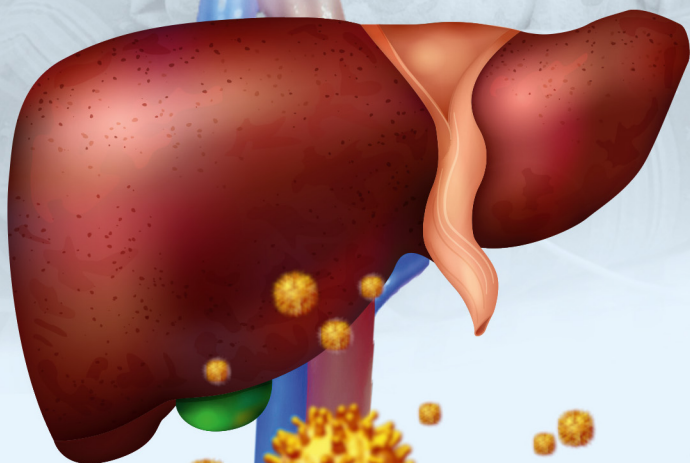


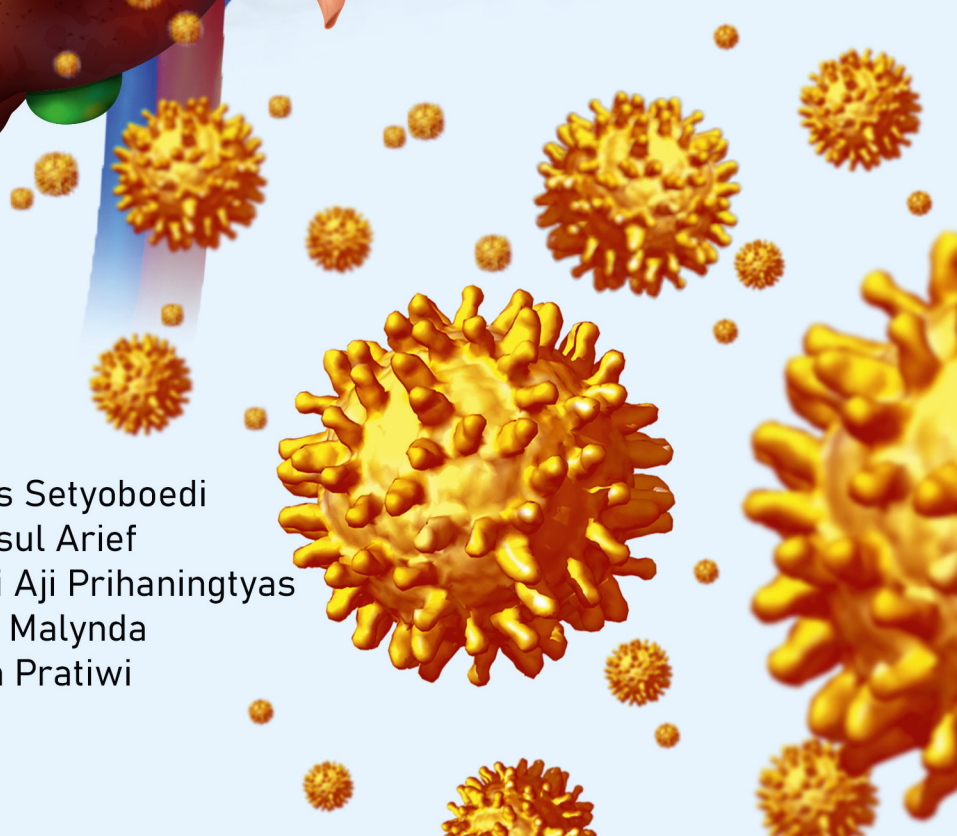


Hepatitis B pada Anak

Ilmu Dasar Hingga Aplikasi Klinis



Bagus Setyoboedi
Sjamsul Arief
Rendi Aji Prihaningtyas
Mega Malynda
Aldila Pratiwi



Hepatitis B pada Anak

Ilmu Dasar Hingga Aplikasi Klinis

Pasal 113 Undang-Undang Nomor 28 Tahun 2014 tentang Hak Cipta:

- (1) Setiap Orang yang dengan tanpa hak melakukan pelanggaran hak ekonomi sebagaimana dimaksud dalam Pasal 9 ayat (1) huruf i untuk Penggunaan Secara Komersial dipidana dengan pidana penjara paling lama 1 (satu) tahun dan/atau pidana denda paling banyak Rp100.000.000 (seratus juta rupiah).
- (2) Setiap Orang yang dengan tanpa hak dan/atau tanpa izin Pencipta atau pemegang Hak Cipta melakukan pelanggaran hak ekonomi Pencipta sebagaimana dimaksud dalam Pasal 9 ayat (1) huruf c, huruf d, huruf f, dan/atau huruf h untuk Penggunaan Secara Komersial dipidana dengan pidana penjara paling lama 3 (tiga) tahun dan/atau pidana denda paling banyak Rp500.000.000,00 (lima ratus juta rupiah).
- (3) Setiap Orang yang dengan tanpa hak dan/atau tanpa izin Pencipta atau pemegang Hak Cipta melakukan pelanggaran hak ekonomi Pencipta sebagaimana dimaksud dalam Pasal 9 ayat (1) huruf a, huruf b, huruf e, dan/atau huruf g untuk Penggunaan Secara Komersial dipidana dengan pidana penjara paling lama 4 (empat) tahun dan/atau pidana denda paling banyak Rp1.000.000.000,00 (satu miliar rupiah).
- (4) Setiap Orang yang memenuhi unsur sebagaimana dimaksud pada ayat (3) yang dilakukan dalam bentuk pembajakan, dipidana dengan pidana penjara paling lama 10 (sepuluh) tahun dan/atau pidana denda paling banyak Rp4.000.000.000,00 (empat miliar rupiah).

Hepatitis B pada Anak

Ilmu Dasar Hingga Aplikasi Klinis

Bagus Setyoboedi
Sjamsul Arief
Rendi Aji Prihaningtyas
Mega Malynda
Aldila Pratiwi



HEPATITIS B PADA ANAK
Ilmu Dasar Hingga Aplikasi Klinis

Bagus Setyoboedi, Sjamsul Arief, Rendi Aji Prihaningtyas ... [et al.]

ISBN 978-602-473-941-6 (PDF)

© 2022 Penerbit **Airlangga University Press**

Anggota IKAPI dan APPTI Jawa Timur
Kampus C Unair, Mulyorejo Surabaya 60115
Telp. (031) 5992246, 5992247
E-mail: adm@aup.unair.ac.id

Redaktur (Anas Abadi)
Layout (Achmad Tohir S.)
Cover (Roy Wahyudi)
AUP (1298/03.23)

Hak Cipta dilindungi oleh undang-undang.
Dilarang mengutip dan/atau memperbanyak tanpa izin tertulis
dari Penerbit sebagian atau seluruhnya dalam bentuk apa pun.

Prakata



Puji syukur penulis panjatkan kehadirat Allah Swt. atas rahmatnya sehingga penulis dapat menyelesaikan buku yang berjudul hepatitis B pada anak. Penulis merupakan pengajar Divisi Gastrohepatologi Departemen Ilmu Kesehatan Anak FK Unair/RSUD Dr. Soetomo yang lama berkecimpung, terutama pada penyakit hepatologi anak.

Buku ini berisi pembahasan mengenai gambaran umum tentang hepatitis B dan aspek klinisnya. Melalui buku ini diharapkan mahasiswa kedokteran dan pada tenaga kesehatan, seperti dokter umum, bidan, perawat, hingga dokter spesialis anak dapat memahami tentang hepatitis B pada anak yang dapat meningkatkan kualitas pelayanan klinis terhadap anak dengan hepatitis B.

Keunggulan pada buku ini adalah adanya penjelasan yang mudah tentang hepatitis B pada anak dan aspek klinisnya dan disajikan secara komprehensif, sehingga dapat digunakan untuk mempermudah pemahaman dalam pencegahan dan tata laksana hepatitis B pada anak.

Surabaya, 27 November 2022
Penyusun,

Bagus Setyoboedi, dkk.

Daftar Isi



v

Prakata

1

Pendahuluan

3

Anatomi dan Fungsi
Hati

7

Mengenal
Hepatitis B

13

Patogenesis
Hepatitis B

19

Penanda Serologi
Infeksi Virus
Hepatitis B

21

Manifestasi Klinis
dan Diagnosis Infeksi
Hepatitis B

27

Pencegahan
Hepatitis B

31

Tata Laksana
Hepatitis B

37

Prognosis Hepatitis B

39

Vaksinasi Hepatitis B

43

Penularan
Hepatitis B

63

Usia dengan
Seroproteksi
Hepatitis B

65

Jenis Kelamin
dengan Seroproteksi
Hepatitis B

69

Indeks Massa Tubuh
dengan Seroproteksi
Hepatitis B

73

Ringkasan

75

Daftar Pustaka

85

Daftar Singkatan

87

Glosarium

Tentang Penulis

Pendahuluan



Infeksi virus hepatitis B (HBV) merupakan penyakit peradangan hati yang mengancam kesehatan masyarakat terkait kronisitas dan progresivitasnya. Setiap tahun, ada empat juta kasus baru infeksi HBV di dunia, dan satu juta orang meninggal akibat komplikasi kronis terkait HBV setiap tahunnya. Infeksi HBV dapat menyebabkan penyakit hati akut dan kronis, seperti steatohepatitis, sirosis, dan karsinoma hepatoseluler dan berhubungan dengan dampak morbiditas dan mortalitas.¹

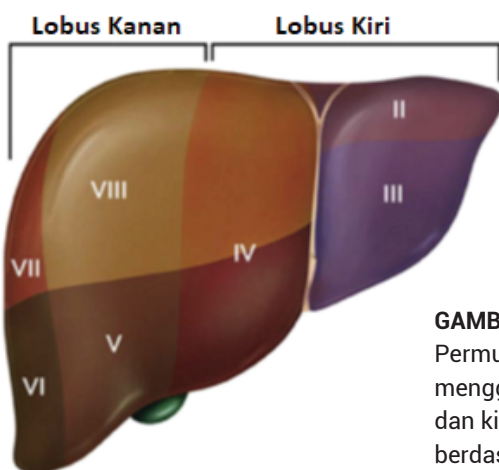
Infeksi virus hepatitis B (HBV) memiliki spektrum manifestasi klinis yang luas, yaitu dapat menyebabkan penyakit hati akut dan kronis.² Infeksi HBV kronis sampai saat ini masih menjadi masalah global dan sering terjadi pada anak.³ Hepatitis B (HB) adalah penyakit yang dapat dicegah dengan imunisasi. Pemberian imunisasi hepatitis B secara global mampu menurunkan angka infeksi HB pada anak di dunia.¹ Prevalensi infeksi HB di Indonesia menunjukkan penurunan bermakna setelah program imunisasi HB menjadi program imunisasi dasar wajib nasional. Cakupan imunisasi HB0 juga telah melampaui target yang ditentukan yaitu 80% pada tahun 2011–2013 dan cakupan imunisasi DPT3/HB3 pada tahun 2013 telah mencapai 95,8%.⁴ Keberhasilan vaksinasi dinilai dari terdeteksinya *Anti-HBV surface antibody* (anti-HBs) setelah pemberian vaksinasi Hepatitis B lengkap (3 kali). Seorang anak dikatakan memiliki perlindungan terhadap infeksi virus Hepatitis B apabila memiliki kadar Anti-HBs ≥ 10 , dan dapat dikatakan sebagai seropositif. Sedangkan apabila seorang anak memiliki kadar Anti-HBs < 10 berarti tidak memiliki proteksi terhadap hepatitis B atau seronegatif.⁵

Anatomi dan Fungsi Hati

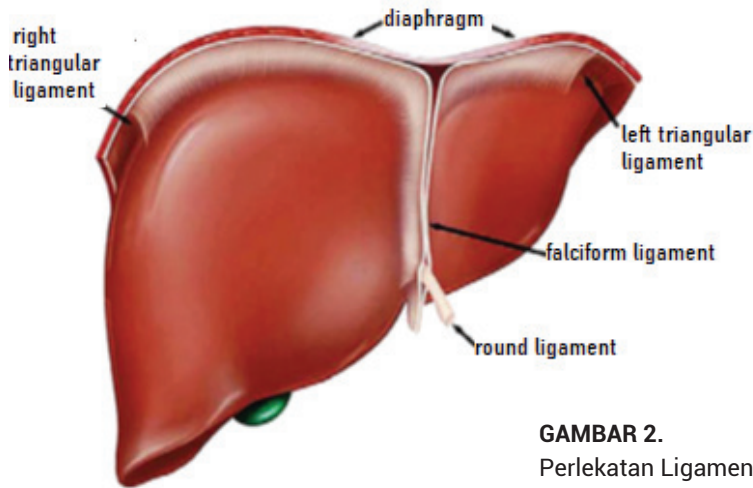


ANATOMI HATI

Hati adalah organ terbesar yang memiliki berat sekitar 2% hingga 3% dari berat badan rata-rata orang dewasa. Hati memiliki 2 lobus yang dijelaskan dalam dua cara, dengan anatomi morfologi dan anatomi fungsional (Gambar 1). Hati terletak di kuadran kanan atas rongga perut di bawah hemidiafragma kanan, dilindungi oleh tulang rusuk dan mempertahankan posisinya melalui



GAMBAR 1. Permukaan anterior dari hati yang menggambarkan pembagian lobus kanan dan kiri dengan klasifikasi *Couinaud* berdasar anatomi fungsional.⁶



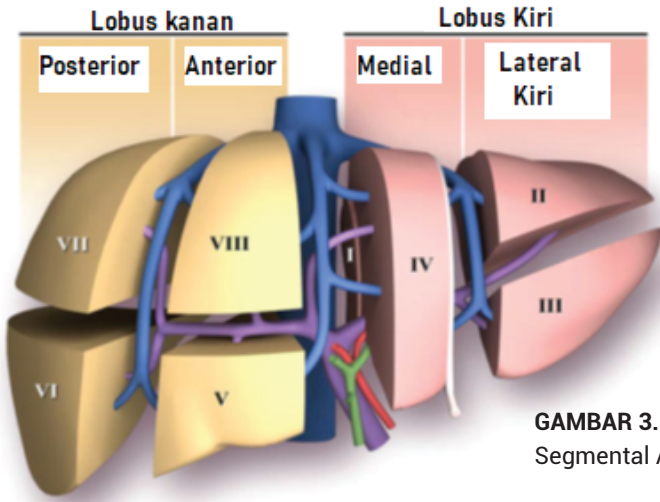
GAMBAR 2.
Perlekatan Ligamen Hati⁶

refleksi peritoneum yang disebut sebagai perlekatan ligamen. Meskipun bukan ligamen yang sesungguhnya, perlekatan ini bersifat avaskular dan dalam kontinuitas dengan kapsul Glisson atau sejajar dengan peritoneum viseral hati (Gambar 2).⁶

Berdasarkan klasifikasi *Couinaud*, hati dibagi menjadi delapan segmen fungsional independen (Gambar 3). Setiap segmen memiliki pedikel portal sendiri yang terdiri atas cabang arteri hati, cabang portal, dan saluran empedu yang terpisah dengan cabang vena hati yang berfungsi sebagai jalur keluar.⁷

Penomoran segmen hati searah jarum jam. Segmen II dan III, yang dikenal sebagai segmen anterior dan posterior lobus kiri, juga diketahui sebagai segmen lateral kiri hati dan topografi lobus kiri. Segmen IV adalah segmen medial lobus kiri. Segmen II, III, dan IV secara bersamaan membentuk lobus kiri dari hati. Lobus kanan hati terdiri atas segmen V dan VIII yang merupakan segmen anterior, dan segmen VI dan VII merupakan segmen posterior. Segmen I, lobus kaudat, terletak di posterior.⁷

Aliran hati disuplai oleh tiga vena hepatika. Vena hepatika kanan membagi lobus kanan hati menjadi segmen anterior dan posterior. Vena hepatika bagian tengah membagi hati menjadi lobus kanan dan kiri, dan mengalir sejajar dengan vena cava inferior dan fossa empedu. Vena hepatika kiri membagi hati kiri menjadi segmen medial dan lateral. Vena portal membagi hati menjadi segmen atas dan bawah (Gambar 3).⁷



GAMBAR 3.
Segmental Anatomi Hati.⁷

FUNGSI HATI

Hati mengatur sebagian besar bahan kimia dalam darah dan mengeluarkan produk yang disebut empedu. Hal ini membantu membuang produk limbah dari hati. Semua darah yang meninggalkan lambung dan usus akan melewati hati. Hati memproses dan memecah darah yang masuk ke hati, menyeimbangkan, dan menciptakan nutrisi, serta memetabolisme obat menjadi bentuk yang lebih mudah digunakan untuk seluruh tubuh agar tidak menjadi bahan beracun. Hati memiliki lebih dari 500 fungsi metabolik, menghasilkan sintesis produk yang dilepaskan ke dalam aliran darah (misalnya glukosa yang berasal dari glikogenesis, protein plasma, faktor pembekuan, dan urea), atau yang diekskresikan ke saluran usus (empedu). Beberapa produk juga disimpan dalam parenkim hati (misal glikogen, lemak, dan vitamin yang larut dalam lemak).⁸ Beberapa fungsi hati antara lain.

1. Produksi empedu yang membantu membuang limbah dan memecah lemak di usus kecil selama pencernaan.
2. Produksi protein tertentu untuk plasma darah.
3. Produksi kolesterol dan protein khusus untuk membantu membawa lemak ke seluruh tubuh.
4. Konversi kelebihan glukosa menjadi glikogen untuk penyimpanan (glikogen nantinya dapat dikonversi kembali menjadi glukosa untuk energi) dan untuk menyeimbangkan dan membuat glukosa sesuai kebutuhan.

5. Regulasi kadar asam amino dalam darah yang membentuk protein.
6. Memproses hemoglobin untuk penggunaan kandungan zat besinya (hati menyimpan zat besi).
7. Konversi amonia beracun menjadi urea (urea adalah produk akhir dari metabolisme protein dan diekskresikan dalam urin).
8. Membersihkan darah dari obat-obatan dan zat beracun lainnya.
9. Mengatur pembekuan darah.
10. Menahan infeksi dengan membuat faktor kekebalan dan menghilangkan bakteri dari aliran darah.
11. Pembersihan bilirubin, juga dari sel darah merah. Jika ada akumulasi bilirubin, kulit dan mata menjadi kuning.

Mengenal Hepatitis B



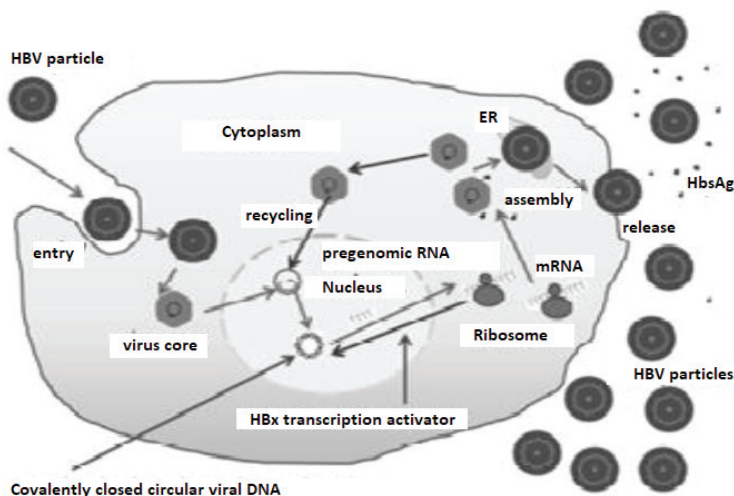
Hepatitis adalah peradangan atau infeksi pada sel-sel hati. Virus adalah penyebab hepatitis yang paling sering, yang dapat menyebabkan kerusakan hati. Hepatitis B adalah suatu penyakit hati yang disebabkan oleh virus Hepatitis B, suatu anggota famili *hepadnavirus* yang dapat menyebabkan peradangan hati akut atau kronis yang dapat berlanjut menjadi sirosis hati atau kanker hati. Hepatitis B akut jika perjalanan penyakit kurang dari 6 bulan sedangkan Hepatitis B kronis bila penyakit menetap, tidak menyembuh secara klinis atau laboratorium atau pada gambaran patologi anatomi selama 6 bulan.⁹

HBV sangat menular dan relatif mudah ditularkan dari satu orang yang terinfeksi ke orang lain oleh kontak darah, selama kelahiran, hubungan seks tanpa kondom, dan dengan berbagi jarum. Hepatitis virus selama kehamilan dikaitkan dengan risiko tinggi komplikasi ibu, janin, dan neonatal. Meningkatnya transmisi vertikal HBV menyebabkan hepatitis pada janin dan neonatal yang dapat menyebabkan gangguan kesehatan mental dan fisik di kemudian hari. Hepatitis neonatal dapat menyebabkan *carrier* virus kronis, yang dapat menyebabkan sirosis hati dan hepatoseluler karsinoma pada saat dewasa muda. Selain itu, hepatitis akut pada kehamilan telah terbukti menginduksi persalinan prematur dan prematuritas beserta efek buruk yang menyertainya.⁹

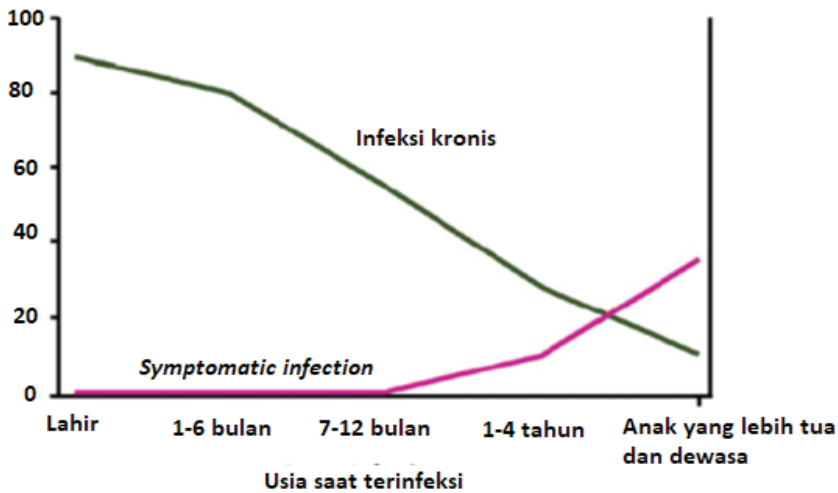
Virus hepatitis B (HBV) adalah virus DNA yang hanya menginfeksi manusia dan sangat menular, dibandingkan dengan HCV atau *human immunodeficiency virus* (HIV).¹⁰ HBV adalah virus *prototipe* dari famili *Hepadnaviridae*. Virus

HBV ditemukan pada hewan *woodchucks*, tupai tanah, tupai pohon, bebek peking, dan bangau. Sebagai perbandingan, HBV diklasifikasikan menjadi delapan genotipe, genotipe A hingga H. Setiap genotipe memiliki perbedaan distribusi geografis. Tiga jenis partikel virus divisualisasikan dalam serum yang terinfeksi oleh mikroskop elektron. Dua partikel virus berbentuk bola yang lebih kecil dengan diameter 20 nm dan filamen panjang variabel dengan lebar 22 nm. Bola dan filamen terdiri atas antigen permukaan hepatitis B (HBsAg) dan lipid yang berasal dari inang tanpa asam nukleat virus sehingga tidak menular. HBV virion yang menular (partikel Dane) memiliki struktur bulat, bercangkang ganda dengan diameter 42 nm, terdiri atas selubung lipid yang mengandung HBsAg yang mengelilingi nukleokapsid bagian dalam yang terdiri atas antigen inti hepatitis B (HBcAg) kompleks dengan virus yang mensandikan polimerase dan genom DNA virus.^{11,12}

Virion HBV pertama kali menempel pada hepatosit, kemudian menembus sitoplasma hepatosit (Gambar 4), bergerak ke dalam inti hepatosit dan mengubah DNA menjadi DNA sirkuler tertutup secara kovalen (cccDNA) - struktur DNA untai ganda. DNA sangat stabil dan dapat bertahan di inti inang selama berbulan-bulan pada penyakit kronis. *cccDNA* berperan sebagai *minichromosome* yang berasosiasi dengan protein virus dan faktor inang.^{12,13} Partikel-partikel HBV yang baru terbentuk dilepaskan ke dalam aliran darah, menyerang hepatosit lain dan mengulangi proses replikasi.¹²



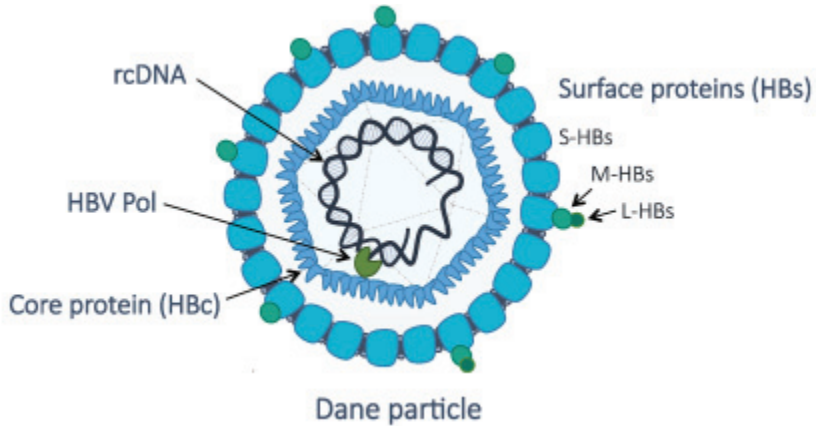
GAMBAR 4. Siklus Replikasi HBV.¹²



GAMBAR 5. Rentang usia transmisi HBV dan kronisitas infeksi.¹¹

HBV dapat menyebabkan infeksi akut dan kronis, dan terutama ditularkan melalui paparan perkutan atau mukosa seperti darah atau cairan tubuh yang terinfeksi. Pada daerah endemik, penularan perinatal adalah rute utama infeksi. Pasien yang berisiko mengalami hepatitis B kronis setelah infeksi HBV akut tergantung pada usia (Gambar 5). Sekitar 90% bayi berkembang menjadi infeksi kronis, sedangkan hanya kurang dari 5% orang dewasa yang mengalami infeksi kronis. Jika penularan HBV terjadi pada usia ≤ 5 tahun, konsekuensi jangka panjang seperti hepatitis kronis, sirosis, atau *Hepatocellular Carcinoma* (HCC) akan menjadi masalah utama. Jika penularan terjadi selama masa dewasa, beban penyakit terutama adalah untuk mengelola infeksi akut, seperti hepatitis fulminan.¹⁴

