

BAB II

TINJAUAN PUSTAKA

A. Kajian Teori

1. Infeksi Hepatitis B Kronik

a. Definisi dan Epidemiologi

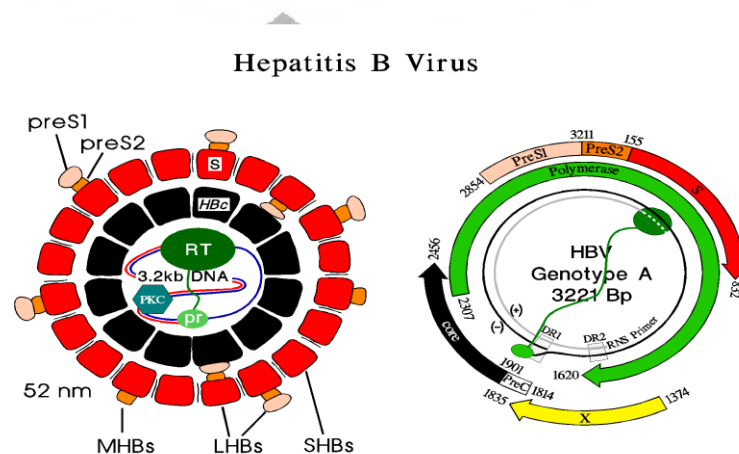
Hepatitis adalah penyakit yang terjadi akibat adanya peradangan pada hati (liver) yang disebabkan oleh infeksi atau toksin termasuk alkohol (Corwin, 2000). Penyebab hepatitis yaitu virus dan non virus (obat-obatan, obat tradisional seperti jamu-jamuan, alkohol dan narkoba). Infeksi yang disebabkan virus, bakteri, maupun parasit merupakan penyebab terbanyak hepatitis akut. Hepatitis akut (dapat terjadi pada infeksi VHA dan VHB) dapat menjadi kronis (dapat terjadi pada infeksi VHB dan VHC), dan dapat berkembang menjadi jaringan parut di hati disebut fibrosis, dan bila bertambah banyak jaringan parut pada hati akan menjadi sirosis. Virus yang paling banyak adalah VHB penyebab hepatitis B, diperkirakan 1 dari 3 orang di dunia pernah terinfeksi. Sekitar 350 juta orang hidup dengan virus mengendap pada tubuhnya dan berpotensi menularkan orang lain. Sekitar 78% penderita hepatitis menimpa penduduk Asia dan pulau-pulau di daerah Pasifik. Virus ini menyebabkan kematian sedikitnya 600.000 orang per tahun (Horn, 2005). Hepatitis B dapat berkembang menjadi penyakit hati kronis, termasuk hepatitis kronis persisten, hepatitis kronik aktif, sirosis dan

kanker hati primer. Risiko progresi menjadi hepatitis kronis sangat tinggi ketika infeksi terjadi sejak lahir (hingga 90%) dan selama masa kanak-kanak (30%). Semakin muda umur individu terkena infeksi VHB, maka semakin besar kemungkinan untuk menderita infeksi VHB menetap dan semakin besar untuk menjadi sirosis dan kanker hati (Kumalawati, 2015).

b. Struktur Virus Hepatitis B

Virus hepatitis B tergolong dalam genus *Orthohepadnavirus*, famili *Hepadnaviridae*. Seperti terlihat pada gambar 1, virus ini adalah suatu virus *deoxyribo nucleic acid* (DNA) berlapis ganda (*double shelled*) berbentuk sferis, berdiameter 42 nm, dengan bagian luar terdiri dari lipoprotein yang mengandung hepatitis B surface antigen (HBsAg), bagian dalam adalah nukleokapsid berdiameter 27 nm yang mengandung antigen *core* (HBcAg) dan didalamnya terdapat kode genetik HBV terdiri dari DNA untai ganda (*double stranded*) dengan panjang 3200 nukleotida. Virus hepatitis B memiliki genom DNA sirkuler sepanjang 3,2 kb yang mempunyai 4 gen dengan *open reading frames* (ORF) yang saling tumpang tindih. Gen-gen tersebut adalah gen P mengkode protein *polymerase*/DNA *polimerase*, gen S dan pre-S mengkode protein antigen *surface*/HBsAg, gen C dan pre-C mengkode antigen *core*/HBcAg dan antigen e/HbeAg, dan gen X mengkode protein X/HbxAg. Virus ini mempunyai 8 genotipe (A-H) yang menampakkan adanya diversitas geografik (Zuckerman, 2003; Louisirirothanakul, 2010).

Virus hepatitis B dapat ditemukan pada cairan tubuh pasien seperti darah dan produk darah, air liur, cairan serebrospinalis, cairan peritoneal, cairan pleura, cairan amnion, semen, cairan vagina dan cairan tubuh lainnya. Penularan virus hepatitis B dapat terjadi secara vertikal maupun horizontal. Transmisi horizontal adalah penularan dari satu individu ke



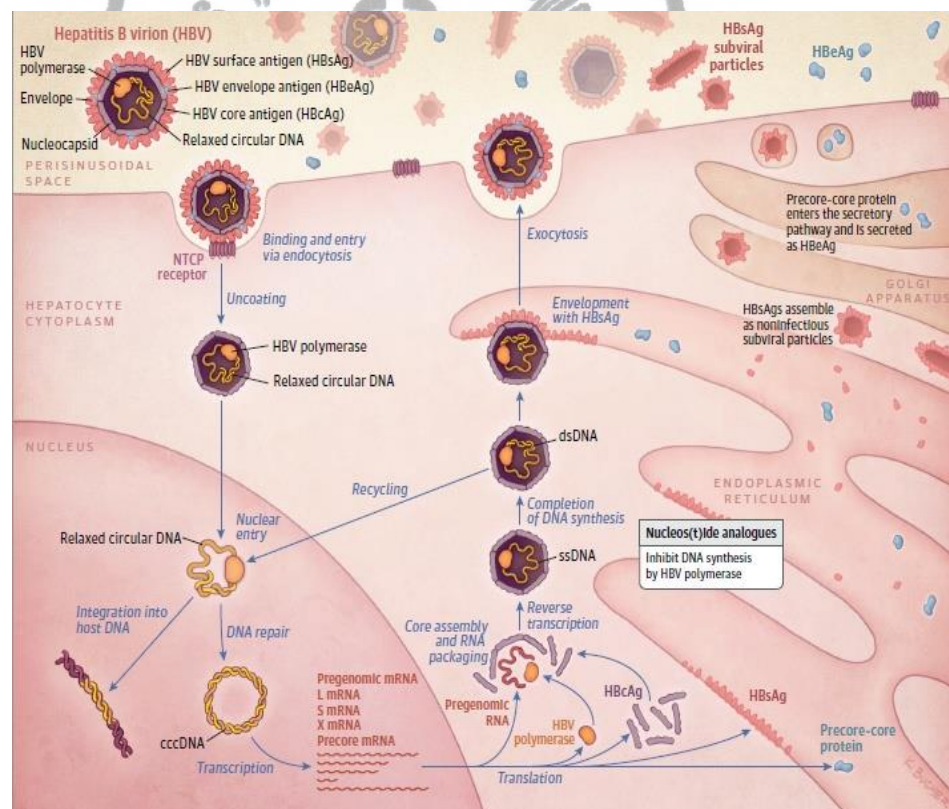
Gambar 1. Struktur virus Hepatitis B (Gerlich, 2003)

