

PENGIDAP VIRUS HEPATITIS B MENAHUN

Masalah Asosiasi Dengan Antigen

Lekosit Manusia Pada Populasi

Etnik Jawa, Indonesia

KKU

KK

616.362 301 94

Set

P



Dis. 279/93

Set

p

Oleh :

Irwan Setiabudi

NIM : 098710396D

PROGRAM PASCASARJANA
UNIVERSITAS AIRLANGGA
S U R A B A Y A

1993

PENGIDAP VIRUS HEPATITIS B MENAHUN

Masalah Asosiasi dengan Antigen

Lekosit Manusia pada Populasi

Etnik Jawa, Indonesia

DISERTASI

DALAM BIDANG ILMU KESEHATAN

UNTUK MEMPEROLEH GELAR DOKTOR

pada Universitas Airlangga, Surabaya

di bawah pimpinan Rektor Universitas Airlangga

Prof. dr. H. R. Soedarso Djojonegoro

dipertahankan di hadapan

Rapat Terbuka Senat Universitas Airlangga

tanggal 27 Januari 1993

pukul 10.00 WIB

Oleh :

Irwan Setiabudi

NIM : 098710396D




Prof. Dr. dr. Marsetio Donosepoetro

Pembimbing Utama



Prof. dr. R. Soemarto

Pembimbing Pembantu I



Prof. Dr. P. I. Terasaki

Pembimbing Pembantu II

PANITIA PENGUJI DISERTASI

Ketua : Prof. dr. Rachmat Santoso

Anggota : 1. Prof. Dr. dr. Marsetio Donosepoetro
2. Prof. dr. R. Soemarto
3. Prof. Dr. dr. Thomas Kardjito
4. Prof. Dr. dr. Putu Gede Konthen
5. Prof. Dr. dr. Ali Soelaiman
6. Prof. drh. IGB Amitaba

Ditetapkan dengan
Surat Keputusan
Rektor Universitas Airlangga
No. 9316/PT03.H/I/1992

**Dipersembahkan kepada
yang tercinta :
Ibu dan Alm. Ayah
Ibu dan Ayah mertua
Isteri beserta anak-anak**

**Guru-guruku
Saudara-saudaraku
Almamater dan para sejawat**

UCAPAN TERIMA KASIH

Pertama-tama penulis panjatkan puji syukur kepada Tuhan Yang Maha Esa, atas segala rahmat dan karunia yang telah dilimpahkan, sehingga penelitian disertasi ini dapat terselesaikan.

Terima kasih yang sebesar-besarnya, serta penghargaan yang setinggi-tingginya penulis sampaikan kepada :

Rektor Universitas Airlangga, Profesor dr. R. Soedarso Djojonegoro, atas kesempatan, fasilitas dan dorongan yang diberikan kepada penulis, untuk mengikuti Program Pascasarjana Universitas Airlangga, penulis sampaikan penghargaan yang setinggi-tingginya.

Direktur Program Pascasarjana Universitas Airlangga, Profesor Dr. Sutarjadi, Apt. beserta staf dan mantan Dekan Fakultas Pascasarjana Universitas Airlangga, Profesor drg. R. Hartono beserta staf, atas ijin, segala fasilitas dan dukungannya, untuk mengikuti pendidikan pascasarjana Universitas Airlangga.

Dekan Fakultas Kedokteran Universitas Airlangga dan sekaligus kopromotor penulis Profesor dr. R. Soemarto, yang telah memberikan ijin kepada penulis, untuk menggunakan segala fasilitas yang ada di Fakultas Kedokteran Unair, serta dengan penuh kesabaran dan ke-

tekunan, memberikan bimbingan, saran-saran, serta dorongan yang amat berharga, penulis ucapkan banyak terima kasih.

Profesor Dr.dr. Marsetio Donosepoetro, guru besar dalam Ilmu Kedokteran Laboratorium, selaku promotor dan guru penulis, yang telah memberikan dorongan dan bimbingan yang tak ternilai, jauh sebelum dimulainya penelitian hingga penyelesaian disertasi ini. Tanpa dorongan beliau, disertasi ini tidak akan terwujud. Beliaulah pula yang telah dengan penuh kebijaksanaan dan kesabaran, telah memberikan nasehat, pengarahan, semangat dan rasa percaya diri, dalam menghadapi semua hambatan dan tantangan yang penulis hadapi selama pelaksanaan penelitian ini.

Profesor Paul I. Terasaki, dari UCLA Tissue Typing Laboratory and Clinics, Los Angeles, California, U.S.A. selaku kopromotor saya. Juga kepada Sdr. Steven Hadiwidjaya, staf ahli dari UCLA Tissue Typing Laboratory, atas bantuan pendidikan dan fasilitas latihan ketrampilan laboratorium, bantuan acuan pustaka, saran-saran dan pengarahan yang sangat berharga, demi kelancaran dan penyelesaian penelitian disertasi ini. Tanpa bantuan sepenuhnya dari beliau, penelitian disertasi ini sukar terlaksana.

Almarhum Profesor dr. Soeharto Setokoesoemo, guru besar dalam Ilmu Mikrobiologi dan Parasitologi, selaku mantan Promotor, yang telah dengan penuh ketekunan dan kesabaran, memberikan bimbingan, saran-saran dan dorongan yang amat berharga, hingga akhir hayatnya. Pada kesempatan ini ingin penulis kenang kembali jasa-jasa beliau, dan mengucapkan terima kasih yang sedalam-dalamnya.

Mantan Dekan Fakultas Kedokteran Universitas Airlangga, Prof. Dr. I.G.N. Gde Ranuh, yang telah memberikan ijin untuk menggunakan fasilitas yang ada di Fakultas Kedokteran Unair, selama penulis mengikuti pendidikan S3.

Direktur RSUD dr Sutomo, Surabaya, Profesor Karijadi Wirjoatmodjo beserta stafnya, atas dukungan dan ijin yang diberikan, untuk menggunakan segala fasilitas yang ada di RSUD dr Sutomo, Surabaya, selama penyelesaian disertasi ini.

Kepala Laboratorium Patologi Klinik Fakultas Kedokteran Unair/RSUD dr Sutomo, Surabaya, Profesor Dr. dr. F.X. Budhianto Suhadi beserta stafnya, yang telah memberikan ijin, dorongan, bantuan fasilitas yang amat berharga kepada penulis, dalam menyelesaikan disertasi ini.

Kepala UPF Penyakit Dalam Fakultas Kedokteran Unair/RSUD dr Sutomo, Surabaya, Profesor Dr. dr. H. Askandar Tjokroprawiro beserta staf, khususnya dr. Widawati Soemarto, dari seksi Hepatologi, atas persetujuan dan izin pengambilan sampel penelitian dari penderita-penderita rawat jalan maupun rawat tinggal di UPF Penyakit Dalam RSUD dr Sutomo, Surabaya.

R.R.R. De Vries MD, dari Department of Immunohematology, University Hospital Leiden, The Nederland, atas bantuan konsultasi dan segala saran-saran yang sangat berharga khususnya di bidang metodologi penelitian dan analisa data, demi penyempurnaan penelitian disertasi ini.

Direktur Utama Laboratorium Klinik Prodia, Drs. Andi Wijaya, Apt.MBA., beserta segenap staf. Direksi, dan Dra. Indirawati, selaku Kepala Laboratorium Klinik Prodia Cabang Surabaya beserta staf, atas dorongan moril, bantuan fasilitas dan reagensia, sehingga dapat diselesaikannya penelitian disertasi ini.

Profesor drh. IGB Amitaba, selaku konsultan dalam Ilmu Imunogenetika, atas segala petunjuk, nasehat dan saran-saran, serta bantuan acuan pustaka yang amat berharga, untuk penyelesaian penelitian disertasi ini.

Prof. dr. Purnomo Suryohudoyo, Prof. Dr. dr. Thomas V. M. Kardjito, dan Dr. dr. Suhartono Taat Putra, MS., atas petunjuk, saran-saran yang sangat berharga, khususnya di bidang biologi molekuler dan imunopatologi, demi penyempurnaan penelitian disertasi ini.

Kepala Laboratorium Hepatitis Mataram Dr. dr. Soewignjo Soemohardjo, dan Dr.dr. Mulyanto dari Laboratorium Hepatitis Mataram, atas bantuan reagensia dan acuan pustaka, serta saran-saran yang berharga bagi penyelesaian dan penyempurnaan disertasi ini.

Kepada dr. Rokip Abdul Chalim selaku Kepala Dinas Transfusi Darah Palang Merah Indonesia Cabang Surabaya, dan mantan Kepala DTD PMI Cabang Surabaya, dr. Loekman Ichsan, atas segala bantuan fasilitas pengambilan sampel darah donor, demi kelengkapan dan penyelesaian penelitian disertasi ini.

Dr. drh. H. Sarmanu, Dr. Drs. M. Zainuddin, dr. M. Cholil Munif atas segala saran-saran yang berharga, khususnya di bidang metodologi penelitian dan analisis statistika, baik dalam rangka pembuatan kerangka usulan penelitian disertasi, maupun laporan akhir disertasi ini.

dr. I. B. Djelantik, Dr. dr. Indro Handojo dan Dr. dr. R. Sidarti Soehita S. dan dr. Yolanda Probohusodo atas petunjuk, saran-saran dan bantuan penyempurnaan laporan penelitian disertasi ini.

Profesor Dr. Josep Glinka SVD dan Prof. Soetandyo Wignjo Soebroto, MPA atas petunjuk, saran-saran di bidang antropologi yang sangat berharga demi penyempurnaan metode penelitian dan penyempurnaan penulisan penelitian disertasi ini.

Profesor dr. H. S.M. Soeatmadji, atas saran-saran serta bantuan acuan pustaka yang sangat berharga, khususnya di bidang ilmu genetika, demi penyempurnaan penulisan penelitian disertasi ini.

Prof. Dr. dr. Noor Rachman, dr. Hendra Rahardja, Dr.dr. Yoes Prijatna Dachlan, Dr.dr. Neneng Kartaningrum Djinawi, atas bantuan konsultasi, acuan pustaka, maupun saran-saran yang sangat berharga, demi penyusunan laporan penelitian disertasi ini.

Guru-guru penulis yang telah memberikan bekal ilmu, serta semua pihak yang telah memberikan bantuan selama ini, tetapi belum tertulis dalam ucapan terima kasih ini.

Teman-teman sejawat di Laboratorium Patologi Klinik Fakultas Kedokteran Unair/RSUD dr Sutomo, Surabaya, yang telah banyak membantu dalam menggantikan pekerjaan penulis sehari-hari, selama penulis mengikuti program pendidikan pascasarjana Unair, penulis ucapkan terima kasih yang sebesar-besarnya.

Nona Sri Utaming Ichtyawati, Tarti Sukesi, Denok Ariyani, Yuli Maslihah dan Tanti Dyah Wulandari, yang telah dengan penuh ketekunan, disiplin serta tanggung jawab tinggi, membantu pelaksanaan teknis penelitian disertasi ini, penulis ucapkan terima kasih yang sebesar-besarnya, serta penghargaan yang setinggi-tingginya. Tanpa pengorbanan mereka, disertasi ini tidak akan terwujud.

Ibu dan almarhum ayah tercinta, yang telah mengasuh dan membesarkannya dengan penuh kasih sayang, dan memberikan kesempatan untuk menuntut ilmu setinggi-tingginya, serta bertaqwa kepada Tuhan Yang Maha Esa, untuk jasa-jasa beliau tersebut, penulis sampaikan terima kasih yang tak terhingga.

Akhirnya ucapan terima kasih penulis sampaikan kepada istri penulis Noor Indayani, serta putra-putra Heru, Jeffry dan Ario, yang dengan penuh pengertian serta pengorbanan, telah memberikan kesempatan untuk lebih berkonsentrasi dalam menyelesaikan disertasi ini.

Semoga Tuhan Yang Maha Pengasih dan Penyayang, selalu melimpahkan kurnia dan rahmatNya, kepada semua yang telah membantu dalam pelaksanaan dan penyelesaian disertasi ini.

DAFTAR ISI

	Halaman
UCAPAN TERIMA KASIH	vii
DAFTAR ISI	xiv
DAFTAR TABEL	xvi
DAFTAR GAMBAR	xvii
DAFTAR LAMPIRAN	xviii
DAFTAR SINGKATAN	xix
BAB I. PENDAHULUAN	1
I.1. Virus Hepatitis B dan Permasalahannya	1
I.2. Latar Belakang Permasalahan	4
I.3. Perumusan Masalah Penelitian	16
I.4. Tujuan Penelitian	17
I.5. Hipotesis	17
I.6. Manfaat Penelitian	18
BAB II. ACUAN PUSTAKA	20
II.1. Radang Hati Virus	20
II.2. Virus Hepatitis B (VHB)	22
II.3. Aspek Immunologik Infeksi VHB	37
II.4. Epidemiologi Infeksi VHB	47
II.5. Pencegahan Infeksi VHB	58
II.6. Major Histocompatibility Complex	67
II.7. Sistem Golongan Darah ABO	90

BAB III. METODE PENELITIAN	97
III.1. Definisi Operasional	97
III.2. Tempat Penelitian	97
III.3. Sampel Penelitian	98
III.4. Cara Analisis Data Penelitian	112
III.5. Peta Alur Penelitian	115
BAB IV. HASIL PENELITIAN	116
BAB V. PEMBAHASAN	132
RINGKASAN	143
SUMMARY	146
BAB VI. KESIMPULAN	148
PUSTAKA ACUAN	151

DAFTAR TABEL

Nomor	J u d u l	Halaman
1.	Prevalensi Pengidap VHB di Negara Berkembang	49
2.	Prevalensi infeksi VHB di Beberapa Negara Menurut Komisi Ahli Hepatitis WHO, 1977	51
3.	Prevalensi HBsAg di Kalangan Donor Darah Sukarela di Beberapa Kota di Indonesia	52
4.	Distribusi Usia Pengidap VHB di Kalangan Donor Darah Sukarela di Beberapa Kota di Indonesia	53
5.	Endemisitas Hepatitis B rendah	60
6.	Endemisitas Hepatitis B Sedang/Tinggi	60
7.	Splits antigen HLA	73
8.	Asosiasi Antigen HLA Dengan Beberapa Penyakit Terpilih	84
9.	Asosiasi Golongan Darah ABO Dengan Penyakit	96
10.	Hasil Uji Statistik Perbedaan Frekuensi Antigen HLA Antara Kelompok I dan II	117
11.	Hasil Uji Statistik Nilai Odds Ratio Antigen HLA Antara Kelompok I dan Kelompok II	121
12.	Hasil Uji Statistik Perbedaan Frekuensi Antigen HLA di Kalangan Pengidap VHB, Antara Kelompok A, B dan C	122
13.	Hasil Uji Statistik Perbedaan Frekuensi Antigen Golongan Darah ABO, Antara Kelompok I dan II	127
14.	Distribusi Frekuensi Antigen HLA di Kalangan Individu Sehat Suku Jawa, Indonesia	128

DAFTAR GAMBAR

Nomor	J u d u l	Halaman
1.	Pengenalan Antigen oleh Sel Efektor Sistem Imun	8
2.	Kerja Sel Limfosit T Sitotoksik	9
3.	Partikel VHB dengan Didnding Ganda	25
4.	Struktur dan Organisasi Genetik Genome VHB	28
5.	Protein Partikel VHB dan Pengaturan Program Sintesisnya	31
6.	Replikasi Virus Hepatitis B	34
7.	Hipotesis Immunopatogenesis Kerusakan Jaringan pada Infeksi VHB	43
8.	Kompleks HLA	71
9.	Skema Molekul HLA Kelas I	76
10.	Skema Molekul HLA Kelas II	79
11.	Asosiasi Golongan Darah ABO Dengan Penyakit ...	96
12.	Pelaksanaan Teknis Penentuan Antigen HLA Cara Mikrolimfositotoksisitas	114

DAFTAR LAMPIRAN

Nomor	J u d u l	Halaman
1.	Lembar Wawancara	173
2.	Surat Pernyataan Persetujuan	175
3.	Daftar Lengkap Spesifisitas HLA Yang Dikenal	176
4.	Formulir Pengisian Hasil Pembacaan Antigen HLA dri " Terasaki's Oriental Tray "	178
5.	Daftar Distribusi Antigen HLA dan Golongan Darah ABO pada Kelompok I	180
6.	Daftar Distribusi Antigen HLA dan Golongan Darah ABO pada Kelompok II	187
7.	Hasil Analisis Statistik Perbedaan Frekuensi Antigen HLA Kelas I Lokus A Antara Kelompok I Dan II	194
8.	Hasil Analisis Statistik Perbedaan Frekuensi Antigen HLA Kelas I Lokus B Antara Kelompok I Dan II	195
9.	Hasil Analisis Statistik Perbedaan Frekuensi Antigen HLA Kelas I Lokus C Antara Kelompok I Dan II	196
10.	Hasil Analisis Statistik Perbedaan Frekuensi Antigen HLA Kelas I Lokus D Antara Kelompok I Dan II	197
11.	Hasil Analisis Statistik Nilai Chi Kuadrat, P Dan Odds Ratio Antigen HLA Antara Kelompok I Dan Kelompok II	198
12.	Diagram Batang Frekuensi Antigen Golongan A, B, AB dan O, Antara Kelompok I dan II	202
13.	Diagram Batang Frekuensi Antigen HLA A34, B7, BW53, BW77 Antara Kelompok I dan II	203

DAFTAR SINGKATAN

VHB	<u>Virus Hepatitis B</u>
MHC	<u>Major histocompatibility complex</u>
CD	<u>Cluster of differentiation</u>
HLA	<u>Human leucocyte antigen</u>
HBsAg	<u>Hepatitis B surface antigen</u>
HBcAg	<u>Hepatitis B core antigen</u>
NANBV	<u>Non-A, Non-B virus</u>
AU	<u>Australian antigen</u>
ORF	<u>Open reading frame</u>
mRNAs	<u>Messenger RNAs</u>
RIF	<u>Rosette inhibitory factor</u>
LIP	<u>Liver derived inhibitory protein</u>
IL-2	<u>Interleukine 2</u>
TCGF	<u>T-cell growth factor</u>
RPHA	<u>Reverse passive haemaagglutination test</u>
RIA	<u>Radio immunoassay</u>
Elisa	<u>Enzyme linked immunosorbent assay</u>
HBIG	<u>Hepatitis B immune globuline</u>
EPI	<u>Expanded program on immunization</u>
APC	<u>Antigen presenting cell</u>
HIV	<u>Human immunodeficiency virus</u>
DTD	Dinas Transfusi darah
PMI	Palang Merah Indonesia
CPD	<u>Citric phosphate dextrose</u>
PHA	<u>Passive haemaagglutination test</u>

BAB I
PENDAHULUAN

BAB I

P E N D A H U L U A N

I.1. Virus Hepatitis B dan Permasalahannya

Virus hepatitis B (VHB) merupakan suatu virion ultrastruktur yang termasuk dalam famili Hepadnaviridae (Robinson, 1980; Gust dkk., 1986) dengan daya tular yang tinggi, dan beraneka ragam cara penularan.

Infeksi virus hepatitis B (VHB) hingga kini masih merupakan suatu masalah kesehatan masyarakat di seluruh dunia. Perjalanan penyakit hepatitis B akut, walaupun pada orang dewasa sebagian besar (\pm 90%) akan sembuh total, namun sebagian (5-10%) akan menjadi kronis dengan segala penyulit serta permasalahannya, antara lain berupa pengidap VHB sehat, hepatitis B kronik-menetap, hepatitis B kronik-aktif, sirosis hepatis, maupun kanker hati primer (Barnaba, 1983; Deinhard, 1983; Corbit dkk., 1984; Hoofnagle, 1984; Scaffner, 1984; Sherlock dkk., 1984; Dudley, 1985; Iwarson, 1985).

Resiko terjadinya pengidap VHB kronik, pada kanak-kanak lebih besar daripada orang dewasa, dan

persentase pengidap VHB akan menurun dengan meningkatnya usia penderita, yaitu 70%-90% pada bayi, 25% pada kanak-kanak usia 1-5 tahun, dan hanya sebesar 6-10% pada orang dewasa (Gaeta dkk., 1989; Alter dkk., 1990).

Menurut Bortolotti dkk. (1990), walaupun hepatitis B kronik pada kanak-kanak, terbanyak tidak memberikan gejala klinik, atau hanya gejala klinik yang ringan, namun sebagian besar (\pm sampai 80%), menunjukkan hasil pemeriksaan HBeAg darah yang positif, jadi tergolong tipe replikatif dengan daya tular tinggi.

Pada orang dewasa, prevalensi HBeAg sero-positif di kalangan pengidap VHB antar negara, sangat bervariasi. Di Amerika Serikat 7.4%, Perancis 10.6%, Belgia 23%, Jepang 14% (Tachibana dkk., 1977; Nath dkk., 1978; Couroce Pauty & Plancon, 1978). Di Indonesia, Soewignjo dan Mulyanto (1984), mendapatkan prevalensi HBeAg sero-positif di kalangan pengidap HBsAg di Nusa Tenggara Barat sebesar 40-60%, sedangkan Setiabudi (1990) di Surabaya dan daerah sekitarnya, mendapatkan angka prevalensi di kalangan pengidap VHB sehat sebesar 17%.

Menurut Nishioka (1989), selama tahun 1987, diperkirakan ada sekitar 1.3 juta manusia meninggal karena kanker hati, dan 80% di antaranya adalah pengidap VHB.

Besar persentase pengidap VHB pada populasi dunia menurut Iwarson (1985), bervariasi sekitar 0.1-0.5% di Eropa Barat dan Amerika Serikat, hingga 20% di Afrika dan Asia, sedangkan menurut Nishioka (1989), persentase pengidap VHB bervariasi sekitar 7% di Timur Tengah, 8% di Asia, 12% di Afrika, 19% di negara Pasifik Selatan (di luar Australia dan New Zealand), dan hanya sekitar 0.3% di negara Eropa dan Amerika Utara.

Menurut Tiollais dkk. (1990), pada saat ini diperkirakan terdapat sekitar 300 juta pengidap VHB di seluruh dunia, dan tiga perempat di antaranya atau sekitar 225 juta, berada di kawasan Asia. Ini jelas merupakan sumber penularan di masyarakat, yang perlu mendapat perhatian serta penanganan secara serius.

Kelompok pengidap VHB sehat, walaupun secara klinis tidak memberikan gejala, di samping merupakan sumber penularan di masyarakat, ternyata juga mempunyai risiko tinggi untuk menderita kanker hati primer di kemudian hari. Hal ini antara lain telah dibuktikan oleh Beasley dkk. (1981) pada penelitian prospektif di Taiwan; juga oleh Sakuma dkk. (1982) di Jepang, maupun oleh Hall dkk. (1988) pada donor pengidap VHB di Inggris (1988).

Indonesia merupakan daerah endemik infeksi VHB dengan jumlah penduduk sebesar 165 juta, serta prevalensi pengidap VHB rata-rata sekitar 5.5% (Sulaiman dkk. 1981),

diperkirakan ada sekitar 9 juta pengidap VHB di masyarakat. Ini jelas merupakan suatu masalah kesehatan masyarakat yang perlu mendapatkan pemikiran secara seksama, dan perlu dilakukan usaha-usaha pencegahan dan pemberantasannya.

I.2. Latar Belakang Permasalahan

Bila sel terinfeksi virus, gena virus dapat menimbulkan gangguan aktivitas normal dari sel, sehingga fungsi sel akan terganggu, dan dalam hal luasnya jaringan yang terinfeksi, dapat berakhir dengan kematian atau sakitnya organisme (Oldstone, 1989).

VHB diketahui bukan merupakan suatu virus yang sitolitik langsung, dan terjadinya kerusakan hepatosit pada infeksi VHB, adalah akibat reaksi imunologik tubuh penderita terhadap hepatosit yang terinfeksi VHB (Barnaba dkk., 1983; Dienstag, 1984; Thomas dkk., 1984; Fagan dkk., 1986; Chu dkk., 1988; Ahn, 1989).

Manifestasi klinis dari infeksi VHB, sangat tergantung pada reaksi imunologik yang terjadi, terutama imunitas seluler (Thomas, 1981; Thomas dkk., 1982; Dienstag, 1984).

Apa sebabnya infeksi dengan VHB pada seseorang dapat berkembang menjadi hepatitis B menahun, sedangkan pada orang lain sembuh sempurna?.

Para peneliti pada umumnya berpendapat bahwa terjadinya proses menahun setelah infeksi VHB, lebih banyak disebabkan oleh faktor manusia (host) daripada faktor virus sendiri, yaitu adanya kelainan imunitas seluler (Levy dkk., 1981; Brecot, 1982; Barnaba dkk., 1983; Manabe dkk., 1986; Mota dkk., 1987; Chu dkk., 1988; Ahn dkk., 1989; Aoyama dkk., 1990).

Beberapa peneliti melaporkan bahwa sub tipe HBsAg juga berpengaruh terhadap perjalanan klinis infeksi VHB, dimana sub tipe adw dan adr lebih banyak menyebabkan infeksi VHB dengan HBsAg menetap atau hepatitis B menahun (Dudley dkk., 1972; Holland dkk., 1972; Dienstag, 1984; Klingenstein & Dienstag, 1985), sedangkan Muljanto (1990) di Mataram, Indonesia, atas dasar kandungan antigen Pre-S sebagai parameter imunogenitas, menyimpulkan bahwa sub tipe adr lebih imunogenik dibandingkan sub tipe adw maupun ayw.

Tampaknya ada korelasi antara proses menahunnya penyakit dengan umur waktu terjadinya infeksi VHB, jenis kelamin, keturunan, dan perubahan respons imun (Iwarson, 1985).

Kenyataan yang mendukung ikut sertanya faktor keturunan dalam hal hepatitis B menahun, antara lain

adalah seringnya dijumpai keadaan tersebut pada penderita-penderita dengan Down Syndrome. Hal yang sama juga ditemukan pada penderita-penderita dengan kelemahan sistem imun bawaan, ataupun pada populasi Asia-Afrika (Dienstag, 1984), walaupun pada kelompok yang terakhir, ikut sertanya faktor lingkungan tidak dapat disingkirkan (Hoofnagle dkk., 1984).

Ikut sertanya faktor imun antara lain didukung oleh kenyataan bahwa gangguan sistem imun seluler, sering dijumpai pada penderita-penderita dengan hepatitis B kronik (Levy, 1981; Thomas dkk., 1982; Barnaba dkk., 1983; Dienstag dkk., 1984; Klingenstein, 1985; Eddleston, 1988; Tiollais dkk., 1991).

Diketahui bahwa sistem imun seluler ikut berperan dalam usaha tubuh untuk menghancurkan dan membersihkan hepatosit yang mengandung VHB, dan fungsi tersebut antara lain dilaksanakan oleh sel limfosit T sitotoksik. Sebaliknya sistem imun humoral, diketahui lebih berperan dalam proses netralisasi dan inaktivasi VHB yang ada dalam aliran darah, jadi lebih berperan dalam pencegahan penyebaran infeksi VHB (Dienstag, 1984; Hood dkk., 1984; Myrvik dkk., 1984; Thomas dkk., 1984; Pignatelli dkk., 1985; Nossal, 1987; Hafez dkk., 1988; Aoyama dkk., 1990; Rosenberg, 1990; Smith, 1990).

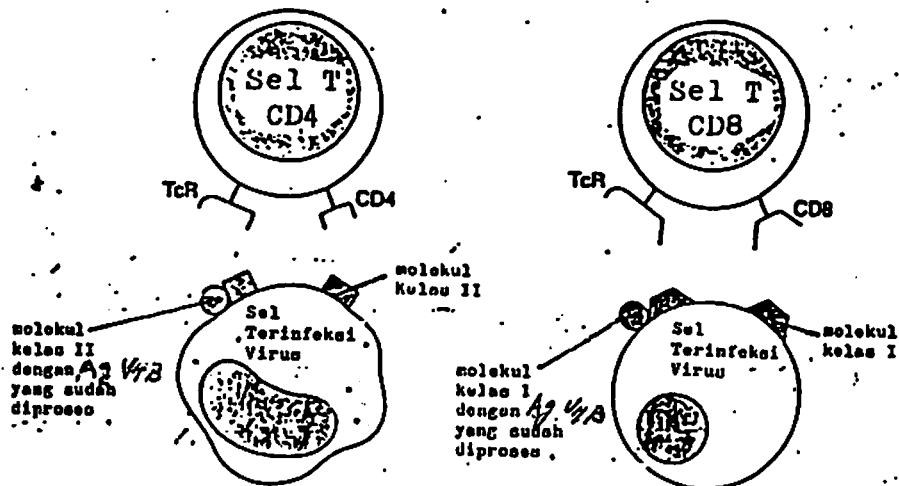
Menurut Bianchi (1981), Thomas dkk. (1982), Barnaba dkk. (1983) dan Hafez dkk. (1988) : pada penderita-penderita dengan hepatitis B menahun, walaupun jumlah total sel limfosit T mungkin masih normal atau menurun, namun jelas dijumpai adanya perubahan jumlah rasio subpopulasi sel limfosit T, dimana proporsi sel limfosit T penekan (Suppressor) meningkat, sedangkan proporsi sel pembantu (Helper) menurun, atau rasio CD4/CD8 menurun.

Kelainan sistem kekebalan seluler, dapat disebabkan oleh karena kelainan sel-sel efektor sistem imun, seperti sel limfosit T sitotoksik, natural killer cells dan sebagainya (Dienstag, 1984; Young dkk., 1988; Whitwside dkk. 1989), di samping itu dapat pula disebabkan karena mediator sistem imun (cytokines), seperti interferon, interleukin 2 dan sebagainya (Paul dkk., 1987; Roitt, 1988; Haelst-Pisani dkk., 1989; Rosenberg, 1990; Smith, 1990).

Khususnya pada hepatitis B menahun, sasaran sel-sel efektor sistem imun adalah, hepatosit yang terinfeksi VHB dengan petanda VHB pada permukaan sel, berupa fragmen protein VHB atau peptida yang diduga adalah HBcAg, dan mungkin juga HBeAg (Dienstag 1984; Gerety, 1985).

Fragmen protein VHB pada permukaan hepatosit tersebut, hanya dikenal oleh sel limfosit T sitotoksik, dalam hubungan fisik dengan glikoprotein transmembran

Human leucocyte antigens (HLA Ag) atau Major histocompatibility complex antigens (MHC Ag) (Bianchi, 1981; Levy dkk., 1981; Thung dkk., 1983; Dienstag 1984; Thomas dkk., 1984; Manabe dkk., 1986; Pignatelli dkk., 1986; Chu dkk., 1988; Roit, 1988; Grey dkk., 1989; Oldstone, 1989; Adorini, 1990; Smith, 1990; Boehmer dkk., 1991).

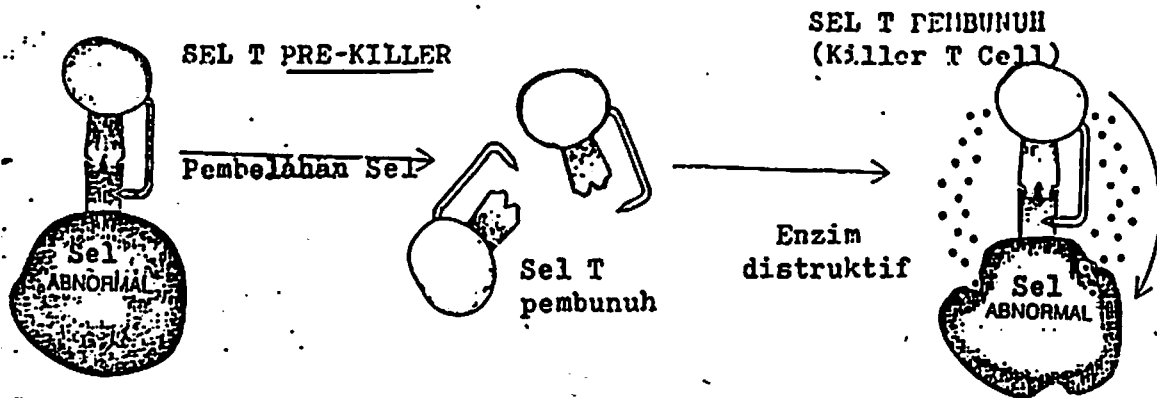


Gambar 1. Pengenalan Antigen oleh Sel Efektor Sistem Imun

(dikutip dari *Essential Immunology*-Ivan Roit, 1988)

Agar antigen VHB pada permukaan sel hepar dapat dikenal sel limfosit T sitotoksik, antigen MHC klas I harus menampilkan diri bersama-sama dengan peptida VHB atau HBcAg pada permukaan sel hepar. Antigen MHC klas I

berperan sebagai reseptor komunikasi antar sel, yang memungkinkan terjadinya kontak langsung antara hepatosit yang terinfeksi VHB dengan sel limfosit T sitotoksik, dan selanjutnya diikuti oleh pelepasan destructive enzyme. Hal ini menyebabkan terjadinya nekrosis/lisis hepatosit tersebut di atas, dan akhirnya tercapailah keadaan resolusi infeksi VHB (Boehmer H & Kisielow, 1991).



Gambar 2. Kerja Sel Limfosit T Sitotoksik
(Dikutip dari Boehmer, 1991)

Dalam peristiwa tersebut di atas, diduga sel limfosit T sitotoksik mempunyai reseptor dengan spesifisitas ganda (dual spesifisitas), yaitu terhadap antigen MHC kelas I maupun peptida VHB/HBcAg (Boehmer & Kisielow, 1991).

Tanpa proses pengenalan terlebih dahulu kontak hepatosit terinfeksi VHB dengan sel limfosit T sitotoksik tidak akan terjadi, dan lisis hepatosit pun tidak terjadi. Semua ini akan berakibat menetapnya virus hepatitis B dalam hepatosit, dan terjadinya pengidap VHB atau hepatitis B menahun (Thomas dkk., 1984; Aoyama dkk., 1990; Smith, 1990).

Dengan demikian timbullah pertanyaan, apakah menetapnya virus hepatitis B dalam hepatosit seseorang, selain disebabkan oleh karena kelainan sel limfosit T sitotoksik atau mediatornya, juga disebabkan oleh karena gangguan proses pengenalan antigen permukaan sel hepar oleh sel limfosit T sitotoksik? Adakah kemungkinan bahwa kelainan penampilan antigen MHC kelas I tertentu, akan menyebabkan antigen VHB pada permukaan hepatosit tidak atau kurang dikenal oleh sel limfosit T sitotoksik, sehingga lisis hepatosit dan eliminasi VHB tidak terjadi?.

Beberapa peneliti melaporkan adanya asosiasi antigen MHC tertentu dengan berbagai penyakit antara lain antigen HLA-A1 dengan penyakit Grave, Celiac dan Myasthenia gravis, antigen HLA-A2 dengan leukemia limfoblastik akut dan anemia aplastik, antigen HLA-A9 dengan penyakit Burger, abortus habitualis dan diabetes melitus juvenilis; antigen HLA-BW9 dengan penyakit atopi, antigen

HLA-BW22 dengan karsinoma prostat, artritis rheumatoid dan sklerosis multipel, antigen HLA B-27 dengan spondilitis ankilosa.

Pada spondilitis ankilosa, keterkaitan penyakit tersebut dengan antigen HLA B-27 sedemikian eratnya, sehingga antigen HLA B-27 dapat dipakai sebagai parameter diagnostik penyakit tersebut (Tiwari dan Terasaki, 1985).

Keterkaitan antigen HLA dengan penyakit hati menahun, terutama tipe autoimun, juga banyak dilaporkan dalam kepustakaan (Freudenberg dkk., 1976; Dusley, 1985; Terasaki dkk., 1985). Walaupun keterkaitan antigen HLA dengan penyakit hati menahun tipe B, menurut beberapa peneliti terdahulu kurang konsisten, namun akhir-akhir ini kembali menarik banyak perhatian para peneliti hati.

Fukusato dkk. (1985) di New York, U.S.A. misalnya, dengan cara imunokimiawi atau imunofluoresensi indirek, tidak dapat menunjukkan adanya antigen MHC klas I pada permukaan sel hepar yang normal, namun pada berbagai keadaan patologis, dapat ditunjukkan terinduksinya penampilan antigen MHC klas I pada plasma membran sel hepar.

Manabe dkk. (1986) di Jepang pada penelitian biopsi jaringan hati dari penderita-penderita hepatitis B menahun, dengan metode peroksidase-antibodi berlabel, dan pemakaian antibodi monoklonal terhadap antigen HLA A,B,C



dapat menunjukkan adanya peningkatan penampilan antigen MHC klas I pada permukaan sel-sel hepar, dan pengurangan distribusi intrahepatik HBcAg, pada kekambuhan aktivitas peradangan hati.

Pignatelli dkk. (1986) di Maryland U.S.A, waktu meneliti chimpanzee dengan hepatitis B menahun, dapat menunjukkan adanya densitas rendah antigen MHC kelas I pada hepatosit terinfeksi VHB, dan ternyata pemberian interferon alfa, dapat meningkatkan penampilan antigen tersebut.

Paul dkk. (1987) di Illinois, U.S.A, pada penelitian sel-sel mononuklear darah tepi, dapat menunjukkan adanya peningkatan penampilan antigen MHC kelas I pada kasus-kasus penderita dengan hepatitis B kronik, dan penampilan tersebut akan lebih nyata bila disertai ko-infeksi dengan Human Immuno-deficiency Virus (HIV).

Mota dkk. (1987) di Buenos Aires, Argentina, pada penelitian darah tepi 51 kasus hepatitis kronik-aktif, menemukan peningkatan frekwensi antigen HLA B35 yang bermakna pada kelompok hepatitis B kronik aktif dibandingkan kelompok kontrol.

Chu dkk. (1988) di Taipei, Taiwan, dengan cara imunofluorensi indirek yang menggunakan antibodi monoklonal, menyatakan adanya peningkatan penampilan antigen MHC kelas I pada membran hepatosit penderita

hepatitis B kronik aktif.

Penelitian Sugiura dkk. (1988) di Jepang, pada 102 kasus penderita dengan HBsAg positif yang menetap, dan 206 sukarelawan sehat sebagai kontrol, dapat menunjukkan adanya peningkatan bermakna penampilan antigen HLA-BW52 dan DR-9 sel limfosit T & B darah tepi pada kelompok pengidap VHB sehat dibandingkan kelompok kontrol, dan peningkatan yang bermakna dari penampilan antigen HLA BW-35, DR-5 dan DR-9 sel limfosit T & B pada kelompok penyakit hati menahun dibandingkan kelompok kontrol.

Franco dkk. (1988) di Itali dengan perantaraan antibodi monoklonal, juga berkesimpulan bahwa hepatosit normal tidak menampilkan antigen MHC kelas II pada permukaannya, dan hanya sedikit atau tidak menampilkan antigen MHC kelas I, namun kemudian kedua antigen MHC tersebut dapat ditunjukkan dengan cara imunofluoresensi indirek pada permukaan hepatosit pada berbagai penyakit hati menahun. Pula ternyata bahwa interferon alfa dan gamma, keduanya dapat menginduksi tampilnya antigen MHC kelas I, sedangkan hanya interferon gamma yang dapat menginduksi penampilan antigen MHC kelas II pada permukaan hepatosit in vitro.

Hafez dkk. (1988) di Mesir, bahkan mendapatkan suatu asosiasi kuat antara antigen MHC-A1 pada permukaan hepatosit dengan hepatitis kronik persisten pada kanak-kanak.

Hasil-hasil penemuan tersebut di atas menunjukkan bahwa faktor imunogenetik, ikut berperan dalam proses terjadinya infeksi VHB yang menetap.

Keadaan patologik dapat meningkatkan penampilan antigen MHC, tidak saja pada permukaan hepatosit, tetapi juga pada sel-sel limfosit T & B darah tepi. Terbukti pula bahwa mediator interferon, dapat meningkatkan penampilan antigen MHC pada permukaan sel-sel tersebut di atas.

Perubahan penampilan antigen MHC tersebut, dimungkinkan oleh karena MHC diketahui merupakan suatu sistem genetika yang menampilkan diri sebagai susunan molekul pada permukaan semua sel berinti (kecuali sel spermatozoa dan sel trofoblastik), termasuk sel hepar dan sel limfosit T & B, sehingga perubahan penampilan antigen MHC pada permukaan hepatosit, juga disertai dengan perubahan penampilan antigen HLA pada permukaan sel limfosit T & B.

Atas pertimbangan tersebut di atas, maka peneliti melakukan penelitian untuk mengetahui adanya perubahan antigen MHC pada permukaan hepatosit penderita-penderita hepatitis B menahun, berdasarkan penentuan perubahan penampilan antigen HLA pada permukaan sel limfosit T & B darah tepi.