Baruch Blumberg dkk., (1967) menemukan antigen Australia berkorelasi dengan hepatitis dan 3 tahun kemudian antigen Australia diidentifikasi sebagai komponen struktural HBV.¹⁵ Secara struktural, virus HBV diselubungi oleh kapsid yang berisi asam amino. Virus ini kemudian bereplikasi dan merusak sel hati selanjutnya virus dapat mati atau jika tidak virus akan tetap tinggal dan menyebabkan hepatitis B kronis karier atau pembawa virus seumur hidupnya. Hepatitis B merupakan infeksi virus yang menyerang hati dan dapat menyebabkan infeksi akut, kronik, dan kematian.¹⁶ Hepatitis B terjadi akibat HBV yang menginduksi faktor peradangan seperti IFN- γ sehingga



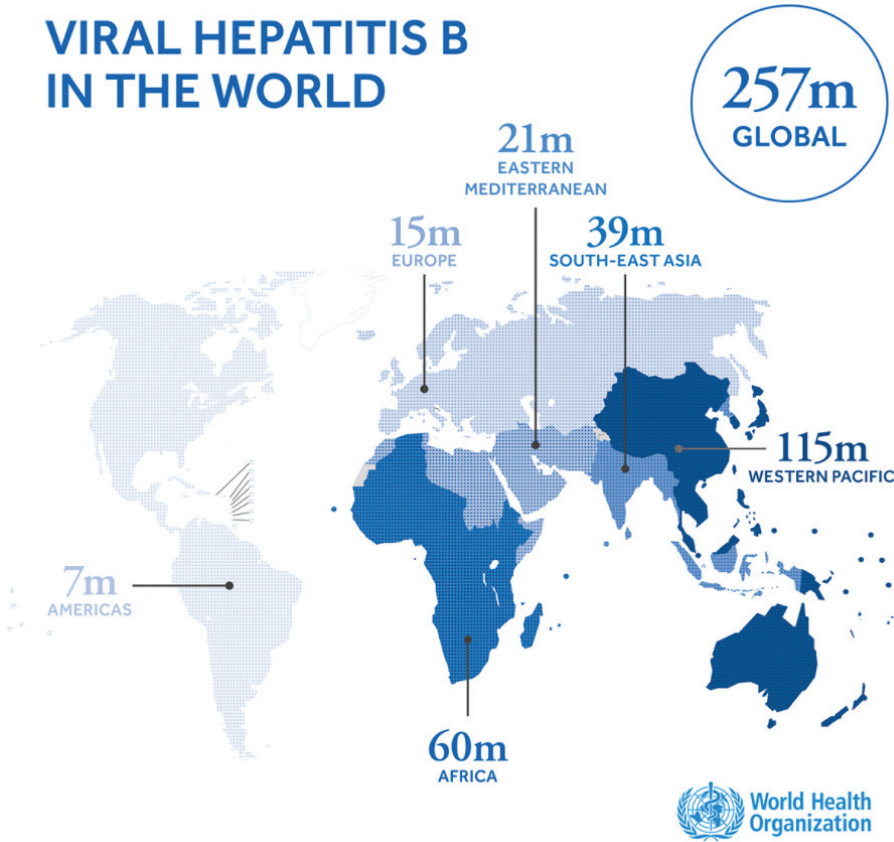
GAMBAR 6. Struktur Virus Hepatitis B.¹⁸

menimbulkan kerusakan pada sel hati.¹⁷ HBV adalah virus *para-retrovirus* atau *retroid* yang mengandung genom *double-stranded* DNA.³ Terdapat tiga tipe partikel HBV pada serum pasien yang terinfeksi, antara lain: *spherical structures* (diameter 42 nm dan 22 nm, dan *filament structures* (diameter 22 nm). *Dane particles* adalah partikel yang berdiameter 42 nm dan merupakan virion yang menular. *Dane particles* terdiri dari membrane lipid dengan tiga antigen permukaan virus, yaitu *viral surface antigens* (HBs), *large* (L-HBs), *middle* (M-HBs), dan *small* (S-HBs), yang mengelilingi nukleokapsid yang terdiri dari inti hepatitis B protein (HBc), polimerase virus (Pol), dan DNA genom virus (Gambar 6).^{18,13}

Secara global, WHO memperkirakan pada tahun 2015 sekitar 257 juta orang di seluruh dunia hidup dengan infeksi hepatitis B (Gambar 7).¹⁹ Dari angka tersebut, anak dan bayi merupakan kelompok usia paling rentan terhadap infeksi HBV.²⁰ Prevalensi infeksi HBV sendiri diklasifikasikan menjadi beberapa kelompok berdasarkan prevalensi HBsAg yaitu tinggi (prevalensi di atas 8%), sedang (2–7%), dan rendah (di bawah 2%).²¹

Berdasarkan klasifikasi tersebut, dapat diketahui bahwa prevalensi tertinggi infeksi HBV terdapat di Afrika terutama daerah sub-Sahara Barat dan dengan prevalensi 6,1%, Pasifik Barat menyumbang 6,2% dan di Asia, terutama Asia Timur dan Asia Tenggara dengan prevalensi 2% hingga 7%. Di Indonesia, prevalensi infeksi HBV termasuk ke dalam prevalensi sedang ke tinggi. Data dari Riskesdas tahun 2013 dapat dikatakan sekitar 2,9 juta

VIRAL HEPATITIS B IN THE WORLD



GAMBAR 7. Prevalensi Hepatitis B di Dunia.¹⁹

penduduk Indonesia mengidap hepatitis dengan prevalensi terendah di Aceh (2,3%) serta tertinggi di Kupang, Nusa Tenggara Timur (4,3%).²²

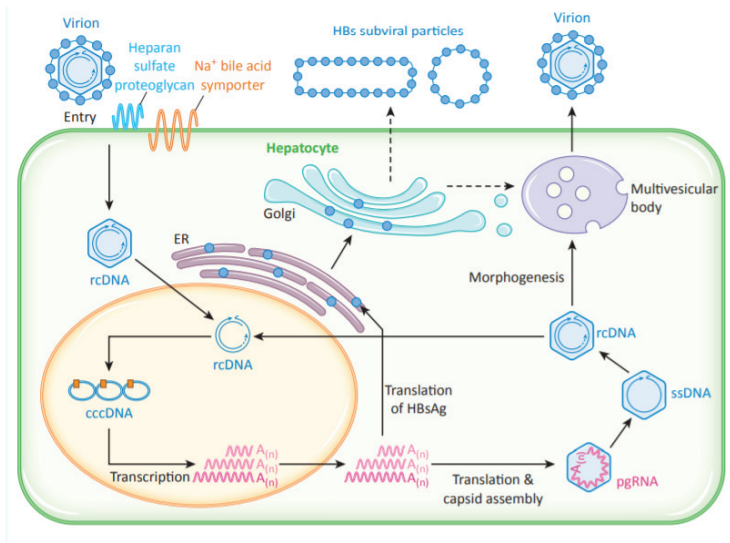
Infeksi HBV kronis adalah salah satu masalah kesehatan masyarakat utama di seluruh dunia. Sekitar 257 juta orang memiliki infeksi HBV kronis yang mengakibatkan 887.000 kematian pada tahun 2015. Seroprevalensi permukaan hepatitis B global (HBsAg) diperkirakan 3,6%, dengan endemisitas tertinggi pada Wilayah Afrika dan Pasifik Barat (masing-masing 8,8% dan 5,3%). Endemisitas HBV dikategorikan sebagai rendah (<2%), rendah-menengah (2–4,9%), tinggi-menengah (5–7,9%), dan tinggi (≥8%). Amerika Serikat dianggap sebagai negara dengan prevalensi rendah.^{14,23,24}

Ada 8 genotip, A hingga H, yang dideskripsikan untuk HBV, yang memiliki distribusi geografis berbeda. Genotipe A lebih umum di Eropa Barat Laut, Amerika Utara, India, dan Afrika sub-Sahara, dan lebih jarang di beberapa wilayah di Amerika Selatan. Genotipe B dan C bersifat endemik ke Asia, sedangkan genotipe D mendominasi di wilayah Mediterian dan Eropa Timur, meskipun juga dapat ditemukan di seluruh dunia. Genotipe E adalah karakteristik Afrika Barat, genotipe F di Amerika Selatan, dan genotipe H di Amerika Tengah. Terakhir, genotipe G telah dilaporkan di Prancis, Jerman, Amerika Tengah, Meksiko, dan Amerika Serikat.¹⁰

Sekitar 240 juta orang memiliki antigen permukaan HBV kronis (HBsAg) *carrier*, dengan variasi terbesar dari pasien HBsAg positif pada tingkat endemisitas rendah (< 2%) dan tinggi (>8%). Prevalensinya menurun di beberapa negara yang sangat endemis karena peningkatan status sosial ekonomi, program vaksinasi yang *universal*, dan dapat juga karena pengobatan antivirus yang efektif.²⁵ Dengan adanya vaksinasi dan peningkatan kebersihan, prevalensi HBV telah menurun dari sekitar 350 hingga 240 juta orang terinfeksi di seluruh dunia.²

Patogenesis Hepatitis B

Infeksi HBV melibatkan respons imun. Mekanisme masuknya HBV belum sepenuhnya diketahui, namun diduga penempelan HBV terjadi karena interaksi pada regio preS1 pada selubung polipeptida dengan reseptor hepatosit.¹⁷ Replikasi HBV pada sel hepatosit dapat dilihat pada Gambar 8.



GAMBAR 8. Replikasi virus hepatitis B.²⁶

Setelah virus masuk ke dalam sel, terjadi sintesis DNA dan partikel nukleokapsid mengirimkan genom viral pada nukleus yang terdiri atas empat faktor transkripsi yaitu S, C, P, dan X. S memiliki fungsi *encoding* terhadap protein pada selubung permukaan virus dan dibagi menjadi daerah preS1, preS2, dan S. Faktor transkripsi lain adalah C yang berfungsi untuk *encoding* HbCAg dan HBeAg. Faktor X memiliki fungsi untuk *encoding* HBXAg yang merupakan onkogen. Faktor P memiliki fungsi untuk *encoding* protein besar untuk mempersiapkan adanya polimerase dan aktivitas *RNAse H*. Setelah itu, daerah yang memiliki celah *single-stranded* pada genom viral diperbaiki oleh protein dan DNA viral tersirkulasi melalui *covalently closed circular DNA* (cccDNA). Replikasi HBV kemudian terjadi dengan melibatkan transkripsi *reverse* yang dilakukan dengan memproduksi DNA *strand* negatif. *Strand* negatif ini nantinya digunakan untuk *template strand* DNA positif yang digunakan untuk replikasi.²⁷

Virus hepatitis B mengalami interaksi dengan sistem imun induk. Limfosit CD4+ dan CD8+ merespons terhadap peptida yang diturunkan dari HBV di permukaan hepatosit sehingga menimbulkan gejala klinis dan menyebabkan terbentuknya antibodi antara lain anti-HBs, anti-HBc, dan anti-HBe. Anti-HBs berperan dalam mencegah HBV masuk dan menginvasi sel organ.²⁸ Siklus hidup alami infeksi HBV ini kemudian dibagi menjadi 5 fase yaitu fase imun toleran, fase imun reaktif, fase infeksi imun kronik inaktif, fase kronik, dan fase penyembuhan.²⁹

Fase imun toleran merupakan fase pertama pada anak yang terinfeksi HBV yang ditandai dengan kadar serum HBeAg, DNA HBV, dan *Alanine Aminotransferase* (ALT) yang tinggi, berlangsung selama 2–4 minggu pada orang dewasa dan berlangsung selama lebih dari beberapa dekade pada anak yang terinfeksi secara perinatal. Oleh karena itu, pada anak, sistem tubuh relatif toleran terhadap hepatitis B sehingga sekalipun kadar titer HBsAg cukup tinggi, tidak terjadi peradangan hati yang berarti.²² Namun, hepatokarsinogenesis diperkirakan sudah berlangsung pada fase awal infeksi ini dan penderita sangat menular karena tingginya tingkat DNA HBV.^{30,31} Fase imun reaktif ditandai dengan keberadaan *Hepatitis B envelope Antigen* (HBeAg), fluktuasi tingkat DNA HBV di serum dan menurun secara bertahap serta adanya proses nekroinflamasi pada hati yang ditandai dengan kenaikan kadar ALT persisten atau intermiten.²⁹ Kebanyakan pasien dapat mencapai serokonversi HBeAg dan DNA HBV. Pasien lain mungkin gagal mengendalikan HBV dan berlanjut ke hepatitis B kronik dengan HBeAg negatif selama

beberapa tahun. Fase imun aktif biasa terjadi selama 3–4 minggu pada pasien dengan infeksi akut dan selama satu dekade pada infeksi kronik.³²

Pada fase infeksi kronik inaktif atau replikatif, sel induk dapat menarget pada HBV sehingga dapat dideteksi dengan penurunan atau rendahnya HBeAg, kenaikan antibodi anti-HBe, DNA HBV yang rendah, atau bahkan tidak terdeteksi (<2000 IU/mL), dan ALT yang normal. Kelompok ini memiliki risiko berkembang menjadi karsinoma hepatoseluler dan progresi ke sirosis yang rendah tetapi perkembangan menjadi hepatitis B kronik dapat terjadi.³³ Beberapa pasien dalam fase ini mungkin memiliki tingkat DNA HBV >2.000 IU/ml (biasanya <20.000 IU/ml) disertai ALT yang normal, aktivitas nekroinflamasi hati minimal dan progresi menjadi fibrosis yang rendah.³² Hilangnya HBsAg dan atau serokonversi dapat terjadi secara spontan dalam 1–3% kasus per tahun. Biasanya, pasien tersebut mungkin memiliki kadar serum HBsAg (<1.000 IU/ml) yang rendah.³⁴

Fase selanjutnya adalah fase kronik yang terjadi karena adanya peningkatan HBeAg negatif pada serum. Namun, pada beberapa pasien HBV bereplikasi kembali, berkembang menjadi karsinoma hepatoseluler dan sirosis. Fase reaktivasi biasanya ditandai dengan adanya anti-HB, peningkatan kadar ALT dan terdeteksinya DNA HBV pada serum (>2.000 IU/mL). Reaktivasi replikasi virus kadang dapat menyebabkan kembali ke keadaan HBeAg-positif.³²

Fase penyembuhan atau juga dikenal sebagai 'infeksi HBV tersembunyi' ditandai dengan ketiadaan DNA virus maupun HBsAg dalam darah penderita, antibodi positif terhadap HBcAg (anti-HBc), dengan atau tanpa antibodi yang terdeteksi terhadap HBsAg (anti-HBs). Dalam kasus yang jarang terjadi, tidak adanya HBsAg dapat dikaitkan dengan sensitivitas tes yang digunakan untuk mendeteksi.³⁵ Pasien dalam fase ini memiliki nilai ALT yang normal dan DNA HBV (cccDNA) dapat sering dideteksi di hati. Jika sirosis telah berkembang sebelum serokonversi HBsAg, pasien tetap memiliki risiko kanker hati oleh karena itu surveilans karsinoma hepatoseluler harus dilanjutkan. Kondisi immunosupresi juga dapat menyebabkan reaktivasi HBV pada pasien ini.³²

Definisi dan Kriteria Diagnostik Hepatitis B Kronis.³⁶

Hepatitis B kronik³⁶

1. HBsAg menetap selama ≥ 6 bulan
2. Serum DNA HBV bervariasi dari tidak terdeteksi hingga beberapa miliar IU/MI

3. Dibagi lagi menjadi HBeAg positif dan negatif. Tingkat DNA HBV biasanya >20.000 IU/mL pada HBeAg yang positif, dan nilai yang lebih rendah (2.000–20.000 IU/mL) sering didapatkan pada Hepatitis B kronik dengan HBeAg-negatif
4. Nilai Serum *Glutamic Oxaloacetic Transaminase* (SGOT)/AST dan atau Serum *Glutamic Pyruvic Transaminase* (SGPT)/ALT dalam batas normal atau meningkat.
5. Biopsi hati menunjukkan hepatitis B kronis dengan nekroinflamasi dan/ atau fibrosis.

Fase toleransi imun³⁶

1. HBsAg menetap selama ≥ 6 bulan
2. HBsAg positif
3. DNA HBV meningkat sangat tinggi (biasanya >1 juta IU/mL)
4. Nilai SGOT dan atau SGPT dalam batas normal atau sedikit meningkat
5. Hasil biopsi hati atau tes noninvasif tidak menunjukkan fibrosis dan inflamasi minimal.

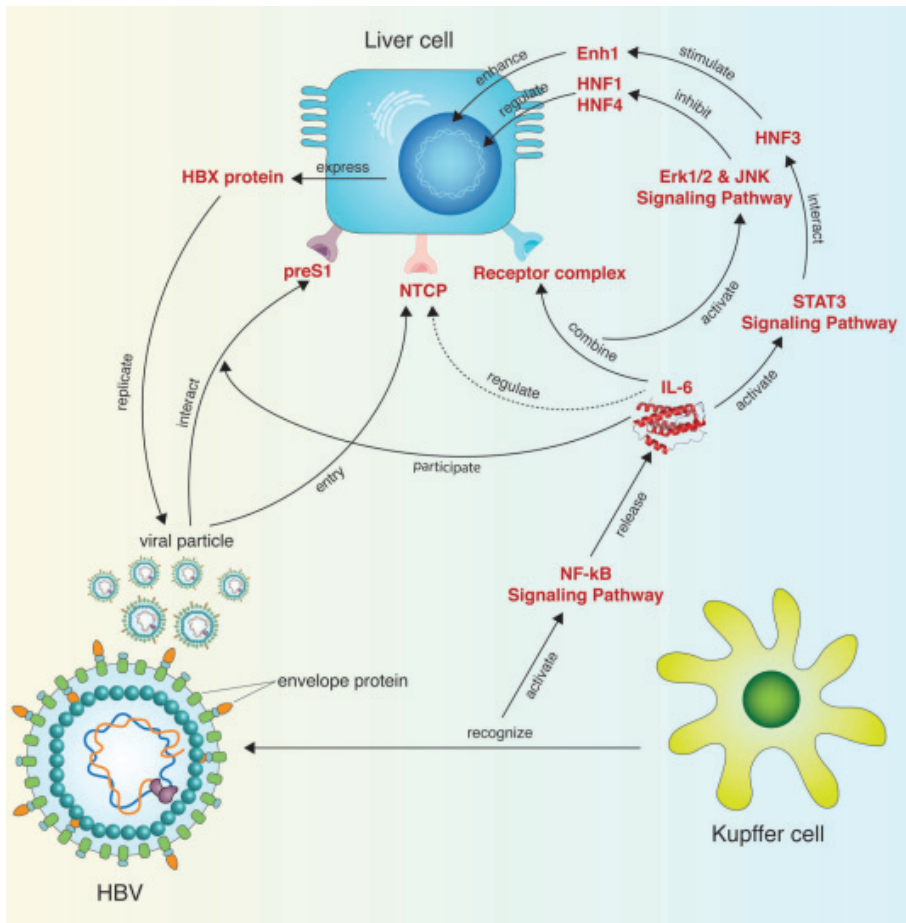
Fase aktif imun³⁶

1. HBsAg menetap selama ≥ 6 bulan.
2. Serum DNA HBV >20,000 IU/mL pada HBeAg yang positif hepatitis kronik dan >2,000 IU/mL pada HBeAg yang negatif pada Hepatitis B kronik
3. Peningkatan nilai SGOT dan/atau SGPT secara intermiten atau terus-menerus
4. Hasil biopsi hati atau tes noninvasif menunjukkan hepatitis kronis dengan nekroinflamasi sedang atau berat, dan dengan atau tanpa fibrosis.

Fase reaktivasi³⁶

1. HBsAg menetap selama ≥ 6 bulan
2. HBeAg negatif, anti-HBe positif
3. Serum DNA HBV < 2,000 IU/mL
4. Nilai SGOT dan/atau SGPT yang terus-menerus normal
5. Biopsi hati menunjukkan tidak adanya nekroinflamasi yang signifikan. Biopsi atau tes noninvasif menunjukkan tingkat fibrosis yang bervariasi.

Infeksi HBV dapat bersifat akut atau kronis. Patogenesis penyakit hati terkait HBV sebagian besar karena mekanisme yang dimediasi imun. Meskipun saat ini mekanisme invasi dan adesi HBV pada sel hepatosit masih belum jelas, diduga IL-6 berperan dalam interaksi partikel HBV dan membran plasma hepatosit. HBV mengikat domain preS1 yang merupakan perlekatan utama HBV pada hepatosit (Gambar 9). Dalam beberapa jam setelah infeksi HBV, IL-6 keluar untuk sementara. IL-6 memastikan kontrol awal virus dan mencegah kematian hepatosit yang terinfeksi HBV. Replikasi HBV cenderung meningkat 3–4 hari setelah infeksi saat kadar IL-6 telah kembali normal.³⁷



GAMBAR 9. Mekanisme IL-6 pada Infeksi HBV.³⁵

Selama fase awal infeksi virus akut, sel-sel pembunuh alami *Natural Killer Cell* (NK cell) diaktifkan dan mengurangi *viral load* melalui sitokin sekresi. Di hati, sel NK lebih tinggi daripada organ lain. Aktivasi sel NK ini dengan cepat ditekan oleh interleukin IL-10 yang mengindikasikan bahwa peran sel NK pada regulasi HBV terbatas. Selama fase aktif imun infeksi kronis, HBV dapat menyebabkan sitotoksik langsung jejas hati. Jejas hati terkait-HBV umumnya dianggap terkait dengan lisis yang dimediasi *Cytotoxic T lymphocyte* (CTL) dari hepatosit yang terinfeksi. Kejadian yang meningkatkan *clearance* imun seperti pada terapi antivirus yang menginduksi serokonversi HBeAg sering disertai oleh eksaserbasi penyakit hati. Penderita hepatitis B kronis yang tidak ada HBeAg ditemukan lebih tinggi nilai interleukin-12, sitokin yang mempromosikan diferensiasi sel Th1, dan proliferasi CTL antigen-spesifik dibandingkan pasien yang tetap HBeAg positif. Pasien yang menderita hepatitis B fulminan sering tidak memiliki gejala klinis replikasi HBV; perjalanan hepatitis fulminan diyakini karena *clearance* imun yang cepat dan agresif.³⁸

Patogenesis dan manifestasi klinis infeksi HBV disebabkan oleh interaksi virus dan sistem imun inang. Faktor risiko utama yang diketahui untuk karsinoma hepatoseluler terkait HBV dapat dikategorikan menjadi faktor virus, faktor *host*, dan interaksi virus *host*. Sirosis adalah faktor utama dalam karsinogenesis. Nekrosis peradangan hepatosit, mitosis, dan gambaran hepatitis kronis adalah faktor utama dalam regenerasi nodular dan fibrosis. Mekanisme kunci untuk hepatokarsinogenesis adalah integrasi DNA HBV ke dalam genom inang dan pembentukan DNA sirkular tertutup secara kovalen (cccDNA). HBx memiliki peran penting dalam mengaktifkan transkripsi dan replikasi HBV dan dalam terjadinya karsinoma hepatoseluler. Mekanisme infeksi hepatitis B kronis yang berisiko menjadi karsinoma hepatoseluler masih belum jelas.^{12,38}

Penanda Serologi Infeksi Virus Hepatitis B



Menurut *Centers for Disease Control and Prevention* (CDC), penanda serologi dari infeksi HBV bervariasi tergantung apakah infeksi tersebut merupakan infeksi akut atau infeksi kronik. Tes serologi hepatitis B melibatkan pengukuran beberapa antigen hepatitis B dan antibodi virus (HBV). Pemeriksaan penanda serologi yang berbeda atau kombinasi digunakan untuk mengidentifikasi fase HBV dan untuk menentukan apakah pasien menderita infeksi HBV akut atau kronis, status kekebalan terhadap HBV akibat infeksi atau vaksinasi sebelumnya, atau rentan terhadap infeksi (Tabel 1).³⁹

TABEL 1. Interpretasi Serologi Hepatitis.³⁹

Interpretasi		
HBsAg	Negatif (-)	Rentan
anti-HBc	Negatif (-)	
anti-HBs	Negatif (-)	
HBsAg	Negatif (-)	Imunitas akibat infeksi alami
anti-HBc	Positif (+)	
anti-HBs	Positif (+)	
HBsAg	Negatif (-)	Immunitas akibat vaksinasi Hepatitis B
anti-HBc	Negatif (-)	
anti-HBs	Positif (+)	

Interpretasi		
HBsAg	Positif (+)	Infeksi akut
anti-HBc	Positif (+)	
IgM anti-HBc	Positif (+)	
anti-HBs	Negatif (-)	
HBsAg	Positif (+)	Infeksi kronis
anti-HBc	Positif (+)	
IgM anti-HBc	Negatif (-)	
anti-HBs	Negatif (-)	
HBsAg	Negatif (-)	Interpretasi tidak jelas, 4 kemungkinan:
anti-HBc	Positif (+)	1. Infeksi sudah pulih (paling sering)
anti-HBs	Negatif (-)	2. Positif palsu anti-HBc, rentan terserang HBV
		3. Infeksi kronik "kadar rendah"
		4. Infeksi akut dalam masa pemulihan

HBsAg (antigen permukaan hepatitis B) adalah penanda serologis pertama yang muncul mengikuti infeksi akut, dapat dideteksi sejak 1 minggu dan paling lambat 9 minggu paska terpapar virus hepatitis B (HBV). Individu yang sembuh secara spontan dari infeksi HBV, didapatkan HBsAg dan DNA HBV di dalam serum negatif sekitar 15 minggu setelah munculnya gejala.³⁹

Anti-HBs atau HBsAb (antibodi permukaan hepatitis B) adalah penanda serologis yang dapat terdeteksi dalam serum darah setelah hilangnya HBsAg pada individu yang sembuh. Adanya antibodi terhadap HBsAg (anti-HBs) umumnya diartikan sebagai masa pemulihan (infeksi membaik) atau bukti kekebalan suatu individu dari infeksi HBV setelah mendapatkan imunisasi. Antibodi ini berguna untuk memberikan kekebalan jangka panjang. Hepatitis akut memiliki *window periode*, yaitu saat HBsAg sudah tidak terdeteksi namun anti-HBs belum terbentuk. Anti-HBs mulai dihasilkan pada minggu 32, sedangkan HBsAg sudah tidak ditemukan sejak minggu ke-24.³⁹

