

1. HEPATITIS B SURFACE ANTIGEN
2. IMMUNOGENETICS.

Diterbitkan untuk ujian Tahap II
penelitian Disertasi

**PERBEDAAN IMUNOGENISITAS HEPATITIS B
SURFACE ANTIGEN (HBsAG)
DARI BERBAGAI SUBTIPE
STUDI SEROEPIDEMIOLOGIK DAN EKSPERIMENTAL**

kk
Drs k 44/02
Mul
P



MILIK
PERPUSTAKAAN
UNIVERSITAS AIRLANGGA
SURABAYA

Oleh :

Mulyanto

Nim : 098910652D

**UNIVERSITAS AIRLANGGA
SURABAYA
1992**

PERBEDAAN IMUNOGENISITAS HEPATITIS B SURFACE ANTIGEN
(HBsAg) DARI BERBAGAI SUBTIPE
STUDI SEROEPIDEMIOLOGIK DAN EKSPERIMENTAL

Disertasi

untuk memperoleh gelar Doktor
dalam Ilmu Kesehatan pada
Universitas Airlangga
dibawah pimpinan Rektor Universitas Airlangga
Profesor dr. H.R. Soedarso Djojonegoro
untuk dipertahankan dihadapan
Rapat Senat Terbuka Universitas Airlangga, pada
hari Sabtu
tanggal 25 Januari 1992
jam 10.00 WIB

Oleh

Mulyanto

lahir di Cilacap pada 20 Mei 1948

Dibawah bimbingan :

Promotor : Profesor Dr.dr. F.X. Budhianto Suhadi

Ko-promotor : Profesor dr. R. Soemarto

Pembantu promotor : Dr.dr. Soewignjo Soemohardjo

Diuji pada tanggal 18 Desember 1991

PANITIA PENGUJI DISERTASI :

Ketua : Profesor dr. Rachmat Santoso
Anggota : 1. Profesor dr. Sri Utari Purnomo
2. Profesor dr. Eddy Pranowo Soedibjo MPH
3. Profesor Dr.dr. F.X. Budhianto Suhadi
4. Profesor dr. R. Soemarto
5. Dr.dr. Soewignjo Soemohardjo

Ditetapkan dengan
Surat Keputusan Rektor
Universitas Airlangga
No. 10452/PT03.H/I/1991
Tanggal : 24 Desember 1991

UCAPAN TERIMA KASIH

Pertama-tama saya panjatkan puji syukur kehadapan Tuhan Yang Maha Esa yang telah melimpahkan taufik dan hidayah-Nya kepada saya sekeluarga, sehingga saya dapat menyelesaikan Pendidikan Doktor ini.

Dengan selesainya disertasi ini, perkenankanlah saya menyampaikan terima kasih yang sebesar-besarnya kepada :

Prof. Dr.dr. F.X. Budhianto Suhadi, Guru Besar dalam Ilmu Patologi Klinik, Kepala Lab/UPF Patologi Klinik Fakultas Kedokteran Universitas Airlangga/RSUD dr. Soetomo dan promotor saya, yang telah memberikan dorongan dan semangat serta membimbing saya dalam menyelesaikan disertasi; yang dari sejak awal telah memberikan petunjuk-petunjuk dan dorongan kepada saya untuk segera mengikuti Pendidikan Doktor;

Prof. dr. R.Soemarto, Guru Besar dalam Ilmu Penyakit Dalam, selaku ko-promotor, yang telah membimbing saya dengan efisien dan memberikan saya rasa percaya diri;

Dr.dr. Soewignjo Soemohardjo, Kepala UPF Penyakit Dalam RSU Mataram dan Kepala Laboratorium Hepatitis Bumi Gora NTB, selaku pembantu promotor, yang telah membimbing saya mengenal lebih jauh Ilmu Penyakit Dalam/Penyakit Hati sejak lebih dari 15 tahun yang lalu, pembimbing yang sekaligus juga berperan sebagai mitra kerja memungkinkan timbulnya suasana bebas sehingga menumbuhkan kreativitas, pembimbing yang juga sebagai sponsor dana telah memberikan kepada saya kesempatan untuk lebih berkonsentrasi dalam menyelesaikan disertasi ini;

