

## **BAB II**

### **TINJAUAN PUSTAKA**

#### **A. Tinjauan Teori**

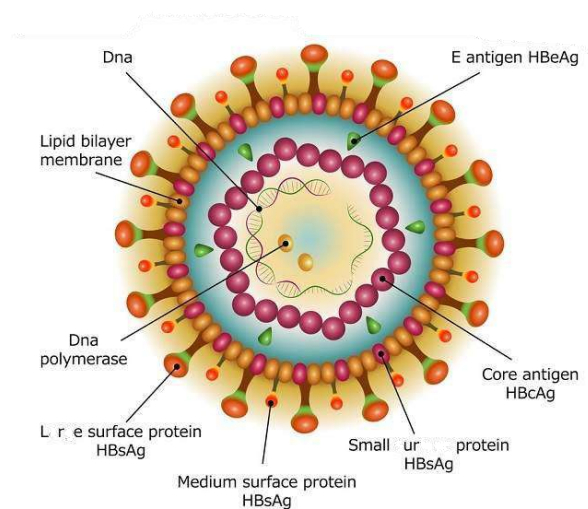
##### **1. Hepatitis B**

Virus Hepatitis B pertama kali ditemukan oleh Blumberg dan Kawan kawan pada tahun 1965; pada saat itu dikenal dengan nama Antigen Australia. Dengan menggunakan mikroskop elektron, kita dapat mengidentifikasi tiga partikel berbeda yang terinfeksi virus Hepatitis B: partikel berdiameter 20–22 nm, partikel berdiameter 20 nm untuk bulat, partikel berdiameter 20 nm. 20 nm untuk batang, dan partikel dengan diameter 50–250 nm. Kedua partikel ini tidak mengandung asam nukleat, diduga hanya mengandung cincin lipoprotein HBV, dan yang ketiga adalah partikel berdiameter 42 nm yang mengandung partikel nukleat yang dikenal dengan partikel Dane 3,24. Virus Hepatitis B (HBV) merupakan anggota keluarga Hepadnavirus, khususnya virus Orthohepadna. (Yulia, 2019)

Virus hepatitis B adalah virus DNA dan merupakan anggota keluarga Hepadnaviridae. Susunan inti virus adalah nukleokapsid, antigen inti hepatitis B (HBcAg), yang mengelilingi DNA virus hepatitis B, dan DNA polimerase. Nukleokapsid dilapisi dengan antigen permukaan hepatitis B (HBsAg), yang merupakan polipeptida permukaan virus. Gen yang mengkode antigen inti hepatitis B (HBcAg), juga mengkode antigen hepatitis B e (HBeAg). Virus hepatitis B dapat terdeteksi pada serum, air mani, lendir vagina, air liur, dan air mata bahkan pada tingkat yang lebih rendah tetapi tidak ditemukan pada tinja, urin, atau keringat. Transfusi darah dan produk darah, penggunaan narkoba suntikan dengan jarum suntik, tertusuk jarum, atau luka yang disebabkan oleh alat lain pada petugas kesehatan dan hemodialisis merupakan contoh paparan parenteral dan perkutan, namun cara parenteral tetap

menjadi cara penularan yang dominan baik secara global maupun di seluruh dunia (Karim et al, 2024)

Hepatitis virus tipe B yang disebabkan oleh virus hepatitis B (HBV) merupakan penyakit serius yang berpotensi mengancam jiwa yang dapat dicegah dengan vaksinasi. Kebanyakan orang yang (baru) terinfeksi HBV tetap tidak menunjukkan gejala dan tidak mengetahui status hepatitis mereka selama bertahun-tahun. Hanya beberapa orang yang baru terinfeksi HBV yang menunjukkan gejala (Pattyn et al, 2021)