Anti-HBc atau HBcAb (antibodi inti hepatitis B) adalah penanda serologi ini muncul di awal gejala infeksi hepatitis B akut dan tetap positif dalam serum darah tanpa batas waktu sebagai penanda infeksi HBV di masa lalu. IgM anti-HBc adalah penanda serologi yang positif menunjukkan individu sedang terinfeksi hepatitis B akut baru. IgM anti-HBc umumnya dapat terdeteksi pada saat gejala muncul dan menurun hingga tidak dapat dideteksi dalam 6–9 bulan. Biasanya pada fase eksaserbasi akut pada infeksi HBV kronis juga dapat menyebabkan hasil tes anti-HBc IgM positif sehingga dibutuhkan pengujian lanjutan setelah 6 bulan, sedangkan IgG anti-HBc tetap positif tanpa batas waktu sebagai penanda infeksi HBV di masa lalu.³⁹



Manifestasi Klinis dan Diagnosis Infeksi Hepatitis B

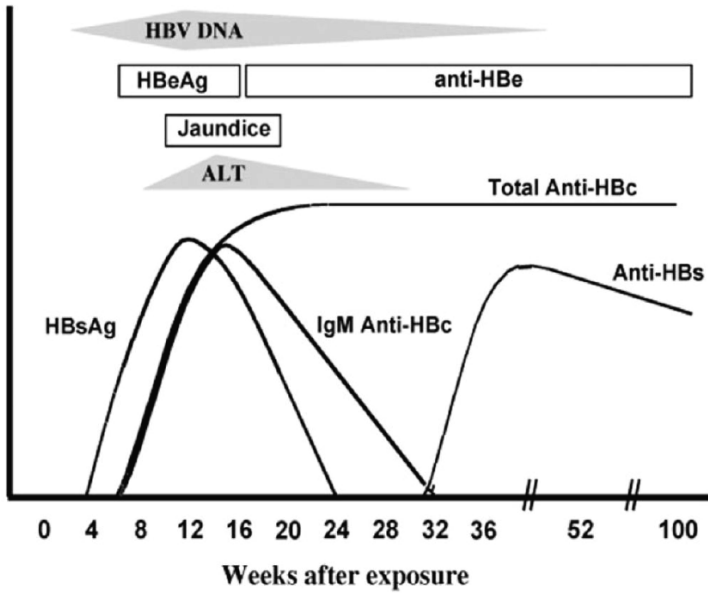
Manifestasi klinis infeksi HBV pada anak antara lain *acute self-limited hepatitis*, atau nekrosis hepatik yang berlanjut hingga terjadinya gagal hati akut.⁴⁰ Pada infeksi akut, gejala klasik yang dialami adalah ikterik, anoreksia, muntah dan mual, sesak nafas, demam, kelelahan, *myalgia*, diare, dan *jaundice*.^{40,41} Riwayat alami infeksi HBV secara umum dibagi menjadi hepatitis akut yang jarang menyebabkan gagal hati fulminan, dan hepatitis kronis (dengan HBV bertahan selama > 6 bulan).^{3,42,43} Dalam berbagai kasus, anak dengan infeksi HBV kronik memiliki perkembangan yang normal dan tanpa ada gejala klinik, namun beberapa pasien anak menunjukkan gejala nefrotik seperti *glomerulonephritis*. Manifestasi klinis lain pada anak dengan infeksi HBV kronik antara lain atralgia, efusi pleura, somnolen, asites, koma, pendarahan gastrointestinal, hingga berkembang menjadi sirosis dan karsinoma hati.^{40,41}

Studi menunjukkan bahwa 60% anak yang terinfeksi HBV tinggal bersama ibu yang terinfeksi HBV dengan membawa HBeAg. Prevalensi anak yang terinfeksi HBV cukup tinggi pada anak dengan ibu yang mengkonsumsi alkohol selama kehamilan. Hal ini disebabkan karena sumber penularan HBV dapat dari berbagai macam jalur seperti menyusui, mastikasi, air seni, air liur, dan tinja. Infeksi HBV kronis lebih sering dialami bayi dan anak-anak dibanding

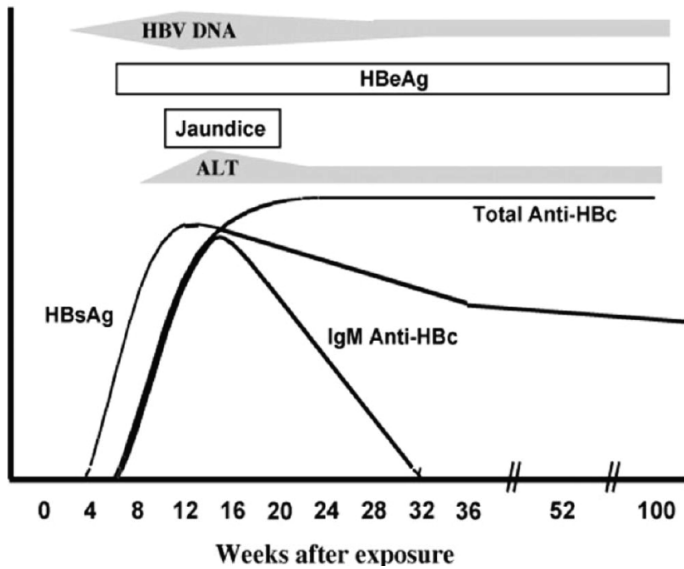
orang dewasa. Individu dengan infeksi HBV kronik dapat menularkan HBV pada orang lain, sekalipun mereka tidak tampak sakit. Selain itu, anak-anak yang tidak divaksin hepatitis B memiliki risiko lebih tinggi untuk terinfeksi virus hepatitis B. Faktor risiko lain seperti taraf pendidikan keluarga, kondisi sosioekonomi, dan penggunaan alat-alat tajam yang tidak steril meningkatkan risiko infeksi hepatitis B.^{44,45}

Diagnosis infeksi HBV dapat dilakukan pada pasien yang berisiko dengan melakukan *screening* HBV. *Screening* dilakukan dengan mendeteksi adanya HBsAb dan HBcAb. Selain itu, diagnosis dapat dilakukan dengan melihat gejala dan tanda klinis baik akut maupun kronik, biopsi liver, dan pemeriksaan fungsi hepar (kadar SGPT dan SGOT). Secara klinis, tidak mudah untuk membedakan infeksi HBV dari hepatitis oleh agen virus lain. Konfirmasi laboratorium untuk diagnosis dan membedakan infeksi akut atau kronis sangat diperlukan. Diagnosis laboratorium untuk infeksi HBV berfokus pada deteksi antigen permukaan hepatitis B (HBsAg). Infeksi HBV akut ditandai adanya antibodi HBsAg dan imunoglobulin M (IgM) terhadap antigen inti, yaitu HBcAg. Selama fase awal infeksi, pasien juga seropositif terhadap antigen e hepatitis B (HBeAg). HBeAg biasanya merupakan penanda tingkat replikasi virus yang tinggi dan menunjukkan bahwa darah cairan tubuh orang yang terinfeksi sangat mudah menular. Infeksi kronis ditandai dengan adanya HBsAg selama minimal 6 bulan (dengan atau tanpa HBeAg secara bersamaan) dan penanda utama risiko pengembangan penyakit hati kronis dan kanker hati (karsinoma hepatoseluler) di kemudian hari.¹ Diagnosis banding dari hepatitis B pada anak meliputi hepatitis akibat obat, hepatitis iskemik, hepatitis autoimun, dan obstruksi akut traktus biliaris.²²

Infeksi HBV dapat menyebabkan berbagai macam penyakit hati mulai dari hepatitis akut (termasuk kegagalan hati fulminan) hingga hepatitis kronis, sirosis, dan karsinoma hepatoseluler. Diagnosis infeksi HBV dan penyakit yang terkait didasarkan pada gabungan temuan klinis, biokimiawi, histologis, dan serologis.^{24,46} Sejumlah antigen virus dan antibodi masing-masing dapat dideteksi dalam serum setelah terinfeksi HBV, dan interpretasi hasil yang tepat sangat penting untuk diagnosis yang tepat dari berbagai bentuk klinis infeksi HBV.¹¹



GAMBAR 10. Perjalanan klinis beserta petanda serologi pada Hepatitis B akut.¹¹



GAMBAR 11. Perjalanan klinis beserta petanda serologi pada Hepatitis B kronis.¹¹

Perjalanan klinis hepatitis B akut ditunjukkan pada Gambar 10. DNA HBV yang diikuti segera setelahnya oleh HBsAg dan HBeAg adalah penanda virus pertama yang terdeteksi dalam serum. HBsAg dapat dideteksi sejak dini mulai 1–2 minggu atau hingga 11–12 minggu setelah paparan, dan kemunculannya yang menetap merupakan penanda kronisitas.⁴⁷ HBeAg berkorelasi dengan adanya replikasi dan infektivitas nilai HBV tinggi. Dalam beberapa minggu kemunculan penanda virus, kadar serum *Alanine Aminotransferase* (ALT) dan *Aspartate Aminotransferase* (AST) mulai meningkat dan penyakit kuning dapat muncul. HBeAg biasanya dibersihkan awal, pada puncak penyakit klinis, sedangkan HBsAg dan DNA HBV biasanya bertahan dalam serum selama durasi gejala klinis dan dibersihkan dengan pemulihan. Antibodi terhadap protein HBV muncul dalam pola yang berbeda selama hepatitis B akut. Antibodi terhadap HBcAg (anti-HBc) umumnya muncul sesaat sebelum timbulnya penyakit klinis, antibodi awal sebagian besar adalah kelas immunoglobulin M (IgM), yang kemudian titernya menurun dan muncul IgG anti-HBc. Antibodi terhadap HBeAg (anti-HBe) biasanya muncul segera setelah klirens HBeAg, seringkali pada puncak penyakit klinis. Dengan demikian, hilangnya HBeAg dan munculnya anti-HBe adalah penanda serologis yang menguntungkan selama hepatitis B akut, yang menunjukkan inisiasi pemulihan. Antibodi terhadap HBsAg muncul terlambat selama infeksi, biasanya selama pemulihan atau pemulihan setelah klirens HBsAg. Anti-HBs bertahan setelah pemulihan, menjadi antibodi yang terkait dengan kekebalan terhadap HBV.¹¹

Pasien yang menderita hepatitis B kronis (Gambar 11) memiliki pola awal yang serupa di mana munculnya penanda serologis DNA HBV, HBsAg, HBeAg, dan anti-HBc. Namun pada orang-orang ini, replikasi virus tetap ada dan DNA HBsAg, HBeAg, dan HBV terus terdeteksi dalam serum, seringkali dalam titer tinggi. Perjalanan selanjutnya dari hepatitis B kronis cukup bervariasi. Kebanyakan orang tetap HBsAg-positif selama bertahun-tahun jika tidak seumur hidup dan memiliki beberapa tingkat kerusakan hati kronis (hepatitis kronis) yang dapat menyebabkan fibrosis dan sirosis yang signifikan. Orang dengan infeksi HBV kronis juga berisiko tinggi untuk menderita karsinoma hepatoseluler. Diagnosis hepatitis B akut dapat dipercaya dengan menemukan IgM anti-HBc dalam serum, terutama pada pasien dengan HBsAg dan tanda, gejala, atau gambaran laboratorium hepatitis akut. Namun demikian, dalam beberapa kasus, HBsAg dibersihkan dengan cepat dari serum, dan IgM anti-HBc adalah satu-satunya penanda yang terdeteksi ketika pasien mengalami hepatitis. Pengujian untuk anti-HBc (total) dan anti-HBs tidak berguna dalam diagnosis, dan pengujian untuk HBeAg dan anti-HBe dapat dilakukan jika

hasil pemeriksaan HBsAg menunjukkan hasil yang positif. Temuan HBsAg tanpa IgM anti-HBc menunjukkan adanya hepatitis B kronis, tetapi diagnosis ini umumnya juga didasarkan pada temuan menetap petanda HBsAg selama setidaknya 6 bulan.¹¹

Dalam diagnosis, deteksi HBsAg telah digunakan sebagai tes dasar untuk identifikasi infeksi HBV selama beberapa dekade. Saat ini, pemeriksaan kuantitatif HBsAg telah dilakukan sekaligus pengukuran DNA HBV untuk pemantauan baik proses alami infeksi dan responnya dalam pengobatan. Nilai HBsAg, yang terutama mewakili tingkat *sub viral particle* (SVP), lebih stabil dari waktu ke waktu daripada DNA HBV, dengan penurunan yang jauh lebih kecil selama infeksi. Perbedaan ini mencolok selama hilangnya HBeAg ketika DNA HBV menurun 3-4 log₁₀ atau bahkan lebih, sedangkan nilai HBsAg sering berkurang hanya 1 log₁₀.⁴⁸

Dalam perjalanan infeksi HBV, pembersihan virus ditandai secara klasik oleh hilangnya antigen permukaan hepatitis B (HBsAg) dan DNA HBV dalam profil serologis pasien. Beberapa laporan penelitian menunjukkan DNA HBV yang menetap sekitar 0–76,2% pada pasien HBsAg-negatif. Secara diagnostik, fenomena ini disebut juga dengan infeksi hepatitis B tersembunyi/*occult hepatitis B virus infection* (OBI) yang didefinisikan sebagai adanya DNA HBV dalam serum dan/atau hepatosit pasien, tetapi serum HBsAg rendah. OBI dianggap berisiko tinggi terhadap terjadinya hepatitis, sirosis, hepatitis paska transfusi darah (PTH), dan karsinoma hepatoseluler (HCC). Sementara penelitian klinis sedang berlangsung, mekanismenya yang mendasari menetapnya DNA HBV dan berkurangnya HBsAg selama OBI tidak sepenuhnya dipahami. Penelitian sebelumnya telah menyiratkan bahwa timbulnya OBI dapat terkait dengan mutasi pada gen S dari virus, yang menghasilkan *escape mutan* yang tidak terdeteksi oleh sistem kekebalan tubuh inang. Gen HBV S (atau gen amplop) memiliki tiga *open reading frames* (ORFs), yang membentuk tiga moitas mRNA berbeda yang mengode HBsAg ukuran kecil, sedang, dan besar. Mutasi HBsAg pada letak tunggal atau ganda di determinan "α" dari protein S mungkin muncul sebagai akibat dari tekanan selektif. Beberapa laporan kasus mengindikasikan bahwa sejumlah besar perubahan asam amino terjadi pada HBsAg pada pasien OBI.^{49,50}

Pencegahan Hepatitis B



Vaksin hepatitis B adalah program utama dalam pencegahan hepatitis B. WHO merekomendasikan bahwa semua bayi menerima vaksin hepatitis B sesegera mungkin setelah lahir, kurang lebih dalam waktu 24 jam paska kelahiran. Imunisasi bayi rutin terhadap hepatitis B telah meningkat secara global dengan perkiraan cakupan (dosis ketiga) 84% pada 2017. Rendahnya prevalensi infeksi HBV kronis pada anak di bawah 5 tahun, diperkirakan 1,3% pada 2015, dapat dikaitkan dengan meluasnya penggunaan vaksin hepatitis B. Dalam kebanyakan kasus, 1 dari 2 opsi berikut ini dianggap tepat.^{51,52}

1. Jadwal 3 dosis vaksin hepatitis B, dengan dosis pertama (monovalen) diberikan saat lahir dan dosis kedua dan ketiga (vaksin monovalen atau kombinasi) diberikan bersamaan dengan dosis pertama dan ketiga *diphtheria*, pertusis (batuk rejan), dan tetanus - (vaksin DTP); atau
2. Jadwal 4 dosis, di mana dosis lahir monovalen diikuti oleh 3 dosis vaksin monovalen atau kombinasi, biasanya diberikan dengan vaksin bayi rutin lainnya.

Pemberian vaksin hepatitis B monovalen ataupun kombinasi memiliki efektivitas yang sama tingginya dalam mencegah penularan infeksi HBV dari ibu dengan hepatitis B kronis.⁵² Seri vaksin lengkap dapat menginduksi tingkat antibodi pelindung di lebih dari 95% bayi, anak-anak, dan dewasa muda. Perlindungan berlangsung setidaknya 20 tahun dan mungkin seumur

hidup. Dengan demikian, WHO tidak merekomendasikan vaksinasi *booster* untuk orang yang telah menyelesaikan jadwal vaksinasi 3 dosis.⁵³

Semua anak-anak dan remaja di bawah 19 tahun dan tidak divaksinasi sebelumnya harus menerima vaksin jika mereka tinggal di negara-negara yang endemisitasnya rendah atau sedang.⁵⁴ Orang-orang dalam kelompok risiko tinggi memiliki resiko tertular lebih besar dan mereka juga harus divaksinasi, antara lain:

- orang yang sering mendapatkan transfusi darah atau produk darah, pasien dialisis dan penerima transplantasi organ padat;
- orang-orang di penjara;
- orang yang menyuntikkan narkoba;
- kontak rumah tangga dan seksual dari orang dengan infeksi HBV kronis;
- orang dengan banyak pasangan seksual;
- petugas kesehatan dan orang lain yang mungkin terpapar darah dan produk darah melalui pekerjaan mereka; dan
- turis yang belum menyelesaikan seri HBV mereka, yang harus menerima vaksin sebelum berangkat ke daerah endemis.

Sementara itu, pemberian vaksin hepatitis B pada saat lahir (khusus vaksin HepB monovalen) diberikan dengan kriteria sebagai berikut:

- Ibu adalah HBsAg-negatif: 1 dosis dalam 24 jam setelah kelahiran untuk semua bayi yang stabil secara medis ≥ 2.000 gram. Bayi ≤ 2.000 gram: berikan 1 dosis pada usia kronologis 1 bulan atau keluar dari rumah sakit.
- Jika ibu adalah HBsAg-positif, maka :

Tata laksana bayi lahir dari Ibu dengan HBsAg-positif: ^{54,55}

1. Berikan vaksin HepB dan 0,5 mL imunoglobulin hepatitis B) (di lokasi anatomi terpisah) dalam waktu kurang dari 12 jam setelah lahir, terlepas dari berat lahir. Untuk bayi ≤ 2.000 gram, berikan 3 dosis vaksin tambahan (total 4 dosis) mulai usia 1 bulan.
2. Dilakukan pemeriksaan HBsAg dan anti-HBs berkala pada usia 7 bulan (dilakukan 1 bulan setelah penyuntikan vaksin hepatitis B yang ketiga), 1, 3, 5 tahun dan selanjutnya setiap 1 tahun.
3. Jika didapatkan anti-HBs positif pada usia 7 bulan, pemeriksaan ulangan antiHBs dan HBsAg dilakukan pada usia 1, 3, 5, dan 10 tahun.
4. Jika didapatkan pemeriksaan anti-HBs negatif dan HBsAg positif pada usia 7 bulan, dilakukan pemeriksaan HBsAg ulangan 6 bulan kemudian.

Jika masih didapatkan hasil yang positif, maka bayi dianggap menderita hepatitis kronis dan dilakukan pemeriksaan SGOT/SGPT, USG hati, alfa fetoprotein, HBsAg, dan secara ideal juga dilakukan pemeriksaan DNA HBV setiap 1–2 tahun.

5. Jika didapatkan anti-HBs dan HBsAg negatif, diberikan satu kali tambahan dosis vaksinasi dan satu bulan kemudian diulang pemeriksaan anti-HBs. Jika didapatkan anti-HBs positif, dilakukan pemeriksaan yang sama pada usia 1, 3, dan 5 tahun, dan selanjutnya setiap 1 tahun.
6. Jika setelah dilakukan vaksinasi tambahan tersebut pemeriksaan anti-HBs dan HBsAg tetap menunjukkan hasil negatif, maka bayi dinyatakan sebagai *non responders* dan memerlukan pemeriksaan lanjutan. Bila bayi dengan status HBsAg positif selama 6 bulan, maka dilakukan pemeriksaan SGOT/SGPT setiap 2–3 bulan sekali dan dievaluasi secara rutin.

Jika bayi lahir dari ibu dengan status HBsAg ibu tidak diketahui, maka:⁵⁴

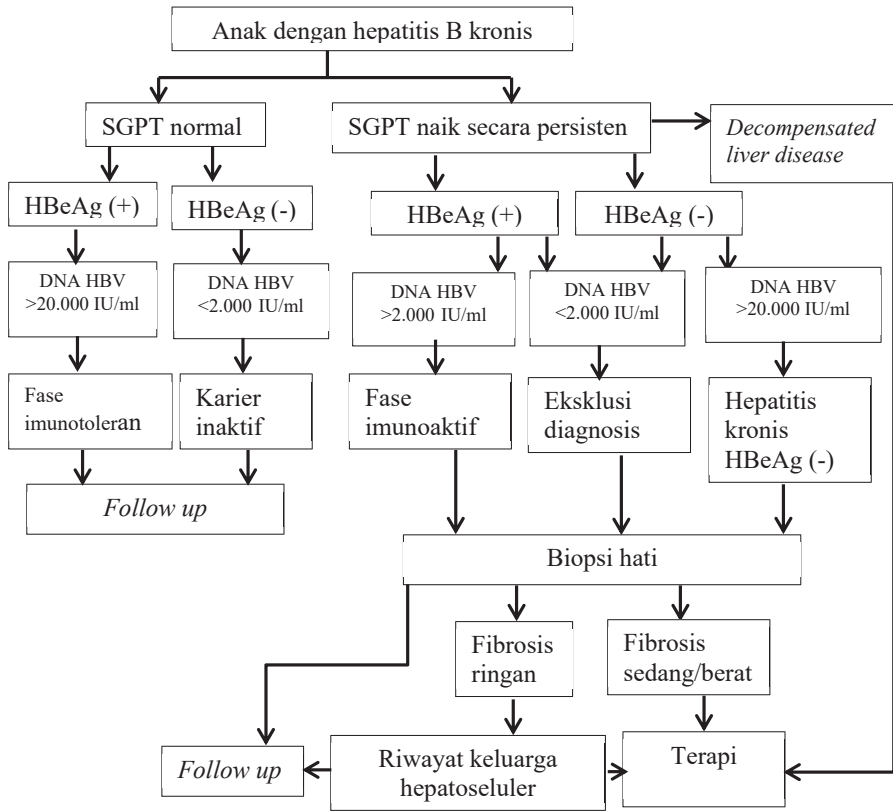
- Berikan vaksin HepB dalam waktu kurang dari 12 jam setelah kelahiran, berapapun berat lahirnya.
- Untuk bayi ≤ 2.000 gram, berikan 0,5 mL imunoglobulin hepatitis B selain vaksin HepB dalam waktu 12 jam setelah kelahiran. Berikan 3 dosis tambahan vaksin (total 4 dosis) mulai usia 1 bulan. Tentukan status HBsAg ibu sesegera mungkin. Jika ibu positif HBsAg, berikan 0,5 mL imunoglobulin hepatitis B untuk bayi ≥ 2.000 gram sesegera mungkin, tetapi paling lambat usia 7 hari.

Tata Laksana Hepatitis B



Tidak ada pengobatan khusus untuk hepatitis B akut. Oleh karena itu, pengobatan ditujukan untuk menjaga kenyamanan dan keseimbangan nutrisi yang memadai, termasuk penggantian cairan yang hilang akibat muntah dan diare. Tata laksana yang terpenting adalah menghindari obat-obatan yang tidak perlu. *Acetaminophen/Paracetamol* dan obat anti-muntah tidak boleh diberikan. Pengobatan infeksi hepatitis B diberikan pada kondisi infeksi kronis dengan kriteria tertentu.⁵⁶

Infeksi HBV kronis yang diperoleh saat lahir atau pada anak usia dini dapat berkembang melalui fase penyakit awal yang ditandai dengan kadar ALT yang normal, namun memiliki titer viremia yang tinggi.³⁰ Tujuan masa depan pengobatan HBV adalah pemberantasan virus, namun strategi pengobatan HBV saat ini adalah bertujuan untuk menekan virus dan mencegah perkembangan penyakit hati (Gambar 12).³ Infeksi HBV kronis dapat menyebabkan sirosis, karsinoma hepatoseluler, dan gagal hati. Sebagian besar kasus hepatitis B kronis disebabkan oleh infeksi HBV saat lahir atau selama tahun pertama kehidupan.⁵⁷ Infeksi hepatitis B kronis dapat diberikan obat-obatan, termasuk agen antivirus oral. Pengobatan dapat memperlambat perkembangan sirosis, mengurangi kejadian kanker hati, dan meningkatkan kelangsungan hidup jangka panjang. Hanya sebagian (bervariasi dari 10% hingga 40% tergantung pada rekomendasi yang digunakan) dari orang dengan infeksi hepatitis B kronis yang akan memerlukan pengobatan.⁵⁶



GAMBAR 12. Alur Tata Laksana Hepatitis B Kronis pada Anak.²⁷

Oleh karena perbaikan klinis dan histologis dapat mengurangi replikasi HBV, intervensi yang ditujukan yang mengurangi replikasi HBV diharapkan dapat mencegah penyakit hati menjadi progresif dan memperbaiki perjalanan klinis infeksi HBV kronis (Tabel 2). Tujuan akhir pengobatan infeksi HBV kronis berdasarkan perbaikan antara lain serologis (misal hilangnya atau serokonversi HBeAg, biasanya mencerminkan transisi ke HBV yang tidak aktif, dan, lebih jarang lagi, hilangnya atau serokonversi HBsAg, menunjukkan pemulihan serologis), virologi (misal pengurangan log₁₀ nilai DNA HBV atau penekanan DNA HBV ke tingkat yang tidak terdeteksi [<10 hingga 100 IU per mililiter]), biokimia (seperti normalisasi kadar ALT pada serum), dan histologis (misal perbaikan derajat nekroinflamasi dan tahapan fibrosis).⁵⁸

Angka kejadian sirosis hati, karsinoma hepatoseluler, dan kematian meningkat dengan meningkatnya kadar ALT. Kadar ALT normal yang persisten

dikaitkan dengan prognosis jangka panjang yang lebih baik, sedangkan peningkatan kadar ALT minimal 2 kali *upper limit of normal* (ULN) selama masa tindak lanjut dikaitkan dengan peningkatan morbiditas dan mortalitas pada infeksi HBV kronis.⁴²

WHO merekomendasikan penggunaan pengobatan oral-tenofovir atau entecavir-sebagai obat yang paling manjur untuk menekan virus hepatitis B. Mereka jarang menyebabkan resistansi obat dibandingkan dengan obat lain, mudah dikonsumsi (1 pil sehari), dan memiliki sedikit efek samping, sehingga hanya memerlukan pemantauan terbatas. Tenofovir tidak lagi dilindungi oleh paten di manapun di dunia. Namun pada kebanyakan orang, pengobatannya tidak menyembuhkan infeksi hepatitis B, tetapi hanya menekan replikasi virus.⁵⁶ Oleh karena itu, kebanyakan orang yang memulai pengobatan hepatitis B harus meneruskannya seumur hidup.