Prof. Makoto Mayumi MD, Kepala Divisi Imunologi Fakultas Kedokteran Jichi di Jichi, Jepang, yang telah membimbing dalam imunologi hepatitis B dan memberikan kesempatan kepada saya untuk mengikuti kursus-kursus imunologi hepatitis B di Jepang;

Ucapan terima kasih saya sampaikan pula kepada :

Rektor Universitas Airlangga, Profesor dr. H.R. Soedarso Djojonegoro atas kesempatan dan fasilitas yang diberikan kepada saya untuk mengikuti Program Pendidikan Pascasarjana Strata 3;

Rektor dan Senat Universitas Airlangga yang telah memberikan kesempatan kepada saya untuk mempertahankan disertasi saya ini di depan Rapat Senat Terbuka;

Direktur Program Pascasarjana Universitas Airlangga, Prof. Dr. Soetarjadi Apt., atas kesempatan dan fasilitas yang diberikan kepada saya untuk mengikuti program pendidikan ini sampai selesai;

Para Penguji Disertasi/Penilai Proposal yang telah memberikan masukan, saran, sanggahan dan koreksi sehingga disertasi ini dapat selesai pada waktunya; beliau adalah : Prof. Dr.dr. Marsetio Donosepoetro, Prof. dr. Rachmat Santoso, Prof. dr. Sri Utari Purnomo, Prof. dr. Eddy Pranowo Soedibjo MPH, Prof. Dr.dr. F.X. Budhianto Suhadi, Prof. dr. R. Soemarto, Dr.dr. Soewignjo Soemohardjo, Prof. Dr.dr. Thomas Kardjito, Dr. M. Zaenuddin, dr. Widodo JP, MPH, Dr. PH, dan dr. Widawati Soemarto;

Gubernur Kepala Daerah Tingkat I Propinsi Nusa Tenggara Barat, Bapak H. Warsito, selaku Ketua Umum Yayasan Hati Sehat Mataram atas kesempatan yang diberikan kepada saya untuk menggunakan fasilitas Laboratorium Hepatitis Bumi Gora NTB dalam rangka penelitian disertasi ini;

Rektor Universitas Mataram, Ir. M. Qazuini MSc dan Dekan Fakultas Peternakan Universitas Mataram, Ir. Hasjim, atas kesempatan yang diberikan kepada saya untuk mengikuti program pendidikan doktor ini;

Direktur Laboratorium Hepatika Mataram, dr. D. Sumarsidi, atas bantuan dan fasilitas yang diberikan untuk penelitian disertasi ini, pengaturan managerial dan kesediaannya menggantikan tugas-tugas rutin saya telah sangat membantu selesainya disertasi ini;

dr. Stevanus Gunawan, staf Balai Laboratorium Kesehatan Mataram dan Laboratorium Hepatitis Bumi Gora NTB, atas kesediaannya memikul beban tugas rutin saya di laboratorium Hepatika dan atas diskusi yang hangat serta koreksinya dalam rangka menyusun disertasi ini;

Kepala DTD PMI DKI Jakarta, dr. Sukanthini dan mantan Kepala DTD PMI Surabaya, dr. Loekman Ichsan, atas bantuannya mengirim darah donor pengidap virus hepatitis B untuk penelitian disertasi ini;

Tetsuo Nakamura PhD, Presiden Institute of Immunology di Tokyo, Jepang, atas bantuan reagen Elisa dan fasilitas laboratorium untuk penelitian disertasi ini;

Fumio Teuda PhD dan Dr. Tanaka dari Institute of Immunology, Tokyo, atas bimbingan dan bantuannya melakukan pemeriksaan silang dan pemeriksaan elektronmikroskopik dalam rangka penelitian disertasi ini;