Gambar 2.1: Diagram of hepatitis B Virus particle structure

Sumber: Shutterstock, 2014

Hepatitis B secara garis besar dibagi menjadi 2 yaitu hepatitis B akut dan Hepatitis B kronik. Masing-masing memiliki gejala dan tanda khas. Hepatitis B akut adalah infeksi yang terjadi secara tiba-tiba dan dapat sembuh secara spontan. Pada fase ini, pasien biasanya mengalami gejala yang khas, yang dibagi menjadi tiga fase: fase pre-ikterik, fase ikterik, dan fase pasca-ikterik. Gejala dapat mencakup nyeri perut, mual, dan kelelahan, dan biasanya berlangsung dalam waktu yang lebih singkat dibandingkan dengan hepatitis kronis. Hepatitis B kronis adalah kondisi di mana infeksi berlangsung lebih dari enam bulan tanpa penyembuhan. Gejala dan tanda pada hepatitis B kronis sangat bervariasi; sebagian pasien mungkin tidak menunjukkan gejala sama sekali, sementara yang lain dapat mengalami hepatomegali, splenomegali, atau tanda-tanda

penyakit hati kronis lainnya seperti spider nevi dan eritema palmaris. Pasien yang terinfeksi HBV secara kronis dapat melalui beberapa fase penyakit, termasuk fase immune tolerant, immune clearance, inactive carrier, dan reactivation phase. (Mulya et al, 2023).

World Health Organization (WHO) memperkirakan sebanyak 254 juta populasi dunia terinfeksi hepatitis B kronis pada tahun 2022, dengan 1,2 juta infeksi baru setiap tahunnya. Pada tahun 2022, hepatitis B menyebabkan kematian sekitar 1,1 juta orang. Diperkirakan sekitar 2 miliar populasi dunia telah terinfeksi hepatitis B, baik pada masa lalu atau sekarang, dan sekitar 360 juta individu adalah pembawa kronis (individu dengan HBsAg positif). Epidemiologi hepatitis B dapat dijelaskan dalam hal prevalensi HBsAg dalam suatu populasi, secara luas diklasifikasikan menjadi daerah prevalensi tinggi (HBsAg (+) >8%), menengah (2%–7%), dan rendah (<2%). Kategori ini berguna untuk memahami pola transmisi dan hasil infeksi yang dominan. Asia Pasifik dan sub-Sahara Afrika merupakan wilayah dengan prevalensi HBsAg tinggi, Dimana pada daerah ini mode transmisi yang sering terjadi adalah transmisi vertikal yaitu dari ibu yang terinfeksi hepatitis B kepada bayinya. (Wiraguna, 2024).

Penyebaran dari virus Hepatitis B bisa diakibatkan oleh adanya hubungan langsung atau kontak secara langsung dengan darah maupun cairan tubuh dari penderita penyakit Hepatitis B (karier). Ada beberapa hal yang menjadi faktor risiko dan pencetus seseorang tertular penyakit Hepatitis B yaitu:

- a. Kontak seksual

Pasangan berganti-ganti saat berhubungan intim dan tidak menggunakan alat pelindung atau pengaman yang dikenal sebagai kontrasepsi.

- b. Kontak Darah

Salah satu contoh bagaimana virus HBV dapat menyebar melalui transfusi darah dari individu yang sudah terinfeksi ke belum terinfeksi.

c. Kontak Placenta Dari ibu pada anaknya

Contohnya saja jika infeksi plasenta terjadi pada ibu hamil yang terinfeksi virus HBV, maka janin dalam kandungan pun akan rentan tertular virus HBV.

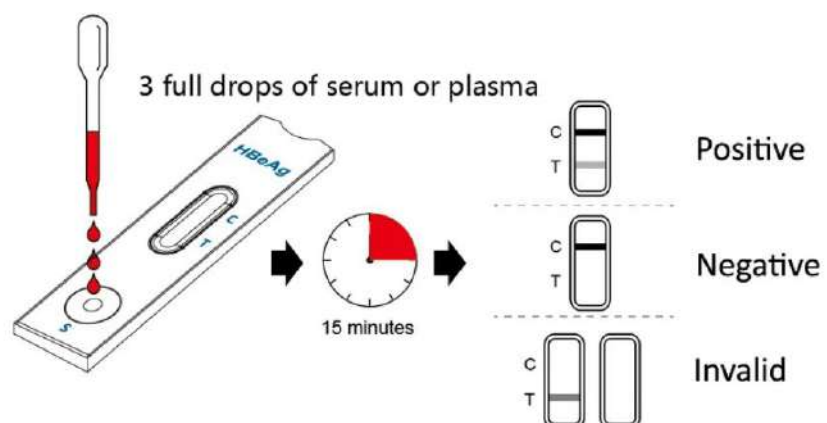
d. Kontak Air Liur

Infeksi dapat terjadi melalui penggunaan sikat gigi, namun kebanyakan orang menyikat gigi terlalu keras hingga mengeluarkan darah saat meludah, dan sikat tersebut dibiarkan tidak bersih dan digunakan oleh orang lain. melalui darah dan air liur yang masuk ke dalam tubuh. (Siswanto, 2020)

## 2. HBeAg

HBV biasanya mampu menghasilkan jumlah besar partikel subviral non infeksi yang mengandung envelope antigen dan bentuk sekretori dari protein nukleokapsid, yang terdeteksi dalam sirkulasi sebagai antigen terlarut, yang disebut HBeAg. (setyawan, 2017).