Tata laksana ibu yang mengalami infeksi kronik agar tidak menular ke bayinya dan mengurangi inflamasi pada hati, mengurangi gagal hati, dan menurunkan risiko terjadinya sirosis. Beberapa profilaksis antivirus yang biasa digunakan untuk ibu hamil pada trimester ketiga adalah analog nukleosida seperti *lamivudine* dan *telbivudine* serta analog nukleotida seperti tenofovir. Analog C nukleosida seperti *lamivudine* bekerja untuk mengurangi *viral load* dengan menjadi inhibitor kompetitif terhadap transkriptase HBV. *Telbivudine* merupakan analog B nukleosida yang bekerja dengan menghambat HBV polimerase sehingga replikasi HBV dapat terhambat. Tenofovir bekerja dengan menghambat *reverse transcriptase* HBV.⁵⁹

TABEL 2. Indikasi dan Tujuan Terapi Infeksi Kronis HBV.⁵⁶

Kondisi Klinis	HBeAg	Kadar ALT	DNA HBV serum (IU/mL)	Pemeriksaan histologi	Terapi	Tujuan Utama Pengobatan
Hepatitis B Kronis HBeAg positif	+	Meningkat secara persisten	>2000	Inflamasi/fibrosis sedang/berat	IFN, NAs	Serokonversi HBeAg
Hepatitis B Kronis HBeAg negatif	-	Meningkat secara persisten	>2000 atau >20.000	Inflamasi/fibrosis sedang/berat	IFN, NAs	Penurunan kadar DNA HBV, normalisasi ALT
<i>Compensated cirrhosis</i>	+/-		Terdeteksi	Sirosis	NAs, IFN	DNA HBV tidak terdeteksi
<i>Decompensated cirrhosis</i>	+/-		Terdeteksi	Biopsi hati tidak diperlukan	NAs	DNA HBV tidak terdeteksi

Keterangan: IFN: Interferon alfa; NAs: *Nucleos(t)ide analogues*.

Pada bayi yang terlahir dari ibu dengan HBsAg positif, pemberian vaksin HBV dan *hepatitis B immunoglobulin* (HBIG) dapat berfungsi sebagai imunoprofilaksis, akan tetapi imunoprofilaksis memiliki kelemahan yaitu tidak dapat melindungi bayi dari transmisi *intrauterine* dan hanya efektif untuk melindungi infeksi peripartum.⁵⁹

Pada anak yang terinfeksi HBV dapat diberikan analog nukleosida dan analog nukleotida seperti *lamivudine*, *telbivudine*, tenofovir dengan dosis yang disesuaikan serta dapat diberikan IFN- α , adefovir, dan entecavir dengan dosis yang telah disesuaikan seperti yang dilihat pada tabel 3 di bawah.⁵⁶

TABEL 3. Terapi antivirus pada Infeksi Kronis HBV.⁵⁶

Obat	Usia yang direkomendasikan	Dosis	Durasi terapi
IFN alfa	≥ 12 bulan	5-10 M unit/m ² subkutan, 3x/minggu	24 minggu
<i>Nucleos(t)ide analogues</i>			
Lamivudin	≥ 2 tahun	3 mg/kg (Maks 100 mg) oral, 1x/hari	>1 tahun
Adefovir dipivoxil	≥ 12 tahun	10 mg, oral, 1x/hari	>1 tahun (hingga 12 bulan setelah serokonversi HBeAg)
Entecavir	≥ 2 tahun	Terapi <i>naïve with compensated liver disease</i> dengan NAs: 0,5 mg, oral, 1x/hari <i>NAs treatment-naïve</i> atau <i>lamivudine-experienced children</i> : (>2 tahun dan >10 kg): treatment-naïve (10-11 kg/0,15 mg - >30 kg/0,5 mg) <i>Lamivudine-experienced children</i> (10-11 kg/0,3 mg - >30kg/1 mg) <i>Lamivudine-refractory</i> atau <i>lamivudine telbivudine resistance</i> (≥ 16 tahun): 1 mg oral, 1x/hari <i>Decompensated liver disease</i> (dewasa): 1 mg oral, 1x/hari	>1 tahun (hingga 12 bulan setelah serokonversi HBeAg)
Tenofovir disoproxil fumarat	≥ 12 tahun	300 mg, oral, 1x/hari	>1 tahun (hingga 12 bulan setelah serokonversi HBeAg)

IFN- α merupakan obat golongan protein intraselular yang dapat diproduksi limfosit B. Dalam proses terjadinya anti viral. IFN- α bekerja dengan cara melakukan interaksi dengan reseptor IFN pada membran sitoplasma pada sel hati kemudian dilanjutkan dengan produksi protein efektor untuk melakukan imunomodulasi antiviral. Indikasi dari INF- α adalah hepatitis B kronik yang belum sampai terjadi sirosis.⁵⁶

Prognosis dari penderita infeksi HBV bergantung pada berbagai faktor seperti sistem imun. Sistem imun yang baik meningkatkan prognosis dari hepatitis B, namun komplikasi sering terjadi pada penderita yang mengalami infeksi kronik dikarenakan komplikasi akibat dari gagal hati, sirosis, maupun karsinoma hepatoseluler.²² Sirosis terjadi akibat kematian hepatosit dan peradangan kronis di hati, sedangkan karsinoma hepatoseluler dapat terjadi akibat mutasi hepatosit regenerasi hati. Gejala seringkali tidak terlihat sampai seorang anak memiliki penyakit hati terminal. Oleh karena itu, skrining secara dini diperlukan untuk mendeteksi penyakit tersebut.⁵⁷

Prognosis Hepatitis B



Prognosis keseluruhan pasien dengan hepatitis kronis berhubungan langsung dengan tingkat keparahan penyakit. Bagi mereka dengan hepatitis kronis dan sirosis berat, tingkat kelangsungan hidup 5 tahun adalah sekitar 50%. Di antara pasien dengan bukti hepatitis kronis (peningkatan ALT dan peradangan dan/atau fibrosis pada biopsi hati), banyak yang tidak menunjukkan gejala atau asimtomatik. Pasien dengan penyakit yang lebih berat atau sirosis mungkin memiliki gejala konstitusional yang signifikan, penyakit kuning, dan stigmata perifer penyakit hati stadium akhir termasuk spider angiomata, eritema palmar, splenomegali, ginekomastia, dan fetor hepaticus. Asites, edema perifer, ensefalopati, dan perdarahan gastrointestinal terlihat pada pasien dengan sirosis yang lebih lanjut. ALT dan AST sering meningkat tetapi mungkin tidak berkorelasi baik dengan tingkat keparahan penyakit hati. Bilirubin, waktu protrombin, dan albumin sering menjadi abnormal sejalan dengan progresivitas penyakit.¹¹

Vaksinasi Hepatitis B

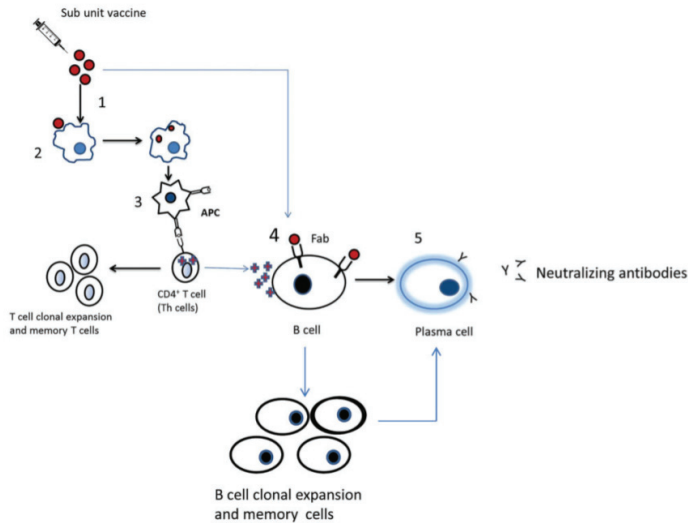


Vaksin adalah suatu kuman (bakteri/virus) yang sudah dilemahkan kemudian dimasukkan ke dalam tubuh seseorang untuk membentuk kekebalan tubuh (imunitas) secara aktif terhadap suatu penyakit sehingga bila suatu saat terpajan dengan penyakit tersebut tidak akan sakit atau hanya mengalami sakit ringan. Vaksin dimasukkan ke dalam tubuh dengan cara suntik ataupun oral (diteteskan).⁶⁰

Pada tahun 1991, WHO merekomendasikan vaksinasi hepatitis B pada bayi dengan target implementasi di seluruh dunia tercapai pada tahun 1997. Pada tahun 2008, 177 negara di seluruh dunia telah melaksanakan program vaksinasi HBV dengan tujuan mengurangi kasus infeksi dan penularan HBV serta komplikasi seperti sirosis hati dan karsinoma hepatoseluler. Sejalan dengan rekomendasi WHO, strategi vaksinasi HBV di sebagian besar negara berfokus terutama pada bayi dan anak dan beberapa pada remaja, sehingga penting untuk menilai apakah vaksinasi saat bayi dapat memberikan perlindungan pada masa remaja dan dewasa awal, ketika risiko tertular infeksi HBV dapat meningkat.⁶⁰

Vaksinasi Hepatitis B di Indonesia telah menjadi program nasional Direktorat Jenderal Pengendalian Penyakit dan Penyehatan Lingkungan sejak bulan April 1997 dan strategi penggunaan *uniject* untuk vaksinasi pada bayi baru lahir dilaksanakan sejak tahun 2003. Tren cakupan vaksinasi HB0 telah melampaui target yang ditentukan yaitu 80% pada tahun 2011–2013 dan cakupan vaksinasi DPT3/HB3 pada tahun 2013 telah mencapai 95,8%.⁴

Upaya vaksinasi Hepatitis B mampu menekan angka penderita infeksi HBV dan infeksi akut. Vaksin Hepatitis B mengandung antigen permukaan HBV yang diinaktifkan (HBsAg). Vaksin dibuat secara biosintetis menggunakan teknologi DNA rekombinan, dan dapat diberikan pada segala usia dari bayi hingga dewasa. Vaksin hepatitis B yang diberikan segera setelah lahir mencegah virus HBV masuk ke dalam tubuh hingga merusak sel hati di awal kehidupan. Infeksi HBV yang didapat selama masa bayi membawa risiko kematian yang lebih besar di kemudian hari akibat sirosis hati dan karsinoma hepatoseluler. Bayi baru lahir terutama dengan faktor risiko ibu menderita HBsAg positif diberikan vaksin HepB-1 dan Imunoglobulin hepatitis B 0,5 ml secara bersamaan dalam waktu 12 jam setelah lahir. Salah satu penelitian menunjukkan bahwa ada risiko HBV infeksi pada bayi yang lahir dari ibu dengan HBsAg positif meningkat secara signifikan saat dosis pertama hepatitis B vaksin diterima setelah 7 hari dibandingkan dengan mereka divaksinasi pada hari 1–3 setelah kelahiran (*Odds Ratio*: 8.6). Vaksin hepatitis B pada bayi diberikan sebanyak 4 kali, meliputi Hb0, Hb1, Hb2, dan Hb3, sedangkan vaksin yang diberikan pada orang dewasa disebut sebagai imunisasi pasif, vaksin ini dapat diberikan sebelum paparan ataupun setelah paparan virus, diberikan sebanyak 3 kali dengan jarak yang telah ditentukan, vaksin ini sangat dianjurkan bagi orang yang memiliki risiko terhadap penyakit hepatitis B.⁶⁰



GAMBAR 13. Mekanisme Kerja Vaksin HBV.⁴⁷

Vaksin HBV yang disuntikkan mengandung protein HBsAg, kemudian diproses oleh sel antigen dan diteruskan ke sel T untuk memproduksi memori sel T. Antigen tersebut dapat dikenali secara langsung oleh sel B, menghasilkan respons imun dengan pengikatan antigen ke daerah Fab pada reseptor sel B dan memberi sinyal dari sitokin yang dilepaskan oleh sel *T-helper*. Sel B mengalami hipermutasi somatik di wilayah Fab yang selanjutnya meningkatkan kesesuaian antara Fab dan antigen. Sel B matang memproduksi sel plasma antibodi penetral, mengalami ekspansi klonal dan membentuk memori untuk pertahanan tubuh di masa depan (Gambar 13).^{47,51} Respons sel T berperan penting dalam membentuk sistem pertahanan tubuh terhadap infeksi HBV. Di samping itu, sitokin antivirus, seperti interferon, tumor *necrosis factor* atau limfotoksin, memiliki peran untuk menekan transkripsi *cccDNA* atau bahkan meningkatkan degradasinya dan mendukung sistem pertahanan tubuh).⁶¹

Keberhasilan vaksinasi hepatitis B membentuk antibodi dapat diketahui melalui pemeriksaan imunologi berdasarkan pengukuran titer antibodinya yaitu anti-HBs melalui pemeriksaan laboratorium. Oleh karena itu, penting untuk dilakukan pengkajian terhadap efektivitas vaksinasi hepatitis B terhadap individu yang telah divaksinasi Anti-HBs yang dapat muncul sebagai respons terhadap vaksinasi Hepatitis B. Satu seri vaksinasi dapat membentuk antibodi yang cukup pada 95% orang sehat. Titer anti-HBs dikatakan seropositif bila kadarnya ≥ 10 mIU/ml diperiksa 1–3 bulan setelah pemberian dosis terakhir dari rangkaian vaksinasi primer dan dianggap cukup untuk memberikan perlindungan terhadap infeksi HBV. Titer antibodi (anti-HBs) akan menurun seiring dengan waktu dan pada kondisi didapatkan gangguan daya tahan tubuh menunjukkan menurunnya titer anti-HBs. Vaksinasi pada bayi dan anak umumnya memberikan respons sangat baik dan menghasilkan titer anti-HBs yang tinggi walaupun dengan dosis yang lebih rendah dari orang dewasa.⁶² Perlindungan dari vaksinasi hepatitis B tidak hanya berkaitan dengan induksi antibodi anti-HBs, tetapi juga melibatkan induksi memori sel-T. Vaksinasi hepatitis B 3 dosis utama akan menginduksi konsentrasi antibodi pelindung pada lebih dari 95% bayi sehat, anak dan dewasa muda. Setelah usia 40 tahun, tingkat respons antibodi dilaporkan menurun bertahap.^{51,62}

Penelitian menunjukkan perdebatan terkait durasi perlindungan vaksin HBV Studi di Hongkong tahun 2013 membuktikan bahwa setelah vaksinasi HBV tiga dosis diberikan, sekitar 90% dari subyek yang menerima vaksin tetap terlindungi selama 30 tahun terlepas dari berapa anti-HBs titer antibodi yang terdeteksi.⁵¹ Studi kohort retrospektif di Amerika Serikat tahun 2004–2009,

dilakukan tes serologi hepatitis B terhadap 3453 mahasiswa, hasilnya 92,9% dari subjek yang telah menerima 3 dosis vaksin Hepatitis B memiliki titer anti-HBs ≥ 10 mIU/ml. Usia rata-rata saat menerima seri primer adalah 14,5 tahun (kisaran interkuartil: 11,6–20,2 tahun) dan pada pengujian paska vaksinasi adalah 23,2 tahun (kisaran interkuartil: 22,1–24,8 tahun). Hampir semua siswa memiliki bukti serologis perlindungan terhadap infeksi HBV.⁶³

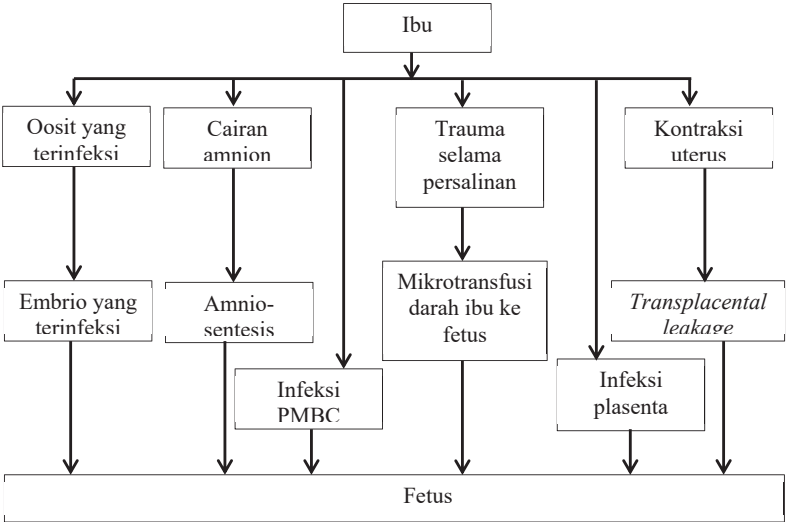
Antibodi Hepatitis B (anti-HBs) diperkirakan dapat bertahan dalam tubuh selama lebih dari 5 tahun. Perlindungan dalam 5 tahun pertama kehidupan dianggap sudah cukup baik untuk mengurangi angka kejadian infeksi HBV kronis, sekalipun *booster* tidak diberikan.⁶⁴

Semakin tinggi titer anti-HBs setelah vaksinasi biasanya semakin lama waktu yang dibutuhkan untuk antibodi menurun menjadi ≤ 10 mIU/ml. Sejumlah studi tindak lanjut jangka panjang menunjukkan bahwa status pembawa HBsAg atau penyakit HBV jarang terjadi pada individu yang telah mendapatkan vaksinasi bahkan ketika titer anti-HBs menurun menjadi ≤ 10 mIU/ml dari waktu ke waktu.⁶⁴ Penelitian di Provinsi Taiwan, China menunjukkan bahwa vaksinasi tetap sangat efektif dalam mengurangi angka kepositifan HBsAg selama 15–18 tahun setelah rangkaian 4 dosis vaksinasi hepatitis sejak bayi, meskipun 63,0% individu tidak memiliki anti-HBs dan anti-HBs tetap tidak terdeteksi pada 28,7% (158/551) peserta setelah diberikan *booster*.⁶⁵ Uji coba acak terkontrol (*randomized controlled trial*) di Gambia menunjukkan bahwa vaksinasi pada anak usia dini bisa memberikan perlindungan jangka panjang terhadap HBsAg dan 15 tahun setelah vaksinasi, lebih dari setengah penerima vaksin memiliki titer antibodi anti-HBs yang masih dapat terdeteksi. Lebih lanjut, efektivitas seri utama vaksin hepatitis B dalam mencegah infeksi didapatkan hingga 22 tahun paska vaksinasi.⁶⁶

Penularan Hepatitis B



Transmisi hepatitis B pada anak biasanya diakibatkan oleh penularan dari ibu ke anak. Mekanisme penularan dari ibu ke anak terjadi dimulai dari minggu ke-28 masa gestasi hingga 28 hari paska kelahiran. Kini penggunaan istilah transmisi perinatal digantikan dengan transmisi *mother-to-child*.²⁰ Berdasarkan cara penularan, transmisi dibagi menjadi dua, yaitu transmisi



GAMBAR 14. Mekanisme Transmisi Vertikal pada infeksi HBV.⁶⁸

vertikal dan transmisi horizontal. Transmisi vertikal merupakan transmisi yang terjadi selama 6–12 bulan DNA HBV atau HBsAg pada bayi yang dilahirkan dengan ibu yang terinfeksi.⁶⁷ Berikut ini adalah diagram proses terjadinya transmisi vertikal hepatitis B (Gambar 14).⁶⁸

Transmisi vertikal atau sering disebut juga transmisi perinatal merupakan transmisi tertinggi pada daerah dengan endemisitas tinggi seperti Asia Tenggara dan Asia Timur. Studi dari Boxall di Taiwan menyatakan bahwa 85% ibu yang positif HBeAg melahirkan anak yang positif terinfeksi Hepatitis B. Kondisi ini dapat dikurangi dengan vaksinasi. Transmisi horizontal adalah transmisi yang terjadi pada masa anak dan penularan terjadi setelah kelahiran. Pada anak, transmisi ini terjadi pada kontak antar anak (*child-to-child contact*), kontak dengan penderita hepatitis atau penggunaan alat-alat tidak steril seperti penggunaan jarum suntik yang tidak steril.⁶⁸

Beberapa studi menyatakan bahwa transmisi vertikal maupun horizontal menunjukkan bahwa kedua mekanisme transmisi memiliki peran yang besar. Transmisi horizontal pada anak biasa terjadi pada wilayah dengan endemisitas sedang, sedangkan transmisi horizontal pada orang dewasa terjadi pada daerah dengan endemisitas rendah yang disebabkan karena penggunaan obat intravena dan perilaku seks berisiko tanpa pengaman.¹

Studi di Turki menunjukkan bahwa daerah dengan endemisitas moderat lebih rawan untuk mengalami transmisi horizontal *non-parenteral*. Pada kelompok usia 6–23 bulan, transmisi vertikal lebih sering terjadi dengan ditemukannya HBsAg positif pada 63% ibu dari penderita hepatitis B. Pada saat dilakukan *screening* pada anggota keluarga, 38% ibu, 23% ayah, dan 10.9% saudara serumah penderita memiliki HBsAg positif, hal ini menunjukkan penularan horizontal *intra-familial*.⁶⁹

Anak usia pra-remaja, terjadinya infeksi dapat terjadi akibat penularan secara langsung dari lingkungan di sekitarnya. Studi telah dilakukan oleh Balogun dkk., pada anak usia 7–11 tahun di Inggris, daerah dengan endemisitas rendah. Dari studi tersebut, didapatkan bahwa 31 anak reaktif terhadap anti-HBc dan 2 di antaranya memiliki infeksi persisten (positif HBsAg) dan 12 anak memiliki anti-HBc positif dan HBsAg negatif. Setelah dilakukan penelitian lebih lanjut, 14 anak tersebut lahir di daerah endemisitas tinggi, pernah bepergian ke daerah endemisitas tinggi, menggunting rambut di tempat cukur yang tidak memperhatikan sterilitas alat, dan ada bukti riwayat hepatitis B pada saudara sekandung serta orang tua pernah mengalami infeksi persisten.⁷⁰

Pencegahan infeksi hepatitis B dilakukan dengan cara melakukan *screening* dan vaksinasi pada kelompok yang berisiko seperti bayi, ibu hamil, setiap orang yang berasal dari daerah endemisitas yang tinggi terhadap hepatitis B virus, hingga profesional di bidang kesehatan. Ibu hamil yang menderita hepatitis B, rentan menularkan virus hepatitis B pada anak yang dilahirkan. Sebab selama proses melahirkan bayi, terjadi kontak darah antara ibu dengan anak.¹

Di negara-negara yang sangat endemis, kasus infeksi yang paling sering terjadi disebabkan oleh penularan dari ibu ke anak dan hal tersebut merupakan mekanisme penularan infeksi yang sering muncul pada populasi. HBV dapat menyebabkan hepatitis akut menjadi kronis yang sangat tergantung pada usia pertama kali terinfeksi.²⁰

Penularan HBV secara vertikal didefinisikan sebagai positif pada usia 6–12 bulan dari antigen permukaan hepatitis B (HBsAg) atau DNA HBV pada bayi yang lahir dari ibu yang terinfeksi. Bahkan, deteksi infeksi ketika anak berusia 6 bulan berkorelasi dengan infeksi ketika anak berusia 1 tahun dan menunjukkan kronisitas infeksi. Ditemukannya HBsAg dan DNA HBV saat lahir seringkali merupakan peristiwa sementara dan tidak menggambarkan adanya proses penularan infeksi. Demikian pula, adanya antibodi terhadap antigen hepatitis B e (HBeAg) atau antibodi terhadap antigen inti hepatitis B (HbcAg) saat lahir atau hingga usia 2 tahun hanya karena mereka melintasi plasenta dari ibu ke janin, hal tersebut tidak terkait dengan infeksi.^{71,72}

Transmisi perinatal merupakan mekanisme penularan HBV dari ibu ke anak yang sering terjadi. Ada tiga rute penularan yang mungkin: penularan HBV transplasental dalam rahim (transmisi intrauterin), penularan natal selama persalinan (transmisi intrapartum), dan penularan pascakelahiran selama perawatan atau melalui ASI (transmisi postpartum).^{73,74}

Transmisi intrauterin hanya menyumbang minoritas kasus penularan HBV. *Viral load* yang tinggi dan HBeAg positif adalah faktor yang terkait dengan peningkatan risiko penularan melalui rute ini. Transmisi intrauterin dapat terjadi dalam dua cara: HBV bisa mencapai janin dengan melewati penghalang plasenta; dan selama itu, HBV dapat menginfeksi dan mereplikasi di semua jenis sel plasenta sebelum mencapai janin. Perlu dicatat bahwa persentase sel yang terinfeksi berkurang dari sisi ibu (43,6%) ke sisi janin (18,8%) dari plasenta sehingga HBV dapat menginfeksi janin melalui kebocoran transplasental darah ibu ke dalam sirkulasi janin, suatu kondisi yang dapat menyebabkan timbulnya persalinan prematur atau aborsi karena peningkatan kontraksi uterus.⁷³

Penularan HBV selama persalinan adalah metode transmisi vertikal yang paling sering terjadi. Sebagian besar disebabkan oleh bayi baru lahir kontak dengan sekresi atau darah ibu yang terinfeksi saat persalinan. Proporsi bayi (setinggi 34%) dapat terpapar infeksi setelah lahir karena kontak dekat dengan ibu. Namun, menyusui bukanlah faktor risiko untuk infeksi HBV.⁷¹