Saudara Imam Basuki, Ir. Sulaiman Ngongu D, Dra. Nuryandari beserta staf Laboratorium Hepatika, atas bantuan teknis selama saya melakukan penelitian disertasi ini;

Ir. Yahya Mugiyono SU, Ir. Samiadi SU dan Ir. Sri Widhiharti SU, dari Puskom Unram dan Fakultas Peternakan Universitas Mataram, atas bantuannya dalam analisa data;

dr. Gomeus Effendy, dr. David Handoyo Mulyono dan dr. Herry Purbayu, atas bantuan teknik komputer dalam mengedit naskah disertasi serta suasana kondusif yang diberikan selama saya berada di Surabaya dalam rangka program pendidikan ini;

Drs. Redjani, Ketua Kelas, yang telah banyak membantu kelancaran urusan administratif dan penggandaan disertasi;

Bapak Abdoel Rasjid SH,LLM beserta keluarga, yang dengan penuh rasa kekeluargaan telah memberikan suasana belajar yang baik selama saya tinggal di rumah beliau;

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

Pada Kesempatan ini saya juga menyampaikan terima kasih yang sebesar-besarnya kepada Ibu dan mendiang Ayah saya yang telah mengasuh dan membesarkan saya, memberikan dasar-dasar berpikir logis dan suasana demokratis sehingga tercipta lahan yang baik untuk berkembangnya kreativitas.

Akhirnya ucapan terima kasih saya sampaikan kepada istri saya Enny serta anak-anak kami Aang dan Joko, yang dengan penuh pengertian serta pengorbanannya telah memberikan kepada saya kesempatan untuk lebih berkonsentrasi 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 saya.

DAFTAR ISI

	Halaman
DAFTAR TABEL	xi
DAFTAR GAMBAR	xii
LAMPIRAN	xiii
I. PENDAHULUAN	
1. Latar Belakang	1
2. Masalah	4
3. Tujuan Penelitian	4
4. Hipotesis	5
II. TINJAUAN PUSTAKA	6
A. Virologi Virus Hepatitis B (VHB)	6
1. Hepatitis Core Antigen (HBcAg)	8
2. Hepatitis e Antigen (HBeAg)	9
3. Hepatitis B Surface Antigen (HBsAg)	10
4. Antigen Pre-S	16
B. Biologi Molekuler VHB	17
1. Struktur DNA Virion	18
2. Organisasi Genetik VHB	19
3. Heterogenitas Viral	26
4. DNA Virus Dalam Hepatosit	27
5. Replikasi DNA	29
C. Petanda Infeksi VHB	31
D. Epidemiologi Infeksi VHB	33
1. Prevalensi Subtipe HBsAg	35
2. Frekuensi HBeAg	37
E. Mekanisme Terjadinya Kerusakan Sel Hati	38

	Halaman
F. Perjalanan Penyakit	42
1. Subtipe HBsAg dan Perjalanan Penyakit	44
2. HBeAg dan Perjalanan Penyakit	45
3. Antigen Pre-S dan Subtipe HBsAg	46
4. Antigen Pre-S Pada Berbagai Pengidap HBsAg	46
G. Imunisasi	50
1. Sifat-sifat Antigen	50
2. Imunisasi Pada Binatang Percobaan	51
H. Vaksin Hepatitis B	54
I. Antibodi Terhadap HBsAg (anti-HBs)	57
1. Respon Anti-HBs Pada Vaksinasi Hepatitis B	58
2. Respon Anti-HBs Pada Percobaan Binatang	60
3. Heterogenitas Anti-HBs	61
J. Ultrasentrifugasi	63
K. Pemurnian HBsAg	66
III. MATERI DAN METODA	71
1. Tempat dan Waktu Penelitian	71
2. Materi Penelitian	71
3. Metoda Penelitian	72
IV. HASIL DAN BAHASAN	83
V. KESIMPULAN DAN SARAN	124
RINGKASAN	127
DAFTAR PUSTAKA	133
LAMPIRAN	158