Mengingat bahwa tipe antigen HLA sangat dipengaruhi oleh faktor etnik, maka adanya asosiasi antigen HLA dengan suatu penyakit pada kelompok etnik tertentu, tidak dapat diterapkan begitu saja pada kelompok yang lain, sehingga untuk bangsa Indonesia, jelas diperlukan penelitian tersendiri. Atas dasar ini pula peneliti mencoba melakukan pendekatan untuk mendapatkan data dasar mengenai distribusi frekuensi antigen HLA pada populasi etnik Jawa.

Di samping itu, telah diketahui pula adanya asosiasi beberapa jenis penyakit dengan golongan darah sistem ABO antara lain golongan A dengan karsinoma lambung dan anemia pernisiiosa; golongan darah O dengan ulkus peptikum dan sebagainya (Mourant, 1978; Mollison, 1979).

Mengingat bahwa penentuan golongan darah ABO secara teknik jauh lebih sederhana dibanding penentuan antigen HLA, maka peneliti juga mencari kemungkinan adanya asosiasi antigen golongan darah ABO dengan hepatitis B menahun, dengan harapan bahwa ini dapat merupakan suatu pemeriksaan alternatif untuk antigen HLA.

Penelitian asosiasi antigen HLA dengan hepatitis B menahun belum pernah dilaporkan di Indonesia, sedangkan prevalensi hepatitis B kronik cukup tinggi. Mengingat bahwa Indonesia termasuk daerah endemik infeksi VHB, dan

usaha-usaha pemberantasan serta pencegahan sangat diperlukan, maka untuk keperluan tersebut di atas, pengetahuan mengenai asosiasi antigen HLA dengan pengidap VHB sangat dibutuhkan, untuk penyusunan suatu strategi pemberantasan dan pencegahan infeksi VHB di Indonesia.

I.3. Perumusan Masalah Penelitian

Atas dasar uraian permasalahan tersebut di atas, maka masalah penelitian dapat dirumuskan sebagai berikut :

1. Adakah asosiasi antara antigen HLA kelas I tertentu dengan pengidap VHB menahun pada populasi etnik Jawa di Indonesia?.
2. Adakah asosiasi antara antigen HLA kelas II tertentu dengan pengidap VHB menahun pada populasi etnik Jawa di Indonesia?.
3. Adakah asosiasi antara antigen HLA tertentu dengan pengidap VHB menahun yang HBeAg positif, maupun yang Anti-HBe positif pada populasi etnik Jawa di Indonesia?.
4. Adakah juga asosiasi antara antigen golongan darah ABO tertentu dengan pengidap VHB menahun pada populasi etnik Jawa di Indonesia?.

I.4. Tujuan Penelitian

1. Meneliti adanya asosiasi antara antigen HLA kelas I tertentu dengan pengidap VHB menahun pada populasi etnik Jawa di Indonesia.
2. Meneliti adanya asosiasi antara antigen HLA kelas II tertentu dengan pengidap VHB menahun pada populasi etnik Jawa di Indonesia.
3. Meneliti adanya asosiasi antara antigen HLA tertentu dengan pengidap VHB menahun yang HBeAg positif, maupun yang Anti-HBe positif pada populasi etnik Jawa di Indonesia.
4. Meneliti adanya juga asosiasi antara antigen golongan darah ABO tertentu dengan pengidap VHB menahun pada populasi etnik Jawa Indonesia.

I.5. Hipotesis Penelitian

1. Ada asosiasi antara antigen HLA kelas I tertentu dengan pengidap VHB menahun pada populasi etnik Jawa di Indonesia?
2. Ada asosiasi antara antigen HLA kelas II tertentu dengan pengidap VHB menahun pada populasi etnik Jawa di Indonesia.

3. Ada asosiasi antara antigen HLA tertentu dengan pengidap VHB menahun yang HBeAg positif, maupun yang Anti-HBe positif pada populasi etnik Jawa di Indonesia.
4. Ada asosiasi antara antigen golongan darah ABO tertentu, dengan pengidap VHB menahun pada populasi etnik Jawa di Indonesia.

I.6. Manfaat Penelitian

Adapun manfaat dari penelitian ini meliputi :

1. Manfaat teoretik

Memberikan sumbangan bagi pengembangan teori biologi molekuler dan imunologi-dasar tentang interaksi sel-sel efektor sistem imun dengan sel sasaran, khususnya mengenai proses pengenalan antigen permukaan oleh sel-sel efektor sistem imun.

2. Manfaat klinis

2.1. Bidang pengobatan :

Memberikan pandangan baru dalam ilmu kedokteran mengenai penanganan dan pengobatan dini penderita-penderita hepatitis B akut, khususnya bagi mereka yang mempunyai

kecenderungan untuk menjadi menahun bila terinfeksi VHB.

2.2. Bidang pencegahan :

Memberikan sumbangan pemikiran yang penting dalam strategi pencegahan infeksi VHB, khususnya dalam bidang pemberian vaksinasi aktif, terutama bagi mereka yang tergolong resiko tinggi untuk menjadi menahun bila terinfeksi VHB.

BAB II
ACUAN PUSTAKA

BAB II

ACUAN PUSTAKA

II.1. Radang Hati Virus

Radang hati dapat disebabkan oleh berbagai sebab, antara lain infeksi bakteri, virus, parasit, bahan-bahan kimia, obat-obatan, racun/toksin atau penyakit autoimun (Sherlock, 1980; Dudley dkk., 1985; Fody, 1987), bahkan pada beberapa kasus, penyebabnya tidak diketahui (idiopatik), namun dalam praktek kedokteran sehari-hari, pengertian hepatitis lebih sering diartikan sebagai hepatitis virus.

Hepatitis virus merupakan penyakit endemik di Asia Selatan dan Timur, dan disebabkan oleh karena infeksi virus yang bersifat hepatotropik.

Semula hanya dikenal 2 macam virus hepatitis, yaitu virus hepatitis A sebagai penyebab hepatitis A, yang juga dikenal sebagai infectious hepatitis atau epidemic hepatitis, dan virus hepatitis B sebagai penyebab hepatitis B atau serum hepatitis. Pada perkembangan selanjutnya di tahun 1970, dengan perantaraan mikroskop elektron, telah ditemukan adanya virus hepatitis ketiga, yaitu virus non-A

non-B (NANBV), yang diduga meliputi lebih dari satu macam virus (Dienstag, 1983; Thomas dkk., 1983; Alter, 1984).

Virus Non-A, Non-B merupakan penyebab yang paling sering dijumpai (80-90%) pada hepatitis pasca transfusi (Gerety dkk., 1984; Houghton dkk., 1989; Kuo dkk., 1989).

Di negara-negara yang sudah maju, virus ini merupakan penyebab radang hati virus yang paling sering dijumpai di kalangan pemakai obat suntik intra-vena (Gust, 1985; Alter, 1989).

Akhir-akhir ini terbukti bahwa virus Non-A, Non-B pada hakekatnya terdiri minimal dari 2 macam virus, yaitu virus hepatitis C dan virus hepatitis E (Alter dkk., 1989; Houghton dkk., 1989; Underwood, 1990).

Kini telah dikenal minimal 5 macam virus yang dapat menyebabkan radang hati virus, yaitu : virus hepatitis A, virus hepatitis B, virus hepatitis C, virus hepatitis D, (Delta) dan virus hepatitis E (Hojvat, 1989; Hull, 1991).

Ditemukan juga adanya sejumlah virus hepatotropik lainnya yang dapat menyebabkan radang hati virus Non-A, Non-B seperti : cytomegalovirus, Epstein-Barr virus, Herpes simplex virus dan Yellow fever virus. Semua virus tersebut di atas, walaupun dapat juga menimbulkan radang hati, namun mengingat bahwa virus tersebut tidak menunjukkan afinitas primer terhadap organ hati, maka tidak lazim untuk disebut sebagai true viral hepatitis (Corbitt, 1983; Fody, 1987).

II.2. Virus Hepatitis B (VHB)

II.2.1. Sejarah Singkat Penemuan VHB

Virus hepatitis B merupakan virus yang hepatotropik, dan menurut rekomendasi The International Committee on Taxonomy of Viruses, tergolong dalam famili Hepadnaviridae, dengan ukuran virusnya sebesar 42 nm.

Usaha ke arah identifikasi virus hepatitis B, sudah dimulai sejak lama, namun usaha tersebut berkembang pesat sejak Baruch S. Blumberg dkk. pada tahun 1963 di Institute for Cancer Research, Philadelphia, dengan teknik difusi ganda Outchertony, menemukan adanya antibodi dalam serum penderita Hemofilia yang pernah menerima transfusi darah berulang-ulang. Serum tersebut ternyata dapat bereaksi dengan serum panel berasal dari darah orang pribumi Australia (Australian aborigine) yang terinfeksi VHB. Atas dasar penemuan tersebut di atas, maka antigen tersebut kemudian disebut sebagai Australian Antigen (AU) (Sherlock, 1965; Holland, 1965; Tiollais dkk. 1991), namun asosiasinya dengan hepatitis B, baru dilaporkan oleh Prince dan kawan-kawan pada tahun 1968.



Kemudian terbukti bahwa antigen tersebut, merupakan antigen permukaan virion hepatitis B, yang kemudian dikenal sebagai HBV surface antigen (HBsAg), dan merupakan petanda serologik dari infeksi VHB yang pertama ditemukan (Bianchi, 1981; Holland, 1985; Fody, dkk., 1987).

Selanjutnya Dane, Cameron dan Briggs pada tahun 1970 dengan perantaraan mikroskop elektron, berhasil menemukan partikel VHB dengan diameter 42 nm, yang diduga merupakan virion hepatitis B sendiri dan kemudian dikenal sebagai Dane Particle (Holland, 1985; Fody dkk., 1987; Tiollais dkk., 1991).

Almeida dkk. (1971) dengan menggunakan bahan detergen Tween-80, telah berhasil memisahkan HBsAg dari bagian core nya, dan selanjutnya dengan mikroskop elektron dapat mengidentifikasi HBcAg.

Pada tahun 1972, Magnius dan Epsmark dengan teknik imunodifusi Ouchterlony, telah berhasil menemukan HBeAg (Miyakawa dkk., 1985), sehingga lengkaplah penemuan determinan antigenik VHB.

Pada dekade selanjutnya, usaha penelitian VHE mengalami banyak hambatan, antara lain oleh karena ketidakmampuan untuk menumbuhkan VHB pada biakan jaringan, sehingga baru pada tahun 1978, dengan ber-

kembangnya teknologi rekayasa genetika (Recombinant DNA technology), banyak masalah yang menyangkut misteri VHB telah dapat dipecahkan.

II.2.2. Struktur dan Organisasi Genetika VHB

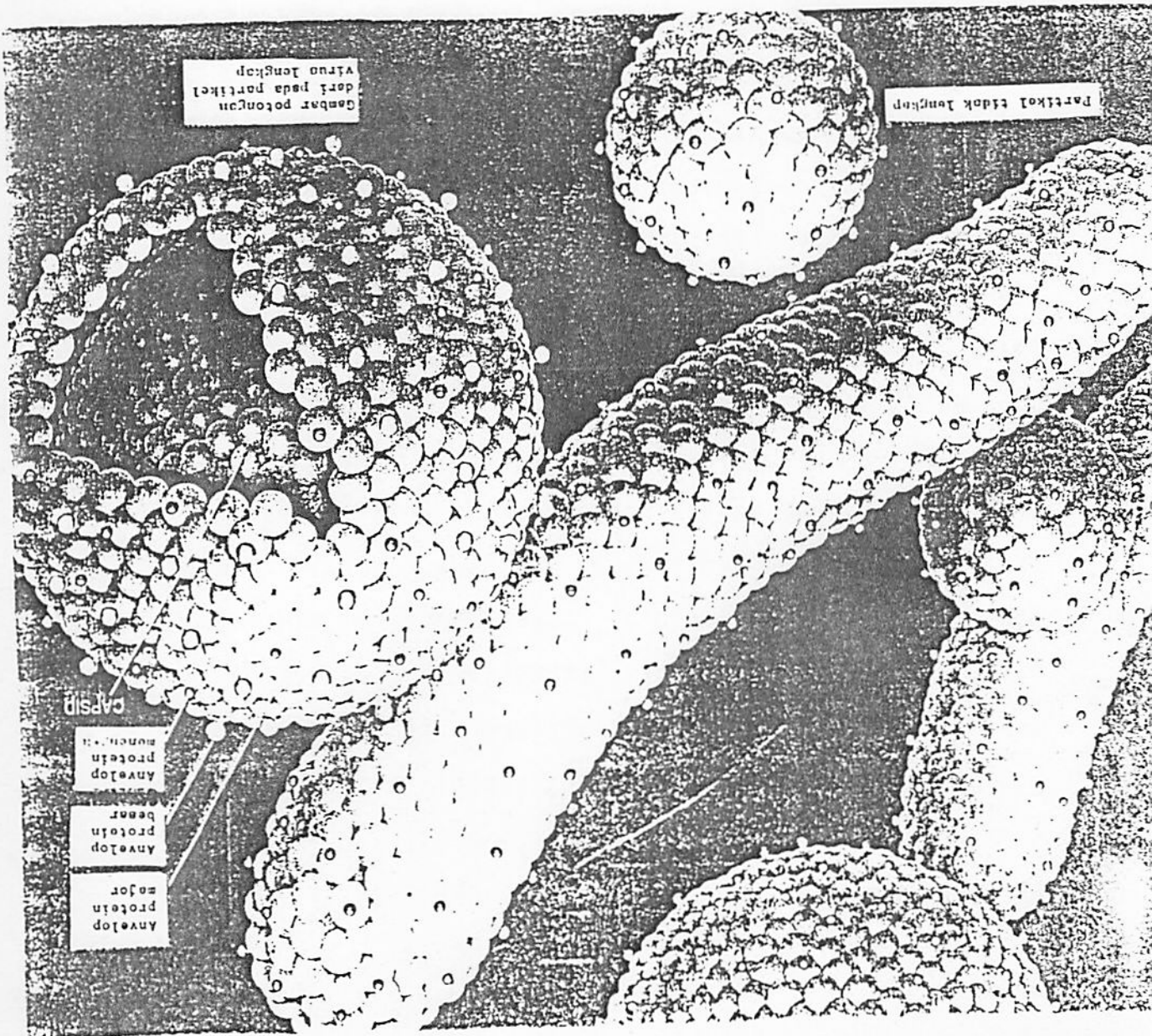
Selama berlangsungnya infeksi VHB, dalam darah penderita dapat ditemukan partikel-partikel VHB, yang di bawah mikroskop elektron, dapat dibedakan tiga macam, yaitu : partikel bulat dengan diameter ± 22 nm, partikel bulat lonjong (tubular) dengan diameter garis tengah 22 nm dan panjang 50-250 nm, dan partikel bulat berdinding ganda berdiameter 42 nm (Dane dkk., 1970).

VHB merupakan partikel bulat dengan diameter 42 nm, berdinding ganda (double-walled structure) terdiri dari 2 lapisan, yaitu lapisan luar (envelope) yang merupakan pembungkus, dan lapisan dalam (inner coat) yang disebut capsid atau nucleocapsid (Howard, 1981; Raney dkk., 1988; Tiollais dkk., 1988).

Hasil penelitian selanjutnya menunjukkan bahwa lapisan luar VHB, mengandung 3 macam protein yang disebut sebagai major, middle dan large. Major protein merupakan

(Dikutip dari Tiollais dkk., 1991)

Gambar 3. Partikel VHB dengan Dinding Ganda



rangkaian dari 226 asam amino dan diatur program sintesisnya (encoded) oleh gena S. Middle protein yang merupakan rangkaian dari 281 asam amino, program sintesisnya diatur oleh gena regio preS2 dan gena S. Large protein yang merupakan rangkaian asam amino sebesar 389-400 (tergantung sub tipe HBsAg), program sintesisnya diatur oleh regio preS1, preS2 dan gena S. HBsAg praktis dapat ditemukan pada ketiga macam protein tersebut di atas (Rutgers dkk., 1988; Tiollais dkk., 1991).

HBsAg mempunyai sedikitnya 5 antigenic determinant, yaitu group specific determinant a yang terdapat pada semua HBsAg (Le Bouvier, 1971), dan sepasang allelic subtype specific determinant, yaitu d/y dan w/r, sehingga dengan demikian terdapat 4 sub tipe utama HBsAg, yaitu: adw, ayw, adr dan ayr (Le Bouvier, 1971; Holland, 1985; Howard, 1981; Fagan dkk., 1985).

Kemudian dengan ditemukannya beberapa subtype determinant : x,n,t,q,Re,j dan k (Coureouce dkk., 1976), maka sub tipe HBsAg menjadi lebih komplek, dan ini menggambarkan heterogenitas penampilan antigenic determinant dari VHB yang berbeda. Pada perkembangan selanjutnya terbukti bahwa sub tipe HBsAg adalah virus-spesifik, dan diturunkan bila VHB ditularkan kepada individu yang rentan.

Lapisan dalam (inner coat) VHB atau capsid, terdiri dari hanya satu macam protein core, yang mengandung hepatitis B e antigen (HBeAg) beserta DNA VHB, enzim DNA polimerase, dan aktivitas protein fosfokinase, yang mempunyai asosiasi dengan HBcAg (Gerety, 1985; Tiollais dkk., 1991).

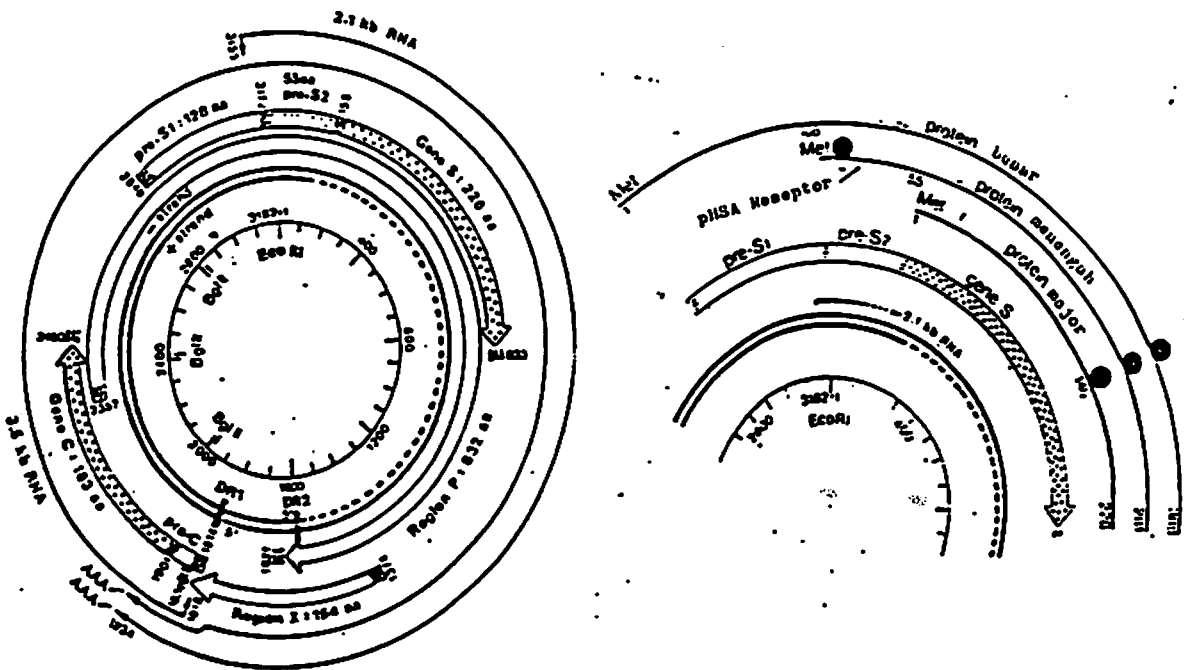
Genome VHB pertama diisolasi oleh William S. Robinson dari Stanford University, School of Medicine pada tahun 1974 (Tiollais dkk., 1991), dan merupakan genome virus binatang terkecil yang selama ini pernah ditemukan.

Genome VHB tersebut mempunyai struktur khas berupa partially double stranded DNA, terdiri dari sepasang rantai molekul DNA sirkuler (Circular base-paired strands) di mana yang satu lebih panjang daripada yang lain (Tiollais, 1988; Tiollais dkk., 1991).

Untai yang panjang (long strand) atau (L) disebut juga (-) strands, mempunyai panjang yang tetap, tersusun dari 3.200 subunit nukleotida, sedangkan untaian pendek (short strands) atau (S) disebut juga (+) strands, mempunyai panjang yang lebih bervariasi, sekitar 50-75% dari panjang (-) strands (Robinson, 1984; Tiollais dkk., 1991).

Struktur sirkuler dari genome VHB, dipertahankan oleh pasangan basa dari akhiran 5' kedua untaian, yaitu sepanjang kurang-lebih 200 nukleotida (Mc GLYNN dkk., 1988).

Salinan (transcript) untai L (-) VHB, menunjukkan adanya empat open reading frame (ORF) yang besar, dan peristiwa masuk atau hilangnya nukleotida (insertion/deletion) selalu merupakan kelipatan tiga, sehingga memungkinkan tercapainya kelestarian ORF. Sebaliknya, tidak ada ORF yang mantap pada salinan untai (+) VHB. Hal ini menyebabkan hanya minus strands yang memiliki seluruh kapasitas untuk memerintahkan produksi protein virus.



Gambar 4. Struktur dan Organisasi Genetik Genome VHB
(Dikutip dari Tiollais dkk., 1988)

Keempat ORF dari salinan untaian L(-) VHB, masing-masing disebut S, C, P dan X, di mana regio P saling tumpang tindih dengan ketiga yang lain.

Organisasi genetika tersebut di atas, diperoleh melalui analisis komparatif urutan nukleotida dari cloned genome (McGLYNN dkk., 1988; Raney dkk., 1988; Tiollais dkk., 1988; Tiollais dkk., 1991).

Genome VHB yang mengandung 4 gena (S, C, P dan X), akan mengatur program sintesis protein VHB dan siklus replikasi VHB.

Regio S yang mengatur program pembentukan protein major, tersusun dari 226 asam amino, termasuk di antaranya protein lapisan luar (envelop) dengan semua spesifitas HBsAg-nya, dan dibagi menjadi gena S, regio pre-S1 dan regio pre-S2.

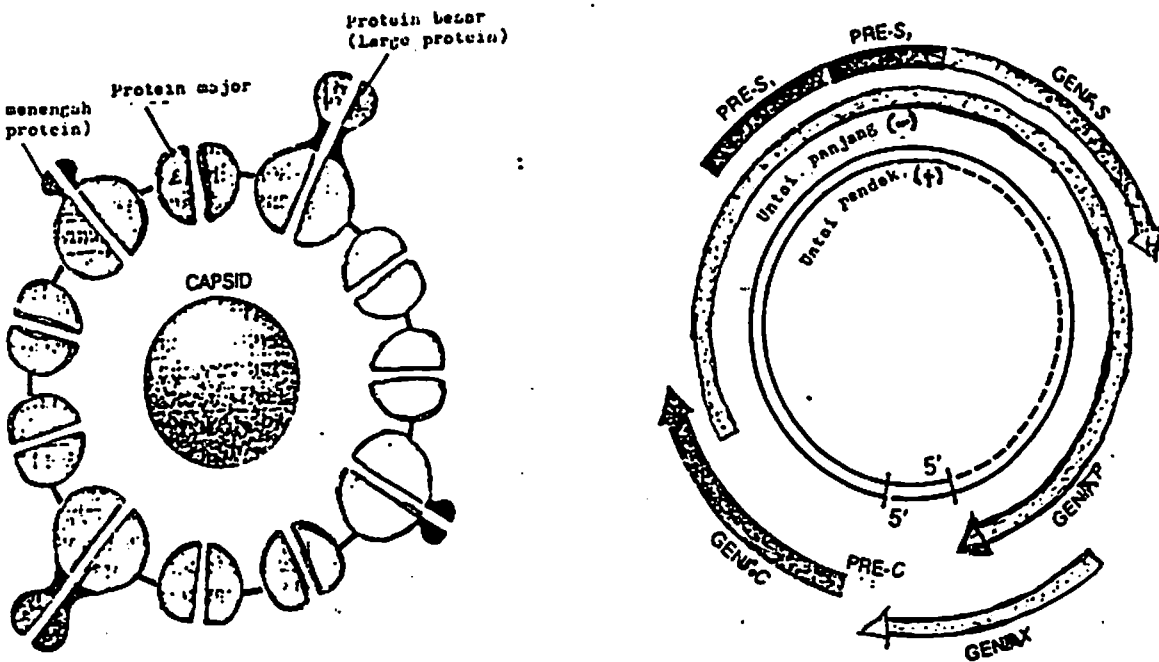
Gena C diketahui mengatur program sintesis protein core atau capsid. Regio pre-C yang mendahului gena C, ikut mengatur program sintesis hydrophobic peptide, yang berperan dalam penyatuan partikel virus. Regio pre-C dan gena-C, juga mengatur program sintesis protein core yang dapat disekresi, yaitu HBeAg. Adanya regio pre-C menyebabkan HBeAg dapat berikatan dengan endoplasmic reticulum, dan berakibat dapat disekresinya HBeAg (Ou dkk., 1987; McLachlan, 1987; Tiollais dkk., 1988).

Produk salinan regio P, merupakan protein dasar yang kaya histidin, dengan berat molekul kurang lebih 90.000 dalton, jadi mendekati berat molekul DNA polymerase, sehingga diduga ikut mengatur program sintesis enzim DNA polimerase VHB, yang mempunyai aktivitas reverse transcriptase, dan dibutuhkan dalam siklus replikasi VHB (Tiollais, 1988; Tiollais dkk., 1991).

Gena X mengatur program sintesis protein X, yang terdiri dari 145-154 asam amino. Fungsi produk proteinnya, hingga kini belum diketahui secara jelas (Levrero, 1988; Tiollais, 1988). Diduga produk proteinnya, dapat merangsang penampilan semua gena VHB, yaitu dengan cara mengadakan interaksi dengan suatu specific DNA sequence yang terdapat pada genome VHB.

Produk protein gena X diduga juga berperan dalam proses tumorigenik fase dini (Tiollais, 1991).

Dalam siklus kehidupan virus hepatitis B, pembentukan protein virus tersebut di atas, diatur secara ketat pada tingkat transkripsi dan translasi oleh dua messenger RNAs (mRNAs). mRNA yang kecil dengan panjang nukleotida sekitar 2.100, mengatur produksi protein envelop major dan middle, sedangkan mRNA yang besar dengan panjang sekitar 3.500 nukleotida, mengatur produksi protein capsid dan produk gena P (Ganem dan Varmus, 1987).



Gambar 5. Protein Partikel VHB dan Pengaturan Program Sintesisnya

(Dikutip dari Tiollais dkk., 1991).

II.2.3. Multiplikasi VHB

Siklus multiplikasi VHB berlangsung dalam dua fase, dimulai dengan fase eclipse di mana terjadi perlekatan (adsorption), penembusan (penetration) dan pelepasan selaput pembungkus (uncoating). Selanjutnya diikuti oleh fase sintesis yang meliputi replikasi genome VHB, sintesis protein

virus, dan pembentukan progeny partikel VHB (Joklik, 1988).

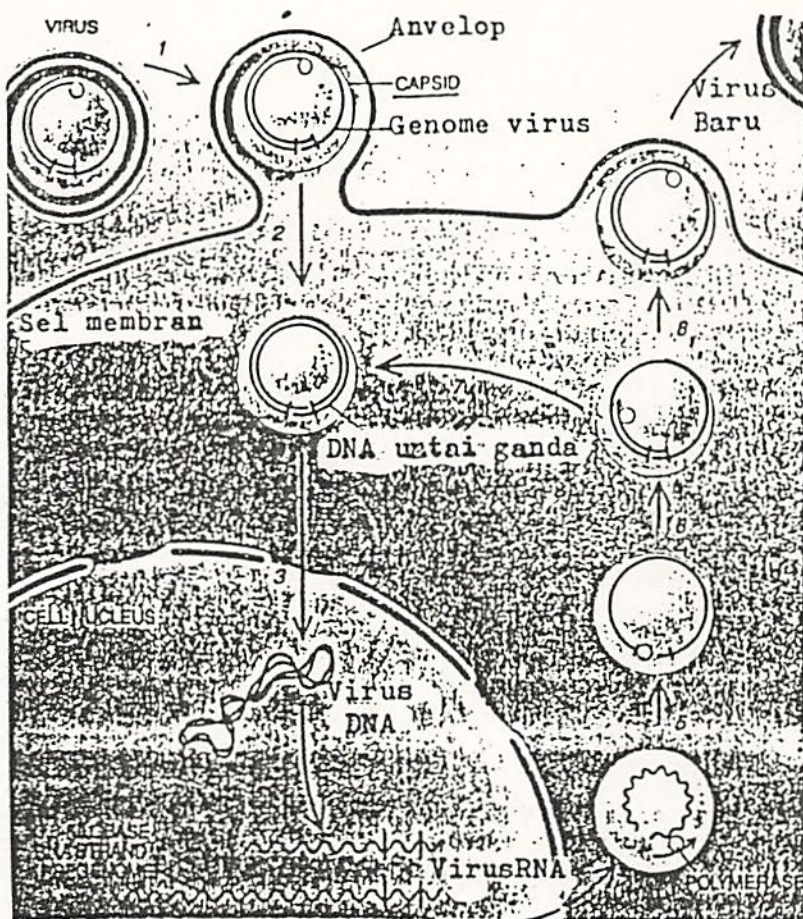
Perlekatan merupakan proses interaksi yang pertama terjadi antara VHB dengan sel hati host, yang pada hakekatnya dapat dibagi dalam dua tahap. Tahap pertama berupa atraksi-ionik, di mana ion Mg berperan penting, dan tahap kedua berupa interaksi partikel VHB dengan reseptor spesifik hepatosit (Joklik, 1988).

Proses penembusan VHB ke dalam sel host, meliputi peristiwa masuknya partikel VHB ke dalam sitoplasma sel host, sedangkan pelepasan selaput luar VHB (uncoating), meliputi pemisahan dan pembebasan genome VHB dari capsidnya secara fisik (Joklik, 1988).

Genome VHB yang bebas kemudian akan bermigrasi ke dalam inti sel (nucleus), dan akan mengalami proses replikasi yang khas, yaitu mula-mula terjadi transkripsi molekul RNA panjang terdiri dari 3.500 nukleotida, dan disebut pre-genome. Selanjutnya sebagian pregenome akan mengalami proses translasi, dan sebagian pula akan mengalami encapsidated menjadi immature core yang mengandung juga enzim polimerase. Selanjutnya pregenome akan mengalami proses transkripsi terbalik dari RNA menjadi negative-stranded DNA oleh polimerase seluler, sedangkan pregenome-nya sendiri akan mengalami proses degradasi oleh enzim.

Enzim DNA polimerase selanjutnya mulai membentuk kembali plus-stranded DNA dengan mempergunakan minus strand sebagai template. Selanjutnya DNA VHB akan tinggal cukup lama dalam sel hati host, sampai menjadi DNA beruntai ganda lengkap (fully double stranded DNA). Selanjutnya DNA VHB tersebut di atas, akan kembali ke inti sel untuk mengikuti proses replikasi berikutnya, atau akan meninggalkan sel hati setelah mendapatkan tambahan selaput luar (Joklik, 1988; Tiollais dkk., 1991).

Jelas dari uraian tersebut di atas, bahwa replikasi VHB berbeda dengan virus-virus DNA yang lain, yaitu mempunyai ciri khas mempergunakan RNA Copy dari genome sebagai bentuk antara replikasi DNA, yaitu suatu cara yang mirip dengan golongan Retrovirus. Sebaliknya pada virus-virus DNA lainnya, untuk keperluan replikasinya, tidak dipergunakan RNA Copy (Tiollais dkk., 1984).



Gambar 6. Replikasi Virus Hepatitis B
(Dikutip dari Tiollais dkk., 1991)

II.2.4. DNA VHB dalam Hepatosit

Di dalam hepatosit, DNA VHB dapat berada dalam keadaan bebas, ataupun dalam bentuk terintegrasi dengan genome hepatosit, namun keduanya ti -

dak terdapat bersamaan dalam satu hepatosit yang sama (Shafritz dkk., 1984; Tiollais dkk., 1984).

Pada kelompok pengidap VHB yang belum berlangsung lama, yaitu kurang dari 12 tahun, umumnya teknik Southern blot analysis belum menunjukkan DNA VHB yang terintegrasi. Pada fase ini, sejumlah besar DNA VHB bebas, dapat ditemukan di dalam hepatosit, walaupun mungkin saja proses integrasi telah terjadi dalam frekuensi rendah, sehingga tidak terdeteksi dengan metode Southern blot.

Pada penderita-penderita hepatitis B kronik yang sudah berlangsung bertahun-tahun, dengan atau tanpa sirosis maupun hepatoma, dapat dijumpai rangkaian DNA VHB yang terintegrasi dalam genome hepatosit (Shafritz, 1984; Tiollais dkk., 1984).

Pada penderita hepatoma yang sudah lanjut, tidak lagi ditemukan DNA VHB bebas dalam hepatosit, baik dalam sel tumor maupun sel non-tumor, tetapi seluruhnya terdapat dalam bentuk terintegrasi (Tiollais dkk., 1984; Robinson dkk., 1984).

Adanya DNA VHB yang terintegrasi dalam sel non-tumor pada penderita hepatoma, menunjukkan bahwa proses integrasi mendahului terjadinya keganasan (Tiollais dkk., 1991).

II.2.5. Integrasi DNA VHB pada Genome Host

Struktur DNA VHB yang terintegrasi, dapat dipelajari dari jaringan tumor hati, atau cell lines yang berasal dari jaringan kanker hati primer secara DNA cloning.

Komponen DNA VHB yang terintegrasi ke dalam genome hepatosit, dapat berupa genome utuh atau fragment subgenomic yang telah mengalami pengatur-an kembali.

Apakah integrasi terjadi hanya pada satu tempat tertentu dari genome host, atau pada beberapa tempat yang berbeda, hingga kini belum jelas, namun bukti-bukti condong menunjukkan bahwa tempat integrasi terjadi secara acak, dan tidak mempunyai lokasi tertentu pada genome hepatosit (Tiollais et al., 1991).

Proses yang mendahului peristiwa integrasi, hingga kini belum diketahui dengan jelas, namun hasil penelitian menunjukkan bahwa DNA VHB, dapat mengadakan integrasi melalui viral DNA sequence yang spesifik (Dejean dkk., 1990).

Apakah sebetulnya kepentingan peristiwa integrasi DNA VHB ke dalam genome hepatosit?. Data-data penelitian umumnya menunjukkan bahwa peristiwa integrasi mendahului terjadinya kanker

hati primer. Ditemukannya peristiwa integrasi DNA VHB pada jaringan tumor hati dan jaringan hati non-tumor, mendukung persangkaan bahwa peristiwa integrasi, mungkin ikut berperan dalam karsinogenesis (Dejean dkk., 1990).

Hasil penelitian juga menunjukkan bahwa peristiwa integrasi sering disertai dengan pengaturan kembali substansi genetika, seperti hilangnya sebagian kromosom (chromosomal deletion), translokasi dan amplifikasi, yang semuanya merupakan abnormalitas yang sering dijumpai pada tumor manusia dan kanker (Tiollais dkk., 1991).

II.3. Aspek Imunologik Infeksi VHB

II.3.1. Imunopatogenesis Kerusakan Jaringan Hati pada Infeksi VHB

VHB bukan merupakan suatu virus yang sitolitik langsung. Hal ini, antara lain didasarkan pada hasil penelitian terhadap pengidap VHB tanpa gejala, yang menunjukkan morfologi dan fungsi hati yang normal, walaupun di dalam hepatosit dijumpai banyak VHB (Dienstag, 1984).

Imunopatogenesis kerusakan hepatosit pada infeksi VHB, hingga kini belum diketahui dengan jelas. Hasil-hasil penelitian *in vitro*, belum menunjukkan hasil yang seragam. Di samping itu belum adanya model penelitian *in vitro*, yang dapat mencerminkan kondisi yang dapat dipercaya. Akhir-akhir ini para peneliti umumnya cenderung berpendapat, bahwa terjadinya kerusakan sel hati pada infeksi VHB, adalah akibat reaksi imunologik tubuh terhadap hepatosit yang terinfeksi VHB (Barnaba dkk., 1983; Dienstag, 1984; Thomas dkk., 1984; Fagan dkk., 1986; Chu dkk., 1988; Eddleston, 1988; Ahn, 1989).

Berdasarkan hasil penelitian secara imunohistokimiawi, diduga mekanisme imun yang menyebabkan terjadinya hepatositolisis pada infeksi VHB, disebabkan oleh karena kerja sel-sel efektor sistem imun (imunitas seluler), terutama sel limfosit T (Dienstag, 1984; Manabe dkk., 1986; Pignatelli dkk., 1986; Chu dkk., 1988; Aoyama et al., 1990).

Fakta yang mendukung pendapat tersebut antara lain berupa ditemukannya infiltrasi sel limfosit, terutama sel limfosit T, pada daerah radang atau

nekrosis jaringan hati pada hepatitis B akut maupun menahun (Dienstag, 1984; Manabe dkk., 1986; Pignatelli dkk., 1986; Chu, 1988; Aoyama dkk., 1990).

Juga pemberian rangsangan sistem imun seluler secara tidak spesifik dengan levamisole maupun transfer factor, akan menyebabkan peningkatan aktivitas serum enzim aminotransferase. Hal yang sama juga dijumpai pada penghentian terapi imunosupresi pada penderita-penderita hepatitis B kronik. Sebaliknya pemberian Anti-HBs dosis tinggi, tidak menyebabkan terjadinya nekrosis hepato-seluler (Dienstag, 1984).

Walaupun banyak pengamatan klinis dan penelitian in vitro yang mendukung hipotesis tersebut, tetapi peran imunologik langsung dalam patogenesis penyakit hati akibat infeksi VHB, hingga kini belum pernah terbukti.

Yang menjadi antigen sasaran pada peristiwa hepatositolisis oleh sel limfosit T sitotoksik pada infeksi VHB, semula diduga HBsAg antigen adalah pada permukaan hepatosit. Akhir-akhir ini para peneliti umumnya berpendapat, bahwa yang menjadi antigen sasaran utama pada permukaan

hepatosit adalah HBcAg (Dienstag, 1984; Van den Oord, 1986; Chu dkk., 1988; Eddleston, 1988). Mungkin HBeAg yang menempel pada permukaan membran hepatosit ikut juga berperan (Eddleston, 1988), sedangkan peran HBsAg dalam patogenesis terjadinya nekrosis sel hepatosit dewasa ini dianggap kurang penting (Ray, 1978).

Agar antigen VHB (HBcAg dan HBeAg) pada permukaan membran hepatosit dikenal oleh sel limfosit T sitotoksik, maka antigen tersebut harus berada dalam hubungan fisik dengan antigen MHC kelas I yang berupa suatu glikoprotein transmembran hepatosit. Di sini antigen MHC kelas I berperan sebagai reseptor komunikasi antar sel, yang memungkinkan terjadinya kontak langsung antara hepatosit terinfeksi VHB dengan sel limfosit T sitotoksik.

Terjadinya kontak langsung tersebut di atas, akan diikuti dengan peristiwa pelepasan enzim penghancur, yang berakibat terjadinya nekrosis dan lisis hepatosit, serta tercapainya resolusi infeksi VHB (Boehmer & Kisielow, 1991). Tanpa proses pengenalan terlebih dahulu, kontak langsung hepatosit yang terinfeksi VHB dengan sel

limfosit T tidak akan terjadi, dan lisis hepatosit terinfeksi VHB juga tidak akan terjadi. Semua ini dapat berakibat menetapnya VHB dalam hepatosit, dan terjadinya pengidap VHB atau hepatitis B kronik (Thomas dkk., 1984; Aoyama dkk., 1990; Smith, 1990).

Hasil penelitian dengan metode imunofluoresens menunjukkan bahwa pada hepatosit normal, antigen MHC tidak atau hanya sedikit dipaparkan pada permukaan hepatosit. Pada peristiwa infeksi VHB, akan terjadi perubahan paparan antigen MHC kelas I dan kelas II pada permukaan membran hepatosit (Fukusato dkk., 1986; Manabe dkk., 1986; Pignatelli dkk., 1986; Van den Oord dkk., 1986; Chu dkk., 1988; Aoyama dkk., 1990).