Penyebab kronisitas infeksi HBV tergantung pada usia pertama kali terpajan infeksi HBV primer. Infeksi HBV kronis terjadi pada lebih dari 90% bayi yang terinfeksi secara perinatal. Di antara anak-anak yang terpapar HBV sebelum usia 5 tahun, 25–50% berkembang menjadi infeksi HBV kronis. Di Asia, salah satu sumber utama infeksi adalah penularan dari ibu ke anak. Karena genotipe C lazim di Serokonversi Asia, dan HBeAg cenderung terjadi kemudian pada individu dengan genotipe ini dibandingkan yang memiliki Genotipe HBV lainnya, ibu hamil dengan infeksi HBV kronis memiliki *viral load* yang tinggi. Faktor risiko yang paling sering terjadi pada penularan dari ibu ke anak disebabkan karena tingginya *viral load* pada ibu, maka infeksi perinatal adalah umum terjadi di Asia.⁷⁵

Perjalanan klinis infeksi HBV kronis dipengaruhi oleh usia saat infeksi primer, jenis kelamin, rute penularan, genotipe HBV, dan faktor lingkungan. Infeksi HBV kronis diklasifikasikan menjadi empat fase imunologis: (I) fase imunotoleran; (II) fase kekebalan reaktif (hepatitis B kronis positif HBeAg); (III) fase replikasi rendah; dan (IV) fase reaktivasi (hepatitis B kronis HBeAg-negatif). Fase imunotoleran adalah fase pertama pada saat anak terinfeksi HBV. Pada fase ini, imun inang dianggap toleran terhadap HBV. Oleh karena itu, fase imunotoleran ditandai dengan adanya HBeAg, kadar serum DNA HBV tinggi, dan nilai ALT normal atau sedikit meningkat.^{57,76,77} Biopsi hati menunjukkan histologi normal atau perubahan histologis minimal. Durasi fase imunotoleran bervariasi dan dapat berlangsung selama lebih dari 30 tahun pada anak yang terinfeksi perinatal. Sebaliknya, fase ini mungkin pendek atau tidak dikenali pada anak-anak yang terinfeksi setelah masa bayi. Pengobatan antivirus tidak efektif dan tidak direkomendasikan pada fase imunotoleran.⁵⁶

Fase kekebalan-reaktif adalah fase kedua dan ditandai dengan kadar serum DNA HBV yang tinggi, berfluktuasi atau menurun secara bertahap, adanya HBeAg, dan peningkatan ALT yang persisten atau intermiten. Peningkatan ALT ini mendahului serokonversi HBeAg. Setelah serokonversi HBeAg, kadar ALT menjadi normal dalam 6 bulan. Namun, peningkatan kadar DNA HBV dan ALT dapat menetap setelah serokonversi HBeAg spontan. Histologi hati menunjukkan nekroinflamasi aktif dalam fase kekebalan-reaktif, ketika sistem imun inang mulai mengenali HBV sebagai target dan

menyerang hepatosit yang terinfeksi. Respons imunologis ditunjukkan oleh peningkatan kadar ALT, penurunan kadar serum DNA HBV dan klirens HBeAg dengan serokonversi menjadi anti-HBe. Nekroinflamasi aktif selama serokonversi HBeAg menjadi anti-HBe diduga menyebabkan *liver injury* dan meningkatkan risiko sirosis dan karsinoma hepatoseluler.⁵⁶ Fase ketiga, fase replikasi rendah, mengikuti serokonversi HBeAg menjadi anti-HBe. Fase ini ditandai dengan tidak adanya HBeAg, adanya anti-HBe, kadar ALT yang tetap normal, dan kadar serum DNA HBV yang rendah (<2.000 IU/mL). Virus ditemukan dalam jumlah yang rendah pada serum (biasanya <10⁴ kopi/ml atau <2000 IU/ml. Histologi hati menunjukkan peradangan minimal dan fibrosis minimal. Fase replikasi rendah juga dikenal sebagai “keadaan pembawa tidak aktif”.^{56,76}

Fase reaktivasi adalah fase keempat. Fase penyakit ini juga disebut “hepatitis B kronis HBeAg-negatif/anti-HB-positif”. Setelah pencapaian serokonversi HBeAg, sebagian besar pasien dengan anti-HBe tetap dalam fase replikasi rendah. Namun, beberapa pasien mengembangkan replikasi HBV yang signifikan dan berkembang menjadi cedera hati. Fase reaktivasi biasanya ditandai dengan adanya anti-HB, kadar ALT yang meningkat atau berfluktuasi, dan serum DNA HBV yang terdeteksi (>2.000 IU/mL).⁷⁵

Literatur lain menyebutkan bahwa pada infeksi HBV kronis, fenotip penyakit dapat berbeda dibagi menjadi lima fase, antara lain:^{3,30,43,78}

1. Fase 1: replikasi tinggi dan kondisi inflammasi rendah (fase imunotoleran). Fase ini ditandai dengan HBeAg positif, *viral load* yang tinggi, kadar *aminotransferase* hati yang normal atau rendah disertai aktivitas peradangan nekro yang minimal pada biopsi.
2. Fase 2: fase hepatitis B kronis dengan HBeAg positif disertai kadar *aminotransferase* yang berfluktuasi, DNA HBV yang tinggi dengan lebih banyak peradangan terlihat pada biopsi hati. Fase ini terkadang menyebabkan serokonversi HBeAg.
3. Fase 3: Fase HBeAg-negatif dengan kadar DNA HBV rendah atau tidak terdeteksi dan kadar *aminotransferase* yang normal (*inactive carrier phase*). Pada fase ini, jika terjadi berkepanjangan, maka dapat menurunkan tingkat perkembangan penyakit menjadi sirosis dan karsinoma hepatoseluler.
4. Fase 4: fase negatif HBeAg aktif, yang menunjukkan kondisi kekebalan yang terlambat fase reaktif dengan kadar *aminotransferase* dan DNA HBV yang berfluktuasi.

5. Fase 5: fase negatif HBsAg, di mana HBsAg dan DNA HBV biasanya tidak terdeteksi. Pada fase ini, kadar DNA HBV rendah dalam serum dan virus dapat dideteksi di dalam hati.

Virus hepatitis B mudah ditularkan kepada semua orang. Penularannya dapat melalui darah atau bahan yang berasal dari darah, cairan semen (sperma), lendir kemaluan (sekret vagina), darah menstruasi. Dalam jumlah kecil HBsAg dapat juga ditemukan pada Air Susu Ibu (ASI), air liur, air seni, keringat, tinja, cairan amnion dan cairan lambung.⁵⁵

Ibu yang mengidap atau menderita hepatitis B kronik, memiliki kriteria tertentu.⁵⁵

- Ibu mengidap HBsAg positif dalam waktu lebih dari 6 bulan dan tetap positif jika dilakukan pemeriksaan HBsAg selama masa kehamilan dan melahirkan.
- Bila ibu dengan HBsAg positif, namun tidak disertai dengan peningkatan SGOT/SGPT, maka status ibu adalah sebagai pengidap hepatitis B.
- Bila disertai dengan peningkatan SGOT/SGPT pada lebih dari 3 kali pemeriksaan dengan interval pemeriksaan dalam kurun waktu 2–3 bulan, maka status ibu adalah penderita hepatitis B kronik. Ibu dengan HBsAg positif tersebut dapat disertai dengan atau tanpa HBeAg positif.

Adapun kelompok yang rentan terkena Hepatitis B, yaitu:¹

- a. Anak yang baru lahir dari ibu yang terkena Hepatitis B;
- b. Tinggal serumah atau berhubungan seksual dengan penderita Hepatitis B;
- c. Mereka yang tinggal atau sering bepergian ke daerah endemis Hepatitis B.

PENATALAKSANAAN PENULARAN INFEKSI HEPATITIS B DARI IBU KE ANAK

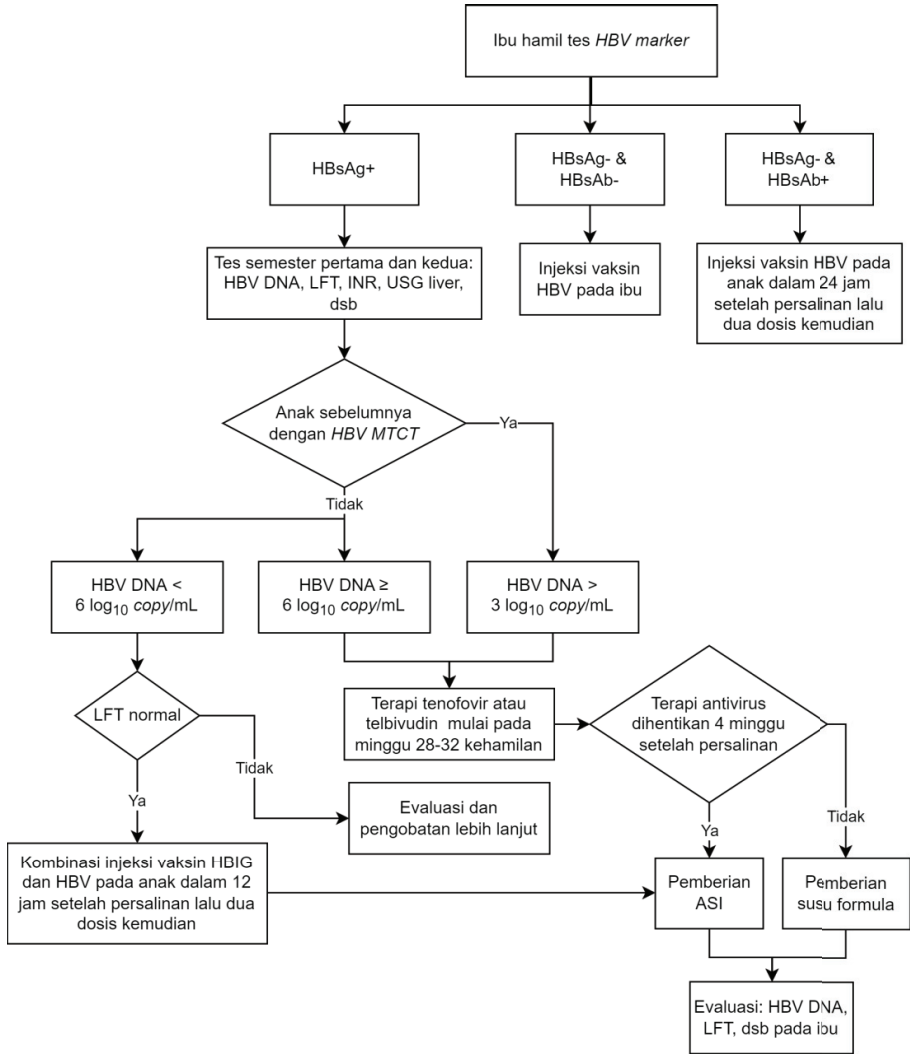
Pencegahan penularan dari ibu ke anak (MTCT) pada infeksi HBV didasarkan pada mekanisme penularannya. Strategi yang dapat dilakukan antara lain termasuk penatalaksanaan untuk ibu selama kehamilan dan upaya untuk bayi baru lahir dan ibu mereka setelah lahir. Kunci utama dalam rangka memotong rantai transmisi infeksi HBV adalah imunisasi hepatitis B segera setelah lahir secara *universal* pada semua bayi yang lahir di Indonesia. Infeksi HBV yang terjadi pada bayi sejak dalam kandungan atau terjadi sejak awal kehidupan dapat menyebabkan infeksi kronis hingga 80–90%.⁵⁵

IMUNOPROFILAKSIS UNTUK BAYI BARU LAHIR

Imunoprofilaksis yang diberikan kepada bayi baru lahir dapat mengurangi kejadian penularan HBV perinatal. Tanpa pemberian profilaksis, maka resiko penularan HBV secara vertikal sangat tinggi hingga 90%.⁷¹ Pedoman WHO menyatakan bahwa Imunoglobulin hepatitis B bersamaan dengan vaksinasi memiliki manfaat tambahan untuk bayi dari ibu yang HBsAg-positif, terutama jika mereka juga HBeAg-positif. WHO dan sebagian besar pedoman menyarankan bahwa bayi baru lahir dari ibu yang positif HBsAg harus menerima vaksin Imunoglobulin Hepatitis B dan Hepatitis B dalam waktu 12 jam setelah melahirkan, dan pemberian imunoprofilaksis lengkap juga mencakup setidaknya dua dosis vaksin HBV lagi pada 1 bulan dan 6 bulan setelah kelahiran. Meskipun rejimen imunoprofilaksis aktif-pasif standar diberikan pada neonatus, MTCT HBV masih dapat terjadi pada 1–15% anak yang lahir dari ibu yang positif HBsAg, terutama yang mengandung HBeAg. Salah satu penyebab kegagalan vaksin terkait dengan infeksi *intra-uterin*. Alasan kegagalan vaksin HBV dalam menstimulasi inang untuk menghasilkan antibodi spesifik terhadap HBV adalah rumit dan belum dapat dijelaskan.⁷³

PROFILAKSIS ANTIVIRUS DENGAN ANALOG NUKLEOSIDA/NUKLEOTIDA

Seperti disebutkan sebelumnya, nilai DNA HBV yang tinggi dan status positif HBeAg pada ibu hamil dianggap sebagai faktor risiko paling penting untuk MTCT HBV. Jadi menurunkan nilai DNA HBV ibu selama kehamilan sangat penting untuk pencegahan MTCT pada ibu dengan viremia tinggi. Di antara obat anti-HBV oral saat ini, *telbivudine* dan tenofovir memiliki kategori kehamilan B. Lamivudin telah berhasil digunakan dalam mencegah MTCT HIV pada ibu hamil untuk waktu yang relatif lama, dan terbukti menjadi agen yang aman selama kehamilan meskipun mengandung klasifikasi kategori C kehamilan. Lamivudin adalah obat antivirus terpanjang yang digunakan dalam pengobatan pasien hepatitis B kronis yang hamil. Dalam suatu studi, 21 perempuan dengan *viral load* tinggi $>7 \log_{10}$ IU/ml diobati dengan lamivudin untuk durasi rata-rata 53 hari. Pada akhir pengobatan, penurunan rata-rata *viral load* adalah $2,6 \log_{10}$ IU/ml, tetapi DNA HBV tetap $>7 \log_{10}$ IU/ml dalam 18% kasus. Oleh karena itu, pemberian lamivudin selama trimester ketiga memiliki aktivitas antivirus yang buruk dengan risiko memilih mutasi resistansi. Saat ini lamivudin tidak lagi menjadi pilihan lini pertama untuk pengobatan pasien hepatitis B kronis karena tingkat resistansi yang tinggi. Dibandingkan dengan



GAMBAR 15. Tata laksana MTCT pada Ibu dengan Hepatitis B.⁷³

Keterangan:

HBsAg, Hepatitis B *surface antigen*; HBsAb, hepatitis B *surface antibody*; ALT, *alanine aminotransferase*; HBV, hepatitis B virus; LFT, *liver function test*; INR, *international normalized ratio*; MTCT, *mother to child transmission*; imunoglobulin Hepatitis B, *Hepatitis B immunoglobulin*.

lamivudin, telbivudin adalah agen antivirus yang baru dikembangkan yang memiliki kemanjuran dan hambatan resistansi yang lebih tinggi. Sebelum

persalinan, semua ibu yang diobati dengan telbivudine memperoleh penurunan *viral load* lebih dari $3 \log_{10}$ IU/ml, sedangkan nilai DNA HBV pada ibu yang tidak diobati tetap tidak berubah. Namun, uji coba terkontrol berkualitas tinggi, berukuran besar, dan acak diperlukan untuk mengkonfirmasi kemanjuran dan keamanan pemberian telbivudin pada ibu dengan *viral load* tinggi pada akhir kehamilan untuk mencegah MTCT HBV. Berdasarkan aktivitas antivirus yang tinggi, mencegah terhadap resistensi dan keamanan, tenofovir diharapkan efektif dalam mencegah MTCT HBV (Gambar 15). Tenofovir secara signifikan mengurangi *viral load* ibu dengan penurunan rata-rata $3,64 \pm 0,9 \log_{10}$ IU/ml dan penurunan kejadian MTCT HBV secara dramatis pada saat persalinan. Tingkat MTCT adalah 2% pada kelompok tenofovir dibandingkan dengan 20% pada kelompok kontrol. Oleh karena efektivitas dan tolerabilitasnya yang baik, tenofovir menjanjikan untuk dianggap sebagai salah satu pilihan lini pertama untuk ibu hamil dengan tingkat tinggi DNA HBV. Dengan demikian, WHO mengusulkan bahwa terapi antivirus digunakan dalam jangka waktu terbatas dengan tujuan mengurangi MTCT. Jika seorang ibu memerlukan pengobatan berdasarkan kondisi klinisnya sendiri, maka perawatan itu akan dilanjutkan selama kehamilan. Penghentian terapi pada titik mana pun selama atau setelah kehamilan harus memerlukan pemantauan serial tingkat ALT dan DNA HBV karena potensi *flare* pada saat *withdrawal* (Gambar 15).⁷³

PEMBERIAN IMUNOGLOBULIN HEPATITIS B SECARA BERKALA SELAMA KEHAMILAN

Apakah pemberian imunoglobulin Hepatitis B secara berkala selama trimester ketiga kehamilan pada ibu hamil yang positif HBsAg asimtomatik berdampak pada pencegahan MTCT HBV atau tidak masih kontroversial. Alasan yang mungkin untuk tidak menggunakan pemberian imunoglobulin Hepatitis B berkala selama kehamilan meliputi: 1) Waktu paruh imunoglobulin Hepatitis B pendek, oleh karena itu, efektivitas netralisasi terbatas dan hanya sementara. 2) Dosis kecil injeksi imunoglobulin Hepatitis B (200IU atau 400IU) tidak *valid* dalam mengurangi beban HBV ibu dan tidak cukup bagi imunoglobulin Hepatitis B untuk memasuki sirkulasi janin.⁷³

CARA PERSALINAN DAN PROSEDUR PERSALINAN YANG BERBEDA

Cara persalinan untuk mengurangi kejadian MTCT HBV masih kontroversial. Di masa lalu, persalinan pervaginam dianggap meningkatkan kemungkinan

HBV MTCT, dengan transmisi selaput lendir bayi yang bersentuhan langsung dengan cairan atau darah ibu. Sebaliknya, penelitian lain menyimpulkan bahwa tidak ada perbedaan dalam kejadian MTCT antara kelahiran sesar dan pervaginam. Persalinan sesar yang elektif disarankan untuk dimulai sebelum persalinan dan terjadi ruptur membran jika harus dipilih karena alasan lain untuk menghindari kemungkinan penularan pada ibu dengan HBsAg-positif. Beberapa tindakan dianggap dapat mengurangi kejadian infeksi HBV dalam persalinan. Langkah-langkah awal termasuk membersihkan secara cepat pada saluran pernapasan, mulut, dan kulit bayi yang baru lahir setelah melahirkan. Proses ini akan mengurangi kemungkinan paparan janin terhadap cairan amnion maternal, serum, dan vagina. Salah satu prosedur yang dapat merusak integritas kulit janin, seperti pengambilan sampel darah juga harus dihindari.⁷³

Skrining HBsAg pada ibu hamil dilakukan terutama pada daerah di mana terdapat prevalensi tinggi. Hasil skrining sangat menentukan tindakan selanjutnya bagi ibu, seperti pemberian obat antiviral oleh dokter apabila dipandang perlu. Berikut ini adalah tata laksana ibu dengan infeksi HBV dan bayinya, meliputi:⁵⁵

1. Ibu ditangani secara multidisiplin, meliputi dokter spesialis kandungan dengan dokter spesialis penyakit dalam. Dokter spesialis kandungan juga berkordinasi dengan dokter spesialis anak sehingga dokter spesialis anak dapat merencanakan tata laksana pencegahan infeksi HBV pada bayi segera setelah bayi lahir.
2. Sebelum taksiran kelahiran bayi, maka komunikasi dengan dokter spesialis anak diperlukan untuk memastikan ketersediaan immunoglobulin hepatitis B dan hepatitis B rekombinan.

Setiap ibu hamil direkomendasikan untuk menjalani skrining virus hepatitis B. Skrining hepatitis B di Indonesia merupakan program rutin yang harus dilakukan seperti yang tercantum dalam PERMENKES No. 52 Tahun 2017 tentang Eliminasi penularan HIV, Sifilis, dan Hepatitis B dari ibu ke anak. Skrining pada ibu hamil yang dilakukan, meliputi pemeriksaan HBsAg (pada saat ibu hamil memeriksakan kandungan, pemeriksaan HBsAg harus dilakukan). Jika keduanya negatif, maka rangkaian vaksinasi virus hepatitis B harus diberikan kepada individu berisiko tinggi. Jika tes HBsAg positif, maka konfirmasi infeksi dilakukan dengan pengukuran kuantitatif DNA HBV pada awal dan pada minggu ke-28 bersama dengan status HBeAg dan kadar ALT. Individu yang merupakan kontak seksual dan anggota rumah tangga dari ibu hamil dengan HBsAg positif juga direkomendasikan dilakukan diskroning. Jika

viral load >20.000 IU/mL, ALT >19 IU/mL atau HBeAg positif, maka dirujuk ke dokter spesialis. Jika kriteria ini tidak terpenuhi, maka rujukan dapat dilakukan paska kelahiran. Jika *viral load* pasien >1 juta kopi (200.000 IU/mL), maka pertimbangan terapi antiviral pada minggu ke-32 dianjurkan. Jika *viral load* <200.000 IU/mL, terapi antiviral tidak direkomendasikan, kecuali ibu hamil memiliki penyakit hati aktif. Studi lain menyebutkan terapi, seperti tenofovir atau telbivudin diberikan pada ibu hamil trimester ketiga pada kehamilan dengan viremia yang tinggi. Semua bayi membutuhkan rangkaian vaksinasi virus hepatitis B dan Imunoglobulin hepatitis B dalam waktu 12 jam setelah lahir.^{54,73} Keterlambatan dalam pemberian imunoprofilaksis aktif pasif juga dapat menyebabkan penularan ke janin.^{73,79}

Terapi antiviral ibu untuk mencegah penularan direkomendasikan untuk ibu HBsAg-positif dengan tingkat DNA HBV > 6-7 log¹⁰ IU/mL, selain imunisasi pasif bayi, untuk mengurangi risiko lebih lanjut. Kadar DNA HBV yang tinggi meningkatkan risiko penularan HBV dari ibu hamil ke bayi.⁸⁰ Penelitian meta-analisis dari 26 penelitian, yang termasuk 3622 ibu hamil, menemukan bahwa terapi antivirus (selain imunisasi pasif dan aktif pada bayi baru lahir) secara signifikan mengurangi penularan infeksi hepatitis B neonatal sebagaimana dibuktikan oleh penurunan risiko seropositif HBsAg bayi (rasio risiko 0,3; 95% CI 0,2-0,4) dan penurunan risiko seropositif DNA HBV (rasio risiko 0,3; 95% CI 0,2-0,5). Selain itu, di antara ibu yang menerima terapi antiviral dan bayi baru lahir, tidak ada peningkatan risiko hasil yang merugikan (misalnya malformasi kongenital, prematuritas, perdarahan *post-partum*). Namun, ada kekhawatiran tentang kualitas data dalam analisis ini mengingat sejumlah kecil kejadian dan data terbatas pada keamanan agen antivirus pada bayi baru lahir.⁷⁹ Beberapa artikel merekomendasikan seksio sesaria pada kasus tingkat DNA HBV ibu yang tinggi, sedangkan yang lain percaya bahwa cara persalinan tidak mempengaruhi tingkat penularan virus hepatitis B asalkan semua bayi menerima Imunoglobulin hepatitis B dan vaksin hepatitis B pada jadwal yang direkomendasikan.⁸⁰ Studi yang dilakukan Pan CQ dkk, (2013) di Beijing Youan Hospital terkait infeksi hepatitis B perinatal dari ibu dengan HBsAg positif, menyebutkan bahwa pada 1.409 bayi yang lahir dari ibu HBsAg positif didapatkan infeksi hepatitis B yang ditularkan dalam persentase yang lebih kecil pada bayi yang lahir secara elektif *Sectio caesarea* (SC) (1,4%) dibandingkan dengan bayi yang lahir pervaginam (3,4%, P <.032) atau *urgent SC* (4,2%, P <.020). *Urgent SC* tidak berpengaruh pada transmisi vertikal, dibandingkan dengan pervaginam (4,2% vs 3,4%). Bayi yang dilahirkan dengan SC elektif secara signifikan lebih rendah tingkat penularan vertikal

daripada yang dilahirkan melalui SC non-elektif (1,4% vs 3,6%).⁸¹ Manfaat dari kelahiran caesar dalam melindungi penularan hepatitis B belum jelas pada uji coba terkontrol yang baik. Dengan demikian, kelahiran sesar tidak dilakukan secara rutin pada ibu *carrier* untuk tujuan mengurangi penularan hepatitis B. Penelitian yang menilai angka infeksi dari bayi yang lahir melalui SC dan pervaginam belum dapat menyimpulkan perbedaan yang signifikan pada infeksi hepatitis B neonatal dan data yang tidak mencukupi untuk merubah cara persalinan bagi ibu yang terinfeksi virus hepatitis B.

Beberapa langkah dapat dilakukan untuk mengurangi tingkat infeksi virus hepatitis B dalam persalinan, meliputi pembersihan dini dengan membersihkan dari saluran pernapasan, mulut, dan kulit bayi yang baru lahir setelah melahirkan. Proses ini akan mengurangi kemungkinan paparan janin ke cairan ketuban ibu mereka, serum, dan sekret vagina. Selain itu, prosedur yang dapat merusak integritas kulit janin, seperti pengambilan sampel darah, sebaiknya dihindari. Penularan transplasental dan penularan karena prosedur obstetrik merupakan penyebab yang jarang, serta menyusui tampaknya tidak menimbulkan risiko yang besar. Selain itu, manfaat SC dalam melindungi terhadap penularan belum jelas.⁷³

Imunisasi merupakan cara untuk meningkatkan kekebalan seorang anak terhadap suatu antigen, sehingga apabila terpapar pada antigen yang serupa, diharapkan tidak menjadi penyakit. Imunisasi hepatitis B ada 2 jenis yaitu pasif dan aktif. Pemberian kekebalan pasif (dengan pemberian antibodi) yang sudah jadi dapat dilakukan dengan cara memberikan imunoglobulin Hepatitis B pada bayi yang lahir dari ibu dengan Hepatitis B. Imunisasi pasif adalah dengan memberikan Imunoglobulin Hepatitis B yang akan melindungi dalam waktu yang cepat tetapi singkat. Imunoglobulin Hepatitis B memberikan proteksi pasif sementara selama 3–6 bulan, proteksi dari Imunoglobulin hepatitis B akan turun dan habis. Cara kerja imunoglobulin Hepatitis B adalah secara langsung memberikan kekebalan pada tubuh bayi setelah disuntikkan. Imunoglobulin hepatitis B diberikan pada bayi baru lahir dari ibu yang terinfeksi hepatitis B, setelah terpapar jarum suntik, setelah berhubungan seksual, dan setelah transplantasi hati. Sementara itu, imunisasi aktif dilakukan dengan memberikan vaksinasi Hepatitis B. Penyuntikan vaksin Hepatitis B di otot paha kiri, sedangkan Imunoglobulin hepatitis B di otot paha kanan. Imunisasi Hepatitis B pasif dilakukan dengan memberikan Imunoglobulin Hepatitis B yang akan memberikan perlindungan sampai 6 bulan. Imunoglobulin Hepatitis B tidak selalu tersedia di kebanyakan negara berkembang, di samping itu harganya yang relatif mahal.