individu lainnya, seperti penularan melalui hubungan seksual tidak aman, penggunaan jarum suntik bekas pasien hepatitis B, transfusi darah terkontaminasi virus hepatitis B, pembuatan tato, penggunaan pisau cukur, sikat gigi, dan gunting kuku bekas penderita hepatitis B. Penularan secara vertikal adalah penularan yang terjadi pada masa perinatal dari ibu kepada anaknya yang baru lahir. Infeksi perinatal paling tinggi terjadi selama proses persalinan. Saat ini penularan HBV yang utama diduga berasal dari hubungan intim dan transmisi perinatal (Kemenkes, 2012).

c. Patogenesis

Replikasi virus hepatitis B terlihat pada gambar 2, virus masuk kedalam hepatosit dengan mekanisme endositosis. Pelepasan partikel *core* ke dalam sitoplasma, selanjutnya terjadi *genom uncoating*, genom VHB yang masih berbentuk *partially double stranded* masuk ke dalam nukleus. Di dalam nukleus, *partially double stranded* DNA akan mengalami proses DNA *repair* menjadi cccDNA. Terjadi transkripsi cccDNA menjadi pregenom *Ribo Nucleic Acid* (RNA) dan beberapa *messenger* RNA yang akan keluar dari nukleus. Translasi pregenom RNA dan *messenger* RNA akan menghasilkan HBcAg, HBeAg HBsAg dan enzim polimerase. Proses maturasi genom di dalam partikel *core* dengan bantuan enzim polimerase berupa proses transkripsi balik pregenom RNA. Proses ini dimulai dengan proses proming sistesis untai DNA (-) yang terjadi bersamaan dengan degradasi pregenom RNA, dan akhirnya sintesa untai DNA (+). Selanjutnya terjadi proses *coating* partikel *core* yang telah mengalami maturasi genom oleh protein HBsAg yang terjadi dalam retikulum endoplasma. Di samping itu juga terjadi sintesa partikel VHB lainnya yaitu partikel tubular dan sferik yang hanya mengandung *large hepatitis B surface* (LHBs), *medium hepatitis B surface* (MHBs) dan *large hepatitis B surface* (SHBs) yang tidak mengandung partikel *core*. Melalui apparatus golgi disekresi partikel-partikel VHB (Tang, 2018).

Kelainan sel hati pada infeksi VHB disebabkan oleh reaksi imun tubuh terhadap hepatosit yang terinfeksi VHB, untuk mengeliminasi HBV. Respon imun berhasil mengeliminasi sel hati yang terinfeksi HBV sehingga terjadi nekrosis dan muncul gejala klinis diikuti oleh kesembuhan pada hepatitis B akut, sedangkan sebagian respon imun pasien tidak berhasil menghancurkan sel hati yang terinfeksi dan VHB terus bereplikasi.



Gambar 2. Siklus replikasi virus Hepatitis B (Tang *et al.*, 2018)

Sedangkan pada *carrier* yang sehat, respon imun tersebut sama sekali tidak efektif sehingga tidak terjadi nekrosis sel hati yang terinfeksi dan virus tetap bereplikasi tanpa gejala klinis. Virus hepatitis B merangsang

respon imun tubuh, yang pertama kali adalah respon imun non spesifik sehingga terjadi peningkatan interferon (IFN) alfa. Interferon alfa mengaktivasi sel-sel *Natural Killer* (NK) dan NK-T dalam proses eliminasi, kemudian diperlukan respon imun spesifik yaitu dengan mengaktivasi sel limfosit T dan sel limfosit B. Limfosit *cluster of differentiation* (CD) 4 dan limfosit CD8 yang teraktivasi mengenali berbagai peptida VHB yang terletak pada permukaan hepatosit, dan reaksi imunologi pun terjadi. Aktivasi sel limfosit B akan mengakibatkan produksi antibodi antara lain anti-HBs, anti-HBc, anti-HBe. Fungsi anti-HBs adalah netralisasi partikel virus hepatitis B bebas dan mencegah masuknya virus ke dalam sel, dan dengan demikian anti-HBs akan mencegah penyebaran virus ke dalam sel (Greenwood, 2007; Sanityoso, 2009).

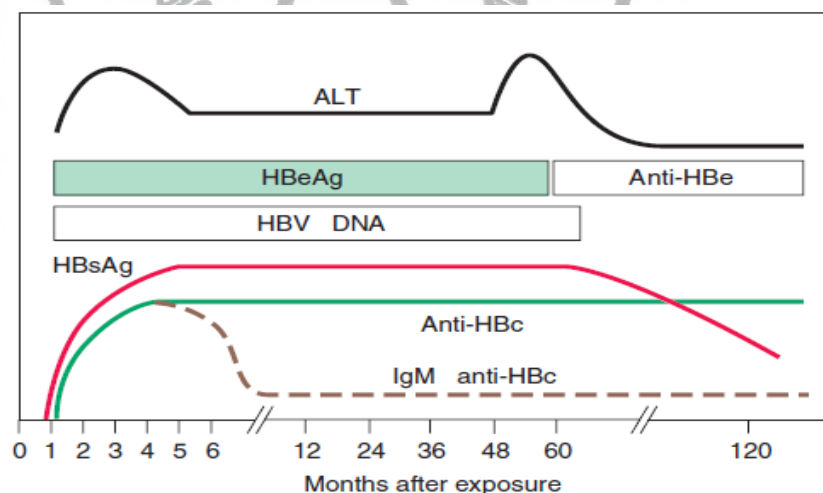
Reaksi imun yang terganggu (pelepasan sitokin, produksi antibodi) atau status imun yang relatif toleran dapat mengakibatkan terjadinya hepatitis kronik. Keadaan akhir penyakit hepatitis B adalah sirosis. Pasien dengan sirosis hati dan infeksi VHB cenderung untuk berkembang menjadi karsinoma hepatoseluler (Fan *et al.*, 2012).