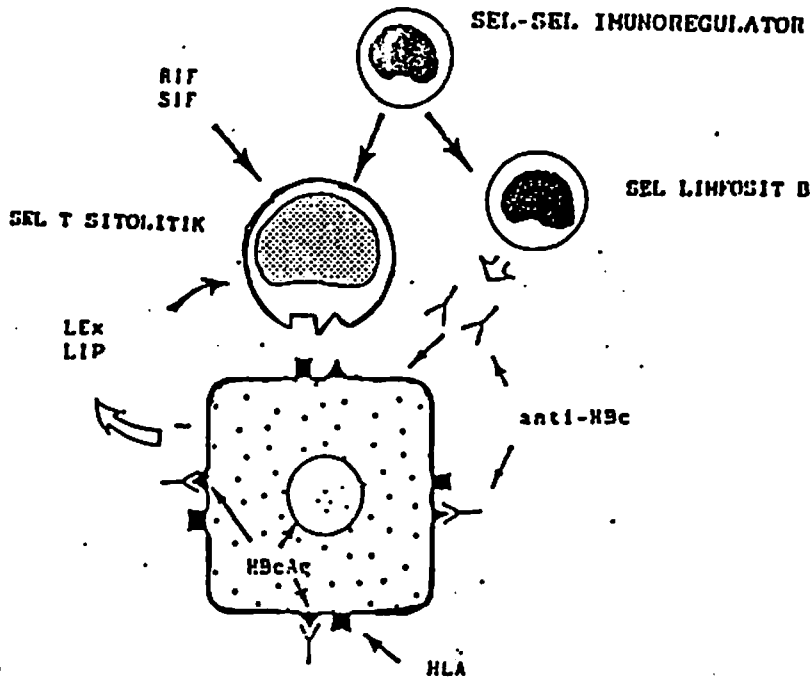
Dengan metode imunofluoresen., Chu dkk. (1988) misalnya, menunjukkan bahwa antigen MHC kelas I, tidak ditemukan pada permukaan membran hepatosit normal, namun dapat ditunjukkan adanya peningkatan paparannya pada kasus-kasus dengan hepatitis B kronik aktif. Peningkatan paparan antigen MHC kelas I, tampak lebih mencolok pada fase sero-konversi dari HBeAg positif menjadi Anti-HBe positif, di mana kegiatan replikasi VHB telah sangat berkurang, dan aktivitas proses peradangan hati telah mencapai minimal.

Franco dkk. (1988) dengan cara imunofluoresen jaringan hati, menunjukkan bahwa antigen MHC kelas II

normal tidak ditemukan pada permukaan hepatosit, namun dapat diinduksi paparannya dengan berbagai rangsangan. Antara lain dengan pemberian interferon gamma, yang diproduksi oleh subset helper/inducer sel limfosit T sebagai akibat sensitisasi oleh HBcAg, dan tidak oleh interferon alfa. Antigen MHC kelas I pada membran hepatosit, justru dapat diinduksi paparannya, baik oleh interferon alfa maupun interferon gamma (Lisker dkk., 1988). Ini membuktikan bahwa interferon gamma yang diproduksi oleh sel limfosit T selama berlangsungnya hepatitis B kronik, dapat membantu hepatosit untuk meningkatkan kemampuannya sebagai antigen presetting cells.

Proses sitolisis sel hepatosit terinfeksi VHB oleh sel efektor sistem imun, diduga masih dipengaruhi oleh faktor-faktor pengatur lainnya, seperti :

- a.1. Anti-HBc dalam darah yang dapat mengadakan kompetisi dengan sel limfosit T sitotoksik,
- a.2. Faktor dalam serum seperti rosette inhibitory factor (RIF),
- a.3. Serum inhibitory factor,
- a.4. Adanya immunoregulatory molecules antara lain liver extract, liver derived inhibitory protein (LIP) dan sebagainya (Dienstag, 1984).



Gambar 7. Hipotesis Immunopatogenesis Kerusakan Jaringan Hati pada Infeksi VHB

(Dikutip dari Dienstag, 1984).

II.3.2. Immunopatogenesis Hepatitis B Menahun

Hanya 5-10% dari infeksi VHB pada orang dewasa yang akan menjadi menahun, di mana VHB akan menetap dalam tubuh hingga bertahun-tahun. Sebagian besar kasus infeksi VHB pada orang dewasa, justru akan disertai dengan proses resolusi dan eliminasi hepatosit yang terinfeksi dengan VHB oleh sel-sel efektor sistem imun, sehingga tercapainya kesembuhan total, dan timbulnya imunitas yang protektif (Corbitt, 1983; Alter dkk., 1990).

Pada kanak-kanak dan bayi, angka kronisitas setelah infeksi VHB lebih tinggi, yaitu kurang lebih 25% pada kanak-kanak usia 1 sampai 5 tahun, dan mencapai 70-90% pada bayi (Hoofnagle dkk., 1984; Gerety dkk., 1985; Gaeta dkk., 1989; Alter dkk., 1990).

Perbedaan angka kronisitas tersebut di atas, diduga disebabkan oleh karena pada kanak-kanak dan bayi, pada saat terjadinya infeksi VHB, sistem imunitas seluler belum bekerja dengan sempurna, sehingga destruksi dan eliminasi hepatosit yang terinfeksi VHB oleh sel-sel efektor sistem imun, tidak sempurna. Semua ini berakibat menetapnya VHB dalam hepatosit, dan terjadinya hepatitis B kronik (Beasley dkk., 1984).

Patogenesis terjadinya hepatitis B menahun, hingga kini belum diketahui secara jelas, namun beberapa fakta menunjukkan adanya faktor predisposisi seseorang menjadi menahun bila terinfeksi VHB, antara lain yang terpenting adalah : usia pada saat terjadinya infeksi VHB, jenis kelamin, dan status imunologik seseorang (Hoofnagle, 1984; Gerety, 1985; Iwarson, 1985).

Status imunologik berperan penting dalam menentukan perjalanan dan hasil akhir dari infeksi VHB. Sebagai contoh dapat dikemukakan antara lain, sering dijumpainya hepatitis B menahun pada penderita-penderita dengan penekanan imunologik atau defisiensi sistem imun, seperti

pada penderita-penderita onkologi, dialisis ginjal, Lepra dan Down's syndrom (Dienstag, 1984; Hoofnagle, 1984).

Dudley dkk. pada tahun (1972) mengemukakan hipotesis bahwa terjadinya hepatitis B menahun, menggambarkan adanya defisiensi sistem imun yang selektif terhadap antigen VHB.

Perkembangan pemeriksaan imunologik selanjutnya, memungkinkan penelitian terhadap fungsi sel-sel efektor sistem imun, sehingga diperoleh gambaran yang lebih jelas mengenai interaksi sel-sel limfoid yang bersifat sitodestruktif, dengan antigen sasaran pada permukaan hepatosit. Juga peran sel penekan dalam regulasi sistem imun, dan terjadinya hepatitis B menahun pasca infeksi VHB, dinilai amat penting.

Menurut Bianchi (1981), Thomas dkk. (1982), Barnaba dkk. (1983) dan Hafez dkk. (1988) : pada penderita-penderita dengan hepatitis B menahun, walaupun jumlah total sel limfosit mungkin masih normal atau menurun, namun jelas dijumpai adanya perubahan jumlah rasio sel limfosit T, di mana proporsi sel limfosit T penekan meningkat, sedangkan proporsi sel pembantu menurun, atau rasio CD4/CD8 menurun.

Ahn dkk. (1989) di Chonbuk National University, Scholl of Medicine, Chonju, Korea, dengan teknik pengecatan imunofluoresens langsung, menyatakan bahwa

walaupun pada penderita-penderita dengan hepatitis B kronik aktif, jumlah sel penekan CD8 relatif meningkat, tetapi oleh karena adanya gangguan pada proses pemaparan reseptor IL-2 pada permukaan sel CD8, maka akan disertai dengan gangguan proliferasi sel CD8.

IL-2 diketahui merupakan T-cell growth factor (TCGF). Ikatan TCGF dengan reseptor IL-2 yang terdapat pada permukaan sel limfosit T, akan menyebabkan terjadinya aktivasi sel limfosit T, dan disusul dengan terjadinya proses pertumbuhan dan pembelahan sel limfosit T tersebut. Interaksi tersebut merupakan rangsangan primer untuk terjadinya proliferasi sel limfosit T sitotoksik (Rosenthaler, 1991).

Menurut Smith (1990), ada tiga parameter penting dalam proses pengaturan proliferasi sel limfosit T sitotoksik tersebut, yaitu : konsentrasi IL-2, densitas reseptor IL-2 pada permukaan sel limfosit T, dan lamanya waktu interaksi IL-2 dengan reseptor IL-2 pada permukaan sel limfosit T.

IL-2 di samping dapat merangsang terjadinya aktivasi sel limfosit T, ternyata dapat pula merangsang terjadinya aktivasi sel pembunuh alamiah (natural killer cells), maupun sel limfosit B (Smith, 1990).

Juga Interferon yang diproduksi oleh sel yang terinfeksi virus, di samping mempunyai fungsi biologik

yang kompleks, ternyata dapat pula meningkatkan pemaparan antigen MHC kelas I pada permukaan hepatosit, sehingga ikut berperan dalam proses pengenalan dan eliminasi hepatosit terinfeksi VHB.

Oleh Montano dkk. (1982) dilaporkan bahwa pada penderita-penderita hepatitis B menahun dengan replikasi aktif, tidak dapat ditunjukkan adanya peningkatan pemaparan antigen MHC kelas I yang difus, seperti pada individu dengan hepatitis B akut, yang kemudian sembuh sempurna.

Atas pertimbangan tersebut di atas, imunopatogenesis terjadinya hepatitis B menahun, diduga disebabkan oleh karena adanya defisiensi produk mediator cytokine, yang berakibat terjadinya kegagalan proliferasi sel limfosit T, maupun kegagalan pemaparan antigen MHC pada permukaan hepatosit. Semua ini akan berakibat terjadinya gangguan eliminasi VHB dalam hepatosit, dan menetapnya infeksi VHB.

II.4. Epidemiologi Infeksi VHB

II.4.1. Prevalensi infeksi VHB

Hepatitis B seperti diketahui, merupakan penyakit dengan distribusi global dan tersebar di seluruh

dunia. Hepatitis B akut dalam perjalanan penyakitnya dapat menjadi menahun. Penderita hepatitis B menahun di samping dapat menjurus ke arah sirosis hepatis dan kanker hati primer (Barnaba, 1983; Deinhard, 1983; Corbit dkk., 1984; Hoofnagle, 1984; Scaffner, 1984; Sherlock dkk., 1986; Dudley, 1985; Iwarson, 1985; Alter, 1990), dapat juga menjadi pengidap VHB tanpa gejala, yang sering merupakan sumber penularan di masyarakat.

Kini diperkirakan terdapat sekitar 300 juta pengidap VHB di seluruh dunia (Ayoola, 1988; Maynard, 1988), di mana 95% di antaranya terdapat di negara-negara yang sedang berkembang, dan diperkirakan terdapat kurang lebih 50 juta pengidap VHB di Afrika (Ayoola, 1988). Hal ini jelas merupakan masalah kesehatan masyarakat di seluruh dunia (tabel 1).

Tabel 1. Prevalensi Pengidap VHB di Negara Berkenbang

Daerah	Jumlah Populasi (juta)	Pengidap VHB (%)	Jumlah (juta)
Afrika	413	12.0	49.5
Asia	2.757	8.0	220.0
Negara Arab	191	4.0	7.6
Amerika Latin	410	1.6	6.6
Oceania	6	10.0	0.6
Jumlah seluruhnya	3.777	7.5	284.3

(Dikutip dari : Ayoola, 1988)

Prevalensi pengidap VHB sangat berbeda-beda dari satu negara ke negara lain, bahkan berbeda dari satu daerah ke daerah lain dalam satu negara yang sama.

Prevalensi pengidap VHB bervariasi dari daerah dengan prevalensi rendah (< 1 %) pengidap dewasa, di mana < 10% orang dewasa pernah terinfeksi VHB, hingga daerah dengan endemisitas menengah sampai tinggi, dengan prevalensi pengidap VHB orang dewasa sebesar 2 - 15%, dan 30 - 100% orang dewasa pernah terinfeksi VHB (Raynard dkk., 1988).

Prevalensi pengidap VHB terendah (< 1%) dijumpai di negara-negara maju, antara lain Amerika Utara dan

Eropa Barat, sedangkan prevalensi sedang (2 - 10%) dapat dijumpai di Eropa Timur dan Selatan. Prevalensi tinggi dapat dijumpai di Afrika Utara dan Asia Selatan, bahkan pada populasi terpencil di pulau Raba, Samudra Atlantik, prevalensi pengidap VHB dapat mencapai 50% (Szmunness dkk., 1981; Deinhart & Gust, 1982).

Salah satu faktor yang dianggap sebagai penyebab penting menetapnya VHB sesudah infeksi, adalah usia pada saat terjadinya infeksi VHB, di samping jenis kelamin dan status imunologiknya (Beasley dkk., 1984; Hoofnagle, 1984; Gerety dkk., 1985; Maynard dkk., 1988).

Di daerah dengan endemisitas infeksi VHB rendah, infeksi VHB terutama terjadi pada usia dewasa, sedangkan di daerah dengan endemisitas infeksi VHB sedang hingga tinggi, infeksi VHB terutama terjadi pada bayi dan kanak-kanak, sebagai akibat penularan vertikal dari ibu ke anak, atau kontak erat pada usia muda (Nishioka, 1984; Maynard, 1988).

Komisi ahli hepatitis WHO (1977) membagi prevalensi pengidap VHB dalam 3 kelompok, yaitu prevalensi rendah (HBsAg 0.2-1.5%, Anti-HBs 4-6%), prevalensi sedang (HBsAg 2-7%, Anti-HBs 20-55%), dan prevalensi tinggi (HBsAg 8-20%, Anti-HBs 20-95%), yang dapat dilihat pada tabel 2.

Tabel 2. Prevalensi Infeksi VHB di Beberapa Negara
(Menurut Komisi Ahli Hepatitis WHO, 1977)

Prevalensi rendah	Prevalensi sedang	Prevalensi tinggi
HBsAg 0.2-1.5%	HBsAg 2-7%	HBsAg 8-20%
Anti-HBs 4-6%	Anti-HBs 20-55%	Anti-HBs 20-95%
Australia, Eropa Tengah dan Amerika Utara	Eropa Timur, Jepang, daerah sekitar Laut Tengah, Asia Barat Daya dan Uni Sovyet.	Sebagian dari Cina Asia Selatan dan Tenggara, Afrika tropik.

(Dikutip dari Komisi Ahli Hepatitis WHO, 1977)

Indonesia yang merupakan daerah hiperendemik infeksi VHB, seperti negara-negara berkembang lainnya, tergolong dalam prevalensi pengidap VHB yang sedang atau tinggi (Soewignjo & Muljanto, 1984).

Ali Sulaiman dkk. (1981) dengan metoda reverse passive haemagglutination test (RPHA), di kalangan donor darah sukarelawan di beberapa kota di Indonesia, mendapatkan prevalensi pengidap VHB terbentang antara 3.5% sampai dengan 9.1%, dengan prevalensi rata-rata 5.5% (tabel 3).

Tabel 3. Prevalensi HBsAg di kalangan Donor Darah Sukarela di Beberapa Kota di Indonesia

Kota	Jumlah donor	Jumlah HBsAg positif	%
Pontianak	176	16	9.1
Padang	199	16	8.1
Semarang	370	25	6.7
Surabaya	1748	117	6.7
Ujung Pandang	140	9	6.4
Palembang	237	13	5.5
Jakarta	1385	72	5.2
Denpasar	341	17	5.0
Bandung	1640	57	3.5
	6236	324	5.5

(Dikutip dari : Ali Sulaeman, 1981)

Distribusi usia di kalangan donor darah sukarelawan dengan HBsAg positif di beberapa kota di Indonesia, dapat dilihat pada tabel 4.

Tabel 4. Distribusi Usia Pengidap VHB di Kalangan Donor Darah Sukarela di Beberapa Kota di Indonesia

Kelompok umur	Jumlah donor	Jumlah HBsAg pos	%
< 20	333	14	4.2
20 - 29	2779	152	5.5
30 - 39	1760	95	5.4
40 - 49	839	52	6.2
> 50	336	12	3.6

(Dikutip dari : Ali Sulaeman, 1981)

Pada tabel 4, tampak bahwa distribusi usia pengidap VHB tertinggi, dijumpai pada usia 40 - 49 tahun (6.2%), kemudian menurun kembali pada usia 50 tahun atau lebih (3.6%). Hasil tersebut di atas sesuai dengan yang diperoleh di pulau terpencil Niue oleh Gust (1984), di mana prevalensi pengidap VHB tertinggi pada usia 40 - 49 tahun (18.1%), kemudian berangsur-angsur menurun, sehingga pada usia > 70 tahun, prevalensi pengidap VHB hanya sebesar 4.2%.

Setiabudi dkk. (1981), penelitian pada ibu hamil trimester terakhir di Surabaya, mendapatkan prevalensi pengidap sebesar 3%, sedangkan di kalangan pengidap VHB

tanpa gejala di Surabaya, Setiabudi, 1991 memperoleh prevalensi HBeAg positif sebesar 17%.

Soewignjo Soemohardjo (1987) di Mataram, di kalangan para ibu bersalin di Rumah Sakit (RS) Umum Mataram, RS. Den Kes Rem 162 Wirabhakti Mataram dan RS. Santo Antonio Ampenan, dengan metode Elisa memperoleh prevalensi HBeAg di kalangan pengidap VHB sebesar 50.9%.

Subtipe HBsAg*

Ada 4 subtipe utama HBsAg, yaitu adw, adr, ayw dan ayr. Subtipe HBsAg diketahui mempunyai hubungan dengan faktor genetik dan geografik, terutama bagi subtipe pengidap HBsAg yang menetap pada daerah tertentu, sehingga dapat dipakai untuk membantu menelusuri migrasi penduduk pengidap VHB di masa lampau (Courouce-Pauty dkk., 1983).

Subtipe adw, ayw dan adr tersebar luas di berbagai bagian dunia, sedangkan subtipe ayr jarang ditemukan. Subtipe ayw tersebar luas mulai dari Afrika Utara, Tengah dan Barat, melalui Mediterania, Asia Barat (Uni Sovyet, Iran, Israel) sampai ke jazirah India, sedangkan di Afrika Timur, Eropa Utara dan Barat, Amerika Utara dan Selatan (Cina Selatan, Taiwan, Okinawa dan Amami Jepang, Filipina dan Indonesia), subtipe yang mencolok adalah adw. Nepal merupakan batas antara daerah adw dan ayw.

Subtipe adr banyak ditemukan di Asia bagian Utara (Cina Utara, Korea, pulau-pulau besar di Jepang) dan di Oceania.

Subtipe ayr sangat jarang ditemukan, hanya ditemukan persentase rendah di Muangthai Utara, kepulauan Solomon, kepulauan New Hebrides dan di Papua Nugini (Komisi Ahli Hepatitis WHO 1977, Nishioka 1982).

Di Indonesia, penelitian di kalangan pengidap VHB tanpa gejala dengan metode hemaglutinasi inhibisi, dan radio immunoassay (RIA), Ali Sulaeman dkk., 1981 mendapatkan bahwa prevalensi adw sebesar 72.2%, sedangkan subtipe adr dan ayw masing-masing sebesar 19.6% dan 8.2%. Dari kelompok etnik, subtipe adw banyak ditemukan di kalangan suku Jawa, subtipe adr banyak ditemukan pada suku Minang, Sumatra Barat (80.0%), dan subtipe ayw pada suku Bali (37.5%).

Para peneliti umumnya sependapat bahwa subtipe VHB tidak berpengaruh terhadap kuantitas berbagai komponen protein yang menyusun VHB, seperti HBeAg dan protein pre-S, namun Mulyanto (1989) melaporkan, adanya hubungan antara subtipe HBeAg dengan kandungan antigen pre-S di kalangan donor pengidap HBsAg di Jakarta dan Surabaya, di mana serum pengidap HBsAg sub tipe adr mengandung lebih banyak antigen pre-S dibandingkan dengan pengidap HBsAg tipe adw.

Memang sub tipe VHB diduga juga berpengaruh terhadap perjalanan penyakit, di samping kepentingan epidemiologik (Dudley dkk., 1972). Menurut Holland dkk.(1972), Gerety (1975), sub tipe ad cenderung lebih banyak menyebabkan infeksi yang mengakibatkan antigenemia yang menetap, dan terjadinya hepatitis B menahun dibandingkan dengan sub tipe ay.

II.4.2. Cara Penularan Infeksi VHB

Semula infeksi VHB diduga hanya dapat ditularkan melalui suntikan (perkutan dan parenteral) dengan serum yang mengandung VHB, oleh karenanya radang hati yang ditimbulkan semula disebut sebagai serum hepatitis atau hologous serum jaundice oleh MacCallum, 1947. Perkembangan se-lanjutnya ternyata bahwa infeksi VHB, dapat juga ditularkan melalui berbagai cara, baik perkutan dan parenteral maupun non-perkutan atau non-parenteral. Penularan infeksi perkutan antara lain dapat terjadi melalui berbagai cara, antara lain : transfusi darah atau produk darah, suntikan dengan jarum yang tercemar VHB, tato, akupuntur, dan mungkin juga melalui gigitan serangga penghisap darah.

Penularan infeksi VHB melalui cara non-perkutan, antara lain dapat terjadi melalui transmisi seksual, penularan vertikal dari ibu hamil ke bayinya, dan sebagainya (Garety dkk., 1985).

Mengingat VHS tidak dapat menembus kulit, maka cara penularan melalui kulit, hanya dapat terjadi bila VHS berhasil menembus kulit melalui tusukan jarum, atau alat lain yang tercemar oleh bahan yang infeksiif, atau kontak langsung antara bahan yang infeksiif dengan kulit yang mengalami kelainan atau lesi (Francis, 1981).

Penularan dapat pula terjadi melalui selaput lendir, misalnya selaput lendir mulut, mata, hidung, saluran makan bagian bawah, dan alat kelamin. Cara ini dipermudah dengan adanya lesi (Krugman dkk., 1978).

Cara penularan melalui selaput lendir mulut, walaupun merupakan cara penularan yang potensial, namun dianggap kurang efektif dibanding cara lain (Dienstag, 1984).

Salah satu cara penularan melalui selaput lendir yang dianggap sangat penting, adalah cara penularan melalui hubungan kelamin. Hal ini terbukti pada wanita tunasusila maupun pria homoseksual, yang umumnya menunjukkan prevalensi petanda serologik VHB yang relatif lebih tinggi dibandingkan dengan populasi umumnya (Dienstag, 1984).

Penularan melalui hubungan erat antar individu, kini terbukti dapat juga terjadi. Hal ini diperkuat dengan kenyataan adanya kecenderungan pengelompokan HBsAg di kalangan anggota keluarga.

II.5. Pencegahan Infeksi VHB

II.5.1. Usaha Pencegahan Infeksi VHB

Semula pencegahan infeksi VHB yang dikenal, hanyalah usaha-usaha pencegahan penularan infeksi parenteral, misalnya dengan cara sterilisasi virusidal alat-alat kedokteran yang dipakai untuk tindakan-tindakan parenteral, penyaringan darah sebelum pemberian transfusi, dan sebagainya. Semua tindakan tersebut di atas, ternyata belum cukup untuk mencegah terjadinya infeksi VHB, dan hanya sedikit menurunkan insiden infeksi VHB. Ini disebabkan oleh karena penularan infeksi VHB, dapat juga terjadi secara non-parenteral (Gerety, 1985; Sherlock, 1985; Maynard dkk., 1988).

Dengan ditemukannya hepatitis B immune globuline (HBIG), serta vaksin hepatitis B, maka program pencegahan infeksi VHB, dapat dilaksanakan dengan lebih efektif.

Pencegahan infeksi VHB menurut Holland (1984), dapat dilakukan melalui dua pendekatan, yaitu pencegahan sebelum terinfeksi VHB (pre-exposure prophylaxis), dan pencegahan sesudah terjadi infeksi VHB (post exposure prophylaxis), dengan harapan dapat mengubah perjalanan penyakit hepatitis B.

Pencegahan infeksi VHB sebelum terinfeksi, dapat dilaksanakan dengan pemberian imunisasi aktif dengan vaksin, sedangkan pencegahan sesudah infeksi VHB, dapat dilaksanakan dengan pemberian imunisasi pasif dengan HBIG, atau kombinasi dengan pemberian imunisasi pasif dan aktif (Holland, 1984).

Dalam perencanaan pemberian imunisasi dengan vaksin VHB, menurut Maynard dkk. (1988), perlu dipertimbangkan endemisitas hepatitis B yang ada pada suatu daerah. Untuk keperluan tersebut di atas, oleh Maynard disarankan cara sebagai berikut : untuk daerah dengan endemisitas hepatitis B rendah, pemberian vaksin VHB perlu diprioritaskan untuk kelompok dengan resiko tinggi terinfeksi VHB, sedangkan untuk daerah dengan endemisitas hepatitis B tinggi, seperti di negara-negara yang sedang berkembang, maka program imunisasi harus dilaksanakan dalam skala besar, yaitu imunisasi masal pada bayi tanpa uji saring pra-vaksinasi.

Di samping itu, disarankan pula oleh Maynard dkk. (1988), agar program vaksinasi hepatitis B, dimasukkan ke dalam program imunisasi bayi dan anak, sebagai perluasan program imunisasi bayi dan anak yang sudah ada (Expanded program on immunization/EPI) (tabel 5 dan 6).

Tabel 5. Endemisitas Hepatitis B Rendah

Sebelum terinfeksi VHB	Sesudah terinfeksi VHB
Kelompok resiko tinggi :	Terinfeksi VHB parenteral
- petugas kesehatan	Bayi lahir dari ibu HBsAg positif.
- penderita dialisis	
- pecandu obat	Kasus kontak seksual dengan pengidap VHB.
- homoseksual	

(Dikutip dari Maynard dkk., 1988)

Tabel 6. Endemisitas Hepatitis B Sedang Sampai Tinggi

Sebelum terinfeksi VHB	Sesudah terinfeksi VHB
Semua bayi baru lahir	Bayi yang lahir dari ibu dengan HBsAg positif.

(Dikutip dari Maynard, 1988).

Mengingat biaya pemeriksaan petanda serologik VHB untuk uji saring pra-vaksinasi cukup mahal, maka dalam pertimbangan penghematan biaya program vaksinasi hepatitis B, oleh Grady, 1984 disarankan sebagai berikut : untuk daerah dengan prevalensi pengidap VHB rendah, seperti di negara-negara yang sudah maju, vaksinasi dapat dilaksanakan tanpa didahului oleh uji saring petanda serologik VHB pra-vaksinasi. Untuk daerah dengan prevalensi pengidap VHB sedang sampai tinggi, uji saring petanda serologik VHB pra-vaksinasi justru diperlukan. Ini dimaksudkan untuk menyingkirkan kelompok yang tidak memerlukan vaksinasi lagi, misalnya bagi mereka yang sudah mempunyai kekebalan terhadap infeksi VHB (Anti-HBs positif), atau kelompok pengidap VHB yang jumlahnya cukup besar di masyarakat yang jelas vaksinasi tidak diperlukan lagi, sehingga pemakaian vaksin VHB lebih hemat.

II.5.2. Usaha Pencegahan dengan Imunisasi Pasif

Pemberian imunisasi pasif terhadap infeksi VHB, dapat dilaksanakan dengan pemberian sediaan berupa imunoglobulin dengan titer Anti-HBs tinggi,

yang dikenal sebagai hepatitis B imun globulin (HBIG).

Penelitian penggunaan sediaan HBIG, sebetulnya sudah dimulai pada tahun 1971, yaitu melalui penelitian bersama pada prajurit-prajurit Amerika di Korea. Terbukti pada kelompok yang mendapatkan suntikan HBIG 5 ml atau 10 ml, insiden hepatitis B jauh lebih rendah daripada kelompok yang menerima plasebo.

Soulier dkk. (1972) dalam penelitiannya menunjukkan bahwa pemberian HBIG titer rendah (1:53.000), dengan dosis 0.06-0.2 ml per kg. berat badan, ternyata dapat melindungi penerima terhadap pemberian transfusi dengan darah yang HBsAg positif, walaupun peneliti lain memberikan hasil yang berbeda.

Redeker dkk. (1975) meneliti khasiat HBIG untuk mencegah penularan infeksi melalui hubungan kelamin. Terbukti bahwa pemberian 5 ml HBIG dapat menurunkan insiden terjadinya hepatitis B akut sebagai akibat hubungan seksual.

Prince dkk. (1975) melakukan penelitian dengan pemberian HBIG dengan berbagai titer pada penderita-penderita hemodialisis, dan menunjukkan bahwa HBIG dapat memperpanjang masa tunas infeksi VHB.

Beasley dkk. (1983) melakukan penelitian pada bayi yang lahir dari ibu HBsAg positif, yang mendapatkan 3 x 0.5 ml HBIG masing-masing segera setelah kelahiran, usia

3 bulan dan 6 bulan, dibandingkan dengan yang mendapatkan hanya 1 x 0.5 ml HBIG, dan kelompok yang mendapatkan plasebo. Dalam pemantauan selama 15 bulan, terbukti bahwa yang menjadi HBsAg positif, pada kelompok yang mendapatkan suntikan HBIG 3 x hanya 26%, sedangkan yang mendapatkan suntikan HBIG 1 x adalah 54%, dan yang mendapatkan plasebo bahkan sampai mencapai 92%.

Menurut Seeff (1985), perlindungan terhadap infeksi VHB yang diberikan oleh HBIG, hanya bersifat sementara, yaitu 3 - 6 bulan.

Dari hasil-hasil penelitian tersebut di atas, dapat disimpulkan bahwa pemberian HBIG, dapat memberikan perlindungan sementara selama titer Anti-HBs dalam darah masih cukup tinggi. Untuk mendapatkan perlindungan yang lebih lama, perlu diberikan suntikan HBIG secara berkala, atau digabung dengan pemberian vaksinasi aktif.

II.5.3. Usaha Pencegahan dengan Imunisasi Aktif

Usaha pencegahan infeksi VHB dengan imunisasi aktif, mula-mula dirintis oleh Krugman S. pada tahun 1971, dengan menyuntikkan serum HBsAg

positif yang telah diencerkan 10 x, dan dipanaskan pada suhu 98 derajat Celcius selama 1 menit. Ternyata dari 29 kasus anak yang disuntik dengan sediaan tersebut di atas, 26 (90%) anak menjadi Anti-HBs positif, dan 3 anak menjadi Anti-HBc positif. Ini menunjukkan bahwa serum tersebut di atas cukup imunogenik, tetapi masih belum aman betul, ini terbukti dengan ditemukannya 3 kasus dengan Anti-HBc positif, yang diduga disebabkan oleh karena serum mungkin masih mengandung partikel Dane yang dapat menularkan.

Kemudian dengan ditemukannya metode ultra-sentrifugasi pada tahun 1974, yang memungkinkan dilakukannya pemisahan partikel HBsAg 22 nm dari partikel lain, telah membuka kemungkinan untuk memproduksi vaksin hepatitis B dari plasma manusia yang berasal dari pengidap VHB.

Vaksin hepatitis B yang pertama kali muncul di pasaran, adalah vaksin buatan Merck Sharp and Dohme (MSD) USA, yang telah mendapatkan lisensi pemasaran pada tahun 1981 sebagai vaksin berasal dari plasma .(plasma-derived hepatitis B vaccines), atau vaksin hepatitis B generasi pertama (Maynard, 1988).

Vaksin MSD tersebut di atas dibuat dari partikel HBsAg 22 nm, yang dipisahkan dengan cara pengendapan dengan amonium sulfat, disusul dengan ultrasentrifugasi,



selanjutnya diberi enzim pepsin untuk menghilangkan sisa dari protein plasma, yang mungkin dapat menimbulkan reaksi yang tidak diinginkan pada penakaiannya.

Tahap berikutnya disusul dengan pemberian 8 M urea untuk inaktivasi dari berbagai macam virus yang masih ada, yang mungkin dapat menimbulkan penularan penyakit. Terakhir dilakukan dialisis serta penambahan larutan formalin 1:4000 (Hilleman dkk., 1981).

Dalam proses pembuatan vaksin VHB sesuai dengan cara MSD tersebut di atas, terbukti cara tersebut menimbulkan penurunan imunogenisitas yang cukup besar, sehingga untuk memperoleh vaksin VHB yang efektif, dibutuhkan dosis HBsAg yang tinggi.

Kemudian terbukti juga bahwa proses pembuatan vaksin VHB dengan metode enzimatik, dapat merusak gugusan pre-S, yang merupakan bagian HBsAg yang paling imunogenik.

Beberapa produsen vaksin VHB kemudian berusaha mencari cara lain, misalnya dengan pemanasan untuk inaktivasi berbagai virus yang mungkin masih ada. Inaktivasi dengan cara pemanasan, kemudian terbukti tidak banyak menurunkan imunogenitas HBsAg, sehingga vaksin VHB yang dibuat dengan cara pemanasan tersebut di atas, cukup efektif dengan dosis HBsAg yang lebih rendah (Desmyter dkk., 1983).

Penelitian selanjutnya menunjukkan, bahwa vaksin VHB yang dibuat dari partikel-partikel HBsAg yang banyak mengandung reseptor polimer albumin manusia, terbukti lebih efektif daripada vaksin VHB sebelumnya. Diperkirakan reseptor-reseptor polimer albumin tersebut, merupakan titik hubung antara VHB dengan hepatosit (Imai dkk., 1982; Coursaget dkk., 1985).

Vaksin generasi kedua dibuat melalui proses rekayasa genetika, dan dikenal sebagai DNA recombinant vaccines. Vaksin tersebut dibuat dengan menyisipkan bagian dari DNA VHB yang mengatur sintesis HBsAg ke dalam genome dari organisme lain, antara lain : sel ragi (Hilleman dkk., 1984), kuman E Coli (Charnay dkk., 1980), virus vaccinia (Moss dkk., 1984), sel-sel mamalia (Dubois dkk., 1980).

Hasil penelitian terhadap vaksin hepatitis B generasi kedua, menunjukkan bahwa vaksin tersebut aman dan efektif (Maynard, 1988), sehingga pada tahun 1986, telah mendapatkan lisensi untuk diproduksi dan dipasarkan.

Vaksin hepatitis B lazimnya diberikan melalui tiga kali suntikan ke dalam otot (intra-muskuler), yaitu pada bulan 0, 1 dan 6 (MSD) atau 0. 1 dan 2 (Cheil Sugar & Co), tergantung dari vaksin produksi pabrik mana yang dipakai. Juga dosis yang dipergunakan untuk orang dewasa adalah 20 mcg (MSD), 5 mcg (Pasteur) dan 3 mcg (Cheil

Sugar & Co), sedangkan dosis untuk kanak-kanak adalah setengah dosis dewasa.

Pengalaman dengan pemakaian vaksin hepatitis B yang dibuat dari plasma, dan diproduksi oleh Institut Pasteur pada 696 orang anggota staf unit dialisis, dengan dosis 5 mcg HBsAg pada bulan 0, 1 dan 2. Godeau dkk. (1982) menunjukkan bahwa respon anti-HBs yang baik, didapatkan pada 64% kasus, respon yang lemah didapatkan pada 1.7% kasus, sedangkan 3.9% kasus tidak memberikan respon Anti-HBs.

Laporan hasil penelitian para peneliti dengan pemakaian vaksin generasi kedua di International Symposium on Viral Hepatitis and Liver Disease, di Singapore, January, 1986, menunjukkan bahwa vaksin hepatitis B generasi kedua, aman dan efektif, dan kurang lebih sama dengan vaksin hepatitis B generasi pertama.

II.6. Major Histocompatibility Complex

II.6.1. Antigen Lekosit Manusia

Human leucocyte Antigen atau HLA dihasilkan oleh suatu lokus gena yang polimorf, yang menempati suatu segmen kurang lebih dua centi

morgan (cM) pada lengan pendek kromosom nomer 6 (Mann dkk., 1979; Hood dkk., 1984; Myrvik dkk., 1984; AABB, 1985; Walker, 1987; Guillemot, 1988; Schwartz, 1991). Regio genetik tersebut di atas dikenal sebagai Major Histocompatibility Complex (MHC), dan mengandung suatu seri loki yang saling berhubungan erat. Gena pada loki ABC dan D merupakan subset MHC, yang dikenal sebagai human leucocyte antigen.

Sistem MHC sendiri terdiri dari sekelompok antigen glikoprotein yang dapat dijumpai pada hampir semua permukaan sel berinti, kecuali sel spermatozoa dan sel amnion (AABB, 1985; Walker dkk., 1987).

Antigen HLA pertama dilaporkan oleh Jean Dausset pada tahun 1958, namun oleh karena ketidak pastian hasil tes lekoaglutinasi yang dikemukakan pada waktu itu, maka sistem tersebut belum banyak berkembang. Baru setelah metode mikrolimfositotoksitas yang dikemukakan oleh Terasaki, diterima sebagai metode standar pada lokakarya Histokompatibilitas Internasional kedua di Leiden, Netherland, 1965, maka sistem HLA berkembang dengan pesat.

Kini diketahui bahwa antigen MHC merupakan antigen terpenting kedua setelah antigen sistem ABO, dan berperan dalam proses pengendalian pengenalan diri sendiri (self recognition), yang bersangkutan paut dengan sistem pertahanan tubuh di mana setiap jenis antigen, baik antigen

diri sendiri (self) atau bukan diri sendiri (non-self), hanya akan dikenal oleh sel limfo T, bila terdapat bersamaan dengan molekul-molekul MHC.

Kegagalan dalam proses pengenalan antigen diri sendiri tersebut di atas, dapat berakibat terjadinya penyakit autoimun, sedangkan kegagalan pengenalan terhadap antigen asing, dapat berakibat terjadinya keadaan imunodefisiensi, dengan resiko terjadinya infeksi yang meluas, serta pertumbuhan dan penyebaran jaringan tumor.

Di klinik, antigen MHC di samping berperan penting dalam proses timbulnya toleransi dan autoimunitas, juga berperan penting dalam transfusi darah, asosiasi dengan berbagai penyakit, tes keabsahan orang tua anak, ilmu pengetahuan forensik, maupun di bidang antropologi.

II.6.2. Gena HLA Kompleks

Kelompok HLA diketahui terdiri dari 7 loki yang saling terkait dengan erat (closely-linked) pada lengan pendek kromosom 6. Loki tersebut masing-masing disebut sebagai HLA-A, -B, -C, -D, -DR, -DP dan DQ.

Di samping itu, beberapa regio genetik lain juga dapat dijumpai pada kompleks HLA tersebut, antara lain regio komplemen C2, C4 dan faktor B properdin (BF) yang terletak antara regio HLA-B dan DR. Juga gena yang menentukan aktivitas 21-hidroksilase A dan B dalam biosintesis steroid, dapat dijumpai di regio tersebut, di mana hanya gena B yang berfungsi pada manusia (Guillemot, 1988; Schwartz, 1991).

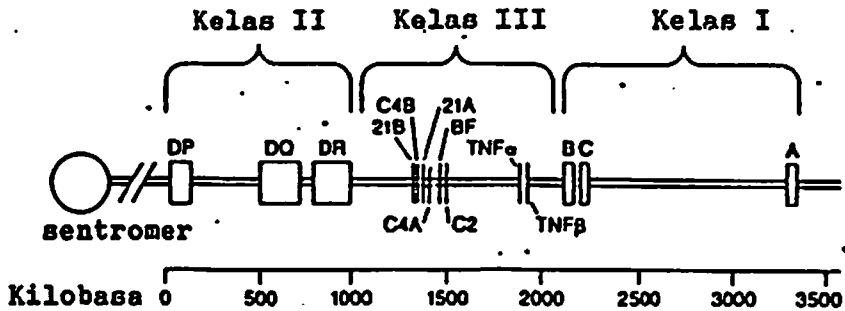
Gena untuk faktor nekrosis tumor alfa dan beta, yang juga dikenal sebagai cachectin dan lymphotoxin, akhir-akhir ini juga telah dipetakan di antara regio komplemen dan regio HLA-B (Guillemot, 1988; Schwartz, 1991).

Karakteristik dari sistem HLA sangat polimorfik, di mana beberapa alleles berada bersamaan dalam satu lokus. Misalnya, sekurang-kurangnya terdapat 24 alleles yang berbeda pada lokus HLA-A, dan sedikitnya 50 alleles yang berbeda pada lokus HLA-B. Tiap allele diketahui menentukan struktur dari rantai glikoprotein (Schwartz, 1991).

Produk dari allele HLA-A, -B, -C, -DR, -DQ dan -DP, semuanya merupakan molekul permukaan sel dengan determinan antigenik tersendiri, yang dapat dikenal in vitro melalui berbagai tes histokompatibilitas.