Imunisasi aktif dilakukan dengan vaksinasi Hepatitis B. Vaksinasi berasal dari kata "vaccine" yaitu zat yang dapat merangsang timbulnya kekebalan aktif seperti BCG Polio, DPT, Hepatitis B, dan lain-lain.⁸² Imunisasi Hepatitis B merupakan salah satu dari imunisasi dasar yang telah diwajibkan oleh pemerintah bagi seluruh bayi/anak Indonesia. Sesuai dengan jadwal pemberiannya, maka imunisasi dasar harus sudah lengkap diberikan pada bayi sebelum usia satu tahun. Imunisasi hepatitis B umumnya diberikan sebanyak tiga kali (HB 1, HB 2, dan HB 3) dengan interval waktu pemberian yaitu 0 bulan, 1 bulan, dan 6 bulan respons terhadap pemberian vaksin lebih rendah pada bayi <2000 gram. Dosis memengaruhi perkembangan respons imunitas yang protektif.⁸²

Pada bayi yang sehat, sebanyak 25% dan 63% terbentuk kadar anti-HBs ≥ 10 mIU/mL setelah pemberian vaksin hepatitis B dosis pertama dan kedua. Konsentrasi anti-HBs akan menurun pada tahun pertama setelah vaksinasi tetapi tidak signifikan di tahun-tahun berikutnya. Pada anak dan orang dewasa yang imunokompeten tidak memerlukan tambahan vaksin walaupun sudah lebih dari 20–30 tahun setelah vaksin primer. Studi menyebutkan bahwa kadar anti-HBs ≥ 10 mIU/mL pada imunisasi pertama berkorelasi dengan kadar anti HBs pada 30 years. Sebagian besar subjek ($\geq 90\%$) memiliki proteksi hingga 30 tahun kemudian setelah dilakukan imunisasi hepatitis B. Seroproteksi vaksin hepatitis B sebesar 98% pada bayi sehat.^{53,54}

Ada dua tipe vaksin Hepatitis B yang mengandung HBsAg, yaitu (1) vaksin yang berasal dari plasma, dan (2) vaksin rekombinan. Kedua vaksin hepatitis B dapat digunakan bergantian. Kedua vaksin ini aman dan imunogenik walaupun diberikan pada saat lahir karena antibodi anti-HBsAg ibu tidak mengganggu respons terhadap vaksin. Pada umumnya, anak dan remaja menerima 50% dosis dewasa. Vaksin diberikan secara intra-muskular di anterolateral paha (pada bayi dan anak di bawah 2 tahun). Pemberian intradermal tidak memberikan respons imun yang cukup, terutama pada anak-anak. Pemeriksaan *post*-vaksinasi dibutuhkan untuk menilai respons antibodi setelah vaksinasi rutin, terutama salah satunya pada anak yang lahir dari ibu yang positif HBsAg. Pemeriksaan ini harus dilakukan dengan metode yang dapat menunjukkan apakah konsentrasi HBsAg dinilai protektif (>10 IU per ml).⁸³ Bayi yang lahir dari ibu positif HBsAg sebaiknya diperiksa saat berusia 8–15 bulan, setelah seri vaksinnya selesai. Orang yang ditemukan antibodinya negatif setelah pemberian vaksin harus dirujuk untuk *follow up*. Jika tidak terjadinya pembentukan antibodi yang memadai setelah mendapatkan imunisasi yang sesuai, yaitu kadar anti-Hbs di bawah 10mIU/

mL (*nonresponder*) setelah pemberian dosis vaksin lengkap serta revaksinasi, maka sebaiknya dilakukan pemeriksaan untuk menentukan riwayat infeksi, yaitu HBsAg atau anti-Hbc. Vaksin hepatitis B dapat menginduksi munculnya antibodi yang protektif dari sel B memori dan sel plasma. Vaksinasi hepatitis B dinyatakan berhasil apabila setelah dilakukan vaksinasi lengkap (≥ 3 dosis), didapatkan kadar anti-Hbs dalam serum >10 mIU/ml. Perbedaan kadar anti-Hbs paska-vaksinasi dipengaruhi oleh respons imun dari individu penerima vaksin. Memori sistem imun menetap minimal sampai 12 tahun paska imunisasi. Oleh karena itu, pada anak normal, tidak direkomendasikan imunisasi *booster*. Namun, ada beberapa faktor yang dapat memengaruhi rendah atau tidak adanya respon antibodi pada vaksinasi hepatitis B antara lain genetik, usia, nutrisi, penyakit kronis, dan faktor lingkungan lain seperti stress dan paparan rokok.⁵⁴ Vaksin hepatitis B yang disuntikkan mengandung protein HBsAg, kemudian diproses oleh sel antigen dan diteruskan ke sel T untuk memproduksi memori sel T. Antigen tersebut dapat dikenali secara langsung oleh sel B, menghasilkan respons imun dengan pengikatan antigen ke daerah Fab pada reseptor sel B dan memberi sinyal dari sitokin yang dilepaskan oleh sel T-helper. Sel B mengalami hipermutasi somatik di wilayah Fab yang selanjutnya meningkatkan kesesuaian antara Fab dan antigen. Sel B matang memproduksi sel plasma antibodi penetral, mengalami ekspansi klonal dan membentuk memori untuk pertahanan tubuh di masa depan.⁵¹ Respons sel T berperan penting dalam membentuk sistem pertahanan tubuh terhadap infeksi virus hepatitis B. Di samping itu, sitokin antivirus, seperti interferon, faktor nekrosis tumor atau limfotoksin, memiliki peran untuk menekan transkripsi *cccDNA* atau bahkan meningkatkan degradasinya dan mendukung sistem pertahanan tubuh.^{84,85} Keberhasilan imunisasi memerlukan maturitas imunologik. Pada neonatus, fungsi makrofag belum optimal, terutama fungsi mempresentasikan antigen. Hal ini terjadi akibat ekspresi HLA (*human leukocyte antigen*) pada permukaannya masih kurang, deformabilitas membran, dan respons kemotaktik yang masih rendah. Kadar komplemen dan aktivitas opsonin komplemen pada neonatus masih rendah. Aktivitas kemotaktik dan daya lisis dari komponen imunitas masih terbatas. Fungsi sel *T suppressor* (Ts) relatif lebih menonjol dibandingkan pada bayi atau anak. Hal ini disebabkan karena fungsi imun pada masa intra uterin lebih ditekankan pada toleransi. Hal ini masih terlihat pada bayi baru lahir. Kemampuan pembentukan antibodi spesifik terhadap antigen tertentu belum optimal, sehingga vaksinasi pada neonatus akan memberikan hasil yang kurang sempurna dibandingkan dengan anak.⁸⁶

Telah banyak dilakukan penelitian di berbagai belahan dunia tentang mekanisme penularan infeksi hepatitis B pada anak. Penelitian telah dilakukan untuk menilai prevalensi infeksi hepatitis B pada bayi usia lebih dari 9 bulan dengan ibu HBsAg positif selama periode 2014–2016 di Kabupaten Magelang, Jawa Tengah. Penelitian yang digunakan adalah kuantitatif dengan pendekatan survei. Subjek penelitian ini adalah bayi usia lebih dari 9 bulan yang dilahirkan oleh ibu dengan HBsAg positif dari pemeriksaan laboratorium (*Rapid Diagnostic Test*). Pada penelitian tersebut penularan infeksi hepatitis B pada bayi yang dilahirkan dari ibu HBsAg positif yaitu 0% (0/61). Penularan vertikal dari ibu dengan HBsAg positif sebesar 20% (1 dari 5). Risiko infeksi perinatal adalah 5–20% bayi yang lahir dari ibu dengan HBsAg positif dan 70–90% jika ibu HBeAg-positif. Riwayat pemberian vaksin HB0 <12 jam kepada responden mencapai 100% dan riwayat pemberian Imunoglobulin hepatitis B <12 jam sebesar 68.85% dan tidak diberi Imunoglobulin hepatitis B sebesar 31.15%. Tingkat transmisi HBV perinatal adalah 0,0% (0/132) untuk neonatus yang diimunisasi dengan vaksin Hepatitis B saja dan 0,1% (1/752) untuk pasien dengan vaksin Hepatitis B ditambah Imunoglobulin Hepatitis B.⁸⁷

Penelitian yang dilakukan oleh Olajide dkk, (2007) menguji serologi Hepatitis B dari 70 pasangan ibu dan anak untuk melakukan uji *immunosorbent* terkait-enzim (ELISA) untuk mendeteksi antigen permukaan virus Hepatitis B. Pada hasil penelitian dari 70 subjek, didapatkan tujuh anak positif untuk HBsAg, di mana lima anak didapatkan dari persalinan normal, sedangkan dua dilahirkan secara operasi sesar. Perbedaannya secara statistik signifikan ($p < 0,05$) menyatakan bahwa sekitar 10% anak-anak adalah HBsAg positif, dengan anak-anak berusia 5 tahun memiliki prevalensi paling sedikit (0%), sedangkan anak-anak antara usia 2 dan 4 tahun memiliki prevalensi tertinggi (2,9%), dan mereka yang berusia 1 tahun memiliki prevalensi 1,4%.⁸⁸

Studi sebelumnya menyebutkan bahwa meskipun infeksi HBV tetap menjadi masalah kesehatan masyarakat yang serius di Nigeria, data terbatas tersedia pada prevalensi di antara anak-anak. Temuan dari penelitian ini menunjukkan HBV memiliki tingkat infeksi 11,5%. Hal ini sejalan dengan yang terbaru studi meta-analisis di Nigeria yang menunjukkan prevalensi keseluruhan 11,5% (CI: 6.0–17.0) pada anak-anak. Prevalensi HBV yang lebih rendah pada anak-anak dikarenakan mereka mudah terkena penyakit khususnya melalui transmisi vertikal oleh ibu mereka sebelum lahir.⁸⁹

Penelitian lain yang dilakukan di Indonesia oleh Aini dkk, (2013), dengan studi penelitian observasional dengan rancangan penelitian studi *cross sectional* yang dilakukan pada siswi yang tinggal di Pondok Pesantren Ibnul

Qoyyim Putri Yogyakarta selama Maret–Oktober 2013. Peneliti melakukan pengamatan terhadap faktor-faktor risiko hepatitis B pada pondok pesantren Ibnul Qoyyim. Prevalensi HBsAg positif pada penelitian ini sebesar 2,2% yang dilakukan pemeriksaan pada 97 siswi pondok pesantren Ibnul Qoyyim. Berdasarkan kriteria endemisitas dari WHO, maka di Kota Yogyakarta termasuk daerah endemis sedang untuk Hepatitis B (2–10%). Hasil analisis *univariat* terhadap faktor yang berhubungan dengan kejadian hepatitis B didapatkan 1 variabel yang bermakna secara statistik ($p < 0,05$) yaitu riwayat keluarga yang menderita Hepatitis B dengan OR 7,636. Hal ini menunjukkan bahwa riwayat keluarga yang pernah menderita Hepatitis B mempunyai risiko tujuh kali lebih besar daripada mereka tidak mempunyai riwayat keluarga yang menderita Hepatitis B.⁹⁰

Atreyi dkk, (2015) melakukan studi prevalensi selama 1 tahun, di mana sebanyak 10485 sampel serum dikumpulkan untuk mendeteksi HBsAg. Selama periode penelitian, tingkat prevalensi infeksi HBV adalah 2,64% ($n = 277$). Nilai HBsAg positif tertinggi (66,4%) pada kelompok umur 15–45 tahun. Sekitar 2,53% infeksi terjadi pada bayi dengan ibu HBsAg positif. Dari 76 anak usia <15 tahun, sekitar 9,21% memiliki faktor risiko lahir dari ibu HBsAg positif. Faktor risiko penularan via transfusi darah pada pasien hematologi terjadi sekitar 14.47% anak. Presentase sejumlah 76,32% infeksi pada masa kanak-kanak ditularkan secara horizontal dapat disebabkan karena kualitas hidup yang buruk di negara berkembang seperti India sebagaimana juga terjadi pada penelitian lain. Cara penularan yang dominan adalah horizontal daripada vertikal di India. Modalitas yang spesifik pada penularan horizontal tidak diketahui, namun kontak dekat dengan orang yang terinfeksi mengakibatkan paparan kulit yang tidak utuh atau selaput lendir dengan air mata, air liur atau sekresi yang mengandung darah atau melalui berbagi sikat gigi dapat menjadi faktor yang berpengaruh.⁹¹

Penelitian lain dilakukan bertujuan untuk menyelidiki seroprevalensi hepatitis B antigen permukaan (HBsAg) pada ibu hamil dan kemungkinan risiko faktor penularan virus Hepatitis B perinatal (HBV). Sekitar 4000 subjek ibu hamil yang dilakukan penelitian, seroprevalensi HBsAg ditemukan 0,9% (37/4000). Saat *follow up*, seorang ibu hamil meninggal sehingga data terkait transmisi vertikal dan faktor-faktor yang mempengaruhi hanya dilakukan pada 36 ibu dengan seropositif. Dari 5 ibu hamil dengan hepatitis B akut, 3 (60%) ditularkan pada bayi mereka. Dari 31 bayi yang lahir untuk ibu dengan positif HBsAg tanpa gejala, 14 (45,2%) menunjukkan bukti transmisi vertikal; ini termasuk 10/15 (67%) bayi baru lahir dari HBsAg positif, HBeAg ibu tanpa

gejala positif dan 4/16 (25%), HBeAg negatif tetapi ibu HBsAg positif. Di antara ibu HBeAg negatif, transmisi vertikal terlihat di 3 dari 5 ibu dengan DNA HBV yang terdeteksi, 0 dari 6 dengan anti-HBe terdeteksi tetapi tidak ada DNA HBV dan 1 dari 5 dengan bukan anti-HBe atau DNA HBV. Perbedaan signifikan dalam transmisi vertikal ditemukan pada bayi yang lahir dengan HBeAg positif dan HBeAg negatif ibu 76,4% vs 23,6% ($p = 0,02$). Positivitas DNA HBV bersama dengan HBeAg juga dikaitkan dengan tingkat yang lebih tinggi penularan vertikal pada bayi dibandingkan dengan mereka yang lahir dengan HBeAg ibu negatif DNA HBV positif tetapi 94,1% vs 5,9% ($p = 0,001$).⁷⁴

Penelitian oleh Qamer dkk. pada tahun 2004 melakukan penelitian yang bertujuan untuk menilai prevalensi HBsAg terkait usia yang dilakukan di Departemen Pediatri dan Mikrobiologi pada perguruan tinggi kedokteran mereka, antara Mei 2002 dan Juni 2003. Dari total 460 anak yang diuji, 20 (4,35%; 95% CI: 2,44, 6,25) ditemukan positif untuk HBsAg. Terdapat 115 anak pada masing-masing empat kelompok umur yang diuji (<1, 1-4, 5-9 dan 10-14 tahun). Prevalensi HBsAg adalah 4,16% (95% CI, 1,90–6,42) pada laki-laki dan 4,73% (95% CI, 1,24–8,22) pada perempuan. Tingkat prevalensi pada kelompok usia yang berbeda antara laki-laki dan perempuan juga tidak signifikan secara statistik. Dari tujuh anak dengan riwayat vaksinasi terhadap hepatitis B, satu memiliki seropositif. Pasien seropositif dan negatif tidak berbeda secara signifikan sehubungan dengan adanya berbagai faktor-faktor risiko. India termasuk dalam zona *intermediate* terkait prevalensi hepatitis B (tingkat prevalensi 2–7%) yang dinyatakan oleh WHO. Prevalensi HBsAg di antara kohort anak-anak yang tampaknya sehat yang termasuk dalam penelitian ini ditemukan 4,35%, menggunakan ELISA, tes generasi ke-3. Bahkan jika *true prevalence* dihitung (menggunakan rumus True Prevalence = $[\text{Estimated Prevalence} - (1 - \text{Spesifisitas})] / \text{Sensitivitas} - (1 - \text{Spesifisitas})$), seperti yang dilakukan oleh Lodha dkk., kemudian mengambil sensitivitas dan spesifisitas tes untuk menjadi 98% masing-masing, maka diperoleh angka 2,45%. Prevalensi HBsAg spesifik usia tercatat dalam berbagai kelompok umur masing-masing adalah 4,35%, 6,09%, 4,35%, dan 2,61% usia kurang dari 1 tahun, 1–4 tahun, 5–9 tahun, dan 10–14 tahun. Rasio yang tinggi di semua kelompok umur dalam penelitiannya bisa jadi karena peningkatan pajanan, frekuensi penularan yang tinggi, tes ELISA yang lebih sensitif digunakan untuk deteksi HBsAg, dan cakupan imunisasi yang buruk. Tingkat seroprevalensi sekitar 4,35% pada bayi dalam penelitian ini lebih tinggi dibandingkan prevalensi sekitar 2,5% yang dilaporkan oleh Tandon dkk, dalam studi *multicenter*. Pada analisis lebih lanjut tren prevalensi pada bayi, mereka

mencatat bahwa prevalensi dalam enam bulan pertama adalah 3,5% (2/57), dan pada separuh masa bayi meningkat menjadi 5,2% (3/58). Meskipun status HBsAg dari ibu mereka tidak dinilai, tidak semua kasus dianggap disebabkan oleh penularan perinatal. Prevalensi HBsAg yang tinggi pada masa bayi berkontribusi secara substansial pada kelompok *carrier* dan menjadi beban penyakit pada usia dewasa.⁹²

Penelitian yang dilakukan oleh Cristopher dkk, menggunakan desain studi *cross-sectional* yang dilakukan di antara anak-anak sekolah berusia 10–18 tahun di ibu kota Enugu (terdiri atas tiga wilayah pemerintah lokal, yaitu Wilayah Pemerintah Daerah Enugu Timur, Enugu Utara, dan Enugu Selatan) pada Juli 2014. Empat ratus dua puluh anak sekolah berusia 10-18 tahun dipilih dan diteliti selama satu bulan. Dari 420 siswa subjek, laki-laki dan perempuan masing-masing berjumlah 210, memberikan rasio laki-laki dan perempuan 1:1. Tiga belas (3,1%) subjek diuji positif untuk skrining HBsAg, memberikan seroprevalensi keseluruhan sebesar 3,1%. Delapan (61,5) anak-anak dari 13 kasus HBsAg positif adalah laki-laki, sedangkan 5 (38,5%) adalah perempuan. Usia rata-rata untuk HBsAg positif adalah 14 tahun dan usia secara statistik tidak terkait dengan infeksi HBV. Populasi dalam penelitian ini adalah anak-anak berusia 10–18 tahun, sementara sebagian besar penelitian lain melakukan pada seluruh kelompok usia anak-anak dari 0 hingga 18 tahun. Implikasinya di sini adalah bahwa dari tiga fase kronologis utama dari perjalanan klinis infeksi HBV: imunitoleran, *immune clearance*, dan fase replikasi rendah, terutama pada anak-anak yang lebih tua dan remaja. Hal ini dapat menjadi alasan untuk prevalensi infeksi HBV yang tampaknya rendah yang diamati dalam penelitian ini meskipun fakta bahwa Nigeria adalah negara hiperendemik. Temuan serupa dalam studi kohort sebelumnya di sub-Sahara Afrika menunjukkan bahwa sekitar sepertiga dari *carrier* HBV muda tidak didapatkan HBsAg dan kemudian perlahan berkembang ke fase *immune clearance* dalam 10 tahun infeksi HBV. Dua pertiga anak yang terinfeksi HBV yang dinyatakan positif HBsAg akan terus menoleransi virus.⁹³

Penelitian yang dilakukan oleh Annemarie dkk., dengan menggunakan pendekatan melalui survey yang dilakukan oleh *National Health and Nutrition Examination Survey* (NHANES) yang merupakan sebuah seri survei yang dilakukan secara berkala untuk mendapatkan data yang representatif tentang status kesehatan populasi Amerika Serikat. Peserta dipilih menggunakan desain pengambilan sampel multistage yang kompleks dan bertingkat untuk mendapatkan sampel yang representatif dari warga sipil, populasi non-institusi. Analisis penelitian meliputi data dari tahun 1999-2006 (NHANES

1999–2006) dan 1988–1994 (NHANES 1988–1994). Prevalensi infeksi pada masa lampau dan sekarang selama periode 1999–2006 adalah 4,8% (kepercayaan 95% interval [CI], 4,3–5,3%). Prevalensi infeksi HBV kronis adalah 0,28% (95% CI, 0,21–0,36%), yang mewakili 730.000 orang yang terinfeksi (95% CI, 550.000–940.000). Prevalensi infeksi HBV meningkat dengan bertambahnya usia, dari 0,6% (95% CI, 0,2–1,4%) di antara orang berusia 6–11 tahun hingga 7,3% (95% CI, 6,2–8,5%) di antara orang yang berusia 60 tahun. Dalam analisis NHANES terbaru yang dilakukan selama satu dekade setelah vaksinasi *universal* anak-anak AS terhadap hepatitis B dimulai pada tahun 1991, penelitian yang mereka lakukan menunjukkan pengurangan yang signifikan sekitar 68% prevalensi infeksi HBV pada anak-anak, termasuk mereka yang lahir di Amerika Serikat dan di tempat lain.⁹⁴

Penelitian *systematic review* yang dilakukan oleh Badawi, dkk, (2018) yang dilakukan pada periode Januari hingga April 2017, studi yang diterbitkan pada 2017 tidak dimasukkan. *Review* dilakukan sesuai dengan pernyataan PRISMA (*Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses*). Pencarian komprehensif pada data PubMed, Embase, sarjana Google, Scopus, Index Copernicus, DOAJ, EBSCO-CINAHL, database Cochrane yang serupa dengan Jurnal Ilmu Kedokteran Sudan. Kata kunci yang digunakan adalah HIV, Hepatitis B, Hepatitis C, Antigen permukaan Hepatitis B, prevalensi, Sudan, dan istilah-istilah sejenisnya seperti HBV, HBsAg, HCV, dan HIV. Sebanyak 709 studi diidentifikasi dari strategi pencarian. Dari total yang didapat, 674 artikel dikeluarkan, didapatkan 35 artikel memenuhi kriteria inklusi. Artikel yang dicari berupa prevalensi antibodi HIV dan/atau Antibodi HBsAg dan/atau HCV, dan Hepatitis B. Sebanyak empat belas studi yang memenuhi syarat didapatkan untuk menentukan prevalensi HBsAg di Sudan. Ukuran sampel total dari semua studi adalah 5.848 peserta. Di antara 14 studi; tingkat prevalensi yang dilaporkan berkisar antara 5,1 hingga 26,8% di antara populasi studi yang berbeda. Pada infeksi HBV diperkirakan lebih dari 6% (lebih dari 5 juta) seropositif HBsAg di Ethiopia dan lebih dari 22% (lebih dari 2 juta) adalah seropositif HBsAg di Selatan Sudan. Pencegahan terhadap infeksi HBV dapat dilakukan dengan meningkatkan distribusi vaksin, terutama di daerah pedesaan dan populasi yang berisiko. Selain itu, kelompok yang berisiko yang mungkin tidak tahu jalur penularan virus ini atau berperilaku tidak benar karena kurangnya kesadaran atau stigma sosial, disarankan untuk mendapatkan vaksinasi secara gratis.⁹⁵

Usia dengan Seroproteksi Hepatitis B



Keberhasilan vaksin HB membentuk antibodi dapat diketahui melalui pemeriksaan imunologi berdasarkan pengukuran titer antibodinya, yaitu anti-HBs terhadap individu yang telah diimunisasi.⁶² Namun, pada beberapa kasus anti-HBs seronegatif ditemukan pada anak-anak sehat yang telah diimunisasi lengkap. Mengacu pada penelitian-penelitian sebelumnya, beberapa faktor diduga berpengaruh terhadap respons jangka panjang vaksinasi HB, di antaranya usia, jenis kelamin, obesitas, merokok, dan konsumsi minuman beralkohol yang secara signifikan berkaitan dengan imunogenisitas vaksin HB dan dapat menyebabkan kegagalan tubuh memproduksi anti-HBs.⁹⁶

Program imunisasi hepatitis B nasional dilaporkan berhasil menurunkan prevalensi hepatitis B di seluruh dunia termasuk Indonesia, namun memori imun hepatitis B perlu dievaluasi. Hal ini atas pertimbangan bahwa proporsi seropositif anti-HBs pada individu yang telah diimunisasi hepatitis B lengkap dilaporkan menurun seiring bertambahnya usia. Angka serokonversi pada usia 15-18 tahun lebih rendah dibandingkan usia yang lebih muda, yaitu < 1 tahun (100%) ($p = 0,015$), 1-4 tahun (52.6%) ($p = 0,033$), 5-9 tahun (63.3%) ($p = 0,0034$), dan 10-14 years (64%) ($p = 0,0063$). Durasi terjadinya seropositif

setelah vaksinasi pada subjek adalah 96.5 ± 53.9 bulan dan seronegatif sekitar 121.7 ± 64.2 bulan ($p < 0,047$) pada subjek setelah vaksinasi.⁹⁷

Studi yang oleh Shigui Yang dkk, (2016) menemukan berdasarkan pengelompokan demografi, subjek berusia dewasa yang lebih tua (terutama usia ≥ 40 tahun) menunjukkan respons yang lebih rendah setelah selesai vaksinasi terhadap Hepatitis B. Dewasa muda memiliki tingkat seroproteksi yang lebih tinggi terhadap vaksin hepatitis B dibandingkan kelompok usia lainnya (usia 30 tahun, RR=1,77; usia 40 tahun, RR=1,86; usia 60 tahun, RR1,30). Semakin dini vaksinasi orang dewasa diinokulasi pada usia tertentu, maka efisiensinya semakin baik. Responsivitas yang lebih rendah vaksin hepatitis B pada orang dewasa yang lebih tua mungkin disebabkan oleh penurunan kekebalan tubuh seiring bertambahnya usia. Dalam studi sebelumnya, tidak ditemukan hubungan yang signifikan antara usia dan respons imun.^{98,99}