d. Diagnosis

Infeksi hepatitis kronik bila didapatkan hasil HBsAg positif lebih dari enam bulan, karena pada hepatitis B akut, HBsAg positif paling lama 6 bulan. Faktor risiko terpenting untuk terjadinya infeksi VHB menahun

adalah umur penderita pada waktu terkena infeksi. Bila terjadi pada neonatus maka 90% mengalami infeksi kronik. Bila terjadi pada usia 1-5 tahun infeksi kronik sekitar 25-50% dan semakin dewasa peluang menjadi kronik akan semakin kecil.

Hasil pemeriksaan laboratorium dijumpai peningkatan kadar transaminase dan petanda serologi seperti HBsAg positif. Diagnosis infeksi kronik dapat dinilai dengan cara histopatologi, dengan menilai banyaknya partikel HBcAg dalam inti jaringan sel hati melalui pewarnaan imunohistokimia bisa menunjukkan tingkat keparahan infeksi (Hollinger *et al.*, 1991; Greenwood *et al.*, 2007)..



Gambar 3. Skema laboratorium hepatitis B kronis (Dienstag, 2008)

Terdapat 4 fase penting dalam perjalanan penyakit hepatitis B kronik, yaitu fase imunotolerans, fase imunoaktif atau fase *immune clearance*, fase *immune control*, dan fase imunoreaktif (Tang, 2018)

Pada masa anak-anak atau dewasa muda, sistem imun tubuh toleran terhadap VHB sehingga konsentrasi virus dalam darah dapat sedemikian tingginya, tetapi tidak terjadi peradangan hati yang berarti.

Fase imunotolerans, titer HBsAg sangat tinggi, HBeAg positif, anti-HBe negatif, titer HBV DNA tinggi dan SGPT relatif normal. Fase ini, sangat jarang terjadi serokonversi HBeAg secara spontan. Sekitar 30% individu dengan persistensi VHB akibat terjadinya replikasi VHB yang berkepanjangan, terjadi proses nekroinflamasi yang tampak dari kenaikan konsentrasi SGPT. Respon imun terhadap partikel-partikel virus hepatitis B sehingga tidak ada sitolisis sel-sel hati yang terinfeksi dan tidak ada gejala klinik. Fase imunotoleransi ini bisa berlangsung sangat lama pada penderita yang terkena infeksi hepatitis B pada masa perinatal karena belum masaknya sistem kekebalan secara keseluruhan. Fase infeksi hepatitis B yang terjadi pada orang dewasa biasanya pendek karena sistem imun sudah masak. Fase imunotoleransi ini pada hepatitis akut terjadi pada masa inkubasi (Villeneuve. 2005). Fase imunotoleransi ini tidak ada keluhan, tes fungsi hati normal, dan yang ada kelainan adalah HBsAg +, HBeAg +, dan anti HBe -, kadar HBV DNA sangat tinggi, lebih dari 10^5 copy/ml (10^9 - 10^{10} copy/ml) (Schalm, 2009)

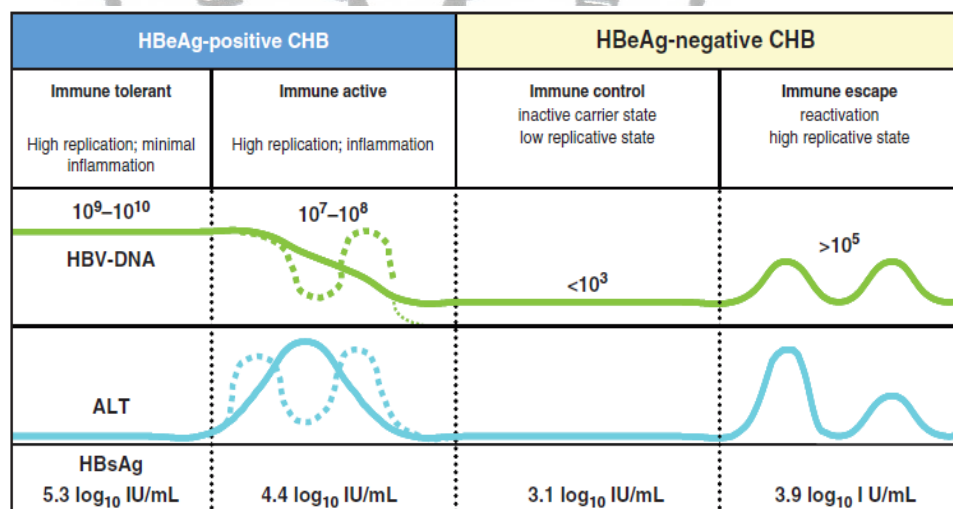
Fase *immune clearance*, viremia berlanjut dan HBeAg positif disertai peningkatan inflamasi nekrosis hepatosit. Titer HBV DNA dapat dideteksi pada kadar $10^5 - 10^7$ copy/ml. Proses hepatitis nekroinflamasi dapat sedemikian kuat hingga terjadi bersihan hepatosit yang terinfeksi,

HBeAg menghilang dan terbentuk anti-HBe. Fenomena ini disebut “HBe antigen/antibody seroconversion”. Setelah serokonversi, inflamasi mereda disertai perubahan histologis dari hepatitis aktif menjadi normal, atau sirosis aktif menjadi tidak aktif. Pada fase *imunoclearance* ini juga sering terjadi gejala-gejala yang mirip hepatitis akut. Pada sebagian pasien gejala klinik yang lebih berat justru terjadi pada saat terjadi *flare*, sebelum HBeAg menjadi negatif dan anti HBe menjadi positif. Pada akhir dari fase *imunoclearance* HBsAg masih tetap positif, HBV DNA ada dalam kadar yang sangat rendah (kurang dari 10^2 copy/ml), HBeAg -, Anti HBe +, dan setelah terjadi hal itu pasien masuk dalam fase inaktif. Pada umumnya sangat sulit membedakan antara pasien yang ada dalam fase imunitolerans dengan fase inaktif tanpa pemeriksaan HBV DNA. Dengan pemeriksaan HBV DNA, fase imunitoleransi ditandai dengan masih tingginya kadar HBV DNA, sedang fase inaktif ditandai dengan HBV DNA yang negatif atau dalam kadar yang rendah (Thomas, 2007; Schalm, 2009).