HBeAg ini merupakan salah satu pemeriksaan serologi. Setelah terinfeksi, marker pertama yang terbentuk adalah HBsAg. HBsAg sudah ditemukan dalam darah pada masa inkubasi 30 – 180 hari. Setelah itu HBeAg akan digunakan sebagai pemeriksaan lanjutan yang menandakan virus aktif bereplikasi dan berkorelasi dengan tingginya HBV DNA. (Gozali, 2020)



Gambar 2.2: Tes cepat HBeAg

Sumber: AssureTech

HBeAg (hepatitis B "e" antigen) memiliki beberapa peran penting dalam infeksi hepatitis B virus (HBV) yaitu :

a. Indikator Aktivitas Replikasi Virus

HBeAg berfungsi sebagai marker untuk menilai aktivitas replikasi virus. Kehadirannya dalam serum menunjukkan bahwa virus sedang aktif berkembang biak, yang penting untuk diagnosis dan pengelolaan pasien dengan hepatitis B kronis

b. Imunomodulasi dan Toleransi Imun

HBeAg berperan dalam memodulasi respons imun host. Protein ini dapat menurunkan aktivasi sel T dan menginduksi toleransi imun, yang memungkinkan virus untuk bertahan dalam tubuh tanpa memicu respons inflamasi yang signifikan. Ini sangat penting dalam konteks transmisi vertikal dari ibu ke anak, di mana HBeAg dapat membantu mengurangi respons imun terhadap virus

c. Peran dalam Perkembangan Penyakit

HBeAg berkontribusi pada perjalanan penyakit hepatitis B. Infeksi dengan virus yang menghasilkan HBeAg sering kali berhubungan dengan fase aktif penyakit, sedangkan varian HBeAg-negatif dapat menunjukkan perubahan dalam dinamika penyakit, termasuk kemungkinan transisi ke bentuk infeksi yang lebih kronis dan berpotensi lebih parah .

d. Variabilitas Genetik dan Mutasi

HBeAg dapat dipengaruhi oleh mutasi dalam gen virus, seperti mutasi G1896A yang menghasilkan varian HBeAg-negatif. Varian ini dapat memberikan keuntungan selektif bagi virus dalam konteks infeksi kronis, karena mereka dapat menghindari deteksi oleh sistem imun dan bertahan lebih lama dalam tubuh .

e. Dinamika Quasispecies

Jurnal ini juga mencatat bahwa rasio antara populasi HBeAg-positif dan HBeAg-negatif dalam quasispecies virus dapat mempengaruhi perjalanan penyakit. HBeAg-negatif varian

sering muncul selama eksaserbasi hepatitis B dan dapat berkontribusi pada fluktuasi transaminase (ALT) yang terlihat pada pasien. (Bonino et al., 2022).

### 3. Real Time PCR

Real-Time PCR, juga dikenal sebagai Quantitative PCR (qPCR), adalah teknik yang digunakan untuk amplifikasi dan deteksi DNA secara bersamaan dengan kemampuan untuk memantau reaksi PCR secara real-time. Dalam metode ini, produk PCR terdeteksi melalui pelabelan fluoresen, yang memungkinkan analisis kuantitatif dari jumlah DNA target selama proses amplifikasi. Teknik ini sangat sensitif dan spesifik serta memungkinkan penilaian hasil yang cepat dan akurat. (Chopra et al, 2005)

Selain peningkatan akurasi, sensitivitas, dan kecepatan, salah satu keuntungan utama Real - Time PCR dibandingkan PCR dasar adalah bahwa teknik ini menyediakan hubungan kuantifikasi yang andal antara jumlah urutan target awal (sebelum amplifikasi dengan PCR) dan jumlah ampikon yang terakumulasi dalam siklus PCR tertentu Ini sangat penting untuk kuantifikasi asam nukleat target yang tepat dan penentuan viral load dari spesimen klinis. (Artika et al, 2022)