Subjek yang berusia lebih muda dapat merespons vaksin lebih baik dibandingkan usia lanjut. Studi menunjukkan usia merupakan prediktor yang signifikan terhadap terjadinya seroproteksi setelah pemberian vaksin hepatitis B. Tingkat seroproteksi vaksin hepatitis B pada dewasa yang lebih tua (usia ≥ 60 tahun) berkisar antara 30–80% dan bergantung pada faktor lain seperti populasi penelitian, rencana vaksinasi, riwayat vaksinasi dan jenis vaksin.¹⁰⁰

Ada beberapa populasi yang memiliki riwayat vaksinasi saat bayi dan respons imun terhadap vaksinasi masih terdeteksi saat usia dewasa (lebih dari 20 tahun). Hasil ini menunjukkan kekebalan terhadap infeksi HBV kronis ditemukan di antara orang dewasa yang merespons vaksin dengan baik pada usia dini. Namun, subjek yang gagal merespons atau merespons dengan lemah terhadap vaksin, menunjukkan tidak adanya titer anti-HBs setelah 5 tahun, hal ini berarti subjek tidak sepenuhnya terlindungi, dan mungkin berisiko terinfeksi HBV pada usia yang lebih tua. Namun demikian, kemungkinan menjadi pembawa HBsAg kronis jauh lebih kecil setelah usia 10 dan 20 tahun dibandingkan dengan usia 5 tahun, sehingga vaksinasi HB sebelum usia 5 tahun penting untuk mencegah HBsAg kronis.¹⁰¹



Jenis Kelamin dengan Seroproteksi Hepatitis B

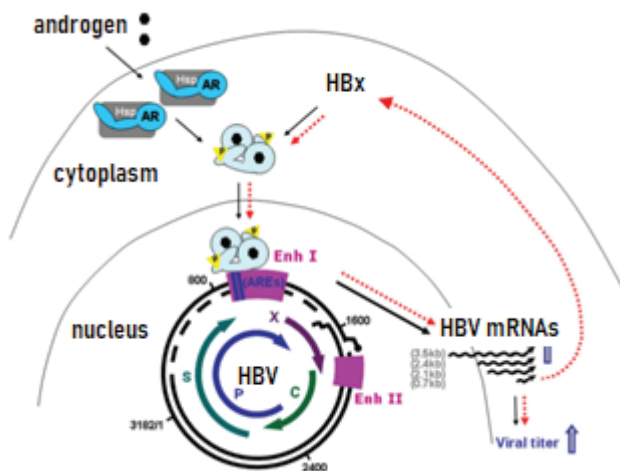
Studi oleh Yang S. dkk (2016) menunjukkan adanya penurunan respons terhadap vaksin hepatitis B secara signifikan, baik di Asia maupun non-Asia. Hal ini diduga akibat efek berlawanan dari hormon seks androgen dan estrogen. Perbedaan ini diulang secara eksperimental pada model hewan, yang diindikasikan untuk diaktifkan oleh hormon seks dalam regulasi genetik.⁹⁸

Beberapa penelitian melaporkan subjek perempuan memiliki respons imun humoral dan seluler yang lebih baik terhadap beberapa vaksinasi dibandingkan laki-laki pada semua kelompok usia (hal tersebut dapat dijelaskan dalam berbagai hipotesis, salah satunya adalah jumlah gen imunologi yang muncul pada kromosom X lebih banyak dibandingkan kromosom Y, selanjutnya hormon estrogen akan mengaktifkan monosit untuk mengeluarkan IL-10 dan menginduksi sekresi IgG dan IgM melalui sel-B, sementara testosteron dilaporkan mengganggu produksi IgG dan IgM dari limfosit B, serta menghambat produksi IL-6 dari monosit.¹⁰²

Data demografis dari berbagai penelitian di Asia dan non-Asia menunjukkan jenis kelamin laki-laki memiliki tingkat respons vaksin hepatitis B lebih rendah dibandingkan jenis kelamin perempuan.¹⁰³ Perbedaan ini lebih tampak jelas pada pemberian vaksin hepatitis B rute intradermal.¹⁰⁴ Laporan epidemiologis dan klinis menunjukkan bahwa infeksi HBV kronis

lebih banyak terjadi pada laki-laki daripada perempuan dan perkembangan penyakit terkait HBV menjadi fibrosis, sirosis hingga stadium akhir karsinoma hepatoseluler lebih cepat dan lebih sering terjadi pada pasien laki-laki daripada perempuan.¹⁰⁵ Laporan studi kohort sebelumnya menunjukkan jalur androgen dapat meningkatkan transkripsi HBV melalui pengikatan langsung ke situs elemen responsif androgen pada penambah virus I. Hal ini dapat menjelaskan titer HBV yang lebih tinggi pada laki-laki dan peningkatan risiko menjadi kanker hati.¹⁰⁶

Subjek perempuan memiliki respons imun humoral dan seluler yang lebih baik terhadap beberapa vaksinasi dibandingkan laki-laki pada semua kelompok usia titer anti-HBs anak perempuan pada kelompok seropositif lebih tinggi dibandingkan jumlah titer anti-HBs anak laki-laki kelompok seropositif. Hal tersebut dapat dijelaskan dalam berbagai hipotesis, salah satunya adalah jumlah gen imunologi yang muncul pada kromosom X lebih banyak dibandingkan kromosom Y. Hormon estrogen akan mengaktifkan monosit untuk mengeluarkan IL-10 dan menginduksi sekresi IgG dan IgM melalui sel-B, sementara testosteron dilaporkan mengganggu produksi IgG dan IgM dari limfosit B, serta menghambat produksi IL-6 dari monosit.¹⁰² Hipotesis lainnya oleh Di Martino V dkk, memaparkan pada awal infeksi, tubuh



GAMBAR 16. Patofisiologi lingkaran regulasi positif antara HBx dan *Androgen Receptor* yang distimulasi ligan pada pasien laki-laki dengan peningkatan titer virus hepatitis B.¹⁰⁶

perempuan lebih aktif membersihkan virus secara spontan. Faktor pejamu, seperti genotipe interleukin 28 (IL28) dan beberapa variasi lokus HLA-DP (alel HLA-DPA1 dan HLA-DPB1) bersifat proteksi progresi infeksi Hepatitis B kronis.¹⁰⁷

Efek stimulasi Androgen Receptor (AR) pada replikasi HBV telah dijelaskan secara skematis pada Gambar 16. HBV X protein (HBx) dan AR yang distimulasi ligan pada pasien laki-laki dengan peningkatan titer HBV. AR yang distimulasi ligan, melalui pengikatan langsung ke Androgen-Responsive Element (ARE), akan meningkatkan transkripsi mRNA HBV. Peningkatan HBx RNA mendorong produksi protein HBx dan selanjutnya mengaktifkan AR yang distimulasi ligan untuk aktivitas transkripsi yang lebih tinggi. Umpan balik positif ini dianggap terus-menerus aktif pada pasien laki-laki yang terinfeksi HBV (Gambar 16).¹⁰⁶



Indeks Massa Tubuh dengan Seroproteksi Hepatitis B

Studi potong lintang sebelumnya di Provinsi Chaharmahal dan Bakhtiar, Iran tahun 2017 yang mempelajari tingkat imunogenisitas vaksin hepatitis B pada 644 mahasiswa berusia 6–18 tahun termasuk 316 perempuan dan 328 laki-laki yang telah menerima tiga dosis vaksin rekombinan (0, 1, dan 6 bulan). Hasil penelitian tersebut menunjukkan korelasi yang signifikan antara titer anti-HBs dan BMI pada anak-anak dan remaja obesitas.¹⁰⁸

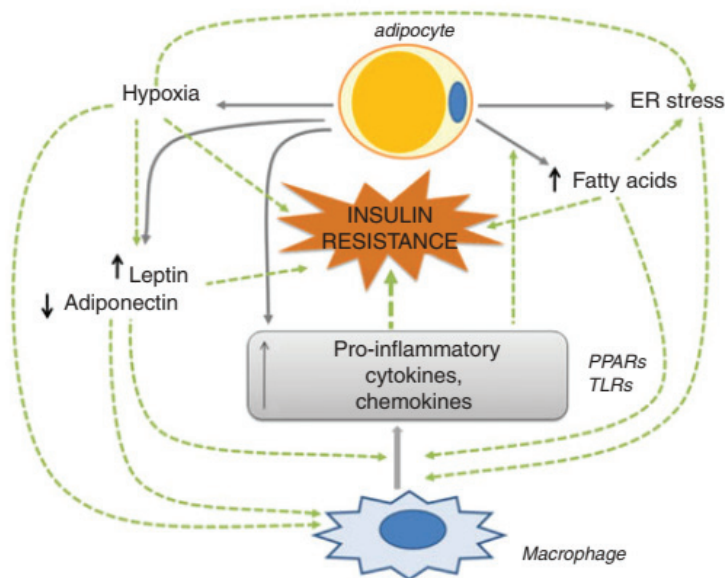
Penelitian Young *et al.* (2013) mengevaluasi peran kategori IMT terhadap protektivitas pascavaksin Hepatitis B dengan membagi IMT berdasarkan WHO pada dewasa perempuan: berat badan kurang ($<18,5 \text{ kg/m}^2$), berat badan normal ($18,5\text{--}24,9 \text{ kg/m}^2$), kelebihan berat badan ($25,0\text{--}29,9 \text{ kg/m}^2$), dan obesitas ($\geq 30 \text{ kg/m}^2$). Klasifikasi IMT tidak menunjukkan perbedaan tingkat protektivitas, tetapi obesitas atau IMT tinggi memiliki kecenderungan menjadi kelompok yang seronegatif. Kategori berat badan kurang dikeluarkan dari penelitian tersebut.¹⁰⁹

Penelitian di Cape Town mengevaluasi efikasi vaksin rekombinan hepatitis B (rHBV) pada individu perempuan yang tidak terinfeksi HIV. Subjek dengan seronegatif dengan titer anti-HBs $<10 \text{ mIU/mL}$ lebih banyak ditemukan pada

obesitas atau IMT yang tinggi ($p=0,009$). Selain itu pada perempuan, IMT memiliki korelasi yang lemah terhadap usia. Jumlah subjek obesitas pada seropositif adalah 40/80 (50%) subjek dan 15/20 (75%) pada seronegatif.¹⁰⁹

Mekanisme bagaimana obesitas menghambat produksi antibodi dijelaskan dalam beberapa hipotesis, yaitu obesitas dianggap sebagai keadaan inflamasi kronis yang menghambat produksi antibodi atau asupan makanan yang menyebabkan obesitas memengaruhi translokasi bakteri dalam usus dan mengganggu aktivasi antibodi,^{109,110} namun dapat disimpulkan ada hubungan yang kompleks antara obesitas, peradangan, dan imunogenisitas vaksin. Terdapat penurunan respons imunisasi pada obesitas melalui beberapa mekanisme, antara lain *leptin-induced systemic and B cell intrinsic inflammation*, respons sel T dan proliferasi limfosit yang terganggu.^{111,112}

Proporsi individu yang mengalami obesitas meningkat secara global, terutama di kalangan remaja. Obesitas dapat menjadi faktor risiko kegagalan memproduksi anti-HBs dan dilaporkan telah meningkat baik pada orang dewasa maupun anak. Terdapat korelasi yang signifikan antara titer anti-HBs dan Indeks Masa Tubuh (IMT) pada anak-anak dan remaja obesitas.¹¹²



GAMBAR 17. Mekanisme obesitas berhubungan dengan sistem imun.¹¹⁴

Hal ini serupa dengan hasil dari penelitian sebelumnya di Iran, Turki, Cina, dan Belgia yang melibatkan orang dewasa.¹⁰⁸

Terdapat hubungan antara obesitas dan sistem kekebalan yang dikaitkan dengan jaringan adiposa. Jaringan adiposa merupakan suatu model terintegrasi antara sistem endokrin dengan sinyaling dalam regulasi metabolisme energi. Pada perkembangannya, akhir-akhir ini sebagian besar peneliti berpendapat bahwa jaringan adiposa mempunyai peranan multifungsi pada tubuh manusia. Dari gen mencit ternyata dihasilkan hormon antara lain leptin, resistin, adiponektin, *Tumor Necrosing Factor- α* (TNF- α), ataupun interleukin-6 (IL-6).¹¹³

Diagram pada Gambar 17 menjelaskan hubungan antara jaringan adiposa dan makrofag dalam konteks inflamasi dan perubahan sistem imun pada obesitas. Adiposit yang mengalami hipertrofi mensekresi adipokin, sitokin, dan asam lemak. Hal ini menyebabkan makrofag akan melepaskan sitokin proinflamasi dan menstimulasi proses lipolisis adiposit. Setelah itu, adiposit mengalami hipoksia dan stres seluler, memperburuk respons inflamasi lokal, dan menyebabkan disfungsi adiposit dan perubahan metabolisme, terutama resistansi insulin (Gambar 17).¹¹⁴

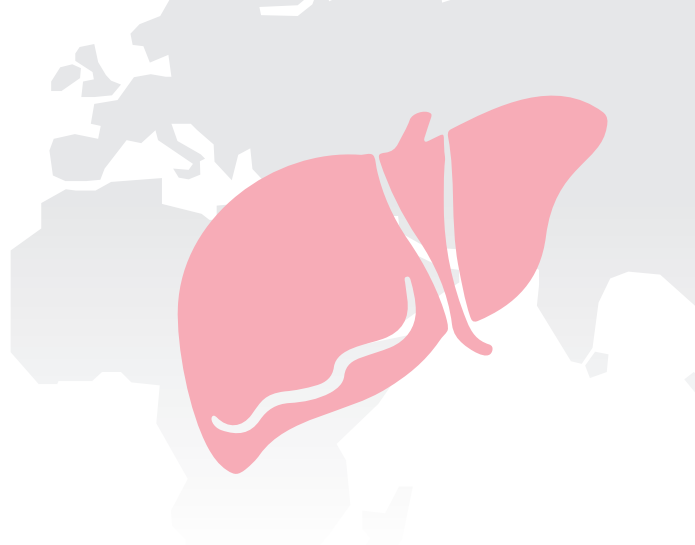
Infeksi HB kronis biasanya tanpa gejala dan berlangsung seumur hidup dan dalam persentase kecil dapat berkembang menjadi fibrosis, sirosis, dan kanker hati stadium akhir. Mekanisme patogen yang terlibat dalam pembentukan kronisitas dan *outcome* penyakit belum ada teori yang pasti. Beberapa faktor, seperti usia, jenis kelamin, konsumsi alkohol, indeks massa tubuh dan ko-infeksi HIV atau HBV diduga berperan dalam progresivitas penyakit.¹¹⁵

Ringkasan



Infeksi virus Hepatitis B (HBV) masih menjadi masalah kesehatan terutama di Indonesia, meskipun sudah ada program vaksin rutin dan imunisasi *universal* pada anak. Diketahui bahwa 1–2% populasi dapat berkembang menjadi infeksi Hepatitis B kronis. Hal ini didukung oleh penelitian lain yang menyatakan infeksi hepatitis B yang didapat melalui transmisi perinatal dan di usia muda biasanya asimtomatik, dan 90% anak dengan ibu HBsAg positif akan menjadi infeksi kronis. Anak yang menderita infeksi Hepatitis B kronis dapat mengalami kerusakan hati yang berat seperti sirosis hati dan karsinoma hepatoseluler yang muncul secara perlahan dalam beberapa tahun ke depan. Tata laksana penularan infeksi Hepatitis B dari ibu ke anak antara lain skrining antenatal pada semua ibu hamil dan imunisasi untuk semua bayi baru lahir untuk mengurangi risiko infeksi. Efektivitas imunisasi Hepatitis B bayi rutin secara signifikan mengurangi atau menghilangkan prevalensi infeksi HBV kronis. Oleh karena itu, skrining infeksi HBV pada hamil, pemberian imunoprofilaksis pada bayi yang baru lahir, dan vaksinasi Hepatitis B merupakan cara untuk mengurangi prevalensi Hepatitis B pada anak.

Daftar Pustaka



1. Indolfi G, Easterbrook P, Dusheiko G, Siberry G, Chang MH, Thorne C, et al. Hepatitis B virus infection in children and adolescents. *The Lancet Gastroenterology & Hepatology*. 2019 Jun;4(6):466–76.
2. Liaw YF, Chu CM. Hepatitis B virus infection. *The Lancet*. 2009 Feb;373(9663):582–92.
3. Rajoriya N, Combet C, Zoulim F, Janssen HLA. How viral genetic variants and genotypes influence disease and treatment outcome of chronic hepatitis B. Time for an individualised approach? *Journal of Hepatology*. 2017 Dec;67(6):1281–97.
4. Kementrian Kesehatan RI. Profil Kesehatan Indonesia 2014 [Internet]. 2015 [cited 2022 Jun 24]. Available from: <https://pusdatin.kemkes.go.id/resources/download/pusdatin/profil-kesehatan-indonesia/profil-kesehatan-indonesia-2014.pdf>
5. Middleman AB, Baker CJ, Kozinetz CA, Kamili S, Nguyen C, Hu DJ, et al. Duration of Protection After Infant Hepatitis B Vaccination Series. *Pediatrics*. 2014 Jun 1;133(6):e1500–7.
6. Abdel-Misih SRZ, Bloomston M. Liver Anatomy. *Surgical Clinics of North America*. 2010;90(4):643–53.
7. Sibulesky L. Normal liver anatomy. *Clinical Liver Disease*. 2013;2(March):1–3.
8. Plaats AVD. The Groningen hypothermic liver perfusion system for improved preservation in organ transplantation. *Annals of Biomedical Engineering*. 2006; 34(12):1924–34.
9. Molla S, Munshea A, Nibret E. Seroprevalence of hepatitis B surface antigen and anti HCV antibody and its associated risk factors among pregnant women attending maternity ward of Felege Hiwot Referral Hospital , northwest Ethiopia : a cross-sectional study. *Virology Journal*. 2015;1–9.

10. Te HS. Epidemiology of Hepatitis B and C Viruses : A Global Overview. *Clinics in Liver Disease*. 2010;14(1):1–21.
11. Liang TJ. Hepatitis B: The Virus and Disease. *Hepatology*. 2009;49(5):1–17.
12. Bhopale GM. Pathogenesis of Hepatitis B Virus. *International Journal of Current Microbiology and Applied Sciences*. 2016;5(6):619–26.
13. Hu J, Liu K. Complete and Incomplete Hepatitis B Virus Particles: Formation, Function, and Application. *Viruses*. 2017 Mar 21;9(3):56.
14. Kim BH, Kim WR. Epidemiology of Hepatitis B Virus Infection in the United States. *Clinical Liver Disease*. 2018;12(1):16–9.
15. Alter H. Baruch Blumberg (1925–2011). *Nature*. 2011 May;473(7346):155–155.
16. Abdel-Hady M, Kelly D. Chronic Hepatitis B in Children and Adolescents: Epidemiology and Management. *Pediatric Drugs*. 2013 Aug;15(4):311–7.
17. Baumert TF. Pathogenesis of hepatitis B virus infection. *World Journal of Gastroenterology*. 2007;13(1):82.
18. Tsukuda S, Watashi K. Hepatitis B virus biology and life cycle. *Antiviral Research*. 2020 Oct;182:104925.
19. World Health Organization. Prevention of mother-to-child transmission of hepatitis B virus: guidelines on antiviral prophylaxis in pregnancy. 2020; 1-37.
20. Navabakhsh B, Mehrabi N, Estakhri A, Mohamadnejad M, Poustchi H. Hepatitis B Virus Infection during Pregnancy: Transmission and Prevention. *Middle East Journal Digestive Disease*. 2011 Sep;3(2):92–102.
21. MacLachlan JH, Cowie BC. Hepatitis B Virus Epidemiology. *Cold Spring Harbor Perspectives in Medicine*. 2015 May 1;5(5):a021410–a021410.
22. Sudoyo AW, Setiyohadi B, Alwi I, Simadibrata M dan Siti Setiati. *Buku Ajar Ilmu Penyakit Dalam Jilid III Edisi V*. FK UI. 2007.
23. Parimala T V. A Retrospective Study on Seroprevalence of Hepatitis B Surface Antigen among Patients in a Tertiary Care Hospital , South India. *International Journal of Current Microbiology and Applied Sciences*. 2016;5(11):329–33.
24. Ingale H, Medhekar P, Hirani N, Chowdhary A. Seroprevalence of Hepatitis B Surface Antigen (HBsAg) Among Patients at a Tertiary Care Hospital in Mumbai, India. *International Journal of Current Microbiology and Applied Sciences*. 2017;6(4): 722-6.
25. European Association for the Study of the Liver. Electronic address: easloffice@easloffice.eu; European Association for the Study of the Liver. EASL 2017 Clinical Practice Guidelines on the management of hepatitis B virus infection. *Journal of Hepatol*. 2017;67(2):370–398.
26. Shih C, Yang CC, Choijilsuren G, Chang CH, Liou AT. Hepatitis B Virus. *Trends in Microbiology*. 2018 Apr;26(4):386–7.
27. Sokal EM, Paganelli M, Wirth S, Socha P, Vajro P, Lacaille F, et al. Management of chronic hepatitis B in childhood: ESPGHAN clinical practice guidelines. *Journal of Hepatology*. 2013 Oct;59(4):814–29.

28. Jiang M, Zhu B, Yao Q, Lou H, Zhang X. Anti-HBs levels in children under the age of two years born to HBV carrier mothers after immunoprophylaxis: a multicenter cross-sectional study. *BMC Pediatrics*. 2021 Dec;21(1):492.
29. Livingston SE, Simonetti JP, Bulkow LR, Homan CE, Snowball MM, Cagle HH, et al. Clearance of Hepatitis B e Antigen in Patients With Chronic Hepatitis B and Genotypes A, B, C, D, and F. *Gastroenterology*. 2007 Nov;133(5):1452–7.
30. Mason WS, Gill US, Litwin S, Zhou Y, Peri S, Pop O, et al. HBV DNA Integration and Clonal Hepatocyte Expansion in Chronic Hepatitis B Patients Considered Immune Tolerant. *Gastroenterology*. 2016 Nov;151(5):986–998.e4.
31. Kennedy PTF, Sandalova E, Jo J, Gill U, Ushiro–Lumb I, Tan AT, et al. Preserved T-Cell Function in Children and Young Adults With Immune-Tolerant Chronic Hepatitis B. *Gastroenterology*. 2012 Sep;143(3):637–45.
32. European Association For The Study Of The Liver. EASL clinical practice guidelines: Management of chronic hepatitis B virus infection. *Journal of Hepatology*. 2013;57(1):167–85.
33. Doo EC, Ghany MG. Hepatitis B Virology for Clinicians. *Clinics in Liver Disease*. 2010 Aug;14(3):397–408.
34. Cornberg M, Wong VWS, Locarnini S, Brunetto M, Janssen HLA, Chan HLY. The role of quantitative hepatitis B surface antigen revisited. *Journal of Hepatology*. 2017 Feb;66(2):398–411.
35. Yang R, Song G, Guan W, Wang Q, Liu Y, Wei L. The Lumipulse G HBsAg-Quant assay for screening and quantification of the hepatitis B surface antigen. *Journal of Virological Methods*. 2016 Feb;228:39–47.
36. Terrault NA, Lok ASF, McMahon BJ, Chang KM, Hwang JP, Jonas MM, et al. Update on prevention, diagnosis, and treatment of chronic hepatitis B: AASLD 2018 hepatitis B guidance. *Hepatology*. 2018 Apr;67(4):1560–99.
37. IL-6 Plays a Crucial Role in HBV Infection. *Journal of Clinical Translational Hepatology*. 2015 Dec 15;3(4):271–6.
38. Suk-fong A. Hepatitis B infection : pathogenesis and management. *Journal of Hepatology*. 2000;32:89–97.
39. Mast EE, Margolis HS, Fiore AE, Brink EW, Goldstein ST, Wang SA, et al. A comprehensive immunization strategy to eliminate transmission of hepatitis B virus infection in the United States: recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP) part 1: immunization of infants, children, and adolescents. *Centers for Disease Control and Prevention, Morbidity and Mortality Weekly Report*. 2005 Dec 23;54(RR-16):1–31.
40. Yeung LT, Roberts EA. Hepatitis B in childhood: An update for the paediatrician. *Paediatrics & Child Health*. 2001 Nov;6(9):655–9.
41. Pan CQ, Zhang JX. Natural History and Clinical Consequences of Hepatitis B Virus Infection. *International Journal of Medical Sciences*. 2005;36–40.