Loki genetik HLA-A, -B, dan -C akan menentukan produk molekul HLA kelas I, sedangkan subregio genetik

HLA-DR, -DQ dan -DP, akan menentukan produk molekul HLA kelas II.



Gambar 8. HLA Kompleks

(Dikutip dari Schwartz, 1991)

II.6.3. Nomenklatur Sistem HLA ..

Nomenklatur sistem HLA berasal dari HLA Nomenclature Committee of the World Health Organization yang dibentuk pada tahun 1969, dan dilaporkan pertama kali pada tahun 1970. Panitia tersebut sepakat untuk bertemu pada setiap kesempatan lokakarya internasional mengenai histocompatibility testing, untuk mengadakan perbaikan

maupun tambahan nomenklatur terhadap faktor yang baru ditemukan, baik secara serologik maupun secara cellular typing (Tiwari dan Terasaki, 1985).

Kini ada 7 kelompok antigen yang secara resmi telah dikenal oleh HLA Nomenclature Committee, WHO, yaitu : HLA-A, -B, -C, -D, -DR, -DQ, -DP, sedangkan antigen yang belum secara resmi dikenal, dinyatakan dengan huruf w, yang merupakan singkatan daripada workshop, dan ditempatkan di depan angka, contoh : HLA-DRw12.

Sistem HLA sangat polimorfik, dan mempunyai bentuk alternatif yang multipel atau alleles dari gena pada setiap lokus yang diketahui.

Spesifisitas HLA yang lengkap dapat dilihat pada tabel 7 lampiran 8, yang dikutip dari Schwartz 1991.

Antigen HLA yang ditemukan pada molekul tunggal dan tidak pada yang lain, disebut sebagai HLA private antigens, sedangkan yang merupakan determinan umum terhadap beberapa molekul HLA, di mana masing-masing dapat membawakan HLA private antigen, disebut sebagai HLA public antigens. Sebagai contoh adalah HLA-Bw 4 dan -Bw6, di mana satu atau yang lain dapat ditemukan pada setiap molekul yang ditentukan oleh HLA-B alleles.

Beberapa antigen yang semula diduga merupakan single private antigens, terbukti kemudian terdiri dari sekelompok 2 atau tiga antigen yang saling erat berhubungan, dan

masing-masing mempunyai spesifisitas yang sempit. Antigen tersebut kemudian disebut sebagai split dari antigen dengan spesifisitas yang lebar. Penelitian biokimiawi menunjukkan bahwa split sebetulnya adalah varian yang secara struktural mempunyai hubungan erat satu dengan yang lain (Tiwari dan Terasaki, 1985; Schwartz, 1991).

Daftar split antigen HLA dapat dilihat pada tabel 7 sebagai berikut :

Tabel 7. Splits Antigen HLA

Spesifisitas semula (lebar)	<u>Splits</u>	Spesifisitas semula (lebar)	<u>Splits</u>
A9	A23, A24	Cw3	Cw9, Cw10
A10	A25, A26, Aw34	DR2	DRw15, DRw16
	Aw66	DR3	DRw17, DRw18
Aw19	A29, A30, A31	DR5	DRw11, DRw12
	A32, Aw33, Aw74	DRw6	DRw13, DRw14
A28	Aw68, Aw69	DQw1	DQw5, DQw6
B5	B51, Bw52	DQw3	DQw7, DQw8, DQw9
B12	B44, B45	Dw6	Dw18, Dw19
B14	Bw64, Bw65	DW7	Dw11, Dw17
B15	Bw62, Bw63, Bw75, Bw76, Bw77		

Lanjutan Tabel 7

Spesifikasi semula (lebar)	Splits	Spesifikasi semula (lebar)	Splits
B16	B38, B39		
B17	Bw57, Bw58		
B21	B49, Bw50		
Bw22	Bw54, Bw55, Bw56		
B40	Bw60, Bw61		
Bw70	Bw71, Bw72		

(Dikutip dari Schwartz, 1991)

II.6.4. Struktur dan Distribusi Molekul HLA

Molekul HLA beserta gena yang memprogram sintesisnya, dapat digolongkan dalam 3 kelas, yaitu kelas I, II dan III.

A. Antigen HLA kelas I

Molekul HLA kelas I juga disebut sebagai molekul histokompatibilitas klasik, termasuk di dalamnya molekul HLA-A, -B dan -C yang bersifat polimorfik.

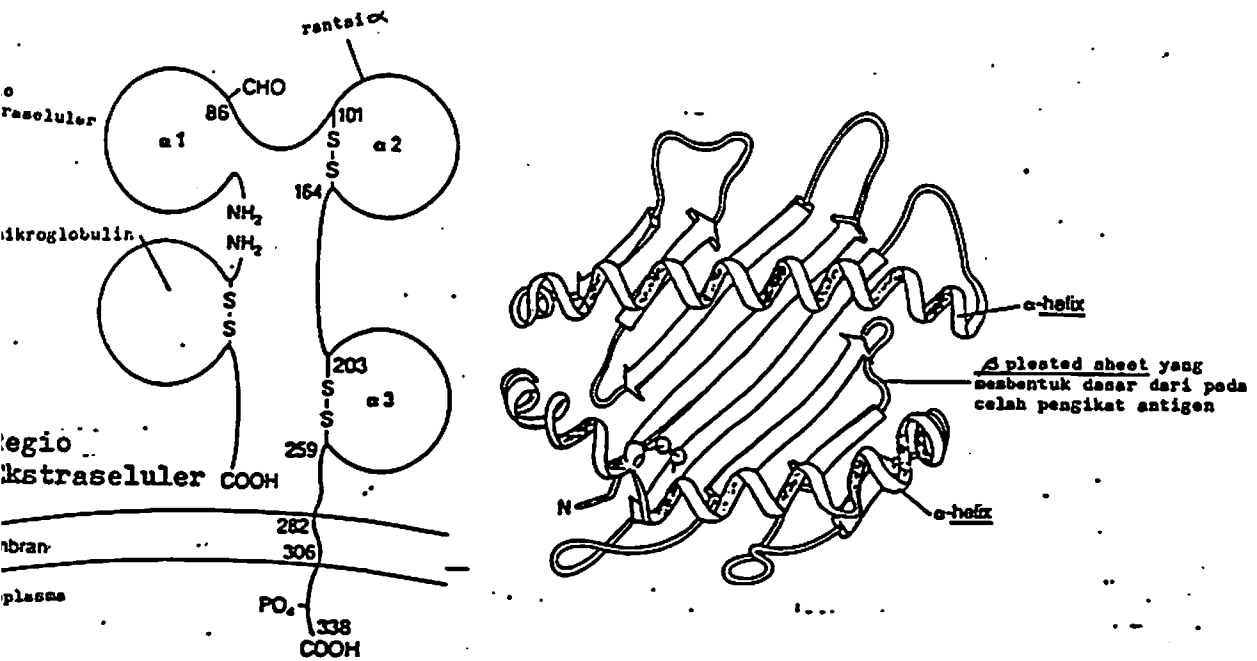
Masing-masing molekul tersebut di atas terdiri dari dua struktur rantai, yaitu rantai alfa dan beta. Rantai alfa mempunyai berat molekul 44.000 dengan tiga domain di luar membran sel yaitu alfa1, alfa2, dan alfa3. Rantai alfa merupakan glikoprotein polimorfik, yang sintesisnya diprogram oleh gena di kompleks HLA pada kromosom 6. Rantai ini berikatan secara non-kovalen dengan rantai protein non-polimorfik, beta 2-mikro-globulin dengan berat molekul 12.000, yang program sintesisnya diatur oleh gena pada kromosome 15. Beta 2 - mikro-globulin selalu akan ditemukan pada molekul HLA kelas I (Walter, 1987; Schwartz, 1991).

Ketiga domain ekstra-membran dari rantai alfa terdiri dari : N-terminal glycan region yang bersifat variabel, alpha2-disulphide loop peptide, juga bersifat variabel, dan alpha 3 disulphide loop peptide, bersifat tidak variabel dan berasosiasi dengan beta2-mikroglobin (Walter, 1987; Schwartz, 1991).

Ujung carboxyl terminal dari rantai alfa, tertanam lapisan ganda fosfolipid membran ke dalam sel (gambar 9).

Penelitian menunjukkan bahwa antigenik determinan molekul HLA, terutama terletak pada domain alfa1 dan alfa2. Kedua domain tersebut masing-masing terdiri dari 4 beta strands, dan satu alpha helix, yang membentuk bagian atas molekul HLA kelas I.

Kedelapan beta strands dari domain alfa1 dan alfa2 tersebut di atas. membentuk lipatan lembaran beta, yang bertindak sebagai penyanggah kedua alfa helix. Alfa helix sendiri membentuk celah yang berfungsi sebagai tempat pengikat fragmen peptida antigen, dan menentukan sifat polimorfisme molekul molekul HLA kelas I (gambar 9).



Gambar 9. Skema Molekul HLA Kelas I

(Dikutip dari Schwartz, 1991)

Agar antigen dikenal oleh reseptor antigen dari limfosit T sitotoksik (CD8), maka fragmen peptida antigen,

harus dalam hubungan fisik dengan antigen HLA kelas I tertentu. Fenomena ini dikenal sebagai HLA restriction.

Molekul HLA kelas I seperti diketahui terpaparkan pada permukaan semua sel berinti, kecuali sel spermatozoa dan sel amnion.

Menurut Doran (1988), molekul HLA kelas I juga dapat dijumpai larut dalam plasma, terabsorpsi pada permukaan sel trombosit, dan hanya sedikit terabsorpsi pada sel darah merah (Doran, 1988).

Di samping loki polimorfik (-A, -B dan -C), masih ada kurang lebih 14 loki antigen HLA lain dengan polimorfisme yang terbatas, sayang perannya dalam peristiwa penolakan pencangkokan jaringan, sampai sekarang masih diragukan, antara lain antigen HLA-E (Doran, 1988).

B. Antigen HLA Kelas II

Molekul HLA kelas II (HLA-DR, -DP dan -DQ), juga terdiri dari dua rantai polipeptida, yaitu rantai alfa yang tersusun dari 229 asam amino (BM 34.00), dan rantai beta yang tersusun dari 237 asam amino (BM 29.000). Kedua rantai alfa dan beta saling berikatan secara non-kovalen, dan kedua-duanya juga ditanamkan ke dalam sel.

Berbeda dengan molekul HLA kelas I, pada HLA kelas II justru beta yang mengandung urutan asam amino variabel, dan yang menentukan epitope, sedangkan rantai alfa justru tidak variabel dan tidak menentukan epitope.

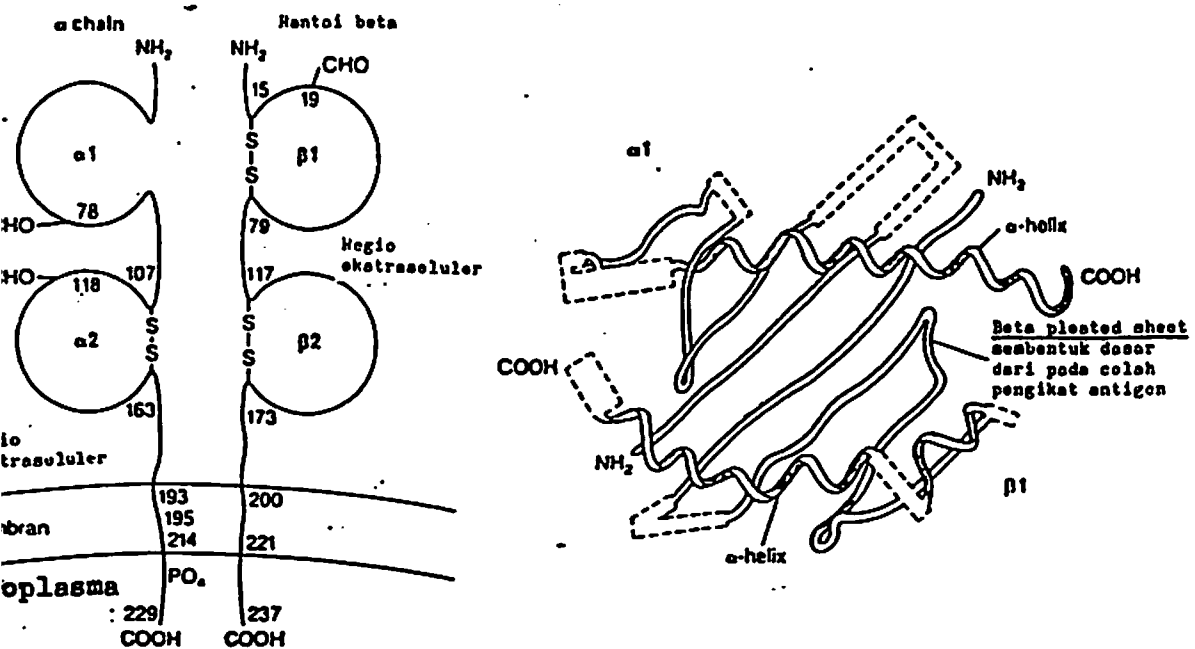
Masing-masing rantai alfa dan beta mengandung tiga regio, yaitu : regio hidrofilik ekstra-sel, regio hidrofobik transmembran, dan regio hidrofilik intra-seluler.

Regio hidrofilik ekstra-seluler rantai alfa, mengandung dua domain alfa1 dan alfa2. Regio hidrofilik ekstra-seluler rantai beta, juga mengandung dua domain, disebut masing-masing beta1 dan beta2. Domain alfa2 dan beta2 kedua-duanya menunjukkan banyak persamaan dengan domains dari regio imunoglobulin yang tetap.

Struktur molekuler daripada DQ dan DP sama dengan DR, perbedaannya hanya terletak pada jumlah asam amino rantai alfa dan betaanya. Rantai alfa dan beta molekul DR, masing-masing mempunyai 229 dan 237 asam amino, rantai alfa dan beta molekul DQ, masing-masing mengandung 234 dan 229 asam amino, sedangkan rantai alfa dan beta molekul DP, masing-masing 229 asam amino.

Seperti pada molekul HLA kelas I, pada molekul HLA kelas II, juga terdapat celah yang dibentuk oleh kedua

helix alfa dari domain Alfa1 dan beta1, dan lipatan lembaran beta sebagai dasar. Celah tersebut berfungsi sebagai pengikat antigen, dan menentukan sifat polimorfisme molekul HLA kelas II (gambar 10).



Gambar 10. Skema Molekul HLA Kelas II

(Dikutip dari Schwartz, 1991)

C. Antigen HLA Kelas III

Komponen komplemen yang sintesisnya diprogram oleh lokus komplemen pada regio HLA kelas III, juga menunjukkan sifat polimorfisme.

Dikenal ada 4 alleles yang menentukan keempat bentuk alternatif dari properdin faktor B (BF), yang dapat dipisahkan berdasarkan mobilitas elektroforesis nya.

C2 lokus mempunyai 2 common alleles dan satu null alleles. Defisiensi C2 terjadi pada individu homozygote terhadap null allele. Ini merupakan defisiensi genetik yang sering dijumpai pada individu kulit putih, dan disertai dengan insidens tinggi penyakit yang menyerupai systemic lupus erythema matous atau SLE (Walker, 1987).

Kedua common alleles C2 lokus S dan F, dan dua allele frekuensi rendah S1 dan F1, terdapat pada lokus Faktor B (Bf), dan produk genanya berupa : Faktor B, berperan penting dalam aktivasi komplemen melalui jalur alternatif.

Pada C4 lokus, sedikitnya terdapat 3 polimorfik C4B alleles, dan 6 alleles C4A. Juga ditemukan beberapa varian alleles yang relatif jarang dijumpai pada kedua loki tersebut di atas. Gena null juga bisa terdapat pada kedua loki tersebut, sehingga individu homozygote dengan double-null haplotype, akan menderita defisiensi C4 yang lengkap, berupa SLE atau berhubungan dengan SLE.

Antigen golongan darah Rodgers dan Chido, juga terletak pada rantai C4A dan C4B alfa. Allele C4A menentukan antigen golongan darah Rodgers, sedangkan antigen golongan darah Chido, merupakan produk dari allele C4B.

Adanya antigen Rodgers dan Chido pada permukaan sel darah merah, diduga disebabkan oleh karena adanya aktivasi ringan komplemen yang terjadi secara terus menerus (Walker, 1987).

II.6.5. Fungsi Biologik Molekul MHC

Molekul MHC bersangkutan paut dengan pengaturan respon imun. Untuk pengenalan antigen asing, dibutuhkan pemaparan antigen yang telah diproses, bersama-sama dengan molekul MHC pada permukaan sel, sehingga memungkinkan terjadinya interaksi antar sel.

Sel limfosit T hanya akan memberikan respon terhadap antigen, bila antigen tersebut berasosiasi dengan molekul MHC kelas I atau II.

Sebagai antigen presenting cell (APC), antara lain adalah sel makrofag, yang akan mencernakan sebagian daripada antigen tersebut, selanjutnya memaparkan fragmen polipeptida pada permukaan sel bersama-sama dengan molekul MHC.

Pada proses pengenalan antigen tersebut di atas, sel limfosit T sitotoksik (Tc) akan teraktivasi menjadi sel efektor, dan selanjutnya memecah (lisis) sel-sel sasaran spesifik tersebut.

Sel limfosit T sitotoksik, dapat juga menyerang langsung sel sel sasaran spesifik, dan menimbulkan lisis sel dengan molekul MHC asing pada permukaan. Jadi untuk kerja sel limfosit T sitotoksik, dibutuhkan adanya molekul non self atau altered self.

Sel limfosit T pembantu (Helper T cell) yang disingkat dengan Th, hanya akan memberikan respon terhadap pemaparan antigen yang berasosiasi dengan molekul HLA kelas II, dan sebagai APC disini adalah sel limfosit B. Jadi untuk terjadinya interaksi antar sel, sel limfosit T pembantu harus dijumpai oleh sel limfosit B.

Selanjutnya sel limfosit T pembantu yang terangsang, akan mensekresi berbagai bahan mediator lymphokines, dan mengirimkan signals kepada sel limfosit B, sehingga sel limfosit B tersebut akan terangsang, memperbanyak diri dan berdiferensiasi.

Mengingat bahwa untuk terjadinya interaksi antar sel, dibutuhkan kehadiran molekul HLA kelas I dan II, maka fenomena tersebut dikenal sebagai MHC restriction, yang mungkin ikut berperan penting dalam peristiwa terjadinya fenomena toleransi dan autoimunitas (Walker, 1987).

Molekul HLA kelas III diketahui ikut berpartisipasi dalam aktivasi komplemen. Atas pertimbangan fungsi biologis molekul HLA tersebut di atas, pula atas dasar

hasil pemetaan (mapping) dengan teknik genetika yang klasik, yang menunjukkan bahwa letak gena respon imun (*ir*), sangat berdekatan dengan gena MHC kelas II, maka diduga molekul MHC, ikut serta dalam respon imun terhadap antigen asing.

II.6.6. Pewarisan Keturunan dari Molekul HLA

Akibat adanya close linkage, maka kombinasi dari alleles pada tiap lokus satu kromosom, akan diwariskan sebagai satu kesatuan (*unit*) yang disebut sebagai haplotype. Oleh karena tiap individu mewarisi satu kromosom dari masing-masing orang tuanya, maka setiap individu akan memiliki 2 HLA haplotype.

Gena HLA diketahui adalah co-dominant, sehingga kedua alleles pada lokus HLA tertentu, akan ditampilkan bersama, dan dua set lengkap antigen HLA, masing-masing berasal dari kedua orang tuanya, dapat ditemukan pada tiap sel.

Berdasarkan hukum pewarisan Mendel, 25% kemungkinan bahwa 2 kembar (*sibling*), akan memiliki kedua haplotype yang sama, sedangkan kemungkinan 50% mereka akan memiliki satu haplotype yang sama, dan 25% kemungkinan mereka

tidak memiliki haplotype yang sama, atau sama sekali HLA-incompatible.

II.6.7. Asosiasi Antigen HLA dengan Penyakit

Beberapa penyakit diketahui mempunyai asosiasi dengan antigen HLA tertentu yang spesifik. Yang sudah jelas, antara lain dapat dilihat pada tabel 8.

Tabel 8. Asosiasi Antigen HLA dengan Beberapa Penyakit Terpilih

Penyakit	Antigen HLA	Ras	Frekuensi (%)		Resiko relatif
			Kontrol	Penderita	
Narkolepsi	DR2	oriental	34	100	358
	DR2	putih	22	100	130
Ankilosa spondilitis	B27	putih	9	89	69
Peny. Reiter	B27	putih	9	80	37
Dermatitis herpetiformis	DR3	putih	20	82	17
Idiopatik Hemokromatosis	A3	putih	28	72	7
Diab. mellitus Juvenil	DR4	hitam	11	46	7

(Dikutip dari Walker, 1987)

Asosiasi antigen HLA dengan penyakit, terbanyak meliputi gena HLA B dan DR, jarang pada gena HLA yang lain. Perkecualian dapat dijumpai misalnya pada asosiasi penyakit hemokromatosis idiopatik dengan antigen HLA A3, yang diduga disebabkan oleh karena lokus penyakit tersebut, letaknya dekat dengan lokus antigen HLA-A (Walter, 1987).

Umumnya penyakit yang berasosiasi dengan antigen HLA, mempunyai beberapa karakteristik, antara lain :

1. Penyebab penyakit maupun patofisiologinya, tidak diketahui.
2. Mempunyai distribusi hereditas lemah, sehingga tidak mempunyai asosiasi yang mutlak dengan antigen HLA tertentu.
3. Mempunyai asosiasi dengan kelainan imunologik.
4. Hanya berpengaruh sedikit atau tidak sama sekali terhadap reproduksi.

Besarnya asosiasi penyakit dengan antigen HLA tertentu dinyatakan dengan resiko relatif, yang menunjukkan besarnya kemungkinan individu dengan antigen HLA tertentu, untuk menderita penyakit tertentu, dibanding individu tanpa antigen HLA tersebut.

Mekanisme asosiasi antigen HLA dengan penyakit tertentu, hingga kini belum diketahui dengan jelas, dan

masih merupakan hipotesis, antara lain telah dikemukakan 5 hipotesis (Schwartz, 1991) sebagai berikut :

A. Molekul HLA sebagai Reseptor Agen Penyebab

Hipotesis ini didasarkan pada kenyataan bahwa antigen HLA tertentu, dapat bekerja sebagai reseptor untuk agen penyebab penyakit, seperti virus, toksin, dan lain bahan asing. Kenyataan yang mendukung hipotesis tersebut, antara lain bersumber dari hasil observasi, yang menyatakan bahwa molekul pada permukaan sel, dapat bekerja sebagai reseptor terhadap virus. Contohnya adalah CD4 dapat bekerja sebagai reseptor untuk human immunodeficiency Virus (HIV).

Juga misalnya HLA-B27 adalah reseptor untuk virus penyebab spondilitis ankilosa, maka individu dengan antigen HLA B-27, mempunyai resiko lebih besar untuk menderita spondilitis ankilosa bila terinfeksi virus tersebut, daripada individu tanpa antigen HLA-B27.

B. HLA Merupakan Pilihan Untuk Peptida Antigenik

Hanya celah pengikat antigen molekul HLA tertentu saja, yang dapat menerima fragmen peptida dari antigen penyebab penyakit. Jadi bila HLA-B27 merupakan satu-satunya molekul HLA kelas I, yang dapat menerima

peptida penyakit tersebut, dan menyanpaikannya kepada CD8 sel limfosit T, maka individu dengan antigen HLA-B27, mempunyai kecenderungan untuk menderita penyakit tersebut.

C. Reseptor Sel Limfosit T Menentukan Predisposisi Penyakit

Menurut hipotesis ini, reseptor antigen dari sel limfosit T yang sebenarnya bertanggungjawab terhadap predisposisi seseorang terhadap penyakit. Walaupun demikian, oleh karena proses pengenalan antigen dibatasi oleh molekul HLA, maka asosiasi yang tampak, adalah antara antigen HLA dengan penyakit.

Bila diumpamakan bahwa semua individu dengan antigen HLA-B27, dapat membentuk B27-processed antigen complex tertentu, tetapi hanya individu tertentu saja yang memiliki B27-restricted T lymphocytes dengan reseptor sel T yang bersangkutan, yang dapat mengenal kompleks tersebut.

Bila proses pengenalan kompleks tersebut oleh sel limfosit T akan menyebabkan terjadinya penyakit spondilitis ankilosa, maka hanya individu dengan sel limfosit T tersebut, yang dapat terkena penyakit tersebut.

D. Agen Penyebab Penyakit Menyerupai Molekul HLA (Molecular Mimicry Hypothesis)

Dalam hipotesis ini, antigen HLA yang berasosiasi dengan penyakit, mempunyai sifat-sifat imunologik yang sama dengan agen penyebab penyakit.

Hipotesis ini meliputi dua alternatif :

1. Oleh karena persamaan sifat-sifat imunologik antara agen penyebab penyakit dengan antigen HLA, maka agen penyebab dianggap sebagai diri sendiri (*self*), sehingga tidak terjadi respon imun, dan agen tersebut menyebabkan terjadinya penyakit tanpa gangguan dari sistem imun tuan rumah (*host*).
2. Agen penyebab penyakit dianggap sebagai bahan asing, sehingga timbul respon imun. Oleh karena adanya persamaan sifat imunologik antara agen penyebab penyakit dengan antigen HLA, maka respon imun juga ditujukan kepada antigen HLA, sehingga terjadi respon autoimun, dan terjadilah penyakit.

Hipotesis tersebut didukung oleh hasil pengamatan sebagai berikut :

Antigen HLA-B27 berasosiasi dengan penyakit Reiter dan spondilitis ankilosa. Penyakit Reiter pada individu dengan antigen HLA-B27, mengikuti penderita disentri yang disebabkan Shigella flexneri. Strain Shigella diketahui mengandung se -

ngandung plasmid yang memprogram sintesis suatu protein dengan rentangan 5 asam amino yang identik dengan suatu rentangan 5 asam amino pada antigen HLA-B27. Akibat persamaan struktur dan sifat imunologik dari agen penyebab penyakit dan antigen HLA, maka hanya individu dengan antigen HLA-B27, yang peka terhadap penyakit tersebut.

E. Penampilan Molekul MHC Kelas II yang Menyimpang

Dalam hipotesis ini dikemukakan postulat bahwa induksi penampilan antigen HLA kelas II pada permukaan sel (yang dalam keadaan normal tidak terjadi) menjadi penyebab timbulnya penyakit.

Molekul jaringan spesifik pada permukaan sel-sel, secara tetap akan mengalami penggantian dan degradasi. Bila sel-sel tersebut tidak menampilkan molekul HLA kelas II, maka degradasi dari molekul jaringan spesifik tersebut tidak terjadi.

Sebaliknya bila sel-sel jaringan spesifik terinduksi untuk menampilkan molekul HLA kelas II, maka degradasi jaringan akan mengarah kepada terjadinya antigen processing. Selanjutnya fragmen peptida dari molekul jaringan spesifik, akan terikat oleh sisi pengikat antigen dari molekul HLA kelas II, sehingga

membentuk kompleks imunogenik, dan dimulainya respon imun terhadap molekul jaringan spesifik.

Postulat tersebut didukung oleh hasil pengamatan pada penyakit hipertiroid atau penyakit Grave, di mana ada antibodi yang ditujukan kepada reseptor untuk thyroid stimulating hormon, yang berasosiasi dengan HLA-DR3.

II.7. Sistem Golongan Darah ABO

II.7.1. Sejarah Penemuan Golongan Darah ABO

Sistem golongan darah ABO ditemukan oleh Karl Landsteiner dkk. pada tahun 1900 di Vienna, dan merupakan golongan darah yang pertama ditemukan (Mourant, 1978; Mollison, 1979; Thompson, 1986; Donegan dkk., 1991).

Karl Landsteiner (1990) menemukan bahwa sel darah merah dari beberapa individu, akan menggumpal bila dicampur dengan serum dari individu lain, tetapi tidak terhadap serumnya sendiri.

Dengan teknik agglutinasi, ia kemudian berhasil membagi sel darah merah dalam 4 tipe, yaitu A, B, AB dan O.

Kini diketahui ada empat fenotipe utama pada sistem golongan ABO, yaitu : O, A, B dan AB.

Individu tipe A mempunyai antigen A pada permukaan sel darah merahnya. Individu tipe B mempunyai antigen B pada permukaan sel darah merahnya, sedangkan individu tipe AB mempunyai kedua-duanya dan tipe O tidak mempunyai kedua-duanya.

II.7.2. Antigen ABH

Determinan antigenik dari sistem golongan darah ABO, berupa karbohidrat dengan spesifitasnya terletak pada terminal gula oligosakarida.

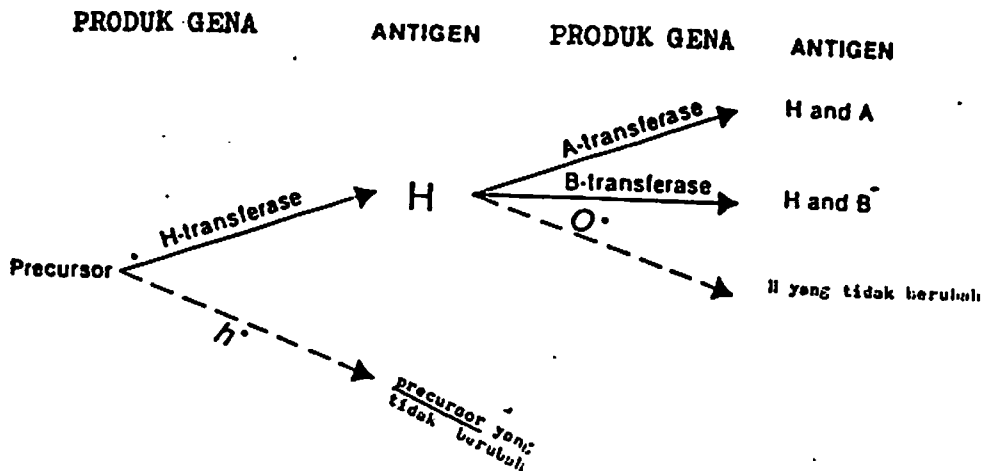
Pada permukaan sel darah merah dan sel endotel, antigen tersebut terbanyak terikat pada glikoprotein, sebagian pula terikat pada membran lemak.

Sistem H dan ABO diketahui mempunyai gena loki yang terpisah, dan tidak saling bergantung (Donegan dkk., 1991).

Kontrol genetik produksi antigen ABO, dilaksanakan melalui produksi enzim transferase, yang dapat mengkonjugasi gula pada ujung terminalnya menjadi antigen A dan B.

Gena H diketahui memprogram sintesis enzim fucosyl transferase atau H transferase, yang dapat menambahkan fukosa kepada rantai precursor, sehingga lengkaplah antigen H.

Antigen H adalah substrat darimana antigen A dan B dibuat. Pembuatan antigen A dan B dari substrat H, dipengaruhi oleh enzim transferase-A, dan enzim transferase-B, yang program sintesisnya masing-masing diatur oleh gena A dan gena B (gambar 11).



Gambar 11. Jalur Biosintesis Antigen H, A dan B

(Dikutip dari Thompson, 1986)

Gena "O" diduga merupakan gena yang tenang, tidak mempunyai produk yang aktif, sehingga sel tipe O, memiliki antigen H yang tidak berubah.

Anti H dijumpai dalam serum individu di mana sel darah merahnya tidak mengandung antigen H. Keadaan ini dapat dijumpai pada beberapa individu golongan darah A₁, dan pada semua individu dengan fenotipe O_h atau tipe Bombay (Thompson, 1986).

Individu umumnya tergolong heterozygote atau heterozygote untuk gena H. Individu dengan fenotipe O adalah homozygote untuk gena h yang tenang. Bila substrat H tidak terbentuk, maka enzim yang diprogram oleh gena A dan B, tidak mempunyai substrat untuk diolah, sehingga tipe individu hh tidak dapat membuat antigen A dan B, walaupun mereka mempunyai gena A dan gena B. Fenotipe yang langka tersebut, pertama ditemukan pada suku Indian yang tinggal di Bombay, namun kemudian terbukti bahwa fenotipe tersebut juga dapat dijumpai pada tempat lain.

Antibodi alamiah terhadap antigen A dan B, yaitu anti-a dan anti-b, diduga timbul karena rangsangan oleh bahan yang sangat umum dilingku-
 an sekitarnya. Sebagai contoh dapat dikemukakan, bahwa bakteri usus diketahui mengandung bahan, yang secara kimiawi maupun secara imunologik, sama dengan antigen A dan B.

II.7.3. Sekresi Antigen ABH

Antigen ABH dari sistem golongan darah ABO, dapat dijumpai hampir pada semua sel tubuh manusia, juga pada sekresi seperti air liur

(saliva), air mata, air peluh, cairan digestif dan sebagainya.

Bahwa bahan A dan B dapat ditemukan pada saliva, pertama dibuktikan oleh Lehrs dan Putkonen pada tahun 1930 (Mollison, 1979).

Kemampuan seseorang untuk mensekresi antigen ABH, ditentukan oleh gena Sekretor (Se), sedangkan allelenya (se), tidak diketahui fungsinya.

Sekretor ABH, dapat berupa SeSe atau Sese. Menurut Thompson & Thompson, 1986, pada orang kulit putih (Caucasian), 22% tergolong non-sekretor (sese).

II.7.4. Subgrup Sistem Golongan Darah ABO

Golongan darah A dan B, dapat dibagi dalam subgrup. Kini telah dikenal ada 11 subgrup A, namun yang terpenting adalah A1 (78%) dan A2 (22%), sedangkan yang lain jarang ditemukan.

Perbedaan antar subtipe A lebih bersifat kuantitatif, yaitu dalam jumlah antigenic sites pada permukaan sel darah merah (Donegan dkk., 1991).

Golongan darah AB juga dibagi dalam subtipe A1B dan A2B. Subgrup golongan B juga telah dikemukakan, walaupun jarang.

II.7.5. Asosiasi Golongan Darah ABO dengan Penyakit

Fakta yang kuat adanya asosiasi golongan darah ABO tertentu dengan penyakit, pertama dikemukakan oleh Aird dkk. pada tahun 1953. Hasil penelitiannya menunjukkan bahwa kanker lambung lebih banyak dijumpai pada individu golongan A (Thompson, 1986).

Penelitiannya lebih lanjut menunjukkan adanya asosiasi yang lebih erat antara ulkus duodeni, golongan darah O dan non-sekretor ABH.

Contoh dari asosiasi bermakna antara golongan darah ABO dan penyakit, dapat dilihat dari tabel yang datanya dikumpulkan oleh Vogel, 1970.

Umumnya asosiasi yang diperoleh antara golongan darah ABO dengan penyakit, lebih lemah dibandingkan dengan asosiasi antara antigen HLA dengan penyakit (Thompson, 1986). Walaupun hubungan antara golongan darah ABO dengan penyakit telah terbukti, namun kepentingannya dari segi genetik kurang berarti, karena umumnya penyakit yang berasosiasi tersebut, menyangkut usia menengah dan lanjut, yaitu sesudah masa reproduktif (Thompson, 1986).

Tabel 8. Asosiasi Golongan Darah ABO dengan Penyakit

Penyakit	Perbandingan	Resiko Relatif
Kanker Lambung	A : O	1.2
Tumor Kel.Saliva :		
Maligna	A : O	1.6
Non-maligna	A : O	2.0
Kanker Cervik	A : O	1.1
Ulkus Duodeni	O : A	1.3
Ulkus Lambung	O : A	1.2
Peny.Rhematik	non - O : O	1.2
Diab.Mellitus	non - O : O	1.1

(Dikutip dari Vogel, 1970)

BAB III
METODE PENELITIAN

BAB III

METODE PENELITIAN

III.1. Definisi Operasional

1. Pengidap VHB Menahun : adalah individu pernah menderita hepatitis B akut dengan HBsAg darah positif > 6 bulan, tanpa melihat ada atau tidaknya penyakit hati.
2. Individu Pasca Infeksi VHB dengan Kekebalan : adalah individu yang pernah terinfeksi VHB, kemudian terjadi sero-konversi dalam 6 bulan yang ditandai dengan menghilangnya petanda serologik HBsAg darah dalam kurun waktu 6 bulan, dan timbul kekebalan yang protektif, yang ditandai dengan Anti-HBc darah positif, dan Anti-HBs darah positif > 10 mIU/ml.

III .2. Tempat Penelitian

Sampel penelitian diperoleh dari Dinas Transfusi Darah (DTD) PMI cabang Surabaya dan RSUD Dr.Sutomo Surabaya. Pengolahan sampel penelitian dilakukan di Laboratorium Patologi Klinik Fakultas Kedokteran Universitas Airlangga/RSUD Dr.Sutomo,

Dinas Transfusi Darah (DTD) Palang Merah Indonesia (PMI) cabang Surabaya, dan Laboratorium Klinik Prodia cabang Surabaya.

III.3. Sampel Penelitian

III.3.1. Batasan Penerimaan Sampel Penelitian

Sampel penelitian diperoleh dari 2 kelompok individu populasi etnik Jawa dengan batasan sesuai definisi operasional sebagai berikut :

Kelompok I atau Pengidap VHB Menahun : sampel penelitian berupa darah, diambil dari pengidap VHB menahun, yang ditandai dengan hasil pemeriksaan darah HBsAg positif yang menetap selama 6 bulan atau lebih sesuai dengan definisi operasional. Termasuk dalam kelompok ini adalah para pengidap VHB sehat, hepatitis B kronik-menetap, hepatitis B kronik aktif, sirosis hepatis maupun kanker hati primer yang disertai dengan petanda serologik HBsAg darah positif.

Kelompok II atau Kelompok Pasca Infeksi VHB dengan Kekebalan Protektif : sampel penelitian untuk kelompok ini diperoleh dari individu tanpa gejala klinik, yang pernah terinfeksi VHB, ke -

kemudian terjadi sero-konversi dalam 6 bulan tanpa menjadi menahun, yang ditandai dengan menghilangnya petanda serologik HBsAg dalam waktu 6 bulan, dan timbulnya kekebalan yang protektif, yang ditandai dengan hasil pemeriksaan darah Anti-HBs > 10 mIU/ml.

Pemilihan anggota sampel penelitian kelompok I dan II, diusahakan sedapat mungkin mempunyai ciri-ciri variabel yang sama, termasuk usia, sosio-ekonomi dan ras.

Sebagai batasan umur diambil 20-50 tahun, dengan pertimbangan bahwa pada batasan usia 20 tahun, pertumbuhan dan perkembangan sistem kekebalan tubuh telah tumbuh dengan sempurna, sedangkan batasan usia sampai 50 tahun, dengan anggapan bahwa sistem kekebalan tubuh belum mengalami penurunan aktivitas yang berarti dengan bertambahnya usia.

Sebagai batasan kelompok etnik dipilih populasi etnik Jawa, dengan pertimbangan bahwa tipe antigen HLA seseorang, mempunyai hubungan dengan ras. Pula dengan pertimbangan bahwa populasi etnik Jawa merupakan populasi dengan jumlah terbanyak di Indonesia.

Pemilihan individu etnik Jawa antara lain didasarkan pada pertimbangan ciri-ciri budaya dan ragawi sebagai berikut :

a. Anamnesis keluarga

Anamnesis keluarga tergolong populasi etnik Jawa, dengan catatan tidak ada perkawinan campuran antar-suku di kalangan kedua orang tuanya hingga dua generasi sebelumnya.

b. bahasa ibu dan bahasa sehari-hari yang dipakai di rumah di kalangan anggota keluarga adalah bahasa Jawa.

c. adat perkawinan adalah adat Jawa

d. morfologi ragawi

Mengingat bahwa etnik Jawa termasuk ras Mongoloid, sub-spesies Asiatik dan Indo-Melayu, maka menurut Beals (1955), suku bangsa ini akan mempunyai ciri-ciri morfologik sebagai berikut :

tinggi badan	:	sedang atau pendek
warna kulit	:	kuning sampai coklat
hidung	:	pangkal lebar, jembatan rendah, profil cekung.
bibir	:	agak tebal
lipatan mata	:	lipatan epicanthus media positif.
rambut kepala	:	warna hitam, bentuk lurus atau sedikit berombak.
rambut badan	:	sedikit

III.3.2. Sumber Sampel Penelitian

Sampel penelitian kelompok I diambil dari :

1. Para penderita penyakit hati menahun VHB yang datang berobat rawat-jalan di poliklinik Hepatologi, RSUD Dr.Sutomo Surabaya, maupun yang rawat-tinggal di ruang Laboratorium Ilmu Penyakit Dalam RSUD Dr.Sutomo Surabaya.
2. Para karyawan, karyawan dan dokter Rumah Sakit Umum Daerah Dr.Sutomo Surabaya.
3. Para karyawan dan karyawan Dinas Transfusi Darah (DTD) Palang Merah Indonesia (PMI) Cabang Surabaya.