DAFTAR TABEL

	Halaman
Tinjauan Pustaka	
1. Petanda serologik infeksi VHB	32
2. Distribusi sub tipe utama HBsAg di Indonesia	36
Hasil dan Bahasan	
1. Umur donor darah menurut sub tipe HBsAg	83
2. Prevalensi relatif sub tipe HBsAg pada donor darah DTD PMI Jakarta dan Surabaya	84
3. Perbandingan kandungan antigen pre-S2 (titer S2/ titer S) pada donor darah pengidap HBsAg menurut sub tipe HBsAg	85
4. Frekuensi antigen pre-S2 pada donor darah pengidap HBsAg menurut status HBeAg	86
5. Frekuensi antigen pre-S2 pada donor darah pengidap HBsAg menurut status HBeAg titer tinggi	86
6. Frekuensi antigen pre-S1 pada donor darah pengidap HBsAg titer tinggi menurut sub tipe HBsAg	87
7. Frekuensi antigen pre-S1 pada donor darah pengidap HBsAg menurut status HBeAg	88
8. Frekuensi antigen pre-S1 pada donor darah pengidap HBsAg menurut status HBeAg titer tinggi	88
9. Frekuensi HBeAg pada pengidap HBsAg titer tinggi menurut sub tipe HBsAg	90
10A. Hasil pemurnian HBsAg sub tipe adw	104
10B. Hasil pemurnian HBsAg sub tipe adr	105
10C. Hasil pemurnian HBsAg sub tipe ayw	105
11. Perbandingan aktifitas spesifik HBsAg murni menurut sub tipe	108
12. Perbandingan kandungan antigen pre-S2 (titer S2/ titer S) HBsAg murni menurut sub tipe HBsAg	111
13. Perkiraan dosis vaksin yang dapat diperoleh dari DTD PMI DKI Jakarta dan Surabaya	114
14. Perbandingan sensitivitas sel PHA/adw, PHA/adr dan PHA/ayw untuk mendeteksi anti-HBs	116
15. Respon anti-HBs pada mencit Balb/c yang mendapat imunisasi HBsAg dari berbagai sub tipe, 10 hari setelah suntikan II	119

DAFTAR GAMBAR

	Halaman
Tinjauan Pustaka	
1. Virus Hepatitis B (partikel Dane)	7
2. Partikel HBsAg	11
3. Peta genome VHB	20
4. Regio S dan pre-S genome VHB	23
5. Model replikasi VHB	30
6. Immunopatogenesis kerusakan sel hati	41
7. Petanda infeksi VHB pada hepatitis akut	47
8. Petanda infeksi VHB pada hepatitis akut	48
9. Differential centrifugation	64
10. Density gradient centrifugation	65
Hasil dan Bahasan	
1. Frekuensi HBeAg pada pengidap HBsAg sub tipe adw, adr dan ayw	89
2A. Pemeriksaan <i>optical density scanning</i> hasil pemurnian HBsAg sub tipe adw	106
2B. Pemeriksaan <i>optical density scanning</i> hasil pemurnian HBsAg sub tipe adr	107
2C. Pemeriksaan <i>optical density scanning</i> hasil pemurnian HBsAg sub tipe ayw	107
3. Pemeriksaan <i>SDS PAGE</i> hasil pemurnian HBsAg	109
4A. Pemeriksaan elektronmikroskopik HBsAg murni/adw	112
4B. Pemeriksaan elektronmikroskopik HBsAg murni/adr	112
4C. Pemeriksaan elektronmikroskopik HBsAg murni/ayw	113

LAMPIRAN

	Halaman
1. Cara Pemurnian HBsAg	158
2. Cara Pengawetan Eritrosit	161
3. Cara Pembuatan Sel PHA-antiHBs	162
4. Cara Pemurnian Anti-HBs Dengan Affinity Column Chromatography	163
5. Cara Pemeriksaan Sensitifitas Sel PHA-antiHBs	164
6. Cara Pemeriksaan Laboratorium	165
7. Kurikulum Vite	168