Gambar 2.3: Promotor 960 real – time PCR System  
Sumber: Aconlabs

Dari jurnal dengan *Judul Hepatitis B Virus From Diagnosis to Treatment* yang ditulis oleh Guvenir M. and Arian A., Prinsip Real Time PCR yaitu:

a. Amplifikasi DNA

RT - PCR melakukan proses amplifikasi DNA menggunakan enzim polimerase dan primer spesifik untuk target DNA. Proses ini dilakukan dalam siklus termal yang terdiri dari denaturasi, annealing primer, dan ekstensi.

b. Deteksi Fluoresensi

RT - PCR menggunakan pewarna fluoresen atau probes yang mengikat DNA target. Ketika DNA disintesis, fluoresensi dihasilkan, dan jumlah fluoresensi ini diukur pada setiap siklus.

c. Kuantifikasi

Dengan membandingkan tingkat fluoresensi dengan standar kalibrasi, RT - PCR dapat mengkuantifikasi berapa banyak DNA target yang ada di dalam sampel pada saat tertentu dalam siklus PCR.

#### 4. Viral Load HBV

Viral load adalah istilah yang digunakan untuk menggambarkan jumlah virus yang ada dalam suatu sampel biologis, biasanya dalam darah atau cairan tubuh lainnya. Pengukuran viral load sering dilakukan untuk memantau infeksi virus, Hepatitis B. Viral load diukur dalam satuan yang menunjukkan jumlah salinan virus per mililiter (ml) darah atau cairan. Pengukuran ini penting karena dapat memberikan informasi tentang tingkat keparahan infeksi, efektivitas pengobatan, dan risiko penularan virus. Misalnya, dalam konteks viral load yang tinggi dapat menunjukkan bahwa infeksi lebih aktif dan berpotensi lebih menular, sedangkan viral load yang rendah dapat menunjukkan bahwa pengobatan antiretroviral efektif dalam mengendalikan virus. (Pandey, 2023)

Pemeriksaan HBV DNA atau Viral load ini menggunakan metode amplifikasi asam nukleat dengan Polymerase Chain Reaction (PCR).

Pemeriksaan ini menjadi baku emas untuk mendiagnosis hepatitis B dan kadarnya dijadikan acuan untuk memulai terapi antivirus pada pasien hepatitis B kronis tetapi memiliki kelemahan waktu yang lama serta memakan biaya yang relatif mahal, disebabkan karena pengerjaannya memerlukan alat yang kompleks, persiapan khusus, serta tenaga terlatih, Pemeriksaan HBV DNA menggunakan AccuPower® BIONEER real-time PCR secara kuantitatif menghasilkan satuan IU/mL. Batas bawah deteksi alat PCR HBV DNA adalah 6,02 IU/mL. (Hanjoyo et al, 2021)

Viral load memiliki signifikansi klinis yang sangat penting dalam beberapa aspek pengelolaan infeksi virus. Berikut adalah beberapa relevansi klinis dari viral load:

a. Menentukan Tingkat Infeksi

Viral load memberikan gambaran yang jelas tentang seberapa aktif infeksi virus dalam tubuh. Tingkat viral load yang tinggi sering kali menunjukkan infeksi yang lebih aktif dan dapat berhubungan dengan gejala yang lebih parah. Ini membantu dokter dalam menilai kondisi pasien dan menentukan langkah-langkah perawatan yang diperlukan .

b. Respons Terapi

Pengukuran viral load digunakan untuk memantau efektivitas terapi antiviral. Dalam banyak kasus, penurunan viral load setelah memulai pengobatan menunjukkan bahwa terapi tersebut efektif. Sebaliknya, jika viral load tetap tinggi atau meningkat, ini dapat menunjukkan bahwa terapi tidak berhasil dan mungkin perlu disesuaikan .

c. Prognosis Pasien

Viral load juga berperan dalam menentukan prognosis pasien. viral load yang tinggi dapat berhubungan dengan risiko perkembangan penyakit yang lebih cepat dan komplikasi yang lebih serius. Sebaliknya, viral load yang rendah dapat