Fase ketiga adalah fase kontrol imun (pembawa HBsAg tidak aktif), melanjutkan serokonversi HBeAg/anti-HBe, terus memproduksi HBsAg sebab sekuens integrasi DNA virus di dalam DNA sel pejamu, tetapi replikasi VHB dikendalikan oleh respon imunitas selular pada kadar $<10^5$ copy/ml. Pada hati mungkin histologis normal, hepatitis minimal atau sirosis tidak aktif, dan biokimia darah mungkin normal. Walaupun

HBeAg negatif dan HBV-DNA kadar rendah, cairan tubuh pasien tetap dianggap infeksius. (Thomas, 2007; Schalm, 2009)

Fase keempat atau fase imunoreaktif atau *immune escape*, viremia dan hepatitis tanpa HBeAg mungkin menyusul, mencerminkan munculnya (*escape*) strain virus yang HBe-negatif (*pre-core* atau *core promoter mutant*) dari kontrol imun. Kadar SGPT ditemukan meningkat dan HBV-DNA dapat dideteksi pada kadar $>10^5$ copy/ml, tetapi HBeAg tetap negatif. Hepatitis yang terus berlangsung dapat menuju sirosis. Fase kedua dan keempat penyakit ini, ketika kadar viremia $>10^5$ copy/ml, hepatitis dapat menyebabkan fibrosis yang progresif (Thomas, 2007).



Gambar 4. Perjalanan Penyakit Infeksi Hepatitis B kronik (Ghany *et al.*, 2018)

Gambaran histologis pada infeksi hepatitis B kronik :

- Fase imunotolerans didapatkan inflamasi minimal dan fibrosis
- Fase imunoaktif didapatkan inflamasi sedang-berat atau fibrosis
- Fase imunokontrol didapatkan nekroinflamasi minimal dengan fibrosis yang bervariasi

- Fase reaktivasi didapatkan inflamasi sedang-berat atau fibrosis (Terrault, 2015)

Diagnosis infeksi hepatitis B kronik didasarkan pada pemeriksaan serologi, petanda virologi, biokimiawi dan histologi (Suharjo, 2006).

Sirosis hepatis merupakan penyakit hati menahun yang difus yang ditandai adanya pembentukan jaringan ikat disertai nodul, yang didahului proses peradangan nekrosis sel hati yang luas. Perubahan arsitektur hati akan menyebabkan perubahan sirkulasi mikro dan makro menjadi tidak teratur akibat penambahan jaringan ikat dan nodul tersebut. Sirosis hati merupakan penyebab kematian ke 9 di Amerika Serikat. Keseluruhan insidensi sirosis di Amerika diperkirakan 360 per 100.000 penduduk, dimana 60% kasus adalah laki-laki (Smeltzer & Bare, 2001; Ramon B, 2008). Di Indonesia, secara keseluruhan rata-rata prevalensi sirosis adalah 3,5% dari seluruh pasien yang dirawat di bangsal penyakit dalam, atau rata-rata 47,4% dari seluruh pasien penyakit hati yang dirawat (Sulaiman, 2007). Etiologi sirosis hepatis sebagian besar disebabkan alkohol. Penyebab lain hepatitis virus kronik, sirosis kriptogenik, kelainan genetik, hepatitis autoimun.

Sirosis hepatis dapat diklasifikasikan dalam beberapa kelompok :

Sirosis hepatis menurut Sherlock berdasarkan morfologi di bagi atas 3 jenis :

1. Mikronoduler : septa parenkim hati mengandung nodul halus dan kecil sampai 3 mm

2. Makronodular : ketebalan septa bervariasi, nodul bervariasi
3. Campuran

Secara fungsional sirosis hepatitis terbagi atas :

1. Sirosis hepatitis kompensata : pada keadaan ini belum terlihat gejala-gejala yang nyata, biasa ditemukan pada saat pemeriksaan skrining.
2. Sirosis hepatitis dekompensata : gejala-gejala sudah jelas seperti munculnya ikterik, ascites atau edema.

Klasifikasi sirosis hepatitis menurut Child-Pugh :

Tabel 2. Klasifikasi sirosis hepatitis menurut Child-Pugh

Skor	1	2	3
Bilirubin (mg%)	<2	2 - 3	>3
Albumin (mg%)	>3,5	2,8 - 3,5	<2,8
PT (%)	>70	40 - 70	<40
Asites	-	Min – sedang (+) – (++)	Banyak (+++)
Ensefalopati hepatikum	Tidak ada	Std 1 dan 2	Std 3 dan 4

Ket : *Class A total point 5 – 6; Class B total point 7 – 9; Class C total point 10 – 15*

Pemeriksaan diagnostik sirosis hepatitis berdasarkan :

1. Biopsi : mendeteksi adanya infiltrat lemak, ataupun fibrosis
2. Fibroscan
3. Esofagoskopi
4. Portografi transhepatik perkutaneus
5. Pemeriksaan laboratorium : bilirubin, enzim transaminase hati, alkaline fosfatase, albumin, globulin, fibrinogen, prothrombin time, BUN.

e. Komplikasi

Sebanyak 20% dari pasien infeksi HBV disertai gangguan ekstrahepatik seperti gangguan kulit, poliartralgia, artritis, glomerulonefritis polimiositis, neuropati, vaskulitis dan miokarditis. Protein dan asam nukleat HBV ditemukan di jaringan non hepatic seperti pada jaringan limpa, ginjal, kolon, jantung dan paru-paru (Rong, 2007; Baig, 2008).

Penelitian Rong (2007) menyatakan bahwa infeksi VHB yang menyebabkan miokarditis pada jaringan endotelial dimediasi melalui *endothelial progenitor cell* (EPC). Beberapa manifestasi ekstrahepatik dari infeksi VHB adalah vaskulitis, nefritis dan arthritis yang disebabkan deposit dari kompleks imun. Infeksi hepatitis B kronik dapat berlanjut menjadi sirosis dan karsinoma hepatoseluler (Rong, 2007; Baig, 2008).