Sampel penelitian kelompok II diambil dari :

1. Para penderita rawat jalan RSUD Dr. Sutomo Surabaya.
2. Para donor darah sukarela, karyawan dan karyawan DTD PMI Cabang Surabaya.
3. Para karyawan, karyawan dan dokter di lingkungan RSUD Dr.Sutomo Surabaya.

III.3.3. Cara Pengambilan Sampel Penelitian

Sampel penelitian, baik yang termasuk kelompok I dan II, diambil secara acak sistematis

berdasarkan angka ganjil, setelah terlebih dahulu mendapatkan persetujuan tertulis dari individu yang bersangkutan. Pengambilan sampel darah dilakukan secara aseptis dari vena mediana cubiti lengan bawah dengan menggunakan jarum dan semprit steril, setelah terlebih dahulu dilakukan desinfeksi pada kulit dengan menggunakan larutan alkohol 70%. Adapun jumlah darah yang diambil dari tiap individu minimal 35 ml, terdiri dari 5 ml darah tanpa anti-koagulan untuk penentuan golongan darah ABO dan petanda serologik VHB, dan 30 ml darah dengan anti-koagulan heparin atau citric phosphate dextrose (CPD) untuk penentuan antigen HLA. Anti-koagulan CPD dipergunakan bila darah untuk penentuan antigen HLA harus disimpan lebih dari 24 jam pada suhu kamar.

III.3.4. Penentuan Jumlah Sampel Penelitian

Jumlah sampel penelitian untuk kelompok I dan II ditentukan masing-masing minimal sebesar 100, yang pada penelitian ini masing-masing sebesar 105. Penentuan jumlah sampel tersebut didasarkan atas jumlah sampel minimal yang harus dipenuhi berdasarkan perhitungan statistik menurut Daniel

(1978) dengan rumus :

$$n = \frac{z^2 pq}{d^2}$$

di mana p merupakan incidence rate HBsAg positif menetap, dan $q = 1 - p$, d merupakan penyimpangan yang masih dapat diterima pada $\alpha = 0.05$ dan Z merupakan selang kepercayaan di mana pada $\alpha = 0.05$, nilainya adalah 1.96. Juga besarnya sampel didasarkan atas pertimbangan luasnya spesifisitas antigen HLA yang ada.

III.3.5. Penyimpanan Sampel Penelitian

Sampel penelitian berupa darah-penuh maupun darah heparin atau CPD, sedapat mungkin diolah pada hari pengambilan. Bila terpaksa harus disimpan, maka penyimpanan dilakukan pada suhu 2-8 derajat Celcius untuk darah tanpa anti-koagulan, dan suhu 20-24 derajat Celcius untuk darah-CPD. Adapun batas maksimal lamanya penyimpanan darah untuk penentuan golongan darah ABO 3 x 24 jam, sedangkan serum untuk penentuan petanda serologik VHB, dapat disimpan pada suhu 2-8 derajat Celcius selama satu minggu, sesuai dengan yang tertera

dalam lembaran petunjuk pelaksanaan teknis pemeriksaan petanda serologik VHB dari Abbott Lab. USA. Batas waktu penyimpanan darah untuk pemeriksaan antigen HLA, adalah 24 jam untuk darah-heparin, dan 48 jam untuk darah-CPD, sesuai dengan yang tertera pada HLA Typing Manual dari UCLA USA. Ini dimaksudkan untuk mengurangi kemungkinan terjadinya kerusakan sel limfosit akibat penyimpanan, terutama sel limfosit B yang relatif lebih labil terhadap penyimpanan daripada sel limfosit T, sehingga dapat menyukarkan penilaian hasil pembacaan.

III.3.6. Pengolahan Sampel Penelitian

Pengolahan sampel penelitian meliputi penentuan golongan darah ABO, petanda serologik VHB, dan penentuan antigen HLA.

Penentuan Golongan Darah ABO

Penentuan golongan darah ABO didahului oleh pemantapan kualitas antisera yang dipergunakan, baik dari segi kecepatan reaksi (avidity) dan titer antisera yang akan dipergunakan, yang harus memenuhi persyaratan minimal National Institute of

Health (NIH). Selanjutnya golongan darah sistem ABO ditentukan secara langsung dengan perantaraan antisera anti-a, anti-b dan anti-ab buatan Ortho Diagnostics U.S.A., dan diikuti dengan cara tidak langsung dengan perantaraan suspensi sel A, sel B dan sel O sesuai dengan prosedur menurut American Association of Blood Banks (AABB). Adapun cara kerja yang lebih terperinci dapat dilihat pada lampiran 3.

Penentuan Petanda Serologik VHB

Petanda serologik VHB yang ditentukan berupa HBsAg, Anti-HBs, Anti-HBc, HBeAG dan Anti HBe. Untuk tes uji saring HBsAg dan Anti-HBs, dipergunakan reagen Entebe buatan Laboratorium Hepatitis Mataram, Lombok, yaitu dengan cara hemaglutinasi pasif terbalik (Reverse passive haemagglutination test atau RPHA) untuk penentuan HBsAg dan metode hemaglutinasi pasif (Passive Haemagglutination test atau PHA) untuk penentuan Anti-HBs. Prosedur kerja yang terperinci dapat dilihat pada lampiran 4.

Untuk tes konfirmasi HBsAg dan Anti-HBs dalam serum, dipakai metode Enzym Linked Immunosorbent

Assay (Elisa) dengan mempergunakan reagen kit dari Abbot Laboratories Diagnostic Division, U.S.A. berupa :

Eusab EIA Abbot Lab. USA untuk penentuan HBsAg.
 Auzyne Monoclonal Abbot Lab. USA untuk penentuan Anti-HBs.
 Corzyme Abbot Lab. USA untuk penentuan Anti-HBc.
 HBeAg/Anti-HBe EIA Abbot Lab. USA untuk penentuan HBeAg dan Anti-HBe.

Alat yang dipergunakan untuk tes konfirmasi petanda serologik VHB adalah Quantumatic Abbot Lab., dan prosedur kerja disesuaikan dengan yang tercantum dalam lembaran petunjuk cara kerja dari Abbot Lab.

Penentuan Antigen HLA

Penentuan antigen HLA dikerjakan dengan cara microlymphocytotoxicity test dengan memakai Oriental Terasaki's trays dari U.c.L.A. USA. Adapun prosedur kerjanya meliputi 2 tahap yaitu :

a. Isolasi Sel Limfosit

Pemisahan dan isolasi sel limfosit dikerjakan dengan perantaraan Ficoll-Hypaque sebagai berikut :

Pusingkan 10 ml darah heparin/CPD pada kecepatan 600 g selama 10 menit. Pisahkan lapisan sel darah putih (buffy coat) dengan menggunakan pipet Pasteur sejumlah \pm 1 ml, dan diencerkan dengan larutan Hank 1.5 ml.

Mencampurkan rata, dan dituangkan dengan menggunakan pipet Pasteur secara melingkar ke dalam tabung yang masing-masing berisikan 5 ml larutan Ficoll Hypaque. Memindahkan sel pada perbatasan (interface) ke dalam tabung Fisher, dan dipusingkan pada kecepatan tinggi, yaitu 3000 g selama satu setengah menit.

Supernatan dipisahkan dan ditambahkan larutan Hank. Memusingkan lagi pada kecepatan 1000 g selama 1 menit untuk memisahkan sel trombosit. Supernatan yang mengandung sel trombosit dipisahkan, dan ditambahkan larutan Hank, serta satu tetes thrombin (100 IU/ml), lalu dicampurkan secara merata. Tabung dirotasikan selama kurang lebih 2 menit sampai terbentuk gumpalan sel trombosit. Tabung dipusingkan pada kecepatan 1000 g selama 3 menit untuk mengendapkan gumpalan sel trombosit. Supernatan yang mengandung sel limfosit dipisahkan ke dalam tabung Fisher, dan dipusingkan lagi pada kecepatan 1000 g selama 1 menit.

Supernatan dipisahkan, dan sel limfosit dicuci 2 x dengan larutan McCoy's pada kecepatan 1000 g

selama 1 menit. Resuspensikan dalam medium McCoy's, dan hitung di bawah mikroskop fase-kontras dengan pembesaran 400 x. Disesuaikan agar konsentrasi sel limfosit sebesar $1.5 - 2.0 \times 10^6$ /ml, dan sel suspensi tersebut selanjutnya dapat dipakai untuk penentuan antigen HLA klas I (A, B dan C).

Untuk penentuan antigen HLA-DR, diperlukan pemisahan sel limfosit B dari sel limfosit T dengan perantaraan nylon wool.

b. Penentuan Antigen HLA

Antigen HLA klas I (A, B dan C) maupun antigen HLA klas II (DR) ditentukan dengan metoda complement dependent microcytotoxic technique dan diusahakan agar mempergunakan tray dengan nomor batch yang sama untuk ketiga kelompok.

Penentuan Antigen HLA klas I

Prinsip Dasar Pemeriksaan : Sel limfosit hidup diinkubasikan dengan antisera spesifik yang telah diketahui spesifisitasnya, kemudian ditambahkan komplemen segar.

Bila ada antigen HLA-A, B dan C yang sesuai dengan antisera spesifik tersebut di atas, maka sel

limfosit akan mengadakan ikatan dengan antisera, dan diikuti dengan aktivasi komplemen, sehingga menimbulkan kematian sel limfosit yang bersangkutan, dan akan tampak di bawah mikroskop fase kontras berbeda dengan sel limfosit yang masih hidup, yaitu sel limfosit yang mati akan tampak membengkak dan berwarna kehitam-hitaman.

Cara Kerja :

Seperseribu ml suspensi sel limfosit dengan konsentrasi $1.5 - 2.0 \times 10^6$ /ml ditambahkan pada tiap sumur Oriental Terasaki's tray yang telah mengandung 0.001 ml antisera spesifik yang telah diketahui. Inkubasi selama 30 menit pada suhu 20-25^o C. Ditambahkan 0.005 ml komplemen kelinci segar. Inkubasi lagi selama 1 jam pada suhu 20-25^o C. Ditambahkan bahan cat eosin, dan hentikan reaksi dengan penambahan 0.005 ml formaldehyde. Tutup tray dengan gelas penutup tray, dan tutup tepi gelas penutup tray dengan petrolatum cair untuk mencegah terjadinya penguapan.

Letakkan tray pada suhu kamar (22-24^o C) selama 15 menit agar semua sel limfosit menetap, baru kemudian dibaca di bawah mikroskop fase-kontras. Pembacaan dapat segera, namun dapat pula ditunda pada hari

berikutnya setelah pemberian petrolatum cair.

Penentuan antigen HLA-DR

Prinsip Dasar Pemeriksaan : complement-dependent microcytotoxic technique, sama seperti pada penentuan antigen HLA-A, B dan C.

Cara Kerja :

Sel limfosit B dipisahkan dari sel limfosit hasil isolasi dengan perantara nylon wool. Seperseribu ml sel limfosit B dengan konsentrasi 1.5×10^6 sel/ml ditambahkan ke dalam tiap sumur Terasaki's tray yang mengandung 0.001 antisera spesifik yang telah diketahui. Inkubasi tray pada suhu 37°C selama satu jam dan ditambahkan 0.005 ml komplemen kelinci DR segar. Inkubasi tray pada suhu $20-25^\circ\text{C}$ selama 2 jam. Ditambahkan bahan cat eosin, dan reaksi dihentikan dengan penambahan larutan formaldehid.

Cara Pembacaan :

Pembacaan hasil pemeriksaan antigen HLA-A, B, C dan DR, dilakukan di bawah mikroskop fase-kontras. Nilai tertinggi dimana semua sel mati, diberi nilai

positif 8, sedangkan terendah di mana hanya 0 - 10% sel yang mati, diberi nilai 1 (satu), dan di antaranya diberi berturut-turut 6, 4 dan 2.

<u>% sel mati</u>		<u>Nilai</u>	
81 - 100	-----	8	} positif
31 - 80	-----	6	
21 - 30	-----	4	meragukan
11 - 20	-----	2	} negatif
0 - 10	-----	1	

Catatan : Nilai 6 dan 8 dikelompokkan sebagai nilai positif, sedangkan nilai 1 & 2 sebagai nilai negatif. Nilai pemeriksaan antigen HLA yang diperoleh, selanjutnya dimasukkan dalam tabel khusus (lihat lampiran), sehingga tipe antigen HLA-A, B dan C maupun DR dapat ditentukan.

Pemantapan Mutu :

Pemantapan mutu pemeriksaan laboratorium pada penentuan antigen HLA dilakukan dengan menggunakan :

1. Serum kontrol positif dan negatif yang telah tersedia pada Terasaki's tray yang digunakan.
2. Reference panel cell lymphocytes yang dibekukan, yang diperoleh dari Tissue Typing Lab.UCLA, USA, yang dikirim langsung secara berkala.
3. Darah individu yang pernah ditentukan antigen HLA klas I & II di Reference Laboratory.

3.4. Cara Analisis Data Penelitian

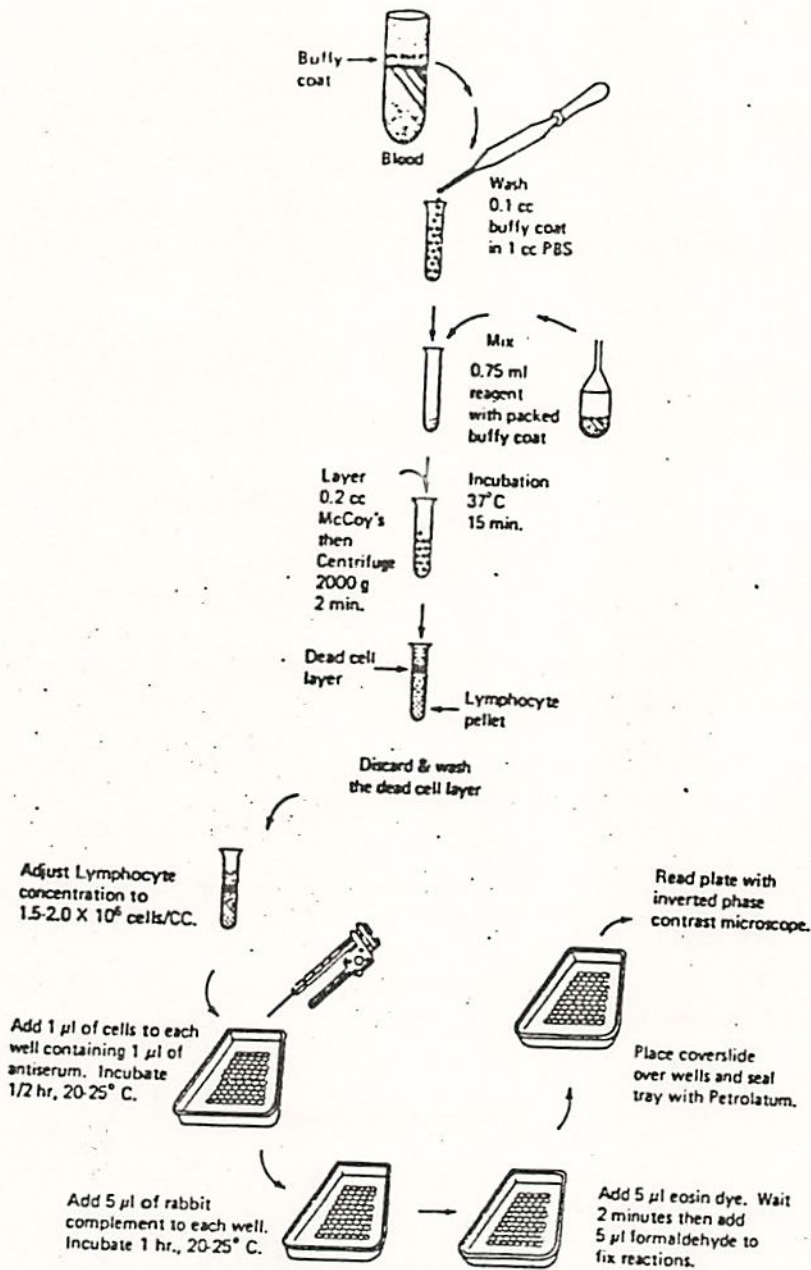
Analisis statistika untuk menentukan adanya asosiasi pengidap VHB kronik dengan antigen HLA tertentu, maupun dengan antigen golongan darah ABO tertentu, dengan menggunakan uji non-parametrik Chi-kuadrat Fisher's Exact test dengan $\alpha = 0.05$.

HBsAg Ag.HLA	(A) Pengidap HBsAg kronik	(B) Kontrol : HBsAg neg Anti-HBs pos Anti-HBc pos	Jumlah
Ag.HLA pos	a	b	e
Ag.HLA neg	c	d	f
Jumlah	105	105	210

$$X_{hit}^2 = \frac{210 (|ad - bc| - 1/2 \times 210)^2}{e f 105 \times 105}$$

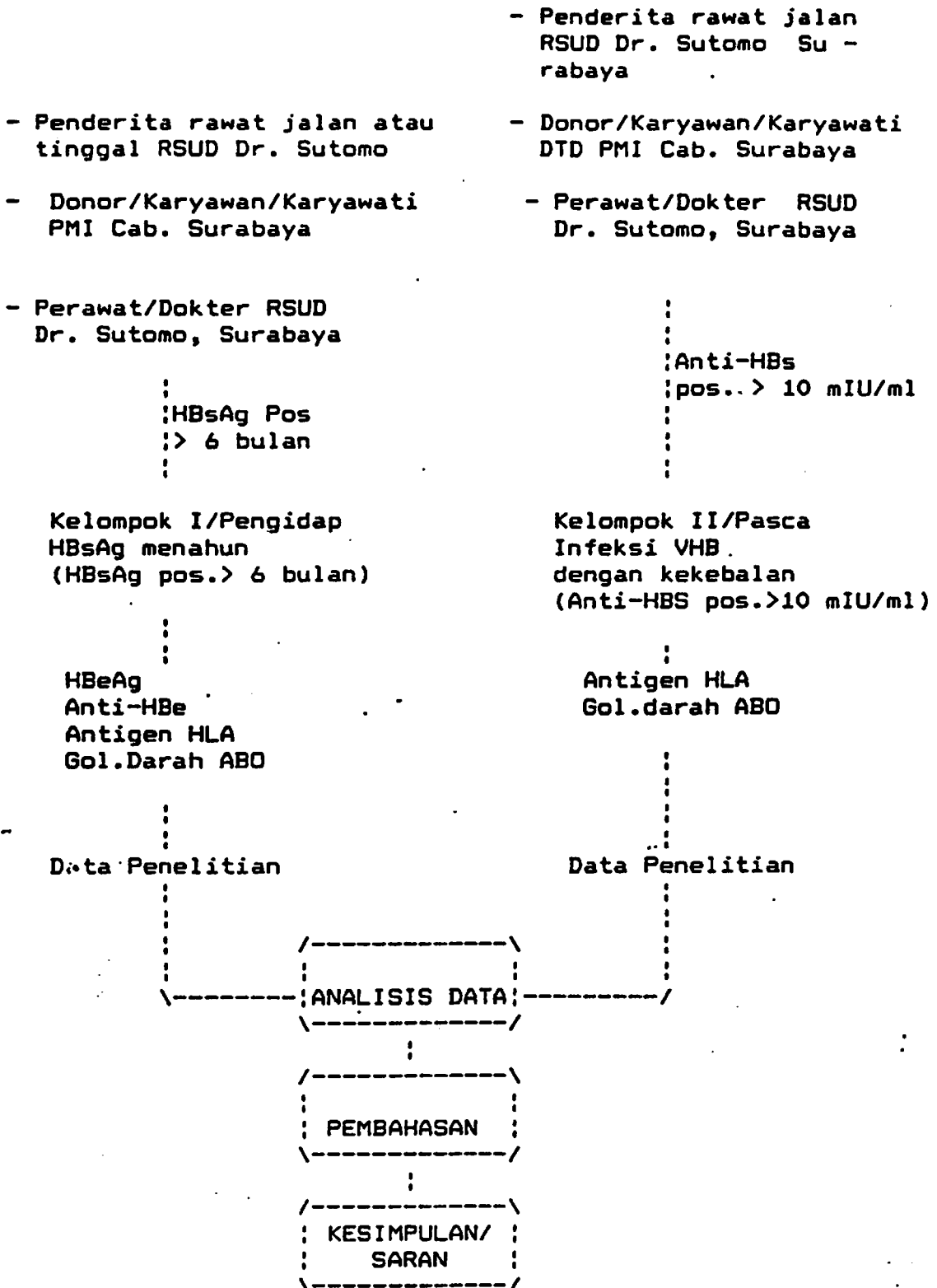
H_o ditolak bila nilai $X^2 > X_{hit}^2$ -----> Pengidap VHB

kronik mempunyai asosiasi dengan Ag.HLA. Besarnya resiko timbulnya HBsAg yang menetap pada individu terinfeksi VHB dengan tipe antigen HLA tertentu, ditentukan dengan menghitung Odds ratio, dengan menggunakan rumus $\frac{ad}{cb}$.



Gambar 12. Pelaksanaan Teknis Penentuan Antigen HLA Cara Mikrolimfositotoksitas (Dikutip dari Tiwari & Terasaki, 1985)

III.5. Skema Alur Penelitian



BAB IV
HASIL PENELITIAN

BAB IV

HASIL PENELITIAN

Data hasil penelitian distribusi frekuensi antigen HLA pada Kelompok I (kelompok dengan HBsAg menetap > 6 bulan), dapat dilihat pada lampiran 5.

Data hasil penelitian distribusi frekuensi antigen HLA pada Kelompok II (Kelompok pasca infeksi VHB dengan kekebalan protektif), dapat dilihat pada lampiran 6.

Hasil uji statistik perbedaan frekuensi antigen HLA kelas I antara kelompok I dan kelompok II untuk lokus A, dapat dilihat pada lampiran 7.

Hasil uji statistik perbedaan frekuensi antigen HLA kelas I antara kelompok I dan kelompok II untuk lokus B, dapat dilihat pada lampiran 8.

Hasil uji statistik perbedaan frekuensi antigen HLA kelas I antara kelompok I dan kelompok II untuk lokus C, dapat dilihat pada lampiran 9.

Hasil uji statistik perbedaan frekuensi antigen HLA kelas II antara kelompok I dan kelompok II untuk lokus D, dapat dilihat pada lampiran 10.

Hasil uji statistik perbedaan frekuensi antigen HLA tertentu dengan mempergunakan rumus non-parametrik Chi-kuadrat dan Fisher's Exact Test, dapat dilihat pada tabel 10.

Besarnya resiko seseorang terinfeksi VHB untuk menjadi menahun dibanding dengan mereka yang sembuh dengan kekebalan protektif, dinyatakan dengan odds ratio antigen HLA tertentu antara kelompok I dan kelompok II, dapat dilihat pada tabel 11.

Tabel 10. Hasil Uji Statistik Perbedaan Frekuensi Antigen HLA antara Kelompok I dan Kelompok II

Kelompok I HBsAg positif > 6 bulan N = 105		Kelompok II HBsAg negatif Anti-HBe negatif (> 10 mIU/ml) N = 105		
Spesifitas Ag.HLA	Jumlah (%)	Jumlah (%)		P
A 1	2 (1.90)	2 (1.90)		p > 0.05
A 2	31 (29.52)	22 (20.95)		p > 0.05
A 3	0	3 (2.86)		p > 0.05
A 9	1 (0.95)	0		p > 0.05
A 10	0	2 (1.90)		p > 0.05
A 11	31 (29.52)	41 (39.04)		p > 0.05
A 23	1 (0.95)	0		p > 0.05
A 24	73 (69.52)	70 (66.67)		p > 0.05
A 25	0	0		p > 0.05
A 26	0	1 (0.95)		p > 0.05
A 29	1 (0.95)	1 (0.95)		p > 0.05
A 30	1 (0.95)	1 (0.95)		p > 0.05
A 31	1 (0.95)	0		p > 0.05
A 32	0	0		p > 0.05
Aw 33	22 (20.95)	14 (13.33)		p > 0.05

Aw 34	0		14 (13.33)	p < 0.01
Aw 36	0		0	p > 0.05
Aw 66	1 (0.95)		1 (0.95)	p > 0.05
Aw 68	0		0	p > 0.05
Aw 69	0		0	p > 0.05
Aw 74	0		0	p > 0.05
B 7	2 (1.90)		9 (8.57)	p < 0.05
B 8	1 (0.95)		0	p > 0.05
B 13	5 (4.76)		3 (2.85)	p > 0.05
B 14	0		0	p > 0.05
B 15	7 (6.67)		4 (3.81)	p > 0.05
B 17	1 (0.95)		0	p > 0.05
B 18	31 (29.52)		21 (20.00)	p > 0.05
B 27	8 (7.61)		10 (9.52)	p > 0.05
B 35	22 (20.95)		23 (21.90)	p > 0.05
B 37	0		1 (0.95)	p > 0.05
B 38	17 (16.19)		7 (6.67)	p < 0.05
B 39	1 (0.95)		0	p > 0.05
Bw 41	0		0	p > 0.05
Bw 42	0		0	p > 0.05
B 44	10 (9.52)		10 (9.52)	p > 0.05
B 45	1 (0.95)		0	p > 0.05
Bw 46	0		0	p > 0.05
Bw 47	0		0	p > 0.05

Bw 48	1	(0.95)	0		p > 0.05
B 49	0		0		p > 0.05
Bw 50	0		0		p > 0.05
B 51	5	(4.76)	4	(3.81)	p > 0.05
Bw 52	2	(1.90)	4	(3.81)	p > 0.05
Bw 53	11	(10.48)	2	(1.90)	p < 0.05
Bw 54	0		0		p > 0.05
Bw 56	1	(0.95)	1	(0.95)	p > 0.05
Bw 57	2	(1.90)	4	(3.81)	p > 0.05
Bw 58	1	(0.95)	4	(3.81)	p > 0.05
Bw 59	0		0		p > 0.05
Bw 60	3	(2.86)	2	(1.90)	p > 0.05
Bw 61	3	(2.86)	4	(3.81)	p > 0.05
Bw 62	4	(3.81)	7	(6.67)	p > 0.05
Bw 63	0		1	(0.95)	p > 0.05
Bw 67	0		0		p > 0.05
Bw 75	47	(44.76)	42	(40.00)	p > 0.05
Bw 77	7	(6.67)	18	(17.14)	p < 0.05
Cw 1	4	(3.81)	7	(6.67)	p > 0.05
Cw 2	4	(3.81)	8	(7.62)	p > 0.05
Cw 3	12	(11.43)	12	(11.43)	p > 0.05
Cw 4	35	(33.33)	26	(24.76)	p > 0.05
Cw 5	0		0		p > 0.05

Cw 6	0		1 (0.95)	p > 0.05
Cw 7	0		0	p > 0.05
Cw 8	0		1 (0.95)	p > 0.05
DR 1	1 (0.95)		1 (0.95)	p > 0.05
DR 2	6 (5.71)		5 (0.95)	p > 0.05
DR 3	6 (5.71)		3 (2.86)	p > 0.05
DR 4	4 (3.81)		7 (6.67)	p > 0.05
DR 7	7 (6.67)		12 (11.43)	p > 0.05
DRw 8	10 (10.48)		5 (4.76)	p > 0.05
DRw 10	1 (0.95)		2 (1.90)	p > 0.05
DRw 11	3 (2.86)		1 (1.95)	p > 0.05
DRw 12	59 (48.76)		79 (72.23)	p > 0.05
DRw 13	2 (1.90)		1 (0.95)	p > 0.05
DRw 14	7 (6.67)		7 (6.67)	p > 0.05
DRw 15	30 (28.57)		41 (39.04)	p > 0.05
DRw 16	2 (1.90)		0	p > 0.05
DRw 17	1 (0.95)		2 (1.90)	p > 0.05
DRw 18	1 (0.95)		0	p > 0.05
DQw 1	5 (4.76)		7 (6.67)	p > 0.05
DQw 2	4 (3.81)		3 (2.86)	p > 0.05
DQw 3	5 (4.76)		12 (11.43)	p > 0.05
DQw 4	1 (0.95)		0	p > 0.05
DQw 5	20 (19.04)		25 (23.81)	p > 0.05

DQw 6	24 (22.86)	23 (21.90)	p > 0.05
DQw 7	75 (71.43)	65 (61.90)	p > 0.05
DQw 8	1 (0.95)	0	p > 0.05
DQw 9	0	0	p > 0.05

Dari tabel 10 tampak adanya perbedaan frekuensi antigen HLA Aw34, B7, B38, Bw53, dan Bw77 yang bermakna pada taraf kepercayaan 95% ($P < 0.05$), antara kelompok I dan kelompok II.

Tabel 11. Hasil Uji Statistik Nilai "Odds Ratio" Antigen HLA Antara Kelompok I dan Kelompok II

Spesifitas Ag Odds HLA	Kelompok I HBsAg pos menetap > 6 bulan	Kelompok II Pasca infeksi VHB dengan Kekebalan	Odds ratio
	Jumlah (%)	Jumlah (%)	
B38	17 (16.19)	7 (6.67)	2.705
Bw53	11 (10.48)	2 (1.90)	6.027

Dari tabel 11 tampak bahwa antigen Bw53 mempunyai Odds Ratio = 6.027, ini berarti resiko seseorang dengan antigen HLA Bw53 untuk menjadi menahun bila terinfeksi VHB, adalah 6 x lebih besar pada kelompok I dibanding kelompok II. Hasil uji statistik perbedaan frekuensi antigen HLA di kalangan pengidap VHB, antara kelompok yang HBeAg positif Anti-HBe negatif (Kelompok A), dengan kelompok yang HBeAg negatif Anti-HBe positif (Kelompok B), maupun kelompok dengan HBeAg negatif Anti-HBe negatif (Kelompok C), dapat dilihat pada tabel 12.

Tabel 12. Hasil Uji Statistik Perbedaan Frekuensi Antigen HLA di Kalangan Pengidap VHB, antara Kelompok A, B dan C

	(A)	(B)	(C)	
	HBsAg pos. HBeAg pos. Anti-HBe neg.	HBsAg pos. HBeAg neg. Anti-HBe pos.	HBsAg pos. HBeAg neg. Anti-HBe neg.	
	N = 31	N = 53	N = 21	
Spesifitas Ag.HLA.	Jumlah (%)	Jumlah (%)	Jumlah (%)	p
A 1	0	2 (3.37)	0	p > 0.05
A 2	7 (22.58) ^a	22 (41.51) ^b	2 (9.52) ^a	p < 0.05
A 3	0	0	0	0

M I L I K PERPUSTAKAAN "UNIVERSITAS AIRLANGGA" S U R A B A Y A

123

A 9	0	0	1 (4.76)	p > 0.05
A 11	12 (38.71)	12 (22.64)	6 (28.57)	p > 0.05
A 23	0	1 (21.89)	0	p > 0.05
A 24	22 (70.97)	37 (69.81)	14 (66.67)	p > 0.05
A 25	0	0	0	0
A 26	0	0	0	0
A 29	1 (3.23)	0	0	p > 0.05
A 30	0	1 (1.89)	0	p > 0.05
A 31	0	0	1 (4.76)	p > 0.05
A 32	0	0	0	0
Aw 33	3 (9.68)	7 (13.21)	5 (23.81)	p > 0.05
Aw 34	1 (3.23)	4 (7.55)	1 (4.76)	p > 0.05
Aw 36	0	0	1 (4.76)	p > 0.05
Aw 66	1 (3.23)	0	0	p > 0.05
Aw 68	0	0	0	0
Aw 69	0	0	0	0
Aw 74	0	0	0	0
B 7	2 (6.45)	0	0	p > 0.05
B 8	0	0	0	0
B 13	3 (9.68)	2 (3.77)	0	p > 0.05
B 14	0	0	0	0
B 15	2 (6.45)	4 (7.55)	1 (4.76)	p > 0.05
B 17	0	1 (1.89)	0	p > 0.05
B 18	8 (25.81)	16 (30.19)	7 (33.33)	p > 0.05

B 27	3 (9.68)	3 (5.66)	2 (9.52)	p > 0.05
B 35	6 (19.53)	13 (24.53)	3 (14.29)	p > 0.05
B 37	0	1 (1.89)	0	p > 0.05
B 38	3 (9.68)	12 (38.71)	2 (9.52)	p > 0.05
Bw 41	0	0	0	0
Bw 42	0	0	0	0
B 44	2 (6.45)	6 (11.32)	2 (9.52)	p > 0.05
B 45	0	0	0	0
Bw 46	0	0	0	0
Bw 47	0	0	0	0
Bw 48	1 (3.23)	1 (1.89)	0	p < 0.05
B 49	0	0	0	0
Bw 50	0	0	0	0
B 51	4 (12.90)	0	1 (4.76)	p > 0.05
Bw 52	1 (3.23)	1 (1.89)	0	p > 0.05
Bw 53	4 (12.90)	4 (7.55)	3 (14.29)	p > 0.05
Bw 54	0	0	0	0
Bw 55	0	0	0	0
Bw 56	0	0	1 (4.76)	p > 0.05
Bw 57	1 (3.23)	1 (1.89)	0	p > 0.05
Bw 58	1 (3.23)	0	0	p > 0.05
Bw 59	0	0	0	0
Bw 60	1 (3.23)	2 (3.77)	0	p > 0.05
Bw 61	1 (3.23)	2 (3.77)	0	p > 0.05

Bw 62	0	2 (3.77)	1 (4.76)	p > 0.05
Bw 63	0	0	0	0
Bw 67	0	0	0	0
Bw 75	12 (38.71)	22 (41.51)	13 (61.90)	p > 0.05
Bw 77	1 (3.23)	5 (9.43)	0	p > 0.05
Cw 1	1 (3.23)	0	3 (14.29)	p > 0.05
Cw 2	0	3 (5.66)	1 (4.76)	p > 0.05
Cw 3	4 (12.90)	7 (13.21)	1 (4.76)	p > 0.05
Cw 4	11 (35.48)	17 (32.08)	7 (33.33)	p > 0.05
DR 1	0	1 (1.89)	0	p > 0.05
DR 2	2 (6.45)	1 (1.89)	3 (14.29)	p > 0.05
DR 3	3 (9.68)	3 (5.66)	0	p > 0.05
DR 4	1 (3.23)	3 (5.66)	0	p > 0.05
DR 7	2 (6.45)	4 (7.55)	1 (4.76)	p > 0.05
DRw 8	5 (16.13)	5 (9.43)	1 (4.76)	p > 0.05
DR 9	1 (3.23)	0	1 (4.76)	p > 0.05
DRw 10	0	0	0	0
DRw 11	1 (3.23)	1 (1.89)	1 (4.76)	p > 0.05
DRw 12	26 (83.87)	44 (83.02)	20 (95.23)	p > 0.05
DRw 13	1 (3.23)	1 (1.89)	0	p > 0.05
DRw 14	3 (9.68)	3 (5.66)	0	p > 0.05
DRw 15	6 (19.35)	20 (37.74)	2 (14.29)	p > 0.05
DRw 16	0	0	0	p > 0.05

DRw 17	0	1 (1.89)	0	p > 0.05
DQw 1	1 (3.23)	2 (3.77)	2 (14.29)	p > 0.05
DQw 2	1 (3.23)	3 (5.66)	0	p > 0.05
DQw 3	1 (3.23)	4 (7.55)	0	p > 0.05
DQw 4	1 (3.23)	1 (1.89)	0	p > 0.05
DQw 5	7 (22.58)	12 (22.64)	1 (4.76)	p > 0.05
DQw 6	7 (22.58)	12 (22.64)	4 (19.05)	p > 0.05
DQw 7	21 (67.74)	35 (66.04)	17 (80.95)	p > 0.05

Dari tabel 12 tampak bahwa di kalangan pengidap VHB, individu dengan antigen HLA A2, mempunyai kecenderungan untuk menampilkan serotipe HBeAg negatif Anti-HBe positif atau tipe non-replikatif daripada tipe replikatif.

Hasil analisis statistik perbedaan frekuensi antigen golongan darah ABO, antara kelompok I dan kelompok II, dapat dilihat pada tabel 13.

Dari tabel 13 tampak bahwa tidak ada perbedaan bermakna antigen golongan darah ABO antara kelompok I dan II (p > 0.05)

Pendekatan untuk memperoleh data pendahuluan mengenai distribusi frekuensi antigen HLA, di kalangan individu klinis sehat, suku Jawa di Indonesia, dapat dilihat pada tabel 14.

Tabel 13. Hasil Uji Statistik Perbedaan Frekuensi Antigen Golongan Darah ABO, Antara Kelompok I dan II

Antigen gol. darah ABO	Kelompok I HBsAg pos. > 6 bulan N = 105	Kelompok II Pasca infeksi VHB dengan kekebalan N = 104	p
	Jumlah (%)	Jumlah (%)	
A	24 (22.86)	31 (29.81)	p > 0.05
B	32 (30.48)	28 (26.92)	p > 0.05
AB	8 (7.62)	3 (2.88)	p > 0.05
O	41 (39.05)	42 (40.38)	p > 0.05

Tabel 14. Distribusi Frekuensi Antigen HLA di Kalangan Individu Sehat, etnik Jawa di Indonesia

Spesifisitas antigen HLA	Individu sehat HBsAg neg. Suku Jawa N Total = 181	Persentase (%)
A 1	6	(3.31)
A 2	47	(25.97)
A 3	4	(2.21)
A 9	11	(6.08)

A 10	2	(1.10)
A 11	66	(36.46)
A 23	0	0
A 24	107	(59.12)
A 25	0	0
A 26	4	(2.21)
A 29	2	(1.10)
A 30	2	(1.10)
A 31	0	0
A 32	0	0
Aw 33	27	(14.92)
Aw 34	22	(12.15)
Aw 36	0	0
Aw 66	2	(1.10)
Aw 68	0	0
Aw 69	0	0
Aw 74	0	0
B 7	13	(7.18)
B 8	0	0
B 13	5	(2.76)
B 14	0	0
B 15	43	(23.76)

B 17	0	0
B 18	42	(23.20)
B 27	17	(9.39)
B 35	37	(20.44)
B 37	5	(2.76)
B 38	15	(8.29)
B 39	0	0
Bw 41	0	0
Bw 42	0	0
B 44	22	(12.15)
B 45	0	0
Bw 46	1	(0.55)
Bw 47	0	0
Bw 48	0	0
B . 49	0	0
Bw 50	0	0
B. 51	11	(6.08)
Bw 52	6	(3.31)
Bw 53	2	(1.10)
Bw 54	0	0
Bw 56	1	(0.55)
Bw 57	5	(2.76)
Bw 58	6	(3.31)
Bw 59	0	0

Bw 60	4	(2.21)
Bw 61	7	(3.87)
Bw 62	11	(6.08)
Bw 63	1	(0.55)
Bw 67	0	0
Bw 75	44	(24.31)
Bw 77	23	(12.71)
Cw 1	14	(7.73)
Cw 2	10	(9.94)
Cw 3	21	(11.60)
Cw 4	48	(26.52)
Cw 5	0	0
Cw 6	2	(1.10)
Cw 7	1	(0.55)
Cw 8	0	0
DR 1	2	(1.10)
DR 2	5	(2.76)
DR 3	8	(4.42)
DR 4	10	(5.52)
DR 7	24	(13.26)
DRw 8	6	(3.31)
DR 9	8	(4.42)
DRw 10	3	(1.66)

DRw 11	3	(1.66)
DRw 12	137	(75.69)
DRw 13	2	(1.10)
DRw 14	33	(18.23)
DRw 15	65	(35.91)
DRw 16	0	0
DRw 17	2	(1.10)
DRw 18	0	0
DQw 1	7	(3.87)
DQw 2	12	(6.63)
DQw 3	14	(7.73)
DQw 4	0	0
DQw 5	34	(18.78)
DQw 6	56	(30.94)
DQw 7	124	(68.51)
DQw 8	0	0
DQw 9	0	0

BAB V
PEMBAHASAN

BAB V**PEMBAHASAN**

Antigen Major Histo-compatibility Complex (MHC) diketahui ikut serta dalam proses respon imun, yaitu berperan sebagai reseptor komunikasi antar sel, yang memperkenalkan antigen asing pada permukaan sel makrofah maupun sel sasaran kepada sel-sel sistem imun.

Hasil penelitian para peneliti terdahulu menunjukkan bahwa pada keadaan patologis, dapat terjadi perubahan penampilan MHC pada permukaan sel sasaran, termasuk juga hepatosit pada hepatitis B menahun maupun sel limfosit T dan B arah tepi.