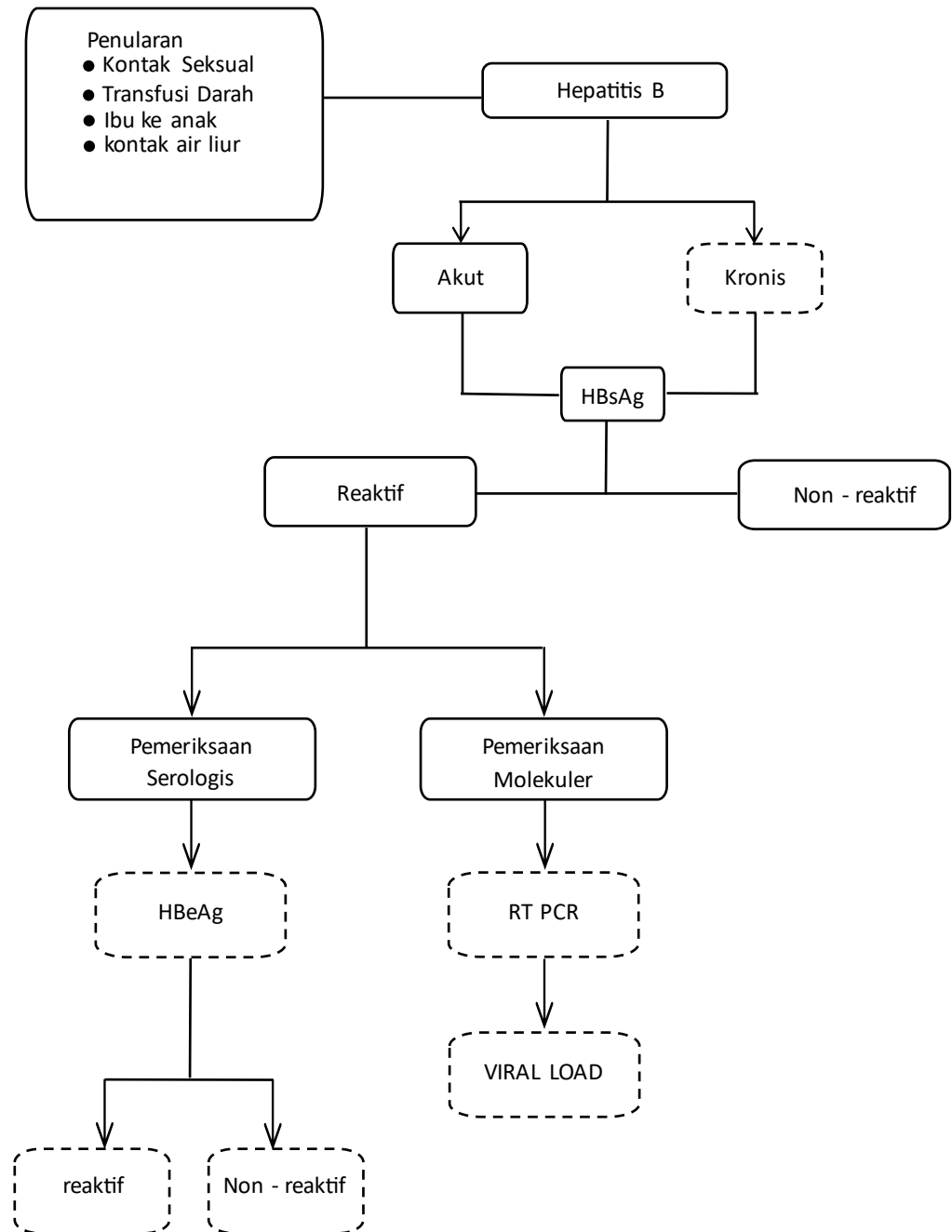


menunjukkan prognosis yang lebih baik dan kemungkinan kelangsungan hidup yang lebih tinggi.

d. Panduan untuk Pengobatan

Dalam beberapa kasus, viral load digunakan untuk memandu keputusan tentang kapan memulai pengobatan atau mengubah strategi pengobatan. Misalnya, pada pasien dengan Hepatitis B atau C, viral load dapat membantu menentukan kebutuhan untuk memulai terapi antiviral atau menyesuaikan dosis (Pandey, 2023)

## B. Kerangka Teori



Keterangan :

———— : Tidak diteliti

- - - - - : Diteliti

**C. Kerangka Konsep****D. Hipotesis**

H0: Tidak Ada hubungan antara HBeAg dan Viral Load pada pasien hepatitis B

H1: Ada hubungan antara HBeAg dan Viral Load pada pasien hepatitis B