42. Tai DI, Lin SM, Sheen IS, Chu CM, Lin DY, Liaw YF. Long-term outcome of hepatitis B e antigen-negative hepatitis B surface antigen carriers in relation to changes of alanine aminotransferase levels over time. *Hepatology*. 2009 Jun;49(6):1859–67.
43. Chen YC, Huang SF, Chu CM, Liaw YF. Serial HBV DNA levels in patients with persistently normal transaminase over 10 years following spontaneous HBeAg seroconversion: HBV-DNA level in inactive HBsAg carriers. *Journal of Viral Hepatitis*. 2012 Feb;19(2):138–46.
44. Shedain PR, Devkota MD, Banjara MR, Ling H, Dhital S. Prevalence and risk factors of hepatitis B infection among mothers and children with hepatitis B infected mother in upper Dolpa, Nepal. *BMC Infectious Disease*. 2017 Dec;17(1):667.
45. Kolawole OM, Wahab AA, Adekanle DA, Sibanda T, Okoh AI. Seroprevalence of hepatitis B surface antigenemia and its effects on hematological parameters in pregnant women in Osogbo, Nigeria. *Virology Journal*. 2012 Dec;9(1):317.
46. Magoro T, Gachara G, Mavhandu L, Lum E, Kimbi HK, Ndip RN, et al. Serologic and genotypic characterization of hepatitis B virus in HIV-1 infected patients from South West and Littoral Regions of Cameroon. *Virology Journal*. 2016;1–8.
47. Brook G, Brockmeyer N, Laar T Van De, Schellberg S, Andrew J. 2017 European Guideline for the screening, prevention and initial management of hepatitis B & C infections in sexual health settings. *International Journal of STD & AIDS*. 2018;29(10):949–67. 2017;
48. Larsson SB, Malmström S, Hannoun C, Norkrans G, Lindh M. Mechanisms downstream of reverse transcription reduce serum levels of HBV DNA but not of HBsAg in chronic hepatitis B virus infection. *Virology Journal*. 2015;1–8.
49. Zhang Z, Zhang L, Dai Y, Zhang Y, Li J, Li X. Occult hepatitis B virus infection : influence of S protein variants. *Virology Journal*. 2016;13:1–11.
50. Olotu AA, Oyelese AO, Salawu L, Audu RA, Okwuraiwe AP, Aboderin AO. Occult Hepatitis B virus infection in previously screened , blood donors in Ile-Ife , Nigeria : implications for blood transfusion and stem cell transplantation. *Virology Journal*. 2016;1–8.
51. Das S, Ramakrishnan K, Behera SK, Ganesapandian M, Xavier AS, Selvarajan S. Hepatitis B Vaccine and Immunoglobulin: Key Concepts. *Journal of Clinical and Translational Hepatology*. 2019 Jun 28;7(X):1–7.
52. Lee LY, Chan SM, Ong C, M Aw M, Wong F, Saw S, et al. Comparing monovalent and combination hepatitis B vaccine outcomes in children delivered by mothers with chronic hepatitis B: Hepatitis B vaccine outcome. *The Journal of Paediatrics and Child Health*. 2019 Mar;55(3):327–32.
53. Bruce MG, Bruden D, Hurlburt D, Zanis C, Thompson G, Rea L, et al. Antibody Levels and Protection After Hepatitis B Vaccine: Results of a 30-Year Follow-up Study and Response to a Booster Dose. *The Journal of the Infectious Diseases*. 2016 Jul 1;214(1):16–22.

54. Schillie S, Vellozzi C, Reingold A, Harris A, Haber P, Ward JW, et al. Prevention of Hepatitis B Virus Infection in the United States: Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices. *MMWR Recommendation and Reports*. 2018 Jan 12;67(1):1–31.
55. Pujiarto PS, Zulkarnain Z, Bisanto Y, Oswari H. Bayi Terlahir Dari Ibu Pengidap Hepatitis B. *Sari Pediatri*. 2016 Dec 6;2(1):48.
56. Komatsu H, Inui A, Fujisawa T. Pediatric hepatitis B treatment. *The Journal of Thoracic Disease*. 2017 Feb;5(3):37–37.
57. Zoulim F, Mason WS. Reasons to consider earlier treatment of chronic HBV infections. *Gut*. 2012 Mar;61(3):333–6.
58. Dienstag JL. Hepatitis B Virus Infection. *New England Journal of Medicine*. 2008;359(14):1486–500.
59. Mavilia MG, Wu GY. Mechanisms and Prevention of Vertical Transmission in Chronic Viral Hepatitis. *Journal of Clinical and Translational Hepatology*. 2017 Jun 28;5(2):119–29.
60. Kementerian Kesehatan RI. Pedoman pengendalian hepatitis virus. Direktorat Jenderal PP dan PL Kementerian Kesehatan RI. 2012;37–8.
61. Yang HC, Kao JH. Persistence of hepatitis B virus covalently closed circular DNA in hepatocytes: molecular mechanisms and clinical significance. *Emerging Microbes & Infections*. 2014 Jan;3(1):1–7.
62. Astuti H, Kusumawati E. Kajian efektivitas pemberian vaksinasi hepatitis b terhadap pembentukan antibodi anti hbs. *Jurnal Kesehatan Kusuma Hudada*. 2014;5(1):1–7.
63. Spradling PR, Williams RE, Xing J, Soyemi K, Towers J. Serologic Testing for Protection against Hepatitis B Virus Infection among Students at a Health Sciences University in the United States. *Infection Control and Hospital Epidemiology*. 2012 Jul;33(7):732–6.
64. Pracoyo NE, Wibowo. Factors Related to Hepatitis B Immunity Level (anti-HBs) in Children Aged 1-14 Years of Data Results of Riskesdas 2007. *Media Litbangkes*. 2016;26(1):59–64.
65. Lin Y, Chang M, Ni Y, Hsu H, Chen D. Long-Term Immunogenicity and Efficacy of Universal Hepatitis B Virus Vaccination in Taiwan. *Journal of Infectious Disease*. 2003 Jan;187(1):134–8.
66. Whittle HC, Pilkington J, Maine N, Mendy M, Fortuin M, Hall A, et al. Long-term efficacy of continuing hepatitis B vaccination in infancy in two Gambian villages. *The Lancet*. 1995 Apr;345(8957):1089–92.
67. Borgia G. Hepatitis B in pregnancy. *World Journal of Gastroenterology*. 2012;18(34):4677.
68. Chang M. Hepatitis B virus infection. In F. Suchy, R. Sokol dan W. Balistreri (Eds.), *Liver Disease in Children*. In Cambridge: Cambridge University Press; 2014. p. 276–94.

69. Doganci T. Horizontal transmission of hepatitis B virus in children with chronic hepatitis B. *World Journal of Gastroenterology*. 2005;11(3):418.
70. Balogun MA, Parry JV, Mutton K, Okolo C, Benons L, Baxendale H, et al. Hepatitis B virus transmission in pre-adolescent schoolchildren in four multi-ethnic areas of England. *Epidemiology & Infection*. 2013 May;141(5):916–25.
71. Gentile I. Vertical transmission of hepatitis B virus : challenges and solutions. *International Journal of Women's Health*. 2014;6:605–11.
72. Wang JS, Chen H, Zhu QR. Transformation of hepatitis B serologic markers in babies born to hepatitis B surface antigen positive mothers. *World J Gastroenterol*. 2005 Jun 21;11(23):3582–5.
73. Yi P, Chen R, Huang Y, Zhou R rong, Fana X gong. Management of mother-to-child transmission of hepatitis B virus: Propositions and challenges. *Journal of Clinical Virology*. 2016;1:1–39.
74. Dwivedi M, Misra SP, Misra V. Seroprevalence of hepatitis B infection during pregnancy and risk of perinatal transmission. *Indian Journal of Gastroenterology*. 2011;30(April):66–71.
75. Komatsu H, Inui A, Fujisawa T. Pediatric hepatitis B treatment. *Annals of Translational Medicine*. 2017;5(3):1–13.
76. Cohen C, Holmberg SD, McMahon BJ, Block JM, Brosgart CL, Gish RG, et al. Is chronic hepatitis B being undertreated in the United States?: Is CHB being undertreated in the US? *Journal of Viral Hepatitis*. 2011 Jun;18(6):377–83.
77. Fnp-bc DT, Bsn JB, Mcmahon B. Screening for Hepatitis B. *TJNP. The Journal for Nurse Practitioners*. 9(4):233–7.
78. McMahon BJ. Natural History of Chronic Hepatitis B. *Clinics in Liver Disease*. 2010 Aug;14(3):381–96.
79. Eng-Kiong Teo. Epidemiology, Transmission, and Prevention of Hepatitis B Virus Infection. <http://www.uptodate.com>. 2020 Agustus;
80. Liu CP, Zeng YL, Zhou M, Chen LL, Hu R, Wang L, et al. Factors Associated with Mother-to-child Transmission of Hepatitis B Virus Despite Immunoprophylaxis. *Internal Medicine*. 2015;54(7):711–6.
81. Pan CQ, Zou HB, Chen Y, Zhang X, Zhang H, Li J, et al. Cesarean Section Reduces Perinatal Transmission of Hepatitis B Virus Infection From Hepatitis B Surface Antigen–Positive Women to Their Infants. *Clinical Gastroenterology and Hepatology*. 2013 Oct;11(10):1349–55.
82. Triana V. Faktor yang berhubungan dengan pemberian imunisasi dasar lengkap pada bayi tahun 2015. *Jurnal Kesehatan Masyarakat Andalas*. 2017 Aug 30;10(2):123.
83. Desombere I, Cao T, Gijbels Y, Leroux-Roels G. Non-responsiveness to hepatitis B surface antigen vaccines is not caused by defective antigen presentation or a lack of B7 co-stimulation. *Clinical and Experimental Immunology*. 2005 Feb 24;140(1):126–37.

84. Wang G, Guan J, Khan NU, Li G, Shao J, Zhou Q, et al. Potential capacity of interferon- α to eliminate covalently closed circular DNA (cccDNA) in hepatocytes infected with hepatitis B virus. *Gut Pathogens*. 2021 Dec;13(1):22.
85. Cheng J, Zhao Q, Zhou Y, Tang L, Sheraz M, Chang J, et al. Interferon Alpha Induces Multiple Cellular Proteins That Coordinately Suppress Hepadnaviral Covalently Closed Circular DNA Transcription. James Ou JH, editor. *Journal of Virology*. 2020 Aug 17;94(17):e00442-20.
86. Ismalita I. Pemberian Imunisasi Hepatitis B pada Bayi Prematur. *Sari Pediatri*. 2016 Dec 6;4(4):163.
87. Ahmad N, Kusnanto H. Prevalensi infeksi virus Hepatitis B pada bayi dan anak yang dilahirkan ibu dengan HBsAg positif. *BKM Journal of Community Medicine and Public Health*. 2017;33(11):515–20.
88. Agbede OO, Iseniyi JO, Kolawole MO. Risk factors and seroprevalence of hepatitis B surface antigenemia in mothers and their preschool age children in Ilorin , Nigeria. *Therapy*. 2007;4:67–72.
89. Ezeilo MC, Engwa GA, Iroha RI, Odimegwu DC. Seroprevalence and Associated Risk Factors of Hepatitis B Virus Infection Among Children in Enugu Metropolis. *Virology: Research and Treatment*. 2018;9:0–6.
90. Aini, Resmi JS 1. Faktor Resiko yang Berhubungan dengan Kejadian Hepatitis B pada Pondok Pesantren Putri Ibnul Qoyyim Yogyakarta Risk Factor Associated with Hepatitis B Incidence in Pondok. *Sains Medika*. 2013;5(1):30–3.
91. Chakraborty A, Pramanik SB, Roy DS, Sarkar S, Sengupta M, Mitra AN. A Sentinel Surveillance Study on the Prevalence of Hepatitis B Infection in a Tertiary Care Hospital in Eastern India. *Journal of Dental and Medical Sciences*. 2015;14(2): 74–8.
92. Qamer S, Shahab T, Alam S, Malik A, Afzal K. Age-specific prevalence of hepatitis B surface antigen in pediatric population of Aligarh, North India. *Indian Journal of Pediatrics*. 2004;71(11):965-7.
93. Eke CB, Ogbodo SO, Ukoha OM, Ibekwe RC, Asinobi IN, Ikefuna AN, et al. Seroprevalence and Risk Factors of Hepatitis B Virus Infection among Adolescents in Enugu , Nigeria. *Journal of Tropical Pediatrics*. 2015;61(6):407-13.
94. Wasley A, Kruszon-moran D, Kuhnert W, Simard EP, Finelli L, Mcquillan G, et al. The Prevalence of Hepatitis B Virus Infection in the United States in the Era of Vaccination. *The Journal of Infectious Diseases*. 2010;30333(2):192–201.
95. Badawi MM, Atif MS, Mustafa YY. Systematic review and meta-analysis of HIV , HBV and HCV infection prevalence in Sudan. *Virology Journal*. 2018;1–16.
96. Moghadami M, Dadashpour N, Mokhtari AM, Ebrahimi M, Mirahmadzadeh A. The effectiveness of the national hepatitis B vaccination program 25 years after its introduction in Iran: a historical cohort study. *The Brazilian Journal of Infectious Diseases*. 2019 Nov;23(6):419–26.

97. Min E, Min J, Kim R. Age-specific seroprotection after Hepatitis B virus vaccination among Korean American pediatric population in Queens, New York. *Human Vaccines & Immunotherapeutics*. 2022 Nov 30;18(5):2053404.
98. Yang S, Tian G, Cui Y, Ding C, Deng M, Yu C, et al. Factors influencing immunologic response to hepatitis B vaccine in adults. *Scientific Reports*. 2016 Jun;6(1):27251.
99. Chathuranga LS, Noordeen F, Abeykoon AMSB. Immune response to hepatitis B vaccine in a group of health care workers in Sri Lanka. *International Journal of Infectious Diseases*. 2013 Nov;17(11):e1078–9.
100. Tohme RA, Awosika-Olumo D, Nielsen C, Khuwaja S, Scott J, Xing J, et al. Evaluation of hepatitis B vaccine immunogenicity among older adults during an outbreak response in assisted living facilities. *Vaccine*. 2011 Nov;29(50):9316–20.
101. Sandhu P, Haque M, Humphries-Bickley T, Ravi S, Song J. Hepatitis B virus immunopathology, model systems, and current therapies. *Frontiers in Immunology*. 2017;8(436):1-10.
102. Kanda N, Tamaki K. Estrogen enhances immunoglobulin production by human PBMCs. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*. 1999 Feb;103(2):282–8.
103. Giefing-Kröll C, Berger P, Lepperdinger G, Grubeck-Loebenstien B. How sex and age affect immune responses, susceptibility to infections, and response to vaccination. *Aging Cell*. 2015 Jun;14(3):309–21.
104. Cardell K, Åkerlind B, Sällberg M, Frydén A. Excellent Response Rate to a Double Dose of the Combined Hepatitis A and B Vaccine in Previous Nonresponders to Hepatitis B Vaccine. *Journal of Infectious Disease*. 2008 Aug;198(3):299–304.
105. Grebely J, Page K, Sacks-Davis R, van der Loeff MS, Rice TM, Bruneau J, et al. The effects of female sex, viral genotype, and *IL28B* genotype on spontaneous clearance of acute hepatitis C virus infection: Grebely et al. *Hepatology*. 2014 Jan;59(1):109–20.
106. Wang SH, YS Lin WH, Wang HY, Chen DS, Chen PJ. Identification of Androgen Response Elements in the Enhancer I of Hepatitis B Virus: A Mechanism for Sex Disparity in Chronic Hepatitis B. *Hepatology*. 2009;50:1392–402.
107. Stättermayer AF, Scherzer T, Beinhardt S, Rutter K, Hofer H, Ferenci P. Review article: genetic factors that modify the outcome of viral hepatitis. *Alimentary Pharmacology & Therapeutics*. 2014 May;39(10):1059–70.
108. Jouneghani A, Chaleshtori M, Khoshdel A, Kheiri S, Farrokhi E, Khalafian P, et al. Evaluation of response to hepatitis B vaccine in Iranian 6–18-year-old students. *Journal of Research in Medical Science*. 2017;22(1):116.
109. Young KM, Gray CM, Bekker LG. Is Obesity a Risk Factor for Vaccine Non-Responsiveness? Ahuja SK, editor. *PLoS ONE*. 2013 Dec 11;8(12):e82779.
110. Milner JJ, Beck MA. The impact of obesity on the immune response to infection. *Proc Nutr Soc*. 2012 May;71(2):298–306.
111. Liu F, Guo Z, Dong C. Influences of obesity on the immunogenicity of Hepatitis B vaccine. *Human Vaccines & Immunotherapeutics*. 2017 May 4;13(5):1014–7.

112. Kwon Y, Jeong SJ. Association between Body Mass Index and Hepatitis B antibody seropositivity in children. *Korean Journal of Pediatrics*. 2019 Nov 15;62(11):416–21.
113. Ahima RS, Flier JS. Adipose Tissue as an Endocrine Organ. *Trends in Endocrinology & Metabolism*. 2000 Oct;11(8):327–32.
114. de Heredia FP, Gómez-Martínez S, Marcos A. Obesity, inflammation and the immune system. *Proceedings of the Nutrition Society*. 2012 May;71(2):332–8.
115. Shlomai A, de Jong YP, Rice CM. Virus associated malignancies: The role of viral hepatitis in hepatocellular carcinoma. *Seminars in Cancer Biology*. 2014 Jun;26:78–88.

Daftar Singkatan



ALT	: Alanin aminotransferase
Anti-HBcAg	: Anti-core HBV antigen
Anti HBc	: Antibody against Hepatitis B core antigen (anti-HBc)
Anti HBs	: Anti-HBV surface antibody
AST	: Aspartate transaminase
cccDNA	: Covalently closed circular DNA
CDC	: Centers for Disease Control and Prevention
DNA	: Deoxyribonucleic acid
<i>HBcAb</i>	: Hepatitis B core antibody
<i>HBeAb</i>	: Hepatitis B e antibody
<i>HBeAg</i>	: Hepatitis B e antigen
HBIG	: Hepatitis B immune globulin
<i>HBsAg</i>	: Hepatitis B Surface Antigen
<i>HBV</i>	: Hepatitis B Virus
<i>HCC</i>	: Hepatocellular Carcinoma
DTP	: Diphtheria Tetanus Pertussis
IFN- α	: Interferon Alpha
MTCT	: Mother to Child Transmission
<i>OBI</i>	: Occult hepatitis B virus infection
ORFs	: Open reading frames (ORFs)

PTH : post-transfusion hepatitis
PTH : post-transfusion hepatitis
SC : Section Caesarea
SGOT : Serum Glutamic Oxaloacetic Transaminase
SGPT : Serum Glutamic Pyruvic Transaminase
WHO : World Health Organization

Glosarium



Akut	Timbul secara mendadak
ALT	Enzim yang dibuat dalam sel hati (hepatosit) berguna dalam proses metabolisme protein dalam tubuh
Antigen	Bagian dari sistem imun yang mampu menghasilkan antibodi yang spesifik dan mampu berikatan dengan sejumlah komponen sistem imun.
Antibodi	Protein yang terbentuk oleh sistem kekebalan tubuh untuk melawan adanya bakteri, virus, atau mikroorganisme lainnya.
Asam amino	Bentuk paling sederhana dari protein
anti-HBs	Antibodi permukaan Hepatitis B; penanda serologis yang dapat terdeteksi dalam serum darah setelah hilangnya HBsAg pada individu yang sembuh
anti-HBc	Antibodi inti hepatitis B; penanda serologi ini muncul di awal gejala infeksi hepatitis B akut dan tetap positif dalam serum darah tanpa batas waktu sebagai penanda infeksi HB di masa lalu.
CD4+	Jenis sel darah putih atau limfosit yang merupakan bagian penting dari sistem kekebalan tubuh disebut sebagai sel-T

CD8+	Sel 'pembunuh', karena sel tersebut membunuh sel kanker atau sel yang terinfeksi virus.
DNA	Rantai molekul yang berisi materi genetik yang khas pada setiap organisme
<i>Encoding</i>	Proses mengambil pesan dan mentransfer ke dalam
Genom	Keseluruhan informasi genetik yang dimiliki suatu sel atau organisme
Hepatitis B	Infeksi virus yang menyerang hati dan dapat menyebabkan infeksi akut, kronik, dan kematian
HbCAg	Protein Inti Virus Hepatitis B yang mempunyai kemampuan untuk menginduksi sel B, sel T, sitotoksik sel T, respons imun, dan menimbulkan respons antibodi setelah vaksinasi
HBeAg	Marker (penanda) diferensial diagnosis dan prognosis infeksi Hepatitis B
HBsAg	Penanda serologis pertama yang muncul mengikuti infeksi akut, dapat dideteksi sejak 1 minggu dan paling lambat 9 minggu pasca terpapar virus hepatitis B (HBV)
Hepatosit	Sel parenkimal utama pada hati yang berperan dalam banyak lintasan metabolisme dengan bobot 80% dari massa hati
Hepatokarsinogenesis	Suatu proses yang berasal dari sel-sel induk hati (namun, peran sel induk hati sebagai sel yang berkembang menjadi karsinoma hepatoseluler masih dalam perdebatan) atau berasal dari sel hepatosit yang matang dan merupakan perkembangan dari penyakit hati kronis
Imun toleran	Fase pertama pada anak yang terinfeksi HBV yang ditandai dengan kadar serum HBeAg, DNA HBV, dan ALT yang tinggi, berlangsung selama 2–4 minggu pada orang dewasa dan berlangsung selama lebih dari beberapa dekade pada anak yang terinfeksi secara perinatal

Imun reaktif	Keberadaan Hepatitis B Envelope Antigen (HBeAg), fluktuasi tingkat DNA HBV di serum dan menurun secara bertahap serta adanya proses nekroinflamasi pada hati yang ditandai dengan kenaikan kadar ALT persisten atau intermiten
IFN- γ	Sitokin proinflamasi dari respons Th1 yang berperan sebagai pelindung terhadap infeksi, menghambat kerja Th2, dan menginduksi daya tahan Th1 untuk menghambat replikasi basil TB
Imun	Sistem daya tahan tubuh terhadap serangan substansi asing yang terpapar ke dalam tubuh
Imunisasi	Suatu proses untuk meningkatkan sistem kekebalan tubuh dengan cara memasukkan vaksin, yakni virus atau bakteri yang sudah dilemahkan
Infeksi	Penyakit atau kondisi kesehatan yang disebabkan oleh serangan mikroorganisme, termasuk bakteri, virus, fungi (jamur), atau parasit
Intermiten	Berselang; sebentar; antara.
IgM	Antibodi yang diproduksi lebih awal oleh tubuh, yaitu sekitar 3–10 hari setelah terinfeksi
<i>Jaundice</i>	Warna kuning pada sklera mata, mukosa, dan kulit karena peningkatan kadar bilirubin dalam darah
Karier	Orang tanpa gejala atau pembawa tanpa gejala adalah seseorang atau organisme lain yang terinfeksi patogen, tetapi tak menunjukkan tanda atau gejala
Kronis	Kondisi medis yang berlangsung dalam kurun waktu lama atau terjadi secara perlahan-lahan

Kronik inaktif	Fase di mana sel induk dapat menarget pada HBV sehingga dapat dideteksi dengan penurunan atau rendahnya HBeAg, kenaikan antibodi anti-HBe, HBV-DNA yang rendah atau bahkan tidak terdeteksi (<2000 IU/mL), dan ALT yang normal. Kelompok ini memiliki risiko berkembang menjadi karsinoma hematoseluler dan progresi ke sirosis yang rendah, tetapi perkembangan menjadi hepatitis B kronik dapat terjadi
Limfosit	Limfosit adalah leukosit yang penting untuk menjaga sistem kekebalan tubuh. Ada dua jenis utama limfosit, yaitu limfosit sel B dan sel T. Limfosit B berfungsi membuat antibodi untuk melawan bakteri, virus, dan racun yang menyerang tubuh. Sementara itu, limfosit T bertanggung jawab untuk menghancurkan sel tubuh sendiri yang telah diserang virus atau menjadi kanker
Mialgia	Sakit pada otot, berat, kaku atau rasa kram atau nyeri otot, dan dapat terjadi kram di kaki di malam hari
Nukleus	Disebut juga dengan inti sel; organel sel yang berfungsi mengatur seluruh kegiatan sel
Polimerase	Enzim yang menyintesis rantai panjang polimer atau asam nukleat
Patogenesis	Proses berjangkitnya penyakit yang dimulai dari permulaan terjadinya infeksi sampai dengan timbulnya reaksi akhir
Persisten	Menetap; bersinambung
Peptida	Molekul yang terbentuk dari dua atau semakin asam amino
Prevalensi	Proporsi dari populasi yang memiliki karakteristik tertentu dalam jangka waktu tertentu
Perinatal	Waktu di sekitar kelahiran atau proses kelahiran (masa kelahiran)

Replikasi	Kemampuan virus memperbanyak diri
<i>Single-stranded</i>	Berantai tunggal
Sintesis	Proses pembentukan protein di dalam tubuh oleh RNA atas perintah dari DNA
Serum	Komponen yang bukan berupa sel darah, juga bukan faktor koagulasi; serum adalah plasma darah tanpa fibrinogen
Serokonversi	Perkembangan antibodi yang dapat dideteksi pada mikroorganisme dalam serum sebagai respons dari infeksi alamiah atau setelah imunisasi
Transkripsi	Pembuatan RNA dengan menyalin beberapa berkas DNA
Virus	Parasit berukuran mikroskopik yang menginfeksi sel makhluk hidup dan membutuhkan inang.
WHO	Organisasi Kesehatan Dunia adalah salah satu badan PBB yang bertindak sebagai koordinator kesehatan umum internasional dan bermarkas di Jenewa, Swiss. WHO didirikan oleh PBB pada 7 April 1948.

Tentang Penulis



DR. DR. BAGUS SETYOBOEDI, SPA(K)

Dr. dr. Bagus Setyoboedi, SpA(K), adalah staf Divisi Hepatologi Departemen Ilmu Kesehatan Anak, RSUD Dr. Soetomo-FK Unair. Buku ini merupakan buku ke-3 yang ditulis setelah Buku Atresia Bilier: Ilmu Dasar hingga Studi Translasional (Airlangga University Press, 2020) dan Ayo Deteksi Dini Atresia Bilier (Penerbit Andi, 2020).



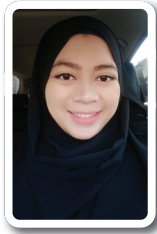
DR. SJAMSUL ARIEF, SPA(K), MARS

dr. Sjamsul Arief, SpA(K), MARS, adalah staf Divisi Hepatologi Departemen Ilmu Kesehatan Anak, RSUD Dr. Soetomo-FK Unair. Penulis merupakan salah satu pakar di bidang gastrohepatologi anak.



DR. RENDI AJI PRIHANINGTYAS, M.KED.KLIN, SPA

dr. Rendi Aji Prihaningtyas, M.Ked.Klin, SpA adalah staf muda Divisi Hepatologi Departemen Ilmu Kesehatan Anak, RSUD Dr. Soetomo-FK Unair. Buku ini merupakan buku ke-2 yang ditulis Buku Ayo Deteksi Dini Atresia Bilier (Penerbit Andi, 2020).



DR. MEGA MALYNDA, M.KED.KLIN, SPA

dr. Mega Malynda, M.Ked.Klin, SpA merupakan dokter lulusan FK Wijaya Kusuma Surabaya dan melanjutkan pendidikan dokter spesialis anak dari FK Unair, Surabaya. Saat ini sedang meneliti tentang Hepatitis B pada anak.



DR. ALDILA PRATIWI

dr. Aldila Pratiwi, merupakan dokter lulusan FK Brawijaya. Penulis berkecimpung dalam penelitian Hepatitis B pada anak.

Hepatitis B pada Anak

Ilmu Dasar Hingga Aplikasi Klinis