Perubahan penampilan antigen MHC tersebut, dimungkinkan oleh karena MHC diketahui merupakan suatu sistem genetika yang menampilkan diri sebagai susunan molekul pada permukaan semua sel berinti, kecuali sel spermatozoa dan sel trofoblas, sehingga perubahan penampilan antigen MHC pada permukaan hepatosit, juga akan disertai dengan perubahan penampilan antigen HLA pada permukaan sel limfosit T dan B.

Atas pertimbangan tersebut di atas, maka peneliti melakukan penelitian untuk mengetahui adanya perubahan penampilan antigen MHC pada permukaan hepatosit penderita-penderita pengidap VHB menahun, melalui penentuan perubahan penampilan antigen HLA pada permukaan sel limfosit T dan B.

Mengingat frekwensi antigen HLA dipengaruhi oleh faktor etnik, sehingga dalam usaha untuk mencari asosiasi antigen HLA tertentu dengan suatu penyakit pada suku tertentu, jelas diperlukan data pendahuluan (preliminary-data) distribusi frekuensi antigen HLA pada suku tersebut. Semua ini yang mendorong peneliti untuk mencoba melakukan pendekatan pula untuk mendapatkan data pendahuluan (preliminary-data) mengenai distribusi frekuensi antigen HLA pada suku Jawa. Hal ini mempunyai makna yang cukup penting di bidang ilmu kedokteran, antara lain di bidang analisis genetik kelompok etnik dalam populasi (population genetic), asosiasi dengan penyakit tertentu, program pencangkokan organ / jaringan dan sebagainya. Sejauh ini, data pendahuluan frekuensi antigen HLA secara nasional pada berbagai suku di Indonesia belum ada.

Pada penelitian ini, data penelitian kelompok I diperoleh dari individu-individu dengan HBsAg darah positif > 6 bulan, tanpa mempertimbangkan keadaan klinis, sedangkan data penelitian untuk kelompok II, diperoleh dari individu-individu pasca infeksi VHB dengan sero konversi dalam 6 bulan dan timbul kekebalan yang protektif. Pada pengumpulan data tersebut di atas, sedapat mungkin diusahakan agar data dari kelompok I maupun

kelompok II, mempunyai ciri-ciri variabel yang sama, termasuk batasan usia, ras dan sosioekonomi.

Sebagai batasan usia diambil 20-50 tahun, dengan pertimbangan bahwa pada usia 20 tahun, sistem kekebalan tubuh telah berkembang dengan sempurna, sehingga bila individu terinfeksi VHB sebelum usia 20 tahun, dan pada usia 20 tahun, HBsAg dalam darah masih menetap, maka diharapkan proses tersebut akan berlangsung lama. Batasan usia 50 tahun diambil dengan pertimbangan bahwa pada batasan usia, sistem kekebalan tubuh belum mengalami penurunan yang berarti.

Sebagai batasan kelompok etnik dipilih populasi etnik Jawa, dengan pertimbangan bahwa populasi etnik Jawa merupakan populasi etnik dengan jumlah anggota terbanyak di Indonesia. Sebagai pedoman pendekatan pemilihan anggota populasi etnik Jawa, adalah berdasarkan morfologi ragawi dan budaya melalui, anamnesis keluarga yang berasal dari populasi etnik Jawa, dan tidak adanya perkawinan campuran pada keturunan sebelumnya, minimal dua keturunan terakhir. Pula bahasa ibu dan bahasa sehari-hari yang dipakai di rumah dan di kalangan anggota keluarga adalah bahasa Jawa dan adat perkawinan adalah adat Jawa.

Penentuan jumlah sampel penelitian, didasarkan atas pertimbangan spesifisitas antigen HLA yang luas, dan

jumlah sampel minimal yang harus dipenuhi menurut perhitungan untuk uji statistik nonparametrik Chikueadrat menurut rumus dari Daniel (1978).

Penentuan besarnya resiko terjadinya pengidapHBsAg menahun, mengingat penelitian ini termasuk penelitian retrospektif atau case-control study, maka untuk menyatakan besarnya resiko terjadinya pengidapHBsAg menahun, pada kelompok dengan antigen HLA tertentu, tidak dipakai perhitungan relative risk, tetapi dipakai perhitungan relative Odds atau Odds ratio.

Pemantapan mutu pemeriksaan petanda serologik VHB dilakukan dengan mempergunakan serum kontrol positif dan negatif, yang terdapat dalam masing-masing reagen kit dari Abbott, U.S.A., sedangkan mutu antisera untuk penentuan golongan darah ABO, ditentukan dengan cara menentukan titer dan kecepatan reaksi (avidity) antisera Anti-a, Anti-b dan Anti-ab yang dipergunakan dengan perantaraan suspensi sel-A, sel-B yang telah diketahui, dan harus memenuhi kriteria standar dari National Institute of Health (NIH).

Untuk menghindari kesalahan teknik dalam penentuan golongan darah ABO, dipakai cara langsung dan tidak langsung dengan harapan dapat saling memperkuat hasil pemeriksaan, sesuai dengan metode standar menurut American Association of Blood Banks.

Pemantapan mutu pemeriksaan antigen HLA dilaksanakan dengan mempergunakan kontrol positif dan negatif yang terdapat dalam terasaki's HLA Typing Trays dari perusahaan One Lamda USA. Disamping itu, secara berkala dilakukan pemantapan mutu dengan mempergunakan darah dari individu yang telah ditentukan antigen HLA-nya oleh salah satu laboratorium rujukan, ataupun dengan mengirimkan darah CPD secara berkala ke laboratorium rujukan Tissue Typing Lab. UCLA Los Angeles U.S.A.

Data hasil penelitian berupa distribusi frekuensi antigen HLA dan golongan darah ABO pada kelompok I (pengidap VHB kronik), dapat dilihat pada Lampiran 5 dan data distribusi antigen HLA dan golongan darah ABO pada kelompok II (pasca infeksi dengan kekebalan protektif), dapat dilihat pada Lampiran 6.

Hasil analisis data dengan menggunakan rumus non parametrik statistik Chikudrat, dan Fisher's Exact test, pada taraf kepercayaan 95% antara kelompok I dan kelompok II untuk antigen HLA, dapat dilihat pada Tabel 10 dan lampiran 11.

Hasil uji statistik nilai odds ratio antigen HLA antara kelompok I dan II, dapat dilihat pada Tabel 11. Hasil uji statistik perbedaan frekuensi antigen HLA di kalangan pengidap VHB antara kelompok A, B dan C dapat dilihat pada Tabel 12.

Hasil analisis data penelitian dengan menggunakan rumus nonparametrik statistik Chikudrat, dan Fisher's Exact Test pada taraf kepercayaan 95% antara kelompok I dan kelompok II untuk golongan darah ABO, dapat dilihat pada tabel 13.

Dari hasil analisis data tersebut di atas, diperoleh perbedaaan frekuensi antigen HLA yang bermakna ($p < 0.05$) antara kelompok I dan kelompok II untuk antigen HLA A34, B7, B38, Bw53 dan Bw77 (tabel 10), sedangkan untuk antigen HLA kelas II dan antigen sistem golongan darah ABO, tidak didapatkan perbedaan yang bermaknan ($p > 0.05$). Hal ini mungkin disebabkan oleh karena setelah VHB berhasil masuk ke dalam hepatosit, maka sel limfosit T sitotoksik merupakan sel efektor sistem imun yang terutama berperan dalam proses hepatositolisis, sehingga diharapkan antigen HLA kelas I akan lebih dipaparkan pada permukaan hepatosis dari pada antigen HLA kelas II, yang perannya lebih pada pengenalan antigen asing pada permukaan sel pembantu. Tidak adanya asosiasi Ag, HLA tertentu dengan antigen golongan darah ABO, disebabkan oleh karena asosiasi antigen sistem golongan darah ABO dengan beberapa penyakit, hingga kini memang belum diperoleh landasan teori yang kuat.

Adanya perbedaan frekuensi antigen HLA kelas I antara kelompok I dan II berarti bahwa individu dengan

antigen antigen HLA Aw34, B7 dan BW77, mempunyai kecenderungan untuk sembuh, dan membentuk kekebalan protektif bila terinfeksi VHB. Sebaiknya individu dengan antigen HLA B38 dan Bw53, mempunyai kecenderungan menjadi menahun bila terinfeksi VHB, dengan besar resiko yang dinyatakan dengan Odds ratio (tabel 11), sedangkan untuk individu dengan golongan darah ABO yang berbeda, mempunyai kecenderungan yang sama untuk sembuh maupun menjadi hepatitis B menahun bila terinfeksi VHB (Tabel 13).

Hasil penelitian tersebut di atas berbeda dengan yang diperoleh para peneliti di luar negeri. Oleh Mazilli dkk. (1977), dinyatakan adanya peningkatan frekuensi antigen HLA A3 dan BW35 yang bermakna, pada penderita-penderita dengan hepatitis B kronik - aktif dibanding kontrol.

Sodeyama dkk., 1982 di Jepang, memperoleh peningkatan frekuensi antigen HLA B13 pada 91 penderita dengan hepatitis B menahun, dan 44 penderita pengidap VHB HBeAg positif dibanding orang normal.

Tiwari dan Terasaki, 1985 di USA mendapatkan asosiasi antigen HLA B15 dan B40 pada pengidap VHB sehat.

Hattum dkk., 1987 di Nederland, tidak memperoleh perbedaan frekuensi antigen HLA klas I yang bermakna,

tetapi justru menunjukkan penurunan frekuensi fenotipe antigen HLA klas II DQW1, pada penderita-penderita dengan hepatitis B menahun. Hal ini mungkin merupakan petunjuk bahwa eliminasi VHB pada sel hepar, mempunyai hubungan dengan fenotipe MHC-DQW1 pada permukaan hepatosit.

Yang dkk. (1989) di China, mendapatkan peningkatan frekuensi antigen HLA B17 yang sangat bermakna ($p < 0.01$) pada penderita-penderita kanker hati primer, dibanding pengidap VHB sehat, dan peningkatan frekuensi antigen HLA DR3 pada penderita-penderita dengan hepatitis B menahun aktif dibanding pengidap VHB sehat.

Hingga kini belum ada persesuaian pendapat di kalangan para peneliti mengenai asosiasi antigen HLA klas I dan klas II dengan hepatitis B menahun, dan tampaknya variasi ras mempunyai pengaruh yang cukup besar terhadap kekuatan asosiasi antigen HLA tertentu dengan berbagai penyakit. Di samping itu, adanya asosiasi antigen HLA tertentu dengan suatu penyakit pada ras tertentu, belum berarti adanya asosiasi yang sama pada ras yang lain (Tiwari & Terasaki, 1985), sehingga perlu kiranya ditentukan tersendiri asosiasi antigen HLA dengan penyakit tertentu pada ras tertentu pula.

Di kalangan pengidap HBsAg menahun (HBsAg positif > 6 bulan), frekuensi antigen HLA pada kelompok HBeAg

positif Anti-HBe negatif, HBeAg negatif Anti-HBe positif dan HBeAg negatif Anti-HBe negatif, dapat dilihat pada tabel 12. Juga hasil uji statistik Chikudrat dan Fisher's Test dengan taraf kepercayaan 95%, dapat dilihat pada tabel 12.

Tampak pada Tabel 12 bahwa individu dengan antigen HLA A2, bila menjadi pengidap VHB kronis, mempunyai kecenderungan mengalami sero-konversi dari HBeAg positif dan Anti-HBe negatif, menjadi HBeAg negatif dan Anti-HbeAg positif. Jadi dari bentuk replikasi aktif dengan daya tular tinggi, menjadi bentuk nonreplikatif dengan daya tular rendah, namun harus diingat bahwa waktu yang dibutuhkan untuk terjadinya sero-konversi HBeAg positif menjadi Anti-HBe positif, sangat bervariasi dan berbeda-beda dari satu individu ke lain individu, yaitu dapat berlangsung berbulan-bulan hingga bertahun-tahun.

Mengingat bahwa batasan usia pengidap VHB pada penelitian ini cukup lebar, yaitu 20-50 tahun, maka hasil analisis statistik data penelitian tersebut di atas hanya bersifat sewaktu, dan perlu batasan usia yang lebih terinci.

Hasil analisis data dalam rangka pendekatan untuk memperoleh data dasar frekuensi antigen HLA pada suku Jawa, dapat dilihat pada tabel 14.

Tampak pada tabel 14 tersebut di atas bahwa di kalangan antigen HLA klas I, A24 menempati frekuensi tertinggi, yaitu 59.12 %, kemudian berturut-turut A11 (36.46%), CW4 (26.52%), A2 (25.97%), BW75 (24.71%), B15 (23.76%), B18 (23.20%) dan BW35 (20.44%), sedangkan antigen HLA klas I yang lain mempunyai frekuensi bervariasi dari 0 - 14.92%, termasuk Bw53 (1.10%).

Mengingat antigen HLA-Bw53 jarang ditemukan pada individu yang bukan tergolong pengidap VHB menahun(1.10%), dan adanya keterkaitan antigen HLA-Bw53 dengan pengidap HBsAg menahun, maka HLA-Bw53 merupakan petanda penting bahwa individu tersebut mempunyai kecenderungan untuk menjadi pengidap VHB menahun bila terinfeksi VHB.

Hasil tersebut di atas berbeda dengan yang didapat oleh Santoso Cornain, Moeslichan M.Zain dan Ingraini Gandha tahun 1986, dari Fak. Kedokteran Univ. Indonesia Jakarta, yaitu dari 23 sampel orang Indonesia normal, AW33 menempati frekuensi tertinggi di kalangan antigen HLA-A, kemudian diikuti berturut-turut A24, A2, A11, A9, A3, A26, A10, A28 dan A30, sedangkan di kalangan antigen HLA-B, frekuensi antigen tertinggi adalah B5 dan B12, kemudian diikuti oleh B7, Bw61, B51, Bw62, B17, Bw50, Bw22, B27, B35 dan B46 yang mempunyai frekuensi terendah.

Perbedaan hasil tersebut di atas mungkin disebabkan oleh karena jumlah sampel yang berbeda, batasan suku dan pemakaian antisera yang berbeda. Di Malaysia, Sukumaran dkk. (1988) pada suku Melayu mendapatkan frekuensi tertinggi pada antigen HLA A24 = 52,7% dan A9 = 52,7%. Kemudian berturut-turut B15 = 39,6%, Bw62 = 34,1% dan Aw19 = 30,7%.

Untuk antigen HLA kelas II, frekuensi tertinggi di jumpai pada HLA DRW 12 (75.69%), kemudian berturut-turut DQW 7 (68.51%), DRW 15 (35.91), DQW 6 (30.94%), DQW 5 (18.75%), DRw 14 (18.23), DR 7 (13.26%), sedangkan yang lain bervariasi dari 0 - 9.94%. Pada hasil penelitian ini, antigen DRw 16, DRw 18, DQw 4, dan DQw 9 tidak dijumpai pada suku Jawa.

Untuk antigen HLA kelas I, distribusi frekuensi antigen HLA pada orang kulit putih (Caucasions), menurut Doran, 1988 tertinggi adalah A1 (35%), kemudian berturut-turut B7 (27%), B8 (27%), A3 (26%), A24 (17%), A28(5%), BW61 (4%), BW53 (1%), sedangkan Bw42, Bw46 dan Bw54 masing-masing 0%.

Pada suku Oriental, menurut Doran, 1988, frekuensi antigen HLA tertinggi adalah A24 (53%), sesuai dengan yang kami peroleh pada suku Jawa, kemudian berturut-turut Bw61 (22%), Bw54 (13%), Bw46 (10%), A28 (4%), A30 (4%), Bw42 dan Bw53 masing-masing 1% dan B8(0%).

R I N G K A S A N

R I N G K A S A N

Telah diketahui bahwa respon imun host terhadap infeksi virus hepatitis B (VHB), yang akan menentukan perjalanan hepatitis B akut, dan berakhirnya infeksi VHB.

Percobaan pada hewan percobaan dan penelitian di klinik, menunjukkan bahwa antigen leukosit manusia atau Human Leukocyte Antigens (HLA), berperan penting dalam peristiwa respon imun terhadap infeksi virus.

Mengingat prevalensi hepatitis B menahun di Indonesia tinggi, maka kami berkeinginan untuk melakukan penelitian, kemungkinan adanya asosiasi antara antigen HLA dengan hepatitis B menahun.

Penelitian ini dilakukan pada populasi etnik Jawa, dengan batasan usia antara 20-50 tahun.

Antigen HLA ditentukan dengan metode complement dependent micro-cytotoxicity test dengan memakai Terasaki's Oriental trays.

Sejumlah 105 sampel darah telah dikumpulkan dari penderita-penderita dengan pengidap HBsAg menahun, yang datang untuk rawat jalan maupun rawat tinggal di RSUD Dr. Sutomo, Surabaya. Sebagai kelompok pembanding, juga telah dikumpulkan sejumlah 105 sampel darah, yang diperoleh

dari individu-individu pasca infeksi VHB, yang kemudian terjadi sero konversi tanpa menjadi menahun, dan timbul kekebalan yang protektif, yang ditandai dengan hasil pemeriksaan darah HBsAg negatif, Anti-HBc positif dan Anti-HBs positif > 10 mIU/ml.

Semua sampel darah pembanding diperoleh dari para donor sukarela dari Dinas Transfusi Darah (DTD) Palang Merah Indonesia (PMI) Cabang Surabaya, dan dari para karyawan dan karyawan dari dinas tersebut. Juga dari karyawan, karyawan dan dokter di lingkungan RSUD Dr. Sutomo, Surabaya.

Analisis data dilakukan dengan cara non-parametrik statistik, dengan mempergunakan rumus Chikudrat dan Fisher's Exact Test.

Hasil penelitian menunjukkan adanya asosiasi antara antigen HLA dengan pengidap VHB menahun. Ini membuktikan adanya faktor predisposisi genetik untuk terjadinya hepatitis B menahun, bila seseorang terinfeksi VHB.

Dari hasil penelitian tersebut di atas, terbukti bahwa individu dengan antigen HLA B38 dan Bw53, mempunyai kecenderungan untuk menjadi menahun bila terinfeksi VHB. Sebaliknya individu dengan tipe antigen HLA Aw34, B7, dan Bw77, mempunyai kecenderungan untuk sero konversi dalam 6 bulan, dan membentuk antibodi yang protektif bila terinfeksi VHB.

Tidak ditemukan adanya asosiasi antara antigen HLA kelas II dan antigen golongan darah ABO dengan pengidap VHB menahun.

Data pendahuluan menunjukkan bahwa pada populasi etnik Jawa di Indonesia, antigen HLA A24 mempunyai frekuensi tertinggi di antara antigen HLA kelas I, kemudian disusul berturut-turut oleh antigen HLA A11, Cw4, A2, Bw75, B15, Bw35 dan seterusnya. Sedangkan di kalangan antigen HLA kelas II, frekuensi antigen HLA tertinggi ditempati oleh antigen HLA DRw 12, kemudian disusul berturut-turut oleh DQw 7, DRw 15, DQw 6, DQw 5, DRw 14, DR 7 dan seterusnya.

S U M M A R Y

SUMMARY

It has been recognized that host's immune response to viral hepatitis B, is responsible for the clinical course of acute hepatitis B, and the termination of hepatitis B infection.

Animal experiments and clinical studies have demonstrated, that histocompatibility antigens (HLA) play an important role in the immune response to the virus.

Since there is a high prevalence of chronic hepatitis B in Indonesia, a research on the possible association between HLA antigens and chronic hepatitis B was carried out.

In this research, care was taken to exclude other ethnic group and only the Javanese ethnic group, aged between 20-50 years was studied.

The HLA-ABC antigens were determined by the " complement dependent micro-cytotoxicity test " using Terasaki's Oriental trays.

A total of 105 blood samples were collected from chronic hepatitis B patients of the Dr Sutomo General Hospital, Surabaya, Indonesia. As a control 105 control blood samples were taken from subjects who were infected by the HBV, then recovered and showed protective immune antibodies (HBsAg negative, Anti-HBs positive > 10 mIU/ml,

Anti-HBc positive) all control samples were taken from voluntary blood donors and employees of the Surabaya Regional Red Cross Blood Bank, as well as from the employees and medical doctors in the Dr. Sutomo General Hospital.

Statistical analysis were done by Chi-Square test for $n > 5$, and Fisher's Exact test for $n < 5$.

Results indicated that there was an association between HLA antigens Aw34, B7, B38, Bw53, Bw77 and chronic hepatitis B. This proved the existence of genetic predisposition, in which individuals with HLA-antigen B38 and Bw-53, have the tendency to become chronic when infected by HBV, whereas individuals with HLA-antigens A34, B7, and Bw77, have the tendency to recover totally when infected by HBV, as shown by the production of protective antibodies.

No association was found between ABO blood group antigens and chronic hepatitis B.

Preliminary data show that in the Javanese ethnic group, HLA-antigen A24, has the highest frequency among HLA-class I antigens, followed subsequently by A11, Cw4, A2, Bw75, B15, Bw35 and so on, whereas among HLA-antigens class II, DRw 12 has the highest frequency, followed subsequently by DQw7, DRw15, DQw6, DQw5, DRw14, DR7 and so on.

BAB VI
KESIMPULAN

BAB VI

KESIMPULAN

Dari data yang diperoleh dalam penelitian ini, dapat disimpulkan bahwa :

1. Ada asosiasi antara antigen HLA kelas I tertentu dengan kemungkinan seseorang untuk menjadi pengidap VHB menahun, atau terjadi serokonversi dalam 6 bulan dan timbul kekebalan protektif, bila terinfeksi VHB pada populasi etnik Jawa.
2. Tidak ada asosiasi antara antigen HLA kelas II tertentu, dengan kemungkinan seseorang untuk menjadi pengidap VHB menahun, atau terjadi serokonversi dalam 6 bulan dan timbul kekebalan protektif, bila terinfeksi VHB pada populasi etnik Jawa.
3. Individu populasi etnik Jawa dengan antigen HLA kelas I B38 dan Bw53, menunjukkan kecenderungan untuk menjadi menahun bila terinfeksi VHB, sedangkan individu populasi etnik Jawa dengan antigen HLA kelas I A34, B7, Bw77, menunjukkan kecenderungan untuk serokonversi dalam 6 bulan dan timbul kekebalan protektif, bila terinfeksi VHB.

4. Pada individu populasi etnik Jawa, ditemukan adanya kecenderungan antara antigen HLA tertentu, dengan kemungkinan seseorang pengidap VHBmenahun menampilkan serotipe HBeAg positif, atau Anti-HBe positif. Individu populasi etnik Jawa dengan antigen HLA A2, bila menjadi pengidap VHB menahun, mempunyai kecenderungan untuk menampilkan suatu serotipe Anti-HBe positif.
5. Tidak didapatkan adanya asosiasi antara antigen golongan darah ABO tertentu pada populasi etnik Jawa, dengan kemungkinan seseorang menjadi pengidap VHB menahun, atau sero konversi dalam 6 bulan dengan kekebalan protektif, bila terinfeksi VHB.
6. Data-pendahuluan (preliminary-data) mengenai distribusi frekuensi antigen HLA pada populasi .. etnik Jawa, menunjukkan bahwa antigen HLA A24, menempati frekuensi tertinggi di kalangan antigen HLA kelas I, kemudian disusul berturut-turut A11, Cw4, A2, BW75, B15, Bw35 dan sebagainya, sedangkan di kalangan antigen HLA kelas II. Frekuensi tertinggi ditempati oleh antigen DRw 12, kemudian disusul berturut-turut DQw7, DRw15, DQw6, DQw5, DRw14, DR7 dan sebagainya.

BAB VII
SARAN-SARAN

BAB VII

SARAN-SARAN

Berdasarkan hasil penelitian tersebut di atas maka dapat dikemukakan saran-saran sebagai berikut :

1. Dari segi perawatan dan pengobatan penderita-penderita hepatitis B akut, perlu dipertimbangkan penentuan antigen HLA Aw34, B7, B38, Bw53 dan Bw77, agar usaha pengobatan dan pemantauan penyakit lebih tepat dan terarah, serta kemungkinan terjadinya hepatitis B menahun dapat diperkecil.
2. Dari segi usaha-usaha pencegahan infeksi VHB dengan vaksinasi pada populasi etnik Jawa di Indonesia, perlu dipertimbangkan penentuan antigen HLA B38 dan Bw53, agar pertimbangan prioritas pemberian vaksinasi hepatitis B, lebih efisien dan terarah.
3. Perlu penyempurnaan data frekuensi antigen HLA pada populasi etnik Jawa, untuk memperoleh data nasional frekuensi antigen HLA pada populasi etnik Jawa di Indonesia, yang hingga kini belum ada. Juga penentuan data frekuensi antigen HLA pada berbagai suku lain yang ada di Indonesia, sehingga diperoleh data nasional frekuensi antigen HLA pada berbagai suku di Indonesia.

PUSTAKA ACUAN

PUSTAKA ACUAN

1. Adorini L. (1990) : Short analytical review - Antigen presentation and self-nonself discrimination. *Clinical Immunology and Immunopathology*, 55, 327-336.
2. Ahn, D.S., Jang, H.C., Ahn, J.K., Yim, C.Y., Kim, D.G. (1989) : Impaired interleukin-2 receptor expression on lymphocytes from patients with chronic active hepatitis type B. *The Korean Journal of Internal Medicine*, 4, 34-39.
3. Alter, M.J., Coleman, P.J., Alexander J., Kramer, MSN., Miller, J.K., Mandel, E., Hadler S.C., Margolis, H.S. (1989) : Importance of heterosexual activity in the transmission of hepatitis B and Non-A, Non-B Hepatitis. *Jama*, 1201-1205.
4. Alter, M.J., Hadler, S.C., Margolis, H.S., Alexander W.J., Pin Y.H., Judson F.N., Mares A., Miller J.K., Moyer L.A. (1990) : The changing epidemiology of hepatitis B in the United States - Need for alternative strategies, *Jama*, Sea May, 23-28.
5. Anggarini S. (1981) : Penyajian data statistik. Dasar-Dasar Metodologi Riset Ilmu Kedokteran. ed.1. Tjokronegoro A., Utomo B., Rukmono B., Departemen Pendidikan dan Kebudayaan Konsorsium Ilmu Kedokteran, Jakarta, 247-260.
6. Anggarini, S. (1981) : Rancangan sampel (Sampling design) Dasar-Dasar Metodologi Riset Ilmu Kedokteran. ed.1. Tjokronegoro A., Utomo B., Rukmono B. Departemen Pendidikan dan Kebudayaan, Konsorsium Ilmu Kedokteran Jakarta, 331-338.
7. Anggarini, S. (1981) : Tes Kemaknaan. Dasar-Dasar Metodologi Riset Ilmu Kedokteran. ed.1. Tjokronegoro A., Utomo B., Rukmono B., Departemen Pendidikan dan Kebudayaan, Konsorsium Ilmu Kedokteran, Jakarta, 351-375.
8. Aoyama, K., Kojima, T., Inoue, K., Sasaki, H. (1990) : Immunohistochemical investigation of hepatitis B virus associated antigens, HLA antigens and lymphocyte subsets in type B chronic hepatitis. *Gastroenterologia Japonica*, 25, 41-53.

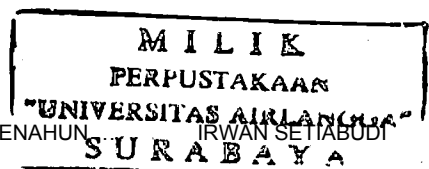
9. Atmosukarta, K. (1991) : Masalah hepatitis B di Indonesia menurut berbagai penelitian. *Cermin Dunia Kedokteran*, 68, 33-36.
10. Barbatis, C., Woods, J., Morton, J.A., Fleming, K.A., McMichael, A., McGee, J.O'D. (1981) : Immunohistochemical analysis of HLA (A,B,C) antigens in liver disease using a monoclonal antibody. *Gut*, 22, 985-991.
11. Barnaba, W., Musca, A., Cordova, C., Levrero, M., Ruocco, G., Balsanof. (1983) : Relationship between T cell subsets and supressor cell activity in chronic hepatitis B virus infection. *Clin. exp. Immunol.* 53, 281-288.
12. Baumgarten, R. (1988) : Virus replication in patient with chronic hepatitis B and cirrhosis. In Viral Hepatitis and Liver Disease. 1st ed. Zuckerman, A.J., Alan R.Liss, Inc., New York, 195-197.
13. Beasley, R.P., Hwang, L.Y., Lin, C.C., Chien, C.S. (1981) : Hepatocellular carcinoma and hepatitis B virus. *Lancet* 11, 1129-1132.
14. Beasley, R.P., Wang, K.J., Szmunness, W., Stevens, C.E., Lin, C.C., Hsieh F.J., Wang, K.J., Sun, T.S. (1983) : HBIG prophylaxis for perinatal HBV infection-Final report of Taiwan trial. *Develop. Biol. Standard.* 54, 363-375.
15. Bianchi, L. (1981) : The immunopathology of acute type B hepatitis. *Springer Semin. Immunopathol.* 3, 421-438.
16. Bodmer, J.G., Marsh, S.G.E., Parham, P., Erlich, H.A., Albert, E., Bodmer, W.F., Dupont, B., Mach, B.; Mayr, W.R., Sasazuki, T. Schreuder, G.M.Th., Strominger, J.L., Svejgaard, A., Terasaki, P.I. (1990): Nomenclatur for factors of the HLA system, *Tissue Antigens*, 35, 1-8.
17. Boehmer, H.V., Kisielow, P. (1991) : How the immune system learns about self. *Scientific American*, 265, 50-59, 1991.
18. Bortolotti, F., Cadrobbi, P., Crivellargo, C, Guido, (1990) : Long-term outcome of chronic type B hepatitis in patient who acquire hepatitis B virus infection in childhood. *Gastroenterology*, 99, 805-810.

19. Brechot, C., Pourcel, C., Hadchouel, M., Dejean, A., Louise, A., Scotto, J., Tiollais, P. (1985) : State of hepatitis B virus DNA in liver diseases. *Hepatology*, 2, 27s-34s.
20. Budkowska, A., Dubreuil, P., Pillot, J. (1988) : Prognostic value of Pre-S2 epitopes of hepatitis B virus and Anti Pre S2 response evaluated by monoclonal assays. In Viral Hepatitis and Liver Disease. 1st.ed. Zuckerman, A.J., Alan, R.Liss, Inc. New York, 287-289.
21. Charmay, P., Gervais, M., Louise, A. (1980) : Biosynthesis of hepatitis B virus antigen in *Escherichia Coli*. *Nature*, 286-293.
22. Chen, C.J., Chang, Y.C., Tsai, S.F., Chang, A.S., Lin, T.M., Lu, S.N., Chang, W.Y., Liaw, Y.F. (1988) : Epidemiological studies of multiple risk factors in hepatocellular carcinoma in Taiwan. In Viral Hepatitis and Liver Disease. 1st ed. Zuckerman, A.J., Alan R.Liss, Inc. New York, 723-725.
23. Chousterman, S., Chousterman, M., Hagege, H., Poitrine, A., Thang, M.N., Chaput, J.C. (1988) : Interferon system in acute viral hepatitis B - Pattern of activation in patients during progress to complete recovery. In Viral Hepatitis and Liver Disease. 1st. ed. Zuckerman, A.J., Alan R.Liss, Inc. New York, 831-833.
24. Chu, C.M., Shyu, W.C., Kuo, R.W., Liaw, Y.F. (1988) : HLA class I antigen display on hepatocyte membrane in chronic hepatitis B virus infection-Its role in the pathogenesis of chronic type B hepatitis. *Hepatology*, 8, 712-717.
25. Colombani, J. (1990) : Conserved and variable structures in HLA class I molecules-a review. *Tissue Antigens*, 35, 103-113.
26. Corbitt, G. (1983) : Viral hepatitis. *Viral Therapeutics* 2, 1-3.
27. Cornain S., Zain, M. M., Gandha, I. (1986) : HLA-Antigen of normal individuals in Indonesia. In *HLA in Asia-Oceania the proceeding of the 3rd Asia-Oceania histocompatibility workshop conference* 1st ed., Aisawa, M. Hokkaido University Press, Sapporo, Japan, 258-260.

28. Coursaget, P., Barres, J.P., Chiron, J.P., Adamowics, P. (1985) : Hepatitis B vaccine with and without polymerized albumin receptor. *Lancet* i : 1152-1153.
29. Courouce, A.M., Holland, P.V., Muller, J.Y., Soulier, J.P. (1976) : Proc. Int. Workshop HBsAg subtypes, 1-158.
30. Courouce-Pauty, A.M., Plancon, A., Soulier, J.P. (1983) : Distribution of HBsAg subtype in the world. *Vox Sang*, 44,197-221.
31. Davis, M.M. (1988) : T cell antigen receptor genes. In Molecular Immunology. 1st ed. Hames, B.D. & Glover, D.M., IRP Press, Oxford, 61-79.
32. Deinhart, F., Gust, I.D. (1982) : Viral Hepatitis. *Bull. WHO*, 60.
33. De Vries, R.R.P. (1992) : HLA and disease-From epidemiology to immunotherapy. *European Journal of Clinical Investigation*, 22 : 1-8.
34. Dienes, H.P., Bianchi, L., Gerlich, W., Hess, G. (1988) : Different patterns of HBsAg and Pre-S antigens in liver biopsies from healthy carriers. In Viral Hepatitis and Liver Disease, 1st ed. Zuckerman, A.J., Alan R.Liss, Inc., New York, 290-291.
35. Dienstag, J.L. (1983) : Non-A,Non-B hepatitis. In Recent Advances in Hepatology. 1st. ed., Thomas, H.C., Macsween, R.N.M. Churchill Livingstone, Edinburgh, 25-55.
36. Dienstag, J.L. (1984) : Immunologic mechanisms in chronic viral hepatitis. In Viral Hepatitis and Liver Disease. 1st.ed. Vyas G.N., Dienstag, J.L., Hoofnagle, J.H., Grune & Stratton, Inc., Orlando Florida, 135-166.
37. Doran, T.J. (1988) : General discussion of the HLA system A review, NSW Blood Transfusion Service, 7-27.
38. Dubois, M.F., Pourcel, C., Rousett, S. (1980) : Excretion of hepatitis B surface antigen particles from mouse cells transformed with cloned viral DNA. *Proc. Nat. Acad. Sci.*, 77, 4459.

39. Chen, D.S, Chen, H.M.H., Sung, J.L., Hsu, T.C., Hsu, S.T., Kuo, Y.T., Lo, K.J., Shih, Y.T. The Hepatitis Steering Committee, The Hepatitis Control Committee (1988) : Control of hepatitis B virus infection in a hyperendemic area-A mass immunoprophylaxis program in Taiwan. In Viral Hepatitis and Liver Disease. 1st. ed. Zuckerman, A.J., Alan, R Liss, Inc. New York, 971-976.
40. Desmyter, J., De Groote, G., Colaert, J., Reynders, M., Reeink, Brongers, E.E., Drees, P.J., Leile, P.N., Resink, H.W. (1983) : Efficacy of heat inactivated HBV vaccine in hemodialysis patients and staffs. *Lancet*, 1323-1327.
41. Donegan, E., Bossom, E.L. (1991) : Blood banking & immunology. In Basic and Clinical Immunology, 7 nd ed. Stites, D.P., Terr, A.I. Prentice-Hall International Inc. New Jersey, USA. 284-311.
42. Duddley, F.J., Fox, R.A., Sherlock, S. (1972) : Cellular immunity and hepatitis-associated Australia antigen liver disease. *Lancet*, II, 1368-1393.
43. Dudley, F.J. (1985) : Chronic active liver disease Treatment trends. *Medical Progress*, August, 39-48.
44. Dusheiko, G.M. (1991) : Alpha interferon treatment of chronic hepatitis B infection predictors of responsiveness. *Journal of Gastroenterology and Hepatology*, Suppl. 1, 7-12.
45. Eckels, D.D. (1990) : Alloreactivity-Allogenic presentation of endogenous peptide or direct recognition of MHC polymorphism ? A review. *Tissue Antigens*, 35, 49-55.
46. Eddleston, A.L.W.F.(1988) : Immunological aspect of hepatitis B infection. In Viral Hepatitis and Liver Disease, 1st ed. Zuckerman, A.J., Alan, R.Liss, Inc. New York, 603-605.
47. Emery, A.E., Mueller, R.F. (1988) : Elements of Medical Genetics. 7 nd ed. Churchill Livingstone, Edinburgh, 88-106.
48. Fagan, E.A., Williams, R. (1986) : Progress report Serological responses to HBV infection. *Gut*, 27, 858-867

49. Ferrari, C., Penna, A., Mondelli, M.U., Fiaccadori, F., Chisari, F.V. (1988) : Intrahepatic HBcAg spesific regulatory T-cell networks in chronic active hepatitis B. In Viral Hepatitis and Liver Disease. 1st ed. Zuckerman, A.J., Alan, R.Liss, Inc. New York, 641-644.
50. Fody, E.P., Johnson, D.F. (1987) : The serologic diagnosis of viral hepatitis. Journal of Medical Technology, March, 54-58.
51. Francis, D.P., Favero, M.S., Maynard, J.E. (1981) : Transmission of hepatitis B virus. Sem. Liver Dis., 27-31.
52. Franco, A., Barnaba, V., Natali, P., Balsano, C., Musca, A., Balsano, F. (1988) : Expression of class I and class II Major Histocompatibility Complex antigens on human hepatocytes. Hepatology, 8, 449-454.
53. Freudenberg, J., Meyer zum Buschenfelde, K.H., Arnold, W., Berger, J., Weiller, H., Knolle, J., Hopf, U., Hutteroth, Th. (1976) : Histocompatibility (HLA) antigens in patients with HBsAg positive and negative hepatitis and healthy carriers of HBsAg and Anti-HBs. Klin. Wschr. 54, 579-583.
54. Fukusato, T., Gerber, M.A., Thung, S.N., Ferrone, S., Schaffner, F. (1985) : Expression of HLA class I antigens on hepatocytes in liver disease. American Journal of Pathology, 123, 264-270.
55. Gaeta, G.B, Giusti, G. (1990.) : Epidemiology of chronic viral hepatitis in the Mediterranean area- Present status and trends. Infection, 18, 21-25.
56. Ganem, D., Varmus, H.E. (1987) : The molecular biology of hepatitis B viruses. Annual Review of Biochemistry, 56, 651-693.
57. Gerety, R.J., Hoofnagle, J.H., Nortman, D.F., Barker, L.F. (1975) : Hepatitis B surface antigen (HBsAg) subtypes and indices of clinical disease. Gastroenterology, 68, 1253-1260.
58. Gerety, R.J. (1984) : Epidemiology of sporadic Non-A, Non-B Hepatitis in the United States. In Viral Hepatitis. 1st.ed. Overby, L.R., Deinhardt, F., Deinhardt, J., Marcel Dekker, Inc. New York, 145-148.



59. Gerety, R.J., Tabor, E., Schaff, Z., Seto, B., Coleman, W.G. (1984) : Non-A, Non-B hepatitis Agents. In Viral Hepatitis and Liver Disease. 1st. ed. Vyas, G.N., Dienstag, J.L Hoofnagle, J.H. Grune & Stratton, Inc. Orlando, 23-47.
60. Gerety, R.J. (1985) : Hepatitis B core antigen and antibody. In Hepatitis B. 1st.ed., Gerety, R.J., Academic Press, Inc., Orlando Florida, 27-45.
61. Gerety, R.J., Tabor, E. (1985) : The epidemiology of hepatitis B. In Hepatitis B. 1st. ed. Gerety, R.J. Academic Press, Inc. Orlando Florida, 77-92.
62. Girardi, E., Iudicone, P., Guarascio, P., Felici, A., Quintiliani, L., Visco, G. (1988) : B-cell function in hepatitis B virus-related liver cirrhosis - an in vitro study. In Viral Hepatitis and Liver Disease. 1st.ed. Zuckerman, A.J., Alan, R.Liss, Inc, New York, 656-659.
63. Glinka, J. (1987) : Anthropologi Ragawi. Fisip Universitas Airlangga, Surabaya, 25-34.
64. Godeau, A., Lo, K.J., Coursaget, P., Tong, M.J., Yeh, C.L., Tsai, Y.T., Lee, Y.K., Wu, T.C., Yeh, S.H., Lee, S.D. (1982) : Prevention of HBV infection in children born to HBsAg/HBeAg positive mothers. Preliminary result of passive active immunization. *Develop. Biol. Standard*, 54, 399-404.
65. Goodman, J.W. (1991) : The immune response. In Basic and Clinical Immunology. 7 nd ed. Stites, D.P and Terr, A.I. Prentice-Hall International Inc., New Jersey, USA, 34-44.
66. Goverman, J., Parnes, J.R. (1991) : The T-cell receptor. In Basic and Clinical Immunology. 7 nd ed. Stites, D.P and Terr, A.I. Prentice-Hall International Inc. New Jersey, USA, 73-77.
67. Grey, H.M., Sette, A., Buus, S. (1988) : How T-cells see antigen. *Scientific American*, 261, 38-46.
68. Groopman, J.E. (1988) : Viruses and neoplasia. *The American Journal of Medicine*, 75, 377-380.