Apoptosis hepatosit disebabkan infeksi virus pada hati akan mengakibatkan aktivasi dari *hepatic stellata cells* yang akan membentuk myofibroblast dengan bantuan *transforming growth factor beta 1* (TGF β 1), *platelat-derived growth factor* (PDGF) dan *endothelial growth factor* (EGF). Fragmen apoptosis itu juga akan mempengaruhi *Kupffer cells* untuk mengeluarkan *reactive oxygen species* (ROS) dan *nitric oxide* (NO), di mana ROS itu akan kembali menyebabkan apoptosis dari hepatosit. *Kupffer cells* juga akan mengeluarkan sitokin dan kemokin yang juga berperan pada pembentukan *myofibroblast* (Czasa, 2014).

Fibrosis hati merupakan hasil dari respon penyembuhan luka pada hepar setelah mengalami cedera berulang atau kronik, di mana sel parenkim akan beregenerasi dan mengganti sel nekrotik atau mengalami apoptosis. Jika cedera hepar berlanjut terus, kemudian akhirnya regenerasi hati gagal maka hepatosit diganti dengan banyaknya ECM meliputi kolagen fibrilar (Pinzani, 1999). *Hepatic stellate cells* berproliferasi dan mengalami aktivasi sehingga mensekresi sejumlah besar protein *extracellular matrix* (ECM) (Bataller, 2005). Sirosis merupakan kelanjutan fibrosis hati, dan etiologi yang paling sering adalah infeksi VHB dan VHC (Mendez, 2004; Rong, 2007). Secara fungsional sirosis terbagi atas 1) sirosis hati kompensata, gejala klinis belum nyata terlihat, 2) sirosis hati dekompensata, gejala-gejala sudah jelas, misalnya ascites, edema dan ikterus (Sutadi, 2003; Nurdjanah, 2006).

Gangguan jantung pada sirosis hati telah dilaporkan pertama kali pada abad ke-20, dengan ditemukan perubahan *cardiac output*. Kardiomiopati sirosis dianggap sebagai perubahan fungsional jantung pada pasien sirosis yang tidak memiliki riwayat penyakit jantung sebelumnya. Karena bersifat asimtomatik, hal ini mungkin yang menyebabkan penelitian terbatas. Kriteria untuk sirosis kardiomiopati itu sendiri meliputi disfungsi sistolik dan diastolik, gambaran elektrofisiologis abnormal, perubahan struktur jantung dan peningkatan biomarker jantung (Josefsson, 2014). *Heart failure* sebagai efek lanjut

kardiomiopati sirosis ditemukan separuh pada pasien yang menjalani transplantasi hepar, di mana 21% meninggal oleh karena gangguan jantung tersebut (Mocarzel, 2017).

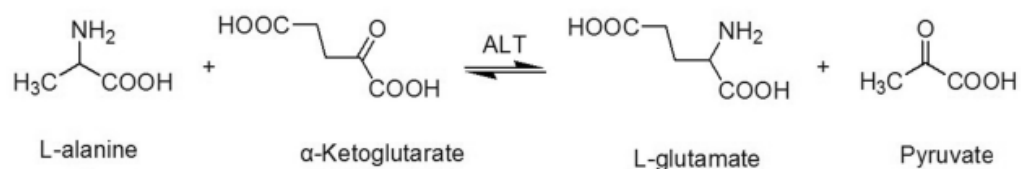
Sirosis merupakan tahap lanjut fibrosis pada hati di mana terjadi peningkatan jaringan parut kolagen yang disertai perubahan mikrostruktur vaskularisasi hati dan pembentukan nodul. Perubahan vaskularisasi hati ini akan menyebabkan aliran darah melalui sinusoid terhambat sehingga terjadi pintas aliran darah portal (sirkulasi kolateral). Hati yang mengalami sirosis akan terjadi ketidakseimbangan produksi mediator vasokonstriktor dan vasodilator, di mana terjadi penurunan NO yang bersifat vasodilator dan peningkatan produksi endothelin-1 yang bersifat vasokonstriktor. Kemudian pada sirkulasi sistemik terjadi perubahan hemodinamik yaitu vasodilatasi arteriol splangnik akibat produksi berlebih NO menyebabkan menurunnya resistensi vaskular sistemik, volume arteri yang tidak maksimal disertai hipovolemia relatif sehingga tekanan arteri rendah, lalu terjadi aktivasi vasokonstriktor pada sistim saraf simpatis dan sistim renin-angiotensin-aldosteron, disertai retensi cairan dan garam. Hal-hal ini kemudian akan menyebabkan peningkatan *cardiac output* dan laju denyut jantung. Sistem RAA akan memicu produksi angiotensin II yang akan terikat pada reseptor angiotensin-1 di miosit jantung sehingga terjadi proses intraseluler yang pada akhirnya menyebabkan hipertrofi miosit jantung. Peningkatan natrium pada miosit jantung akan merangsang sitosol miosit dan

menyebabkan terjadinya hipertrofi miosit. Di samping itu natrium akan memperkuat efek fibrogenik aldosteron, meningkatkan mitosis fibroblas, dan merangsang produksi sitokin intrakardiak. Proses ini akan merangsang keluarnya endotelin-1 yang bersifat meningkatkan proliferasi miokard yang selanjutnya bisa menyebabkan bertambahnya ketebalan dinding otot jantung. (Opie, 2005; Cumcke, 2008; Mocarzel, 2017).

2. Serum Glutamate Pyruvate Transaminase (SGPT)

a. Defenisi

Serum glutamate pyruvate transaminase (SGPT)/alanine aminotransferase (ALT) adalah suatu enzim yang terutama terdapat pada sitosol hepar. Terdiri dari 496 asam amino, yang diatur oleh gen SGPT pada kromosom 8. SGPT akan mengkatalisis gugus amino dari L-alanin dan α -ketoglutarate membentuk L-glutamate dan pyruvate dengan koenzim *pyridoxal-5;- phosphate* (Gambar 5). Enzim tersebut akan berperan pada proses glukoneogenesis dan memfasilitasi sintesis glukosa dari bahan non karbohidrat (Tietz, 2008; Liu *et al.*, 2014).



Gambar 5. Reaksi katalisis SGPT (Liu *et al.*, 2014)

Terutama didapatkan pada hepar, dan kadar yang lebih rendah didapatkan pada ginjal, jantung dan otot skelet. Waktu paruh SGPT adalah 47 jam. Aktivitas SGPT pada sel hepar 3000 kali lebih tinggi ditemukan dibandingkan di serum (Kim et al, 2008; Bishop, 2010; Kaplan dan Pesce, 2010; Williamson dan Snyder, 2011; Pagana, 2014; Tietz, 2015).

