangkauan yang dapat di deteksi oleh system dan nilai end poin.

Digunakan ambang batas WHO untuk risiko penularan tinggi dari Ibu ke janin dan kategori profilaksis antiviral yaitu ≥ 200.000 IU/mL atau ≥ 5,3 Log₁₀ IU/mL

2.9 Alat dan Bahan Penelitian

Tabel 2.1 Daftar Alat Penelitian

No	Nama Alat	Spesifikasi	Jumlah
1.	Mesin Vidas Biomerieux	Biomerieux	1
2.	Mesin ABX Pentra C400	lokal	1
3.	Mesin PCR (Bio-Rad)	lokal	1
3.	Micropipet 200 µl, 1000 µl	Hirayama	1
4.	Freezer -20 °C	Thermolyne	1
5.	Box cool transfer sampel	lokal	1
5.	Centrifuge	Glorya medica	1
6.	Rak tabung	lokal	4
8.	BSC II	Biobase	1

Tabel 2.2 Bahan Habis Pakai Penelitian

No	Nama Bahan	Spesifikasi	Jumlah
1.	Vidas Kit HBE	lokal	1 (kit)
2.	Reagen ABX Pentra C400	lokal	kit
3.	DNA ekstraksi	-	kit
4.	Primer HBV	-	kit
2.	Tabung darah 10	lokal	100
3.	Tip 10 µl, 200 µl, 1000 µl	lokal	100
4.	Alkohol 70%	lokal	100
5.	Tissue	lokal	2 box
7.	Tabung cryo 2 ml	lokal	100
8.	BD vacutiner	lokal	100
9	Holder Vacutiner	lokal	5
10.	Spoit 5 cc + jarum	lokal	100
11.	Plaster	lokal	1 (Box)
12.	Spidol permanent	lokal	5
13.	Sticker Label	lokal	1 (Pack)

2.10 Rencana Pengumpulan Data

Ibu hamil yang melakukan pemeriksaan *antenatal care* (ANC) dilakukan skrining HBsAg. Dari hasil skrining ibu hamil dengan HBsAg positif, dilakukan *informed consent* dan bila bersedia mengikuti penelitian, ibu hamil mengisi kuisioner dan dilakukan pengambilan sampel darah/serum untuk pemeriksaan HBeAg, ALT, dan HBV DNA

2.11 Pengolahan dan Analisa Data

Data dimasukkan ke dalam Microsoft Excel dan dianalisis menggunakan SPSS versi 26.0. Variabel kategorik disajikan dalam bentuk distribusi frekuensi dan persentase. Variabel kontinu disajikan sebagai rerata $\pm$ SD untuk data yang terdistribusi normal, serta median dan rentang interkuartil (IQR) untuk data yang tidak berdistribusi normal. Perbandingan antara kelompok HBeAg-positif dan HBeAg-negatif dilakukan menggunakan uji Mann–Whitney U untuk variabel kontinu non-parametrik (viral load), serta uji Fisher's exact untuk variabel kategorik (proporsi subjek yang melebihi ambang batas WHO). Nilai $p < 0,05$ dianggap bermakna secara statistik. Data yang sudah diolah kemudian disajikan secara deskriptif sederhana.

2.12 Aspek Etika Penelitian

Pada penelitian ini sudah mengikuti prosedur penelitian, karena:

1. Mempunyai rekomendasi etik dari Komisi Etik Penelitian Kesehatan Fakultas Kedokteran UNHAS.
2. Mempunyai izin penelitian dari Dinas Kesehatan Kota Makassar, Kabupaten Gowa dan Kabupaten Takalar
3. Ibu hamil menyetujui ikut penelitian ini secara tertulis dengan bertanda tangan setelah mendapat penjelasan lengkap tentang penelitian ini
4. Semua informasi yang dirujuk disertai sitasi penulis dan tahun terbit referensi
5. Semua data disajikan tanpa nama