69. Guillemot, F., Auffray, C., Orr, H.T., Strominger, J.L. (1988) : MHC Antigen Genes. In Molecular Immunology, 1st. ed., Hames, B.D & Glover, D.M., IRL Press, Oxford, 81-143.
70. Gust, I. (1985) : Viral hepatitis identified I. What are the implications ? Medical Progress, 12, 29-32.
71. Hadziyannis, S.J. (1981) : Primary liver cancer and its relationship to chronic infection with the hepatitis B virus. Springer Semin. Immunopathol. 3, 473-485.
72. Hadziyannis, S.J., Raimondo, G., Papaioannou, C. (1988) : Expressions of Pre-S gene-encoded proteins in liver and serum during hepatitis B virus infection in comparison with other markers of active virus replication. In Viral Hepatitis and Liver Disease, 1st ed., Zuckerman, A.J., Alan R., Liss., New York, 263-264.
73. Hafez, M., Abdalla, A., El-Shennawy, F. (1988) : Immune regulation dysfunction in chronic persistent hepatitis. Disease Markers, 6, 15-21.
74. Hall, A.J., Alveyn, C.G., Winter, P.D., Wright, R. (1988) : Mortality of hepatitis B positive blood donors in England and Wales. In Viral Hepatitis and Liver Disease. 1st ed. Zuckerman, A.J., Alan R. Liss, Inc., New York, 192-194.
75. Heermann, K.H., Waldeck, F., Gerlich, W.H. (1988) : Interaction between native human serum and the pre-S 2 domain of hepatitis B virus surface antigen. In Viral Hepatitis and Liver Disease. 1st ed. Zuckerman, A.J., Alan, R. Liss. Inc. New York, 697-700.
76. Hilleman, M.R., Buynak, E.B., Mc Alear, W.J., Mc Lean, A.A. (1981) : Human Hepatitis B Vaccine. Merck Institute of Therapeutic Research. West Point Pennsylvania.
77. Hilleman, M.R., Buynak, E.B., Markus, H.Z., Maigetter, R.Z. Mc Alear, Mc Leal A.A., Miller, W.J., Wampler, D.E., Weibel, R.E. (1984) : Vaccine produced from recombinant yeast cell culture. In Viral Hepatitis and Liver Disease. Vyas, G.N., Dienstag, J.L., Hoofnagle, J.H. (eds), Grune and Stratton, Inc. New York, 521-525.

78. Hojvat, S. (1990): hepatitis Non-A, Non-B or hepatitis C and E ? Diagnostic Testing Alert, 45-46.
79. Holland, P.V., Purcell, R.H., Smith, H. and Alter, H.J. (1972) : subtyping of hepatitis associated antigen (HBsAG) - Simplified technique with Counter-electrophoresis. *J. Immunol.* 109 (3), 420-425.
80. Holland, P.V. (1984) : Strategies for active and passive prophylaxis to the hepatitis B virus. The Adult. In Viral Hepatitis and Liver Disease. 1st ed. Vyas, G.N., Dienstag, J.L., Hoofnagle, J.H., Grune and Stratton, Orlando, 527-532.
81. Holland, P.V. (1985) : Hepatitis B surface antigen and antibody. In Hepatitis B. 1st ed. Gerety, R.J. Academic Press, Inc. Orlando, 5-25.
82. Hoofnagle, J.H., Alter, H.J. (1984) : Chronic viral hepatitis. In Viral Hepatitis and Liver Disease. 1st ed. Vyas, G.N., Dienstag, J.L., Hoofnagle, J.H., Grune & Stratton, Orlando, 97-113.
83. Howard, C.R. (1981) : The nature of the hepatitis B virus and its mode of replication. *Springer Semin. Immunopathol.* 3, 397-419.
84. Hull, C.W. (1990) : Hepatitis C virus - A new diagnostic and therapeutic challenge for the 1990's. *Cebu, The Philippines, May, 31, 1-23.*
85. Ikeda, T., Pignatelli, M., Lever, A.M.L., Thomas, H.C. (1986) : Relation of HLA protein display to activation of 2-5A synthetase in HBe Antigen and Anti-HBe positive chronic infection. *Gut* 27, 1498-1501.
86. Imai, M., Yanase, Y., Nojiri, T., Miyakawa, W., Mayumi, M. (1979) : A receptor for polymerized human and chimpanzee albumin on HBV particles co-occurring with HBeAg. *Gastroenterology* 76, 242-247.
87. Iwarson, S.A. (1985) : Chronic hepatitis. In Hepatitis B. 1st ed., Gerety, R.J. Academic Press, Inc. Orlando, Florida, 119-153.
88. Joklik, W.K. (1988) : Viruses and viral proteins as antigens. In Virology, 3rd ed. Joklik, W.K., Prentice-Hall International, Inc., 39-43.

89. Joklik, W.K. (1988) : The virus multiplication cycle. In Virology, 3rd ed., Joklik, W.K., Prentice-Hall International, Inc. 44-65.
90. Klouda, P.T., Bradley, B.A. (1983) : The interface between HLA genes and immunological disease. In Recent Advances in Clinical Immunology. 1st ed. Thompson, R.A. and Rose, N.R. Churchill Livingstones, Edinburgh, 91-110.
91. Koento, I., Koento, R. (1981) : Hipotesis penelitian. Dasar-Dasar Metodologi Riset Ilmu Kedokteran. 1st ed. Tjokronegoro A., Utomo B., Rukmono B., Departemen Pendidikan dan Kebudayaan Konsorsium Ilmu Kedokteran, Jakarta, 137-142.
92. Krief, P., Azzarone, B., Boucheix, C., Billiard, C., Chang, C., Fiers, W., Carloni, G. (1988) : Different levels of interferon-gamma induction of class I and class II major histocompatibility antigens in human hepatoma cell lines. In Viral Hepatitis and Liver Disease, 1st ed. Zuckerman, A.J., Alan R. Liss, Inc., New York, 1988, 217-220.
93. Krugman, S., Giles, J.P., Hammod, T. (1971) : Viral hepatitis type B (MS-2 Strain)-Studies on active immunization. JAMA 41, 217.
94. Krugman, S., Goche, D.J. (1978) : Viral Hepatitis. 1st ed. W.B. Saunders, Philadelphia.
95. Kuo, G., Choo, Q.L., Alter, H.J., Gitnick, G.L., Redeker, A.G., Purcell, R.H., Maymura, T., Dienstag, J.L., Alter, M.J. (1989) : An assay for circulating antibodies to a major etiologic virus of human Non-A, Non-B hepatitis. Science, 362-364.
96. Kurai, K., Ilno, S., Koike, K., Mitamura, K., Endo, Y. (1988) : Pre-S(2) antigen in chronic hepatitis B virus infection-A new marker for HBV replication. In Viral Hepatitis and Liver Disease, 1st ed., Zuckerman, A.J., Alan R. Liss, Inc. New York, 284-286.
97. Lanie, L. (1991) : Cells of the immune response Lymphocytes & mononuclear phagocytes. In Basic and Clinical Immunology. 7nd ed., Stites D.P. & Terr, A.I., Prentice-Hall International Inc. New Jersey, USA, 61-72.

98. Le Bouvier, G.I., McCollum, R.W., Hierholzer, W.J., Irwin, G.R., Krugman, S., Giles, J.P. (1971) : Subtype of Australia Antigen and hepatitis B virus. JAMA 222 (8) : 928-930.
99. Lessof, M.H. (1988) : Basic components of the immune system. Medicine International, 2308-2312.
100. Lessof, M.H., (1988) : Immune mechanisms in disease. Medicine International, 2313-2319.
101. Levrero, M., Jean-Jean, O., Franco, A., Balsano, F., Will, H., Perricaudet, M. (1988) : Hepatitis B virus X gene expression in human cells and anti-X antibody detection in chronic hepatitis B virus infection. In Viral Hepatitis and Liver Disease. 1st ed. Zuckerman, J.A., Alan, R. Liss, Inc New York, 330-333.
102. Levy, G.A., Chisari, F.V. (1981) : The immunopathogenesis of chronic HBV induced liver disease. Springer Semin. Immunopathol. 3, 439-459.
103. Mackay, I.R. (1983) : Genetic aspect of liver disease. In Recent Advances In Hepatology. 1st ed. Thomas, H.C., Macsween, R.N.M., Churchill Livingstones, Edinburgh, 1-23.
104. Manabe, K., Yamada, G., Nagashima, H. (1986) : Immunohistochemical study of HLA class I antigens on the hepatocytes of patients with chronic hepatitis B. Gastroenterologia Japonica, 21, 357-364.
105. Maxson, L.R., Daugherty, C.H. (1985) : Genetics-A Human Perspective. 1st ed. W.M.C. Brown Publishers, Dubuque, Iowa, 323-344, 351-362.
106. Maynard, J.E., Kane, M.A., Alter, M.J., Hadler, S.C. (1988) : Control of hepatitis B by Immunization-Global perspective. In Viral Hepatitis and Liver Disease. 1st ed. Zuckerman, A.J., Alan R Liss, Inc. New York, 967-969.
107. Mazilli, M.C., Trabace, S., Rainondo, F. (1977) : HLA and chronic hepatitis. Digestion, 15, 278-285.
108. McLachlan, A., Milich, D.R., Raney, A.K., Riggs, M.G., Hughes, J.L., Sorge J., Chisari, F.V. (1987) : Expression of hepatitis B virus surface and core antigens. Influence of pre-S and pre-core sequences. Journal of Virology, 61, 683-692.

109. Michitaka, K., Horike, N., Ogawa, Y., Onji, M., Ohta, Y. (1988) : Hepatitis B virus in hepatocytes visualized by an in situ hybridization method - Its distributions in relation to histological findings. In Viral Hepatitis and Liver Disease. 1st ed. Zuckerman, A.J., Alan R.Liss, Inc. New York, 273-276.
110. Milich, D.R., McLachlan, A. (1988) : HBcAg can function both as a T-cell-independent and a T-cell-dependent antigen - HBcAg and HBeAg are cross-reactive at the T-cell level. In Viral Hepatitis and Liver Disease. 1st ed., Zuckerman, A.J., Alan R.Liss, Inc. New York, 645-649.
111. Miller, R.H. (1988) : Retrovirus like organization of the hepatitis B virus genome. In Viral Hepatitis and Liver Disease. 1st ed. Zuckerman, A.J., Alan R.Liss, Inc. New York, 301-303.
112. Miyakawa, Y., Mayumi, M. (1985) : Hepatitis B antigen and antibody (HBeAg/Anti-HBe). In Hepatitis B. 1st ed. Gerety R.J. Academic Press, Inc., Orlando Florida, 47-76.
113. Mollison, P.L. (1979) : Blood Trnfusion in Clinical Medicine. 6th ed. Blackwell Scientific Publications, Oxford, 239-266, 591-609.
114. Montano, L., Laesche, G.C., Goodal, A.H. (1982) : Hepatitis B virus and HLA antigen display in the liver during chronic hepatitis B virus infection. Hepatology, 2, 557-561.
115. Moriarty, A.M., Mitamura, K., Thornton, G.B. (1988) : Detection on antibody to the hepatitis B viral X determinant in chronic hepatitis B viral infection. In Viral Hepatitis and Liver Disease. 1st ed., Zuckerman, A.J., Alan R.Liss, Inc. New York, 345-350.
116. Mota, A.H., Fainboim, H., Terg, R., Fainboim, L. (1987) : Association of chronic active hepatitis and HLA B35 in patients with hepatitis B virus. Tissue Antigens, 30, 238-240.
117. Mourant, A.E., Kopec, A.C., Domaniewska-Sobczka, K. (1978) : Blood Groups and Disease. 1st ed. Oxford University Press, Oxford, 4-12, 13-38.

118. Muljanto, (1992) : Perbedaan imunogenitas hepatitis B surface antigen (HBsAg) dari berbagai sub tipe - studi seroepidemiologik dan eksperimental. Disertasi Universitas Airlangga.
119. Musa, M., Nurfitri, T. (1988) : Metodologi Penelitian. ed.1, Fajar Agung, Jakarta, 72-116.
120. Myrvix, O.N., Weiser, R.S. (1984) : Fundamentals of Immunology. 2nd ed. Lea & Febiger, Philadelphia, 319-330.
121. Nairin, R.C. (1987) : Oncogenes and oncoviruses - What is their importance ? *Medicine Digest Asia*, 5, 26-30.
122. Nishioka, K. (1989) : Prevention of persistent and transient HBV infection. *Asian Med. J.*, 32, 261-226.
123. Nossal, G.J.V. (1987) : The basic components the Immune system. *The New England Journal of Medicine*, 316, 1320-1325.
124. Oldstone, M.B.A. (1989) : Viral alteration of cell function. *Scientific American*, August, 34-40.
125. Omata, M., Ehata, T., Yokosuka, O., Hosoda, K., Ohto, M. (1991) : Mutations in the precore region of hepatitis B virus DNA in patients with fulminant and severe hepatitis. *The New England Journal of Medicine*. 324, 1699-1704.
126. Dord, J.J., Vos, R.D., Desmet, V.J. (1986) : In situ distribution of Major Histocompatibility complex products and viral antigens in chronic hepatitis B virus infection - Evidence that HBc-containing hepatocytes may express HLA-DR antigens. *Hepatology*, 6, 981-989.
127. Oppenheim, J.J., Ruscetti, F.W., Faltynek, C. (1991) : Cytokines. In Basic and Clinical Immunology, 7nd ed., Stites D.P. and Terr A.I. Prentice-Hall International Inc. 78-100.
128. Ou, J.H., Laub O., Rutter, W.J. (1986) : Hepatitis B virus gene function - The pre-core region targets the core antigen to cellular membranes and cause the secretion of the e antigen. *National Academy of Sciences, USA*, 83, 1578-1582.

129. Ou, J.H., Rutter, W.J. (1987) : Regulation of secretion of the hepatitis B virus major surface antigen by the pre-S1 protein. *J. Virol.* 61. 782-786.
130. Paterson, A.C., Scioto, R., Dord, J.J., Fevery, J., Desmet, V.J. (1988): HLA-DR expression in hepatitis B virus infection. In Viral Hepatitis and Liver Disease. 1st ed. Zuckerman, A.J., Alan R.Liss, Inc. New York, 675-677.
131. Paul, R.G., Roodman, S.T., Paul, D.A., Perrillo, R.P. (1987) : Elevated HLA class I antigen expression on PBMC of HBV carriers with coexistent HIV infection. In Viral Hepatitis and Liver Disease. 1st ed. Zuckerman, A.J., Alan R.Liss, Inc. New York, 689-690.
132. Peters, M. (1991) : Alpha-interferon combine with immunodulation in the treatment of chronic hepatitis B. *Journal of Gastroenterology and Hepatology*, Suppl. I, 13-14.
133. Petit, M.A., Capel, F., Maillard, P., Pillot, J. (1988) : Serum antibody response to individual core-associated polypeptides in human hepatitis B virus infections. 1st ed., In Viral Hepatitis and Liver Disease. Zuckerman, A.J., Alan R.Liss, Inc. New York, 660-670.
134. Pignatelli, M., Waters J., Brown, D., Lever, A., Iwarson, S., Schaff, Z., Gerety, R., Thomas, H.C. (1986) : HLA class I antigens on the hepatocyte membrane during recovery from acute hepatitis B virus infection, and during interferon therapy in chronic hepatitis B virus infection. *Hepatology*, 6, 349-353.
135. Pitot, H.C. (1986): Oncogenes and human neoplasia. In Clinics in Laboratory Medicine. 1st ed., Nakamura, R.M., Rowlands, D.T., W.B. Saunders Company, Philadelphia, 167-179.
136. Popper, H. (1987) : Pathobiology of hepatocellular carcinoma. In Viral Hepatitis and Liver Disease, 1st ed., Zuckerman, A.J., Alan, Inc., New York, 719-722.
137. Rahardja, H. (1987) : Hepatitis virus B kronik-Perjalanan penyakit dan penanggulangan. Naskah lengkap Konas III PGI-PEGI, PPHI IV., 28-38.

138. Raney, A.K., Milich, D.R., Hugles, J.L., Sorge, J., Chisari, F.V., McLachlan, A. (1988) : Retroviral-mediated transfer of hepatitis B surface antigen expression. In Viral Hepatitis and Liver Disease. 1st ed. Zuckerman, A.J., Alan R.Liss, Inc. New York, 309-312.
139. Rath, S., Bal, V., Mohite, B.J., Naik, S.R., Zuckerman, A.J., Kamat, R.S. (1988) : Anti-idiotypic humoral and cellular responses to antibody to hepatitis B surface antigen in acute and chronic hepatitis B virus infection. In Viral Hepatitis and Liver Disease, 1st ed. Zuckerman, A.J., Alan R.Liss, Inc., New York, 660-665.
140. Ray, M.B., Desmet, V.I., Bradburne, A.F. (1978) : Distribution pattern of hepatitis B surface antigen (HBsAg) in liver of hepatitis B patient. *Gastroenterology* 71 : 195 - 199, 1980.
141. Redeker, A.G., Moseley, J.W., Gocke, D.J. (1975) : Hepatitis B Immune globulin as a prophylactic measure for spouses exposed to acute type B Hepatitis. *New England Journal of Medicine*, 293, 1055-1059.
142. Risch, N. (1987) : Assessing the role of HLA-linked and unlinked determinants of Disease. *Am. J. Hum. Genet.* 40, 1-14.
143. Robinson, W.S. (1990) : Hepadnaviridae and their replication. In *Virology*, 2nd ed. Fields B.N., Knipe D.M. et al. Raven Pres Ltd. New York, 2137-2161.
144. Robinson, W.S., Miller, R.H., Klote, L., Marion, P.L., Lee, S.C. (1984) : Hepatitis B virus and hepatocellular carcinoma. In Viral Hepatitis and Liver Disease, 1st ed. Vyas, G.N., Dienstag, J.L., Hoofnagle, J.H., Grune & Stratton, Inc. Orlando, Florida, 245-263.
145. Rosenberg, S.A. (1990) : Adoptive immunotherapy for cancer. *Scientific American*, May; 34-41.
146. Rosenthaler, J. (1991) : Are there hormones in the immune system ? *Sandorama*, 4, 13-16.
147. Rutgers, T., Cabezon, T., Harford, N., Vanderbrugge, D., Descurieux, M., (1988) : Expression of different forms of hepatitis B virus envelope protein in yeast.

- In Viral Hepatitis and Liver Disease, 1st ed. Zuckerman, A.J., Alan R.Liss, Inc., New York, 304-308.
148. Rutter W.J., Ziemer M., Ou J., Shaul Y., Laub O., Garcia P. Standing D.N. (1984) : Transcription units of hepatitis B virus genes and structure and expression of integrated viral sequences. In Viral Hepatitis and Liver Disease, 1st ed. Vyas, G.N., Dienstag J.L., Hoofnagle, J.H., Grune & Stratton, Inc., Orlando, Florida, 67-86.
 149. Sallberg, M., Norder, H., Linde, A., Magnius, L.O. (1988) : Subclass pattern of anti-HBc IgG in chronic hepatitis B - Relation HBeAg/Anti-HBe and HBV DNA. In Viral Hepatitis and Liver Disease. 1st ed., Zuckerman, A.J., Alan R.Liss Inc., New York. 244-251.
 150. Schlesselman, J.J., Stolley, P.D. (1982) : Case-Control Studies - Design, Conduct, Analysis. 1st ed., Oxford University Press, New York, 7-26, 27-68, 105-123, 144-170.
 151. Schwartz, B.D. : The human major histocompatibility Human Leukocyte antigen (HLA) complex. In Basic and Clinical Immunology. 7th ed. Stites, D.P. and Terr, A.I. Prentice-Hall International Inc. New Jersey, USA, 45-60.
 152. Seef, L.B., Wright, E.C., Zimmermann, H.J. (1978) : Type B hepatitis after needlestick exposure - prevention with HBIG. *Annals of Internal Medicine*, 88, 285-293.
 153. Setiabudi, I., Rahardja, H., Prabowo, P. (1981) : Detection of HBV-markers in asymptomatic pregnant women in Surabaya. 2nd I.C.M.R. Seminar-Viral Hepatitis and Its Related Liver Disease, Kobe, Japan.
 154. Shafritz, D.A., Rogler, C.E. (1984) : Molecular characterization of viral forms observed in persistent hepatocellular carcinoma in woodchucks and humans. In Viral Hepatitis and Liver Disease. 1st ed. Vyas, G.N., Dienstag, J.L., Hoofnagle, J.H., Grune & Stratton, Orlando, 225-243.
 155. Shafritz, D.A., Raimondo, G., Lieberman, H.M., Burk, R.D., Hadziyannis S.J., Will H., Kew M.C., Dusheiko, G.M. (1988) : Molecular biology of hepatocellular

- carcinoma - HBV DNA molecular forms and viral gene products in human liver tissue. In Viral Hepatitis and Liver Disease, 1st ed. Zuckerman, A.J., Alan R.Liss, Inc. New York, 731-736.
156. Sherlock, S. (1985). (1990) : Chronic hepatitis. Annals Academy of Medicine, 9, 154-157.
157. Sherlock, S. (1985) : Disease of the Liver and Biliary System. 7nd ed. Blackwell Scientific Publications, Oxford, 251-273.
158. Sheila, S. (1987) : The natural history of hepatitis B. Post graduate Medical Journal, 63, 7-11.
159. Simons, Kai, Garoff, H., Helenius, A. (1982) : How an animal virus gets into and out of its host cell. Scientific American, 24, 46-54.
160. Singer, S. (1985) : Human Genetics. 2nd ed. W.H. Freeman and Company, New York, 53-97.
161. Smith, K.A. (1990) : Interleukin-2. Scientific American, 262, 26-33.
162. Sodeyama, T. (1982) : Association between HLA haplotype and development of chronic liver disease, or seroconversion from HBeAg to Anti-HBe. Acta Hepatologica Japonese, 23, 1117-1124.
163. Soemohardjo, S. (1987) : Peran penularan infeksi virus hepatitis B perinatal dalam terbentuknya carrier HBsAg anak-anak di Mataram. Naskah lengkap Konas III PGI-PEGI.PPHI IV, 182-191.
164. Soewignjo, S. (1987) : Pola penularan infeksi virus hepatitis B di Mataram.- Suatu pendekatan seroepidemiologik. Disertasi Universitas Airlangga.
165. Soewondo, H. (1981) : Statistik inferensial-metode penaksiran parameter populasi u melalui statistik x sampel. Dasar-Dasar Metodologi Riset Ilmu Kedokteran, ed.1. Tjokronegoro, A., Utomo, B., Rukmono, B., Departemen Pendidikan dan Kebudayaan, Konsorsium Ilmu Kedokteran, Jakarta, 339-350.

166. Soewondo, H. (1981) : Metodologi uji hipotesis data non-parametrik. Dasar-Dasar Metodologi Riset Ilmu Kedokteran ed.1. Tjokronegoro, A., Utomo, B., Rukmono, B., Departemen Pendidikan dan Kebudayaan, Konsorsium Ilmu Kedokteran, Jakarta, 459-474.
167. Soulier, J.P., Batrix, C., Cource, A.M. (1972) : Prevention of virus B hepatitis (SH hepatitis). *Am. J. Dis. Child.* 123, 429-434.
168. Spies, T., Bresnahan, M., Bahram, S., Arnold, D., Blanck, G., Mellin, E., Plous, D., DeMars, R. (1990) : A gene in the human major histocompatibility complex class II region controlling the class I antigen presentation pathway. *Nature*, 348, 744-747.
169. Sugiura, S., Mizokami, M., Orito, E., Ina, S., Kame-shima, N., Tanaka, Y., Ogino, M., Yamamoto, M., Akaza, T. (1988) : DR Locus-inclusive HLA in patients with persistent hepatitis B surface antigen. In Viral Hepatitis and Liver Disease. 1st ed. Zuckerman, A.J., Alan R. Liss, Inc. New York, 684-687.
170. Sukumaran, K., Ong, K.J., Ding, S.H., Thavemalar, Lopes, C.G. (1986) : HLA antigen, gene and haplotype frequencies of Malays. *HLA in Asia-Oceania*, 266-270.
171. Sulaiman, A., Akbar, N., Noer, S., Roestam, M., Baba, K., Mayumi, M., Lino, S., Suzuki, H. (1981) : Hepatitis B surface antigen subtype in Indonesia. 2nd I.C.M.R. on viral hepatitis and its related diseases, Kobe.
172. Sulaiman, A., Akbar, N., Noer, S., Roestam, M., Baba, K., Mayumi, M., Lino, S., Suzuki, H. (1981) : Hepatitis B surface antigen subtype in Indonesia. 2nd I.C.M.R. Seminar on Viral Hepatitis and Its Related Disease, Kobe, Japan.
173. Sulaiman, A., Noer, S.M., Sukanton, U., Lino, S., Yoshizawa, H., Akahane, Y., Suzuki, H. (1990) : Hepatitis B virus infection in chronic liver disease in Jakarta, Indonesia. In Virus Hepatitis B, Sirosis Hati dan Kanker Hepatobilier. Kumpulan naskah ilmiah dalam rangka tesis, 18-23.

174. Sulaiman, A., Akbar, N., Lesmana, L.A., Noer, S.H.M. (1990) : Hepatitis B virus markers in chronic liver disease in Jakarta, Indonesia. In Virus Hepatitis B, Sirosis Hati dan Kanker Hepatoseluler. Kumpulan naskah ilmiah dalam rangka tesis, 42-47.
175. Sulaiman, A. (1990) : Epidemiologi infeksi virus hepatitis B di Indonesia. In Virus Hepatitis B, Sirosis Hati dan Karsinoma Hepatoseluler. Kumpulan naskah ilmiah dalam rangka tesis, 64-87.
176. Sulaiman, A. (1990) : Hepatitis B virus infection in liver cirrhosis and hepatocellular carcinoma in Jakarta, Indonesia. In Virus Hepatitis B, Sirosis Hati dan Karsinoma Hepatoseluler. Kumpulan naskah ilmiah dalam rangka tesis, 139-154.
177. Sulaiman, A. (1990) : Hepatitis kronik. In Virus Hepatitis B, Sirosis Hati dan Karsinoma Hepatoseluler. Kumpulan naskah ilmiah dalam rangka tesis, 49-55.
178. Summers, J. (1984) : Replication of hepatitis B viruses. In Viral Hepatitis and Liver Disease, 1st ed. Vyas, G.N., Dienstag, J.L., Hoofnagle, J.H., Grune & Stratton, Inc. Orlando, Florida, 87-96.
179. Sylvan, S.P.E., Hellstrom, U.B. (1988) : Immunological mechanisms in asymptomatic carriers of HBsAg. In Viral Hepatitis and Liver Disease. 1st. ed. Zuckerman, A.J., Alan R.Liss, Inc. New York, 704-710.
180. Thompson, M.W. (1986) : Genetics in Medicine. 4th.ed., W.B. Saunders Company, Philadelphia, 27-43, 151-164, 165-172.
181. Thomas, H.C., Brown, D., Routhier, G., Janossy, G., Kung, P.C., Goldstein, G., Sherlock, S. (1982) : Inducer and supressor T-cells in HBV induced liver disease. Hepatology. 2, 202-204.
182. Thomas, H.C. (1988) : Treatment of hepatitis B viral infection. In Viral Hepatitis and Liver Disease, 1st ed. Zuckerman, A.J., Alan R.Liss, Inc. New York, 817-822.
183. Thomas, H.C., Pignatelli, M., Goodall, A., Waters, J., Karayiannis, P., Brown, D. (1984) : Immunologic mechanisms of cell lysis in hepatitis B virus infec-

- tion. In Viral Hepatitis and Liver Disease, 1st ed. Vyas, G.N., Dienstag, J.L., Hoofnagle, J.H., Grune & Stratton, Inc. Orlando, Florida, 167-177.
184. Thomas, H. (1991) : Pathogenesis of chronic active hepatitis B. *Journal of Gastroenterology and Hepatology*, Suppl. I, 4-6.
185. Thung, S.N. (1987) : Polyalbumin receptors of hepatitis B virus. *Naskah lengkap Konas III PGI-PEGI, PPHI IV*, 49-54.
186. Tiollais, P., Dejean, A., Brechot, C., Michel, M.L., Sonigo, P., Wain-Hobson, S. (1984) : Structure and Liver Disease In Viral Hepatitis and Liver Disease. 1st ed. Vyas, G.N., Dienstag, J.L., Hoofnagle, J.H., Grune & Stratton, Inc. 49-65.
187. Tiollais, P., Buendia, M.A., Brechot, C., Dejean, A., Michel, M.L., Pourcel, C. (1988) : Structure, genetic organization, and transcription of Hepadna Viruses. In Viral Hepatitis and Liver Disease. 1st ed., Zuckerman, A.J., Alan R. Liss, Inc., New York, 295-300.
188. Tiollais, P., Buendia, M.A. (1991) : Hepatitis B virus. *Scientific American*, 264, 48-54.
189. Tiwari, J.L., Teraski, P.I. (1985) : HLA and Disease Association. 1st ed. Springer-Verlag, New York, 1-48.
190. Tytgat, K.M.A.J., Tytgat, G.N.J. (1990) : Liver Tumors. *Hepato gastroenterol*, 37, 155-157.
191. Underwood, J.C.E. (1990) : Hepatitis C virus and transfusion transmitted liver disease - Review. *J.Clin. Pathol.* 43, 445-447.
192. Van Hattum, J., Schreuder, G.M., Schalm, S.W. (1987) : HLA antigens in patients with various courses after hepatitis B virus Infection. *Hepatology*, 7 (1), 11-14.
193. Varmus, H.E. (1984) : Do hepatitis B viruses make a genetic contribution to primary hepatocellular carcinoma ? In Viral Hepatitis and Liver Disease. 1st ed. Vyas, G.N., Dienstag, J.L., Hoofnagle, J.H., Grune & Stratton, Orlando, 411-414.

194. Walker, R.H. (1987) : The major histocompatibility complex. *Lab medica*, 13-17.
195. Watanabe, H., Matsushita, S., Kamikawaji, N., Okumura, M., Sasazuki, T. (1988) : Immune suppression gene on HLA-Bw54-DR4-DRW53 haplotype controls nonresponsiveness in humans to hepatitis B surface antigen via CD8+ suppressor T cells. *Human Immunology*, 22, 9-17.
196. Weber, C., Bruce, S.A., Peutherer, J.F., Pugh, J.C., Murray, K. (1988) : Antibodies to the X antigen of hepatitis B virus appear during infection. In Viral Hepatitis and Liver Disease. 1st ed. Zuckerman, A.J., Alan R.Liss, Inc. New York, 671-674.
197. Weinberg, R.A. (1988) : Finding the Anti-oncogene. *Scientific American*, Sept. 34-41.
198. Whiteside, T.L., Herberman, R.B. (1989) : The role of Natural Killer cells in human disease. *Clinical Immunology and Immunopathology* 53, 1-23.
199. Widmann, F.K. (1981) : Technical Manual of the American Association of Blood Banks. 8th ed. American Association of Blood Banks, Washington DC, 105-115, 163-171.
200. Wilfert, C.M., Wolfgang, K.J. (1988) : Pathogenesis of viral infections. In Virology, 3rd ed. Wolfgang K. Joklik. Prentice-Hall International, Inc. New Jersey, USA, 1988, 151-157.
201. Wolfgang, K.J. (1988) : The structure, components, and classification of viruses. In Virology, 3rd ed. Wolfgang, K.J., Prentice-Hall International, Inc. New Jersey, USA. 8-38.
202. Wolfgang, K.J. (1988) : Viruses and viral protein as antigens. In Virology, 3rd ed. Wolfgang, K.J. Prentice-Hall International, Inc., New Jersey, USA. 39-43.
203. Wolfgang, K.J. (1988) : The virus multiplication cycle. In Virology, 3rd ed. Wolfgang, K.J., Prentice-Hall International, Inc., New Jersey, USA. 44-80.
204. Wolfgang, K.J. (1988) : Effect of virus infection on the host cell. In Virology, 3rd ed. Wolfgang, K.J., Prentice-Hall International, Inc. New Jersey, USA. 44-80.

205. Wolfgang, K.J. (1988) : Tumor viruses. In Virology, 3rd ed. Wolfgang, K.J., Prentice-Hall International, Inc. New Jersey, USA. 106-133.
206. Wood, J.R., Taswell, H.F., Czaja, A.J. and Rabe, D. (1988) : Pattern and duration of BV DNA seropositivity in acute hepatitis B. In Viral Hepatitis and Liver Disease. 1st. ed. Zuckerman, A.J., Alan R.Liss, Inc. New York, 263-265.
207. Young, J.D.E., Cohn, Z.A. (1989) : How Killer cells kill. Scientific American, Jan, 28-34.
208. Zainuddin, M. (1987) : Diktat-Metode Penelitian. ed.1. Fakultas Farmasi Universitas Airlangga, Surabaya.
209. Zainuddin, M. (1987) : Rancangan Penelitian. ed.1. Fakultas Farmasi Universitas Airlangga, Surabaya.
210. Zhang, D.F., Liu, B.Y., Pan, Z.Q., Chen, G.M. (1988) : A serum factor inhibiting alpha interferon production in hepatitis B virus infection. In Viral Hepatitis and Liver Disease. 1st ed. Zuckerman, A.J., Alan R.Liss, Inc., New York, 212 - 216.
211. Zmijewski, C.M. (1984) : HLA and disease. CrC. Crit. Rev. Clin. Lab., 20, 285-301, 336-342.

L A M P I R A N

Lampiran 1. Lembar Wawancara
PROYEK PENELITIAN S3 UNAIR
ASOSIASI ANTIGEN HLA DENGAN PENGIDAP VHB MENAHUN

Nama Penderita : Umur :
 Jenis Kelamin :
 Suku Bangsa :
 Pekerjaan :
 No.register :
 Rumah Sakit :
 Alamat Rumah : Tilpon :
 Alamat Kantor : Tilpon :
 Anamnesis :

I. Keluarga

- Suku bangsa kedua orang tua :
- Bahasa Ibu dan bahasa sehari-hari yang dipakai :
- Perkawinan campuran suku bangsa pada keturunan sebelumnya
 bila ada. Jelaskan.
- Model adat perkawinan

II. Riwayat Sakit :

- Pernah sakit kuning : ya/tidak Kapan :
- Persangkaan penyebab : Obat-obatan, Virus, Parasit
 Bahan Kimia/racun

Hasil pemeriksaan darah ?

- Rawat tinggal/jalan :
- Lama perawatan :

- Kontak dengan penderita hepatitis ? ya/tidak
- Pernah Tattoo, akupuntur, Tindik, suntikan, perbuatan homoseks, Tinggal di Asrama, operasi ?
- Sejak kapan dinyatakan menderita hepatitis B kronik / pengidap VHB ?

Dasar pernyataan ?

- Riwayat transfusi darah :

- . Pernah menerima transfusi darah/komponen/fraksi darah ?
Berapa kali ? Jumlah unit ?
Diagnosa/persangkaan diagnosa penyakit ?

Lampiran 2.

SURAT PERNYATAAN
PERSETUJUAN

Yang bertanda tangan di bawah ini :

N a m a :

Alamat :

Pekerjaan :

dalam hal ini bertindak atas nama diri sendiri / Suami / Isteri / Keluarga, menyatakan tidak keberatan darahnya diambil dan dipergunakan untuk keperluan proyek penelitian mengenai : Asosiasi Antigen HLA dengan Hepatitis B Menahun pada Suku Jawa, Indonesia.

Harap yang berkepentingan maklum.

Surabaya, ,199

()

Lampiran 3.

Daftar Lengkap Spesifisitas HLA yang Dikenal

A	B	C	D	DR	DQ	DP
A1	B5	B51(5)	Cw1	Dw1	DR1	DQw1 DPw1
A2	B7	Bw52(5)	Cw2	Dw2	DR2	DQw2 DPw2
A3	B8	Bw53	Cw3	Dw3	DR3	DQw3 DPw3
A9	B12	Bw54(w22)	Cw4	Dw4	DR4	DQw4 DPw4
A10	B13	Bw55(w22)	Cw5	Dw5	DR5	DQw5(w1) DPw5
A11	B14	Bw56(w22)	Cw6	Dw6	DRw6	DQw6(w1) DPw6
Aw19	B15	Bw57(17)	Cw7	Dw7	DR7	DQw7(w3)
A23(9)	B16	Bw58(17)	Cw8	Dw8	DRw8	DQw8(w3)
A24(9)	B17	Bw59	Cw9(w3)	Dw9	DR9	DQw9(w3)
A25(10)	B18	Bw60(40)	Cw10(w3)	Dw10	DR10	
A26(10)	B21	Bw61(40)	Cw11	Dw11(w7)		
A28	Bw22	Bw62(15)		Dw12	DRw12(5)	
A29(w19)	B27	Bw63(15)		Dw13	DRw13(w6)	
A30(w19)	B35	Bw64(14)		Dw14	DRw14(w6)	
A31(w19)	B37	Bw65(14)		Dw15	DRw15(2)	
A32(w19)	B38(16)	Bw67		Dw16	DRw16(2)	
Aw33(w19)	B39(16)	Bw71(w70)		Dw17(w7)	DRw17(3)	
Aw34(10)	B40	Bw70		Dw(w6)	DRw18(3)	
Aw36	Bw41	Bw72(w70)		Dw19(w6)		

Aw43	Bw42	Bw73	Dw20	DRw52
Aw66(10)	B44(12)	Bw75(15)	Dw21	DRw53
Aw68(28)	B45(12)	Bw76(15)	Dw22	
Aw69(28)	Bw46	Bw77(15)	Dw23	
Aw74(w19)	Bw47		Dw24	
	Bw48	Bw4	Dw25	
	B49(21)	Bw6	Dw26	
	Bw50(21)			

TERASAKI SECOND HLA (72) WELL TRAY, LOT # 7

(CATALOG #12-72) 06/70 COMMENT: EXP

LAST NAME FIRST CENTER INVESTIGATOR

BLEEDING DATE SEX RACE AGE ABO DISEASE ANTIGEN GROUPS OBTAINED REMARKS

ROW	COL. NO.	REACTION	GROUP	SERUM
1	A	B	C	X0316
	B	C	D	W9837.00
	C	D	E	W8597.B0
2	A	B	C	W4488
	B	C	D	W5259.T0
	C	D	E	W9744.0L
3	A	B	C	W684.B0
	B	C	D	W6726.B0
	C	D	E	X0500
4	A	B	C	W3390.B0
	B	C	D	W7186.C0
	C	D	E	X0319
5	A	B	C	X0613
	B	C	D	W9655.B0
	C	D	E	W6572.B0
6	A	B	C	X0614
	B	C	D	W5260.W0
	C	D	E	X0575
7	A	B	C	W3346
	B	C	D	W9636.J0
	C	D	E	W8373
8	A	B	C	W7416.B0
	B	C	D	W6755.BA
	C	D	E	W9978
9	A	B	C	X0317
	B	C	D	X0321
	C	D	E	W8883.C0
10	A	B	C	W7932
	B	C	D	W9293.B0
	C	D	E	X0357
11	A	B	C	X0322
	B	C	D	W8441.B0
	C	D	E	W9739
12	A	B	C	X0326
	B	C	D	
	C	D	E	

ROW	COL. NO.	REACTION	GROUP	SERUM
7	A	B	C	W6533
	B	C	D	W9327
	C	D	E	X0324
8	A	B	C	W3142.I0
	B	C	D	W6320.B0
	C	D	E	W4032.B0
9	A	B	C	W8262.D0
	B	C	D	W3937.00
	C	D	E	X0372.00
10	A	B	C	X0302
	B	C	D	W9154.B0
	C	D	E	W9451
11	A	B	C	W6483
	B	C	D	W9977
	C	D	E	W9195.C0
12	A	B	C	W9946.0C
	B	C	D	W9163.C0
	C	D	E	X0501
13	A	B	C	W9325.00
	B	C	D	W9351.C0
	C	D	E	W9747.A0
14	A	B	C	X0318
	B	C	D	W9257
	C	D	E	W8829
15	A	B	C	X0325
	B	C	D	W8413.B0
	C	D	E	W7035.B0
16	A	B	C	W8725
	B	C	D	W9350
	C	D	E	W6605.B0
17	A	B	C	X0338
	B	C	D	W9393.I0
	C	D	E	W3077
18	A	B	C	W9156.B0
	B	C	D	X0330
	C	D	E	W6360

T-CELL LYMPHOCYTE TESTING

IR-PERPUSTAKAAN UNIVERSITAS AIRLANGGA

ONB LAMBDA, INC.
2435 Military Avenue
Los Angeles, CA 90064

READING DIRECTIONS
are given by the arrow. Read in
a readable order starting with
Add 1 lambda of lymphocyte (1,000-2,000
cells) and lymphocyte
1 Negative (same viability as well 1A)
2 Doubtful Negative
3 Doubtful Positive
4 Positive

TERASAKI DRW (60) WELL TRAY, LOT # 33

(CATALOG # DR 20)

07/90 COMPLEMENT

EXP.