Enzim SGPT pada keadaan normal dilepaskan ke dalam sirkulasi karena proses kematian sel hepatosit seimbang dengan proses *clearance* sehingga kadar SGPT tetap terjaga pada rentang normal. Infeksi virus hepatitis dianggap penyebab sekunder dari peningkatan SGPT pada populasi di dunia. Aktivitas SGPT merupakan suatu indikator dari cedera hepar pada pasien hepatitis virus akut dan kronik (Liu, 2014).

b. Patogenesis

SGPT dianggap lebih spesifik untuk kerusakan hepar karena SGPT terutama terdapat pada sitosol hepar dan kadarnya di tempat lain lebih rendah. Enzim SGPT dalam darah akan dikatabolisasi oleh hepar. Kerusakan jaringan seperti pada infeksi virus pada hepar akan menyebabkan peningkatan permeabilitas membran sel dan memungkinkan keluarnya enzim pada sitoplasma. Keadaan nekrosis juga akan mempengaruhi membran mitokondria sehingga akan menyebabkan keluarnya enzim dari mitokondria dan sitoplasma sel hepar, dan akan terdeteksi dalam darah. (Tietz, 2008). Kadarnya meningkat pada hepatitis, nekrosis hepatitis, iskemi hepatis, sirosis, kolestasis, tumor hepar

dan pankreatitis. Kadar SGPT menurun pada azotemia (Kim *et al*, 2008; Bishop, 2010; Kaplan dan Pesce, 2010; Williamson dan Snyder, 2011; Pagana, 2014).

Peningkatan SGPT pada infeksi VHB oleh karena respon imun (fase akut) dan selanjutnya oleh karena klirens VHB yang inefektif (fase kronik). Aktivitas SGPT dipakai sebagai referensi indikator dalam pemilihan terapi dan evaluasi prognosis pada pasien yang terinfeksi VHB (Lok *et al.*, 2007; Dienstag, 2008; Liaw dan Chu, 2009). Namun kontroversi tetap ada seperti pada penelitian Lai *et al* (2007) yang melaporkan 37% pasien terinfeksi VHB dengan fibrosis dan inflamasi memiliki kadar SGPT normal. Pada hepatitis B kronik kadar SGPT dapat ditemukan meningkat pada fase imunoaktif dan fase reaktivasi (Schalm, 2006; Terreult, 2015).

c. Metode Pemeriksaan

Pemeriksaan kadar SGPT menggunakan laktat dehidrogenase sebagai indikator yang akan mengkatalisa perubahan piruvat menjadi laktat dengan disertai oksidasi *Nicotinamide adenine dinucleotide hydride* (NADH) menjadi *Nicotinamide adenine dinucleotide* (NAD) yang akan menyebabkan perubahan absorbans, dengan penurunan absorbansi proporsional dengan aktivitas SGPT (Bayer, 2006; Bishop *et al*, 2010). Metode *International Federation of Clinical Chemistry and Laboratory Medicine* (IFCC) merekomendasikan penambahan *pyridoxal* fosfat ke dalam reagen pemeriksaan SGPT sebagai kofaktor enzim

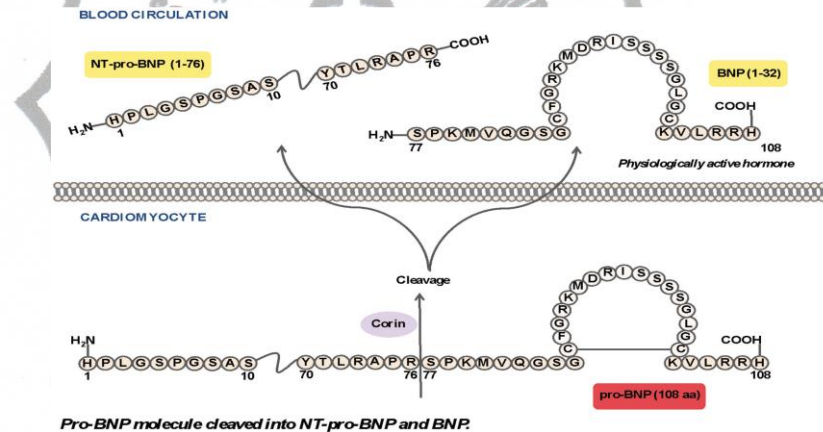
SGPT. Pada kebanyakan pemeriksaan SGPT dan SGOT, serum pasien dianggap mengandung pyridoxal fosfat yang cukup (McPherson dan Pincus, 2011). Sekarang ini, sebagian besar laboratorium di Australia dan Asia menggunakan metode IFCC yang dimodifikasi, yaitu tanpa penambahan pyridoxal fosfat (Botros dan Sikaris, 2013). Nilai referensi yang digunakan sebagai acuan pada pemeriksaan SGPT dengan pengukuran spektrofotometri adalah 10 U/L sampai dengan 49 U/L. Pemeriksaan ini dapat mengalami interferensi oleh karena hemolisis > 5,0 g/L yang dapat meningkatkan kadar SGPT 5 kali lipat dari normal karena kandungan SGPT di dalam sel darah merah sekitar 5 kali kadar plasma, demikian juga interferensi dari kadar bilirubin yang tinggi lebih dari 30 mg/dL, dan lipemik lebih dari 650 mg/dL) (Anonim, 2007; Anonim, 2012).

3. *N-terminal-pro-B-type natriuretic peptide* (NT-proBNP)

a. Definisi

Brain-type natriuretic peptide atau *B-type natriuretic peptide* ditemukan pertama kali pada tahun 1988 dari isolat otak babi, walaupun sebenarnya hormon ini berasal dari jantung. Terdiri dari 4 (empat) jenis *natriuretic peptide* (NP) yaitu BNP, *atrial natriuretic peptide* (ANP), *C-type natriuretic peptide* (CNP), dan urodilatin. Sintesis utama BNP oleh miokardium atrium dan ventrikel terutama ventrikel kiri dalam bentuk pro BNP yang dikode oleh gen BNP dan berlokasi pada lengan pendek

kromosom 1. Pro BNP yang terdiri dari 108 asam amino akan mengalami pemecahan secara enzimatik oleh furin protease menjadi bentuk BNP aktif dengan 32 asam amino atau disebut juga asam amino 77-108 dan NT-pro BNP dengan 76 asam amino (1-76) yang merupakan bentuk tidak aktif (Weber dan Hamm, 2006). Peptida ini memiliki 3 reseptor *natriuretic peptide receptor* (NPR) yaitu NPR-A, NPR-B, dan NPR-C (Levin *et al.*, 1998).