LAST NAME

FIRST

CENTER

INVESTIGATOR

BLEEDING DATE

SEX

RACE

AGE

ABO

DISEASE

ANTIGEN GROUPS OBTAINED

REMARKS

ROW	1						2						3						4						5					
COL. NO.	A	B	C	D	E	F	F	E	D	C	B	A	A	B	C	D	E	F	F	E	D	C	B	A	A	B	C	D	E	F
REACTION																														
GROUP																														
SERUM	N5	ABS	ALS	AGS	AMS	ATS	Y0780	Y0411	Y1458	Y1284	Y1496	Y1595	Y1413	Y1811	D0275	D0269	D0413	Y1287	Y1789	Y1369	Y1964	Y1635	Y0387	Y1640	Y1459	Y0805	D0384	D0416	Y0338	Y0269

ROW	6						7						8						9						10					
COL. NO.	F	E	D	C	B	A	A	B	C	D	E	F	F	E	D	C	B	A	A	B	C	D	E	F	F	E	D	C	B	A
REACTION																														
GROUP																														
SERUM	Y0920	Y0401	Y1015	Y0934	Y1623	Y0841	D0068	Y0779	Y0375	Y2026	Y1962	Y1961	Y1621	Y0636	Y1054	Y1642	Y1542	Y1634	Y1913	Y0267	Y2027	Y0379	Y1019	Y1633	Y0507	Y1205	Y1453	Y1141	Y0330	Y0833

RECORDING SCALE

TESTING CONDITIONS

NEW DESIGNATIONS

1 Negative (same viability as well 1A)

Add 1 Lambda of lymphocytes

DRw15 = (DR2)
DRw16 = (DR2)
DRw17 = (DR3)

1A = Negative Control
1B = Anti-B Lymphocyte
1C = Anti-Lymphocyte



ONE LAMBDA, INC.

2435 Military Avenue
Los Angeles, CA 90004

Lampiran 5.

Daftar distribusi Antigen HLA dan Golongan Darah ABO pada Kelompok I, atau Kelompok dengan HBsAg positif Menetap Lebih daripada 6 Bulan.

No.	Nama	L/P	Usia /th	HBeAg	Anti- HBe	Gol darah ABO	Antigen HLA				
							A	B	C	DR	DQ
1.	SM	L	46	neg	pos	O	A 11 -	B 38 B 75	-	DRw 12 DRw 15	DQw 7 -
2.	MF	L	37	pos	neg	O	A 24 -	B 13 Bw 58	Cw3	DRw 14 DRw 16	DQw 5 -
3.	SD	L	37	neg	neg	O	A 24 -	B 38 -	-	DR 2 DRw 11	DQw 1 -
4.	PTW	P	35	neg	neg	O	A 11	B 18	-	DRw 12 -	DQw 7
5.	SG	L	50	neg	neg	AB	A 11 A 24	B 18 Bw 62	Cw 4	DR 2 DR 12	DQw 7 -
6.	AK	P	48	neg	pos	O	A 24 Aw 33	B 17 Bw 75	Cw 3	DR 3 DRw 12	DQw 2 -
7.	WD	L	33	neg	pos	B	A 24 Aw 33	B 44 Bw 75	-	DR 7 DRw 12	DQw 7 -
8.	E.A.	P	22	neg	neg	A	A 24 Aw 33	B 44 Bw 53	Cw 4	DRw 12 -	DQw 7 -
9.	SW	L	34	neg	pos	O	A 24 Aw 33	B 18 Bw 77	Cw 4	DR 7 DRw 12	DQw 7 -
10.	S.P.	L	43	neg	pos	B	A 24 Aw 33	Bw 57 Bw 75	Cw 3	DR 1 DRw 12	DQw 5 DQw 7

11.	SLN	P	50	pos	neg	O	A 24 Aw 66	B 27 Bw 62	Cw 4	DRw 8 DRw 12	DQw 1 -
12.	CH.	L	21	neg	pos	B	A 2 A 24	B 13 B 38	Cw 4	DR 2 -	DQw 1 -
13.	M.R.	L	37	neg	pos	A	A 24 -	B 27 -	Cw 3	DRw 12 DRw 13	DQw 6 DQw 7
14.	SP.	P	32	neg	pos	B	A 2 A 24	B 35 B 38	Cw 4	DRw 12 DRw 15	DQw 6 DQw 7
15.	RG	L	40	neg	neg	B	A 2 A 24	B 18 B 27	-	DR 2 DRw 12	DQw 6 DQw 7
16.	A.D	L	36	neg	pos	O	A 2 A 24	B 35 Bw 75	-	DRw 12 -	DQw 7 -
17.	TY.	L	23	neg	neg	A	A 24 -	Bw 53 Bw 75	-	DR 9 DRw 12	DQw 7 -
18.	S.H	P	44	neg	pos	A	A 2 A 24	Bw 52 Bw 75	Cw 3	DRw 12 DRw 15	DQw 6 -
19.	SM	P	50	neg	pos	B	A 11 A 24	B 27 Bw 75	Cw 3	DR 3 DRw 12	DQw 7 -
20.	A.R	L	24	pos	neg	A	A 11 -	B 35 Bw 75	Cw 4	DRw 8 DRw 12	DQw 7 -
21.	RH.	L	35	pos	neg	B	A 24 -	Bw 53 Bw 75	Cw 4	DRw 12 DRw 13	DQw 7 -
22.	H.F	L	37	pos	neg	O	A 11 A 24	B 51 Bw 75	-	DRw 8 DRw 12	DQw 7 DQw 8
23.	JK.	P	37	neg	pos	A	A 2 A 24	B 18 B 35	Cw 4	DRw 15 -	-
24.	N.A	P	39	pos	neg	AB	A 2 A 24	B 51 Bw 53	Cw 4	DRw 12 DRw 16	DQw 5 -
25.	MIS	L	20	neg	pos	O	A 2 A 11	B 44 Bw 60	-	DRw 12 DRw 14	DQw 2 DQw 7
26.	SW.	L	20	pos	neg	O	A 2 A 24	B 15 -	Cw 1	DR 9 DRw 12	DQw 7 -
27.	SD	L	38	neg	neg	A	A 2 A 24	B 18 -	Cw 1	DRw 12 -	DQw 1 -

28.	NH.	L	37	pos	neg	A	A 11 Aw 33	B 13 B 35	Cw 4	DRw 8 DRw 12	DQw 7 -
29.	SP.	L	33	neg	pos	B	A 2 -	B 35 Bw 75	Cw 4	DRw 12 -	DQw 7 -
30.	PS.	P	30	pos	neg	B	A 11 Aw 33	B 35 Bw 75	Cw 4	DRw 12 -	DQw 6 DQw 7
31.	RT.	L	27	pos	neg	B	A 2 A 24	B 35 Bw 75	Cw 4	DRw 12 -	DQw 6 -
32.	AM	L	22	pos	neg	B	A 2 A 24	B 18 Bw 52	Cw 4	DR 2 DRw 12	DQw 6 DQw 7
33.	A.M	L	41	neg	pos	A	A 24 -	B 18 Bw 75	-	DRw 12 -	DQw 4 -
34.	MT.	P	48	pos	neg	O	A 11 A 24	B 38 Bw 75	-	DR 2 DRw 12	DQw 5 DQw 5
35.	SP.	P	37	neg	pos	A	A 2 A 24	Bw 61 -	Cw 3	DRw 12 -	DQw 3 -
36.	SG.	L	47	neg	pos	O	A 30 A 34	B 35 B 62	Cw 2	DRw 15 -	DQw 6 -
37.	E.W.	L	39	neg	pos	A	A 2 A 24	B 18 B 38	Cw 4	DRw 12 -	DQw 5 -
38.	RR.	P	20	pos	neg	B	A 2 A 24	Bw 53 Bw 60	Cw 4	DRw 12 -	DQw 7 -
39.	DM.	L	20	neg	pos	A	A 11 -	B 15 Bw 53	-	DR 4 DRw 12	DQw 7 -
40.	PN.	P	39	neg	neg	A	A 24 -	B 18 Bw 75	-	DRw 12 DRw 15	DQw 7 -
41.	SL.	L	37	neg	pos	O	A 1 A 2	Bw 62 -	Cw 2	DRw 12 DRw 15	DQw 7 -
42.	H.S	L	22	neg	pos	B	A 24 Aw 34	B 35 Bw 75	Cw 2 Cw 4	DRw 15 -	DQw 6 -
43.	SM.	L	40	pos	neg	A	A 11 24	Bw 57 Bw 77	Cw 3	DRw 12 DRw 15	DQw 6 -
44.	M.A	L	49	neg	pos	B	A 2 Aw 33	B 44 Bw 53	-	DR 7 DRw 12	DQw 7 -

45.	SP.	L	44	pos	neg	O	A 24 -	B 7 B 51	-	DR 3 DRw 15	DQw 5 -
46.	SN.	P	31	neg	neg	O	A 24 -	Bw 75 -	-	DRw 8 DRw 12	DQw 7 -
47.	N.H	L	44	neg	pos	O	A 2 -	Bw 48 Bw 77	-	DRw 12 DRw 15	DQw 5 DQw 7
48.	BK.	L	29	neg	pos	O	A 11 -	B 18 Bw 75	-	DRw 12 DRw 15	DQw 7 -
49.	MH.	L	37	neg	neg	O	A 11 Aw 33	B 44 Bw 75	-	DR 7 DRw 12	DQw 3 -
50.	R.H.	L	50	neg	pos	O	A 2 A 11	Bw 77 -	-	DRw 12 -	DQw 7 -
51.	CH.	L	42	neg	pos	B	A 24	B 39 Bw 77	-	DRw 4 DRw 12	DQw 3 -
52.	HD.	P	36	pos	neg	A	A 24 -	B 18 -	-	DRw 12 -	DQw 3 DQw 5
53.	JN.	L	36	neg	neg	B	A 11 A 31	Bw 75 -	-	DRw 12 -	DQw 7 -
54.	ST.	L	43	pos	neg	B	A 11 A 33	B 44 -	-	DR 7 DRw 12	DQw 7 -
55.	FR.	L	36	neg	neg	O	A 24 -	B 35 Bw 75	Cw 4	DRw 12 -	DQw 7 -
56.	A.R.	L	41	neg	pos	A	A 2 A 11	B 13 Bw 75	-	DRw 12 DRw 15	DQw 4 DQw 7
57.	Y.M	P	20	pos	pos	B	A 24 -	B 18 Bw 75	-	DRw 12 -	DQw 7 -
58.	B.S.	L	37	neg	pos	O	A 1 A 24	B 37 B 38	-	DRw 12 -	DQw 5 -
59.	SJ.	L	33	neg	pos	O	A 11 A 24	B 35 B 38	Cw 4	DRw 8 DRw 12	DQw 6 DQw 7
60.	DHA.	L	26	neg	pos	O	A 24 -	B 18 Bw 61	Cw 4	DRw 12 -	DQw 3 -

61.	JS.	L	50	neg	pos	B	A 2 A 24	B 15 B 18	-	DR 7 -	DQw 2 DQw 5
62.	I.S	L	40	pos	neg	O	A 11 -	B 13 B 18	Cw 3	DRw 12 DRw 15	DQw 7 -
63.	SN.	P	32	neg	pos	O	A 24 -	B 15 -	-	DRw 12 -	DQw 7 -
64.	SR.	P	47	neg	pos	B	A 24 -	B 18 B 35	Cw 4	DR 4 DR 12	DQw 7 -
65.	T.Y	L	25	neg	pos	AB	A 24 -	B 18 Bw 75	-	DR 8 DRw 12	DQw 6 DQw 7
66.	KR.	P	36	neg	pos	A	A 24 -	B 35 B 38	Cw 4	DRw 12 DRw 15	DQw 7 -
67.	SD.	L	31	neg	neg	B	A 24 Aw 34	B 27 Bw 75	Cw 2 Cw 3	DRw 12 -	DQw 7 -
68.	SW.	L	35	neg	pos	B	A 11 -	Bw 75 -	-	DRw 12 -	DQw 3 -
69.	HR.	L	50	pos	neg	AB	A 11 -	B 27 Bw 75	Cw 3	DRw 12 DRw 14	DQw 7 -
70.	YH.	P	35	pos	neg	A	A 24 Aw 34	B 27 B 38	-	DRw 12 DRw 15	DQw 5 DQw 7
71.	S.P	P	33	neg	pos	B	A 2 A 24	B 35 B 38	Cw 4	DRw 12 DRw 15	DQw 5 DQw 7
72.	PSP.	L	50	neg	pos	A	Aw 33 -	B 38 B 44	-	DRw 12 DRw 15	DQw 5 DQw 7
73.	TS.	L	50	neg	pos	O	A 11 Aw 33	B 18 B 44	-	DR 3 DR 8	DQw 7 -
74.	NT	L	21	pos	neg	A	A 24 -	B 44 Bw 75	-	DR 3 DRw 12	DQw 7 -
75.	A.P.	L	33	neg	pos	O	A 2 A 24	B 38 Bw 75	-	DRw 12 DRw 15	DQw 5 DQw 7
76.	S.H.	L	40	neg	pos	O	A 2 A 24	B 18 Bw 60	Cw 3	DRw 15 -	DQw 6 -

77.	T.W.	L	20	neg	pos	A	A 24 -	B 35 Bw 75	Cw 4	DRw 12 DRw 14	DQw 7 -
78.	PR.	L	50	pos	neg	O	A 24 -	Bw 53 Bw 75	Cw 4	DR 3 -	DQw 6 DQw 7
79.	S.S.	L	49	pos	neg	B	A 24 -	B 18 B 38	-	DRw 12 DRw 15	DQw 5 DQw 7
80.	BD.	L	48	neg	neg	O	Aw 33 -	Bw 53 Bw 75	Cw 4	DRw 12 -	DQw 7 -
81.	SKH.	L	25	pos	neg	O	A 11 A 24	B 18 Bw 75	-	DRw 12 DRw 14	DQw 7 -
82.	SM.	L	44	neg	pos	A	A 2 A 24	Bw 53 Bw 75	-	DRw 12 DRw 14	DQw 7 -
83.	M.S.	L	50	neg	pos	B	A 11 -	Bw 53 Bw 75	Cw 4	DR 9 DRw 12	DQw 7 -
84.	S.E	L	27	pos	neg	O	A 2 -	B 18 Bw 61	-	DR 8 DR 11	DQw 7 -
85.	SB.	L	47	neg	neg	AB	A 11 -	Bw 56 Bw 75	Cw 1	DRw 12 -	DQw 6 -
86.	N.A.	L	35	pos	neg	O	A 24 -	B 35 Bw 77	-	DRw 8 DRw 12	DQw 6 DQw 7
87.	SP.	L	50	neg	pos	O	A 2 A 24	B 18 B 75	-	DRw 12 DRw 15	DQw 5 DQw 6 DQw 7
88.	TN.	P	50	neg	pos	A	A 24 Aw 34	B 18 Bw 75	Cw 4	DRw 15 -	DQw 6 -
89.	IT	L	50	neg	pos	B	A 2 A 24	B 35 Bw 75	-	DRw 12 -	DQw 7 -
90.	DN.	L	33	neg	pos	B	A 24 -	B 18 B 35	Cw 4	DRw 12 -	DQw 7 -
91.	SMT	P	38	neg	neg	AB	A 11 -	B 38 Bw 75	-	DRw 12 DRw 15	DQw 7 -
92.	I.B.	L	37	neg	neg	AB	A 24 Aw 33	B 18 Bw 75	-	DRw 12 -	DQw 7 -

93.	B.P.	L	26	neg	pos	A	A 24 Aw 33	B 8 B 44	-	DRw 12 -	DQw 5 DQw 7
94.	N.D.	L	42	neg	pos	O	A 11 A 24	B 27 Bw 75	-	DR 8 DRw 12	DQw 5 DQw 7
95.	A.F.	L	27	neg	neg	O	A 24 -	Bw 75 -	Cw 4	DRw 12 -	DQw 5 DQw 7
96.	MR.	P	28	neg	pos	AB	A 24 Aw 34	B 18 Bw 77	-	DRw 12 DRw 13	DQw 7 -
97.	SG.	P	29	pos	neg	B	A 11 A 24	B 35 -	Cw 4	DRw 18 -	DQw 6 DQw 7
98.	MD.	L	23	pos	neg	O	A 24 -	Bw 75 -	-	DRw 12 -	DQw 7 -
99.	B.P.	L	38	neg	neg	O	A 24 -	B 18 Bw 75	Cw 4	DRw 12 DRw 15	DQw 6 DQw 7
100.	SM	P	50	neg	neg	B	A 24 Aw 33	B 35 B 51	Cw 1 Cw 4	DRw 12 DRw 15	DQw 6 DQw 7
101.	SK	P	35	neg	pos	O	A 2 A 23	B 18 B 38	Cw 4	DRw 11 DRw 17	DQw 6 -
102.	ST	P	35	pos	neg	O	A 2 A 11	B 15 B 51	-	DR 7 DRw 12	DQw 2 DQw 7
103.	SY.	L	35	neg	neg	B	A 9 -	B 15 B 35	-	DRw 12 DRw 14	DQw 7 -
104.	ED	P	22	pos	neg	B	A 11 A 29	B 7 B 18	-	DRw 4 DRw 15	DQw 6 -
105.	MT.	P	37	neg	pos	B	A 24 -	B 15 B 38	-	DRw 12 DRw 15	DQw 6 DQw 7

Lampiran 6.

Daftar distribusi Antigen HLA dan Golongan Darah ABO pada Kelompok II, atau Kelompok Pasca Infeksi VHB dengan Kekebalan Protektif (ANTI-HBs > 10 mIU/ml).

No	Nama	Jenis Kelamin (L/P)	Usia	Gol darah. ABO	Antigen HLA				
					A	B	C	DR	DQ
1.	SY	L	35	O	A 11 A 24	Bw 63 -	-	DR 9 DRw 15	DQw 7 -
2.	MJ.	L	22	O	A 24 Aw 34	Bw 48 Bw 75	Cw 4	DR 2 DRw 12	DQw 1 -
3.	UT.	P	50	O	A 11 A 24	B 7 Bw 75	Cw 1	DR 2 DRw 12	DQw 1 DQw 7
4.	RT	P	32	AB	A 2 A 24	B 35 Bw 51	-	DRw 12 -	DQw 5 DQw 7
5.	SH.	P	37	A	A 11 A 24	B 18 Bw 75	-	DR 7 DRw 12	DQw 7 -
6.	B.T.	L	29	A	A 24	B 35 Bw 51	-	DR 2 DRw 12	DQw 1 DQw 3
7.	D.Y.	L	20	O	A 24 Aw 34	B 35 Bw 75	Cw 2 Cw 4	DRw 10 DRw 15	DQw 5
8.	D.P.	L	20	O	A 11 A 24	B 7 Bw 62	-	DRw 12 DRw 15	DQw 3 -
9.	S.S.	P	32	O	A 2 -	Bw 75 -	-	DR 4 DRw 12	DQw 7 -
10.	S.I.	P	35	O	A 24 A 26	B 35 Bw 75	-	DRw 12 -	DQw 7 -

11. H.L.	L	26	B	A 2 A 24	B 35 Bw 61	-	DR 1 DRw 12	DQw 6 DQw 7
12. T.W.	P	26	B	A 11 Aw 33	B 44 Bw 58	Cw 3	DRw 15 -	DQw 6 -
13. A.T.	P	25	B	A 11 Aw 34	B 51 Bw 77	Cw 2	DRw 12 DRw 15	DQw 7 -
14. T.E.	L	26	O	A 24 Aw 33	B 35 B	Cw 4	DR 7 DRw 12	DQw 7 -
15. SR.	P	27	B	A 11 Aw 33	Bw 57 Bw 77	Cw 3	DRw 12 DRw 32	DQw 1 DQw 7
16. D.H.	P	23	O	A 11 Aw 33	B 35 Bw 75	Cw 4	DRw 12 -	DQw 3 -
17. S.H.	L	45	A	A 2 Aw 33	Bw 58 Bw 77	-	DRw 12 -	- -
18. WK.	L	50	B	A 24 -	B 27 B 35	Cw 4	DRw 12 DRw 15	DQw 5 DQw 7
19. S.M.	P	30	B	A 11 A 24	B 35 Bw 60	Cw 3 Cw 4	DRw 8 DRw 12	DQw 1 DQw 7
20. S.H.	P	28	O	A 2 A 29	B 7 Bw 62	Cw 3	DRw 12 DRw 15	DQw 6 -
21. E.Y.	P	23	B	A 24 -	B 15 B 18	-	DRw 12 DRw 15	DQw 7 -
22. R. H.	L	25	B	A 2 Aw 34	B 18 B 75	-	DRw 12 -	DQw 7 -
23. SR.	P	49	A	A 11 A 24	B 77 -	-	DR 4 DRw 12	-
24. S.R.	P	22	A	A 11 A 24	Bw 77 -	-	DR 3 DRw 12	DQw 6 DQw 7
25. A.T.	L	27	O	A 24 Aw 33	B 44 Bw 77	-	D 7 DRw 12	DQw 7 -
26. L.P.	P	33	A	A 24 -	B 18 B 35	Cw 4	DRw 12 -	DQw 7 -
27. S.B.	P	26	O	Aw 33 Aw 34	B 44 Bw 75	Cw 2	DR 7 DRw 15	DQw 2 DQw 6

28. MD.	P	50	B	A 11 A 24	B 35 Bw 75	Cw 4	DRw 12 -	DQw 5 -
29. SY.	P	33	A	A 24 -	Bw 75 -	-	DRw 12 -	DQw 7 -
30. SD.	L	31	A	A 11 A 24	B 12 Bw 75	-	DRw 12 -	DQw 7 -
31. BG.	P	35	B	A 2 Aw 33	B 18 B 44		DR 7 DRw 15	DQw 1 -
32. MS.	L	50	B	A 24 -	B 55 Bw 75	Cw 1	DRw 12 DRw 15	DQw 6 -
33. YT.	L	30	O	A 11 A 24	B 18 -	-	DRw 12 -	DQw 7 -
34. LT.	P	24	B	Aw 66 -	B 13 Bw 75	Cw 3	DR 7 DR 8	DQw 3 DQw 6
35. SH.	L	37	A	A 11 -	B 18 Bw 58	-	DRw 15 -	DQw 5 -
36. SH.	L	50	A	A 11 A 24	B 18 B 38	-	DR 8 DR 15	DQw 5 -
37. DS.	L	48	A	A 24 -	Bw 61 Bw 75	Cw 3	DR 9 DRw 12	DQw 7 -
38. DR.	L	43	A	A 11 A 24	Bw 75 -	Cw 3	DRw 12 -	DQw 3 -
39. SK.	P	45	O	A 11 A 24	B 35 Bw 75	Cw 4	DR 4 DRw 12	DQw 7 -
40. B.S.	L	50	B	A 2 -	Bw 62 -	-	DRw 12 -	DQw 3 -
41. SGY	L	42	O	A 11 A 24	B 15 -	-	DRw 12 -	DQw 7 -
42. ED.	L	35	A	A 3 A 33	B 35 Bw 77	-	DRw 12	DQw 7
43. EN	P	34	A	A 24 -	B 18 B 35	Cw 4	DRw 12 -	DQw 7 -

44. ERN	P	26	O	A 1 A 24	B 35 Bw 57	Cw 4	DRw 12 -	DQw 7 -
45. H.S.	P	23	B	A 1 A 3	B 37 Bw 57	Cw 4	DR 3 DR 7	DQw 2 DQw 3
46. HD.	L	27	A	A 24 Aw 34	Bw 75 Bw 77	-	DRw 12 DRw 15	DQw 5 DQw 7
47. SP.	L	38	A	A 2 A 11	Bw 75 -	-	DRw 12 DRw 14	DQw 7 -
48. DM.	L	28	B	A 1 A 24	B 35 Bw 75	-	DRw 12 DRw 15	DQw 6 DQw 7
49. KT.	P	23	O	A 24 -	B 18 B 35	Cw 4	DR 7 -	DQw 6 DQw 7
50. S.M.	P	50	A	A 24 -	B 18 -	-	DR 4 DRw 12	DQw 7 -
51. SK.	L	50	O	A 24 -	B 18 -	-	DR 4 DRw 12	DQw 7 -
52. I.H.	L	35	O	A 11 Aw 34	B 13 Bw 75	Cw 2	DRw 15 -	DQw 6 -
53. ND.	L	36	O	A 24 -	Bw 77 -	-	DRw 12 -	DQw 6 DQw 7
54. SY.	L	48	O	A 24 -	B 18 B 77	-	DRw 12 DRw 15	DQw 5 DQw 7
55. TH	P	20	B	A 11 -	Bw 61 -	-	DR 9 -	DQw 3 -
56. D.R.	P	20	B	A 11 A 24	B 38 Bw 75	-	DRw 12 DRw 15	DQw 5 DQw 7
57. SD.	P	47	A	A 24 -	B 27 B 38	-	DRw 12 DRw 15	DQw 5 DQw 7
58. TH.	L	50	A	A 3 A 11	B 7 Bw 62	-	DR 2	DQw 5
59. RW.	P	41	O	A 2 A 24	B 27 B 35	Cw 4	DRw 12 -	DQw 7 -

60. STW.	P	23	B	A 24 -	B 75 -	-	DRw 12 -	DQw 7 -
61. SK.	P	48	A	A 24 -	B 27 B 75	Cw 3	DRw 12 DRw 15	DQw 7 -
62. BH.	L	48	O	A 24 -	B 7 Bw 75	-	DRw 2 DRw 11	DQw 5 DQw 7
63. DN.	P	49	A	A 11 -	B 18 B 38	-	DR 4 DR 17	DQw 7 -
64. KTN.	P	45	O	A 24 Aw 34	Bw 75 -	Cw 2	DRw 15 -	DQw 6 -
65. UMA.	L	50	A	A 11 Aw 34	Bw 53 -	Cw 4	DRw 12 DRw 14	DQw 6 -
66. MKT.	L	50	O	A 24 -	B 18 Bw 75	-	DRw 15 -	DQw 6 -
67. PRN.	L	50	B	A 11 A 24	B 38 Bw 77	-	DRw 15 -	DQw 5 -
68. KT	P	42	AB	A 2 Aw 34	Bw 75 Bw 77	-	DRw 12 DRw 15	DQw 5 DQw 7
69. AM.	P	48	O	A 2 A 24	B 7 Bw 52	-	DRw 12 -	DQw 7 -
70. STS.	P	37	O	A 24 A 34	B 35 Bw 75	Cw 2 Cw 4	DRw 15 -	DQw 5 -
71. TM	P	33	O	A 11 Aw 34	B 44 Bw 75	-	DRw 8 DRw 10	DQw 6 -
72. RY.	P	25	B	A 11 A 24	B 35 Bw 75	Cw 2 Cw 4	DRw 12 DRw 14	DQw 6 -
73. SM.	L	50	O	A 10 A 24	Bw 75 -	Cw 2	DRw 12 DRw 15	DQw 1 DQw 7
74. MH.	P	42	O	A 2 A 24	B 35 Bw 75	Cw 4	DRw 15 -	DQw 5 -
75. TB.	L	35	O	A 11 A 24	Bw 56 Bw 75	Cw 1	DRw 12 -	DQw 3 -

76. SP.	P	30	B	A 11 A 24	B 27 Bw 77	-	DRw 12 DRw 15	DQw 6 -
77. ST.	P	25	O	A 11 A 24	B 27 Bw 75	Cw 3	DRw 12 -	DQw 7 -
78. SM.	L	49	A	A 2 -	B 38 Bw 57	-	DR 7 DRw 12	DQw 3 DQw 7
79. SP.	P	37	B	A 24 -	B 35 Bw 75	Cw 4	DRw 12 -	DQw 7 -
80. P.S.	L	50	A	A 11 A 24	B 18 Bw 75	-	DRw 12 DRw 14	DQw 7 -
81. MK.	L	50	O	A 24 -	Bw 52 Bw 75	-	DRw 15 -	DQw 6 -
82. ST.	P	48	O	A 24 Aw 33	B 7 Bw 77	-	DR 7 DRw 12	DQw 7
83. SM.	L	25	O	A 24 -	B 27 B 44	Cw 3	DRw 12 DRw 15	DQw 5 DQw 7
84. SH.	P	28	O	A 24 -	B 27 Bw 75	Cw 1	DRw 12 DRw 15	DQw 5 -
85. YT.	L	29	A	A 2 -	B 18 Bw 77	-	DRw 12 DRw 15	DQw 5 -
86. IS.	P	49	O	A 11 -	B 27 Bw 62	-	DRw 12 DRw 15	DQw 3 DQw 5
87. SW.	P	47	O	A 24 Aw 33	Bw 58 Bw 62	Cw 6	DR 3 DRw 12	DQw 2 DQw 7
88. STY.	P	50	O	A 11 A 30	Bw 48 Bw 77	-	DR 9 DRw 12	DQw 7 -
89. SB.	P	50	O	A 2 A 24	Bw 62 -	Cw 4	DRw 12 DRw 15	DQw 5 DQw 7
90. SK.	P	50	B	A 24 A 33	B 44 -	Cw 4	DRw 12 DRw 15	DQw 5 DQw 7
91. ST.	P	47	B	A 2 -	B 7 B 13	Cw 1 Cw 4	DRw 12 DRw 15	DQw 5 DQw 7

92. WD.	P	32	A	A 2 A 24	B 18 -	-	DRw 15 -	DQw 5 -
93. SD.	P	46	O	A 11 A 33	B 35 B 44	Cw 4	DR 7 DRw 12	DQw 7 -
94. SN.	P	42	B	A 2 A 24	B 7 Bw 75	-	DRw 12 -	DQw 7 -
95. MY.	P	47	O	A 2 -	Bw 52 Bw 77	-	DRw 12 DRw 14	DQw 7 -
96. MT.	L	26	O	A 10 A 11	Bw	-	DRw 12 DRw 14	DQw 7 -
97. MS.	P	32	A	A 2 -	B 44 Bw 75	-	DR 9 DRw 12	DQw 7 -
98. S.P.A	P	27	B	A 24 -	Bw 53 Bw 75	-	DR 7 DRw 12	DQw 7 -
99. MD.	P	35	A	A 24 Aw 34	Bw 52 Bw 75	Cw 8	DR 4 DR 8	DQw 3 DQw 7
100. A.C.	L	35	A	A 24 -	B 35 Bw 77	Cw 4	DRw 13 DRw 15	DQw 6 -
101. A.B.A	L	22	A	A 11 A 34	B 15 B 18	Cw 4	DRw 12 DRw 15	DQw 5 DQw 7
102. IR.	L	26	AB	A 2 A 33	B 18 B 44	Cw 1	DRw 12 DRw 15	DQw 6 -
103. PD.	L	48	B	A 11 -	B 15 -	-	DRw 12 DRw 14	DQw 6 -
104. A.K.	L	50	B	A 11 A 24	B 15 Bw 61	Cw 1	DR 9 DRw 17	DQw 6 -
105. G.S.	L	34	O	A 24 -	B 27 B 38	Cw 3	DRw 12 DRw 15	DQw 6 -

Lampiran 7. Hasil analisis statistika perbedaan frekuensi antigen HLA kelas I lokus A antara kelompok I dan II

----- CROSSTAB / CHI-SQUARE TESTS -----
 BEDAAN FREKUENSI ANTIGEN HLA SPESIFITAS (A) KELOMPOK I DAN II

OBSERVED FREQUENCIES

	1	2	TOTAL
1	2	2	4
2	31	22	53
3	0	3	3
4	1	0	1
5	0	2	2
6	31	41	72
7	1	0	1
8	73	70	143
9	0	1	1
10	1	1	2
11	1	1	2
12	1	0	1
13	22	14	36
14	0	14	14
15	1	1	2
TOTAL	165	172	337

CHI-SQUARE = 27.624, D.F. = 14, PROB. = .0160

Lampiran 8. Hasil analisis statistika perbedaan frekuensi antigen HLA kelas I lokus B antara kelompok I dan II

----- CROSSTAB / CHI-SQUARE TESTS -----

DER DATA FOR: B:HLA-B LABEL: PERBANDINGAN AG-HLA-B KELOMPOK I DAN II
 BER OF CASES: 19 NUMBER OF VARIABLES: 2

BANDINGAN FREKUENSI ANTIGEN HLA SPESIFITAS B KELOMPOK I & II

OBSERVED FREQUENCIES

	1	2	TOTAL
1	5	4	9
2	2	4	6
3	11	2	13
4	2	4	6
5	1	4	5
6	3	2	5
7	3	4	7
8	4	7	11
9	47	42	89
10	7	18	25
11	2	9	11
12	5	3	8
13	7	4	11
14	1	0	1
15	31	21	52
16	8	10	18
17	0	1	1
18	17	7	24
19	1	0	1
TOTAL	157	146	303

CHI-SQUARE = 30.483, D.F. = 18, PROB. = .0330

Lampiran 9. Hasil analisis statistika perbedaan frekuensi antigen HLA kelas I lokus C antara kelompok I dan II

----- CROSSTAB / CHI-SQUARE TESTS -----
 PERBEDAAN FREKUENSI ANTIGEN HLA SPESIFITAS C KELOMPOK I DAN II

OBSERVED FREQUENCIES

	1	2	TOTAL
1	4	7	11
2	4	8	12
3	12	12	24
4	35	26	61
5	0	1	1
6	0	1	1
TOTAL	55	55	110

CHI-SQUARE = 5.479, D.F. = 5, PROB. = .3602

Lampiran 10. Hasil analisis statistika perbedaan frekuensi antigen HLA kelas I lokus D antara kelompok I dan II

----- CROSSTAB / CHI-SQUARE TESTS -----
PERBANDINGAN FREKUENSI ANTIGEN HLA SPESIFITAS D KELOMPOK I & II

OBSERVED FREQUENCIES

	1	2	TOTAL
1	6	5	11
2	6	3	9
3	4	7	11
4	7	12	19
5	10	5	15
6	1	2	3
7	3	1	4
8	59	79	138
9	30	41	71
10	2	0	2
11	1	0	1
12	5	7	12
13	4	3	7
14	5	12	17
15	1	0	1
16	20	25	45
17	24	23	47
18	75	65	140
19	1	0	1
TOTAL	264	290	554

CHI-SQUARE = 19.300, D.F. = 18, PROB. = .3736

Lampiran 11.

Hasil Analisis Statistik Nilai chi kuadrat, p dan
odds ratio Antigen HLA Antara Kelompok I dan
Kelompok II

HLA Ag.	ODDS RATIO	CHI KUADRAT	NILAI p	NILAI p FISHER (2 EKOR)
A1	1.000	.00	1.0000	1.0000
A2	1.028	.01	.9329	1.0000
A3		3.04	.0811	.2464
A9		1.00	.3161	1.0000
A11	.654	2.11	.1460	.1906
A23		1.00	.3161	1.0000
A24	1.141	.20	.6570	.7673
A26		1.00	.3161	1.0000
A29	1.000	.00	1.0000	1.0000
A10		2.02	.1553	.4976
A30	1.000	.00	1.0000	1.0000
A31		1.00	.3161	1.0000
Aw33	1.876	2.78	.0956	.1378
Aw34		13.86	.0002	.0002
Aw66	1.000	.00	1.0000	1.0000
B7	.214	4.49	.0341	.0589
B8		1.00	.3161	1.0000

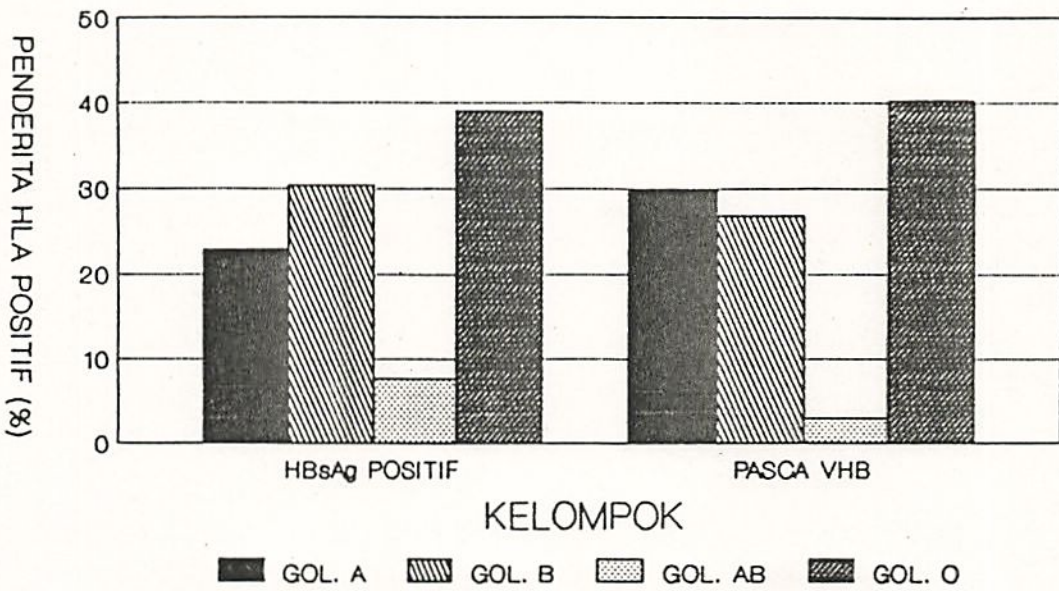
Bw77	.345	5.49	.0191	.0315
Cw1	.554	.86	.3528	.5377
Cw2	.480	1.41	.2343	.3734
Cw3	1.000	.00	1.0000	1.0000
Cw4	1.519	1.87	.1713	.2238
Cw6		1.00	.3161	1.0000
Cw8		1.00	.3161	1.0000
DR1	1.000	.00	1.0000	1.0000
DR2	1.212	.00	.7568	1.0000
DR3	2.061	1.04	.3067	.4982
DR4	.554	.86	.3528	.5377
DR7	.554	1.45	.2290	.3362
DR8	1.875	1.22	.2685	.4076
DR9	.485	1.04	.3067	.4982
DR10	.495	.34	.5609	1.0000
DRw11	3.029	1.00	.3173	.6214
DRw12	1.831	2.98	.0845	.1198
DRw13	2.019	.34	.5609	1.0000
DRw15	.624	2.57	.1086	.1444
DRw16		2.02	.1553	.4976
DRw18		1.00	.3161	1.0000
DRw52	.956	.02	.8803	1.0000
DRw53	.774	.38	.5363	.6807

B13	1.700	.52	.4709	.7212
B15	1.804	.86	.3528	.5377
B17		1.00	.3161	1.0000
B18	1.676	2.56	.1099	.1498
B27	.784	.24	.6220	.8061
B35	.945	.03	.8664	1.0000
B37		1.00	.3161	1.0000
B38	2.705	4.70	.0301	.0491
B39		1.00	.3161	1.0000
B44	1.000	.00	1.0000	1.0000
B45		1.00	.3161	1.0000
B48	.495	.34	.5609	1.0000
Bw51	1.263	.12	.7333	1.0000
Bw52	.490	.69	.4704	.6829
Bw53	6.027	6.64	.0100	.0186
Bw55		2.02	.1553	.4976
Bw56	1.000	.00	1.0000	1.0000
Bw57	.490	.69	.4704	.6829
Bw58	.243	1.84	.1745	.3690
Bw60	1.515	.20	.6508	1.0000
Bw61	.743	.15	.7007	1.0000
Bw62	.554	.86	.3528	.5377
Bw63		1.00	.3161	1.0000
Bw75	1.216	.49	.4851	.5766

DQw1	.700	.35	.5521	.7677
DQw2	1.215	.06	.8023	1.0000
DQw3	.470	2.19	.1391	.2170
DQw4		1.00	.3161	1.0000
DQw5	.839	.26	.6080	.7326
DQw6	1.056	.03	.8685	1.0000
DQw7	1.538	2.14	.1432	.1875
DQw8		1.00	.3161	1.0000

Lampiran 12.

Diagram Batang Kelompok HBsAg Positif > 6 Bulan Dan Pasca Infeksi VHB Dengan Kekebalan Protektif



Lampiran 13.

Diagram Batang Kelompok HBsAG Positif > 6 Bulan Dan Pasca Infeksi VHB Dengan Kekebalan Protektif