Gambar 6. Struktur kimia *natriuretic peptide* (Andreadis, 2015)

Dalam sirkulasi sistemik BNP memiliki peran memediasi berbagai macam efek biologi melalui interaksi dengan NPR-A menghasilkan *cyclic-guanosine monophosphate* (cGMP) intraselular. Efek fisiologis dari BNP antara lain natriuresis/diuresis, vasodilatasi perifer dan menghambat sistem renin-angiotensin-aldosteron (RAA) dan sistem saraf simpatis. Kliren BNP oleh NPR-C melalui mekanisme endositosis dan secara enzimatik mengalami degradasi oleh lisosom, sementara NT-proBNP terutama melalui ekskresi ginjal. Afinitas NPR-C terhadap BNP

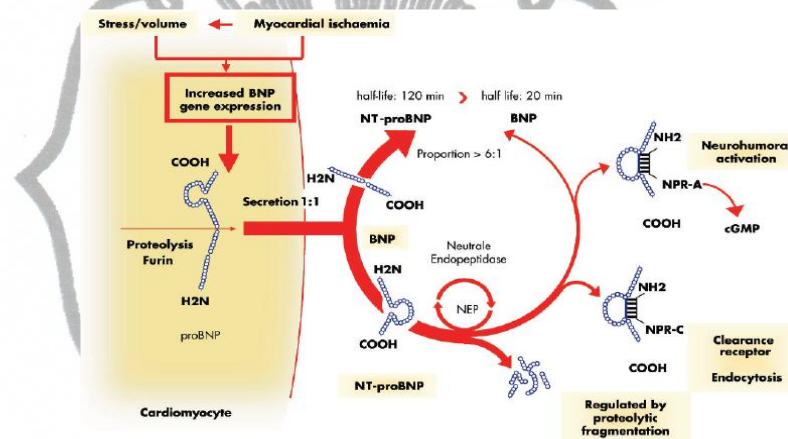
sangat rendah sehingga waktu paruh plasma BNP menjadi lebih lama dibandingkan ANP. Waktu paruh BNP 18-22 menit sedangkan NT-proBNP memiliki waktu paruh lebih lama yaitu 60-120 menit. Hal ini menerangkan bahwa nilai kadar NT-proBNP lebih kurang 6 (enam) kali lebih tinggi dibandingkan BNP walaupun kedua molekul tersebut dirilis dalam jumlah yang sama (Weber dan Hamm, 2006).

Konsentrasi BNP dan NT-proBNP dipengaruhi oleh beberapa faktor yaitu umur dan jenis kelamin berdasarkan beberapa penelitian. Di mana konsentrasi keduanya lebih tinggi pada jenis kelamin perempuan dan pada usia yang lebih tua (Weber dan Hamm, 2006). Sebuah penelitian kohort prospektif observasional pada kelompok pasien dengan penyakit kardiovaskular berusia rata-rata 73 tahun, didapatkan hasil bahwa sejalan dengan waktu terdapat perubahan kadar NT-proBNP yang mencerminkan suatu perubahan dinamis pada pasien-pasien kardiovaskular sesuai dengan perubahan kadar NT-proBNP (deFilippi *et al.*, 2010).

b. Patogenesis

Faktor yang berperan terhadap sekresi BNP yaitu faktor mekanik seperti *cardiac wall stretching* dan faktor neurohormonal. Regangan dinding otot jantung menyebabkan rangsangan mekanik karena adanya peningkatan volume intravaskur dan tekanan pengisian jantung yang meningkat. Neurohormonal yang berperan pada sekresi BNP yaitu angiotensin II, endotelin dan norepinefrin, akan meningkatkan sekresi NP

dengan berikatan pada reseptornya di miosit. Ekspresi gen BNP akan meningkat sangat cepat pada keadaan patologis sehingga BNP secara terus menerus disintesis dan disekresikan tanpa disimpan. Aktivasi NP dipengaruhi oleh *neutral endopeptidase* (NEP) melalui proses pemecahan ikatan disulfida pada cincin NP yang terdapat pada jantung, endotel serta sel tubulus ginjal (Tang, 2007).



Gambar 7. Skema sintesis dan pelepasan BNP dan NT-proBNP serta interaksinya dengan reseptor (Weber dan Hamm, 2006)

Efek fisiologis BNP sebagai vasodilator dan memiliki efek hemodinamik yang bekerja langsung pada tubulus ginjal yaitu efek natriuresis dan diuresis karena adanya hambatan reabsorpsi natrium. Efek pada glomerulus ginjal dapat menyebabkan dilatasi arteriol aferen dan konstiksi arteriol eferen sehingga tekanan glomerulus meningkat yang mengakibatkan peningkatan laju filtrasi glomerulus (LFG). Hambatan pada sistem RAA ginjal dan efek pada adrenal mengakibatkan penurunan aldosteron. BNP pada otak akan menurunkan aktifitas simpatik dan tonus vagal (Levin *et al.*, 1998; Hall, 2005).

Beberapa penelitian mengatakan bahwa peningkatan kadar NT-proBNP bukan hanya terbatas pada kondisi payah jantung saja namun beberapa kondisi seperti stroke, *cor pulmonale*, hepatitis C, penyakit ginjal, dan perdarahan subaraknoid juga dapat meningkatkan kadar NT-proBNP (Buckley *et al.*, 1992; Tomida *et al.*, 1998; Bando *et al.*, 1999; Kruger *et al.*, 2004; Che *et al.*, 2012).

Mekanisme peningkatan kadar NT-proBNP dimulai saat adanya peningkatan aktivitas simpatis yang kemudian diikuti oleh aktivasi sistim RAA dan *endothelial signal pathway*, akumulasi ion Ca^{2+} , pengeluaran sitokin pro inflamasi, stress oksidatif dan stress mekanik, yang akhirnya terjadi peningkatan katekolamin. Peningkatan kadar katekolamin ini akan menyebabkan efek toksis pada miokardium sehingga terjadi *contractile dysfunction*, nekrosis miosit dan apoptosis. Faktor-faktor ini pada akhirnya akan menyebabkan hipertrofi pada miokardium dan selanjutnya akan menginisiasi sintesis NP di miokardium ventrikel dan otak (Tomida *et al.*, 1998; Iltumur *et al.*, 2006).

The U.S. Food and Drug Administration (FDA) merekomendasikan *cut off* kadar NT-proBNP pada orang normal berdasarkan usia yaitu untuk usia <75 tahun adalah 125 pg/ml, usia > 75 tahun 450 pg/ml (Tietz, 2015). *The National Institute for Health and Care Excellence* (NICE) pada tahun 2014 merekomendasikan ambang batas kadar NT-proBNP pada *acute heart failure* : < 300 ng/L, dan menyarankan pemeriksaan *echocardiography* dalam 48 jam. *The 2012 European Society of*

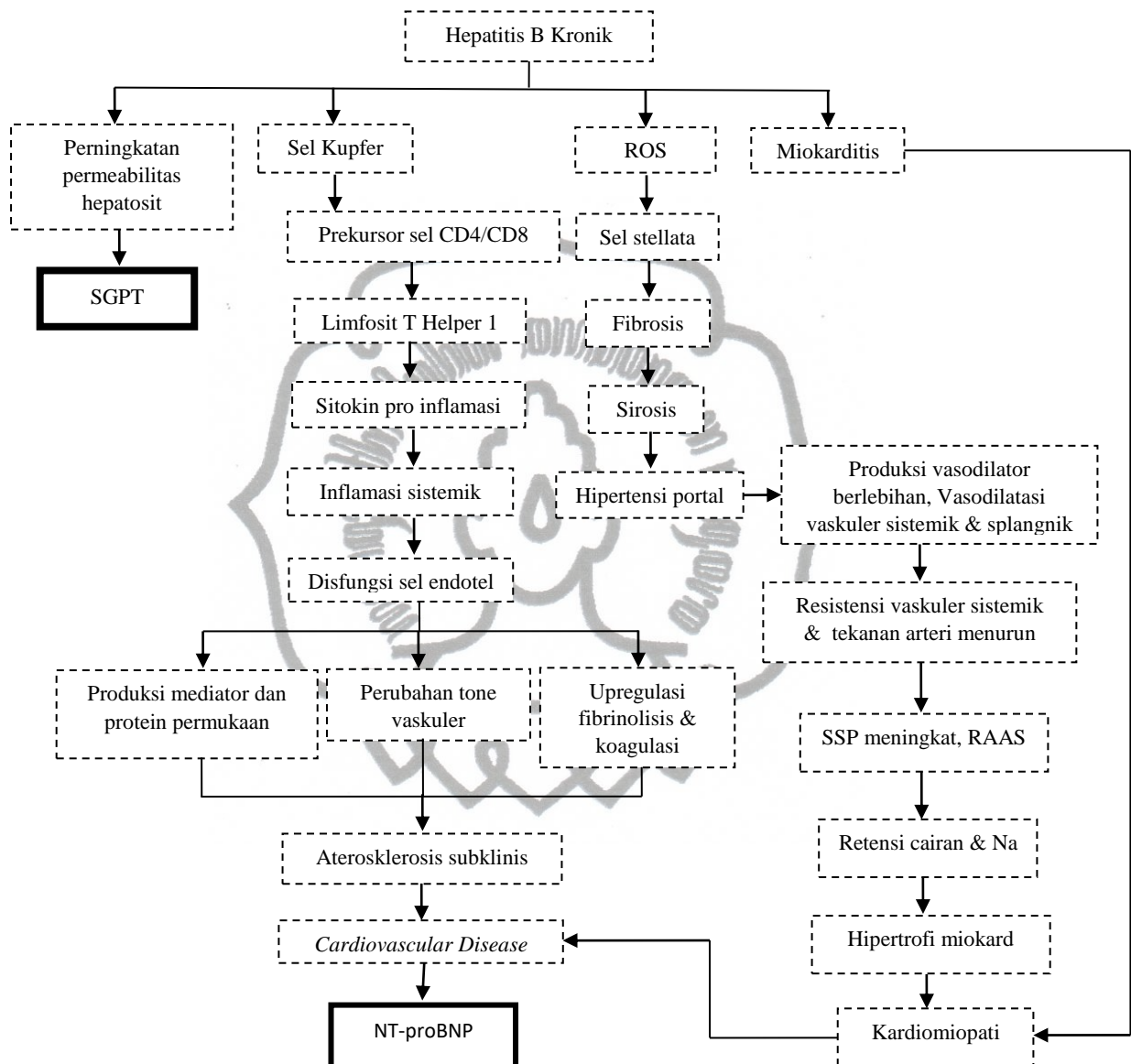
Cardiology merekomendasikan kadar NT-proBNP berdasarkan gejala klinis dengan *acute/worsening symptom* dan *nonacute symptom* untuk *rule out* <300 pg/ml dan <125 pg/ml (McCullough, 2018).

c. Metode Pemeriksaan

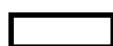
Pengukuran kadar BNP maupun NT-proBNP dapat dilakukan dengan alat otomatis dengan berbagai metode seperti metode *electro-chemiluminescence immunoassay* (ECLIA) dan metode *enzyme-linked immunoassay* (ELISA) (Weber dan Hamm, 2006; Janda *et al.*, 2010).

Beberapa penelitian telah dilakukan untuk melihat hubungan NT proBNP pada hepatitis kronik, khususnya dalam mendeteksi dini kardiomiopati sirosis (Mao, 2013; Cavasi, 2014). Infeksi VHB dapat berkembang menjadi inflamasi sistemik yang dapat menyebabkan disfungsi endotel vaskuler. Hal ini akan menyebabkan perubahan *vascular tone*, produksi mediator serta protein permukaan, upregulasi fibrinolisis serta koagulasi, dan kelanjutannya bisa menjadi awal terjadinya aterosklerosis yang merupakan risiko *cardiovascular disease* (CVD). Penelitian yang dilakukan Wang *et al.* (2011) menyatakan adanya peningkatan kadar NT-proBNP pada pasien yang terinfeksi VHB dan VHC dibanding kontrol. Barciela *et al.* (2016) menemukan adanya peningkatan risiko penyakit kardiovaskuler melalui pemeriksaan *intima-media thickness* pada pasien hepatitis B kronis.

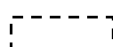
B. Kerangka Pikir



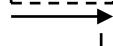
Keterangan :



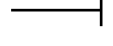
: Lingkup penelitian



: Bukan lingkup penelitian



: Mempengaruhi proses selanjutnya



: Menghambat proses selanjutnya

C. Hipotesis Penelitian

Terdapat korelasi NT-proBNP dengan SGPT pada pasien hepatitis B kronik dengan sirosis hepatis.

